

**レイボー錠 50mg**  
**レイボー錠 100mg**

## **2.6.4 薬物動態試験の概要文**

**日本イーライリリー株式会社**

## 目次

2.6.4	薬物動態試験の概要文	1
2.6.4.1	まとめ	1
2.6.4.2	分析法	2
2.6.4.2.1	ラスミジタン及び代謝物の分析法	2
2.6.4.2.2	放射性標識化合物	3
2.6.4.3	吸収	7
2.6.4.3.1	単回投与試験	7
2.6.4.3.1.1	マウスにおける PK	7
2.6.4.3.1.2	ラットにおける PK	7
2.6.4.3.1.3	ウサギにおける PK	8
2.6.4.3.1.4	イヌにおける PK	9
2.6.4.3.2	反復投与試験	11
2.6.4.3.2.1	ラットに反復静脈内投与した際の TK	11
2.6.4.3.2.2	ウサギに反復静脈内投与した際の TK	11
2.6.4.3.2.3	イヌに反復静脈内投与した際の TK	11
2.6.4.3.2.4	マウスに反復経口投与した際の TK	12
2.6.4.3.2.5	ラットに反復経口投与した際の TK	13
2.6.4.3.2.6	ウサギに反復経口投与した際の TK	15
2.6.4.3.2.7	イヌに反復経口投与した際の TK	16
2.6.4.4	分布	17
2.6.4.4.1	中枢移行性	17
2.6.4.4.2	組織分布	17
2.6.4.4.3	血漿タンパク結合	18
2.6.4.4.4	赤血球移行	19
2.6.4.4.5	胎盤通過	20
2.6.4.5	代謝	20
2.6.4.5.1	In Vitro 代謝	20
2.6.4.5.2	In Vivo 代謝	21
2.6.4.5.2.1	ラットにおける代謝	22
2.6.4.5.2.2	イヌにおける代謝	24
2.6.4.5.3	ラットにおける酵素誘導	25
2.6.4.5.4	イヌにおける酵素誘導	26
2.6.4.6	排泄	26
2.6.4.6.1	ラットにおける排泄	26
2.6.4.6.2	イヌにおける排泄	27
2.6.4.6.3	ラットにおける乳汁中排泄	28
2.6.4.7	薬物動態学的薬物相互作用	28
2.6.4.8	その他の薬物動態試験	28
2.6.4.9	考察及び結論	29
2.6.4.10	図表	29
2.6.4.11	参考文献	30

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

### 2.6.4.1 まとめ

薬理試験及び毒性試験で使用した動物種であるマウス、ラット、ウサギ及びイヌにおけるラスミジタン (LY573144 又は COL-144 とも表記) の体内動態を検討した。特に明記しない限り、ラスミジタンは臨床試験用製剤及び市販製剤と同じ塩形態であるヘミコハク酸塩として投与したが、一部の試験 (報告書 B01-144 及び B01-267) では、ラスミジタン塩酸塩として投与した。マウス、ラット及びウサギには 0.25% (w/v) メチルセルロース溶液に溶解又は懸濁して経口投与した。イヌに経口投与した試験では、生理食塩液、カプセル剤 (原末充填) 又は 5%ブドウ糖水溶液を使用して経口投与した。ラット及びイヌに静脈内投与した試験では、ラスミジタンの溶媒/投与形態として、生理食塩液を使用した。すべての試験で、ラスミジタンの用量は遊離塩基換算で表記した。各動物種から採取した血漿試料中のラスミジタン及び 5 種類の代謝物 [M3、M7、M8、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18] は、バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて定量した。

得られた主な成績を以下に示す。

- ラットにラスミジタンを経口投与した際の吸収は良好で、絶対的バイオアベイラビリティは雄で 64%、雌で 58%であった。血漿中でのラスミジタンの消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 2~3 時間であったが、放射能の  $t_{1/2}$  は 27~32 時間であった。胆管カニューレ挿入 (BDC) ラットにおける胆汁及び尿中回収率から、経口投与量の 76%以上が吸収されたことが示された。
- イヌにラスミジタンを経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは雄で 63%、雌で 36%であった。ラスミジタンの  $t_{1/2}$  は 3~8 時間であったが、放射能の  $t_{1/2}$  は 56~85 時間であった。
- イヌにラスミジタンを投与した際の曝露量に食事はほとんど影響を及ぼさなかったが、最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) は 1.25 時間から 3.5 時間に遅延した。
- 反復静脈内投与試験におけるラスミジタンの曝露量は、ラット及びイヌで用量におおむね比例して増加した。両動物種における 14 日目の  $t_{1/2}$  は約 2~4 時間であった。曝露量に有意な性差はなく、14 日間投与後に蓄積はみられなかった。
- 反復経口投与試験におけるラスミジタンの曝露量は、マウス、ウサギ及びイヌでは用量におおむね比例して増加し、ラットでは用量比を下回る増加を示した。ラット及びウサギでは一部の用量で蓄積が認められたが、マウス及びイヌでは蓄積はみられなかった。評価した代謝物全てについて、代謝物/未変化体の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 比はいずれの動物種でも用量及び性別に依存しなかった。また、いずれの動物種についても、未変化体及び代謝物の曝露量に一貫した性差は認められなかった。
- 静脈内及び経口投与後の脳中濃度/血漿中濃度比が 24 時間にわたり約 3 であったことから、ラスミジタンがラットの血液脳関門を通過することが示された。
- ラットに [ $^{14}C$ ] ラスミジタンを投与したとき、放射能は広範囲に分布した。白色ラットで総放射能濃度が最も高かった組織は膀胱であり、肝臓、肺、ハーダー腺及び腎臓で血液を超える総放射能濃度が認められた。有色ラットで総放射能濃度が最も高かった組織は眼のブドウ膜であった。

- [14C] ラスミジタンを用いたラット脳オートラジオグラフィー試験において、下垂体、松果体及び脳脊髄液に高い放射能濃度が検出された。
- ラスミジタンの血漿タンパク結合率は、マウス、ラット及びイヌで 42~55%の範囲であり、サルでは 86~90%であった。
- 妊娠ラットに [14C] ラスミジタンを投与したとき、放射能は胎盤を通過し、投与 24 時間後の最終試料採取時点において、全ての胎児組織中で放射能が検出された。
- ラット及びイヌの血漿中放射能に占める未変化体の割合は 4~18%であり、ラスミジタンは両動物種で広範に代謝されることが示唆された。
- ラスミジタンは *in vitro* 及び *in vivo* で多数の代謝物に広範に代謝され、代謝経路に動物種間で高い類似性が認められた。認められた主な代謝経路は、N-脱メチル化 (M1)、N-オキシド化 (M2-トランス異性体、M3-シス異性体)、ピペリジン環の酸化 (M7) 及びケトン還元 (M8) などであった。
- 反復投与試験で 3 種類の一次代謝物 (M3、M7 及び M8) 並びに 2 種類の二次代謝物 [(S,R)-M18 及び(S,S)-M18] を測定した。ラスミジタンから M8 及び M18 への代謝でキラル中心が導入され、全ての動物種で M8 の(S)異性体が優位であった。(S,R)-M18 と(S,S)-M18 のジアステレオマー比に関して種特異的な差が認められた。
- 血漿中の主要代謝物は、マウス、ラット及びイヌでは M3 であったのに対して、ウサギでは M8 であった。ラット及びイヌ排泄物中の主要代謝物は M1 であった。
- ヒト血中代謝物 [M3、M7、M8、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18] 全てがマウス、ラット、ウサギ及びイヌで検出された。
- [14C] ラスミジタンを投与した際の総放射能回収率はラットで 90%を超え、イヌでは 76~88%であった。経口及び静脈内投与後、両動物種で放射能の大部分は尿中に排泄された。ラットに経口投与した際の胆汁中排泄率は 28%であった。[14C] ラスミジタンを静脈内投与した際に糞中に高濃度の放射能が認められたことから、イヌでも胆汁中排泄が関与していることが示唆された。
- [14C] ラスミジタンは授乳中のラットの乳汁中に排泄され、乳汁中/血漿中 AUC の比は約 3 であった。

## 2.6.4.2 分析法

### 2.6.4.2.1 ラスミジタン及び代謝物の分析法

報告書 ■■■-RPT-0119 (4.2.2.1.1), 8224279 (4.2.2.1.2), 8200900 (4.2.2.1.3), LLBR-112141-P-rt-dg-rbPL (4.2.2.1.4), 0274-20 ■■■ (4.2.2.1.5), 7874-106 (4.2.2.1.6), 7874-130 (4.2.2.1.7), 8224280 (4.2.2.1.8), 8224281 (4.2.2.1.9), 7874-107 (4.2.2.1.10), 7874-131 (4.2.2.1.11), 8224282 (4.2.2.1.12)

ラスミジタンの開発過程で、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中のラスミジタン及びその主要代謝物を測定するため、LC-MS/MS 法のバリデーションを行った。開発初期の試験では、Lilly Canada で開発されたラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中のラスミジタンを測定する適格性の確認された予備的定量法 (報告書 LLBR-112141-P-rt-dg-rbPL) を用いた。その後のラスミジタン分析法 (報告書 7874-106 及び 7874-107) については、■■■■■ で内部標準物質として [13CD<sub>3</sub>] ラスミジタンを用いてフルバリデーションが行われた。血漿試料に内部標

準物質を添加し、液-液抽出法により定量対象物質を抽出し、窒素気流下で有機層を蒸発させることによりさらに濃縮した。試料抽出物を溶解した後、シリカを固定相とする LC カラムを用いて、MS/MS 検出により分析した。

マウス、ラット及びイヌにおけるラスミジタン、M3、M7、M8 及び M18 の多分析物定量法（報告書 8200900、7874-130 及び 7874-131）は [REDACTED] にてフルバリデーションが行われた。(S,R)-M18 がヒト血中主要代謝物の 1 つであることが明らかになった後、マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿中のラスミジタン及び代謝物（M3、M7 及び M8）に加えて、M18 の (S,R)及び(S,S)ジアステレオマーを分離する適格性の確認された定量法（報告書 [REDACTED]-RPT-0119）が [REDACTED]（[REDACTED]）で開発された。この [REDACTED] 法が [REDACTED] に移管され、バリデーションが行われた（報告書 8224279、8224280、8224281 及び 8224282）。これらの方法では、内部標準物質として  $[^{13}\text{CD}_3]$  ラスミジタン及び各代謝物の  $[^{13}\text{CD}_3]$  同位体を動物血漿に添加した後、酢酸エチルを用いて抽出し、酢酸エチル層を窒素気流下で蒸発乾固させた。残留物を溶解した後、ACE 3 C18 を固定相とする LC カラムを用いて、MS/MS 検出により分析した。

マウス、ラット、ウサギ又はイヌを用いたファーマコキネティクス（PK）／トキシコキネティクス（TK）試験では、ラスミジタン、M3、M7、M8、(S,R)-M18 及び (S,S)-M18 の Incurred sample reanalysis（実試料の再分析；ISR）を実施し、その結果、（特に明記しない限り）これらの分析法が設定した ISR 合格基準を満たしていることが確認された。各動物種の生体試料の生物分析法について、定量範囲、精度及び真度、並びに安定性データを表 2.6.4-1 に示す。

#### 2.6.4.2.2 放射性標識化合物

報告書 ADME Report 10 (4.2.2.1.13), 573144syn02 (4.2.2.1.14), 0220-20 [REDACTED] (4.2.2.1.15)

2,4,6-Trifluoro-N- [6- [(1-methyl-4-piperidinyl)carbonyl] -2- [2,6- $^{14}\text{C}$ ] pyridinyl] benzenamide は、ADME Report 10、573144syn02 及び 0220-20 [REDACTED] に記載した方法で合成した。放射化学的純度はいずれも 99%超と算出された。 $[^{14}\text{C}]$  ラスミジタンの 2 カ所の標識位置を図 2.6.4-1 に示す。

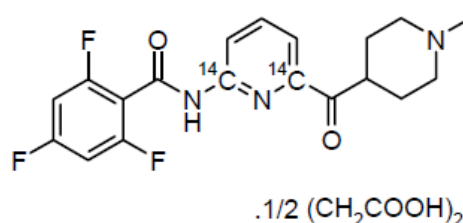


図 2.6.4-1. 放射性標識位置を示した  $[^{14}\text{C}]$  ラスミジタンの構造

表 2.6.4-1 マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿中ラスミジタン濃度の分析バリデーション

分析施設	バリデーション報告書 適用試験	動物種	生体 試料	分析対象	定量範囲 (ng/mL)	測定間精度 (%RSD)	測定間真度 (%RE)	安定性データ
■■■■■	■■■■■-RPT-0119 <sup>a</sup> 適応試験： ■■■■■-RPT-0335R01-00 ■■■■■-RPT-0334R01-01 ■■■■■-RPT-0333R01-01 ■■■■■-RPT-0271R01-01	マウス、ラット、 ウサギ、イヌ	血漿	ラスミジタン、 M7, M8, (S,R)-M18, (S,S)-M18	1~2500 (ラット)	NA	NA	NA
■■■■■	8224279 適応試験： 8302173 8357079 8302174	マウス	血漿	ラスミジタン、 M3, M7, M8, (S,R)- M18, (S,S)-M18	5~2000	NA	NA	室温で 24 時間 -70°C で凍結／融解 6 回 -70°C で 630 日間
■■■■■	8200900 適応試験： 7874-126	マウス	血漿	ラスミジタン、 M3, M7, M8, M18	1~1000	ラスミジタン (3.4~4.7) M3 (5.1~6.7) M7 (4.4~6.2) M8 (3.9~5.9) M18 (4.4~6.3)	ラスミジタン (95.2~102.3) M3 (96.8~103.0) M7 (97.2~102.7) M8 (100.0~107.3) M18 (93.5~102.7)	室温で 24 時間 -70°C で凍結／融解 6 回 -70°C で 285 日間
Lilly Canada	LLBR-112141-P-rt-dg-rbPL <sup>a</sup> 適応試験： 57493 57494 98333 98330	ラット、ウサギ、 イヌ	血漿	ラスミジタン	1~1000	ラット (1.8~4.0)	ラット (87.2~98.4)	室温で 24 時間 (r,d,b) -20°C 及び-70°C で 凍結／融解 5 回 (r,d,b) -20°C 及び-70°C で 88 日間 (r,d) -20°C 及び-70°C で 82 日間 (b)

(続く)

表 2.6.4-1. マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿中ラスミジタン濃度の分析バリデーション（続き）

分析施設	バリデーション報告書 適用試験	動物種	生体 試料	分析対象	定量範囲 (ng/mL)	測定間精度 (%RSD)	測定間真度 (%RE)	安定性データ
■■■■■	0274-20■■■■ 適応試験： 0226-20■■■■ 0225-20■■■■	ラット、イヌ	血漿	ラスミジタン, M3, M7, M8, (S,S)-M18, (S,R)-M18	0.1~5000	NA	NA	NA
■■■■■	7874-106 適応試験： 7874-108	ラット	血漿	ラスミジタン	5~5000	2.1~3.1	101.3~103.2	室温で25時間 凍結/融解4回 -20°Cで155日間及 び-70°Cで99日間
■■■■■	7874-130 適応試験： 7874-116	ラット	血漿	ラスミジタン, M3, M7, M8, M18	5~5000	ラスミジタン (3.2~6.2) M3 (5.6~7.1) M7 (6.8~8.4) M8 (6.2~7.4) M18 (8.4~9.3)	ラスミジタン (102.1~107.0) M3 (104.0~107.6) M7 (101.3~105.0) M8 (98.7~105.2) M18 (102.1~104.6)	室温で5時間 (M3) 室温で25時間 (ラスミ ジタン, M7, M8, M18) 凍結/融解6回 -20°Cで78日間及 び-70°Cで270日間
■■■■■	8224280 適応試験： 8202968 8302172 8200081 8213912	ラット	血漿	ラスミジタン, M3, M7, M8, (S,S)-M18, (S,R)-M18	0.50~2000	ラスミジタン (3.5~4.1) M3 (4.7~5.3) M7 (3.3~5.9) M8 (3.2~3.9) (S,S)-M18 (3.5~4.6) (S,R)-M18 (2.7~5.4)	ラスミジタン (100.5~102.7) M3 (97.3~104.0) M7 (96.0~103.3) M8 (98.0~101.3) (S,S)-M18 (96.7~100.0) (S,R)-M18 (95.3~100.7)	室温で24時間 -70°Cで凍結/融解6回 -70°Cで747日間

(続く) 表 2.6.4-1. マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿中ラスミジタン濃度の分析バリデーション (続き)

分析施設	バリデーション報告書 適用試験	動物種	生体 試料	分析対象	定量範囲 (ng/mL)	測定間精度 (%RSD)	測定間真度 (%RE)	安定性データ
■	8224281 適応試験： 8223068	ウサギ	血漿	ラスミジタン, M3, M7, M8, (S,R)- M18, (S,S)-M18	5~2000	NA	NA	室温で24時間 -70°Cで凍結/融解5回 -70°Cで602日間
■	7874-107 適応試験： 7874-109 7874-125	イヌ	血漿	ラスミジタン	1~1000	NA	NA	室温で24時間 -20°C及び-70°Cで 凍結/融解3回 -20°C及び-70°Cで90日 間
■	7874-131 適応試験： 7874-125	イヌ	血漿	ラスミジタン, M3, M7, M8, M18	1~1000	NA	NA	室温で24時間 -20°C及び-70°Cで 凍結/融解6回 -20°Cで317日間及び -70°Cで271日間
■	8224282 <sup>c</sup> 適応試験： 8204494	イヌ	血漿	ラスミジタン, M3, M7, M8, (S,R)- M18, (S,S)-M18	5~2000	NA	NA	室温で24時間 -70°Cで凍結/融解5回 -70°Cで738日間

略語：NA = 該当なし、r = ラット、RE = 相対誤差、RSD = 相対標準偏差。

- a 適格性が確認された分析法。  
b ■ から移管された LC-MS/MS 法。  
c 部分バリデーション。

## 2.6.4.3 吸収

## 2.6.4.3.1 単回投与試験

ラスミジタン及びその代謝物の吸収及び PK を評価するため、雄 CD-1 マウス、雌雄 Sprague Dawley ラット、雌ニュージージーランドホワイトウサギ、並びに雌雄ビーグル犬を用いて単回投与試験を実施した。ラスミジタン塩酸塩をイヌに経口投与した際の曝露量に対する食事の影響を評価した試験（報告書 B01-267）を除き、他の試験ではラスミジタンヘミコハク酸塩を投与した。

## 2.6.4.3.1.1 マウスにおける PK

報告書 ■■■-RPT-0335R01-00 (4.2.2.2.1)

雄 CD-1 マウスにラスミジタンヘミコハク酸塩を 200 mg/kg の用量で 0.25%メチルセルロース溶液又は懸濁液として単回経口投与した。2 回の独立した live-phase 試験において、投与 24 時間後まで各時点につき 1 群あたり 3 又は 4 例のマウスから血液を採取した。両試験で得られた血漿中濃度を統合してラスミジタン及び代謝物の薬物動態パラメータを算出した（表 2.6.4-2）。ラスミジタンは速やかに吸収され、 $t_{max}$  は 0.5 時間であった。また、ラスミジタン及びその代謝物の  $t_{1/2}$  は 5~7 時間の範囲であった。マウス血漿中では未変化体が最も多く、M3 及び M7 が主要代謝物であった（詳細な PK パラメータは第 2.6.5.3A 項参照）。

表 2.6.4-2 マウスにラスミジタンヘミコハク酸塩を 200 mg/kg の用量で単回経口投与した際の血漿中 PK パラメータ

パラメータ a,b	ラスミジタン	M3	M7	M8	(S,R)-M18	(S,S)-M18
$C_{max}$ (ng/mL)	7013	2197	1346	302	54.0	135
$t_{max}$ (hr)	0.5	0.5	0.5	2	2	2
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	62818	12345	12823	3666	609	1442
$t_{1/2}$ (hr)	5.01	4.82	6.75	4.58	5.49	5.39
M:P	NA	0.197	0.204	0.0584	0.00970	0.0230

略語： $AUC_{0-\infty}$  = 投与後 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積、 $C_{max}$  = 最高血漿中濃度、M:P = 代謝物 / 未変化体  $AUC_{0-\infty}$  比、NA = 該当なし、 $t_{1/2}$  = 終末相半減期、 $t_{max}$  = 最高血漿中濃度到達時間。

a 投与 12 時間後を除き（サンプル数 2）、各測定時点のサンプル数は 8（M3 のサンプル数は 6）。

b 2 つの live phase 試験の血漿中濃度のコンボジット解析から得られた PK パラメータ。

## 2.6.4.3.1.2 ラットにおける PK

報告書 ■■■-RPT-0334R01-01 (4.2.2.2.2), 0226-20■■■ (4.2.2.2.3), 0274-20■■■ (4.2.2.1.5)

雌雄の Sprague Dawley ラットにラスミジタンヘミコハク酸塩をメチルセルロース懸濁液として単回経口投与した（報告書 ■■■-RPT-0334R01-01）。用量は雄ラットで 50 mg/kg、雌ラットで 100 mg/kg とした。投与 24 時間後まで各時点につき 1 群あたり 3 例のラットから血液を採取し、血漿中のラスミジタン及び代謝物の分析を行った。ラスミジタンは速やかに吸収され、ラスミジタン及びその代謝物は類似した PK を示し、 $t_{1/2}$  は 2~3 時間の範囲であった。ラット血漿中では未変化体が最も多く、M3、M7 及び (S,S)-M18 が主要代謝物であった（詳細な PK パラメータは第 2.6.5.3B 項参照）。

雌雄の Sprague Dawley ラットに [ $^{14}C$ ] ラスミジタンヘミコハク酸塩 (60  $\mu$ Ci/kg) を 6 mg/kg の用量で生理食塩水溶液として単回経口投与又は静脈内投与した（報告書 0226-20■■■）。静脈内

投与では投与 0.167 時間後から 48 時間後まで、経口投与では投与 0.25 時間後から 48 時間後まで、各々雌雄各 3 例から血液を経時的に採取した。血漿中の [14C] ラスミジタン由来総放射能の PK (報告書 0226-20) 並びにラスミジタン及び代謝物の PK (報告書 0274-20) を評価した。血漿中のラスミジタン及び [14C] ラスミジタン由来総放射能の PK パラメータを表 2.6.4-3 に示す (詳細な PK パラメータは第 2.6.5.3E 項及び第 2.6.5.3F 項参照)。経口投与したラスミジタンは速やかに吸収され、 $t_{max}$  は 1 時間以内であった。ラスミジタンの PK は雌雄で類似していた。静脈内投与後のラスミジタンの血漿クリアランスは肝血流量の約 70~90%に相当した。分布容積が大きかったことから、ラスミジタンはラット組織に広範囲に分布することが示された。ラスミジタンの絶対的バイオアベイラビリティは雄で 64%、雌で 58%であった。血漿中のラスミジタンの  $t_{1/2}$  が約 2~3 時間である一方、放射能の  $t_{1/2}$  は 27~32 時間であり、ラスミジタンが広範囲に代謝されることが示唆されたが、投与 48 時間後までしか血液を採取しなかったことから、真の  $t_{1/2}$  が捉えられていない可能性がある。循環血中の放射能に占める未変化体の割合は 9~17%の範囲であった。血漿中放射能は最終試料採取時点である 48 時間後まで測定可能であったが、未変化体は 24 時間後には定量不能となった。血漿中代謝物 (M3、M7、M8 及び M18) の PK パラメータは第 2.6.5.3E 項に示した。雌雄いずれのラットについても、代謝物 M3 (N-オキシド体) が循環血中の主要代謝物であり、未変化体とおおむね同様の PK を示した。

表 2.6.4-3 ラットに [14C] ラスミジタンヘミコハク酸塩を 6 mg/kg の用量で単回静脈内又は経口投与した際のラスミジタン及び総放射能の血漿中 PK パラメータ

パラメータ a,b	雄ラット 静脈内	雄ラット 経口	雌ラット 静脈内	雌ラット 経口
<b>ラスミジタン (報告書 0274-20)</b>				
$C_{max}$ (ng/mL)	461	342	976	253
$t_{max}$ (hr)	0.5	0.5	0.17	1
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	1590	1020	2040	1300
$t_{1/2}$ (hr)	2.07	2.15	2.35	3.01
クリアランス (mL/hr/kg)	3770	NA	2940	NA
$V_{ss}$ (mL/kg)	10500	NA	8380	NA
経口投与時のバイオアベイラビリティ	NA	64%	NA	58%
<b>血漿中放射能 (報告書 0226-20)</b>				
$C_{max}$ (ng-eq/g)	987.3	1020.3	1142.8	966.5
$t_{max}$ (hr)	NA	0.5	NA	2
$AUC_{0-\infty}$ (ng-eq•hr/g)	10401	11070	12198	12212
$t_{1/2}$ (hr)	27.3	29.6	29.7	32.2
放射能の AUC に占める未変化体の割合%	15.3%	9.2%	16.7%	10.6%

略語： $AUC_{0-\infty}$  = 投与後 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積、 $C_{max}$  = 最高血漿中濃度、NA = 該当なし、 $t_{max}$  = 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$  = 終末相半減期、 $V_{ss}$  = 定常状態における分布容積。

a 動物数は 3 例/群。

b 報告書 0274-20 では各時点でプールした血漿から PK パラメータを算出した。報告書 0226-20 では各群 3 例の動物から得られた PK パラメータの平均値を示す。

### 2.6.4.3.1.3 ウサギにおける PK

報告書 RPT-0333R01-01 (4.2.2.2.4)

雌ニュージーランドホワイトウサギにラスミジタンヘミコハク酸塩を 100 mg/kg の用量でメチルセルロース懸濁液として単回経口投与した (報告書 RPT-0333R01-01)。投与 0.5 時間後

から 24 時間後まで 3 例のウサギから血液を採取し、血漿中のラスミジタン及び代謝物の分析を行った。ラスミジタンは速やかに吸収され、 $t_{1/2}$  は 2.3 時間であった（表 2.6.4-4）。ウサギ血漿中では M8（ケトン還元体）が最も多く、その  $t_{1/2}$  は約 6 時間であった（詳細な PK パラメータは第 2.6.5.3C 項参照）。

表 2.6.4-4 雌ウサギにラスミジタンヘミコハク酸塩を 100 mg/kg の用量で単回経口投与した際の血漿中 PK パラメータ（平均値）

パラメータ a	ラスミジタン	M3	M7	M8	(S,R)-M18	(S,S)-M18
$C_{max}$ (ng/mL)	1324	1210	55.9	19417	622	321
$t_{max}$ (hr)	0.5	0.5	0.67	3.33	2.67	2.17
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	2377	2258	372	267124	9307	4652
$t_{1/2}$ (hr)	2.27	1.50	6.46	5.99	8.10	8.53
M:P	NA	2.75	0.193	153	6.04	3.02

略語： $AUC_{0-\infty}$  = 投与開始 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積、 $C_{max}$  = 最高血漿中濃度、M:P = 代謝物 / 未変化体  $AUC_{0-\infty}$  比、NA = 該当なし、 $t_{1/2}$  = 終末相半減期、 $t_{max}$  = 最高血漿中濃度到達時間。

a 動物数は 3 例。但し、M3 では 1 例。

#### 2.6.4.3.1.4 イヌにおける PK

報告書 [REDACTED]-RPT-0271R01-01 (4.2.2.2.5), 011D03-PK (4.2.2.2.6), 0225-20 [REDACTED] (4.2.2.2.7), B01-267 (4.2.2.2.8), 0274-20 [REDACTED] (4.2.2.1.5) 雄ビーグル犬にラスミジタンヘミコハク酸塩を 40 mg/kg の用量で単回経口投与（カプセル剤）し、投与 24 時間後まで 3 例のイヌから血液を採取した（報告書 [REDACTED]-RPT-0271R01-01）。ラスミジタンは速やかに吸収され、 $t_{max}$  は 1 時間であった。また、ラスミジタンと代謝物 M3、M7 及び M8 は類似した PK を示し、 $t_{1/2}$  は 6~10 時間であった。イヌ血漿中では未変化体が最も多く、M3 が主要代謝物であった（詳細な PK パラメータは第 2.6.5.3D 項参照）。

クロスオーバー PK 試験において、投与と投与との間に 21 日間のウォッシュアウト期間を設けて、雌ビーグル犬 4 例に [ $^{14}C$ ] ラスミジタンヘミコハク酸塩を 6 mg/kg の用量で単回急速静注又は経口投与（カプセル剤）した際のラスミジタン及びラスミジタン由来放射能の血漿中 PK パラメータを評価した（報告書 011D03-PK）。血液は投与 0.08 時間後から 72 時間後まで採取した。いずれの投与経路でも、ラスミジタンの  $t_{1/2}$  は約 3 時間であった。ラスミジタンを経口投与したとき、ラスミジタンは速やかに吸収され、 $t_{max}$  は 1 時間未満であった。ラスミジタンを経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは 49.4% であった（詳細な PK パラメータは第 2.6.5.3F 項参照）。

別のクロスオーバー PK 試験において、雌雄各 4 例のビーグル犬に [ $^{14}C$ ] ラスミジタンヘミコハク酸塩（15  $\mu Ci/kg$ ）を 6 mg/kg の用量で単回静脈内投与した（報告書 0225-20 [REDACTED]）。21 日間のウォッシュアウト期間後、同じ溶媒で同じ用量の [ $^{14}C$ ] ラスミジタンヘミコハク酸塩を単回経口投与した。静脈内投与では投与 0.083 時間後から 96 時間後まで、経口投与では投与 0.25 時間後から 96 時間後までそれぞれ血液を採取した。血漿及び血中での [ $^{14}C$ ] ラスミジタン由来総放射能の PK（報告書 0225-20 [REDACTED]）並びに血漿中のラスミジタン及び代謝物の PK（報告書 0274-20 [REDACTED]）を評価した。血漿及び血中でのラスミジタン及び [ $^{14}C$ ] ラスミジタン由来総放射能の PK パラメータを表 2.6.4-5 に示す（詳細な PK パラメータは第 2.6.5.3E 項及び第 2.6.5.3F 項参照）。概してラスミジタンの PK は雌雄で類似していた。経口投与したラスミジタンは速やかに吸収さ

れ、 $t_{max}$  は 1 時間未満であった。静脈内投与後のラスミジタンの血漿クリアランスは雄及び雌でそれぞれ、肝血流量の 36%及び 51%であった。分布容積は大きく、イヌの体内総水分量の約 6～7 倍と推定された。ラスミジタンの絶対的バイオアベイラビリティは雄で 63%、雌で 36%であった。血漿中でのラスミジタンの  $t_{1/2}$  は約 3～8 時間である一方、放射能の  $t_{1/2}$  は 56～85 時間であったことから、ラスミジタンが広範に代謝されることが示唆されたが、投与 96 時間後までしか血液を採取しなかったことから、真の  $t_{1/2}$  が捉えられていない可能性がある。血漿及び血中での放射能の PK は類似していた。血漿中放射能に占める未変化体の割合は 4～18%の範囲であった。血漿及び血中放射能は最終試料採取時点である 96 時間後まで測定可能であった。未変化体は 24～96 時間後まで定量可能であった。血漿中代謝物 (M3、M7、M8 及び M18) の PK パラメータは第 2.6.5.3E 項に示した。雌雄いずれも、代謝物 M3 (シス N-オキシド体) が主要代謝物であり、未変化体と同様の PK を示した。

表 2.6.4-5 イヌに  $[^{14}C]$  ラスミジタンヘミコハク酸塩を 6 mg/kg の用量で単回静脈内又は経口投与した際のラスミジタン及び総放射能の血漿及び血中 PK パラメータ (平均値)

パラメータ <sup>a</sup>	雄イヌ 静脈内	雄イヌ 経口	雌イヌ 静脈内	雌イヌ 経口
<b>ラスミジタン (報告書 0274-20)</b>				
$C_{max}$ (ng/mL)	1550	449	1230	354
$t_{max}$ (hr)	NA	0.75	NA	0.56
$AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL)	6840	4310	4750	1700
$t_{1/2}$ (hr)	7.58 <sup>b</sup>	7.68	2.98	7.67 <sup>c</sup>
クリアランス (mL/hr/kg)	887 <sup>b</sup>	NA	1270	NA
$V_{ss}$ (mL/kg)	3970 <sup>b</sup>	NA	3540	NA
バイオアベイラビリティ	NA	63%	NA	36%
<b>血漿中放射能 (報告書 0225-20)</b>				
$C_{max}$ (ng-eq/g)	2372	1570	1731	1635
$t_{max}$ (hr)	NA	0.8	NA	0.9
$AUC_{0-t}$ (ng-eq•hr/g)	38639	39850	39659	40170
$t_{1/2}$ (hr)	56.2	56.7	84.9	68.7
血漿中放射能の AUC に占める未変化体の割合	17.7%	10.8%	12.0%	4.2%
<b>血中放射能 (報告書 0225-20)</b>				
$C_{max}$ (ng-eq/g)	1975	1079	1375	1184
$t_{max}$ (hr)	NA	1	NA	0.75
$AUC_{0-t}$ (ng-eq•hr/g)	31512	30817	33456	32333
$t_{1/2}$ (hr)	70.8	60.9	85.6	83.8

略語： $AUC_{0-t}$  = 投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中又は血中濃度 - 時間曲線下面積、 $C_{max}$  = 最高血漿中又は血中濃度、NA = 該当なし、 $t_{max}$  = 最高血漿中又は血中濃度到達時間、 $t_{1/2}$  = 終末相半減期、 $V_{ss}$  = 定常状態における分布容積。

a 特に明記しない限り、動物数は雌雄各 4 例。

b 動物数は 3 例。

c 動物数は 2 例。

クロスオーバー PK 試験において、摂食下及び絶食下の雄ビーグル犬にラスミジタン塩酸塩を 2 mg/kg の用量で経口投与した (報告書 B01-267)。投与 5 分後から 24 時間後までイヌ 4 例から血液を採取し、血漿中のラスミジタンの分析を行った。 $t_{max}$  は絶食下での 1.25 時間から摂食下では 3.5 時間へと遅延したが、ラスミジタンの AUC 及び最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) に対する食事の影響は認められなかった (詳細な PK パラメータは第 2.6.5.3G 項参照)。

### 2.6.4.3.2 反復投与試験

マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた反復静脈内及び経口投与毒性試験でラスミジタンの TK を評価した。ラスミジタンは臨床試験用製剤及び市販製剤と同じ塩形態であるヘミコハク酸塩として投与した。マウス、ラット及びウサギに経口投与した試験には 0.25% (w/v) メチルセルロース懸濁液を使用し、イヌに経口投与した試験には原末充填カプセル剤を使用した。ラット及びイヌに静脈内投与した試験では生理食塩液を使用した。

#### 2.6.4.3.2.1 ラットに反復静脈内投与した際の TK

報告書 57493 (4.2.3.2.8), 98333 (4.2.3.5.2.3)

Fischer 344 ラットを用いた 2 週間静脈内投与試験 (報告書 57493) において、ラスミジタンヘミコハク酸塩を 4、12 又は 40 mg/kg の用量で連日 20 分間点滴静注した。投与 1 及び 14 日目の点滴静注終了 0.083 時間後から 24 時間後まで、各時点につき 1 群あたり雌雄各 1 例のラットから血液を採取した。ラスミジタンの曝露量 ( $C_{max}$  及び AUC) は用量に比例して増加した。40 mg/kg 投与群の雌ラットは雄に比べて高い AUC を示したが、この用量群の  $C_{max}$  は雌に比べて雄ラットで高かった。14 日間反復投与してもラスミジタンの蓄積はみられなかった (詳細な TK パラメータは第 2.6.7.7C 項参照)。

妊娠 Sprague Dawley ラットにラスミジタンヘミコハク酸塩を 5、15 又は 75 mg/kg の用量で妊娠 6 日から妊娠 17 日まで連日 20 分間点滴静注した (報告書 98333)。妊娠 12 日の点滴静注開始直前及び開始 0.33 時間後 (点滴静注終了直前) から 24 時間後まで、各時点につき 1 群あたり 2 例のラットから血液を採取した。最初に妊娠が確認された動物 1 例の血漿試料のみラスミジタンの分析を行った。ラスミジタンの AUC は用量に比例して増加したが、 $C_{max}$  は用量比を下回る増加を示した (詳細な TK パラメータは第 2.6.7.13A 項参照)。

#### 2.6.4.3.2.2 ウサギに反復静脈内投与した際の TK

報告書 98330 (4.2.3.5.2.6)

妊娠ニュージーランドホワイトウサギにラスミジタンヘミコハク酸塩を 5、10、20 又は 40 mg/kg の用量で妊娠 7 日から妊娠 19 日まで連日 20 分間点滴静注した (報告書 98330)。妊娠 11 日の投与 10 分後から 24 時間後まで、妊娠が確認されたウサギ 3 例から血液を採取した。40 mg/kg 群は初回投与後に投与を中断した。ラスミジタンの AUC 及び  $C_{max}$  は用量 5~20 mg/kg の範囲で用量に比例して増加した (詳細な TK パラメータは第 2.6.7.3 項参照)。本 TK データは、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (Good Laboratory Practice : GLP) 適用下で実施したウサギを用いた胚及び胎児発生に関する試験 (報告書 98331) の裏付けとして用いた。

#### 2.6.4.3.2.3 イヌに反復静脈内投与した際の TK

報告書 57494 (4.2.3.2.13)

ビーグル犬を用いた 2 週間静脈内投与試験 (報告書 57494) において、ラスミジタンヘミコハク酸塩を 2、6 又は 15 mg/kg の用量で連日 20 分間点滴静注した。投与 1 及び 14 日目の点滴静注終了 0.083 時間後から 24 時間後まで、1 群あたり雌雄各 3 例のイヌから血液を採取した。ラスミ

ジタンの曝露量 ( $C_{max}$  及び AUC) は用量に比例して増加した。曝露量に明らかな性差はみられず、2 週間投与してもラスミジタンの蓄積は認められなかった (詳細な TK パラメータは第 2.6.7.7G 項参照)。

#### 2.6.4.3.2.4 マウスに反復経口投与した際の TK

報告書 8357079 (4.2.3.3.2.2), 7874-126 (4.2.3.2.4), 8302173 (4.2.3.2.2), 8302174 (4.2.3.4.2.1)

CD-1 マウスを用いた *in vivo* 小核試験において、ラスミジタンヘミコハク酸塩を 62.5、125 及び 250 mg/kg の用量で 2 日間にわたり経口投与した (報告書 8357079)。投与 2 日目の投与 0.5、1 及び 4 時間後に各時点につき 1 群あたり雌雄各 3 例のサテライト群のマウスから血液を採取した。さらに、投与 2 日目の投与 24 時間後に 1 群あたり雌雄各 6 例の主試験用動物から血液を採取した。概して、ラスミジタン及び代謝物 M3、M7、M8、(S,R)-M18、(S,S)-M18 の曝露量 ( $C_{max}$  及び AUC) に性差は認められなかった。ラスミジタンの吸収は速やかで ( $t_{max}$  は 1 時間以内)、 $C_{max}$  は概して用量比を下回る増加を示したが、AUC はほぼ用量に比例して増加した。代謝物の曝露量も用量増加に伴って増加したが、必ずしも用量比例性はみられなかった。マウスでは M3、M7 及び M8 が血中の主要代謝物であった (詳細な TK パラメータは第 2.6.7.9B 項参照)。

CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与試験において、ラスミジタンヘミコハク酸塩を 30、100 又は 200 mg/kg の用量で 13 週間にわたり連日経口投与した (報告書 7874-126)。投与 1 日目及び 13 週目の各時点につき 1 群あたり雌雄各 3 例のマウスから血液を採取した。ラスミジタンの吸収は速やかで ( $t_{max}$  は 1 時間以内)、ラスミジタン、M3、M7 及び M8 の AUC はおおむね用量に比例して増加したが、 $C_{max}$  は概して用量比を下回る増加を示した。M18 の AUC 及び  $C_{max}$  は概して用量比を下回る増加を示した。ラスミジタン、M3、M7、M8 及び M18 の曝露量に 2 倍を超える顕著な性差は認められなかった。マウスにラスミジタンを反復投与しても、ラスミジタン、M3、M7、M8 及び M18 の蓄積は認められなかった。これら代謝物と未変化体の AUC 比は用量及び性別に依存しなかった (詳細な TK パラメータは第 2.6.7.7B 項参照)。

野生型 RasH2 マウスを用いた用量設定試験において、ラスミジタンヘミコハク酸塩を 200、450 又は 900 mg/kg の用量で 4 週間にわたる経口投与を開始したが (報告書 8302173)、高用量群の死亡率が高く、投与を中止したため、中用量群を 250 mg/kg に減量した。投与 1 日目及び 4 週目の各時点につき 1 群あたり雌雄各 3 例のマウスから血液を採取した。ラスミジタンの曝露量は、投与 1 日目の 200~900 mg/kg、投与 4 週目の 200~250 mg/kg の範囲で概して用量増加に伴って増加した。吸収は速やかで ( $t_{max}$  は 2 時間以内)、 $C_{max}$  は概して用量比を下回る増加を示したが、AUC は用量にほぼ比例して増加した。ラスミジタン、M3、M7、M8、(S,R)-M18 及び (S,S)-M18 の曝露量に 2 倍を超える顕著な性差は認められなかった。野生型 RasH2 マウスに用量 200 mg/kg (試験開始時と終了時で共通する唯一の用量) のラスミジタンを反復投与しても、ラスミジタン及びその代謝物に蓄積は認められなかった (詳細な TK パラメータは第 2.6.7.7A 項参照)。

RasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験において、ラスミジタンヘミコハク酸塩を雄には 20、50 又は 150 mg/kg の用量で、雌には 25、80 又は 250 mg/kg の用量でそれぞれ経口投与した (報告書 8302174)。投与 1 日目及び 26 週目の各時点につき 1 群あたり雌雄各 3 例のマウスから血液を採取した。ラスミジタンの吸収は速やかで ( $t_{max}$  は 1 時間以内)、ラスミジタン、M3、

M7、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 の  $C_{max}$  及び AUC は用量比を下回る増加を示した（表 2.6.4-6）。M8 の曝露量は用量にほぼ比例して増加した。ラスミジタンを反復投与してもラスミジタン及びその代謝物に明らかな蓄積は認められなかった。雌雄で用量が異なることから、曝露量の性差は評価できなかった（詳細な TK パラメータは第 2.6.7.10A 項参照）。

表 2.6.4-6 雌雄の RasH2 マウスにラスミジタンヘミコハク酸塩を 26 週間にわたり連日経口投与した際のラスミジタン、M3、M7 及び M8 の血漿中 TK パラメータ

パラメータ a	用量 (mg/kg)					
	雄			雌		
	20	50	150	25	80	250
ラスミジタン AUC <sub>0-24hr</sub> (ng•hr/mL)	7100	17200	32400	7940	25600	62200
ラスミジタン $C_{max}$ (ng/mL)	1310	3480	6470	1830	3760	7540
M3 AUC <sub>0-24hr</sub> (ng•hr/mL)	1560	2510	5540	1460	4130	10800
M3 $C_{max}$ (ng/mL)	243	529	940	566	824	1970
M7 AUC <sub>0-24hr</sub> (ng•hr/mL)	3190	8360	17200	1980	7150	20100
M7 $C_{max}$ (ng/mL)	585	1350	2640	375	799	2230
M8 AUC <sub>0-24hr</sub> (ng•hr/mL)	1630	3110	6960	2030	7310	21700
M8 $C_{max}$ (ng/mL)	267	531	1030	448	1010	1990

略語：AUC<sub>0-24hr</sub> = 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積、 $C_{max}$  = 最高血漿中濃度。

a コンポジット解析から得られた TK パラメータ。動物数は 3 例/性別/群/時点。

#### 2.6.4.3.2.5 ラットに反復経口投与した際の TK

報告書 7874-108 (4.2.3.2.10), 7874-116 (4.2.3.2.11), 8202968 (4.2.3.2.12), 8302172 (4.2.3.4.1.1), 8200081 (4.2.3.5.1.1), 8213912 (4.2.3.5.2.5)

Sprague Dawley ラットを用いた 4 週間経口投与試験（報告書 7874-108）において、ラスミジタンヘミコハク酸塩を 10、30、50 又は 100 mg/kg の用量で経口投与し、投与 1 日目及び 4 週目の各時点につき 1 群あたり雌雄各 3 例のラットから血液を採取した。ラスミジタンは速やかに吸収され、 $t_{max}$  は投与 1 日目で 0.5~2 時間、投与 4 週目で 0.5~4 時間であった。曝露量に 2 倍を超える顕著な性差は認められなかった。投与 4 週目の  $C_{max}$  及び AUC は概して投与 1 日目に比べて高値を示したが、差は 2 倍未満であった（詳細な TK パラメータは第 2.6.7.7D 項参照）。

Sprague Dawley ラットを用いた 13 週間経口投与試験（報告書 7874-116）において、ラスミジタンヘミコハク酸塩を 10、30、50、100 又は 200 mg/kg の用量で経口投与し、投与 1 日目及び 13 週目の各時点につき 1 群あたり雌雄各 3 例のラットから血液を採取した。ラスミジタンの  $C_{max}$  及び AUC は概して用量比を下回る増加を示した。M8 の投与 1 日目の  $C_{max}$  及び AUC は用量にほぼ比例して増加したが、例外として、200 mg/kg 群の曝露量の増加は、投与 1 日目は用量比を下回り、投与 13 週目は用量比を上回っていた。ラスミジタン及び M8 の曝露量に概して性差は認められなかった。ラットに反復投与したときラスミジタン及び M8 に蓄積傾向が認められ、200 mg/kg 群の雌で投与 13 週目に投与 1 日目の 2 倍を超える顕著に高い  $C_{max}$  が認められた。代謝物と未変化体の AUC の比から、ラットではラスミジタンから M への代謝は少ないことが示された。ISR が不良であったため、M3、M7 及び M18 の TK 解析は実施しなかった（詳細な TK パラメータは第 2.6.7.7E 項参照）。

Sprague Dawley ラットを用いた 26 週間経口投与試験（報告書 8202968）において、ラスミジタンヘミコハク酸塩を 10、30、50、100 又は 200 mg/kg の用量で経口投与し、投与 1 日目、13 週目及び 26 週目の各時点につき 1 群あたり雌雄各 3 例のラットから血液を採取した。ラスミジタン、M3、M7、M8、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 の曝露量はおおむねラスミジタンの用量増加に伴って増加した。ラスミジタン、M3、M7、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 の  $C_{max}$  及び AUC は、概して用量比を下回る増加を示した。雌雄いずれについても、M8 の  $C_{max}$  の増加は概して用量比を下回っていたが、M8 の AUC は用量にほぼ比例して増加した。ラットにラスミジタンを反復投与したとき、ラスミジタン、M3、M7、M8、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 の曝露量に増加傾向が認められたが、投与 1 日目と 26 週目との間の曝露量増加は概して 2 倍未満であった。ラスミジタン、M8 及び(S,R)-M18 の  $C_{max}$  及び AUC に明確な性差は認められなかった。M3 の  $C_{max}$  及び AUC は概して雌よりも雄で高かった。M7 及び(S,S)-M18 の  $C_{max}$  及び AUC は概して雌よりも雄で低かった。雌雄いずれについても代謝物と未変化体の AUC 比は用量に依存せず、ラットの血中主要代謝物は M3、M7 及び(S,S)-M18 であった（詳細な TK パラメータは第 2.6.7.7F 項参照）。

Sprague Dawley ラットを用いた 2 年間がん原性試験（報告書 8302172）において、ラスミジタンヘミコハク酸塩を 10、25 又は 75 mg/kg の用量で経口投与し、投与 3、13 及び 26 週目の各時点につき 1 群あたり雌雄各 3 例のラットから血液を採取した。ラスミジタン及びその代謝物の曝露量に明白な性差は認められなかった（表 2.6.4-7）。ラスミジタン、M3 及び M7 の  $C_{max}$  は用量比を下回る増加を示し、AUC は用量にほぼ比例して増加した。M8 の  $C_{max}$  は用量にほぼ比例して増加したが、AUC は用量比を上回る増加を示した。また、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 の  $C_{max}$  は用量比を下回る増加を示したが、AUC は用量 10~25 mg/kg の間で用量にほぼ比例して増加し、25~75 mg/kg の間で用量比を上回る増加を示した。ラットに反復投与したとき、ラスミジタン及びその代謝物のいずれについても蓄積は認められなかった（詳細な TK パラメータは第 2.6.7.10B 項参照）。

表 2.6.4-7 雌雄の SD ラットにラスミジタンヘミコハク酸塩を 26 週間にわたり  
連日経口投与した際のラスミジタン、M3 及び M8 の血漿中 TK パラメータ

パラメータ a	用量 (mg/kg)					
	10		25		75	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラスミジタン AUC <sub>0-24hr</sub> (ng•hr/mL)	3860	4100	9540	11500	29800	32400
ラスミジタン C <sub>max</sub> (ng/mL)	575	541	1120	1180	2430	2570
M3 AUC <sub>0-24hr</sub> (ng•hr/mL)	1700	1550	3850	3520	10900	9780
M3 C <sub>max</sub> (ng/mL)	227	262	545	371	982	800
M8 AUC <sub>0-24hr</sub> (ng•hr/mL)	185	134	541	407	2420	1850
M8 C <sub>max</sub> (ng/mL)	18.5	13.9	46.7	30.5	147	131

略語：AUC<sub>0-24hr</sub> = 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度。

a コンポジット解析から得られた TK パラメータ。動物数は 3 例/性別/群/時点。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（報告書 8200081）において、雌雄の Sprague Dawley ラットにラスミジタンヘミコハク酸塩を経口投与した。雄には交配 28 日前から投与を開始して、交配中及び試験終了前日まで 100、175 又は 250 mg/kg（18 日目に 200 mg/kg に減量）を投与し、雌には交配 14 日前から開始して、交配中及び妊娠 7 日まで 100、150 又は 200 mg/kg を

投与した。交配前の血液試料は、雌は投与 14 日目、雄は投与 28 日目に各時点につき 1 群あたり 3 例の動物から採取した。ラスミジタンの  $C_{max}$  及び AUC はおおむね用量に比例して増加した。雌雄の M3 及び M8 並びに雄の(S,R)-M18 の  $C_{max}$  及び AUC はおおむね用量に比例して増加した。雌雄の M7 及び(S,S)-M18 並びに雌の(S,R)-M18 の  $C_{max}$  及び AUC は概して用量比を下回る増加を示した。雌雄で用量が異なることから、曝露量の性差は評価できなかった。代謝物と未変化体の AUC 比はいずれも用量に依存しなかった（詳細な TK パラメータは第 2.6.7.12 項参照）。

胚及び胎児発生に関する試験（報告書 8213912）において、妊娠 Sprague Dawley ラットに妊娠 6 日から妊娠 17 日まで、ラスミジタンヘミコハク酸塩を 100、175 又は 250 mg/kg の用量で経口投与した。妊娠 6 日及び 17 日に各時点につき 1 群あたり各 3 例のラットから血液を採取した。ラスミジタンの  $C_{max}$  及び AUC は、妊娠 6 日には概して用量比を下回る増加を示し、妊娠 17 日にはわずかに用量比を上回る増加を示した（表 2.6.4-8）。妊娠 17 日の  $C_{max}$  及び AUC は妊娠 6 日に比べてわずかに高く、AUC に基づく蓄積比は 1.31~2.66 の範囲であった。M3 及び M8 の曝露量は、妊娠 6 日には概して用量比を下回る増加を示し、妊娠 17 日には用量にほぼ比例して増加した。妊娠 6 日及び 17 日の M7、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 の曝露量は、用量比を下回る増加を示した。代謝物と未変化体の AUC 比から、ラスミジタンは妊娠ラットにおいて M3、M7 及び(S,S)-M18 に代謝されるが、M8 及び(S,R)-M18 への代謝はより低いことが示された（詳細な TK パラメータは第 2.6.7.13B 項参照）。

表 2.6.4-8 妊娠ラットにラスミジタンヘミコハク酸塩を連日経口投与した際の  
妊娠 17 日のラスミジタン、M3 及び M8 の血漿中 TK パラメータ

パラメータ a	用量 (mg/kg)		
	100	175	250
ラスミジタン AUC <sub>0-24hr</sub> (ng•hr/mL)	28968	64823	97930
ラスミジタン $C_{max}$ (ng/mL)	1983	3827	6133
M3 AUC <sub>0-24hr</sub> (ng•hr/mL)	5457	11831	18252
M3 $C_{max}$ (ng/mL)	319	777	893
M8 AUC <sub>0-24hr</sub> (ng•hr/mL)	2536	6210	11775
M8 $C_{max}$ (ng/mL)	174	325	557

略語：AUC<sub>0-24hr</sub> = 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積、 $C_{max}$  = 最高血漿中濃度。

a コンポジット解析から得られた TK パラメータ。動物数は 3 例/群/時点。

#### 2.6.4.3.2.6 ウサギに反復経口投与した際の TK

報告書 8223068 (4.2.3.5.2.10)

胚及び胎児発生に関する試験（報告書 8223068）において、妊娠ニュージーランドホワイトウサギにラスミジタンヘミコハク酸塩を 50、75 又は 115 mg/kg の用量で妊娠 7 日から妊娠 20 日まで経口投与した。妊娠 7 日及び 20 日に 1 群あたり 3 例のウサギから血液を採取した。妊娠 7 日及び 20 日のラスミジタンの  $C_{max}$  及び AUC は、用量増加に伴って増加し（表 2.6.4-9）、M3、M7、M8、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 の  $C_{max}$  及び AUC は用量にほぼ比例して増加した。反復投与後に M7 で顕著な蓄積（2 倍超）が認められ、ラスミジタン及びその他の代謝物に蓄積傾向が認められたが、概ね 2 倍未満であった。ウサギ血漿中では M8 が最も多かった（詳細な TK パラメータは第 2.6.7.13E 項参照）。

表 2.6.4-9 妊娠ウサギにラスミジタンヘミコハク酸塩を連日経口投与した際の  
妊娠 20 日のラスミジタン及び M8 の血漿中 TK パラメータ (平均値)

パラメータ a	用量 (mg/kg)		
	50	75	115
ラスミジタン AUC <sub>0-24hr</sub> ± 標準偏差 (ng•hr/mL)	2545 ± 961	2614 ± 918	4286 ± 3284
ラスミジタン C <sub>max</sub> ± 標準偏差 (ng/mL)	584 ± 162	964 ± 624	1158 ± 1040
M8 AUC <sub>0-24hr</sub> ± 標準偏差 (ng•hr/mL)	119252 ± 24612	139173 ± 21002	365343 ± 95554
M8 C <sub>max</sub> ± 標準偏差 (ng/mL)	14567 ± 404	17633 ± 5255	28667 ± 3557

略語：AUC<sub>0-24hr</sub> = 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度。

a 動物数は 3 例/群。

#### 2.6.4.3.2.7 イヌに反復経口投与した際の TK

報告書 7874-109 (4.2.3.2.15), 7874-125 (4.2.3.2.16), 8204494 (4.2.3.2.17)

ビーグル犬を用いた 4 週間経口投与試験 (報告書 7874-109) において、ラスミジタンヘミコハク酸塩を 5、10、20 又は 60 mg/kg の用量でカプセル剤として経口投与し、投与 1 日目及び 4 週目に 1 群あたり雌雄各 3 例 (5、10、20 mg/kg) 又は 5 例 (60 mg/kg) のイヌから血液を採取した。ラスミジタンは速やかに吸収され、t<sub>max</sub> は投与 1 日目で 0.833~3.50 時間、投与 4 週目で 1.00~2.33 時間の範囲であった。2 倍を超える顕著な性差は認められなかった。投与 4 週目の C<sub>max</sub> 及び AUC は概して投与 1 日目に比べて高かったが、その差は 2 倍未満であった (詳細な TK パラメータは第 2.6.7.7H 項参照)。

ビーグル犬を用いた 13 週間経口投与試験 (報告書 7874-125) において、ラスミジタンヘミコハク酸塩を 5、10、20 又は 50 mg/kg の用量でカプセル剤として経口投与し、投与 1 日目及び 13 週目に 1 群あたり雌雄各 3 例 (5、10、20 mg/kg) 又は 5 例 (50 mg/kg) のイヌから血液を採取した。ラスミジタンの C<sub>max</sub> 及び AUC は用量にほぼ比例して増加した。M7 の C<sub>max</sub> 及び AUC は概して用量を下回る増加を示し、M8 の C<sub>max</sub> 及び AUC は概して用量を上回る増加を示した。M3 の C<sub>max</sub> 及び AUC の増加は一貫した用量比例性を示さなかった。ラスミジタン、M3、M7 及び M8 の C<sub>max</sub> 及び AUC に 2 倍を超える顕著な性差は認められなかった。イヌに反復投与したとき、ラスミジタン、M3 及び M8 に蓄積傾向が認められたが、曝露量の増加は概して 2 倍未満であった。代謝物と未変化体の AUC 比から、イヌでラスミジタンは主に M3 及び M8 に代謝され、M7 にはあまり代謝されないことが示された。ISR の結果が不良であったため、M18 の TK は評価しなかった (詳細な TK パラメータは第 2.6.7.7I 項参照)。

ビーグル犬を用いた 39 週間経口投与試験 (報告書 8204494) において、ラスミジタンヘミコハク酸塩を 5、10、20、30 又は 50 mg/kg (雌で 25 日目、雄で 30 日目に 40 mg/kg に減量) の用量でカプセル剤として経口投与し、投与 1 日目、24 日目、13 週目、26 週目及び 39 週目に 1 群あたり雌雄各 4~6 例のイヌから血液を採取した。ラスミジタン及びその代謝物の曝露量に性差は認められなかった (表 2.6.4-10)。ラスミジタン、M3、M7 及び M8 の C<sub>max</sub> 及び AUC はおおむね用量に比例して増加したが、30 mg/kg を超えると、M7 の C<sub>max</sub> は用量比を下回る増加を示し、M8 の AUC は用量比を上回る増加を示した。(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 については、C<sub>max</sub> が定量下限 (5 ng/mL) 付近であり、多くの時点で定量限界を下回った。ラスミジタン、M3、M7、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 に蓄積は認められなかったが、M8 では蓄積傾向が認められた。代謝物

と未変化体の AUC 比は概して用量に依存しなかった。イヌ血漿中の主要代謝物は M3 であった（詳細な TK パラメータは第 2.6.7.7J 項参照）。

表 2.6.4-10 雌雄のイヌにラスミジタンヘミコハク酸塩を 39 週間にわたり連日経口投与した際のラスミジタン、M3 及び M8 の血漿中 TK パラメータ（平均値）

パラメータ a	用量 (mg/kg)									
	5		10		20		30		40	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラスミジタン										
AUC <sub>0-24hr</sub> ± 標準偏差 (ng•hr/mL)	2168 ± 1693	1606 ± 588	4351 ± 1294	3802 ± 1358	8257 ± 2615	8576 ± 1990	16361 ± 2452	14374 ± 4758	21624 ± 2407	17257 ± 7897
C <sub>max</sub> ± 標準偏差 (ng/mL)	303 ± 148	318 ± 101	611 ± 183	605 ± 132	1228 ± 184	1420 ± 279	2255 ± 625	2382 ± 540	3350 ± 568	2201 ± 1062
M3										
AUC <sub>0-24hr</sub> ± 標準偏差 (ng•hr/mL)	1520 ± 716	1342 ± 460	3010 ± 1031	3465 ± 1218	5992 ± 2369	5190 ± 1024	8460 ± 2552	8936 ± 2627	14059 ± 2736	11847 ± 5657
C <sub>max</sub> ± 標準偏差 (ng/mL)	394 ± 130	371 ± 149	804 ± 253	1034 ± 372	1380 ± 388	1278 ± 170	2011 ± 1596	2775 ± 965	3783 ± 449	2804 ± 1451
M8										
AUC <sub>0-24hr</sub> ± 標準偏差 (ng•hr/mL)	566 ± 600	369 ± 197	1106 ± 332	1069 ± 425	2727 ± 2047	2112 ± 493	4698 ± 1096	4069 ± 1309	5982 ± 877	6378 ± 3649
C <sub>max</sub> ± 標準偏差 (ng/mL)	40.2 ± 33.0	28.0 ± 9.7	74.2 ± 14.3	75.9 ± 27.1	174 ± 100	166 ± 35	308 ± 42	275 ± 64	404 ± 35	376 ± 200

略語：AUC<sub>0-24hr</sub> = 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積、C<sub>max</sub> = 最高血漿中濃度。

a 動物数は 4~6 例/性別/群。

## 2.6.4.4 分布

### 2.6.4.4.1 中枢移行性

報告書 B01-144 (4.2.2.3.1)

ラスミジタンのラットにおける中枢移行性を LC-MS/MS 法により評価した（報告書 B01-144）。雄 Fischer 344 ラットにラスミジタン塩酸塩を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与した際の AUC<sub>0-∞</sub> は、血漿で 250 ng•hr/mL、大脳皮質で 731 ng•hr/g であり、脳/血漿 AUC 比は 2.9 であった。また、雄 Fischer 344 ラットにラスミジタン塩酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与した際の AUC<sub>0-∞</sub> は、血漿で 158 ng•hr/mL、大脳皮質で 409 ng•hr/g であり、脳/血漿 AUC 比は 2.6 であった（詳細な臓器分布パラメータは第 2.6.5.5A 項参照）。

### 2.6.4.4.2 組織分布

報告書 0227-20 (4.2.2.3.2), 0172-20 (4.2.2.3.3)

雌雄の Sprague Dawley（白色）ラット及び雄 Lister Hooded（有色）ラットに [<sup>14</sup>C] ラスミジタンヘミコハク酸塩（約 60 μCi/kg）を 6 mg/kg の用量で経口投与した際の放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィ（QWBA）法を用いて評価した（報告書 0227-20）。測定時点は、白色ラットは投与 0.5、2、6、24 又は 48 時間後（動物 1 例/性別/時点）、有色ラットは投与 2、6、24 又は 48 時間後（動物 1 例/時点）とした。定量限界はバックグラウンド値の標準

偏差の 10 倍とした。切片に対する肉眼的観察で組織／臓器を特定できたが、オートラジオグラフィでは特定できなかった場合、放射能は検出不能とみなした。

概して、総放射能の分布パターンは雄白色ラットと雌白色ラットとの間及び雄白色ラットと雄有色ラットとの間（有色組織を除く）で定性的に類似していた（詳細な臓器分布パラメータは第 2.6.5.5B 項～2.6.5.5D 項参照）。

雄白色ラット、雌白色ラット及び雄有色ラットの血中総放射能は、本試験の最終測定時点である 48 時間後まで測定可能であった。オートラジオグラフィに基づいて算出した有色ラットの血中放射能の  $t_{1/2}$  は 18.58 時間であった（白色ラットの血中放射能の  $t_{1/2}$  は算出せず）。放射能は血液脳関門を通過し、脳では投与 6～24 時間後まで、脊髄では投与 6 時間後まで測定可能な濃度の放射能が認められた。[<sup>14</sup>C] ラスミジタンは臓器及び組織に容易に分布して速やかに最高濃度に達し、臓器（組織）中  $t_{1/2}$  は血中  $t_{1/2}$  と同程度以下であった。白色ラットで総放射能濃度が最も高かった組織は膀胱であり、ラスミジタン及びその代謝物の主要排泄経路が腎臓排泄であることと一致していた。

多くの臓器及び組織（例えば、肝臓、肺、ハーパー腺及び腎臓）で血液に比べて高い放射能濃度が認められた。雄生殖器官（精巣及び精巣上体）並びに雌生殖器官（卵巣及び子宮）で血中放射能濃度を超える放射能が認められた。有色雄ラットの眼のブドウ膜 ( $C_{max} = 86.12 \mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$  ;  $\text{AUC}_{0-t(\text{last})} = 3106.93 \mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{hr}/\text{g}$ ) 及び有色皮膚で高い総放射能濃度が検出され、ラスミジタン由来放射能がメラニン色素に高い親和性を示すことが示唆されたが、光毒性評価においてラスミジタンは光毒性を示さなかった（第 2.6.6.8.4 項参照）。

ラスミジタンの脳内総放射能分布をより詳しく評価するため、別のオートラジオグラフィ試験（報告書 0172-20■■■）を実施した。雄 Sprague Dawley（白色）ラット 2 例に [<sup>14</sup>C] ラスミジタンヘミコハク酸塩（約 846  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ ）を 6 mg/kg の用量で経口投与した。三叉神経節及び三叉神経脊髄路核レベルで脳幹を含む脳の矢状断面及び冠状断面における放射能の分布を測定した。定量限界は各分析でのバックグラウンド値の標準偏差の 10 倍とした。屠殺直前にラット 2 例から採取した血中及び血漿中の放射能濃度も測定した。

投与 1 時間後の時点で放射能が脳全体に分布したことから、[<sup>14</sup>C] ラスミジタンが血液脳関門を通過することが示された。脳全体での [<sup>14</sup>C] ラスミジタン濃度は約 1100 ng-eq/g であり、700 ng-eq/g（脳梁）～1200 ng-eq/g（皮質）の範囲であった。高い放射能濃度が認められた組織は、脳脊髄液（約 4000 ng-eq/g）、松果体（約 11000 ng-eq/g）及び下垂体（約 18000 ng-eq/g）であった。屠殺時の血漿及び血中総放射能濃度はそれぞれ、904 及び 922 ng-eq/g であった（詳細な臓器分布パラメータは第 2.6.5.5E 項参照）。

#### 2.6.4.4.3 血漿タンパク結合

報告書 7874-123 (4.2.2.3.4)

限外ろ過法により、各動物種の血漿タンパクに対するラスミジタンの結合率を測定した（報告書 7874-123）。CD-1 マウス、Sprague Dawley ラット、ビーグル犬及びカニクイザルから採取した血漿試料に、臨床的に意味のある濃度範囲（15～500 ng/mL）の [<sup>14</sup>C] ラスミジタンヘミコハク酸塩を添加し、37°C で 15 分間にわたりインキュベートした。インキュベート後、試料を遠心

分離し、液体シンチレーション計数法を用いて限外ろ過液の放射能濃度を分析した。ラスミジタンのタンパク結合率はサルで最も高く（約 86~90%）、他の動物種では同程度であった（約 42~55%）。概して、タンパク結合率は濃度に依存しないと考えられた（表 2.6.4-11、ヒト血漿タンパク結合率の結果は第 2.7.2.2.1.1 項参照）。

表 2.6.4-11 マウス、ラット、イヌ及びサル血漿中での [14C] ラスミジタンのタンパク結合率

動物種	結合率（平均値±標準偏差） <sup>a</sup>				
	15 ng/mL	75 ng/mL	150 ng/mL	250 ng/mL	500 ng/mL
マウス	48.3±7.4	47.0±2.4	46.8±2.6	44.8±1.7	50.2±1.5
ラット	53.7 <sup>b</sup> ±NC	50.1±2.0	47.3±2.7	49.6±1.4	46.8±3.6
イヌ	55.3 <sup>b</sup> ±NC	48.4±3.0	44.5±2.8	44.6±5.0	41.8±2.8
サル	89.7±1.2	86.2±1.7	86.4±0.4	87.0±0.3	87.0±0.6

略語：NC=データ数が限られていたため算出せず。

<sup>a</sup> 平均値及び標準偏差は triplicate で算出した。

<sup>b</sup> 平均値は duplicate で算出した。

#### 2.6.4.4.4 赤血球移行

報告書 8366915 (4.2.2.3.5), 011D03-PK (4.2.2.2.6)

授乳中の雌 Sprague Dawley ラットに [14C] ラスミジタンヘミコハク酸塩を 100 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与 1、4、8 及び 24 時間後に血液試料を採取した。血液/血漿中濃度比は試験期間をとおして約 1 であった（報告書 8366915）（詳細は第 2.6.5.13D 項参照）。

雌ビーグル犬に [14C] ラスミジタンヘミコハク酸塩を 6 mg/kg の用量で投与した体内動態試験（報告書 011D03-PK）で得られた血中放射能濃度データから、投与経路に関係なく、投与量のかなりの部分が赤血球に移行することが明らかになった。血液/血漿中濃度比を表 2.6.4-12 に示す（各時点の血漿及び血中放射能濃度は第 2.6.5.6B 項参照）。

表 2.6.4-12 雌ビーグル犬に [14C] ラスミジタンヘミコハク酸塩を 6 mg/kg の用量で急速静注又は経口投与した際の血液/血漿中放射能濃度比（平均値）

時間	血液/血漿中放射能濃度比	
	静脈内投与	経口投与
0.08	0.812	0.775
0.25	0.808	0.699
0.5	0.794	0.703
1	0.777	0.727
2	0.748	0.739
4	0.781	0.747
8	0.788	0.801
24	0.857	0.783
48	0.929	0.826 <sup>a</sup>
72	0.957	0.843

注：特に明記しない限り、イヌ 4 例から試料を採取した。

<sup>a</sup> イヌ 3 例。

#### 2.6.4.4.5 胎盤通過

報告書 8366915 (4.2.2.3.5)

妊娠 18 日に妊娠 Sprague Dawley ラットに [14C] ラスミジタンヘミコハク酸塩を 100 mg/kg の用量で単回経口投与し、ラスミジタン由来放射能の胎盤通過を評価した（報告書 8366915）。投与 0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間後に各時点 1 例のラットを屠殺し、放射能の胎盤通過並びに母動物及び胎児組織中分布を QWBA 法により評価した。投与後 24 時間にわたり [14C] ラスミジタン由来放射能の胎盤通過及びその後の胎児曝露が確認された。投与後 24 時間にわたり母動物の消化管内容物中に最高放射能濃度が認められた。尿中にも放射能が検出された。大部分の母動物組織で放射能濃度は投与 0.5～2 時間後に最高値に達した。胆汁中濃度のみが定量限界（514 ng-eq/g）未満であった。胎児組織中の放射能濃度は投与 1 又は 2 時間後に最高値に達し、副腎、脊髄、脳、肝臓及び心筋に高い放射能濃度（38100～22400 ng-eq/g）が認められた。[14C] ラスミジタン由来放射能は羊膜嚢及び胎盤にも分布し、投与 2 時間後に最高濃度に達した（それぞれ、66900 及び 27700 ng-eq/g）。母動物血液／胎児血液中濃度比は 0.875～1.38 の範囲であり、早い時点から高い値が認められた。最終試料採取時点である投与 24 時間後においても全ての胎児組織で放射能が検出された（詳細な胎盤通過パラメータは第 2.6.5.7 項参照）。

#### 2.6.4.5 代謝

##### 2.6.4.5.1 In Vitro 代謝

報告書 ■■■-RPT-0104-2REV02-01 (4.2.2.4.1), 7874-117 (4.2.2.4.2)

エームス試験での代謝活性化に肝 S9 画分を使用することの妥当性を確認する目的で、ラスミジタンヘミコハク酸塩（5 μM）を Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 画分とともに 60 分間インキュベートし代謝物を分析した（報告書 ■■■-RPT-0104-2REV02-01）。その結果、Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 画分でラスミジタンの既知ヒト血中代謝物（M3、M7、M8 及び M18）が生成することが確認された（生成した代謝物の一覧は第 2.6.5.10A 項参照）。

ヒト、Sprague Dawley ラット、ビーグル犬及びカニクイザル由来の肝細胞を用いて、[14C] ラスミジタンヘミコハク酸塩を 1 又は 5 μM の濃度で最長 2 時間にわたりインキュベートし、in vitro におけるラスミジタンの代謝を評価した（報告書 7874-117）。高速液体クロマトグラフィー／紫外線／放射化学的検出により代謝物プロファイルを評価し、LC-MS 及び LC-MS/MS により構造特性評価を行った。ラスミジタンはラットにおいて最も広範に代謝され、次いでイヌ、サル及びヒトの順で代謝されやすいと考えられた。LC-MS 分析により最大 13 種類の代謝物が検出されたが、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。暫定的に構造が同定（一部は確定）された代謝物を表 2.6.4-13 に示す。ラスミジタンは、ケトン還元、ピペリジン環の酸化、N-脱メチル化、N-オキシド化、ピペリジン環の不飽和化、アミド加水分解及びこれらの組合せなどの経路により代謝された。HPLC 分析に基づく各動物種の主要代謝物は M394B（ラット及びイヌ）、M392A 及び M396B の混合物（サル）、並びに M380A（ヒト）であった（in vitro 代謝物の一覧は第 2.6.5.10B 項参照）。

表 2.6.4-13 ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞とともに [<sup>14</sup>C] ラスミジタンヘミコハク酸塩をインキュベートした際に生成した in vitro 代謝物（暫定的構造同定）

代謝物	[M+H] <sup>+</sup> (Da)	M 番号	生体内変換	動物種
未変化体	378	NA	NA	R, D, P, H
M396A	396	NA	ケトン還元及びピペリジン環の酸化 又は酸化的ピペリジン環開裂	R, D, H
M234	234	NA	アミド加水分解、並びにピペリジン環のカルボニルへの酸化及び不飽和化	R, D, H
M394A	394	NA	N-メチルピペリジン環の酸化	R, D, P, H
M380A	380	M8	ケトン還元	R, D, P, H
M392A	392	M7	ピペリジン環のカルボニルへの酸化	R, P, H
M396B	396	NA	ピペリジン環の N-脱メチル化及び 2 ヶ所の酸化	R, D, P, H
M378	378	M5	ピペリジン環の N-脱メチル化、カルボニルへの酸化及び不飽和化	R
M376	376	NA	ピペリジン環の不飽和化	R, D, P, H
M364	364	M1	N-脱メチル化	R, D, P, H
M394B	394	M2 <sup>a</sup> , M3 <sup>b</sup>	N-オキシド化	R, D, P, H
M394C	394	NA	推定構造不明	R, D, P, H
M380B	380	M9	ピペリジン環の N-脱メチル化及びカルボニルへの酸化	R, D, P, H
M392B	392	M19	ピペリジン環のカルボニルへの酸化及び不飽和化	R, D, P, H

略語：D=イヌ、H=ヒト、NA=該当なし、P=霊長類（サル）、R=ラット。

a トランス異性体。

b シス異性体。

#### 2.6.4.5.2 In Vivo 代謝

報告書 0222-20 (4.2.2.4.3), 0221-20 (4.2.2.4.4), 8377-180-MET (4.2.2.4.5), 0223-20 (4.2.2.4.6), 011D03-MET (4.2.2.4.7), RPT-0147-R02-01 (4.2.2.4.8)

雌雄のラット（報告書 0222-20、0221-20 及び 8377-180-MET）並びに雌雄のイヌ（報告書 0223-20 及び 011D03-MET）に [<sup>14</sup>C] ラスミジタンヘミコハク酸塩を単回経口又は静脈内投与した際のラスミジタンの in vivo 代謝を評価した。マウス及びウサギについては、代謝試験は実施しなかったが、バリデートされた LC-MS/MS 法（表 2.6.4-1 参照）を用いて血漿中の代謝物〔M3、M7、M8、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18〕を測定した PK 及び TK 試験で in vivo 代謝に関する情報が得られている。

ラスミジタンはアキラルな分子であるが、一部の代謝物（M8 及び M18）にはキラル中心があるため、その立体化学を評価した（報告書 RPT-0147-R02-01）。マウス、ラット、ウサギ及びイヌにラスミジタンヘミコハク酸塩を経口投与し、キラル分離法を用いて検討したとき、M8 の(S)異性体が優位なエナンチオマーであり、非げっ歯類の血漿中でのみ検出された異性体であった（第 2.6.5.9I 項参照）。マウス及びラット血漿中では少量の(R)-M8 も検出された（それぞれ総 M8 の 10%及び 20%）。血漿試料中で検出された M18 のジアステレオマーはいずれの動物種でも(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 のみであった。これら 2 種類のジアステレオマーの比は動物種間で異なっており、ウサギでは(S,R)-M18 が優位で、マウス、ラット及びイヌでは(S,S)-M18 が優位であった。

ラット及びイヌにおけるラスミジタンの推定主要代謝経路（投与量の 2%を超える代謝物）を図 2.6.4-2 に示す。ヒト血液中の主要代謝物（M7、M8 及び(S,R)-M18）が動物でも検出された。

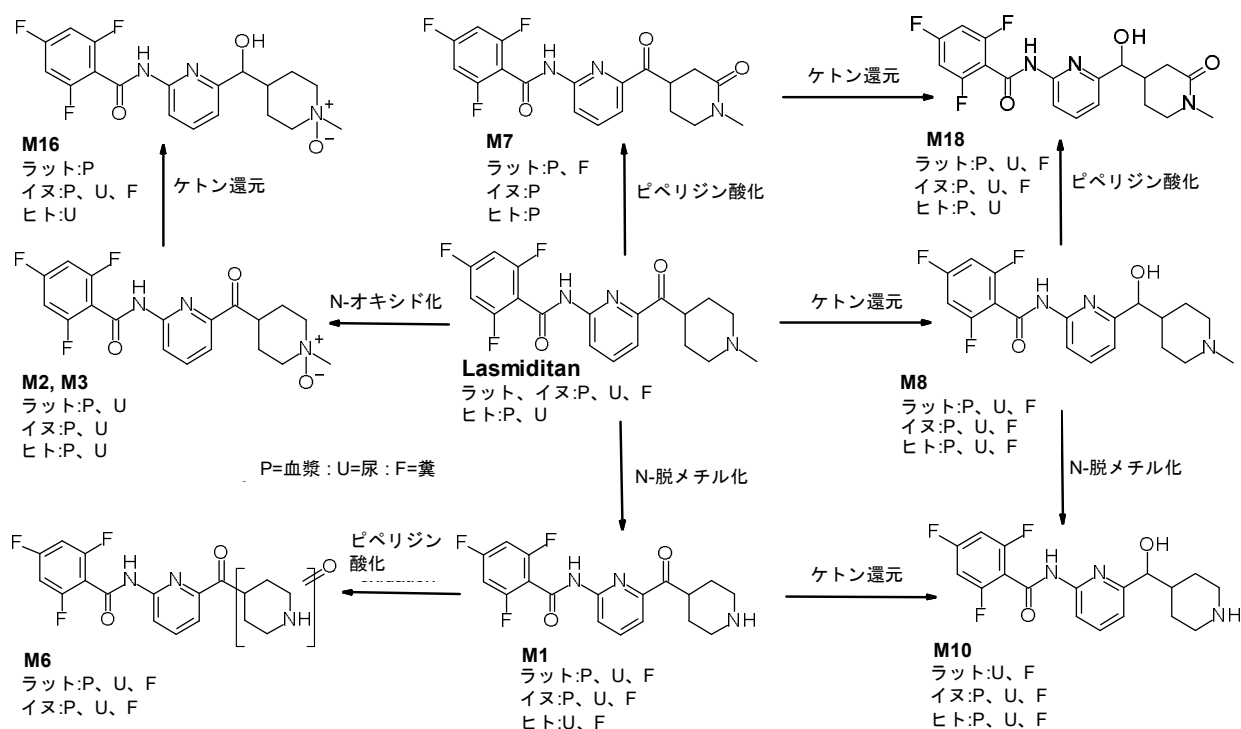


図 2.6.4-2. ラット及びイヌにおけるラスミジタンの推定主要代謝経路

## 2.6.4.5.2.1 ラットにおける代謝

報告書 0222-20 (4.2.2.4.3), 0221-20 (4.2.2.4.4), 8377-180-MET (4.2.2.4.5)

[<sup>14</sup>C] ラスミジタンヘミコハク酸塩を 6 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与した雌雄のラットから採取した血漿試料（報告書 0222-20）並びに尿及び糞試料（報告書 0221-20）を用いて、ラスミジタンの代謝物プロファイルを評価した。血漿試料は投与 1、4 及び 12 時間後に採取し、尿及び糞試料は 24 時間にわたり採取した。試料の調製後、液体クロマトグラフィー/オンライン UV（フォトダイオード・アレイ）、放射能及び質量分析検出法により、代謝物プロファイルを評価した。放射化学的プロファイリングから、血漿中に 21 種類、尿中に 22 種類、糞中に 17 種類の代謝物が同定された（第 2.6.5.9A 項～2.6.5.9D 項参照）。

概して、経口投与後と静脈内投与後の血漿中代謝物プロファイルは雌雄ラットで類似していた。血中放射能に占める未変化体の割合は、静脈内投与 1、4 及び 12 時間後でそれぞれ約 80%、50% 及び 30%、経口投与 1、4 及び 12 時間後でそれぞれ約 50～60%、40% 及び 30～40% であった。ラット血漿中に合計 21 種類の代謝物が検出された。静脈内又は経口投与 12 時間後の雌雄いずれかのラットの血漿中に、血漿中放射能の 10% を超える量の M1、M3、M6、M7 及び (S,S)-M18 が検出された。その他の代謝物は全て、総放射能の 5% 未満であった。ラットにおける主要代謝経路は、N-脱メチル化（M1、M6、M10、F 及び S）、N-オキシド化（M2—トランス異性体、M3—シス異性体及び M16）、ピペリジン環の酸化（M6、M7、M18、N、F、S、V 及び W）及びケトン還元（M8、M10、M16、M18 及び N）であった。

ラット尿試料中に合計 22 種類の代謝物が検出された。4-8 時間及び 8-24 時間のそれぞれのブール尿試料中に排泄されたラスミジタン由来放射能のうち、未変化体及び M1 の合計が占める割合は約 60%であった（4-8 時間及び 8-24 時間でそれぞれ投与量の約 25%及び 9%）。一部の尿試料では、代謝物 M2、M6、G、M8 及び M18 のいずれかが尿中放射能の 5%を超えたが、その他の代謝物は全て、5%より低かった。

ラット糞試料中に合計 17 種類の代謝物が検出された。糞中に排泄されたラスミジタン由来放射能のうち、未変化体及び M1 の合計が占める割合は、雄ラットで約 50%、雌ラットで約 60%であった。ラスミジタンと M1 の比は、経口投与後で約 1:4、静脈内投与後で約 1:3 であった。雌雄ラットの糞中放射能に占める M6 の割合は約 15%であり、その他の残りの代謝物が総放射能に占める割合は 1%未満～5%の範囲であった。ラットにおける主要代謝経路は、N-脱メチル化、N-オキシド化、ピペリジン環の酸化及びケトン還元であった。

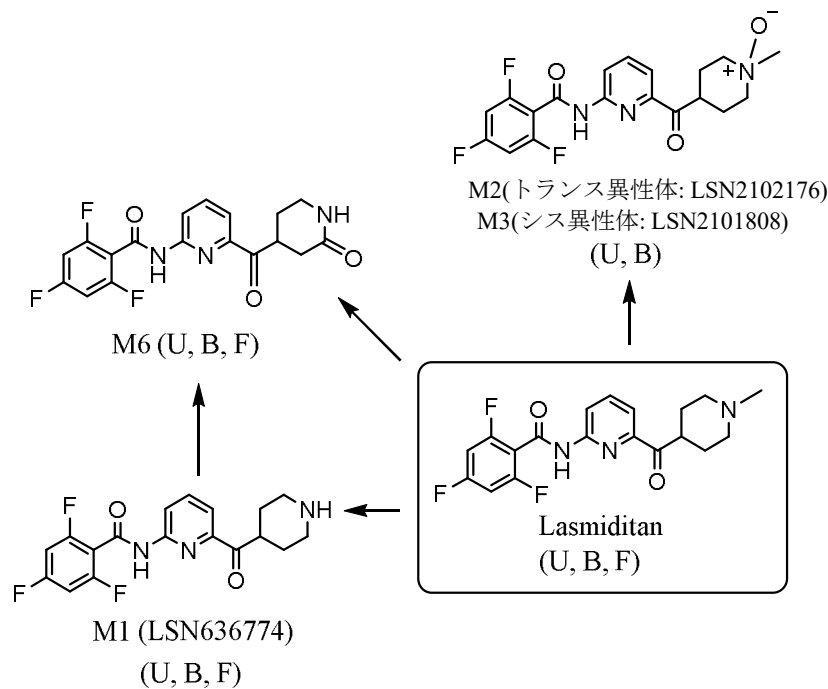
[<sup>14</sup>C] ラスミジタンヘミコハク酸塩を 6 mg/kg の用量で単回経口投与したラットの尿、糞及び胆汁中に未変化体及び 29 種類の代謝物が検出、同定された（報告書 8377-180-MET）（第 2.6.5.9E 項参照）。

無処置ラットと BDC ラットの尿中代謝物プロファイルは類似していた。無処置ラットと BDC ラットのいずれの 0-24 時間尿試料にも未変化体及び 20 種類の代謝物が検出された。BDC ラットでは 0-24 時間尿試料中に投与量の 47%が排泄され、うち未変化体、M1 及び M2 はそれぞれ投与量の 11%、14%及び 6%を占めた。無処置ラットと BDC ラットのいずれでも、個別に投与量の 1%未満に相当するその他数種類の尿中代謝物が検出された。

無処置ラットと BDC ラットの糞中代謝物プロファイルは類似していた。無処置ラット及び BDC ラットの糞試料に 9 種類の代謝物が検出された。BDC ラットでは投与量の 14%が 0-48 時間糞試料に回収され、投与量の 2%及び 8%に相当する未変化体及び M1 が検出された。その他、個別に投与量の 1%を超える代謝物は無処置ラットと BDC ラットのいずれでもみられなかった。

BDC ラットの 0-24 時間胆汁試料に未変化体及び 19 種類の代謝物が検出された。24 時間で胆汁中に投与量の 27%が回収され、未変化体は投与量の 1%未満であった。それぞれ投与量の 3%、4%、4%（合計）及び 1%に相当する M2、M3、M6+M23a+M23b（両 M23 はジオキシド）及び M29（モノ酸化／グルクロン酸抱合体）が検出された。その他、個別に投与量の 1%を超える代謝物はみられなかった。

無処置ラット及び BDC ラットの排泄物中の主要代謝物は M1（無処置ラット及び BDC ラットでそれぞれ投与量の 23%及び 21%）及び M2/M3（無処置ラット及び BDC ラットでそれぞれ投与量の 11%及び 16%）であった。BDC ラットにおける主要代謝経路（投与量の 3%以上に相当する代謝物）を図 2.6.4-3 に示す。



略語：U = 尿、B = 胆汁、F = 糞。

図 2.6.4-3. 胆管カニューレ挿入ラットにおけるラスミジタンの主要代謝経路

#### 2.6.4.5.2.2 イヌにおける代謝

報告書 0223-20 (4.2.2.4.6), 011D03-MET (4.2.2.4.7)

用量 6 mg/kg の [14C] ラスミジタンヘミコハク酸塩を単回経口又は静脈内投与した雌雄のイヌから採取した血漿、尿及び糞試料を用いて、ラスミジタンの代謝物プロファイルを評価した（報告書 0223-20 及び 011D03-MET）。投与 1、8 及び 48 時間後に血漿試料を採取し、48 又は 72 時間にわたり尿及び糞試料を採取した。試料の調製後、液体クロマトグラフィー／オンライン UV（フォトダイオード・アレイ）、放射能及び質量分析検出法により、代謝物プロファイルを評価した。放射化学的プロファイリングから、血漿中に 17 種類、尿中に 20 種類、糞中に 15 種類の代謝物が同定された（第 2.6.5.9A 項及び 2.6.5.9F 項～2.6.5.9H 項参照）。

雌雄のイヌに [14C] ラスミジタンを静脈内又は経口投与した際の代謝パターンは概して類似していた。静脈内又は経口投与後 48 又は 72 時間にわたり採取した尿試料中に投与量の約 2.4～4%に相当する未変化体が検出された。イヌ尿試料中に、未変化体に加えて、合計 20 種類の代謝物が検出された。両投与経路での主要代謝物は N-脱メチル体（M1）であり、投与量の 9.2～11.7%に相当した。N-オキシド体 M2（トランス異性体）及び M3（シス異性体）はそれぞれ投与量の 3.2～5.9%及び 1.9～3.4%に相当した。ラスミジタンのケトン還元体（M8）は投与量の 1.4～5.9%に相当し、M1 のケトン還元体（M10）は投与量の 1.7～3.4%に相当した。他の代謝物は全て、これらより少量しか検出されなかった。

イヌ糞試料中に合計 15 種類の代謝物が検出された。未変化体、M1、M8、M10 及び M6（ピペリジン環にカルボニルを有する N-脱メチル化代謝物）合計で雌雄イヌの 0-48 時間糞試料に排泄されたラスミジタン由来放射能の約 80%を占めた。その他の残りの代謝物は総放射能の 1%未満～5%の範囲であった。

投与後 48 時間のイヌ血漿中に合計 17 種類の代謝物が検出された。静脈内又は経口投与 1 時間後の試料中で未変化体は総放射能のそれぞれ約 65%及び 37%を占めた。また、静脈内又は経口投与 1 時間後の血漿中の主要代謝物は N-オキシド体 M2 (トランス異性体) 及び M3 (シス異性体) であり、静脈内投与後の雄及び雌でそれぞれ総放射能の 10%及び 11%、経口投与後の雄及び雌でそれぞれ 18%及び 14%を占めていた。両投与経路での投与 8 及び 48 時間後における雄及び雌血漿中の主要代謝物は M1 であり、総放射能の 25~50% (投与 8 時間後) 及び 29~82% (投与 48 時間後) を占めていた。

イヌにおける主要代謝経路は、N-脱メチル化、N-オキシド化、ピペリジン環の酸化及びケトン還元であった。これらの代謝経路の組合せで生じる数種類の代謝物も認められた。

#### 2.6.4.5.3 ラットにおける酵素誘導

報告書 57493 (4.2.3.2.8), 7874-108 (4.2.3.2.10)

Fischer 344 ラットを用いた 2 週間静脈内投与試験 (報告書 57493) において、肝酵素誘導の評価を行った。ラスミジタンヘミコハク酸塩を 0、4、12 又は 40 mg/kg の用量で連日 20 分間点滴静注した。1 群あたり雌雄各 5 例のラットから採取した肝臓試料を用いて、ミクロソームを調製した。分光光度分析法により測定した総肝チトクローム P450 (CYP450) 含量に関して、溶媒投与群のラットと比較して、ラスミジタン投与群の雌雄ラットに統計学的に有意な変化は認められなかった。

4 週間反復経口投与試験 (報告書 7874-108) でも、主試験群の動物 (0、10、30、50 及び 100 mg/kg) 及び回復群の動物 (0 及び 100 mg/kg) で肝酵素誘導の評価を行った。1 群あたり雌雄各 5 例のラットから肝臓試料を採取してミクロソーム画分を調製し、分光光度分析法により測定した総タンパク質収量、総 CYP450 含量、エトキシレゾルフィン O-脱エチル化活性 (EROD、CYP1A)、ペントキシレゾルフィン O-脱ペンチル化活性 (PROD、CYP2B)、テストステロン 16 $\alpha$ -水酸化活性 (16 $\alpha$ -OH、CYP2B/2C)、テストステロン 6 $\beta$ -水酸化活性 (6 $\beta$ -OH、CYP3A)、ラウリン酸 11-水酸化活性 (11-LAH、CYP2E) 及びラウリン酸 12-水酸化活性 (12-LAH、CYP4A) に対するラスミジタンの影響を評価した。

雄ラットでは総タンパク質収量、総 CYP450 含量、CYP1A 活性、CYP2B 活性、CYP2B/2C 活性 (テストステロン 16 $\alpha$ -水酸化活性として測定)、CYP3A 活性並びに CYP4A 活性に統計学的に有意な変化は認められなかったが、100 mg/kg 群において CYP2E 活性に統計学的に有意な減少がみられた (詳細な酵素誘導データは第 2.6.7.7D 項参照)。この低下は 2 週間の回復期間後に溶媒対照群と同程度にまで回復した。雌ラットでは総タンパク質収量、CYP2B/2C 活性、CYP2E 活性並びに CYP4A 活性に統計学的に有意な変化はみられなかったが、10 及び 50 mg/kg 群において総 CYP450 含量が統計学的に有意に減少し、50 及び 100 mg/kg 群では CYP2B 活性が、100 mg/kg 群では CYP1A 活性及び CYP3A 活性がそれぞれ統計学的に有意に増加した。CYP1A 活性、CYP2B 活性及び CYP3A 活性は 2 週間の回復期間後に溶媒対照群と同程度にまで回復したが、100 mg/kg 群では休業期間後も総 CYP450 含量に統計学的に有意な減少がみられた。

#### 2.6.4.5.4 イヌにおける酵素誘導

報告書 57494 (4.2.3.2.13), 7874-109 (4.2.3.2.15)

ビーグル犬を用いた 2 週間静脈内投与試験（報告書 57494）において、肝酵素誘導の評価を行った。ラスミジタンヘミコハク酸塩を 0、2、6 又は 15 mg/kg の用量で連日 20 分間点滴静注し、1 群あたり雌雄各 3 例のイヌから肝臓試料を採取してマイクロソーム画分を調製し、総 CYP450 含量を分光光度分析法により測定した。15 mg/kg 群の雌イヌで対照群に比べて総 CYP450 含量が 75% 増加したことから、雌イヌにおいてラスミジタンは中等度の CYP450 誘導剤であると考えられた。雄イヌでは統計学的に有意な CYP450 変化は認められなかった（詳細な酵素誘導データは第 2.6.7.7G 項参照）。

4 週間反復経口投与試験（報告書 7874-109）でも、主試験群の動物（0、5、10、20 及び 60 mg/kg）及び回復群の動物（0 及び 60 mg/kg）で肝酵素誘導の評価を行った。主試験群の動物では、1 群あたり雌雄各 3 例の肝臓、回復群の動物では、1 群あたり雌雄各 2 例の肝臓を用いてマイクロソームを調製し、総タンパク質収量、総 CYP450 含量、EROD 活性（CYP1A）、ベンゾキシレゾルフィン O-脱ベンジル化活性（BROD、CYP2B）、16 $\alpha$ -OH 活性（CYP2B/2C）、6 $\beta$ -OH 活性（CYP3A）、11-LAH 活性（CYP2E）及び 12-LAH 活性（CYP4A）を分光光度分析法により測定し、ラスミジタンの影響を評価した。各 CYP 活性が対照群の値に比べて 2 倍以上又は 1/2 未満となった場合、明白な差があるとみなした。ラスミジタンを雄イヌに投与すると、60 mg/kg 投与群で総 CYP450 含量（1.8 倍）が、10、20 及び 60 mg/kg 投与群で CYP2B 活性（2.0～3.0 倍）がそれぞれ上昇した。全てのラスミジタン投与群で CYP1A 活性が顕著に上昇した（5.0～19.3 倍）。2 週間の休薬期間後（60 mg/kg 投与群のみ評価）では、CYP1A 及び CYP2B 活性の上昇がみられたが、その活性は投与終了時よりも低かった（それぞれ 2.0 及び 1.9 倍）。ラスミジタンを雌イヌに投与すると、20 mg/kg 投与群で総 CYP450 含量（1.7 倍）が、60 mg/kg 投与群で CYP2B 活性（2.3 倍）がそれぞれ上昇した。20 及び 60 mg/kg 投与群で CYP1A 活性が上昇した（3.9～6.0 倍）。2 週間の休薬期間後（60 mg/kg 投与群のみ評価）、CYP1A 及び CYP2B 活性の上昇は対照群と同程度にまで回復した（詳細な酵素誘導データは第 2.6.7.7H 項参照）。

#### 2.6.4.6 排泄

##### 2.6.4.6.1 ラットにおける排泄

報告書 0224-20 (4.2.2.5.1), 8377-180 (4.2.2.5.2)

Sprague Dawley 系の雌雄無処置ラット及び雄 BDC ラットを用いて、[<sup>14</sup>C] ラスミジタン由来放射能の排泄を評価した。

雌雄の Sprague Dawley ラットに [<sup>14</sup>C] ラスミジタンヘミコハク酸塩（60  $\mu$ Ci/kg）を 6 mg/kg の用量で単回経口又は静脈内投与した（報告書 0224-20）。各動物から 0-8 時間（尿のみ）、8-24 時間、及びその後 24 時間間隔で投与 240 時間後まで尿及び糞試料を採取した。投与 240 時間後に屠殺した後、分析用に屍体及び皮膚を採取した。糞、屍体及び皮膚試料はホモジナイズし、全ての試料を液体シンチレーション計数法により分析した。ラスミジタン由来放射能の総回収率は、雌雄いずれにおいても、投与経路によらず、一貫して 90%を超えていた（表 2.6.4-14）。雌雄の無処置ラットに静脈内及び経口投与したとき、放射能の大部分（57～61%）は尿中に排泄された。皮膚及び屍体中の放射能は合計で投与量の約 1%であった。ラスミジタン及びその代謝物

の排泄は速やかで、放射能の大部分（投与量の 85%超）が最初の 48 時間以内に尿及び糞中に回収された。[<sup>14</sup>C] ラスミジタンを静脈内投与した際に放射能が糞中に排泄されたことから、胆汁中排泄も関与していると考えられた（詳細な排泄パラメータは第 2.6.5.13A 項参照）。

別の試験（報告書 8377-180）では、雄 BDC 及び無処置 Sprague Dawley ラットに [<sup>14</sup>C] ラスミジタンヘミコハク酸塩（60 µCi/kg）を 6 mg/kg の用量で単回経口投与した。BDC ラットでは、投与後 72 時間までの平均総放射能回収率は 96.1%で、投与後最初の 24 時間で投与量の約 86%が排泄された（表 2.6.4-14）。胆汁、糞及び尿中平均回収率（対投与量%）はそれぞれ 27.9%、14.2%及び 48.4%であった。雄無処置ラットに経口投与した際にも放射能の排泄は速やかであり、投与後最初の 24 時間で投与量の約 80%が排泄され、投与 120 時間後までの総回収率は 97.6%であった。無処置ラットでの放射能排泄率は尿及び糞中で同程度であり、投与 120 時間後までに投与量のそれぞれ 46.5%及び 43.6%が排泄された。BDC ラット及び無処置ラットにおいて、尿中排泄が排泄全体に占める割合は約 46~48%であった（詳細な排泄パラメータは第 2.6.5.13B 項参照）。

表 2.6.4-14 ラットに [<sup>14</sup>C] ラスミジタンヘミコハク酸塩を 6 mg/kg の用量で単回投与した際の放射能の累積排泄率（平均値 ± 標準偏差）

報告書番号 投与経路 動物数/群	雄ラット		雌ラット		無処置 雄ラット	BDC 雄ラット
	0224-20 <sup>a</sup>		0224-20 <sup>a</sup>		8377-180 <sup>b</sup>	
	静脈内	経口	静脈内	経口	経口	経口
	3	3	3	3	4	4
尿中排泄率%	60.75 ± 1.87	58.81 ± 5.42	56.60 ± 1.86	57.79 ± 2.53	46.5 ± 6.3	48.4 ± 6.0
胆汁中排泄率%	NA	NA	NA	NA	NA	27.9 ± 2.0
糞中排泄率%	31.21 ± 3.09	32.39 ± 4.29	28.72 ± 4.07	29.49 ± 3.55	43.6 ± 3.7	14.2 ± 2.7
総回収率%	95.82 ± 0.87	95.28 ± 2.78	90.59 ± 0.90	91.61 ± 0.24	97.6 ± 0.5	96.1 ± 2.4
試験期間	240 時間	240 時間	240 時間	240 時間	120 時間	72 時間

略語：BDC = 胆管カニューレ挿入、NA = 該当なし。

<sup>a</sup> 総回収率には、ケージ洗液、皮膚及び屍体中の残存放射能が含まれる。

<sup>b</sup> 総回収率には、ケージすすぎ液、ケージ洗液、胆管カニューレ（該当する場合）、ジャケットすすぎ液（BDC ラットの場）及び屍体中の残存放射能が含まれる。

#### 2.6.4.6.2 イヌにおける排泄

報告書 011D03-EX (4.2.2.5.3), 0225-20<sup>b</sup> (4.2.2.2.7)

イヌを用いて [<sup>14</sup>C] ラスミジタン由来放射能の排泄を評価した。雌イヌ 4 例に [<sup>14</sup>C] ラスミジタンヘミコハク酸塩を 6 mg/kg の用量で経口投与（9.4 µCi/kg）又は静脈内投与（11 µCi/kg）した（報告書 011D03-EX）。投与と投与との間に 21 日間のウォッシュアウト期間を設けた。各動物から 0-8 時間（尿のみ）、8-24 時間、及びその後 24 時間間隔で投与 336 時間後まで尿及び糞試料を採取した。別の試験（報告書 0225-20<sup>b</sup>）では、雌雄各 4 例のビーグル犬に [<sup>14</sup>C] ラスミジタンヘミコハク酸塩（15 µCi/kg）を 6 mg/kg の用量で単回経口投与又は静脈内投与した。投与と投与との間に 21 日間のウォッシュアウト期間を設けた。各動物から 0-4 時間及び 4-8 時間（尿のみ）、8-24 時間、並びにその後 24 時間間隔で投与 240 時間後まで尿及び糞試料を採取した。両試験において、糞試料はホモジナイズし、全ての試料を液体シンチレーション計数法により分析した。

雌雄のイヌに経口及び静脈内投与した際のラスミジタン由来放射能の総回収率は76～88%であった（表 2.6.4-15）。両試験では、雌雄いずれについても、ラスミジタン由来放射能の大部分（38～52%）は尿中に排泄され、糞中に27～38%が排泄された。[<sup>14</sup>C]ラスミジタンを静脈内投与した際に糞中に放射能が排泄されたことから、胆汁中排泄も関与していると考えられた。ラスミジタン及びその代謝物の排泄はかなり速やかで、放射能の大部分（投与量の61%超）が最初の48時間以内に尿及び糞中に回収された（詳細な排泄パラメータは第2.6.5.13C項参照）。

表 2.6.4-15 イヌに [<sup>14</sup>C]ラスミジタンヘミコハク酸塩を6 mg/kgの用量で単回投与した際の放射能の累積排泄率（平均値 ± 標準偏差）

報告書番号 投与経路 動物数/群	雄イヌ		雌イヌ		雌イヌ	
	0225-20		0225-20		011D03-EX	
	静脈内	経口	静脈内	経口	静脈内	経口
	4	4	4	4	4	4
尿中排泄率%	38.36 ± 13.12	43.38 ± 2.23	44.60 ± 1.86	40.41 ± 7.64	52.1 ± 3.4 <sup>a</sup>	47.9 ± 2.2 <sup>a</sup>
糞中排泄率%	27.24 ± 6.15	29.22 ± 4.15	35.50 ± 2.25	33.11 ± 2.87	31.8 ± 2.4 <sup>a</sup>	38.0 ± 1.4 <sup>a</sup>
総回収率% <sup>b</sup>	75.91 ± 10.55	81.73 ± 1.57	84.72 ± 1.24	81.98 ± 3.47	86.9 ± 4.2 <sup>a</sup>	87.6 ± 0.9 <sup>a</sup>
試験期間	240時間	240時間	240時間	240時間	240時間	264時間

<sup>a</sup> 変動は標準誤差として表示。

<sup>b</sup> 総回収率にはケージ洗液が含まれる。

#### 2.6.4.6.3 ラットにおける乳汁中排泄

報告書 8366915 (4.2.2.3.5)

分娩10又は11日後の授乳中の雌 Sprague Dawley ラットに [<sup>14</sup>C]ラスミジタンヘミコハク酸塩を100 mg/kgの用量で単回経口投与し、ラスミジタン由来放射能の乳汁中排泄を評価した（報告書 8366915）。投与1、4、8及び24時間後に各時点3例のラットから乳汁、血液及び血漿を採取し、液体シンチレーション計数法により [<sup>14</sup>C]ラスミジタン由来放射能濃度を測定した。血液、血漿及び乳汁中放射能濃度の定量下限はそれぞれ、203、185及び96.8 ng-eq/gであった。平均放射能濃度は、血液及び血漿では投与1時間後に、乳汁では投与4時間後に最高値に達した。平均乳汁中放射能濃度は最高値23000 ng-eq/gに達した後、24時間後には14300 ng-eq/gに低下した。また、血液及び血漿中放射能濃度はそれぞれ、最高値6890及び6460 ng-eq/gに達した後、24時間後にはそれぞれ4390及び4380 ng-eq/gに低下した。乳汁/血漿中濃度比は全ての時点で1を超え、3.24～3.84の範囲であった。血液/血漿中濃度比は、投与24時間後まで約1であった。24時間以内に明確な消失相が確認されなかったことから、血漿及び乳汁中放射能の $t_{1/2}$ は算出できなかった（詳細な乳汁中排泄パラメータは第2.6.5.13D項参照）。

#### 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的相互作用に関する試験は実施していない。

#### 2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

#### 2.6.4.9 考察及び結論

単回及び反復投与試験でラスミジタンを静脈内投与（ラット、ウサギ及びイヌ）及び経口投与（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）し、ラスミジタンの PK 及び TK を評価した。また、ラット及びイヌにラスミジタンを投与した際の吸収、分布、代謝及び排泄を評価した。

マウス、ラット及びイヌにラスミジタンを投与した際の吸収は速やかで、 $t_{max}$  は概して 1 時間以内であった。ラット及びイヌにラスミジタンを経口投与した際のバイオアベイラビリティは 36～64%の範囲であった。静脈内及び経口投与後のラスミジタンの  $t_{1/2}$  はラットで約 2～3 時間、イヌで約 8 時間であったのに対して、両動物種における放射能の  $t_{1/2}$  はこれより長い 27～85 時間であった。マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた反復投与試験において、ラスミジタン並びに代謝物 M3、M7、M8、(S,S)-M18 及び(S,R)-M18 の曝露量は用量増加に伴って増加した。マウス、ウサギ及びイヌにおけるラスミジタンの曝露量は概して用量に比例して増加したが、ラットでは用量比を下回る増加を示した。ラット及びウサギでは一部の用量で蓄積が認められたが、マウス及びイヌでは蓄積はみられなかった。マウス、ラット及びイヌにおけるラスミジタン及びその代謝物の曝露量に一貫した性差はみられなかった。

ラットに  $[^{14}C]$  ラスミジタンを投与したとき、放射能は広範囲に分布し、膀胱及び肝臓に高い放射能濃度が認められた。有色ラットの眼に高濃度の放射能が検出されたことから、メラニンへの結合が示唆された。放射能は脳全体に分布し、脳脊髄液、松果体及び下垂体に高い放射能濃度が検出された。ラスミジタンの血漿タンパク結合率はいずれの動物種においても中等度で、サルでの結合率が最も高かった。 $[^{14}C]$  ラスミジタン由来放射能は妊娠ラットの胎盤を通過した。

ラット及びイヌにおいて、ラスミジタンは多数の代謝物に広範に代謝され、血中放射能に占める未変化体の割合は 20%未満であった。ラット及びイヌでの主要代謝経路は M1 への N-脱メチル化であった。マウス、ラット及びイヌにおける血中主要代謝物は N-オキシド体（M2-トランス異性体、M3-シス異性体）である一方、ウサギの血中主要代謝物はケトン還元体（M8）であった。これら以外に動物の血漿又は排泄物中に認められた代謝物は、M7（ピペリジン環の酸化）及び特定された代謝経路の様々な組合せによる M6、M10、M16、M18 であった。ヒト血中の主な代謝物は M7、M8 及び(S,R)-M18 であり（第 2.7.2.2.2.1 項参照）、これら全てがマウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿中でも検出された。毒性試験において、1 種類以上の動物種でこれらの代謝物の適切な曝露量が得られたことから、ヒト主要代謝物の安全性はラスミジタンの毒性試験において適切に評価されたと考える（第 2.6.6.8.2 項参照）。

ラット及びイヌを用いて  $[^{14}C]$  ラスミジタン由来放射能の排泄経路を評価した。ラットでの回収率は 90%超であったのに対して、イヌでは 76%超であった。ラット及びイヌにおける放射能の主要排泄経路は腎臓排泄であり、ラスミジタンはラット胆汁中にも排泄された。イヌにラスミジタンを静脈内投与した際の糞中回収率が高かったことから、イヌでの胆汁中排泄の関与が示唆された。授乳中のラットに  $[^{14}C]$  ラスミジタンを投与したとき、放射能が乳汁中に排泄され、24 時間にわたる乳汁／血漿中濃度比は 3.3 であった。ヒトにおける主要排泄経路は腎臓排泄であり、未変化体の排泄率（対投与量%）は約 2～3%であった（第 2.7.2.2.2.1 項参照）。

#### 2.6.4.10 図表

表及び図は該当する項に提示した。

2.6.4.11 参考文献

該当なし。

**レイボー錠 50mg**

**レイボー錠 100mg**

## **2.6.5 薬物動態試験概要表**

**日本イーライリリー株式会社**

## 目次

2.6.5.	Pharmacokinetics Tabulated Summary .....	1
2.6.5.1.	Pharmacokinetics: Overview .....	1
2.6.5.2.	Analytical Methods and Validation Reports .....	5
2.6.5.3.	Absorption after a Single Dose Administration .....	6
2.6.5.3A.	Absorption After a Single Dose – Mouse.....	6
2.6.5.3B.	Absorption After a Single Dose – Rat.....	7
2.6.5.3C.	Absorption After a Single Dose – Rabbit.....	9
2.6.5.3D.	Absorption After a Single Dose – Dog .....	10
2.6.5.3E.	Absorption After a Single Dose – Rat and Dog .....	11
2.6.5.3F.	Pharmacokinetic Parameters for Radioactivity in Rat and Dog Following Administration of Lasmiditan .....	15
2.6.5.3G.	Absorption After a Single Dose – Dog .....	17
2.6.5.4.	Absorption After Repeated Doses.....	18
2.6.5.5.	Organ Distribution.....	19
2.6.5.5A.	Organ Distribution: Single Dose Study in Male Rats Assessing Brain Penetration.....	19
2.6.5.5B.	Organ Distribution: QWBA (Lister Hooded Rat, Male).....	20
2.6.5.5C.	Organ Distribution: QWBA (Sprague Dawley Rat, Female).....	22
2.6.5.5D.	Organ Distribution: QWBA (Sprague Dawley Rat, Male).....	24
2.6.5.5E.	Organ Distribution: Brain Autoradioluminography .....	26
2.6.5.6.	Plasma Protein Binding .....	28
2.6.5.6A.	In Vitro Protein Binding in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma .....	28
2.6.5.6B.	Red Blood Cell Partitioning in Dogs.....	29
2.6.5.7.	Placental Transfer in Species.....	30
2.6.5.8.	Other Distribution Studies.....	33
2.6.5.9.	Metabolism In Vivo.....	34
2.6.5.9A.	Metabolism In Vivo: Identified and Tentatively Identified Metabolites in Rat and Dog.....	34
2.6.5.9B.	Metabolism In Vivo: Tentatively Identified Circulating Metabolites in Rat Plasma after a Single Intravenous or Oral Administration of 6 mg/kg [14C]-COL-144a.....	38
2.6.5.9C.	Metabolism In Vivo: % of Dose for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Ratsa .....	44
2.6.5.9D.	Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Ratsa .....	47
2.6.5.9E.	Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Bile, Urine, and Feces from Rats .....	50
2.6.5.9F.	Metabolism In Vivo: % of Dose for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Dogs.....	53
2.6.5.9G.	Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Dogs.....	59
2.6.5.9H.	Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity and Dose for Lasmiditan and Metabolites in Plasma, Urine, and Feces from Dogs .....	65
2.6.5.9I.	Metabolism In Vivo: Determination of the Stereochemistry of Metabolites M8 and M18 in the Plasma of Humans and Preclinical Species Dosed Orally with Lasmiditan.....	68
2.6.5.10.	Metabolism In Vitro .....	69
2.6.5.10A.	Metabolism In Vitro: In Vitro Metabolites of Aroclor 1254-Induced Rat Liver S-9 .....	69
2.6.5.10B.	Metabolism In Vitro: In Vitro Metabolites in Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatocytes .....	70
2.6.5.11.	Proposed Metabolic Pathways for Lasmiditan .....	73
2.6.5.12.	Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes .....	73
2.6.5.13.	Excretion .....	74
2.6.5.13A.	Excretion in Rat – Fasted .....	74

2.6.5.13B.	Excretion in Rat – Fed.....	75
2.6.5.13C.	Excretion in Dog .....	76
2.6.5.13D.	Excretion into Milk from Rat .....	78
2.6.5.14.	Drug-Drug Interactions .....	79

## 2.6.5. Pharmacokinetics Tabulated Summary

Note: Lasmiditan is also referred to as LY573144 or COL-144 in some study reports.

### 2.6.5.1. Pharmacokinetics: Overview

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Section #
<b>Absorption</b>					
Single-dose pharmacokinetics	Mouse	Oral	[REDACTED], USA	[REDACTED]-RPT-0335R01-00	4.2.2.2.1
Single-dose pharmacokinetics	Rat	Oral	[REDACTED], USA	[REDACTED]-RPT-0334R01-01	4.2.2.2.2
Single-dose pharmacokinetics	Rat	Oral and IV	[REDACTED], Italy	0226-20 [REDACTED]	4.2.2.2.3
Single-dose pharmacokinetics	Rabbit	Oral	[REDACTED], USA	[REDACTED]-RPT-0333R01-01	4.2.2.2.4
Single-dose pharmacokinetics	Dog	Oral and IV	[REDACTED], Italy	0225-20 [REDACTED]	4.2.2.2.7
Single-dose pharmacokinetics	Dog	Oral	[REDACTED], USA	[REDACTED]-RPT-0271R01-01	4.2.2.2.5
Single-dose pharmacokinetics	Dog and rat	Oral and IV	[REDACTED], Italy	0274-20 [REDACTED]	4.2.2.1.5
Single-dose pharmacokinetics	Dog	Oral and IV	Lilly Research Laboratories Greenfield, IN, USA	011D03-PK	4.2.2.2.6
Single-dose pharmacokinetics	Dog	Oral	Lilly Development Centre Mont-Saint Guibert, Belgium	B01-267	4.2.2.2.8

(continued)

**2.6.5.1. Pharmacokinetics: Overview (continued)**

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Section #
<b>Distribution</b>					
Brain penetration	Rat	Oral and IV	Lilly Development Centre Mont-Saint Guibert, Belgium	B01-144	4.2.2.3.1
QWBA	Rat	Oral	[REDACTED], Italy	0227-20 [REDACTED]	4.2.2.3.2
Brain autoradioluminography	Rat	Oral	[REDACTED], Italy	0172-20 [REDACTED]	4.2.2.3.3
Placental transfer	Rat	Oral	[REDACTED], USA	8366915	4.2.2.3.5
Protein binding	In vitro: mouse, rat, dog, monkey, human	NA	[REDACTED], USA	7874-123	4.2.2.3.4
Red blood cell partitioning	Dog	Oral and IV	Lilly Research Laboratories Greenfield, Indiana, USA	011D03-PK	4.2.2.2.6

(continued)

**2.6.5.1. Pharmacokinetics: Overview (continued)**

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Section #
<b>Metabolism</b>					
Metabolism, in vivo, <sup>14</sup> C in plasma	Rat	Oral and IV	[REDACTED], Italy	0222-20[REDACTED]	4.2.2.4.3
Metabolism, in vivo, <sup>14</sup> C in urine and feces	Rat	Oral and IV	[REDACTED], Italy	0221-20[REDACTED]	4.2.2.4.4
Metabolism, in vivo, <sup>14</sup> C in bile, urine and feces	Rat	Oral	[REDACTED], USA	8377-180-MET	4.2.2.4.5
Metabolism, in vivo, <sup>14</sup> C in plasma, urine, and feces	Dog	Oral and IV	[REDACTED], Italy	0223-20[REDACTED]	4.2.2.4.6
Metabolism, in vivo, <sup>14</sup> C	Dog	Oral	Lilly Research Laboratories Greenfield, Indiana, USA	011D03-MET	4.2.2.4.7
Metabolism, in vivo	Mouse, rat, rabbit, dog, human	Oral	[REDACTED], USA [REDACTED], USA [REDACTED], USA [REDACTED], Germany	[REDACTED]-RPT-0147R02-01	4.2.2.4.8
Metabolism, in vitro	Rat	NA	[REDACTED], USA	[REDACTED]-RPT-0104-2REV02-01	4.2.2.4.1
Metabolism, in vitro	Rat, dog, monkey, human	NA	[REDACTED], USA	7874-117	4.2.2.4.2

(continued)

**2.6.5.1. Pharmacokinetics: Overview (concluded)**

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Section #
<b>Excretion</b>					
Single-dose excretion	Rat	Oral and IV	[REDACTED], Italy	0224-20 [REDACTED]	4.2.2.5.1
Single-dose excretion	Rat	Oral	[REDACTED], USA	8377-180	4.2.2.5.2
Single-dose excretion	Dog	Oral and IV	[REDACTED], Italy	0225-20 [REDACTED]	4.2.2.2.7
Single-dose excretion	Dog	Oral and IV	Eli Lilly & Company Greenfield, Indiana, USA	011D03-EX	4.2.2.5.3
Single-dose excretion	Rat	Oral	[REDACTED], USA	8366915	4.2.2.3.5

Abbreviations: IV = intravenous; NA = not applicable; QWBA = quantitative whole-body autoradiography.

### **2.6.5.2. Analytical Methods and Validation Reports**

See Section 2.6.4, Pharmacokinetic Written Summary.

### 2.6.5.3. Absorption after a Single Dose Administration

#### 2.6.5.3A. Absorption After a Single Dose – Mouse

Study Title: PK Analysis of Parent Drug and Metabolites Following Oral Liquid Administration of COL-144 in Mouse<sup>a</sup>

Sample: Plasma

Analytes: Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R) M18, and (S,S) M18

Species / Strain: Mouse/CD1

Sex / Number of animals: Male / 8animals/time point<sup>b</sup>

Feeding condition: Fed

Document ID: █████-RPT-0335R01-00

Vehicle: 0.25% methylcellulose (15cps) adjusted to pH 4 with HCl, solution and 0.25% methylcellulose (15cps), suspension

Route: Oral

Dose: 200 mg/kg

Assay/Method: LC-MS/MS / █████-RPT-0119

Composite PK Parameters	Lasmiditan	M3	M7	M8	(S,R) M18	(S,S) M18
$C_{max}$ (ng/mL)	7013	2197	1346	302	54	135
(SD)	(1844)	(698)	(432)	(228)	(31.6)	(84)
$AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL)	60391	12027	11859	3547	579	1372
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	62818	12345	12823	3666	609	1442
$t_{max}$ (hr)	0.5	0.5	0.5	2	2	2
$t_{1/2}$ (hr)	5.01	4.82	6.75	4.58	5.49	5.39
M:P Ratio $C_{max}$	NA	0.313	0.192	0.0431	0.00770	0.0192
M:P Ratio $AUC_{0-t}$	NA	0.199	0.196	0.0587	0.00958	0.0227
M:P Ratio $AUC_{0-\infty}$	NA	0.197	0.204	0.0584	0.00970	0.0230

Abbreviations:  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration;  $AUC_{0-\infty}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity;  $C_{max}$  = maximum observed plasma concentration; M:P = metabolite to parent; NA = not applicable; SD = standard deviation;  $t_{1/2}$  = apparent terminal half-life;  $t_{max}$  = time to reach maximal plasma concentration.

<sup>a</sup> Dosed as the hemisuccinate salt.

<sup>b</sup> There are 2 animals/time point at 12 hours post dose, and 6 animals/time point for the M3 values.

**2.6.5.3B. Absorption After a Single Dose – Rat**Study Title: PK Analysis of Parent Drug and Metabolites Following Oral Liquid Administration of COL-144 in Rat<sup>a</sup>

Sample: Plasma

Document ID: █████-RPT-0334R01-01

Analytes: Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R) M18, and (S,S) M18

Vehicle: Methylcellulose (15cps) solution

Species / Strain: Rat/Sprague Dawley

Route: Oral

Sex / Number of animals: Male and female/3 animals/sex/time point

Dose: 50 mg/kg (male) and 100 mg/kg (female)

Feeding condition: Fed

Assay/Method: LC-MS/MS / █████-RPT-0119

Dose	50 mg/kg (Male)					
	Composite PK Parameters	Lasmiditan	M3	M7	M8	(S,R) M18
$C_{max}$ (ng/mL)	1497	794	459	61.4	31.5	284
(SD)	(406)	(138)	(120)	(30.7)	(15.9)	(173)
$AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL)	16090	7147	5468	489	449	3966
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	16158	7158	5485	NC	452	3979
$t_{max}$ (hr)	2	0.5	2	2	8	8
$t_{1/2}$ (hr)	2.63	2.18	2.51	NC	2.85	2.40
M:P Ratio $C_{max}$	NA	0.530	0.307	0.0410	0.0210	0.190
M:P Ratio $AUC_{0-t}$	NA	0.444	0.340	0.0304	0.0279	0.247
M:P Ratio $AUC_{0-\infty}$	NA	0.443	0.340	NC	0.0280	0.246

(continued)

**2.6.5.3B. Absorption After a Single Dose – Rat (concluded)**

Dose	100 mg/kg (Female)					
Composite PK Parameters	Lasmiditan	M3	M7	M8	(S,R) M18	(S,S) M18
$C_{max}$ (ng/mL)	2963	866	715	98.1	39.9	798
(SD)	(997)	(256)	(65)	(23.0)	(9.7)	(106)
$AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL)	29622	9189	9024	1481	657	14315
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
$t_{max}$ (hr)	1	1	1	4	4	4
$t_{1/2}$ (hr)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
M/P Ratio $C_{max}$	NA	0.292	0.241	0.0331	0.0135	0.269
M:P Ratio $AUC_{0-t}$	NA	0.310	0.305	0.0500	0.0222	0.483
M:P Ratio $AUC_{0-\infty}$	NA	NC	NC	NC	NC	NC

Abbreviations:  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration;  $AUC_{0-\infty}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity;  $C_{max}$  = maximum observed plasma concentration; M:P = metabolite to parent; NA = not applicable; NC = not calculated; SD = standard deviation;  $t_{1/2}$  = apparent terminal half-life;  $t_{max}$  = time to reach maximal plasma concentration.

<sup>a</sup> Dosed as the hemisuccinate salt.

**2.6.5.3C. Absorption After a Single Dose – Rabbit**Study Title: PK Analysis of Parent Drug and Metabolite Following Oral Liquid Administration of COL-144 in Rabbit<sup>a</sup>

Sample: Plasma

Document ID: █████-RPT-0333R01-01

Analytes: Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R) M18, and (S,S) M18

Vehicle: 0.25% methylcellulose (15cps) adjusted to pH 4 with HCl, solution

Species / Strain: Rabbit/New Zealand White

Route: Oral

Sex / Number of animals: Female / 3 animals

Dose: 100 mg/kg

Feeding condition: Fed

Assay/Method: LC-MS/MS / █████-RPT-0119

Mean PK Parameters	Lasmiditan	M3 <sup>b</sup>	M7	M8	(S,R) M18	(S,S) M18
$C_{max}$ (ng/mL)	1324	1210	55.9	19417	622	321
(SD)	(1059)	(NC)	(5.1)	(861)	(219)	(97)
$AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL)	2178	2214	323	248114	8132	4014
(SD)	(1382)	(NC)	(143)	(30990)	(1362)	(733)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	2377	2258	372	267124	9307	4652
(SD)	(1526)	(NC)	(147)	(43705)	(533)	(265)
$t_{max}$ (hr)	0.5	0.5	0.67	3.33	2.67	2.17
(SD)	(0)	(NC)	(0.29)	(1.15)	(1.15)	(1.76)
$t_{1/2}$ (hr)	2.27	1.50	6.46	5.99	8.10	8.53
(SD)	(0.47)	(NC)	(2.52)	(1.60)	(3.34)	(3.79)
M:P Ratio $C_{max}$	NA	2.22	0.0605	22.0	0.780	0.391
(SD)	(NA)	(NC)	(0.0375)	(15.0)	(0.732)	(0.352)
M:P Ratio $AUC_{0-t}$	NA	2.79	0.171	155	5.89	2.93
(SD)	(NA)	(NC)	(0.060)	(101)	(5.53)	(2.78)
M:P Ratio $AUC_{0-\infty}$	NA	2.75	0.193	153	6.04	3.02
(SD)	(NA)	(NC)	(0.087)	(99)	(5.29)	(2.64)

Abbreviations:  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration;  $AUC_{0-\infty}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity;  $C_{max}$  = maximum observed plasma concentration; M:P = metabolite to parent; NA = not applicable; NC = not calculated; SD = standard deviation;  $t_{1/2}$  = apparent terminal half-life;  $t_{max}$  = time to reach maximal plasma concentration.

<sup>a</sup> Dosed as the hemisuccinate salt.

<sup>b</sup> Samples from only 1 animal were analyzed for M3.

**2.6.5.3D. Absorption After a Single Dose – Dog**Study Title: PK Analysis of Parent Drug and Metabolite Following Oral Capsule Administration of COL-144 in Dog<sup>a</sup>

Sample: Plasma

Document ID: █████-RPT-0271R01-01

Analyte: Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R) M18, and (S,S) M18

Vehicle: Powder in Capsule

Species / Strain: Dog / Beagle

Route: Oral

Sex/Number of animals: Male/3 animals

Dose: 40 mg/kg

Feeding condition: Fed

Assay / Method: LC-MS/MS / █████-RPT-0119

Mean PK Parameters	Lasmiditan	M3	M7	M8	(S,R) M18	(S,S) M18
$C_{max}$ (ng/mL)	3473	3853	33.8	318	7.09	12.2
(SD)	(782)	(583)	(4.3)	(27)	(1.47)	(1.5)
$AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL)	21207	14916	416	4984	120	191
(SD)	(7682)	(3558)	(75)	(1341)	(23)	(9)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	22564	15902	495	5444	NC	NC
(SD)	(8700)	(3858)	(95)	(1448)	(NC)	(NC)
$t_{max}$ (hr)	1.00	1.33	2.67	2.67	5.33	8.00
(SD)	(0)	(0.58)	(1.15)	(1.15)	(2.31)	(0)
$t_{1/2}$ (hr)	6.49	7.39	8.61	10.1	NC	NC
(SD)	(1.02)	(2.71)	(0.21)	(2.0)	(NC)	(NC)
M:P Ratio $C_{max}$	NA	1.13	0.0100	0.093	0.0022	0.0037
(SD)	(NA)	(0.18)	(0.0022)	(0.013)	(0.0008)	(0.0012)
M:P Ratio $AUC_{0-t}$	NA	0.737	0.0206	0.240	0.0063	0.0098
(SD)	(NA)	(0.190)	(0.0042)	(0.021)	(0.0025)	(0.0033)
M:P Ratio $AUC_{0-\infty}$	NA	0.737	0.0231	0.304	NC	NC
(SD)	(NA)	(0.170)	(0.0052)	(0.018)	(NC)	(NC)

Abbreviations:  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration;  $AUC_{0-\infty}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity;  $C_{max}$  = maximum observed plasma concentration; M:P = metabolite to parent; NA = not applicable; NC = not calculated; SD = standard deviation;  $t_{1/2}$  = apparent terminal half-life;  $t_{max}$  = time to reach maximal plasma concentration.

<sup>a</sup> Dosed as the hemisuccinate salt.

**2.6.5.3E. Absorption After a Single Dose – Rat and Dog**Study Title: COL-144: Bioanalytical LC-MS/MS Method Transfer And Quantitation of COL-144 and Selected Metabolites in Rat and Dog Plasma<sup>a</sup>

Sample: Plasma

Document ID: 0274-20

Analyte: Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R) M18, and (S,S) M18

Species / Strain: Rat/albino, Dog/Beagle

Route: IV and oral

Sex / Number of animals: Rat: male and female /Dose: 3 animals / sex / group

Dose: 6 mg/kg

Dog: male and female /4 animals / sex / group

Vehicle / Formulation: Saline / solution

Feeding condition: Fasted

Assay/Method: LC-MS/MS

Route/Dose	IV/ 6 mg/kg (Male Rat)					
Composite PK Parameters	Lasmiditan	M3	M7	M8	(S,R) M18	(S,S) M18
C <sub>max</sub> (ng/mL)	461	368	53.3	17.9	2.86	29.4
AUC <sub>0-t</sub> (ng•hr/mL)	1480	1300	240	103	8.26	160
AUC <sub>0-∞</sub> (ng•hr/mL)	1590	1360	292	155	NC	NC
t <sub>max</sub> (hr)	0.5	1	1	1	4	4
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.07	1.82	3.15	5.10	NC	NC
M:P Ratio AUC <sub>0-t</sub>	NA	0.878	0.162	0.0696	0.00558	0.108
Route/Dose	IV/ 6 mg/kg (Female Rat)					
Composite PK Parameters	Lasmiditan	M3	M7	M8	(S,R) M18	(S,S) M18
C <sub>max</sub> (ng/mL)	976	571	105	11.3	4.09	115
AUC <sub>0-t</sub> (ng•hr/mL)	1860	1430	494	66.3	18.7	547
AUC <sub>0-∞</sub> (ng•hr/mL)	2040	1540	NC	NC	NC	NC
t <sub>max</sub> (hr)	0.166	0.166	0.5	0.5	4	4
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.35	2.15	NC	NC	NC	NC
M:P Ratio AUC <sub>0-t</sub>	NA	0.769	0.266	0.0356	0.0101	0.294

(continued)

**2.6.5.3E. Absorption After a Single Dose – Rat and Dog (continued)**

Route/Dose			Oral/ 6 mg/kg (Male Rat)			
Composite PK Parameters	Lasmiditan	M3	M7	M8	(S,R) M18	(S,S) M18
C <sub>max</sub> (ng/mL)	342	514	87.1	23.2	3.69	45.3
AUC <sub>0-t</sub> (ng•hr/mL)	949	1080	322	106	12.4	260
AUC <sub>0-∞</sub> (ng•hr/mL)	1020	1130	345	134	NC	292
t <sub>max</sub> (hr)	0.5	0.5	0.5	1	1	1
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.15	1.71	2.03	3.42	NC	2.70
M:P Ratio AUC <sub>0-t</sub>	NA	1.14	0.339	0.112	0.0131	0.274
Route/Dose			Oral/ 6 mg/kg (Female Rat)			
Composite PK Parameters	Lasmiditan	M3	M7	M8	(S,R) M18	(S,S) M18
C <sub>max</sub> (ng/mL)	253	271	128	15.1	3.76	119
AUC <sub>0-t</sub> (ng•hr/mL)	1080	1080	571	91.8	17.7	961
AUC <sub>0-∞</sub> (ng•hr/mL)	1300	1200	699	NC	NC	966
t <sub>max</sub> (hr)	1	0.5	1	4	4	4
t <sub>1/2</sub> (hr)	3.01	2.34	3.18	NC	NC	2.98
M:P Ratio AUC <sub>0-t</sub>	NA	1.00	0.529	0.0850	0.0164	0.890

(continued)

**2.6.5.3E. Absorption After a Single Dose – Rat and Dog (continued)**

Route/Dose		IV/ 6 mg/kg (Male Dog)				
Mean PK Parameters	Lasmiditan	M3	M7	M8	(S,R) M18	(S,S) M18
$C_{max}$ (ng/mL)	1550	1100	29.2	32.6	NA	2.22
(SD)	(457)	(394)	(9.24)	(2.47)	(NA)	(0.942)
$AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL)	6840	12300	590	1110	NC	65.0
(SD)	(809)	(3160)	(210)	(746)	(NC)	(7.64)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
(SD)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)
$t_{max}$ (hr)	NC	1.4	42	4	NC	9
(SD)	(NC)	(1.8)	(36)	(0)	(NC)	(10)
$t_{1/2}$ (hr)	7.58	7.72	NC	NC	NC	NC
(SD)	(7.2)	(3.5)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)
M:P Ratio $AUC_{0-t}$	NA	1.80	0.0863	0.162	NC	0.0095
Route/Dose		IV/ 6 mg/kg (Female Dog)				
Mean PK Parameters	Lasmiditan	M3	M7	M8	(S,R) M18	(S,S) M18
$C_{max}$ (ng/mL)	1230	959	32.4	22.8	NA	3.56
(SD)	(265)	(316)	(6.86)	(3.27)	(NA)	(2.19)
$AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL)	4750	6980	549	283	NC	NC
(SD)	(598)	(911)	(152)	(152)	(NC)	(NC)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
(SD)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)
$t_{max}$ (hr)	NC	0.5	24	4	NC	NC
(SD)	(NC)	(0)	(0)	(0)	(NC)	(NC)
$t_{1/2}$ (hr)	2.98	3.40	NC	NC	NC	NC
(SD)	(0.5)	(0.8)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)
M:P Ratio $AUC_{0-t}$	NA	1.47	0.116	0.0596	NC	NC

(continued)

**2.6.5.3E. Absorption After a Single Dose – Rat and Dog (concluded)**

Route/Dose		Oral/ 6 mg/kg (Male Dog)				
Mean PK Parameters	Lasmiditan	M3	M7	M8	(S,R) M18	(S,S) M18
$C_{max}$ (ng/mL)	449	1800	76.1	36.6	NA	2.87
(SD)	(181)	(537)	(38.2)	(11.7)	(NA)	(1.21)
$AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL)	4310	11400	2030	957	NC	NC
(SD)	(1440)	(4820)	(336)	(593)	(NC)	(NC)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
(SD)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)
$t_{max}$ (hr)	0.75	0.75	4	3.25	NC	4
(SD)	(0.3)	(0.3)	(0)	(1.5)	(NC)	(0)
$t_{1/2}$ (hr)	7.68	6.70	17.1	14.1	NC	NC
(SD)	(2.95)	(2.4)	(4.9)	(2.0)	(NC)	(NC)
M:P Ratio $AUC_{0-t}$	NA	2.65	0.471	0.222	NC	NC

Route/Dose		Oral/ 6 mg/kg (Female Dog)				
Mean PK Parameters	Lasmiditan	M3	M7	M8	(S,R) M18	(S,S) M18
$C_{max}$ (ng/mL)	354	1190	78.5	18.4	NA	3.43
(SD)	(160)	(439)	(27.9)	(2.26)	(NA)	(0.297)
$AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL)	1700	5060	908	480	NC	NC
(SD)	(383)	(1940)	(446)	(171)	(NC)	(NC)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
(SD)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)
$t_{max}$ (hr)	0.56	0.63	4	1.3	NC	4
(SD)	(0.3)	(0.25)	(0)	(1.8)	(NC)	(0)
$t_{1/2}$ (hr)	7.67	5.07	11.2	22.3	NC	NC
(SD)	(NA)	(NA)	(2.8)	(NA)	(NC)	(NC)
M:P Ratio $AUC_{0-t}$	NA	2.98	0.534	0.282	NC	NC

Abbreviations:  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration;  $AUC_{0-\infty}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity;  $C_{max}$  = maximum observed plasma concentration; M:P = metabolite to parent; NA = not applicable; NC = not calculated; SD = standard deviation;  $t_{1/2}$  = apparent terminal half-life;  $t_{max}$  = time to reach maximal plasma concentration.

<sup>a</sup> Dosed as the hemisuccinate salt.

### 2.6.5.3F. Pharmacokinetic Parameters for Radioactivity in Rat and Dog Following Administration of Lasmiditan

Document ID:	0226-20		0225-20				011D03-PK	
Species:	Rat		Dog				Dog	
Sex:	Male and female		Male and female				Female	
Number of animals:	3/sex/group		4/sex/group				4/group	
Feeding condition:	Fasted		Fasted				NR	
Vehicle/Formulation:	Saline / solution		Saline / solution				Saline / solution	
Salt Form:	Hemisuccinate		Hemisuccinate				Hemisuccinate	
Radionuclide:	<sup>14</sup> C		<sup>14</sup> C				<sup>14</sup> C	
Sample:	Plasma		Plasma/blood				Plasma	
Assay:	LSC		LSC				LC-MS/MS and LSC	
Dose:	6 mg/kg		6 mg/kg				6 mg/kg	
Route:	IV and oral		IV and oral				IV and oral	
	Male	Female	Male		Female		Female	
	IV							
Mean PK Parameters	<sup>14</sup> C Plasma	<sup>14</sup> C Plasma	<sup>14</sup> C Plasma	<sup>14</sup> C Blood	<sup>14</sup> C Plasma	<sup>14</sup> C Blood	Plasma	<sup>14</sup> C Plasma
C <sub>max</sub> (ng-eq/g)	987.3	1142.8	2372	1975	1731	1375	1942.39 <sup>a</sup>	2097.14 <sup>a</sup>
(SD)	(63.0)	(153.6)	(730)	(769)	(332)	(148)	(546.65) <sup>b</sup>	(429.04) <sup>b</sup>
AUC <sub>0-t</sub> (ng-eq•hr/g)	8764	10592	38639	31512	39659	33456	4422.26 <sup>c</sup>	34898.00 <sup>c</sup>
(SD)	(714)	(333)	(7146)	(5597)	(3120)	(3191)	(954.29) <sup>b</sup>	(4406.41) <sup>b</sup>
AUC <sub>0-∞</sub> (ng-eq•hr/g)	10401	12198	53026	46800	64042	53562	4422.26 <sup>c</sup>	48018.33 <sup>c</sup>
(SD)	(1062)	(287)	(9342)	(8166)	(13822)	(5919)	(954.29) <sup>b</sup>	(6466.67) <sup>b</sup>
t <sub>max</sub> (hr)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.25	0.56
(SD)							(0.25) <sup>b</sup>	(0.48) <sup>b</sup>
t <sub>1/2</sub> (hr)	27.3	29.7	56.2	70.8	84.9	85.6	3.3	45.0
(SD)	(3.2)	(2.69)	(2.7)	(15.6)	(29.5)	(12.7)	(0.2) <sup>b</sup>	(4.9) <sup>b</sup>
Cl (mL/min/kg)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	25.93	2.22
(SD)							(5.42) <sup>b</sup>	(0.35) <sup>b</sup>
V <sub>β</sub> (L/kg)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7.14	8.69
(SD)							(1.2) <sup>b</sup>	(1.03) <sup>b</sup>

(continued)

### 2.6.5.3F. Pharmacokinetic Parameters for Radioactivity in Rat and Dog Following Administration of Lasmiditan (concluded)

Document ID:	0226-20		0225-20				011D03-PK	
Species:	Rat		Dog				Dog	
Sex:	Male and female		Male and female				Female	
Number of animals:	3/sex/group		4/sex/group				4/group	
Feeding condition:	Fasted		Fasted				NR	
Vehicle/Formulation:	Saline / solution		Saline / solution				Saline / solution	
Salt Form:	Hemisuccinate		Hemisuccinate				Hemisuccinate	
Radionuclide:	<sup>14</sup> C		<sup>14</sup> C				<sup>14</sup> C	
Sample:	Plasma		Plasma/blood				Plasma	
Assay:	LSC		LSC				LC-MS/MS and LSC	
Dose:	6 mg/kg		6 mg/kg				6 mg/kg	
Route:	IV and oral		IV and oral				IV and oral	
	Male	Female	Male		Female		Female	
	Oral							
Mean PK Parameters	<sup>14</sup> C Plasma	<sup>14</sup> C Plasma	<sup>14</sup> C Plasma	<sup>14</sup> C Blood	<sup>14</sup> C Plasma	<sup>14</sup> C Blood	Plasma	<sup>14</sup> C Plasma
C <sub>max</sub> (ng-eq/g)	1020.32	966.52	1570	1079	1635	1184	426.11 <sup>a</sup>	2026.95 <sup>a</sup>
(SD)	(77.44)	(155.4)	(325)	(117)	(419)	(278)	(74.56) <sup>b</sup>	(171.18) <sup>b</sup>
AUC <sub>0-t</sub> (ng-eq•hr/g)	9105	10280	39850	30817	40170	32333	2259.53 <sup>c</sup>	40104.2 <sup>c</sup>
(SD)	(669)	(852.1)	(5410)	(3186)	(4552)	(3048)	(572.00) <sup>b</sup>	(4677.22) <sup>b</sup>
AUC <sub>0-∞</sub> (ng-eq•hr/g)	11070	12212	55525	45508	61328	55195	2259.54 <sup>c</sup>	57269.14 <sup>c</sup>
(SD)	(766)	(1336)	(8294)	(6040)	(6164)	(3032)	(573.00) <sup>b</sup>	(5467.68) <sup>b</sup>
t <sub>max</sub> (hr)	0.5	2	0.8	1.0	0.9	0.8	0.75	0.88
(SD)	(0)	(1.73)	(0.3)	(0.0)	(0.3)	(0.3)	(0.14) <sup>b</sup>	(0.13) <sup>b</sup>
t <sub>1/2</sub> (hr)	29.6	32.2	56.7	60.9	68.7	83.8	3.2	48.1
(SD)	(0.361)	(0.354)	(4.1)	(9.2)	(7.6)	(13.3)	(0.4) <sup>b</sup>	(4.2) <sup>b</sup>
%F	NR	NR	NR	NR	NR	NR	49.4	NR
(SD)							3.1	

Abbreviations: AUC<sub>0-t</sub> = area under the plasma or blood concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; AUC<sub>0-∞</sub> = area under the plasma or blood concentration-time curve from time 0 to infinity; Cl = clearance; C<sub>max</sub> = maximum observed plasma concentration; F = bioavailability; IV = intravenous; LSC = liquid scintillation counting; NR = not reported; SD = standard deviation; t<sub>1/2</sub> = apparent terminal half-life; t<sub>max</sub> = time to reach maximal plasma or blood concentration; V<sub>β</sub> = volume of distribution during the terminal phase.

<sup>a</sup> Units are ng-eq/mL or ng/mL; <sup>b</sup> Standard error of the mean; <sup>c</sup> Units are ng-eq•hr/mL or ng•hr/mL.

**2.6.5.3G. Absorption After a Single Dose – Dog**

Study Title: Effect of Feeding Status on Plasma Pharmacokinetics of 573144 (Administered as the Hydrochloride Salt 587815) in Beagle Dogs Following a Single Oral Administration

Sample: Plasma

Document ID: B01-267

Analyte: Lasmiditan

Vehicle/Formulation: 5% glucose / solution

Species / Strain: Dog/Beagle

Doses: 2 mg/kg

Sex/Number of animals: Male / 4/group/

Assay / Method: LC-MS/MS

Feeding condition: Fed and fasted

Route: Oral

Mean PK Parameters	Fasted	Fed
$C_{\max}$ (ng/mL)	62.4	46.4
(SD)	(39.2)	(53.0)
$AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL)	477	507
(SD)	(329)	(555)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	512	544
(SD)	(381)	(605)
$t_{\max}$ (hr)	1.250	3.500
(SD)	(0.289)	(1.000)
$t_{1/2}$ (hr)	5.453	6.110
(SD)	(1.6)	(1.460)

Abbreviations:  $AUC_{0-t}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration;  $AUC_{0-\infty}$  = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity;  $C_{\max}$  = maximum observed plasma concentration; SD = standard deviation;  $t_{1/2}$  = apparent terminal half-life;  $t_{\max}$  = time to reach maximal plasma concentration.

#### **2.6.5.4. Absorption After Repeated Doses**

See Section 2.6.7, Toxicology Tabulated Summary.

## 2.6.5.5. Organ Distribution

### 2.6.5.5A. Organ Distribution: Single Dose Study in Male Rats Assessing Brain Penetration

Study Title: Plasma and Brain Pharmacokinetics for 587815 in Fischer 344 Rats Following a Single Intravenous or Oral Administration<sup>a</sup>

Species/Strain: Rat/ Fischer 344

Samples: Plasma and brain

Document ID: B01-144

Sex/Number of animals: Male/3 /group/time point

Feeding condition: Fasted

Sampling time: IV: 0.083, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 6, 9, and 24 hr

Oral: 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 6, 9, and 24 hr

Vehicle / Formulation: 5% glucose / solution

Dose: 1 mg/kg

Route: Oral and IV

Assay / Method: LC-MS/MS

	Plasma		Brain	
	IV	Oral	IV	Oral
C <sub>max</sub> (ng/mL or ng/g)	109	59.7	307	107
AUC <sub>0-t</sub> (ng•hr/mL or ng•hr/g)	240	145	674	372
AUC <sub>0-∞</sub> (ng•hr/mL or ng•hr/g)	250	158	731	409
t <sub>max</sub> (hr)	NC	0.5	0.25	0.5
t <sub>1/2</sub> (hr)	1.95	2.65	2.57	2.56
Cl (mL/min/kg)	66.8	NC	NC	NA
V <sub>β</sub> (L/kg)	11.3	NC	NC	NA
Brain:Plasma AUC <sub>0-∞</sub> Ratio	NA	NA	2.93	2.59
Bioavailability (%)	NA	63.3	NA	NC

Abbreviations: AUC<sub>0-t</sub> = area under the plasma or brain concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; AUC<sub>0-∞</sub> = area under the plasma or brain concentration-time curve from time 0 to infinity; C<sub>max</sub> = maximum observed plasma or brain concentration; Cl = clearance; IV = intravenous; NA = not applicable; NC = not calculated; t<sub>1/2</sub> = apparent terminal half-life; t<sub>max</sub> = time to reach maximal plasma or brain concentration; V<sub>β</sub> = volume of distribution during the terminal phase.

<sup>a</sup> 587815 is the hydrochloride salt of LY573144.

**2.6.5.5B. Organ Distribution: QWBA (Lister Hooded Rat, Male)**

Study Title: COL-144: Tissue Distribution by Quantitative Whole Body Autoradiography (QWBA) following Single Oral Administration of [<sup>14</sup>C]-COL-144 to Male and Female Rats<sup>a</sup>

Species/Strain: Rat/ Lister Hooded

Radionuclide: <sup>14</sup>C

Document ID: 0227-20

Sex/Number of animals: Male / 1/time point

Specific activity: 10 μCi/mg

Feeding condition: Fasted

Sampling time: 2, 6, 24, and 48 hr

Vehicle / Formulation: 0.9 % sterile saline/solution

Dose: 6 mg/kg

Route: Oral

Assay / Method: QWBA

Tissue	Pharmacokinetic Parameters <sup>b</sup>			
	AUC <sub>0-t</sub> (ng-cq•hr/g)	C <sub>max</sub> (ng-cq/g)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
Adrenal glands	38440	10380	2	NA
Blood	16840	950	2	18.58
Bone marrow	18370	4930	2	NA
Brain	4890	550	2	5.37
Brown Fat	13510	2890	2	NA
Epididymis	86380	3520	2	16.76
Eye (uveal tract)	3106930	86120	6	NA
Harderian glands	113720	12860	2	6.99
Heart	38740	4180	2	9.89
Kidney	83970	9430	2	9.96
Lachrymal glands	26190	6590	2	NA
Liver	190280	19280	2	9.24
Lung	125080	18640	2	6.68
Lymph nodes	17280	4600	2	NA
Muscle	38920	2290	2	10.53
Pancreas	40270	10270	2	NA
Pineal gland	145640	10280	24	NA
Pituitary gland	175260	16100	2	6.50
Salivary glands	30750	8110	2	NA

(continued)

**2.6.5.5B. Organ Distribution: QWBA (Lister Hooded Rat, Male) (concluded)**

Tissue	Pharmacokinetic Parameters <sup>b</sup>			
	AUC <sub>0-t</sub> (ng-eq•hr/g)	C <sub>max</sub> (ng-eq/g)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
Skin (nonpigmented)	5760	1460	2	NA
Skin (pigmented)	306720	11610	6	NA
Spinal cord	1840	460	2	NA
Spleen	62910	8970	2	4.51
Testis	37800	2230	2	20.83
Thymus	15360	4160	2	NA
Thyroid	73160	7770	2	NA
Urinary bladder	2307300	532860	2	4.51

Abbreviations: AUC<sub>0-t</sub> = area under the plasma or tissue concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; C<sub>max</sub> = maximum observed plasma or tissue concentration; LOQ = limit of quantification; NA = not applicable; QWBA = quantitative whole body autoradiography; t<sub>1/2</sub> = apparent terminal half-life; t<sub>max</sub> = time to reach maximal plasma or tissue concentration.

<sup>a</sup> Dosed as the hemisuccinate salt.

<sup>b</sup> The LOQ was ten times the standard deviation of background values measured in each analysis.

**2.6.5.5C. Organ Distribution: QWBA (Sprague Dawley Rat, Female)**

Study Title: COL-144: Tissue Distribution by Quantitative Whole Body Autoradiography (QWBA) following Single Oral Administration of [<sup>14</sup>C]-COL-144 to Male and Female Rats<sup>a</sup>

Species/Strain: Rat/Sprague Dawley

Radionuclide: <sup>14</sup>C

Document ID: 0227-20

Sex/Number of animals: Female / 1/time point

Specific activity: 10 µCi/mg

Feeding condition: Fasted

Sampling time: 0.05, 2, 6, 24, and 48 hr

Vehicle / Formulation: 0.9 % sterile saline / solution

Dose: 6 mg/kg

Route: Oral

Assay / Method: QWBA

Tissue	Pharmacokinetic Parameters <sup>b</sup>			
	AUC <sub>0-t</sub> (ng-cq•hr/g)	C <sub>max</sub> (ng-cq/g)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
Adrenal gland(s)	57440	12850	2	NA
Blood	15950	1290	2	NA
Bone marrow	31110	7110	2	NA
Brain	3020	680	2	NA
Brown fat	17250	3620	6	NA
Eye	890	220	2	NA
Harderian gland(s)	407350	26860	2	6.79
Heart	61370	6100	2	NA
Kidney	126710	10280	2	NA
Lachrymal gland(s)	96000	22450	2	NA
Liver	211460	22390	0.5	NA
Lung	194130	23380	2	NA
Lymph node(s)	29510	6700	2	NA
Muscle	32200	3580	2	NA
Ovary	39880	10060	2	NA
Pancreas	21820	12990	2	NA
Pineal gland	45840	11180	2	NA
Pituitary gland	56900	14680	2	NA
Salivary gland(s)	48910	10990	2	NA
Skin	25800	1630	2	NA
Spinal cord	2510	570	2	NA
Spleen	145830	16130	2	NA

(continued)

**2.6.5.5C. Organ Distribution: QWBA (Sprague Dawley Rat, Female) (concluded)**

Tissue	Pharmacokinetic Parameters <sup>b</sup>			
	AUC <sub>0-t</sub> (ng-cq•hr/g)	C <sub>max</sub> (ng-cq/g)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
Thymus	24720	6070	2	NA
Thyroid	76520	8040	2	NA
Urinary bladder	898140	336670	0.5	NA
Uterus	19620	4820	2	NA

Abbreviations: AUC<sub>0-t</sub> = area under the plasma or tissue concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; C<sub>max</sub> = maximum observed plasma or tissue concentration; LOQ = limit of quantification; NA = not applicable; QWBA = quantitative whole body autoradiography; t<sub>1/2</sub> = apparent terminal half-life; t<sub>max</sub> = time to reach maximal plasma or tissue concentration.

<sup>a</sup> Dosed as the hemisuccinate salt.

<sup>b</sup> The LOQ was ten times the standard deviation of background values measured in each analysis.

**2.6.5.5D. Organ Distribution: QWBA (Sprague Dawley Rat, Male)**

Study Title: COL-144: Tissue Distribution by Quantitative Whole Body Autoradiography (QWBA) following Single Oral Administration of [<sup>14</sup>C]-COL-144 to Male and Female Rats<sup>a</sup>

Species/Strain: Rat/Sprague Dawley

Radionuclide: <sup>14</sup>C

Document ID: 0227-20

Sex/Number of animals: Male / 1/time point

Specific activity: 10 µCi/mg

Feeding condition: Fasted

Sampling time: 0.05, 2, 6, 24, and 48 hr

Vehicle / Formulation: 0.9 % sterile saline/solution

Dose: 6 mg/kg

Route: Oral

Assay / Method: QWBA

Tissue	Pharmacokinetic Parameters <sup>b</sup>			
	AUC <sub>0-t</sub> (ng-eq•hr/g)	C <sub>max</sub> (ng-eq/g)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
Adrenal glands	50140	16720	0.5	2.38
Blood	11740	1370	0.5	NA
Bone marrow	26910	9900	0.5	2.35
Brain	2520	1050	0.5	2.25
Brown Fat	21820	4660	0.5	NA
Epididymis	40970	2660	2	NA
Eye	810	170	2	NA
Harderian glands	118320	12260	2	3.89
Heart	47150	9490	0.5	8.10
Kidney	93310	25090	0.5	8.82
Lachrymal glands	51070	11780	0.5	2.97
Liver	201650	45860	0.5	7.64
Lung	107330	28220	0.5	6.40
Lymph nodes	32430	9080	0.5	2.06
Muscle	21010	1880	0.5	9.52
Pancreas	60950	20050	0.5	2.54
Pineal gland	NA	16990	0.5	NA
Pituitary gland	174750	18410	0.5	NA
Salivary glands	40890	11520	0.5	2.61
Skin	9660	2920	0.5	2.56
Spinal cord	2430	990	0.5	2.05

(continued)

**2.6.5.5D. Organ Distribution: QWBA (Sprague Dawley Rat, Male) (concluded)**

Tissue	Pharmacokinetic Parameters <sup>b</sup>			
	AUC <sub>0-t</sub> (ng-eq•hr/g)	C <sub>max</sub> (ng-eq/g)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
Spleen	73190	20460	0.5	4.04
Testis	29370	1040	6	NA
Thymus	17380	5240	0.5	2.45
Thyroid	58790	10690	0.5	17.77
Urinary bladder	511030	145140	0.5	1.59

Abbreviations: AUC<sub>0-t</sub> = area under the plasma or tissue concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; C<sub>max</sub> = maximum observed plasma or tissue concentration; LOQ = limit of quantification; NA = not applicable; QWBA = quantitative whole body autoradiography; t<sub>1/2</sub> = apparent terminal half-life; t<sub>max</sub> = time to reach maximal plasma or tissue concentration.

<sup>a</sup> Dosed as the hemisuccinate salt.

<sup>b</sup> The LOQ was ten times the standard deviation of background values measured in each analysis.

**2.6.5.5E. Organ Distribution: Brain Autoradioluminography**

Study Title: COL-144: A Pilot Study using Brain Autoradioluminography following Single Oral Administration of [<sup>14</sup>C]-COL-144 to Albino Rat<sup>a</sup>  
 Species/Strain: Rat/Sprague Dawley Radionuclide: <sup>14</sup>C Document ID: 0172-20  
 Sex/Number of animals: Male / 2 Specific activity: 141 μCi/mg  
 Feeding condition: Fasted Sampling time: 1 hr  
 Vehicle / Formulation: 0.9% sterile saline/solution Dose: 6 mg/kg  
 Route: Oral Assay / Method: QWBA/LSC

	Assay: LSC	
	M01	M02
	Concentration (ng-eq/g)	Concentration (ng-eq/g)
Plasma	0.897	0.911
Blood	0.937	0.908

(continued)

**2.6.5.5E. Organ Distribution: Brain Autoradioluminography (concluded)**

Tissue	Assay: QWBA					
	M01 (sagittal sections)			M02 (coronal sections)		
	Mean <sup>b</sup> (ng-eq/g)	SD	n	Mean <sup>b</sup> (ng-eq/g)	SD	n
Blood	1300	200	51	1200	100	117
Whole Brain	1100	100	12	1100	200	13
Olfactory bulb	900	100	10	900	100	3
Cortex	1200	200	19	1100	200	24
Cerebellum	1000	200	15	800	200	13
Corpus callosum	700	100	19	700	100	9
Caudate-Putamen	1000	100	11	900	200	18
Thalamus	1100	200	13	1000	100	9
Hippocampus	1000	200	9	1000	100	5
Hypothalamus	800	100	4	1100	200	5
Medulla oblongata	1000	100	10	1000	200	4
Pons	1000	100	9	1000	100	9
Midbrain	800	100	5	900	200	19
Spinal trigeminal nucleus	900	100	4	900	200	3
Spinal trigeminal tract	–	–	–	900	100	3
Motor/Sensory root trigeminal nerve	800	100	5	900	200	19
Trigeminal ganglion	–	–	–	1600	200	4
Raphe nuclei	–	–	–	800	200	5
Reticular field	–	–	–	800	0	3
Cerebral ventricles	4000	900	13	4200	1800	15
Spinal cord	1000	100	5	700	100	6
Pineal gland	13800	5700	3	8200	2700	8
Pituitary	20300	4200	12	15400	4500	5

Abbreviations: LOQ = limit of quantification; LSC = liquid scintillation counting; n = number of analyzed areas; QWBA = quantitative whole body autoradiography; SD = standard deviation.

a Dosed as the hemisuccinate salt.

b The LOQ was ten times the standard deviation of background values measured in each analysis.

## 2.6.5.6. Plasma Protein Binding

### 2.6.5.6A. *In Vitro Protein Binding in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma*

Study Title: The In Vitro Protein Binding of [<sup>14</sup>C]-COL-144 to Plasma Proteins from Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human

Study system: In vitro

Document ID: 7874-123

Sample: Plasma

Radionuclide: <sup>14</sup>C

Species: Mouse, Rat, Dog, Monkey, Human

Assay / Method: LSC

Study / Method: Ultrafiltration

Concentration Tested	% Protein Binding (mean ± SD, N=3)				
	Mouse	Rat	Dog	Monkey	Human
15 ng/mL	48.3 ± 7.4	53.7 <sup>a</sup> ± NA	55.3 <sup>a</sup> ± NA	89.7 ± 1.2	60.1 ± 1.2
75 ng/mL	47.0 ± 2.4	50.1 ± 2.0	48.4 ± 3.0	86.2 ± 1.7	58.8 ± 3.6
150 ng/mL	46.8 ± 2.6	47.3 ± 2.7	44.5 ± 2.8	86.4 ± 0.4	55.3 ± 3.3
250 ng/mL	44.8 ± 1.7	49.6 ± 1.4	44.6 ± 5.0	87.0 ± 0.3	55.0 ± 2.6
500 ng/mL	50.2 ± 1.5	46.8 ± 3.6	41.8 ± 2.8	87.0 ± 0.6	55.1 ± 2.7

Abbreviations: LSC = liquid scintillation counting; N = number of replicates; NA = not applicable; SD = standard deviation.

<sup>a</sup> Average of two replicates.

**2.6.5.6B. Red Blood Cell Partitioning in Dogs**

Study Title: Plasma Pharmacokinetics of Radioactivity and LY573144 and Red Blood Cell Distribution in Female Beagle Dogs Following a Single Intravenous or Oral Dose of 6 mg/kg of [<sup>14</sup>C]LY573144 as the Hemisuccinate

Study system: In vivo

Document ID: 011D03-PK

Sample: Blood and Plasma

Radionuclide: <sup>14</sup>C

Number of animals: 4/group

Assay / Method: LSC

Time (hr)	Intravenous		
	Blood Mean Concentration (ng-eq/mL)	Plasma Mean Concentration (ng-eq/mL)	Blood to Plasma Ratio
0.08	1527.12	1880.11	0.812
0.25	1235.77	1529.17	0.808
0.5	1290.03	1624.08	0.794
1	1378.12	1773.62	0.777
2	1246.51	1666.90	0.748
4	1042.74	1334.35	0.781
8	721.62	916.22	0.788
24	362.66	423.30	0.857
48	222.16	239.19	0.929
72	196.18	205.05	0.957
Oral			
0.08	56.72	73.14	0.775
0.25	444.61	635.86	0.699
0.5	1185.21	1686.86	0.703
1	1455.12	2001.34	0.727
2	1267.80	1714.56	0.739
4	1070.14	1433.27	0.747
8	778.42	971.96	0.801
24	390.45	498.63	0.783
48	249.07	301.54 <sup>a</sup>	0.826
72	216.20	256.38	0.843

Abbreviations: LSC = liquid scintillation counting.

<sup>a</sup> Number of animals = 3.

### 2.6.5.7. Placental Transfer in Species

Study Title: Placental Transfer, Distribution, and Lacteal Excretion of [<sup>14</sup>C]LY573144 in Pregnant and Lactating Female Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Dose Administered as the Hemisuccinate Salt

Species/Strain: Rat/Sprague Dawley

Radionuclide: <sup>14</sup>C

Document ID: 8366915

Sex/Number of animals: Female/1/time point

Specific activity: 217 ± 2 μCi/kg

Salt form: hemisuccinate

Feeding condition: Fed

Sampling time: 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hr

Vehicle / Formulation: 0.25% methylcellulose adjusted to pH 4 with HCl

Dose: 100 mg/kg

Route: Oral

Assay / Method: QWBA

Time (hr)	Radioactivity Concentration (ng-eq/g)						
	Maternal Tissues on Gestation Day 18						
	0.5	1	2	4	8	12	24
Adrenal gland	118000 <sup>a</sup>	91000 <sup>a</sup>	93300 <sup>a</sup>	52300	43100	50200	41100
Arterial wall	19500	16600	13400	6240	8390	9010	10200
Bile	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Blood	7790	9010	8690	4330	4810	3790	5910
Bone	4560	1820	1080	673	1040	BLQ	537
Bone marrow	52100	69100	57500	21400	24200	20800	30100
Brain cerebellum	9730	8120	5890	2550	2550	1720	2810
Brain cerebrum	12300	10900	7440	3340	3090	2020	3710
Brain medulla	9730	7790	6480	2750	2550	1990	2750
Brain olfactory lobe	9950	8320	5490	2570	2590	1670	2780
Cecum	37600	NR	34100	22800	34200	20600	26500
Contents, cecum	3480	NR	18400	45000	84800	111000	112000
Contents, esophageal	253000	536000	128000	4950	9440	2890	106000
Contents, large intestine	829	3190	7010	14300	97900	169000	241000
Contents, small intestine	1070000	483000	306000	82900	119000	60200	174000
Contents, stomach	1670000	1010000	1880000	1360000	1780000	1040000	1960000
Diaphragm	42100	37100	28400	14900	11700	12300	15400
Esophagus	35600	26800	25600	9850	10900	8430	11900

(continued)

**2.6.5.7. Placental Transfer in Species (continued)**

Time (hr)	Radioactivity Concentration (ng-eq/g)						
	Maternal Tissues on Gestation Day 18						
	0.5	1	2	4	8	12	24
Exorbital lacrimal gland	140000	186000	246000	114000	115000	103000	119000
Eye lens	532	1180	815	552	774	1050	2050
Eye uveal tract	12800	20800	19300	8250	6970	8320	10500
Eyes	4010	5000	3830	1860	2060	2070	3000
Fat (abdominal)	2310	6480	3370	1250	1590	1190	1460
Fat (brown)	14300	26700	19100	11000	13100	11700	11700
Fetus	10600	16500	16700	8330	7760	6880	8360
Harderian gland	88800	131000	172000	87800	68200	87200	65800
Intra-orbital lacrimal gland	150000	151000	236000	77600	77900	83200	112000
Kidney cortex	121000	86500	83000	30300	28100	19800	32300
Kidney medulla	111000	125000	110000	36500	37200	22600	50800
Kidney	116000	105000	96800	31900	33800	20800	34400
Large intestine	33600	39900	31500	11000	9410	15500	26400
Liver	193000	168000	146000	50700	49600	36300	75000
Lung	70700	73300	66600	34600	42800	39600	36600
Lymph node	70700	65200	49200 <sup>a</sup>	24900 <sup>a</sup>	25400	20100 <sup>a</sup>	25500
Mammary gland	32300	52000	42000	23500	16600	12600	16400
Muscle	14300	15300	20600	10200	11000	10700	11300
Myocardium	58700	42900	35600	18100	18500	14700	21300
Nasal turbinates	17900	15700	15800	9130	9130	10000	12400
Ovary	36800 <sup>a</sup>	73700 <sup>a</sup>	43900 <sup>a</sup>	11900 <sup>a</sup>	12200 <sup>a</sup>	7650 <sup>a</sup>	10300 <sup>a</sup>
Pancreas	92400	77800	65500	35600	31200	22000	30300
Pineal gland	51300	60900	NR	NR	20700	NR	31500
Pituitary gland	48200	88600	102000	39100	33400	32100	43900
Plasma	7720	6120	6930	3390	3960	3620	4760
Preputial gland	90300	81000	55200 <sup>a</sup>	31100 <sup>a</sup>	54100	50900 <sup>a</sup>	71200 <sup>a</sup>
Salivary glands	157000	125000	106000	39700	44000	38500	52800
Skin (nonpigmented)	3690	5450	7370	3920	4420	3920	3760
Small intestine	86000	57500	62500	24100	21700	16800	24000

(continued)

**2.6.5.7. Placental Transfer in Species (concluded)**

Time (hr)	Radioactivity Concentration (ng-eq/g)						
	Maternal Tissues on Gestation Day 18						
	0.5	1	2	4	8	12	24
Spinal cord	6950	6350	5700	2870	2680	1790	2760
Spleen	109000	110000	110000	44500	39900	33200	39600
Stomach	26800	57700	26400	15200	15200	17000	16200
Thymus	43800	58400	67100	29300	26800	24200	28400
Thyroid	123000	56000	69900	26400	33100	31400	38200
Urinary bladder	13000	31300	NR	10700	7040	6740	9450
Urine	43700	126000	NR	115000	NR	123000	66400
Uterus	24700	40800	33500 <sup>a</sup>	14900	13400	10700	28200

Time (hr)	Radioactivity Concentration (ng-eq/g)						
	Fetal Tissues on Gestation Day 18						
	0.5	1	2	4	8	12	24
Fetal adrenal gland	17900	21100	38100	22800	19100	12500	16700
Fetal blood	5700	6530	8920	4070	4770	4330	5350
Fetal brain	17500	26900	25000	9810	9730	7840	10200
Fetal eye	7390	10100	9460	5530	7170	4850	6620
Fetal gastrointestinal tract	10700	18700	17700	7030	11500	11500	13000
Fetal kidney	10200	14600	15800	7960	9760	7530	10800
Fetal liver	13700	24800	26200	12500	11000	9840	11300
Fetal lung	12700	17900	19600	9410	13800	12900	24000
Fetal muscle	9610	12100	13600	6870	7360	7040	8790
Fetal myocardium	13500	22400	20400	11800	10600	8270	11100
Fetal spinal cord	24500	30000	30000	11700	11800	8630	10500
Placenta	19000	22300	27700	13700	13300	11400	14900
Amniotic fluid	742	1530	2070	1000	1430	1460	2030
Amniotic sac	18900	35200	66900	29600	24300	34200	40200

Abbreviations: BLQ = below the limit of quantitation (<514 ng-eq [<sup>14</sup>C]LY573144/g); ND = not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue); NR = not represented (tissue not present in section); QWBA = quantitative whole body autoradiography.

<sup>a</sup> Tissue appeared to be fat soaked.

### **2.6.5.8. Other Distribution Studies**

Not applicable.

**2.6.5.9. Metabolism In Vivo****2.6.5.9A. Metabolism In Vivo: Identified and Tentatively Identified Metabolites in Rat and Dog**

Species:	Rat			Dog			Dog		
Feeding Condition:	NR			NR			NR		
Vehicle/Formulation:	NR			NR			0.9% sodium chloride/solution		
Route:	Intravenous or oral			Intravenous or oral			Intravenous or oral (capsule)		
Radionuclide:	<sup>14</sup> Ca			<sup>14</sup> Ca			<sup>14</sup> Ca		
Specific Activity of Dose:	NR			NR			11 µCi/kg		
Document ID:	0221-20			0223-20			011D03-MET		
Dose (mg/kg):	6 mg/kg			6 mg/kg			6 mg/kg		
Sample Time (hr):	4-8 and 8-24	0-24	1, 8 and 48	0-8, 8-24, 24-48 and 48-72	0-24 <sup>b</sup> , 24-48 and 48-72 <sup>c</sup>	0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 and 24	0-48 (IV) 0-72 (PO)	0-24 and 24-48	
Matrix	Urine	Feces	Plasma	Urine	Feces	Plasma	Urine	Feces	
Peak	Metabolite								
P	Lasmiditan								
M1	N-desmethyl								
M2 <sup>d</sup>	Piperidine N-oxide								
M3 <sup>d</sup>	Piperidine N-oxide								
M4	Pyridine N-oxide								
M5	Reduced ketone with piperidine desaturation								
M6	N-desmethyl + piperidine carbonyl								
M7 <sup>e</sup>	Piperidine carbonyl								
G <sup>e</sup>	Piperidine carbonyl								
M8	Reduced ketone								
M9	Reduced ketone of M6								

(continued)

### 2.6.5.9A. Metabolism In Vivo: Identified and Tentatively Identified Metabolites in Rat and Dog (continued)

Species:	Rat			Dog			Dog	
Feeding Condition:	NR			NR			NR	
Vehicle/Formulation:	NR			NR			0.9% sodium chloride/solution	
Route:	Intravenous or oral			Intravenous or oral			Intravenous or oral (capsule)	
Radionuclide:	<sup>14</sup> Ca			<sup>14</sup> Ca			<sup>14</sup> Ca	
Specific Activity of Dose:	NR			NR			11 µCi/kg	
Document ID:	0221-20			0223-20			011D03-MET	
Dose (mg/kg):	6 mg/kg			6 mg/kg			6 mg/kg	
Sample Time (hr):	4-8 and 8-24	0-24	1, 8 and 48	0-8, 8-24, 24-48 and 48-72	0-24 <sup>b</sup> , 24-48 and 48-72 <sup>c</sup>	0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 and 24	0-48(IV) 0-72(PO)	0-24 and 24-48
Matrix:	Urine	Feces	Plasma	Urine	Feces	Plasma	Urine	Feces
Peak	Metabolite							
M10	Reduced ketone of M1							
M11	Piperidine carbonyl							
M12	Amide cleavage							
M13 <sup>f</sup>	Piperidine N-oxide with amide cleavage							
AB <sup>f</sup>	Piperidine N-oxide with amide cleavage							
M14	Piperidine hydroxylation							
M15	Piperidine hydroxylation							
M16 <sup>g</sup>	Reduced ketone of piperidine N-oxide							
AE <sup>g</sup>	Reduced ketone of piperidine N-oxide							
M17	N-desmethyl of M12							

(continued)

### 2.6.5.9A. Metabolism In Vivo: Identified and Tentatively Identified Metabolites in Rat and Dog (continued)

Species:		Rat			Dog		Dog		
Feeding Condition:		NR			NR		NR		
Vehicle/Formulation:		NR			NR		0.9% sodium chloride/solution		
Route:		Intravenous or oral			Intravenous or oral		Intravenous or oral (capsule)		
Radionuclide:		<sup>14</sup> Ca			<sup>14</sup> Ca		<sup>14</sup> Ca		
Specific Activity of Dose:		NR			NR		11 µCi/kg		
Document ID:		0221-20			0223-20		011D03-MET		
Dose (mg/kg):		6 mg/kg			6 mg/kg		6 mg/kg		
Sample Time (hr):		4-8 and 8-24	0-24	1, 8 and 48	0-8, 8-24, 24-48 and 48-72	0-24 <sup>b</sup> , 24-48 and 48-72 <sup>c</sup>	0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 and 24	0-48(IV) 0-72(PO)	0-24 and 24-48
Matrix:		Urine	Feces	Plasma	Urine	Feces	Plasma	Urine	Feces
Peak	Metabolite								
M18	(S,S)- diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl	X	X	X	X	X			
D	Reduced ketone of M15	X	X						
F	N-desmethyl with piperidine hydroxylation	X	X		X	X			
S	N-desmethyl with piperidine hydroxylation	X	X						
H	Piperidine cleavage	X			X				
L	2,4,6-trifluoro-benzamide hydroxylation					X			
N <sup>h</sup>	Reduced ketone of metabolite V or W	X							
O <sup>h</sup>	Reduced ketone of metabolite V or W	X							
V <sup>i</sup>	Piperidine carbonyl with desaturation	X	X	X	X	X			

(continued)

### 2.6.5.9A. Metabolism In Vivo: Identified and Tentatively Identified Metabolites in Rat and Dog (concluded)

Species:	Rat			Dog			Dog	
Feeding Condition:	NR			NR			NR	
Vehicle/Formulation:	NR			NR			0.9% sodium chloride/solution	
Route:	Intravenous or oral			Intravenous or oral			Intravenous or oral (capsule)	
Radionuclide:	<sup>14</sup> Ca			<sup>14</sup> Ca			<sup>14</sup> Ca	
Specific Activity of Dose:	NR			NR			11 µCi/kg	
Document ID:	0221-20 [REDACTED]			0223-20 [REDACTED]			011D03-MET	
Dose (mg/kg):	6 mg/kg			6 mg/kg			6 mg/kg	
Sample Time (hr):	4-8 and 8-24	0-24	1, 8 and 48	0-8, 8-24, 24-48 and 48-72	0-24 <sup>b</sup> , 24-48 and 48-72 <sup>c</sup>	0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 and 24	0-48(IV) 0-72(PO)	0-24 and 24-48
Matrix:	Urine	Feces	Plasma	Urine	Feces	Plasma	Urine	Feces
Peak	Metabolite							
Wi	Piperidine carbonyl with desaturation							
Y	Piperidine desaturation							
AC	Piperidine carbonyl with amide cleavage							
AD	Addition of 12 Dalton to piperidine-carbonyl-pyridine moiety							
AF <sub>i</sub>	Reduced ketone of M6							
AG <sub>j</sub>	Reduced ketone of M6							

Abbreviations: NR = not detected.

a Dosed as the hemisuccinate salt.

b Females only following intravenous dose, males and females following oral dose

c Males only following intravenous dose

d M2 and M3 are isomers (0223-20 [REDACTED], 0221-20 [REDACTED]).

e M7 and G are isomers (0223-20 [REDACTED], 0221-20 [REDACTED]).

f M13 and AB are isomers (0223-20 [REDACTED] only).

g M16 and AE are isomers (0223-20 [REDACTED] only).

h N and O are isomers (0221-20 [REDACTED] only).

i V and W are isomers (0223-20 [REDACTED], 0221-20 [REDACTED]).

j AF and AG are isomers (0223-20 [REDACTED] only).

**2.6.5.9B. Metabolism In Vivo: Tentatively Identified Circulating Metabolites in Rat Plasma after a Single Intravenous or Oral Administration of 6 mg/kg [<sup>14</sup>C]-COL-144<sup>a</sup>**

Study	0222-20
Sex/Number of animals	Male and female (12/sex)
Sample Time	1, 4 (pooled), 12 (pooled) hr

Peak	Metabolite	Retention Time (minutes)	Intravenous					
			% Total Radioactivity					
			Male			Female		
			1 hr	4 hr	12 hr	1 hr	4 hr	12 hr
P	Lasmiditan	19.8	70.4	51.7	24.5	86.1	49.9	29.0
M1	N-desmethyl	18.0	6.1	10.6	22.7	3.3	8.8	16.4
M2 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide	21.4	4.4	2.2		1.2	2.2	3.9
M3 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide	18.7	2.4	2.1	16.1	0.7	1.0	0.9
M6	N-desmethyl + piperidine carbonyl	10.8	1.7	4.8	19.9	0.9	12.3	16.6
M7	Piperidine carbonyl	24.2	5.4	7.1	4.4	4.4	7.3	10.6
M8	Reduced ketone	10.4	2.0	4.3		1.0	2.7	
M10	Reduced ketone of M1	9.3						
M16	Reduced ketone of piperidine N-oxide	10.0	0.9	2.6			0.4	
(S,R)-M18	(S,R)-diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl	22.1		1.6			1.2	
(S,S)-M18	(S,S)-diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl	22.5	1.6	2.9	2.2	0.7	5.6	14.8
A	No structure proposed	5.9		0.4	2.6			
B	No structure proposed	6.6						1.3

(continued)

**2.6.5.9B. Metabolism In Vivo: Tentatively Identified Circulating Metabolites in Rat Plasma after a Single Intravenous or Oral Administration of 6 mg/kg [<sup>14</sup>C]-COL-144 (continued)**

Route	Intravenous							
	Metabolite	Retention Time (minutes)	% Total Radioactivity					
			Male			Female		
Peak			1 hr	4 hr	12 hr	1 hr	4 hr	12 hr
F	N-desmethyl with piperidine hydroxylation	7.4						
S	N-desmethyl with piperidine hydroxylation	20.6					2.3	
H	Piperidine cleavage	8.2	0.5	1.0	3.9		0.4	
N	Reduced ketone of metabolite V or W	14.3		0.8				
V <sup>c</sup>	Piperidine carbonyl with desaturation	23.1	1.3	1.4	1.6		1.1	2.3
W <sup>c</sup>	Piperidine carbonyl with desaturation	23.6	1.4	3.1	2.1	0.5	2.9	3.5
Y	Piperidine desaturation	25.6		0.3			0.4	0.6
Z	Addition of 58 Dalton to piperidine moiety	13.8						
AA	Piperidine desaturation of Z	22.7	2.1	3.1		1.1	1.5	

(continued)

**2.6.5.9B. Metabolism In Vivo: Tentatively Identified Circulating Metabolites in Rat Plasma after a Single Intravenous or Oral Administration of 6 mg/kg [<sup>14</sup>C]-COL-144 (continued)**

Route	Oral							
	Metabolite	Retention Time (minutes)	% Total Radioactivity					
			Male			Female		
Peak			1 hr	4 hr	12 hr	1 hr	4 hr	12 hr
P	Lasmiditan	19.8	49.4	41.0	41.3	60.7	37.9	30.7
M1	N-desmethyl	18.0	12.0	13.4	14.7	8.7	11.3	19.3
M2 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide	21.4	4.2	2.3	12.9	1.8	3.3	6.1
M3 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide	18.7	3.7	2.0	2.7	0.3	1.5	0.5
M6	N-desmethyl + piperidine carbonyl	10.8	6.5	11.1	13.5	1.1	16.1	10.8
M7	Piperidine carbonyl	24.2	5.5	6.1	4.1	14.3	6.7	14.4
M8	Reduced ketone	10.4	2.5	5.0		0.9	3.7	
M10	Reduced ketone of M1	9.3	0.4	0.3				
M16	Reduced ketone of piperidine N-oxide	10.0	1.7	1.5		2.5	0.6	
(S,R)-M18	(S,R)-diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl	22.1	0.7	2.2			0.5	
(S,S)-M18	(S,S)-diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl	22.5	2.2	3.6	2.7	2.7	6.7	10.6
A	No structure proposed	5.9			1.2		0.4	
B	No structure proposed	6.6		0.6			0.3	
F	N-desmethyl with piperidine hydroxylation	7.4					0.8	0.6
S	N-desmethyl with piperidine hydroxylation	20.6				1.9	0.9	
H	Piperidine cleavage	8.2	0.5	1.2	2.7		0.9	

(continued)

**2.6.5.9B. Metabolism In Vivo: Tentatively Identified Circulating Metabolites in Rat Plasma after a Single Intravenous or Oral Administration of 6 mg/kg [<sup>14</sup>C]-COL-144 (continued)**

Route	Oral								
	Metabolite	Retention Time (minutes)	% Total Radioactivity						
			Male			Female			
Peak			1 hr	4 hr	12 hr	1 hr	4 hr	12 hr	
N	Reduced ketone of metabolite V or W	14.3		1.1				0.2	
V <sub>c</sub>	Piperidine carbonyl with desaturation	23.1	1.7	1.9	0.8	0.5	1.6	2.5	
W <sub>c</sub>	Piperidine carbonyl with desaturation	23.6	3.0	3.1	2.8	2.9	3.5	4.5	
Y	Piperidine desaturation	25.6	0.5	0.7	0.6		0.4		
Z	Addition of 58 Dalton to piperidine carbonyl-pyridine moiety	13.8		0.3			0.8		
AA	Piperidine desaturation of Z	22.7	5.4	2.0		1.5	2.0		

(continued)

**2.6.5.9B. Metabolism In Vivo: Tentatively Identified Circulating Metabolites in Rat Plasma after a Single Intravenous or Oral Administration of 6 mg/kg [<sup>14</sup>C]-COL-144 (continued)**

Route	Intravenous						
	Metabolite	Concentration (ng-eq/g or ng/g)					
		Male			Female		
		1 hr	4 hr	12 hr	1 hr	4 hr	12 hr
Total <sup>14</sup> C <sup>d</sup>		828.6	997.0	228.7	983.5	1016.9	225.6
P	Lasmiditan	573.7	500.6	52.6	837.2	503.3	22.2
M1	N-desmethyl	47.9	98.8	46.9	30.9	85.5	34.2
M3	Piperidine N-oxide	20.4	21.2	36.0	7.1	10.5	2.0
M7	Piperidine carbonyl	45.6	71.3	9.8	44.4	76.4	8.7
M8	Reduced ketone	16.4	41.9		9.8	27.4	
(S,R)-M18	(S,R)-diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl		16.2			12.6	
(S,S)-M18	(S,S)-diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl	13.6	29.3	4.9	7.1	58.9	33.4

(continued)

**2.6.5.9B. Metabolism In Vivo: Tentatively Identified Circulating Metabolites in Rat Plasma after a Single Intravenous or Oral Administration of 6 mg/kg [<sup>14</sup>C]-COL-144 (concluded)**

Route	Oral						
		Concentration (ng-eq/g or ng/g)					
		Male			Female		
Metabolite		1 hr	4 hr	12 hr	1 hr	4 hr	12 hr
Total <sup>14</sup> C <sup>d</sup>		1207.9	804.5	207.3	864.6	891.7	239.8
P	Lasmiditan	583.8	319.0	79.6	517.0	324.2	71.2
M1	N-desmethyl	136.6	100.4	27.3	71.4	93.1	43.1
M3	Piperidine N-oxide	45.6	16.2	5.4	2.7	13.4	1.2
M7	Piperidine carbonyl	67.4	49.2	8.2	126.3	59.4	34.6
M8	Reduced ketone	29.7	39.1		7.7	31.8	
(S,R)-M18	(S,R)-diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl	8.6	17.8			0.8	
(S,S)-M18	(S,S)-diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl	27.1	29.2	5.4	24.0	59.7	25.6

a Dosed as the hemisuccinate salt.

b M2 and M3 are isomers.

c V and W are isomers.

d Data from Study 0226-20

**2.6.5.9C. Metabolism In Vivo: % of Dose for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Rats<sup>a</sup>**

Species:	Rat												
Feeding Condition:	NR												
Vehicle/Formulation:	NR												
Radionuclide:	<sup>14</sup> C												
Specific Activity of Dose:	NR												
Document ID:	0221-20												
Dose (mg/kg):	6												
Route	Percent of Dose Excreted												
	Intravenous						Oral						
Sex (M/F) / Number of animals	M/3			F/3			M/3			F/3			
Sample Time (hr)	4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24	
Matrix	Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces	
Peak	Metabolite												
P	Lasmiditan	12.33	3.36	3.30	13.45	2.79	3.62	10.57	1.76	1.95	11.32	2.09	2.88
M1	N-desmethyl	10.60	6.99	7.88	9.82	6.57	9.13	14.62	7.66	9.22	15.08	6.73	11.41
M2 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide	6.02	1.45	ND	3.17	0.96	ND	3.57	0.86	ND	2.49	0.54	ND
M3 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide	2.18	0.43	ND	1.50	0.30	ND	1.53	0.46	ND	0.96	0.19	ND
M6	N-desmethyl + piperidine carbonyl	1.56	1.06	3.54	1.62	1.82	2.42	3.06	1.60	3.86	3.31	1.33	3.31
M7 <sup>c</sup>	Piperidine carbonyl	ND	ND	0.51	ND	ND	0.24	ND	ND	0.44	ND	ND	0.31
G <sup>c</sup>	Piperidine carbonyl	4.70	0.23	ND	2.61	0.53	ND	2.25	0.25	0.36	0.81	ND	ND
M8	Reduced ketone	0.92	0.50	1.06	0.92	0.62	0.63	0.96	0.76	0.91	0.91	0.85	0.36
M9	Reduced ketone of M6	0.23	0.13	0.31	ND	0.21	0.20	0.10	0.21	0.21	0.23	0.11	ND
M10	Reduced ketone of M1	0.38	0.28	0.81	ND	0.11	0.37	0.06	0.14	1.06	0.35	0.07	0.68

(continued)

**2.6.5.9C. Metabolism In Vivo: % of Dose for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Rats (continued)**

Route		Percent of Dose Excreted											
		Intravenous						Oral					
Sex (M/F) / Number of animals		M/3			F/3			M/3			F/3		
Sample Time (hr)		4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24
Matrix		Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces
Peak	Metabolite												
M15	Piperidine hydroxylation	0.60	0.11	0.54	0.14	0.23	0.39	0.31	0.10	0.49	0.43	0.17	ND
M16	Reduced ketone of piperidine N-oxide	0.50	0.08	0.96	0.12	ND	ND	0.07	ND	0.39	ND	ND	ND
(S,S)-M18	(S,S)- diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl	1.02	0.52	0.20	1.32	1.20	0.55	2.02	1.20	1.29	1.66	1.17	0.36
A	No structure proposed	0.10	ND	0.17	0.14	0.17	0.25	0.22	0.06	0.14	0.11	0.04	ND
B	No structure proposed	0.21	0.07	ND	0.25	0.22	ND	ND	ND	ND	ND	0.14	ND
D	Reduced ketone of M15	ND	ND	1.56	0.12	ND	1.12	0.09	0.08	0.69	ND	ND	1.17
F	N-desmethyl with piperidine hydroxylation	0.16	ND	0.35	ND	0.19	0.11	0.11	0.33	0.14	0.19	0.12	0.19
S	N-desmethyl with piperidine hydroxylation	0.11	ND	0.20	ND	ND	ND	0.18	ND	ND	0.16	ND	ND
H	Piperidine cleavage	ND	ND	ND	0.42	0.07	ND	0.26	0.08	ND	1.49	0.14	ND
L	2,4,6-trifluoro-benzamide hydroxylation	0.18	ND	0.52	0.09	ND	0.09	ND	ND	0.37	ND	ND	0.34

(continued)

### 2.6.5.9C. Metabolism In Vivo: % of Dose for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Rats (concluded)

Route		Percent of Dose Excreted											
		Intravenous						Oral					
Sex (M/F) / Number of animals		M/3			F/3			M/3			F/3		
Sample Time (hr)		4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24
Matrix		Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces
Peak	Metabolite												
N <sup>d</sup>	Reduced ketone of metabolite V or W	0.17	0.15	ND	ND	0.12	ND	0.13	0.09	ND	0.08	0.06	ND
O <sup>d</sup>	Reduced ketone of metabolite V or W	0.09	0.06	ND	ND	0.08	ND	ND	0.13	ND	ND	0.07	ND
V <sup>e</sup>	Piperidine carbonyl with desaturation	0.65	0.26	1.47	0.22	0.32	0.48	0.51	0.20	0.36	0.64	0.15	0.16
W <sup>e</sup>	Piperidine carbonyl with desaturation	0.36	0.05	0.88	0.23	0.20	1.00	0.19	0.22	0.67	0.39	0.15	1.58
Y	Piperidine desaturation	ND	ND	0.13	ND	ND	0.11	ND	ND	0.33	ND	ND	ND
Total <sup>f</sup>		43.04	15.72	24.40 (3.37) <sup>g</sup>	36.13	16.71	20.71 (2.50) <sup>g</sup>	40.81	16.18	22.87 (3.40) <sup>g</sup>	40.62	14.12	22.74 (2.95) <sup>g</sup>

Abbreviations: F = female; M = male; ND = not detectable, NR = not reported.

a Dosed as hemisuccinate salt.

b M2 and M3 are isomers.

c M7 and G are isomers.

d N and O are isomers.

e V and W are isomers.

f Urine data from Study 0224-20

g Total extracted (not extracted).

### 2.6.5.9D. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Rats<sup>a</sup>

Species:	Rat											
Feeding Condition:	NR											
Vehicle/Formulation:	NR											
Radionuclide:	<sup>14</sup> C											
Specific Activity of Dose:	NR											
Document ID:	0221-20											
Dose (mg/kg):	6											
	Percent of Total Radioactivity											
Route	Intravenous						Oral					
Sex (M/F) / Number of animals	M/3			F/3			M/3			F/3		
Sample Time (hr)	4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24
Matrix	Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces
Peak	Metabolite											
P	Lasmiditan											
M1	N-desmethyl											
M2 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide											
M3 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide											
M6	N-desmethyl + piperidine carbonyl											
M7 <sup>c</sup>	Piperidine carbonyl											
G <sup>c</sup>	Piperidine carbonyl											
M8	Reduced ketone											
M9	Reduced ketone of M6											
M10	Reduced ketone of M1											

(continued)

**2.6.5.9D. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Rats (continued)**

Route		Percent of Total Radioactivity											
		Intravenous						Oral					
Sex (M/F) / Number of animals		M/3			F/3			M/3			F/3		
Sample Time (hr)		4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24
Matrix		Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces
Peak	Metabolite												
M15	Piperidine hydroxylation	1.4	0.7	2.2	0.4	1.4	1.9	0.8	0.6	2.1	1.1	1.2	ND
M16	Reduced ketone of piperidine N-oxide	1.2	0.5	3.9	0.3	ND	ND	0.2	ND	1.7	ND	ND	ND
(S,S)-M18	(S,S)- diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl	2.4	3.3	0.8	3.7	7.2	2.6	4.9	7.4	5.6	4.1	8.3	1.6
A	No structure proposed	0.2	ND	0.7	0.4	1.0	1.2	0.5	0.4	0.6	0.3	0.3	ND
B	No structure proposed	0.5	0.4	ND	0.7	1.3	ND	ND	ND	ND	ND	1.0	ND
D	Reduced ketone of M15	ND	ND	6.4	0.3	ND	5.4	0.2	0.5	3.0	ND	ND	5.1
F	N-desmethyl with piperidine hydroxylation	0.4	ND	1.5	ND	1.1	0.5	0.3	2.0	0.6	0.5	0.9	0.8
S	N-desmethyl with piperidine hydroxylation	0.3	ND	0.8	ND	ND	ND	0.4	ND	ND	0.4	ND	ND
H	Piperidine cleavage	0.9	ND	ND	1.2	0.4	ND	0.6	0.5	ND	3.7	1.0	ND
L	2,4,6-trifluoro-benzamide hydroxylation	0.4	ND	2.1	0.2	ND	0.4	ND	ND	0.6	ND	ND	1.5

(continued)

### 2.6.5.9D. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Rats (concluded)

Route		Percent of Total Radioactivity											
		Intravenous						Oral					
Sex (M/F) / Number of animals		M/3			F/3			M/3			F/3		
Sample Time (hr)		4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24	4-8	8-24	0-24
Matrix		Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces	Urine	Urine	Feces
Peak	Metabolite												
N <sup>d</sup>	Reduced ketone of metabolite V or W	0.4	0.9	ND	ND	0.7	ND	0.3	0.5	ND	0.2	0.4	ND
O <sup>d</sup>	Reduced ketone of metabolite V or W	0.2	0.4	ND	ND	0.5	ND	ND	0.8	ND	ND	0.5	ND
V <sup>e</sup>	Piperidine carbonyl with desaturation	1.5	1.6	6.0	0.6	1.9	2.3	1.2	1.2	1.6	1.6	1.1	0.7
W <sup>e</sup>	Piperidine carbonyl with desaturation	0.8	0.3	3.6	0.6	1.2	4.8	0.5	1.3	2.9	1.0	1.0	7.0
Y	Piperidine desaturation	ND	ND	0.5	ND	ND	0.5	ND	ND	1.5	ND	ND	ND

Abbreviations: F = female; M = male; ND = not detectable, NR = not reported.

- a Dosed as hemisuccinate salt.
- b M2 and M3 are isomers.
- c M7 and G are isomers.
- d N and O are isomers.
- e V and W are isomers.

### 2.6.5.9E. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Bile, Urine, and Feces from Rats

Species:	Rat							
Feeding Condition:	Fed							
Vehicle/Formulation:	0.25% (w/v) methylcellulose in reverse osmosis water, pH 4.02 / solution							
Radionuclide:	<sup>14</sup> C							
Specific Activity of Dose:	132 µCi/mg							
Document ID:	8377-180-MET							
Dose (mg/kg):	6 (62.3 µCi/kg)							
Sex / Number of animals	Male / 4/group							
Route	Percent of Dose							
	Oral							
	Bile-Duct Cannulated				Intact			
Sample Time (hr)	0-24	0-24	0-24	24-48	8-24	0-24	24-48	
Matrix	Bile	Urine	Feces	Feces	Urine	Feces	Feces	
Peak	Metabolite							
P	Lasmiditan	0.3	11.0	2.3	0.1	7.3	3.2	0.3
M1	N-desmethyl	0.1	13.6	6.2	1.4	12.1	7.7	2.9
M2	Piperidine N-oxide	3.4	5.7			8.2		
M3	Piperidine N-oxide	4.1	2.4			2.5		
M6+M15+M2	N-desmethyl piperidine carbonyl/mono-oxy lasmiditan/bis-oxy lasmiditan	3.6 <sup>a</sup>	2.2			2.2	3.7 <sup>b</sup>	0.9 <sup>b</sup>
M7	Piperidine carbonyl		0.1			NQ		
M8	Reduced ketone		2.3	0.7	0.1	1.8	1.1	0.4
M10+M33	N-desmethyl reduced ketone/N-desmethyl mono-oxy lasmiditan	0.4 <sup>c</sup>	0.9	0.6	0.2	0.9	1.4	0.7
M12	Amide cleavage	0.7 <sup>d</sup>	0.1			NQ		

(continued)

**2.6.5.9E. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Bile, Urine, and Feces from Rats (continued)**

Route		Percent of Dose						
		Oral						
		Bile-Duct Cannulated			Intact			
Sample Time (hr)		0-24	0-24	0-24	24-48	8-24	0-24	24-48
Matrix		Bile	Urine	Feces	Feces	Urine	Feces	Feces
M16	Reduced ketone of piperidine N-oxide	0.6	0.5			0.5		
(S,R)-M18	(S,R)-diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl		0.1			NQ		
(S,S)-M18	(S,S)-diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl		1.0	0.3	NQ	1.5	0.5	NQ
M21	Mono-oxy reduced ketone with piperidine carbonyl		0.2			0.4		
M22	Mono-oxy dehydro lasmiditan		0.1			NQ		
M24a+ M24b	Bis-oxy lasmiditan/bis-oxy lasmiditan	0.7	0.6			0.8		
M25	Dehydro-piperidine carbonyl	0.4						
M26	Amide cleavage acetyl cysteine conjugate	0.8						
M27+ M28	Bis-oxy glucuronide/mono-oxy glutathione conjugate	1.4						

(continued)

**2.6.5.9E. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Bile, Urine, and Feces from Rats (concluded)**

Route		Percent of Dose						
		Oral						
		Bile-Duct Cannulated			Intact			
Sample Time (hr)		0-24	0-24	0-24	24-48	8-24	0-24	24-48
Matrix		Bile	Urine	Feces	Feces	Urine	Feces	Feces
M29	Mono-oxy glucuronide	1.1						
M30	Mono-oxy glucuronide	0.9						
M31	N-desmethyl mono-oxy lasmiditan						1.2	0.6
M32	N-desmethyl mono-oxy lasmiditan						0.6	NQ
M35	Dehydro lasmiditan	0.7	1.9			1.5		

Abbreviations: NQ = not quantifiable but detected by LC-MS (<10 cpm in peak height).

- a M6+M23a+M23b.
- b M6+M15.
- c M10.
- d M12+M34.

**2.6.5.9F. Metabolism In Vivo: % of Dose for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Dogs<sup>a</sup>**

Species:	Dog											
Feeding Condition:	NR											
Vehicle/Formulation:	NR											
Radionuclide:	<sup>14</sup> C											
Specific Activity of Dose:	NR											
Document ID:	0223-20											
Dose (mg/kg):	6											
Route	Intravenous											
	Percent of Dose Excreted											
Sex (M/F) / Number of animals	M/2-4						F/3-4					
Sample Time (hr)	0-8	8-24	24-48	48-72	24-48	48-72	0-8	8-24	24-48	0-24	24-48	
Matrix	Urine	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	
Peak	Metabolite											
P	Lasmiditan	1.31	1.79	0.32	0.22	2.34	0.53	1.03	2.12	0.04	2.25	0.50
M1	N-desmethyl	0.44	4.90	3.16	2.54	1.21	0.65	1.99	6.02	2.75	1.00	1.23
M2 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide	2.55	2.90	0.27	0.15	ND	ND	2.46	1.03	0.02	ND	ND
M3 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide	1.05	1.85	0.10	0.12	ND	ND	2.02	0.69	ND	ND	ND
M4	Pyridine N-oxide	0.05	0.40	ND	ND	ND	ND	0.10	0.21	ND	ND	ND
M6	N-desmethyl + piperidine carbonyl	0.06	0.83	0.10	0.12	2.11	0.62	1.60	1.60	0.51	2.33	1.89
M7 <sup>c</sup>	Piperidine carbonyl	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
G <sup>c</sup>	Piperidine carbonyl	0.07	0.86	0.25	0.31	0.05	ND	0.43	0.91	0.16	ND	ND
M8	Reduced ketone	0.77	2.35	1.43	1.27	1.35	0.66	0.69	1.24	0.21	0.92	0.42
M10	Reduced ketone of M1	0.13	1.03	1.19	1.03	2.43	2.34	1.14	1.48	0.79	1.61	2.79
M13 <sup>d</sup>	Piperidine N-oxide with amide cleavage	0.04	0.60	0.08	0.08	ND	ND	0.47	0.71	0.07	ND	ND

(continued)

**2.6.5.9F. Metabolism In Vivo: % of Dose for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Dogs (continued)**

Route		Intravenous										
Sex (M/F) / Number of animals		Percent of Dose Excreted										
		M/2-4						F/3-4				
Sample Time (hr)		0-8	8-24	24-48	48-72	24-48	48-72	0-8	8-24	24-48	0-24	24-48
Matrix		Urine	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces
Peak	Metabolite											
AB <sup>d</sup>	Piperidine N-oxide with amide cleavage	0.05	0.46	0.13	0.09	ND	ND	0.25	0.46	0.16	ND	ND
M15	Piperidine hydroxylation	ND	ND	ND	ND	0.13	0.13	ND	ND	ND	0.26	0.13
M16 <sup>e</sup>	Reduced ketone of piperidine N-oxide	0.57	1.52	0.29	0.25	0.09	ND	0.91	0.49	0.06	ND	ND
AE <sup>e</sup>	Reduced ketone of piperidine N-oxide	0.38	0.99	0.21	0.21	ND	ND	0.63	0.39	0.03	ND	ND
(S,S)-M18	(S,S)- diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl	ND	ND	ND	0.03	ND	0.02	ND	0.07	0.03	0.06	0.04
A	No structure proposed	ND	ND	ND	ND	0.07	ND	ND	ND	ND	0.07	0.08
B	No structure proposed	ND	ND	ND	ND	0.34	0.11	ND	ND	ND	0.39	0.30
F	N-desmethyl with piperidine hydroxylation	0.06	0.14	0.08	0.10	0.16	0.22	0.18	0.15	0.05	0.27	0.22
H	Piperidine cleavage	0.20	1.20	0.36	0.14	ND	ND	ND	0.51	0.05	ND	ND
L	2,4,6-trifluoro-benzamide hydroxylation	ND	ND	ND	ND	0.23	0.12	ND	ND	ND	0.32	0.18

(continued)

**2.6.5.9F. Metabolism In Vivo: % of Dose for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Dogs (continued)**

Route		Intravenous										
		Percent of Dose Excreted										
Sex (M/F) / Number of animals		M/2-4						F/3-4				
		0-8	8-24	24-48	48-72	24-48	48-72	0-8	8-24	24-48	0-24	24-48
Sample Time (hr)		Urine	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces
Matrix		Urine	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces
Peak	Metabolite											
Vf	Piperidine carbonyl with desaturation	ND	0.09	ND	0.03	ND	0.07	ND	0.20	0.02	0.11	0.07
Wf	Piperidine carbonyl with desaturation	ND	ND	ND	ND	0.35	0.13	ND	ND	ND	0.47	0.39
Y	Piperidine desaturation	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
AC	Piperidine carbonyl with amide cleavage	0.05	0.67	0.27	0.20	ND	ND	0.72	0.50	0.14	ND	ND
AD	Addition of 12 Dalton to piperidine-carbonyl-pyridine moiety	0.12	0.34	0.07	0.10	0.56	0.29	0.19	0.34	0.06	0.39	0.37
AFg	Reduced ketone of M6	ND	0.08	0.03	0.05	ND	ND	0.12	0.04	0.05	0.06	0.06
AGg	Reduced ketone of M6	ND	0.17	0.02	ND	ND	ND	0.25	0.17	0.07	ND	ND
Total <sup>h</sup>		7.91 (0.1)	23.18 (1.73)	8.36 (0.31)	7.01 (0.32)	11.42 (3.29)	5.89 (2.05)	15.18 (0.89)	19.34 (1.03)	5.28 (0.70)	10.53 (2.63)	8.68 (2.53)

(continued)

**2.6.5.9F. Metabolism In Vivo: % of Dose for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Dogs (continued)**

Route		Oral									
Sex (M/F) / Number of animals		Percent of Dose Excreted									
		M/3-4					F/4				
Sample Time (hr)		0-8	8-24	24-48	0-24	24-48	0-8	8-24	24-48	0-24	24-48
Matrix		Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces
Peak	Metabolite										
P	Lasmiditan	0.63	2.35	0.99	4.37	2.01	1.35	0.88	0.13	2.86	0.77
M1	N-desmethyl	0.58	4.06	4.61	1.10	1.02	1.16	6.99	3.50	1.50	1.50
M2 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide	3.27	2.23	0.39	ND	ND	2.26	0.93	0.02	ND	ND
M3 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide	1.62	1.57	0.22	ND	ND	1.22	0.59	0.04	ND	ND
M4	Pyridine N-oxide	0.17	0.28	ND	ND	ND	ND	0.06	ND	ND	ND
M6	N-desmethyl + piperidine carbonyl	0.37	0.50	0.23	0.53	0.56	0.75	1.86	0.57	2.28	1.61
M7 <sup>c</sup>	Piperidine carbonyl	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
G <sup>c</sup>	Piperidine carbonyl	0.12	0.61	0.27	ND	ND	0.58 <sup>i</sup>	1.22	0.17	ND	ND
M8	Reduced ketone	0.46	3.45	2.01	1.59	0.84	0.31	0.87	0.21	0.94	0.43
M10	Reduced ketone of M1	0.17	0.62	0.89	1.14	1.80	0.17	1.20	0.89	1.95	2.72
M13 <sup>d</sup>	Piperidine N-oxide with amide cleavage	0.18	0.27	0.06	ND	ND	0.13	0.43	0.08	ND	ND
AB <sup>d</sup>	Piperidine N-oxide with amide cleavage	0.11	0.28	0.16	ND	ND	0.19	0.68	0.10	ND	ND
M15	Piperidine hydroxylation	ND	ND	ND	0.17	0.08	ND	ND	ND	0.25	ND
M16 <sup>e</sup>	Reduced ketone of piperidine N-oxide	0.82	0.91	0.29	ND	ND	0.47	0.30	0.06	ND	ND

(continued)

**2.6.5.9F. Metabolism In Vivo: % of Dose for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Dogs (continued)**

Route		Oral									
Sex (M/F) / Number of animals		Percent of Dose Excreted									
		M/3-4					F/4				
Sample Time (hr)		0-8	8-24	24-48	0-24	24-48	0-8	8-24	24-48	0-24	24-48
Matrix		Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces
Peak	Metabolite										
AE <sup>e</sup>	Reduced ketone of piperidine N-oxide	0.73	0.59	0.18	ND	ND	0.41	0.45	0.02	ND	ND
(S,S)-M18	(S,S)- diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl	ND	0.09	0.04	0.03	ND	0.10	0.11	0.04	0.06	ND
A	No structure proposed	ND	ND	ND	0.04	ND	ND	ND	ND	0.22	0.09
B	No structure proposed	ND	ND	ND	0.33	0.22	ND	ND	ND	0.90	0.53
F	N-desmethyl with piperidine hydroxylation	0.05	0.11	0.08	0.17	0.13	0.14	0.19	0.03	0.38	0.30
H	Piperidine cleavage	0.42	0.36	0.03	ND	ND		0.43	0.07	ND	ND
L	2,4,6-trifluoro-benzamide hydroxylation	ND	ND	ND	0.08	0.02	ND	ND	ND	0.11	0.05
V <sup>f</sup>	Piperidine carbonyl with desaturation	ND	ND	ND	ND	0.09	0.06	ND	0.03	0.05	ND
W <sup>f</sup>	Piperidine carbonyl with desaturation	ND	ND	ND	0.11	0.08	ND	ND	ND	0.37	0.22
Y	Piperidine desaturation	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

(continued)

### 2.6.5.9F. Metabolism In Vivo: % of Dose for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Dogs (concluded)

Route		Oral									
		Percent of Dose Excreted									
Sex (M/F) / Number of animals		M/3-4					F/4				
Sample Time (hr)		0-8	8-24	24-48	0-24	24-48	0-8	8-24	24-48	0-24	24-48
Matrix		Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces
Peak	Metabolite										
AC	Piperidine carbonyl with amide cleavage	0.21	0.28	0.16	ND	ND	0.10	0.54	0.14	ND	ND
AD	Addition of 12 Dalton to piperidine carbonyl-pyridine moiety	0.11	0.14	0.08	0.43	0.37	0.29	0.24	0.06	0.60	0.67
AF <sup>g</sup>	Reduced ketone of M6	0.03	0.05	0.05	0.03	0.02	0.02	0.15	0.04	0.13	0.06
AG <sup>g</sup>	Reduced ketone of M6	0.06	0.05	0.08	ND	ND	0.07	0.13	0.05	ND	ND
Total <sup>h</sup>		10.10 (0.38)	18.81 (0.47)	10.81 (0.72)	10.12 (2.11)	7.24 (1.70)	9.79 (0.32)	18.25 (0.87)	6.24 (0.36)	12.59 (2.54)	8.95 (2.06)

Abbreviations: F = female; M = male; ND = not detectable; NR = not reported.

- a Dosed as hemisuccinate salt.
- b M2 and M3 are isomers.
- c M7 and G are isomers.
- d M13 and AB are isomers.
- e M16 and AE are isomers.
- f V and W are isomers.
- g AF and AG are isomers.
- h Total analyzed (not analyzed).
- i Present traces of metabolite H.

### 2.6.5.9G. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Dogs<sup>a</sup>

Species:	Dog											
Feeding Condition:	NR											
Vehicle/Formulation:	NR											
Radionuclide:	<sup>14</sup> C											
Specific Activity of Dose:	NR											
Document ID:	0223-20											
Dose (mg/kg):	6											
Route	<b>Intravenous</b>											
	Percent of Total Radioactivity											
Sex (M/F) / Number of animals	M/2-4						F/3-4					
Sample Time (hr)	0-8	8-24	24-48	48-72	24-48	48-72	0-8	8-24	24-48	0-24	24-48	
Matrix	Urine	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	
Peak	Metabolite											
P	Lasmiditan	16.6	7.7	3.9	3.1	20.5	9.1	6.8	11.0	0.7	21.4	5.8
M1	N-desmethyl	5.6	21.1	37.8	36.2	10.6	11.0	13.1	31.1	52.0	9.5	14.2
M2 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide	32.3	12.5	3.2	2.1	ND	ND	16.2	5.3	0.5	ND	ND
M3 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide	13.3	8.0	1.2	1.7	ND	ND	13.3	3.5	ND	ND	ND
M4	Pyridine N-oxide	0.6	1.7	ND	ND	ND	ND	0.6	1.1	ND	ND	ND
M6	N-desmethyl + piperidine carbonyl	0.7	3.6	1.1	1.7	18.5	10.5	10.5	8.3	9.7	22.2	21.8
M7 <sup>c</sup>	Piperidine carbonyl	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
G <sup>c</sup>	Piperidine carbonyl	0.9	3.7	3.0	4.4	0.5	ND	2.8	4.7	3.1	ND	ND
M8	Reduced ketone	9.7	10.2	17.1	18.2	11.8	11.3	4.5	6.4	4.0	8.7	4.8
M10	Reduced ketone of M1	1.6	4.4	14.3	14.6	21.3	39.7	7.5	7.7	15.0	15.3	32.2

(continued)

**2.6.5.9G. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Dogs (continued)**

Route		Intravenous										
		Percent of Total Radioactivity										
Sex (M/F) / Number of animals		M/2-4					F/3-4					
Sample Time (hr)		0-8	8-24	24-48	48-72	24-48	48-72	0-8	8-24	24-48	0-24	24-48
Matrix		Urine	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces
Peak	Metabolite											
M13 <sup>d</sup>	Piperidine N-oxide with amide cleavage	0.5	2.6	0.9	1.2	ND	ND	3.1	3.7	1.3	ND	ND
AB <sup>d</sup>	Piperidine N-oxide with amide cleavage	0.7	2.0	1.5	1.2	ND	ND	1.6	2.4	3.0	ND	ND
M15	Piperidine hydroxylation	ND	ND	ND	ND	1.1	2.2	ND	ND	ND	2.5	1.5
M16 <sup>e</sup>	Reduced ketone of piperidine N-oxide	7.2	6.6	3.5	3.5	0.8	ND	6.0	2.5	1.2	ND	ND
AE <sup>e</sup>	Reduced ketone of piperidine N-oxide	4.8	4.3	2.5	3.0	ND	ND	4.2	2.0	0.6	ND	ND
(S,S)-M18	(S,S)- diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl	ND	ND	ND	0.4	ND	0.3	ND	0.4	0.7	0.6	0.4
A	No structure proposed	ND	ND	ND	ND	0.6	ND	ND	ND	ND	0.7	0.9
B	No structure proposed	ND	ND	ND	ND	2.9	1.9	ND	ND	ND	3.7	3.4
F	N-desmethyl with piperidine hydroxylation	0.8	0.6	0.9	1.4	1.4	3.7	1.2	0.8	0.9	2.5	2.5
H	Piperidine cleavage	2.5	5.2	4.3	2.0	ND	ND	ND	2.6	0.9	ND	ND

(continued)

**2.6.5.9G. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Dogs (continued)**

Route		Intravenous										
		Percent of Total Radioactivity										
Sex (M/F) / Number of animals		M/2-4					F/3-4					
Sample Time (hr)		0-8	8-24	24-48	48-72	24-48	48-72	0-8	8-24	24-48	0-24	24-48
Matrix		Urine	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces
Peak	Metabolite											
L	2,4,6-trifluoro-benzamide hydroxylation	ND	ND	ND	ND	2.0	2.0	ND	ND	ND	3.0	2.0
Vf	Piperidine carbonyl with desaturation	ND	0.4	ND	0.4	ND	1.2	ND	1.1	0.4	1.0	0.9
Wf	Piperidine carbonyl with desaturation	ND	ND	ND	ND	3.1	2.2	ND	ND	ND	4.5	4.4
Y	Piperidine desaturation	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
AC	Piperidine carbonyl with amide cleavage	0.7	2.9	3.2	2.8	ND	ND	4.7	2.6	2.6	ND	ND
AD	Addition of 12 Dalton to piperidine-carbonyl-pyridine moiety	1.5	1.5	0.8	1.4	4.9	5.0	1.2	1.7	1.2	3.7	4.3
AFg	Reduced ketone of M6	ND	0.3	0.4	0.7	ND	ND	0.8	0.2	1.0	0.6	0.7
AGg	Reduced ketone of M6	ND	0.7	0.2	ND	ND	ND	1.6	0.9	1.3	ND	ND

(continued)

**2.6.5.9G. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Dogs (continued)**

Route		Oral									
Sex (M/F) / Number of animals		Percent of Total Radioactivity									
		M/3-4					F/4				
Sample Time (hr)		0-8	8-24	24-48	0-24	24-48	0-8	8-24	24-48	0-24	24-48
Matrix		Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces
Peak	Metabolite										
P	Lasmiditan	6.2	12.5	9.2	43.2	27.7	13.8	4.8	2.0	22.7	8.6
M1	N-desmethyl	5.7	21.6	42.6	10.9	14.0	11.9	38.3	56.1	11.9	16.8
M2 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide	32.4	11.9	3.6	ND	ND	23.1	5.1	0.3	ND	ND
M3 <sup>b</sup>	Piperidine N-oxide	16.1	8.3	2.0	ND	ND	12.5	3.2	0.7	ND	ND
M4	Pyridine N-oxide	1.6	1.5	ND	ND	ND	ND	0.3	ND	ND	ND
M6	N-desmethyl + piperidine carbonyl	3.7	2.7	2.1	5.2	7.8	7.6	10.2	9.2	18.1	17.9
M7 <sup>c</sup>	Piperidine carbonyl	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
G <sup>c</sup>	Piperidine carbonyl	1.2	3.3	2.5	ND	ND	5.9 <sup>h</sup>	6.7	2.7	ND	ND
M8	Reduced ketone	4.5	18.4	18.6	15.7	11.6	3.2	4.8	3.3	7.5	4.8
M10	Reduced ketone of M1	1.6	3.3	8.2	11.2	24.9	1.7	6.6	14.2	15.5	30.4
M13 <sup>d</sup>	Piperidine N-oxide with amide cleavage	1.7	1.4	0.6	ND	ND	1.3	2.4	1.3	ND	ND
AB <sup>d</sup>	Piperidine N-oxide with amide cleavage	1.1	1.5	1.5	ND	ND	1.9	3.7	1.7	ND	ND
M15	Piperidine hydroxylation	ND	ND	ND	1.7	1.1	ND	ND	ND	2.0	ND
M16 <sup>e</sup>	Reduced ketone of piperidine N-oxide	8.1	4.8	2.7	ND	ND	4.8	1.6	1.0	ND	ND

(continued)

**2.6.5.9G. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Dogs (continued)**

Route		Oral									
		Percent of Total Radioactivity									
Sex (M/F) / Number of animals		M/3-4					F/4				
Sample Time (hr)		0-8	8-24	24-48	0-24	24-48	0-8	8-24	24-48	0-24	24-48
Matrix		Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces
Peak	Metabolite										
AE <sup>e</sup>	Reduced ketone of piperidine N-oxide	7.2	3.1	1.7	ND	ND	4.2	2.5	0.3	ND	ND
(S,S)-M18	(S,S)- diastereomer of reduced ketone with piperidine carbonyl	ND	0.5	0.4	0.3	ND	1.1	0.6	0.7	0.5	ND
A	No structure proposed	ND	ND	ND	0.4	ND	ND	ND	ND	1.7	1.0
B	No structure proposed	ND	ND	ND	3.2	3.0	ND	ND	ND	7.1	5.9
F	N-desmethyl with piperidine hydroxylation	0.5	0.6	0.7	1.7	1.9	1.5	1.0	0.5	3.0	3.4
H	Piperidine cleavage	4.2	1.9	0.3	ND	ND		2.4	1.1	ND	ND
L	2,4,6-trifluoro-benzamide hydroxylation	ND	ND	ND	0.8	0.3	ND	ND	ND	0.9	0.5
V <sup>f</sup>	Piperidine carbonyl with desaturation	ND	ND	ND	ND	1.2	0.7	ND	0.4	0.4	ND
W <sup>f</sup>	Piperidine carbonyl with desaturation	ND	ND	ND	1.1	1.1	ND	ND	ND	2.9	2.4
Y	Piperidine desaturation	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

(continued)

### 2.6.5.9G. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity for Lasmiditan and Metabolites in Urine and Feces from Dogs (concluded)

Route		Oral									
		Percent of Total Radioactivity									
Sex (M/F) / Number of animals		M/3-4					F/4				
Sample Time (hr)		0-8	8-24	24-48	0-24	24-48	0-8	8-24	24-48	0-24	24-48
Matrix		Urine	Urine	Urine	Feces	Feces	Urine	Urine	Urine	Feces	Feces
Peak	Metabolite										
AC	Piperidine carbonyl with amide cleavage	2.1	1.5	1.5	ND	ND	1.0	2.9	2.3	ND	ND
AD	Addition of 12 Dalton to piperidine-carbonyl-pyridine moiety	1.1	0.7	0.7	4.3	5.2	3.0	1.3	0.9	4.8	7.5
AF <sup>g</sup>	Reduced ketone of M6	0.3	0.3	0.5	0.3	0.3	0.2	0.8	0.6	1.1	0.7
AG <sup>g</sup>	Reduced ketone of M6	0.6	0.3	0.7	ND	ND	0.7	0.7	0.7	ND	ND

Abbreviations: F = female; M = male; ND = not detectable, NR = not reported.

- <sup>a</sup> Dosed as the hemisuccinate salt.
- <sup>b</sup> M2 and M3 are isomers.
- <sup>c</sup> M7 and G are isomers.
- <sup>d</sup> M13 and AB are isomers.
- <sup>e</sup> M16 and AE are isomers.
- <sup>f</sup> V and W are isomers.
- <sup>g</sup> AF and AG are isomers.
- <sup>h</sup> Present traces of metabolite H.

### 2.6.5.9H. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity and Dose for Lasmiditan and Metabolites in Plasma, Urine, and Feces from Dogs

Test compound: Lasmiditan <sup>a</sup>	Document ID: 011D03-MET
Sex /Number of animals: Female/4/group	
Feeding condition: NR	
Vehicle/Formulation: 0.9% sodium chloride/solution	
Route: Intravenous (IV) and oral (capsule)	
Dose: 6 mg/kg	

Metabolite	% of Radioactivity in Plasma following IV Dosing <sup>b</sup>				
	0.083 hr	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr
Parent <sup>c</sup>	70.70	70.11	46.60	36.10	28.75
M1 <sup>c</sup>	ND	ND	5.52	6.88	10.23
M2	2.51	3.69	5.09	6.70	6.38
M3	1.59	4.20	5.09	7.14	7.09
M7	ND	ND	ND	2.48	5.24
M8	ND	ND	ND	1.75	2.41
Total % Identified	74.80	78.00	62.30	61.05	60.11
% Extraction Recovery	74.8	78.0	70.0	64.4	66.2

Metabolite	% of Radioactivity in Plasma following Oral Dosing <sup>b</sup>				
	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	
Parent	37.93	17.07	23.36	17.90	
M1	ND	26.08	14.87	19.15	
M2	13.98	12.56	10.16	6.08	
M3	19.30	16.10	11.53	7.88	
M7	ND	7.09	8.04	8.95	
M8	ND	ND	3.03	3.05	
Total % Identified	71.20	78.90	71.00	63.00	
% Extraction Recovery	71.2	78.9	76.6	73.2	

(continued)

**2.6.5.9H. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity and Dose for Lasmiditan and Metabolites in Plasma, Urine and Feces from Dogs (continued)**

Metabolite	Mean % of Metabolites ( $\pm$ SD) in Urine			
	IV		Oral	
	% of Radioactivity	% of Dose	% of Radioactivity	% of Dose
Parent	6.17 $\pm$ 2.87	2.85 $\pm$ 1.43	4.63 $\pm$ 1.60	2.06 $\pm$ 0.59
M1	27.13 $\pm$ 2.12	12.54 $\pm$ 1.68	26.54 $\pm$ 2.22	12.02 $\pm$ 1.89
M2	8.79 $\pm$ 1.93	4.13 $\pm$ 1.41	8.78 $\pm$ 0.99	3.96 $\pm$ 0.51
M3	11.75 $\pm$ 1.41	5.46 $\pm$ 1.08	8.30 $\pm$ 2.10	3.72 $\pm$ 0.83
M4	0.14 $\pm$ 0.28	0.07 $\pm$ 0.13	1.86 $\pm$ 1.75	0.86 $\pm$ 0.83
M5	1.56 $\pm$ 0.44	0.73 $\pm$ 0.25	2.70 $\pm$ 0.65	1.22 $\pm$ 0.30
M6	2.46 $\pm$ 0.74	1.14 $\pm$ 0.36	3.93 $\pm$ 0.69	1.77 $\pm$ 0.33
M7+M16 <sup>d</sup>	5.64 $\pm$ 0.36	2.62 $\pm$ 0.43	6.57 $\pm$ 1.19	2.99 $\pm$ 0.78
M8+M10 <sup>d</sup>	10.16 $\pm$ 1.27	4.67 $\pm$ 0.45	10.13 $\pm$ 1.80	4.58 $\pm$ 0.95
M9	2.21 $\pm$ 0.94	0.99 $\pm$ 0.36	3.55 $\pm$ 0.23	1.60 $\pm$ 0.14
M11	3.55 $\pm$ 1.40	1.64 $\pm$ 0.70	5.19 $\pm$ 1.22	2.33 $\pm$ 0.51
M12	2.23 $\pm$ 1.47	0.98 $\pm$ 0.58	ND	ND
M13	NA	NA	1.53 $\pm$ 0.32	0.69 $\pm$ 0.15
Total	81.79 $\pm$ 1.88	37.81 $\pm$ 4.31	83.70 $\pm$ 2.50	37.78 $\pm$ 3.79
Amount Excreted <sup>e</sup>	NA	46.33 $\pm$ 3.13	NA	45.09 $\pm$ 1.76

(continued)

### 2.6.5.9H. Metabolism In Vivo: % of Total Radioactivity and Dose for Lasmiditan and Metabolites in Plasma, Urine and Feces from Dogs (concluded)

Time (hr):	Mean % of Metabolites ( $\pm$ SD) in Feces <sup>b</sup>									
	IV					Oral				
	% of Radioactivity		% of Dose			% of Radioactivity		% of Dose		
	0 to 24 <sup>f</sup>	24 to 48	0 to 24 <sup>f</sup>	24 to 48	0 to 48	0 to 24	24 to 48	0 to 24	24 to 48	0 to 48
<u>Metabolite</u>										
Parent	15.94	9.39 $\pm$ 4.04	2.17	1.75 $\pm$ 0.97	2.84 $\pm$ 1.03	19.22 $\pm$ 4.26	4.88 $\pm$ 1.94	3.51 $\pm$ 1.05	0.68 $\pm$ 0.36	4.19 $\pm$ 1.36
M1	9.63	11.06 $\pm$ 1.72	1.25	1.96 $\pm$ 0.42	2.58 $\pm$ 0.70	11.62 $\pm$ 1.62	12.82 $\pm$ 2.35	2.10 $\pm$ 0.45	1.72 $\pm$ 0.57	3.82 $\pm$ 0.88
M5	14.17	14.43 $\pm$ 1.22	2.15	2.61 $\pm$ 0.68	3.68 $\pm$ 1.14	14.56 $\pm$ 3.12	16.27 $\pm$ 0.92	2.57 $\pm$ 0.32	2.17 $\pm$ 0.51	4.75 $\pm$ 0.48
M8	8.40	23.28 $\pm$ 4.76	1.17	4.18 $\pm$ 1.35	4.77 $\pm$ 0.86	11.49 $\pm$ 1.18	ND	2.08 $\pm$ 0.44	0.00 $\pm$ 0.00	2.08 $\pm$ 0.44
M9	1.89	2.42 $\pm$ 0.88	0.28	0.44 $\pm$ 0.24	0.59 $\pm$ 0.23	0.30 $\pm$ 0.59	ND	0.06 $\pm$ 0.11	0.00 $\pm$ 0.00	0.06 $\pm$ 0.11
M7+M10 <sup>g</sup>	6.14	2.04 $\pm$ 0.90	0.83	0.40 $\pm$ 0.26	0.81 $\pm$ 0.47	NA	NA	NA	NA	NA
M10 <sup>h</sup>	NA	NA	NA	NA	NA	7.43 $\pm$ 1.15	28.37 $\pm$ 5.11	1.32 $\pm$ 0.11	3.78 $\pm$ 1.07	5.10 $\pm$ 1.17
M14	ND	ND	ND	ND	ND	0.50 $\pm$ 1.01	ND	0.10 $\pm$ 0.19	0.00 $\pm$ 0.00	0.10 $\pm$ 0.19
M17	1.12	0.50 $\pm$ 0.72	0.16	0.10 $\pm$ 0.14	0.18 $\pm$ 0.16	1.12 $\pm$ 0.71	1.20 $\pm$ 0.43	0.21 $\pm$ 0.15	0.17 $\pm$ 0.08	0.38 $\pm$ 0.18
Total	57.29	63.11 $\pm$ 6.85	8.01	11.45 $\pm$ 3.41	15.45 $\pm$ 3.40	66.25 $\pm$ 2.10	63.54 $\pm$ 6.74	11.95 $\pm$ 1.77	8.52 $\pm$ 2.31	20.47 $\pm$ 3.75
Amount Excreted <sup>j</sup>	NA	NA	8.77 $\pm$ 6.07 <sup>i</sup>	18.14 $\pm$ 2.44	24.72 $\pm$ 2.66	NA	NA	18.01 $\pm$ 1.21	13.26 $\pm$ 1.20	31.27 $\pm$ 2.22

Abbreviations: NA = not available; ND = not detected; NR = not reported; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean.

<sup>a</sup> Dosed as the hemisuccinate salt.

<sup>b</sup> Identified metabolites were corrected for extraction recovery.

<sup>c</sup> For this analysis, parent drug and M1 co-eluted using HPLC method 2. M1 was calculated by assaying plasma using HPLC method 1 and parent drug was determined by difference.

<sup>d</sup> The sum is reported for these co-eluting metabolites.

<sup>e</sup> Percent of dose excreted in urine (0-to-48(IV) or -72 hr(Oral); mean  $\pm$  SEM from 4 dogs).

<sup>f</sup> Fecal samples analyzed for two dogs.

<sup>g</sup> The sum is reported for these co-eluting metabolites; however, the majority of radioactivity appears to be due to M10.

<sup>h</sup> Although M7 co-elutes with M10, no M7 was detected by LC/MS in these samples.

<sup>i</sup> Mean  $\pm$  SEM from 3 dogs.

<sup>j</sup> Percent of dose excreted in feces (0-to-48 hr both IV and oral); mean  $\pm$  SEM from 4 dogs).

### 2.6.5.9I. *Metabolism In Vivo: Determination of the Stereochemistry of Metabolites M8 and M18 in the Plasma of Humans and Preclinical Species Dosed Orally with Lasmiditan*

Test compound: Lasmiditan<sup>a</sup>

Document ID: [REDACTED]-RPT-0147R02-01

Species: Human, rat, dog, mouse, rabbit

Feeding condition: NR

Vehicle/Formulation: Rat, mouse, rabbit: 0.25% methylcellulose in reverse osmosis water/solution; dog: powder in capsule; human: tablet

Route: Oral

Species (Dose): Mouse (200 mg/kg); male rat (50 mg/kg); female rat (100 mg/kg); rabbit (100 mg/kg); dog (40 mg/kg); human (400 mg).

	Species Sex	Mouse	Rat		Rabbit	Dog	Human	
		M	M	F	F	M	M	F
M8	S	90%	80%	99%	100%	100%	100%	100%
	R	10%	20%	1%	ND	ND	ND	ND
M18	S,R	27%	10%	3%	65%	ND	79%	73%
	R,S	ND	1%	ND	ND	ND	ND	ND
	S,S	73%	89%	97%	35%	100%	21%	27%
	R,R	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Abbreviations: F = female; M = male; ND = not detected; NR = not reported.

<sup>a</sup> Dosed as the hemisuccinate salt.

## 2.6.5.10. Metabolism In Vitro

### 2.6.5.10A. Metabolism In Vitro: In Vitro Metabolites of Aroclor 1254-Induced Rat Liver S-9

Study Title: In Vitro Metabolism of COL-144 Part 3: Evaluation Under Genetic Toxicology Assay Conditions<sup>a</sup>

Analyte: Lasmiditan

Concentration tested: 5  $\mu$ M

Document ID: █████-RPT-0104-2REV02-01

	% of Lasmiditan Present at End of Incubation Relative to Time Zero		
	m/z	30 min	60 min
Lasmiditan	379	86	81

Metabolite	Average Metabolite Concentrations (ng/mL) Present		
	0 min	30 min	60 min
M8	1.9	3.4	7.1
M3	34.9	81.8	6.3
M18	0.8	0.8	1.3
M7	3.1	12.0	25.2

Metabolite	Average Area Counts Present		
	0 min	30 min	60 min
M3	43233	106167	8470
M18	1623	1677	2507
Unk (Parent+16amu at RT 0.95min)	1671	3881	14181
Unk (Parent+16amu at RT 1.2min)	3246	3357	12231
M7	4063	16533	33533
Unk (Parent+14amu at RT 1.0min)	0	1190	2915

Abbreviations: m/z = mass to charge ratio; RT = retention time; S-9 = cytosol and endoplasmic reticulum (microsomes) remaining after a 9000xg centrifugation in a subcellular fractionation procedure; Unk = unknown.

<sup>a</sup> The hemisuccinate salt was used.

**2.6.5.10B. Metabolism In Vitro: In Vitro Metabolites in Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatocytes**Study Title: In Vitro Metabolism of [<sup>14</sup>C]-COL-144 by Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatocytes<sup>a</sup>Analyte: <sup>14</sup>C

Number of Replicates: 3

Document ID: 7874-117

		Rat							
Retention Time (min)	Proposed Peak Identification	Percent of Sample Radioactivity (Percent of Run)							
		1 μM				5 μM			
	Incubation time (min)	0	30	60	120	0	30	60	120
11.0-11.2	M396A	-	0.73	0.91	1.53	-	0.60	0.84	1.57
11.6-12.0		-	0.28 <sup>b</sup>	0.59	0.92	-	0.45 <sup>c</sup>	0.43	0.86
12.1-12.6	M234	-	0.45 <sup>b</sup>	0.52	1.28	-	0.37 <sup>b</sup>	0.65	1.20
12.9-13.1	M380A/M394A	-	1.40	1.77	2.66	-	0.96	1.29	2.39
13.3-13.9	M392A/M396B	-	0.67	1.47	1.61	-	0.52	1.91	2.00
14.0-14.5	M378	0.55	1.62	3.26	6.59	0.53	1.92	3.13	5.08
14.8	Parent	93.7	79.2	70.2	54.2	93.0	83.1	74.2	57.4
15.1-15.3	M394B	5.77	13.8	15.7	21.6	6.30	10.1	13.7	20.9
17.2-17.7	M394C	-	0.24 <sup>c</sup>	0.75	1.40	-	0.39 <sup>b</sup>	0.49	1.43
18.2-18.6		-	0.52	0.81	1.34	0.58 <sup>c</sup>	0.51	0.74	1.34
18.6-19.0		-	0.36 <sup>b</sup>	0.39	1.47	-	-	0.54 <sup>b</sup>	0.81
19.1-19.5	M380B	-	0.46 <sup>c</sup>	0.79	1.26	-	0.49 <sup>b</sup>	0.49	1.00
20.3-20.9	M392B	-	1.11	2.87	4.12	-	1.29	2.78	4.03

(continued)

### 2.6.5.10B. Metabolism In Vitro: In Vitro Metabolites in Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatocytes (continued)

		Dog							
Retention Time (min)	Proposed Peak Identification	Percent of Sample Radioactivity (Percent of Run)							
		1 $\mu$ M				5 $\mu$ M			
	Incubation time (min)	0	30	60	120	0	30	60	120
11.8-12.5	M234	0.23	0.73	0.60	1.07	0.30	0.39	0.54	1.24
12.7-13.1	M380A/M394A	0.34	1.65	2.64	5.73	0.24	1.34	2.62	4.90
13.3-13.8	M396B	0.23	1.28	1.78	3.06	0.70	0.69	1.40	2.75
13.9-14.3		0.35	1.24	1.62	3.41	0.43	0.40	1.08	2.01
14.8-14.9	Parent	98.1	83.2	77.6	63.5	97.1	86.5	80.4	66.8
15.3-15.9	M394B	0.41	10.8	14.4	21.6	0.54	10.2	13.0	21.3
18.2-18.5		0.31	1.15	1.44	1.60	0.63	0.51	0.93	1.01

		Monkey							
Retention Time (min)	Proposed Peak Identification	Percent of Sample Radioactivity (Percent of Run)							
		1 $\mu$ M				5 $\mu$ M			
	Incubation time (min)	0	30	60	120	0	30	60	120
12.4-13.1	M380A	0.34 <sup>b</sup>	0.23 <sup>b</sup>	0.34	1.29	0.25	0.19	0.09	0.80
13.4-13.6	M392A/M396B	-	5.96	11.0	25.7	0.19 <sup>c</sup>	4.93	10.2	23.2
13.8-14.4		0.15	0.56	0.87	2.91 <sup>b</sup>	0.31	0.69	0.65	3.33
15.1-15.4	Parent	98.8	88.6	81.3	62.0	98.5	89.9	84.6	65.3
15.7-16.3	M394B	1.01 <sup>b</sup>	4.05	5.28	7.47	0.38 <sup>b</sup>	3.73	3.77	6.12
18.6-19.3		-	0.27	0.42	0.36	0.26 <sup>b</sup>	0.15	0.09 <sup>b</sup>	0.48
19.6-20.3	M392B	0.26 <sup>c</sup>	0.09	0.18	0.21	0.27	0.14	0.31 <sup>b</sup>	0.60 <sup>b</sup>
20.6-21.2		0.39 <sup>c</sup>	0.30	0.64	1.10	0.17	0.31	0.51	0.37

(continued)

### 2.6.5.10B. Metabolism In Vitro: In Vitro Metabolites in Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatocytes (concluded)

Retention Time (min)	Proposed Peak Identification	Human							
		Percent of Sample Radioactivity (Percent of Run)							
		Incubation time (min)	1 $\mu$ M				5 $\mu$ M		
0	30		60	120	0	30	60	120	
Donor 1									
13.4-13.8	M380A	0.10 <sup>b</sup>	8.31	18.1	45.0	-	7.20	16.5	39.5
14.0-14.6		0.09	0.21	0.13 <sup>b</sup>	-	0.10 <sup>a</sup>	0.01 <sup>c</sup>	0.11	0.50
15.3-15.4	Parent	99.8	90.0	80.2	52.8	99.1	91.8	82.4	57.3
15.8-16.1	M394B	-	2.32 <sup>b</sup>	1.61	2.26	2.45 <sup>c</sup>	2.93 <sup>c</sup>	3.06 <sup>c</sup>	2.69
Donor 2									
13.4-14.4	M380A	0.22 <sup>b</sup>	9.40	23.5	51.9	0.45 <sup>b</sup>	8.63	19.9	NA <sup>d</sup>
15.3-15.5	Parent	99.7	86.9	73.4	46.0	97.7	89.4	77.3	NA <sup>d</sup>
15.8-16.1	M394B	0.41 <sup>c</sup>	3.74	3.15	2.15	1.96	2.91 <sup>b</sup>	2.81	NA <sup>d</sup>
Donor 3									
13.4-13.6	M380A	-	11.4	21.3	49.4	-	11.7	23.0	50.5
14.0-14.5		0.31 <sup>b</sup>	-	-	-	0.27	-	-	-
15.3-15.5	Parent	99.8	88.6	78.8	50.6	99.8	88.3	77.0	49.5
Donor 4									
13.6-13.7	M380A	0.11 <sup>b</sup>	9.81	25.5	41.1	0.31 <sup>b</sup>	7.34	18.9	35.4
14.5		0.20 <sup>c</sup>	-	-	-	0.10 <sup>c</sup>	-	-	-
15.3-15.5	Parent	99.9	90.2	74.5	58.9	99.8	92.7	81.1	64.6

Abbreviations: - = no metabolite detected, min = minutes, NA = not applicable.

a The hemisuccinate salt was used.

b Average of two replicates.

c Single replicate only.

d Data are not available due to a suspected laboratory error.

### **2.6.5.11. Proposed Metabolic Pathways for Lasmiditan**

See Section 2.6.4, Pharmacokinetic Written Summary.

### **2.6.5.12. Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes**

See Section 2.6.7, Toxicology Tabulated Summary.

## 2.6.5.13. Excretion

### 2.6.5.13A. Excretion in Rat – Fasted

Document ID:	0224-20											
Species:	Rat											
Feeding condition:	Fasted											
Vehicle /Formulation:	0.9% saline / solution											
Radionuclide:	<sup>14</sup> C											
Salt form:	Hemisuccinate											
Dose:	6 mg/kg (60 µCi/kg)											
Assay:	LSC											
	Mean % Dose Excreted											
Dose Route:	IV						Oral					
Sex / Number of animals:	Male / 3			Female / 3			Male / 3			Female / 3		
Excretion Route	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
0 to 8 hr	43.04	NS	43.04	36.13	NS	36.13	40.81	NS	40.81	40.62	NS	40.62
8 to 24 hr	15.72	27.77 <sup>a</sup>	43.49	16.71	23.21 <sup>a</sup>	39.92	16.18	26.27 <sup>a</sup>	42.45	14.12	25.69 <sup>a</sup>	39.81
24 to 48 hr	1.17	2.22	3.39	2.31	4.63	6.94	0.88	4.25	5.13	2.00	2.93	4.93
48 to 72 hr	0.35	0.40	0.75	0.52	0.32	0.84	0.20	0.43	0.63	0.53	0.31	0.84
72 to 96 hr	0.19	0.20	0.39	0.35	0.13	0.48	0.33	0.26	0.59	0.22	0.20	0.42
96 to 120 hr	0.08	0.12	0.20	0.14	0.14	0.28	0.18	0.24	0.42	0.09	0.13	0.22
120 to 144 hr	0.08	0.25	0.33	0.11	0.13	0.24	0.05	0.62	0.67	0.04	0.08	0.12
144 to 168 hr	0.03	0.11	0.14	0.05	0.07	0.12	0.07	0.10	0.17	0.04	0.05	0.09
168 to 192 hr	0.03	0.06	0.09	0.04	0.04	0.08	0.04	0.10	0.14	0.03	0.05	0.08
192 to 216 hr	0.02	0.05	0.07	0.17	0.03	0.20	0.03	0.07	0.10	0.06	0.03	0.09
216 to 240 hr	0.03	0.04	0.07	0.08	0.02	0.10	0.03	0.04	0.07	0.05	0.01	0.06
0 to 240 hr <sup>b</sup>	60.75	31.21	91.96	56.60	28.72	85.32	58.81	32.39	91.20	57.79	29.49	87.28

Abbreviations: IV = intravenous; LSC = liquid scintillation counting; NS = no sample collected during this time interval.

<sup>a</sup> Feces sample collection interval was 0 to 24 hours postdose.

<sup>b</sup> Total collection interval.

**2.6.5.13B. Excretion in Rat – Fed**

Document ID:	8377-180						
Species:	Rat						
Sex / Number of animals:	Male / 4						
Feeding condition:	Fed						
Vehicle / Formulation:	0.25% (w/v) methylcellulose in reverse osmosis water, pH 4.02 / solution						
Radionuclide:	<sup>14</sup> C						
Salt form:	Hemisuccinate						
Dose:	6 mg/kg (62.3 µCi/kg)						
Assay:	LSC						
Dose Route:	Oral						
	Mean % Dose Excreted						
	Bile-duct cannulated				Intact		
Excretion Route	Bile	Urine	Feces	Total <sup>a</sup>	Urine	Feces	Total <sup>a</sup>
0 to 6 hr	16.1	NS	NS	16.1	NS	NS	NS
6 to 12 hr <sup>b</sup>	8.40	40.3	NS	48.7	36.6	NS	36.6
12 to 24 hr <sup>c</sup>	2.64	6.73	11.6	23.1	8.36	35.1	48.0
24 to 48 hr	0.60	1.13	2.45	4.53	1.24	7.46	9.20
48 to 72 hr	0.16	0.22	0.20	3.72	0.18	0.60	0.89
72 to 96 hr	NS	NS	NS	NS	0.07	0.28	0.39
96 to 120 hr	NS	NS	NS	NS	0.08	0.15	2.58
Total	27.9	48.4	14.2	96.1	46.5	43.6	97.6

Abbreviations: LSC = liquid scintillation counting; NS = no sample collected during this time interval.

<sup>a</sup> Total also includes cage rinse, cage wash, bile cannula (Bile-duct cannulated only), jacket rinse (Bile-duct cannulated only) and residual carcass.

<sup>b</sup> For urine, the collection interval was 0 to 12 hours postdose. For bile and total, the collection interval was 6-12 hours.

<sup>c</sup> For urine and bile, the collection interval was 12 to 24 hours postdose. For feces and other, the collection interval was 0-24 hours.

**2.6.5.13C. Excretion in Dog**

Document ID:	0225-20											
Species:	Dog											
Feeding condition:	Fasted											
Vehicle / Formulation:	0.9% saline / solution											
Radionuclide:	<sup>14</sup> C											
Salt form:	Hemisuccinate											
Dose:	6 mg/kg (15 μCi/kg)											
Assay:	LSC											
	Mean % Dose Excreted											
Dose Route:	IV						Oral					
Sex / Number of animals:	Male / 4			Female / 4			Male / 4			Female / 4		
Excretion Route	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
0 to 4 hr	2.17	NS	2.17	10.76	NS	10.76	4.84	NS	4.84	6.40	NS	6.40
4 to 8 hr	15.49	NS	15.49	13.34	NS	13.34	5.45	NS	5.45	4.95	NS	4.95
8 to 24 hr	24.91	0.06 <sup>a</sup>	24.97	20.37	13.16 <sup>a</sup>	33.53	19.28	12.23 <sup>a</sup>	31.51	19.12	15.13 <sup>a</sup>	34.25
24 to 48 hr	8.67	14.71	23.38	5.98	11.21	17.19	11.53	8.94	20.47	6.60	11.01	17.61
48 to 72 hr	7.33	7.94	15.27	2.91	4.78	7.69	2.18	4.22	6.40	2.29	3.65	5.94
72 to 96 hr	2.86	4.23	7.09	1.15	2.67	3.82	0.90	1.56	2.46	0.70	1.22	1.92
96 to 120 hr	1.89	1.92	3.81	0.91	1.19	2.10	0.59	1.01	1.60	0.65	0.81	1.46
120 to 144 hr	0.48	0.81	1.29	0.40	0.73	1.13	0.40	0.50	0.90	0.31	0.41	0.72
144 to 168 hr	0.29	0.67	0.96	0.31	0.64	0.95	0.25	0.34	0.59	0.23	0.24	0.47
168 to 192 hr	0.18	0.12	0.30	0.26	0.44	0.70	0.17	0.17	0.34	0.17	0.27	0.44
192 to 216 hr	0.18	0.31	0.49	0.15	0.57	0.72	0.12	0.14	0.26	0.13	0.14	0.27
216 to 240 hr	0.16	0.19	0.35	0.12	0.13	0.25	0.11	0.13	0.24	0.12	0.24	0.36
0 to 240 hr <sup>b</sup>	38.36	27.24	65.60	44.60	35.50	80.10	43.38	29.22	72.60	40.41	33.11	73.52

(continued)

**2.6.5.13C. Excretion in Dog (concluded)**

Document ID:	011D03-EX					
Species:	Dog					
Sex / Number of animals:	Female / 4					
Feeding condition:	NR					
Vehicle / Formulation:	0.9% saline / solution					
Radionuclide:	<sup>14</sup> C					
Assay:	LSC					
	Mean % Dose Excreted					
Dose Route:	IV			PO (Capsule)		
Dose:	6 mg/kg (11.1 µCi/kg <sup>c</sup> )			6 mg/kg (9.36 µCi/kg <sup>c</sup> )		
Excretion Route	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
0 to 8 hr	8.05	NS	8.05	14.47	NS	14.47
8 to 24 hr	18.97	8.77 <sup>a</sup>	27.74	20.20	18.01 <sup>a</sup>	38.21
24 to 48 hr	21.32	18.14	39.46	7.52	13.26	20.78
48 to 72 hr	3.26	3.72	6.98	2.90	2.93	5.83
72 to 96 hr	1.08	1.37	2.45	1.25	1.74	2.99
96 to 120 hr	0.55	1.01	1.56	0.56	0.82	1.38
120 to 144 hr	0.34	0.37	0.71	0.31	0.46	0.77
144 to 168 hr	0.21	0.26	0.47	0.20	0.26	0.46
168 to 192 hr	0.11	0.12	0.23	0.14	0.14	0.28
192 to 216 hr	0.10	0.13	0.23	0.13	0.16	0.29
216 to 240 hr	0.07	0.09	0.16	0.10	0.12	0.22
240 to 264 hr	NS	NS	NS	0.07	0.09	0.16
0 to t <sup>d</sup>	52.06	31.79	83.85	47.85	37.99	85.84

Abbreviations: IV = intravenous; LSC = liquid scintillation counting; NR = not reported; NS = no sample collected during this time interval; PO = oral gavage.

<sup>a</sup> Feces sample collection interval was 0 to 24 hours postdose.

<sup>b</sup> Total collection interval.

<sup>c</sup> Actual dose (determined by LSC).

<sup>d</sup> Time of last collection interval (240 hours following IV dose or 264 hours following PO dose).

**2.6.5.13D. Excretion into Milk from Rat**

Study Title: Placental Transfer, Distribution, and Lacteal Excretion of [<sup>14</sup>C]LY573144 in Pregnant and Lactating Female Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Dose Administered as the Hemisuccinate Salt

Species/Strain: Rat / Sprague Dawley      Radionuclide: <sup>14</sup>C      Document ID: 8366915

Postpartum Day (PPD)/Number of animals: PPD 10-11 / 12      Specific activity: 132 µCi/mg

Salt form: hemisuccinate

Feeding condition: Fed

Sampling time: 1, 4, 8, and 24hr

Vehicle / Formulation: 0.25% (w/v) methylcellulose in reverse osmosis water, pH 4.03 / Solution      Dose: 100 mg/kg (101 ± 1 µCi/kg)

Route: Oral

Assay / Method: LSC

Time (hr)	Mean (± SD, N=3) Concentrations (ng-eq[ <sup>14</sup> C]-Lasmiditan/g)			Mean (± SD, N=3) Concentration Ratio	
	Blood	Plasma	Milk	Blood:Plasma	Milk:Plasma
1	6890 ± 701	6460 ± 690	21100 ± 2000	1.07 ± 0.03	3.31 ± 0.70
4	5980 ± 1210	5810 ± 790	23000 ± 10000	1.02 ± 0.08	3.84 ± 1.31
8	6040 ± 1770	6130 ± 1880	19300 ± 2900	0.989 ± 0.021	3.24 ± 0.48
24	4390 ± 360	4380 ± 620	14300 ± 830	1.01 ± 0.08	3.31 ± 0.67

Mean (± SD, N=3) Pharmacokinetic Parameters

Matrix	Blood	Plasma	Milk
C <sub>max</sub> (ng-eq/g)	6880	6460	23000
AUC <sub>0-24hr</sub> (ng-eq•hr/g)	130000	130000	429000
t <sub>max</sub> (hr)	1	1	4

Abbreviations: AUC<sub>0-24hr</sub> = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; C<sub>max</sub> = maximum observed concentration; eq = equivalents; LSC = liquid scintillation counting; N= number of subjects; SD = standard deviation; t<sub>max</sub> = time to reach maximal concentration.

Note: Due to the lack of a distinct elimination phase, estimation of elimination phase half life t<sub>1/2</sub> and AUC<sub>0-∞</sub> was not attempted.

#### **2.6.5.14. Drug-Drug Interactions**

Not applicable.