

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 10 版）

国立健康危機管理研究機構

国立感染症研究所

令和 8 年 1 月 28 日

## 作成関係部署

インフルエンザ研究センター

応用疫学研究センター

感染症疫学センター

感染症危機管理研究センター

感染症サーベイランス研究部

感染病理部

研究企画調整センター

呼吸器系ウイルス研究部

獣医科学部

治療薬開発研究部

病原体ゲノム解析研究センター

ワクチン開発研究センター

(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 PathoGenS (Pathogen Genomic data collection System) 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>, R346<sup>4</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>5</sup>, A475<sup>1,5</sup>, G476<sup>1,5</sup>, G485<sup>1,5</sup>, F486<sup>1,5</sup>, N487<sup>1,5</sup>, Y489<sup>1,5</sup>

- ・ Cilgavimab

C336<sup>1</sup>, R346<sup>1,5</sup>, C361<sup>1</sup>, E406<sup>5</sup>, Q409<sup>1</sup>, S443<sup>1</sup>, K444<sup>1,5</sup>, V445<sup>5</sup>, G446<sup>1,5</sup>, G447<sup>1,5</sup>, N448<sup>1,5</sup>, Y449<sup>5</sup>, N450<sup>1,5</sup>, P463<sup>1</sup>, S494<sup>5</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 16 週間（2025 年第 35 週～2025 年第 50 週、2026 年 1 月 19 日時点集計：暫定）に国内で採取された計 1,657 件の検体の集計では、以前に検出されていたが消失した置換 R346[Sotrovimab と Cilgavimab]、K444[Imdevimab と Cilgavimab]および N487[Casirivimab と Tixagevimab]の発生が再び認められた。その他の置換は、前期間（2025 年第 19 週～2025 年第 34 週）から引き続きおよそ 90%以上のウイルスで認められた。

一方、図 2 に示した長期的視野で集計された 8 週単位（2024 年第 47 週～2025 年第 50 週、2026 年 1 月 19 日時点集計：暫定）の推移においては、この一年間で R346[Sotrovimab と Cilgavimab]および N487[Casirivimab と Tixagevimab]置換が低い頻度で認められた。

### 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。

nsp5 に置換が入る抗ウイルス薬

##### • Nirmatrelvir

T21<sup>6-11</sup>, T25<sup>12</sup>, C44<sup>12</sup>, S46<sup>13</sup>, M49<sup>7</sup>, L50<sup>6,8,9,14-22</sup>, P52<sup>12</sup>, Y54<sup>10,19,23</sup>, K90<sup>9</sup>, P108<sup>9,13</sup>, T135<sup>13</sup>, G138<sup>23</sup>, F140<sup>13</sup>, N142<sup>11,24</sup>, G143<sup>13</sup>, S144<sup>6,13,18,25,26</sup>, C160<sup>13</sup>, H163<sup>12</sup>, H164<sup>13</sup>, M165<sup>13,25</sup>, E166<sup>6,8-13,15,18,19,24,25,27,28</sup>, L167<sup>15,23,26</sup>, P168<sup>19,27,29</sup>, T169<sup>13,30</sup>, H172<sup>10,13,25,31</sup>, A173<sup>6,9,13,29</sup>, P184<sup>26</sup>, V186<sup>13</sup>, R188<sup>13,22</sup>, Q189<sup>13,24,27</sup>, A191<sup>13</sup>, Q192<sup>13,19,23-25</sup>, A193<sup>13</sup>, A194<sup>23</sup>, D248<sup>13</sup>, A260<sup>13</sup>, V297<sup>13</sup>, P252<sup>6</sup>, S301<sup>19</sup>, T304<sup>6,9,14,32</sup>, F305<sup>23</sup>

##### • Ensitrelvir

F8<sup>26</sup>, T21<sup>7,8,26</sup>, G23<sup>33</sup>, T25<sup>12,19,34</sup>, C44<sup>12</sup>, T45<sup>29</sup>, D48<sup>29,34,35</sup>, M49<sup>7,19,28,29,34-36</sup>, L50<sup>6,8,18</sup>, P52<sup>12,34,35</sup>, Y54<sup>19,23</sup>, L57<sup>26</sup>, S144<sup>6,18,19,26,28,29,34,35</sup>, H163<sup>12</sup>, H164<sup>12</sup>, M165<sup>19</sup>, E166<sup>8,12,15,19,28,36</sup>, L167<sup>15,23,26,36</sup>, P168<sup>19,29</sup>, P184<sup>26</sup>, Q192<sup>19,23</sup>

nsp12 に置換が入る抗ウイルス薬

##### • Remdesivir

V166<sup>37</sup>, N198<sup>37</sup>, P323<sup>37</sup>, A376<sup>38</sup>, F480<sup>37</sup>, V557<sup>37</sup>, S759<sup>37-39</sup>, V792<sup>30,37,40-42</sup>, M794<sup>41,42</sup>, E796<sup>42</sup>, C799<sup>37,42</sup>, E802<sup>43,44</sup>, T803<sup>42</sup>

##### • Molnupiravir

報告が無い

#### 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 16 週間（2025 年第 35 週～2025 年第 50 週、2026 年 1 月 19 日時点集計：暫定）の集計では、Remdesivir の効果に影響を与える可能性のある RNA ポリメラーゼ（nsp12）の 323 番目のアミノ酸置換（P323）が、100%に近い流行ウイルスで維持されていた。この傾向は図 4 に示した長期的視野で集計された 8 週単位（2024 年第 47 週～2025 年第 50 週、2026 年 1 月 19 日時点集計：暫定）においても、同様であった。ただし、P323 は V166 と同時にアミノ酸置換が起こることにより Remdesivir の効果に影響を及ぼすことが報告されており、P323 の単独のアミノ酸置換では抗ウイルス効果に影響を及ぼさないと考えられる<sup>45,46</sup>。

#### 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を及ぼすものである。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の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

引き続き JN.1 系統の亜系統と、その組換え体が世界的な主流となっている。2025 年夏以降、それまで主流であった LP.8.1 系統に代わり XFG 系統が世界的な主流となっている。全体に占める割合は高くないが、2025 年 11 月以降 BA.3.2 系統の占める割合がわずかに上昇している。(2026 年 1 月 14 日現在)。

※LF 系統、LP 系統：JN.1 系統の亜系統

XFG 系統：LF.7 系統と LP.8.1.2 系統の組換え体

#### 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。



|                | 2025   |       |        |       |        |        |        |       | Casirivimab | Imdevimab | Sotrovimab | Tixagevimab | Cilgavimab |
|----------------|--------|-------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|-------------|-----------|------------|-------------|------------|
|                | 35-36  | 37-38 | 39-40  | 41-42 | 43-44  | 45-46  | 47-48  | 49-50 |             |           |            |             |            |
|                | wk     | wk    | wk     | wk    | wk     | wk     | wk     | 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      | 0     | 0      | 0     | 7.21   | 0      | 0      | 10.91 |             |           | ●          |             | ●          |
| K356           | 97.21  | 97.01 | 98.92  | 98.05 | 94.59  | 95.29  | 98.21  | 96.36 |             |           | ●          |             |            |
| 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           | 95.28  | 95.02 | 98.56  | 97.56 | 89.19  | 92.94  | 98.21  | 96.36 |             |           | ●          |             |            |
| E406           | 0      | 0     | 0      | 0     | 0      | 0      | 0      | 0     |             |           |            |             | ●          |
| Q409           | 0      | 0     | 0      | 0     | 0      | 0      | 0      | 0     |             |           |            |             | ●          |
| K417           | 96.57  | 97.26 | 98.92  | 98.05 | 93.69  | 95.29  | 100.00 | 96.36 | ●           |           |            |             |            |
| N439           | 0      | 0     | 0      | 0     | 0      | 0      | 0      | 0     |             | ●         |            |             |            |
| N440           | 100.00 | 99.50 | 100.00 | 98.54 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 98.18 |             | ●         |            |             |            |
| S443           | 0      | 0     | 0      | 0     | 0      | 0      | 0      | 0     |             | ●         |            |             | ●          |
| K444           | 0      | 0     | 0      | 0     | 0      | 0      | 0      | 5.45  |             | ●         |            |             | ●          |
| V445           | 95.49  | 98.01 | 100.00 | 98.05 | 99.10  | 98.82  | 96.43  | 98.18 |             | ●         |            |             | ●          |
| G446           | 100.00 | 99.50 | 100.00 | 98.54 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 98.18 |             | ●         |            |             | ●          |
| 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           | 100.00 | 99.50 | 100.00 | 98.54 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 98.18 |             | ●         |            |             | ●          |
| Y453           | 0      | 0     | 0      | 0     | 0      | 0      | 0      | 0     | ●           |           |            |             |            |
| L455           | 100.00 | 99.50 | 99.64  | 98.54 | 100.00 | 100.00 | 98.21  | 98.18 | ●           |           |            |             |            |
| F456           | 100.00 | 99.50 | 100.00 | 98.54 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 98.18 | ●           |           |            |             |            |
| 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           | 100.00 | 99.50 | 100.00 | 98.54 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 98.18 | ●           |           |            |             |            |
| G485           | 0      | 0     | 0      | 0     | 0      | 0      | 0      | 0     | ●           |           |            |             |            |
| F486           | 100.00 | 99.50 | 100.00 | 98.54 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 98.18 | ●           |           |            |             |            |
| N487           | 0      | 0     | 0      | 0     | 0      | 0      | 0      | 5.45  | ●           |           |            |             |            |
| Y489           | 0      | 0     | 0      | 0     | 0      | 0      | 0      | 0     | ●           |           |            |             |            |
| Q493           | 99.79  | 99.50 | 99.64  | 98.05 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 98.18 | ●           |           |            |             |            |
| 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 | 466    | 402   | 277    | 205   | 111    | 85     | 56     | 55    |             |           |            |             |            |

Spike: 遺伝子に生じたアミノ酸置換を伴う変異(2026年01月19日時点集計・暫定)

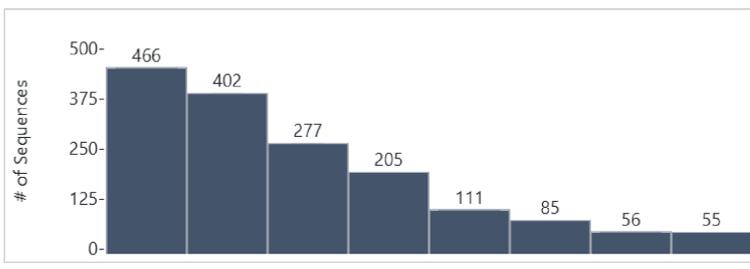


図 1. 抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：2 週毎の推移（2025 年第 35 週～2025 年第 50 週）

全ての抗体治療薬に対する変異が、90%以上のウイルスで維持されている。Sotrovimab と Cilgavimab に対する R346 置換、Imdevimab と Cilgavimab に対する K444 置換および Casirivimab と Tixagevimab に対する N487 置換が認められた。

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効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 2026 年 1 月 19 日時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2025 年第 35 週（2025/8/25）～2025 年第 50 週（2025/12/14）です。



|                | 2024 /25 |         |          |          |          |          |          | Casirivimab | Imdevimab | Sotrovimab | Tixagevimab | Cilgavimab |
|----------------|----------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|-----------|------------|-------------|------------|
|                | 47-2 wk  | 3-10 wk | 11-18 wk | 19-26 wk | 27-34 wk | 35-42 wk | 43-50 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           | 9.88     | 7.24    | 0        | 10.45    | 5.87     | 0        | 5.21     |             |           | ●          |             | ●          |
| K356           | 96.14    | 96.60   | 97.76    | 96.67    | 95.43    | 97.63    | 95.77    |             |           | ●          |             |            |
| I358           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             |           | ●          |             |            |
| C361           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●           | ●         | ●          |             | ●          |
| Y365           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             |           | ●          |             |            |
| Y369           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             |           | ●          |             |            |
| S371           | 96.00    | 96.44   | 97.53    | 95.96    | 94.20    | 96.22    | 93.16    |             |           | ●          |             |            |
| E406           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             |           |            |             | ●          |
| Q409           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             |           |            |             | ●          |
| K417           | 95.64    | 96.48   | 97.31    | 96.91    | 95.07    | 97.48    | 95.77    | ●           |           |            |             |            |
| N439           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             | ●         |            |             |            |
| N440           | 97.01    | 97.53   | 97.65    | 99.76    | 99.85    | 99.63    | 99.67    |             | ●         |            |             |            |
| S443           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             | ●         |            |             | ●          |
| K444           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             | ●         |            |             | ●          |
| V445           | 96.93    | 97.31   | 97.65    | 99.76    | 99.42    | 97.56    | 98.37    |             | ●         |            |             | ●          |
| G446           | 96.93    | 97.37   | 97.65    | 99.76    | 99.85    | 99.63    | 99.67    |             | ●         |            |             | ●          |
| G447           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             | ●         |            |             | ●          |
| N448           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             | ●         |            |             | ●          |
| Y449           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             |           |            |             | ●          |
| N450           | 97.01    | 97.69   | 97.87    | 99.76    | 99.85    | 99.63    | 99.67    |             | ●         |            |             | ●          |
| Y453           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●           |           |            |             |            |
| L455           | 97.04    | 97.63   | 97.87    | 99.76    | 99.85    | 99.56    | 99.35    | ●           |           |            |             |            |
| F456           | 97.04    | 97.69   | 97.87    | 99.76    | 99.85    | 99.63    | 99.67    | ●           |           |            |             |            |
| P463           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             |           |            |             | ●          |
| I472           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●           |           |            | ●           |            |
| A475           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●           |           |            | ●           |            |
| G476           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●           |           |            | ●           |            |
| C480           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●           |           |            |             |            |
| E484           | 98.56    | 99.17   | 99.44    | 99.76    | 99.85    | 99.63    | 99.67    | ●           |           |            |             |            |
| G485           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●           |           |            | ●           |            |
| F486           | 98.52    | 99.07   | 99.44    | 99.76    | 99.85    | 99.63    | 99.67    | ●           |           |            | ●           |            |
| N487           | 0        | 0       | 0        | 5.70     | 0        | 0        | 0        | ●           |           |            | ●           |            |
| Y489           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●           |           |            | ●           |            |
| Q493           | 95.13    | 98.56   | 98.99    | 98.34    | 99.64    | 99.41    | 99.67    | ●           |           |            |             |            |
| S494           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             |           |            |             | ●          |
| P499           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             | ●         |            |             |            |
| P507           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |             | ●         |            |             |            |
| # of Sequences | 2,773    | 3,121   | 892      | 421      | 1,379    | 1,350    | 307      |             |           |            |             |            |

Spike遺伝子に生じたアミノ酸置換を伴う変異(2026年01月19日時点集計・暫定)

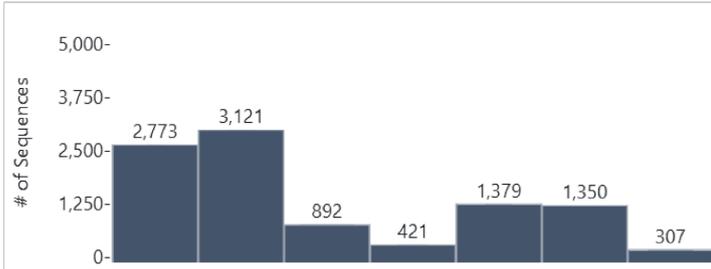


図 2. 抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：8 週単位の推移（2024 年第 47 週～2025 年第 50 週）

前期間（2025 年第 19 週～2025 年第 34 週）から引き続き Sotrovimab と Cilgavimab に対する R346 置換が認められた。また、Casirivimab と Tixagevimab に対する N487 置換が消失した。その他のアミノ酸置換は、全期間において 90%以上のウイルスで維持されている。

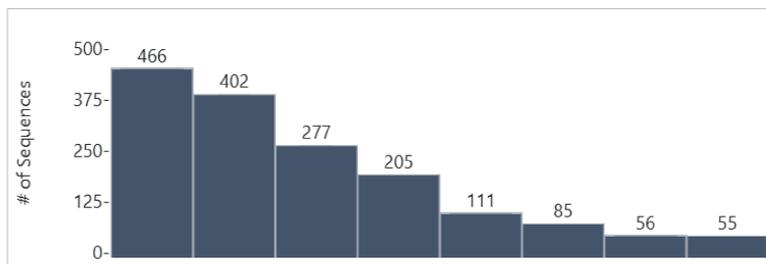
抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換を●で示す。これらの置換は必ずしも臨床的効果に影響を与えるとは限らず、また複数のアミノ酸置換による複合的な影響も考慮されていない。

※図表は 2026 年 1 月 19 日時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2024 年第 47 週（2024/11/18）～2025 年第 50 週（2025/12/14）です。



|                |       | 2025     |          |          |          |          |          |          |          | Remdesivir | Molnupiravir | Nirmatrelevir | Emsitrelvir |
|----------------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|--------------|---------------|-------------|
|                |       | 35-36 wk | 37-38 wk | 39-40 wk | 41-42 wk | 43-44 wk | 45-46 wk | 47-48 wk | 49-50 wk |            |              |               |             |
| nsp5遺伝子        | F8    | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              |               | ●           |
|                | T21   | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●             | ●           |
|                | G23   | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              |               | ●           |
|                | T25   | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●             | ●           |
|                | C44   | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●             | ●           |
|                | T45   | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              |               | ●           |
|                | S46   | 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        |            |              | ●             | ●           |
|                | L57   | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              |               | ●           |
|                | K90   | 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        |            |              | ●             |             |
|                | N142  | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●             |             |
|                | G143  | 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        |            |              | ●             |             |
|                | H163  | 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        |            |              | ●             | ●           |
|                | P168  | 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        |            |              | ●             |             |
|                | P184  | 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        |            |              | ●             |             |
|                | A260  | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●             |             |
|                | V297  | 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        |            |              | ●             |             |
| V166           | 0     | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●        |            |              |               |             |
| N198           | 0     | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●        |            |              |               |             |
| P323           | 99.57 | 99.50    | 99.28    | 100.00   | 94.59    | 100.00   | 98.21    | 98.18    | ●        |            |              |               |             |
| A376           | 0     | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●        |            |              |               |             |
| 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        | ●        |            |              |               |             |
| M794           | 0     | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●        |            |              |               |             |
| E796           | 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        | ●        |            |              |               |             |
| T803           | 0     | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●        |            |              |               |             |
| # of Sequences | 466   | 402      | 277      | 205      | 111      | 85       | 56       | 55       |          |            |              |               |             |



### 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：2 週毎の推移（2025 年第 35 週～2025 年第 50 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。ただし、P323 は V166 と同時にアミノ酸置換が起こることにより Remdesivir の効果に影響を及ぼすことが報告されており、P323 の単独のアミノ酸置換では抗ウイルス効果に影響を及ぼさないと考えられる<sup>45,46</sup>。

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 2026 年 1 月 19 日時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2025 年第 35 週（2025/8/25）～2025 年第 50 週（2025/12/14）です。

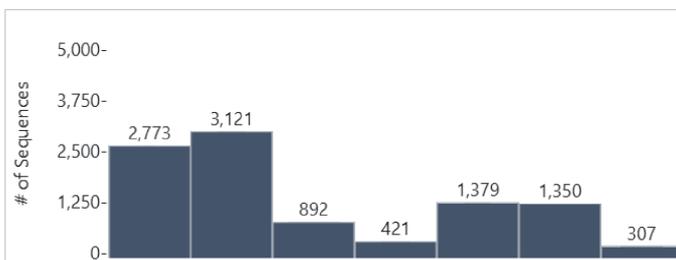
※nsp5 の P108, G138, G143, P168, D248, A260, V297, S301, F305 置換は酵素阻害活性のみで検証された。

※nsp5 の S46, T135, C160, T169, V186 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 V166, N198, P323, F480, V557, S759, V792, C799 置換はベクルリー添付文書に記載されている。

0% 100%

|                | 2024 /25 |         |          |          |          |          |          | Remdesivir | Molnupiravir | Nirmatrelvir | Emsitrelvir |
|----------------|----------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|--------------|--------------|-------------|
|                | 47-2 wk  | 3-10 wk | 11-18 wk | 19-26 wk | 27-34 wk | 35-42 wk | 43-50 wk |            |              |              |             |
| F8             | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              |              | ●           |
| T21            | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| G23            | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              |              | ●           |
| T25            | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              |              | ●           |
| C44            | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| T45            | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              |              | ●           |
| S46            | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| D48            | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              |              | ●           |
| M49            | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| L50            | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| P52            | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| Y54            | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| L57            | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              |              | ●           |
| K90            | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| P108           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| T135           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| G138           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| F140           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| N142           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| G143           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| S144           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| C160           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| H163           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| H164           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| M165           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| E166           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| L167           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| P168           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| T169           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| H172           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| A173           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| P184           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| V186           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| R188           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| Q189           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| A191           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| Q192           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            | ●           |
| A193           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| A194           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| D248           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| P252           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| A260           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| V297           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| S301           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| T304           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| F305           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |            |              | ●            |             |
| V166           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●          |              |              |             |
| N198           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●          |              |              |             |
| P323           | 99.31    | 99.36   | 99.66    | 99.29    | 99.49    | 99.56    | 97.39    | ●          |              |              |             |
| A376           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●          |              |              |             |
| F480           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●          |              |              |             |
| V557           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●          |              |              |             |
| S759           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●          |              |              |             |
| V792           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●          |              |              |             |
| M794           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●          |              |              |             |
| E796           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●          |              |              |             |
| C799           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●          |              |              |             |
| E802           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●          |              |              |             |
| T803           | 0        | 0       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | ●          |              |              |             |
| # of Sequences | 2,773    | 3,121   | 892      | 421      | 1,379    | 1,350    | 307      |            |              |              |             |



#### 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の割合：8 週単位の推移（2024 年第 47 週～2025 年第 50 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。ただし、P323 は V166 と同時にアミノ酸置換が起こることにより Remdesivir の効果に影響を及ぼすことが報告されており、P323 の単独のアミノ酸置換では抗ウイルス効果に影響を及ぼさないと考えられる<sup>45,46</sup>。

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 2026 年 1 月 19 日時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2024 年第 47 週（2024/11/18）～2025 年第 50 週（2025/12/14）です。

※nsp5 の P108, G138, G143, P168, D248, A260, V297, S301, F305 置換は酵素阻害活性のみで検証された。

※nsp5 の S46, T135, C160, T169, V186 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 V166, N198, P323, F480, V557, S759, V792, C799 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. Palomino-Cabrera, R. *et al.* Frequent Emergence of Resistance Mutations Following Complex Intra-Host Genomic Dynamics in SARS-CoV-2 Patients Receiving Sotrovimab. *Antimicrob. Agents Chemother.* **67**, e0026623 (2023).
5. 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).
6. Iketani, S. *et al.* Multiple pathways for SARS-CoV-2 resistance to nirmatrelvir. *Nature* **613**, 558–564 (2023).
7. Bouzidi, H. S. *et al.* Generation and evaluation of protease inhibitor-resistant SARS-CoV-2 strains. *Antiviral Res.* **222**, 105814 (2024).
8. Duan, Y. *et al.* Molecular mechanisms of SARS-CoV-2 resistance to nirmatrelvir. *Nature* **622**, 376–382 (2023).
9. Rawson, J. M. O., Donaldson, E. F., O’Rear, J. J. & Harrington, P. R. Independent FDA analyses of nirmatrelvir/ritonavir resistance in the Phase 2/3 trials EPIC-HR and EPIC-SR. *Clin. Infect. Dis.* (2024) doi:10.1093/cid/ciae615.
10. Zhao, L. *et al.* Potent antiviral activity of simnotrelvir against key epidemic SARS-CoV-2 variants with a high resistance barrier. *Antimicrob. Agents Chemother.* **69**, e0155624 (2025).
11. Neilsen, G. *et al.* Strategy to overcome a nirmatrelvir resistance mechanism in the SARS-CoV-2 nsp5 protease. *Sci. Adv.* **11**, eadv8875 (2025).
12. Rauch, S. *et al.* Highly specific SARS-CoV-2 main protease (Mpro) mutations against the clinical antiviral ensitrelvir selected in a safe, VSV-based system. *Antiviral Res.* **231**, 105969 (2024).
13. パキロビット FDA ファクトシートに記載.
14. パキロビットパック添付文書に記載.
15. 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).
16. Kiso, M. *et al.* In vitro and in vivo characterization of SARS-CoV-2 strains resistant to nirmatrelvir. *Nat. Commun.* **14**, 3952 (2023).
17. Zhou, Y. *et al.* Nirmatrelvir-resistant SARS-CoV-2 variants with high fitness in an infectious cell culture system. *Sci. Adv.* **8**, eadd7197 (2022).
18. Lo, C.-W. *et al.* Replication capacity and susceptibility of nirmatrelvir-resistant mutants to next-generation Mpro inhibitors in a SARS-CoV-2 replicon system. *Antiviral Res.* **231**, 106022 (2024).

19. Zhang, L. *et al.* Resistance mechanisms of SARS-CoV-2 3CLpro to the non-covalent inhibitor WU-04. *Cell Discov.* **10**, 40 (2024).
20. Jadhav, P. *et al.* Design of quinoline SARS-CoV-2 papain-like protease inhibitors as oral antiviral drug candidates. *Nat. Commun.* **16**, 1604 (2025).
21. Detomasi, T. C. *et al.* Structure-based discovery of highly bioavailable, covalent, broad-spectrum coronavirus MPro inhibitors with potent in vivo efficacy. *Sci. Adv.* **11**, eadt7836 (2025).
22. Ma, Y. *et al.* A luminescent attenuated SARS-CoV-2 for the identification and validation of drug-resistant mutants. *J. Virol.* e0082125 (2025).
23. 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).
24. Sasi, V. M. *et al.* Predicting antiviral resistance mutations in SARS-CoV-2 main protease with computational and experimental screening. *Biochemistry* **61**, 2495–2505 (2022).
25. Hu, Y. *et al.* Naturally occurring mutations of SARS-CoV-2 main protease confer drug resistance to nirmatrelvir. *ACS Cent. Sci.* **9**, 1658–1669 (2023).
26. Costacurta, F. *et al.* A comprehensive study of SARS-CoV-2 main protease (Mpro) inhibitor-resistant mutants selected in a VSV-based system. *PLoS Pathog.* **20**, e1012522 (2024).
27. Le, U. N. P. *et al.* Glycyrrhizic acid conjugates with amino acid methyl esters target the main protease, exhibiting antiviral activity against wild-type and nirmatrelvir-resistant SARS-CoV-2 variants. *Antiviral Res.* **227**, 105920 (2024).
28. Zhou, Y. *et al.* SARS-CoV-2 Mpro inhibitor ensitrelvir: asymmetrical cross-resistance with nirmatrelvir and emerging resistance hotspots. *Emerg. Microbes Infect.* **14**, 2552716 (2025).
29. Moghadasi, S. A. *et al.* Transmissible SARS-CoV-2 variants with resistance to clinical protease inhibitors. *Sci Adv* **9**, eade8778 (2023).
30. Nooruzzaman, M. *et al.* Emergence of transmissible SARS-CoV-2 variants with decreased sensitivity to antivirals in immunocompromised patients with persistent infections. *Nat. Commun.* **15**, 7999 (2024).
31. 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).
32. Zhu, Y. *et al.* In vitro selection and analysis of SARS-CoV-2 nirmatrelvir resistance mutations contributing to clinical virus resistance surveillance. *Sci. Adv.* **10**, eadl4013 (2024).
33. Min, S. C. *et al.* A SARS-CoV-2 Mpro mutation conferring ensitrelvir resistance paradoxically increases nirmatrelvir susceptibility. *Nat. Commun.* **16**, 10737 (2025).
34. Uehara, T. *et al.* Ensitrelvir treatment-emergent amino acid substitutions in SARS-CoV-2 3CLpro detected in the SCORPIO-SR phase 3 trial. *Antiviral Res.* **236**, 106097 (2025).
35. ゾコーバ添付文書に記載.
36. Kiso, M. *et al.* In vitro and in vivo characterization of SARS-CoV-2 resistance to ensitrelvir. *Nat. Commun.* **14**, 4231 (2023).
37. ベクルリー添付文書に記載.

38. Rodriguez, L. *et al.* SARS-CoV-2 resistance analyses from the Phase 3 PINETREE study of remdesivir treatment in nonhospitalized participants. *Antimicrob. Agents Chemother.* e0123824 (2024).
39. Fernandez-Antunez, C. *et al.* SARS-CoV-2 remdesivir exposure leads to different evolutionary pathways that converge in moderate levels of drug resistance. *Viruses* **17**, 1055 (2025).
40. Hogan, J. I. *et al.* Remdesivir Resistance in Transplant Recipients With Persistent Coronavirus Disease 2019. *Clin. Infect. Dis.* **76**, 342–345 (2023).
41. Iriyama, C. *et al.* Clinical and molecular landscape of prolonged SARS-CoV-2 infection with resistance to remdesivir in immunocompromised patients. *PNAS Nexus* **4**, gaf085 (2025).
42. Ichikawa, T. *et al.* Characterization of remdesivir resistance mutations in COVID-19 patients with various immunosuppressive diseases. *Antiviral Res.* **242**, 106264 (2025).
43. 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).
44. Szemiel, A. M. *et al.* In vitro selection of Remdesivir resistance suggests evolutionary predictability of SARS-CoV-2. *PLoS Pathog.* **17**, e1009929 (2021).
45. Checkmahomed, L. *et al.* In Vitro Selection of Remdesivir-Resistant SARS-CoV-2 Demonstrates High Barrier to Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **66**, e0019822 (2022).
46. Mohammad, A., Al-Mulla, F., Wei, D.-Q. & Abubaker, J. Remdesivir MD Simulations Suggest a More Favourable Binding to SARS-CoV-2 RNA Dependent RNA Polymerase Mutant P323L Than Wild-Type. *Biomolecules* **11**, (2021).