目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文.....3
2.6.4.1 まとめ.....3
2.6.4.2 分析法.....3
2.6.4.3 吸収.....4
2.6.4.4 分布・代謝・排泄.....8
2.6.4.5 薬物動態学的薬物相互作用.....8
2.6.4.6 その他の薬物動態試験.....8
2.6.4.7 考察及び結論.....8

表

表 2.6.4- 1 ゾルベツキシマブをマウスに週 1 回 13 週間静脈内投与したときのゾルベツキシマブの薬物動態パラメータ.....5
表 2.6.4- 2 ゾルベツキシマブをカニクイザルに週 1 回 4 週間静脈内投与したときのゾルベツキシマブの薬物動態パラメータ.....6
表 2.6.4- 3 [redacted]社及び[redacted]社で製造したゾルベツキシマブ原薬 10 mg/kg をカニクイザルに単回静脈内投与したときのゾルベツキシマブの薬物動態パラメータ.....7

図

図 2.6.4- 1 [redacted]社及び[redacted]社で製造したゾルベツキシマブ原薬 10 mg/kg をカニクイザルに単回静脈内投与したときの血清中ゾルベツキシマブ濃度.....7

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
ADA	antidrug-antibody：抗薬物抗体
AUC	area under the concentration-time curve：濃度-時間曲線下面積
AUC_{168h}	AUC from the time of dosing to 168 h post dosing：投与時から 168 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{24h}	AUC from the time of dosing to 24 h post dosing：投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC from the time of dosing extrapolated to time infinity：投与時から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC from time the of dosing up to the time of the last measurable concentration：投与時から最終測定可能時間までの濃度-時間曲線下面積
CL	total clearance after intravenous dosing：静脈内投与後の総クリアランス
CLDN18.2	claudin-18 splice variant 2, Claudin 18.2：クローディン 18.2
C_{max}	maximum concentration：最高濃度
DPF	dose proportion factor：用量比例係数
ECL	electrochemiluminescence：電気化学発光
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay：電気化学発光免疫測定
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定
FQI	flowcytometric quantification immunoassay：フローサイトメトリー免疫測定
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IgG1	immunoglobulin G subclass 1：免疫グロブリン G サブクラス 1
[redacted]	[redacted]
R	accumulation factor：蓄積係数
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life：消失半減期
t_{max}	time of the maximum concentration：最高濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態での分布容積
Zolbetuximab	ゾルベツキシマブ：ゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

ゾルベツキシマブの薬物動態をマウス及びカニクイザルを用いて評価した。

ゾルベツキシマブ 100，200 及び 300 mg/kg をマウスに週 1 回 13 週間並びに 10，30 及び 100 mg/kg をカニクイザルに週 1 回 4 週間反復静脈内投与したとき，C_{max} 及び AUC はほぼ用量に比例して増加した。いずれの動物種においても，C_{max} 及び AUC に反復投与による顕著な蓄積並びに性差は認められなかった。

[redacted] 社及び[redacted]社で製造した 2 種類のゾルベツキシマブ原薬 10 mg/kg を雄性カニクイザルに単回静脈内投与したとき，ゾルベツキシマブの薬物動態プロファイルは 2 種類の原薬間で同等であった。

ゾルベツキシマブはキメラ（マウス／ヒト）IgG1 抗体であることから，その分布，代謝及び排泄は内因性の IgG1 分子と同様であり，ペプチド及び個々のアミノ酸に分解されると考えられる。そのため，ICH S6 に従いゾルベツキシマブを用いた分布，代謝及び排泄試験は実施しなかった。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　ゾルベツキシマブの分析法

マウス，フェレット及びカニクイザル血清中ゾルベツキシマブ濃度は，ELISA，FQI あるいは ECLIA 法により測定した。分析法のバリデーションあるいは適格性評価試験の要約は，2.6.5.2.1 ゾルベツキシマブの分析法に記載した。

2.6.4.2.1.1　ELISA

添付資料 4.2.2.1-1

ELISA によるマウス血清中ゾルベツキシマブ濃度測定法では，捕捉用試薬である[redacted]抗体でプレートをコーティングし，適切に希釈した血清試料をプレートに添加した。その後，ゾルベツキシマブを[redacted]標識[redacted] 抗体及び[redacted]で検出した（G08-011 試験）。

2.6.4.2.1.2　FQI

添付資料 4.2.2.1-2（参）

FQI によるカニクイザル血清中ゾルベツキシマブ濃度測定法では，[redacted] を発現させた[redacted]細胞を血清試料とインキュベートした。インキュベートした試料を更に[redacted]化[redacted] 抗体及び[redacted]標識[redacted]とインキュベートし，フローサイトメトリーで検出した（08-001 試験）。

2.6.4.2.1.3　ECLIA

添付資料 4.2.2.1-3，4.2.2.1-4，4.2.2.1-5

ECLIA によるマウス，フェレット及びカニクイザル血清中ゾルベツキシマブ濃度測定法では，[redacted]抗体でプレートをコーティングし，適切に希釈した血清試料をプレートに添加した。その後，[redacted]化[redacted]抗体及び[redacted]化[redacted]とインキュベートし，ECL で検出した（8951-ME-5001，8951-ME-5005 及び 8951-ME-5003 試験）。

2.6.4.2.2　ADA の分析法

マウス及びカニクイザル血清中の ADA は，ELISA あるいは ECLIA 法により検出した。分析法のバリデーションあるいは適格性評価試験の要約は，2.6.5.2.2 ADA の分析法に記載した。

2.6.4.2.2.1　ELISA

添付資料 4.2.2.1-6，4.2.2.1-7

ELISA によるマウス及びカニクイザル血清中 ADA 検出法では，ゾルベツキシマブでプレートをコーティングし，希釈した血清試料及び[redacted]化ゾルベツキシマブの混合液をプレートに添加した。その後，ADA を[redacted]結合[redacted]及び[redacted]で検出した（G08-017 及び G08-002 試験）。

2.6.4.2.2.2　ECLIA

添付資料 4.2.2.1-8，4.2.2.1-9

ECLIA によるマウス及びカニクイザル血清中 ADA 検出法では，血清試料を測定用緩衝液で希釈した後，[redacted]化ゾルベツキシマブ及び[redacted]化ゾルベツキシマブとインキュベートした。インキュベートにより形成した複合体を，[redacted]でコーティングしたプレートで捕捉し，ECL で検出した（8951-ME-5002 及び 8951-ME-5004 試験）。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　マウス及びカニクイザルにおける薬物動態

2.6.4.3.1.1　マウス

添付資料 4.2.3.2-3

ゾルベツキシマブ 100，200 及び 300 mg/kg をマウスに週 1 回 13 週間反復静脈内投与したとき，C_{max} 及び AUC はほぼ用量に比例して増加した（表 2.6.4- 1）。C_{max} 及び AUC には，反復投与による顕著な蓄積並びに性差は認められなかった。また，評価したすべての動物において ADA

は検出されなかった（25469 試験，2.6.6.3.3 マウスを用いた 13 週間反復投与試験，重要な試験，2.6.7.7.1 マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験）。

表 2.6.4- 1　　ゾルベツキシマブをマウスに週 1 回 13 週間静脈内投与したときのゾルベツキシマブの薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	Sex	C_{max} (µg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{24h} (µg·h/mL)	AUC_{168h} (µg·h/mL)	R† AUC_{24h}	R† AUC_{168h}	DPF‡ AUC_{24h}	DPF‡ AUC_{168h}
Day 1									
100	M	2141	123.49	24526	85823	NA	NA	NA	NA
	F	1927	184.14	24756	84182	NA	NA	NA	NA
200	M	3622	101.53	48119	136411	NA	NA	0.98	0.79
	F	4312	123.05	47127	140948	NA	NA	0.95	0.84
300	M	9454	68.29	106110	232743	NA	NA	1.44	0.90
	F	9891	87.57	104229	230768	NA	NA	1.40	0.91
Day 92									
100	M	2603	306.36	35385	103985	1.44	1.21	NA	NA
	F	2303	256.04	29497	106067	1.19	1.26	NA	NA
200	M	4997	274.92	65600	157331	1.36	1.15	0.93	0.76
	F	4957	226.12	58241	158981	1.24	1.13	0.99	0.75
300	M	8457	155.72	106225	223549	1.00	0.96	1.00	0.72
	F	8055	244.43	93269	220938	0.89	0.96	1.05	0.69

Pharmacokinetic parameters were calculated from the mean serum concentration-time profiles. Serum concentrations of zolbetuximab were determined using an ELISA method.

† R = AUC_{24h} or AUC_{168h} on day 92 / AUC_{24h} or AUC_{168h} on day 1.

‡ DPF = (AUC_{24h} or AUC_{168h} at 200 or 300 mg/kg / AUC_{24h} or AUC_{168h} at 100 mg/kg) / (200 or 300 mg/kg / 100 mg/kg) for the same day.

DPF: dose proportion factor; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; NA: not applicable; R: accumulation factor.

Source: Study 25469.

2.6.4.3.1.2　カニクイザル

添付資料 4.2.3.2-4

ゾルベツキシマブ 10，30 及び 100 mg/kg をカニクイザルに週 1 回 4 週間反復静脈内投与したとき，C_{max} 及び AUC_{24h} はほぼ用量に比例して増加した（表 2.6.4- 2）。C_{max} 及び AUC_{24h} には，反復投与による顕著な蓄積並びに性差は認められなかった。また，評価したすべての動物において ADA は検出されなかった（22337 試験，2.6.6.3.4 カニクイザルを用いた 4 週間反復投与試験，重要な試験，2.6.7.7.2 カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験）。

表 2.6.4- 2　　ゾルベツキシマブをカニクイザルに週 1 回 4 週間静脈内投与したときのゾルベツキシマブの薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	Sex	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{24h} (μg·h/mL)	R†	DPF‡
Day 1						
10	M	317.67 ± 26.54	1.39 ± 1.06	5813.69 ± 366.53	NA	NA
	F	306.00 ± 22.27	3.33 ± 2.31	5838.99 ± 49.35	NA	NA
30	M	1069.67 ± 68.25	2.67 ± 2.89	20045.98 ± 2925.36	NA	1.1
	F	1038.00 ± 293.25	2.39 ± 3.15	19140.96 ± 2121.47	NA	1.1
100	M	3493.00 ± 440.67	4.06 ± 3.37	66828.31 ± 7604.46	NA	1.1
	F	3232.67 ± 497.55	2.39 ± 3.15	57539.40 ± 12377.37	NA	1.0
Day 29						
10	M	409.00 ± 45.83	0.17 ± 0.00	7657.22 ± 1201.33	1.3	NA
	F	384.67 ± 53.82	2.11 ± 3.37	8088.22 ± 904.73	1.4	NA
30	M	1297.33 ± 156.94	2.11 ± 3.37	24836.93 ± 3878.52	1.2	1.1
	F	1072.67 ± 316.89	4.06 ± 3.37	20294.10 ± 4635.93	1.1	0.8
100	M	3982.67 ± 470.65	0.17 ± 0.00	78083.87 ± 16132.23	1.2	1.0
	F	3850.00 ± 186.31	0.17 ± 0.00	65264.60 ± 2475.64	1.1	0.8

Pharmacokinetic parameters are expressed as the mean ± SD of three animals.　Serum concentrations of zolbetuximab were determined using an FQI method.

† R = AUC_{24h} on day 29 / AUC_{24h} on day 1.

‡ DPF = (AUC_{24h} at 30 or 100 mg/kg / AUC_{24h} at 10 mg/kg) / (30 or 100 mg/kg / 10 mg/kg) for the same day.

DPF: dose proportion factor; FQI: flowcytometric quantification immunoassay; NA: not applicable; R: accumulation factor.

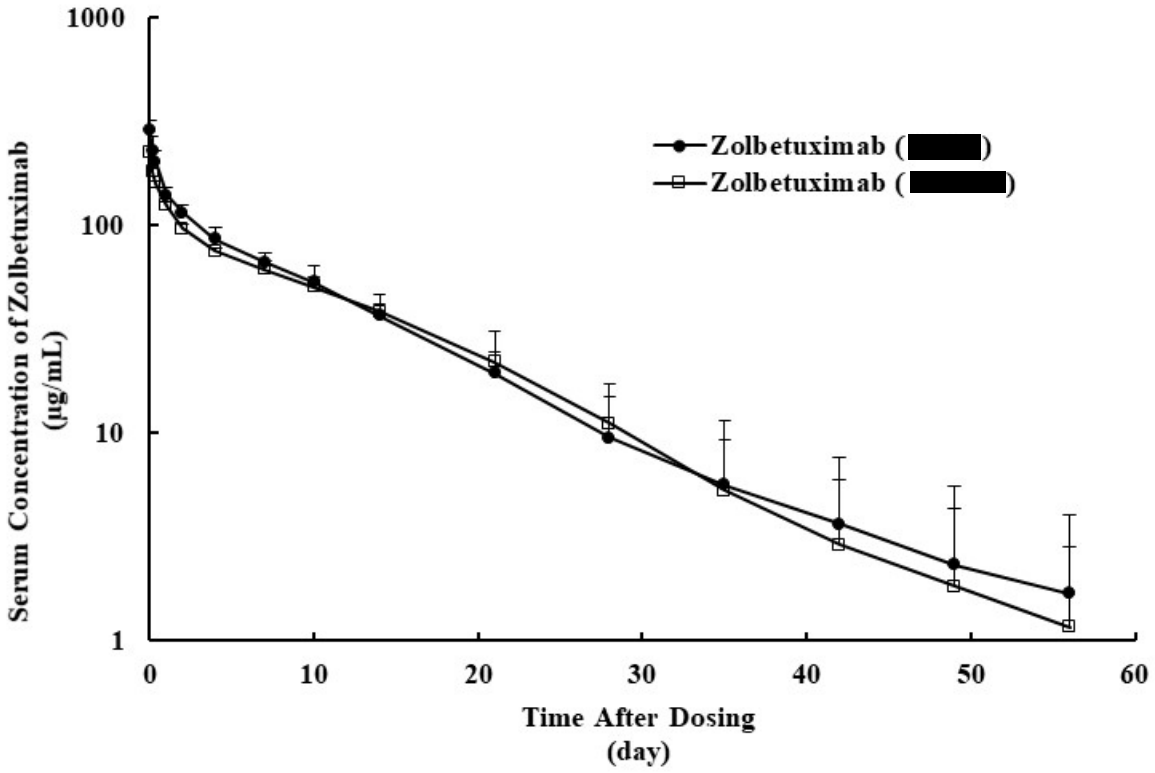
Source: Study 22337.

2.6.4.3.2　ゾルベツキシマブ原薬間の薬物動態の比較

添付資料 4.2.2.2-1

[redacted] 社及び [redacted] 社で製造された 2 種類のゾルベツキシマブ原薬を単回静脈内投与したときのゾルベツキシマブの薬物動態及び ADA 産生を，カニクイザルを用いて評価した。2 種類のゾルベツキシマブ原薬 10 mg/kg を雄性カニクイザルに単回静脈内投与したとき，いずれの薬物動態パラメータにも両原薬間で顕著な差は認められなかった（図 2.6.4- 1 及び表 2.6.4- 3）。また，両原薬ともに 5 例中 3 例で ADA 産生が認められたことから，両原薬間で ADA 産生に差はないと考えられた（8951-ME-0004 試験；2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回静脈内投与）。

図 2.6.4- 1　[redacted] 社及び [redacted] 社で製造したゾルベツキシマブ原薬 10 mg/kg をカニクイザルに単回静脈内投与したときの血清中ゾルベツキシマブ濃度



Values represent the mean + SD of 5 animals.
Serum concentrations of zolbetuximab were determine using an ECLIA method.
ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; [redacted].
Source: Study 8951-ME-0004.

表 2.6.4- 3　[redacted] 社及び [redacted] 社で製造したゾルベツキシマブ原薬 10 mg/kg をカニクイザルに単回静脈内投与したときのゾルベツキシマブの薬物動態パラメータ

Parameter	Zolbetuximab ([redacted])	Zolbetuximab ([redacted])
C_{max} (µg/mL)	287 ± 36	226 ± 10
$t_{1/2}$ (day)	9.35 ± 4.78	9.29 ± 3.91
AUC_{last} (µg·day/mL)	1510 ± 310	1430 ± 100
AUC_{inf} (µg·day/mL)	1590 ± 310	1470 ± 100
CL (mL/day/kg)	6.45 ± 1.18	6.84 ± 0.52
V_{ss} (mL/kg)	71.9 ± 16.4	82.1 ± 15.3

Values are expressed as the mean ± SD of 5 animals.
Serum concentrations of zolbetuximab were determine using an ECLIA method.
ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; [redacted].
Source: Study 8951-ME-0004.

2.6.4.4　分布・代謝・排泄

ゾルベツキシマブはキメラ（マウス／ヒト）IgG1 抗体であることから，分布，代謝及び排泄は内因性の IgG1 分子と同様であり，ペプチド及び個々のアミノ酸に分解されると考えられる。そのため，ICH S6 に従いゾルベツキシマブを用いた分布，代謝及び排泄試験は実施していない。

2.6.4.5　薬物動態学的薬物相互作用

ゾルベツキシマブを用いた薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。

2.6.4.6　その他の薬物動態試験

ゾルベツキシマブを用いたその他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.7　考察及び結論

ゾルベツキシマブの薬物動態をマウス及びカニクイザルを用いて評価した。

ゾルベツキシマブ 100，200 及び 300 mg/kg をマウスに週 1 回 13 週間並びに 10，30 及び 100 mg/kg をカニクイザルに週 1 回 4 週間反復静脈内投与したとき，C_{max} 及び AUC はほぼ用量に比例して増加した。いずれの動物種においても，C_{max} 及び AUC に反復投与による顕著な蓄積並びに性差は認められなかった。

[redacted] 社及び [redacted] 社で製造した 2 種類のゾルベツキシマブ原薬 10 mg/kg を雄性カニクイザルに単回静脈内投与したとき，ゾルベツキシマブの薬物動態プロファイルは 2 種類の原薬間で同等であった。

ゾルベツキシマブはキメラ（マウス／ヒト）IgG1 抗体であることから，その分布，代謝及び排泄は内因性の IgG1 分子と同様であり，ペプチド及び個々のアミノ酸に分解されると考えられる。そのため，ICH S6 に従いゾルベツキシマブを用いた分布，代謝及び排泄試験は実施しなかった。

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回静脈内投与 7
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復静脈内投与 8
2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布 8
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白との結合 8
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 8
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 8
2.6.5.9 薬物動態試験：In vivo での代謝 8
2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro での代謝 8
2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 9
2.6.5.12 薬物動態試験：尿・糞中排泄 9
2.6.5.13 薬物動態試験：胆汁中排泄 9
2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用 9
2.6.5.15 薬物動態試験：その他 9

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1.1　分析法

被験物質：ゾルベツキシマブ

Type of Study	Test System	Analytical Method	Testing Facility	Study Number	CTD Number
Analytical method validation					
Determination of zolbetuximab in serum	Mouse	ELISA	[redacted]	G08-011	4.2.2.1-1
Determination of zolbetuximab in serum	Mouse	ECLIA	[redacted]	8951-ME-5001	4.2.2.1-3
Determination of zolbetuximab in serum	Ferret	ECLIA	[redacted]	8951-ME-5005	4.2.2.1-4
Determination of zolbetuximab in serum	Cynomolgus monkey	FQI	Ganymed	08-001	4.2.2.1-2（参）
Determination of zolbetuximab in serum	Cynomolgus monkey	ECLIA	[redacted]	8951-ME-5003	4.2.2.1-5
Detection of anti-zolbetuximab antibodies in serum	Mouse	ELISA	[redacted]	G08-017	4.2.2.1-6
Detection of anti-zolbetuximab antibodies in serum	Mouse	ECLIA	[redacted]	8951-ME-5002	4.2.2.1-8
Detection of anti-zolbetuximab antibodies in serum	Cynomolgus monkey	ELISA	[redacted]	G08-002	4.2.2.1-7
Detection of anti-zolbetuximab antibodies in serum	Cynomolgus monkey	ECLIA	[redacted]	8951-ME-5004	4.2.2.1-9

ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; FQI: flowcytometric quantification immunoassay; Ganymed: Ganymed Pharmaceuticals; [redacted].

2.6.5.1.2 吸収，分布，代謝及び排泄

被験物質：ゾルベツキシマブ

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD Number
Absorption					
Single dose, serum concentration	Cynomolgus monkey	Intravenous bolus	[redacted]	8951-ME-0004	4.2.2.2-1
Repeated dose, serum concentration	Mouse	Intravenous bolus	[redacted]	25469	4.2.3.2-3
Repeated dose, serum concentration	Cynomolgus monkey	Intravenous bolus	[redacted]	22337	4.2.3.2-4

[redacted].

No distribution, metabolism, excretion and drug-drug interaction studies have been conducted with zolbetuximab.

2.6.5.2　分析法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1　ゾルベツキシマブの分析法

被験物質：ゾルベツキシマブ

CTD number	4.2.2.1-1	4.2.2.1-2（参）
Study number	G08-011	08-001
Species	Mouse	Cynomolgus monkey
Sample	Serum	Serum
Analyte	Zolbetuximab	Zolbetuximab
Assay	ELISA	FQI
Minimum required dilution	5000	100
Validation data		
Lower limit of quantification (µg/mL)	10	14
Concentration range (µg/mL)	10 to 110	14 to 4800
Selectivity	NT	NT
Within-run precision (%)	3.3 to 10.6 †	0.9 to 8.2 †
Within-run accuracy (%)	85.0 to 107.2 †	85.9 to 111.0 †
Within-run total error (%)	5.7 to 20.9 †	3.7 to 22.3 †
Between-run precision (%)	7.6 to 8.8 †	NC
Between-run accuracy (%)	91.3 to 101.5 †	NC
Between-run total error (%)	9.1 to 17.5 †	NC
Dilution Linearity	NT	NT
Long-term stability	NT	NT
Freeze-thaw stability	NT	NT
Hook effect	NT	NT
Additional information: None.		

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; FQI: flowcytometric quantification immunoassay; NC: not calculated; NT: not tested.

† These data were not presented in the study reports, but were calculated using the raw data presented in Section 7.2 of [Study G08-011] and Section 10.2 of [Study 08-001].

2.6.5.2.1 ゾルベツキシマブの分析法（続き）

被験物質：ゾルベツキシマブ

CTD number	4.2.2.1-3	4.2.2.1-4	4.2.2.1-5
Study number	8951-ME-5001	8951-ME-5005	8951-ME-5003
Species	Mouse	Ferret	Cynomolgus monkey
Sample	Serum	Serum	Serum
Analyte	Zolbetuximab	Zolbetuximab	Zolbetuximab
Assay	ECLIA	ECLIA	ECLIA
Minimum required dilution	10000	10000	10000
Validation data			
Lower limit of quantification (µg/mL)	2	2	2
Concentration range (µg/mL)	2 to 512	2 to 512	2 to 512
Selectivity	102.0 to 114.3	87.0 to 119.5 †	86.3 to 110.2
Within-run precision (%)	0.6 to 4.6	1.3 to 9.6	1.2 to 8.7
Within-run accuracy (%)	96.5 to 102.0	104.5 to 124.4	95.3 to 123.8
Within-run total error (%)	3.1 to 7.1	8.9 to 32.7	4.3 to 32.5
Between-run precision (%)	5.8 to 18.3	4.0 to 17.6	4.8 to 12.9
Between-run accuracy (%)	105.8 to 111.1	101.3 to 115.4	104.3 to 113.9
Between-run total error (%)	11.7 to 27.1	9.3 to 33.0	13.1 to 26.8
Dilution Linearity	Up to 500-fold with 0.01% pooled mouse serum	Up to 500-fold with 0.01% pooled ferret serum	Up to 500-fold with 0.01% pooled monkey serum
Long-term stability	90 days (−70°C or below)	96 days (−70°C or below)	91 days (−70°C or below)
Freeze-thaw stability	4 freeze and thaw cycles (−70°C or below / room temperature)	3 freeze and thaw cycles (−70°C or below / room temperature)	4 freeze and thaw cycles (−70°C or below / room temperature)
Hook effect	No hook effect was observed.	No hook effect was observed.	No hook effect was observed.
Additional information: None.			

ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay.

†: Accuracy of the samples in 8 out of 10 samples were within 100% ± 20%.　The results met the acceptance criteria.

2.6.5.2.2 ADA の分析法

被験物質：ゾルベツキシマブ

CTD number	4.2.2.1-6	4.2.2.1-7	4.2.2.1-8	4.2.2.1-9
Study number	G08-017	G08-002	8951-ME-5002	8951-ME-5004
Species	Mouse	Cynomolgus monkey	Mouse	Cynomolgus monkey
Sample	Serum	Serum	Serum	Serum
Analyte	Anti-zolbetuximab antibodies	Anti-zolbetuximab antibodies	Anti-zolbetuximab antibodies	Anti-zolbetuximab antibodies
Assay	ELISA	ELISA	ECLIA	ECLIA
Minimum required dilution	10	10	10	10
Validation data				
Within-run screening precision (%)	0.6 to 13.3 †	0.9 to 8.3 †	2.3 to 4.7	1.3 to 1.7
Between-run screening precision (%)	6.8 to 10.7 †	4.1 to 6.1 †	3.3 to 8.2	2.9 to 11.4
Within-run confirmation precision (%)	NT	NT	0.0 and 0.3	0.1 and 1.5
Between-run confirmation precision (%)	NT	NT	0.0 and 2.2	0.2 and 4.7
Selectivity (% difference)	NT	NT	−8.3 to 9.0	−3.1 to 14.8
Drug tolerance limit	NT	NT	3.13 µg/mL at 100 ng/mL positive control	10 µg/mL at 100 ng/mL positive control
Additional information: None.				

ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; NT: not tested.

† These data were not presented in the study report, but were calculated using the raw data presented in Section 7.2 of [Study G08-017] and Appendix A of [Study G08-002] using data from Assays 2 to 4 (data from for Assay 1 were excluded).

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回静脈内投与

被験物質：ゾルベツキシマブ

CTD number	4.2.2.2-1	
Study number	8951-ME-0004	
Species	Cynomolgus monkeys	
Gender (M/F)/Number of animals	M/5	
Feeding condition	Fasted	
Administered drug	Zolbetuximab (drug substance from [redacted])	Zolbetuximab (drug substance from [redacted])
Method of administration	Intravenous bolus	Intravenous bolus
Dose (mg/kg)	10	10
Sample	Serum	Serum
Analyte	Zolbetuximab	Zolbetuximab
Assay	ECLIA	ECLIA
Pharmacokinetic parameters		
C_{max} (µg/mL)	287 ± 36	226 ± 10
$t_{1/2}$ (day)	9.35 ± 4.78	9.29 ± 3.91
AUC_{last} (µg·day/mL)	1510 ± 310	1430 ± 100
AUC_{inf} (µg·day/mL)	1590 ± 310	1470 ± 100
CL (mL/day/kg)	6.45 ± 1.18	6.84 ± 0.52
V_{ss} (mL/kg)	71.9 ± 16.4	82.1 ± 15.3
Additional information: Anti-zolbetuximab antibodies were determined by ECLIA.　Anti-zolbetuximab antibodies were detected in 3 out of 5 cynomolgus monkeys in both groups.		

Data are expressed as mean ± SD.

ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; [redacted].

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復静脈内投与

ゾルベツキシマブをマウス及びカニクイザルに反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスは，2.6.7.7.1 マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 2.6.7.7.2 カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験に記載した。

2.6.5.5　薬物動態試験：組織分布

該当なし

2.6.5.6　薬物動態試験：血漿蛋白との結合

該当なし

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当なし

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし

2.6.5.9　薬物動態試験：In vivo での代謝

該当なし

2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro での代謝

該当なし

2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし

2.6.5.12 薬物動態試験：尿・糞中排泄

該当なし

2.6.5.13 薬物動態試験：胆汁中排泄

該当なし

2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし

2.6.5.15 薬物動態試験：その他

該当なし