

## COVID-19 疫情下疫苗研發的倫理議題

新冠肺炎病毒全世界肆虐，人們除了依賴戴口罩、勤洗手、保持社交距離等防疫基本功之外，更企盼有一勞永逸的方法可以阻絕病毒威脅，疫苗研發與接種於是被寄予厚望，連動著各國的各種防疫措施、城市解封、經濟活動與國際旅遊開放的時程。

### 疫情嚴峻下之疫苗研發

疫苗研發需要幾個角色共同合作，包括藥廠、研究人員、研究受試者，研發過程需要有適當的倫理審查與管理監督，最後需要政府主管機關核准。跟新藥一樣，新疫苗也需要經過層層的臨床試驗，藉由嚴謹的科學設計，確認疫苗是安全與有效的，所以常需要很長的時間（動輒超過十年）。但是當發生 COVID-19 這樣的全球大流行，病毒鋪天蓋地地肆虐威脅、一波波傳染高峰不見盡頭、加上新的病毒變異株不斷出現，確診與死亡數持續攀升。雖然透過封鎖邊境、限制人與人接觸活動、嚴格實施檢疫和隔離等政策，可能暫時阻擋疫情，但這畢竟不是長久之計，全球人類都冀望疫苗與抗病毒藥劑

問世，使得疫情能早日被終結。因此面對疫情危急，恐怕無法等待數年的時間，需要能有加速疫苗研發的策略，例如採用新式的疫苗研發設計、加速或縮短疫苗試驗流程與審查核可時程；這也就是「EUA」、「解盲」、「免疫橋接」這些關鍵字成為 COVID 疫苗議題被熱烈討論的原因。

## 疫苗新製程

COVID-19 疫苗的研發，採用了許多突破性的方法，例如 AZ 疫苗是使用腺病毒作為載體，把能夠製造病毒蛋白的基因帶入人體；而莫德納與 BNT 則屬於基因疫苗，直接將某段基因送進人體細胞內，再藉由該基因片段指揮人體細胞製造出病毒蛋白，刺激人體對它產生免疫反應，進而產生抗體。基因疫苗從前並未正式核准用於人體，然而具有製備速度快的優點，直到目前保護力的表現都還不錯。

## 疫苗臨床試驗

與新藥開發一樣，疫苗在實驗室或動物實驗有初步結果後，需要進行人體試驗來驗證有效性及安全性。傳統疫苗臨床試驗分為三期：

1. 第一期臨床試驗通常以一小群年輕的健康人當研究參與者，主要瞭解疫苗的劑量、安全性、與確認可引起免疫反應。
2. 第二期臨床試驗目標一樣是要確定安全性與可引起免疫反應，但會把研究對象盡量延伸到所有可能施打疫苗的族群，例如各年齡層、性別等，至少數百人參與，因此通常會設計多個試驗同步進行，且有對照組（安慰劑組）。
3. 第三期臨床試驗：目標在驗證疫苗的有效性，即所謂的「疫苗保護力」，此階段參與人數規模更大，至少數千人，會有安慰劑組，也會持續觀察疫苗的不良反應等安全性問題。

一般情況下，完成三期臨床試驗後，廠商會向主管機關申請許可，審查通過後就可上市、提供給民眾施打。有時主管機關會要求廠商對上市後的疫苗，持續進行長期追蹤，這種上市後追蹤也被稱為第四期臨床試驗。

但是當發生 COVID-19 緊急情況，如何改善臨床試驗流程，要能加快速度、又符合科學嚴謹要求。這類策略通稱為「調適性設計

(adaptive design)」，以 COVID-19 疫苗為例，某些團隊會採取合併 I/II 期、或合併 II/III 期試驗，就是調適性設計的概念。實際的設計與操作會比傳統試驗複雜，但若設計良好將有機會大大加快研發速度。

此外臨床試驗為要求可信度與準確性，除了設計「安慰劑組（打生理食鹽水）」與「實驗組（打疫苗）」比較外，通常會採取「雙盲」的設計，也就是研究者跟參與者都不知道誰被分派到哪一組，目的是要盡量避免實驗偏差。不過，以 COVID-19 疫苗研發為例，因所有人都正在面臨疾病的威脅，此時如果實驗疫苗初步結果良好而取得緊急使用授權（Emergency Use Authorization, EUA）時，或是市面上已經有其他 EUA 疫苗可以施打，研究者可能會陷入兩難：「應該要讓安慰劑組的參與者，知道自己打的只是安慰劑嗎？」而讓參與者知道自己的組別，這就是所謂的「解盲」。如此一來，這些參與者有可能會退出實驗，因為想去打其他疫苗；就算參與者願意繼續留在試驗裡，但因原本的「盲性」已經被解除，試驗結果的品質將可能因此受到影響。

根據 WHO 的指引，取得 EUA 的疫苗，事實上都還是在研究中，因此，獲得 EUA 不等於應該要全面解盲；然而，如果參與者屬於 COVID-19 高風險群（例如醫療人員或老年人），當他們提出解盲的要求，研究者有義務提供；至於對於不屬於高風險群的參與者，研究者可鼓勵他們留在試驗裡，但他們仍然可以選擇隨時退出試驗，這是人體試驗的基本原則。此外，試驗解盲也有另一個延伸的倫理議題，也就是「解盲後是否要讓試驗參與者優先施打疫苗？」，支持者認為這是一種「互惠」，可以鼓勵未來更多人願意參與試驗；反對者則認為這會打亂原本的疫苗分配規則，例如有的參與者是健康的年輕人，按分配順序，他們是沒辦法這麼快打到疫苗的。

這次 COVID-19 疫苗研發，還有另一種比較少見、或者說，古早年代常用、但現在少用的一種研究方法：人體挑戰試驗（Human Challenge Trials, HCT），是指先給參與者施打試驗疫苗，然後讓他們感染病原體、再對人體進行觀察。因為「感染」是人為控制的，研究者將可直接觀察疾病對人體的影響及人體的免疫反應，一旦發病也可立刻給予治療。缺點則是對參與者所帶來的風險，例如在 COVID-19 剛爆發時，染疫者重症和死亡的很多、也尚無有效的治

療方法，此時對參與者的風險便可能太高。但隨著對 COVID-19 越來越瞭解，也發展出控制或治療的方法時，參與者風險降低後、HCT 可能就可以接受。例如英國在今年初就有兩個團隊展開人體挑戰試驗，初步先以觀察人體免疫反應為主，未來可能進一步用來測試疫苗的保護力。

## 疫苗緊急授權

緊急使用授權（EUA）指在疫情大流行期間，如果依照傳統人體試驗審核程序來核發疫苗許可證，可能完整試驗程序尚未走完，人類已經因疫情而死傷慘重。所以在非常時刻，為滿足緊急需求，避免國民持續遭受疫病威脅，疫苗廠商在能夠提供安全性及有效性之證據時，可申請政府的「緊急使用授權（EUA）」，提早供應國人使用。而原本的試驗仍持續進行，一旦完成三期試驗則可再向主管機關申請正式的上市許可，例如 BNT 在去年底先取得美國政府的 EUA，今年 8 月下旬則獲得正式許可。

嚴格來說，緊急使用授權（EUA）的疫苗還沒經過完整的臨床試驗，因此，初步結果要達到什麼樣的程度才能取得 EUA，是政府主管機關的裁量權；也因此，國家必須要為這個授權決定承擔責任。廠商必須提出足夠的證據向政府申請，包括疫苗安全及有效的程度、有哪些副作用等，而是否發給 EUA 則由主管機關進行專業判斷；若未來疫苗施打有問題時，則是進行疫苗藥害救濟賠償，而不是回頭向藥商求償；這也是為什麼民間機構無法直接向廠商購買疫苗的主要原因，一方面是無法承擔疫苗風險的責任，二方面也是廠商為避免承擔日後法律責任，故僅願意售予政府。

## 結論

「研究倫理」是一門必須與時俱進的學問，上一篇提到新科技帶來新的研究倫理問題，本篇描述新興傳染病與公共衛生緊急事件所帶來的研究倫理挑戰。相較於傳統的臨床試驗，全球疫情下的疫苗研發除了須兼顧科學與倫理的嚴謹，還必須與時間賽跑，以新的疫苗技術、調適性設計、人體挑戰試驗、緊急授權許可等多種策略來加速研發與上市，為的是盡快讓國人有安全有效的疫苗，以減少生命

的損失。這些為加速疫苗研發而衍生的複雜研究倫理問題，也有賴政府主管機關與研究倫理委員會的審視與把關。

口述/資料提供：臺大醫院醫學研究部教授 蔡甫昌

採訪/撰稿：公共事務室高級管理師 劉宣昕