

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対する治療薬の
効果に影響を及ぼす可能性がある
ウイルスゲノム変異によるアミノ酸置換について
（第2版）

国立感染症研究所

令和5年2月3日

作成関係部署

インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター

感染症疫学センター

感染症危機管理研究センター

感染病理部

研究企画調整センター

実地疫学研究センター

獣医科学部

治療薬・ワクチン開発研究センター

病原体ゲノム解析研究センター

(五十音順)

1. サマリー

新型コロナウイルスのゲノムサーベイランスにおいて、日本国内で検体採取され、COG-JP (COVID-19 Genomic Surveillance Network in Japan) システムに登録された遺伝子配列情報の解析をおこない、「新型コロナウイルスに対する抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるウイルスゲノム変異によるアミノ酸置換」について集計をおこなった。以下、効果に影響を及ぼす可能性のある抗体治療薬は括弧〔 〕内に記載する。

最近の8週間 (2022/11/21 - 2023/1/15) (2023年1月23日時点集計：暫定) に国内で採取された計23,939件の検体の集計では、前期間 (2022年第39週～第46週) と同様に、スパイクタンパク質のアミノ酸 S371 [Sotrovimab]、K417 [Casirivimab]、N440 [Imdevimab]、E484 [Casirivimab]、F486 [Casirivimab と Tixagevimab] の置換がほぼ100%のウイルスで認められた。前期間に出現した R346 [Cilgavimab] は24.11%から48.75%に増加していた。加えて2種の新たな置換 K356 [Sotrovimab]、K444 [Imdevimab と Cilgavimab] と、昨年前期に一旦消失した置換 G446 [Imdevimab と Cilgavimab] は再度認められたが、これらはいずれも2022年47-48週と比較して2023年1-2週ではほぼ2倍に増加していた。

一方、長期的視野で集計された8週間単位 (2021年第43週～2023年第2週) (2023年1月23日時点集計：暫定) の推移においては、この一年間で、K356 [Sotrovimab]、K444 [Imdevimab と Cilgavimab]、F486 [Casirivimab と Tixagevimab] が発生し、また、R346 [Cilgavimab] と G446 [Imdevimab と Cilgavimab] が、再度認められ、Q493 [Casirivimab] は消失した。尚、再度認められた R346 [Cilgavimab] は、アルギニン (R) がトレオニン (T) にアミノ酸置換しており (R346T)、以前に検出されたアルギニン (R) がリジン (K) に置換 (R346K) したウイルスとは異なる。

今回、集計を行ったアミノ酸置換部位はスパイクタンパク質のレセプター結合部位付近のみであり、本レポートは受容体結合ドメインの結合に影響を与える単変異に関するまとめである。ここで列挙している単変異の薬剤感受性への影響について記載されている解釈は、今後も変更される可能性があること (単変異だけでなく複数のアミノ酸置換による影響や、その複合的な影響によっても臨床的效果に影響を及ぼす可能性があることなど) に留意が必要である。また、これらのアミノ酸置換は、実際の薬剤の効果にあたっては中和活性の測定や臨床研究によって行われる必要がある、必ずしも臨床的效果に影響を与えないことにも留意する必要がある。

2. 背景

新型コロナウイルス感染症の重症患者や重症化リスクのある患者の治療には、抗体治療薬などのウイルス特異的治療薬が用いられている。しかし、ウイルスの遺伝子変異により抗体治療薬の作用を逃避する変異ウイルスの発生が懸念される。抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性のあるアミノ酸置換は多数報告されているため、それらのアミノ酸置換の発生動向をゲノムサーベイランスによって把握し、臨床的效果への影響を評価することは、抗体治療薬の使用判断において必要な知見となる。本レポートは、COG-JP システムに登録された国内の新型コロナウイルスのゲノム情報を解析し、現状国内で伝播しているウイルスのアミノ酸置換が抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性を評価するものである。ただし、アミノ酸置換が起こっても、その置換が必ずしも抗体治療薬の効果に影響を与えない場合があることは、

重要な留意点である。

3. ゲノム解析の推移

日本国内では 2022 年 6 月ころから BA.2 系統から BA.5 系統への置き換わりが進行し、7 月下旬には国内で検出された株の 90%を BA.5 系統が占め主流となった。また、2022 年 9 月以降 BQ.1 系統、BN.1.2 系統、BN.1.3 系統などの新規亜系統が検疫、国内で検出され、10 月以降国内で割合の増加傾向がみられている。また、12 月以降 XBB.1.5 系統も国内で検出されている（2023 年 1 月 23 日時点）。

4. アミノ酸置換部位の推移

国内で認可されている抗体治療薬への潜在的な影響が考慮される主なアミノ酸置換として、以下のものが挙げられる。ただし、ここで示す変異部位は、従来株のスパイクタンパク質配列を元に 1 アミノ酸置換ごとに抗体結合性を評価した報告に基づいており、必ずしも臨床的效果に影響を与えとは限らないことに留意が必要である。また、複数のアミノ酸置換による複合的な影響も考慮されていない。

●抗体治療薬（Spike）

・ Casirivimab

C336²⁾、C361²⁾、K417^{1,2)}、Y453^{1,2)}、L455^{1,2)}、F456¹⁾、I472^{1,2)}、A475¹⁾、G476^{1,2)}、C480²⁾、E484^{1,2)}、G485^{1,2)}、F486^{1,2)}、N487^{1,2)}、Y489^{1,2)}、Q493^{1,2)}

・ Imdevimab

C361²⁾、N439^{1,2)}、N440^{1,2)}、S443^{1,2)}、K444^{1,2)}、V445^{1,2)}、G446^{1,2)}、G447^{1,2)}、N448^{1,2)}、N450¹⁾、P499^{1,2)}、P507²⁾

・ Sotrovimab

C336^{2,3)}、P337^{2,3)}、E340^{2,3)}、T345³⁾、K356^{2,3)}、I358^{2,3)}、C361³⁾、Y365^{2,3)}、Y369³⁾、S371³⁾

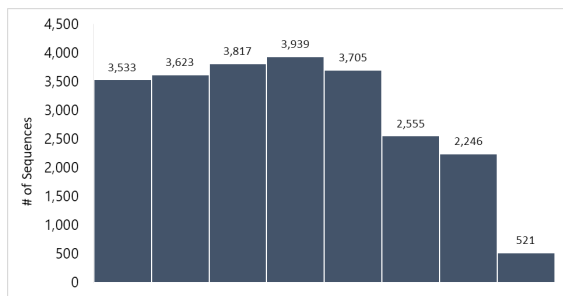
・ Tixagevimab

I472⁴⁾、A475^{2,4)}、G476^{2,4)}、G485^{2,4)}、F486^{2,4)}、N487^{2,4)}、Y489^{2,4)}

・ Cilgavimab

C336²⁾、R346^{2,4)}、C361²⁾、E406⁴⁾、Q409²⁾、S443²⁾、K444^{2,4)}、V445⁴⁾、G446^{2,4)}、G447^{2,4)}、N448^{2,4)}、Y449⁴⁾、N450^{2,4)}、P463²⁾、S494⁴⁾

	2022						2023		Casirivimab	Imdevimab	Sotrovimab	Tixagevimab	Cligatimab
	47wk	48wk	49wk	50wk	51wk	52wk	1wk	2wk					
C336	0	0	0	0	0	0	0	0	●		●		●
P337	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
E340	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
T345	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
R346	24.11	28.7	31.06	37.43	43.33	47.45	50.67	48.75					●
K356	0	5.13	6.34	6.73	7.91	8.98	8.40	9.14			●		
I358	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
C361	0	0	0	0	0	0	0	0	●	●	●		●
Y365	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
Y369	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
S371	99.88	99.89	99.95	99.84	99.94	100	99.77	99.41			●		
E406	0	0	0	0	0	0	0	0					●
Q409	0	0	0	0	0	0	0	0					●
K417	99.91	99.94	99.89	99.67	99.73	99.76	99.73	100	●				
N439	0	0	0	0	0	0	0	0		●			
N440	99.97	100	100	100	99.97	100	100	100		●			
S443	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
K444	7.56	8.95	10.75	13.57	14.74	17.32	18.72	19.46		●			●
V445	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
G446	5.72	6.74	8.86	8.39	9.91	11.52	11.46	11.18		●			●
G447	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
N448	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
Y449	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
N450	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
Y453	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
L455	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
F456	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
P463	0	0	0	0	0	0	0	0					●
I472	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
A475	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
G476	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
C480	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
E484	98.98	99.14	98.77	98.86	98.97	98.86	98.84	98.65	●				
G485	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
F486	93.2	92.24	89.8	90.39	88.9	87.34	87.65	87.67	●			●	
N487	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
Y489	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
Q493	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
S494	0	0	0	0	0	0	0	0					●
P499	0	0	0	0	0	0	0	0		●			
P507	0	0	0	0	0	0	0	0		●			
# of Sequences	3,533	3,623	3,817	3,939	3,705	2,555	2,246	521					



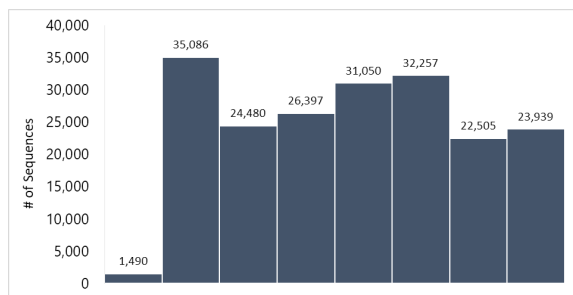
※図表は 2023/1/23 時点での COG-JP 集計データ (暫定) です。
 ※期間は 2022 年第 47 週(2022/11/21)~2023 年第 2 週(2023/1/15)です。

図 1. 1 週毎のアミノ酸置換割合の推移 (2022 年第 47 週~2023 年第 2 週)

抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換を●で示した。必ずしも臨床的效果に影響を与えるとは限らない。また複数のアミノ酸置換による複合的な影響も考慮されていない。

○1 週毎のアミノ酸置換の推移 (2022 年第 47 週~2023 年第 2 週 : 図 1.) について
 前期間から存在するアミノ酸置換は 100%に近いウイルスで引き続き維持されている。
 加えてこの 8 週で新たに出現したアミノ酸置換は、K356、K444、G446 の 3 種であり、特に R346 置換については 24.11%から 48.75%に達している。

	2021		2022					2022	Casirivimab	Imdevimab	Sotrovimab	Tixagevimab	Cilgavimab
	43-50 wk	51-6 /22 wk	7-14 wk	15-22 wk	23-30 wk	31-38 wk	39-46 wk	47-2 /23 wk					
C336	0	0	0	0	0	0	0	0	●		●		●
P337	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
E340	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
T345	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
R346	0	89.53	69.22	6.27	0	0	9.84	36.60			●		●
K356	0	0	0	0	0	0	0	6.75			●		
I358	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
C361	0	0	0	0	0	0	0	0	●	●	●		●
Y365	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
Y369	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
S371	0	93.24	99.92	99.99	99.90	99.99	99.96	99.88			●		
E406	0	0	0	0	0	0	0	0					●
Q409	0	0	0	0	0	0	0	0					●
K417	0	93.80	99.91	99.59	98.45	99.74	99.95	99.81	●				
N439	0	0	0	0	0	0	0	0		●			
N440	0	93.85	99.91	99.98	100	100	100	99.99		●			
S443	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
K444	0	0	0	0	0	0	0	12.73		●			●
V445	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
G446	0	93.28	70.23	6.33	0	0	0	8.74		●			●
G447	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
N448	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
Y449	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
N450	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
Y453	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
L455	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
F456	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
P463	0	0	0	0	0	0	0	0					●
I472	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
A475	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
G476	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
C480	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
E484	0	93.82	99.82	99.94	99.96	99.89	99.19	98.92	●				
G485	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
F486	0	0	0	0	54.19	97.65	96.20	90.12	●			●	
N487	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
Y489	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
Q493	0	93.85	99.91	99.90	45.64	0	0	0	●				
S494	0	0	0	0	0	0	0	0					●
P499	0	0	0	0	0	0	0	0		●			
P507	0	0	0	0	0	0	0	0		●			
# of Sequences	1,490	35,086	24,480	26,397	31,050	32,257	22,505	23,939					



※図表は 2023/1/23 時点での COG-JP 集計データ (暫定) です。
 ※期間は 2021 年第 43 週(2021/10/25)~2023 年第 2 週(2023/1/15)です。

図 2.8 週単位のアミノ酸置換割合の推移 (2021 年第 43 週~2023 年第 2 週)

抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換を●で示した。必ずしも臨床的效果に影響を与えるとは限らない。また複数のアミノ酸置換による複合的な影響も考慮されていない。

○8 週単位のアミノ酸置換の推移 (2021 年第 43 週~2023 年第 2 週 : 図 2.) について

前期間 (2022 年第 39 週~第 46 週) から存在するアミノ酸置換は 90-100%のウイルスで引き続き維持されている。それらに加えて、Sotrovimab への結合性に影響を与える K356 置換、Imdevimab と Cilgavimab への結合性に影響を与える K444 置換および Imdevimab と Cilgavimab への結合に影響を与える G446 置換が新たに認められた。前期間 (2022 年第 39 週~第 46 週) に出現した Cilgavimab への結合に影響を与える R346 置換は 9.84%から 36.60%に増加していた。

5. 参考

参考文献

- 1) Tyler N. Starr et al., *Science*, 2021, 371(6531):850-854
- 2) Yunlong Cao et al., *Nature*, 2022, 602(7898):657-663
- 3) Tyler N. Starr et al., *Nature*, 2021, 597(7874):97-102
- 4) Jinhui Dong et al., *Nat. Microbiol.*, 2021, 6(10):1233-1244

謝辞

ゲノム解読に従事いただきました全国の地方衛生研究所等自治体に感謝申し上げます。