

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 11 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 5 月 15 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

C336¹, C361¹, K417^{1,2}, Y453^{1,2}, L455^{1,2}, F456², I472^{1,2}, A475², G476^{1,2}, C480¹, E484^{1,2}, G485^{1,2}, F486^{1,2}, N487^{1,2}, Y489^{1,2}, Q493^{1,2}

- ・ Imdevimab

C361¹, N439^{1,2}, N440^{1,2}, S443^{1,2}, K444^{1,2}, V445^{1,2}, G446^{1,2}, G447^{1,2}, N448^{1,2}, N450², P499^{1,2}, P507¹

- ・ Sotrovimab

C336^{1,3}, P337^{1,3}, E340^{1,3}, T345³, R346⁴, K356^{1,3}, I358^{1,3}, C361³, Y365^{1,3}, Y369³, S371³

- ・ Tixagevimab

I472⁵, A475^{1,5}, G476^{1,5}, G485^{1,5}, F486^{1,5}, N487^{1,5}, Y489^{1,5}

- ・ Cilgavimab

C336¹, R346^{1,5}, C361¹, E406⁵, Q409¹, S443¹, K444^{1,5}, V445⁵, G446^{1,5}, G447^{1,5}, N448^{1,5}, Y449⁵, N450^{1,5}, P463¹, S494⁵

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 51 週～2026 年第 14 週、2026 年 4 月 27 日時点集計：暫定) に国内で採取された計 481 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 35 週～2025 年第 50 週) から引き続きおよそ 80%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（2025年第11週～2026年第14週、2026年4月27日時点集計：暫定）の推移においては、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

T21⁶⁻¹², T25¹³, C44¹³, S46¹⁴, M49^{7,15}, L50^{6,8,9,15-25}, P52¹³, Y54^{10,21,26}, K90⁹, P108^{9,14}, T135¹⁴, G138²⁶, F140¹⁴, N142^{11,27}, G143¹⁴, S144^{6,12,14,15,20,28,29}, C160¹⁴, H163¹³, H164¹⁴, M165^{14,28}, E166^{6,8-15,17,20,21,25,27,28,30,31}, L167^{17,26,29}, P168^{21,30,32}, T169^{14,15,33}, H172^{10,14,15,28,34}, A173^{6,9,14,32}, P184²⁹, V186¹⁴, R188^{14,24}, Q189^{14,27,30}, A191¹⁴, Q192^{14,15,21,26-28}, A193¹⁴, A194²⁶, L232¹², D248¹⁴, A260¹⁴, V297¹⁴, P252⁶, S301²¹, T304^{6,9,16,35}, F305²⁶

・ Ensitrelvir

F8²⁹, T21^{7,8,29}, G23³⁶, T25^{13,21,37,38}, C44¹³, T45³², D48^{32,37,38}, M49^{7,15,21,31,32,37-39}, L50^{6,8,15,20}, P52^{13,37,38}, Y54^{21,26}, L57²⁹, S144^{6,15,20,21,29,31,32,37,38}, H163¹³, H164¹³, M165²¹, E166^{8,13,15,17,21,31,39}, L167^{17,26,29,39}, P168^{21,32}, T169¹⁵, H172¹⁵, P184²⁹, Q192^{15,21,26}

nsp12に置換が入る抗ウイルス薬

・ Remdesivir

V166⁴⁰, N198⁴⁰, P323⁴⁰, A376⁴¹, F480⁴⁰, V557⁴⁰, S759⁴⁰⁻⁴², V792^{33,40,43-45}, M794^{44,45}, E796⁴⁵, C799^{40,45}, E802^{46,47}, T803⁴⁵

・ 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51週～2026年第14週、2026年4月27日時点集計：暫定）の集計では、Nirmatrelvirの効果に影響を及ぼす可能性のある置換、nsp5のK90およびP108の置換が認められた。K90の置換については、図4に示した8週単位の長期的視野の集計（2025年第11週～2026年第14週、2026年4月27日時点集計：暫定）においても確認できた。

一方、Remdesivirの効果に影響を及ぼす可能性のある置換、nsp12のP323の置換は、100%に近いウイルスで検出されたが、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^{48,49}。

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、XFG 系統が世界的な主流となっているが、2026 年 2 月以降は NB.1.8.1 系統の占める割合が上昇傾向にある。

(2026 年 4 月 7 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

NB 系統：XDV 系統（JN.1 系統と XDE 系統の組換え体）の亜系統

XDE 系統：XBB 系統同士の組換え体

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。

0%

100%

	2025								2026								Casirivimab	Imdevimab	Sotrovimab	Tixagevimab	Cilgavimab	
	51-52	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	51-52	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14						
	wk	wk	wk	wk	wk	wk	wk	wk	wk	wk	wk	wk	wk	wk	wk	wk						
C336	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	●		●			●
P337	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			●			
E340	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			●			
T345	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			●			
R346	0	6.38	15.22	6.38	8.96	0	0	7.69											●			●
K356	89.23	100.00	96.74	95.74	100.00	88.14	81.82	84.62											●			
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	89.23	97.87	95.65	94.68	94.03	84.75	75.00	84.62											●			
E406	0	0	0	0	0	0	0	0														●
Q409	0	0	0	0	0	0	0	0														●
K417	90.77	100.00	96.74	96.81	95.52	86.44	77.27	84.62									●					
N439	0	0	0	0	0	0	0	0										●				
N440	100.00	100.00	98.91	97.87	100.00	94.92	90.91	92.31											●			
S443	0	0	0	0	0	0	0	0														●
K444	0	0	9.78	0	5.97	0	0	0											●			●
V445	100.00	97.87	98.91	97.87	100.00	94.92	90.91	92.31											●			●
G446	100.00	100.00	98.91	97.87	100.00	94.92	90.91	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	100.00	100.00	97.83	96.81	97.01	84.75	79.55	84.62										●				●
Y453	0	0	0	0	0	0	0	0											●			
L455	100.00	100.00	97.83	96.81	98.51	84.75	79.55	84.62											●			
F456	100.00	100.00	97.83	96.81	98.51	84.75	79.55	84.62											●			
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	100.00	98.91	97.87	100.00	94.92	90.91	92.31											●			
G485	0	0	0	0	0	0	0	0											●			
F486	100.00	100.00	97.83	96.81	98.51	84.75	79.55	84.62											●			
N487	0	0	8.70	0	0	0	0	0											●			
Y489	0	0	0	0	0	0	0	0											●			
Q493	100.00	100.00	97.83	96.81	98.51	84.75	79.55	84.62											●			
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	65	47	92	94	67	59	44	13														

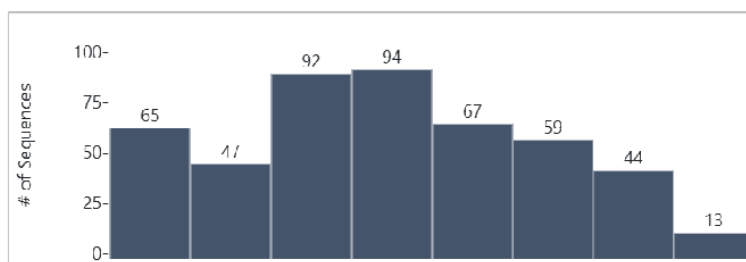


図 1. 抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：2 週毎の推移（2025 年第 51 週～2026 年第 14 週）

全ての抗体治療薬に対する変異が、およそ 80%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。

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 2026 年 4 月 27 日時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2025 年第 51 週（2025/12/15）～2026 年第 14 週（2026/4/5）です。

0 %

100 %

	2025							2025 /26	2026	Casirivimab	Imdevimab	Sotrovimab	Tixagevimab	Cilgavimab
	11-18 wk	19-26 wk	27-34 wk	35-42 wk	43-50 wk	51-6 wk	7-14 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	10.45	5.85	0	5.06	7.72	5.35				●		●	
K356	97.76	96.67	95.45	96.89	94.38	95.30	90.91				●			
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	97.53	95.96	94.22	95.34	91.29	94.30	86.10				●			
E406	0	0	0	0	0	0	0	0					●	
Q409	0	0	0	0	0	0	0	0					●	
K417	97.31	96.91	95.09	96.68	94.10	95.97	87.70		●					
N439	0	0	0	0	0	0	0	0		●				
N440	97.65	99.76	99.86	99.65	99.72	98.99	95.72			●				
S443	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●	
K444	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●	
V445	97.65	99.76	99.42	97.67	98.60	98.66	95.72			●			●	
G446	97.65	99.76	99.86	99.65	99.72	98.99	95.72			●			●	
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	97.87	99.76	99.86	99.65	99.72	98.32	88.24			●			●	
Y453	0	0	0	0	0	0	0	0	●					
L455	97.87	99.76	99.86	99.58	99.44	98.32	88.77		●					
F456	97.87	99.76	99.86	99.65	99.72	98.32	88.77		●					
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	99.44	99.76	99.86	99.65	99.72	98.99	95.72		●					
G485	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●		
F486	99.44	99.76	99.86	99.65	99.72	98.32	88.77		●			●		
N487	0	5.70	0	0	0	0	0	0	●			●		
Y489	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●		
Q493	98.99	98.34	99.64	99.44	99.72	98.32	88.77		●					
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	892	421	1,385	1,417	356	298	187							

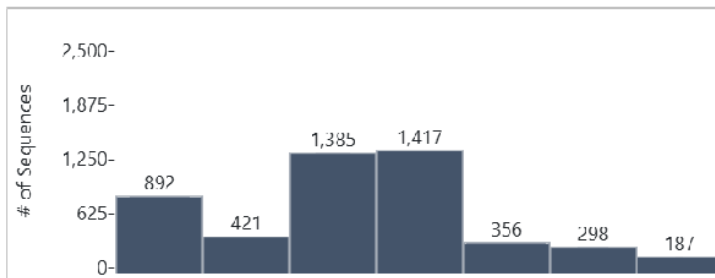


図 2. 抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：8 週単位の推移（2025 年第 11 週～2026 年第 14 週）

前期間（2025 年第 35 週～2025 年第 50 週）から引き続き Sotrovimab と Cilgavimab に対する R346 置換が認められた。その他のアミノ酸置換は、全期間においておよそ 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 4 月 27 日時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2025 年第 11 週（2025/3/10）～2026 年第 14 週（2026/4/5）です。

	2025								2026								Remdesivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir	Emsitrelvir
	51-52 wk	1-2 wk	3-4 wk	5-6 wk	7-8 wk	9-10 wk	11-12 wk	13-14 wk	51-52 wk	1-2 wk	3-4 wk	5-6 wk	7-8 wk	9-10 wk	11-12 wk	13-14 wk				
F8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
T21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
G23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
T25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
C44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
T45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
S46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
D48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
M49	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
L50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
P52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
Y54	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
L57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
K90	0	0	0	0	7.45	0	13.56	22.73	15.38	0	0	0	0	0	0	0	•			
P108	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
T135	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
G138	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
F140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
N142	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
G143	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
S144	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
C160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
H163	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
H164	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
M165	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
E166	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
L167	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
P168	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
T169	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
H172	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
A173	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
P184	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
V186	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
R188	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
Q189	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
A191	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
Q192	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
A193	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
A194	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
L232	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
D248	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
P252	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
A260	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
V297	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
S301	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
T304	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
F305	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
V166	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
N198	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
P323	100.00	100.00	97.83	97.87	98.51	100.00	97.73	100.00	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
A376	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
F480	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
V557	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
S759	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
V792	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
M794	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
E796	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
C799	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
E802	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
T803	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	•			
# of Sequences	65	47	92	94	67	59	44	13												

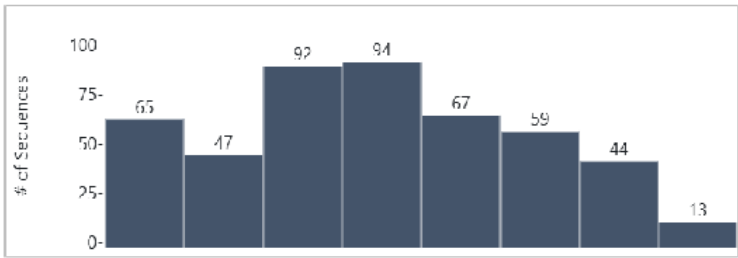


図 3. 抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：2 週毎の推移（2025 年第 51 週～2026 年第 14 週）

Nirmatrelvir に対する nsp5 の K90 および P108 の置換が認められた。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^{48,49}。

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 4 月 27 日時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2025 年第 51 週（2025/12/15）～2026 年第 14 週（2026/4/5）です。

※nsp5 の F8, P108, G138, G143, P168, A194, 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, V186, A193 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。



	2025							2025 /26	2026	Remdesivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir	Ensitrelvir
	11-18 wk	19-26 wk	27-34 wk	35-42 wk	43-50 wk	51-6 wk	7-14 wk						
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	12.30			•		
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			•		
L232	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	99.66	99.29	99.49	99.58	97.75	98.66	98.93		•				
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	892	421	1,385	1,417	356	298	187						

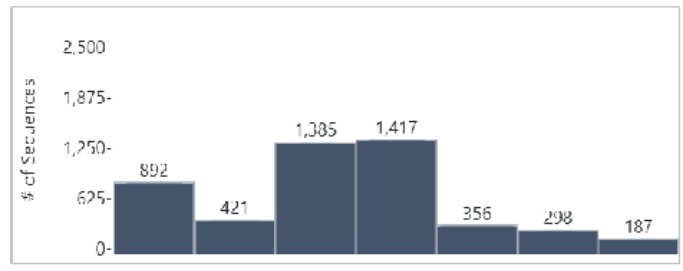


図 4. 抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：8 週単位の推移（2025 年第 11 週～2026 年第 14 週）

Nirmatrelvir に影響する nsp5 の K90 置換が前期間から新たに出現した。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^{48,49}。

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 4 月 27 日時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2025 年第 11 週（2025/3/10）～2026 年第 14 週（2026/4/5）です。

※nsp5 の F8, P108, G138, G143, P168, A194, 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, V186, A193 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. Yurgelonis, I. *et al.* Analysis of ibuzatrelvir’s activity against SARS-CoV-2 circulating variants and in vitro resistance mutations. *Antiviral Res.* **248**, 106352 (2026).
13. 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).
14. パキロビット FDA ファクトシートに記載.
15. Tan, H., Chi, X., Deng, X. & Wang, J. Characterization of the cross-resistance of SARS-CoV-2 main protease inhibitors, ibuzatrelvir, ensitrelvir, and nirmatrelvir. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* **9**, 404–413 (2026).
16. パキロビットドパック添付文書に記載.
17. 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).

18. Kiso, M. *et al.* In vitro and in vivo characterization of SARS-CoV-2 strains resistant to nirmatrelvir. *Nat. Commun.* **14**, 3952 (2023).
19. Zhou, Y. *et al.* Nirmatrelvir-resistant SARS-CoV-2 variants with high fitness in an infectious cell culture system. *Sci. Adv.* **8**, eadd7197 (2022).
20. 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).
21. Zhang, L. *et al.* Resistance mechanisms of SARS-CoV-2 3CLpro to the non-covalent inhibitor WU-04. *Cell Discov.* **10**, 40 (2024).
22. Jadhav, P. *et al.* Design of quinoline SARS-CoV-2 papain-like protease inhibitors as oral antiviral drug candidates. *Nat. Commun.* **16**, 1604 (2025).
23. 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).
24. Ma, Y. *et al.* A luminescent attenuated SARS-CoV-2 for the identification and validation of drug-resistant mutants. *J. Virol.* e0082125 (2025).
25. Cai, Z. *et al.* Structure-based design of covalent SARS-CoV-2 main protease inhibitors targeting the nirmatrelvir-resistant E166 mutants. *JACS Au* **6**, 233–244 (2026).
26. 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).
27. 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).
28. 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).
29. 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).
30. 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).
31. 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).
32. Moghadasi, S. A. *et al.* Transmissible SARS-CoV-2 variants with resistance to clinical protease inhibitors. *Sci Adv* **9**, eade8778 (2023).
33. 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).
34. 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).
35. 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).

36. Min, S. C. *et al.* A SARS-CoV-2 Mpro mutation conferring ensitrelvir resistance paradoxically increases nirmatrelvir susceptibility. *Nat. Commun.* **16**, 10737 (2025).
37. 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).
38. ゴコーバ添付文書に記載.
39. Kiso, M. *et al.* In vitro and in vivo characterization of SARS-CoV-2 resistance to ensitrelvir. *Nat. Commun.* **14**, 4231 (2023).
40. ベクルリー添付文書に記載.
41. 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).
42. 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).
43. Hogan, J. I. *et al.* Remdesivir Resistance in Transplant Recipients With Persistent Coronavirus Disease 2019. *Clin. Infect. Dis.* **76**, 342–345 (2023).
44. 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).
45. Ichikawa, T. *et al.* Characterization of remdesivir resistance mutations in COVID-19 patients with various immunosuppressive diseases. *Antiviral Res.* **242**, 106264 (2025).
46. 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).
47. Szemiel, A. M. *et al.* In vitro selection of Remdesivir resistance suggests evolutionary predictability of SARS-CoV-2. *PLoS Pathog.* **17**, e1009929 (2021).
48. Checkmahomed, L. *et al.* In Vitro Selection of Remdesivir-Resistant SARS-CoV-2 Demonstrates High Barrier to Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **66**, e0019822 (2022).
49. 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).