

Passion for Innovation.
Compassion for Patients.™



ダイチロナ®筋注アップデート抗原製剤の SARS-CoV-2流行株に対する薬理評価結果

第2回厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会 研究開発及び生産・流通部会
季節性インフルエンザワクチン及び新型コロナワクチンの製造株について検討する小委員会
2024年5月29日

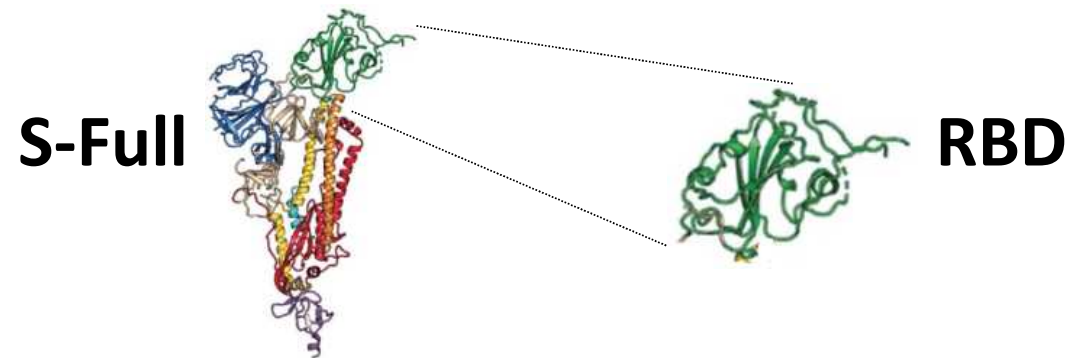
第一三共株式会社

- 2024年5月時点において、SARS-CoV-2流行の趨勢は、オミクロン株JN.1系統が主流である。
- 当社は、2023年11月に、オミクロン株XBB.1.5由来のReceptor-Binding Domain (RBD) を抗原とする単価製剤（ダイチロナ[®]筋注、開発コード：DS-5670d）の製造販売承認いただき、同年12月に上市した。
- 当社では、WHOがVOI^{※1}やVUM^{※2}に指定したSARS-CoV-2流行株由来のRBD抗原について、マウス薬理評価モデルを用いた免疫原性プロファイリングを継続的に実施している。
- 今般、オミクロン株JN.1由来抗原試作製剤（DS-5670e）は、オミクロン株JN.1に対する血中中和活性誘導能を示した。
- 2024/2025シーズンのダイチロナ[®]筋注に用いる抗原は、オミクロン株JN.1系統由来とする予定である。

※1:VOI Variants of Interest : 注目すべき変異株
※2:VUM Variant under Monitoring : 監視中の変異株

[参考] ダイクロナ®筋注のSARS-CoV-2 spike抗原デザインの特徴

	全長 (S-Full)	<u>Receptor-binding domain (RBD)</u>
mRNA長	<ul style="list-style-type: none"> 4.1 kb 	<ul style="list-style-type: none"> 1.0 kb
特徴	<p>RBDに比べて、多くの中和エピトープ及びT細胞エピトープを含むと考えられる。</p>	<ul style="list-style-type: none"> RBDのORF長は、S-Fullよりも短いため、mRNAを効率的かつ安定的にLNPに封入できると考えられる。 S-Fullと比較して、抗体依存性感染増悪に関連する抗体エピトープが少ないと考えられ、疾患増強のリスクが低い可能性が示唆されている (CELL 12060 https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.032、PNAS 117:8218 2020、Vaccine 25:2832 2007)



WHO推奨株 (JN.1株) 由来RBDとDS-5670e抗原の相同性

【Recommendation by WHO】

The GISAID accession number provided on 7 May 2024 as an example JN.1 lineage had low coverage in a section of the spike receptor binding domain. The accession numbers have been revised in the statement and are as follows: GenBank: PP298019, GISAID: EPI_ISL_18872762.

Date : 2024.05.15

1st Amino Acid Sequence

File Name : JN.1-WHO_RBD_18872762.prj
Sequence Size : 222

2nd Amino Acid Sequence

File Name : JN.1_RBD_18465821.prj
Sequence Size : 222

Unit Size to Compare : 2

Percent Similarity : 100.0(222/222)
Percent Identity : 100.0(222/222)

```

1' RVQPTESIVR FPNVTNLCPF HEVFNATRFA SVYAWNRTRI SNCVADYSVL YNFAPFFAFK
*****
1" RVQPTESIVR FPNVTNLCPF HEVFNATRFA SVYAWNRTRI SNCVADYSVL YNFAPFFAFK

61' CYGVSPTKLN DLCFTNVYAD SFVIKNEVS QIAPGQTGNI ADYNYKLPDD FTGCVIAWNS
*****
61" CYGVSPTKLN DLCFTNVYAD SFVIKNEVS QIAPGQTGNI ADYNYKLPDD FTGCVIAWNS

121' NKLDKSHSGN YDYWYRSFRK SKLKPFERDI STEIYQAGNK PCKGKGPNKY FPLQSYGFRP
*****
121" NKLDKSHSGN YDYWYRSFRK SKLKPFERDI STEIYQAGNK PCKGKGPNKY FPLQSYGFRP

181' TYGVGHQPYP VVLSFELLH APATVCGPKK STNLVKNKCV NF
*****
181" TYGVGHQPYP VVLSFELLH APATVCGPKK STNLVKNKCV NF
  
```

【DS-5670e】

Virus detail

Virus name: hCoV-19/Japan/PG-580567/2023
Accession ID: EPI_ISL_18465821
Type: betacoronavirus
Clade: GRA
Pango Lineage: JN.1 (Pango v.4.3.1 consensus call), Omicron (BA.2-like) (Scorpio)

JN.1_RBD配列

```

Original_RBD_aa 1 RVQPTESIVRFPNITNLCPPGEVFNATRFASVYAWNRRKISNCVADYSVLYNSASFSTFK 60
JN.1_RBD_18465821 1 .....V.....H.....T.....F.P.FA.. 60

Original_RBD_aa 61 CYGVSPTKLNLCFTNVYADSFVIRGDEVQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNS 120
JN.1_RBD_18465821 61 .....K.N..S.....N..... 120

Original_RBD_aa 121 NNLDKSHSGNYDYWYRSFRKSKLKPFERDISTEIQAGNPKPCKGKPNKYFPLQSYGFRP 180
JN.1_RBD_18465821 121 .K...HS...D.W.S...K.....NK..K.-K.P.....R 179

Original_RBD_aa 181 TYGVGHQPYPVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF 223
JN.1_RBD_18465821 180 ..Y...H..... 222
  
```

```

WHO Recommended 1 RVQPTESIVRFPNVTNLCPFHEVFNATRFASVYAWNRTRISNCVADYSVLYNFAPFFAFK 60
DS-5670e 1 ..... 60

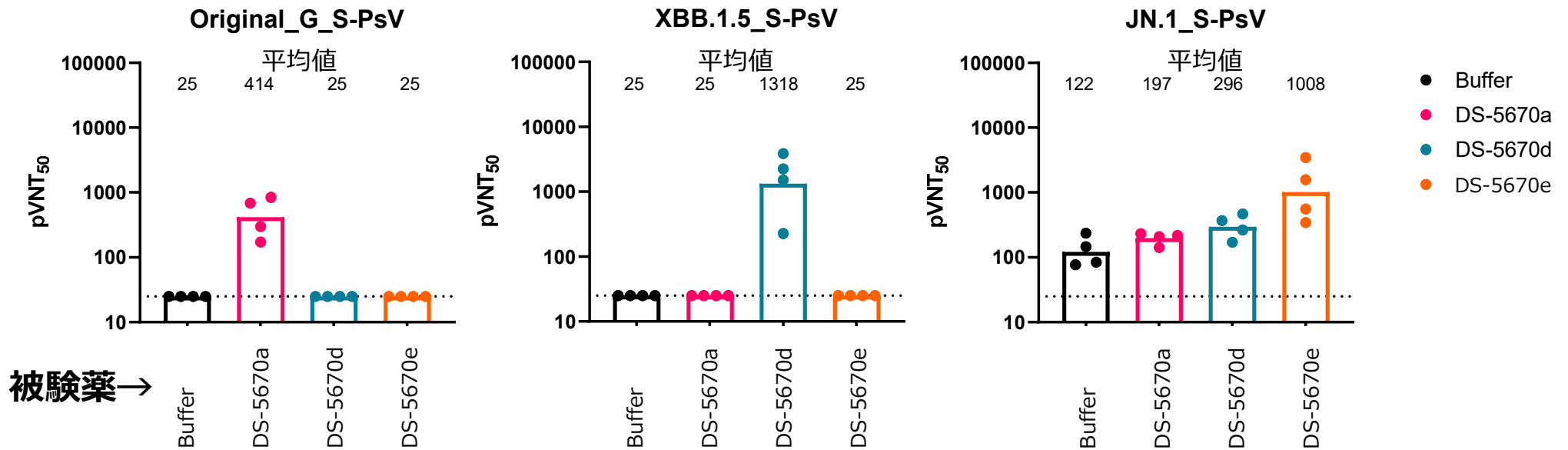
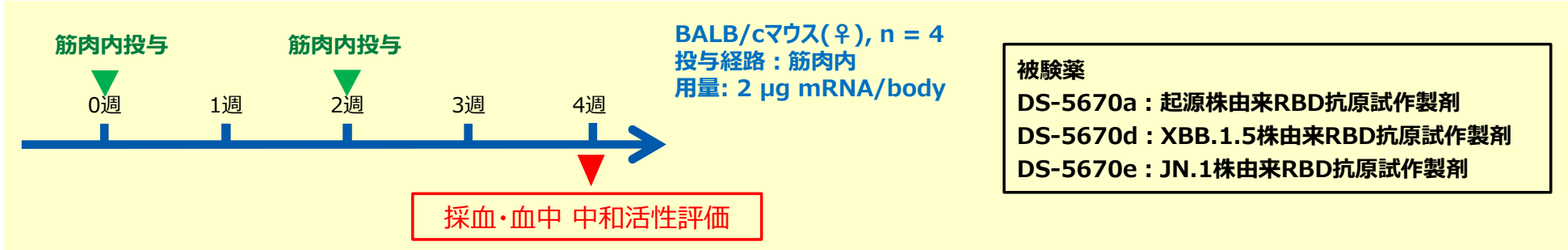
WHO Recommended 61 CYGVSPTKLNLCFTNVYADSFVIKNEVSQIAPGQTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNS 120
DS-5670e 61 ..... 120

WHO Recommended 121 NKLDKSHSGNYDYWYRSFRKSKLKPFERDISTEIQAGNPKPCKGKPNKYFPLQSYGFRP 180
DS-5670e 121 ..... 180

WHO Recommended 181 TYGVGHQPYPVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF 222
DS-5670e 181 ..... 222
  
```

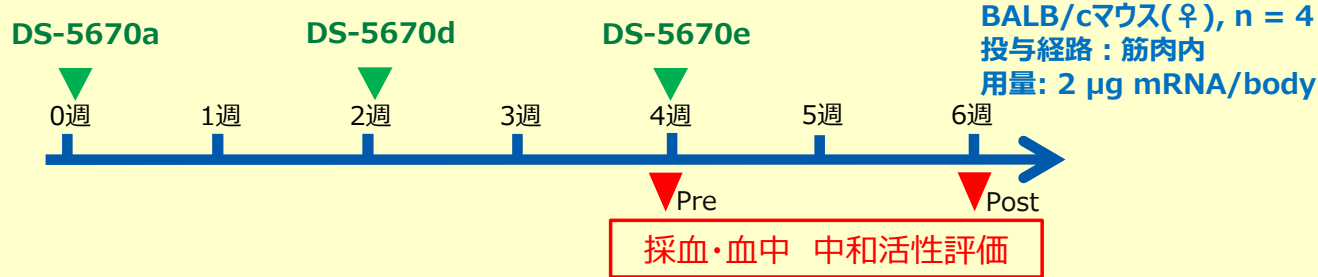
DS-5670eの配列は、WHO推奨株のRBDと同じ配列

オミクロン株JN.1由来RBD抗原試作製剤 (DS-5670e) の血中中和活性誘導能初回免疫試験



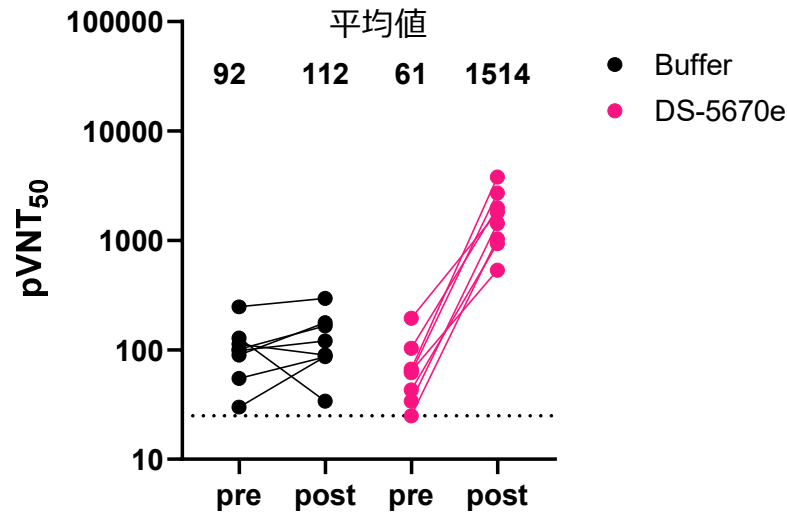
オミクロン株JN.1由来抗原試作製剤 (DS-5670e) は、オミクロン株JN.1に対する血中中和活性を誘導した。

オミクロン株JN.1由来RBD抗原試作製剤 (DS-5670e) の血中中和活性誘導能追加免疫試験



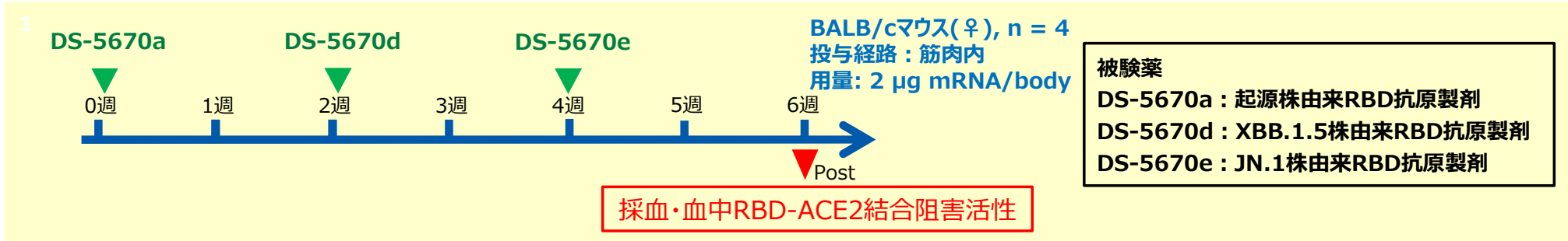
被験薬
 DS-5670a: 起源株由来RBD抗原製剤
 DS-5670d: XBB.1.5株由来RBD抗原製剤
 DS-5670e: JN.1株由来RBD抗原製剤

JN.1 S-PsV

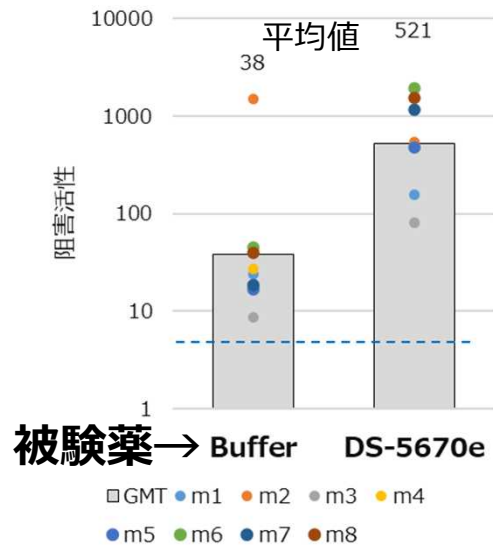


オミクロン株JN.1由来抗原試作製剤 (DS-5670e) は、オミクロン株JN.1に対する血中中和活性を誘導した。

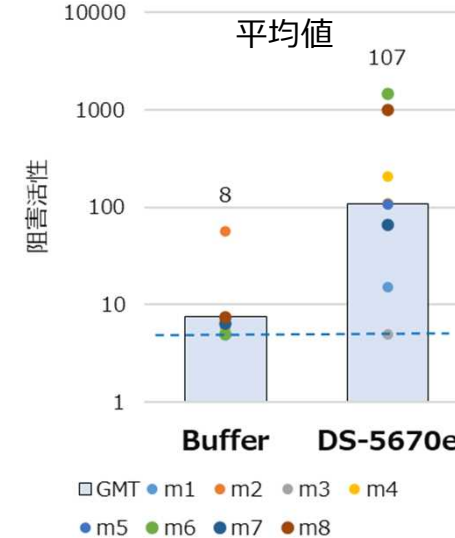
オミクロン株JN.1由来RBD抗原試作製剤 (DS-5670e) の血中中和活性誘導能追加免疫試験



JN.1由来RBD-ACE2の結合阻害活性



XDQ由来RBD-ACE2結合阻害活性



オミクロン株JN.1由来抗原試作製剤 (DS-5670e) は、XDQ由来RBDとACE2の血中結合阻害活性を誘導した。