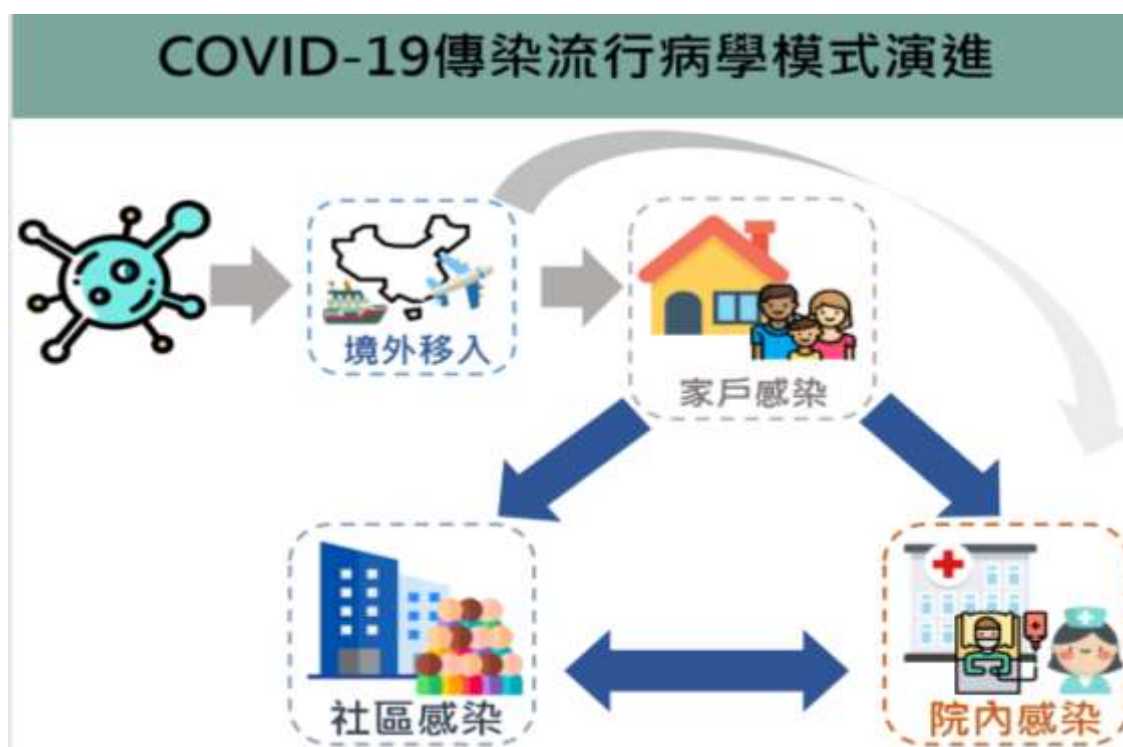


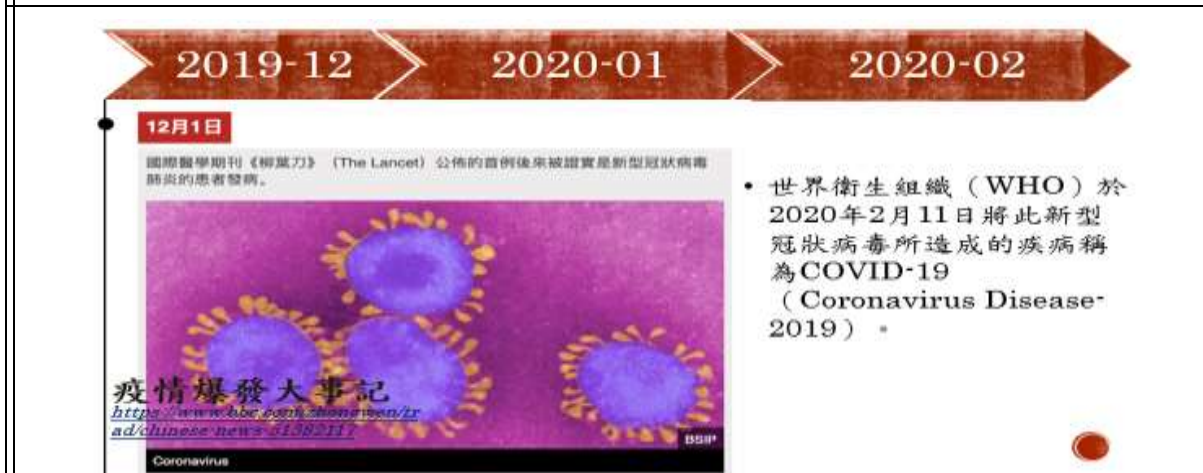
淺談新冠肺炎及 疫苗介紹

國軍高雄總醫院岡山分院胸腔內科

姚重光醫師

QR code 掃描可得到講義資料



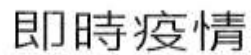


淺談新冠肺炎及疫苗介紹

國軍高雄總醫院左營分院胸腔內科 姚重光醫師

110.11.13

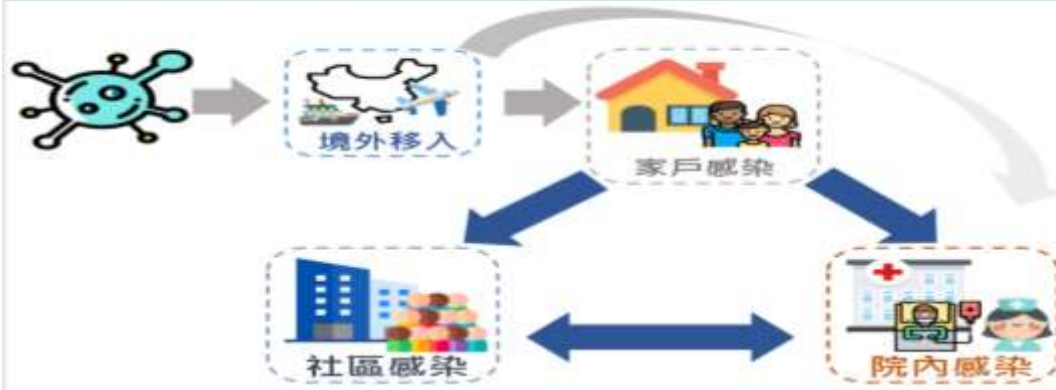
BSIP



R0

- **基本再生數**是指一個初發病例在易感的人群中引起的平均繼發病例的個數。當 R_0 大於 1，則該疾病便能繼續在人群中傳播；一旦 R_0 小於 1，則該疾病便能被撲滅。
- 降低致病原基本再生數的方法有三：
 - （一）增加社會距離措施（Social Distance Measures）：藉由停止上班、上課或管制特定場所之出入以阻絕傳染。
 - （二）治療或隔離（Isolation）：藉以降低感染者的傳染力。
 - （三）疫苗接種或抗病毒藥物預防性投藥：藉以降低未感染者的可感受性。

COVID-19傳染流行病學模式演進



- 新興病毒？人傳人？突變？
- 人類遷移、長途旅行交通便利、探險旅遊，捕捉、獵食、販賣野生動物、都市化人口集中、野生動物遷徙或是家禽家畜的運送等。
- 冠狀病毒科（Coronavirinae, CoV）是造成人類與動物疾病的重要病原體，為一群有外套膜之單股正鏈RNA病毒，外表為圓形，在電子顯微鏡下可看到類似皇冠的突起因此得名。

- 人類感染冠狀病毒以呼吸道症狀為主，包括鼻塞、流鼻水、咳嗽、發燒等上呼吸道感染症狀。
- 已知會感染人類的冠狀病毒有七種，包含以下病疫情較為嚴重的三種：

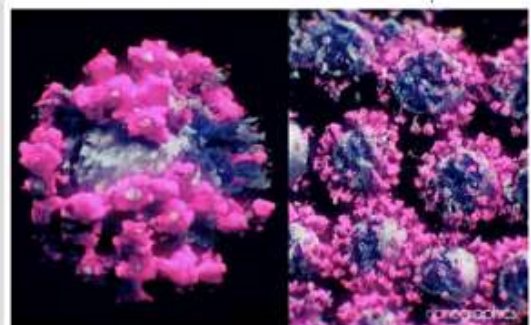
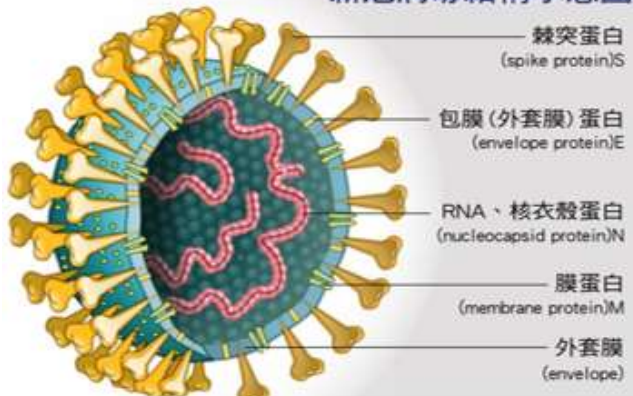
SARS 嚴重急性呼吸道症候群 → SARS-CoV，2002年至2003年

MERS 中東呼吸道症候群 → MERS-CoV，2012年至2019年，死亡率34%

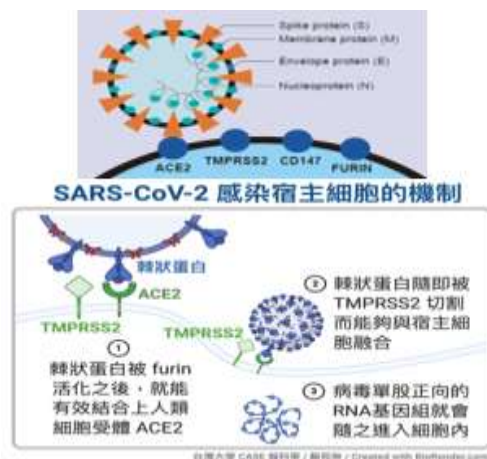
COVID-19 新型冠狀病毒肺炎 → SARS-CoV-2，2019年底起

其部分個案可能出現嚴重的肺炎與呼吸衰竭等。

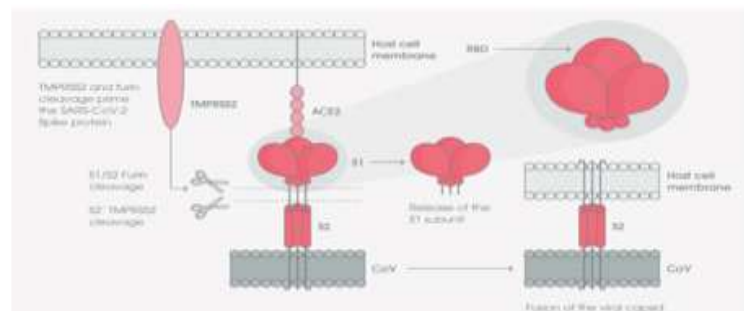
新冠病毒結構示意圖



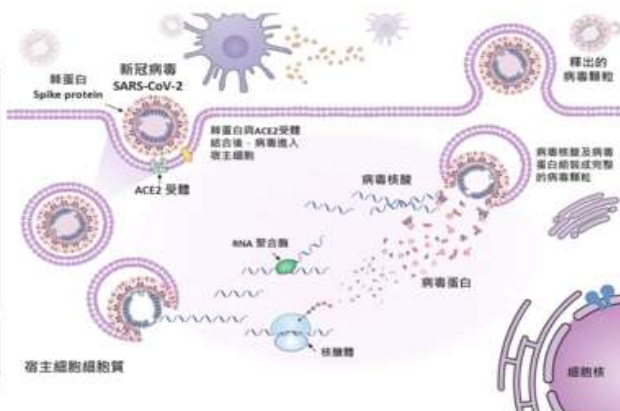
奧地利研究人員發佈了世界首張武漢肺炎(COVID-19)的病毒體「3D立體影像模型」，與中國及沙烏地阿拉伯學術單位共三方合作。（翻攝Lapse Media / Youtube）



- 新型冠狀病毒入侵人體細胞需要三個關鍵蛋白：
- 1. ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2; 第二型血管收縮素轉換酶)。
- 2. TMPRSS2 (Transmembrane Serine Protease 2; 絲胺酸蛋白酶)。
- 3. Furin (Spike Protein Cleaving Enzyme; 弗林蛋白酶; 棘狀蛋白切割酶)



- 棘狀蛋白含有 **Furin** 切割位，**Furin** 會將棘狀蛋白切割成 S1, S2 兩個蛋白。
- S1 蛋白上具有 RBD (Receptor Binding Domain)，和宿主的 ACE2 具有高度的親和力；S2 蛋白則參與病毒和宿主細胞膜融合的過程，且與冠狀病毒的鑑定有關。



- 棘狀蛋白、ACE2、**Furin**蛋白酶和 TMPRSS2 蛋白酶，在病毒與宿主細胞結合並進入宿主細胞扮演著重要的角色
- 開發新冠病毒的藥物和病毒抑制劑的重要標靶。
- 棘狀蛋白除了可與已知宿主細胞的 ACE2 受體外，研究證實還可與其他人體細胞的表面蛋白結合，例如神經纖毛蛋白 (Neuropilin-1 和 Neuropilin-2)、CD147 等
- 增強感染細胞的能力，也可解釋與 SARS 病毒相比，新冠病毒感染的人體組織趨向增加。

基於上述的感染機制，新冠病毒傾向於攻擊富含 ACE2 受體的人體部位。

1. 呼吸道: 鼻腔、咽喉、肺泡皆是病毒喜愛的受體。
2. 心血管: 許多患者有心肌損傷、異常凝血現象，患有糖尿病或高血壓者面臨較高疾病風險。
3. 大腦及中樞神經: 有患者的腦脊髓液出現病毒，但穿透血腦障壁的機制未知。
4. 腸道: 病毒可感染消化道內壁，在糞便中也可檢出病毒 RNA。



- 80%確診病例為輕症至中度，患者通常在感染後5至6天出現輕度症狀和發燒。
- 罹患重症甚至死亡風險最高的族群是60歲以上，多患有慢性疾病：高血壓、糖尿病、心血管疾病、癌症等。報告指出，約有14%出現嚴重症狀需住院與氧氣治療，5%需加護病房治療。



- 在5萬5924例確診病例中，中位數為51歲，77.8%患者介於30-69歲之間，51.1%患者為男性，死亡率隨年齡增加而上升，逾80歲患者死亡率最高。
- 兒童病例很少且症狀較輕，19歲以下病例只占總病例2.4%。



1分鐘看懂 新冠肺炎、感冒、流感 主要症狀有何差異

症狀表現	新冠肺炎	感冒	流感
發燒	✓ 常見	✗ 較少	✓ 常見
咳嗽	✓ 常見	✓ 常見	✓ 常見
呼吸困難	✓ 常見	✗ 沒有	✗ 沒有
打噴嚏	✗ 沒有	✓ 常見	✗ 沒有
頭痛	✓ 常見	✗ 較少	✓ 常見
腹瀉	✗ 較少	✗ 沒有	✓ 常見
喉嚨痛	✓ 常見	✗ 較少	✓ 常見

併發症與後遺症

新冠肺炎可能出現的併發症包含急性呼吸窘迫症候群(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)、心律不整、心因性休克、肌痛症等等。

另外根據國外研究，大多數患者接受治療後仍會受後遺症所苦，常見症狀包含睡眠障礙、憂鬱、專注力及記憶力下降、焦慮等。這些症狀可能與患者本身健康程度、慢性病史有關，成因未有定論。

其中，最受討論的後遺症為肺纖維化。根據美國影像研究，許多患者出現毛玻璃病變現象(GGO)的肺浸潤症狀，代表肺功能受到明顯損害，治療後易出現肺活量變小、易喘的狀況。

至於國內目前仍以治療患者為主，尚未追蹤痊癒者的病後狀況。



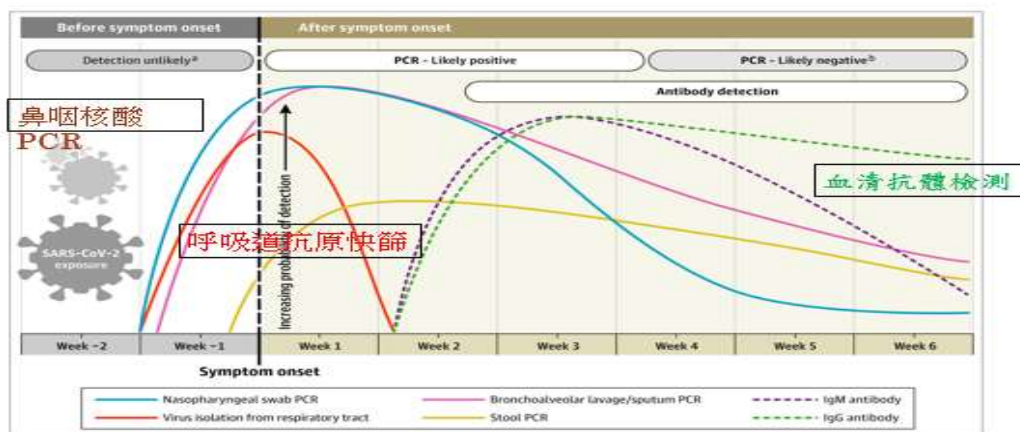
▲肺纖維化肺化之肺，會出現毛玻璃病變(GGO)的肺浸潤症狀。(圖/劉俊宏醫師提供)

診斷方式

1. **分子生物學核酸檢測 (real-time reverse-transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)** 為SARS-CoV-2急性感染期之檢驗首選，精確度與敏感度極高。其Ct值若為20，代表檢體中的病毒基因需要經過20次的DNA放大循環才能被偵測到，**Ct值與原始檢體所含的病毒量成反比。**

Ct值越小，表示只要幾個循環就可以偵測到病毒核酸，代表患者體內的病毒量是高的，傳染力也比較高；Ct值越大，表示需要更多的循環才能偵測到病毒核酸，代表病毒量是低的，傳染力也比較低。

2. **抗原檢測**，與常用的流感快篩試劑相同。檢體中若含有新冠病毒的核殼蛋白或棘蛋白抗原，就會被試劑中的專一性抗體捕捉，呈現陽性反應。檢驗敏感度比病毒PCR核酸檢測法稍微低一些，有**偽陽性或偽陰性**的議題。
3. **血清抗體檢測**，檢測血中免疫球蛋白IgM及IgG，判斷個案是否曾經感染或是多久前感染，是疫情調查、追溯感染源的有利工具。



- **治療**：目前無特定推薦的治療方式，多為採用支持性療法。
- 重症病患可依臨床狀況選擇抗病毒藥物、免疫治療或類固醇，須遵照臨床醫師指示。
- **預防重於治療**
→ **指揮中心防疫規範（1922）**，**個人預防措施**，**疫苗**。



- 相關預防措施包含：
- 關注並配合中央疫情中心最新公告防疫政策；
- 維持手部衛生習慣（尤其飯前與如廁後）、手部不清潔時不觸碰眼口鼻；
- 避免出入人潮擁擠、空氣不流通的公共場所，並維持社交距離（室外1公尺，室內1.5公尺）或佩戴口罩；
- 搭乘交通工具遵守佩戴口罩與相關防疫措施；
- 減少探病與非緊急醫療需求而前往醫院；
- 居家檢疫、居家隔離或自主健康管理者，請遵守相關規範；
- 身體不適時請停止上班上課，先留在家中觀察、休息，需要時請主動聯繫衛生單位就醫時請說明旅遊史、接觸史、職業以及周遭家人同事等是否有群聚需求；
- 配合COVID-19疫苗接種政策，按時完成接種。

衛生福利部疾病署網站

COVID-19 國際及國內防疫措施

按

1. 邊境管理 (Border Quarantine & Isolation)

- (1) 境外阻絕
- (2) 隔離及全面與部份檢疫

2. 減害計畫 (Mitigation Plan)

- (1) 族群措施
 - 停班/停課
 - 減少大型集會
- (2) 個人防護
 - 戴口罩、勤洗手
- (3) 環境防護
 - 清潔、消毒、通風

3. 社區防疫監測

4. 社區封鎖及封城

臺灣模式

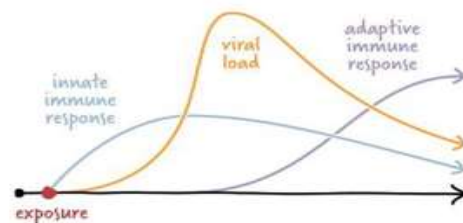


COVID-19疫苗

- 最有效的預防疾病方式之一
 - 但不是唯一的方式
 - 仍須維持其他預防措施
- 群體免疫，降低染病的風險
- 保全醫療量能
- 疫苗安全性是最重要的議題
 - 利益必須高於風險

病毒感染的兩種免疫反應

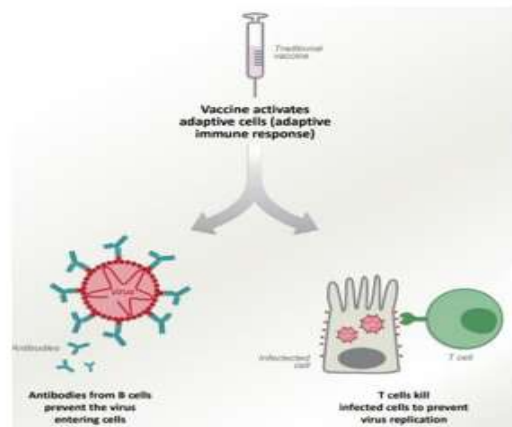
- 先天性免疫 Innate immunity
 - 針對任何感染的免疫反應
 - 立即產生
- 後天性免疫 Adaptive immunity
 - 針對特定感染的免疫反應
 - 包含細胞反應(T cells)和抗體反應(B cells)
 - 通常在6-8天後開始



<https://www.nytimes.com/interactive/2020/10/05/science/charting-a-covid-immune-response.html>

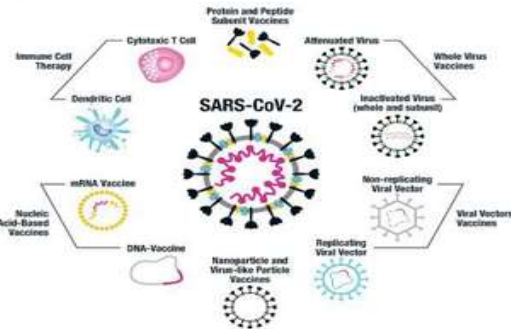
疫苗引起之免疫反應

- 將能夠引起免疫反應的免疫原(immunogen)送入體內
- 訓練免疫系統使其辨認入侵體內的病毒
- 接種後，CD4+ T cells刺激
 - B cell產生中和抗體
 - CD8+ cytotoxic T cells辨認並殺死感染病毒之細胞



COVID-19疫苗的免疫原種類

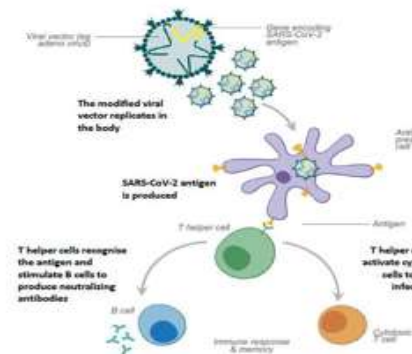
- 去活化病毒 (Inactivated virus)
 - 死病毒、抗體反應強
- 病毒載體 (Viral vector)
 - 容易製造、細胞反應強
- 核酸 (Nuclear acid)
 - mRNA引起細胞反應強、發展速度快
- 蛋白質次單元 (Protein subunit)
 - 比去活化病毒的局部作用小、免疫原性可能較差



<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579250>

原理: 病毒載體疫苗

- 使用非冠狀病毒之病毒載體(如:腺病毒)，加入製造目標抗原的基因片段
- 感染細胞後，製造SARS-CoV-2之抗原
- 抗原被免疫系統辨識後，由T helper cell, cytotoxic T cell, B cell 進行後續免疫反應

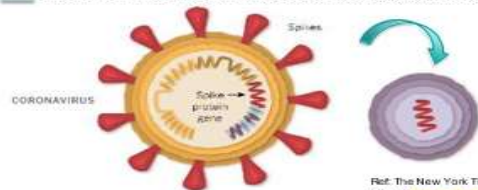


原理: mRNA疫苗

- 1 mRNA 全名為信使核糖核酸 (messenger RNA)



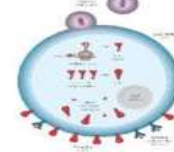
- 2 藉由找出新型冠狀病毒表面的棘狀蛋白 (spike protein, S蛋白) 的核酸序列→在實驗室生成mRNA序列後→藉由脂質顆粒包裹mRNA帶入人體



Ref: The New York Times: How the Pfizer-BioNTech Vaccine works

- 3 到人體內後，送至細胞核糖 (ribosomes)，進而製造棘蛋白 (S蛋白) →製造蛋白完成後，mRNA 將被細胞內的酵素所破壞

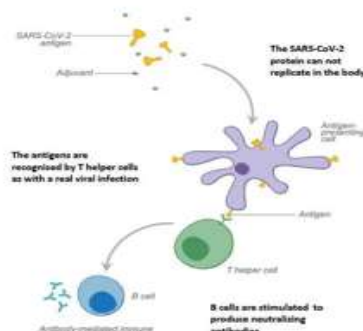
mRNA疫苗並未攜帶新冠病毒的核酸 (nucleic acid)，也不會進入細胞核→不會因為接種而感染新冠病毒；攜帶的基因片段亦不會嵌於DNA內



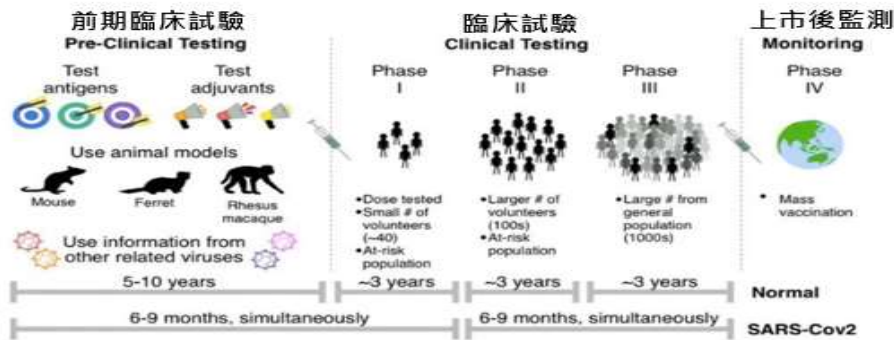
- 4 藉此驅動免疫系統攻擊與記憶此類病毒蛋白，增加人體對新冠病毒的免疫力

原理: 蛋白質次單元疫苗

- 使用無遺傳物質的病毒片段作為抗原
- 通常需要加入佐劑(adjuvants)以獲得較佳免疫反應
- 藉由Antigen-presenting cell(APC)將抗原讓T helper cell辨認，模擬病毒感染
- 主要引起抗體反應，藉由佐劑加強細胞免疫反應



COVID-19疫苗發展的過程



<https://theconversation.com/where-are-we-at-with-developing-a-vaccine-for-coronavirus-13478>

進入第三期臨床試驗的COVID-19疫苗 (2021/3/10)

EUL: EMERGENCY USE LISTING

16 CANDIDATES - VACCINES IN PHASE III CLINICAL EVALUATION	Vaccine platform	WHO EUL	Already in use
★ Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma*	RNA based vaccine	X	X
★ Moderna + National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)*	RNA based vaccine		X
CureVac AG	RNA based vaccine		
★ AstraZeneca + University of Oxford*	Viral vector (Non-replicating)	X	X
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Viral vector (Non-replicating)		
Gamaleya Research Institute; Health Ministry of the Russian Federation	Viral vector (Non-replicating)		X
Janssen Pharmaceutical	Viral vector (Non-replicating)	X	X
Sinovac Research and Development Co., Ltd	Inactivated virus		X
Sinopharm + China National Biotech Group Co + Wuhan Institute of Biological Products	Inactivated virus		X
Sinopharm + China National Biotech Group Co + Beijing Institute of Biological Products	Inactivated virus		X
Institute of Medical Biology + Chinese Academy of Medical Sciences	Inactivated virus		
Research Institute for Biological Safety Problems, Rep of Kazakhstan	Inactivated virus		
Bharat Biotech International Limited	Inactivated virus		X
Novavax	Protein subunit		
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical + Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Protein subunit		
Zydyus Cadila	DNA based vaccine		

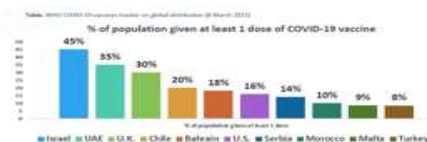
<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul/covid>

全球已接種約3.5億劑COVID-19疫苗(2021/3/8)

Cumulative COVID-19 vaccination doses administered per 100 people, Mar 10, 2021

This is counted as a single dose, and may not equal the total number of people vaccinated, depending on the specific dose regime (e.g. people receive multiple doses).

Our World in Data



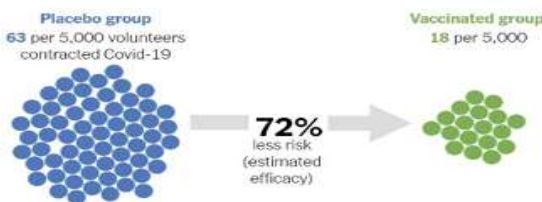
Source: Official data collected by Our World in Data. Last updated: 11 March, 11:42 (GMT+00:00)

CC BY

疫苗保護力： 接種疫苗組相較於未接種疫苗組可降低之感染風險

Share of U.S. Johnson & Johnson vaccine trial volunteers who got Covid-19

- **效力 Efficacy:** 臨床試驗等理想條件下接種所獲得的益處
- **效果 Effectiveness** (上市後資料): 在“現實世界”(Real-world)能達到的效果
- 疫苗保護力 = 0, 代表有打疫苗和沒打疫苗發生感染的風險一樣



Notes: Numbers are rounded. There were 8,835 volunteers in the placebo group, and 112 of them (1.27 percent) were infected with Covid-19; there were 6,958 volunteers in the vaccinated group, and 32 of them (0.46 percent) were infected. - Source: The Food and Drug Administration's analysis of clinical trials conducted by Johnson & Johnson

<https://www.nytimes.com/interactive/2021/03/03/science/vaccine-efficacy-coronavirus.html>

COVID-19 疫苗的臨床試驗結果不應直接比較

- 各國疫苗接種相關單位或專家並未推薦單一特定疫苗
 - 根據美國FDA建議，疫苗效力>50%都可算是有效的疫苗*
- 第三期臨床試驗是比較疫苗與安慰劑(placebo)，並非直接比較兩種疫苗(head-to-head)
- 不同疫苗之臨床試驗結果不應直接比較
 - 不同原理
 - 不同時間地點進行
 - 不同試驗設計

We've got to get away from this issue of comparing one with the other.



Dr. Fauci

COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA (AZ)



Photo credit : AP Photo

COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA

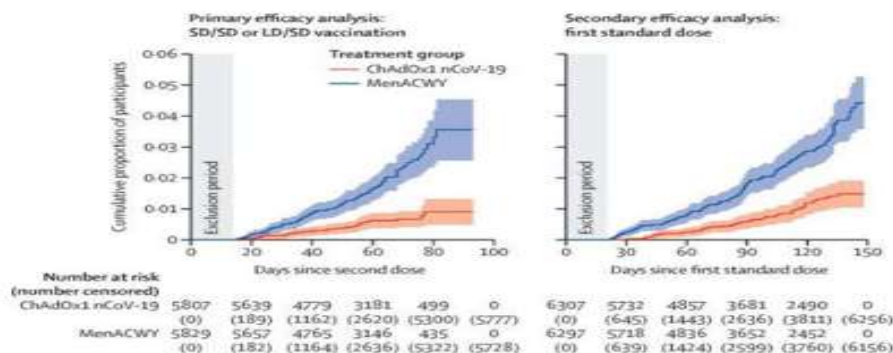
- 又名ChAdOx1-S (recombinant) 或AZD1222
- 帶有可表達出SARS-CoV-2 棘狀糖蛋白(Spike protein)的基因之黑猩猩腺病毒顆粒(ChAdOx1-S)
- 2~8°C 冷藏儲存
- 接種劑量及間隔
 - 接種年齡為18歲以上，接種劑量為0.5 mL
 - 接種劑次為2劑，目前依WHO建議接種間隔為8至12週；依我國衛生福利部傳染病防治諮詢會預防接種組(ACIP)建議為至少8週以上
 - 接種途徑為肌肉注射

臨床試驗結果顯示AZ疫苗能有效預防 COVID-19有症狀之感染

- 於英國、巴西、南非進行，收案人數n = 23848
- 期中分析(I)：2020/4/23~2020/11/4, n = 11636
- 保護效力(efficacy)：70%
 - 兩劑接種完14日後出現有症狀且經實驗室確診之COVID-19
 - 低劑量-標準劑量：90%
 - 標準劑量-標準劑量：62%
- 接種一劑21天後保護力：64%
- 住院或重症：接種一劑21天後無人住院或重症
 - 對照組：10名住院、2名重症

**接種完兩劑
14日後保護效力:70%**

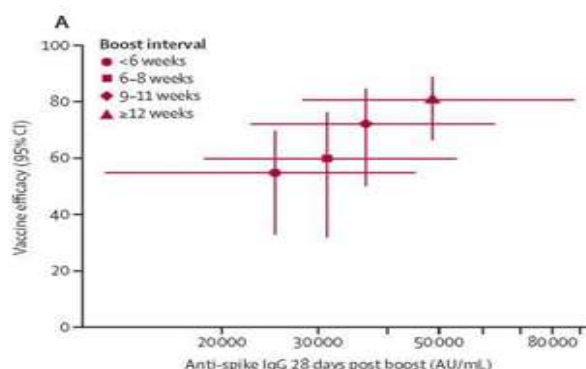
**接種一劑(標準劑量)
21日後保護效力:64%**



**進一步分析顯示較長的接種間隔
保護效力較佳**

兩劑間隔

- <6週：55%
- 6-8週：60%
- 9-11週：72%
- ≥12週：80%



臨床試驗之疫苗安全性評估

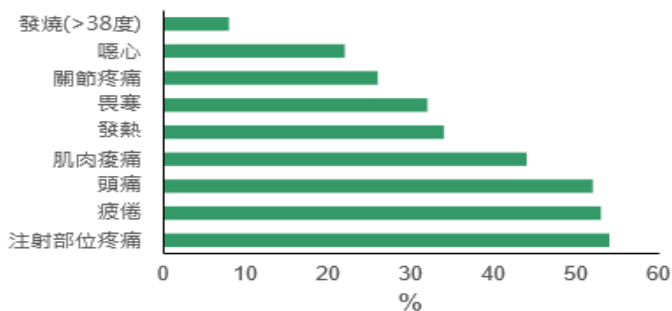
■ 接種後局部或全身反應

- 第二劑較第一劑輕微
- 年長者(≥65歲)較輕微
- 多於數天內緩解

■ 疫苗組曾觀察到

- 顏面神經麻痺(3)
- 脊髓炎(1)
- 多發性硬化症(1)

■ 未發現產品安全警訊



AstraZeneca (AZ) 疫苗

打

截至8月12日止，國內接種622萬8188人次（第1劑582萬8097人次，第2劑40萬0091人次），疑似疫苗接種後嚴重不良事件1838例，其中513例死亡。

● 接種注意事項

AZ疫苗是由英國研發的腺病毒載體疫苗，依我國衛生福利部傳染病防治諮詢會預防接種組（ACIP）建議2劑至少隔8週以上，2劑保護力可達81%。

根據新英格蘭醫學雜誌NEJM 4月所發布的文章，AZ疫苗所引起的罕見血栓稱為血栓併血小板低下症候群（TTS），極少數人（年輕人比較多）因為疫苗注射，對自己的血小板產生抗體，讓自己的免疫系統攻擊血小板，導致血液凝集，形成血栓。因此過去曾發生血栓合併血小板低下症候群，或肝素引起之血小板低下症者，應避免接種。

● 副作用

常見副作用為頭痛、發燒、倦怠、肌痛、關節痛、噁心、接種部位脹痛、嘔吐、血小板低下症、發冷、腹瀉、紅斑。

少見副作用為血栓、頭暈、嗜睡、多汗、搔癢、皮疹、淋巴結腫大。

Moderna COVID-19 Vaccine



Photo credit : Wikipedia

MODERNA COVID-19 VACCINE

- 又名CX-024414 ; mRNA-1273
- 每劑含有100 mcg 之新型冠狀病毒(SARS-CoV-2) mRNA
- -25~-15°C冷凍保存
 - 若轉置到2~8°C冷藏設備，必須標註轉置後之效期(30天)，並於效期內使用完畢
- 接種劑量及間隔
 - 接種年齡為18歲以上，接種劑量為0.5 mL
 - 接種劑次為2劑，依我國衛生福利部傳染病防治諮詢會預防接種組(ACIP)建議間隔為至少28天
 - 接種途徑為肌肉注射

PHASE III臨床試驗結果: 預防感染效力 EFFICACY 94.1%

Confirmed, Symptomatic COVID-19 Cases	Interim Analysis		Primary Efficacy Analysis	
	mRNA-1273 N=13,934	Placebo N=13,883	mRNA-1273 N=14,134	Placebo N=14,073
Number of cases, n (%)	5 (< 0.1%)	90 (0.6%)	11 (< 0.1%)	186 (1.3%)
Vaccine efficacy based on hazard ratio (95% CI)	94.5% (86.5%, 97.8%)		94.1% (89.3%, 96.8%)	
p-value	< 0.0001		< 0.0001	
Incidence rate per 1000 person-years	1.6	33.4	3.3	66.5

https://www.fda.gov/media/140113/pdf/2020-12-10-announcing-the-results-of-the-moderna-covid-19-vaccine-phase-iii-trial.pdf
committee-december-17-2020-meeting-announcement#overseas-materials

Phase III臨床試驗結果: 預防重症效力100%

Confirmed, Severe COVID-19 Cases	Interim Analysis		Primary Efficacy Analysis	
	mRNA-1273 N=13,934	Placebo N=13,883	mRNA-1273 N=14,134	Placebo N=14,073
Number of cases, n (%)	0 (0%)	11 (< 0.1%)	0 (0%)	30 (0.2%)
Vaccine efficacy based on hazard ratio (95% CI)	100% (NE, 100%)		100% (NE, 100%)	
Incidence rate per 1000 person-years	0	4.1	0	9.1

- One participant death due to COVID-19 in the placebo group
- Given the high efficacy against severe disease, no evidence for vaccine-associated enhanced disease was observed

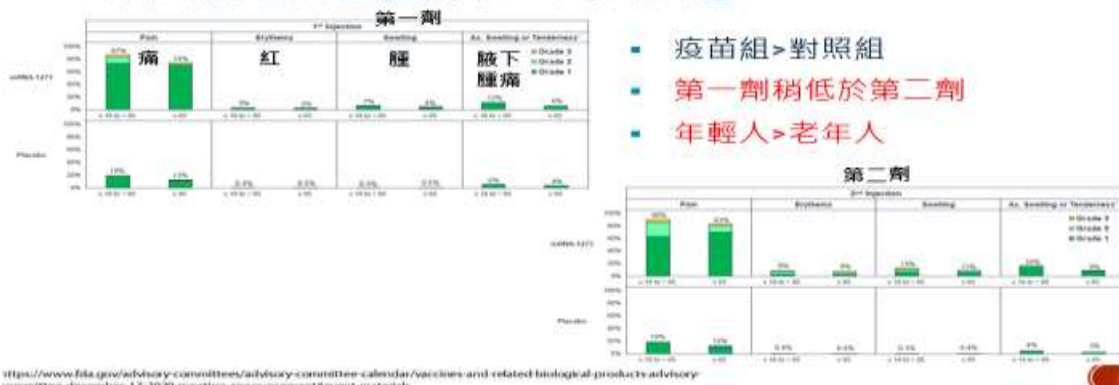
Phase III 臨床試驗結果: 各族群效力接近

Subgroup	# Events / N		Vaccine Efficacy (95% CI)
	mRNA-1273 N=14,134	Placebo N=14,073	
Overall	11 / 14,134	185 / 14,073	94.1% (89.3%, 96.6%)
Age and risk			
≥ 18 and < 65 without comorbidities	5 / 8,396	121 / 8,403	95.9% (90.0%, 98.3%)
≥ 18 and < 65 with comorbidities	2 / 2,155	35 / 2,118	94.4% (76.9%, 98.7%)
≥ 65 with or without comorbidities	4 / 3,583	29 / 3,562	86.4% (61.4%, 95.2%)
≥ 65 and < 70 with or without comorbidities	4 / 2,953	22 / 2,864	82.4% (46.9%, 93.9%)
≥ 70 with or without comorbidities	0 / 630	7 / 688	100% (NE, 100)
Sex			
Male	4 / 7,366	87 / 7,462	95.4% (87.4%, 98.3%)
Female	7 / 6,768	98 / 6,611	93.1% (85.2%, 96.8%)
Participants with comorbidities (all ages)			
Yes	4 / 3,206	43 / 3,167	90.9% (74.7%, 96.7%)
No	7 / 10,928	142 / 10,906	95.1% (89.6%, 97.7%)
Race and Ethnicity			
Non-Hispanic White	10 / 9,023	144 / 8,916	93.2% (87.1%, 96.4%)
Communities of Color	1 / 5,088	41 / 5,132	97.5% (82.2%, 99.7%)

NE: not estimable

Vaccine Efficacy (95% CI)

臨床試驗之安全性評估—局部反應



臨床試驗之安全性評估—全身性反應



接種 MODERNA 疫苗後報告之延遲性表皮局部反應(>8 天) DELAYED CUTANEOUS REACTIONS



Moderna (莫德納) 疫苗

截至8月10日止，國內接種337萬4597人次（第1劑317萬8472人次，第2劑19萬6125人次），疑似疫苗接種後嚴重不良事件515例，其中98例死亡。

●接種注意事項

莫德納疫苗是美國研發的mRNA疫苗，需要施打2劑，目前依國際指引及衛生福利部傳染病防治諮詢會預防接種組（ACIP）建議接種間隔為至少28天，2劑保護力可達94%。

依據各國疫苗上市後安全性監測，曾有報告極少數年輕族群在接種莫德納疫苗後發生心肌炎等的不良反應事件，大多發生在接種後數天內。建議接種mRNA疫苗後，應注意如出現胸痛、喘或心悸等症狀，請立即就醫並說明疫苗接種史。

●副作用

常見副作用為頭痛、發燒、疲倦、肌痛、關節痛、噁心、接種部位脹痛、嘔吐、淋巴結腫大、尋麻疹、接種部位紅斑畏寒

少見副作用為心肌炎、接種部位瘙癢、臉部腫脹、顏面神經麻痺。



Leading vaccines			
Developer	How It Works	Phase	Status
Pfizer-BioNTech	mRNA	2/3	Approved in several countries. Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Moderna	mRNA	3	Approved in Switzerland. Emergency use in U.S., U.K., E.U., others.
GammaLysa	Ad26, Ad5	3	Early use in Russia. Emergency use in other countries.
Oxford-AstraZeneca	ChAdOx1	2/3	Emergency use in U.K., E.U., other countries.
CanSino	Ad5	2	Approved in China. Emergency use in other countries.
Johnson & Johnson	Ad26	3	Emergency use in U.S., Bahrain.
Vector Institute	Protein	3	Early use in Russia.
Novavax	Protein	3	
Sinopharm	Inactivated	3	Approved in China, U.A.E., Bahrain. Emergency use in Egypt, other countries.
Sinovac	Inactivated	3	Approved in China. Emergency use in Brazil, other countries.
Sinopharm Wuhan	Inactivated	3	Limited use in China, U.A.E.
Bharat Biotech	Inactivated	3	Emergency use in India.

PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE

主要成分:

每劑含有30mcg新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)mRNA

適用年齡: 16歲以上

劑型/包裝: 5劑/瓶*

每劑劑量之劑量: 如是劑1劑(0.3 mL)，仍可接種
若不足0.3 mL，則不可與其他疫苗混合使用，亦不可轉運至其他接種地使用

須以 0.9%無菌生理食鹽水注射液稀釋

接種間隔:

- ✓ 疫苗仿單建議為21天以上
- ✓ 衛生福利部傳染病防治諮詢會預防接種組(ACIP)建議接種間隔為至少28天

接種途徑: 肌肉注射

接種劑量: 0.3 mL

接種劑次: 2劑

Ref: US CDC:

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/>

疫苗保護效力(EFFICACY)

■ 由Pfizer贊助的multinational, placebo-controlled, observer-blinded, pivotal efficacy trial:

■ 總共有43,548位16歲以上的參與者進入隨機分組，最後分別有21,720位注射BNT162b2疫苗(每劑30μg)，21,728位注射安慰劑(生理食鹽水)

■ 兩組均會在施打兩劑安慰劑或BNT162b2疫苗(兩劑間隔21天)

■ 有8位BNT162b2組及162位安慰劑組的參與者，在接種第二劑的7天後確診COVID-19

Table 1. Vaccine Efficacy against COVID-19 at Least 7 Days after the Second Dose*			
Efficacy End Point	BNT162b2	Placebo	Vaccine Efficacy % (95% Credible Interval)
COVID-19 events at least 7 days after the second dose in participants with any degree of infection	8	162	95.8 (90.3-97.6)
COVID-19 events at least 7 days after the second dose in participants with any degree of infection	8	162	95.8 (90.3-97.6)

* The total population without baseline infection was 43,548 participants (including those at risk for infection).
† The vaccine efficacy is the total time of COVID-19 events after the second dose minus all participants with any degree of infection.
‡ The vaccine efficacy is the total time of COVID-19 events after the second dose minus all participants with any degree of infection.
§ The vaccine efficacy is the total time of COVID-19 events after the second dose minus all participants with any degree of infection.

Polack FP et al. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615.

• 完成兩劑BNT162b2疫苗接種:

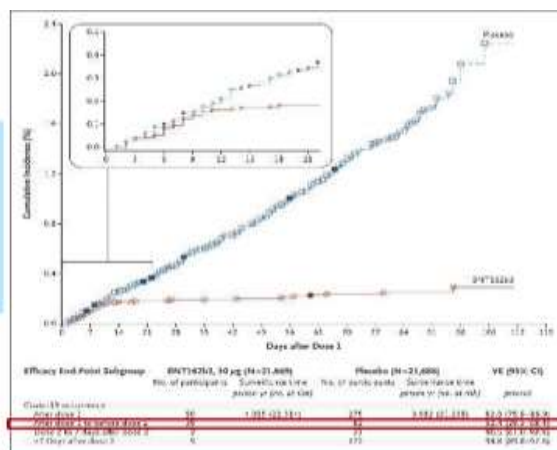
• 7天後的保護效力: 95%(95%信賴區間: 90.3~97.6)

• 不同的subgroups(年齡、性別、人種、族群、BMI、共病.....)，都具有相似的效力(90~100%)

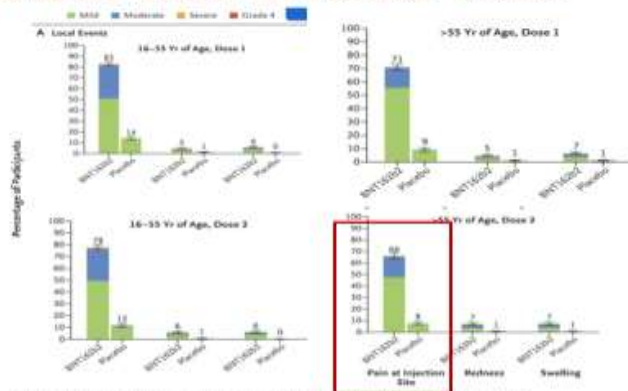
疫苗保護效力(EFFICACY)

■ 打完**第一劑**BNT162b2疫苗到**施打第二劑前**：疫苗效力約為**52%**

■ 保護力約在打完第一劑**12天後**開始出現



接種後可能發生的反應: (局部)

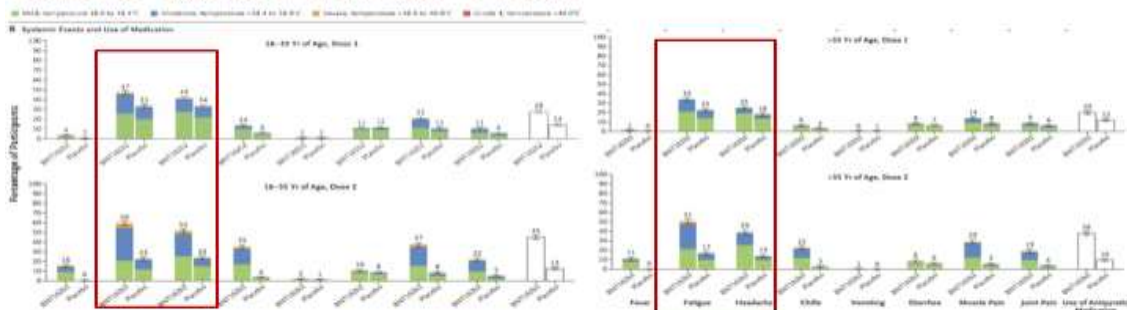


■ 接種BNT162b2疫苗後出現局部反應的比率較安慰劑組高

■ 其中以**注射部位疼痛**最為常見

Polack EP et al. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615.

接種後可能發生的反應: (全身)



打疫苗後的全身性不適症狀較常出現在**年輕族群(16~55歲)**，其中以**疲倦**和**頭痛**最為常見

Polack FP et al. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615.

BNT／輝瑞疫苗

BNT疫苗是美國、德國研發的mRNA疫苗，2劑保護力可達95%，台積電和鴻海已在 7月12日 各採購500萬劑捐贈給疾管署防疫使用。

●接種注意事項

BNT需要施打2劑，目前依衛生福利部傳染病防治諮詢會預防接種組（ACIP）建議接種間隔為至少28天，

●副作用

常見副作用為頭痛、疲倦、泛紅、接種部位脹痛、噁心、畏寒。

少見副作用為**心肌炎**、**淋巴結腫大**、**臉部單側麻痺**。

MVC COVID-19 VACCINE 高端新冠肺炎疫苗



- 台灣本土新冠疫苗「高端」(MVC)二期實驗期中分析數據出爐，刊登在國際醫學期刊《Lancet Respiratory Medicine》，預期高端疫苗的**保護力為 80%至90%區間**。

- 高端疫苗試驗採用「**免疫橋接**」(immunobridging)技術：

使用免疫保護相關性 (immunological correlate of protection, ICP) 之指標，在尚無最終臨床有效性數據下，做為新疫苗核准上市審查的依據。其中，有關抗體或T細胞的免疫分析，都能作為ICP的評估。

■ 高端新冠肺炎疫苗 (MVC COVID-19 Vaccine)

高端新冠肺炎疫苗 (MVC COVID-19 Vaccine) 是含 SARS-CoV 2 重組棘蛋白的疫苗之蛋白質次單元疫苗，用於預防 COVID-19。本疫苗已通過我國核准專案製造，適用於 20 歲以上，接種 2 劑，間隔 28 天。本疫苗不含可複製之 SARS-CoV-2 病毒顆粒，不會因為接種本疫苗而罹患 COVID-19。另依據本疫苗臨床試驗結果，顯示其安全性良好。此外，依臨床試驗結果分析顯示，高端疫苗組中和抗體幾何平均效價比值 95% 信賴區間下限為 AZ 疫苗 3.4 倍，大於標準要求 0.67 倍。高端疫苗組的血清反應比率 95% 信賴區間下限為 95.5%，大於標準要求 50%。免疫生成性與恢復者血清中和抗體效價與已獲專案核准輸入產品相當。

■ 仿單所列之不良反應

頻 率	症 狀
極常見 (≥1/10)	頭痛、腹瀉、接種部位疼痛、全身無力、接種部位硬結
常見 (≥1/100 ~ <1/10)	頭暈、嗜睡、嘔吐、肌肉痛、接種部位泛紅
不常見 (≥1/1,000 ~ <1/100)	發燒、接種部位搔癢、寒顫、皮疹、鼻咽炎、口咽疼痛、心悸
罕見 (≥1/10,000 ~ <1/1,000)	顏面神經麻痺*、眼壓過高

*在安全性追蹤期間，高端新冠肺炎疫苗組有一位受試者通報出現急性周邊性顏面神經麻痺。受試者是在接種第 2 劑後 13 天發生此不良反應。

COVID-19 疫苗 在真實世界的效果 與安全性



Photo credit : CDC

疫苗效果(EFFECTIVENESS): BNT162B2疫苗在以色列施打的結果

- 和以色列Clalit Health Services (CHS)醫療保險公司合作的研究
- 分析2020/12/20~2021/2/1有打疫苗及沒有打疫苗的兩群人(兩組均分析了596618個人)。均為16歲以上、之前沒有感染過新冠病毒的人，施打兩劑的間隔為21天
- 分別從**感染新冠病毒(無症狀+有症狀)**、有症狀感染、住院、重症、死亡來評估疫苗效果
- 打完第一劑後的14~20天: 預防死亡約有**72%**(95%信賴區間: 19~100)的成效
- 打完兩劑後的7天: 預防**感染新冠病毒及重症**約有**92%**(95%信賴區間: 預防感染: 88~95, 預防重症: 75~100)的成效

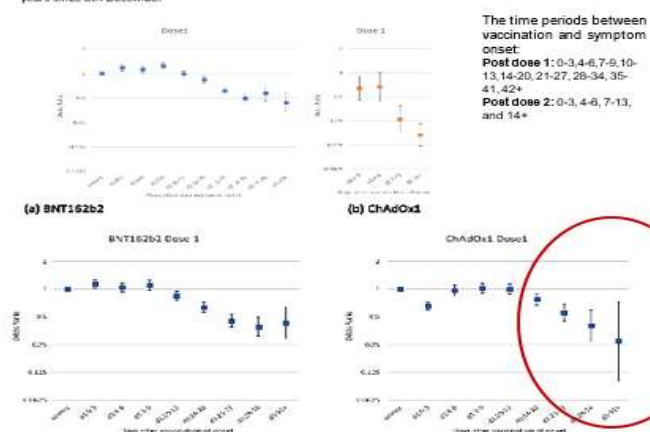
Table 2. Estimated Vaccine Effectiveness against Covid-19 Outcomes during Three Time Periods.*

Period	Documented Infection		Symptomatic Illness		Hospitalization		Severe Disease		Death	
	I-RR	Risk Difference	I-RR	Risk Difference	I-RR	Risk Difference	I-RR	Risk Difference	I-RR	Risk Difference
	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)	% (95% CI)	no./1000 persons (95% CI)
14 to 20 days after first dose	46 (40-51)	2.06 (1.70-2.40)	57 (50-63)	1.54 (1.29-1.80)	74 (56-88)	0.21 (0.11-0.29)	62 (19-80)	0.14 (0.07-0.21)	72 (19-100)	0.03 (0.01-0.07)
21 to 27 days after first dose	50 (31-66)	1.21 (1.06-2.49)	66 (57-73)	1.34 (1.09-1.62)	78 (61-93)	0.27 (0.13-0.31)	80 (39-94)	0.18 (0.10-0.27)	84 (44-100)	0.06 (0.02-0.11)
7 days after second dose to end of follow-up	92 (88-95)	8.38 (6.22-11.18)	94 (87-98)	4.61 (3.29-6.53)	87 (53-100)	0.22 (0.08-0.79)	92 (79-100)	0.22 (0.13-0.32)	N/A	N/A

Danan N. et al. N Engl J Med. 2021 Feb 24

疫苗效果(EFFECTIVENESS):

Supplementary Fig. 1. Adjusted odds ratios for confirmed case by interval after vaccination for BNT162b2, age >=70 years since 8th December



70歲以上長者，按第一劑BNT162b2或ChAdOx1疫苗後不同時間段，得到COVID-19的機率(與未接種的組別相比)

- 英國Public Health England (PHE)分析70歲以上、2020/12/8~2021/2/19有症狀且已做PCR檢查者，施打一劑AZ或兩劑BNT疫苗後有症狀感染、住院、死亡的結果

PCR結果:

- 陽性: 44590人(接種AZ疫苗: 19960人, BNT疫苗: 12872人, 未接種: 11758人)
- 陰性: 112340人(接種AZ疫苗: 56425人, BNT疫苗: 49612人, 未接種: 6303人)

70歲以上的長者:

接種BNT疫苗:

- 打第一劑28~34天後: vaccine effectiveness: 61% (95%CI: 51-69%)
- 打第二劑14天後: vaccine effectiveness: 85% (95%CI: 79-89%)

接種AZ疫苗:

- 打第一劑28-34天後, vaccine effectiveness: 60% (95%CI 41-73%)
- 打第一劑35天後, vaccine effectiveness: 73% (95%CI 27-90%)

J. L. Bernal, et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21262523>

上市後AZ疫苗安全性監測

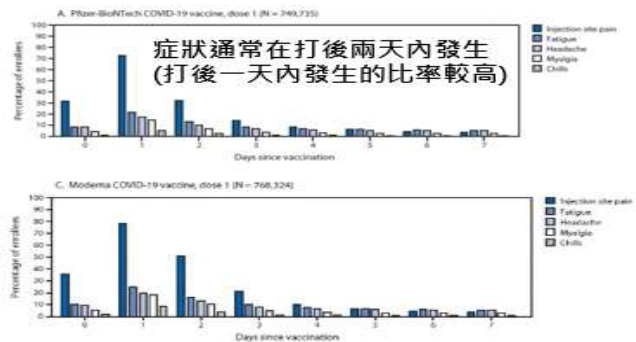


- 截至2021/2/21, 英國全國已接種840萬劑AZ, 計有42,917件不良事件通報
- 嚴重過敏反應
 - 含過敏性休克(anaphylaxis)、類過敏反應(anaphylatoid reactions)
 - 罕見(150件)
- 死亡
 - 罕見(244件)
 - 目前未觀察到因接種疫苗而增加死亡事件
- 其餘嚴重不良事件
 - 目前未觀察到因接種疫苗而增加這類事件的發生

美國接種疫苗後首月主動回報局部或全身不良反應

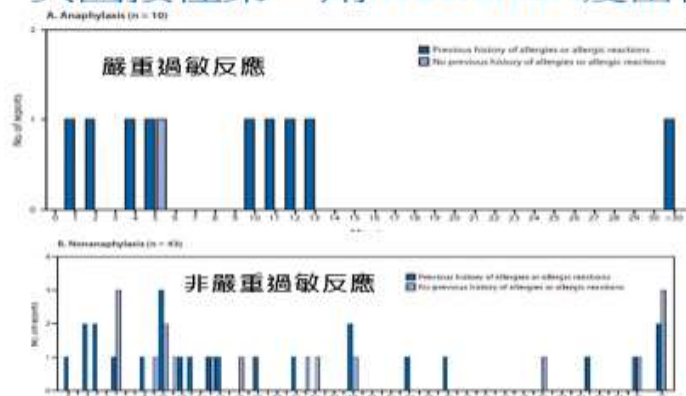
Moderna+BNT 0-7天	
注射部位疼痛	70.9%
疲倦	33.5%
頭痛	29.5%
肌肉痛	22.9%
畏寒	11.6%
關節痛	10.4%
發燒	11.4%

第二劑發生比例較高



MMWR Weekly / February 28, 2021 / 70(8):202-206

美國接種第一劑MODERNA疫苗後通報過敏反應



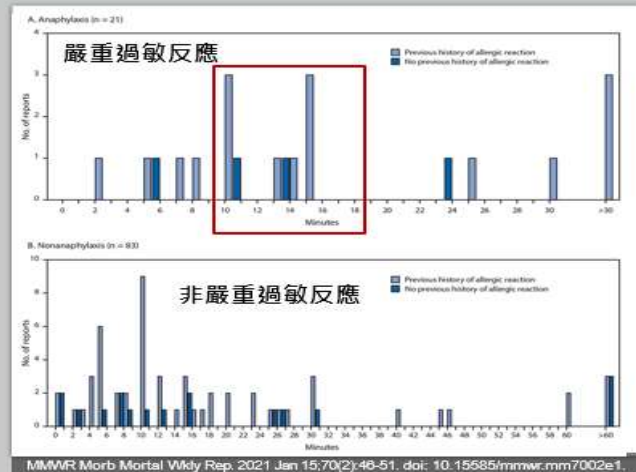
- 接種四百萬劑
- 女性比例較高
- 大部分曾有過敏史
- 無人死亡

MMWR Weekly / January 29, 2021 / 70(4):125-

接種後可能發生的過敏反應: BNT疫苗

- 美國在2020/12/14-2020/12/23這段期間, 共接種了1,893,360劑第一劑的Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine
- Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)公告的接種後的adverse events共有4,393(0.2%):
- Possible cases of severe allergic reaction 共有175例(含過敏休克反應):

- 過敏休克反應佔了21例:
- 71% 發生在注射後的15分鐘內
- Nonanaphylaxis allergic reaction則佔了83例:
- 大多數(72例, 87%)都是nonserious
- 接種後到症狀發作時間: 中位數--12分鐘
- 30分鐘內發生: 61例(85%)
- 有超過一半的病人(56例, 67%)之前有過敏反應的記錄(past history of allergies or allergic reactions)

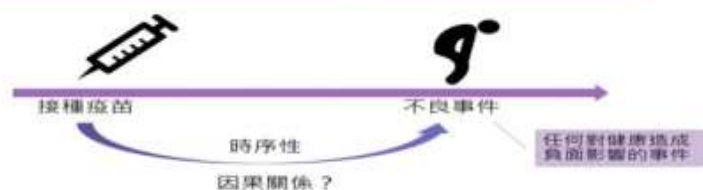


MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 15;70(2):46-51. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e1.

COVID-19疫苗的安全監測



- **不良事件 (Adverse events)**：指在接種疫苗後所發生**任何**對個人健康產生負面影響之事件。
- **不良反應/副作用: (Adverse reaction)**：指接種疫苗後所發生之有害且未預期之反應，該反應與接種疫苗之間具有**合理之因果關聯性**



COVID-19疫苗的不良反應

■ 較常見

- 接種後**50~90%**可能發生注射部位疼痛、紅腫
- **~10%**會出現發燒

■ 罕見

- 嚴重的反應如全身性過敏反應(Anaphylaxis)，發生率在百萬劑**2.5~10**
- 為即時處理接種後發生率極低的立即性嚴重過敏反應，接種後應於接種單位 或附近稍做休息，並觀察至少**30分鐘**，無恙後再離開
- 罕見不良事件於臨床試驗階段不容易被發現

COVID-19疫苗安全嗎？

- 截至2021/3/8全球已接種3.5億劑COVID-19疫苗
- 疫苗與其他任何藥品一樣有可能造成副作用
 - 較常見的不良反應/副作用為全身性的輕微反應（發燒、頭痛、肌肉酸痛、皮膚疹.....）
 - 嚴重的不良反應/副作用（全身性過敏反應）比例極低
- 疫苗安全監測
 - 臨床試驗之追蹤 (完整監測須持續1-2年)
 - 主管機關之監測

國內的疫苗安全監測

- **被動監測（常規進行）**
 - 民眾至接種院所或其他醫療院所就醫
 - 由醫師或公共衛生人員至新建置之「疫苗接種不良事件通報系統」通報，或通報轄內衛生單位
 - 通報資料由食藥署/藥害救濟基金會之「全國藥物不良反應通報中心」進行安全性分析
- **主動監測**
 - 被接種者之免疫抗體追蹤與副作用評估研究
 - 定期勾稽健保資料進行分析
 - 運用Line疾管家開發之「Taiwan V-Watch COVID-19疫苗接種-健康回報」，針對各廠牌導入初期接種對象，以雙向互動方式密切追蹤接種者發生副作用之情形

疫苗接種後嚴重不良事件通報

- 疫苗接種後發生死亡、危及生命、造成永久性殘疾或傷害、導致病人住院、延長已住院病人住院時間、胎兒先天畸形或其他具重要臨床意義之事件
- 執行接種工作時/後，若發現有嚴重不良事件之個案發生時，請立即通報衛生局或疾管署，或上「疫苗接種不良事件通報系統」進行通報
- 請提供個案必要之醫療協助，配合進行個案病情狀況等相關調查

Taiwan V-Watch COVID-19 疫苗接種 - 健康回報

加入流程 | 只要2分鐘立即加入！

1. 手機掃QR碼

接種COVID-19疫苗後，您可以在接種現場掃描Taiwan V-Watch QR碼加入。



2. 同意聲明條款

在閱讀完使用聲明後，點擊「同意」。



3. 填寫資料

點擊「填寫資料」後，填入您的基本資料及疫苗接種相關資訊。



4. 健康回報及追蹤

在疫苗接種後於指定資料登錄時，將實地就醫記錄回報給健康回報系統。



<http://at.cdc.tw/yU8850>

接種AZ疫苗後出現血栓事件(2021/3)

- 3/11起歐盟發布疑似使用AZ疫苗導致血栓事件
 - 初期發生類型:肺栓塞及深部靜脈栓塞
 - 加拿大與澳洲並無類似報告
 - 3/17南韓亦有疑似病例報告
 - 多國暫停AZ疫苗接種
- 歐盟EMA(European Medicines Agency)評估情形 (2021/3/18)
 - 接種疫苗的人群中血栓栓塞事件的發生率並不高於普通人群中的發生率。截至 2021年 3月10日，在歐洲經濟區，接近 500萬人接種AZ疫苗，發生 30例血栓事件
 - AZ疫苗以對抗COVID-19(此病毒本身也會導致血栓並可能致死)之效益仍超過其副作用導致之風險
 - AZ疫苗與接受接種者整體增加之血栓風險並不相關
 - 並無證據顯示此事件與特殊批次或製造地點有關
 - 此疫苗可能與極少見之血小板減少症血栓(blood clots associated with thrombocytopenia)有關，包括大腦靜脈竇血栓(Cerebral Venous Sinus Thrombosis)
 - 將持續回顧血栓相關的不良事件報告，觀察其他COVID-19疫苗是否有類似風險



接種COVID-19 疫苗後嚴重過敏反應及死亡調查事件監測 (3月6日更新)



累計1381件死亡調查事件，已調查完畢之結果均與疫苗無關。
資料來源：(1) UK Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency: Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting (Updated 4 March 2021); (2) CDC: ACIP COVID-19 vaccine safety update (27 January 2021); (3) CDC: Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination (Updated 1 March 2021); (4) Korea Disease Control and Prevention Agency: Updates on COVID-19 in Republic of Korea (as of 6 March 2021).

高端、BNT、AZ、莫德納 疫苗比較表

	高端	BNT / 輝瑞	AZ	莫德納
類型	蛋白次單元疫苗	mRNA	腺病毒疫苗	mRNA
兩劑保護力	未知	95%	81%	94%
施打間隔	4週	4週	8週以上	4週
副作用	常見 頭痛、發燒、疲倦、 注射部位脹痛、泛紅、 腳心、嘔吐、腹瀉	頭痛、疲倦、泛紅、 注射部位脹痛、 腳心、畏寒	頭痛、發燒、疲倦、 肌痛、關節痛、腳心、 注射部位脹痛、嘔吐、 血小板低下症、發熱、 發冷、腹瀉、紅斑	頭痛、發燒、疲倦、 肌痛、關節痛、腳心、 注射部位脹痛、嘔吐、 淋巴結腫大、蕁麻疹、 注射部位脹痛、畏寒
	少見 注射部位瘙癢、寒顫、 皮疹、鼻膜炎、心悸、 口腔疼痛、眼壓過高、 顏面神經麻痺	心肌炎、 淋巴結腫大、 腋部單側麻痺	血栓、頭暈、嗜睡、 多汗、瘙癢、皮疹、 食慾減退、淋巴結腫大	心肌炎、注射部位 瘙癢、腋部腫脹、 顏面神經麻痺

資料來源：中央流行疫情指揮中心

製表日期：2021/08/14

COVID-19疫苗接種前注意事項

- * 對疫苗成分有**嚴重過敏反應史**，或先前接種疫苗劑次**發生嚴重過敏反應者**不予接種。
- * 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。
- * 服用**避孕藥**與接受**荷爾蒙治療**者，建議先**暫緩接種**。
- * 本疫苗**不得與其他廠牌交替使用**，也**不得與其他疫苗同時接種**，並應與其他不活化疫苗間隔至少14天，與其他活性減毒疫苗間隔至少28天，如小於上述間隔，各該疫苗無需再補種。
- * 免疫功能低下者(含接受免疫抑制劑治療者)，免疫反應可能減弱。
- * **孕婦**若為高感染風險者，可經醫師評估是否接種。
- * **哺乳中**的婦女為建議接種之風險對象(如醫事人員)，接種COVID-19疫苗後**仍可持續哺乳**。

接種COVID-19疫苗注意事項 (1)

- 發燒或正患有急性中重疾病者，宜待病情穩定後再接種，以避免疾病本身的症狀與疫苗不良反應相互混淆。
- 使用抗血小板或抗凝血藥物或凝血功能異常者施打後於注射部位加壓至少 2 分鐘，並觀察是否仍有出血或血腫情形。
- AstraZeneca COVID-19疫苗與注射後非常罕見的血栓併血小板症候群可能有關聯，接種前請與醫師討論評估相關風險後再接種。
- 過去曾發生血栓合併血小板低下症候群，或肝素引起之血小板低下症者，應避免接種AstraZeneca COVID-19疫苗。

接種COVID-19疫苗注意事項 (2)

• 接種AstraZeneca COVID-19疫苗後28天內，若出現以下任一症狀，請立即就醫並說明疫苗接種史。

- * 嚴重持續性頭痛、視力改變或癱瘓
- * 嚴重且持續腹痛超過24小時以上
- * 嚴重胸痛或呼吸困難
- * 下肢腫脹或疼痛
- * 皮膚出現自發性出血點、瘀青、紫斑等

■ 依據各國疫苗上市後安全性監測，曾有報告極少數年輕族群在接種mRNA疫苗後發生心肌炎等的不良反應事件，大多發生在接種後數天內。建議接種mRNA疫苗後應注意如出現胸痛、喘或心悸等症狀，請立即就醫並說明疫苗接種史。

COVID-19 公費疫苗接種對象

順序	族群及接種對象
1	醫事人員
2	中央及地方政府防疫人員
3	高接觸風險第一線工作人員
4	因特殊情形必要出國者 (因外交或公務奉派出國人員、代表國家出國之運動員或選手)
5	維持社會運作之必要人員 (警察、憲兵)
6	機構及社福照顧系統之人員及其受照顧者
7	維持國家安全正常運作之必要人員 (軍人、軍事機關及國安單位之文職人員)
8	65歲以上長者
9	19-64歲具高風險疾病者、罕見疾病及重大傷病
10	50-64歲成人

中央流行疫情指揮中心

ETtoday新聞



目前對於疫苗仍有許多未知

- 疫苗對於變異株的效力
 - 不同研究與不同變異株的結果存在差異
- 接種疫苗後保護力持續的時間
 - 是否需定期接種
- 接種疫苗後是否減少病毒傳播
 - 部分研究顯示疫苗可降低無症狀感染率
 - 需要更多研究證實
- 接種疫苗後是否增加特定疾病的風險
 - 發生率低，需大規模接種後才可發現

為何新興病毒定期出現造成全球人口流失

媒體是傳遞知識還是恐懼

生化武器 V.S. 疫苗套餐



THE END

感謝聆聽