

新冠肺炎疫苗的回顧與前瞻

邱南昌

馬偕兒童醫院 小兒科

針對新冠肺炎疫情，為了縮短新疫苗研發的時間，採用了緊急授權方式，讓符合安全要求且有足夠功效的疫苗能夠儘早提供民眾使用。接種初期疫苗數量不足，必須合理合情依照接種者身份安排順序。新冠肺炎疫苗採用了新技術製成的疫苗，特別在安全性監測方面，增加了主動監測的方式。因病毒不斷變異，疫苗的接種方式、種類和功效經檢討後，也滾動式調整。再來的接種建議仍會有所變動。(感控雜誌 2023:33:360-367)

關鍵詞：新冠肺炎、疫苗、監測

前 言

COVID-19 疫情爆發後，既然當時沒有好的抗病毒藥物可以使用，或即使發展出來抗病毒藥物，針對大規模的流行，治療病人對控制疫情仍然成效有限，預防接種會是廣泛壓制流行最可能的有效方法，所以各種疫苗的研發就如火如荼展開。新研發的疫苗若通過使用規範能夠使用，在大規模施打時會遭遇很多困難和疑慮，安全性的監測非常重要，而新疫苗要施打多少劑次，要如何因應疫情變化調

整疫苗內容，未來如何接種疫苗，這些都是重要的事項，以下簡略討論。

COVID-19 疫苗的研發

面對新的傳染病病原體，研發的疫苗種類繁多，包括全病毒的活性減毒疫苗、去活性病毒疫苗，以及蛋白質次單位疫苗、類病毒顆粒 (virus-like particle)，和使用新技術的 DNA 疫苗、mRNA 疫苗、病毒載體疫苗等等 [1]。以 2020 年 9 月為例，當時全球已有三百多種疫苗研發中，其

民國 112 年 9 月 5 日受理
民國 112 年 11 月 7 日接受刊載

通訊作者：邱南昌
通訊地址：台北市中山區中山北路二段 92 號
通訊電話：02-25433535

DOI: 10.6526/ICJ.202312_33(6).0003

中 33 種疫苗進入臨床試驗，預計在 34 個國家、470 單位、280,000 人參與 [2]。然而最後研發成功且在台灣真正使用的 COVID-19 疫苗，就是腺病毒載體的牛津 /AstraZeneca 疫苗、mRNA 的莫德納疫苗和 BNT/輝瑞疫苗、以及蛋白質次單位的高端疫苗和 Novavax 疫苗。不同種類的疫苗需要不同的冷運冷藏條件配合，mRNA 疫苗需要長期儲存在攝氏零下負 20 度或負 70 度，為此也特別建置了區域儲存中心。病毒載體疫苗和蛋白質次單位疫苗則只需在攝氏 2 至 8 度儲存，就冷運冷藏而言，較為方便，所以世界衛生組織 (WHO) 開始是希望能多推廣此類疫苗。

疫苗的研發是相當耗錢、耗時，新疫苗要上市前需經過動物試驗，以及人體第一、二、三期試驗，上市後成效和副作用的追蹤則是第四期人體試驗。在上市前常需十幾年的研發，有些疫苗像登革熱疫苗甚至歷經六十多年才在部分國家准許上市使用。面對全球大規模的流行爆發，如果仍用過去的方式研發疫苗，必定會緩不濟急，不得不採用「緊急授權」的方式，來加速疫苗可以實際使用於控制流行。緊急使用授權的機制，是以跳過、簡化、平行三種方式，跳過一些步驟，讓疫苗臨床試驗、製造疫苗與疫苗核可的程序平行進行，縮短疫苗上市的時程，但安全性的考量仍都必須遵守 [3]。既然是緊急授權，就需在核准期限到期前，提供使用

後的資料，才能申請到不受期限限制的全面通過而繼續使用。目前有些 COVID-19 疫苗因已無市場行情，不會再申請。

COVID-19 疫苗的施打

當疫情開始，但疫苗供應量有限時，就必須考慮施打先後次序。因工作業務而增加感染風險的人，或是為了維護社會正常運作的人，不讓他們優先有抵抗力，怎麼能讓他們安心工作。高風險的人因得到感染後病情較容易惡化，且容易得到感染，特別需要保護。此外高傳播族群，因容易傳染給其他人，且傳得多可能增加病毒突變，也應盡早預防。所以根據上述原則，並計算疫苗進貨量和各對象的人數，訂定了 COVID-19 疫苗接種對象順序，並逐步開放接種。依序為：醫事人員、中央及地方政府防疫人員、高接觸風險第一線工作人員、因特殊情形必要出國者、機構及社福照顧系統之人員及其受照顧者與洗腎患者、75 歲以上長者和孕婦、維持國家安全及社會機能正常運作者、65-74 歲長者、19-64 歲具有易導致嚴重疾病之高風險疾病和罕見疾病及重大傷病者、50-64 歲成人 [4]。

過去雖有流感疫苗也是大規模施打，但未曾有如 COVID-19 疫苗在短時間內給予如此眾多民眾施打的情形。即便施打前就做了很多的規畫和沙盤演練，仍有不少問題發生。提供

施打服務的醫護人員可能過去對疫苗並不熟悉，當場對於民眾的質疑無法立即正確回應；且因施打對象跨越各年齡層，安撫技巧也不同；若有對於疫苗副作用的疑慮，加上謠言的散播，更會對疫苗施打產生很大的影響；這些都必須盡快解決。

COVID-19 疫苗接種安全性監測

針對 COVID-19 疫苗接種建置了相當多的機制來監測其安全性。被動通報方面，一般醫療人員、合約醫療院所、基層預防接種人員和民眾都可填寫「疫苗不良事件通報表」。全國藥物不良反應通報系統的疫苗不良事件通報系統資料庫會將案件建檔，偵測是否有異常的疫苗安全訊號。若發覺有警訊時，會調閱病歷審查、召開專家小組會議，且連結 NIIS 與健保署資料庫，再把評估結果通知指揮中心。還特別設置了主動監測的「台灣 V-Watch 疫苗接種 - 健康回報」，也訂定了高關注種類案件做即時追蹤。從 V-Watch 的資料顯示；第一劑與第二劑接種後七日內症狀均趨向緩解，全身性症狀以疲倦、肌肉酸痛、頭痛常見；局部不適以注射部位疼痛及注射部位腫脹常見。第二劑為混打接種者，前兩日之全身性症狀以疲倦、肌肉酸痛、頭痛常見；局部不適以注射部位疼痛及注射部位腫脹常見。蛋白質次單位疫苗發燒比例最低，小於 1%。追加劑反應並未增加 [5]。

上述的通報是指「疫苗不良事件」，就是接種疫苗者在接種疫苗之後所出現任何身體上的不良情況。這些事件發生在疫苗接種之後，但不代表就是接種疫苗造成，不必然有因果關係，也不涉及救濟。另外還有「預防接種受害救濟」制度，這是民眾向衛生單位申請，再經由專家組成的審議小組判斷與預防接種的關聯性，是否真的是「疫苗不良反應」，再決定是否給予救濟和救濟金金額。申請不需支付費用且容易，台灣的申請案件數高居全球第二，連帶影響完成審議案件的比例，但在審議小組的努力下，已結案的案件量已是全球數一數二。

疫苗功效和接種劑次

當有不只一種新冠肺炎疫苗可使用時，就會去比較保護力的優劣。疫苗保護力是指接種疫苗的人群與沒有接種疫苗的人群相比，減少了多少罹病、重症或死亡的風險。疫苗在試驗時經由嚴謹的臨床試驗條件可得知「效力 (efficacy)」，然而因為每個臨床試驗的研究方法、執行地點與評估指標均不相同，所以不應該直接比較不同疫苗的臨床試驗結果，並以此評斷疫苗的優劣 [6]。較可靠的應是看實際上市使用後真實世界使用的結果，此稱為「效果 (effectiveness)」。可是當疫苗剛推出時，也只有試驗的效力結果，所以還是免不了被拿來

比較。

進行人體三期臨床試驗時，會將參與者分為疫苗組和未施打疫苗的對照組來比較。可是在疫情期間，若倫理上考量在已有可用的疫苗卻給不知情的對照組不施打真正的疫苗，或是感染者太少或太多會讓統計結果難以計算效力，且為了縮短收個案時間，可考慮使用「免疫橋接」的方式，根據抗體濃度與已知結果的疫苗比較而來評估效力。其實這方式早就用在許多使用中的疫苗，食品藥物管理署也為 COVID-19 疫苗訂出了療效評估標準。國內最後只有高端疫苗符合標準通過審核得到緊急授權許可。

疫苗保護力的評估標準又可分為：有無感染、有無症狀、症狀輕重、住院或死亡情況 [7]。即使不同 COVID-19 疫苗在疫苗試驗時統計顯現出效力的差異，而第二劑或第三劑混打有較高免疫反應 [8,9]；但在統合分析 (meta-analysis) 結果下，不論是避免感染或住院方面，牛津/AstraZeneca、莫德納和 BNT/輝瑞 COVID-19 疫苗的真实世界效果並無明顯差異，混打不同廠牌疫苗也是如此 [10,11]。

疫苗接種後，體內產生的抗體濃度會隨時間而降低，保護力也就下降，因此需施打追加劑讓抗體濃度再度上升。通常檢驗的是血中 IgG 抗體。然而要阻擋 SARS-CoV-2 病毒進入人體首先要靠呼吸道黏膜的 IgA。通常 IgA 與血液中 IgG 抗體濃度成

正性相關，但下降較快 [12]。所以感染過 COVID-19 或是施打疫苗幾個月後，就有可能再次感染。感染或是施打疫苗不單是誘發 B 細胞產生抗體，T 細胞也會產生免疫反應，而此反應通常會持續較久 [13]。因此感染過或施打過疫苗的人即使感染，重症和死亡的機會就明顯減少 [14]。

這三年來，SARS-CoV-2 病毒不斷變異，目前是 Omicron 變異株為主流。和原先的武漢病毒株相較，Omicron 病毒株傳染力更強、潛伏期更短，嚴重度則下降 [15,16]。但是因 Omicron 抗原與原先武漢病毒株的差異較大，雖疫苗追加劑仍能刺激產生抗體 [17]，但在幾個月後疫苗減少住院的保護效果就縮減 [18,19]，第四劑疫苗的需要性和效果也就納入考量。起先在健康年輕醫療工作者的研究顯示，第四劑疫苗成效並不明顯，只得到邊緣效果 [20]。但因醫療工作者施打疫苗仍會減少感染個案，對維持醫療體系正常運作仍有所幫助 [21]。至於六十歲以上老年人施打第四劑疫苗，則可有效減少短期內 COVID-19 感染、住院、死亡的風險 [22]。

新的 COVID-19 疫苗

既然 SARS-CoV-2 病毒已經變異到以 Omicron 株為主，疫苗公司就發展出雙價的 mRNA 疫苗。先是除了原始武漢株病毒外，加上 Omicron

BA.1；後來因流行病毒株的改變，改製造除了原始武漢株病毒外，加上 Omicron BA.4/5 的雙價疫苗。儘管雙價疫苗包含了當時最流行的病毒株，也提升保護效果，但持續時間並不長 [23,24]。這被認為乃因「抗原原罪 (original antigenic sin)」之故，這是指當免疫系統再次遭遇外來病原體攻擊時，會傾向優先使用先前免疫記憶已產生的抗體，新的免疫反應因而反而減少 [25]。目前全球 COVID-19 是以 Omicron XBB 病毒株為主，而 XBB 病毒株對於其他病毒株之前感染或接種疫苗後所產生的中和抗體有較高的免疫脫逃現象，也就是保護效果較差，因此有必要研發製造含有 XBB 病毒株的疫苗。疫苗實驗顯示單價 XBB.1.5 疫苗比合併 BA.4/5 的雙價疫苗產生對 XBB.1.5、XBB.1.16 和原始武漢株有較高的抗體反應，對於 BA.4/5 病毒株也有相似的良好免疫反應，而安全性兩者差不多 [26]。世界衛生組織、美國和歐盟都建議採用單價 XBB.1 病毒株做為新的 COVID-19 疫苗抗原 [27-29]。美國於 2023 年九月通過莫德納和輝瑞的單價 XBB.1.5 疫苗使用於六個月以上者，十月通過 Novavax 的單價 XBB.1.5 疫苗使用於 12 歲以上者；並建議所有六個月以上國民皆接種 [30]。我國自 2023 年 10 月 11 日起也開放並提供六個月以上民眾皆可接種 XBB.1.5 疫苗 [31]。

結語

根據推估，在 2021 一年中，COVID-19 疫苗減少了全球兩千萬人的死亡 [32]，對防疫工作有巨大的貢獻。台灣疫苗供應從沒有、不足，到剩下打不完。我們有全球排名前列的疫苗施打率，也有對抗疫情亮麗的成績單。SARS-CoV-2 病毒仍在變異中，將來疫苗政策也會隨著流行病學的改變和疫苗製造供貨情形做調整。在這段期間，也曾有不少錯誤資訊引發民眾的「疫苗接種猶豫」現象。將正確快速的訊息傳遞給民眾，仍是未來類似疫情狀況發生時需要特別努力的工作。

參考文獻

1. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586:516-27.
2. Le TT, Cramer JP, Chen R, et al: Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:667-8.
3. US FDA. Emergency use authorization for vaccines explained. Available <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/emergency-use-authorization-vaccines-explained>.
4. 衛生福利部疾病管制署 (110, 6 月 21 日)。COVID-19 疫苗公費接種對象。摘自 https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/9mcqWyq51P_aYADuh3rTBA
5. 衛生福利部疾病管制署 (2021, 3 月 11 日)。台灣 V-Watch COVID-19 疫苗接種 - 健康回報。摘自 https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/ucz02Kh3_q28Jena2Z3AoA
6. 陳婉青：COVID-19 疫苗系列專欄：什麼是疫苗保護力？疫情報導。2021;37:80-1.
7. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, et al: What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical

- efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: e26-35.
8. Chiu NC, Chi H, Tu YK, et al: To mix or not to mix? A rapid systematic review of heterologous prime-boost covid-19 vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2021; 20:1211-20.
 9. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, et al: Homologous and heterologous Covid-19 booster vaccinations. *N Engl J Med* 2022; 386:1046-57.
 10. Chuenkitmongkol S, Solante R, Burhan E, et al: SEA vaccine effectiveness expert working group. Expert review on global real-world vaccine effectiveness against SARS-CoV-2. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:1255-68.
 11. Solante R, Alvarez-Moreno C, Burhan E, et al. Further implications on the global real-world vaccine effectiveness against SARS-CoV-2. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:1355-7.
 12. Havervall S, Bacchus P, Nilsson P, et al. Anti-spike mucosal IgA protection against SARS-CoV-2 omicron infection. *N Engl J Med* 2022; 387:1333-6.
 13. Zhang Z, Mateus J, CoelhoCH, et al: Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. *Cell* 2022; 185: 2434-51.e17.
 14. Barouch DH: Covid-19 vaccines-immunity, variants, boosters. *N Engl J Med* 2022; 387:1011-20.
 15. Wu Y, Kang L, Guo Z, et al: Incubation period of COVID-19 caused by unique SARS-CoV-2 strains: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5:e2228008.
 16. Strasser ZH, Greifer N, Hadavand A, et al: Estimates of SARS-CoV-2 Omicron BA.2 subvariant severity in New England. *JAMA Network Open*. 2022;5:e2238354.
 17. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al: Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
 18. Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, et al: Durability of BNT162b2 vaccine against hospital and emergency department admissions due to the omicron and delta variants in a large health system in the USA: A test-negative case-control study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 689-99.
 19. Collie S, Bamford L, BekkerLG, et al: Effectiveness and durability of the BNT162b2 vaccine against Omicron sublineages in South Africa. *N Engl J Med* 2022; 387:1332-3.
 20. Regev-Yochay G, Gonen Tal, Gilboa Mayan, et al: Efficacy of a fourth dose of Covid-19 mRNA vaccine against omicron. *N Engl J Med* 2022; 386:1377-80.
 21. Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, et al & the Israeli-Hospitals 4th Vaccine Working Group: Association of receiving a fourth dose of the BNT162b vaccine with SARS-CoV-2 infection among health care workers in Israel. *JAMA Network Open* 2022;5:e2224657.
 22. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, et al: Fourth dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med* 2022;386:1603-14.
 23. Zou J, Patel S, Tompkins K, et al: Neutralization of BA.4-BA.5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with bivalent vaccine. *N Engl J Med* 2023; 388:854-7.
 24. Lin DY, Gu Y, Xu Y, et al. Association of primary and booster vaccination and prior infection with SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 outcomes. *JAMA*. 2022;328:1415-26..
 25. Rijkers GT, van Overveld FJ: The “original antigenic sin” and its relevance for SARS-CoV-2 (COVID-19) vaccination. *Clin Immunol Comm* 2021;1:13-6.
 26. Chalkias S, McGhee N, Whatley JL, et al: Safety and immunogenicity of XBB.1.5-containing mRNA vaccines. medRxiv preprint. Available <https://doi.org/10.1101/2023.08.22.23293434>.
 27. WHO. Statement on the antigen composition of Covid-19 vaccines. Available <https://www.who.int/news/item/18-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>
 28. US FDA. Recommendation for the 2023-2024 formula of COVID-19 vaccines in the U.S. Available <https://www.fda.gov/media/169591/download>
 29. EMA(2023,Jun 6). ECDC-EMA statement on updating COVID-19 vaccines composition for new SARS-CoV-2 virus variants. Available https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ecdc-ema-statement-updating-covid-19-vaccines-composition-new-sars-cov-2-virus-variants_en.pdf
 30. Regan JJ, Moulia DL, Link-Gelles R, et al: Use of updated COVID-19 vaccines 2023-2024 formula for persons aged ≥ 6 months: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, September 2023. *MMWR* 2023;72:1140-6.
 31. 衛生福利部疾病管制署。秋冬疫苗接種專區。摘自 <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/>

R9lZsbptHaLozD6bFk4YEw

32. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, et al: Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: A mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 1293-302.

Reviewing the Prospect of COVID-19 Vaccines

Nan-Chang Chiu

Department of Pediatrics, Mackay Children's Hospital, Taipei, Taiwan

During the COVID-19 pandemic, to shorten the development time of new vaccines, the emergency authorization method was used. This facilitated immediate availability of new vaccines that met safety requirements with sufficient efficacy to be available for the public. When the supply of vaccines in the initial stage of vaccination were insufficient, the order of people to receive the vaccine had to be strategically arranged. New technologies were applied for COVID-19 vaccines, and as monitoring safety became more important the active monitoring software, Taiwan V –Watch, was created. Due to the continuous mutation of the SARS-CoV-2 virus, the vaccination method, vaccine content and efficacy are constantly reviewed and adjusted. The COVID-19 vaccination recommendations will be adjusted according to the new epidemic data.

Key words: COVID-19 pandemic, vaccines, monitoring