

## 首个口服非共价、非肽性严重急性呼吸综合征冠状病毒2 3CL蛋白酶抑制剂——Ensitrelvir

王欢<sup>1</sup>,王宏亮<sup>1</sup>,谢菲<sup>2\*</sup>

1. 国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022;2. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所 国家应急防控药物工程技术研究中心,北京 100850

**【摘要】**北海道大学和盐野义制药公司基于结构的药物设计策略联合研发了第一个口服非共价、非肽性严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)3CL蛋白酶抑制剂 Ensitrelvir。Ensitrelvir对SARS-CoV-2各变异株均表现出抗病毒活性,并在体内显示出良好的药物代谢动力学特性。2022年4月盐野义制药公司公布 Ensitrelvir临床Ⅱ/Ⅲ期试验中Ⅱb期部分结果,其能够快速清除传染性SARS-CoV-2,在治疗的第4天,病毒滴度阳性的患者比例比安慰剂组减少了约90%;同时试验中未观察到严重不良反应。Ensitrelvir有望摆脱对细胞色素P450酶抑制剂(如利托那韦)的依赖,实现单药治疗新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎),满足正在服用慢性病药物的高风险新冠肺炎患者治疗需求。本文对Ensitrelvir的基本信息、作用机制、临床前研究、临床研究等作一综述。

**【关键词】** Ensitrelvir;3CL蛋白酶抑制剂;严重急性呼吸综合征冠状病毒2;新型冠状病毒肺炎

**【中图分类号】** R978.7

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)08-0017-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.08.004

### First oral non-covalent, non-peptide severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 3CL protease inhibitor: Ensitrelvir

WANG Huan<sup>1</sup>, WANG Hong-liang<sup>1</sup>, XIE Fie<sup>2\*</sup>

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China; 2. Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, National Engineering Research Center for the Emergency Drug, Beijing 100850, China

**【Abstract】** Ensitrelvir is the first oral non-covalent, non-peptide severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 3CL protease inhibitor, that was discovered through joint research by Hokkaido University and Shionogi & Co., Ltd. (Shionogi). Ensitrelvir exhibited antiviral activity against all variants of SARS-CoV-2 and showed promising pharmacokinetic properties in vivo. In April 2022, Shionogi announced the partial results of phase II b in the phase II/III clinical trial of Ensitrelvir, showing that Ensitrelvir could rapidly clear the infectious SARS-CoV-2. On the fourth day of treatment, the proportion of patients with positive viral titers was reduced by approximately 90% in the Ensitrelvir group compared with the placebo group. Meanwhile, no serious adverse reactions were observed in the trial. Ensitrelvir is expected to be independent of cytochrome P450 inhibitors (such as Ritonavir), realize the single-agent treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19), and meet the treatment needs of high-risk COVID-19 patients concomitant with drugs for chronic diseases. This article reviews the basic information, mechanism of action, preclinical research, and clinical progress of Ensitrelvir.

**【Key words】** Ensitrelvir; 3CL protease inhibitor; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; coronavirus disease 2019

由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)疫情已被世界

卫生组织宣布为全球大流行病<sup>[1]</sup>。截至2022年7月1日,全球报告了5.4亿新冠肺炎确诊病例,其中包括600多万例与新冠肺炎相关的死亡病例<sup>[2]</sup>。尽管全球

\*通信作者:谢菲,硕士,高级实验师,研究方向:药物分析。E-mail:xiefei0058@aliyun.com

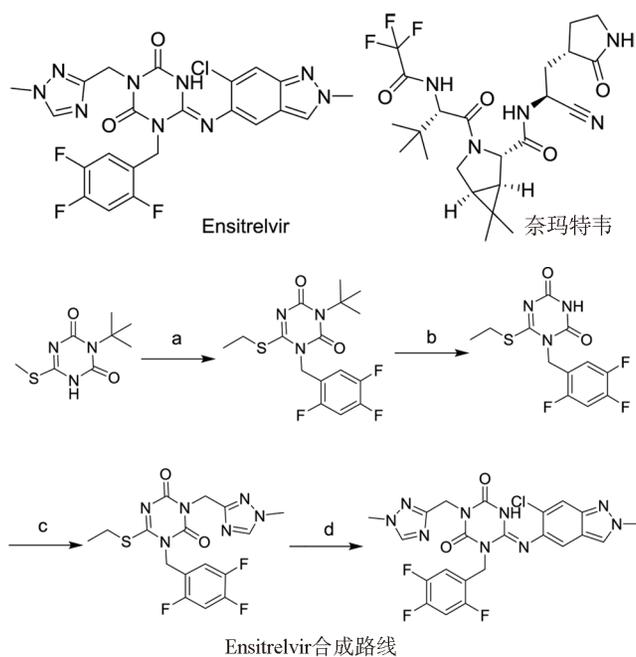
都在接种新冠肺炎疫苗,然而近期的研究表明,对 SARS-CoV-2 的体液免疫应答会随时间大幅下降,接种疫苗后仍有感染风险<sup>[3-4]</sup>。同时,SARS-CoV-2 的突变株具有传播速度快、毒力强和容易免疫逃逸等特点,临床亟需对各种变异株均能保持活性的抗病毒药物。尤其是目前很多高风险新冠肺炎患者患有基础病,需要服用多种慢性病药物,对单药治疗新冠肺炎具有迫切的临床需求。

Ensitrelvir(研发代号:S-217622)是通过虚拟筛选和内部化合物库的生物筛选,并采用基于结构的药物设计策略对命中化合物进行优化而发现的首个口服非共价、非肽性 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶抑制剂。3CL 蛋白酶是抗病毒药物的常用靶标,其 X-单晶衍射显示的蛋白复合结构已被精准解析,已有多种病毒蛋白酶靶标药物的发现经验。3CL 蛋白酶在冠状病毒种当中高度保守,相比于刺突蛋白,非药物诱导突变的自然突变发生可能性低,是目前针对 SARS-CoV-2 小分子药物研发的重要靶点之一。Ensitrelvir 通过抑制 3CL 蛋白酶活性抑制病毒自我复制,其对 SARS-CoV-2 各变异株均表现出抗病毒活性,并在体内进行每日 1 次口服给药时显示出良好的药物代谢动力学特性。2021 年 7 月,Ensitrelvir 在日本国开展了 I 期临床试验。2022 年 2 月,盐野义制药公司公布 II/III 期临床试验中 II a 期结果,Ensitrelvir 治疗第 6 天时,病毒阳性患者比例比安慰剂组降低 100%。2022 年 4 月,II b 期结果公布,在 Ensitrelvir 治疗的第 4 天,病毒滴度阳性的患者比例与安慰剂相比减少了约 90%。2022 年 3 月 16 日,盐野义制药公司宣布 Ensitrelvir 获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,正式启动全球多中心、随机、双盲临床 III 期临床试验。Ensitrelvir 最大优势是有望实现单药治疗新冠肺炎,摆脱对细胞色素 P450 酶抑制剂(如利托那韦)的依赖,Ensitrelvir 如能上市将为新冠患者提供更多的治疗选择。本文对 Ensitrelvir 的基本信息、作用机制、临床前研究、临床研究等作一综述。

## 1 基本信息

Ensitrelvir 是北海道大学和盐野义制药公司联合研发的具有全新骨架非共价小分子 3CL 蛋白酶抑制

剂。其研发思路与辉瑞制药公司的 3CL 蛋白酶抑制剂奈玛特韦(Nirmatrelvir)完全不同,Ensitrelvir 不需要联用利托那韦,可以降低药物相互作用压力。Ensitrelvir 的化学名为(E)-6-[(6-氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基)亚氨基]-3-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-1-(2,4,5-三氟苄基)-1,3,5-三嗪烷-2,4-二酮,分子式为 C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>,相对分子质量为 531.88。Ensitrelvir、奈玛特韦的化学结构式及 Ensitrelvir 合成路线见图 1<sup>[5]</sup>。



注:试剂与条件, a 表示 1-(溴甲基)-2,4,5-三氟苯,碳酸钾,乙腈,80°C,93%;b 表示三氟乙酸,室温,97%;c 表示 3-(氯甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑盐酸盐,碳酸钾,N,N-二甲基甲酰胺,60°C,45%;d 表示 6-氯-2-甲基-2H-吡啶-5-胺,六甲基二硅基氨基锂,四氢呋喃,0°C至室温,25%

图1 Ensitrelvir 和奈玛特韦的化学结构式以及 Ensitrelvir 的合成路线

## 2 作用机制

3CL 蛋白酶又称主要蛋白酶,是一种半胱氨酸蛋白酶,在加工病毒复制所必需的复合蛋白中起关键作用,负责切割病毒 RNA 基因组翻译的多聚蛋白(pp1a 和 pp1ab)的 11 个不同位点,将其转化为功能成熟的蛋白,对其抑制可有效阻止病毒复制<sup>[6]</sup>。因 3CL 蛋白酶和刺突蛋白编码在病毒基因组不同区域,其抗病毒

效果不受 SARS-CoV-2 常见的刺突蛋白突变影响,也不会诱导该突变。因此,3CL蛋白酶已成为小分子治疗新冠肺炎药物的一个有吸引力靶点。近期辉瑞制药公司研发的口服肽类共价抑制剂奈玛特韦与利托那韦联用已获 FDA 的紧急使用授权(emergency use authorization, EUA)。

Ensitrelvir 与 3CL 蛋白酶络合物的 X 射线共晶结构见图 2<sup>[5]</sup>。其中 1-甲基-1H-1,2,4-三唑基团结合于 S1 口袋,与 His163 的侧链 NH 形成氢键,2,4,5-三氟苯基基团占据了疏水 S2 口袋,并与 His41 的侧链堆叠,6-氯-2-甲基-2 胍部分与 Thr26 主链 NH 形成氢键,与 Met49 形成疏水接触。Ensitrelvir 对 SARS-CoV-2 的 3CL 蛋白酶半抑制浓度值(IC<sub>50</sub>)为 13 nmol/L<sup>[5]</sup>。

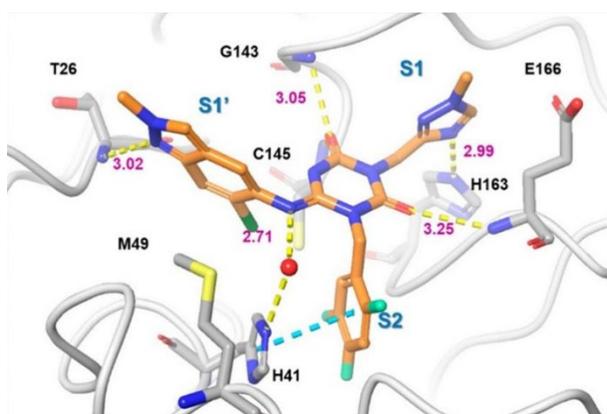


图2 Ensitrelvir 与 3CL 蛋白酶络合物的 X 射线共晶结构

### 3 临床前研究

#### 3.1 体外抗病毒活性

Ensitrelvir 在表达人体细胞中跨膜丝氨酸蛋白酶(TMPRSS2)的猴肾细胞(vero E6)中,对 SARS-CoV-2 的野生型(WT)、阿尔法(alpha)、贝塔(beta)、伽马(gamma)、奥密克戎(omicron)变异株的半最大效应浓度(EC<sub>50</sub>)值分别为 0.37、0.33、0.40、0.50、0.29 μmol/L<sup>[5]</sup>。不仅如此,其对 SARS-CoV、中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)、人冠状病毒 229E(human coronavirus-229E, HCoV-229E)等均有广谱的抑制活性,EC<sub>50</sub>值分别为 0.21、1.40、5.50 μmol/L<sup>[5]</sup>。

#### 3.2 药物代谢动力学

Ensitrelvir 单药代谢速度快于奈玛特韦联用利托

那韦,但半衰期远长于肽类衍生物奈玛特韦,故可实现单药治疗新冠肺炎,且疗效显著<sup>[5]</sup>。Ensitrelvir 经人肝微粒体(肝脏首过效应的主要起效物质)处理 30 min 后留存 96%,大鼠体内半衰期为 2.4 h,猴体内半衰期为 10.0 h,犬体内半衰期为 29.5 h,大鼠、猴、犬口服生物利用度分别为 96.7%、106.0%、64.7%。

#### 3.3 药效学

BALB/c 小鼠鼻内接种 SARS-CoV-2 gamma [1×10<sup>4</sup> 半数组织培养感染剂量(median tissue culture infective dose, TCID<sub>50</sub>)]感染 12 h 后立即口服给予 2、8、16、32 mg/kg Ensitrelvir。病毒感染 24 h 后,Ensitrelvir 显著降低肺组织病毒滴度(2 mg/kg 组比对照组,  $P=0.029$ ; 8、16 和 32 mg/kg 组比对照组,均  $P<0.001$ ),且呈剂量依赖性。Ensitrelvir 治疗组的平均病毒滴度显著低于对照组。在 16 和 32 mg/kg Ensitrelvir 治疗组,肺组织病毒滴度下降超过 3log<sub>10</sub>TCID<sub>50</sub>/mL,几乎达到检测下限<sup>[5]</sup>。另一项试验中,衰老小鼠在 SARS-CoV-2 感染 24 h 后,连续 5 d 口服给予 Ensitrelvir(剂量未公开),给药组小鼠全部存活,但安慰剂组小鼠全部死亡<sup>[7]</sup>。

### 4 临床研究

Ensitrelvir 共有 5 项登记的临床试验,其中在日本登记 3 项<sup>[8]</sup>,美国 ClinicalTrial.gov 登记 2 项<sup>[9]</sup>,在日本开展的 I 期临床试验(jRCT2031210202)已完成,其余临床试验正在进行中,见表 1。

#### 4.1 I 期临床试验

2021 年 7 月 26 日,盐野义制药公司开展 I 期临床试验,共招募 38 名受试者,主要进行 20、70、250、500、1000、2000 mg 单剂量爬坡和 125、250、375 mg 多剂量爬坡(5 d,每日 1 次)的药物代谢动力学和毒性研究<sup>[10]</sup>。试验结果表明,Ensitrelvir 血浆半衰期较长,大于 40 h,且其能够维持相对稳定的血药浓度,人种差异较小,见表 2。主要不良反应为高密度脂蛋白胆固醇(high density liprotein cholesterol, HDL-C)水平降低、头疼、鼻塞等,但这些不良反应在停药后可恢复。

#### 4.2 II a 期临床试验

II a 期临床(jRCT2031210350)是双盲、空白对

表1 已完成及即将开展的Ensitrelvir临床试验

注册号	临床试验阶段	受试者例数	临床研究内容	开始时间	预计完成时间	研究状态
JRCT2031210202	I	187	Ensitrelvir在健康受试者中耐受性、药物代谢动力学的I期临床研究	2021年7月	2022年4月	已完成
JRCT2031210350	II/III	2949	Ensitrelvir在SARS-CoV-2感染患者中的药效学研究	2021年9月	未公布	招募受试者
JRCT2031210595	I	14	Ensitrelvir在健康人群中的药物相互作用研究	2022年2月	未公布	招募受试者
NCT05305547	III	1729	Ensitrelvir在新型冠状病毒肺炎非住院患者中的药效学研究	2022年4月	2023年8月	未招募
NCT05363215	I	64	评估Ensitrelvir在肾功能损伤和健康志愿者中的药物代谢动力学、安全性和耐受性的研究	2022年5月	2022年12月	未招募

注:SARS-CoV-2表示严重急性呼吸综合征冠状病毒2

表2 Ensitrelvir单剂量爬坡给药后体内药物代谢动力学参数

剂量(mg)	受试者数(名)	$C_{max}$ [ $\mu\text{g/mL}$ , (CV%)]	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ [ $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$ , (CV%)]	$t_{1/2}$ [h, (CV%)]
20	6	1.7(15.0)	2.50	91.4(24.3)	42.6(18.6)
70	6	5.2(18.5)	1.50	291.0(15.7)	45.7(11.9)
250	8	15.2(23.6)	2.50	913.7(16.2)	43.1(20.2)
500	6	32.6(19.0)	2.00	1987.0(16.1)	42.2(14.6)
1000	6	63.8(39.1)	2.75	3370.0(35.5)	48.1(11.3)
2000	6	96.9(16.5)	4.00	6346.0(22.2)	43.1(15.6)

注: $C_{max}$ 表示血药峰值浓度;CV%表示变异系数; $T_{max}$ 血药浓度达峰时间; $AUC_{0-\infty}$ 表示从0到无穷大时间的血药浓度-时间曲线下面积; $t_{1/2}$ 表示清除半衰期

照、随机、多中心的临床试验,受试者为年龄区间在12~70岁的无症状、轻度、中度SARS-CoV-2病毒感染者,120 h内SARS-CoV-2病毒反转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测阳性。符合入组标准的受试者有47例,分为Ensitrelvir低剂量组(125 mg/次,  $n=16$ )、高剂量组(250 mg/次,  $n=14$ )以及安慰剂组( $n=17$ )<sup>[11]</sup>。受试者每日1次,连续给药5 d,给药后观察28 d。主要终点第1天(基线)、第2天、第4天和第6天样本中SARS-CoV-2病毒滴度较基线水平的变化。次要终点包括每个时间点的SARS-CoV-2病毒RNA与基线相比的变化;每个时间点SARS-CoV-2病毒滴度呈阳性的参与者比例;各时间点新冠肺炎症状总分较基线值的变化。同时监测受试者服药后的不良反应,以评估给药的安全性。在该临床试验中Ensitrelvir迅速降低病毒载量的效果得到证实,在主要终点方面,给药第2天和第4天时与第1天基线相比,高剂量组病毒滴度变化差值分别为-2.03和-2.81  $\log_{10}$  copies/mL,与安慰剂组相比差值分别为-1.17和-1.27  $\log_{10}$  copies/mL

( $P=0.0212$ 和 $P=0.0083$ );低剂量组变化差值分别为-1.05和-2.42  $\log_{10}$  copies/mL,与安慰剂组相比差值分别为-0.19和-0.88  $\log_{10}$  copies/mL。在次要临床终点方面,给药第4天和第6天时与第1天基线相比,高剂量组病毒滴度的变化差值分别为-2.761和-3.122  $\log_{10}$  copies/mL,与安慰剂组相比差值分别为-1.492和-1.198  $\log_{10}$  copies/mL ( $P=0.0039$ 和 $P=0.0041$ );低剂量组的变化差值分别为-2.677和-3.114  $\log_{10}$  copies/mL,与安慰剂组相比差值分别为-1.408和-1.19  $\log_{10}$  copies/mL ( $P=0.0029$ 和 $P=0.0108$ )。低剂量组和高剂量组SARS-CoV-2病毒滴度转阴的中位时间分别为61.3和62.7 h,与安慰剂组相比分别减少49.8和48.4 h ( $P=0.0159$ 和 $P=0.0205$ )。给药第4天时,与安慰剂组相比,给药组病毒滴度检测阳性的受试者数相对减少60%~80%。给药第6天时,高剂量组病毒滴度检测阳性的受试者数相对减少54%,低剂量组则为100%。在II a期临床试验过程中,未观察到严重不良反应,2个治疗组均只出现轻度不良反应。

### 4.3 II b 期临床试验

II b 期临床试验 (JRCT2031210350) 设计与 II a 期临床试验相同, 共在日本和韩国招募受试者 428 例, 分为低剂量组 (125 mg/次,  $n=142$ )、高剂量组 (250 mg/次,  $n=143$ ) 及安慰剂组 ( $n=143$ )<sup>[12]</sup>。主要临床终点为, SARS-CoV-2 病毒滴度较基线水平的变化。次要终点包括病毒 RNA 较基线水平的变化、SARS-CoV-2 病毒滴度转阴时间和新冠肺炎症状总分较基线值的变化。试验结果表明, 给药第 4 天时, 低剂量组和高剂量组的病毒滴度分别下降 1.49 和 1.49  $\log_{10}$  copies/mL, 与对照组相比差值分别为 -0.41 和 -0.41  $\log_{10}$  copies/mL ( $P<0.001$ )。同时, Ensitrelvir 低剂量组 (1.9%,  $P<0.001$ ) 和高剂量组 (5.4%,  $P<0.001$ ) 与安慰剂组 (50.0%) 相比, 病毒滴度呈阳性的患者比例减少约 90%<sup>[12]</sup>。

在次要终点方面, 低剂量组和高剂量组 SARS-CoV-2 病毒滴度转阴的中位时间分别为 51.3 和 62.1 h, 与安慰剂组相比分别减少 40.6 和 29.8 h ( $P<0.001$ ); 虽然给药组与安慰剂组相比 12 种新冠肺炎症状的总分没有显著差异, 但 Ensitrelvir 的呼吸和发热等 5 种症状的综合评分有所改善 (事后分析)。低剂量和高剂量组的不良反应发生率分别为 34.3% 和 42.9%, 与安慰剂组 (31.2%) 类似。最常见的不良反应为 HDL-C 水平降低、头疼、鼻塞, 一般无需治疗。

### 4.4 III 期临床试验

2022 年 3 月 16 日, 盐野义制药公司宣布其新冠肺炎口服药 Ensitrelvir 获得 FDA 批准, 正式启动 III 期临床试验。该临床试验 (NCT05305547, ACTIV-2d, SCORPIO-HR) 是一项全球多中心、随机、双盲临床试验, 其将在欧洲、南美、北美、亚洲及非洲多个国家招募非住院且至少有 1 项重症风险的患者, 预计共招募 1729 例受试者, 以 2:1 的比例分别接受 Ensitrelvir 或安慰剂治疗。给药方案为在症状出现的 5 d 内开始每日 1 次口服 Ensitrelvir, 以评估该药物的安全性和有效性, 该临床试验为期 48 周<sup>[13]</sup>。

综上所述, Ensitrelvir 是首个口服非共价、非肽性 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶抑制剂的临床候选药物, 从发现到进入临床仅用了短短的 4 个月时间, 其在 II a/b 期临床研究中表现出优良的抗病毒效果。Ensitrelvir 的最大优势在于有望摆脱对 P450 酶抑制剂 (如利托

那韦) 的依赖, 实现单药治疗新冠肺炎, 避免 P450 酶抑制剂与多种药物相互作用导致的用药限制。期待 Ensitrelvir 以及更多的同类药物共同为全球抗击新冠肺炎作出重要贡献。

### 【参考文献】

- [1] WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [EB/OL]. (2020-04-06) [2022-05-25]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- [2] WHO. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [EB/OL]. (2022-03-22) [2022-07-03]. <https://covid19.who.int/data>.
- [3] Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Waning immune humoral response to BNT162b2 COVID-19 vaccine over 6 months [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24): e84.
- [4] Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, et al. COVID-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16): 1474-1484.
- [5] Unoh Y, Uehara S, Nakahara K, et al. Discovery of S-217622, a noncovalent oral SARS-CoV-2 3CL protease inhibitor clinical candidate for treating COVID-19 [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(9): 6499-6512.
- [6] Ullrich S, Nitsche C. The SARS-CoV-2 main protease as drug target [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(17): 127377.
- [7] SHIONOGI. Shionogi R&D day 2021 [EB/OL]. (2021-09-29) [2022-05-24]. [https://www.shionogi.com/content/dam/shionogi/global/investors/ir-library/presentation/2021/e\\_20210929\\_4.pdf](https://www.shionogi.com/content/dam/shionogi/global/investors/ir-library/presentation/2021/e_20210929_4.pdf).
- [8] Japan Registry of Clinical Trials. Studies found for S-217622 [EB/OL]. (2022-05-25) [2022-05-25]. <https://jrct.niph.go.jp/search?page=1>.
- [9] ClinicalTrials.gov. 12 studies found for: S-217622 [EB/OL]. (2022-05-25) [2022-05-25]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=S-217622&cntry=&state=&city=&dist=>.
- [10] Hiroshi Y, Norio O, Yohei D, et al. Results from Ph1 and Ph2a studies of S-217622, a novel 3C-like protease inhibitor as once daily oral treatment for SARS-CoV-2 infection [EB/OL]. (2022-04-23) [2022-05-25]. [https://docs.publicnow.com/viewDoc?hash\\_primary=4FF90D888C4D92F27CF5AFCE071074D56AB9B123](https://docs.publicnow.com/viewDoc?hash_primary=4FF90D888C4D92F27CF5AFCE071074D56AB9B123).
- [11] Hiroshi M, Hiroshi Y, Norio O, et al. A randomized phase 2/3 study of ensitrelvir, a novel oral SARS-CoV-2 3C-like protease inhibitor, in Japanese patients with mild-to-moderate COVID-19 or asymptomatic SARS-CoV-2 infection: results of the phase 2a part [J]. *medRxiv*, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.17.22275027>.
- [12] Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, et al. Efficacy and safety of ensitrelvir in patients with mild-to-moderate COVID-19: the phase 2b part of a randomized, placebo-controlled, phase 2/3 study [J]. *medRxiv*, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1101/2022.06.22.22276792>.
- [13] ClinicalTrials.gov. A study to compare S-217622 with placebo in non-hospitalized high-risk participants with COVID-19 (SCORPIO-HR) [EB/OL]. (2022-03-31) [2022-05-25]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05305547?term=S-217622&draw=2&rank=3>.