目录

2.6.6毒理学文字总结 3

2.6.6.1概要 3

2.6.6.2单次给药毒性试验 3

2.6.6.2.1 小鼠经口灌胃给予SYH2046单次给药毒性试验 3

2.6.6.2.2 Beagle犬经口灌胃给予SYH2046单次给药毒性试验 4

2.6.6.3 重复给药毒性试验 4

2.6.6.3.1小鼠经口灌胃给予SYH2046重复给药4周恢复4周毒性试验 4

2.6.6.3.2 Beagle犬经口灌胃给予SYH2046重复给药4周恢复4周毒性试验 6

2.6.6.4遗传毒性研究 9

2.6.6.4.1细菌回复突变试验 9

2.6.6.4.2染色体畸变试验 10

2.6.6.4.3小鼠骨髓微核试验 10

2.6.6.5生殖毒性研究 11

2.6.6.6致癌性研究 11

2.6.6.7 讨论和结论 11

表目录

表6-1 毒理试验内容 3

表 6-2 各剂量组小鼠血浆中SYH2046的平均毒代参数 5

表 6-3 各剂量组小鼠全血中SYH2046的平均毒代参数 6

表 6-4 各剂量组Beagle犬血浆中SYH2046的平均毒代参数 8

表 6-5 各剂量组Beagle犬全血中SYH2046的平均毒代参数 9

表6-6 SYH2046安全窗推算 12

# 2.6.6毒理学文字总结

## 2.6.6.1概要

SYH2046是由石药集团SHYSLLC开发的专利化合物，属于中国境内外均未上市的创新药，按照化学药品注册分类1类申报临床，需要开展全面的毒理学研究。依据相关指导原则，毒理试验种属一般选择两种实验动物，一种为啮齿类，一种为非啮齿类。根据SYH2046对人、犬、小鼠、大鼠血清/血浆的ENPP1酶均有抑制活性，根据体外肝微粒体代谢产物鉴定试验结果，小鼠和犬的体外代谢产物与人接近，因此，选择小鼠和犬作为一般毒理学啮齿类和非啮齿类受试动物。主要开展了Y57小鼠和Beagle犬单次灌胃给药毒性试验、Y57小鼠和Beagle犬重复灌胃给药4周恢复4周毒性试验，细菌回复突变试验、体外染色体畸变试验和小鼠骨髓微核试验，这些试验均遵从NMPA和FDA GLP规范，并符合ICH和NMPA相关指导原则。试验内容见表6-1。

表6-1 毒理试验内容

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 试验类型和给药持续时间 | 给药途径 | 种属/试验种类 |
| 单次给药毒性试验 | 灌胃 | Y57小鼠和Beagle犬 |
| 4周重复给药毒性 | 灌胃 | Y57小鼠和Beagle犬 |
| 遗传毒性 | 体外 | 细菌回复突变试验和染色体畸变试验 |
| 灌胃 | 小鼠骨髓微核试验 |

## 2.6.6.2单次给药毒性试验

### 2.6.6.2.1 小鼠经口灌胃给予SYH2046单次给药毒性试验

40只SPF级Y57小鼠随机分为溶媒对照组和SYH2046低、中、高剂量（给药剂量分别为0，100，300，1000 mg/kg），共4组，每组10只，雌雄各半；各组均按10 mL/kg体积经口灌胃给予溶媒对照品或相应浓度的SYH2046给药制剂，单次给药。试验期间，每天观察所有动物的状态；每周测定2次体重、1次摄食量，并于恢复期结束（D15）实施安乐死后进行大体解剖观察。

试验期间，SYH2046各剂量组动物未见濒死/死亡或其他严重毒性反应，各组动物临床观察、体重、摄食量、大体解剖均未见与受试物相关的明显异常改变。

综上所述，在本试验条件下Y57小鼠单次经口灌胃给予100、300、1000 mg/kg的SYH2046，最大耐受剂量（Maximum Tolerated Dose，MTD）大于1000 mg/kg。

（参见毒理学资料4.2.3.1.1，试验编号T2401302）

### 2.6.6.2.2 Beagle犬经口灌胃给予SYH2046单次给药毒性试验

8只普通级Beagle犬随机分为溶媒对照组和SYH2046低、中、高剂量（给药剂量分别为0，100，300，500 mg/kg），共4组，每组2只，雌雄各半。各组均按5 mL/kg体积，经口灌胃给予溶媒对照品或相应浓度的SYH2046给药制剂。试验期间，每天观察所有动物的一般状态；每周测定2次体重、1次摄食量，并于恢复期结束（D15）实施安乐死后进行大体解剖观察。

试验期间，SYH2046各剂量组动物未见濒死/死亡或其他严重毒性反应，临床观察、体重、摄食量、大体解剖均未见与受试物相关的明显异常改变。

综上所述，在本试验条件下，Beagle犬单次经口灌胃给予100、300、500 mg/kg的SYH2046，最大耐受剂量（MTD）大于500 mg/kg。

（参见毒理学资料4.2.3.1.2，试验编号T2401303）

## 2.6.6.3 重复给药毒性试验

### 2.6.6.3.1小鼠经口灌胃给予SYH2046重复给药4周恢复4周毒性试验

本试验将368只Y57小鼠按体重随机分为溶媒对照组和SYH2046低、中、高剂量组（剂量分别为0，50，150和500 mg/kg），共4组，分毒性试验组和卫星组。毒性试验组每组40只，共160只；卫星组动物208只，其中溶媒对照组16只，SYH2046各组每组64只，雌雄均各半。给药体积按10 mL/kg，分别经口灌胃给予相应浓度的SYH2046给药制剂，每天1次，连续给药4周，停药后恢复4周。试验期间，观察记录动物的死亡情况、临床症状、体重、摄食量，进行临床病理（血液学、血清生化、凝血、尿液常规）检查，眼科检查，溶血性观察，脏器称重、大体解剖观察和组织病理学检查，并伴随进行血药浓度测定和毒代分析。

本试验过程中，未发生与供试品相关的动物濒死或死亡。50 mg/kg组1只雌性毒代动物（2F117）于D7发现死亡。死亡原因考虑为直肠穿孔引起应激，与供试品不相关。临床观察为肛周肿胀；大体病理学检查阴道有浅黄色渗出物、子宫颈和单侧子宫胶冻样，组织病理学检查直肠管壁重度坏死性炎症引起穿孔，炎细胞主要为中性粒细胞；肾上腺皮质轻度空泡化减少；脾脏中度萎缩；胸腺皮质/髓质重度淋巴细胞数量较少；肠系膜淋巴结和颌下淋巴结轻度~中度淋巴细胞数量减少；子宫外膜轻微混合细胞浸润；胸骨骨髓轻微粒细胞数量增多。

试验期间，SYH2046各组动物一般观察、体重、摄食量、眼科检查、溶血性观察、血液学、凝血功能、血液生化、尿液检查、肌钙蛋白、脏器重量及系数、大体病理学和组织病理学均未见与受试物相关的明显异常改变。  
毒代动力学结果：

首末次给药后，Y57小鼠血浆和全血中SYH2046暴露量均无明显的剂量依赖性增加，全血和血浆中SYH2046的暴露在150 mg/kg时达到了饱和，均无明显性别差异；连续给药28天后，均无明显蓄积趋势。见下表 6-2和表 6-3。

表 6-2 各剂量组小鼠血浆中SYH2046的平均毒代参数

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 给药天数 | 剂量 （mg/kg) | 性别 | Tmax | Cmax | AUC0-24h | AUC0-48h |
| (h) | (ng/mL) | (h\*ng/mL) | (h\*ng/mL) |
| D1 | 50 | 雌 | 0.500 | 17450 | 88157 | 94858 |
| 雄 | 1.00 | 10560 | 63199 | 68554 |
| 雌雄均值 | 0.750 | 14005 | 75678 | 81706 |
| 150 | 雌 | 0.500 | 16750 | 121485 | 132282 |
| 雄 | 0.633 | 17900 | 111608 | 115105 |
| 雌雄均值 | 0.567 | 17325 | 116546 | 123694 |
| 500 | 雌 | 0.500 | 13525 | 127549 | 135542 |
| 雄 | 1.00 | 17113 | 108155 | 115212 |
| 雌雄均值 | 0.750 | 15319 | 117852 | 125377 |
| D28 | 50 | 雌 | 0.500 | 13298 | 113813 | 121192 |
| 雄 | 2.00 | 9893 | 76382 | 79767 |
| 雌雄均值 | 1.25 | 11596 | 95098 | 100480 |
| 150 | 雌 | 1.00 | 16550 | 157746 | 163242 |
| 雄 | 2.00 | 11458 | 92396 | 94809 |
| 雌雄均值 | 1.50 | 14004 | 125071 | 129026 |
| 500 | 雌 | 2.00 | 12950 | 136539 | 153528 |
| 雄 | 2.00 | 9125 | 100209 | 109953 |
| 雌雄均值 | 2.00 | 11038 | 118374 | 131741 |

表 6-3 各剂量组小鼠全血中SYH2046的平均毒代参数

| 给药天数 | 剂量 （mg/kg) | 性别 | Tmax | Cmax | AUC0-24h | AUC0-48h |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| (h) | (ng/mL) | (h\*ng/mL) | (h\*ng/mL) |
| D1 | 50 | 雌 | 2.00 | 13275 | 184368 | 254343 |
| 雄 | 1.00 | 11325 | 181923 | 244671 |
| 雌雄均值 | 1.50 | 12300 | 183145 | 249507 |
| 150 | 雌 | 6.00 | 14700 | 269789 | 352841 |
| 雄 | 2.00 | 15650 | 239189 | 286175 |
| 雌雄均值 | 4.00 | 15175 | 254489 | 319508 |
| 500 | 雌 | 0.500 | 18725 | 281301 | 355911 |
| 雄 | 0.500 | 15700 | 237520 | 312367 |
| 雌雄均值 | 0.500 | 17213 | 259410 | 334139 |
| D28 | 50 | 雌 | 1.00 | 19775 | 267158 | 341999 |
| 雄 | 0.500 | 19200 | 249649 | 296281 |
| 雌雄均值 | 0.750 | 19488 | 258403 | 319140 |
| 150 | 雌 | 2.00 | 18725 | 302532 | 370413 |
| 雄 | 2.00 | 18975 | 274618 | 331429 |
| 雌雄均值 | 2.00 | 18850 | 288575 | 350921 |
| 500 | 雌 | 0.500 | 23675 | 340002 | 489042 |
| 雄 | 0.500 | 19875 | 316399 | 437629 |
| 雌雄均值 | 0.500 | 21775 | 328201 | 463336 |

综上，在本试验条件下，Y57小鼠每天1次，重复4周经口灌胃给予50，150和500 mg/kg的SYH2046，其未见不良反应剂量水平（No observed adverse effect level，NOAEL）为500 mg/kg。在此剂量下，SYH2046血浆中平均暴露量（AUC0-48h）在末次给药后为131741 h\*ng/mL；全血中平均暴露量（AUC0-48h）在末次给药后为463336 h\*ng/mL。

（参见毒理学资料4.2.3.2.1，试验编号T2401312）

### 2.6.6.3.2 Beagle犬经口灌胃给予SYH2046重复给药4周恢复4周毒性试验

41只Beagle犬按体重随机分为溶媒对照组、SYH2046低、中、高剂量组（给药剂量分别为0，20，60和180 mg/kg），共4组，溶媒对照组、SYH2046低、高剂量组每组10只，雌雄各半，中剂量组雌性5只、雄性6只（D2由于1只动物操作不当死亡，增加1只动物）。SYH2046各剂量组动物以5 mL/kg体积经口灌胃相应浓度的SYH2046，溶媒对照组经口灌胃等体积的2%DMSO+10%Solutol HS 15+88%{SBE-β-CD（20% in water）}，每天1次，连续给药4周，停药恢复4周。试验期间，观察记录动物的死亡情况、临床症状、体重、体温、摄食量、心电图、血压，进行临床病理检查（血液学、血清生化、凝血、尿液常规），免疫学指标检查（淋巴细胞及淋巴细胞亚群、免疫球蛋白、细胞因子），眼科检查，溶血性观察，脏器称重、大体解剖观察和组织病理学检查，并伴随进行血药浓度测定和毒代分析。

本试验未发生与供试品相关的动物濒死或死亡。60 mg/kg剂量组1只雄性动物（3M001）因灌胃操作不当，于试验第2天发现死亡，与供试品不相关。临床观察在D1可见轻度精神不振、全身虚弱乏力、活动减少、呕吐和稀便；大体病理学检查可见肺脏所有叶暗红色变色和肿胀、胸腺以及十二指肠、空肠、回肠、结肠黏膜层暗红色变色；组织病理学检查可见肺脏严重混合细胞炎症（表现为巨噬细胞、淋巴细胞、嗜中性粒细胞等炎性细胞弥漫性浸润、肺泡腔内水肿等），胸腺轻度出血/淤血、淋巴细胞数量减少/坏死，肠系膜淋巴结和颌下淋巴结轻微淋巴细胞数量减少/坏死、肾上腺轻微束状带细胞脂滴减少，以及结肠和直肠黏膜固有层轻微出血/淤血，十二指肠、空肠和回肠黏膜固有层轻微淤血，胆囊自溶。肺脏严重的混合细胞炎症表明该动物死亡原因为呼吸衰竭，其余脏器的组织病理学改变为应激的继发性病变或是死后改变。

SYH2046 20，60和180 mg/kg各剂量组存活动物给药期可见间断性的稀便、软便，个别动物可见粪便含异物、粪便颜色异常、水样便等症状，停药后可快速恢复正常。动物体重、摄食情况、眼科检查、体温、心电图（II导联）、血压、血液学、血凝、血液生化、尿液指标、肌钙蛋白、淋巴细胞及淋巴细胞亚群、免疫球蛋白、细胞因子、溶血性观察均未见与受试物相关的具有毒理学意义的明显异常改变。

给药期结束（D29）和恢复期结束（D57）均未见与受试物相关的脏器重量改变和大体病理学改变。给药期结束（D29），与受试物相关的组织病理学改变为180 mg/kg剂量组雌性动物肾上腺轻微或轻度束状带细胞空泡化，恢复4周后（D57）基本恢复，为非不良反应。

毒代动力学结果：

Beagle犬血浆中SYH2046暴露量随剂量增加而增加，增加比例整体低于剂量比；除中剂量组，低、高剂量组无明显性别差异；连续给药28天，均无明显蓄积趋势。Beagle犬全血中SYH2046暴露量均无明显的剂量依赖性增加，全血中SYH2046的暴露在20 mg/kg达到了饱和；暴露量均无明显性别差异；连续给药28天，均无明显蓄积趋势。见下表 6-4和表 6-5。

表 6-4 各剂量组Beagle犬血浆中SYH2046的平均毒代参数

| 给药天数 | 剂量 （mg/kg) | 性别 | Tmax (h) | | Cmax (ng/mL) | | AUClast (h\*ng/mL) | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| D1 | 20 | 雌 | 8.00 | 4.00 | 178 | 136 | 2309 | 1615 |
| 雄 | 12.7 | 11.0 | 149 | 77 | 2012 | 953 |
| 雌雄均值 | 10.3 | 7.84 | 164 | 101 | 2160 | 1197 |
| 60 | 雌 | 6.00 | 5.29 | 173 | 189 | 3082 | 3564 |
| 雄 | 6.67 | 4.62 | 762 | 332 | 8117 | 1520 |
| 雌雄均值 | 6.33 | 4.46 | 468 | 403 | 5600 | 3689 |
| 180 | 雌 | 5.33 | 2.31 | 731 | 213 | 9173 | 1474 |
| 雄 | 5.33 | 2.31 | 996 | 176 | 14414 | 2213 |
| 雌雄均值 | 5.33 | 2.07 | 864 | 227 | 11794 | 3327 |
| D28 | 20 | 雌 | 2.33 | 1.53 | 129 | 97.7 | 1342 | 788 |
| 雄 | 3.17 | 4.19 | 233 | 48.6 | 1845 | 809 |
| 雌雄均值 | 2.75 | 2.86 | 181 | 89.2 | 1593 | 765 |
| 60 | 雌 | 2.33 | 1.53 | 277 | 153 | 2572 | 1350 |
| 雄 | 2.17 | 1.76 | 368 | 221 | 5531 | 4793 |
| 雌雄均值 | 2.25 | 1.47 | 323 | 177 | 4051 | 3542 |
| 180 | 雌 | 3.33 | 1.15 | 481 | 259 | 7606 | 4893 |
| 雄 | 1.83 | 1.89 | 1133 | 878 | 12206 | 6782 |
| 雌雄均值 | 2.58 | 1.63 | 807 | 680 | 9906 | 5858 |

表 6-5 各剂量组Beagle犬全血中SYH2046的平均毒代参数

| 给药天数 | 剂量 （mg/kg) | 性别 | Tmax (h) | | Cmax (ng/mL) | | AUClast (h\*ng/mL) | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD |
| D1 | 20 | 雌 | 8.00 | 4.00 | 12867 | 2268 | 248674 | 58340 |
| 雄 | 4.67 | 3.06 | 11470 | 2680 | 212162 | 34040 |
| 雌雄均值 | 6.33 | 3.67 | 12168 | 2349 | 230418 | 47168 |
| 60 | 雌 | 3.33 | 1.15 | 12933 | 1405 | 235672 | 7940 |
| 雄 | 3.33 | 1.15 | 14167 | 1270 | 260847 | 20098 |
| 雌雄均值 | 3.33 | 1.03 | 13550 | 1375 | 248259 | 19414 |
| 180 | 雌 | 5.33 | 2.31 | 14733 | 1150 | 281473 | 33665 |
| 雄 | 2.67 | 1.15 | 14300 | 700 | 284914 | 13545 |
| 雌雄均值 | 4.00 | 2.19 | 14517 | 884 | 283193 | 23027 |
| D28 | 20 | 雌 | 1.00 | 0.00 | 11617 | 1533 | 243626 | 37672 |
| 雄 | 1.67 | 0.58 | 10867 | 777 | 201927 | 43867 |
| 雌雄均值 | 1.33 | 0.52 | 11242 | 1162 | 222777 | 43117 |
| 60 | 雌 | 2.83 | 2.02 | 12900 | 1706 | 253186 | 18817 |
| 雄 | 5.33 | 5.77 | 12800 | 1323 | 269193 | 21112 |
| 雌雄均值 | 4.08 | 4.10 | 12850 | 1366 | 261190 | 19919 |
| 180 | 雌 | 3.00 | 1.73 | 13767 | 1270 | 290077 | 36912 |
| 雄 | 1.33 | 0.58 | 14433 | 1680 | 290810 | 25770 |
| 雌雄均值 | 2.17 | 1.47 | 14100 | 1381 | 290443 | 28474 |

综上所述，本试验条件下，Beagle犬每天1次，重复4周经口灌胃给予20，60和180 mg/kg的SYH2046，其未见不良反应剂量水平（NOAEL）为180 mg/kg。在该剂量下，末次给药血浆中平均暴露量（AUC0-24h）为9906 h\*ng/mL；全血中平均暴露量（AUC0-24h）为290443 h\*ng/mL。

（参见毒理学资料4.2.3.2.2，试验编号T2401313）

## 2.6.6.4遗传毒性研究

### 2.6.6.4.1细菌回复突变试验

以组氨酸营养缺陷型鼠伤寒沙门氏菌株TA97a、TA98、TA100、TA102及TA1535作为实验系统，观察SYH2046是否诱发鼠伤寒沙门氏菌基因突变。SYH2046设5个剂量组（50、150、500、1500、5000 μg/皿），另设溶媒对照组（DMSO，0.1 mL/皿）和阳性对照组。采用标准平板掺入法对5个菌株在无代谢活化系统（-S9）和有代谢活化系统（+S9）条件下进行试验，每组3个平行。

在-S9或+S9条件下，加入SYH2046后，5000 μg/皿剂量组表层培养基形成乳白色浑浊，其余各剂量组各平皿上均未见明显受试物沉淀产生；培养48 h后，镜下观察可见各测试菌株在5000 μg/皿剂量组有少量沉淀产生，除此之外，各培养皿中无受试物沉淀产生，各测试菌株在各培养皿中背景菌苔生长良好，未见明显异常。

在-S9或+S9条件下，溶剂对照组各测试菌株自发回变菌落数均在本类试验正常背景值范围内，且阳性对照组的回变菌落数明显高于溶剂对照组（P ≤ 0.05），以上结果提示本试验体系可靠。TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535各测试菌株在SYH2046各剂量条件下均未见自发回变菌落数出现有毒理意义的增加或降低，为阴性结果。

综上所述，无论-S9或+S9，SYH2046均未见诱发鼠伤寒沙门氏菌基因突变。

（参见毒理学资料4.2.3.3.1，试验编号T2401321）

### 2.6.6.4.2染色体畸变试验

以哺乳动物细胞（CHL细胞）为实验系统，观察SYH2046是否对CHL细胞染色体数目和结构产生影响。SYH2046设5个剂量组（31.2、62.5、125、250、500 µg/mL），另设溶媒对照组（DMSO）及阳性对照组。加或不加S9暴露约4小时及不加S9暴露约24小时，观察300个中期分裂相细胞，计数每组的染色体畸变率。

加或不加S9暴露约4小时及不加S9暴露约24小时，各剂量SYH2046对CHL细胞未见明显细胞毒性。在-S9、+S9条件下，溶剂对照组CHL细胞中染色体畸变率不大于0.7%，表现出预期的阴性结果，阳性对照组染色体畸变率不小于8.3%，明显高于溶剂对照组，且差异有统计学意义（P < 0.05），表现出预期的阳性结果，表明本试验系统可靠。SYH2046各剂量组CHL细胞染色体结构畸变率不大于1.7%，与溶剂对照组相比未见明显改变，亦未见有毒理学意义的升高，为阴性结果。

综上所述，无论-S9或+S9，SYH2046体外CHL 细胞染色体畸变试验结果为阴性。

（参见毒理学资料4.2.3.3.2，试验编号T2401322）

### 2.6.6.4.3小鼠骨髓微核试验

以雄性ICR小鼠为实验系统进行试验。SYH2046设500，1000和2000 mg/kg三个剂量组，另设溶媒对照组和阳性对照组（环磷酰胺，50 mg/kg/天），试验各组每组6只小鼠。溶剂对照组及SYH2046各给药组均采用经口灌胃，每天给药1次，给药体积20mL/kg，连续给药3天，每次给药间隔约24小时，阳性对照组采取单次腹腔注射给药，于试验第3天给药1次。各组小鼠在末次给药后约24小时内实施安乐死，取双侧股骨骨髓进行涂片，经姬姆萨染液染色约20min后用自来水冲洗，自然晾干后油镜下观察。每只小鼠计数4000个嗜多染红细胞，并记录微核发生率（‰），同时计数500个骨髓红细胞，计算嗜多染红细胞/总红细胞的比值。

溶剂对照组、阳性对照组和SYH2046各剂量组动物微核率分别为：0.5‰、8.96‰、0.75‰、0.79‰和1.21‰。溶剂对照组和阳性对照组均在本机构历史背景数据范围内，阳性对照组小鼠骨髓微核率显著高于溶剂对照组，表现出预期的阳性结果；SYH2046各剂量组小鼠骨髓微核率、嗜多染红细胞/总红细胞比值未见有毒理学意义的改变。

因此，SYH2046未引起骨髓细胞染色体完整性损害或导致染色体分离异常，未见对骨髓细胞的毒性作用，骨髓微核率未见明显异常，本次微核试验结果为阴性。

（参见毒理学资料4.2.3.3.3，试验编号T2401323）

综上所述，遗传毒性组合试验结果表明SYH2046无遗传毒性。

## 2.6.6.5生殖毒性研究

未开展相关研究。

## 2.6.6.6致癌性研究

未开展相关研究。

## 2.6.6.7 讨论和结论

SYH2046属于化学药品1类新药，需要开展全面的毒理学研究，遵从NMPA和FDA GLP规范，并符合ICH和NMPA相关指导原则要求，开展了一般毒理学、遗传毒理学、研究，包括Y57小鼠和Beagle犬单次灌胃给药毒性试验、Y57小鼠和Beagle犬重复灌胃给药4周恢复4周毒性试验，细菌回复突变试验、体外染色体畸变试验和小鼠骨髓微核试验。

单次给药毒性：

Y57小鼠单次给药毒性试验MTD大于1000 mg/kg，Beagle犬单次给药毒性试验MTD大于500 mg/kg。

重复给药毒性：

小鼠4周重复给药的动物的NOAEL为500 mg/kg，在此剂量下，SYH2046在末次给药后血浆中平均暴露量（AUC0-48h）为131741 h\*ng/mL；全血中平均暴露量（AUC0-48h）为463336 h\*ng/mL。Beagle犬4周重复给药的NOAEL为180 mg/kg，在该剂量下，末次给药血浆中平均暴露量（AUC0-24h）为9906 h\*ng/mL；全血中平均暴露量（AUC0-24h）为290443 h\*ng/mL。重复给药毒性试验NOAEL剂量与药效起效剂量的对比结果见表6-6。基于体表面积折算，在小鼠的安全窗为167倍，在犬的安全窗为360倍；基于暴露量计算，在小鼠的安全窗为14倍，在犬的安全窗为2倍。

表6-6 SYH2046安全窗推算

| 试验项目 | 剂量 (mg/kg) | 按体表面积折算的等效剂量(mg/kg) | AUC (ng·h/mL) | PPB-free | 游离药物AUC (ng·h/mL) | 基于体表面积折算剂量的安全窗 （倍） | 基于暴露量的安全窗（倍） |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 小鼠药效起效剂量 | 3 | 3 | 9573 | 3.2% | 306 | / | / |
| 小鼠重复给药4周NOAEL | 500 | 500 | 131740 | 3.2% | 4216 | 167 | 14 |
| Beagle犬重复给药4周NOAEL | 180 | 1080 | 9906 | 4.8% | 475 | 360 | 2 |

遗传毒性：

SYH2046剂量达5000 μg/皿未诱导鼠伤寒沙门氏菌回复突变；500µg/mL的SYH2046未对CHL细胞染色体数目和结构产生影响；小鼠灌胃给予≤2000 mg/kg，未见小鼠骨髓嗜多染红细胞微核发生率增加。因此，SYH2046无遗传毒性风险。

综上可知，SYH2046非临床毒理研究可以支持首次人体剂量选择，临床毒性风险可控。