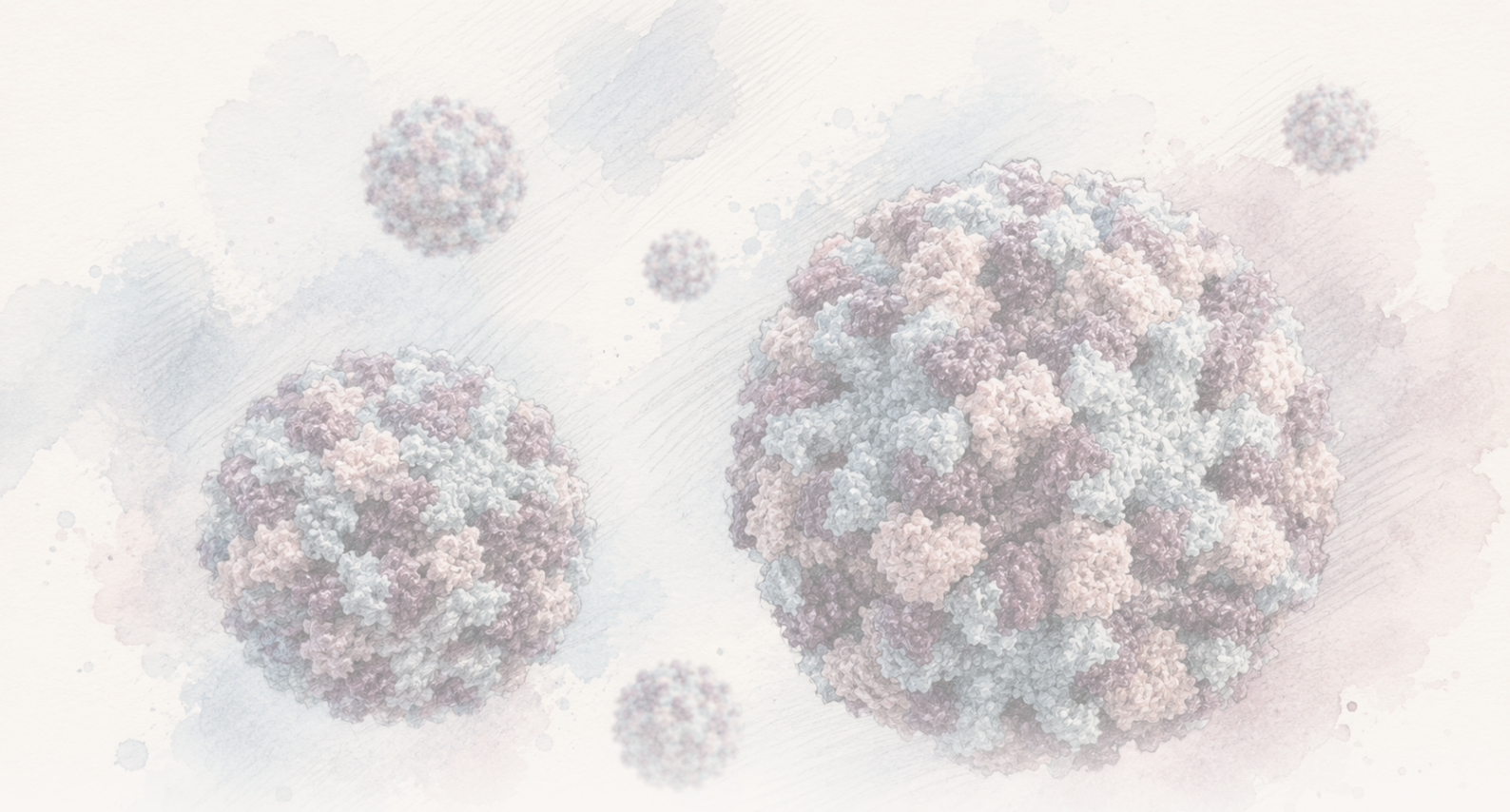




The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

一種口服諾羅病毒疫苗在挑戰試驗中減少感染 ——但未達到臨床終點

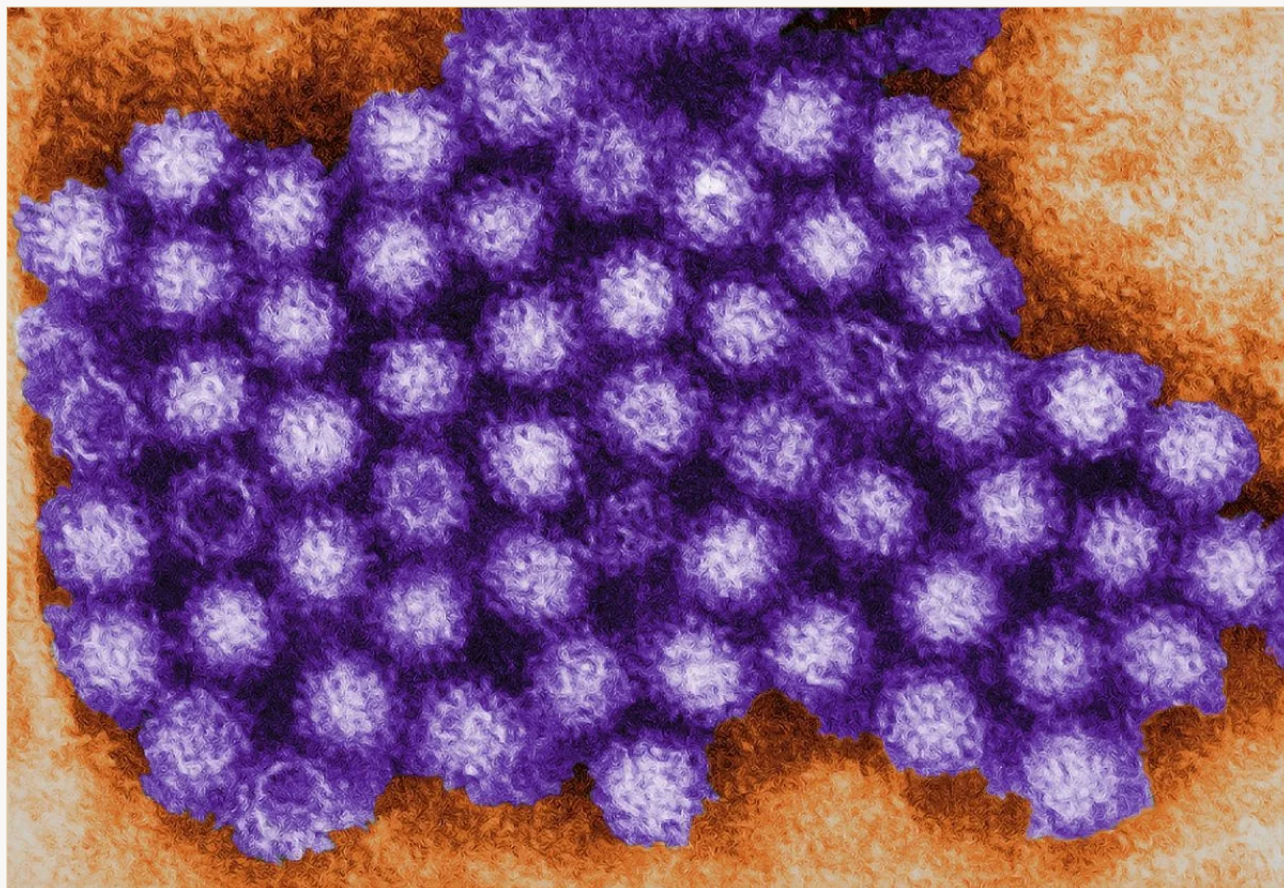
一項 2b 期人體挑戰研究測試了一種針對 *GI.1* 諾羅病毒的口服片劑疫苗。接受挑戰後，接種疫苗的成年人出現 *qPCR* 可檢出感染的比例較低，產生了黏膜免疫反應，並在部分時間點排出較少的病毒 *RNA*。但預先設定的臨床胃腸炎終點沒有達到；試驗在健康成年人中採用受控高劑量挑戰，也沒有測量真實世界的傳播，或對目前佔主導地位的 *GII.4* 基因型的保護效果。這是邁向諾羅病毒疫苗的可喜一步，不是疫苗已經問世的證明。

Written by Cinzia Vaglio · Cross-checked by Lucio Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *An oral norovirus vaccine generates mucosal immunity and reduces viral shedding in a phase 2 placebo-controlled challenge study*, Becca A. Flitter, Joshua Gillard, Susan N. Greco, Maria D. Apkarian, Nick P. D'Amato, Lam Quynh Nguyen, Elena D. Neuhaus, Darreann Carmela M. Hailey, Marcela F. Pasetti, Mallory Shriver, Christina Quigley, Robert W. Frencik Jr., Lisa C. Lindesmith, Ralph S. Baric, Lee-Jen Wei, Sean N. Tucker & James F. Cummings, *Science Translational Medicine* (2025)
· DOI: 10.1126/scitranslmed.adh9906

挑戰試驗是有用的捷徑，但不是終點

諾羅病毒通常以突發且令人難受的腸胃疾病形式出現：嘔吐、腹瀉、腹部絞痛，以及持續數日的生活嚴重受擾。它很容易在共用空間、物品表面、衛浴設施、食物和照護服務的場所傳播——學校、護理之家、醫院、軍事基地、托育中心。目前仍沒有獲得許可的諾羅病毒疫苗。



經著色的 CDC 諾羅病毒病毒粒子透射電子顯微鏡影像。本文討論的研究測試了一種口服疫苗候選物，以受控制的 GI.1 諾羅病毒進行挑戰。

CDC / Charles D. Humphrey Public domain

這使得這項研究確實值得關注。作者在一項隨機、安慰劑對照的人體挑戰試驗中，測試了口服錠劑疫苗 VXA-G1.1-NN。成人接種疫苗後，再被刻意暴露於 GI.1 諾羅病毒。疫苗降低了 qPCR 可檢出的感染，產生全身性和黏膜免疫反應，並在部分時間點降低糞便和嘔吐物中的病毒 RNA。

在人類挑戰試驗中，暴露並非意外發生。健康志願者接種疫苗或接受安慰劑，接著在受控制的環境中被刻意給予定量的病原體。這種設計可以快速揭示訊號，但它不同於觀察疫苗在一般疫情中發揮作用。

但這並不等於「諾羅病毒疫苗問世了」。這是一項範圍較窄、但更有用的結果：在受控制的第 2b 期挑戰模型中，一種口服疫苗候選物呈現出顯著的感染訊號和可能的保護相關指標，但未達到預先規定的臨床腸胃炎終點。它沒有證明現實世界中的保護效果；疫苗組出現的臨床諾羅病毒腸胃炎病例較少，但差異仍太不確定，不能算是明確的臨床結果。這項研究也沒有測試近幾十年來占主導地位的基因型。

這個差異很重要。挑戰研究能比實地試驗更快揭示訊號，也能幫助開發者了解哪些免疫標記與保護效果相關。但在疫苗獲得許可並大規模用於人群之前，它不能取代所需且更難取得的證據。

The primary clinical endpoint comes first

The trial showed a promising infection signal, not a vaccine-arrived result.

**PRIMARY
NOT MET**

Norovirus gastroenteritis

44.7% vaccine vs 56.9% placebo; $P = 0.178$

Clinical endpoint: symptoms + qPCR infection

**SIGNAL
SIGNIFICANT**

qPCR-detectable infection

57.1% vaccine vs 81.5% placebo; $P = 0.003$

Broader measure: viral RNA detected by qPCR

**FUTURE
GUIDANCE**

Candidate correlates

Fecal IgA + serum blocking antibody predict infection status

Useful for later trials; not licensure evidence

審查投影片草稿：預先規定的臨床腸胃炎終點列在首位，且未達標；qPCR 感染訊號雖然顯著，但涵蓋範圍更廣；免疫相關指標為未來試驗指出一條路徑，而不是疫苗已準備好使用的證明。

The Clean Paper CC BY 4.0

作者做了什麼

團隊在 18 至 49 歲的健康成人中，進行了一項單一研究中心、雙盲、隨機、安慰劑對照的第 2b 期研究。參與者被分配接受口服疫苗錠劑 VXA-G1.1-NN 或安慰劑。

研究共納入 **165 人**：疫苗組 86 人，安慰劑組 79 人。接種疫苗後，**141 名參與者**接受活 GI.1 諾羅病毒的口服挑戰：疫苗組 76 人，安慰劑組 65 人。

試驗探討兩個相互關聯的問題。

第一：挑戰後，疫苗是否減少了諾羅病毒腸胃炎的證據？預先規定的主要療效終點是一項複合終點：符合急性腸胃炎定義的症狀，加上 qPCR 證實諾羅病毒感染。簡單說，主要臨床終點要求同時具備發病和感染的實驗室證據，而不只是分子檢測呈陽性。

第二：疫苗是否產生了有助於解釋保護效果的免疫訊號？作者測量了血清抗體、糞便、鼻腔和唾液樣本中的黏膜 IgA、抗體分泌細胞、黏膜歸巢漿母細胞、糞便和嘔吐物中的病毒 RNA，以及以機器學習建立的免疫相關指標模型。

這正是這種設計的價值。它不只研究「人有沒有生病？」，也研究哪些免疫反應可能對未來的諾羅病毒疫苗開發具有重要意義。

他們發現了什麼

預先規定的臨床終點未達標。疫苗組有 **44.7%** 發生諾羅病毒腸胃炎，安慰劑組則為 **56.9%**。這是 **12.2 個百分點** 的差異，也是 **21% 的相對降低**，但信賴區間跨過零點（95% CI -4.24 至 28.61），結果未達統計顯著（ $P = 0.178$ ）。在規劃時，作者預測的臨床差距大得多：安慰劑組約 40% 發生腸胃炎，疫苗接種者則為 12%。觀察到的結果方向符合預期，但與這項規劃假設相距甚遠。

較強的療效訊號來自以 qPCR 測量的感染；這是一項比臨床腸胃炎涵蓋範圍更廣、判定條件更寬鬆的指標。挑戰後，**57.1%** 的疫苗接種者有 qPCR 可檢出的諾羅病毒感染，相較之下，安慰劑組參與者為 **81.5%**。差異為 **23.6 個百分點**（95% CI 7.4 至 38.0， $P = 0.003$ ），即 **30% 的相對降低**。

這個層次關係是核心。疫苗在這個挑戰模型中降低了可檢出的感染。疫苗組也較少出現臨床諾羅病毒腸胃炎病例，但差異太不確定，不能算是明確結果。用統計學的說法，試驗未達到主要臨床終點。讀者應同時掌握這兩項事實。

安全性結果令人安心，但有其界限。作者報告沒有與疫苗相關的嚴重不良事件或劑量限制性毒性。接種疫苗後，多數事先指定的不良事件屬輕微，第一週也沒有報告嚴重的事先指定不良事件。適當的表述是，本試驗中的疫苗**耐受性良好**，而不是罕見安全性問題已經獲得解決。

免疫反應很廣泛。第 28 天時，與安慰劑相比，疫苗組的血清 VP1 特異性 IgA、血清 IgG 和功能性阻斷抗體效價較高。它也增加了糞便樣本、鼻腔內襯液和唾液中的 VP1 特異性 IgA。在血液中，它刺激了抗體分泌細胞和黏膜歸巢漿母細胞——這正是口服黏膜疫苗所要誘發的反應類型。

病毒排出結果也很有用，但很容易被過度解讀。挑戰第 2 天，嘔吐物中的病毒 RNA 濃度較低；挑戰第 4 天和第 8 天，糞便中的病毒 RNA 濃度也較低。qPCR 陽性但沒有急性腸胃炎症狀者的比例，疫苗組為 13.1%，安慰劑組為 24.6%，但這項比較未達傳統的統計顯著性（ $P = 0.087$ ）。qPCR 偵測的是病毒 RNA；它不同於直接測量具感染性的病毒。

為什麼免疫標記很重要

諾羅病毒疫苗開發有一項實際問題：大型實地試驗很難進行。疫情短暫、難以預測，而且集中發生。如果開發者不知道哪些免疫反應能預測保護效果，就很難決定哪些候選物值得投入後續試驗所需的費用和規模。

這就是論文中保護相關指標部分重要的原因。作者使用接種疫苗參與者在挑戰前的免疫資料訓練模型。在這些模型中，兩項特徵特別突出：**血清阻斷抗體**和**糞便 IgA**。血清阻斷抗體衡量抗體在檢測中阻止病毒結合的能力；糞便 IgA 是在糞便中測量的抗體訊號，更接近諾羅病毒作用的腸道表面。

Lasso 模型預測感染狀態的曲線下面積為 0.76；隨機森林模型的 AUC 為 0.73。AUC 是模型表現分數：0.5 代表不優於隨機猜測，1.0 代表完美區分。約 0.73 至 0.76 的分數有用，但並不具決定性。這表示

免疫標記有助於在本研究中區分感染者和未感染者；它們不會因此成為診斷檢測，也不會把這項試驗變成取得許可的證據。

它們確實顯示，功能性血清抗體與局部腸道 IgA 的組合，可能有助於預測哪些人在接種這種疫苗後受到保護。

這符合生物學上的機制。諾羅病毒感染黏膜表面。口服疫苗的目標，是在病毒進入並複製的屏障處產生保護，而不只是在血液中產生保護。這篇論文最有力的機制性訊息不是「錠劑疫苗解決了諾羅病毒」，而是：黏膜免疫，尤其是糞便 IgA 搭配功能性阻斷抗體，看來重要到足以引導下一輪疫苗開發。

這項研究沒有證明什麼

- 它**沒有**顯示諾羅病毒疫苗已獲核准或可取得。這是一項第 2b 期挑戰研究。
- 它**沒有**證明現實世界中的保護效果。研究使用的是受控制的挑戰，而不是學校、護理之家、醫院、郵輪或家庭中的自然暴露。
- 它**沒有**證明能防護所有諾羅病毒。這次挑戰使用 GI.1；過去二十年 GII.4 的流行程度較高。
- 它**沒有**把較低的腸胃炎比例變成明確的臨床結果。qPCR 感染訊號顯著；預先規定的臨床腸胃炎終點則未達標。
- 它**沒有**證明減少病毒排出就能阻斷傳播。試驗測量的是樣本中的病毒 RNA，而非人與人之間的傳播。
- 它**沒有**解決罕見的安全性問題。本試驗沒有發現與疫苗相關的嚴重訊號，但它不是大型安全性資料庫。
- 它**沒有**抹去利益衝突的背景。研究由 Vaxart 出資，且數名作者是 Vaxart 的員工、股東、顧問或專利持有人。

這些觀點都不會抵銷研究結果。它們界定了結果的分量。

挑戰模型的注意事項

作者明確指出一項主要限制：挑戰研究使用的劑量，是為了讓足夠多的人感染，以便進行分析。在這篇論文中，他們寫道，受控制的挑戰研究通常使用比典型自然暴露高三至五個數量級的感染劑量。接種物是給予參與者的初始病毒劑量；在此處，它是定量口服給予的活 GI.1 諾沃克病毒。

這件事有兩面。

一方面，這個模型很有力。它讓研究人員能以受控制的方式測試疫苗，掌握確切的時間、已知的基因型、密集的採樣，以及挑戰前後的免疫測量。這就是研究能對感染、病毒排出和相關指標提供如此多資訊的原因。

另一方面，這個模型是人為的。非常高的挑戰劑量可能壓過某些免疫防禦，或改變感染與症狀之間的關係。在本研究中，安慰劑組 qPCR 感染的侵襲率很高——約 82%——而腸胃炎侵襲率較低，約 57%。這裡的侵襲率是指該組參與者出現該結果的比例。作者表示，較低的臨床疾病侵襲率可能降低了偵測臨床疾病差異的統計效力。他們也指出，目前不清楚挑戰研究中的腸道症狀是由活躍的病毒複製、大

量接種物，還是兩者共同引起。

因此，最謹慎的解讀不是「疫苗只有這麼有效」，也不是「疫苗在挑戰環境之外會更有效」。應該是：挑戰模型是一項刻意嚴苛且資訊豐富的測試，而其結果仍需要實地研究確認。

為什麼重要

這則故事最直觀的大眾版本很誘人：一種疫苗錠劑降低了諾羅病毒感染，所以腸胃病毒疫苗幾乎要問世了。這樣下結論太快。

更有用的說法是，諾羅病毒疫苗開發或許終於有了更清楚的路徑。這項候選物在人體挑戰研究中呈現出真正的感染訊號，刺激了黏膜免疫反應，也指出了可能有助於未來試驗的免疫標記。這是進展。

但仍處於早期階段。世界需要的不是只在健康年輕成人的單一 GI.1 挑戰模型中有效的疫苗，而是能證明可以保護諾羅病毒危害最嚴重的人群和場所的疫苗：年長成人、兒童、照護機構、醫院，以及由不斷變化的不同基因型引起的現實世界疫情。

這篇論文有助於彌合這道鴻溝。但它尚未消除鴻溝。

重點摘要

一項第 2b 期隨機、安慰劑對照人體挑戰研究，在健康成人中測試了口服錠劑諾羅病毒疫苗候選物 VXA-GI.1-NN。接受 GI.1 諾羅病毒挑戰後，預先規定的臨床腸胃炎終點在疫苗接種者中為 44.7%，安慰劑組參與者中為 56.9%；相對降低 21%，但未達統計顯著。qPCR 可檢出的感染這項更廣泛的指標，比例分別為 57.1% 和 81.5%，相對降低 30%，且達到統計顯著。疫苗在本試驗中的耐受性良好，產生了血清和黏膜抗體反應，在選定時間點減少了病毒 RNA 排出，並找出血清阻斷抗體加上糞便 IgA 這組可能的保護相關指標。這項結果令人鼓舞，但它不是獲得許可的疫苗，不是第 3 期現實世界證據，不是減少傳播的證明，也不是能防護所有諾羅病毒基因型的證明。

不拐彎檢視

論文顯示的內容：在受控制的 GI.1 諾羅病毒挑戰研究中，一種口服錠劑疫苗候選物未達到預先規定的臨床腸胃炎終點，但降低了 qPCR 可檢出的感染，產生了黏膜免疫反應，未顯示與疫苗相關的嚴重安全性訊號，並在部分時間點降低了糞便或嘔吐物中的病毒 RNA。

合理但尚未證實的內容：這種疫苗平台可能透過減少病毒排出來降低傳播；糞便 IgA 和血清阻斷抗體可以引導後續疫苗開發；相關的二價疫苗可能對更切合現況的基因型有效。

它沒有顯示的內容：諾羅病毒疫苗已獲核准或準備就緒；現實世界的疫情將會受到預防；能防護 GII.4 所致疾病；臨床腸胃炎已顯著減少；人與人之間的傳播已被測量；罕見安全性問題已經解決。

主要限制：健康成人挑戰族群；單一 GI.1 挑戰病毒株；高劑量且人為的接種物；預先規定的臨床腸胃炎終點未達標；qPCR 測得的 RNA 不等同於具感染性的病毒；由公司出資且作者有重大利益衝突的試驗；沒有第 3 期實地療效證據。

一般讀者應有多大信心？對於這種口服疫苗候選物在此挑戰模型中產生預期的黏膜免疫反應並降低 qPCR 感染，信心很高。對於它可能減少病毒排出並有助於未來開發，信心中等。對於諾羅病毒疫苗如今已可取得、能廣泛提供保護，或已證實能阻止現實世界傳播等任何說法，信心很低。

來源

Flitter et al., Science Translational Medicine (2025)
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adh9906>

ClinicalTrials.gov, NCT05212168
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05212168>

Zenodo analysis code record, DOI 10.5281/zenodo.15178451
<https://zenodo.org/records/15178451>