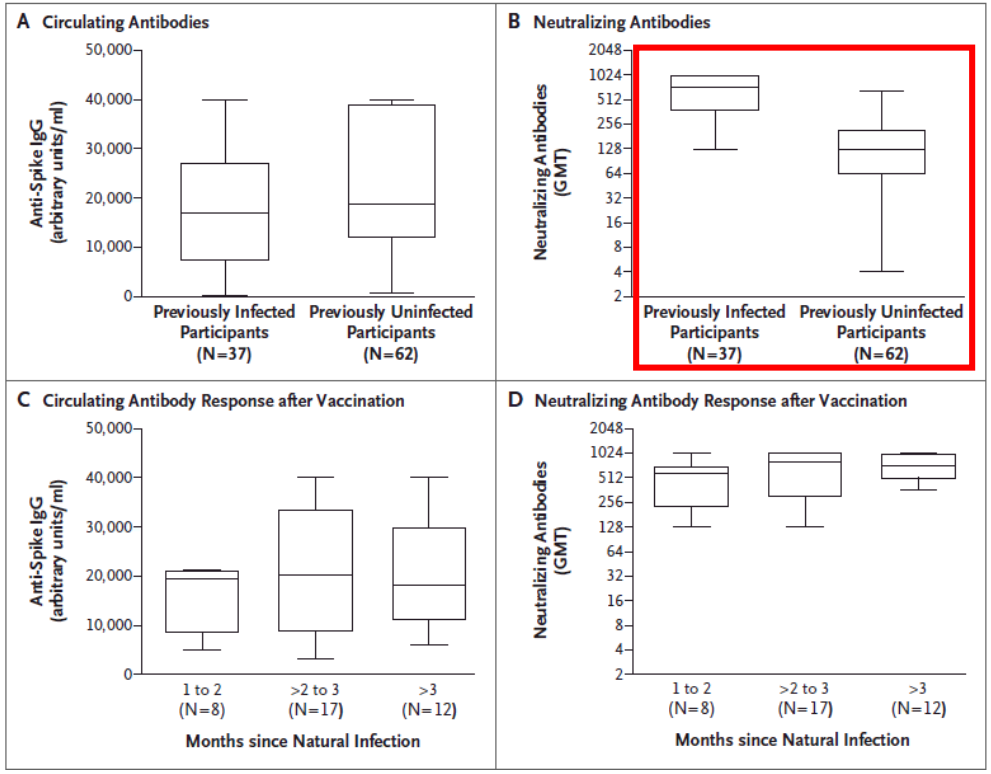
新型コロナウイルス既感染者に対するワクチン接種の効果について①

新型コロナウイルスの既感染者に対して、新型コロナワクチンを１回接種した場合、新型コロナウイルスの感染の既往のない者が新型コロナワクチンを２回接種した場合と同等またはそれ以上の抗体価が得られるとの報告がある。ただし、有効性（発症予防効果等）については言及されていない。

Anichini et al[1]（Correspondence）

新型コロナウイルスの感染の既往の有無別の免疫反応

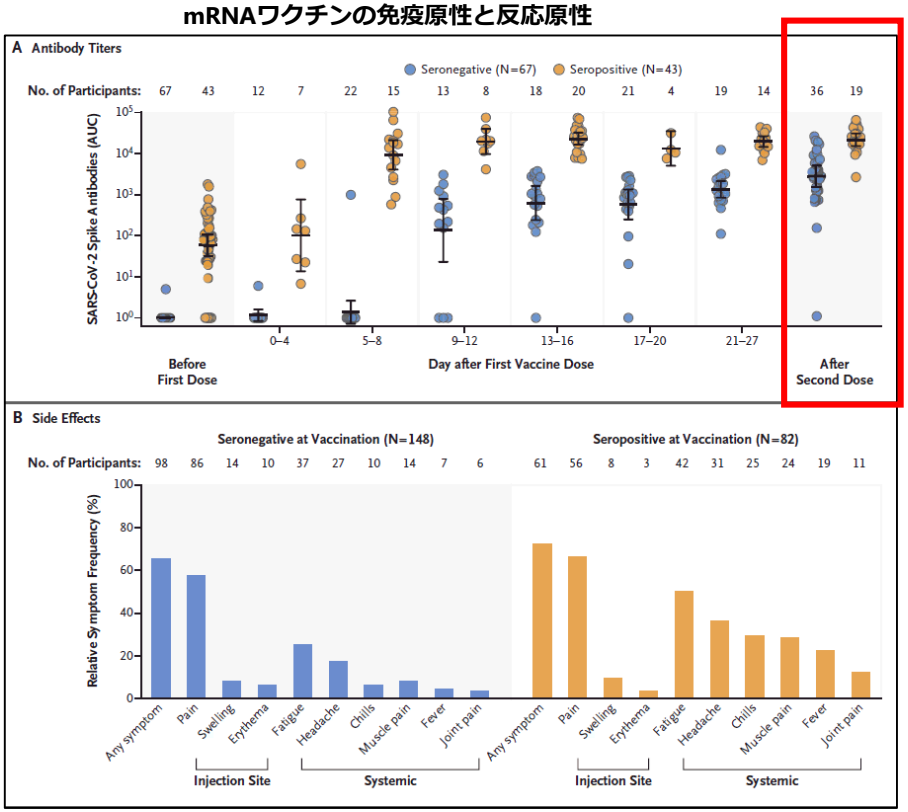


新型コロナウイルスの感染の既往のある者がファイザー社ワクチンを１接種した場合よりも、感染の既往のない者に２回のワクチンを投与した場合の方が、中和抗体価が有意に低かった。

1. Anichini et al. SARS-CoV-2 Antibody Response in Persons with Past Natural Infection. NEJM. 2021

Krammer et al[2]（Correspondence）

mRNAワクチンの免疫原性と反応原性



新型コロナウイルスの感染の既往のある者がmRNAワクチンを１回接種した場合は、感染の既往のない者がmRNAワクチンを２回接種した場合と比較して、抗スパイク抗体価が同等かそれ以上であった。

2. Krammer et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. NEJM. 2021

新型コロナウイルス既感染者に対するワクチン接種の効果について②

新型コロナウイルスの既感染者のうち、ワクチンを接種する者とワクチン接種を行わない者を比較した場合、ワクチン接種を完了※した者と比べて、ワクチン接種を行わない者の再感染が増加するとの報告がある。

Alyson et al[1] (MMWR, 2021)

研究内容：2020年5－6月に新型コロナウイルスに感染した米ケンタッキー州在住の18歳以上の住民が対象。 2021年5－6月の研究期間中に再感染した例を症例、非再感染例を対照例に設定し、再感染時点でのワクチン接種状況を分析した症例対照研究

結果：246例の症例、492例の対照例が解析対象となった

- ワクチン接種完了者の割合は、症例で20.3%、対照例で34.3%であった
- ワクチン接種を行わなかった既感染者は、ワクチン接種を完了した既感染者※にくらべて再感染のオッズ比が2.34であった(OR=2.34 [95%CI 1.58-3.47])
- ワクチン部分接種完了者※※とワクチン接種完了者の間には、再感染のオッズ比に有意な差を認めなかった (OR=1.56[95%CI 0.81-3.01])

ワクチン接種ステータスと新型コロナ再感染の関連

TABLE 2. Association of SARS-CoV-2 reinfection* with COVID-19 vaccination status — Kentucky, May–June 2021

	No. (%)		
Vaccination status	Case-patients	Control participants	OR (95% CI)†
Not vaccinated	179 (72.8)	284 (57.7)	2.34 (1.58–3.47)
Partially vaccinated¶	17 (6.9)	39 (7.9)	1.56 (0.81–3.01)
Fully vaccinated§	50 (20.3)	169 (34.3)	Ref
Total	246 (100)	492 (100)	—

Abbreviations: CI = confidence interval; NAAT = nucleic acid amplification test; OR = odds ratio; Ref = referent group.

※再感染日までに、ファイザー社またはモデルナ社ワクチンを2回接種、もしくはジョンソン＆ジョンソン社ワクチンを1回接種して14日以上経過した者
※※再感染日までに、ファイザー社またはモデルナ社ワクチンを1回接種したものの2回目を接種を完了していない、または3社の接種完了後14日経過していない者

1. Cavanaugh AM, Spicer KB, Thoroughman D, Glick C, Winter K. Reduced Risk of Reinfection with SARS-CoV-2 After COVID-19 Vaccination - Kentucky, May-June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(32):1081-1083.

2021年9月13日時点

既感染者への新型コロナワクチン接種に関する諸外国の対応状況(1/2)

既感染者に対する新型コロナワクチンの接種については、ワクチンの供給状況等を鑑みて、症状の回復後、接種までに一定の期間を設けている国もあるが、症状の回復した時点で接種を可能としている国も複数ある。また、既感染者への新型コロナワクチンの接種回数に関しては、国によって対応にばらつきがある。

国/機関	基本方針の発出機関	既感染者への新型コロナワクチン接種に関する基本方針及び論拠
国連	WHO	ワクチンが接種可能になり次第なるべく早く接種を受けることが大事であり、**感染歴があったとしても接種を受けるべき**。既感染者の接種時期としては、国によってはワクチンの供給の不足、および自然抗体の持続期間に鑑みて3か月または6か月待つことを推奨しているところもあるが、**科学的・生物学的な観点からは完全に回復した時点で接種できる** (8月20日)
EU	EMA	今までの研究で既感染者に接種することにより新たに発生する副作用は確認されていないが、ワクチンの有効性についてのデータは十分になく、**結論は出ていない** (8月24日)
米国	CDC	**感染歴の有無に関わらずワクチン接種を受けるべき**。接種時期については、**急性症状が消失し隔離解除の基準を満たすまでは接種を延期するべき** (8月31日)
カナダ	NACI	既感染者への単回接種による有効性のデータが十分にないこと、既感染者への２回接種による安全性について現段階で大きな懸念がないことから、**既感染者に対しても通常の接種間隔にて２回接種しうる**。感染から接種までの間隔についてはエビデンスが不足しているが、**少なくとも症状が完全に消失してからの接種を推奨** (7月22日)
英国	PHE	現段階で安全性への懸念がないため、**既感染者に対しても接種することができる**。新規症状や症状の進行をワクチンの副作用と混同することを避けるため、理想的には回復するまで、おおよそ**症状が出てから4週間経つまでは、ワクチン接種を延期すべき。無症状の場合は最初に陽性が確認されてから4週間経つまでは、ワクチンの接種を延期すべき** (8月6日)

SOURCE: WHO, EMA, EMA, EMA, CDC, Government of Canada, Public Health England,

2021年9月13日時点

既感染者への新型コロナワクチン接種に関する諸外国の対応状況(2/2)

国/機関	基本方針の発出機関	既感染者への新型コロナワクチン接種に関する基本方針及び論拠
ドイツ	RKI	既感染者のうち有症状であった人に対しては、**感染後6カ月空けて単回のワクチン接種を推奨**しているが、ワクチンの供給状況および安全性を考慮すると**最短で症状消失後4週間から接種が可能**。既感染者のうち無症状であった人に対しては、**陽性確認後4週間以降の単回のワクチン接種を推奨**。１回目の接種後に感染した場合は、**症状消失または回復が確認されてから6か月後に２回目を接種することを推奨**するが、**最短で症状消失後4週間から接種が可能**(8月18日)
フランス	HAS	既感染者は免疫記憶を保持することが示されていることから、既感染者に対しては**PCRまたは抗原検査による陽性確認から2カ月以上空けて単回のワクチン接種を推奨**(9月6日)
イスラエル	保健省	ワクチン未接種で感染した場合、**回復後少なくとも3か月経過してから単回のワクチン接種**ができる。１回目のワクチン接種後に感染した場合、**回復後少なくとも3か月経過してから２回目のワクチン接種**ができる(8月1日)

SOURCE: Robert Koch Institute, l'Assurance Maladie, Israel Ministry of Health

２．本日の論点

新型コロナウイルス感染症に対するモノクローナル抗体について

新型コロナウイルス感染症に対する中和抗体薬「ロナプリーブ」（カシリビマブ/イムデビマブ）が７月19日に特例承認されている。同薬投与後の新型コロナワクチンの接種については、安全性と有効性に関するデータは十分ではなく、その投与は禁忌とはされていないものの、接種時期を遅らせることが推奨されている。このため、予防接種の現場において運用上の支障が生じている。

新型コロナウイルス感染症に対する中和抗体薬

○　現在、本邦において使用できる新型コロナウイルス感染症に対する中和抗体薬は、抗SARS-CoV-2**モノクローナル抗体**であるカシリビマブ／イムデビマブ（販売名：ロナプリーブ点滴静注）のみ。

○　ロナプリーブ

・７月19日の薬事・食品衛生審議会において特例承認が了承され、同日特例承認された。

・投与方法：単回点滴静注。

・対象患者：重症化リスク因子を有する軽症から中等症Ｉの患者。

ロナプリーブの使用状況

	８月31日時点
投与者数（見込み）	約13,000人
登録医療機関数	約3,600施設
うち納品実績のある医療機関数	約1,700施設

（第50回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（令和3年9月1日）参考資料１より抜粋）

※ファイザー社ワクチン、武田／モデルナ社ワクチン、アストラゼネカ社ワクチンいずれの添付文書にも、モノクローナル抗体投与後の者について、接種不適当者、接種要注意者のいずれにも位置づけられていない。

ロナプリーブの適正使用ガイド

（https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/ron/div/guide-covid19/doc/ron_guide_covid19.pdf）

SARS-CoV-2に対するワクチンとの併用について

本剤とSARS-CoV-2に対するワクチンとの相互作用に関するデータは得られていません。ワクチン接種者における本剤の適用にあたっては、本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討してください。

*参考（受動抗体投与後のワクチン接種について）

2021年7月現在、米国疾病予防管理センター（CDC）による米国特有の勧告では、受動抗体治療の投与後少なくとも90日間はSARS-CoV-2ワクチン接種を延期することを推奨しています[5]。

【米国疾病予防管理センター（CDC）】

- このような治療法の推定半減期（※）と、初感染後90日以内の再感染はまれであることを示唆する証拠に基づき、モノクローナル抗体または回復期血漿の投与後、少なくとも90日間はワクチン接種を延期すべきである。
- 過去90日以内に受動的抗体療法を受けていても、COVID-19ワクチンの接種は禁忌ではありません。

Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States(2021.8.31 抜粋)

※カシリビマブ1200mgの半減期は 22.0±2.55日、イムデビマブ1200mgの半減期は19.5±1.41日

（本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12 歳以上かつ体重40kg 以上の小児には、カシリビマブ（遺伝子組換え）及びイムデビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ600mg を併用により単回点滴静注する。」である。(医薬品インタビューフォーム https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/ron/div/if/doc/ron_if.pdf より抜粋)）

2021年9月13日時点

モノクローナル抗体療法後の新型コロナワクチン接種に関する諸外国の対応状況

モノクローナル抗体の投与から新型コロナワクチンの接種までの間隔について、特に制限を設けていない国と、アメリカのように追加のデータが入手可能になるまでの予防措置として90日間の間隔を推奨している国がある。

国/機関	基本方針の発出機関	モノクローナル抗体療法後の新型コロナワクチン接種に関する基本方針及び論拠
国連	WHO	（モノクローナル抗体療法後の接種について記載なし）
EU	EMA	（モノクローナル抗体療法後の接種について記載なし）
米国	CDC	現在のところモノクローナル抗体の投与を受けた人に対する新型コロナワクチンの有効性、安全性についてデータがない。**追加のデータが入手可能になるまでの予防措置として**、治療法の推定半減期と、初感染後90日以内の再感染は稀であることを示唆するエビデンスから、**モノクローナル抗体投与後少なくとも90日間はワクチン接種を延期すべき**。但し、90日以内にモノクローナル抗体の投与を受けていてもワクチン接種は禁忌とはならない (8月31日)
カナダ	NACI	現時点で新型コロナワクチンとモノクローナル抗体の両方を受けることについて十分なエビデンスはなく、**投与時期や干渉の可能性については不明**。これらの製品を近い間隔で投与するといずれかの効果が弱まるかもしれないため、**同時接種は避けるべき**(間隔については記載なし)(7月22日)
英国	PHE	現在承認されている新型コロナワクチンは生ワクチンでないため、**モノクローナル抗体の投与によりワクチン接種が禁忌とはなることは想定されない**(間隔については記載なし) (8月6日)
ドイツ	保健省	（モノクローナル抗体療法後の接種について記載なし）
フランス	HAS	（モノクローナル抗体療法後の接種について記載なし）
イスラエル	保健省	（モノクローナル抗体療法後の接種について記載なし）

SOURCE: WHO, EMA, CDC, Government of Canada, Public Health England, Robert Koch Institute, HAS, Israel Ministry of Health

⑴-3 既感染者への新型コロナワクチン接種

まとめ

- 新型コロナウイルスに感染した者に関しても、ワクチンを接種しない場合より、ワクチン接種を行った方が、再感染リスクを低く抑えることができると考えられており、WHOやCDCなどは、新型コロナウイルスの感染から回復した段階での接種を推奨している。
- 一方で、接種時期については、回復した段階で接種して良いのか、それとも回復後に一定期間接種を見合わせるのか、医師によって見解が異なる。
- また、既感染者に対する新型コロナワクチンの接種回数については、諸外国において対応にばらつきがあるが、積極的に１回接種を推奨するにはいまだ科学的知見が十分とはいえない。
- また、モノクローナル抗体等を用いた後の、新型コロナワクチンの投与については、安全性と有効性に関するデータは十分ではなく、その投与は禁忌とはされていないものの、接種時期を遅らせることが推奨されているため、予防接種の現場において運用上の支障が生じている。
- 諸外国においては、モノクローナル抗体を投与後の新型コロナワクチン接種について、接種間隔を設けていない国も散見される。

事務局案

論点	事務局案
● 既感染者に対する、新型コロナワクチンの接種回数は１回接種で十分か ● 新型コロナウイルスの感染から回復後、新型コロナワクチン接種までに一定の接種間隔が必要か。 ● モノクローナル抗体による治療を受けた後の、新型コロナワクチンの接種時期をどう考えるか	● 現時点では、既感染者に対して積極的に１回接種を推奨するには科学的知見が不足していることから、既感染者に対しては２回の新型コロナワクチンの接種を推奨し、更なる知見の収集を踏まえ必要な対応を検討する。 ● ワクチン接種を希望する既感染者が、円滑にワクチンを接種できるように、以下の内容を明確化する。 ① 新型コロナウイルスの感染から回復した段階で、ワクチン接種を受けられること ② モノクローナル抗体による治療を受けた場合は、治療から90日以降にワクチン接種をすることを推奨している国があること ③ モノクローナル抗体による治療を受けた場合であっても、本人が速やかにワクチン接種を希望する場合は、治療から90日経過していなくても接種可能であること ④ 本人が治療内容を記憶していない場合であっても、速やかにワクチン接種を希望する場合は、治療から90日経過していなくても接種可能であること