

已經發表第三期臨床試驗報告 且台灣可取得之 COVID-19 疫苗介紹

陳易宏 陳信均

佛教大林慈濟醫院 內科部胸腔科

摘 要

台灣面對 COVID-19 疫情，採取了嚴控國境與戴口罩維持社交距離的方式獲得防疫的成功，但全世界的經濟都因實施了相當程度限制人員流動與接觸的措施，而受到巨大的衝擊。由於 COVID-19 的致病率與致死率皆高，且目前沒有特效藥，普遍施打有效疫苗應該是達成群體免疫並控制疫情的重要選項。目前已在經同儕審核的期刊上發布第三期臨床試驗報告的疫苗有 Oxford/AstraZeneca 的 ChAdOx1 nCoV-19，Pfizer/BioNTech 的 BNT162b2，Moderna 的 mRNA-1273，以及 Gamaleya 的 Sputnik V。這幾支疫苗的效力 (efficacy) 都在 70%-95% 之間，且已經取得至少一國之緊急使用許可。但這些疫苗的副作用比季節性流行性感疫苗多，例如：接種 Moderna mRNA-1273 疫苗的受試者有 59% 的機會產生任何一種第二級或第三級的副作用。而且這些疫苗都使用了在 2020 年以前完全沒有大規模臨床測試過的新技術 (腺病毒載體疫苗與信使核糖核酸疫苗)，因此長期安全性及罕見嚴重副作用尚未完全明朗。但考量到未來開放國境後很可能產生社區感染，因此第一線醫護人員與防疫人員、長期照顧機構之住民及其照顧者、以及 COVID-19 重症的高風險族群是否應該在今年接受疫苗接種，是值得討論的問題。本文除了介紹這些疫苗的效果與副作用之外，也會簡單提及台灣自主研发 COVID-19 疫苗的進度。

關鍵詞：嚴重特殊傳染性肺炎 (Coronavirus disease 2019, COVID-19)
嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒第二型 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)
群體免疫 (Herd immunity)
疫苗 (Vaccine)
腺病毒載體疫苗 (Adenoviral vector vaccine)
信使核糖核酸疫苗 (mRNA vaccine)

引 言

2019 年年底開始的 COVID-19 疫情，經過一年的蔓延，至今沒有被控制下來。截至目前

(2021 年 2 月)¹為止已有超過一億人感染，造成兩百三十餘萬人死亡，是本世紀最大傷亡的流行病事件。各國皆為此實施了相當程度限制人員流動與接觸的措施，並對經濟造成巨大的

衝擊。如何才能讓疫情得到有效控制，使大眾恢復正常的生活，是吾人至為關心的議題。本文由目前全球疫苗研發的進展談起，並介紹臺灣於今年 (2021) 三月取得之 Oxford/AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 疫苗，以及後續的 Moderna mRNA-1273 疫苗，及其主要副作用。最後簡單介紹目前臺灣正在進行的本土 COVID-19 疫苗臨床試驗。

一、群體免疫 (Herd immunity)

(一) 群體免疫簡介

若易感群體中大部分的人對某一病原有免疫力，就能阻止或減緩傳染病在人群中傳播。這時，即使沒有免疫力的族群，也能因為有免疫力的族群足以阻斷疾病傳播鏈，因而間接被保護，一般稱此現象為群體保護 (herd protection)。

這個群體保護的現象，需要有免疫力的人群占有易感群體的比例大於「群體免疫閾值」(herd immunity threshold, HIT)，使得平均每個人傳染給少於一個人。這個比例 (HIT) 與基本傳染數 (basic reproduction number, R0) 相關。

$$\text{HIT} = 1 - (1/R_0)$$

因此 R0 愈高，HIT 愈高。代表傳染力愈強的疾病，需要更多人免疫才能達到群體保護效果。目前預測 COVID-19 的 R0 大約是 3.14² (信賴區間 (95% confidence interval) 為 2.69-3.59)，依照上述群體免疫閾值的計算，大約需要人群中 68% 的個體有免疫力，才能阻斷疾病傳播。

達到群體免疫的途徑通常有二：疾病感染大量易感人群之後自然發生，或藉由普遍施打疫苗達到相同功效。但 COVID-19 的致病率與致死率皆高，而且目前沒有特效藥。

假設 COVID-19 感染後致死率為 0.23%³，那就代表臺灣在這個群體免疫的過程會增加大約 36,500 人死亡 (2336 萬人 x 0.23% x 68%)，當年度粗死亡率會增加大約 21% (108 年死亡人數計 175,424 人)。而且在這個過程中會大幅排擠其他醫療需求，因此這個途徑在人道考量以及公共衛生政策上皆不可行。

由此可見，要讓今年台灣的跨境人員流通可以恢復正常，普遍施打有效疫苗應該是重要的公衛政策選項。

(二) 世界衛生組織對疫苗效力的要求

由於疫情進展迅速，而且在 2020 年之前，並沒有任何可靠的冠狀病毒疫苗。因此目前世界衛生組織 WHO⁴ 或美國食品藥物管制署 FDA⁵ 皆對於 COVID-19 疫苗的上市條件及緊急使用授權予以特別規定。

由於這個緊急授權條件未來也可能會被台灣採認，並用來判斷台灣自主開發的疫苗有效與否，值得在此稍作介紹：

1. 若進行臨床試驗的疫苗，是與安慰劑來進行比較：疫苗的效力至少必須超過 50%，亦即：比起安慰劑，至少減少百分之五十的感染率。

2. 設計臨床試驗時，應該盡可能保證：統計上估計，疫苗效力信賴區間的下限，必須超過 30%。

3. 若進行臨床試驗的疫苗，是與一個已經上市確定有效的疫苗相比進行不劣性試驗 (non-inferiority trials)：信賴區間的下限 (即不劣性試驗臨界值) 應該大於 -10%。

不過，以我們目前對 COVID-19 之 R0 的估算，似乎光靠 WHO 與 FDA 所假定的最低有效標準 (50%)，無法達到有效的群體免疫。確實，依照美國紐約城市大學公衛學者的流行病學模擬測算⁶：假使疫苗覆蓋率達到 100%，也需要研發出至少 60% 有效的疫苗，才能將感染人數峰值下降 99% 以消弭大流行；如果疫苗覆蓋率只有 75%，疫苗就必須要 70% 有效，才能解除保持社交距離 (physical distancing) 的相關措施而不會造成疫情復燃。又，各種疫苗相關的配送與儲存要求不同，這也會影響各國選用不同疫苗的意願。

(三) 本文即將介紹的疫苗

接下來我們將會介紹目前已經在國際知名期刊發布第三期臨床試驗結果，並取得至少一國之緊急使用許可的疫苗。

依照臨床試驗發表時間的順序如下：Oxford/AstraZeneca 的 ChAdOx1 nCoV-19⁷，Pfizer/BioNTech 的 BNT162b2⁸，Moderna 的 mRNA-1273⁹，以及 Gamaleya 的 Sputnik V¹⁰。

Novavax 的 NVX-CoV2373 與 Johnson & Johnson 的 Ad26.COVS.2.S 雖然已經向公眾發布第三期臨床試驗結果，也預期將會獲得監管許可，但目前尚未刊登在經同儕審核的期刊上，因此本次暫時不介紹這兩支疫苗。

另，CanSino 的 Convidecia，Sinopharm 的 BBIBP-CorV，以及 Sinovac 的 CoronaVac 這三支疫苗，雖然已經在中國取得使用許可並開始大規模施打，但目前都尚未在經同儕審核的期刊上發表其第三期臨床試驗報告¹¹，在可見的未來台灣也不會有機會進口，因此本次也不介紹這三支疫苗。

二、目前已經取得緊急使用許可的疫苗介紹

(一) 牛津大學與阿斯特捷利康團隊

首先，在本次 COVID-19 疫情中，率先發表第三期臨床試驗結果的，是由牛津大學與阿斯特捷利康公司合作開發的 ChAdOx1 nCoV-19，第三期臨床試驗報告於 2020 年 12 月 8 日發表於刺絡針 (Lancet)⁷。

這個疫苗的機轉是腺病毒載體疫苗 (adenoviral vector vaccine)，也就是經由除去複製能力的腺病毒外殼，把編碼 SARS-CoV-2 棘蛋白 (spike protein) 的 DNA 片段送進細胞裡面。這個腺病毒外殼 (ChAdOx1) 是由可以感染其他靈長類的腺病毒修改而來。曾經用來嘗試製作：流感 (influenza) 疫苗 (2014)，中東呼吸道症候群 (MERS) 疫苗 (2017)，茲卡病毒 (ZIKA) 疫苗 (2019)，與屈公熱 (Chikungunya) 疫苗 (2019)。但都沒有大規模生產與施打的實際經驗。

由於已經有之前的研究，因此牛津與阿斯特捷利康團隊在這次 COVID-19 疫情中是最早進入第三期臨床試驗的幾家廠商之一，從 2020 年 5 月 28 日開始收案。收案總人數為 11,636 人，大約 7,500 人在英國，4,000 人在巴西。

研究藥物是 ChAdOx1 nCoV-19，分兩劑施打，兩劑至少相隔 4 週，兩劑相隔最多 12

週。對照組施打腦膜炎雙球菌疫苗 (MenACWY vaccine)，與實驗組 1:1 隨機分配。主要療效指標 (primary end point) 是施打第二劑疫苗後第 14 天起算，有症狀的 COVID-19。

這個實驗有一點比較特別的是：一開始進行收案的時候，由於使用不同測量方法所估算的疫苗劑量 (也就是 ChAdOx1 病毒載體量) 並不一致，因此有 1367 位在英國進行試驗的受試者，第一劑疫苗的劑量大約是第二劑疫苗的一半 (2.2×10^{10} v. 5×10^{10} 病毒顆粒)。

臨床試驗的結果大致如下：全體受試者的感染發生率，實驗組為 30 例 (每 1000 人年 44.1 例)，對照組為 101 例 (每 1000 人年 149.2 例)，疫苗效力為 70.4% (信賴區間 54.8-80.6)。若只看第一劑打半劑量的族群，疫苗效力為 90.0%，若只看兩劑疫苗都打全劑量的族群，疫苗效力為 62.1%。

這個結果，目前有可能的解釋是：第一劑疫苗打半劑量，或許有助於避免我們的免疫系統對載體 ChAdOx1 病毒產生太強的免疫反應。反而兩劑疫苗都打全劑量的受試者，因為對載體清除的效率上升，而減低第二劑疫苗能感染的細胞數量，因此比較無法產生有效免疫力。

需要住院的案例 (WHO clinical progression score ≥ 4)，16 例在對照組，2 例在實驗組，而且這兩例都是在第一劑疫苗與第二劑疫苗施打的間隔時間感染發病。重症案例 (WHO clinical progression score ≥ 6) 只有 2 例，全在對照組。

這支疫苗最大的優勢是不需要冷鏈系統就能運輸儲存，在一般冰箱冷藏的溫度 (攝氏 2-8 度) 可以儲存至少 6 個月。目前 ChAdOx1 nCoV-19 已經取得英國，歐盟，與世界衛生組織的緊急許可。台灣已經與阿斯特捷利康公司簽約，至少能獲得 1000 萬劑 ChAdOx1 nCoV-19 疫苗¹²。

(二) 輝瑞與 BioNTech 團隊

接下來要介紹的疫苗是由美國的輝瑞公司與德國的 BioNTech 公司合作開發的 BNT126b2 疫苗。第三期臨床試驗報告於 2020 年 12 月 10 日發表於新英格蘭醫學期刊 (NEJM)⁸。

這個疫苗採取了嶄新的製作方法：mRNA 疫苗：也就是直接將能夠產生 SARS-CoV-2 棘蛋白的 mRNA 片段送進人體細胞中。這種疫苗相較於其他疫苗研發策略，有以下理論優勢¹³：1. 由於不需要直接製造抗原碎片，因此相較於傳統的蛋白質次單位疫苗與勝肽疫苗，其臨床前期疫苗設計與驗證的流程較為迅速，2. 而且可以因應病毒突變快速修改其抗原設計，而不至於大幅改變疫苗的安全性與副作用，3. 又可以避免腺病毒疫苗載體可能因為其自身觸發的免疫反應而干擾疫苗的效力。

BNT126b2 疫苗的第三期臨床試驗在 2020 年 7 月 27 日開始收案，總人數 43,548 人，大部分 (26,865 人) 在美國。研究藥物是 BNT126b2 (30 微克)，一共施打兩劑，兩劑相隔 21 天。對照組施打生理食鹽水，與實驗組 1:1 隨機分配。主要療效指標為有症狀的 COVID-19。

統計施打第二劑後第 7 天起算的 COVID-19 發生率，實驗組為 8 例 (每 1000 人年 3.6 例)，對照組為 162 例 (每 1000 人年 72.9 例)。疫苗效力為 95.0% (信賴區間 90.3-97.6)。嚴重 COVID-19 在實驗組為 1 例，對照組為 9 例。疫苗也具有相當安全性，通常只造成短期的局部疼痛，疲勞感，與頭痛。

這支疫苗最大的缺點在於需要極低溫冷鏈運輸 (攝氏 -70 度)，因此只有特定的國家或地區有足夠的基礎設施條件可以大規模使用。目前 BNT126b2 疫苗已經取得美國，英國，歐盟，日本，以及澳大利亞的緊急使用許可。台灣本來也有意購入這支疫苗，但目前尚未成功。

(三) 莫德納與美國國家過敏和傳染病研究所團隊

緊接著發表第三期臨床試驗報告的是由美國莫德納 (Moderna) 公司與美國國家過敏和傳染病研究所 (NIAID) 合作開發的 mRNA-1273 SARS-CoV-2 疫苗，臨床試驗報告於 2020 年 12 月 30 日發表於新英格蘭醫學期刊⁹。

這支疫苗與 BioNTech 的 BNT162b2 一樣，是 mRNA 疫苗。mRNA-1273 疫苗的第三

期臨床試驗於 2020 年 7 月 27 日開始收案，總人數 30,420 人，全部都是美國人。研究藥物是 mRNA-1273 (100 微克)，施打兩劑，兩劑相隔 28 天。對照組施打生理食鹽水，與實驗組 1:1 隨機分配。主要療效指標為有症狀的 COVID-19。

統計施打第二劑後第 14 天起算的 COVID-19 發生率，實驗組為 11 例 (每 1000 人年 3.3 例)，對照組為 185 例 (每 1000 人年 56.5 例)。疫苗效力為 94.1% (信賴區間 89.3-96.8)。嚴重 COVID-19 共有 30 例，其中包括死亡 1 例，全部都在對照組。

相較於 BNT126b2 疫苗，mRNA-1273 疫苗可以在攝氏 -20 度存放 6 個月，解凍後可以在攝氏 2-8 度存放 30 天。對極低溫冷鏈運輸的需求大幅降低。目前 mRNA-1273 疫苗已經於美國，英國，歐盟取得緊急使用許可。今年 2 月台灣已經與莫德納公司簽約，2021 年年中可以获得至少 500 萬劑 mRNA-1273 SARS-CoV-2 疫苗¹⁴。

(四) 俄羅斯加馬列亞流行病與微生物學國家研究中心

最後要介紹的是由俄羅斯加馬列亞流行病與微生物學國家研究中心 (Gamaleya Institute) 所研發的 Sputnik V。第三期臨床試驗期中報告於 2021 年 2 月 2 日發表於刺絡針¹⁰。

這支疫苗的機轉與 ChAdOx1 nCoV-19 一樣，是腺病毒載體疫苗。不同之處在於這支疫苗的第一劑與第二劑使用的腺病毒載體不一樣，分別是 rAd26 與 rAd5。另，這兩者都是由可以感染人類的腺病毒修改而來，這點也與 ChAdOx1 不同。Sputnik V 的第三期臨床試驗於 2020 年 9 月 7 日開始收案，收案總人數 21,977 人，幾乎全部在俄羅斯。

研究藥物是 rAd26-S 10¹¹ 病毒顆粒與 rAd5-S 10¹¹ 病毒顆粒，相隔 21 天施打。對照組則是不含病毒顆粒的緩衝溶液 (vaccine buffer)。實驗組與對照組採 3:1 隨機分配，主要療效指標是施打第一劑疫苗後第 21 天起算有症狀的 COVID-19。

統計施打第一劑疫苗後 21 天之後有症狀的 COVID-19 發生數，實驗組為 16 例 (0.1%)，對照組為 62 例 (1.3%)，研究團隊只有提供病例數，沒有計算發生率。疫苗效力為 91.6% (信賴區間 85.6-95.2)。嚴重 COVID-19 有 20 例，全都在對照組。

運輸儲存方面，這支疫苗要求要在攝氏 -20 度儲存，也正在研究可以在攝氏 2-8 度儲存的劑型，但兩者的效力是否相當尚未可知。目前已經於俄羅斯取得緊急使用許可，但英國，美國，與歐盟尚未核准。台灣目前亦沒有進口此疫苗的計畫。

(五) ChAdOx1 nCoV-19 常見副作用

有鑑於今年 (2021) 臺灣取得可以大規模施打的疫苗應該是 Oxford/AstraZeneca 的 ChAdOx1 nCoV-19 與 Moderna 的 mRNA-1273。在此在這裡介紹這兩支疫苗施打後常見的副作用與較嚴重的副作用。

ChAdOx1 nCoV-19 比較常見 (第二級與第三級合計超過 10%) 的副作用¹⁵，主要是疲勞感 34%，頭痛 34%，倦怠感 32%，身體發熱感 31%，寒顫 31%，肌肉疼痛 26%，注射部位疼痛 15%，與關節疼痛 11%。大部分的症狀都可以用乙醯胺酚 (Paracetamol) 適當的緩解。

有使用預防性退燒止痛藥後，施打 ChAdOx1 nCoV-19 後發生率超過百分之一的較嚴重 (第三級) 副作用如下：疲勞感 5%。倦怠感 4%，與注射區域局部疼痛 2%。接種疫苗後發燒的比例約為 9%。

(六) Moderna mRNA-1273 常見副作用

施打 Moderna mRNA-1273 疫苗後比較常見 (第二級與第三級合計超過 10%) 的副作用⁹，主要是疲勞感 42%，肌肉疼痛 36%，頭痛 26%，關節疼痛 24%，寒顫 24%，與注射部位疼痛 24%。

Moderna mRNA-1273 疫苗發生的較嚴重 (第三級) 副作用的比例較 ChAdOx1 nCoV-19 稍高，主要包括疲勞感 10%，肌肉疼痛 9%，頭痛 5%，關節疼痛 5%，與注射部位疼痛 4%。這

些副作用通常發生在第二劑疫苗注射過後。接種疫苗後發燒的比例約為 6%。

整體來說，ChAdOx1 nCoV-19 與 Moderna mRNA-1273 的副作用，無論是頻率或是嚴重度，都比季節性流行性感冒疫苗的副作用來的高。這可能是腺病毒載體疫苗或 mRNA 疫苗的基本特性，細節還有待後續研究證實。醫護同仁在自己接種疫苗或為民眾接種疫苗時，宜妥善告知這些疫苗的副作用與特性。

三、台灣國產疫苗的研發進展

見諸防疫指揮中心與德國 BioNTech 公司洽購 BNT126b2 疫苗的過程¹⁶，吾人認為台灣除了要在國際市場上積極取得疫苗，長遠來說還是應該掌握自主開發生產的技術，才能在困難的時候保護國人的安全。

目前台灣已經有兩家廠商正在進行 COVID-19 疫苗的開發，依照第二期臨床試驗開始的日期分別介紹如下：高端疫苗 MVC-COV1901¹⁷ 與聯亞生技 UB-612¹⁸。

(一) 高端 MVC-COV1901

台灣國產疫苗研發團隊中，率先進入第二期臨床試驗的是高端疫苗生物製劑公司的 MVC-COV1901，與一般季節性流感疫苗一樣，屬於蛋白質次單元 (protein subunit) 疫苗，第二期臨床試驗於 2020 年 12 月 30 日開始收案¹⁹。

MVC-COV1901 是由美國國家過敏和傳染病研究所所提供的 SARS-CoV-2 棘蛋白次單元方案，與 Dynavax 公司提供的佐劑配合設計的疫苗²⁰。

MVC-COV1901 疫苗的第二期臨床試驗由台灣大學的謝思民副教授與長庚大學的林奕廷教授領銜¹⁷，預計於國立臺灣大學醫學院附設醫院，臺北榮民總醫院，三軍總醫院，臺北醫學大學附設醫院，台北市立萬芳醫院，林口長庚紀念醫院，行政院衛生署桃園醫院，中國醫藥大學附設醫院，財團法人彰化基督教醫院，國立成功大學醫學院附設醫院，以及財團法人私立高雄醫學大學附設中和紀念醫院，共招募 3200 人，以評估評估 MVC-COV1901 疫苗之安

全性及免疫反應。

在台灣進行 COVID-19 疫苗的研究所面臨的困難之一，就是我們現在只知道感染 SARS-CoV-2 之後有些人會產生中和性抗體 (neutralizing antibody)，但我們並不清楚如果疫苗能夠誘發中和性抗體，這個血清學反應是否能轉換成對 COVID-19 疾病的保護力 (correlates of immunity/protection)²¹。

因此，即使第二期臨床試驗可以順利完成，這支疫苗是否能夠順利取的台灣食品藥物管理署的緊急授權許可，或是納入 WHO 認可的疫苗名單，仍然有許多不確定性。

(二) 聯亞 UB-612

臺灣國產疫苗團隊中，第二組進入第二期臨床試驗的團隊是聯亞生技公司的 UB-612 疫苗。這支疫苗也是廣義的蛋白質次單元疫苗，比較不同之處是在於：除了傳統的棘蛋白抗原以外，研究團隊另外增加了五段由 SARS-CoV-2 的部分序列合成出來的胜肽鏈，希望這種多抗原策略能夠誘發更有效的免疫反應²²。

UB-612 疫苗的第二期臨床試驗由聯亞公司主導¹⁸，預計於三軍總醫院，中國醫藥大學附設醫院，台北長庚醫院，林口長庚醫院，高雄長庚醫院，高雄醫學大學附設中和紀念醫院，亞東醫院，彰化基督教醫院，高雄榮民總醫院，成功大學醫學院附設醫院，臺中榮民總醫院，臺北榮民總醫院，以及臺北醫學大學附設醫院招募 3850 位受試者，以評估 UB-612 疫苗的安全性與免疫反應特性。

由於我國的 COVID-19 發生率非常低，因此在臺灣本土很難進行真正以預防 COVID-19 為主要療效指標的臨床試驗，而目前尚未有可以藉由抗體反應來評估疫苗效力的可靠臨床研究。有鑑於此，聯亞生技經由在美國的集團子公司 COVAXX，與巴西的 Diagnósticos da América S/A (DASA) 公司合作，預定在美國與巴西共招募 7320 位受試者，進行一項第二期與第三期混合的臨床試驗²³。

結 論

台灣的 COVID-19 防疫是世界公認的成功典範²⁴，我們可能是全球血清陽性率最低的國家。我國藉由嚴管國境、戴口罩、勤洗手與維持社交距離等防疫措施達成這樣的成就。正因為如此，台灣絕大多數人對 SARS-CoV-2 是沒有免疫力的。

經由英國與瑞典的經驗可知，藉由讓大部分的國民被感染而達成群體免疫的路徑，考慮到目前 COVID-19 住院死亡率大約是季節性流感的 3 倍左右²⁵，而且感染 SARS-CoV-2 的致死率大約是感染季節性流感的 6 倍左右 (0.23% v. 0.039%)²⁶，大規模感染實質上是不可行的。

因此，要恢復疫情爆發前的「正常生活」，也就是放鬆目前的邊境管制，或減少入境後 14 天居家檢疫的時長，與降低醫院內的感染管制措施 (例如限制陪病人數與探病時間) 的強度，有效的疫苗與廣泛的疫苗施打率是不可或缺的。

但是目前證明有效的疫苗所使用的科技 (腺病毒載體疫苗與 mRNA 疫苗) 都是第一次大規模進入臨床使用，相信有很多第一線醫療從業人員對此感到疑慮。希望藉由本文簡單的介紹，讓有可能接觸 COVID-19 患者的臨床醫師與第一線醫療人員能夠有更多客觀的證據來評估疫苗的利益與風險，並據此做出臨床決定。

作者聲明

贊助或利益衝突：無。

參考文獻

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. 2020 [Accessed 2021-02-21]; Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Hussein M, Toraih E, Elshazli R, et al. Meta-analysis on serial intervals and reproductive rates for SARS-CoV-2. *Ann Surg* 2021; 273(3):416-23.
3. Ioannidis JPA. Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bulletin of the World Health Organization* 2021; 99(1):19-33F.
4. WHO. Considerations for evaluation of COVID-19 vaccines. 2020 [Accessed 2021-02-21]; Available from: https://www.who.int/medicines/regulation/prequalification/prequal-vaccines/WHO_Evaluation_Covid_Vaccine.pdf

5. FDA. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19. 2020 [Accessed 2021-02-21]; Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>
6. Bartsch SM, O'Shea KJ, Ferguson MC, et al. Vaccine efficacy needed for a COVID-19 coronavirus vaccine to prevent or stop an epidemic as the sole intervention. *Am J Prev Med* 2020; 59(4):493-503.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 397(10275):671-81.
11. WHO. The COVID-19 candidate vaccine landscape. 2020 [Accessed 2021-02-21]; Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
12. TwCDC。指揮中心洽購近 2,000 萬劑 COVID-19 疫苗，預期最早可能供貨時程為 110 年 3 月。2020 [Accessed 2021-02-21]; Available from: <https://www.cdc.gov.tw/Bulletin/Detail/Sbxjm7Pym25ulYxzZomtlw?typeid=9>
13. 柯獻欽，鄭高珍，莊銀清。新冠肺炎病毒之群體免疫、疫苗研發與卡介苗功效。 *內科學誌* 2020; 31(4):254-61.
14. TwCDC。指揮中心已與美國 Moderna 公司簽署 505 萬劑 COVID-19 疫苗供應合約。2021 [Accessed 2021-02-21]; Available from: <https://www.cdc.gov.tw/Bulletin/Detail/TW1H4NkoinP4i4Wuw1fFBA?typeid=9>
15. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 396(10249):467-78.
16. TwCDC。指揮中心就東洋公司洽談 COVID-19 疫苗乙事說明。2020 [Accessed 2021-02-21]; Available from: https://www.cdc.gov.tw/Bulletin/Detail/54jLQ_N4xjbLYaQUM-9r4IQ?typeid=9
17. 一項第二期、前瞻性、雙盲、多中心、多地區試驗，以評估 SARS CoV 2 候選疫苗 MVC COV1901 之安全性、耐受性及免疫生成性。財團法人醫藥品查驗中心；2020 [Accessed 2021-02-21]; Available from: https://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/search_case2.php?caseno_ind%5B1%5D=6442
18. 一個評估 UB-612 疫苗對於新型冠狀病毒於青少年、成年和老年健康受試者的免疫原性、安全性與耐受性的第二期、安慰劑控制、隨機分派、觀察者盲性臨床試驗。財團法人醫藥品查驗中心；2021 [Accessed 2021-02-21]; Available from: https://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/search_case2.php?caseno_ind%5B1%5D=6471
19. A study to evaluate MVC-COV1901 vaccine against COVID-19 in adult , NCT04695652. *ClinicalTrials.gov*; 2020 [Accessed 2021-02-21]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04695652>
20. Kuo TY, Lin MY, Coffman RL, et al. Development of CpG-adjuvanted stable prefusion SARS-CoV-2 spike antigen as a subunit vaccine against COVID-19. *Sci Rep* 2020; 10(1):20085.
21. Carrillo J, Izquierdo-Useros N, Avila-Nieto C, Pradenas E, Clotet B, Blanco J. Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 538:187-91.
22. Guirakhoo F, Kuo L, Peng J, et al. A novel SARS-CoV-2 multipeptide protein/peptide vaccine candidate is highly immunogenic and prevents lung infection in an adeno associated virus human angiotensin-converting enzyme 2 (AAV hACE2) mouse model. *bioRxiv* 2020; DOI: 10.1101/2020.11.30.399154.
23. A study to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of UB-612 COVID-19 vaccine, NCT04683224. *ClinicalTrials.gov*; 2020 [Accessed 2021-02-21]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04683224>
24. Wang CJ, Ng CY, Brook RH. Response to COVID-19 in Taiwan: big data analytics, new technology, and proactive testing. *JAMA* 2020; 323(14):1341-2.
25. Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020; DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30527-0.
26. Baker MG, Wilson N. The COVID-19 elimination debate needs correct data. *BMJ* 2020; 371:m3883.

Introduction of Currently (2021) Available COVID-19 Vaccine in Taiwan

I-Hung Chen, and Hsing-Chun Chen

*Division of Pulmonology and Critical Care, Department of Internal Medicine,
Buddhist Dalin Tzu Chi Hospital*

Taiwan's response to the COVID-19 epidemic has successfully controlled the outbreak by tightly controlling its borders, wearing masks, and maintain physical distancing. Given the high pathogenicity and mortality of COVID-19 and the absence of an effective drug, an effective vaccine should be an important strategy to achieve herd immunity. Phase III clinical trials have been published in peer-reviewed journals for Oxford/AstraZeneca's ChAdOx1 nCoV-19, Pfizer/BioNTech's BNT162b2, Moderna's mRNA-1273, and Gamaleya's Sputnik V. All of these vaccines have an efficacy of 70%-95% and have been licensed for emergency use in at least one country. However, these vaccines have more side effects than the seasonal influenza vaccine, e.g., subjects who received Moderna mRNA-1273 had a 59% chance of developing any of the Grade II or III side effects. Moreover, these vaccines use new vaccine technologies (adenoviral vector vaccine and messenger RNA vaccine) that have not been clinically tested on a large scale before the current outbreak. Therefore, the long-term safety profile and rare but severe side effects are not fully understood. However, given the likelihood of local transmission and community spread after the opening of the border. We should consider whether health care workers, residents of long-term care facilities and their caregivers, and high-risk groups with severe COVID-19 disease should receive vaccinations this year. In addition to introducing the effects and side effects of these approved vaccines, this article will also briefly mention the progress of Taiwan's independent research and development of the COVID-19 vaccine. (J Intern Med Taiwan 2021; 32: 440-447)