

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4版）

国立感染症研究所

## 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. 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、ウイルス特異的治療薬が用いられており、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ている。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おり、それら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、治療薬の使用判断において必要な知見となる。本レポートでは、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、現状国内で伝播しているウイルスのアミノ酸置換が、抗体治療薬と抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼす可能性を評価した。ただし、アミノ酸置換が起こっても、その置換が必ずしも治療薬の効果に影響を及ぼさない場合があることは、重要な留意点である。

## 2. 抗体治療薬

### 2-1 抗体治療薬の効果に影響を与える可能性のあるアミノ酸置換部位について

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は、スパイクタンパク質のレセプター結合に関わる部位にあり、以下のものが挙げられる。

#### ・ Casirivimab

C336<sup>1</sup>、C361<sup>1</sup>、K417<sup>1,2</sup>、Y453<sup>1,2</sup>、L455<sup>1,2</sup>、F456<sup>2</sup>、I472<sup>1,2</sup>、A475<sup>2</sup>、G476<sup>1,2</sup>、C480<sup>1</sup>、E484<sup>1,2</sup>、G485<sup>1,2</sup>、F486<sup>1,2</sup>、N487<sup>1,2</sup>、Y489<sup>1,2</sup>、Q493<sup>1,2</sup>

#### ・ Imdevimab

C361<sup>1</sup>、N439<sup>1,2</sup>、N440<sup>1,2</sup>、S443<sup>1,2</sup>、K444<sup>1,2</sup>、V445<sup>1,2</sup>、G446<sup>1,2</sup>、G447<sup>1,2</sup>、N448<sup>1,2</sup>、N450<sup>2</sup>、P499<sup>1,2</sup>、P507<sup>1</sup>

#### ・ Sotrovimab

C336<sup>1,3</sup>、P337<sup>1,3</sup>、E340<sup>1,3</sup>、T345<sup>3</sup>、K356<sup>1,3</sup>、I358<sup>1,3</sup>、C361<sup>3</sup>、Y365<sup>1,3</sup>、Y369<sup>3</sup>、S371<sup>3</sup>

#### ・ Tixagevimab

I472<sup>4</sup>、A475<sup>1,4</sup>、G476<sup>1,4</sup>、G485<sup>1,4</sup>、F486<sup>1,4</sup>、N487<sup>1,4</sup>、Y489<sup>1,4</sup>

#### ・ Cilgavimab

C336<sup>1</sup>、R346<sup>1,4</sup>、C361<sup>1</sup>、E406<sup>4</sup>、Q409<sup>1</sup>、S443<sup>1</sup>、K444<sup>1,4</sup>、V445<sup>4</sup>、G446<sup>1,4</sup>、G447<sup>1,4</sup>、N448<sup>1,4</sup>、Y449<sup>4</sup>、N450<sup>1,4</sup>、P463<sup>1</sup>、S494<sup>4</sup>

### 2-2 国内で検出されたアミノ酸置換

以下、それぞれの変異が影響を及ぼす治療薬の名称を括弧[]内に記す。

図1に示した最近の8週間(2023年第11週～第18週、2023年5月15日時点集計:暫定)に国内で採取された計7,640件の検体の集計では、前期間(2023年第3週～第10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]の置換がほぼ100%のウイルスで認められた。R346[Cilgavimab]及びF486[CasirivimabとTixagevimab]は前期間(2023年第3週～第10週)の80%付近から90%以上に増加した。前期間(2023年第3週～第10週)

週)に認められた3種の新たな置換のうち、K356[Sotrovimab]とK444[ImdevimabとCilgavimab]については10%付近の低い値で推移したが、G446[ImdevimabとCilgavimab]は増加し、90%付近にまで達した。また、前期間の第9週に出現した新たな置換V445[ImdevimabとCilgavimab]も増加傾向にあり80%近くに達した。これらG446とV445の急速な増加はオミクロンXBB系統の感染拡大に由来すると考えられる。

一方、図2に示した長期的視野で集計された8週間単位(2022年第7週(2022/2/14)~2023年第18週(2023/5/7)、2023年5月15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]が新たに発生し、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。

### 3. 抗ウイルス薬

#### 3-1 抗ウイルス薬の効果に影響を与える可能性のあるアミノ酸置換部位について

国内で認可されている抗ウイルス薬への潜在的な影響が考慮される主なアミノ酸置換は、nsp5あるいはnsp12部位にあり、以下のものが挙げられる。

nsp12に置換が入る抗ウイルス薬

- Remdesivir

V166<sup>5</sup>、N198<sup>5</sup>、P323<sup>5</sup>、F480<sup>5</sup>、V557<sup>5</sup>、S759<sup>5</sup>、V792<sup>5</sup>、C799<sup>5</sup>、E802<sup>8</sup>

- Molnupiravir

報告が無い

nsp5に置換が入る抗ウイルス薬

- Nirmatrelvir

G15<sup>8</sup>、T21<sup>9,10</sup>、L50<sup>9-12</sup>、Y54<sup>13</sup>、P108<sup>8</sup>、T135<sup>8</sup>、G138<sup>12,13</sup>、F140<sup>8</sup>、S144<sup>9,10,14</sup>、C160<sup>8</sup>、H164<sup>8</sup>、M165<sup>14</sup>、E166<sup>13</sup>、L167<sup>16</sup>、T169<sup>8</sup>、H172<sup>13</sup>、A173<sup>9,10,16</sup>、V186<sup>8</sup>、R188<sup>8</sup>、Q189<sup>8</sup>、A191<sup>8</sup>、Q192<sup>13,14</sup>、A193<sup>8</sup>、A194<sup>13</sup>、D248<sup>8</sup>、P252<sup>9</sup>、S301<sup>8</sup>、T304<sup>9,10</sup>、F305<sup>13</sup>

- Ensitrelvir

T45<sup>16</sup>、D48<sup>17</sup>、M49<sup>16,17</sup>、L50<sup>9</sup>、P52<sup>17</sup>、Y54<sup>13</sup>、S144<sup>9,16,17</sup>、E166<sup>12</sup>、L167<sup>12,13</sup>、Q192<sup>13</sup>

#### 3-2 国内で検出されたアミノ酸置換

図3に示した最近の8週間の集計(2023年第11週~第18週、2023年5月15日時点集計:暫定)では、Remdesivirに影響を与える可能性のあるRNAポリメラーゼ(nsp12)のP323の置換が、100%に近い流行ウイルスで維持されていた。

一方、図4に示した長期的視野で集計された8週間単位の集計(2022年第7週(2022/2/14)~2023年第18週(2023/5/7)、2023年5月15日時点集計:暫定)では、2022年の第7週~第14週において

Nirmatrelvir に影響を与える可能性のあるプロテアーゼ (nsp5) の T169 の置換が 51.88% のウイルスで認められた。この置換はオミクロン BA.1 系統に由来すると考えられ、現在ではこの置換はオミクロン BA.1 系統の減少に伴って消失している。

#### 4. 留意点

本レポートに集計されたアミノ酸置換は、ウイルス遺伝子の単変異が原因となって、ウイルスの抗体治療薬や抗ウイルス薬への感受性に影響が生じたものである。しかし、ウイルス遺伝子の複数の変異や、複合的な影響によって単変異が及ぼす薬剤への効果は変化する可能性があることから、今後これらのアミノ酸置換の評価は変更される可能性がある。またこれらのアミノ酸置換をもつ個々のウイルスが実際に薬剤耐性の性質をもっているかどうかは、培養細胞を用いたウイルス増殖抑制や中和活性の測定によって確認される必要があり、必ずしも臨床において影響を及ぼすとは限らないことにも留意が必要である。

#### 5. 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 系統への置き換えが進行し、BA.5 系統が主流となった。9 月以降は BQ.1 系統、BN.1.2 系統、BN.1.3 系統など新規亜系統が国内で割合の上昇傾向がみられたが、特定の亜系統が主流となる傾向は見られなかった。2023 年 2 月から 3 月にかけて XBB.1.5 系統、XBB.1.9 系統、XBB.1.16 系統の割合の上昇傾向が見られたが、4 月以降は XBB.1.5 系統は低下傾向、XBB.1.9 系統の割合が横ばいとなり、XBB.1.16 系統の割合の上昇傾向が優位となってきている (2023 年 6 月 7 日時点)。

#### 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。

	2023								Casirivimab	Imdevimab	Sotrovimab	Tixagevimab	Cilgavimab
	11wk	12wk	13wk	14wk	15wk	16wk	17wk	18wk					
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	84.98	87.28	91.61	94.17	95.15	95.89	97.61	95.24					●
K356	20.04	13.82	13.78	10.28	7.54	0	5.02	9.57			●		
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	99.68	99.76	99.70	99.57	99.19	99.30	99.63	97.30			●		
E406	0	0	0	0	0	0	0	0					●
Q409	0	0	0	0	0	0	0	0					●
K417	99.48	99.89	99.53	99.26	99.41	99.47	99.55	97.87	●				
N439	0	0	0	0	0	0	0	0		●			
N440	100	100	100	100	100	100	100	100		●			
S443	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
K444	16.26	16.63	15.25	10.72	10.82	11.43	10.30	0		●			●
V445	17.28	32.25	44.60	56.88	64.62	69.41	74.73	79.81		●			●
G446	40.12	48.21	62.80	69.93	76.82	78.13	85.68	92.31		●			●
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	99.07	98.77	99.20	99.15	99.27	99.30	99.13	100	●				
G485	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
F486	76.95	84.04	81.99	88.11	89.01	92.07	90.35	90.38	●			●	
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	975	899	1,133	1,297	1,260	1,037	934	105					

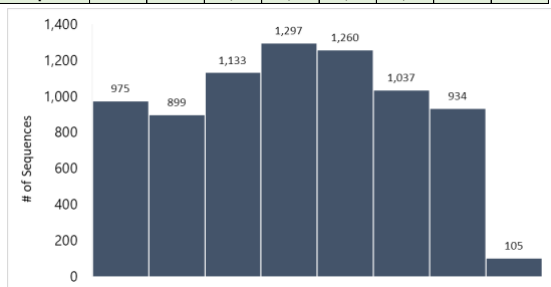


図 1. 抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：1 週毎の推移（2023 年第 11 週～2023 年第 18 週）

Casirivimab、Imdevimab、Sotrovimab に影響するアミノ酸置換は、ほぼ 100%のウイルスで維持されている。また、Tixagevimab に影響するアミノ酸 F486 の置換は 90%付近まで、Cilgavimab に影響するアミノ酸 G446 及び V445 の置換はそれぞれ 90%と 80%付近にまで上昇していた。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●で示す。これらの置換は必ずしも臨床的效果に影響を与えるとは限らず、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。

※図表は 2023/5/15 時点での COG-JP 集計データ（暫定）です。

※期間は 2023 年第 11 週(2023/3/13)~2023 年第 18 週(2023/5/7)です。

	2022					2022 /23	2023			Casirivimab	Imdevimab	Sotrovimab	Tixagevimab	Cilgavimab
	7-14 wk	15-22 wk	23-30 wk	31-38 wk	39-46 wk	47-2 wk	3-10 wk	11-18 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	69.37	6.31	0	0	9.79	39.43	68.37	92.61			●		●	
K356	0	0	0	0	0	7.18	14.81	10.68			●			
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	99.92	99.99	99.88	99.99	99.94	99.89	99.85	99.52			●			
E406	0	0	0	0	0	0	0	0					●	
Q409	0	0	0	0	0	0	0	0					●	
K417	99.91	99.60	98.43	99.73	99.93	99.81	99.80	99.47	●					
N439	0	0	0	0	0	0	0	0		●				
N440	99.91	99.98	100	100	100	99.99	99.99	100		●				
S443	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●	
K444	0	0	0	0	0	13.72	19.19	12.76		●			●	
V445	0	0	0	0	0	0	0	52.45		●			●	
G446	70.38	6.37	0	0	0	9.24	19.94	66.90		●			●	
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	99.81	99.94	99.96	99.89	99.19	98.94	98.84	99.15	●					
G485	0	0	0	0	0	0	0	0	●					
F486	0	0	54.26	97.64	96.19	89.68	78.86	86.25	●			●		
N487	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●		
Y489	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●		
Q493	99.90	99.90	45.57	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	24,809	26,450	31,215	32,959	22,722	31,228	16,768	7,640						

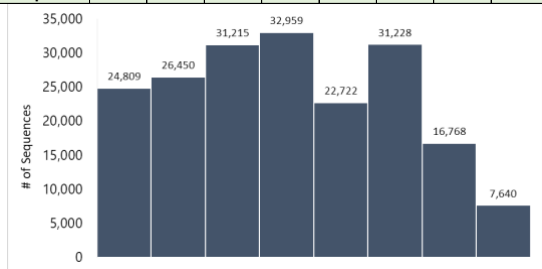


図 2. 抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：8 週単位の推移（2022 年第 7 週～2023 年第 18 週）

Casirivimab、Imdevimab、Sotrovimab に影響するアミノ酸置換は、前期間（2023 年第 3 週～第 10 週）からほぼ 100%のウイルスで維持されている。加えて Tixagevimab に影響する F486 及び Cilgavimab に影響する R346、V445、G446 のアミノ酸置換は増加傾向にあった。その中でも特に R346 の置換は 92.61%に達していた。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●で示す。これらの置換は必ずしも臨床的效果に影響を与えるとは限らず、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。

※図表は 2023/5/15 時点での COG-JP 集計データ（暫定）です。

※期間は 2022 年第 7 週(2022/2/14)~2023 年第 18 週(2023/5/7)です

		2023								Remdesivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir	Emsitrelvir
		11wk	12wk	13wk	14wk	15wk	16wk	17wk	18wk				
nsp5遺伝子	G15	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	T21	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	T45	0	0	0	0	0	0	0	0				●
	D48	0	0	0	0	0	0	0	0				●
	M49	0	0	0	0	0	0	0	0				●
	L50	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
	P52	0	0	0	0	0	0	0	0				●
	Y54	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
	P108	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	T135	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	G138	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	F140	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	S144	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
	C160	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	H164	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	M165	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	E166	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
	L167	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
	T169	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	H172	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	A173	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	V186	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	R188	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	Q189	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	A191	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	Q192	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
	A193	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
	A194	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
D248	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
P252	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
S301	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
T304	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
F305	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
nsp12遺伝子	V166	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
	N198	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
	P323	100	100	100	100	100	99.9	100	100	●			
	F480	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
	V557	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
	S759	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
	V792	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
	C799	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
E802	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
# of Sequences	975	899	1,133	1,297	1,260	1,037	934	105					

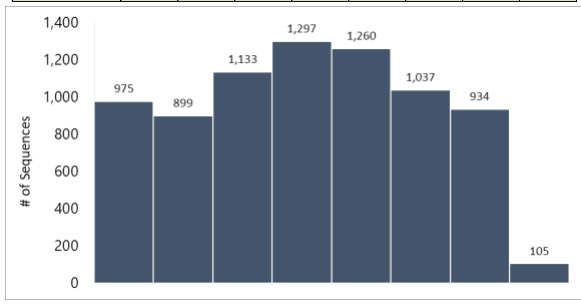


図3. 抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：1週毎の推移（2023年第11週～2023年第18週）

Remdesivir に影響する nsp12 の P323 の置換が 100%に近い値で維持されている。抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換を●で示す。これらの置換は必ずしも臨床的效果に影響を与えるとは限らず、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。

※図表は 2023/5/15 時点での COG-JP 集計データ（暫定）です。

※期間は 2023 年第 11 週(2023/3/13)~2023 年第 18 週(2023/5/7)です。



※nsp5 の G15, G138, H164, L167, H172, Q189, Q192, D248, F305 置換は酵素阻害活性のみで検証された。

※nsp5 の P108, T135, C160, T169, V186, R188, A191, S301 置換は培養細胞で得られた耐性株で検証されていない。

※nsp12 の P323 置換はベクルリー添付文書に記載されている。



	2022					2022 /23	2023		Remdesivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir	Enekvir
	7-14 wk	15-22 wk	23-30 wk	31-38 wk	39-46 wk	47-2 wk	3-10 wk	11-18 wk				
nsp5遺伝子												
G15	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
T21	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
T45	0	0	0	0	0	0	0	0				●
D48	0	0	0	0	0	0	0	0				●
M49	0	0	0	0	0	0	0	0				●
L50	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
P52	0	0	0	0	0	0	0	0				●
Y54	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
P108	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
T135	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
G138	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
F140	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
S144	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
C160	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
H164	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
M165	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
E166	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
L167	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
T169	51.88	0	0	0	0	0	0	0			●	
H172	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
A173	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
V186	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
R188	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
Q189	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
A191	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
Q192	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
A193	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
A194	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
D248	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
P252	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
S301	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
T304	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
F305	0	0	0	0	0	0	0	0			●	
-----												
nsp12遺伝子												
V166	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
N198	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
P323	100	99.99	99.99	99.94	99.84	99.67	99.81	99.99	●			
F480	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
V557	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
S759	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
V792	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
C799	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
E802	0	0	0	0	0	0	0	0	●			
# of Sequences	24,809	26,450	31,215	32,959	22,722	31,228	16,768	7,640				

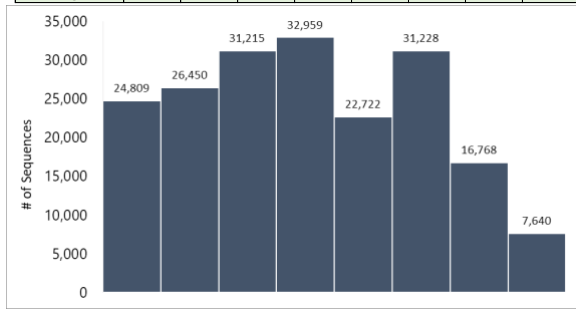


図4. 抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換割合 8 週毎の推移 (2022 年第 7 週~2023 年第 18 週)

2022 年第 7 週~14 週に出現した Nirmatrelvir に影響する nsp5 の T169 の置換は消失した。Remdesivir に影響する nsp12 の P323 の置換は 100%に近い値で維持されていた。抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換を●で示す。これらの置換は必ずしも臨床的效果に影響を与えるとは限らず、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。

※図表は 2023/5/15 時点での COG-JP 集計データ (暫定) です。

※期間は 2022 年第 7 週(2022/2/14)~2023 年第 18 週(2023/5/7)です。

※nsp5 の G15, G138, H164, L167, H172, Q189, Q192, D248, F305 置換は酵素阻害活性のみで検証された。

※nsp5 の P108, T135, C160, T169, V186, R188, A191, S301 置換は培養細胞で得られた耐性株で検証されていない。

※nsp12 の P323 置換はベクルリー添付文書に記載されている。

## 参考文献

1. Cao, Y. *et al.* Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature* **602**, 657–663 (2022).
2. Starr, T. N. *et al.* Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *Science* **371**, 850–854 (2021).
3. Starr, T. N. *et al.* SARS-CoV-2 RBD antibodies that maximize breadth and resistance to escape. *Nature* **597**, 97–102 (2021).
4. Dong, J. *et al.* Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. *Nat Microbiol* **6**, 1233–1244 (2021).
5. ベクルリー添付文書に記載.
6. Gandhi, S. *et al.* De novo emergence of a remdesivir resistance mutation during treatment of persistent SARS-CoV-2 infection in an immunocompromised patient: a case report. *Nat. Commun.* **13**, 1547 (2022).
7. Szemiel, A. M. *et al.* In vitro selection of Remdesivir resistance suggests evolutionary predictability of SARS-CoV-2. *PLoS Pathog.* **17**, e1009929 (2021).
8. パキロビット FDA ファクトシートに記載.
9. Iketani, S. *et al.* Multiple pathways for SARS-CoV-2 resistance to nirmatrelvir. *Nature* **613**, 558–564 (2023).
10. パキロビットパック添付文書に記載.
11. Zhou, Y. *et al.* Nirmatrelvir Resistant SARS-CoV-2 Variants with High Fitness in Vitro. *bioRxiv* 2022.06.06.494921 (2022) doi:10.1101/2022.06.06.494921.
12. Jochmans, D. *et al.* The Substitutions L50F, E166A, and L167F in SARS-CoV-2 3CLpro Are Selected by a Protease Inhibitor In Vitro and Confer Resistance To Nirmatrelvir. *MBio* **14**, e0281522 (2023).
13. Heilmann, E. *et al.* SARS-CoV-2 3CLpro mutations selected in a VSV-based system confer resistance to nirmatrelvir, ensitrelvir, and GC376. *Sci. Transl. Med.* **15**, eabq7360 (2023).
14. Hu, Y. *et al.* Naturally occurring mutations of SARS-CoV-2 main protease confer drug resistance to nirmatrelvir. *bioRxiv* 2022.06.28.497978 (2022) doi:10.1101/2022.06.28.497978.
15. Clayton, J. *et al.* Integrative Approach to Dissect the Drug Resistance Mechanism of the H172Y Mutation of SARS-CoV-2 Main Protease. *J. Chem. Inf. Model.* **63**, 3521–3533 (2023).
16. Moghadas, S. A. *et al.* Transmissible SARS-CoV-2 variants with resistance to clinical protease inhibitors. *Sci Adv* **9**, eade8778 (2023).
17. ゴコーバ添付文書に記載.