

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6版）

国立感染症研究所

令和6年10月25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 16 週間（2024 年第 23 週～第 38 週、2024 年 10 月 15 日時点集計：暫定）に国内で採取された計 10,513 件の検体の集計では、オミクロン株 XDQ 系統の消失に伴い、スパイクタンパク質のアミノ酸 R346[Sotrovimab と Cilgavimab]と A475[Casirivimab と Tixagevimab]の置換が消失した。その他の置換は、前期間（2024 年第 15 週～22 週）から引き続き 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（2023 年第 35 週～2024 年第 38 週、2024 年 10 月 15 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]と A475[Casirivimab と Tixagevimab]の置換の消失と、K356[Sotrovimab]、N450[Imdevimab と Cilgavimab]および 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, F140⁹, N142¹⁵, S144^{6,16,17}, C160¹⁴, H164¹⁴, M165¹⁶, E166^{6,8,10,15,16,18}, L167^{10,13,17}, P168^{18,19}, T169^{14,20}, H172^{16,21}, A173^{6,9,19}, P184¹⁷, V186¹⁴, R188¹⁴, Q189^{14,15,18}, A191¹⁴, Q192^{13,15,16}, A193¹⁴, A194¹³, D248¹⁴, P252⁶, S301¹⁴, T304^{6,9,22}, F305¹³

- Ensitrelvir

F8¹⁷, T21^{7,8,17}, T45¹⁹, D48^{19,23}, M49^{7,19,23,24}, L50^{6,8}, P52²³, Y54¹³, L57¹⁷, S144^{6,17,19,23}, E166^{8,10,24}, L167^{10,13,17,24}, P168¹⁹, P184¹⁷, Q192¹³

nsp12 に置換が入る抗ウイルス薬

- Remdesivir

V166²⁵, N198²⁵, P323²⁵, F480²⁵, V557²⁵, S759²⁵, V792^{20,25,26}, C799²⁵, E802^{29,30}

- 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（2024 年第 23 週～第 38 週、2024 年 10 月 15 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 週単位の集計（2023 年第 35 週～2024 年第 38 週、2024 年 10 月 15 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^{29,30}。

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

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系統が大勢を占めている(2024年10月1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								Casirivimab	Imdevimab	Sotrovimab	Tixagevimab	Cilgavimab
	23-24	25-26	27-28	29-30	31-32	33-34	35-36	37-38					
	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	8.41	7.49	5.03	0	0	0	0	0			●		●
K356	90.39	90.46	90.34	90.78	91.32	92.54	95.04	96.19			●		
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	89.09	89.04	89.49	90.48	90.80	91.80	94.30	95.90			●		
E406	0	0	0	0	0	0	0	0					●
Q409	0	0	0	0	0	0	0	0					●
K417	88.89	89.22	90.27	90.13	91.09	92.54	95.04	95.46	●				
N439	0	0	0	0	0	0	0	0		●			
N440	98.40	98.22	98.37	98.41	99.19	99.78	99.36	98.39		●			
S443	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
K444	0	0	0	0	0	0	0	0		●			●
V445	98.60	98.31	98.37	98.21	99.13	99.70	99.17	98.24		●			●
G446	98.60	98.31	98.37	98.26	99.13	99.70	99.17	98.24		●			●
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	98.50	98.48	98.17	98.31	99.25	99.85	99.17	98.39		●			●
Y453	0	0	0	0	0	0	0	0	●				
L455	89.69	93.05	96.87	97.76	98.90	99.56	99.26	98.24	●				
F456	87.29	92.34	96.93	97.61	98.96	99.56	99.26	98.39	●				
P463	0	0	0	0	0	0	0	0					●
I472	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
A475	6.31	5.35	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	96.70	98.93	98.89	98.75	99.02	99.56	99.17	98.39	●				
G485	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
F486	98.30	98.93	99.02	98.70	98.90	99.63	99.17	98.54	●			●	
N487	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
Y489	0	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
Q493	79.98	83.51	90.99	91.73	92.48	94.53	93.84	93.56	●				
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	999	1,122	1,532	2,007	1,728	1,354	1,088	683					

Spike遺伝子に生じたアミノ酸置換を伴う変異(2024年10月15日時点集計: 暫定)

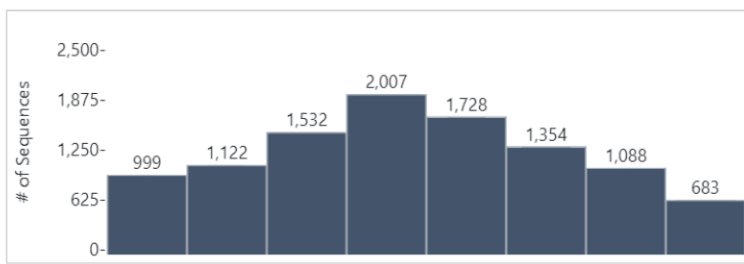


図 1. 抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：2 週毎の推移（2024 年第 23 週～2024 年第 38 週）

すべての抗体治療薬に対する変異が、80%–90%以上のウイルスで維持されている。Sotrovimab と Cilgavimab に対する R346 置換と、Casirivimab と Tixagevimab に対する A475 置換は消失した。

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

※図表は 2024/10/15 時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2024 年第 23 週(2024/6/3)~2024 年第 38 週(2024/9/22)です。

								0% 100%				
	2023		2023 /24		2024			Casirivimab	Imdevimab	Sotrovimab	Tixagevimab	Cilgavimab
	35-42 wk	43-50 wk	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	97.01	83.19	43.66	16.46	12.05	6.02	0			●		●
K356	0	11.65	45.17	78.75	87.64	90.53	93.18			●		
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	61.45	67.88	65.72	87.05	86.45	89.68	92.58			●		
E406	0	0	0	0	0	0	0					●
Q409	0	0	0	0	0	0	0					●
K417	72.42	75.15	76.10	88.50	87.42	89.77	92.99	●				
N439	0	0	0	0	0	0	0		●			
N440	98.64	98.70	98.43	97.90	97.40	98.36	99.28		●			
S443	0	0	0	0	0	0	0		●			●
K444	0	0	0	0	0	0	0		●			●
V445	93.90	95.78	97.27	97.44	97.37	98.34	99.18		●			●
G446	98.15	98.54	98.41	97.80	97.37	98.36	99.18		●			●
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	16.27	58.11	87.39	96.78	98.34	99.28		●			●
Y453	0	0	0	0	0	0	0	●				
L455	16.84	55.57	70.38	53.62	59.98	95.16	99.07	●				
F456	53.89	71.12	39.98	14.39	41.77	94.56	99.11	●				
P463	0	0	0	0	0	0	0					●
I472	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
A475	0	0	0	11.45	18.77	0	0	●			●	
G476	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
C480	0	0	0	0	0	0	0	●				
E484	98.90	98.96	98.37	86.17	81.95	98.46	99.11	●				
G485	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
F486	98.01	98.54	98.50	93.16	94.68	98.76	99.11	●			●	
N487	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
Y489	0	0	0	0	0	0	0	●			●	
Q493	0	0	0	0	38.64	87.83	93.51	●				
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	13,363	4,997	9,804	6,867	3,196	5,660	4,853					

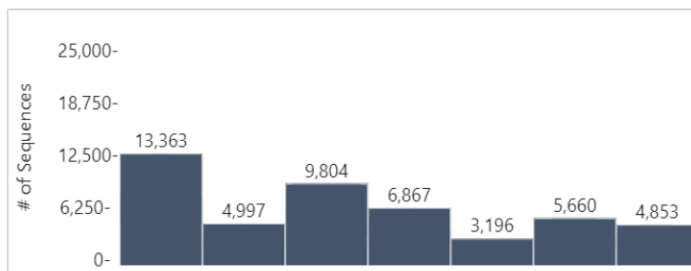


図 2. 抗体治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：8 週単位の推移（2023 年第 35 週～2024 年第 38 週）

前期間（2024 年第 15 週～2024 年第 22 週）と比較して、Sotrovimab と Cilgavimab に対する R346 置換と Casirivimab と Tixagevimab に対する A475 置換が消失した。Casirivimab に対する Q493 置換は増加傾向にある。その他のアミノ酸置換は、全期間において 11%–99% の範囲で推移している。

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 2024/10/15 時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2023 年第 35 週(2023/8/28)~2024 年第 38 週(2024/9/22)です。

		2024								0% 100%			
		23-24 wk	25-26 wk	27-28 wk	29-30 wk	31-32 wk	33-34 wk	35-36 wk	37-38 wk	Remdesivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir	Ensitrelvir
nsp5遺伝子	F8	0	0	0	0	0	0	0	0				●
	T21	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
	T45	0	0	0	0	0	0	0	0				●
	D48	0	0	0	0	0	0	0	0				●
	M49	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
	L50	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
	P52	0	0	0	0	0	0	0	0				●
	Y54	0	0	0	0	0	0	0	0			●	●
	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			●	
	N142	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			●	●
	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			●		
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	99.80	99.91	99.22	99.70	99.19	99.85	99.54	99.12	●				
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		999	1,122	1,532	2,007	1,728	1,354	1,088	683				

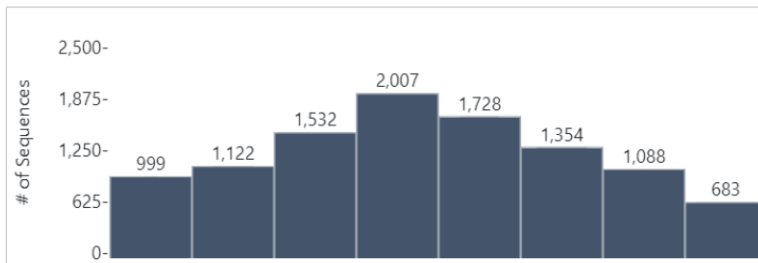


図 3. 抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：2 週毎の推移（2024 年第 23 週～2024 年第 38 週）

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^{29,30}。これらの置換は必ずしも臨床的效果に影響を与えないとは限らず、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 2024/10/15 時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2024 年第 23 週(2024/6/3)~2024 年第 38 週(2024/9/22)です。

※nsp5 の G138, N142, H164, L167, P168, 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
	35-42 wk	43-50 wk	51-6 wk	7-14 wk	15-22 wk	23-30 wk	31-38 wk				
F8	0	0	0	0	0	0	0				●
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			●	
N142	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			●	●
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			●	
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	99.96	99.94	99.95	99.96	99.91	99.63	99.44	●			
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	13,363	4,997	9,804	6,867	3,196	5,660	4,853				

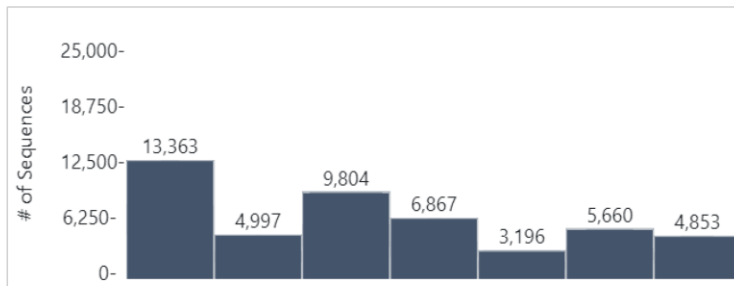


図 4. 抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼす可能性があるアミノ酸置換の割合：8 週単位の推移（2023 年第 35 週～2024 年第 38 週）

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^{29,30}。これらの置換は必ずしも臨床的效果に影響を与えないとは限らず、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 2024/10/15 時点での PathoGenS 集計データ（暫定）です。

※期間は 2023 年第 35 週(2023/8/28)~2024 年第 38 週(2024/9/22)です。

※nsp5 の G138, N142, H164, L167, P168, 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. パキロビットパック添付文書に記載.
10. 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).
11. Kiso, M. *et al.* In vitro and in vivo characterization of SARS-CoV-2 strains resistant to nirmatrelvir. *Nat. Commun.* **14**, 3952 (2023).
12. Zhou, Y. *et al.* Nirmatrelvir-resistant SARS-CoV-2 variants with high fitness in an infectious cell culture system. *Sci. Adv.* **8**, eadd7197 (2022).
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. 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).
16. 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).
17. 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).
18. 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).

19. Moghadasi, S. A. *et al.* Transmissible SARS-CoV-2 variants with resistance to clinical protease inhibitors. *Sci Adv* **9**, eade8778 (2023).
20. 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).
21. 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).
22. 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).
23. ゴコーバ添付文書に記載.
24. Kiso, M. *et al.* In vitro and in vivo characterization of SARS-CoV-2 resistance to ensitrelvir. *Nat. Commun.* **14**, 4231 (2023).
25. ベクルリー添付文書に記載.
26. Hogan, J. I. *et al.* Remdesivir Resistance in Transplant Recipients With Persistent Coronavirus Disease 2019. *Clin. Infect. Dis.* **76**, 342–345 (2023).
27. 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).
28. Szemiel, A. M. *et al.* In vitro selection of Remdesivir resistance suggests evolutionary predictability of SARS-CoV-2. *PLoS Pathog.* **17**, e1009929 (2021).
29. Checkmahomed, L. *et al.* In Vitro Selection of Remdesivir-Resistant SARS-CoV-2 Demonstrates High Barrier to Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **66**, e0019822 (2022).
30. 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).