

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5版）

国立感染症研究所

令和6年7月12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. 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 8 週間 (2024 年第 15 週～第 22 週、2024 年 6 月 25 日時点集計：暫定) に国内で採取された計 3,126 件の検体の集計では、前期間 (2024 年第 7 週～第 14 週) と同様に、スパイクタンパク質のアミノ酸 N440 [Imdevimab]、V445 および G446 [Imdevimab と Cilgavimab]、F486 [Casirivimab と Tixagevimab] の置換が 90% 以上のウイルスで認められた。直近 8 週で新たに出現あるいは増加傾向にある Q493、L455 および L456 [Casirivimab] の置換は、オミクロン株 KP.3 系統の感染

拡大に由来すると考えられる。また、オミクロン株 XDQ 系統の消失に伴い、R346[Sotrovimab と Cilgavimab]、A475[Casirivimab と Tixagevimab]の置換は減少傾向にある。

一方、図 2 に示した長期的視野で集計された 8 週単位（2023 年第 19 週~2024 年第 22 週、2024 年 6 月 25 日時点集計：暫定）の推移においては、この一年間で、K356[Sotrovimab]、N450[Imdevimab と Cilgavimab]、L455[Casirivimab]、A475[Casirivimab と Tixagevimab]、Q493[Casirivimab]の置換が新たに発生した。

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

T21⁶⁻⁸, M49⁷, L50^{6,8-12}, Y54¹³, P108¹⁴, T135¹⁴, G138¹³, F140¹⁰, S144^{6,15}, C160¹⁴, H164¹⁴, M165¹⁵, E166^{6,8,11,15}, L167^{11,13,16}, T169¹⁴, H172^{15,17}, A173^{6,10,18}, V186¹⁴, R188¹⁴, Q189¹⁴, A191¹⁴, Q192^{13,15}, A193¹⁴, A194¹³, D248¹⁴, P252⁶, S301¹⁴, T304⁶, F305¹³

- Ensitrelvir

T21^{7,8}, T45¹⁸, D48¹⁹, M49^{7,18-20}, L50^{6,8}, P52¹⁹, Y54¹³, L57¹⁶, S144^{6,18,19}, E166^{8,11,20}, L167^{11,13,16,20}, Q192¹³

nsp12 に置換が入る抗ウイルス薬

- Remdesivir

V166²¹, N198²¹, P323²¹, F480²¹, V557²¹, S759²¹, V792²¹, C799²¹, E802^{22,23}

- 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 8 週間の集計（2024 年第 15 週~第 22 週、2024 年 6 月 25 日時点集計：暫定）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 週間単位の集計（2023 年第 19 週~2024 年第 22 週、2024 年 6 月 25 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^{24,25}。

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 2023 年初頭から、XBB.1.5 系統、XBB.1.9 系統、XBB.1.16 系統など複数の XBB 系統の亜系統がゲノム解析された全ウイルスに占める割合を上昇させていたが、2023 年夏にかけて XBB.1.9 系統の亜系統である EG.5.1 系統が主流となった。

2023 年 7 月にイスラエルとデンマークから初めて報告された BA.2.86 系統がその有する変異の多さから注目された。当初は XBB 系統からの置き換わりは見られなかったが、2023 年 10 月以降は BA.2.86 系統の亜系統である JN.1 系統が日本を含めた全世界で XBB 系統からの置き換わりを見せ、2024 年初旬に主流となった。以降世界的に JN.1 系統の亜系統が主流となっている状況が続いている。日本国内では 2024 年 3 月頃に BA.2.86.1 系統と FL.15.1.1 系統の組換え体である XDQ 系統の占める割合が一時的に上昇したものの、5 月以降は世界的な状況と同様 JN.1 系統の亜系統である KP.3 系統が優位となっている(2024 年 7 月 3 日現在)。

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。

		2024								0% 100%				
		15 wk	16 wk	17 wk	18 wk	19 wk	20 wk	21 wk	22 wk	Casirivimab	Imdevimab	Sotrovimab	Tixagevimab	Cilgavimab
Spike遺伝子に生じたアミノ酸置換を伴う変異(2024年06月25日時点集計(暫定))	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	13.23	14.21	10.99	12.22	11.50	10.50	10.28	10.44			●		●
	K356	81.21	81.30	87.96	86.50	88.00	80.91	79.95	85.38			●		
	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	83.53	80.30	84.55	82.64	84.50	79.24	78.70	84.07			●		
	E406	0	0	0	0	0	0	0	0			●		●
	Q409	0	0	0	0	0	0	0	0			●		●
	K417	84.92	81.55	84.55	83.60	85.00	79.24	78.70	85.12	●				
	N439	0	0	0	0	0	0	0	0			●		
	N440	93.27	91.27	92.67	93.57	94.25	90.21	90.23	92.95			●		
	S443	0	0	0	0	0	0	0	0			●		●
	K444	0	0	0	0	0	0	0	0			●		●
	V445	93.04	91.02	92.93	93.57	94.25	89.98	89.72	92.95			●		●
	G446	93.50	91.02	92.93	93.57	93.50	89.98	90.23	93.21			●		●
	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	89.79	91.02	92.67	94.53	94.00	90.45	91.48	92.69			●		●
	Y453	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
	L455	44.78	47.88	47.38	51.13	56.50	61.10	65.91	74.15	●				
	F456	18.33	20.70	24.87	36.66	39.25	47.97	51.63	66.58	●				
	P463	0	0	0	0	0	0	0	0			●		●
	I472	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
	A475	21.11	20.20	21.99	19.61	14.50	14.08	14.79	8.62	●			●	
	G476	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
	C480	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
	E484	80.74	75.31	78.01	71.70	68.25	70.17	73.43	83.03	●			●	
	G485	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
	F486	90.26	84.54	88.74	88.75	90.75	88.31	88.22	90.34	●			●	
	N487	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
	Y489	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
	Q493	6.96	11.72	24.08	34.41	43.00	51.07	55.14	67.89	●			●	
	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		431	401	382	311	400	419	399	383					

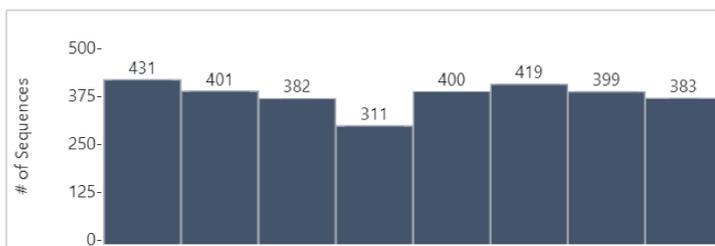


図 1. 抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：1 週毎の推移（2024 年第 15 週～2024 年第 22 週）

Imdevimab および Cilgavimab に対する変異は、90%以上のウイルスで維持されている。Cilgavimab に対する変異 R346 は 10-13%の範囲で維持されている。Casirivimab、Sotrovimab および Tixagevimab に対する変異は 10%前後から 90%以上まで幅広い範囲で維持されている。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 2024/6/25 時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2024 年第 15 週(2024/4/8)~2024 年第 22 週(2024/6/2)です。

0%

100%

	2023			2023 /24		2024		Casirivimab	Imdevimab	Sotrovimab	Tixagevimab	Cilgavimab
	19-26 wk	27-34 wk	35-42 wk	43-50 wk	51-6 wk	7-14 wk	15-22 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	95.95	96.69	94.64	80.66	42.30	16.04	11.68			●		●
K356	0	0	0	11.19	43.59	75.42	83.75			●		
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	60.89	58.05	59.40	65.05	63.19	83.27	82.15			●		
E406	0	0	0	0	0	0	0					●
Q409	0	0	0	0	0	0	0					●
K417	71.62	69.41	70.06	72.04	73.20	84.41	82.79	●				
N439	0	0	0	0	0	0	0		●			
N440	97.42	98.23	96.93	95.77	96.08	93.80	92.26		●			
S443	0	0	0	0	0	0	0		●			●
K444	5.14	0	0	0	0	0	0		●			●
V445	86.14	91.61	92.23	92.93	94.98	93.21	92.13		●			●
G446	92.75	96.72	96.43	95.61	96.05	93.73	92.19		●			●
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	0	0	0	15.71	56.90	83.74	91.97		●			●
Y453	0	0	0	0	0	0	0	●				
L455	0	0	16.57	53.76	68.64	51.60	56.11	●				
F456	6.74	27.66	53.00	68.97	38.86	14.01	38.07	●				
P463	0	0	0	0	0	0	0					●
I472	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
A475	0	0	0	0	0	10.32	16.83	●			●	
G476	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
C480	0	0	0	0	0	0	0	●				
E484	97.17	98.14	96.92	95.82	95.67	81.53	75.14	●				
G485	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
F486	94.05	96.65	96.04	95.40	95.85	88.51	88.74	●			●	
N487	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
Y489	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
Q493	0	0	0	0	0	0	36.53	●				
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	11,551	19,362	13,856	5,221	10,236	7,221	3,126					

Spike遺伝子に生じたアミノ酸置換を伴う変異(2024年06月25日時点集計:暫定)

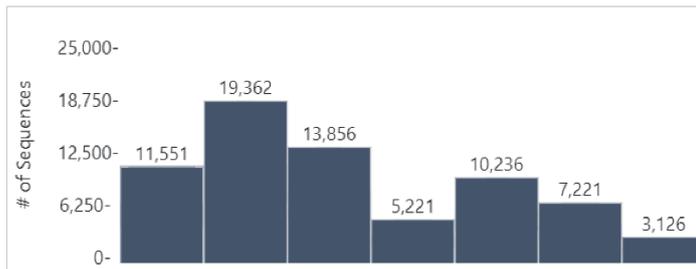


図 2. 抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：8 週単位の推移（2023 年第 19 週～2024 年第 22 週）

前期間（2024 年第 7 週～2024 年第 14 週）と比較して、Casirivimab に影響するアミノ酸置換 Q493 が新たに出現し、一旦低下したアミノ酸置換 L455 および F456 が再び増加傾向にある。

全期間で見ると、Sotrovimab および Cilgavimab に影響する R346、Casirivimab に影響する E484 のアミノ酸置換は減少傾向にあった。その他のアミノ酸置換は 10%前後から 90%以上まで幅広い範囲で維持されている。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 2024/6/25 時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2023 年第 19 週(2023/5/8)~2024 年第 22 週(2024/6/2)です



		2024								Remdesivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir	Emsitrelvir
		15 wk	16 wk	17 wk	18 wk	19 wk	20 wk	21 wk	22 wk				
nsp5遺伝子	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			●	●
	L57	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	97.22	96.26	97.12	95.82	97.75	94.51	94.74	96.61	●			
	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		431	401	382	311	400	419	399	383				

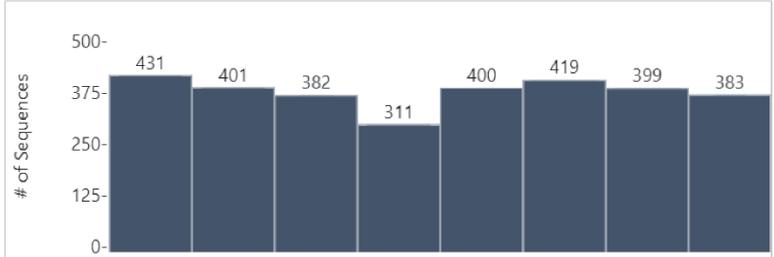


図3. 抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：1週毎の推移（2024年第15週～2024年第22週）

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。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^{24,25}。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 2024/6/25 時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2024 年第 15 週(2024/4/8)~2024 年第 22 週(2024/6/2)です。

※nsp5 の 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。



		2023		2023 /24		2024		Remdesivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir	Emsitrelvir	
		19-26 wk	27-34 wk	35-42 wk	43-50 wk	51-6 wk	7-14 wk					15-22 wk
		nsp5遺伝子										
T21	0	0	0	0	0	0	0			●	●	
T45	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				●	
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			●		
S144	0	0	0	0	0	0	0			●	●	
C160	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			●	●	
T169	0	0	0	0	0	0	0			●		
H172	0	0	0	0	0	0	0			●		
A173	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			●		
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	97.83	98.42	97.85	97.24	97.46	96.91	96.26	●				
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	●				
C799	0	0	0	0	0	0	0	●				
E802	0	0	0	0	0	0	0	●				
# of Sequences	11,551	19,362	13,856	5,221	10,236	7,221	3,126					

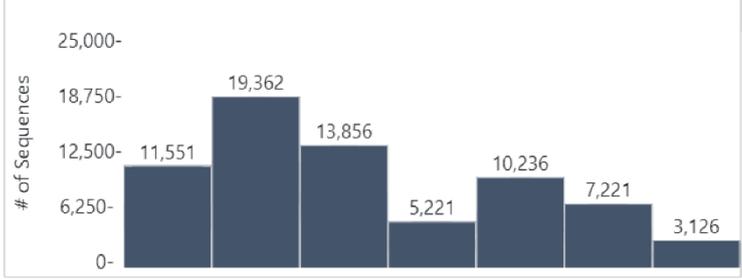


図 4. 抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：8 週単位の推移（2023 年第 19 週～2024 年第 22 週）

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。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^{24,25}。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 2024/6/25 時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2023 年第 19 週(2023/5/8)~2024 年第 22 週(2024/6/2)です

※nsp5 の 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. 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. 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.
10. パキロビットパック添付文書に記載.
11. 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).
12. Kiso, M. *et al.* In vitro and in vivo characterization of SARS-CoV-2 strains resistant to nirmatrelvir. *Nat. Commun.* **14**, 3952 (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. パキロビット FDA ファクトシートに記載.
15. 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.
16. Costacurta, F. *et al.* A comprehensive study of SARS-CoV-2 main protease (Mpro) inhibitor-resistant mutants selected in a VSV-based system. *bioRxivorg* (2023) doi:10.1101/2023.09.22.558628.
17. 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).
18. Moghadasi, S. A. *et al.* Transmissible SARS-CoV-2 variants with resistance to clinical protease inhibitors. *Sci Adv* **9**, eade8778 (2023).
19. ズコーバ添付文書に記載.

20. Kiso, M. *et al.* In vitro and in vivo characterization of SARS-CoV-2 resistance to ensitrelvir. *Nat. Commun.* **14**, 4231 (2023).
21. ベクルリー添付文書.
22. 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).
23. Szemiel, A. M. *et al.* In vitro selection of Remdesivir resistance suggests evolutionary predictability of SARS-CoV-2. *PLoS Pathog.* **17**, e1009929 (2021).
24. Checkmahomed, L. *et al.* In Vitro Selection of Remdesivir-Resistant SARS-CoV-2 Demonstrates High Barrier to Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **66**, e0019822 (2022).
25. 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).