

COVID-19 疫苗簡介

蘇家彬^{1*}、陳孟妤²、顏嘉嫻¹

摘要

快速發展的 COVID-19 疫苗，為控制疫情的重要工具之一。目前已上市的疫苗當中，病毒載體平台開發之 AstraZeneca 疫苗以及 mRNA 平台發展之 Moderna 與 Pfizer-BioNTech 疫苗，已在許多國家通過緊急授權，並進行大規模接種當中。就文獻資料來看，這三種疫苗無論是在上市前疫苗效力(vaccine efficacy)的評估，或是目前已施打的國家所做的疫苗效果(vaccine effectiveness)分析來看，接種疫苗後對於預防 COVID-19 感染、重症或死亡都能提供一定的保護力。疫苗接種後的不良事件以局部反應為多，嚴重不良事件比例極低。雖然疫苗的長期效果與安全性，以及對於病毒變異株的保護力，仍有待更多接種後的資料與評估，但就現階段資料來說，接種 COVID-19 疫苗益處大於風險，優先接種對象應儘早接種疫苗，以預防感染與重症的發生。

關鍵字：COVID-19 疫苗、Pfizer-BioNTech 疫苗、Moderna 疫苗、AstraZeneca 疫苗、疫苗保護力、疫苗安全

背景

至 2021 年 3 月 21 日為止，全球 COVID-19 確診個案已累積達 1.2 億人，死亡人數逾 270 萬人[1]。除戴口罩、隔離檢疫、保持社交距離等非藥物的介入(nonpharmaceutical interventions)外，疫苗被認為是控制疫情最重要的手段之一。根據世衛組織的資料，目前（截止至 2021 年 3 月 26 日）正在進行臨床試驗的 COVID-19 疫苗共有 83 種，另有 184 種疫苗則仍於臨床前期發展階段中[2]。

¹衛生福利部疾病管制署預防醫學辦公室

投稿日期：2021 年 03 月 31 日

²衛生福利部疾病管制署臺北區管制中心

接受日期：2021 年 04 月 06 日

通訊作者：蘇家彬^{1*}

DOI：10.6524/EB.202104_37(7).0001

E-mail：cpsu@cdc.gov.tw

自 2020 年 12 月起，各國陸續開始疫苗接種計畫，至今已接種了九個廠牌、近四億劑的疫苗[3]，其中，由美國輝瑞藥廠(Pfizer)和德國生物科技公司(BioNTech)聯合研發的 BNT162 疫苗是最早在英國取得授權的疫苗，同時也是美國藥政單位最早通過緊急授權的疫苗，目前已在 77 個國家施打中[4]。後續 Moderna 與 AstraZeneca 公司研發之疫苗也分別獲得各國許可，開始大規模接種。COVID-19 疫苗的研發過程中使用了數種不同的平台，以達到將免疫原(Immunogen)送入人體，訓練免疫系統使其辨認入侵體內病毒的目的（表一）。本文將介紹三種 COVID-19 疫苗臨床試驗結果，及其上市後疫苗效果、是否會受病毒變異株影響，以及安全性相關研究，提供醫療與公衛相關工作人員參考。

表一、COVID-19 疫苗之不同平台比較

| 平台 | 免疫原種類 | 特色 | 過去使用此平台之疫苗種類 | 使用此平台之 COVID-19 疫苗廠牌 |
|--------|--------------------------|---|--------------|-------------------------|
| 去活化病毒 | 已去活化的死病毒 | 抗體免疫反應較強，需要培養大量病毒，細胞免疫反應較低。 | 流感、A 型肝炎、狂犬病 | Sinovac |
| 蛋白質次單元 | 病毒構造中之部分蛋白質 | 可能較全病毒疫苗的副作用少（注射部位紅腫），免疫原性可能較弱，需添加佐劑。 | B 型肝炎 | Novavax |
| 病毒載體 | 使用不造成人類疾病的病毒，嵌入目標病毒的抗原基因 | 發展速度快，細胞免疫反應較強，相對容易製造。如過去暴露過該病毒載體，引發免疫反應能力可能降低。 | 伊波拉病毒 | AstraZeneca、Janssen |
| 核酸 | 合成目標病毒蛋白之 mRNA | 細胞免疫反應較強，發展速度較快。 | 無 | Moderna、Pfizer/BioNTech |

COVID-19 疫苗介紹

一、AstraZeneca

1、疫苗簡介

COVID-19 Vaccine AstraZeneca，又名 ChAdOx1-S(recombinant) 或 AZD1222（以下簡稱 AZ 疫苗），由英國牛津大學及 AstraZeneca 公司所共同研發。該疫苗利用改良過之黑猩猩腺病毒 ChAdOx1 為載體，嵌入可表現新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)棘蛋白(S protein)的基因，接種後並非與人體 DNA 結合，而僅是進入宿主細胞內表達抗原（棘蛋白），進而誘導宿主產生對該抗原蛋白的免疫反應。AZ 疫苗本身並不含新型冠狀病毒顆粒，並不會造成新型冠狀病毒的感染。另外因為此重組腺病毒為不可複製型的病毒載體，亦不會造成相關疾病的感染。AZ 疫苗目前適用接種年齡為 18 歲以上，採肌肉注射，接種劑次為 2 劑，第二劑需與第一劑間隔 4 週以上。世界衛生組織依據臨床試驗的結果建議 AZ 疫苗接種間隔為 8-12 週，而我國傳染病防治諮詢會預防接種組建議兩劑接種間隔至少 8 週以上。

2、疫苗效力(efficacy)

AZ 疫苗的臨床試驗於多國進行，包括在英國、巴西、南非進行第一至三期臨床試驗。該研究於 2020 年 4 月 23 日至 11 月 4 日間進行，共有近 2 萬 4 千名之受試者。研究團隊於 2020 年 12 月 08 日發表了該研究期中分析的結果[5]，結果顯示 AZ 疫苗能有效預防 COVID-19 有症狀之感染：在收案前抗體為陰性的族群中，接種完兩劑疫苗（不分劑量）之 AZ 疫苗組與對照組（接種腦膜炎疫苗）相比，接種第二劑 14 日後發生經實驗室確診且有症狀之感染的機會下降 70%（95%信賴區間：55–81%），表示疫苗效力為 7 成。由於在試驗初期有 1 千多人第一劑接種的 AZ 疫苗是約標準劑量（ 5×10^{10} ）的半量，故研究者將不同劑量做進一步分析，發現第一劑為低劑量、第二劑為標準劑量(LD/SD)的 AZ 疫苗組相較於對照組，疫苗效力可達 90%；兩劑皆接受標準劑量(SD/SD)之保護力為 62%。在不同組的兩劑接種間隔時間：低劑量／標準劑量組別(COV002)，約一半受試者第二劑接種間隔為 12 週以上（中位數 84 天，四分位距 77–91 天），而兩劑皆接受標準劑量組別(COV003)，約六成第二劑接種間隔為 6 週內（中位數 36 天，四分位距 32–58 天）。該研究亦觀察到接種一劑 AZ 疫苗 21 天後的效力為 64%。研究團隊另於 2021 年 2 月 9 日發表了第三期臨床試驗截至 2020 年 12 月 6 日之結果[6]，此次報告顯示疫苗效力為 67%，為前次分析相近；接種一劑後 22 至 90 天區間的疫苗效力為 76%。進一步分析兩劑疫苗間隔與疫苗效力的關係，發現兩劑間隔越長，疫苗效力越高（小於 6 週：55%、6 至 8 週：60%、9 至 11 週：72%、大於等於 12 週：80%），而疫苗對預防住院的保護力為 100%。

3、疫苗安全性

在臨床試驗期中分析時，接種者追蹤天數之中位數為兩個月（接種兩劑後）至 3 個月（接種一劑後）。AZ 疫苗接種者較常出現的局部或全身性反應包括注射部位壓痛(64%)、疲倦(53%)、頭痛(53%)、肌肉痠痛(44%)、畏寒(32%)、關節疼痛(26%)、噁心(22%)、發燒（>38 度，8%）[5]，大部分的症狀輕微、接種後數日即緩解。一般而言年長者較年輕者出現反應之比例為低，又第二劑 AZ 疫苗接種後出現反應的比例亦較第一劑為低，症狀亦較輕微。臨床試驗中曾觀察到與神經系統相關的特殊不良事件包括顏面神經麻痺、脊髓炎、及多發性硬化症，其中顏面神經麻痺在 AZ 疫苗組及對照組各有 3 起事件、脊髓炎在 AZ 疫苗組及對照組各有 1 起，多發性硬化症有 1 件發生在 AZ 疫苗組，經 MRI 檢查後判定為施打 AZ 疫苗前即有病灶[5,7]；現有證據並未顯示接種 AZ 疫苗與這些神經性病灶有因果相關性。

二、Moderna

1、疫苗簡介

Moderna COVID-19 疫苗（又名 mRNA-1273 疫苗）利用 mRNA 為平台，將製造新型冠狀病毒棘蛋白的 mRNA 片段進行修飾，由脂質奈米顆粒包覆後，導入人體內，與抗原呈現細胞(antigen-presenting cell, APC)中的核糖體(ribosome)融合，轉譯出 SARS-CoV-2 全長棘蛋白(prefusion stabilized, membrane-anchored SARS-CoV-2 full-length spike protein)後，表達抗原（棘蛋白），進而誘導宿主產生對該抗原蛋白的免疫反應，使被接種者獲得免疫保護能力。由於此疫苗並不含活性病毒，不會因為接種本疫苗而罹患 COVID-19，又 mRNA 疫苗並不會進入細胞核、故不會嵌入人體細胞之 DNA 中；mRNA 在細胞質內完成蛋白製造後，即會被分解。Moderna 疫苗目前適用接種年齡為 18 歲以上，採肌肉注射，接種劑次為 2 劑，第二劑需與第一劑間隔四週。我國傳染病防治諮詢會預防接種組建議接種間隔至少為 28 天以上。截至 2021 年 3 月，該疫苗已獲得歐盟、美國、英國等多個國家核准使用。

2、疫苗效力(efficacy)

第三期臨床試驗於美國進行，研究期間為 2020 年 7 月 27 至 10 月 23 日，共納入了 3 萬餘名受試者，受試者接受 1:1 隨機分配，疫苗組注射含 100ug mRNA 的 Moderna 疫苗、對照組注射生理食鹽水，隔 28 天後接種第二劑。2020 年 11 月 25 日進行期中分析時[8]，這些受試者平均追蹤天數為第二劑接種後 63 天。疫苗組與對照組相比，在接種疫苗 14 天後，發生有症狀感染的機會降低 94%（95%信賴區間：89–97%），表示接種此疫苗能有效預防 COVID-19。對 65 歲以上長者，疫苗效力為 86%（95%信賴區間：61–95%）。且疫苗效力亦未因年齡、性別、種族不同而有明顯差異。在試驗中有 30 名受試者為 COVID-19 重症個案，但皆出現在對照組，故疫苗對重症的效力為 100%。

3、疫苗安全性

Moderna 疫苗臨床試驗中，主要觀察到的不良反應為注射部位疼痛(92%)、倦怠(70%)、頭痛(65%)、肌肉痛(62%)、發冷(46%)、噁心／嘔吐(23%)、發燒(16%)，一般而言症狀輕微、數天後即可緩解，接種第二劑後出現反應的比率較第一劑為高。年長者(≥65 歲)與年紀輕的接種者相比，前者出現反應比例較低，症狀亦較輕微。約 1%受試者出現「嚴重」不良事件，但發生頻率在疫苗組和對照組並無不同。其他關注到的特殊事件包括局部淋巴結腫、顏面神經麻痺、及過敏反應，但皆未顯示有疫苗安全上的疑慮，另在試驗中並未有嚴重過敏性反應(anaphylaxis)之發生。

三、Pfizer-BioNTech (BNT)

1、疫苗簡介

Pfizer-BioNTech 疫苗每劑含有 30mcg 可製造棘蛋白的 mRNA 疫苗。製作原理與同為 mRNA 的 Moderna 疫苗類似。目前適用接種年齡為 16 歲以上，採肌肉注射，接種劑次為 2 劑，需間隔 21 天以上[9]。我國傳染病防治諮詢會預防接種組建議接種間隔至少為 28 天以上。

2、疫苗效力(efficacy)

此疫苗第二／三期臨床試驗於包括美國、阿根廷、巴西、南非、德國、土耳其等多國進行[10]。研究期間為 2020 年 7 月 27 日至 11 月 14 日，共納入逾 4 萬名受試者。2020 年 10 月 9 日分析時，37,706 名受試者已完成 2 劑接種並追蹤兩個月（中位數），分析結果顯示接種完第二劑疫苗後 7 天的效力為 95%（95%信賴區間: 90–98%），而在不同的年齡、性別、種族、慢性病史等族群間，都具有相似的效力。因該研究中重症的個案數不多，故無法確切評估接種兩劑疫苗後對重症的效力，而接種一劑後對重症的效力為 89%（95%信賴區間：20–100%）。

3、疫苗安全性

另有臨床試驗結果指出，常見接種後反應為：注射部位疼痛(84.1%)、疲倦(62.9%)、頭痛(55.1%)。通常在接種後兩天內發生（接種後一天內發生的比率較高），接種第二劑後發生以上的反應之比例也較接種第一劑後高。試驗中觀察到的不良事件包括局部淋巴結腫、顏面神經麻痺，以疫苗組發生的比例較高；而嚴重的不良事件(serious adverse events)，兩組的發生率都不高，且並無差異，未顯示有疫苗安全上的疑慮。

COVID-19 疫苗於真實世界的保護效果(effectiveness)與安全性

英國政府於 2020 年 12 月 2 日核准 BNT 疫苗，於 12 月 8 日開始實施該國之 COVID-19 疫苗接種計畫，又接續於 2020 年 12 月 30 日核准 AZ 疫苗，並於 2021 年 1 月 4 日開始進行 AZ 疫苗之接種。截至 2021 年 3 月 15 日止，全英國總計已施打 2500 萬劑 COVID-19 疫苗（不分廠牌、不分劑次）[13]。英國政府於 2021 年 3 月 1 日公布此兩款疫苗對英格蘭地區 70 歲以上族群之保護效果 [11,12]，研究結果顯示一劑 BNT 疫苗的保護效果約於接種後 10–13 天開始出現(16%)，之後漸升，並於接種後 28–34 天達到最高(61%)。而一劑 AZ 疫苗的保護效果約於接種後 21–27 天可達 45%；之後漸升：28–34 天後保護力為 60%、35 天後保護力為 73%。對於感染 COVID-19 確診者，兩種疫苗皆可降低約 4 成的住院風險；若合併預防感染 COVID-19 的數據來看，整體來說，可降低 76%的住院風險。英國定期分析並公布疫苗上市後安全性監測資料，截至 3 月 15 日，已觀察到接種 BNT 或 AZ 疫苗後出現嚴重過敏性反應或類過敏反應之事件共 457 件，但目前發生率仍極低（約 20 件／每百萬劑疫苗）[13]。

美國疫苗接種後的資料顯示，無論是 BNT 或是 Moderna，這兩種 mRNA 疫苗均可有效預防 COVID-19 感染（保護效果約為 89%），降低因 COVID-19 感染造成住院的比率達 60%[14]。一篇針對長照單位於 2020 年 12 月到 2021 年 02 月的數據分析研究則顯示，接種 BNT 疫苗第一劑後的 14 天到接種第二劑的 7 天，可降低 63%(33–79%)的 COVID-19 感染（包含有症狀及無症狀的感染）[15]。

以色列於 2020 年 12 月 20 日開始進行全國 COVID-19 疫苗接種，初期施打的廠牌為 BNT 疫苗。Noa Dagan 等人於 2021 年 2 月發表 BNT 疫苗在該國使用後的疫苗效果評估[16]。研究者利用該國最大健康保險公司的資料，資料區間為 2020 年 12 月 20 日到 2021 年 02 月 01 日，將接種 BNT 疫苗與未接種疫苗的族群進行配對（兩組各 596,618 人），比較兩族群臨床結果的差異，包括 COVID-19 感染、有症狀的 COVID-19、住院、重症及死亡等。分析結果顯示，完成兩劑疫苗接種 7 天後，可有效預防 COVID-19 感染、有症狀的 COVID-19、住院或是重症的發生，保護效果為 87–92%之間；亦可預防無症狀感染（接種兩劑疫苗 7 天後，保護效果為 90%）。接種一劑後的 14–20 天後（尚未接種第二劑前），對上述的臨床結果保護效果在 46–74%之間，對死亡的保護效果為 72%。該研究也針對不同年齡層、性別、慢性病等族群進行分析，發現除了在同時有三種慢性病以上的族群，完成兩劑疫苗接種 7 天後預防 COVID-19 感染的疫苗效果略低(86%)以外，其他族群的疫苗效果均可達到 90%以上。

在 mRNA 疫苗安全性的部分，根據美國大規模接種後的監測資料顯示，接種 mRNA 疫苗後可能出現嚴重過敏性反應。美國之疫苗不良事件通報系統(Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)監測資料顯示，於 2020 年 12 月 14 日至 23 日間，BNT 疫苗之接種後不良事件發生率約為 0.2%，而嚴重過敏性反應在所有不良事件中僅占了 0.5%。嚴重過敏性反應較常是在注射後的 15 分鐘內發生，而非嚴重的過敏反應(nonanaphylaxis allergic reaction)超過八成是在施打後的 30 分鐘內發生(85%)，且有超過一半的病人（56 例，67%）之前有過敏反應的記錄[17,18]。同一系統在 2020 年 12 月 21 日至 2021 年 1 月 18 日期間則監測到 19 起接種 Moderna 疫苗後出現嚴重過敏性反應（發生率 2.5/每百萬劑疫苗接種），其中 16 名(84%)曾有其他藥物或食物過敏史[19,20]。另在臨床試驗及上市後資料皆觀察到部分接種者(<1%)出現延遲性局部反應[21]，表現為注射部位大面積（直徑–10 公分）之紅、腫、痛，約在注射後 8 天出現，一般而言症狀在 4–5 天後可緩解，此類之延遲過敏反應並非後續疫苗接種之禁忌症。

2021 年 3 月奧地利報告接種 AZ 疫苗後出現血栓相關的事件，該國及其他許多國家陸續因此事件而暫停了 AZ 疫苗的接種[22]。歐洲藥品管理局於 3 月 10 日表示，截至 3 月 9 日止，歐洲地區各國施打 AZ 疫苗後出現血栓之報告計 22 件[22]，另於 3 月 18 日該局報告初步評估的結論，包括：1.此疫苗用於對抗 COVID-19（此疾病本身可導致凝血問題且可能致命）的臨床效益持續大於其帶來的風險。2.此疫苗於接種者並無增加血栓事件整體風險。3.目前無證據指出此疫苗特定批號

或特定製造廠有問題。4.此疫苗可能與非常罕見的血小板低下（不論是否出血）相關之血栓案例有關，包含罕見的腦靜脈竇栓塞(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)案例。這些案例相當罕見，截至3月16日，EMA回顧英國和其他歐洲地區已接種約2,000萬人，其中有7例瀰漫性血管內凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)和18例CVST案例。這些事件與疫苗的因果關係尚未證實，但無法排除可能性，需要進一步調查分析[23]。

病毒變異株對疫苗的影響

冠狀病毒屬於RNA病毒，基因變異屬於可預期的情形。目前報告的基因變異主要集中於棘蛋白。主要流行的變異株(variants of concern)為最早於英國發現的B.1.1.7（主要突變位置包含D614G、N501Y、69/70 del、P681H等）、南非的B.1.351（主要突變位置有D614G、N501Y、K417N、E484K等）、及巴西的P.1（主要突變位置有D614G、N501Y、K417T、E484K等）三株變異株，由於棘蛋白同時也是疫苗的標的抗原所在[24–25]，因此病毒變異株對疫苗的影響開始引發關注。

不同變異株與不同廠牌疫苗保護力的關係如表二所示。從疫苗上市後的資料可知，無論是在以B.1.1.7病毒株為主要流行區域的英國或是以色列，接種兩劑BNT疫苗後，均有一定的保護力[12,16]。前述英國的資料也同時顯示，打完一劑AZ疫苗後，對B.1.1.7病毒株亦有一定的保護效果[12]。另一個於南非進行的試驗，在2020年6月24日至11月9日期間，共納入了2026名受試者，受試者接受1:1隨機分配[26]。AZ疫苗組共1,011名；對照組（給予生理食鹽水）則有1,010名。分析受試者在接種第二劑14天後血清抗體對B.1.351變異株的效力。在接種第二劑14天後，疫苗組共有19名受試者感染輕度到中度的COVID-19(2.5%)，對照組則有23名感染(3.2%)，在這42名感染Covid-19的患者中，B.1.351變異株佔了39名(92.9%)，疫苗對B.1.351變異株的保護力為10.4%(95%信賴區間：-76.8–54.8%)。從該資料可知，AZ疫苗對B.1.351變異株造成的輕度到中度的COVID-19感染，保護效果有降低的現象，但後續仍需更多研究證實此發現。

表二、不同 SARS-CoV-2 變異株與不同 COVID-19 疫苗保護力的關係

| COVID-19 疫苗種類 | 研究種類 | 變異株種類 | 疫苗預防有症狀感染之效力 (Efficacy) 或效果 (Effectiveness) | 備註 |
|-----------------|-------|---------|---|-------------------------------|
| AstraZeneca | 臨床試驗 | B.1.351 | 10% (95% 信賴區間: -77–55) | 南非 [26] |
| | 臨床試驗 | B.1.1.7 | 75% (95% 信賴區間: 42–89) | 英國 [27] |
| Pfizer/BioNTech | 上市後研究 | B.1.1.7 | 86% (95% 信賴區間: 76–97)* | 英國（當地主要流行該變異株）[28] |
| | 上市後研究 | B.1.1.7 | 94% (95% 信賴區間: 87–98) | 以色列（分析時該國分離的病毒株 8 成為該變異株）[16] |

*針對有症狀與無症狀感染之疫苗保護力

結論

COVID-19 疫苗有別於傳統的疫苗開發時程，在短時間內全球有多種疫苗被研發出來，並且於各國緊急授權後開始大規模接種。雖然發展速度較快，但並未跳過任何安全性和有效性的評估。從相關的研究可知，無論是第三期的臨床試驗或上市後的監測，均顯示這些疫苗對於預防感染、重症與死亡都有一定的保護力，且接種後的嚴重不良事件比例甚低，目前並未顯示這些疫苗有安全上的疑慮。就現階段資料來說，接種 COVID-19 疫苗益處大於風險，為預防感染與疫情之發生，優先接種對象應儘早接種疫苗，以預防感染與重症的發生。對於疫苗長期的安全性與保護效果，以及病毒變異株對疫苗保護力的影響，則仍需上市後的持續監測與資料分析，以確保接種者的安全與健康。

參考文獻

1. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 23 March 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---23-march-2021>.
2. WHO. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
3. The New York Times. Tracking coronavirus vaccinations around the world. Available at: <https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-vaccinations-tracker.html?action=click&module=Spotlight&pgtype=Homepage>.
4. The New York Times. Coronavirus vaccine tracker. Available at: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html?action=click&module=Spotlight&pgtype=Homepage>.
5. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397(10269): 99–111.
6. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021; 397(10277): 881–91.
7. WHO. Background document on the AZD1222 vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca: background document to the WHO Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant]) vaccine against COVID19 developed by Oxford University and AstraZeneca, 1 March 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/background-document-on-the-azd1222-vaccine-against-covid-19-developed-by-oxford-university-and-astrazeneca>.

8. 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(5): 403–16.
9. FDA. Emergency use authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.fda.gov/media/144413/download>.
10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383(27): 2603–15.
11. GOV.UK. New data show vaccines reduce severe COVID-19 in older adults. <https://www.gov.uk/government/news/new-data-show-vaccines-reduce-severe-covid-19-in-older-adults>.
12. Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalizations and mortality in older adults in England. *medRxiv* 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>.
13. GOV.UK. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. Updated 18 March 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#yellow-card-reports>.
14. Pawlowski C, Lenehan P, Puranik A, et al. FDA-authorized COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system. *medRxiv* 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.15.21251623>.
15. Britton A, Jacobs Slifka KM, Edens C, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Among Residents of Two Skilled Nursing Facilities Experiencing COVID-19 Outbreaks - Connecticut, December 2020-February 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021 Mar 19; 70(11): 396–401.
16. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 2021 Feb 24; *NEJMoa2101765*. doi: [10.1056/NEJMoa2101765](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765).
17. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA* 2021; 325(11): 1101–2.
18. CDC. First month of COVID-19 vaccine safety monitoring — United States, December 14, 2020–January 13, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7008e3.htm>.
19. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna COVID-19 vaccine — United States, December 21, 2020–January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70(4): 125–9.

20. CDC. COVID-19 Vaccine safety update. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/05-covid-Shimabukuro.pdf>.
21. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, et al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2021; NEJMc2102131. doi: 10.1056/NEJMc2102131.
22. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: PRAC preliminary view suggests no specific issue with batch used in Austria. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-preliminary-view-suggests-no-specific-issue-batch-used-austria>.
23. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low blood platelets. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>.
24. Muik A, Wallisch AK, Sanger B, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science* 2021; 371(6534): 1152–3.
25. Xie X, Liu Y, Liu J, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat Med* 2021 doi: 10.1038/s41591-021-01270-4.
26. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021 Mar 16. doi: 10.1056/NEJMoa2102214.
27. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7). Available at: <https://ssrn.com/abstract=3779160>.
28. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, et al. Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study). Available at: <https://ssrn.com/abstract=3790399>.