

GISAID登録データを用いた東京都内のSARS-CoV-2薬剤耐性変異株の検索 (2023年度)

小泉 美優^a, 河上 麻美代^b, 北村 有里恵^a, 浅倉 弘幸^a, 伊藤 仁^a, 根岸 あかね^a, 黒木 絢士郎^a,
横田 翔太^a, 岩崎 直哉^a, 磯貝 まや^a, 林 志直^a, 九澤 香織^a, 原田 幸子^a, 熊谷 遼太^a,
岡田 若葉^a, 矢尾板 優^a, 天野 有紗^a, 高橋 久美子^a, 赤瀬 悟^a, 長島 真美^a, 貞升 健志^c
(外部機関査読者: 江原 勇登^d)

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 治療薬は、重症患者や重症化リスクのある患者の治療に用いられる一方で、その使用により治療薬の薬理作用から逃避する変異ウイルスの出現が懸念されている。SARS-CoV-2に特有のアミノ酸変異が治療薬に対し強耐性を示すことは現時点では確認されていないが、薬効を減弱させる可能性があるアミノ酸変異が多数報告されている。そこで、国際的なゲノムデータベースであるGlobal Initiative on Sharing Avian Influenza Data (GISAID) 登録データを活用し、2023年4月から2024年3月に東京都内で検出されたSARS-CoV-2薬剤耐性変異株について、検出時期別にPANGO系統株との関連性を調査した。その結果、特定の検出時期およびPANGO系統で、薬剤耐性変異株が多数検出された。最も多かった薬剤耐性変異株はnsp12領域に変異を有するG671S株 (3,737株) であり、東京都が登録した全4,553株の82.1%を占めた。また、nsp5領域に変異を有するM49L株は8株あり、系統樹解析ではEG.5.1.1, EG.5.1およびHK.3系統 (いずれもオミクロン株) 内でクラスターを形成したが、クラスター形成株間の疫学的関連性は低いと考えられた。

キーワード: 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2), 薬剤耐性, 抗ウイルス薬, GISAID, ニルマトレルビル, エンシトレルビル, レムデシビル

はじめに

2019年12月に中国で新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) を原因とする感染症が報告されると、瞬く間に世界各地に広がり、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックを起こした。SARS-CoV-2は、スパイクタンパク質の遺伝子を中心に変異を繰り返すことで様々な変異株が出現し、そのたびに国内で流行の波が発生した。SARS-CoV-2変異株は国際的な系統分類命名法によるPANGO系統で分類されている²⁾。WHOは、懸念すべき変異株および注目すべき変異株について膨大な数のPANGO系統名に追加する形で、簡潔なギリシャ文字のWHOラベル (デルタ, オミクロン等) を発表し³⁾、2022年以降はオミクロン株による流行が続いている。

現在、SARS-CoV-2治療薬として厚生労働省の承認を受けている薬剤は、中和抗体薬、抗ウイルス薬等がある。このうち、ウイルス表面にあるスパイクタンパク質上の受容体結合部位に結合して細胞への侵入を防ぐ中和抗体薬は、ウイルスのスパイクタンパク質の変異により薬効が減弱し、特にオミクロン株に対して中和抗体薬の活性が低下する可能性が指摘されている⁴⁾。一方、抗ウイルス薬はウイルスの増殖過程における特定の段階を阻害するため、スパイクタンパク質変異の影響は受けず、ウイルス増殖を抑制する。そのため、変異株の流行状況を踏まえた上で、可能であれ

ば、抗ウイルス薬の使用を検討することが望ましいとされている⁴⁾。

現在、日本で承認されているSARS-CoV-2に対する抗ウイルス薬は4剤あり、3-キモトリプシン様プロテアーゼ (3-chymotrypsin like protease : 3CLpro) 阻害薬ならびにRNA依存性RNAポリメラーゼ (RNA-dependent RNA polymerase : RdRp) 阻害薬の2つの作用機序に分類される。3CLproは、ウイルスタンパク質の複製に重要な酵素であり、非構造タンパク質 (non-structural protein : nsp) 5に相当する。3CLpro阻害薬に分類される薬剤はニルマトレルビル (リトナビルとの合剤の商品名: パキロビッドバック) およびエンシトレルビル (商品名: ゴコーバ錠) がある。また、RdRpは、ウイルスゲノムの複製に必要な酵素であり、nsp12に相当する。RdRp阻害薬に分類される薬剤はモルヌピラビル (商品名: ラゲブリオカプセル) およびレムデシビル (商品名: ベクルリー点滴静注用) がある。

SARS-CoV-2における特有のアミノ酸変異が治療薬に強耐性を示すことは、現時点では確認されていないが、薬効を減弱させる可能性があるアミノ酸変異に関する知見が多数報告されている⁵⁾。その一例として、nsp5領域のM49L変異では、3CLproをコードするnsp5領域の49番目のアミノ酸がメチオニン (M) からロイシン (L) に置換されており、この変異では3CLpro阻害薬 (ニルマトレルビルやエンシト

^a 東京都健康安全研究センター微生物部ウイルス研究科
169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

^b 東京都健康安全研究センター微生物部食品微生物研究科

^c 東京都健康安全研究センター微生物部

^d 埼玉県衛生研究所

レルビル)の薬効に影響(感受性低下)を及ぼす可能性がある⁶⁾。2024年5月現在, Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database^{6,7)}(以下, Stanfordデータベースと略す)には3CLpro阻害薬, RdRp阻害薬に対する薬剤耐性変異が, nsp5領域で32か所, nsp12領域で16か所登録されている。また国立感染症研究所から, 3CLpro阻害薬のニルマトレルビル, エンシトレルビルに対してそれぞれ29か所, 12か所, RdRp阻害薬のレムデシビルに対して9か所の薬剤耐性変異が報告されている(モルヌピラビルに対する薬剤耐性変異の報告はない)⁸⁾。このように, SARS-CoV-2治療薬は重症患者や重症化リスクのある患者の治療に用いられる一方で, その使用により治療薬の薬理作用から逃避する変異ウイルスの出現・拡散が懸念されている。薬剤耐性ウイルスの出現は, その感染症の予防や治療が困難になる可能性があり, 薬剤耐性変異を持つウイルスの感染状況を把握することは公衆衛生上重要な意義がある。

東京都健康安全研究センター(以下, 当センターと略す)では, 2020年以降, SARS-CoV-2の次世代シーケンサー(Next Generation Sequencing: NGS)による解析を実施している。それらのゲノムデータを国際的なデータベースであるGlobal Initiative on Sharing Avian Influenza Data (GISAID)(<https://gisaid.org/>)に登録しており, 東京都の登録数は2024年7月現在, 約147,000データにのぼる。GISAIDを通じて, 世界中でSARS-CoV-2の遺伝子情報が共有され, 検査法の設計や系統樹解析等で国際的に活用されている。そこで今回, GISAID登録データを活用して, 東京都内で検出されたSARS-CoV-2薬剤耐性変異株について, 検出時期別に, PANGO系統株との関連性を調査したので報告する。

実験方法

1. 供試材料

2023年4月1日から2024年3月31日の期間に東京都内で検出され, 当センターがGISAIDに登録したオミクロン株(以下, 東京都登録株と略す)の全ゲノム配列データ全4,553株を解析対象とした。東京都登録株は, 当センターでSARS-CoV-2陽性と判定した検体を用いてNGS解析を実施したもの, および民間検査機関がNGS解析を実施し, 当

センターでゲノムデータを確認したものについて, それぞれGISAIDに登録したものである。

2. 抗ウイルス薬に対する薬剤耐性変異株の検索

3CLpro阻害薬およびRdRp阻害薬に対する薬剤耐性変異48か所について, それらの変異部位をStanfordデータベースで検索した。調査した薬剤耐性変異は, nsp5領域が32か所(T21I, T25A/N, T45I, D48Y, M49I/L/T/del, L50F, G138S, F140L/S, N142D/L/S, G143S, S144A/E/L/P, C160F, M165R/T, E166A/G/K/Q/V, L167F, P168del, T169I, H172L/N/Q/Y, A173T/V, V186A, R188G/S, Q189I/K, T190I, A191T/V, Q192A/C/D/E/F/G/H/I/K/L/N/P/R/S/T/V/W/Y, A193P, A194S, P252L, V297A, S301P, T304I, F305L), およびnsp12領域が16か所(V166A/L, N198S, R285C, A376V, A449V, F480L, D484Y, A526V, V557L, G671S, S759A, V792I, E796G, C799F/R, E802A/D, M924R)である。

3. 検出時期別の薬剤耐性変異株とPANGO系統株の関連解析

SARS-CoV-2変異株のデータサイトのうち, GISAID登録データをもとに新しい変異株の発見を支援する解析ツールであるcovSPECTRUM(<https://cov-spectrum.ethz.ch/>)を用いて, 検出時期別に薬剤耐性変異株とPANGO系統株との関連性を解析した。またGISAIDに登録された全ゲノム配列データより, 遺伝子解析用ソフトウェアMEGA-X⁹⁾を用いた近隣結合(Neighbor-Joining: NJ)法による系統樹解析を行った。なお, 各ノードにおける信頼性の評価は500回のブートストラップ解析により行った。

結果および考察

1. 抗ウイルス薬に対する薬剤耐性変異株の検出状況

供試した東京都登録株全4,553株のGISAID登録データから, 抗ウイルス薬に対する薬剤耐性変異株数の集計した(表1)。

対象4,553株のうち, nsp12領域のG671S変異(以下, G671Sと略す)株が3,737株, nsp5領域のM49L変異(以下,

表1. 東京都登録株におけるSARS-CoV-2治療薬に対する薬剤耐性変異株の検出状況

薬剤耐性変異 [*]	2023年					2024年					合計 (%)			
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月		2月	3月	
nsp5 領域 (3CLpro)	M49L	1		1		1	3			1		1	8 (0.18%)	
	A191V		1			1						1	3 (0.07%)	
	L50F						1						1 (0.02%)	
nsp12 領域 (RdRp)	G671S	1157	711	428	336	353	340	176	61	78	71	23	3	3,737 (82.1%)
	R285C	3												3 (0.07%)
	N198S			1										1 (0.02%)
	A526V											1		1 (0.02%)
薬剤耐性変異株の合計	1161	712	430	336	355	344	176	62	78	72	24	4	3,754	
GISAID 登録株数	1299	736	431	342	358	345	178	73	167	289	211	124	4,553	

^{*} Stanford データベース^{6,7)}掲載の nsp5 領域の32か所, nsp12 領域の16か所のうち, 検出されたもののみ抜粋

太字: エンシトレルビルの感受性が2.5倍以上低下したと報告されているアミノ酸変異

下線: 国立感染症研究所の報告⁸⁾にも掲載されているアミノ酸変異

M49Lと略す) 株が8株, nsp5領域のA191V変異株ならびにnsp12領域のR285C変異 (以下, R285Cと略す) 株がそれぞれ3株, nsp5領域のL50F変異株, nsp12領域のN198S変異 (以下, N198Sと略す) 株ならびにnsp12領域のA526V変異株がそれぞれ1株検出され, 延べ株数は3,754株であった。

2. G671S株とPANGO系統株の関連性

G671S株は, 東京都登録株で82.1%と非常に大きな割合を占めた。東京都登録株におけるG671Sを有する上位10系統を検索した結果, XBB系統 (オミクロン株) が相当することが示された (表2)。そして, これらの系統は種類や流行時期に関わらず, 全ての株がG671Sを有した。より詳細を見るために, 調査期間を2020年1月から2024年3月までと広げて検索したところ, G671S株は二峰性の分布を示し, 2021年後半はAY.29系統 (デルタ株) が相当し, 2023年から2024年にかけてはXBB系統 (オミクロン株) が相当することが示された (図1)。

G671S株は, レムデシビルの感受性を2.5倍未満低下させることが報告されている⁷⁾。レムデシビルは, SARS-CoV-2流行初期から国内外で緊急的に承認されたが, 国内での適応は, COVID-19重症化リスクのある患者および肺炎患者に限られる。COVID-19患者のうちレムデシビル投与症例は少ないと考えられるにも関わらず, 東京都登録株でG671S株が多かった理由の一つとして, G671Sを獲得した株が流行株となり蔓延し, G671Sが流行株特異的な変異に

表 2. 東京都登録株における G671S 株の検出状況
(株数順上位 10 系統)
(2023 年 4 月～2024 年 3 月)

順位	PANGO 系統名	株数 (%)
1	XBB.1.16	354 (9.5%)
2	XBB.1.5	263 (7.0%)
3	EG.5.1.1	227 (6.1%)
4	EG.5.1	189 (5.1%)
5	HK.3	125 (3.3%)
6	XBB.1.16.1	117 (3.1%)
7	GK.1.1	104 (2.8%)
8	FL.4	92 (2.5%)
9	XBB.1.9.1	82 (2.2%)
10	EG.1	75 (2.0%)
上記以外		2,109 (56.4%)
合計		3,737

全てオミクロン株

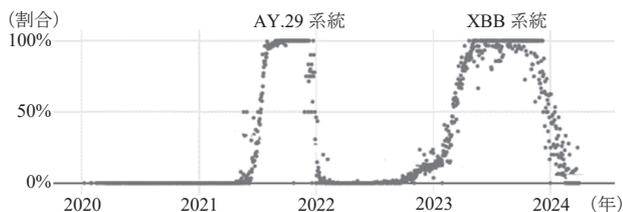


図 1. 東京都内の G671S 株の検出状況
(2020 年 1 月～2024 年 3 月)
(covSPECTRUM より引用改変)

なったことが考えられた。Kimらは, アルファ株以降の流行株では, nsp12領域のP323L変異 (以下, P323Lと略す) を一貫して有し, デルタ株とオミクロン株のBA.2.75系統ならびにXBB.1.5系統では, 大部分がG671Sを有しており, P323LやG671SはRdRp複合体の安定性や酵素活性を高めることを報告している¹⁰⁾。このことから, G671S株はRdRp複合体の安定性や酵素活性が高いため, ウイルス複製が他の変異株よりも促進されて, 効率的に感染が伝播したことが推察された。

3. M49L株とPANGO系統株の関連性

2023年9月から11月に検出したM49L株の4株は, 全てEG.5.1系統 (オミクロン株) であり, 都内同期間の国内株においても, M49L株はEG.5.1系統が6割以上を占めた。そこでGISAIDに登録された国内株のゲノムデータを用いて, 2023年9月から11月に検出された東京都登録株4株を含むM49Lを有するEG.5.1系統計13株について, NJ法により系統樹を作成した。その結果, M49L株はブートストラップ値50%以上のそれぞれ独立したEG.5.1.1系統内のクラスター①およびEG.5.1系統内のクラスター②を形成した (図2)。

また, 2023年12月から2024年2月では, 国内でHK.3系統 (オミクロン株) が増加しており, 2024年1月に検出されたM49Lを有する東京都登録株1株もHK.3系統であった。EG.5.1系統と同様に, GISAIDに登録された国内株のゲノムデータを用いて, 2023年12月から2024年2月に検出された東京都登録株1株を含むM49Lを有するHK.3系統計9株について, NJ法により系統樹を作成した。その結果, クラスター③を中心として, M49L株が収束した (図3)。

なお, エンシトレルビルに耐性を示すM49Lについて, GISAID登録データ上で2023年6月以降のM49Lを有する日本登録株数が多いことと, 2023年3月31日に国内でエンシトレルビルの一般流通が開始されたこととの関連性を示唆する報告がある¹¹⁾。今回解析した株については患者情報がないため, M49Lが薬剤投与によって獲得したものか不明である。また系統樹解析の結果, 一部クラスターを形成したが, いずれのM49L株の検体採取月および検出地域は異なっていた。以上より, クラスター形成株間の疫学的関連性は低いと考えられ, 仮に薬剤投与によってM49Lを獲得したとしても, 患者間で伝播したのではなく, 各時期, 各地域において散発的にみられたものであると考えられた。

4. 重複変異株の検出状況および薬効への影響

薬剤耐性変異を有する東京都登録株延べ3,754株について, Stanfordデータベースに登録されているnsp5領域の薬剤耐性変異32か所, nsp12領域の薬剤耐性変異16か所を複数有する株数を検索した。その結果, nsp5領域の薬剤耐性変異を重複して有する株はなかった。nsp12領域では, 2023年4月にR285CおよびG671Sを有するFL.2系統 (オミクロン株) が3株, 2023年6月にN198SおよびG671Sを有する

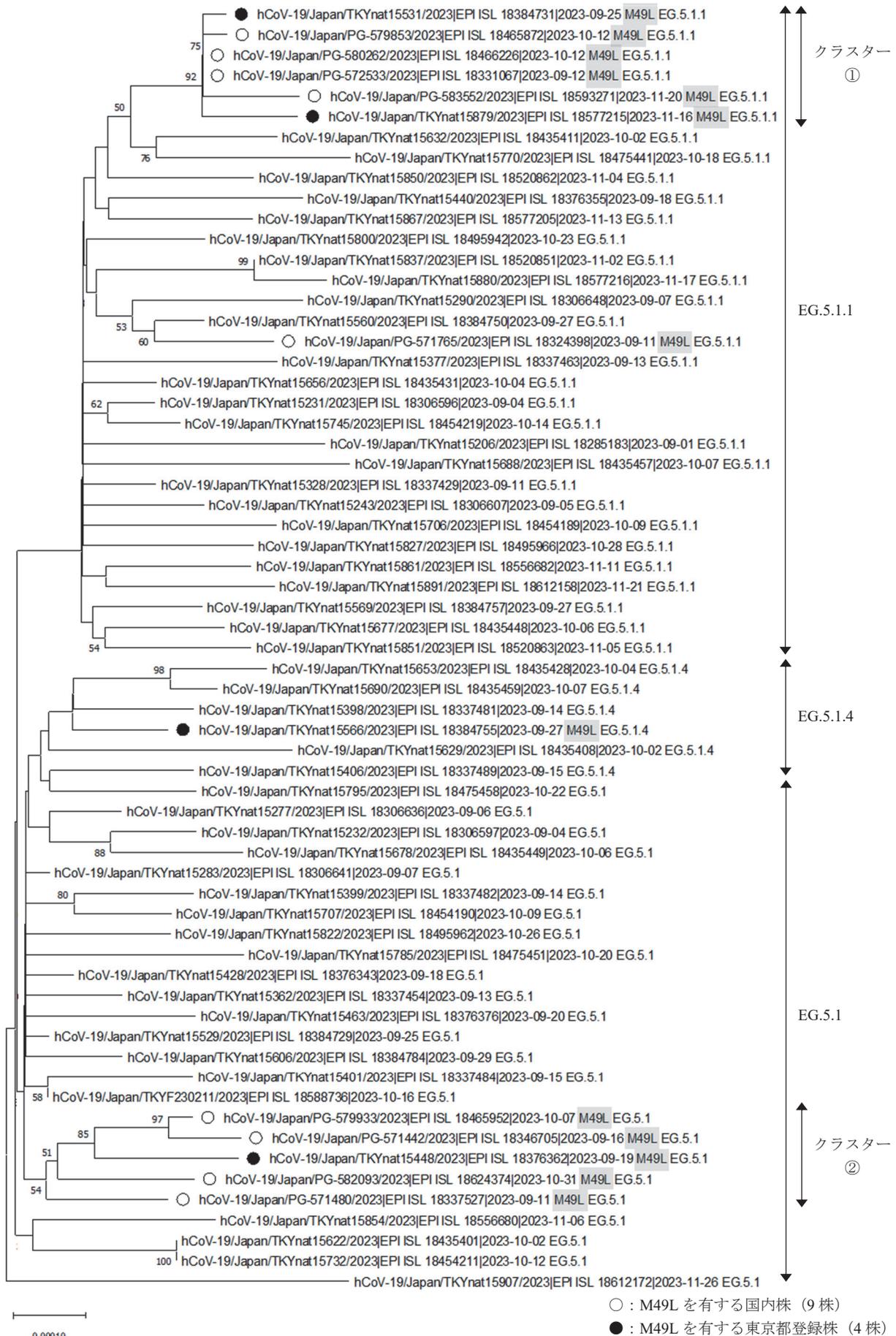


図2. 日本国内で検出されたM49Lを有するEG.5.1系統（オミクロン株）の系統樹解析（2023年9月～11月）
（各ノードにブートストラップ解析を500回試行し、ブートストラップ値50%以上を表記した.）

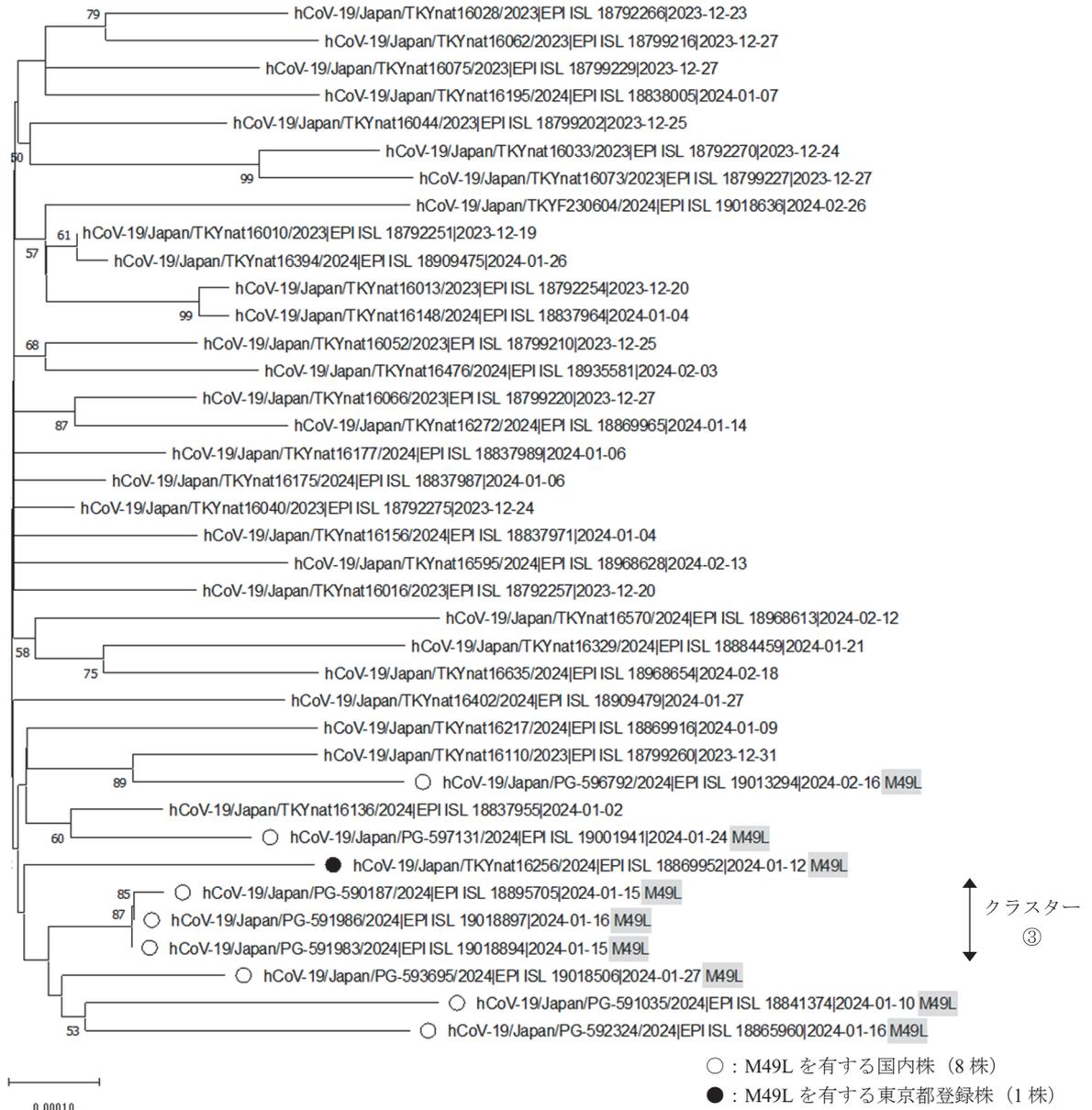


図3. 日本国内で検出されたM49Lを有するHK.3系統（オミクロン株）の系統樹解析（2023年12月～2024年2月）
（各ノードにブートストラップ解析を500回試行し、ブートストラップ値50%以上を表記した。）

XBB.1.16系統（オミクロン株）が1株検出された（表3）。FL.2系統は2023年2月から10月の間に国内で流行したXBB.1.9系統の子孫系統であり、XBB.1.16系統は2023年3月から11月の間に国内で流行した。今回の調査で検索された重複変異株は、その株が検出された時期に流行していたPANGO系統株にみられた。

また、最近の研究では、動物実験において、nsp5領域のE166A変異およびM49Lの2つのアミノ酸変異を有するウイルスは、エンシトレルビルを投与しても、ウイルスの増殖が抑制されないことが報告されている¹²⁾。このように1つのアミノ酸変異では薬効に影響を及ぼさない場合でも、複数のアミノ酸変異を有することで薬剤耐性に寄与する可能性がある。G671Sはレムデシビルの感受性を2.5倍未満低下させることが報告されているが、R285CならびにN198Sは薬剤の感受性に関するデータはなく⁷⁾、今回の調査で検索

された重複変異を有する4株はレムデシビルの薬効に与える影響は少ないと考えられた。

2024年4月からCOVID-19に関する医療は、通常の医療体制に移行し、SARS-CoV-2の抗ウイルス薬の公費負担は終了した¹³⁾。抗ウイルス薬の費用が高額なことやオミクロン株はデルタ株と比較してCOVID-19の症状が軽い等の理由から、実際にSARS-CoV-2治療薬が使用される症例は少ないといわれているが、COVID-19重症患者や免疫抑制状態

表3. 東京都登録株における重複変異株の検出状況

検出年月	株数	領域	アミノ酸変異 (2か所)	PANGO 系統名
2023年4月	3	nsp12	R285C G671S	FL.2
2023年6月	1	nsp12	N198S G671S	XBB.1.16

等の重症化リスクを有する患者には抗ウイルス薬が投与されることもある。薬剤耐性ウイルスの出現は、治療困難や感染拡大の要因となり得るため、引き続き、薬剤耐性変異株の検出状況を注意深く監視していく必要があると考える。

ま と め

2023年4月から2024年3月に検出された東京都登録株では、特定の検出時期およびPANGO系統で、薬剤耐性変異株が多数検出された。特にG671S株は今回調査した東京都登録株全4,553株中3,737株(82.1%)を占め、SARS-CoV-2流行初期から2024年3月において二峰性の検出分布を示した。またM49L株においては、系統樹解析の結果、いくつかのクラスターを形成したが、クラスター形成株間の疫学的関連性は低いと考えられた。

謝 辞

国内株の代表として系統樹解析に使用させていただいたデータ(hCoV-19/Japan/PG-579853/2023, hCoV-19/Japan/PG-580262/2023, hCoV-19/Japan/PG-572533/2023, hCoV-19/Japan/PG-583552/2023, hCoV-19/Japan/PG-571765/2023, hCoV-19/Japan/PG-579933/2023, hCoV-19/Japan/PG-571442/2023, hCoV-19/Japan/PG-582093/2023, hCoV-19/Japan/PG-571480/2023, hCoV-19/Japan/PG-596792/2024, hCoV-19/Japan/PG-597131/2024, hCoV-19/Japan/PG-590187/2024, hCoV-19/Japan/PG-591986/2024, hCoV-19/Japan/PG-591983/2024, hCoV-19/Japan/PG-593695/2024, hCoV-19/Japan/PG-591035/2024, hCoV-19/Japan/PG-592324/2024)を登録されたKuroda, Makoto氏(国立感染症研究所), Uno, Takuya氏(広島市衛生研究所), Ohnishi, Asami氏(札幌市衛生研究所), Kadoguchi, Mayumi氏(熊本市環境総合センター), Mouri, Junko氏(仙台市衛生研究所), Kitakawa, Kadzhiro氏(福島県衛生研究所), Natsui, Kouhei氏(川崎市健康安全研究所), Kon, Miyako氏(新潟県保健環境科学研究所), Yamaguchi, Tomohiro氏(岐阜県保健環境研究所), Minakata, Rina氏(和歌山県環境衛生研究センター), Tanimoto, Yoshihiko氏(神戸市健康科学研究所), Hayashibara, Kenkich氏(鳥取県衛生環境研究所), Ikeda, Syuhei氏(広島県立総合技術研究所保健環境センター), Sato, Go氏(徳島県立保健製薬環境センター)にこの場を借りて深謝いたします。

文 献

- 1) Wang, D., Bo, H., Hu, C., *et al.*: *JAMA*, **323**, 1061–1069, 2020.
- 2) Rambaut, A., Holmes, E., C., O'Toole, Á., *et al.*: *Nat. Microbiol.*, **5**, 1403–1407, 2020.
- 3) World Health Organization : WHO announces simple,

easy-to-say labels for SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern,

<https://www.who.int/news/item/31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern> (2024年9月27日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性はある)

- 4) 日本感染症学会 : COVID-19に対する薬物治療の考え方 第15.1版, https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_230217.pdf (2024年9月27日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 5) 赤澤大輔, 森山彩野, 渡士幸一, 他 : 病原微生物検出情報, **43**, 279–280, 2022.
- 6) Stanford University : Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database, SARS-CoV-2 Resistance Mutations - 3CLpro inhibitors, <https://covdb.stanford.edu/drms/3clpro/> (2024年9月27日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 7) Stanford University : Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database, SARS-CoV-2 Resistance Mutations - RdRP inhibitors, <https://covdb.stanford.edu/drms/rdrp/> (2024年9月27日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 8) 国立感染症研究所 : 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), https://www.niid.go.jp/niid/images/flu/flu2/mutation/20240712_SARS-CoV-2_mutation_5.pdf (2024年9月27日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 9) Kumar, S., Stecher, G., Michael, L., *et al.*: *Mol. Biol. Evol.*, **35**, 1547–1549, 2018.
- 10) Kim, S., Kim, E., Case, M., A., B., *et al.*: *Cell Rep.*, **42**: 113077, 2023. doi:10.1016/j.celrep.2023.113077 (2024年9月27日現在)
- 11) Bouzidi, H., S., Driouich, J., Klitting, R., *et al.*: *Antiviral Res.*, **222**:105814, 2024. doi:10.1016/j.antiviral.2024.105814 (2024年9月27日現在)
- 12) Kiso, M., Yamayoshi, S., Iida, S., *et al.*: *Nat. Commun.*, **14**, 4231, 2023.
- 13) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策本部, 他 : 新型コロナウイルス感染症の令和6年4月以降の医療提供体制及び公費支援等について, <https://www.mhlw.go.jp/content/001219079.pdf> (2024年9月27日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性はある)

Survey of Antiviral-Resistant Mutants of SARS-CoV-2 in Tokyo Using GISAID (April 2023 - March 2024)

Miyu KOIZUMI^a, Mamiyo KAWAKAMI^a, Yurie KITAMURA^a, Hiroyuki ASAKURA^a, Hitoshi ITO^a, Akane NEGISHI^a,
Kenshiro KUROKI^a, Shota YOKOTA^a, Naoya IWASAKI^a, Maya ISOGAI^a, Yukinao HAYASHI^a, Kaori KUZAWA^a,
Sachiko HARADA^a, Ryota KUMAGAI^a, Wakaba OKADA^a, Yu YAOITA^a, Arisa AMANO^a,
Kumiko TAKAHASHI^a, Satoru AKASE^a, Mami NAGASHIMA^a, and Kenji SADAMASU^a
(Reviewed by Hayato EHARA^b)

Antiviral medications are administered to treat severely sick patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and those at risk of severe disease; however, their use may lead to the emergence of mutant viruses that escape the pharmacological effects of the medicines. Furthermore, several amino acid mutations have been reported to have the potential to reduce the efficacy of medicines. Therefore, using the registration data of the Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data, an international genome database, antiviral-resistant mutants of SARS-CoV-2 detected in Tokyo were detected from April 2023 to March 2024 during the detection period. The association between antiviral-resistant mutants of SARS-CoV-2 and PANGO strains was investigated based on the detection time. The results revealed that a large number of antiviral-resistant mutants were detected at specific detection times and in PANGO strains. The most common antiviral-resistant mutants was the G671S mutant in the nsp12 region (3,737 strains), accounting for 82.1% of the total 4,553 strains registered in Tokyo. Eight M49L mutants in the nsp5 region formed clusters within the EG.5.1.1, EG.5.1, and HK.3 strains (all Omicron strains) in the phylogenetic tree analysis; however, the epidemiological relationship between the cluster-forming strains was considered low.

Keywords: SARS-CoV-2, antiviral resistances, antiviral medications, Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data, Nirmatrelvir, Ensitrelvir, Remdesivir

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan