（資料3）

オランダで実施された
鳥インフルエンザワクチン接種・攻撃試験
（2023年９月～　84週齢まで）

https://doi.org/10.18174/705406

※接種試験・攻撃試験に関係する箇所を抜粋

試験概要

※本資料は、オランダで実施された試験報告書の和訳を基に作成したものであり、あくまでも1つの事例であるため、以下に示す結果のみをもって当該ワクチンの有効性全体を評価するものではありません。

（条件）

- 商用採卵鶏2農場において、①0日齢接種、②0日齢＋12週齢（84日齢）ブースター接種、③非接種の3群を84週間飼養

（接種試験）

- 基本的に、ワクチン接種群では長期間に渡り抗体を維持。
- NP-ELISAによる血清学的DIVAが可能。

（攻撃試験）

- 3群に対して、8週齢、24週齢、54週齢、84週齢で、10^6 EID_{50}/mlを0.1ml経鼻投与。
- 死亡低減効果：ワクチン接種群（成鶏のみ）の感染鶏で死亡したのは1羽のみ。
- ウイルス遺伝子排泄抑制効果：ウイルス遺伝子排泄量（AUC）は低下。一方、感染鶏からウイルス遺伝子排泄を確認。
- まん延防止効果：ブースター接種群であっても、全期間通じて常にR_e ＜1にはなるわけではないことから、ワクチンのみで感染伝播を完全には阻止することはできない。
  一方で、R_e ≧1となる期間においてもワクチン接種群ではR_eが大きく低下しており、一定のまん延防止効果は得られる。
  ※なお、過去の試験（第2回の資料参照）や、鶏群の抗体価を考慮しない解析では R＜1の結果が得られている。
- 鶏卵からのウイルス遺伝子検出：卵白と卵殻からウイルス遺伝子検出（ウイルス遺伝子量は少量）。

材料

- 供試鶏
  採卵鶏（Novogen Brown Light）　※一般の育雛場及び養鶏場で飼養

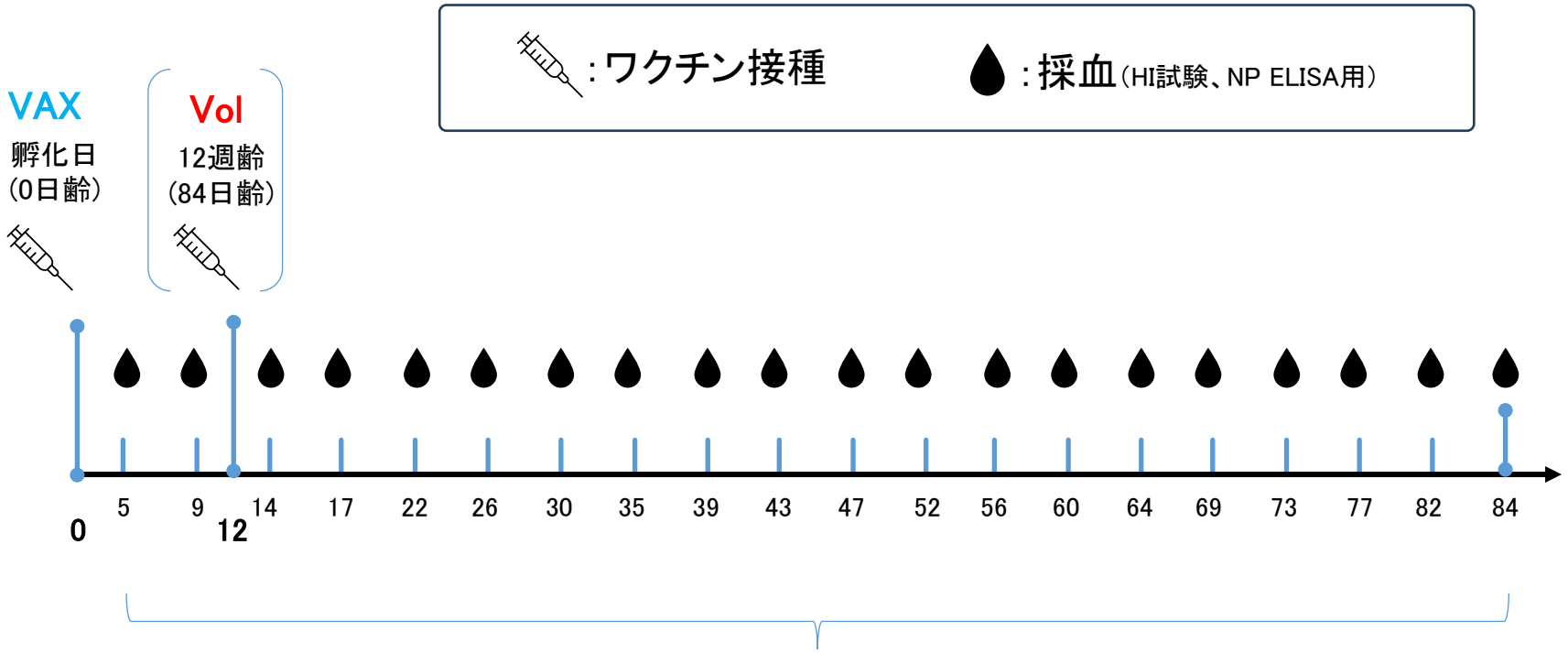
- 供試ワクチン
  ① VAXXITEK HVT+IBD+H5 （HVTベクターワクチン　　：以下、VAX）
  ② Volvac ® B.E.S.T. AI+ND （H5抗原組換タンパク質ワクチン：以下、Vol）

- 供試ウイルス
  HPAIウイルス H5N1 clade 2.3.4.4b （2021年オランダ野外分離株）

- 試験内容
  ① ワクチン接種試験
    - 抗体価の推移と免疫持続期間
    - 血清学的DIVA能

  ② ウイルス攻撃試験
    - 死亡低減効果
    - ウイルス遺伝子排泄抑制効果
    - まん延防止効果
    - 鶏卵からのウイルス遺伝子検出

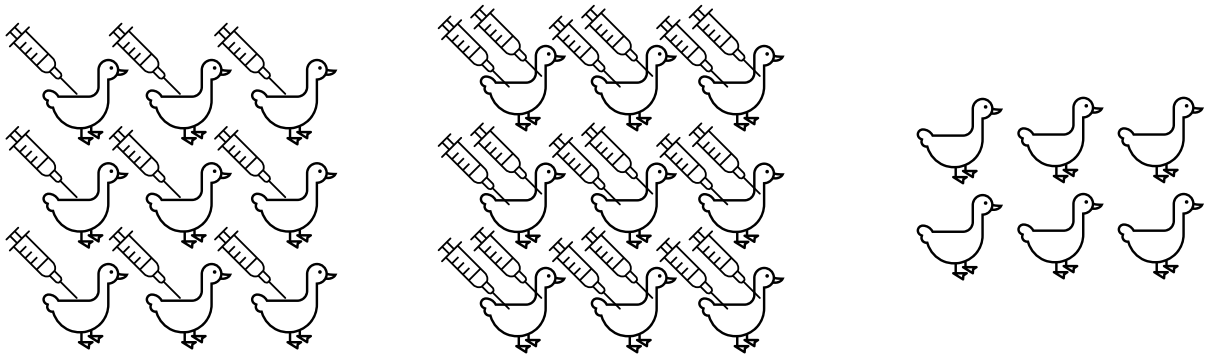
方法 ① ワクチン接種試験 （抗体価の推移と免疫持続期間、血清学的DIVA能）



	VAX 単独接種群	ブースター 接種群 （VAX + Vol）	非接種群
サンプリング数	120	120	60

結果 ① ワクチン接種試験 （抗体価の推移と免疫持続期間）

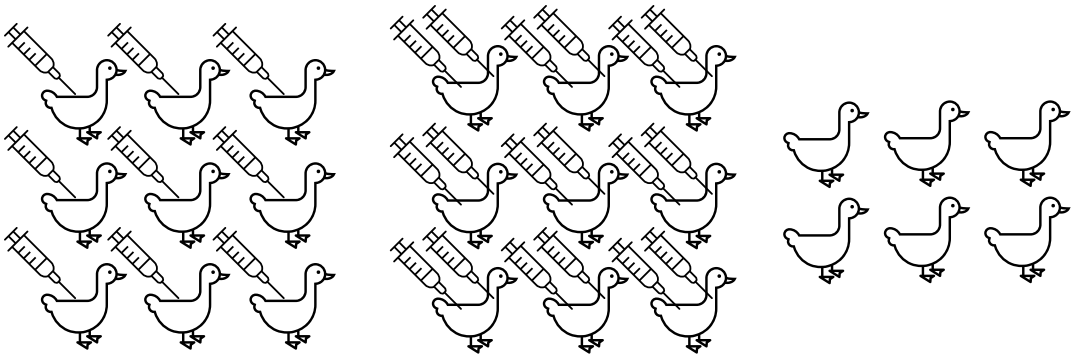
- ワクチン接種鶏群では、5週齢時には抗体上昇が確認され、長期間に渡り抗体を維持。
- ブースター接種群（VAX+Vol）では、生産期間（84週齢まで）を通じて高い抗体価を維持。
  VAX単独接種群では一時的に抗体価が低下。



	週齢	VAX 単独接種群	ブースター 接種群 （VAX + Vol）	非接種群
HI抗体価 （log_2）	5週齢時	4.5	4.6	0.0
	84週齢時	7.8～7.9	8.6～9.1	0.0
抗体価の推移		30～35週と60～65週で 一時的に抗体価低下	生産期間を通じて 高い抗体価を維持	–

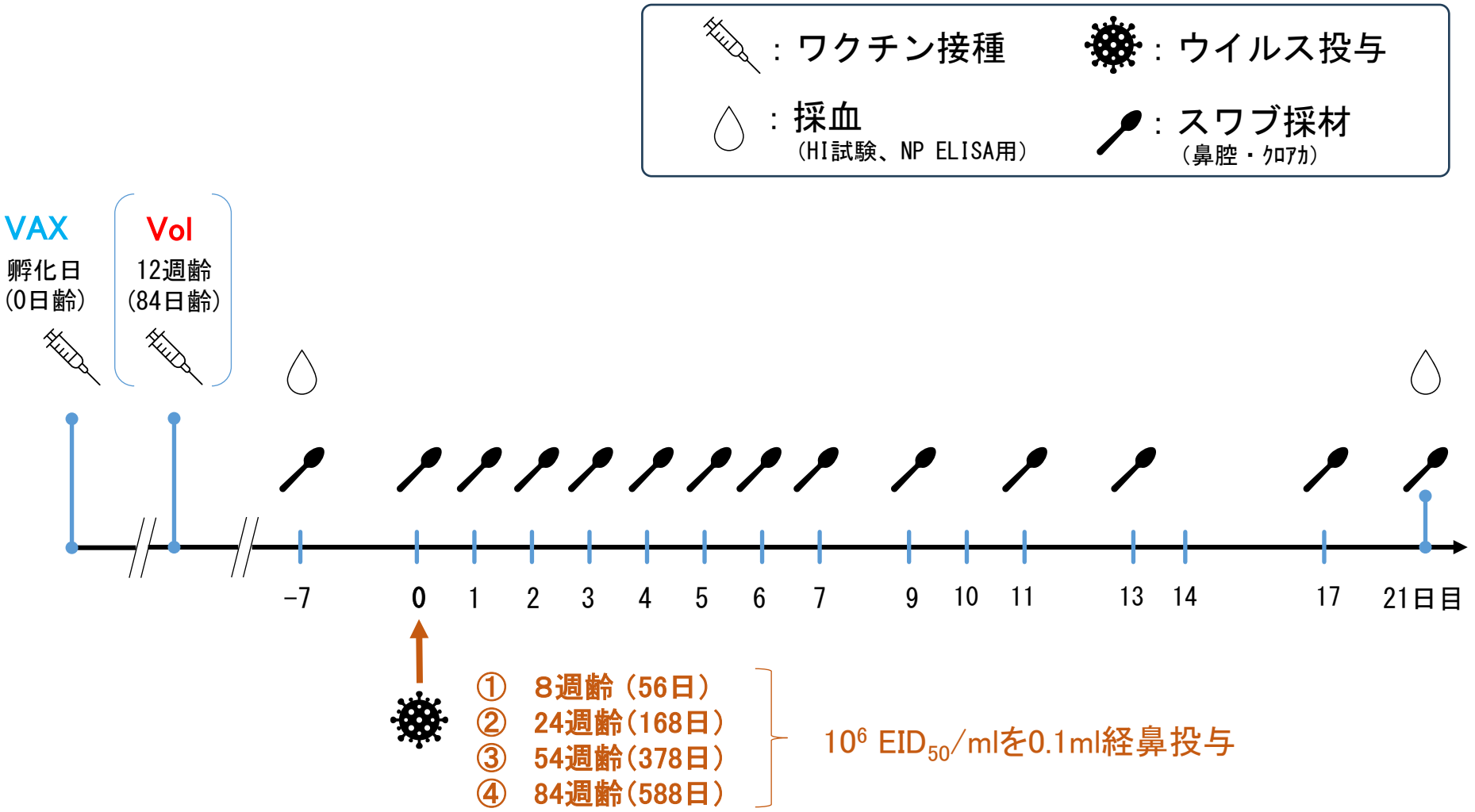
結果 ① ワクチン接種試験 （血清学的DIVA能）

- NP-ELISA（野外株感染があると陽性）の陽性率は低かった（0.20%）。
- ワクチン接種群と非接種群で陽性率に大きな差はなく、ワクチン接種によってNP抗体は誘導されないと考えられるため、NP-ELISAにより血清学的DIVAが可能。
- 試験期間全体を通じて、ワクチン接種群と非接種群の両群で野外株の流行なし。

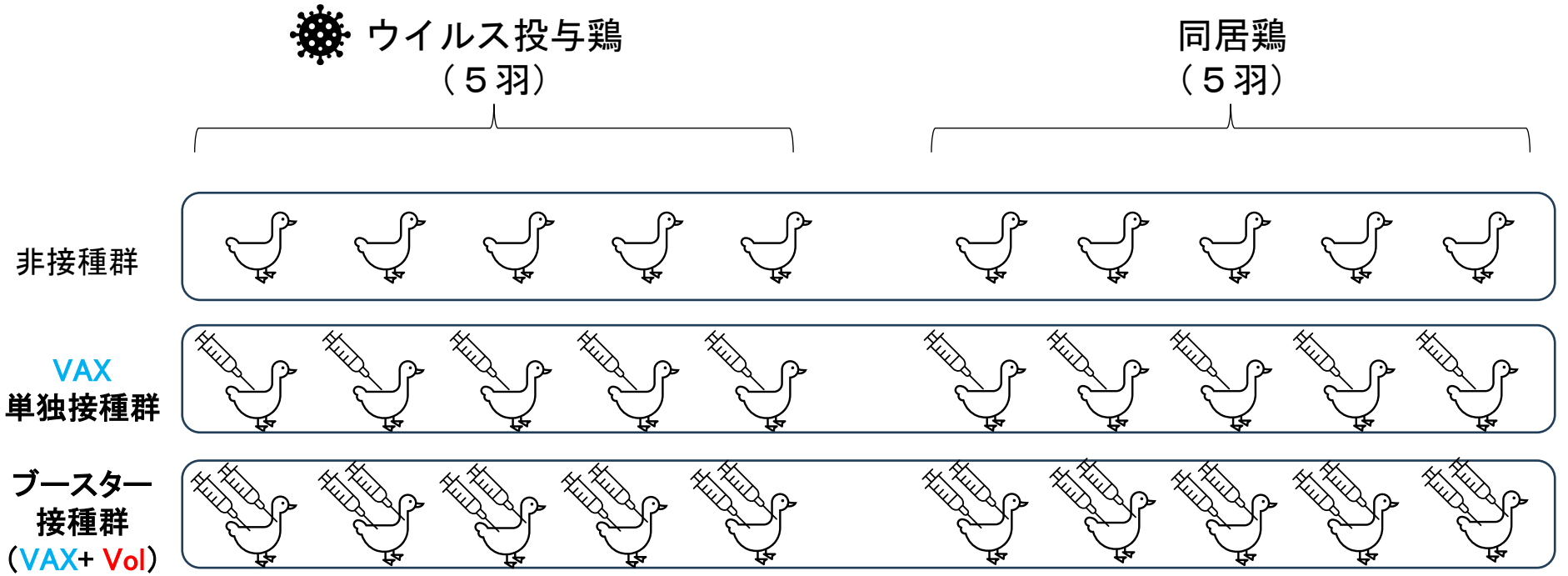


		VAX 単独接種群	ブースター 接種群 （VAX + Vol）	非接種群	合計
NP-ELISA	−	2,152	2,158	4,309	8,630
	+	1	2	8	17
	陽性率	0.05%	0.09%	0.19%	0.20%

方法 ② ウイルス攻撃試験 （死亡低減効果、ウイルス排泄抑制効果、まん延防止効果）



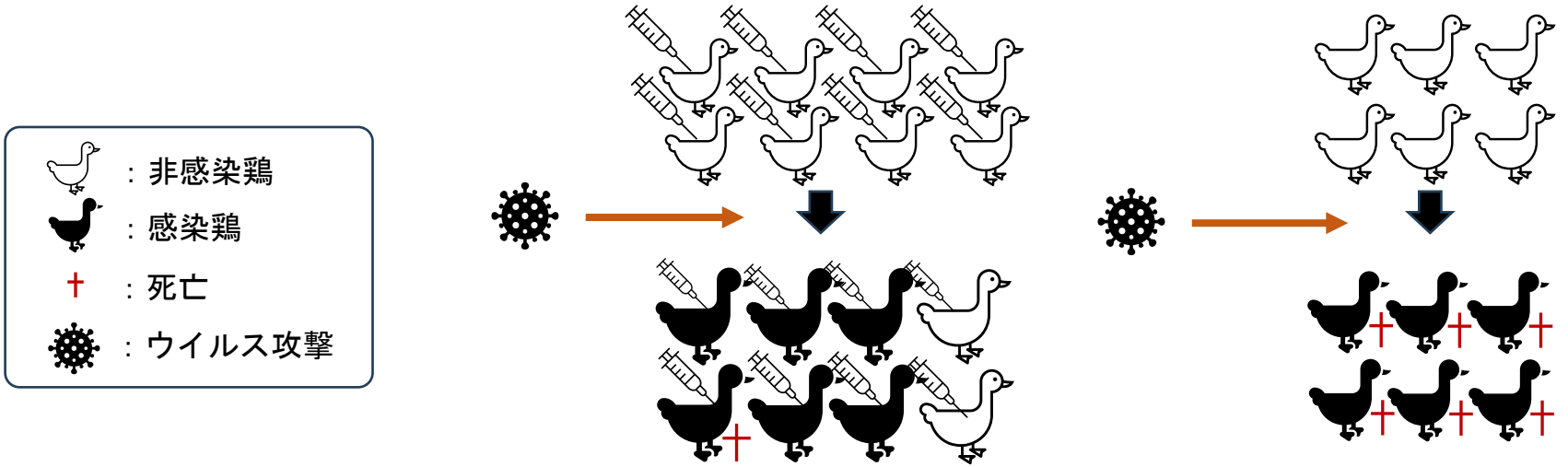
方法 ② ウイルス攻撃試験 （死亡低減効果、ウイルス遺伝子排泄抑制効果、まん延防止効果）



タイムポイント		VAX 単独接種群	ブースター 接種群 (VAX + Vol)	非接種群	合計
	８週齢	20	–	20	40
成鶏	24週齢	20	20	20	60
成鶏	54週齢	–	20	20	40
成鶏	84週齢	–	20	20	40

結果 ② ウイルス攻撃試験 （死亡低減効果）

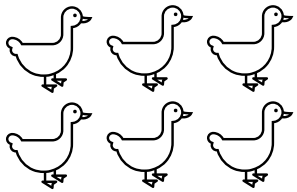
- ワクチン非接種群では感染した60羽全てが死亡（致死率100%）。一方で、ワクチン接種群（成鶏のみ）の感染鶏で死亡したのは1羽のみ。
- ワクチン接種群内では、高抗体価群（HI≧$\log_2$ 7）と低抗体価群（HI＜$\log_2$ 7）の致死率の間に有意差はなく、低い抗体価でも致死率低減効果が得られる可能性。

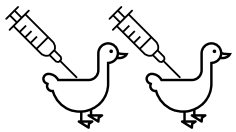


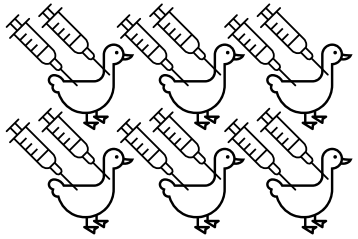
	ワクチン接種群		非接種群
	低抗体価群（HI＜$\log_2$7群）	高抗体価群（HI≧$\log_2$7群）	
試験羽数	80		60
感染羽数	14	34	60
死亡羽数	1	0	60
致死率	7.1 %	0.0 %	100 %

結果 ② ウイルス攻撃試験 （ウイルス遺伝子排泄抑制効果）

- ワクチン接種により、気道におけるウイルス遺伝子排泄量（AUC）は、抗体価の高低に関わらず有意に低下（$p<0.05$）。総排泄腔におけるAUCも同様の傾向。
- 一方で、ワクチン接種群においても感染は成立し、感染鶏からのウイルス遺伝子排泄も確認。





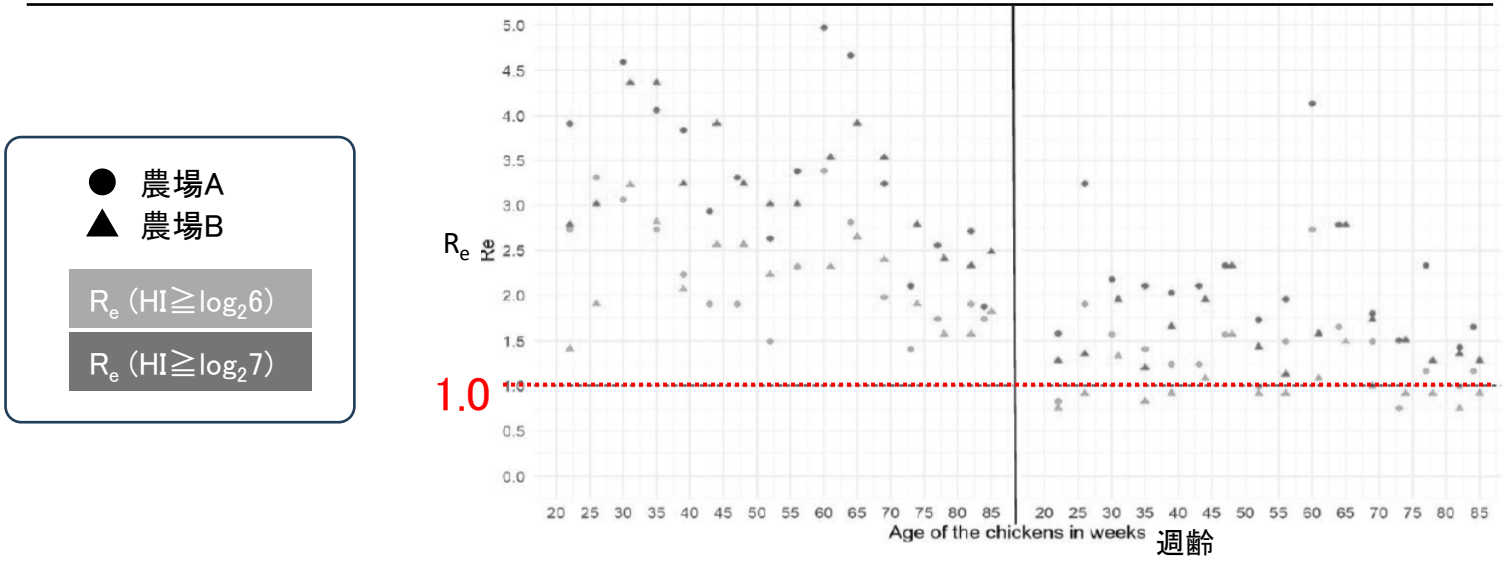


	非接種群	VAX単独接種群		ブースター接種群（VAX+Vol）	
		（HI≧$\log_2 7$）	（HI＜$\log_2 7$）	（HI≧$\log_2 7$）	（HI＜$\log_2 7$）
排泄羽数（気道）/感染羽数	60/60	8/8	11/11	14/14	3/3
平均AUC（Log10 $eqEID_{50}$）	7.0 (SD 0.6)	4.7 (SD 0.8)	5.0 (SD 1.2)	5.5 (SD 0.8)	5.2 (SD 0.4)

結果 ② ウイルス攻撃試験 （まん延防止効果）

- ワクチン未接種群の基本再生産数（R_0）は6.4であったが、ワクチン接種により実効再生産数（R_e）は大きく低下。
- ブースター接種群では、R_e＜1となる時点が農場Aで25%、農場Bで69%（それぞれ生産期間（約65週間）の約16週間及び約45週間に相当）。
- ブースター接種群であっても、全期間通じて常にR_e＜1にはなるわけではない（※）ことから、ワクチンのみで感染伝播を完全には阻止することはできない。一方で、R_e≧1となる期間においてもワクチン接種群ではR_eが大きく低下しており、一定のまん延防止効果は得られる。

	非接種群	VAX単独接種群		ブースター接種群（VAX+Vol）	
		（HI≧$\log_2 6$）	（HI≧$\log_2 7$）	（HI≧$\log_2 6$）	（HI≧$\log_2 7$）
R_0又はR_e	6.4 （95%CL：2.5−12.0）	2.2	3.2	1.5	1.7



※抗体価の分布（高抗体価鶏の割合）による感染性・伝播性の違いを考慮した解析結果を記載。
なお、過去の試験（第2回の資料参照）や、鶏群の抗体価を考慮しない解析では R＜1の結果が得られている。

方法 ③ ウイルス攻撃試験 （鶏卵からのウイルス遺伝子検出）

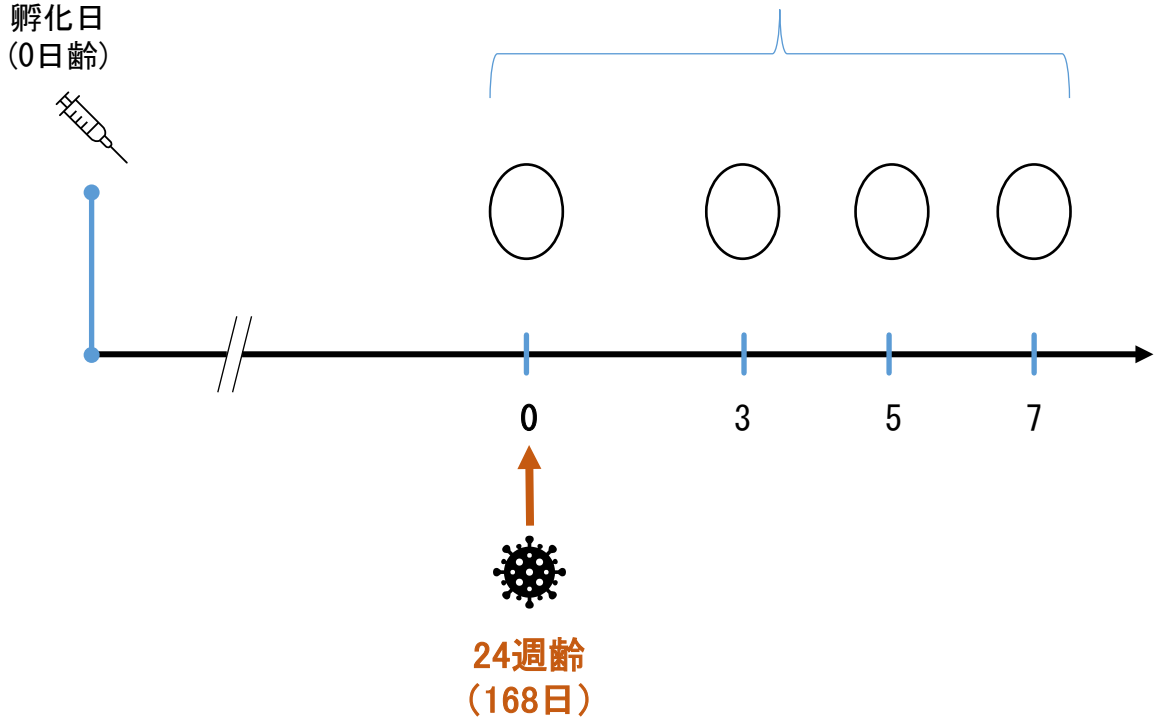
：ワクチン接種

：ウイルス投与

卵4個ずつを回収し
- 卵殻のスワブ
- 卵白

をサンプリング

➡ PCR検査



10^6 EID_{50}/mlを0.1ml経鼻投与

結果 ③ ウイルス攻撃試験 （鶏卵からのウイルス遺伝子検出）

- 卵白からのウイルス遺伝子検出は16検体中１検体。卵殻表面からは12検体中11検体でウイルス遺伝子検出。
- 検出されたウイルス遺伝子量はいずれも少なく、ウイルス分離は実施せず。

	ウイルス接種後日数			
	0日	3日	5日	7日
卵白	0 / 4	0 / 4	1 / 4	0 / 4
卵殻スワブ	0 / 4	4 / 4	3 / 4	4 / 4

※検出されたウイルス遺伝子量は少ない（Ct値＞33相当：ウイルス分離に供するレベルではない）