目录

2.6.4 药代动力学文字总结 4

2.6.4.1 概要 4

2.6.4.2 分析方法 7

2.6.4.3 吸收 10

2.6.4.4 分布 13

2.6.4.5 代谢 15

2.6.4.6 排泄 17

2.6.4.7 （非临床）药代动力学相互作用 17

2.6.4.8 其他药代动力学试验 19

2.6.4.9 讨论和结论 19

附表

表2.6.4-1 Y57小鼠全血和血浆中DRUG001主要药代参数 12

表2.6.4-2 Beagle犬全血和血浆中DRUG001主要药代参数（Mean±SD，n=6） 13

表2.6.4-3 DRUG001在Y57小鼠、SD大鼠、Beagle犬、食蟹猴和人肝微粒体代谢产物汇总 15

表2.6.4-4 DRUG001在各重组酶体系的剩余百分比、半衰期、固有清除率和相对贡献率 16

表2.6.4-5 Y57小鼠体内DRUG001及其代谢产物汇总 16

表2.6.4-6 Beagle犬体内DRUG001及其代谢产物汇总 17

附图

图2.6.4-1 Y57小鼠体内DRUG001组织分布图（n=6） 14

## 2.6.4 药代动力学文字总结

## 2.6.4.1 概要

通过对DRUG001在Y57小鼠和Beagle犬体内的药代动力学研究，评价其药代动力学特征和口服生物利用度；开展DRUG001在Y57小鼠体内的组织分布和排泄以及DRUG001在Y57小鼠和Beagle犬体内代谢途径研究，考察DRUG001在体内的分布、代谢和排泄规律；对DRUG001肝微粒体代谢稳定性、肝微粒体代谢种属差异、主要代谢途径的酶表型、主要XXX001酶的抑制和诱导作用进行评价，并考察其对主要转运体的作用。通过对DRUG001的ADME 特性全面评价，为DRUG001作为创新药物的进一步临床开发提供数据支持。

### 2.6.4.1.1 吸收

应用Caco-2细胞模型进行DRUG001渗透性评价。结果显示，浓度为2.00、10.0和50.0 μM的DRUG001在A-B方向的平均表观渗透系数分别为0.357×10-6 cm/s、0.451×10-6 cm/s和0.357×10-6 cm/s，均小于1.00×10-6 cm/s，提示DRUG001在Caco-2细胞中表现为低渗透性。

Y57小鼠单次静脉注射1.00 mg/kg和单次灌胃3.00、10.0和30.0 mg/kg DRUG001后，DRUG001全血和血浆的系统暴露量在小鼠体内均无明显性别差异。单次灌胃给药后，全血中DRUG001在3.00、10.0和30.0 mg/kg剂量下的绝对生物利用度分别为55.9%、18.3%和7.2%，在3.00～30.0 mg/kg剂量范围内，随着剂量的增加，全血中DRUG001暴露量低于剂量增加比例增加，有明显的吸收饱和现象；血浆中DRUG001在3.00、10.0和30.0 mg/kg剂量下的绝对生物利用度分别为98.8%、64.1%和50.6%，在3.00～30.0 mg/kg剂量范围内，随着剂量的增加，血浆中DRUG001暴露量低于剂量增加比例增加，有一定的吸收饱和现象。Y57小鼠每天1次，连续7天灌胃给予10.0 mg/kg DRUG001，全血和血浆的系统暴露量在小鼠体内均无明显性别差异，未见药物蓄积。

Beagle犬单次静脉注射5.60 mg/kg和单次灌胃25.0、50.0和100 mg/kg DRUG001后，DRUG001全血和血浆的系统暴露量在犬体内均无明显性别差异。单次灌胃给药后，全血中DRUG001 在25.0、50.0和100 mg/kg剂量下的绝对生物利用度分别为27.8%、15.6%和8.29%，在25.0～100 mg/kg剂量范围内，随着剂量的增加，全血中DRUG001暴露量低于剂量增加比例增加，有明显的吸收饱和现象; 血浆中DRUG001在25.0、50.0和100 mg/kg剂量下的绝对生物利用度分别为31.1%、26.0%和14.2 %，在25.0～100 mg/kg剂量范围内，随着剂量的增加，血浆中DRUG001暴露量低于剂量增加比例增加，有一定的吸收饱和现象。Beagle犬每天1次，连续7天灌胃给予50.0 mg/kg DRUG001，全血和血浆的系统暴露量在Beagle犬体内均无明显性别差异，未见药物蓄积。

### 2.6.4.1.2 分布

血浆蛋白结合率：采用超滤法考察，0.300、3.00和30.0 μM的DRUG001与Y57小鼠血浆蛋白结合率分别是97.0%、96.8%、96.5%，与SD大鼠血浆蛋白结合率分别是98.4%、98.1%、98.4%，与Beagle犬血浆蛋白结合率分别是95.8%、95.1%、95.2%，与食蟹猴血浆蛋白结合率分别是95.9%、94.4%、94.4%，与人血浆蛋白结合率分别是97.8%、97.9%、98.1%。DRUG001在不同种属血浆蛋白结合率均在90%以上，无浓度依赖性。

全血血浆分配系数：0.300、3.00和30.0 μM的DRUG001在Y57小鼠的Kb/p分别是35.7、36.2、16.5，在SD大鼠的Kb/p分别是63.4、65.8、41.5，在Beagle犬的Kb/p分别是68.9、78.5、52.1，在人的Kb/p分别是91.0、96.2、60.4，提示DRUG001在各种属血液较多分布在血细胞中，且有一定的浓度依赖性。

DRUG001在Y57小鼠体内的组织分布：Y57小鼠单次灌胃10 mg/kg DRUG001后，DRUG001可较快向机体各组织分布，药物在各组织中于0.25~8 h达峰，此后浓度逐渐下降。给药后24 h，全血、血浆及各组织中药物浓度均降至Cmax的20%以下。给药后DRUG001主要分布于全血（AUC0-t为299 h\*μg/mL，全血或组织AUC0-t/血浆AUC0-t为10.5）、胃（AUC0-t为286 h\*μg/mL，10.0）和小肠（AUC0-t为181 h\*μg/mL，6.33）中，其次是肾脏（2.68）、脾脏（1.96）、肺（1.43）、肝脏（1.29），在淋巴结（0.608）、心脏（0.524）、子宫（0.510）、卵巢（0.413）、肌肉（0.168）、脂肪（0.105）、睾丸（0.0997）、脑（0.0360）、骨髓（0.0159）中分布较少。

### 2.6.4.1.3 代谢

DRUG001在不同种属肝微粒体中的代谢稳定性：1.00 µM DRUG001分别与Y57小鼠、SD大鼠、Beagle犬、食蟹猴和人肝微粒体孵育60 min后的底物剩余率分别是88.7%、52.9%、100.7%、82.2%和91.4%。在SD大鼠肝微粒体中半衰期t1/2为63.2 min，肝固有清除速率CLint(h)为39.5 mL/min/ kg，预测肝清除率CLh为23.0 mL/min/kg；在Y57小鼠、Beagle犬、食蟹猴和人肝微粒体中剩余百分含量剩余率均>80.0%，t1/2均>186 min，CLint(h)分别˂29.5 mL/min/kg、˂10.7 mL/min/kg、˂10.1 mL/min/kg和˂6.71 mL/min/kg，预测CLh分别˂22.2 mL/min/kg、˂7.96 mL/min/kg、˂8.17 mL/min/kg和˂5.07mL/min/kg，提示DRUG001在SD大鼠肝微粒体孵育体系中为中等清除，在Y57小鼠、Beagle犬、食蟹猴和人肝微粒体孵育体系中为低清除。

DRUG001在不同种属肝微粒体中的代谢产物：20.0 μM DRUG001与Y57小鼠、SD大鼠、Beagle犬、食蟹猴和人肝微粒共孵育120 min，在各种属中共检测到8个代谢产物，以原形药物为主，其中人肝微粒体中原型药物占比最高为75.9%。DRUG001在体外主要代谢途径为脱甲基，脱羰基，水解、脱羧等。

人CYP酶代谢表型鉴定：重组酶实验结果显示，1.00 μM DRUG001在重组酶CYP2C19中孵育60 min后的剩余百分比为56.8%，其余重组酶（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6和CYP3A4）剩余百分比均大于95.0%，综合人肝微粒体代谢稳定性与人源重组XXX001同工酶孵育体系结果，DRUG001的主要代谢途径可能不是XXX001酶，但其经由XXX001酶代谢的主要酶为CYP2C19。

DRUG001在Y57小鼠体内代谢研究：在Y57小鼠单次灌胃DRUG001 10.0 mg/kg后的血浆、尿液、粪便中，基于质谱色谱峰面积，共检测到6个代谢产物，主要以原形存在，M5为主要代谢产物，其它代谢产物均低于10.0%。DRUG001在Y57小鼠体内主要代谢途径为水解、脱羧。

DRUG001在Beagle犬体内代谢研究: Beagle犬血浆样本中主要以原形存在，共检测到5个代谢产物，M3和M5为主要代谢产物，其它代谢产物均低于2.00%。DRUG001在Beagle犬体内主要代谢途径为脱甲基和水解、脱羧。

### 排泄

Y57小鼠单次灌胃10.0 mg/kg DRUG001后，尿液、粪便中累积排泄量与累积排泄比例分数未见明显性别差异。尿液、粪便中DRUG001的累积排泄比例分数分别为15.0±4.01%、33.9±3.62%，尿液和粪便中总体DRUG001的累积排泄比例分数为48.9±5.50%。结果表明，经灌胃给药后DRUG001在Y57小鼠体内的主要排泄途径是经粪便排出体外，其次是通过尿液排泄。

### （非临床）药物相互作用

对XXX001酶的抑制和时间依赖性抑制作用：DRUG001在0.1~100 μM浓度范围内，对CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6无明显抑制作用；对CYP2B6（IC50=77.1 μM）、CYP2C19（IC50=58.4 μM）存在可忽略的抑制作用；对CYP3A4（咪达唑仑为底物，IC50=18.3 μM；睾酮为底物，IC50=31.5 μM）存在较弱的抑制作用；对CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4无时间依赖性抑制。

对XXX001酶的诱导作用：DRUG001在浓度为0.100、1.00和10.0 μM时，酶活数据显示，对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4酶活诱导倍数均低于阳性对照组增加倍数的40%；mRNA表达数据显示，对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4 mRNA表达诱导倍数均低于2，且低于阳性对照组（PC）增加倍数的20%。提示DRUG001在0.100~10.0 μM浓度下，对人原代肝细胞的CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4的酶活性和mRNA表达水平均无诱导作用。

关键转运体抑制作用：在0.100~100 μM浓度范围内，DRUG001对OATP1B1、OATP1B3、OAT1和OAT3的摄取活性有不同程度的抑制作用，对OCT2、P-gp和BCRP无抑制作用。

关键转运体底物作用：DRUG001在浓度为10.0、20.0和50.0 μM时，结果提示DRUG001是转运体OAT3的底物，不是OATP1B1、OATP1B3、OAT1和OCT2；在浓度为2.00、10.0和50.0 μM时，结果提示DRUG001是转运体P-gp的底物，不是BCRP的底物。

## 2.6.4.2 分析方法

### 2.6.4.2.1应用HPLC-UV法测定给药制剂中DRUG001浓度的方法学验证

使用HPLC-UV分析方法测定PK体内试验给药制剂中DRUG001浓度。该分析方法中DRUG001的线性范围为2.00~100 μg/mL。对该分析方法的系统适用性、专属性、线性和范围、质控确认、灵敏度、给药制剂回收率及均一性、工作溶液短期稳定性、工作溶液长期稳定性、给药制剂稳定性等方面进行方法验证，结果均符合接受标准，该方法可用于给药制剂分析。（参见药代动力学资料4.2.2.1.1，试验编号ZQZY-202402D002）

体内毒理学试验使用2%DMSO+10%Solutol HS 15+88%{SBE-β-CD（20% in water）}配DRUG001给药制剂，验证结果显示，浓度为0.2~100 mg/mL的供试品给药制剂室温保存44 h稳定，2~8℃放置64 h转室温4 h稳定，经验证，DRUG001的HPLC-UV分析方法可用于给药制剂的分析。（参见药代动力学资料4.2.2.1.2，试验编号M2401301）

体外毒理试验用给药制剂（0.5~50 mg/mL）室温保存71 h内稳定。处理后的体外毒理试验用给药制剂样品室温保存23 h内稳定，经验证，DRUG001的HPLC-UV分析方法可用于体外毒理试验用给药制剂的分析。（参见药代动力学资料4.2.2.1.3，试验编号M2401304）

hERG试验用给药制剂（1~70 μg/mL，即2.2~154 μmol/L）在2~8℃条件下65 h转室温6 h后稳定。处理后的hERG试验用给药制剂样品室温保存17 h内稳定，经验证，DRUG001的HPLC-UV分析方法可用于hERG试验用给药制剂的分析。（参见药代动力学资料4.2.2.1.4，试验编号M2401305）

### 2.6.4.2.2应用HPLC-MS/MS测定Y57小鼠血浆中DRUG001浓度的方法学验证

采用蛋白沉淀HPLC-MS/MS分析方法测定Y57小鼠血浆中DRUG001浓度。方法的线性范围为5.00~5000 ng/mL。对该分析方法的称量准确度、纯溶液的短期和长期稳定性、系统适用性评价、选择性、基质效应、回收率、残留、标准曲线、批内和批间准确度和精密度、定量下限和灵敏度、稀释可靠性、基质中分析物的短期、长期和冻融循环稳定性、样品采集稳定性、重新进样重现性、处理过的样品在自动进样器温度下的稳定性、溶血效应、分析批最大容量、耐用性等方面进行方法验证，结果均符合接受标准，该方法可用于DRUG001在Y57小鼠血浆中的浓度测定。（参见药代动力学资料4.2.2.1.5，试验编号ZQZY-202402D004）

### 2.6.4.2.3应用HPLC-MS/MS测定Y57小鼠全血中DRUG001浓度的方法学验证

采用蛋白沉淀HPLC-MS/MS分析方法测定Y57小鼠全血中DRUG001浓度。方法的线性范围为30.0~30000 ng/mL。对该分析方法的称量准确度、纯溶液的短期和长期稳定性、系统适用性评价、选择性、基质效应、回收率、残留、标准曲线、批内和批间准确度和精密度、定量下限和灵敏度、稀释可靠性、基质中分析物的短期、长期和冻融循环稳定性、重新进样重现性、处理过的样品在自动进样器温度下的稳定性、分析批最大容量、耐用性等方面进行方法验证，结果均符合接受标准，该方法可用于DRUG001在Y57小鼠全血中的浓度测定。（参见药代动力学资料4.2.2.1.6，试验编号ZQZY-202402D003）

### 2.6.4.2.4应用HPLC-MS/MS测定Beagle犬血浆中DRUG001浓度的方法学验证

采用蛋白沉淀HPLC-MS/MS分析方法测定Beagle犬血浆中DRUG001浓度。方法的线性范围为5.00~5000 ng/mL。对该分析方法的称量准确度、纯溶液的短期和长期稳定性、系统适用性评价、选择性、基质效应、溶血效应、回收率、残留、标准曲线、批内和批间准确度和精密度、定量下限和灵敏度、稀释可靠性、基质中分析物的短期、长期和冻融循环稳定性、样品采集稳定性、重新进样重现性、处理过的样品在自动进样器温度下的稳定性、分析批最大容量、耐用性等方面进行方法验证，结果均符合接受标准，该方法可用于DRUG001在Beagle犬血浆中的浓度测定。（参见药代动力学资料4.2.2.1.7，试验编号ZQZY-202402D006）

### 2.6.4.2.5应用HPLC-MS/MS测定Beagle犬全血中DRUG001浓度的方法学验证

采用蛋白沉淀HPLC-MS/MS分析方法测定Beagle犬全血中DRUG001浓度。方法的线性范围为30.0~30000 ng/mL。对该分析方法的称量准确度、纯溶液的短期和长期稳定性、系统适用性评价、选择性、基质效应、回收率、残留、标准曲线、批内和批间准确度和精密度、定量下限和灵敏度、稀释可靠性、基质中分析物的短期、长期和冻融循环稳定性、重新进样重现性、处理过的样品在自动进样器温度下的稳定性、分析批最大容量、耐用性等方面进行方法验证，结果均符合接受标准，该方法可用于DRUG001在Beagle犬全血中的浓度测定。（参见药代动力学资料4.2.2.1.8，试验编号ZQZY-202402D005）

### 2.6.4.2.6 LC-MS/MS法测定Y57BL/6J小鼠血浆中DRUG001浓度的方法学验证（TK）

采用蛋白沉淀LC-MS/MS分析方法测定Y57BL/6J小鼠血浆中DRUG001浓度。方法的线性范围为10 ~ 5000 ng/mL。对该分析方法的储备液比对、选择性、特异性、线性、批内和批间准确度和精密度、稀释可靠性、基质效应、溶血基质的基质效应、回收率、血浆样品短期、冻融、长期稳定性、处理后样品稳定性、重进样重现性、全血样品稳定性、分析物与内标纯溶液的短期和长期稳定性、分析批最大样品数等方面进行方法验证，结果均符合接受标准，该方法可用于DRUG001在Y57BL/6J小鼠血浆中的浓度测定。（参见药代动力学资料4.2.2.1.9，试验编号M2401302）

### 2.6.4.2.7 LC-MS/MS法测定Y57BL/6J小鼠全血中DRUG001浓度的方法学验证（TK）

采用蛋白沉淀LC-MS/MS分析方法测定Y57BL/6J小鼠全血中DRUG001浓度。方法的线性范围为40 ~ 20000 ng/mL。对该分析方法的储备液比对、选择性、特异性、残留、线性、批内和批间准确度和精密度、稀释可靠性、基质效应、回收率、基质样品短期、冻融、长期稳定性、处理后样品稳定性、重进样重现性、分析物与内标纯溶液的短期和长期稳定性、分析批最大样品数等方面进行方法验证，结果均符合接受标准，该方法可用于DRUG001在Y57BL/6J小鼠全血中的浓度测定。（参见药代动力学资料4.2.2.1.10，试验编号M2401307）

### 2.6.4.2.8 LC-MS/MS法测定Beagle犬血浆中DRUG001浓度的方法学验证（TK）

采用蛋白沉淀LC-MS/MS分析方法测定Beagle犬血浆中DRUG001浓度。方法的线性范围为3~1500 ng/mL。对该分析方法的储备液比对、选择性、特异性、线性、批内和批间准确度和精密度、稀释可靠性、基质效应、溶血基质的基质效应、回收率、血浆样品短期、冻融、长期稳定性、处理后样品稳定性、重进样重现性、全血样品稳定性、分析物与内标纯溶液的短期和长期稳定性、分析批最大样品数等方面进行方法验证，结果均符合接受标准，该方法可用于DRUG001在Beagle犬血浆中的浓度测定。（参见药代动力学资料4.2.2.1.11，试验编号M2401303）

### 2.6.4.2.9 LC-MS/MS法测定Beagle犬全血中DRUG001浓度的方法学验证（TK）

采用蛋白沉淀LC-MS/MS分析方法测定Beagle犬全血中DRUG001浓度。方法的线性范围为40 ~ 20000 ng/mL。对该分析方法的储备液比对、选择性、特异性、残留、线性、批内和批间准确度和精密度、稀释可靠性、基质效应、回收率、全血样品短期、冻融、长期稳定性、处理后样品稳定性、重进样重现性、分析物与内标纯溶液的短期和长期稳定性、分析批最大样品数等方面进行方法验证，结果均符合接受标准，该方法可用于DRUG001在Beagle犬全血中的浓度测定。（参见药代动力学资料4.2.2.1.12，试验编号M2401309）

### 2.6.4.2.10 应用HPLC-MS/MS测定Y57小鼠组织中DRUG001浓度的分析方法验证

采用蛋白沉淀HPLC-MS/MS分析方法测定Y57小鼠组织中DRUG001浓度。方法的线性范围为5.00~5000 ng/mL。以Y57小鼠混合组织（脑、肝、小肠）为空白基质，对该分析方法的称量准确度、系统适应性、选择性、残留、标准曲线、批内准确度和精密度、稀释可靠性、基质中分析物的短期稳定性、耐用性等方面进行方法验证，结果均符合接受标准，该方法可用于DRUG001在Y57小鼠组织中的浓度测定。（参见药代动力学资料4.2.2.3.3，试验编号ZQZY-202402D010）

### 2.6.4.2.11 应用HPLC-MS/MS测定Y57小鼠尿液、粪便中DRUG001浓度的分析方法验证

采用蛋白沉淀HPLC-MS/MS分析方法测定Y57小鼠尿液、粪便中DRUG001浓度。方法的线性范围为5.00~5000 ng/mL。对该分析方法的称量准确度、系统适应性、选择性、残留、标准曲线、批内准确度和精密度、稀释可靠性、基质中分析物的短期稳定性等方面进行方法验证，结果均符合接受标准，该方法可用于DRUG001在Y57小鼠尿液、粪便中的浓度测定。（参见药代动力学资料4.2.2.5.1，试验编号ZQZY-202402D009）

## 2.6.4.3 吸收

本部分开展体外Caco-2细胞模型渗透性评价，以及 DRUG001单次及多次给药在Y57小鼠和Beagle犬体内吸收试验。

2.6.4.3.1 Caco-2细胞渗透性试验

应用Caco-2细胞模型进行DRUG001渗透性评价。结果显示，浓度为2.00、10.0和50.0 μM的DRUG001在A-B方向的平均表观渗透系数分别为0.357×10-6 cm/s、0.451×10-6 cm/s和0.357×10-6 cm/s；在B-A方向的平均表观渗透系数分别为22.7×10-6 cm/s、21.5×10-6 cm/s和19.8×10-6 cm/s；外排比（ER）分别为63.5、47.7和55.6；DRUG001在A-B方向的平均表观渗透系数均小于1.00×10-6 cm/s，提示DRUG001在Caco-2细胞中表现为低渗透性。（参见药代动力学资料4.2.2.6.5，试验编号ZQZY-202402D019）

2.6.4.3.2 DRUG001在Y57小鼠体内的药代动力学研究

对Y57小鼠单次和多次给予DRUG001的药代动力学进行研究。

单次给药：检疫合格的48只Y57小鼠，雌雄各半，每组12只，分为4组，分别为单次静脉注射组（1.00 mg/kg），单次灌胃低（3.00 mg/kg）、中（10.0 mg/kg）、高（30.0 mg/kg）剂量组，双梯队采集药前和药后48h内不同时间点血样。多次给药：检疫合格的16只Y57小鼠，雌雄各半，每天1次，连续7天灌胃给予10.0 mg/kg DRUG001，双梯队采集每次药前和末次药后48h内不同时间点血样。使用经验证的HPLC-MS/MS法对血浆和全血中DRUG001浓度进行检测（参见药代动力学资料4.2.2.1.5、4.2.2.1.6，试验编号ZQZY-202402D004、ZQZY-202402D003），采用WinNonlin 8.3软件进行药代动力学参数计算。

Y57小鼠单次静脉注射1.00 mg/kg和单次灌胃3.00、10.0和30.0 mg/kg DRUG001后，DRUG001全血和血浆的系统暴露量在小鼠体内均无明显性别差异。单次灌胃给药后，全血中DRUG001的达峰时间（Tmax）介于0.50～1.00 h，3.00、10.0和30.0 mg/kg剂量下的绝对生物利用度分别为55.9%、18.3%和7.2%，在3.00～30.0 mg/kg剂量范围内，随着剂量的增加，全血中DRUG001暴露量低于剂量增加比例增加，有明显的吸收饱和现象；血浆中DRUG001的Tmax介于1.00～2.00 h，3.00、10.0和30.0 mg/kg剂量下的绝对生物利用度分别为98.8%、64.1%和50.6%，在3.00～30.0 mg/kg剂量范围内，随着剂量的增加，血浆中DRUG001暴露量低于剂量增加比例增加，有一定的吸收饱和现象。

Y57小鼠每天1次，连续7天灌胃给予10.0 mg/kg DRUG001，末次药后全血中DRUG001的稳态达峰时间Tmax,ss介于1.00～2.00 h，血浆Tmax,ss为1.00 h。全血和血浆的系统暴露量在小鼠体内均无明显性别差异，蓄积因子（R）分别为0.829和0.618，未见药物蓄积。结果详见表2.6.4-1。（参见药代动力学资料4.2.2.2.1，试验编号ZQZY-202402D007）

表2.6.4-1 Y57小鼠全血和血浆中DRUG001主要药代参数

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基质 | Dose(mg/kg) | t1/2 (h) | Tmaxa  (h) | Cmaxb  (μg/mL) | AUC0-t (h\*μg/mL) | AUC0-∞ (h\*μg/mL) | CL (L/h/kg) | Vss (L/kg) |
| 全血 | 单次IV-1.00 | 7.01 | NA | NA | 115 | 116 | 0.00908 | 0.0905 |
| 单次PO-3.00 | 6.80 | 1.00 | 14.7 | 193 | 195 | NA | |
| 单次PO-10.0 | 7.21 | 1.00 | 16.5 | 210 | 212 |
| 单次PO-30.0 | 8.08 | 0.750 | 20.0 | 250 | 255 |
| 多次PO-10.0\_D7 | 7.64 | 1.50 | 15.3 | 174 | 177 |
| 血浆 | 单次IV-1.00 | 4.60 | NA | NA | 3.51 | 3.61 | 0.282 | 1.85 |
| 单次PO-3.00 | 4.58 | 1.50 | 1.58 | 10.4 | 10.6 | NA | |
| 单次PO-10.0 | 3.86 | 1.50 | 3.93 | 22.5 | 22.8 |
| 单次PO-30.0 | 4.63 | 1.00 | 12.8 | 53.3 | 53.4 |
| 多次PO-10.0\_D7 | 5.43 | 1.00 | 3.34 | 13.9 | 14.0 |

注：NA,不适用；a：多次给药组中为稳态达峰时间；b：多次给药组中为稳态最大血药浓度；Tmax表述为中位数（最小值，最大值）

2.6.4.3.3 DRUG001在Beagle犬体内的药代动力学研究

对Beagle犬单次和多次给予DRUG001的药代动力学进行研究。

单次给药：检疫合格的24只Beagle犬，雌雄各半，每组6只，分为4组，分别为单次静脉注射组（5.60 mg/kg），单次灌胃低（25.0 mg/kg）、中（50.0 mg/kg）、高（100 mg/kg）剂量组，静脉组采集药前和药后48 h内不同时间点血样，灌胃组采集药前和药后168 h内不同时间点血样。多次给药：检疫合格的6只Beagle犬，雌雄各半，每天1次，连续7天灌胃给予50.0 mg/kg DRUG001，采集每次药前和末次药后168 h内不同时间点血样。使用经验证的HPLC-MS/MS法对血浆和全血中DRUG001浓度进行检测（参见药代动力学资料4.2.2.1.7、4.2.2.1.8，试验编号ZQZY-202402D006、ZQZY-202402D005），采用WinNonlin 8.3软件进行药代动力学参数计算。

Beagle犬单次静脉注射5.60 mg/kg和单次灌胃25.0、50.0和100 mg/kg DRUG001后，DRUG001全血和血浆的系统暴露量在犬体内均无明显性别差异。单次灌胃给药后，全血中DRUG001 的Tmax介于1.00～24.0 h，25.0、50.0和100 mg/kg剂量下的绝对生物利用度分别为27.8%、15.6%和8.29%，在25.0～100 mg/kg剂量范围内，随着剂量的增加，全血中DRUG001暴露量低于剂量增加比例增加，有明显的吸收饱和现象; 血浆中DRUG001的Tmax介于2.00～6.00 h，25.0、50.0和100 mg/kg剂量下的绝对生物利用度分别为31.1%、26.0%和14.2 %，在25.0～100 mg/kg剂量范围内，随着剂量的增加，血浆中DRUG001暴露量低于剂量增加比例增加，有一定的吸收饱和现象。

Beagle犬每天1次，连续7天灌胃给予50.0 mg/kg DRUG001，末次药后全血中DRUG001的稳态达峰时间Tmax,ss介于2.00～8.00 h，血浆稳态Tmax,ss为2.00 h。全血和血浆的系统暴露量在Beagle犬体内均无明显性别差异，蓄积因子（R）分别为1.15和0.854，未见药物蓄积。

结果详见表2.6.4-2。（参见药代动力学资料4.2.2.2.2，试验编号ZQZY-202402D008）

表2.6.4-2 Beagle犬全血和血浆中DRUG001主要药代参数（Mean±SD，n=6）

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基质 | Dose(mg/kg) | t1/2 (h) | Tmaxa (h) | Cmaxb (μg/mL) | AUC0-48h (h\*μg/mL) | AUC0-t (h\*μg/mL) | AUC0-∞ (h\*μg/mL) | CL (L/h/kg) | Vss (L/kg) |
| 全血 | 单次IV-5.60 | 31.2 ±5.08 | NA | NA | NA | 394±42.7 | 599±104 | 0.00961±0.00182 | 0.422 ± 0.0327 |
| 单次PO-25.0 | 48.9±6.56 | 2.00 (1.00, 4.00) | 20.3±5.97 | 489±115 | 885±235 | 972±266 | NA | |
| 单次PO-50.0 | 47.4±12.5 | 2.00 (2.00, 24.0) | 17.1±3.39 | 548±106 | 1033±223 | 1140± 264 |
| 单次PO-100 | 63.3±10.8 | 3.00 (2.00, 6.00) | 18.4±1.85 | 583±65.0 | 1114±131 | 1315±204 |
| 多次PO-50.0\_D7 | 63.1±20.3 | 2.00(2.00, 8.00) | 20.7±2.77 | NA | 1160±239 | 1357±325 |
| 血浆 | 单次IV-5.60 | 15.7±2.56 | NA | NA | NA | 6.88±1.10 | 7.20±1.08 | 0.792±0.111 | 18.1 ±5.09 |
| 单次PO-25.0 | 14.3±5.13 | 3.00 (2.00, 6.00) | 1.30±0.642 | 9.57±2.67 | 9.83±2.79 | 10.0±2.81 | NA | |
| 单次PO-50.0 | 29.2± 9.57 | 4.00 (4.00, 4.00) | 1.35±0.375 | 16.0±4.93 | 16.9 ±4.91 | 17.2±4.83 |
| 单次PO-100 | 23.4± 9.14 | 4.00 (2.00, 4.00) | 1.77±0.481 | 17.5±4.45 | 18.3±4.65 | 18.5±4.70 |
| 多次PO-50.0\_D7 | 25.4±19.7 | 2.00(2.00, 2.00) | 1.60±0.744 | NA | 14.1±3.06 | 14.4±3.07 |

注：NA,不适用；a：多次给药组中为稳态达峰时间；b：多次给药组中为稳态最大血药浓度；Tmax表述为中位数（最小值，最大值）

## 2.6.4.4 分布

开展了DRUG001体外血浆蛋白结合率试验、全血血浆分配比试验及其在Y57小鼠体内组织分布试验。

2.6.4.4.1 DRUG001不同种属血浆蛋白结合研究

采用超滤法考察DRUG001在Y57小鼠、SD大鼠、Beagle犬、食蟹猴和人血浆中的蛋白结合率。0.300、3.00和30.0 μM的DRUG001与Y57小鼠血浆蛋白结合率分别是97.0%、96.8%、96.5%，与SD大鼠血浆蛋白结合率分别是98.4%、98.1%、98.4%，与Beagle犬血浆蛋白结合率分别是95.8%、95.1%、95.2%，与食蟹猴血浆蛋白结合率分别是95.9%、94.4%、94.4%，与人血浆蛋白结合率分别是97.8%、97.9%、98.1%。DRUG001在不同种属血浆蛋白结合率均在90%以上，无浓度依赖性。（参见药代动力学资料4.2.2.3.1，试验编号ZQZY-202402D011）

2.6.4.4.2 DRUG001不同种属的全血血浆分配系数研究

考察DRUG001在Y57小鼠、SD大鼠、Beagle犬和人种属的全血血浆分配系数（Kb/p）。0.300、3.00和30.0 μM的DRUG001在Y57小鼠的Kb/p分别是35.7、36.2、16.5，在SD大鼠的Kb/p分别是63.4、65.8、41.5，在Beagle犬的Kb/p分别是68.9、78.5、52.1，在人的Kb/p分别是91.0、96.2、60.4，提示DRUG001在各种属血液较多分布在血细胞中，且有一定的浓度依赖性。（参见药代动力学资料4.2.2.3.2，试验编号ZQZY-202402D012）

2.6.4.4.3 DRUG001在Y57小鼠体内的组织分布研究

对Y57小鼠单次灌胃10 mg/kg DRUG001的组织分布进行研究，采集药后0.25、1、4、8、24 h血样和组织样本，使用经验证的HPLC-MS/MS法对血浆、全血和组织中DRUG001进行检测（参见药代动力学资料4.2.2.1.5、4.2.2.1.6，试验编号ZQZY-202402D004、ZQZY-202402D003），采用WinNonlin 8.3软件进行药代动力学参数计算，考察DRUG001在Y57小鼠体内组织分布特征。

Y57小鼠单次灌胃10 mg/kg DRUG001后，DRUG001可较快向机体各组织分布，药物在小肠组织中于药后15 min达峰浓度，在胃、淋巴结、心脏、肌肉、脑组织中于药后1 h达峰浓度，在血浆、全血、肾、肝、脾、子宫、卵巢、脂肪、骨髓、睾丸组织中于药后4 h达峰浓度，在肺组织中于药后8 h达峰浓度，此后浓度逐渐下降。给药后24 h，全血、血浆及各组织中药物浓度均降至Cmax的20%以下。给药后DRUG001主要分布于全血（AUC0-t为299 h\*μg/mL，全血或组织AUC0-t/血浆AUC0-t为10.5）、胃（AUC0-t为286 h\*μg/mL，10.0）和小肠（AUC0-t为181 h\*μg/mL，6.33）中，其次是肾脏（2.68）、脾脏（1.96）、肺（1.43）、肝脏（1.29），在淋巴结（0.608）、心脏（0.524）、子宫（0.510）、卵巢（0.413）、肌肉（0.168）、脂肪（0.105）、睾丸（0.0997）、脑（0.0360）、骨髓（0.0159）中分布较少。结果详见图2.6.4-1。（参见药代动力学资料4.2.2.3.3，试验编号ZQZY-202402D010）

图2.6.4-1 Y57小鼠体内DRUG001组织分布图（n=6）

## 2.6.4.5 代谢

本部分考察了DRUG001在不同种属肝微粒体中的代谢稳定性及代谢产物种属差异、XXX001代谢酶表型鉴定，并对DRUG001在Y57小鼠血浆、尿液、粪便以及Beagle犬血浆的体内代谢产物进行鉴定，推测其在体内的代谢途径。

### 2.6.4.5.1 DRUG001肝微粒体体外代谢稳定性研究

考察DRUG001在Y57小鼠、SD大鼠、Beagle犬、食蟹猴和人肝微粒体中的代谢稳定性。结果显示，1.00 µM DRUG001分别与Y57小鼠、SD大鼠、Beagle犬、食蟹猴和人肝微粒体孵育60 min后的底物剩余率分别是88.7%、52.9%、100.7%、82.2%和91.4%。在SD大鼠肝微粒体中半衰期t1/2为63.2 min，肝固有清除速率CLint(h)为39.5 mL/min/ kg，预测肝清除率CLh为23.0 mL/min/kg；在Y57小鼠、Beagle犬、食蟹猴和人肝微粒体中剩余百分含量剩余率均>80.0%，t1/2均>186 min，CLint(h)分别˂29.5 mL/min/kg、˂10.7 mL/min/kg、˂10.1 mL/min/kg和˂6.71 mL/min/kg，预测CLh分别˂22.2 mL/min/kg、˂7.96 mL/min/kg、˂8.17 mL/min/kg和˂5.07mL/min/kg，提示DRUG001在SD大鼠肝微粒体孵育体系中为中等清除，在Y57小鼠、Beagle犬、食蟹猴和人肝微粒体孵育体系中为低清除。（参见药代动力学资料4.2.2.4.1，试验编号ZQZY-202402D013）

### 2.6.4.5.2 DRUG001在不同种属肝微粒体中的代谢产物研究

DRUG001（20.0 μM）与Y57小鼠、SD大鼠、Beagle犬、食蟹猴和人肝微粒共孵育120 min，采用HPLC-HR-MS/MS法研究DRUG001在肝微粒体孵育体系中的主要代谢产物。结果显示：各种属中共检测到8个代谢产物，以原形药物为主，其中人肝微粒体中原型药物占比最高为75.9%。DRUG001在体外主要代谢途径为脱甲基，脱羰基，水解、脱羧等。结果详见表2.6.4-3。（参见药代动力学资料4.2.2.4.2，试验编号ZQZY-202402D021）

表2.6.4-3 DRUG001在Y57小鼠、SD大鼠、Beagle犬、食蟹猴和人肝微粒体代谢产物汇总

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 代谢组分 | [M+H]+ m/z | 代谢途径 | 质谱峰面积相对丰度（%） | | | | |
| 小鼠 | 大鼠 | 犬 | 猴 | 人 |
| P | 437.0726 | - | 59.2 | 38.1 | 57.7 | 55.9 | 75.9 |
| M1 | 438.0566 | 脱氨氧化 | 2.28 | 1.48 | 2.31 | 0.613 | 0.0157 |
| M2 | 422.0617 | 脱氨 | 7.20 | 2.77 | 4.21 | 0.519 | 0.0355 |
| M3 | 423.0569 | 脱甲基 | 0.113 | 26.7 | 3.81 | 7.79 | 9.23 |
| M4-1 | 453.0675 | 单氧化 | NA | 0.0931 | NA | NA | NA |
| M4-2 | 453.0675 | 单氧化 | NA | 0.144 | NA | NA | NA |
| M5 | 411.0930 | 水解、脱羧 | 14.7 | 18.2 | 10.8 | 22.2 | 8.25 |
| M6 | 393.0827 | 脱羧基 | 0.0771 | 0.114 | 0.0562 | 0.134 | 0.331 |
| M7 | 409.0777 | 脱羰基 | 16.5 | 12.4 | 21.1 | 12.9 | 0.0504 |

注：-：不适用；NA：未检测到

### 2.6.4.5.3人CYP酶代谢表型鉴定研究

采用化学抑制剂法和重组人细胞色素P450酶代谢法考察7种细胞色素P450同工酶（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4）对DRUG001的代谢表型。由于DRUG001在人肝微粒体中无明显代谢（参见药代动力学资料4.2.2.4.1，试验编号ZQZY-202402D013），本项目不开展化学抑制法实验，CYP酶表型由重组酶实验获得。

结果显示，1.00 μM DRUG001在重组酶CYP2C19中孵育60 min后的剩余百分比为56.8%，其余重组酶剩余百分比均大于95.0%，结果详见表2.6.4-4。综合人肝微粒体与人源重组XXX001同工酶孵育体系结果，DRUG001的主要代谢途径可能不是XXX001酶，但其经由XXX001酶代谢的主要酶为CYP2C19。（参见药代动力学资料4.2.2.4.3，试验编号ZQZY-202402D014）

表2.6.4-4 DRUG001在各重组酶体系的剩余百分比、半衰期、固有清除率和相对贡献率

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 分析物 | 人肝微粒体中各细胞色素P450同工酶的相对贡献率（%）预测 | | | | | | |
| CYP1A2 | CYP2B6 | CYP2C8 | CYP2C9 | CYP2C19 | CYP2D6 | CYP3A4 |
| 剩余百分比(%) | 103 | 102 | 95.9 | 98.8 | 56.8 | 97.7 | 112 |
| t1/2\*(min) | >811 | >811 | >811 | >811 | 73.8 | >811 | >811 |
| CLint\* (µL/min/pmol CYP) | ˂0.0171 | ˂0.0171 | ˂0.0171 | ˂0.0171 | 0.188 | ˂0.0171 | ˂0.0171 |
| 相对贡献率(%) | ˂7.9 | ˂6.8 | ˂11.2 | ˂16.8 | >36.6 | ˂1.8 | <18.9 |

注：\*：按60 min剩余率95.0%计算临界值

### 2.6.4.5.4 DRUG001在Y57小鼠体内代谢产物研究

对Y57小鼠单次灌胃DRUG001 10.0 mg/kg后的血浆、尿液、粪便进行代谢产物鉴定，结果显示，基于质谱色谱峰面积，在血浆、尿液、粪便中主要以原形存在，共检测到6个代谢产物，M5为主要代谢产物，结果详见表2.6.4-5。DRUG001在Y57小鼠体内主要代谢途径为水解、脱羧。（参见药代动力学资料4.2.2.4.4，试验编号ZQZY-202402D022）

表2.6.4-5 Y57小鼠体内DRUG001及其代谢产物汇总

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 代谢组分 | [M+H]+ m/z | 代谢途径 | 质谱峰面积相对丰度（%） | | | | | |
| 血浆 | | 尿液 | | 粪便 | |
| 雄性 | 雌性 | 雄性 | 雌性 | 雄性 | 雌性 |
| P | 437.0726 | - | 94.6 | 92.2 | 81.5 | 84.1 | 74.3 | 76.9 |
| M1 | 438.0566 | 脱氨氧化 | 0.0334 | 0.0641 | NA | 0.179 | 2.43 | 2.54 |
| M3 | 423.0569 | 脱甲基 | 0.0244 | 0.0592 | 0.680 | 1.24 | 7.02 | 7.12 |
| M4-3 | 453.0675 | 单氧化 | NA | NA | 0.190 | 0.177 | 0.366 | 0.122 |
| M5 | 411.0930 | 水解、脱羧 | 4.51 | 6.52 | 16.2 | 13.4 | 15.8 | 13.1 |
| M6 | 393.0827 | 脱羧基 | 0.0259 | 0.0337 | NA | NA | NA | NA |
| M7 | 409.0777 | 脱羰基 | 0.823 | 1.08 | 1.37 | 0.919 | NA | 0.215 |

注：-：不适用；NA：未检测到

### 2.6.4.5.5 DRUG001在Beagle犬体内代谢产物研究

对Beagle犬单次灌胃DRUG001 50.0 mg/kg后的血浆进行代谢产物鉴定，结果显示，基于质谱色谱峰面积，在血浆中主要以原形存在，共检测到5个代谢产物，M3和M5为主要代谢产物，结果详见表2.6.4-6。DRUG001在Beagle犬体内主要代谢途径为脱甲基和水解、脱羧。（参见药代动力学资料4.2.2.4.5，试验编号ZQZY-202402D022）

表2.6.4-6 Beagle犬体内DRUG001及其代谢产物汇总

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 代谢组分 | [M+H]+ m/z | 代谢途径 | 质谱峰面积相对丰度（%） | |
| 血浆 | |
| 雄性 | 雌性 |
| P | 437.0726 | - | 77.0 | 72.5 |
| M1 | 438.0566 | 脱氨氧化 | 0.101 | NA |
| M2 | 422.0614 | 脱氨 | 0.197 | 0.121 |
| M3 | 423.0569 | 脱甲基 | 10.2 | 16.8 |
| M5 | 411.0933 | 水解、脱羧 | 10.6 | 8.71 |
| M7 | 409.0777 | 脱羰基 | 1.92 | 1.84 |

注：-：不适用；NA：未检测到

2.6.4.6 排泄

检疫合格的6只Y57小鼠，雌雄各半，单次灌胃10.0 mg/kg的DRUG001，收集药前和药后96 h内粪便、尿液样本，使用经验证的HPLC-MS/MS法对粪便、尿液中DRUG001进行检测，研究DRUG001在Y57小鼠体内的排泄情况，确定主要排泄途径。

Y57小鼠单次灌胃10.0 mg/kg DRUG001后，尿液、粪便中累积排泄量与累积排泄比例分数未见明显性别差异。尿液、粪便中DRUG001的累积排泄比例分数分别为15.0±4.01%、33.9±3.62%，尿液和粪便中总体DRUG001的累积排泄比例分数为48.9±5.50%。结果表明，经灌胃给药后DRUG001在Y57小鼠体内的主要排泄途径是经粪便排出体外，其次是通过尿液排泄。（参见药代动力学资料4.2.2.5.1，试验编号ZQZY-202402D009）

## 2.6.4.7 （非临床）药代动力学相互作用

本部分考察了DRUG001对CYP酶的抑制和诱导作用，以及是否为摄取转运体OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3和OCT2的底物和/或抑制剂；采用Caco-2细胞模型评价DRUG001是否为外排转运体P-gp和BCRP的底物和/或抑制剂。

2.6.4.7.1对XXX001酶的抑制和时间依赖性抑制作用

使用人肝微粒体考察DRUG001对XXX001亚酶CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4的抑制作用。结果显示，DRUG001在0.1~100 μM浓度范围内，对CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6无明显抑制作用；对CYP2B6（IC50=77.1 μM）、CYP2C19（IC50=58.4 μM）存在可忽略的抑制作用；对CYP3A4（咪达唑仑为底物，IC50=18.3 μM；睾酮为底物，IC50=31.5 μM）存在较弱的抑制作用。

时间依赖性抑制研究中，加或不加NADPH时，DRUG001在0.1~100 μM浓度范围内，对CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6均无明显抑制作用或IC50>100 μM，对CYP2B6、CYP2C19、CYP3A4（咪达唑仑和睾酮）的IC50分别为45.0 μM（-NADPH）、46.0 μM（+NADPH）；65.9 μM（-NADPH）、81.9 μM（+NADPH）；15.9 μM（-NADPH）、62.2 μM（+NADPH）；21.9 μM（-NADPH）、31.5 μM（+NADPH）；对CYP2B6、CYP2C19、CYP3A4（咪达唑仑和睾酮）的IC50 shift分别为0.979、0.805、0.255和0.697。提示DRUG001对CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4均无时间依赖性抑制作用。（参见药代动力学资料4.2.2.6.1，试验编号ZQZY-202402D015）

2.6.4.7.2对XXX001酶的诱导作用

0.100、1.00和10.0 μM的DRUG001与三个供体来源的冻存人肝细共孵育后，通过测定CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4酶活性和mRNA水平的变化，从而评价DRUG001对CYP酶的诱导潜能。

酶活性数据显示：DRUG001在浓度为0.100、1.00和10.0 μM时，三个供体（OQA、WWL和HLY）肝细胞中对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4酶活诱导倍数均低于阳性对照组（PC）增加倍数的40%，提示DRUG001在浓度0.100~10.0 μM对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4酶无诱导作用

mRNA表达数据显示：测试物DRUG001在浓度为0.100、1.00和10.0 μM时，三个供体（OQA、WWL和HLY）肝细胞中对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4 mRNA表达诱导倍数均低于2，且低于阳性对照组（PC）增加倍数的20%，提示DRUG001在浓度0.100~10.0 μM对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4酶无诱导作用。

综合以上结果，测试物DRUG001在0.100~10.0 μM浓度下，对人原代肝细胞的CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4的酶活性和mRNA表达水平均无诱导作用（参见药代动力学资料4.2.2.6.2，试验编号ZQZY-202402D016）

2.6.4.7.3转运体抑制作用研究

使用HEK293细胞系考察DRUG001对OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3和OCT2转运体摄取活性的抑制潜能，结果显示，在0.100~100 μM浓度范围内，DRUG001对OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3和OCT2的IC50分别为：37.4 μM、18.4 μM、80.5 μM、81.4 μM和˃100 μM，提示DRUG001对OATP1B1、OATP1B3、OAT1和OAT3的摄取活性有不同程度的抑制作用，而对OCT2的摄取活性无抑制作用。

使用Caco-2细胞模型考察DRUG001对P-gp和BCRP转运体的抑制潜能，结果显示在0.100~100 μM浓度范围内，DRUG001对转运体P-gp和BCRP均无明显抑制作用。（参见药代动力学资料4.2.2.6.3、4.2.2.6.4，试验编号ZQZY-202402D018、ZQZY-202402D020）

2.6.4.7.4转运体底物作用研究

使用HEK293细胞系考察DRUG001作为OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3和OCT2转运体底物的潜能。结果显示，在浓度为10.0、20.0和50.0 μM时，在无/有抑制剂条件下转运体OATP1B1、OATP1B3、OAT1和OCT2对DRUG001的摄取比率均小于2；在无抑制剂条件下转运体OAT3对DRUG001的摄取比率均大于2，在有抑制条件下，转运体OAT3对DRUG001的摄取比率均小于2，且对DRUG001的抑制率分别为65.3%、51.6%和41.3%，提示DRUG001不是转运体OATP1B1、OATP1B3、OAT1和OCT2的底物，是转运体OAT3的底物。

使用Caco-2细胞模型考察DRUG001作为P-gp和BCRP转运体底物的潜能。结果显示，在不含抑制剂的条件下，DRUG001浓度为2.00、10.0和50.0 µM时，外排比分别为63.5、47.7和55.6。加入维拉帕米或GF120918时，对外排比的抑制率均＞50%，提示DRUG001是P-gp的底物；加入烟曲霉素C或新生霉素钠时，对外排比的抑制率均＜50%，提示DRUG001不是BCRP的底物。（参见药代动力学资料4.2.2.6.5、4.2.2.6.6，试验编号ZQZY-202402D017、ZQZY-202402D019）

2.6.4.8 其他药代动力学试验

本品暂未开展其他药代动力学试验研究。

2.6.4.9 讨论和结论

药代动力学研究显示： 1）吸收：DRUG001在Y57小鼠和Beagle犬体内存在吸收饱和，无明显性别差异，多次给药后无蓄积趋势；DRUG001在Caco-2细胞中表现为低渗透性。2）分布：DRUG001在不同种属血浆蛋白结合率均在90%以上，无浓度依赖性；全血血浆分配倾向全血分配，具有一定浓度依赖性，浓度越高，分配系数有所下降；在Y57小鼠体内组织分布广泛，主要分布于全血、胃、小肠。3）代谢：DRUG001在Y57小鼠、Beagle犬、食蟹猴和人肝微粒体中稳定，在SD大鼠为中等代谢，在人肝微粒体中主要代谢途径可能不是XXX001酶，但其经由XXX001酶代谢的主要酶为CYP2C19；在Y57小鼠和Beagle犬体内主要以原形存在，主要代谢途为脱甲基和水解、脱羧。4）排泄：在Y57小鼠体内主要经粪便排出体外，其次为尿液。5）药代动力学相互作用：DRUG001对CYP2B6、CYP2C19存在可忽略的抑制作用，对CYP3A4（咪达唑仑为底物，IC50=18.3 μM；睾酮为底物，IC50=31.5 μM）存在较弱抑制作用；对CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4无时间依赖性抑制；对CYP酶活性无明显诱导作用；对OATP1B1（IC50=37.4 μM）和OATP1B3（IC50=18.4 μM）有一定抑制作用，对OAT1、OAT3、OCT2、P-gp和BCRP无或存在可忽略的抑制作用；是转运体OAT3和P-gp的底物，DDI风险较低。