

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3版）

国立感染症研究所

令和5年3月29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(2023年第3週~2023年第10週)(2023年3月20日時点集計:暫定)に国内で採取された計15,050件の検体の集計では、前期間(2022年第47週~2023年第2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。F486[CasirivimabとTixagevimab]は80%付近で推移し、R346[Cilgavimab]は59.16%から78.57%に増加していた。前期間(2022年第47週~2023年第2週)に認められた3種の新たな置換K356[Sotrovimab]、K444[ImdevimabとCilgavimab]、G446[ImdevimabとCilgavimab]は、いずれも8週間のうち1週以上で20%程度に増加していた。加えて1種の新たな置換V445[ImdevimabとCilgavimab]が9週目に出現し6%程度のウイルスで認められた。

一方、長期的視野で集計された8週間単位(2021年第51週(2021/12/20)~2023年第10週(2023/3/12))(2023年3月20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う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り、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 系統への置き換えが進行し、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、12 月以降には XBB.1.5 系統など新規亜系統が検疫、国内で検出されている。国内でこれらの亜系統の検出割合の増加傾向がみられ、BA.5 系統からの置き換えが進行しているものの、特定の亜系統が主流となる傾向はみられない（2023 年 3 月 20 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ない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⁾

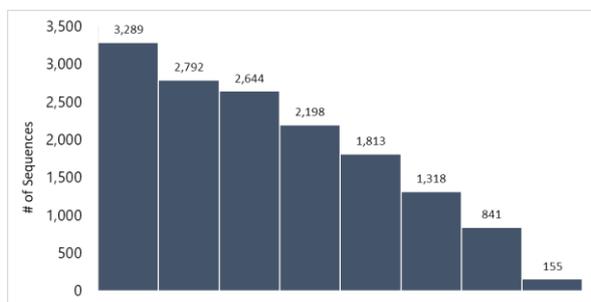
・ Tixagevimab

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⁾

	2023								Casirivimab	Imdevimab	Sotrovimab	Tixagesimab	Cilgavimab
	3wk	4wk	5wk	6wk	7wk	8wk	9wk	10wk					
S:C336	0	0	0	0	0	0	0	0	●		●		●
S:P337	0	0	0	0	0	0	0	0					
S:E340	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
S:T345	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
S:R346	59.16	63.33	67.68	70.25	72.23	73.42	77.59	78.57					●
S:K356	10.54	14.15	13.44	15.27	16.92	17.10	20.07	12.58			●		
S:I358	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
S:C361	0	0	0	0	0	0	0	0	●	●			●
S:Y365	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
S:Y369	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
S:S371	99.75	99.82	99.81	99.95	99.94	99.85	99.88	100			●		
S:E406	0	0	0	0	0	0	0	0					●
S:Q409	0	0	0	0	0	0	0	0					●
S:K417	99.85	99.82	99.81	99.68	99.67	100	99.88	100	●				
S:N439	0	0	0	0	0	0	0	0		●			
S:N440	99.97	99.96	100	100	100	100	100	100		●			
S:S443	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
S:K444	18.00	20.97	21.02	20.91	18.01	18.01	16.57	18.83		●			●
S:V445	0	0	0	0	0	0	6.44	5.19		●			●
S:G446	13.22	18.10	16.97	19.68	21.22	24.09	28.96	22.08		●			●
S:G447	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
S:N448	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
S:Y449	0	0	0	0	0	0	0	0					●
S:N450	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
S:Y453	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
S:L455	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
S:F456	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
S:P463	0	0	0	0	0	0	0	0					●
S:I472	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
S:A475	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
S:G476	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
S:C480	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
S:E484	99.03	99.03	98.86	99.04	98.29	98.56	98.69	96.75	●				
S:G485	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
S:F486	85.84	81.07	81.82	79.27	77.07	74.39	77.47	79.87	●			●	
S:N487	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
S:Y489	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
S:Q493	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
S:S494	0	0	0	0	0	0	0	0					●
S:P499	0	0	0	0	0	0	0	0		●			
S:P507	0	0	0	0	0	0	0	0		●			
# of Sequences	3,289	2,792	2,644	2,198	1,813	1,318	841	155					



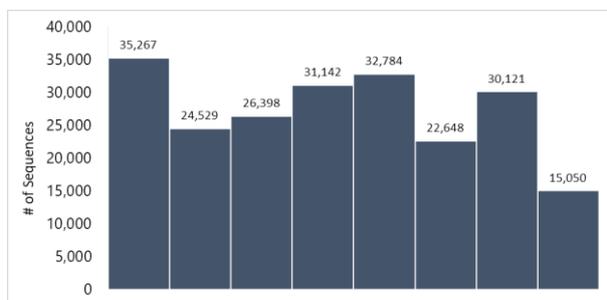
※図表は 2023/3/20 時点での COG-JP 集計データ（暫定）です。
 ※期間は 2023 年第 3 週(2023/1/16)~2023 年第 10 週(2023/3/12)です。

図 1. 1 週毎のアミノ酸置換割合の推移（2023 年第 3 週~2023 年第 10 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（2023 年第 3 週~2023 年第 10 週：図 1.）について
 前期間（2022 年第 47 週~2023 年第 2 週）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。また、前期間に出現した K356、K444、G446 の置換は引き続き 10-22%の範囲で維持されている。F486 の置換は 80%付近で推移し、R346 の置換は 59.16%から 78.57%に増加していた。加えてこの 8 週で新たに V445 の置換が出現した。

	2021 /22	2022					2022 /23	2023	Casirivimab	Imdevimab	Sotrovimab	Tixagesimab	Cilgavimab
		51-6 wk	7-14 wk	15-22 wk	23-30 wk	31-38 wk							
C336	0	0	0	0	0	0	0	●		●		●	
P337	0	0	0	0	0	0	0			●			
E340	0	0	0	0	0	0	0			●			
T345	0	0	0	0	0	0	0			●			
R346	89.53	69.28	6.27	0	0	9.82	39.30	67.10				●	
K356	0	0	0	0	0	0	7.19	14.31		●			
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	93.24	99.92	99.99	99.89	99.99	99.95	99.89	99.84		●			
E406	0	0	0	0	0	0	0	0				●	
Q409	0	0	0	0	0	0	0	0				●	
K417	93.83	99.91	99.59	98.44	99.73	99.94	99.81	99.8	●				
N439	0	0	0	0	0	0	0	0		●			
N440	93.88	99.91	99.98	100	100	100	99.99	99.99		●			
S443	0	0	0	0	0	0	0	0		●		●	
K444	0	0	0	0	0	0	13.65	19.44		●		●	
V445	0	0	0	0	0	0	0	0		●		●	
G446	93.28	70.28	6.33	0	0	9.24	18.61			●		●	
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	93.85	99.82	99.94	99.96	99.89	99.18	98.94	98.83	●				
G485	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
F486	0	0	0	54.22	97.64	96.19	89.68	80.19	●		●		
N487	0	0	0	0	0	0	0	0	●		●		
Y489	0	0	0	0	0	0	0	0	●		●		
Q493	93.84	99.91	99.90	45.61	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	35,267	24,529	26,398	31,142	32,784	22,648	30,121	15,050					



※図表は 2023/3/20 時点での COG-JP 集計データ（暫定）です。

※期間は 2021 年第 51 週(2021/12/20)~2023 年第 10 週(2023/3/12)です。

図 2.8 週単位のアミノ酸置換割合の推移（2021 年第 51 週~2023 年第 10 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 51 週~2023 年第 10 週：図 2.）について

前期間（2022 年第 47 週~2023 年第 2 週）に 89-99%のウイルスで維持されていたアミノ酸置換は引き続き 80-99%で維持されている。それらに加えて前期間に新たに出現した、Sotrovimab への結合性に影響を与える K356 の置換、Imdevimab と Cilgavimab への結合性に影響を与える K444 の置換および G446 の置換はそれぞれ 14-19%に増加していた。Cilgavimab への結合に影響を与える R346 の置換

は 39.30%から 67.10%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。