# レイボー錠 50mg
# レイボー錠 100mg

# 2.6.6　毒性試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

# 目次

2.6.6 毒性試験の概要文 1
2.6.6.1 まとめ 1
2.6.6.2 単回投与毒性試験 4
2.6.6.2.1 マウス 4
2.6.6.2.1.1 マウスを用いた 5 日間及び 14 日間経口投与予備試験 4
2.6.6.2.1.2 野生型 rasH2 マウスを用いた 4 週間経口投与予備試験 5
2.6.6.2.2 ラット 5
2.6.6.2.2.1 単回静脈内投与試験 5
2.6.6.2.2.2 4 日間経口投与予備試験（非 GLP） 5
2.6.6.2.2.3 5 日間経口投与予備試験（非 GLP） 5
2.6.6.2.3 イヌ 5
2.6.6.2.3.1 静脈内漸増投与試験（非 GLP） 5
2.6.6.2.3.2 経口漸増投与試験（非 GLP） 6
2.6.6.3 反復投与毒性試験 6
2.6.6.3.1 マウス 6
2.6.6.3.1.1 野生型 rasH2 マウスを用いた 4 週間経口投与試験 6
2.6.6.3.1.2 CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与試験 7
2.6.6.3.2 ラット 8
2.6.6.3.2.1 2 週間静脈内投与試験 8
2.6.6.3.2.2 14 日間経口投与用量設定予備試験（非 GLP） 8
2.6.6.3.2.3 4 週間経口投与及び 2 週間回復性試験 9
2.6.6.3.2.4 13 週間経口投与及び 4 週間回復性試験 10
2.6.6.3.2.5 26 週間経口投与及び 8 週間回復性試験 12
2.6.6.3.3 イヌ 15
2.6.6.3.3.1 2 週間静脈内投与試験 15
2.6.6.3.3.2 2 週間経口投与予備試験（非 GLP） 15
2.6.6.3.3.3 4 週間経口投与及び 2 週間回復性試験 16
2.6.6.3.3.4 13 週間投与及び 4 週間回復性試験 16
2.6.6.3.3.5 39 週間投与及び 8 週間回復性試験 17
2.6.6.4 遺伝毒性試験 19
2.6.6.4.1 細菌を用いる変異原性試験（Ames 試験） 19
2.6.6.4.2 染色体異常試験 19
2.6.6.4.3 マウスを用いる骨髄小核試験 20
2.6.6.4.3.1 静脈内投与 20
2.6.6.4.3.2 経口投与 20
2.6.6.5 がん原性試験 20
2.6.6.5.1 トランスジェニック rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験 21
2.6.6.5.2 ラットを用いた 2 年間がん原性試験 21
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 23
2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 24
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 25
2.6.6.6.2.1 ラット 25
2.6.6.6.2.1.1 静脈内投与 25
2.6.6.6.2.1.2 経口投与 26
2.6.6.6.2.2 ウサギ 27
2.6.6.6.2.2.1 静脈内投与 27
2.6.6.6.2.2.2 経口投与 29
2.6.6.6.2.2.2.1 8220235 試験（参考資料） 29
2.6.6.6.2.2.2.2 8223068 試験 30

2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験－ラット ..... 31
2.6.6.7 局所刺激性試験 ..... 32
2.6.6.8 その他の毒性試験 ..... 33
2.6.6.8.1 依存性試験 ..... 33
2.6.6.8.1.1 ラットを用いた薬物弁別試験 ..... 33
2.6.6.8.1.2 ラットを用いた退薬症候に関する試験 ..... 34
2.6.6.8.1.3 ラットを用いた自己投与試験 ..... 35
2.6.6.8.2 代謝物の評価 ..... 38
2.6.6.8.3 不純物の評価 ..... 39
2.6.6.8.3.1 非変異原性不純物 ..... 39
2.6.6.8.3.2 変異原性不純物 ..... 41
2.6.6.8.4 光毒性の評価 ..... 41
2.6.6.8.5 ラットを用いた腎臓への影響に関する検討試験（非 GLP） ..... 42
2.6.6.9 考察及び結論 ..... 42
2.6.6.9.1 CNS 関連の一般状態所見 ..... 43
2.6.6.9.2 ラットに特異的な標的器官への影響 ..... 44
2.6.6.9.3 心血管系への影響 ..... 46
2.6.6.9.4 生殖発生への影響 ..... 46
2.6.6.9.5 薬物乱用の可能性 ..... 47
2.6.6.9.6 結論 ..... 48
2.6.6.10 図表 ..... 49
2.6.6.11 参考文献 ..... 50

## 2.6.6 毒性試験の概要文

### 2.6.6.1 まとめ

ラスミジタン（別名 LY573144、COL-144）は、高い親和性及び選択性を示す 5-$HT_{1F}$ 受容体作動薬であり、成人患者における片頭痛発作の急性期に用いる新規治療薬として開発された。ラスミジタンの毒性は、単回投与毒性試験、最長 9 ヵ月までの反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、依存性試験及び光毒性試験により評価した（概要表 2.6.7.1）。ラスミジタンは経口製剤であるため、毒性試験は経口投与で実施した。開発初期には静脈内投与用製剤として開発されたため、その当時に静脈内投与で実施された毒性試験は参考資料として提出する（ラットを用いた自己投与試験を除く）。ラット及びイヌにおいて血漿中代謝物プロファイルに投与経路の違いによる明らかな違いは認められなかった（CTD 第 2.6.4.5.2 項）。主要な毒性試験では、ラスミジタン及びヒト主要代謝物である M7、M8 及び(S,R)-M18 のトキシコキネティクス（TK）を評価した。一般毒性試験にはラット及びイヌ、生殖発生毒性試験にはラット及びウサギ、がん原性試験にはラット及びトランスジェニックマウスを用いた。これらは毒性試験において一般的に用いられる動物種であり、血漿中にすべてのヒト主要代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18］が検出されること（CTD 第 2.6.4.5.2 項）及び薬理作用を発現すること［ラスミジタンが 5-$HT_{1F}$受容体に選択的に結合する（CTD 第 2.6.2.2.1.1 項）］が確認されている。主要な毒性試験には、臨床試験用製剤及び市販製剤と同じ塩形態であるラスミジタンヘミコハク酸塩を用いた（概要表 2.6.7.4）。ただし、開発初期に実施した一部の毒性試験ではラスミジタン塩酸塩を使用した（表 2.6.6-1）。本文書を通じて、投与量はラスミジタン遊離塩基として表示し、被験物質は「ラスミジタン」と記載する。経口投与の試験では特に記載のない限り、マウス、ラット及びウサギでは 0.25% (w/v)メチルセルロース懸濁液として、イヌでは原薬をカプセルに充填して投与した。また静脈内投与の試験では生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）に溶解して投与した。主要な毒性試験及び TK 試験は、試験実施時点で有効な、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）の 21 CFR Part 58 及び経済協力開発機構（Organisation for Economic Cooperation and Development：OECD）の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）に準拠して実施し、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：ICH）、厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare：MHLW）、欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（The Committee for Medicinal Products for Human Use：CHMP）及び FDA の適用可能なガイダンス文書も参照した。主要な毒性試験において GLP 非適用下で実施した一部の手順については試験報告書内に記載したが、いずれも試験の結果の解釈及び試験の信頼性に影響を及ぼすものではなかった。

試験結果の概略を以下に示す。

**急性及び反復投与毒性**

- 臨床曝露量を超えるラスミジタン投与により、振戦、運動失調、自発運動の低下、横臥位、頭部反転動作、間代性動作及び痙攣などの中枢神経系（central nervous system：CNS）に関連する一般状態所見が認められた。経口投与及び静脈投与の試験いずれにおいても、痙攣及び／又は死亡が認められた用量は、$C_{max}$ がおおむね 3000 ng/mL を超える高用量を投与したと

きのみであり、このときの経口投与での投与量はイヌで 120 mg/kg、ラットで 100 mg/kg 以上及びマウスで 300 mg/kg であった。

- ラットを用いた反復投与毒性試験では、ラスミジタン投与により腎臓に慢性進行性腎症、心臓に変性性心筋症、脳及び脊髄の大型運動ニューロンの細胞質に色素性封入体が認められたが、ラット特異的な変化と考えられた。
- イヌを用いた 39 週間反復投与試験では心電図（electrocardiography：ECG）検査において 50/40 mg/kg 群で QTc 間隔延長及び QRS 間隔延長が認められた。

**遺伝毒性及びがん原性**

- 細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いる染色体異常試験及び in vivo マウス骨髄小核試験においてラスミジタンは遺伝毒性を示さなかった。
- ラットを用いた 2 年間がん原性試験及びトランスジェニック ras H2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験のいずれにおいても、ラスミジタン投与による腫瘍の増加は認められなかった。

**生殖発生毒性**

- ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、ラスミジタン投与による雌雄生殖パラメータ及び初期胚発生への有害な影響は認められなかった。
- ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母体毒性の認められる用量で胎児体重の減少及び骨格変異が認められた。ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生試験では母体毒性が発現する用量で着床後胚損失率が軽度に上昇し、顕著な母体毒性の 2 次的な変化と考えられた。また同試験では胎児に心血管系の奇形（心室中隔欠損）が低頻度で認められたが、発現頻度が低いこと及び他のウサギ胚・胎児発生試験において同様の所見が認められなかったことから、投与との関連性は低いと考えられた。
- ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物の体重増加量及び摂餌量が著しく減少する用量で、妊娠期間及び分娩時間の延長、死産児数の増加並びに出生後死亡率の上昇が認められた。

**依存性試験**

- ラットを用いた依存性試験において、ラスミジタン投与による身体依存性は認められず、ベンゾジアゼピン系薬剤のロラゼパムへの般化は認められなかった。ラスミジタンはヘロイン維持ラットを用いた自己投与試験において弱い強化作用を示した。

**光毒性**

- In vitro 3T3 ニュートラルレッド取り込み光毒性試験において、ラスミジタンは光毒性を示さなかった。

## 表 2.6.6-1 ラスミジタンの毒性試験

| 試験の種類；動物種、系統 | 投与経路 | 投与期間 | 試験報告書番号 | GLP 適用の有無 |
|---|---|---|---|---|
| **単回投与毒性** | | | | |
| ラット、Fischer 344 | 静脈内 | 1 日 | R03602 [b] | Y |
| イヌ、ビーグル | 静脈内 | 1 日（用量漸増） | B01-240 [a, b] | N |
| イヌ、ビーグル | 経口 | 1 日（用量漸増） | 7874-101 [b] | N |
| **反復投与毒性** | | | | |
| マウス、CD-1 | 経口 | 5 及び 14 日間 | 7874-112 | Y |
| マウス、野生型 rasH2 | 経口 | 4 週間 | 8302173 | Y |
| マウス、CD-1 | 経口 | 30 日間 | 8225235 [b] | N |
| マウス、CD-1 | 経口 | 13 週間 | 7874-126 | Y |
| ラット、SD | 静脈内 | 4 日間 | B01-266 [a, b] | N |
| ラット、Fischer 344 | 経口 | 4 日間 | B01-135 [a, b] | N |
| ラット、SD | 経口 | 5 日間 | 7874-100 [b] | N |
| ラット、Fischer 344 | 静脈内 | 2 週間 | 57493 [b] | Y |
| ラット、Fischer 344 | 経口 | 14 日間 | B01-217 [a, b] | N |
| ラット、SD | 経口 | 4 週間+ 2 週間休薬 | 7874-108 | Y |
| ラット、SD | 経口 | 13 週間+ 4 週間休薬 | 7874-116 | Y |
| ラット、SD | 経口 | 26 週間+ 8 週間休薬 | 8202968 | Y |
| イヌ、ビーグル | 静脈内 | 2 週間 | 57494 [b] | Y |
| イヌ、ビーグル | 経口 | 15 日間 | B01-218 [a, b] | N |
| イヌ、ビーグル | 経口 | 4 週間+ 2 週間休薬 | 7874-109 | Y |
| イヌ、ビーグル | 経口 | 13 週間+ 4 週間休薬 | 7874-125 | Y |
| イヌ、ビーグル | 経口 | 39 週間+ 8 週間休薬 | 8204494 | Y |
| **遺伝毒性** | | | | |
| 細菌の変異原性：ネズミチフス菌、大腸菌 | 培養細胞 | NA | 020508AMT5141, 020515AMS5141 | Y |
| 染色体異常：CHO 細胞 | 培養細胞 | NA | 020508CAB5141, 020515CAB5141, 020515CAB5141A | Y |
| In vivo 小核：マウス、CD-1 | 静脈内 | 2 日間 | 020522MNT5141 [b] | Y |
| In vivo 小核：マウス、CD-1 | 経口 | 2 日間 | 8357079 | Y |
| **がん原性** | | | | |
| マウス、rasH2 | 経口 | 26 週間 | 8302174 | Y |
| ラット、SD | 経口 | 2 年間 | 8302172 | Y |
| **生殖発生毒性** | | | | |
| 受胎能及び着床までの初期胚発生：ラット、SD | 経口 | 交配前 28 日間及び交配期間中（M）、交配 14 日前から GD 7 まで（F） | 8200081 | Y |
| 胚・胎児発生：ラット、SD | 静脈内 | GD 6～17 | 98354 [b]<br>98336 [b]<br>98333 [b] | N<br>N<br>Y |
| 胚・胎児発生：ラット、SD | 経口 | GD 6～17 | 7874-133<br>8213912 | Y<br>Y |
| 胚・胎児発生：ウサギ、NZW | 静脈内 | GD 7～19 | 98330 [b]<br>98331 [b] | N<br>Y |
| 胚・胎児発生：ウサギ、NZW | 経口 | GD 7～20 | 7874-134<br>8220235 [b]<br>8223068 | Y<br>Y<br>Y |
| 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能：ラット、SD | 経口 | GD 6～LD 20 | 8220236 | Y |

（続き）

表 2.6.6-1. ラスミジタンの毒性試験プログラム（続き）

| 試験の種類；動物種、系統 | 投与経路 | 投与期間 | 文書 ID | GLP 適用の有無 |
|---|---|---|---|---|
| **局所刺激性** | | | | |
| 溶血性／血液適合性：ラット、イヌ、ヒト | In vitro | NA | 6180-472 [b] | Y |
| **依存性** | | | | |
| 薬物弁別：ラット、SD | 経口 | NA | VPT4730 | Y |
| 離脱：ラット、SD | 経口 | 21 日間 | VPT5005 | Y |
| 自己投与：ラット、SD | 静脈内 | NA | RS1732 | Y |
| **その他の毒性試験** | | | | |
| 眼刺激性：ウシ角膜 | In vitro | NA | 02AD22.350055 [b] | Y |
| 光毒性：Balb/c 3T3 マウス細胞 | In vitro | NA | 8356890 | Y |
| 腎臓に関する検討試験：ラット、Fischer 344 | 経口 | 4 週間 | B01-312 [a,b] | N |

略号：CHO = チャイニーズハムスター卵巣、F = 雌、GD = 妊娠日数、IV = 静脈内ボーラス又は点滴、LD = 授乳日数、M = 雄、N = 非適用、NA = 該当せず、NZW = ニュージーランドホワイト、SD = Sprague Dawley、Y = 適用

a: ラスミジタン塩酸塩を用いた。

b: 参考資料

### 2.6.6.2 単回投与毒性試験

ラット及びマウスの経口投与による単回投与毒性試験は実施していないが、反復投与予備試験の初回投与後の成績から単回経口投与時の毒性を評価した。ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験を実施した。また、イヌを用いて経口及び静脈内投与による漸増投与試験を実施し、単回投与時の毒性を評価した。

ラスミジタンをマウス及びラットに単回経口投与したときの概略の致死量は 300 mg/kg 以上であった。イヌに単回経口投与したときの最大耐量（MTD）は 60 mg/kg と考えられた。

#### 2.6.6.2.1 マウス

##### 2.6.6.2.1.1 マウスを用いた 5 日間及び 14 日間経口投与予備試験

報告書 7874-112（4.2.3.2.1）、概要表 2.6.7.6

雄 CD-1 マウス（5 例／群）にラスミジタンを 0（対照群）、10、30、50、100 及び 200 mg/kg の用量で 5 日間経口投与した試験において、初回投与後に死亡例は無く MTD は 200 mg/kg であった。雌雄マウス（10 例／性／群）にラスミジタンを 0、30、100、200 及び 300 mg/kg の用量で 14 日間反復経口投与した試験では、300 mg/kg 群の全例を投与 1 日目に瀕死屠殺した。これらの個体では痙攣、振戦、運動失調及び自発運動の低下などの一般状態所見が認められた。200 mg/kg 以下の用量では、一般状態、体重、摂餌量、臨床検査値、剖検及び病理組織学的検査においてラスミジタン投与に関連する変化は認められなかった。以上より、CD-1 マウスにラスミジタンを単回経口投与したときの概略の致死量は 300 mg/kg であった。

#### 2.6.6.2.1.2 野生型 rasH2 マウスを用いた 4 週間経口投与予備試験

報告書 8302173（4.2.3.2.2）、概要表 2.6.7.7A

野生型 rasH2 マウスを用いた 4 週間経口投与予備試験において、雌雄マウス（10 例／性／群）にラスミジタンを 0（対照群）、200、450 及び 900 mg/kg を経口投与したとき、900 mg/kg 群の全例及び 450 mg/kg 群の雄 3 例（サテライト群）を投与 1 日目に瀕死屠殺した。450 mg/kg 群ではラスミジタン投与に関連する一般状態所見として自発運動の低下、運動失調、側臥位及び接触時の冷感が認められた。以上より、野生型 rasH2 マウスにラスミジタンを単回経口投与したときの概略の致死量は 450 mg/kg であった。

### 2.6.6.2.2 ラット

#### 2.6.6.2.2.1 単回静脈内投与試験

報告書 R03602（4.2.3.1.1）、概要表 2.6.7.5

雌雄 Fischer 344 ラット（5 例／性／群）にラスミジタンを 0（対照群）、10、30 及び 100 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、100 mg/kg 群の雄 2 例が投与直後に死亡した。30 mg/kg 群の雌では投与 7 日目の体重増加量が一過性に減少したが、これ以外に 10 及び 30 mg/kg 群で投与に関連する毒性変化は認められなかった。ラスミジタンを Fisher 344 ラットに単回静脈内投与したときの概略の致死量は 100 mg/kg であった。

#### 2.6.6.2.2.2 4 日間経口投与予備試験（非 GLP）

報告書 B01-135（4.2.3.2.6）、概要表 2.6.7.6

雄 Fischer 344 ラット（3 例／群）にラスミジタンを 0（対照群）、50、150 及び 300 mg/kg の用量で 4 日間反復経口投与した試験では、投与 2 日目（投与前）に 300 mg/kg 群の 1 例で死亡が認められた。以上より、Fischer 344 ラットにラスミジタンを単回経口投与したときの概略の致死量は 300 mg/kg と判断した。

#### 2.6.6.2.2.3 5 日間経口投与予備試験（非 GLP）

報告書 7874-100（4.2.3.2.7）、概要表 2.6.7.6

雄 Sprague Dawley（SD）ラット（3 例／群）にラスミジタンを 0（対照群）、10、30、60、100、250 及び 300 mg/kg の用量で 5 日間経口投与した試験では、初回投与後に毒性変化は認められなかった。ラスミジタンを SD ラットに単回経口投与したときの概略の致死量は 300 mg/kg を超える用量であった。

### 2.6.6.2.3 イヌ

#### 2.6.6.2.3.1 静脈内漸増投与試験（非 GLP）

報告書 B01-240（4.2.3.1.2）、概要表 2.6.7.5

雌雄ビーグル犬（1 例／性）にラスミジタンを 5、20 又は 30 mg/kg の用量でそれぞれ 20 分間の点滴静注により漸増投与した。いずれの用量でも死亡例は認められなかった。20 及び 30 mg/kg を投与後には、頭部反転動作、自発運動の低下、横臥位、歩行異常及び嘔吐などの一般状態所見が投与終了後から認められ、投与後 1 時間まで持続した。5 mg/kg 群に投与に関連した変化は認め

られなかった。ラスミジタンをイヌに単回静脈内投与したときの概略の致死量は 30 mg/kg を超える用量と判断した。

#### 2.6.6.2.3.2 経口漸増投与試験（非 GLP）

報告書 7874-101（4.2.3.1.3）、概要表 2.6.7.5

雌雄ビーグル犬（2 例／性）にラスミジタンを 10、30、60、90 及び 120 mg/kg の用量で漸増投与した。120 mg/kg を投与したとき、投与後 0.8 時間で雌 1 例に、投与後 1.3 時間で雄 1 例に痙攣が認められたためこれらの個体を安楽殺した。また 60 mg/kg 以上を投与したとき嘔吐、運動失調及び振戦が、90 及び 120 mg/kg 投与後にはさらに自発運動の低下が認められた。ラスミジタンをイヌに経口与したときの MTD は 60 mg/kg、概略の致死量は 120 mg/kg を超える用量と判断した。

### 2.6.6.3 反復投与毒性試験

#### 2.6.6.3.1 マウス

#### 2.6.6.3.1.1 野生型 rasH2 マウスを用いた 4 週間経口投与試験

報告書 8302173（4.2.3.2.2）、概要表 2.6.7.7A

雌雄野生型 rasH2 マウス（8～10 例／性／群）にラスミジタンを 1 日 1 回経口投与したときの毒性を評価した。試験第 1 相では、0（対照群）、200、450 及び 900 mg/kg の用量でラスミジタンを経口投与した。またサテライト群（3 例／性／群／時点）を設けて同様に投与し、ラスミジタンの TK を評価した。450 及び 900 mg/kg 群で一般状態が悪化（特に接触時の冷感）したため投与 1 日目ですべての群の投与を中止し、投与 1 日目に 900 mg/kg 群の全例を瀕死屠殺した。また 450 mg/kg サテライト群では投与 1 日目に雄 3 例を、投与 2 日目に別の雄 1 例を瀕死屠殺した。試験第 1 相では瀕死屠殺した動物については血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査のみを実施し、体重及び摂餌量測定並びに血液化学的検査は実施しなかった。サテライト群からは投与 1 日目の TK 評価用血液サンプルを採取した。第 1 相ではラスミジタン投与に関連する一般状態所見として、接触に対する反応の増加、不整／努力性呼吸、自発運動の低下、運動失調、横臥位、ミオクローヌス性発作、身体の振戦及び間代性痙攣が認められた。血液学的検査、剖検及び器官重量に明らかな変化は認められず、病理組織学的検査では 900 mg/kg 群で胸腺のリンパ球壊死（軽微からごく軽度）、肝臓の肝細胞変性／壊死（軽微からごく軽度）、盲腸の表面上皮の壊死（軽微からごく軽度）及び結腸表面上皮の壊死（軽微）が認められた。

試験第 2 相では、第 1 相の生存例を 12 日間回復させ、予備動物と併せて再度割り付けた。第 2 相の用量は 0（対照群）、100、200 及び 300 mg/kg に設定したが、300 mg/kg 群で初回投与後から自発運動の低下、低姿勢（low carriage）及び間欠性振戦などの一般状態の毒性所見が認められたため、投与 2 日目から 250 mg/kg に減量した。また中用量及び高用量群にはサテライト群（3 例／性／群／時点）を設けて同様に投与し、投与 4 週目の TK 評価用血液サンプルを採取した。毒性評価項目は生死、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査とした。

第 2 相ではいずれの群にも死亡は認められなかった。100 mg/kg 群では低姿勢及び自発運動の増加が、200 及び 250 mg/kg 群ではさらに間欠性振戦など 300 mg/kg 群と同様の一般状態所見が認

められたが、300 mg/kg 群と比べて発現頻度及び重症度が低く、投与 4 日目までにのみ認められた一過性の変化であったことから毒性ではないと判断した。

250 mg/kg 群の雄では体重増加量が対照群と比較して 40%低下したが、体重には明らかな差は認められなかったため毒性ではないと判断した。血液化学的検査では雄でコレステロール（250 mg/kg）及びアルカリホスファターゼ（ALP）（200 mg/kg 以上）がわずかに増加したが、変化の程度が小さく関連する病理組織学的変化（肝胆道系の変化）がないことから毒性学的に重要でないと判断した。200 mg/kg 以上の群の雌でナトリウム及び尿素窒素濃度がわずかに減少したが、軽度の変化で用量との明らかな関連性がなく、雄で同様の変化が認められなかったことからラスミジタン投与との関連性は明らかではなかった。血液学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査においてラスミジタン投与に関連した変化は認められなかった。

以上より、本試験の無毒性量（NOAEL）は 250 mg/kg であった。250 mg/kg 群の投与 4 週目におけるラスミジタンの $C_{max}$ は 5950 ng/mL、$AUC_{0-24}$ は 64200 ng•hr/mL であった（雌雄合算値）。

### 2.6.6.3.1.2 CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与試験

報告書 7874-126（4.2.3.2.4）、概要表 2.6.7.7B

雌雄 CD-1 マウスにラスミジタンを 1 日 1 回 13 週間経口投与した時の毒性及び TK を評価した。用量は先に実施した CD-1 マウスを用いた 5 日間及び 14 日間経口投与予備試験（報告書 7874-112、概要表 2.6.7.6）に基づき設定した。すなわち、予備試験の第 1 相では、雄マウス（5 例／群）にラスミジタンを 0、10、30、50、100 又は 200 mg/kg の用量で 1 日 1 回 5 日間経口投与したところ、死亡及びラスミジタン投与に関連する一般状態の毒性変化がなく、MTD は 200 mg/kg とした。第 1 相の成績に基づき、第 2 相では雌雄マウス（10 例／性／群）に 0、30、100、200 又は 300 mg/kg の用量を 14 日間投与した。300 mg/kg 群で一般状態の毒性変化として痙攣、振戦及び運動失調が認められたため、初回投与後に全例を安楽死させた。200 mg/kg 以下の群では一般状態、体重、摂餌量、臨床検査、剖検及び病理学的検査にラスミジタン投与に関連する影響は認められず、ラスミジタンを CD-1 マウスに 14 日間経口投与したときの NOAEL は 200 mg/kg であった。以上の予備試験結果に基づき、本試験の用量を 0（対照群）、30、100 及び 200 mg/kg に設定した。

投与期間の初期に 8 例が死亡した。これらの死亡はいずれも投与操作のミスによるもので、ラスミジタン投与に関連しないものと判断した。試験期間を通じて、ラスミジタン投与に関連する一般状態所見は認められなかった。100 及び 200 mg/kg 群の雄では、体重増加量が対照群と比較してそれぞれ 55%及び 45%増加した。血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査において、ラスミジタン投与に関連する変化は認められなかった。以上より、本試験の NOAEL は 200 mg/kg であった。200 mg/kg 群の投与 13 週目におけるラスミジタンの $C_{max}$ は 5932 ng/mL、$AUC_{0-24}$ は 55525 ng•hr/mL であった（雌雄平均値）。

### 2.6.6.3.2 ラット

#### 2.6.6.3.2.1 2週間静脈内投与試験

報告書 57493（4.2.3.2.8）、概要表 2.6.7.7C

雌雄 Fischer 344 ラット（10 例／性／群）にラスミジタンを 1 日 1 回 2 週間静脈内に点滴静注したときの毒性を評価した。用量は、先に実施したラットの 4 日間静脈内投与予備試験（報告書 B01-266、概要表 2.6.7.6）の結果に基づき設定した。すなわち、4 日間静脈内投与予備試験では雌 SD ラット（3 例／群）にラスミジタンを 0、10、25 及び 55 mg/kg の用量で 4 日間静脈内点滴（20 分間）投与したとき、55 mg/kg 群で死亡が認められた。25 及び 55 mg/kg 群では一般状態所見（間欠性振戦、胸臥位、努力性呼吸、反転動作及び／又は活動量の低下）が認められ用量依存的に発現頻度が増加した。また体重増加抑制及び投与のストレスに起因すると考えられる胸腺重量の低下が認められた。55 mg/kg 群ではさらに網状赤血球数及び平均赤血球容積の増加（ごく軽度から中等度）及び胸腺の退縮が認められた。10 mg/kg 群では投与 4 日目の投与後に 1 例で頭部反転動作が増加したのみであった。以上の 4 日間予備試験の成績に基づき、本試験の用量を 0、4、12 及び 40 mg/kg に設定した。各用量にサテライト群（1 例／性／群／時点）を設けて同様に投与し、ラスミジタンの TK を評価した。

本試験では死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査においてラスミジタン投与に関連する変化は認められなかった。したがって、本試験の NOEL／NOAEL は 40 mg/kg であった。40 mg/kg 群の投与 14 日目におけるラスミジタンの $C_{max}$ は 3884 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24.33}$ は 14036 ng•hr/mL であった（雌雄合算値）。

#### 2.6.6.3.2.2 14 日間経口投与用量設定予備試験（非 GLP）

報告書 B01-217（4.2.3.2.9）、概要表 2.6.7.6

雌雄 Fischer 344 ラット（5 例／性／群）にラスミジタンを 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの毒性を評価した。用量は、先に実施した 4 日間及び 5 日間経口投与予備試験結果に基づき設定した。すなわち、Fischer 344 ラットを用いた 4 日間経口投与予備試験（報告書 B01-135、概要表 2.6.7.6）では、雄ラット（3 例／群）に 300 mg/kg を投与したとき痙攣及び死亡が認められ、NOAEL は 150 mg/kg であった。また SD ラットを用いた 5 日間経口投与予備試験（報告書 7874-100、概要表 2.6.7.6）では、雄ラット（3 例／群）に 250 及び 300 mg/kg を投与したとき摂餌量及び体重増加量が減少し、投与 5 日から 6 日目に口腔の透明分泌物並びに腹部又は泌尿器部被毛の着色が認められた。100 mg/kg 以下の群で毒性変化は認められなかった。以上の予備試験結果に基づき、本試験の用量は 0（対照群、10%アカシア＋0.1% antifoam）、30、100 及び 250 mg/kg に設定した。また各用量にサテライト群（1 例／性／群／時点）を設けラスミジタンの TK を評価した。

250 mg/kg 群の雌 2 例がそれぞれ投与 6 日及び 9 日目に、100 mg/kg 群雌 1 例が投与 11 日目に死亡した。投与 6 日の死亡例では、死亡前に痙攣が認められたが、他の 2 例では体重、摂餌量、飲水量及び一般状態に変化は認められず死因は特定できなかった。100 mg/kg 群の雄及び 250 mg/kg 群で、病理組織学的検査において腎髄質の内層に尿細管変性が認められ、尿濃縮能の障害を示す飲水量の増加及び軽微な脱水（赤血球パラメータの変化から示唆された）が認められた。その他

の病理組織学的変化として、250 mg/kg 群で肝細胞肥大、肺の泡沫肺胞マクロファージ、精嚢上皮の空胞化並びに脾臓辺縁帯の空胞化及びリンパ球枯渇が認められた。

100 mg/kg 群で認められた雌 1 例の原因不明の死亡及び雄の腎臓の病変は毒性と判断し、本試験の NOEL／NOAEL は 30 mg/kg であった。30 mg/kg 群の投与 13 日目におけるラスミジタンの $C_{max}$ は 1395 ng/mL、$AUC_{0\text{-}28}$ は 9025 ng•hr/mL であった（雌雄平均値）。

### 2.6.6.3.2.3 4 週間経口投与及び 2 週間回復性試験

報告書 7874-108（4.2.3.2.10）、概要表 2.6.7.7D

雌雄 SD ラット（10 例／性／群）にラスミジタンを 1 日 1 回 4 週間経口投与したときの毒性を評価した。先に実施した 14 日間経口投与用量設定予備試験（CTD 第 2.6.6.3.2.2 項）の結果に基づき、用量は 0（対照群）、10、30、50 又は 100 mg/kg とした。対照群及び高用量群には回復群（5 例／性／群）を設け、2 週間休薬後に毒性変化の回復性及び持続性並びに遅延毒性を評価した。また各群にサテライト群（3 例／性／群／時点）を設け、ラスミジタンの TK を評価した。毒性評価項目は生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。また肝酵素誘導を評価し、その結果は CTD 第 2.6.4.5.3 項に記載した。

全例が計画屠殺時まで生存した。一般状態、眼科学的検査、体重、摂餌量及び病理組織学的検査において、ラスミジタン投与に関連する影響は認められなかった。血液学的検査において白血球数、好中球数及び単球数の軽微から軽度な増加（50 mg/kg 群の雄及び 100 mg/kg 群）、血液生化学的検査では 100 mg/kg 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び ALP の軽微な増加、クロール量の軽微から軽度な減少並びに尿中タンパク質：クレアチニン比の軽微な増加（雄のみ）が認められ、クロール量の変化を除き回復性が認められた。クロール量には休薬期間終了後も軽微な減少が認められたが、毒性学的に重要な変化ではないと判断した。

投与期間及び回復期間終了時の屠殺時体重にラスミジタン投与の影響は認められなかった。投与期間終了時の器官重量測定では、30 mg/kg 以上の群の雌で肝臓の絶対重量が統計学的有意な増加（最大 16.7%）を示したほか、肝臓の相対重量の軽度な増加［50 及び 100 mg/kg 群の雌雄で体重比増加（最大 15.2%）、100 mg/kg 群の雌では脳重量比増加（16.2%）］が認められたが、いずれも軽度の変化であり、病理組織学的検査において関連する変化は認められなかった。また腎臓では、50 及び 100 mg/kg 群の雄並びに 50 mg/kg 群の雌で相対重量（体重比）が統計学的有意な増加（最大 11.8%）を示したが、絶対重量及び脳重量比に明らかな変化は認められなかった。変化の程度が軽度で明らかな用量反応性が認められなかったこと、及び病理組織学的検査において関連する変化は認められなかったことからラスミジタン投与との関連性は低いと考えられた。投与期間及び回復期間終了時の剖検において、ラスミジタン投与に関連する剖検所見及び病理組織学的所見は認められなかった。

以上より、ラットにラスミジタンを 100 mg/kg までの用量で 4 週間投与したときの NOAEL は 100 mg/kg であった。100 mg/kg 群の投与 4 週目におけるラスミジタンの $C_{max}$ は 2017 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 26341 ng•hr/mL（雌雄平均値）であった。

### 2.6.6.3.2.4 13 週間経口投与及び 4 週間回復性試験

報告書 7874-116（4.2.3.2.11）、概要表 2.6.7.7E

雌雄 SD ラット（10 例／性／群）にラスミジタンを 1 日 1 回 13 週間経口投与したときの毒性を評価した。先に実施した 4 週間経口投与及び 2 週間回復性試験の成績（CTD 第 2.6.6.3.2.3 項）に基づき、用量は 0（対照群）、10、30、50、100 及び 200 mg/kg とした。対照群、100 及び 200 mg/kg 群には回復群（5 例／性／群）を設け、4 週間休薬後に毒性変化の回復性及び持続性並びに遅延毒性を評価した。また各群にサテライト群（3 例／性／群／時点）を設け、ラスミジタン及び代謝物の TK を評価した。毒性評価項目は生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

200 mg/kg 群の雄 1 例（不正咬合のため）を投与 66 日目に、100 mg/kg 群の雌 1 例（投与過誤とみられる病変あり）を投与 38 日目に瀕死屠殺した。また 200 mg/kg 群の雌 1 例が投与 38 日目の血液試料採取後に死亡した。いずれもラスミジタン投与との関連性は低いと判断した。投与期間中、主に 100 及び 200 mg/kg 群でラスミジタン投与に関連する一般状態所見（口腔の透明分泌物、被毛の変色）が認められ、200 mg/kg 群ではさらに雄 1 例及び雌 4 例で腹部の腫脹が認められた。数例ではこれらの所見が回復期間中にも持続したが、いずれも軽度であったことから毒性変化ではないと判断した。

100 又は 200 mg/kg 群の雄で体重増加量が散発的に低下し、200 mg/kg 群の数例では回復期間の 1 週目にも体重増加量の低下が認められた。体重は対照群と比較し統計学的有意差がなかったことから、毒性ではないと判断した。200 mg/kg 群の雌では、投与 22～91 日目（12%～23%）及び休薬 1～6 日目（24%）の摂餌量が対照群に比べて増加し、ラスミジタン投与に関連する変化と考えられたが、体重には対照群に比べ有意な変化が認められなかったことから毒性ではないと判断した。

血液学的検査において、ラスミジタン投与に関連する変化として赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽微な減少（200 mg/kg 群の雌）、血小板数の軽微から軽度な増加（200 mg/kg 群）、好中球数及びリンパ球数の増加に起因する白血球数の軽微から軽度な増加（100 mg/kg 以上の群）が認められたが、いずれも軽度な変化であり、4 週間の休薬後に回復した。白血球の所見は炎症反応を示唆する変化であったが、病理組織学的検査において関連する病変は認められなかった。

血液生化学的検査において、ラスミジタン投与に関連する変化として、総タンパク質、アルブミン及びアルブミン：グロブリン比の軽度な減少（200 mg/kg 群の雌）、ALT の軽微な増加（200 mg/kg 群）、カルシウムの軽微な増加（100 mg/kg 以上の群の雄）、無機リンの軽度から中等度の増加（100 mg/kg 以上の群）並びにクロールの軽度な減少（100 mg/kg 以上の群の雄）が認められた。ALT の軽微な増加（50 及び 100 mg/kg 群）並びにナトリウム及びクロールの軽微から軽度な減少（200 mg/kg 群の雌）が投与 38 日目にのみ一過性に認められた。200 mg/kg 群の雌における総タンパク質、アルブミン及びアルブミン：グロブリン比の軽度な減少を除き、血液生化学的検査の変化はすべて休薬後に回復した。無機リンの軽度から中等度の増加（100 mg/kg 以上の群）は腎臓の病理組織学的変化（後述）に関連すると考えられたが、いずれの群でも血清中尿素窒素及びクレアチニン増加は認められなかった。

尿検査では、50 mg/kg 以上の群の雄及び 100 mg/kg 以上の群の雌でラスミジタン投与に関連する変化（100 mg/kg 以上の群の雄及び 200 mg/kg 群の雌で軽度の尿比重低下及び尿量増加、50 mg/kg 以上の群の雄及び 200 mg/kg 群の雌での尿タンパク／クレアチニン比の軽微から軽度な増加、100 mg/kg 以上の群の雄及び 200 mg/kg 群の雌で N-アセチル-B-D-グルコサミニダーゼ（NAG）/クレアチニン比の軽微から軽度な増加、100 mg/kg 以上の群で尿中タンパク質(尿試験紙で測定)の頻度及び／又は重症度増加、100 mg/kg 以上の群の雄で尿沈渣中白血球の頻度及び／又は重症度増加、200 mg/kg 群で尿沈渣中顆粒円柱の頻度増加、100 mg/kg 以上の群で無機リンの軽度から中等度な増加、100 mg/kg 以上の群の雄でクロールの軽度増加）が認められたが、概して軽微から軽度であった。100 mg/kg 以上の群の雄における尿量の増加及び尿比重の減少並びに 200 mg/kg 群の雌における総タンパク質、アルブミン及びアルブミン：グロブリン比の軽度な減少を除き、すべて回復性が認められた。尿検査の変化は腎臓の病理組織学的変化（後述）に一致していた。

投与期間終了時の器官重量測定において、ラスミジタン投与に関連する変化として、心臓及び副腎の重量が用量依存的に増加し、200 mg/kg 群では統計学的有意差が認められたが、病理組織学的検査で関連する所見は認められなかった。肝臓の重量増加が 100 mg/kg 以上の群の雌及び 200 mg/kg 群の雄で認められ、これに関連した病理組織学的変化として 50 mg/kg 以上の群の雄に小葉中心性の肝細胞空胞化が認められた。この変化は可逆的であり、変性性の変化を伴わないことから毒性ではないと判断した。雌では肝臓に関連する病理組織学的所見は認められなかった。投与期間及び回復期間終了時の剖検において、ラスミジタン投与に関連する所見は認められなかった。

腎臓重量が用量依存的に増加し、50 mg/kg 以上の群の雄及び 200 mg/kg 群の雌で統計学的有意差が認められた。病理組織学的検査では、50 mg/kg 以上の群の雄及び 100 mg/kg 以上の群の雌で腎皮質尿細管の変性／再生、尿細管の拡張、好酸性硝子円柱及びリンパ球／マクロファージ浸潤並びに腎髄質の尿細管間質性腎症の発現頻度及び重症度が増加し、毒性変化と判断した。腎皮質の所見は背景所見である慢性進行性腎症（CPN）が悪化したものと考えられた。

休薬期間後の病理組織学的検査において腎皮質の尿細管拡張は認められず、回復性が確認された。腎皮質の好酸性硝子円柱は休薬期間後にも認められたが、対照群と投与群の雄との間で発現頻度に明らかな差がなく、回復性があると考えられた。腎皮質の尿細管変性／再生（100 mg/kg 以上の群の雄）及びリンパ球／マクロファージ浸潤（200 mg/kg 群の雄）並びに腎髄質の尿細管間質性腎症（100 mg/kg 以上の群の雄）は休薬期間後も対照群と比較して発現頻度及び重症度が高く、回復性は認められなかった。休薬期間後に雌で認められた腎臓の所見は、ラスミジタン投薬群と対照群で発現頻度及び重症度に明らかな差がなかったことから、回復性があると考えられた。

以上、ラスミジタンを 10、30、50、100 及び 200 mg/kg の用量で 1 日 1 回 13 週間以上投与したとき、ラスミジタン投与に関連する一般状態所見が主に 100 又は 200 mg/kg 群で認められた。臨床検査及び病理組織学的検査において、50 mg/kg 以上の群の雄及び 100 mg/kg 以上の群の雌で投与に関連した毒性変化が認められた。臨床検査値の変化は病理組織学的検査における腎臓の病変に一致していた。100 mg/kg 以上の群の雄で認められた尿量の増加及び尿比重の減少並びに 200 mg/kg 群の雌で認められた総タンパク質、アルブミン及びアルブミン：グロブリン比の軽度

な減少については回復性が確認できなかった。50 mg/kg 以上の群の雄で可逆的な小葉中心性の肝細胞空胞化が認められたが毒性ではないと判断した。50 mg/kg 以上の群の雄及び 100 mg/kg 以上の群の雌で、腎毒性を示す病理組織学的変化が認められた。10 及び 30 mg/kg 群の雄並びに 10、30 及び 50 mg/kg 群の雌では毒性変化は認められず、本試験条件下でのラスミジタンの NOAEL は雄で 30 mg/kg、雌で 50 mg/kg であった。30 mg/kg 群雄及び 50 mg/kg 群雌の投与 13 週におけるラスミジタンの $C_{max}$ はそれぞれ 1180 ng/mL 及び 1480 ng/mL、$AUC_{0-24}$ はそれぞれ 11450 ng•hr/mL 及び 19080 ng•hr/mL であった。

### 2.6.6.3.2.5 26 週間経口投与及び 8 週間回復性試験

報告書 8202968（4.2.3.2.12）、概要表 2.6.7.7F

雌雄 SD ラット（10 例／性／群）にラスミジタンを一日 1 回 26 週間経口投与したときの毒性を評価した。先に実施した 13 週間試験結果（CTD 第 2.6.6.3.2.4 項参照）に基づき、用量は 0（対照群）、10、30、50、100 及び 200 mg/kg とした。対照群並びに 100 及び 200 mg/kg 群には回復群（6 例／性／群）を設け、8 週間休薬後に毒性の回復性及び持続性並びに遅延毒性を評価した。各群にサテライト群（3 例／性／群／時点）を設け、ラスミジタン及び代謝物の TK を評価した。毒性評価項目は生死、一般状態、体重、体重変化、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

投与期間中、本試験群の 8 例の死亡例又は瀕死屠殺例が認められた。200 mg/kg 群では雄 2 例（投与 12 日目及び投与 89 日目）及び雌 3 例（投与 22 日目、148 日目及び 178 日目）が死亡した。死因は特定できなかったが最高用量群の動物であるためいずれもラスミジタン投与に関連する死亡と考えられた。50 mg/kg 群の雄 1 例を状態悪化のため投与 76 日目に瀕死屠殺した。死因は投与過誤による損傷であり、ラスミジタン投与に関連しないと判断した。30 mg/kg 群の雌 1 例は投与 92 日に状態悪化のため瀕死屠殺した。死因は乳癌と考えられ、ラスミジタン投与に関連しないと考えられた。50 mg/kg 群の別の雄 1 例が投与 118 日目に死亡した。死因は不明であったが、100 mg/kg 群には死亡例がなかったことから投与に関連しないものと考えられた。

100 又は 200 mg/kg 群の 4 例でラスミジタン投与に関連するミオクローヌス性発作及び痙攣（表 2.6.6-2）が認められ、口腔内の分泌物、皮膚の赤色化及び被毛の変色も認められた。

**表 2.6.6-2 ラット 26 週間試験における痙攣及びミオクローヌス性発作の発現日数**

| | | | ミオクローヌス性発作（観察された日数） | | 痙攣（観察された日数） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物番号 | 性別 | 投与量 (mg/kg) | 投与期間 | 回復期間 | 投与期間 | 回復期間 |
| B62505 | M | 100 | 1 [a] | NA | 0 | NA |
| B62512 | M | 200 | 24 [b] | NA | 4 [b] | NA |
| B62589 | F | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| B62646 | F | 200 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| B62650 | F | 200 | 28 [c] | 8 | 3 [c] | 0 |

略号：F = 雌、M = 雄、NA = 該当なし（回復期間を設けなかった）

[a] Day 176

[b] Day 81～184

[c] Day 99～183

ミオクローヌス性発作及び痙攣が認められた個体は少なかったが（100 mg/kg 群 1 例、200 mg/kg 群 3 例）、200 mg/kg 群の雌雄各 1 例におけるミオクローヌス性発作の発現頻度（日数）は高かった（発現日数：24～28 日間）。ミオクローヌス性発作及び痙攣は対照群の 1 例でも認められ、自然発生性の一般状態所見がラスミジタン投与により増悪したものと考えられた。

200 mg/kg 群の雄で投与期間終了時の体重及び体重増加量が対照群に比べ減少（それぞれ 11%及び 16%減少）し、ラスミジタン投与に関連したものと考えられた。雌の体重増加量にラスミジタン投与の影響は認められなかった。100 又は 200 mg/kg 群の雌雄では、おおむね投与期間を通して摂餌量が有意に増加した。摂餌量の増加は用量依存的で、主に高用量群で認められたことからラスミジタン投与に関連した変化であるが、体重の変化との関連性が低いため毒性ではないと判断した。剖検及び病理組織学的検査では、ラスミジタン投与に関連した変化が腎臓、心臓、脳幹、脊髄、肝臓、甲状腺、肺及び精巣上体に認められた。

腎臓では、100 mg/kg 以上の群の雄及び 200 mg/kg 群の雌で CPN に一致する病理組織学的変化が認められ、腎臓重量の増加を伴っていた。50 mg/kg 群における腎臓の病理組織学的所見の発現頻度及び重症度は対照群と同程度であった。血液化学的検査及び尿検査では 100 mg/kg 以上の群において腎機能の変化を示す以下の変化が認められた。

- 100 mg/kg 以上の群の雌雄における、無機リンの軽微から軽度な増加
- 100 mg/kg 以上の群の雌における、ナトリウムの軽微な減少
- 100 mg/kg 以上の群の雌雄における、クロールの軽微な減少
- 50 mg/kg 以上の群の雄及び 100 mg/kg 以上の群の雌における、軽度から中等度の尿量増加及び尿比重の減少
- 100 mg/kg 以上の群の雌雄における、尿 pH の軽微な減少
- 100 mg/kg 群の雄及び 100 mg/kg 以上の群の雌における、尿中タンパク質（尿試験紙で測定）の重症度の軽度から中等度の増加
- 100 mg/kg 以上の群の雄における、尿沈渣中白血球の発現頻度の軽度から中等度の増加
- 50 mg/kg 以上の群の雄及び 100 mg/kg 以上の群の雌における、尿中タンパク質：クレアチニン比の軽微から中等度の増加
- 100 mg/kg 以上の群の雌雄における、尿中 NAG：クレアチニン比の軽微から軽度の増加

上記の変化は休薬後に回復の傾向を示したが、100 mg/kg 以上の群における尿中タンパク質：クレアチニン比の増加及び尿比重の減少並びに 200 mg/kg 群の雄における尿中 NAG：クレアチニン比の高値は回復期間後にも認められた。血中尿素窒素及びクレアチニンの値にはラスミジタン投与の影響は認められなかった。

心臓では、変性性心筋症が認められた。この変化は対照群でも認められたが、対照群と比較したとき 100 mg/kg 群の雌及び 200 mg/kg 群では発現頻度及び／又は重症度が増加し、心臓重量の有意な増加を伴っていたことからラスミジタン投与に関連する変化と判断した。心臓の病理組織学的変化は回復期間終了後にも認められた。

心臓及び腎臓に認められた変化は、ラットでよく認められる種特異的な自然発生性の背景病変が悪化したものであり、ラスミジタン投与に起因する直接的な標的器官毒性ではないと判断した。

脳幹及び脊髄では、100 mg/kg 以上の群の投与期間及び回復期間の数例で、大型運動ニューロンの細胞質に、金色で好酸性の小体を特徴とする色素性封入体が認められた（表 2.6.6-3）。いず

れも軽微からごく軽度の変化であったが、休薬後も同様の所見が認められた。変化が認められたニューロンは、脳幹では顔面神経核に一致する領域にあり、脊髄ではおおむね前角にあった。電子顕微鏡検査の結果、封入体はリソソーム密度の増加に関連しており、ラスミジタン投与ラットでは対照群に比べ自己貪食が亢進していると考えられた。電子顕微鏡検査に供した対照群の 4 例中 1 例でも細胞質に二次リソソームが認められたが、数は比較的少なかった。リソソーム中の物質は脂質でリポフスチン（セロイド）であると考えられた。神経細胞体及びその他の細胞で、リソソームにホスホリピドーシスを示唆する同心円層状の封入体は認められなかった。ニューロンの封入体と神経系の一般状態所見には相関性がなく（ミオクローヌス性発作及び／又は痙攣が認められた 5 例中 2 例には封入体はなく、封入体が認められた 43 例中 40 例には神経系の症状がない）、神経変性や周囲の神経網の病理組織学的変化は認められなかった。

**表 2.6.6-3 ラット 26 週間試験の病理組織学的検査で認められた**
**ニューロン内色素性封入体の発現数及び重症度**

| | 投与期間後屠殺例 | | | | 回復期間後屠殺例 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| **ラスミジタン投与量 (mg/kg):** | **100** | **200** | **100** | **200** | **100** | **200** | **100** | **200** |
| 脳幹 | | | | | | | | |
| 特になし | 5/10 | 0/8 | 8/10 | 0/7 | 0/6 | 1/6 | 3/6 | 0/6 |
| 軽微 | 5/10 | 2/8 | 2/10 | 2/7 | 5/6 | 0/6 | 3/6 | 2/6 |
| ごく軽度 | 0/10 | 6/8 | 0/10 | 5/7 | 1/6 | 5/6 | 0/6 | 4/6 |
| 脊髄 | | | | | | | | |
| 特になし | 9/10 | 0/8 | 9/10 | 0/7 | 2/6 | 1/6 | 4/6 | 2/6 |
| 軽微 | 1/10 | 4/8 | 1/10 | 2/7 | 3/6 | 2/6 | 2/6 | 2/6 |
| ごく軽度 | 0/10 | 4/8 | 0/10 | 5/7 | 1/6 | 3/6 | 0/6 | 2/6 |

その他、ラスミジタン投与に関連する病理組織学的変化として、肺胞マクロファージの増加とこれに伴う肺胞タンパク症、精巣上体上皮の微細空胞化（自然発生性の背景病変）、甲状腺上皮の細胞質における色素性封入体が認められた。これらはおおむね軽微又はごく軽度の変化であったため、毒性学的意義は低いと判断した。また肝臓でラスミジタン投与に関連する病理組織学的変化（特に小葉中心性肥大）が本試験群及び回復群の動物で認められたが、高濃度のラスミジタン代謝による適応性反応と考えられた。重症度は多様で（回復群の 1 例で中等度、その他は軽微～軽度）、肝毒性を示唆する臨床検査値の変化や一般状態所見が認められなかったことから毒性学的に重要ではないと判断した。これらの変化は 8 週間の休薬により回復の傾向を示した。

以上、ラスミジタンを 1 日 1 回 26 週間経口投与したときに認められた投与に関連する重要な影響は以下のとおりであった。

- 200 mg/kg 群でラスミジタン投与に関連する死亡例が認められた。
- CNS に関連する一般状態所見（ミオクローヌス性発作、痙攣）が 100 mg/kg 群及び 200 mg/kg 群で認められ、200 mg/kg 群の 2 例では高頻度で認められた。対照群の 1 例でも認められたことから、自然発生性の一般状態所見がラスミジタン投与により増悪したものと考えられた。
- 100 mg/kg 以上の群で脳幹及び脊髄の大型運動ニューロンの細胞質に色素性封入体が認めら

れたが、ニューロン及び周囲の神経組織に変性などの毒性変化はなく、CNS に関連する一般状態所見との相関も認められなかったことから本所見の毒性学的意義は不明であった。

- 100 mg/kg 以上の群の雄及び 200 mg/kg 群の雌では病理組織学的検査において腎臓の背景病変である CPN の増悪が認められ、腎機能の変化を示す臨床検査値の変化を伴っていた。一部の臨床検査値の変化（尿比重の減少など）には回復性が確認されなかった。
- 100 mg/kg 群の雌及び 200 mg/kg 群で心臓重量が増加し種特異的な背景病変である変性性心筋症の増悪が認められた。
- 心筋症、腎臓への影響及びニューロンの細胞内封入体は、8 週間の回復期間後にも認められた。

50 mg/kg 以下の用量で認められた変化はおおむね軽度であり毒性学的意義は低いと考えられたたことから、本試験の NOAEL は 50 mg/kg と判断した。投与 26 週の 50 mg/kg 群における $C_{max}$ は 1619 ng/mL、$AUC_{0-24}$ は 18404 ng•hr/mL（雌雄平均値）であった。

### 2.6.6.3.3 イヌ

#### 2.6.6.3.3.1 2 週間静脈内投与試験

報告書 57494（4.2.3.2.13）、概要表 2.6.7.7G

雌雄ビーグル犬（3 例／性／群）にラスミジタンを 0（対照群）、2、6 又は 15 mg/kg の用量で 14 日間投与したときの毒性及び TK を評価した。投与は 1 日 1 回、20 分間かけて点滴静注した。毒性の評価項目は生死、一般状態、体重、摂餌量、体温、眼科学的検査、心電図検査（electrocardiography：ECG）、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、肝ミクロソーム酵素誘導、神経学的評価、器官重量、剖検並びに病理組織学的検査とした。

死亡及び瀕死屠殺例は認められなかった。15 mg/kg 群の一部の動物で、投与中又は投与後に過度の舌なめずり、異常発声、流涎、嘔吐又は吐気などの一般状態所見が認められた。これ以外にラスミジタン投与に関連する影響は認められなかった。

以上より、本試験では標的器官毒性は認められず、15 mg/kg の用量で一般状態所見が認められたことから NOAEL は 6 mg/kg と判断した。6 mg/kg 群の投与 14 日目における $C_{max}$ は 1085 ng/mL、$AUC_{0-24}$ は 3353 ng•hr/mL（雌雄平均値）であった。

#### 2.6.6.3.3.2 2 週間経口投与予備試験（非 GLP）

報告書 B01-218（4.2.3.2.14）、概要表 2.6.7.6

雌雄ビーグル犬（1 例／性／群）にラスミジタンを雄は 0（対照群）、10 及び 60 mg/kg（投与 2 日目[1]に 50 mg/kg から増量）、雌には 0（対照群）、20 及び 90 mg/kg（投与 2 日目[1]に 80 mg/kg から増量）の用量で経口投与したときの毒性及び TK を評価した。投与媒体は 10%アカシア及び 1% antifoam水溶液を用いた。毒性評価項目は生死、一般状態、体重、摂餌量、ECG、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、剖検並びに病理組織学的検査とした。

90 mg/kg 群雌では、投与後に嘔吐、流涎及び CNS 症状（振戦、歩行異常、バランスの喪失、横臥位及び硬直姿勢）が主に $C_{max}$ 時点付近で認められた。60 mg/kg 群雄では、投与期間中に数回嘔吐が認められた。ECG では、90 mg/kg 群雌で補正後 QT（QTc）間隔が延長し（ECG 測定時に

[1] 最終報告書では投与開始日を Day0 としているため、投与量を増量した時点は Day1 と表記。

神経筋症状が併発）、60 mg/kg 群雄でも QTc 間隔の延長傾向が認められたことから、極めて高い曝露量では QT 延長が発現する可能性が示唆された。病理組織学的検査では 60 mg/kg 群の雄及び 90 mg/kg 群の雌で肝重量の増加を伴う肝細胞肥大が認められたのみであった。以上より、本試験の NOEL／NOAEL は雄で 10 mg/kg、雌で 20 mg/kg であった。また CNS 症状の発現に基づき、MTD は 90 mg/kg と判断した。

### 2.6.6.3.3.3 4 週間経口投与及び 2 週間回復性試験

報告書 7874-109（4.2.3.2.15）、概要表 2.6.7.7H

雌雄ビーグル犬（3 例／性／群）にラスミジタンを 1 日 1 回 4 週間経口投与したときの毒性並びにラスミジタンの TK を評価した。用量は 0（対照群）、5、10、20 及び 60 mg/kg とした。対照群及び高用量群には回復群（2 例／性／群）を設け、2 週間休薬後に毒性変化の回復性及び持続性並びに遅延毒性を評価した。毒性評価項目は生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、肝ミクロソーム酵素誘導、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

投与期間及び回復期間を通して死亡及び瀕死屠殺例は認められなかった。投与期間中、主に 60 mg/kg 群でラスミジタン投与に関連する一般状態の毒性変化、すなわち結膜の赤色化、嘔吐、刺激に対する感受性低下、過度の流涎、斜視、削痩、接触時の冷感、浅速呼吸、脱水、皮膚の蒼白化及び CNS に関する変化（振戦、間欠性振戦、ミオクローヌス性発作、運動失調、自発運動の低下）が認められた。CNS に関連する変化は 60 mg/kg 群のみで認められ、投与後 1～2 時間に血漿中濃度の上昇と同時に認められ、投与後 6 時間までに消失又は著しく軽減した。

60 mg/kg 群で、投与期間中の体重が対照群に比べ統計学的有意に減少し、摂餌量の減少傾向が認められた。ECG 及び眼科学的検査においてラスミジタン投与に関連する変化は認められなかった。臨床検査において、60 mg/kg 群で投与 15 日目及び 29 日目にナトリウム及びクロールの増加（軽微から軽度）が認められ、投与 29 日目には雌で尿量が増加したが、腎臓及びその他の組織において、関連する病理組織学的所見は認められず、投与との関連性は不明であった。

20 又は 60 mg/kg 群で、投与に関連する器官重量の変化及び病理組織学的所見が肝臓（重量の増加、軽微な肝細胞肥大）及び胸腺（重量の減少、リンパ球枯渇）で認められた。これらは発現頻度及び重症度が低く休薬により回復したことから、毒性学的に重要ではなく毒性変化ではないと判断した。

以上より、60 mg/kg 群で体重増加抑制及び CNS に関連する一般状態の毒性変化（振戦、運動失調、ミオクローヌス性発作及び自発運動の低下）が認められたことから、本試験の NOAEL は 20 mg/kg であった。20 mg/kg 群の投与 4 週目におけるラスミジタンの曝露量は、$C_{max}$ が 1448 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 8896 ng•hr/mL（雌雄平均値）であった。

### 2.6.6.3.3.4 13 週間投与及び 4 週間回復性試験

報告書 7874-125（4.2.3.2.16）、概要表 2.6.7.7I

雌雄ビーグル犬（3 例／性／群）にラスミジタンを 1 日 1 回 13 週間以上経口投与したときの毒性及び TK を評価した。用量は 0（対照群）、5、10、20 及び 50 mg/kg に設定した。対照群及び高用量群には回復群（2 例／性／群）を設け、4 週間休薬後に毒性変化の回復性及び持続性並び

に遅延毒性を評価した。毒性評価項目は生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。TK ではラスミジタン及び代謝物を評価した。

死亡及び瀕死屠殺例は認められなかった。ラスミジタン投与により、50 mg/kg 群の雄で体重増加量の有意な低下（対照群に比べ最大 1.1 kg）及び CNS に関連する一般状態所見（振戦、筋攣縮、自発運動の低下）が認められ、毒性変化と判断した。その他に、一般状態所見、平均体重の低下（50 mg/kg 群の雄で対照群に比べ最大 11.8%）、体重増加量の低下、摂餌量の減少（対照群に比べ最大 34%）など全身性の変化が主に 20 又は 50 mg/kg 群の一部の動物で投与 1 週目に認められたが、ほとんどの変化は一過性であった。

ラスミジタン投与による眼科検査、ECG 及び臨床検査値への影響は認められなかった。投与期間終了後の剖検において肝臓の重量増加及び病理組織学的変化が認められた。10、20 及び 50 mg/kg 群で肝重量（体重比）が用量依存的に増加した。病理組織学的検査では 20 及び 50 mg/kg 群の雄数例で、肝臓にグリコーゲン減少及び／又は細胞質の変化が認められたが、肝重量増加との明らかな相関性は認められなかった。50 mg/kg 群の肝重量（体重比）は回復期間後も対照群に比べわずかに高値を示した。これらの肝臓の変化はいずれも重症度が低く、肝毒性を示唆する臨床検査値や病理組織学的変化が認められなかったことから毒性変化ではないと判断した。

以上より、ビーグル犬にラスミジタンを 50 mg/kg までの用量で 1 日 1 回 13 週間以上経口投与したとき、嘔吐、CNS 症状（振戦、筋攣縮、自発運動の低下）、体重及び体重増加量の低下並びに摂餌量の減少などの全身性の変化が認められた。これらの変化の大部分は一過性であったが、50 mg/kg 群の体重増加抑制及び CNS 症状は毒性変化と判断したことから、本試験の NOAEL は 20 mg/kg であった。20 mg/kg 群の投与 13 週におけるラスミジタンの曝露量は、$C_{max}$ が 1686 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 11416 ng•hr/mL（雌雄平均値）であった。

### 2.6.6.3.3.5 39 週間投与及び 8 週間回復性試験

報告書 8204494（4.2.3.2.17）、概要表 2.6.7.7J

雌雄ビーグル犬（4 例／性／群）にラスミジタンを 1 日 1 回 39 週間以上経口投与したときの毒性及び TK を評価した。用量は 0（対照群）、5、10、20 及び 50/40 mg/kg に設定した（コホート 1）。追加コホート（コホート 2）として、0（対照群）及び 30 mg/kg 群を追加した。コホート 1 の対照群及び高用量群並びにコホート 2 の各群に回復群（2 例／性／群）を設け、8 週間休薬後に毒性変化の回復性及び持続性並びに遅延毒性を評価した。毒性評価項目は生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。TK ではラスミジタン及び代謝物を評価した。

ラスミジタン投与に関連する死亡及び瀕死屠殺例は認められなかった。投与 1 日から 30 日目の間に、主に 50 mg/kg 群で振戦、自発運動の低下、脱水（外観より）、円背位、過度の流涎、嘔吐（餌を含む、泡状及び粘液状）、無便及び斜視などのラスミジタン投与に関連した変化が認められ、その重症度から毒性変化と判断した。CNS 関連の所見である振戦の発現頻度が最も高かったのは投与後 1～2 時間で、ラスミジタンの $T_{max}$ とおおむね一致した。投与 8 日目に 50 mg/kg 群の投与を一時中断し、同群の動物に投与 8 日目から缶詰の餌を補給した。12 例中 8 例は投与 9 日目から、残りの 4 例は投与 12 日目から投与を再開し、高用量群の用量を投与 25 日目（雌）又は 30

日目（雄）から 40 mg/kg に減量した。さらにコホート 1 の投与 36 日目にコホート 2 を追加した。回復期間中、ラスミジタン投与に関連する一般状態所見は認められなかった。

投与期間中、ラスミジタン投与により主に 20 mg/kg 以上の群で体重減少、体重増加量の低下及び摂餌量の減少が認められた。これらの変化は一過性で投与 1 週目以降の変化は重症度が低いことから毒性ではないと判断した。

ECG では、50/40 mg/kg 群で QTc 間隔が延長した。投与 6 日目の投与前（雌）及び投与後 2 時間（雌雄）、投与 178 日目の投与後 2 時間（雌）並びに投与 269 日目の投与後 2 時間（雄）では、50/40 mg/kg 群の平均 QTc 間隔は対照群との間で統計学的有意差が認められた。対照群と比較したときの QTc 間隔延長の程度は、50/40 mg/kg 群雄の投与 6 日及び 269 日目の投与後 2 時間で 23～25 msec（10～11%）、50/40 mg/kg 群雌の投与 6 日及び 178 日目の投与後 2 時間で 21～28 msec（9～12%）であった。さらに精査したところ、QT 間隔の時間的不安定性を示すパラメータは増加しなかったことから、50/40 mg/kg 群で認められた QTc のわずかな延長はトルサード・ド・ポワントの発生を示唆するものではないと判断した。50/40 mg/kg 群では QRS 間隔の延長も認められた。30 mg/kg 群でも、QTc 及び QRS 間隔の延長傾向が認められたが、投与との明らかな関連性は確認できなかった。20 mg/kg 以下の群ではラスミジタン投与に関連する QTc 及び QRS 間隔の変化は認められなかった。PR 間隔、QT 間隔、RR 間隔及び心拍数にはラスミジタン投与に関連する変化は認められなかった。いずれの測定時点においてもラスミジタン投与に関連した律動異常及び ECG の定性的変化は認められなかった。

20 mg/kg 群の雌及び 30 mg/kg 以上の群でラスミジタン投与によりコレステロールの減少（軽微から軽度）及び ALP の増加（軽微）が認められたが、軽度で可逆的な変化であり毒性学的に重要でないと判断した。

病理組織学的検査では肝臓、胆嚢及び甲状腺に組織変化が認められた。肝臓では 10 mg/kg 以上の群の数例で肝細胞の細胞質の変化、20 mg/kg 以上の群の数例で肝細胞の細胞質内封入体の形成が認められ、30 mg/kg 以上の群では肝臓／胆嚢の絶対重量及び／又は相対重量の平均値が増加した。肝臓の病理組織学的変化はいずれも軽度で休薬により完全に回復した。胆嚢では 5 mg/kg 以上の群の数例で粘膜下色素の増加が認められたが、加齢に伴いしばしば認められる変化で、変化の程度も軽度であった。甲状腺では 20 mg/kg 以上の群の数例で濾胞上皮細胞内の色素増加が認められ、甲状腺（上皮小体を含む）の絶対重量及び／又は相対重量の平均値が増加傾向を示したが、軽度の変化で甲状腺に他の組織変化は認められず、休薬により部分的な回復が確認された。肝臓、胆嚢及び甲状腺で認められた変化はいずれもラスミジタン投与に関連した変化であるが、毒性ではないと判断した。

以上より、ビーグル犬にラスミジタンを 50/40 mg までの用量で 1 日 1 回 39 週間以上経口投与したところ死亡はなく、50/40 mg/kg 群で一般状態の毒性変化、特に CNS に関連する一般状態所見（振戦）が認められた。用量を 50 mg/kg から 40 mg/kg に減量したところ、一般状態所見の発現率、発現頻度及び重症度が大幅に低下した。50/40 mg/kg 群では QTc 間隔の延長及び QRS 間隔の延長が認められたが、QT 不安定性の増加は認められず、QTc 延長は毒性シグナルであるトルサード・ド・ポワント発生を示すものではないと考えられた。臨床検査及び病理組織学的検査で認められたラスミジタンに起因する変化は、可逆的で重症度が低く、他に関連する明らかな変化が認められないことから毒性ではないと判断した。50/40 mg/kg 群の投与 39 週におけるラスミジ

タンの $C_{max}$ は 2776 ng/mL、$AUC_{0-24}$ は 19441 ng•hr/mL（雌雄平均値）であった。一般状態の毒性変化（特に振戦の発現率、発現頻度及び重症度）が認められたことから、本試験の NOAEL は 30 mg/kg であった。30 mg/kg 群の投与 39 週におけるラスミジタンの $C_{max}$ は 2319 ng/mL、$AUC_{0-24}$ は 15368 ng•hr/mL（雌雄平均値）であった。

### 2.6.6.4 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験（in vitro 哺乳類細胞系）及びマウスを用いる小核試験を実施し、ラスミジタンの遺伝毒性を評価した。

#### 2.6.6.4.1 細菌を用いる変異原性試験（Ames 試験）

報告書 020508AMT5141, 020515AMS5141（4.2.3.3.1.1）、概要表 2.6.7.8A

細菌を用いる復帰突然変異試験によりラスミジタンの突然変異誘発性を評価した。ネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98 及び TA100）及び大腸菌（WP2uvrA）を、代謝活性化系[2]の存在下及び非存在下で被験物質処理し、復帰突然変異の有無を評価した。

標準的な陽性対照（代謝活性化系非存在下で N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、2-ニトロフルオレン及び 9-アミノアクリジン、代謝活性化系存在下で 2-アミノアントラセン）を設定し試験系の妥当性を確認した。

用量設定試験において細胞毒性及び被験物質の析出は無かったため、主試験は用量設定試験と同じ用量（5000～312.5 µg/plate）に設定した。主試験及び用量設定試験ともに、ラスミジタンは代謝活性化系の有無にかかわらず復帰突然変異を誘発しなかった。

#### 2.6.6.4.2 染色体異常試験

報告書 020508CAB5141, 020515CAB5141, 020515CAB5141A（4.2.3.3.1.2）
概要表 2.6.7.8B

チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いる染色体異常試験によりラスミジタンの染色体異常誘発性を評価した。代謝活性化系非存在下では 325、350、375 及び 390 µg/mL の濃度で 4 時間、又は 10、15 及び 20 µg/mL の濃度で 19 時間、代謝活性化系[2]存在下では 425、450、470 又は 490 µg/mL の濃度で 4 時間 CHO 細胞を処理した。代謝活性化系非存在下でマイトマイシン C、代謝活性化系存在下でシクロホスファミドを陽性対照とし、試験系の妥当性を確認した。

代謝活性化系の有無にかかわらず、ラスミジタン処理により染色体異常を有する細胞数に統計学的有意な増加は認められなかった。代謝活性化系非存在下でラスミジタンを 390 µg/mL の濃度で処理したところ、二重染色体を有する細胞の割合が増加したことから、核内倍加の発現率増加が示された。しかし、核内倍加と染色体損傷との間の関連は知られておらず（Sutou and Tokuyama 1974）、遺伝毒性には関連しないと考えられる。以上より、ラスミジタンは代謝活性化系の存在下及び非存在下で CHO 細胞の染色体異常を誘発しなかった。

[2] Aroclor 1254 誘導ラットの肝臓から調製した S9 画分を用いた。

### 2.6.6.4.3 マウスを用いる骨髄小核試験

#### 2.6.6.4.3.1 静脈内投与

報告書 020522MNT5141（4.2.3.3.2.1）、概要表 2.6.7.9A

マウスを用いる小核試験により、ラスミジタンの遺伝毒性を評価した。用量設定試験（報告書 020522MNT5141 の付録 D に記載）で決定した半数致死量に基づき高用量を設定した。雌雄 ICR マウス（5 例／性／群）にラスミジタンを 0、8.75、17.5 又は 35.0 mg/kg の用量で 2 日間静脈内投与し、最終投与の 24 時間後に骨髄を採取して小核を有する多染性赤血球（micronucleated polychromatic erythrocytes：MPCE）の発現頻度を測定した。陽性対照のシクロホスファミドは、骨髄採取の約 24 時間前に 50 mg/kg を単回経口投与した。

35 mg/kg 投与群では投与直後に雄 2 例及び雌 4 例が死亡した。ラスミジタン投与群では全用量群で自発運動の低下が認められ、死亡した雄 1 例では死亡直前に振戦が認められた。

シクロホスファミド投与群では MPCE の有意な増加が認められ、試験系の感度が確認された。ラスミジタン投与群の MPCE の発現頻度は対照群と比べ増加せず、ラスミジタンによる小核誘発性は示されなかった。

#### 2.6.6.4.3.2 経口投与

報告書 8357079（4.2.3.3.2.2）、概要表 2.6.7.9B

ラスミジタンをマウスに経口投与したときの、骨髄の多染性赤血球（polychromatic erythrocytes：PCE）における小核の有無を評価した。

マウス 4 週間経口投与毒性試験（CTD 第 2.6.6.3.1.1 項）で MTD は 250 mg/kg であったことから本試験の高用量は 250 mg/kg に設定した。CD-1 マウス（6 例／性／群）にラスミジタンを 0、62.5、125 及び 250 mg/kg の用量で 2 日間経口投与し、最終投与の 24 時間後に骨髄を採取して MPCE の発現頻度を測定した。陽性対照のシクロホスファミドは 80 mg/kg の用量で骨髄採取の 24 時間前に単回経口投与した。サテライト群を設け、ラスミジタン及びその代謝物の TK を評価した。

シクロホスファミド投与群では媒体対照に比べ MPCE が統計学的有意に増加し、試験系の妥当性が示された。ラスミジタン投与群ではいずれの用量でも MPCE 数に統計学的有意な増加は認められなかった。またいずれの用量でも PCE 比率に有意な減少は認められず、ラスミジタンの骨髄毒性は示されなかった。TK の結果、ラスミジタン投与群の動物がラスミジタン、M3、M7、M8、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 に全身性に曝露されたことが確認された。

以上、マウスを用いる骨髄小核試験で、ラスミジタンを MTD である 250 mg/kg までの用量で経口投与したとき小核誘発性は認められなかった。

### 2.6.6.5 がん原性試験

ラスミジタンは長期間にわたり間欠的に使用される薬剤であることからがん原性試験を実施した。当初、CD-1 マウスを用いた 2 年間がん原性試験で検討する予定であったが、[redacted]、より新しい試験デザインであるトランスジェニック rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験（CTD 第 2.6.6.5.1 項）を実施した。ラットの試験は、2 年間がん原性試験（CTD 第 2.6.6.5.2 項）を実施した。

### 2.6.6.5.1 トランスジェニック rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験

報告書 8302174（4.2.3.4.2.1）、概要表 2.6.7.10A

雌雄トランスジェニック rasH2 マウス（25 例／性／群）にラスミジタンを 1 日 1 回 26 週間以上経口投与したときのがん原性を評価した。トランスジェニック rasH2 マウスは以前からがん原性評価に使用されており、主要な規制当局に認められている。投与経路は、ヒトで予定されている投与経路である経口投与を選択した。用量は rasH2 WT マウスを用いた 4 週間用量設定試験（CTD 第 2.6.6.3.1.1 項）の結果に基づき設定し、[redacted]。4 週間用量設定試験では、450 mg/kg 以上の用量を単回投与後に死亡が認められ、300 mg/kg 以上の群では一般状態の毒性変化が認められたため、300 mg/kg 群では用量を 250 mg/kg に減量し投与を継続した。250 mg/kg では一般状態の変化が一過性に認められたほか、雄で対照群に比べ体重増加量が低下したが毒性変化ではないと判断した。以上の用量設定試験結果より MTD は 250 mg/kg と考えられたこと、また雄の方が明らかに毒性の感受性が高いことから本試験の用量は雄で 0、20、50 及び 150 mg/kg、雌で 0、25、80 及び 250 mg/kg に設定した。各群に野生型 rasH2 マウスのサテライト群を設定して同様に投与し、ラスミジタン及び代謝物の TK を評価した。陽性対照群（10 例／性／群）を設定し、N-メチル-N-ニトロソウレア（MNU）75 mg/kg を単回腹腔内投与した。評価項目は、生死、一般状態（腫瘤の観察を含む）、体重、摂餌量、剖検及び病理組織学的検査とした。

陽性対照群では MNU 処理により腫瘍性病変の発現率が増加し、致死性の腫瘍による死亡率も増加したことから試験系の妥当性が示された。

ラスミジタン投与による生存率への影響はなく、媒体対照群及び被験物質投与群ともに生存率は 92%以上であった。ラスミジタンに関連する一般状態所見は投与 1 日目の低姿勢（low carriage）のみであった。体重及び摂餌量にラスミジタン投与の影響は認められなかった。病理組織学的検査においてラスミジタン投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。ラスミジタンに関連する非腫瘍性病変として、肝臓の肝細胞空胞化減少（50 mg/kg 以上の群の雄及び 80 mg/kg 以上の群の雌）及び脾臓の空胞化マクロファージ（150 mg/kg 群の雄、80 mg/kg 以上の群の雌）が認められ、発現頻度及び／又は重症度に用量依存性が認められたが毒性変化ではないと判断した。

以上より、トランスジェニック rasH2 マウスにラスミジタンを 150 又は 250 mg/kg までの用量で 1 日 1 回 26 週間経口投与したとき生存率への影響はなく、がん原性は認められなかった。150 mg/kg 群雄及び 250 mg/kg 群雌の投与 26 週におけるラスミジタンの $C_{max}$ はそれぞれ 6470 ng/mL 及び 7540 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 32400 ng•hr/mL 及び 62200 ng•hr/mL であった。

### 2.6.6.5.2 ラットを用いた 2 年間がん原性試験

報告書 8302172（4.2.3.4.1.1）、概要表 2.6.7.10B

雌雄 SD ラット（60 例／性／群）にラスミジタンを 1 日 1 回 104 週間以上経口投与したときのがん原性を評価した。ラットは以前からがん原性評価に使用されており、がん原性試験の標準的な試験動物種として各国の規制当局に認められている。投与経路は、ヒトで予定されている投与経路である経口投与を選択した。用量はラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（CTD 第 2.6.6.3.2.5 項参照）の結果に基づき 0、10、25 及び 75 mg/kg と設定し、[redacted]。26 週間試験において 200 mg/kg で死亡が認められたことを考慮し高用量を選択した。また各

用量にサテライト群（3 例／性／群／時点）を設けて同様に投与し、ラスミジタン及び代謝物の TK を評価した。評価項目は生死、一般状態（腫瘤の観察を含む）、体重、摂餌量、剖検及び病理組織学的検査とし、がん原性評価は、病理組織学的検査及び腫瘍の種類ごとの統計解析に基づき実施した。

ラスミジタン投与に起因する生存率の低下が認められたため、[redacted]、25 及び 75 mg/kg 群雌は投与 589 日目（投与 84 週）、75 mg/kg 群雄は投与 591 日目（投与 84 週以上）で投与を中断した。75 mg/kg 群雄では統計学的に有意な死亡率の増加が認められ、生存例数が 15 例まで減少したため、投与 93 週で試験を終了した。雄の他の群は投与 103 週で試験を終了した。25 及び 75 mg/kg 群雌は生存例数が 15 例まで減少した投与 92 週で、対照群と 10 mg/kg 群は生存例がそれぞれ 18 例及び 20 例まで減少した投与 94 週で試験を終了した。各群の試験終了時の生存数を表 2.6.6-4 に示す。ラスミジタンに関連する生存率低下の原因は特定できなかった。規制ガイダンス（FDA 2001）及び [redacted]、試験期間（80 週間超）及び動物数（対照群は 20 例以上、投与群は 15 例以上）に基づくと、本試験はがん原性評価に妥当であると判断した。

表 2.6.6-4 2 年間がん原性試験におけるラットの生存数

| | ラスミジタン投与量 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **対照群** | **10 mg/kg** | **25 mg/kg** | **75 mg/kg** |
| **雄（開始時 60 例）** | | | | |
| 投与中止 | NA | NA | NA | 投与 84 週（n=21） |
| 群の終了 | 投与 103 週（n=20） | 投与 103 週（n=15） | 投与 103 週（n=15） | 投与 93 週 [a]（n=15） |
| **雌（開始時 60 例）** | | | | |
| 投与中止 | NA | NA | 投与 84 週（n=20） | 投与 84 週（n=21） |
| 群の終了 | 投与 94 週（n=18） | 投与 94 週（n=20） | 投与 92 週（n=15） | 投与 92 週（n=15） |

略号：n = 生存動物数、NA = 該当せず

[a] 対照群よりも 10 週間早く終了させたため、統計解析から除外した。

ラスミジタン投与に関連する一般状態所見及び触知可能な腫瘤は認められなかった。10 mg/kg 以上の群で体重［最大 19%（25 mg/kg 群の雌）］及び体重増加量［最大 18%（10 mg/kg 群の雌）］が増加し、摂餌量の増加も認められた。

ラスミジタンに関連する腫瘍性の変化は認められなかった。75 mg/kg 群の雄で、腎脂肪腫、下垂体腺腫、皮膚肉腫及びジンバル腺癌の発現数に対照群の雄との間に差が認められたが、ラスミジタン投与に関連しないものと考えられた。

- 脂肪腫由来の腎臓腫瘍が 10 mg/kg 群の雄 1 例（脂肪肉腫）及び雌 1 例（脂肪腫）並びに 75 mg/kg 群の雄 2 例（脂肪腫）に認められた。脂肪腫は腎臓で最も高頻度に発生する自然発生腫瘍である。本試験では 75 mg/kg 群雄で 2 例に脂肪腫が認められ、発現率は文献報告値（Baldrick 2005; Giknis and Clifford 2004; Gordon 1986）よりもわずかに高かったが、群及び性別に関係なく認められており、自然発生性の変化と考えられたことから、これら 2 例の脂肪腫はラスミジタン投与に関連しないと判断した。

- 下垂体腺腫の発現数は、75 mg/kg 群雄（60 例中 46 例）で対照群雄（60 例中 39 例）に比べわずかに高かった。雌では同様の差が認められなかった。また過形成や癌に用量依存的な増加は認められず、過形成と腺腫や癌の発生の関連性は認められなかった。これらの点より、下垂体腺腫の発現数の差はラスミジタンに関連しないと判断した。
- 75 mg/kg 群の雄 2 例で皮膚肉腫が認められたが、その発現率は文献報告値（Baldrick 2005）に一致していたことからラスミジタン投与に関連しないと判断した。
- 75 mg/kg 群の雄 3 例でジンバル腺癌が認められたが、その発現率は SD ラットにおける文献報告値（Baldrick 2005）の範囲内であったことからラスミジタン投与に関連しないと判断した。

病理組織学的検査において認められた、ラスミジタンに関連する非腫瘍性変化は、25 mg/kg 以上の群雄における脳及び脊髄のニューロン内封入体（軽微からごく軽度）、10 mg/kg 群の雌 1 例における脊髄のニューロン内封入体（軽微）、75 mg/kg 群の雌における脳及び脊髄のニューロン内封入体（軽微からごく軽度）であった。本試験では CNS に関連したものを含め、ラスミジタンに関連する一般状態の毒性変化は認められなかった。75 mg/kg 群の雄では腎臓で CPN の悪化及び上皮小体のびまん性過形成が認められた。CPN の二次的変化として上皮小体機能亢進及び上皮小体の過形成が認められることが報告されている（Itakura et al. 1977; Barthold 1979; Chandra and Frith 1994; Seely and Hard 2008; Cunningham et al. 2011）。ラスミジタンに関連するその他の増殖性病変は認められなかった。

以上、ラスミジタンを雄ラットに 10 又は 25 mg/kg の用量で 103 週間以上、雌ラットに 10 mg/kg の用量で 93 週間以上 1 日 1 回経口投与したとき生存率への影響は認められなかった。25 mg/kg 群雌及び 75 mg/kg 群雌雄では、ラスミジタン投与により生存率が低下したがその原因は特定できなかった。10 mg/kg 以上の群で体重及び摂餌量が増加した。いずれの用量においてもラスミジタンのがん原性は認められなかった。最高用量である 75 mg/kg を投与したときの投与 26 週におけるラスミジタンの $AUC_{0\text{-}24}$ は 31100 ng•hr/mL であった（雌雄合算値）。

### 2.6.6.6 生殖発生毒性試験

ラスミジタンの生殖発生毒性を評価するため、雌雄ラットを用いた受胎能試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験を実施した。投与経路は臨床投与経路である経口投与としたが、開発早期に実施した一部の胚・胎児発生試験は静脈内投与で実施した。またウサギを用いた胚・胎児発生試験は、静脈内投与で 1 試験及び経口投与で 2 試験を実施した。最初に実施した経口投与による試験（CTD 第 2.6.6.6.2.2.2.1 項）では胎児の骨格標本作成時の不備により骨格の評価ができなかった。完全を期すためすべての GLP 適用試験結果を以下に示す。

### 2.6.6.6.1 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（4.2.3.5.1.1）、概要表 2.6.7.12

雌雄 SD ラット（22 例／性／群）にラスミジタンを投与したときの受胎能及び初期胚発生への影響を評価した。雄は 0、100、175 及び 250/200 mg/kg の用量で交配前 28 日から 10 週間（交配期間中を含む）ラスミジタンを経口投与した。雌は 0、100、150 及び 200 mg/kg の用量で交配前 14 日間、交配期間中及び妊娠（gestation day：GD）7 日までラスミジタンを経口投与した。本試験の用量は、先に実施した 4 週間反復投与毒性試験（CTD 第 2.6.6.3.2.3 項）の NOAEL が 100 mg/kg であり、より高用量を投与した 4 日間経口投与予備試験（報告書 B01-135、概要表 2.6.7.6）及び 14 日間経口投与用量設定試験（CTD 第 2.6.6.3.2.2 項）では 250 及び 300 mg/kg 群で死亡及び痙攣が認められたことに基づき設定した。

一般状態観察並びに体重及び摂餌量を測定し、交配前期間中に発情周期を評価した。交配期間中、雄を同じ用量群の雌と交配させた。雌動物は、GD 13 に剖検し、黄体数、着床数及び位置、生存胎児数、死亡胎児数並びに早期／後期胚吸収を検査した。雄動物は投与期間終了後に全例を剖検し、さらに各群 10 例について生殖器官の重量測定及び精子検査を実施した。またサテライト群を設け、雄は投与 28 日目、雌は投与 14 日目（交配開始前日）にラスミジタン及び代謝物の TK を評価した。

250 mg/kg を投与した本試験群の雄 2 例で体重及び摂餌量が顕著に減少し、削痩、円背位、自発運動の低下、運動失調、努力性呼吸、被毛の粗剛や黄色化及び赤色化並びに糞量の減少／無便が認められたため投与 14 日目に瀕死屠殺した。また 250 mg/kg を投与したサテライト群において、雄 1 例が死亡し、1 例を瀕死屠殺したが、これらの個体でも同様の一般状態所見が認められた。250 mg/kg 群の雄は 3 日間休薬後、投与 18 日目以降 200 mg/kg に減量して投与を継続した。雌の中及び高用量は当初 175 及び 250 mg/kg に設定していたが、150 及び 200 mg/kg に変更して投与を開始した。計画屠殺時まで生存した個体で認められたラスミジタンに関連する一般状態所見は、175 及び 200/250 mg/kg 群の雄で過度の流涎及び口腔の透明分泌物、全群の雄及び 150 mg/kg 以上の群の雌で被毛の粗剛及び黄色化／赤色化であった。

ラスミジタン投与により 250 mg/kg 群の雄で投与 15 日目まで平均体重、体重増加量及び摂餌量が有意に低下した。投与 18 日目に 200 mg/kg に減量して投与を再開した後の体重増加量及び摂餌量は対照群の雄と同等以上であった。雌では 150 mg/kg 群では投与 1 週目、200 mg/kg 群では投与 2 週目までの摂餌量が有意に減少したが、これに関連する体重及び体重増加量の変化は認められなかったことから毒性変化ではないと判断した。妊娠期間中の摂餌量は、ラスミジタン投与全群で対照群と同等以上であった。

ラスミジタン投与群で発情後期／発情間期が延長（5 日間以上継続）した雌の数がわずかに増加した（対照群の雌で 1 例であったのに対し、100、150、200 mg/kg 群でそれぞれ 4、4 及び 6 例）。発情周期の異常と交尾パラメータ及び受胎能パラメータとの間に関連は認められなかったことから、毒性学的意義がない変化であると判断した。

交配が成立し妊娠した動物の割合を含め、雌雄の生殖パラメータにラスミジタンに関連する影響は認められなかった。雌雄の受胎率が減少したが背景値の範囲内であり、対照群と比べ有意差は認められなかった。ラスミジタン投与に関連した剖検所見は認められず、雄の生殖器官重量及び精子パラメータ並びに帝王切開時の妊娠評価項目に投与の影響は認められなかった。

200 mg/kg 群の雌 1 例で帝王切開時に生存胎児が認められなかったため、200 mg/kg 群の着床後胚損失率がわずかに増加した。しかし、同群の他の個体及び他の用量群で着床後胚損失の増加は認められず、200 mg/kg 群で後期吸収も認められなかったことから、雌 1 例で認められたこの所見は単発性でラスミジタン投与に関連しないと判断した。

以上、雄ラットにラスミジタンを 0、100、175 又は 250/200 mg/kg の用量で交配前 28 日間、交配期間中及び投与開始 10 週間後まで投与した時、250 mg/kg 群で投与開始から 2 週間以内に死亡並びに体重増加量及び摂餌量の顕著な減少が認められたため、3 日間休薬後 200 mg/kg に減量して投与を継続した。雌ラットにラスミジタンを 0、100、150 又は 200 mg/kg の用量で交配前 14 日間、交配期間中及び GD 7 まで投与したとき、150 及び 200 mg/kg 群で体重増加量の減少を伴わない摂餌量の有意な減少が認められた。雌雄の生殖パラメータ及び初期胚発生への影響は認められなかった。したがって、親動物の一般毒性に関する NOAEL は雄で 175 mg/kg、雌で 200 m/kg であり、受胎能及び初期胚発生に対する NOAEL は雄で 250/200 mg/kg、雌で 200 mg/kg（検討した最高用量）であった。250/200 mg/kg 群雄の投与 28 日におけるラスミジタンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ はそれぞれ 3357 ng/mL 及び 54590 ng•hr/mL、200 mg/kg 雌の投与 14 日における $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ はそれぞれ 4303 ng/mL 及び 70017 ng•hr/mL であった。

### 2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

#### 2.6.6.6.2.1 ラット

##### 2.6.6.6.2.1.1 静脈内投与

報告書 98333（4.2.3.5.2.3）、概要表 2.6.7.13A

妊娠ラットの器官形成期にラスミジタンを 1 日 1 回静脈内投与したときの母体毒性及び胚・胎児発生への影響を評価した。用量は予備試験結果 ［報告書 98336（4.2.3.5.2.2）、概要表 2.6.7.11 及び報告書 98354（4.2.3.5.2.1）、概要表 2.6.7.11］に基づき設定した。妊娠ラット（7 例／群）の GD 6～17 にラスミジタンを 0、10、25、55 及び 75 mg/kg の用量で 20 分間点滴投与した予備試験（報告書 98336、概要表 2.6.7.11）では、55 mg/kg 以上の群で GD 17 のみに一般状態所見（主に活動量の低下）が認められ、75 mg/kg 群で投与期間の後期に体重増加量が散発性に減少したが摂餌量への影響は認められなかった。4 日間予備試験（報告書 98354、概要表 2.6.7.11）において妊娠ラット（3 例／群）の GD 6～9 にラスミジタンを 75 又は 100 mg/kg の用量で 20 分間点滴静注し一般状態所見を評価した結果、両群共に、顎の間代性痙攣と解釈される咬み行動、側臥位、活動量の低下、眼瞼下垂及び呼吸の増加が、投与中及び投与直後に高頻度に認められた。さらに 100 mg/kg 群では初回投与時に 2 例で痙攣が、別の 1 例で振戦が認められた。以上の予備試験結果より、胚・胎児発生への用量制限毒性が発現することなく母体毒性が発現すると予測される 75 mg/kg を高用量とし、NOAEL と想定される 5 mg/kg を低用量に、中用量は 15 mg/kg に設定した。

本試験では、妊娠ラット（25 例／群）の GD 6～17 にラスミジタンを 0、5、15 又は 75 mg/kg の用量で大腿静脈から 20 分間点滴静注した。GD 20 にラットを安楽死させ、剖検、黄体数測定、子宮内の検査、胎児体重測定、胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査を実施した。また、GD 12 に母動物におけるラスミジタンの TK を評価した。

試験期間中、死亡は認められなかった。すべての用量群で活動量の低下が認められ、眼瞼下垂（部分閉眼）が用量依存的に認められた。75 mg/kg 群で虚脱及び／又は側臥位が高頻度に認められ、より低用量でも虚脱が散見された。75 mg/kg 群で顎の間代性痙攣（咬み行動）及び過度の舌なめずりが高頻度に認められた。75 mg/kg 群の数例で努力性呼吸が認められた。75 mg/kg 群で GD 6～18 の体重増加量が対照群と比べ有意に低下（22.4%）し、子宮重量で補正後の体重増加量にも有意な低下（GD 6～20 で 19.8%）が認められた。これらに関連して、摂餌量も有意に減少した［GD 9～12 に 16.1%、投与期間全体（GD 6～18）では 10.4%］。15 mg/kg 以下の群では体重への影響は認められなかった。

剖検では 75 mg/kg 群で投与部位の肥厚が認められたのみであり、黄体数及び着床数に投与の影響は認められなかった。胎児検査において、性比、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、着床前胚損失率、着床後胚損失率、大奇形並びに外表及び内臓の小異常の発現率にラスミジタン投与の影響は認められなかった。75 mg/kg 群の胎児体重が対照群に比べ有意に低下した（対照群の 3.8 g に対し 3.2 g）。舌骨、坐骨、恥骨及び仙骨椎弓の骨化減少並びに上後頭骨及び頭頂間骨の不整骨化の発現数が増加した結果、骨格に小異常を有する胎児数は対照群で 41 例であったのに対し 75 mg/kg 群では 89 例に増加した。5 及び 15 mg/kg 群における骨格異常を有する胎児の発現頻度はいずれも背景値の範囲内の変化であった。75 mg/kg 群では胸骨分節 1 から 4 の骨格変異の発現率が有意に高く（対照群の 9.1%に対し 34.6%）、胸骨分節 5 から 6 の骨格変異の発現率もわずかに増加した（対照群の 93.6%に対し 98.6%）。75 mg/kg 群で認められた骨格の発達遅延及び胎児体重の減少は、母動物における摂餌量及び体重増加量の顕著な減少が生じた用量でのみ認められた。

以上より、5 mg/kg 群で母動物に一過性の一般状態所見（活動量の低下、虚脱）が認められたため、母体毒性の NOAEL は決定できなかった。胎児では、75 mg/kg 群で骨化遅延及び胎児体重の減少が認められたことから、胚・胎児発生の NOAEL は 15 mg/kg であった。75 mg/kg で認められた所見は母動物の摂餌量及び体重増加量の顕著な減少に関連していたことから、ラスミジタンは母体毒性が発現しない用量では胚・胎児発生に有害な影響を及ぼさないと考えられた。15 mg/kg 群母動物の GD 12 におけるラスミジタンの $AUC_{0\text{-}24}$ は 6431 ng•hr/mL、$C_{max}$ は 3541 ng/mL であった。

### 2.6.6.6.2.1.2 経口投与

報告書 8213912（4.2.3.5.2.5）、概要表 2.6.7.13B

妊娠ラット（25 例／群）の器官形成期（GD 6～17）にラスミジタンを 0、100、175 及び 250 mg/kg の用量で 1 日 1 回経口投与したときの母体毒性、胚・胎児毒性及び催奇形性を評価した。先に実施した予備試験（報告書 7874-133、概要表 2.6.7.11）及び実施済みの他の毒性試験、薬理試験及び薬物動態試験結果に基づき本試験の高用量は 250 mg/kg に設定した。母動物の一般状態、体重及び摂餌量を評価し、GD 21 に安楽死させ剖検、黄体数測定、子宮内の検査、胎児体重測定、胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査を実施した。またサテライト群を設け、GD 6 及び 17 にラスミジタン及び代謝物の TK を評価した。

ラスミジタン投与に関連する死亡は認められなかった。175 mg/kg 群の 1 例で、円背位、削痩、自発運動量の低下及び被毛の粗剛／褐色化／黄色化が認められたため GD 17 に瀕死屠殺した。剖検時の肉眼所見として、腎臓の異常（腎臓の腫瘤、腎盂の拡張及び膀胱の結石）が認められた。

尿結石はラットでよく観察される偶発的所見で、SD ラットの雄（3.4%）よりも雌（14.9%）で発現率が高いと報告されている。一方 CPN は SD ラットの雌よりも雄でよく認められることから（Chandra and Frith 1994）、本試験で認められた尿結石は CPN に関連しないものと考えられ、本試験の死亡はラスミジタン投与に起因しない偶発的なものと判断した。

175 及び 250 mg/kg 群で、ラスミジタンに関連する一般状態所見として削痩、被毛の粗剛又は黄色化が認められた。250 mg/kg 群では体重増加量が有意に低下し、全投与期間（GD 6～18）を通しての体重増加量は対照群に比べ 49.5%低かった。250 mg/kg 群の投与終了後から剖検まで（GD 18～21）の体重増加量は対照群よりも有意に高く、体重への影響が回復したことが示された。しかし、250 mg/kg 群における GD 21 の体重は依然として対照群に比べ 10.6%低く、この群では屠殺時体重、子宮重量で補正した体重及び補正後体重増加量も統計学的有意な低下が認められた。250 mg/kg 群では GD 6～18 の摂餌量が用量依存的かつ統計学的有意に低下し（25.3%）、投与期間後（GD 18～21）に代償性の変化として摂餌量の有意な増加が認められた。175 mg/kg 群の摂餌量にも同様の傾向が認められた。

ラスミジタン投与に関連する剖検所見は認められなかった。ラスミジタン投与に関連した変化として 250 mg/kg 群で妊娠子宮重量が有意に低下したが、これは胎児体重の低下と相関していた。黄体数、着床部位数、生存胎児数、吸収胎児数及び着床後胚損失率にラスミジタン投与の影響は認められなかった。

250 mg/kg 群で胎児体重が対照群と比較して有意に低下し（約 14%）、母動物の体重低下を伴っていた。ラスミジタン投与に関連する胎児奇形は認められなかった。175 及び 250 mg/kg 群で胎児の骨格変異の発現数が用量依存的に増加した。250 mg/kg 群では骨化遅延（第 5 胸骨の未骨化、第 5／6 胸骨の不完全骨化、その他の胸骨の未骨化／不完全骨化／二分骨化、弯曲又は波状肋骨）の発現頻度が有意に増加し、同群の胎児体重減少と相関していた。175 mg/kg 群では頭蓋骨の不完全骨化、第 5 胸骨分節の未骨化並びに弯曲肋骨又は波状肋骨の発現数が有意に増加した。骨化遅延はラスミジタンに関連する変化であるが、出生後に回復する変化であり毒性学的意義は低いと考えられることから（Carney and Kimmel 2007）、胎児体重減少を伴う 250 mg/kg のみを毒性用量と判断し、175 mg/kg 群の所見は毒性変化ではないと判断した。

以上より、妊娠ラットの GD 6～17 にラスミジタンを 0、100、175 又は 250 mg/kg の用量で経口投与したとき、母動物では 250 mg/kg 群の体重増加量並びに 175 及び 250 mg/kg 群の摂餌量に有意な低下が認められた。帝王切開パラメータへの影響は認められなかった。ラスミジタン投与に関連した外表、内臓及び骨格の奇形は認められなかった。顕著な母体毒性に一致して、250 mg/kg 群で胎児体重が有意に減少し（250 mg/kg 群の GD 17 における $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ はそれぞれ 6133 ng/mL 及び 97930 ng•hr/mL）、骨格変異の発現頻度が増加した。175 mg/kg 群における摂餌量減少及び骨格変異は毒性変化ではないと判断し、母動物の一般毒性に関する NOAEL 及び胚・胎児発生の NOAEL はいずれも 175 mg/kg と判断した。175 mg/kg 群の GD 17 における $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ はそれぞれ 3827 ng/mL 及び 64823 ng•hr/mL であった。

#### 2.6.6.6.2.2 ウサギ

##### 2.6.6.6.2.2.1 静脈内投与

報告書 98331（4.2.3.5.2.7）、概要表 2.6.7.13C

妊娠ウサギ（22 例／群）の器官形成期（GD 7～19）にラスミジタンを 1 日 1 回 20 分間点滴静注投与したときの母体毒性及び胚・胎児発生への影響を評価した。ラスミジタンの用量は、胚・胎児発生毒性予備試験［報告書 98330（4.2.3.5.2.6）、概要表 2.6.7.11］の結果に基づき設定した。予備試験において、妊娠ウサギ（雌 5 例／群）に 0、5、10、20 及び 40 mg/kg の用量を 20 分間点滴静注投与したとき、40 mg/kg 群では一般状態に重度の毒性所見が認められたため投与初日に全例を瀕死屠殺した。20 mg/kg 群では投与期間中に呼吸数の増加、筋緊張の低下及び活動量の低下が認められた。20 mg/kg 以下の群では体重、摂餌量及び母動物の帝王切開パラメータに毒性変化は認められなかった。以上の予備試験結果より本試験では、母動物に一般状態所見が発現すると予測される 20 mg/kg を高用量、NOEL であると想定される 5 mg/kg を低用量とし、中用量は 10 mg/kg に設定した。母動物の一般状態観察並びに体重及び摂餌量測定を実施した。GD 29 に安楽死させて剖検し、母動物の帝王切開パラメータ、胎児の生死、体重、性比並びに外表、内臓及び骨格の形態を評価した。

投与に関連した死亡例は認められなかった。20 mg/kg 群で投与期間後期にラスミジタン投与に関連する振戦が認められ、これに関連して摂餌量及び糞量が減少した。さらに、10 及び 20 mg/kg 群で投与中及び投与後一過性に活動量の低下、呼吸数の減少及び筋緊張の低下が認められた。20 mg/kg 群では GD 16～20 に母動物の体重増加量が減少し、その結果 GD 23 から試験終了まで体重が対照群と比較して有意に低下した。同群では補正後体重（体重－妊娠子宮重量）及び補正後体重増加量もごく軽度減少し、GD 10～23 の摂餌量も有意に減少した。

黄体数、着床数、胎児体重、性比、生存胎児数、死亡胎児数、吸収数、着床前胚損失率及び着床後胚損失率にラスミジタン投与の影響は認められなかった。胎児検査において、大奇形、外表及び内臓の小異常、骨格の小異常並びに骨格変異の発現頻度にラスミジタン投与の影響は認められなかった。

以上より、器官形成期にラスミジタンを 5、10 及び 20 mg/kg の用量で静脈内投与したとき、10 及び 20 mg/kg 群で投与中又は投与後に一般状態所見（振戦、活動量の低下、呼吸数の変化及び筋緊張の低下）が認められ、20 mg/kg 群で体重及び摂餌量の減少が認められたことから、母動物毒性の NOEL（NOAEL）は 5 mg/kg であった。5 mg/kg 群母動物の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び $C_{max}$ はそれぞれ 1100 ng•hr/mL 及び 1286 ng/mL であった[3]。胚・胎児発生に関する NOEL（NOAEL）は検討した最高用量である 20 mg/kg とした。20 mg/kg 群の母動物におけるラスミジタンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び $C_{max}$ はそれぞれ 6057 ng•hr/mL 及び 7223 ng/mL と推定された [3]。

[3] 先に実施したウサギの胚・胎児発生予備試験（98330）の GD 11 における TK に基づく値。

#### 2.6.6.6.2.2.2 経口投与

##### 2.6.6.6.2.2.2.1 8220235 試験（参考資料）

報告書 8220235（4.2.3.5.2.9）、概要表 2.6.7.13D

本試験では、胎児の骨格標本作成時の不備により骨格の評価をできなかったため試験を早期終了し、血漿中薬物濃度測定及び TK 解析は実施しなかった。再試験を実施してウサギを用いたラスミジタンの胚・胎児発生への影響を評価したが（CTD 第 2.6.6.6.2.2.2.2 項）、本試験結果は参考資料として提出する。以下に試験の概要を示す。

妊娠ウサギ（20 例／群）の器官形成期（GD 7～20）にラスミジタンを 1 日 1 回経口投与したときの母体毒性及び胚・胎児発生への影響を評価した。用量は、胚・胎児発生予備試験［報告書 7874-134（4.2.3.5.2.8）、概要表 2.6.7.11］の結果に基づき設定した。予備試験では妊娠ウサギの GD 7～20 にラスミジタンを 0、50、75、100 又は 125 mg/kg の用量で経口投与し、GD 29 に帝王切開を実施した。75 mg/kg 以上の群で一過性の体重減少が認められ、125 mg/kg 群では体重低下及び摂餌量の減少が投与期間を通して持続した。125 mg/kg 群では帝王切開パラメータ及び胎児の形態（外表）への影響は認められなかったが、胎児体重が減少（対照群に比べ 7.7%）したことから、本試験の高用量を 115 mg/kg に設定し、中間及び低用量は、投与に関連する傾向が十分発現すると予測される間隔でそれぞれ 75 及び 50 mg/kg に設定した。母動物の一般状態観察、体重及び摂餌量測定を実施し、GD 29 に安楽死させて剖検し、胎児の発生への影響を評価した。

GD 21（投与完了の翌日）に流産した 115 mg/kg 群の 1 例を除き、全例が計画剖検まで生存した。流産した 1 例では流産に先立ち、一般状態観察で削痩及び糞量減少又は無便が認められた。この個体では投与開始時から、対照群に比べ体重増加量及び体重が低下し、摂餌量も著しく減少していた。流産はラスミジタンの直接的な作用ではなく摂餌量の減少の二次的な影響であると判断した。いずれの群にも早産は認められなかった。

糞量減少又は無便及び削痩が認められた個体数は用量依存的に増加した。糞の所見が認められた個体のほとんどは体重及び／又は摂餌量が著しく減少し、担当獣医師が餌を補給した。GD 7～21 にすべての用量群でラスミジタンに関連した体重増加抑制が認められ、115 mg/kg 群では統計学的有意差が認められた。体重増加抑制の重症度から 75 及び 115 mg/kg 群の変化（体重増加量が対照群に比べそれぞれ 49.7%及び 95.2%減少）は毒性変化と判断した。75 及び 115 mg/kg 群では摂餌量が著しく減少し（19.3%及び 25.0%）、体重の変化と関連性が認められた。

ラスミジタンに関連する剖検所見はなく、妊娠子宮重量、補正後体重及び補正後体重増加量にラスミジタンの影響は認められなかった。妊娠動物の全例が生存胎児を有し、黄体数、着床数及び着床前胚損失率にラスミジタンの影響は認められなかった。早期吸収胚数、後期吸収胚数、総吸収胚数及び着床後胚損失率は全群で背景データ内又はその付近にあり、用量反応性は認められなかった。死亡胎児は認められなかった。115 mg/kg 群の胎児体重は、雄で対照群よりも 9.1%低く、雌は対照群と同程度であった。ラスミジタンに起因する胎児の外表及び内臓の変異及び奇形は認められなかった。

### 2.6.6.6.2.2.2.2 8223068 試験

報告書 8223068（4.2.3.5.2.10）、概要表 2.6.7.13E

妊娠雌ウサギ（17～20 例／群）の器官形成期（GD 7～20）にラスミジタンを 0、50、75 及び 115 mg/kg の用量で 1 日 1 回経口投与したときの母動物毒性及び胚・胎児への影響を評価した。本試験の用量は先に実施した 8220235 試験（CTD 第 2.6.6.6.2.2.2.1 項）と同じとした。投与期間中、母動物の一般状態観察並びに母動物の体重及び摂餌量測定を実施し、GD 29 に安楽死させて剖検、黄体数測定、子宮内の検査、胎児体重測定、胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査を実施した。またサテライト群（3 例／群）を設け、投与初日及び最終日（それぞれ GD 7 及び GD 20）にラスミジタン及び代謝物の TK を評価した。

ラスミジタン投与の影響により 2 例を試験途中で安楽死させた。75 mg/kg 群の 1 例は、体重及び摂餌量の顕著な減少のため（GD 7 から約 15%の体重減少）GD 24 に安楽死させた。また 115 mg/kg 群の 1 例は摂餌量の減少が継続し、これに関連した一般状態所見（糞量減少又は無便）が認められ GD 22 に流産したため安楽死させた。その他に 3 例の計画外死亡が発生したが［対照群 1 例（GD 15）及び 115 mg/kg 群 1 例（GD 10）が死亡、50 mg/kg 群 1 例が瀕死屠殺（GD 11）］、死亡時点、一般状態所見及び／又は肺、気管及び食道の組織学的評価からいずれも投与過誤による死亡と考えられた。

全用量群でラスミジタンに関連する体重増加量の低下が認められた。115 mg/kg 群では GD 7～11 に体重が減少し、投与期間全体（GD 7～21）の体重増加量が有意に低下した。50 及び 75 mg/kg 群でも体重増加量が低下したが統計学的有意差は認められなかった。115 mg/kg 群では GD 7～21 の摂餌量が統計学的有意に減少し、50 及び 75 mg/kg 群でも統計学的有意差はないものの減少傾向が認められた。投与期間終了後、115 mg/kg 群の摂餌量は対照群と同程度以上まで回復したが、50 及び 75 mg/kg 群では摂餌量の減少が持続した。

黄体数、着床数及び着床前胚損失率に投与の影響は認められなかった。50 及び 75 mg/kg 群の早期胚吸収、後期胚吸収、総胚吸収及び着床後胚損失率に投与の影響は認められなかった。115 mg/kg 群の早期胚吸収率、後期胚吸収率及び総胚吸収率の平均値が、対照群（それぞれ 0.7%、0.6%及び 1.3%）との統計学的有意差は認められなかったもののわずかに増加し（5.7%、5.6%及び 11.3%）、背景データの範囲（それぞれ 0%～5.3%、0%～4.8%及び 0%～6.8%）を超えた。この増加は 115 mg/kg 群の 2 例で過度の胚吸収が認められたことに起因したものであった（1 例で早期胚吸収／着床数＝10/12、他の 1 例で後期胚吸収／着床数＝8/10。これら 2 例の母動物では摂餌量の減少及び過度の体重減少が認められたことからその二次的な変化と考えられたが、ラスミジタン投与の直接的な作用である可能性も否定できなかった。

115 mg/kg 群で第 5 胸骨分節未骨化の発現率が、背景データの範囲（2.4%～28%）を超えて有意に増加（30%）した。この変異は成長遅延に伴い高頻度に認められる変化で、同群で認められた胎児体重の減少（対照群に比べ 12.3%）に一致しており、同群の母動物の体重増加量及び摂餌量の著しい減少とも関連すると考えられた（Carney and Kimmel 2007）。

115 mg/kg 群の胎児 1 例が複数の奇形を有し、骨格奇形として頭蓋骨内の骨の欠損／部分欠損が、外表奇形として髄膜瘤が認められた。その他の骨格奇形として、75 mg/kg 群の胎児 1 例で脊柱の異常とこれに伴う肋骨の異常が認められたほか、75 及び 115 mg/kg 群では各群 2 例の同腹ではない胎児に胸骨分節の大型癒合が認められた。胸骨分節の大型癒合については母体発現数に増

加傾向が認められたが対照群と比べ統計学的に有意ではなく、胎児発現率及び母体発現率は背景データの範囲内にあったことからラスミジタン投与に起因しない変化であると判断した。

115 mg/kg 群の母動物 2 例中の胎児 2 例で、心臓の心室中隔欠損とこれに伴う血管の異常（大動脈又は肺動脈幹の狭窄）が認められた。発現率は低かったが背景データの範囲を超えており、最高用量群で認められたことから、ラスミジタン投与との関連性は否定できなかった。

以上より、全用量群でラスミジタンに関連する体重減少又は体重増加抑制並びに摂餌量減少が認められ、75 mg/kg 群の母動物 1 例を瀕死屠殺し、115 mg/kg 群の母動物 1 例が流産した。115 mg/kg 群で胎児体重が著しく減少し、着床後胚損失率のごく軽度な増加（過度の胚吸収が認められた母動物 2 例に起因）及び少数の胎児における心血管系の奇形が認められ、低頻度ではあるがラスミジタン投与との関連性は否定できなかった。これらの成績に基づき、胚・胎児発生毒性の NOEL／NOAEL は 75 mg/kg とした。75 mg/kg 群の母動物におけるラスミジタンの $C_{max}$ は 964 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 2614 ng•hr/mL であった。

### 2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験－ラット

報告書 8220236（4.2.3.5.3.1）、概要表 2.6.7.14

雌 SD ラット（25 例／群）に子の着床から離乳までの間（GD 6 から授乳 20 日）、ラスミジタンを 0、100、150 及び 225 mg/kg の用量で 1 日 1 回経口投与し、母動物（$F_0$）の妊娠、分娩及び授乳への影響並びに $F_1$ 世代の生存、成長及び発達への影響を評価した。

本試験の用量は、先に実施したラット胚・胎児発生試験（CTD 第 2.6.6.6.2.1.2 項）及び雌ラット受胎能試験（CTD 第 2.6.6.6.1 項）に基づき、高用量は薬物に特異的な影響が認められると予想される 225 mg/kg に設定し、中間及び低用量は用量反応性が検出できると予測される間隔で選択し、低用量は NOAEL であると予測される用量とした。

母動物の生死、一般状態観察、妊娠及び授乳期間中の体重並びに妊娠期間中の摂餌量を評価し、全例を自然分娩させて授乳 21 日まで $F_1$ 児を哺育させたのち $F_1$ 児を離乳し、母動物を剖検した。$F_1$ 児について生死、一般状態及び授乳行動の観察並びに体重測定を行い、身体及び機能の発達、自発運動量、学習能力（水迷路試験で評価）、聴覚及び瞳孔反射機能並びに生殖機能を検査した。$F_1$ 児は自然分娩させ、出生児（$F_2$）の生死及び体重を評価した。

<u>$F_0$ 世代及び $F_1$ 世代の離乳前</u>

妊娠期間中に、ラスミジタンに関連する一般状態の毒性所見として、150 及び 225 mg/kg 群で会陰部被毛の黄色化並びに 225 mg/kg 群で被毛粗剛が認められた。225 mg/kg 群では GD 14～18 に体重増加量が有意に減少し、GD 18 の体重平均値も有意に低下した。GD 18～20 の体重増加量は投与全群で有意に増加した。150 及び 225 mg/kg 群で GD 6～12 の摂餌量が有意に減少したが、GD 18～20 の値は対照群よりも高値にまで回復した。

225 mg/kg 群で $F_0$ 母動物の妊娠期間が有意に延長し（22.6 日）、施設の背景値の範囲からも外れていた（1.6～21.9 日）。また同群の 13 例／25 例中で分娩時間が延長し（24 時間以上）、1 例は同腹児を完全に出産できず瀕死屠殺した。同群では死産児数の有意な増加及び出生率の有意な低下が認められ、授乳 0 日以降の出生後の死亡数が有意に増加した。$F_0$ 母動物 10 例で授乳期間中に全同腹児が死亡し（9 例では授乳 4 日までに全同腹児が死亡）、授乳 4～21 日の生存児数／腹

の平均値が有意に低下した。また $F_1$ 児の体重の有意な低下が授乳 0 日及び 14 日の雌雄並びに授乳 4 日の雄（間引き前及び後）で認められた。

授乳期間中の $F_0$ 世代における一般状態所見として、100、150 及び 225 mg/kg 群で会陰部被毛の黄色化、100 及び 225 mg/kg 群で赤色／黒色膣分泌物、225 mg/kg 群で全身の蒼白化、分娩時間の延長及び乳腺の発達不全（視認困難）が認められた。225 mg/kg 群の $F_1$ 世代の一般状態所見として、胃内の乳汁欠如（目視）及び削痩が認められた。225 mg/kg 群の $F_0$ 母動物で授乳 4～7 日の体重増加量が有意に低下した（対照群の 70.3%減少）。225 mg/kg 群の $F_1$ 児では、開眼が有意に早かったが（対照群の 15.1 日に対し 14.1 日）、毛生までの平均日数は有意に遅延した（対照群の 14.6 日に対し 15.8 日）。毛生の遅れは、この群で認められた児の成長への影響に関連すると考えられる。

$F_1$ 世代の離乳後

225 mg/kg 群の雌雄 $F_1$ 児の体重は離乳後も有意に低値を示し、成熟後も回復しなかった。$F_1$ 児の学習及び記憶、反射及び自発運動活性並びに膣開口又は亀頭包皮分離の日齢に対するラスミジタン投与の影響は認められなかった。

$F_1$ の交配試験中、225 mg/kg 群の雌 1 例が GD 23 に不完全分娩の後で瀕死屠殺された。しかし、同群の他の動物では分娩時間の延長が認められなかったため、この事象はラスミジタン投与に関連しないと判断した。225 mg/kg 群の $F_1$ 母動物で、出生児数及び生存児数／腹が有意に減少した。これらは着床数の減少に相関していた。死亡児、屠殺児、不明児及び共食いされた子の数にラスミジタンに関連する影響はなく、出生率及び生後 0 日の胎児体重（$F_2$）においてラスミジタンの影響は認められなかった。

以上、ラスミジタン投与に関連して、母動物（$F_0$）の体重増加量（225 mg/kg 群）及び摂餌量（150 mg/kg 以上の群）が有意に減少した。225 mg/kg 群で妊娠期間及び分娩時間が延長し、死産児数が増加した。生存児を有する母動物の 3 分の 1 以上で生後 4 日より前に同腹児全死亡が認められた。$F_1$ 世代では、225 mg/kg 群で授乳期間中の成長が遅延し体重の低下が成熟期まで継続した。これに関連した変化として胃内の乳汁欠如及び $F_0$ 母動物の乳腺発達不全が認められた。自発運動量、聴覚及び瞳孔の反射、学習、記憶並びに性成熟及び交配成績に投与の影響は認められなかったが、225 mg/kg 群で着床部位数が減少し、これに関連して出生児数及び生存児数が有意に減少した。以上の結果より、ラットの出生前後の発生に関する NOAEL／NOEL は 150 mg/kg であった。

### 2.6.6.7 局所刺激性試験

報告書 6180-472（4.2.3.6.1）、概要表 2.6.7.16

静脈内投与製剤の安全性評価の一環として実施した、溶血性及び血液適合性（溶血性及び凝固性）に関する GLP 適用試験を参考資料として提出する。ラスミジタンは、10 mg/mL 以下の濃度でラット及びヒトの全血に対し、また 5 mg/mL 以下の濃度でイヌの全血に対し溶血性を示さなかったが、より高い濃度では溶血が認められた。また 0.71 mg/mL より高い濃度ではすべての種で血清及び血漿試料と不適合であった。

### 2.6.6.8 その他の毒性試験

#### 2.6.6.8.1 依存性試験

ラスミジタンは中枢に移行して CNS に作用する薬剤であるため、ICH M3 (R2)及び FDA ガイダンス「Assessment of Abuse Potential of Drugs」（FDA 2010、2017）に準拠して薬物依存性のリスクを評価した。ラスミジタンの毒性試験、安全性薬理試験及び副次的薬理試験から得られた依存性に関連する知見に基づき評価し、ラットを用いた依存性試験［薬物弁別試験（CTD 第 2.6.6.8.1.1 項）、退薬症候に関する試験（CTD 第 2.6.6.8.1.2 項）及び自己投与試験（CTD 第 2.6.6.8.1.3 項）］を実施した。ラスミジタンは $GABA_A$ 受容体のベンゾジアゼピン結合部位（CTD 第 2.6.2.3.1.1 項）にオフターゲット結合を示したことから、依存性試験の対照物質にはベンゾジアゼピン系薬剤を選択した。

ラスミジタンの毒性試験、安全性薬理試験及び副次的薬理試験から得られた依存性に関連する知見を以下に示す。

- ラスミジタンは $5\text{-}HT_{1F}$ 受容体に高い親和性を示し、他の 5-HT 受容体サブタイプに対する選択性は 250 倍以上であった（CTD 第 2.6.2.2.1.1.1 項）。
- 副次的薬理試験において、52 種類の神経伝達物質関連受容体及び結合部位、イオンチャネル、セカンドメッセンジャー並びに脳／腸ペプチドに対する結合能を評価した結果、ラスミジタンは $GABA_A$ のベンゾジアゼピン結合部位に結合性を示したが、これ以外に明らかな結合性を示さなかった（CTD 第 2.6.2.3.1.1 項）。ラスミジタン及びその代謝物は $GABA_A$ サブユニットの種々のアイソフォームに対する作動薬、拮抗薬及びポジティブアロステリックモジュレーターではなく（CTD 第 2.6.2.3.1.2 項）、ヒト及びラットのカンナビノイド（CB1 及び CB2）受容体（CTD 第 2.6.2.3.1.3 項）並びにヒトドパミントランスポーター（CTD 第 2.6.2.3.1.4 項）に結合しなかった。
- マウスを用いた安全性薬理試験（CTD 第 2.6.2.4.2 項）及び反復投与毒性試験（CTD 第 2.6.6.3 項）では、ラスミジタン投与により鎮静の症状が認められた。

##### 2.6.6.8.1.1 ラットを用いた薬物弁別試験

報告書 VPT4730（4.2.3.7.4.1）、概要表 2.6.7.17

ラスミジタンの精神依存性を評価するため、雄 SD ラットを用いた薬物弁別試験を実施した。先に実施したラット 26 週間反復投与毒性試験（CTD 第 2.6.6.3.2.5 項）において、100 mg/kg を経口投与時の血漿中 $C_{max}$ は臨床最大用量（200 mg）投与時の 3 倍以上に相当すると予測されたこと、CNS 関連の一般状態所見の観点では 100 mg/kg までの用量でおおむね忍容性が良好であったことから、本試験の用量を 10、30 及び 100 mg/kg に設定した。ラスミジタンが in vitro で $GABA_A$ 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に親和性を示した（CTD 第 2.6.2.3.1.1 項）ことから、米国規制薬物法でスケジュール IV に分類されているベンゾジアゼピン系薬剤の 1 種であるロラゼパム（ATIVAN®添付文書 2017）を訓練薬に選択した。

2 レバー式のオペラント装置を用いて、固定比率（fixed ratio：FR）10 による餌強化スケジュール[4]により、ロラゼパム（1 mg/kg を腹腔内投与）と媒体（生理食塩液）を弁別するよう訓練され

4 訓練薬に対応するレバーを 10 回続けて押すと 1 回餌報酬を獲得する。

た被験薬物未投与の雄 SD ラット（12 例）を入手した。ベースライン相では動物の訓練状態を確認し、反応のベースラインレベルを測定した。すべての動物が弁別を獲得[5]したことを確認したのち、般化試験を開始した。般化試験では、被験薬物の投与はレバー押し実験の約 1 時間前とし、媒体を含めすべての用量段階をクロスオーバーデザインにより投与した。まず媒体（80:20 v/v プロピレングリコール：ポリエチレングリコール 400）及び訓練薬ロラゼパム（0.1、0.3、1 mg/kg、腹腔内投与）を投与したときの用量反応関係を検討した（12 例／群）。次にラスミジタン（0、10、30 及び 100 mg/kg、10 例／群）を経口投与して訓練薬への般化の有無を評価した。また、サテライト群を設け、血漿中ラスミジタン濃度を測定した。

般化試験において、ロラゼパムを 1 mg/kg 投与したとき、1 セット[6]目でロラゼパムに対応するレバーの選択率が 83.3%以上となり、セッション[7]全体では最大 FRF 値（最初に餌を獲得するまでに必要なレバー押し回数）は全例で 11 以下、ロラゼパムに対応するレバーの選択率は全例で 85.01%以上、群平均値は 98.62%であった。ロラゼパム 0.3 mg/kg 投与したときは部分的な般化を示し、ロラゼパムに対応するレバーの選択率の群平均値は最初に餌を獲得するまでで 53.6%、セッション全体では 67.75%であった。ロラゼパム 0.1 mg/kg 投与後の反応は、媒体投与時と同様の反応性を示した。ラスミジタン投与群では、全用量で媒体に般化されたことから、ラスミジタンによる摂取感覚効果（弁別刺激）は 1 mg/kg ロラゼパムとは異なることが示された。

以上より、ラスミジタンを 100 mg/kg までの用量で投与したとき、ロラゼパムに対する般化作用を示さなかった。100 mg/kg投与時のラスミジタンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ はそれぞれ 2530 ng/mL 及び 33400 ng•hr/mL であり、臨床最大用量投与時の約 10～20 倍であった。

### 2.6.6.8.1.2 ラットを用いた退薬症候に関する試験

報告書 VPT5005（4.2.3.7.4.2）、概要表 2.6.7.17

雄 SD ラット（10～12 例／群）にラスミジタンを 0、10、25 及び 75 mg/kg の用量で 21 日間経口投与し、その後 14 日間の休薬期間における退薬症候を評価した。ラスミジタンの用量は、臨床最大用量（200 mg）を投与時の曝露量に相当する用量範囲に設定し、高用量（75 mg/kg）での $C_{max}$ は、臨床最大用量投与時の $C_{max}$（推定値）の 3 倍以上になると予測された。

陽性対照としてクロルジアゼポキシド（chlordiazepoxide：CDP）を選択した。CDP は米国規制薬物法でスケジュール IV に分類されるベンゾジアゼピン系薬剤の 1 種である（LIBRIUM® 添付文書 2005）。ラスミジタンが $GABA_A$ 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に親和性を示すこと（CTD 第 2.6.2.3.1.1 項）、CDP を投与したラットが休薬後に退薬症候を示すこと（Froger-Collèaux et al. 2011）から選択した。CDP は初回用量 20 mg/kg から 200 mg/kg まで漸増し、1 日 2 回、21 日間経口投与した。サテライト群を設定し、投与 1 日及び 21 日目に薬物動態を評価した。投与期間及び休薬期間中の生理学的パラメータ（体重、摂餌量及び体温を 1 日 1 回測定）及び自発運動量の測定並びに神経行動学的観察を実施し、これらを指標に依存性及び退薬症候を評価した。体温上昇及び体重減少は身体離脱症候を示す生理学的パラメータであるとされている。

---

5 以下の基準を 3 セッション連続で満たした場合、弁別を獲得したとみなした。
① セッション中の総レバー押し反応の 90%以上が正反応であること。
② 最初に餌を獲得するまでに誤ったレバーを押す回数が 5 回未満であること。

6 片方のレバーを続けて 10 回押すごとに 1 セットとした。

7 動物が 100 個の餌を獲得するか、オペラント装置に入れて 30 分経過するまでのいずれか早いほうの時点までを 1 セッションとした。

CDP 投与を中止すると体温が急激に上昇したが、ラスミジタン投与を中断しても同様の変化は認められなかった。その後 CDP 群では休薬 7 日目までに体温が媒体対照群と同程度まで回復した。CDP 群では体温上昇と同時に体重及び摂餌量が投与最終日以降著しく減少した一方で、ラスミジタン投与群の体重は媒体対照群と同様に増加を続けた。

自発運動量測定では、陽性対照の CDP 投与群では休薬期間における活動領域の縁での滞在時間が増加し（不安の増加を示唆、投与 24～35 日目）、常同行動（休薬 2～14 日目）及び垂直行動（休薬 2 及び 14 日目に散発）の時間が投与 21 日目と比較して有意に増加した。ラスミジタン投与群では、休薬期間における総移動距離及び垂直行動時間が緩やかかつ進行性に増加し、10 及び 75 mg/kg 群では休薬 7 日目以降、25 mg/kg 群では休薬 2 日目以降に投与 21 日目と比較して統計学的有意差が認められた。ラスミジタン 25 mg/kg 群では休薬 3 日目以降の常同行動時間が増加し、投与 21 日目と比較して有意差が認められたが、軽度の変化であった。媒体対照群との差はより限定的かつ散発的であった。媒体対照群に対する有意差は一過性に認められたのみであり、アッセイ系のばらつきの程度を考慮すると、ラスミジタンによる自発運動量パラメータの変化は退薬症候を明確に示すものではなかった。

CDP 群では退薬症候を示す身体症状の変化と考えられる立ち上がり姿勢、後弯、歯のカチカチ音及び異常発声（不快な状態又は易刺激性の増加を示唆）のスコアが統計学的有意に増加した。これ以外に退薬症候を示唆する他の所見（立毛など）が認められたものの、スコアに媒体対照群と比べ有意な差は認められなかった。ラスミジタン群では投与中止後に 25 mg/kg 群でのみ休薬 7 日目に脱糞の有意な増加が認められたほか、神経行動学的変化（立毛又は姿勢）も全群にわたり数例で認められたが、軽度の変化で投与期間中及び媒体対照群でも認められた。またラスミジタン群では、投与中止後も CDP 群で認められた退役症候を示唆する身体症状についてコアの変化は認められなかった。ラスミジタン投与又は退薬症候に関連する可能性は低いと考えられた。

以上、ラスミジタンを 75 mg/kg までの用量で投与し休薬したとき、退薬症候に関連すると考えられる生理的・神経行動学的変化及び自発運動量のパラメータの変化は認められなかった。陽性対照の CDP は投与中止により特に休薬期間後の初期に身体依存の形成を示唆する退薬症候が発現することが確認された。ラスミジタン 75 mg/kg を 21 日間投与後の曝露量は、$C_{max}$ が 2070 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 30500 ng•hr/mL であった。

#### 2.6.6.8.1.3 ラットを用いた自己投与試験

報告書 RS1732（4.2.3.7.4.3）、概要表 2.6.7.17

ラットを用いた自己投与試験でラスミジタンの強化作用を評価した。投与経路は静脈内投与としたが、これは自己投与試験における標準的な投与経路（例、Ator and Griffiths 2003）であること、及び薬物が速やかかつ高濃度で全身に曝露されるため、ヒトにおける薬物乱用時によく使われることから選択した。訓練薬にはヘロインを用いた。ヘロインは強力な正の強化薬で（Smith et al. 2016, 2017）、ラット及びサルを用いた静脈内自己投与試験において強力な強化作用を示すこと（Howell and Fantegrossi 2009; O'Connor et al. 2011）、生理食塩液への溶解度が高く静脈内投与に適していること、並びにラットに静脈内投与後の生物学的半減期が数分間と短い（Gottås et al. 2013）ことから、訓練薬として選択した。ラスミジタンは $GABA_A$ 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に親和性を示すことから、ベンゾジアゼピン系薬剤であるミダゾラム及びジアゼパムを

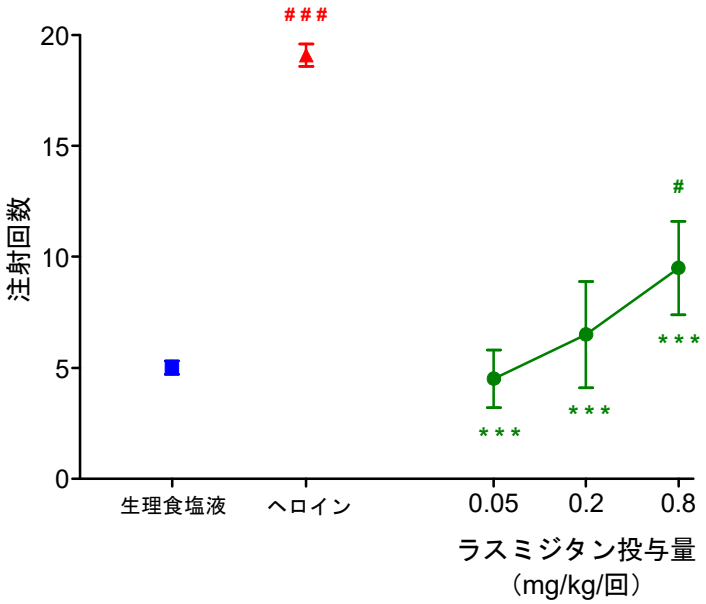
対照薬として用いた。ベンゾジアゼピン系薬物は一般に強化作用が弱いため（Smith et al. 2017）、2 種類のベンゾジアゼピン系薬物を対照薬として用いた。ミダゾラム及びジアゼパムは米国規制薬物法でスケジュール IV に分類され（MIDAZOLAM®添付文書 2017; VALIUM®添付文書 2016）、動物で自己投与試験の報告がある（Ator and Griffiths 1987; Smith et al. 2017）。

ラスミジタンの単位用量は、用量設定試験（報告書 RS1732）を考慮し、0.05、0.2 及び 0.8 mg/kg/回に設定した。またヘロイン並びに対照薬のミダゾラム及びジアゼパムの用量は、先に試験施設（RenaSci 社）で実施した試験に基づき設定した。本試験ではラスミジタンの強化作用を検出する感度を上げるため、一般的に用いられる FR10 ではなく FR3 強化スケジュール（3 回レバーを押すと 1 回餌報酬が与えられる。）を用いた。

食餌を軽度に制限した雄 SD ラットを、まず FR3 強化スケジュールで餌報酬に対するレバー押し訓練を施したのち、頚静脈留置カテーテルを外科的に埋め込み、FR3 強化スケジュールで低用量ヘロイン（0.015 mg/kg/回）及び生理食塩液（0.5 mL/kg/回、非強化対照）を用いて自己投与する訓練を施した。注射回数が安定したのちラスミジタン、ミダゾラム及びジアゼパムの強化作用を評価した。強化作用の判定は、被験薬の平均注射回数が生理食塩液の平均注射回数に比べ有意に多く、セッションあたり 6 回超である場合を「正の強化作用」、被験薬の平均注射回数がセッションあたり 6 回以下で、生理食塩液のセッションあたりの注射回数と比べ有意差がない場合を「強化作用なし」と定義した。なお、用量設定試験及び本試験それぞれにおいて、別途薬物動態検討用の群を設けラスミジタンの血漿中濃度を測定した。

本モデルにおいてヘロイン（0.015 mg/kg/回）のセッションあたりの注射回数は 18.8～19.2 回であり、生理食塩液のセッションあたりの注射回数（3.9～5.0 回）に対し有意に高かった。

ラスミジタンの高用量群（0.8 mg/kg/回）の平均注射回数（セッションあたり 9.5 回）は規定した注射回数の基準値（セッションあたり 6 回）を上回り、かつ生理食塩液投与群の注射回数（セッションあたり 5.0 回）に比べ統計学的に高値であった（図 2.6.6-1）ことから正の強化作用が示された。ラスミジタンの単位用量 0.05 及び 0.2 mg/kg/回を投与した群の平均注射回数はそれぞれ 4.5 及び 6.5 回であり、生理食塩液投与群（セッションあたり 5.0 回）と比較して統計学的有意差は認められなかったことから、これら 2 用量では強化作用なしと判定した。




各条件下で最後の 3 セッション中でのセッションあたりの注射回数を平均 ± SEM として示す。平均値を逆変換し、個体差で補正する。SEM は統計モデルの残差から算出する。ラスミジタンと陰性対照生理食塩液との比較は Williams 検定で、陽性対照ヘロインとの比較は Dunnett 検定で実施した。陽性対照ヘロインと陰性対照生理食塩液との比較は多重 t 検定で実施した。陰性対照生理食塩液と比較した対応のある t 検定の成績は、角変換したデータである。#p<0.05、###p<0.001 対生理食塩液、***p<0.001 対ヘロイン

**図 2.6.6-1. FR3 強化スケジュールでのラスミジタン（0.05、0.2 又は 0.8 mg/kg/回、8 例／群）の強化作用－ヘロイン（正の強化薬）及び生理食塩液（非強化薬）との比較**

ミダゾラム投与群の注射回数は、いずれの用量でも生理食塩液投与群に比べて有意差を示さなかった。セッションあたりの平均注射回数は、生理食塩液で 4.5 回であったのに対し、ミダゾラムの単位用量 0.001 及び 0.0015 mg/kg/回ではそれぞれ 4.4 及び 6.3 回であった。ジアゼパム投与群では 0.0045 mg/kg/回で生理食塩液投与群に比べ統計学的有意な注射回数の増加が認められ、正の強化作用が示されたが、低用量（0.003 mg/kg/回）では生理食塩液との差は認められなかった。セッションあたりの平均注射回数は、生理食塩液で 3.9 回であったのに対し、ジアゼパムの単位用量 0.003 及び 0.0045 mg/kg/回ではそれぞれ 5.8 及び 6.4 回であった。

ラスミジタン投与群のセッションあたりの注射回数は、いずれの単位用量でもヘロイン（セッションあたり 19.1 回）に比べ有意に低かった。ミダゾラム及びジアゼパム投与群のセッションあたりの注射回数は、いずれの用量でもヘロイン投与群に比べ有意に低かった。

自己投与実験でラットにラスミジタンを投与したときの累積投与量にほぼ相当する用量（0.285～8.400 mg/kg）をラットに単回静脈内投与したきの $C_{max}$ は 160～2420 ng/mL の範囲であった。ヒトに 200 mg を経口投与後の定常状態における血漿中 $C_{max}$（約 300 ng/mL と推定した場合）との比較から、ラスミジタンは適切な濃度範囲で強化作用が検討された。ラスミジタンをラットに静脈内投与後、血漿中に代謝物［M3、M7、M8、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18］が検出された。

以上より、ヘロイン維持ラットを用いた静脈内自己投与試験においてラスミジタンは検討した最高単位用量（0.8 mg/kg/回）で弱い強化作用を示した。同用量群におけるセッションあたりの

平均注射回数は生理食塩液に比べ有意に高かったものの、ヒトにおける乱用薬物でありヒト及び動物で強い強化作用を示すことが知られているヘロインと比較すると有意に低かった。また、ヒト及び動物で弱い強化作用を示すことが知られているジアゼパムではラスミジタンと同様に、高用量群の平均注射回数は生理食塩水より有意に高かったものの、ヘロインと比較すると有意に低かった。

#### 2.6.6.8.2 代謝物の評価

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、代謝経路は動物種間でよく類似していた（CTD 第 2.6.4.1 項）。主な代謝経路は N-脱メチル化（M1）、N-オキシド化（M3）、ピペリジン環の酸化（M7）及びケトン還元（M8）であった。二次代謝物（M18）はピペリジン環の酸化及びケトン還元の組合せにより生じた。この代謝物には 2 種類の異なるエナンチオマー(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 が存在する。

ラスミジタンの経口投与による反復投与毒性試験、胚・胎児発生に関する試験及びがん原性試験でヒト主要代謝物である M7、M8 及び(S,R)-M18 の TK を評価した。いずれの試験種においても 1 種類以上の動物種でヒトにおける曝露量と同等以上の代謝物の曝露量が得られ、複数の動物種において各代謝物の曝露量はヒトに 200 mg を投与したときの曝露量の 50%を超えた（表 2.6.6-5）。以上のように、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。

表 2.6.6-5 ラスミジタン 200 mg をヒトに経口投与時と比較したときの代謝物 M7、M8 及び (S,R)-M18 の曝露量比

| | 曝露量 a 及び曝露量比（EM） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 代謝物 M7 | | | | 代謝物 M8 | | | |
| 種 | $C_{max}$ (ng/mL) | 曝露量比 | AUC (ng•hr/mL) | 曝露量比 | $C_{max}$ (ng/mL) | 曝露量比 | AUC (ng•hr/mL) | 曝露量比 |
| ヒト b | 143 | NA | 1250 | NA | 354 | NA | 7650 | NA |
| マウス c | 2075 | 14.51 | 20886 | 16.71 | 1699 | 4.80 | 16493 | 2.16 |
| ラット d | 1458 | 10.20 | 22020 | 17.62 | 237 | 0.67 | 4186 | 0.55 |
| イヌ e | 38 | 0.27 | 420 | 0.34 | 390 | 1.10 | 6180 | 0.81 |
| ウサギ f | 392 | 2.74 | 2946 | 2.36 | 28667 | 80.98 | 365343 | 47.76 |
| マウス g | 2640 | 18.46 | 17200 | 13.76 | 1030 | 2.91 | 6960 | 0.91 |
| | 2230 | 15.59 | 20100 | 16.08 | 1990 | 5.62 | 21700 | 2.83 |
| ラット h | 789 | 5.52 | 12400 | 9.92 | 135 | 0.38 | 2130 | 0.28 |

| | 代謝物(S,R)-M18 | | | |
|---|---|---|---|---|
| 種 | $C_{max}$ (ng/mL) | 曝露量比 | AUC (ng•hr/mL) | 曝露量比 |
| ヒト b | 78.9 | NA | 1700 | NA |
| マウス c | 702 | 8.90 | 6705 | 3.94 |
| ラット d | 141 | 1.79 | 2402 | 1.41 |
| イヌ e | 7 | 0.09 | 56 | 0.03 |
| ウサギ f | 944 | 11.96 | 13265 | 7.80 |
| マウス g | | | | |
| 雄 | 118 | 1.50 | 777 | 0.46 |
| 雌 | 228 | 2.89 | 2300 | 1.35 |
| ラット h | 91.7 | 1.16 | 1510 | 0.89 |

注：主要な経口投与毒性試験から曝露比を決定した。

略号：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$= 0 時間から無限時間まで外挿した AUC、$AUC_{0-24}$= 0 時間から 24 時間までの AUC、$C_{max}$ = 最高血漿中濃度、NOAEL = 無毒性量。

a. データは雌雄平均値又は雌雄合算値を示す。AUC は、ヒト：$AUC_{0-\infty}$、動物：$AUC_{0-24}$

b. 第 1 相マスバランス試験（H8H-CD-LAHH 試験）において健康成人に 200 mg を単回経口投与。

c. マウス 13 週間経口投与試験（7874-126）の高用量群（200 mg/kg）投与 13 週目の TK データ。総 M18 を測定。

d. ラット 26 週間経口投与試験（8202968）の高用量群（200 mg/kg）投与 26 週目の TK データ。

e. イヌ 39 週間経口投与試験（8204494）の高用量群（50/40 mg/kg）投与 39 週目の TK データ。

f. ウサギ胚・胎児発生試験（8223068）の高用量群（115 mg/kg）妊娠 20 日の TK データ。

g. マウスがん原性試験 (8302174)の高用量群（雄：150 mg/kg、雌： 250mg/kg）投与 26 週目の TK データ。

h. ラットがん原性試験 (8302172)の高用量群（75 mg/kg）投与 26 週目の TK データ。

### 2.6.6.8.3 不純物の評価

#### 2.6.6.8.3.1 非変異原性不純物

ラスミジタン原薬中の総不純物の規格値は[redacted]%に設定されている。毒性試験の NOAEL における総不純物の曝露量は、原薬を臨床最大用量（200 mg）で投与した場合の総不純物曝露量を上回ることから（表 2.6.6-6）、原薬の総不純物の規格値[redacted]%（3.2.S.4.1 項）までの安全性が確認された。

表 2.6.6-6 予定臨床最大用量（200 mg）と比較したときの毒性試験における総不純物の曝露量比

| 原薬規格：総不純物は[redacted]% | $AUC_{0-24}$[a] (ng•hr/mL) ラスミジタン | $AUC_{0-24}$[a] (ng•hr/mL) 不純物 | 曝露量比 g |
|---|---|---|---|
| ヒト[b] | | | - |
| 最高用量（200 mg/70 kg）= 2.9 mg/kg | 1540 | 4.6 | NA |
| ラット 4 週間（7874-108）[c] | | | |
| NOAEL = 100 mg/kg | 26341 | 63 | 13.7 |
| ラット 13 週間（7874-116）[d] | | | |
| NOAEL = 30 mg/kg（M） | 11450 | 4.6 | 1.0 |
| ラット 26 週間（8202968）[d] | | | |
| NOAEL = 50 mg/kg | 18404 | 7.4 | 1.6 |
| イヌ 4 週間（7874-109）[c] | | | |
| NOAEL = 20 mg/kg | 8896 | 21 | 4.6 |
| イヌ 13 週間（7874-125）[d] | | | |
| NOAEL = 20 mg/kg | 11416 | 4.6 | 1.0 |
| イヌ 39 週間（8204494）[d] | | | |
| NOAEL = 30 mg/kg | 15368 | 6.1 | 1.3 |
| マウスがん原性（8302174）[e] | | | |
| NOAEL = 150 mg/kg（M） | 32400 | 32 | 7.0 |
| NOAEL = 250 mg/kg（F） | 62200 | 62 | 13.5 |
| ラットがん原性（8302172）[f] | | | |
| NOAEL = 75 mg/kg | 31100 | 22 | 4.8 |
| ラット受胎能／初期胚発生（8200081）[d] | | | |
| 最高用量 = NOAEL = 250/200 mg/kg（M）投与 28 日目 | 54590 | 22 | 4.8 |
| 最高用量 = NOAEL = 200 mg/kg（F） 投与 14 日目 | 70017 | 28 | 6.1 |
| ラット胚・胎児発生（8213912）[d] | | | |
| NOAEL = 175 mg/kg（GD 17） | 64823 | 26 | 5.7 |

略号：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した AUC、$AUC_{0-24}$ = 0 時間から 24 時間までの AUC、F = 雌、GD = 妊娠日数、M = 雄、NA = 該当せず、NOAEL = 無毒性量。

a. 曝露量（AUC）は雌雄平均値。

b. H8H-JE-LAIE において日本人健康被験者に 200 mg の用量で単回経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$（CTD 第 2.7.2.5.2.1 項）

c. 毒性試験ロット：[redacted]（[redacted]%）。

d. 毒性試験ロット：[redacted]（[redacted]%）。

e. 毒性試験用ロットを 2 種類使用、時間で重みづけした平均値 = 0.10%［毒性試験ロット[redacted]（[redacted]%）、毒性試験ロット[redacted]（[redacted]%）］。

f. 毒性試験用ロットを数種類使用、時間で重みづけした平均値 = 0.07%［毒性試験ロット[redacted]（[redacted]%）、毒性試験ロット[redacted]（[redacted]%）、毒性試験ロット[redacted]（[redacted]%）、毒性試験ロット[redacted]（0.03%）、毒性試験ロット[redacted]（[redacted]%）、毒性試験ロット[redacted]（[redacted]%）］。

g. すべての関連物質の体内動態がラスミジタンと同様で種に依存しないと仮定し、総不純物の曝露量（$AUC_{0-24}$）比を以下の算出式で求めた。

曝露量比=% 不純物（毒性試験ロット）×$AUC_{0-24}$（動物、NOAEL 又は最高用量）／% 不純物（規格）×曝露量（臨床最大用量）

### 2.6.6.8.3.2 変異原性不純物

報告書 AF09KA.502E.BTL（4.2.3.7.6.1）
報告書 AF09JH.502E.BTL（4.2.3.7.6.2）
報告書 AF09KC.502E.BTL（4.2.3.7.6.3）
報告書 AG10FK.502E.BTL（4.2.3.7.6.4）
報告書 AF09KE.502E.BTL（4.2.3.7.6.5）
報告書 AF09KB.502E.BTL（4.2.3.7.6.6）
報告書 8320167（4.2.3.7.6.7）
報告書 AF36FT.502E.BTL（4.2.3.7.6.8）
報告書 AF30GD.502E.BTL（4.2.3.7.6.9）

ICH M7 (R1)に準拠し、市販用原薬の合成経路における変異原性不純物の評価を実施し、規格を設定した。詳細は CTD 第 3.2.S.3.2.4 項に示す。 *不純物A 、*不純物B 、*不純物C 、 *不純物D 、 *不純物E 、 *不純物F 、*不純物G 、*不純物H 及び *不純物I の変異原性を、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）により評価した結果、*不純物G は S9 存在下で TA98、TA100 及び WP2uvrA において陽性、*不純物H 及び *不純物I は S9 存在下で TA100 において陽性であった。

### 2.6.6.8.4 光毒性の評価

報告書 8356890（4.2.3.7.7.2）、概要表 2.6.7.17

ラスミジタンは UV／可視領域の波長の光を吸収し、そのモル吸光係数は 1000 $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ を超えること（表 3.2.S.3.1.3.4-1、図 3.2.S.3.1.3.4-3）及びメラニン親和性を有すること（CTD 第 2.6.4.4.2 項）から、in vitro 3T3 ニュートラルレッド取り込み光毒性試験を実施し、ラスミジタンの光毒性を評価した［OECD 2004、ICH S10］。

UV 照射群／非照射群ともに、ラスミジタンの処理濃度は 0.0417～132 μg/mL とし、陽性対照としてクロルプロマジン処理群を、媒体対照として 10%純水（媒体）／Hanks 緩衝塩類溶液（HBSS）処理群を設けた。Balb/c 3T3 線維芽細胞を被験物質で 1 時間処理したのち、UV 照射群には 5 $J/cm^2$ の UV-A を照射した。照射後、被験物質を培地から除去して 20 時間培養し、ニュートラルレッド取り込みを指標に細胞生存率を算出した。また UV 照射群／非照射群の $IC_{50}$ 値（細胞増殖を 50%抑制する濃度）から Photo irritation factor（PIF）値を算出した。

クロルプロマジンの PIF 値は 6 を超えたことから評価系の妥当性が示された。ラスミジタン処理群において、UV 非照射群では最高用量まで細胞生存率が低下せず、UV 照射群では最高濃度から 2 用量（41.7 及び 132 μg/mL）で細胞生存率がわずかに低下したが、生存率は 50%以上であったことから $IC_{50}$ 値及び PIF 値は算出できなかった。以上より、ラスミジタンが光毒性を示す懸念は低いと考えられた。

### 2.6.6.8.5 ラットを用いた腎臓への影響に関する検討試験（非 GLP）

報告書 B01-312（4.2.3.7.7.3）、概要表 2.6.7.17

ラットを用いた 14 日間経口投与用量設定予備試験（CTD 第 2.6.6.3.2.2 項）で認められた腎髄質の尿細管変性について精査するため、GLP 非適用下で 4 週間反復経口投与による検討試験を実施した。

雄 Fischer 344 ラット（4 例／群）にラスミジタンを 0、60 及び 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間経口投与し、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、剖検及び電子顕微鏡検査を含む病理組織学的検査を実施した。

一般状態観察、体重、摂餌量及び飲水量においてラスミジタン投与に関連する影響は認められなかった。血液学的検査においてラスミジタン投与に関連する影響はなく、血液生化学的検査では軽微な変化［ALT の用量に依存しない増加（60 及び 100 mg/kg 群）並びにビリルビン及び無機リンの増加（100 mg/kg 群）］が認められた。尿検査では腎臓の上皮細胞数のごく軽度から重度の増加（60 及び 100 mg/kg 群）が認められたが、尿タンパク質への明らかな影響は認められなかった。腎臓重量が 100 mg/kg 群で増加した。

病理組織学的検査では髄質尿細管の軽微な変性及び皮質尿細管の軽微な再生が認められた。電子顕微鏡検査で微細構造を精査したところ、集合管上皮に脂肪滴及びオートファゴソームからなる空胞が増加し、まれに壊死細胞及び細胞内にアポトーシス小体が認められた。オートファゴソーム内に membranous whorl が存在することからホスホリピドーシスの増加が示唆されたが、腎臓で認められた組織変化の機序、特に集合管上皮壊死の原因は不明であった。

以上より、雄ラットにラスミジタンを 60 又は 100 mg/kg の用量で 4 週間投与したところ、腎臓に髄質尿細管の軽微な変性及び皮質尿細管の軽微な再生からなる変化が認められた。これらの変化は先に実施した 2 週間毒性試験で認められた変化に類似していた。

### 2.6.6.9 考察及び結論

ラスミジタンの臨床試験実施及び製造販売承認申請を目的として、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（TK 評価を含む）、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、依存性試験及び光毒性試験を実施した。毒性試験の用量は、試験動物で十分な曝露量が得られ、全身性の薬理及び毒性作用が発現する用量を高用量とし、低用量は、NOEL／NOAEL が得られるように設定した。反復投与毒性ではイヌ、ラットともに臨床最大用量を超える曝露量が得られ、MTD を超える用量まで投与したときの毒性が評価されている。

一連の毒性試験で認められた主な変化は、CNS に関連した一般状態所見、ラットに特異的な腎臓、心臓、脳及び脊髄の変化、イヌで認められた心血管系への影響（心電図）、生殖発生への影響であった。また依存性試験ではラスミジタンの弱い強化作用が示された。これらの変化については CTD 第 2.6.6.9.1 項～第 2.6.6.9.5 項に詳細に考察した。

ラスミジタンは細菌を用いる変異原性（Ames）試験、in vitro 染色体異常試験及び in vivo マウス骨髄小核試験で遺伝毒性を示さず、ラットを用いた 2 年間がん原性試験及びトランスジェニックマウスを用いた 26 週間がん原性試験のいずれにおいても、ラスミジタン投与に伴う新生物の増加は認められなかった。In vitro 3T3 ニュートラルレッド試験では陰性であり、ヒトで光毒性を

示す懸念は低いと考えられた。ラスミジタンのヒト主要代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18］の安全性はラスミジタンの毒性試験で確認された（CTD 第 2.6.6.8.2 項）。

#### 2.6.6.9.1 CNS 関連の一般状態所見

ラスミジタンは中枢移行性を示す薬物であり、非臨床安全性試験では CNS が毒性の標的器官として特定され、すべての動物種で CNS に関連した一般状態所見が認められた。ラスミジタンを単回又は反復投与したとき、自発運動の低下、振戦、運動失調、横臥位、頭部反転動作、間代性動作及び痙攣などの CNS に関連する一般状態所見が認められた。症状の発現は $C_{max}$ に関連しており、重症度は用量の増加とともに進行した。経口投与の試験において、痙攣及び／又は死亡はおおむね投与後 1～2 時間に、ヒトに 200 mg を経口投与したときの $C_{max}$（249 ng/mL）の 10 倍超に相当する高い曝露量においてのみ認められた（表 2.6.6-7）。

静脈内投与の試験から、痙攣又は死亡と高い血漿中濃度との相関性がさらに裏付けられた。ラットに 55 mg/kg（$C_{max}$ は 7310 ng/mL）を静脈内投与したとき死亡が認められたが、40 mg/kg（$C_{max}$ は 3884 ng/mL）の用量は NOAEL であった（CTD 第 2.6.6.3.2.1 項）。イヌに 20 又は 30 mg/kg の用量を 20 分間点滴投与したとき（$C_{max}$ > 6000 ng/mL）、CNS 症状（頭部反転動作、自発運動の低下、横臥位及び歩行異常）が認められた。30 mg/kg でより影響が大きく、特に $C_{max}$ が高値であった雌（$C_{max}$ > 8000 ng/mL）では点滴投与終了後から側臥位が認められ短時間持続性の脚のミオクローヌス性収縮が認められた（CTD 第 2.6.6.2.3.1 項）。

表 2.6.6-7 非臨床動物種にラスミジタンを経口投与後の死亡及び痙攣に関する LOEL 及び $C_{max}$

| 動物種 | 試験 | 死亡に関する LOEL（動物数、死亡時点） | 痙攣に関する LOEL（動物数、発現時点） | $C_{max}$ (ng/mL)（時点） |
|---|---|---|---|---|
| マウス | 7874-112 | 300 mg/kg<br>（雄 10/10 [a]、投与 1 日目） | 300 mg/kg<br>（雄 3/10、投与 1 日目） | 雌雄平均<br>15450<br>（投与 1 日目） |
| マウス | 830173 | 900 mg/kg<br>(雌雄 10/10 [a]、投与 1 日目)<br>450 mg/kg<br>(サテライト群雄 3/9：投与 1 日目、雌 1/9：投与 2 日目) | 900 mg/kg<br>（雄 2/10、雌 1/10、投与 1 日目） | 900 mg/kg<br>雌雄平均<br>24200<br>（投与 1 日目） |
| ラット | B01-217 | 250 mg/kg<br>（雌 2/5、投与 6 及び 9 日目）<br><br>100 mg/kg<br>（雌 1/5、投与 11 日目）[b] | 250 mg/kg<br>（雌 1/5、投与 3 及び 6 日目の投与後 1 時間以内） | 4650<br>（投与 1 日目）<br><br>2810<br>（投与 13 日目） |
| ラット | B01-135 | 300mg/kg<br>(雄 1/3、投与 2 日目) | 300 mg/kg<br>（雄 2/3、投与 1 及び 2 日目の投与後 1 時間以内） | 4150<br>（投与 1 日目） |
| ラット | 8202968 | 200 mg//kg<br>（雄 2/16、投与 12 及び 89 日目、雌 3/16、投与 22、148 及び 178 日目） | 200 mg/kg [c]<br>（雄 1/16、雌 1/16、投与期間中及び回復期間中） | 雌雄平均：<br>3374<br>（投与 13 週目）<br>3025<br>（投与 26 週目） |
| ラット | 8200081 | 250 mg/kg<br>（雄 2/22 例、サテライト群雄 1/9 例、投与 14 日目） | － | 雄 3357 [d]<br>(投与 28 日目) |
| イヌ | 7874-101 | 120 mg/kg<br>（雄 1/2、雌 1/2、投与 7 日目） | 120 mg/kg<br>（雄 1/2、雌 1/2、投与 7 日目、投与後 0.8～1.3 時間） | 雄：9130、<br>雌：7318<br>（投与 7 日目） |
| イヌ | 7874-109 | － | 60 mg/kg（ミオクローヌス性発作）<br>（雌 1/5、投与 2 日目、投与後 1～2 時間） | 雌 H05812：<br>5150（投与 1 日目） |

略号：$C_{max}$ = 最高血漿中濃度、LOEL = 最小影響量、－ ＝ 所見なし。

a 全例を状態悪化のため瀕死屠殺した。

b 100 mg/kg 群の雌 1 例で投与 11 日目の朝に死亡が発見された。この個体では死亡前に体重、摂餌量及び飲水量の変化はなく、一般状態所見も認められなかった。

c 同様の一般状態所見は対照群の 1 例及び 100 mg/kg 群の少数例にも認められたことから、被験物質との関連は明らかではなかった。しかし発現頻度は 200 mg/kg 群の方が高かったことから、自然発生性の所見がラスミジタン投与により悪化したと考えられた。

d 投与 14 日目まで 250 mg/kg を投与、投与 15-17 日の間休薬し、投与 18 日から 200 mg/kg に減量した。

### 2.6.6.9.2 ラットに特異的な標的器官への影響

反復投与試験において、ラスミジタン投与により腎臓、心臓、脳及び脊髄においてラット特異的な所見が認められた。以下に詳細を示す。

腎臓：ラットを用いた 13 週間以下の反復投与毒性試験で、腎機能の変化（臨床検査値の変化）を伴う腎髄質尿細管の変性を特徴とする腎症が、雄ではおおむね 50 mg/kg 以上、雌では 100 mg/kg 以上の用量を経口投与したときに認められた。14 日間経口投与予備試験（CTD 第 2.6.6.3.2.2 項参照）では 100 mg/kg 以上の群で髄質尿細管の変性及び再生（軽微～ごく軽度）とともに、飲水量増加及び脱水が認められた。いずれの試験でも腎臓への影響は

雌よりも雄で感受性が高かった。4 週間経口投与試験（CTD 第 2.6.6.3.2.3 項参照）では 100 mg/kg 投与群雄に尿中タンパク質：クレアチニン比の軽微な上昇が認められた。ラット 13 週間試験では 50 mg/kg 以上の群で尿の変化（尿量の増加、尿比重の減少）を伴う髄質尿細管の変性／再生が認められ、NOAEL は 30 mg/kg であった。これらの所見を精査するために実施した雄ラットを用いた腎臓への影響に関する検討試験（CTD 第 2.6.6.8.5 項参照）では 100 mg/kg 群で腎臓：体重比の増加、血清中無機リンの増加及びカリウムの減少、尿中腎臓上皮細胞の存在（ごく軽度から強度）、髄質尿細管変性（軽微）、皮質尿細管の再生並びに集合管上皮細胞の壊死が認められた。60 mg/kg 群における髄質尿細管の変性及び皮質尿細管の再生は軽微であった。電子顕微鏡検査からホスホリピドーシスの増加も示唆されたが、腎臓で認められた組織変化の機序、特に集合管上皮壊死の原因は不明であった。ラット 13 週間試験の NOAEL における $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は、それぞれ臨床最大用量投与時の 4.7 倍及び 7.4 倍であった。13 週間及び 26 週間試験（CTD 第 2.6.6.3.2.4 項及び 2.6.6.3.2.5 項）では、臨床検査値の変化（尿量の増加、比重の減少及び尿中タンパク質：クレアチニン比の上昇、血清中無機リンの増加及びクロールの減少）を伴う皮質尿細管の変性／再生の頻度／重症度の増加が認められたが、これらはラットでよく認められる加齢性の背景病変である CPN が悪化したもので（Hard and Khan 2004）、種特異的な変化でありヒトへの外挿性は低いと考えられた。さらに、これらのラットで認められた腎臓の毒性変化は臨床最大用量の数倍に相当する曝露量で発現したものであり、臨床試験においても腎臓への影響を示唆する所見は認められていないことから、臨床における重大なリスクを示唆するものではないと考えられる。

<u>心臓</u>：ラット 26 週間反復投与毒性試験において変性性心筋症が認められた。変性性心筋症は対照群でも認められ、200 mg/kg 群雄で重症度が増加し、100 mg/kg 以上の群の雌では発現率及び重症度が増加した（CTD 第 2.6.6.3.2.5 項）。変性性心筋症は自然発生する種特異的な背景病変であり（Berridge et al. 2016; Chanut et al. 2013; Jokinen et al. 2011）、ラスミジタン投与により悪化したものと考えられた。心筋症の悪化が認められた用量における曝露量（$AUC_{0-24}$）は臨床最大用量の 20 倍超に相当すること及び種特異的な変化でありヒトへの外挿性は低いことから、臨床使用時の安全性上の懸念は低いと考えられた。

<u>脳及び脊髄</u>：ラット 26 週間試験では病理組織学的検査において、100 mg/kg 以上の群で脳幹及び脊髄の大型運動ニューロンの細胞質に軽微からごく軽度な色素性封入体が認められた（CTD 第 2.6.6.3.2.5 項）。電子顕微鏡検査により精査したところ、封入体は二次及び三次リソソームの密度増加に相関していたことから、ラスミジタン投与群では対照群に比べ自己貪食が亢進していることを示すと考えられた。二次リソソームは電子顕微鏡検査に供した対照群のラット 4 例中 1 例でも顕著に認められた。リソソーム中の物質の性質は脂質であり、リポフスチン（セロイド）の蓄積を示すと考えられた。神経細胞体及びその他の細胞のリソソームにはホスホリピドーシスを示唆する同心円層状の封入体は認められなかった。高用量のラスミジタンを投与したラットで認められた封入体と類似した変化として、黄褐色の微細な顆粒状リポフスチン色素封入体及び「赤色リポフスチン」と

呼ばれる好酸性封入体がヒト神経細胞でも加齢に伴い認められ、神経細胞脱落を伴わない変化であることが報告されている（Dickson and Li 2014）。同様のニューロン内封入体はラットを用いた長期がん原性試験でも低用量群から認められたが、より短期のラット13 週間試験並びにマウス及びイヌを用いたいずれの試験においても認められなかったことから（CTD 第 2.6.6.5 項及び CTD 第 2.6.6.3 項）、長期間の投与により発現するラットに特異的な変化と考えられた。またニューロン内封入体と CNS 関連の一般状態所見とは相関性が認められず、病理組織学的検査においてニューロンの変性及び周囲の神経網の変化は認められなかったことから、ラットで認められたニューロン内の封入体は毒性学的意義の低い変化であると考えられた。

#### 2.6.6.9.3 心血管系への影響

イヌの反復投与毒性試験では一部の試験で QTc 延長を含む心電図異常が認められた。反復投与毒性試験では拘束下動物に表面電極を付けて ECG を評価した。39 週間経口投与毒性試験では、50/40 mg/kg 群で QRS、QT 及び QTc 間隔の延長が認められ、このときのラスミジタンの非結合型画分の最高血漿中濃度（$C_{max,u}$）はヒトに 200 mg を投与したときの 14 倍であった（表 2.6.2-14）。同試験では 30 mg/kg 群でも QTc 間隔及び QRS 間隔の延長傾向が認められたが投与との関連性は明らかでなかった。また 2 週間経口投与予備試験でも 90 mg/kg 群の雌及び 60 mg/kg 群の雄でそれぞれ QTc の延長傾向又は QTc 延長が認められたことから、極めて高い曝露量で QT 延長が生じる可能性が示唆された（CTD 第 2.6.6.3.3.2 項）。これに対し、2 週間静脈内投与試験（CTD 第 2.6.6.3.3.1 項）で 15 mg/kg までの用量を静脈内投与した場合、並びに 4 週間及び 13 週間経口投与試験（それぞれ CTD 第 2.6.6.3.3.3 項及び 2.6.6.3.3.4 項）で、それぞれ 60 及び 50 mg/kg までの用量を経口投与した場合には、ラスミジタン投与に関連する ECG の変化は認められなかった。心血管系安全性薬理試験でテレメトリー装着覚醒イヌに 6 mg/kg までの用量を単回静脈内投与したとき、投与 20～120 分後にわたって心拍数がごく軽度増加（12 回／分）したが、心血管系機能への重大な影響は認められなかった（CTD 第 2.6.2.4.1.2 項）。このときのラスミジタンの $C_{max,u}$ はヒトに臨床最大用量（200 mg）を投与したときの 6.6 倍であった（表 2.6.2-14）。ラスミジタンの hERG チャネル電流阻害作用の $IC_{50}$ 値（3.1 μM = 1170 ng/mL）は臨床最大用量を投与時の $C_{max,u}$ の 10 倍に相当することから、臨床最大用量投与時に hERG チャネル電流が阻害される可能性は低い（表 2.6.2-14）。さらに、麻酔イヌを用いた血管収縮試験では、ラスミジタン投与群の心拍数は試験期間を通じて一定であり、ベースラインからの明らかな変化は認められなかった（CTD 第 2.6.2.3.2.5 項）。以上の非臨床試験成績より、ヒトに 200 mg までの用量を投与しても、臨床上問題となる心血管機能への影響が生じる可能性は低いと考えられた。

#### 2.6.6.9.4 生殖発生への影響

ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験において、ラスミジタンによる雌雄受胎能への影響は認められなかった。胚・胎児発生に関する試験では、ラット及びウサギいずれにおいても、顕著な母体毒性（一般状態の毒性変化、体重増加抑制、摂餌量減少）が認められる高い用量［臨床曝露量の 64 倍（ラット）及び 2.8 倍（ウサギ）に相当する用量］において、胎児体重が減少し骨格変異を伴っていた。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する NOAEL と臨床最大用

量との曝露量比（安全域）はそれぞれの 42 倍及び 1.7 倍であった（表 2.6.6-8）。胚・胎児発生試験の NOAEL における安全域は、ラットと比較してウサギで低い値を示したが、これはウサギでは M8 への代謝率がラットと比較して高いことに起因すると考えられた。胚・胎児発生試験においてラット及びウサギいずれにおいてもラスミジタン投与に関連すると考えられる胎児の外表、内臓及び骨格の奇形は認められなかったが、経口投与で実施したウサギの胚・胎児発生に関する試験では 75 mg/kg 群の 1 例で瀕死屠殺、115 mg/kg 群の 1 例で流産が認められ、115 mg/kg 群で着床後胚損失率がわずかに増加し、心臓の心室中隔欠損とこれに伴う血管の異常（大動脈又は肺動脈幹の狭窄）が低頻度で認められた（CTD 第 2.6.6.6.2.2.2.2 項）。当該試験以外に、ウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生試験（CTD 第 2.6.6.6.2.2.1 項）及び経口投与による胚・胎児発生試験（CTD 第 2.6.6.6.2.2.2.1 項）を実施したが、着床後胚損失率の増加及び心血管系の異常は認められなかった。いずれの試験においても胚・胎児への影響が認められた高用量群（98331 試験の 20 mg/kg 投与群、8220235 試験及び 8223068 試験の 115 mg/kg 投与群）では母体毒性が認められており、このときのラスミジタンの曝露量は、申請する臨床最大用量（200 mg）をヒトに投与したときの 2.4～3.9 倍高かった。心血管系の奇形及び着床後胚損失率の増加は、当該試験内での発現率が低く、他の試験において同様の所見が認められなかったことから、ラスミジタン投与の影響である可能性は否定できないものの、投与との関連性は低いと考えられた。115 mg/kg 群の着床後胚損失率の増加は、顕著な母動物毒性が認められた 2 例で生じた過度の胚吸収に起因するものであり、投与による直接の影響である可能性は否定できないものの、重篤な母動物毒性の二次的な変化と考えられた。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では、225 mg/kg 投与群の母動物で顕著な母体毒性（体重増加抑制及び摂餌量減少）が認められ、妊娠及び分娩時間の延長並びに死産児数及び出生後死亡率の増加が認められた。同群の AUC はヒトに 200 mg を投与したときの 60 倍、NOAEL の 150 mg/kg での曝露量はヒトに 200 mg を投与したときの 36 倍と推定された（表 2.6.6-8）。

生殖発生毒性試験で認められた母体機能（分娩）、胚・胎児及び出生児における毒性変化はすべて母体毒性が発現した用量で、かつ臨床最大用量と比較して高い曝露量においてのみ認められたことから、ヒトで同様の有害な影響を及ぼすリスクは低いと判断した。胚・胎児発生試験の NOAEL における安全域は、ラットと比較してウサギで低い値を示したが、これはウサギでは M8 への代謝率がラットと比較して高いことに起因する可能性があると考えられた（CTD 第 2.6.4.3.2.6 項）。

### 2.6.6.9.5 薬物乱用の可能性

ラスミジタンは 5-$HT_{1F}$ 受容体に高い親和性及び選択性を示した（CTD 第 2.6.2.2.1.1.1 項）。ラスミジタンは $GABA_A$ 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合性を示すが、その他の 5-HT 受容体サブタイプ、神経伝達物質関連受容体及び結合部位、イオンチャネル、セカンドメッセンジャー、並びに脳／腸ペプチドに対し明らかな結合性を示さなかった（CTD 第 2.6.2.3.1 項）。マウスを用いた中枢神経系安全性薬理試験（CTD 第 2.6.2.4.2 項）及び反復投与毒性試験（CTD 第 2.6.6.3 項）で、ラスミジタン投与により鎮静及び自発運動の低下といった神経行動学的症状が認められた。

ラットを用いた薬物弁別試験において、ラスミジタンはベンゾジアゼピン系薬剤であるロラゼパム（スケジュール IV）に対する般化作用を示さなかった（CTD 第 2.6.6.8.1.1 項）。ラットを用いた退薬症候に関する試験では、ベンゾジアゼピン系薬剤であるクロルジアゼポキシド（スケジュールIV）が身体依存性を示したのに対し、ラスミジタン投与による身体依存性は認められなかった（CTD 第 2.6.6.8.1.2 項）。

ラットを用いた自己投与試験において、ラスミジタンはジアゼパム（スケジュールIV）と同様、弱い自己強化作用を示した（CTD 第 2.6.6.8.1.3 項）。

自己投与試験のデザインは規制ガイダンス及び要件（FDA 2010、2017、EMA 2006）を遵守して計画し、実施した。投与経路は静脈内投与とし、訓練薬にヘロインを用いた。また検出感度を高めるため FR3 強化スケジュールを用いた。ラスミジタンの高用量群（単位用量 0.8 mg/kg/回）におけるセッションあたりの平均注射回数は、生理食塩液と比較して有意に多かった。対照薬であるベンゾジアゼピン系薬物は一般に強化作用が弱いため（Smith et al. 2017）、ジアゼパム及びミダゾラムの 2 種類のベンゾジアゼピン系薬物を対照薬として用いた。ジアゼパムはヒト及び実験動物で弱い強化作用を示すことが知られており、本試験では高用量群でのみ弱い強化作用を示したが、ミダゾラムはいずれの用量においても生理食塩液との有意な差が認められなかった。一方、陽性対照のヘロインは、ヒトで既知の乱用薬物であり、ヒト及び実験動物で強い強化作用を示すことが知られているが、ラスミジタン高用量群の平均注射回数は、ヘロイン投与群と比較すると有意に少なかった。

自己投与試験はヒトにおける強化作用の予測性が高い評価系であるとされている（Horton et al. 2013）。非臨床自己投与試験の結果は臨床試験の結果とも一致しており、薬物嗜好性を評価した試験（H8H-MC-LAHB、CTD 第 2.7.2.2.2.2.7.1 項）において、ラスミジタンは検討した最高用量でアルプラゾラムと同程度の薬物嗜好性を示した。この臨床試験結果に基づき、ラスミジタンの薬物嗜好性に関するリスクは添付文書案で適切に注意喚起する予定である。なお、ラスミジタンは米国規制薬物法でスケジュール V に分類される。

### 2.6.6.9.6 結論

一連の非臨床毒性試験によりラスミジタン及び代謝物の安全性が適切に評価され、臨床使用時の安全性が裏付けられた。非臨床毒性試験の結果は、ラスミジタンの臨床における重大な安全性上のリスクを示すものではないと考える。ラスミジタンの主な毒性はいずれも臨床最大用量を超える曝露量でのみ認められ、NOAEL と臨床最大用量との間に適切な安全域が確認された（表 2.6.6-8）。また申請する用法用量において、ラスミジタンは単回投与で間欠的な使用が想定されることから、1 日 1 回反復投与で実施した毒性試験における曝露量との比較による安全域は、より保守的な値であると考えられる。

胚・胎児発生に有害な影響を及ぼす可能性については、ラット及びウサギ胚・胎児発生試験並びにラットを用いた出生前／出生後の試験で認められた所見に基づき、母体毒性との関連性及び臨床最大用量と比較した曝露量比を含め、添付文書に適切に注意喚起する予定である。また依存性試験で認められたラスミジタンの弱い強化作用はヒト乱用性試験（H8H-MC-LAHB、CTD 第 2.7.2.2.2.7 項）の結果とも一致しており、薬物嗜好性に関するリスクは添付文書で適切に注意喚起する予定である。

表 2.6.6-8 ラスミジタン経口投与時の臨床曝露量に対する安全域

| 種 | 投与量 (mg/kg) | 投与量 (mg/m2) | $C_{max}$ (ng/mL)[a] | 安全域 | AUC (ng•hr/mL)[a,b] | 安全域 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ヒト[b] | | | | | | |
| 200 mg/70 kg | 2.9 | 107 | 249 | NA | 1540 | NA |
| マウス[c] | | | | | | |
| NOAEL | 200 | 600 | 5932 | 24 | 55525 | 36 |
| ラット[d] | | | | | | |
| NOAEL | 30 | 180 | 1180 | 4.7 | 11450 | 7.4 |
| イヌ[e] | | | | | | |
| NOAEL | 30 | 600 | 2319 | 9.3 | 15368 | 10 |
| ラット EFD[f] | | | | | | |
| NOAEL | 175 | 1050 | 3827 | 15 | 64823 | 42 |
| ウサギ EFD[g] | | | | | | |
| NOAEL | 75 | 900 | 964 | 3.9 | 2614 | 1.7 |
| ラット PPND[h] | | | | | | |
| NOAEL | 150 | 900 | 3291 (est) | 13 (est) | 55748 (est) | 36 (est) |
| マウスがん原性[i] | | | | | | |
| NOAEL 雄 | 150 | 450 | 6470 | 26 | 32400 | 21 |
| NOAEL 雌 | 250 | 750 | 7540 | 30 | 62200 | 40 |
| ラットがん原性[j] | | | | | | |
| NOAEL | 75 | 450 | 2500 | 10 | 31100 | 20 |

注：主要な経口投与毒性試験の NOAEL から安全域を算出した。

略号：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した AUC、$AUC_{0-24}$ = 0 時間から 24 時間までの AUC、$C_{max}$ = 最高血漿中濃度、EFD = 胚・胎児発生に関する試験、est = 推定値、GD = 妊娠日数、NA = 該当せず、NOAEL = 無毒性量、PPND = 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験。

投与量（mg/kg）* X = 投与量（mg/m2）。ただし X = マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトでそれぞれ 3、6、12、20 及び 37 とした（FDA 2005）。

a. データは雌雄平均値を示す。ヒトの $AUC_{0-\infty}$、動物の $AUC_{0-24}$。

b. H8H-JE-LAIE において日本人健康被験者に 200 mg の用量で単回経口投与したときの曝露量（CTD 第 2.7.2.5.2.1 項）。

c. マウス 13 週間経口投与試験（7874-126）の投与 13 週目（検討した最高用量＝NOAEL＝200 mg/kg）。

d. ラット 13 週間経口投与試験（7874-116）の投与 13 週目（検討した最高用量 = 200 mg/kg、雄の NOAEL = 30 mg/kg）。

e. イヌ 39 週間経口投与試験（8204494）の投与 39 週目（検討した最高用量 = 50/40 mg/kg、NOAEL = 30 mg/kg）。

f. ラット胚・胎児発生試験（8213912）の GD17（検討した最高用量 = 250 mg/kg、NOAEL = 175 mg/kg）。

g. ウサギ胚・胎児発生試験（8223068）の GD20（検討した最高用量 = 115 mg/kg、NOAEL = 75 mg/kg）。

ラット出生前／出生後発生試験（8220236）（検討した最高用量 = 225 mg/kg、NOAEL = 150 mg/kg）。曝露量は、ラット EFD 試験（8213912）の TK データに基づき、用量－曝露関係が線形であると仮定して推定した。

h. トランスジェニック rasH2 マウス 26 週間がん原性試験（8302174）の投与 26 週（検討した最高用量= NOAEL = 150 mg/kg (雄)、250 mg/kg (雌)。

i. ラット 2 年間がん原性試験（8302172）の投与 26 週（検討した最高用量 = NOAEL = 75 mg/kg。

### 2.6.6.10 図表

図及び／又は表は該当する項に記載する。

### 2.6.6.11 参考文献

ATIVAN® (lorazepam) Injection, USP [package insert]. Eatontown, NJ: West-Ward; 2017.

Ator NA, Griffiths RR. Self-administration of barbiturates and benzodiazepines: a review. *Pharmcol Biochem Behav.* 1987;27:391-398.

Ator NA, Griffiths RR. Principles of drug abuse liability assessment in laboratory animals. Drug Alcohol Depend. 2003;70:S55-S72.

Baldrick P. Carcinogenicity evaluation: comparison of tumor data from dual control groups in the Sprague-Dawley Rat. *Tox Pathol*. 2005;33:283-291.

Barthold SW. Chronic progressive nephropathy in aging rats. *Tox Pathol.* 1979;7(1):1-6.

Berridge BR, Mowat V, Nagai H, Nyska A, Okazaki Y, Clements PJ, et al. Non-proliferative and proliferative lesions of the cardiovascular system of the rat and mouse. *J Toxicol. Pathol.* 2016;29(3 suppl):1S-47S.

Carney EW, Kimmel CA. Interpretation of skeletal variations for human risk assessment: delayed ossification and wavy ribs. *Birth Defects Res. (Part B)* 2007;80:473-496.

Chandra M, Frith CH. Non-neoplastic renal lesions in Sprague-Dawley and Fischer-344 rats. *Exp Toxic Pathol*. 1994;45:439-447.

Chanut F, Kimbrough C, Hailey R, Berridge B, Hughes-Earle A, Davies R, et al. Spontaneous Cardiomyopathy in Young Sprague-Dawley Rats: Evaluation of Biological and Environmental Variability. *Toxicol Pathol*. 2013;41(8):1126-1136.

Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:913-921.

Dickson DW, Li W-L. Neuronal inclusions. In: Aminoff MJ and Daroff RB, editors. Encyclopedia of the neurological sciences. Second Edition. Elsevier 2014. Vol. 3: 441-455.

[EMA] European Medicines Agency. Guideline on the Non-Clinical Investigation of the Dependence Potential of Medicinal Products. 2006.

[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for industry: statistical aspects of the design, analysis, and interpretation of chronic rodent carcinogenicity studies of pharmaceuticals. 2001.

[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult health volunteers. 2005.

[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for industry: assessment of abuse potential of drugs. Draft guidance. 2010.

[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for industry: assessment of abuse potential of drugs. 2017.

Froger-Collèaux C, Rompion S, Guillaume P, Porsolt RD, Castagne V, Moser P. Continuous evaluation of drug withdrawal in the rat using telemetry: effects of morphine and chlordiazepoxide. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2011;64:81-88.

Giknis MLA, Clifford CB. Compilation of spontaneous neoplastic lesions and survival in Crl:CD® (SD) rats from control groups. 2004;1-28. Charles River Laboratories, Wilmington, MA.

Gottås A, Øiestad EL, Boix F, Vindenes V, Ripel Å, Thaulow CH, et al. Levels of heroin and its metabolites in blood and brain extracellular fluid after i.v. heroin administration to freely moving rats. *Br J Pharmacol*. 2013;170:546-556.

Gordon LR. Spontaneous lipomatous tumors in the kidney of the Crl:CD(SD)BR rat. *Tox Pathol.* 1986;14(2):175-182.

Hard GC, Khan KN. Invited review: a contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment. *Toxicol Pathol*. 2004; 32(2):171-180.

Horton DB, Potter DM, Mead AN. A translational pharmacology approach to understanding the predictive value of abuse potential assessments. *Behav Pharmacol.* 2013; 24:410–436.

Howell LL, Fantegrossi WE. Intravenous drug self-administration in non-human primates. In: Buccafusco JJ, editor. Methods of Behavior Analysis in Neuroscience. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis. 2009. p 179-198.

Itakura C, Iida M, Goto M. Renal secondary hyperparathyroidism in aged Sprague-Dawley rats. *Vet Pathol.* 1977;14:463-469.

Jokinen MP, Lieuallen WG, Boyle MC, Johnson CL, Malarkey DE, Abraham Nyska. Morphologic aspects of rodent cardiotoxicity in a retrospective evaluation of National Toxicology Program studies. *Toxicol Pathol*. 2011;39:850-860.

LIBRIUM® (chlordiazepoxide HCl) Capsules [package insert]. Costa Mesa, CA: Valeant Pharmaceuticals International;2005.

MIDAZOLAM® Injection, USP [package insert]. Lake Zurich, IL: Fresenius Kabi;2017.

O'Connor EC, Chapman K, Butler P, Mead AN (2011). The predictive validity of the rat self-administration model for abuse liability. Neurosci Biobehav Rev 35: 912-38.

Seely JC, Hard GC. Chronic progressive nephropathy (CPN) in the rat: review of pathology and relationship to renal tumorigenesis. *Tox Pathol.* 2008;21:199-205.

Smith SL, Johnson E, Slade J, Holland S, Hallam M, Heal DJ. Comparison of the reinforcing effects of nicotine with three Schedule II listed drugs using rat intravenous self-administration. Proceedings of Society for Neurosciences Meeting, San Diego, Nov 12-16, 2016. Abstract 549.10. Available at: http://www.abstractsonline.com/pp8/index.html#!/4071/presentation/7894. Accessed 04 September 2018.

Smith SL, Holland S, Gray RA, Heal DJ. An investigation of the reinforcing effects of diazepam and midazolam in rats trained to self-administer heroin. Proceedings of College on Problems of Drug Dependence Meeting, Montreal, June 17-22, 2017. Abstract 245, p 193-194. Available at: https://cpdd.org/wp-content/uploads/2017/11/2017-Annual-Meeting-Abstracts.pdf. Accessed 04 September 2018.

Sutou S, Tokuyama F. Induction of endoreduplication in cultured mammalian cells by some chemical mutagens. *Cancer Res.* 1974;34:2615-2623.

VALIUM® Brand of Diazepam Tablets [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech USA, Inc.; 2016.

# レイボー錠 50mg
# レイボー錠 100mg

# 2.6.7　毒性試験概要表

日本イーライリリー株式会社

# 目次

2.6.7. Toxicology Tabulated Summary ..... 1
2.6.7.1. Toxicology: Overview ..... 1
2.6.7.2. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies ..... 7
2.6.7.3. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data For Lasmiditan ..... 8
2.6.7.4. Toxicology: Lasmiditan Drug Substance (Used in Pivotal Studies) ..... 11
2.6.7.5. Single-Dose Toxicity: Nonpivotal Studies ..... 13
2.6.7.6. Repeat-Dose Toxicity: Nonpivotal Studies ..... 14
2.6.7.7. Repeat-Dose Toxicity ..... 16
2.6.7.7A. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study in RasH2 Mice ..... 16
2.6.7.7B. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study in CD-1 Mice ..... 22
2.6.7.7C. Repeat-Dose Toxicity: 2-Week Study in Fischer 344 Rats ..... 26
2.6.7.7D. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study with 2-Week Recovery in Sprague Dawley Rats ..... 28
2.6.7.7E. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study with 4-Week Recovery in Sprague Dawley Rats ..... 31
2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats ..... 40
2.6.7.7G. Repeat-Dose Toxicity: 2-Week Study in Beagle Dogs ..... 54
2.6.7.7H. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study with 2-Week Recovery in Beagle Dogs ..... 57
2.6.7.7I. Repeat-Dose Toxicity: 13-week Study with 4-Week Recovery in Beagle Dogs ..... 63
2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs ..... 74
2.6.7.8. Genotoxicity: In Vitro ..... 94
2.6.7.8A. Genotoxicity: In Vitro, Bacterial Mutation ..... 94
2.6.7.8B. Genotoxicity: In Vitro, Chromosome Aberration ..... 96
2.6.7.9. Genotoxicity: In Vivo ..... 97
2.6.7.9A. Genotoxicity: In Vivo, Micronucleus – Intravenous ..... 97
2.6.7.9B. Genotoxicity: In Vivo, Micronucleus – Oral ..... 98
2.6.7.10. Carcinogenicity ..... 101
2.6.7.10A. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice ..... 101
2.6.7.10B. Carcinogenicity: 2-Year Study in Sprague Dawley Rats ..... 106
2.6.7.11. Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies ..... 113
2.6.7.12. Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development ..... 114
2.6.7.13. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development ..... 120
2.6.7.13A. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat – Intravenous Infusion ..... 120
2.6.7.13B. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat – Oral ..... 124
2.6.7.13C. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Intravenous Infusion ..... 128
2.6.7.13D. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Oral ..... 131
2.6.7.13E. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Oral ..... 134
2.6.7.14. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre- and Postnatal Development ..... 143
2.6.7.15. Studies in Juvenile Animals ..... 149
2.6.7.16. Local Tolerance ..... 150
2.6.7.17. Other Toxicity Studies ..... 151

## 2.6.7. Toxicology Tabulated Summary

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

### 2.6.7.1. Toxicology: Overview

| Type of Study | Species, Strain | Route | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | GLP | Testing Facility | Document ID (Section #) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Single-Dose Toxicity** | | | | | | | |
| | Rat, Fischer 344 | IV infusion | 1 day | 0, 10, 30, 100 | Yes | Eli Lilly and Company Greenfield, Indiana, USA | R03602 (4.2.3.1.1) |
| | Dog, beagle | IV infusion | 1 day | 5, 20, 30 | No | Lilly Development Centre Mont-Saint-Guibert, Belgium | B01-240 (4.2.3.1.2) |
| | Dog, beagle | Oral capsule | 1 day | 10, 30, 60, 90, 120 | No | [redacted], USA | 7874-101 (4.2.3.1.3) |
| **Repeat-Dose Toxicity** | | | | | | | |
| | Mouse, CD-1 | Oral gavage | 5 or 14 days | 0, 10, 30, 50, 100, 200, 300 | Yes | [redacted], USA | 7874-112 (4.2.3.2.1) |
| | Mouse, RasH2 (Wild Type) | Oral gavage | 4 weeks | Single doses: 0, 200, 450, 900<br>4 weeks: 0, 100, 200, 300/250 | Yes | [redacted], USA | 8302173 (4.2.3.2.2) |
| | Mouse, CD-1 | Oral gavage | 30 days | 100, 200 | No | [redacted], USA | 8225235 (4.2.3.2.3) |
| | Mouse, CD-1 | Oral gavage | 13 weeks | 0, 30, 100, 200 | Yes | [redacted], USA | 7874-126 (4.2.3.2.4) |

(continued)

## 2.6.7.1. Toxicology: Overview (continued)

| Type of Study | Species, Strain | Route | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | GLP | Testing Facility | Document ID (Section #) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Repeat-Dose Toxicity (continued)** | | | | | | | |
| | Rat, Sprague-Dawley | IV infusion | 4 days | 0, 10, 25, 55 | No | Lilly Development Centre Mont-Saint-Guibert, Belgium | B01-266 (4.2.3.2.5) |
| | Rat, Fischer 344 | Oral gavage | 4 days | 0, 50, 150, 300 | No | Lilly Development Centre Mont-Saint-Guibert, Belgium | B01-135 (4.2.3.2.6) |
| | Rat, Sprague-Dawley | Oral gavage | 5 days | 0, 10, 30, 60, 100, 250, 300 | No | [redacted], USA | 7874-100 (4.2.3.2.7) |
| | Rat, Fischer 344 | IV infusion | 2 weeks | 0, 4, 12, 40 | Yes | [redacted], Canada | 57493 (4.2.3.2.8) |
| | Rat, Fischer 344 | Oral gavage | 14 days | 0, 30, 100, 250 | No | Lilly Development Centre Mont-Saint-Guibert, Belgium | B01-217 (4.2.3.2.9) |
| | Rat, Sprague Dawley | Oral gavage | 4 weeks + 2 week recovery | 0, 10, 30, 50, 100 | Yes | [redacted], USA | 7874-108 (4.2.3.2.10) |
| | Rat, Sprague Dawley | Oral gavage | 13 weeks + 4 week recovery | 0, 10, 30, 50, 100, 200 | Yes | [redacted], USA | 7874-116 (4.2.3.2.11) |
| | Rat, Sprague Dawley | Oral gavage | 26 weeks + 8 week recovery | 0, 10, 30, 50, 100, 200 | Yes | [redacted], USA | 8202968 (4.2.3.2.12) |
| | Dog, beagle | IV infusion | 2 weeks | 0, 2, 6, 15 | Yes | [redacted], Canada | 57494 (4.2.3.2.13) |
| | Dog, beagle | Oral gavage | 15 days | 0, 10, 20, 60, 90 | No | Lilly Development Centre Mont-Saint-Guibert, Belgium | B01-218 (4.2.3.2.14) |
| | Dog, beagle | Oral capsule | 4 weeks + 2 week recovery | 0, 5, 10, 20, 60 | Yes | [redacted], Wisconsin | 7874-109 (4.2.3.2.15) |
| | Dog, beagle | Oral capsule | 13 weeks + 4 week recovery | 0, 5, 10, 20, 50 | Yes | [redacted], Wisconsin | 7874-125 (4.2.3.2.16) |
| | Dog, beagle | Oral capsule | 39 weeks + 8 week recovery | 0, 5, 10, 20, 30, 50/40 | Yes | [redacted], USA | 8204494 (4.2.3.2.17) |

(continued)

## 2.6.7.1. Toxicology: Overview (continued)

| Type of Study | Species, Strain | Route | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | GLP | Testing Facility | Document ID (Section #) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Genotoxicity, In Vitro** | | | | | | | |
| Bacterial mutation | S. typhimurium E. coli | Cell culture | 48 hours | Nonactivated and activated: 312.5-5000 µg/plate | Yes | Eli Lilly and Company Greenfield, Indiana, USA | 020508AMT5141, 020515AMS5141 (4.2.3.3.1.1) |
| Chromosome aberration | CHO cells | Cell culture | 4-19 hours | Nonactivated: 10–390 µg/mL Activated: 425-490 µg/mL | Yes | Eli Lilly and Company Greenfield, Indiana, USA | 020508CAB5141, 020515CAB5141, 020515CAB5141A (4.2.3.3.1.2) |
| **Genotoxicity, In Vivo** | | | | | | | |
| In vivo micronucleus | Mouse, CD-1 | IV | 2 days | 0, 8.75, 17.50, 35.0 | Yes | Eli Lilly and Company Greenfield, Indiana, USA | 020522MNT5141 (4.2.3.3.2.1) |
| In vivo micronucleus | Mouse, CD-1 | Oral gavage | 2 days | 0, 62.5, 125, 250 | Yes | [redacted], USA | 8357079 (4.2.3.3.2.2) |
| **Carcinogenicity** | | | | | | | |
| | Mouse, RasH2 | Oral gavage | 26 weeks | M: 0, 20, 50, 150 F: 0, 25, 80, 250 | Yes | [redacted], USA | 8302174 (4.2.3.4.2.1) |
| | Rat, Sprague Dawley | Oral gavage | 2 years | 0, 10, 25, 75 | Yes | [redacted], USA | 8302172 (4.2.3.4.1.1) |

(continued)

## 2.6.7.1. Toxicology: Overview (continued)

| Type of Study | Species, Strain | Route | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | GLP | Testing Facility | Document ID (Section #) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Reproductive and Developmental Toxicity** | | | | | | | |
| Fertility/early embryonic development | Rat, Sprague Dawley | Oral gavage | 28 days prior to mating, through mating, and up to day prior to termination (M)<br><br>14 days prior to mating, through mating, and up to including GD 7 (F) | M: 0, 100, 175, 250/200<br><br>F: 0, 100, 150, 200 | Yes | [redacted], USA | 8200081 (4.2.3.5.1.1) |
| Embryo-fetal pilot | Rat, Sprague Dawley | IV infusion (20-minute) | GD 6 - 9 | 75, 100 | No | [redacted], Canada | 98354 (4.2.3.5.2.1) |
| Embryo-fetal pilot | Rat, Sprague Dawley | IV infusion | GD 6 –17 | 0, 10, 25, 55, 75 | No | [redacted], Canada | 98336 (4.2.3.5.2.2) |
| Embryo-fetal | Rat, Sprague Dawley | IV infusion | GD 6 –17 | 0, 5, 15, 75 | Yes | [redacted], Canada | 98333 (4.2.3.5.2.3) |
| Embryo-fetal pilot | Rat, Sprague Dawley | Oral gavage | GD 6 –17 | 0, 5, 20, 50, 100 | Yes | [redacted], USA | 7874-133 (4.2.3.5.2.4) |
| Embryo-fetal | Rat, Sprague Dawley | Oral gavage | GD 6 –17 | 0, 100, 175, 250 | Yes | [redacted], USA | 8213912 (4.2.3.5.2.5) |
| Embryo-fetal pilot | Rabbit, NZW | IV infusion | GD 7 –19 | 0, 5, 10, 20, 40 | No | [redacted], Canada | 98330 (4.2.3.5.2.6) |
| Embryo-fetal | Rabbit, NZW | IV infusion | GD 7 –19 | 0, 5, 10, 20 | Yes | [redacted], Canada | 98331 (4.2.3.5.2.7) |
| Embryo-fetal pilot | Rabbit, NZW | Oral gavage | GD 7 –20 | 0, 50, 75, 100, 125 | Yes | [redacted], USA | 7874-134 (4.2.3.5.2.8) |
| Embryo-fetal | Rabbit, NZW | Oral gavage | GD 7 –20 | 0, 50, 75, 115 | Yes | [redacted], USA | 8220235 (4.2.3.5.2.9) |
| Embryo-fetal | Rabbit, NZW | Oral gavage | GD 7 –20 | 0, 50, 75, 115 | Yes | [redacted], USA | 8223068 (4.2.3.5.2.10) |

(continued)

## 2.6.7.1. Toxicology: Overview (continued)

| Type of Study | Species, Strain | Route | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | GLP | Testing Facility | Document ID (Section #) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Reproductive and Developmental Toxicity (continued)** | | | | | | | |
| Pre- and postnatal development | Rat, Sprague Dawley | Oral gavage | GD 6 –LD 20 | 0, 100, 150, 225 | Yes | [redacted], USA | 8220236 (4.2.3.5.3.1) |
| **Local Tolerance** | | | | | | | |
| Hemolytic potential/Blood compatibility | Rat, Dog, and Human plasma and serum | In vitro | 40-50 min | 2.5, 5, 10, 15 mg/mL | Yes | [redacted], USA | 6180-472 (4.2.3.6.1) |
| **Dependence** | | | | | | | |
| Drug Discrimination | Rat, Sprague Dawley | Oral Gavage | Generalization sessions 1x/week; FR 10 schedule; 30 minute sessions | 10, 30, 100 | Yes | [redacted], Italy | VPT4730 (4.2.3.7.4.1) |
| Withdrawal | Rat, Sprague Dawley | Oral Gavage | 21 days + 14 days treatment-free | 10, 25, 75 | Yes | [redacted], Italy | VPT5005 (4.2.3.7.4.2) |
| Self-Administration | Rat, Sprague Dawley | IV infusion | Daily 2 hour sessions; FR 3 schedule; minimum of 6 sessions | 0.05, 0.2, 0.8 | Yes | [redacted], UK | RS1732 (4.2.3.7.4.3) |

(continued)

## 2.6.7.1. Toxicology: Overview (concluded)

| Type of Study | Species, Strain | Route | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | GLP | Testing Facility | Document ID (Section #) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Other Toxicity Studies** | | | | | | | |
| Ocular irritation | Bovine cornea | In vitro | 4 hours | 0.75 mL of 20% suspension | Yes | [redacted], USA | 02AD22.350055 (4.2.3.7.7.1) |
| Phototoxicity | Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts | In vitro | 1 hour | 0.0417 to 132 µg/mL | Yes | [redacted], England | 8356890 (4.2.3.7.7.2) |
| Renal investigative | Rat, Fischer 344 | Oral gavage | 4 weeks | 0, 60, 100 | No | Lilly Development Centre Mont-Saint-Guibert, Belgium | B01-312 (4.2.3.7.7.3) |

Abbreviations: CHO = Chinese Hamster Ovary; F = female; FR = fixed ratio; GD = gestation day; IV = intravenous injection; IV = intravenous; LD = lactation day; M = male; min = minutes; NZW = New Zealand white.

## 2.6.7.2. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies

| Type of Study | Species | Route | Doses (mg/kg) | GLP | Document ID |
|---|---|---|---|---|---|
| Repeat dose, 4 week | Mouse | Oral | 0, 200, 250, 450, 900 | Yes | 8302173 |
| Repeat dose, 13 week | Mouse | Oral | 0, 30, 100, 200 | Yes | 7874-126 |
| Repeat dose, 2 week | Rat | IV infusion | 0, 4, 12, 40 | Yes | 57493 |
| Repeat dose, 4 week | Rat | Oral | 0, 10, 30, 50, 100 | Yes | 7874-108 |
| Repeat dose, 13 week | Rat | Oral | 0, 10, 30, 50, 100, 200 | Yes | 7874-116 |
| Repeat dose, 26 week | Rat | Oral | 0, 10, 30, 50, 100, 200 | Yes | 8202968 |
| Repeat dose, 2 week | Dog | IV infusion | 0, 2, 6, 15 | Yes | 57494 |
| Repeat dose, 4 week | Dog | Oral | 0, 5, 10, 20, 60 | Yes | 7874-109 |
| Repeat dose, 13 week | Dog | Oral | 0, 5, 10, 20, 50 | Yes | 7874-125 |
| Repeat dose, 39 week | Dog | Oral | 0, 5, 10, 20, 30, 50/40 | Yes | 8204494 |
| Genotoxicity, in vivo micronucleus | Mouse | Oral | 0, 62.5, 125, 250 | Yes | 8357079 |
| Carcinogenicity, 26 week | Mouse | Oral | M: 0, 20, 50, 150<br>F: 0, 25, 80, 250 | Yes | 8302174 |
| Carcinogenicity, 104 week | Rat | Oral | 0, 10, 25, 75 | Yes | 8302172 |
| Fertility/early embryonic development | Rat | Oral | M: 0, 100, 175, 250/200<br>F: 0, 100, 150, 200 | Yes | 8200081 |
| Embryo-fetal | Rat | IV infusion | 0, 5, 15, 75 | Yes | 98333 |
| Embryo-fetal | Rat | Oral | 0, 100, 175, 250 | Yes | 8213912 |
| Embryo-fetal | Rabbit | IV infusion | 5, 10, 20 | Yes | 98330 |
| Embryo-fetal | Rabbit | Oral | 0, 50, 75, 115 | Yes | 8223068 |

Abbreviation: IV = intravenous.

## 2.6.7.3. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data For Lasmiditan

| | Steady State $C_{max}$ (ng/mL)and AUC (ng•hr/mL) | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Daily | Mice | | | | Rats | | | | Dogs | | | | Rabbits | |
| Dose | $C_{max}$ | | AUC | | $C_{max}$ | | AUC | | $C_{max}$ | | AUC | | $C_{max}$ | AUC |
| (mg/kg) | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | F | F |
| 2 | | | | | | | | | 442[a] | 333[a] | 1009[a] | 957[a] | | |
| 4 | | | | | 297[b] | 299[b] | 945[b] | 1093[b] | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | 294[c] | 259[c] | 1469[c] | 1618[c] | | |
| 5 | | | | | | | | | 387[d] | 386[d] | 2105[d] | 1757[d] | | |
| 5 | | | | | | | | | 303[e] | 318[e] | 2168[e] | 1606[e] | | |
| 5 | | | | | | 624[f] | | 1929[f] | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | | | 1286[g] | 1100[g] |
| 6 | | | | | | | | | 1110[a] | 1060[a] | 3186[a] | 3519[a] | | |
| 10 | | | | | 467[h] | 539[h] | 2974[h] | 2516[h] | | | | | | |
| 10 | | | | | 425[i] | 442[i] | 3735[i] | 3800[i] | | | | | | |
| 10 | | | | | 511[j] | 658[j] | 3607[j] | 3608[j] | | | | | | |
| 10 | | | | | 575[k] | 541[k] | 3860[k] | 4100[k] | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | 877[c] | 847[c] | 4156[c] | 4639[c] | | |
| 10 | | | | | | | | | 834[d] | 677[d] | 5777[d] | 4255[d] | | |
| 10 | | | | | | | | | 611[e] | 605[e] | 4351[e] | 3802[e] | | |
| 10 | | | | | | | | | | | | | 3647[g] | 2749[g] |
| 12 | | | | | 1147[b] | 1149[b] | 3115[b] | 3734[b] | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | 3257[a] | 2337[a] | 11634[a] | 7415[a] | | |
| 15 | | | | | | 3541[f] | | 6431[f] | | | | | | |
| 20 | | | | | | | | | 1543[c] | 1353[c] | 9045[c] | 8746[c] | | |
| 20 | | | | | | | | | 1522[d] | 1850[d] | 12135[d] | 10696[d] | | |
| 20 | | | | | | | | | 1228[e] | 1420[e] | 8257[e] | 8576[e] | | |
| 20 | | | | | | | | | | | | | 7223[g] | 6057[g] |
| 20/25 | 1310[l] | 1830[l] | 7100[l] | 7940[l] | | | | | | | | | | |
| 25 | | | | | 1120[k] | 1180[k] | 9540[k] | 11500[k] | | | | | | |

(continued)

## 2.6.7.3. Toxicokinetics: Overview `of Toxicokinetics Data For Lasmiditan (continued)

| Daily Dose | Steady State $C_{max}$ (ng/mL)and AUC (ng•hr/mL) | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mice | | | | Rats | | | | Dogs | | | | Rabbits | |
| | $C_{max}$ | | AUC | | $C_{max}$ | | AUC | | $C_{max}$ | | AUC | | $C_{max}$ | AUC |
| (mg/kg) | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | F | F |
| 30 | 2440[m] | 1813[m] | 9041[m] | 9611[m] | | | | | | | | | | |
| 30 | | | | | 1032[h] | 920[h] | 9674[h] | 8836[h] | | | | | | |
| 30 | | | | | 1180[i] | 1231[i] | 11450[i] | 10703[i] | | | | | | |
| 30 | | | | | 1083[j] | 1560[j] | 11251[j] | 12619[j] | | | | | | |
| 30 | | | | | | | | | 2255[e] | 2382[e] | 16361[e] | 14374[e] | | |
| 40 | | | | | 4351[b] | 3417[b] | 12291[b] | 15781[b] | | | | | | |
| 40 | | | | | | | | | 3350[e] | 2201[e] | 21624[e] | 17257[e] | | |
| 50 | | | | | 1220[h] | 1413[h] | 14845[h] | 13775[h] | | | | | | |
| 50 | | | | | 1617[i] | 1480[i] | 18233[i] | 19080[i] | | | | | | |
| 50 | | | | | 1747[j] | 1490[j] | 17891[j] | 18917[j] | | | | | | |
| 50 | | | | | | | | | 3906[d] | 4248[d] | 24577[d] | 29594[d] | | |
| 50 | | | | | | | | | | | | | 584[o] | 2545[o] |
| 50/80 | 3480[l] | 3760[l] | 17200[l] | 25600[l] | | | | | | | | | | |
| 60 | | | | | | | | | 3602[c] | 5022[c] | 23357[c] | 36465[c] | | |
| 62.5 | 4170[n] | 4390[n] | 46300[n] | 28800[n] | | | | | | | | | | |
| 75 | | | | | | 7994[f] | | 31839[f] | | | | | | |
| 75 | | | | | 2430[k] | 2570[k] | 29800[k] | 32400[k] | | | | | | |
| 75 | | | | | | | | | | | | | 964[o] | 2614[o] |
| 100 | 4673[m] | 4153[m] | 33043[m] | 28485[m] | | | | | | | | | | |
| 100 | | | | | 1897[h] | 2137[h] | 27646[h] | 25035[h] | | | | | | |
| 100 | | | | | 2250[i] | 2253[i] | 29793[i] | 32523[i] | | | | | | |
| 100 | | | | | 2250[j] | 2603[j] | 31989[j] | 39188[j] | | | | | | |
| 100 | | | | | 2273[p] | 2230[p] | 27525[p] | 29491[p] | | | | | | |
| 100 | | | | | | 1983[q] | | 28968[q] | | | | | | |
| 115 | | | | | | | | | | | | | 1158[o] | 4286[o] |
| 125 | 8210[n] | 6180[n] | 51800[n] | 47600[n] | | | | | | | | | | |
| 150/175 | | | | | 3033[p] | 2697[p] | 42699[p] | 34065[p] | | | | | | |

(continued)

## 2.6.7.3. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data For Lasmiditan (concluded)

| Daily Dose | Steady State $C_{max}$ (ng/mL)and AUC (ng•hr/mL) | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mice | | | | Rats | | | | Dogs | | | | Rabbits | |
| | $C_{max}$ | | AUC | | $C_{max}$ | | AUC | | $C_{max}$ | | AUC | | $C_{max}$ | AUC |
| (mg/kg) | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | F | F |
| 150/250 | 6470[l] | 7540[l] | 32400[l] | 62200[l] | | | | | | | | | | |
| 175 | | | | | | 3827[q] | | 64823[q] | | | | | | |
| 200 | 7130[m] | 4733[m] | 64144[m] | 46905[m] | | | | | | | | | | |
| 200 | 5250[r] | 5420[r] | 48500[r] | 43000[r] | | | | | | | | | | |
| 200 | | | | | 3570[i] | 3947[i] | 55335[i] | 60146[i] | | | | | | |
| 200 | | | | | 2823[j] | 3227[j] | 50665[j] | 57848[j] | | | | | | |
| 200 | | | | | 3357[p] | 4303[p] | 54590[p] | 70017[p] | | | | | | |
| 250 | 5950[r] | 5940[r] | 63200[r] | 65200[r] | | | | | | | | | | |
| 250 | 9820[n] | 7170[n] | 101000[n] | 105000[n] | | | | | | | | | | |
| 250 | | | | | | 6133[q] | | 97930[q] | | | | | | |

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24hr\ or\ 0\text{-}24.33hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 or 24.33 hours postdose; $C_{max}$ = maximal observed plasma concentration; F = female; GD = gestation day; M = male.

[a] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at Day 14 (57494).
[b] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at Day 14 (57493).
[c] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at Week 4 (7874-109).
[d] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at Week 13 (7874-125).
[e] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at Week 39 (8204494).
[f] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at Day 12 (98333).
[g] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at GD 11 (98330).
[h] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at Week 4 (7874-108).
[i] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at Week 13 (7874-116).
[j] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at Week 26 (8202968).
[k] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at Week 26 (8302172).
[l] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at Week 26 (8302174).
[m] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at Week 13 (7874-126).
[n] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at Day 2 (8357079).
[o] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at GD 20 (8223068).
[p] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at Day 14 for females and Day 28 for males (8200081).
[q] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24hr}$ at GD 17 (8213912).
[r] $C_{max}$ and $AUC_{0\text{-}24.33hr}$ at Week 4 (8302173).

## 2.6.7.4. Toxicology: Lasmiditan Drug Substance (Used in Pivotal Studies)

| Lot Number | Salt Form | Purity (%) | Total Impurities (%) | Document ID | Type of Study |
|---|---|---|---|---|---|
| **New Drug Substance Specification:** | | | [redacted] | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 57493 | 2-week, rat, IV |
| | | [redacted] | | 7874-108 | 4-week, rat, oral |
| | | [redacted] | | 57494 | 2-week, dog, IV |
| | | [redacted] | | 7874-109 | 4-week, dog, oral |
| | | [redacted] | | 020508AMT5141, 020515AMS5141 | Ames test, in vitro |
| | | [redacted] | | 020508CAB5141 020515CAB5141 020515CAB5141A | Chromosome aberration, in vitro |
| | | [redacted] | | 98333 | Embryo-fetal development, rat, IV |
| | | [redacted] | | 98331 | Embryo-fetal development, rabbit, IV |
| | | [redacted] | | 02AD22.350055 | Ocular irritation |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 8302173 | 4-week, mouse, oral carcinogenicity dose range |
| | | [redacted] | | 7874-126 | 13-week, mouse, oral carcinogenicity dose range |
| | | [redacted] | | 7874-116 | 13-week, rat, oral |
| | | [redacted] | | 8202968 | 26-week, rat, oral |
| | | [redacted] | | 7874-125 | 13-week, dog, oral |
| | | [redacted] | | 8204494 | 39-week, dog, oral |
| | | [redacted] | | 8200081 | Fertility and early embryonic development, rat, oral |
| | | [redacted] | | 8213912 | Embryo-fetal development, rat, oral |
| | | [redacted] | | 8220235 | Embryo-fetal development, rabbit, oral |
| | | [redacted] | | 8223068 | Embryo-fetal development, rabbit, oral |
| | | [redacted] | | 8220236 | Pre- Postnatal development, rat, oral |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 8357079 | Micronucleus test, mouse, oral, phototoxicity |

(continued)

## 2.6.7.4. Toxicology: Lasmiditan Drug Substance (Used in Pivotal Studies) (concluded)

| Lot Number | Salt Form | Purity (%) | Total Impurities (%) | Document ID | Type of Study |
|---|---|---|---|---|---|
| **Specification:** | | | | | |
| | | | | 8302174 | Carcinogenicity study, mouse (transgenic), oral |
| | | | | 8302172 | Carcinogenicity study, rat, oral |
| | | | | VPT4730 | Drug discrimination, rat, oral |
| | | | | VPT5005 | Withdrawal, rat, oral |
| | | | | RS1732 | Self-administration, rat, IV |

Abbreviations: IV = intravenous;

Note: When a given lot was used in several studies, the % total impurities was derived from the Certificate of Analysis associated with that study. Different % total impurities for a given lot signify a re-analysis of purity more proximal to the timing of the study in which it was used.

## 2.6.7.5. Single-Dose Toxicity: Nonpivotal Studies

| Species Strain | Route | Test article Doses[a] (mg/kg) | #Sex /Group | Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg) | Approximate Lethal Dose (mg/kg) | Noteworthy Findings | Document ID |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rat, Fisher 344 | IV infusion (66 mL/hour) | 0, 10, 30, 100 | 5M/5F | 30 | 100 | 30 mg/kg: ↓BWG (F)<br>100 mg/kg: Two males died immediately following dosing. Remaining animals in this treatment group were not dosed and were removed from the study. | R03602 |
| Dog, beagle | IV infusion (20-minute) | 5, 20, 30 | 1M/1F | 30 | >30 | 20 mg/kg: tremor, hypersalivation<br>≥20 mg/kg: repetitive head shaking, recumbency, abnormal gait, hypoactivity, emesis<br>30 mg/kg: myoclonic movements of legs, ↑reactivity to restraint, head down, licking, liquid feces | B01-240 |
| Dog, beagle | Oral capsule | 10, 30, 60, 90, 120[b] | 2M/2F | 90 | 120 | ≥60 mg/kg: vomiting, fecal abnormalities, excessive salivation, ataxia and tremors<br>≥90 mg/kg: hypoactivity<br>120 mg/kg: clonic convulsions (1M and 1F euthanized) | 7874-101 |

Abbreviations: # = number; ↓ = decreased; ↑ = increased; BWG = body weight gain; F = female; IV = intravenous; M = male.

[a] Single doses unless specified otherwise.

[b] Dose escalation study. Doses were given at 1-day intervals, except for escalation from 30 mg/kg to 60 mg/kg which was a 3-day interval.

## 2.6.7.6. Repeat-Dose Toxicity: Nonpivotal Studies

| Species Strain | Route | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | #Sex /Group | Noteworthy Findings | Document ID |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mouse, CD-1 | Oral gavage | 5 days | 0, 10, 30, 50, 100, 200 | 5M | 200 mg/kg: ↑BWG | 7874-112 |
| | | 14 days | 0, 30, 100, 200, 300 | 10M/10F[a] | ≥30 mg/kg: ↑BWG (M)<br>300 mg/kg: early sacrifice on day 1, convulsions, tremors, ataxia, hypoactivity, recumbency, few/no feces, squinted eyes, rough hair coat, irregular respiration, and hunched posture<br>NOAEL=200 mg/kg | |
| Mouse, CD-1 | Oral gavage | 30 days | 100, 200 | 60M/60F | None | 8225235 |
| Rat, Sprague Dawley | IV infusion (20-minute) | 4 days | 0, 10, 25, 55 | 3F | 10 mg/kg: ↑head shaking<br>≥25 mg/kg: intermittent tremors, whole body shaking (25 mg/kg only), rough hair coat, ↓activity; moderate ↓BWG; stress-related minimal ↓thymic weight<br>55 mg/kg: mortality (1F), sternal recumbency, labored respiration, hair coat soiling; slight-moderate ↑ reticulocyte count and MCV; stress-related minimal-slight thymic involution | B01-266 |
| Rat, Fischer 344 | Oral gavage | 4 days | 0, 50, 150, 300 | 3M | ≥150 mg/kg: stress-related minimal changes in thymus and spleen<br>300 mg/kg: mortality (1), convulsions, ↓FC, minimal epithelial vacuolation in the seminal vesicles<br>NOAEL=150 mg/kg | B01-135 |
| Rat, Sprague Dawley | Oral gavage | 5 days | 0, 10, 30, 60, 100, 250, 300 | 3M | ≥250 mg/kg: ↓BWG, ↓FC, clear oral discharge, discolored fur | 7874-100 |

(continued)

## 2.6.7.6. Repeat-Dose Toxicity: Nonpivotal Studies (concluded)

| Species Strain | Route | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | #Sex /Group | Noteworthy Findings | Document ID |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Rat, Fischer 344 | Oral gavage | 14 days | 0, 30, 100, 250 | 5M/5F (Tox) + 7M/7F (TK) | ≥100 mg/kg: mortality (1F), ↑ALP, ↑IP, ↑K, ↓BUN, ↑kidney weight, ↑liver weight, medullary tubular degeneration (M)<br>250 mg/kg: mortality (2F), convulsions, urogenital soiling, ↓activity, ↑water consumption, ↓BW, ↓BWG, ↓FC, ↑ALT, ↑AST, ↑Ca, ↓GLU, ↓TRIG, ↑adrenal weight, ↓spleen weight, ↓thymus weight, medullary tubular degeneration, hepatocellular hypertrophy, foamy alveolar macrophages in the lung, epithelial vacuolation in the seminal vesicle, splenic vacuolation and lymphoid depletion, adrenal cortical hypertrophy, ↓hematopoietic tissue in the bone marrow, thymic involution<br>NOAEL = 30 mg/kg | B01-217 |
| Dog, beagle | Oral gavage | 15 days | 0, 10, 20, 60[c], 90[d] | 1M/1F[b] | 60 mg/kg: emesis, ↑QTc, ↑liver weight, hepatocellular hypertrophy<br>90 mg/kg: tremors, abnormal gait, loss of balance, recumbency, rigid stance, hypersalivation<br>NOEL/NOAEL = 10 mg/kg (M), 20 mg/kg (F) | B01-218 |

Abbreviations: # = number; ↓ = decrease; ↑ = increase; ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine transaminase; AST = aspartate aminotransferase; BUN = blood urea nitrogen; BW = body weight; BWG = body weight gain; Ca = calcium; F = female; FC = food consumption; GLU = glucose; IV = intravenous; IP = inorganic phosphorus; K = potassium; LYMPH = lymphocyte count; M = male; MCV = mean corpuscular volume; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; NEUT = neutrophil count; TK = toxicokinetics; TRIG = triglycerides; WBC = white blood cell count.

[a] In addition to the 10 toxicity animals/sex/group, 6 toxicokinetic animals/sex/group were assigned to the vehicle control group, and 36 toxicokinetic animals/sex/group were assigned to the test-article treated groups.

[b] One male and 1 female dog were administered vehicle control article. Test article doses (10 to 90 mg/kg) were administered to 1 male or 1 female.

[c] Dose increased from 50 mg/kg on the 2nd day of dosing (Day 1).

[d] Dose increased from 80 mg/kg on the 2nd day of dosing (Day 1).

## 2.6.7.7. Repeat-Dose Toxicity

## 2.6.7.7A. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study in RasH2 Mice

Report title: 4-Week Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study With COL-144 in 001178-W (Wild Type) RasH2 Mice

Species/strain: Mouse/001178-W, CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic

Duration of dosing:
Phase 1: Single Dose
Phase 2: 4 weeks

Document ID: 8302173

Initial age: 9 to 12 weeks

Duration of reversibility: NA

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted] (Phase 1)
[redacted] 20[redacted] (Phase 2)

Route: Oral Gavage

Test Article: Lasmiditan hemisuccinate

NOAEL: 250 mg/kg

Vehicle: 0.25% (w/v) methylcellulose (400 cps) in reverse osmosis water, pH 4.0 ± 0.05

Special features: Phase 1: single-doses were administered at dose levels of 200, 450, and 900 mg/kg to determine the maximum tolerated dose. The acute lethal dose was established to be 450 mg/kg. After a drug washout period of 12 days, surviving animals together with sufficient extra animals from the animals originally received for the study, were re-assigned to Phase 2. During Phase 2, animals were dosed for 4 weeks at dose levels of 100, 200, and 300/250 mg/kg.

Composite Toxicokinetics

Sample: Plasma | Analyte: Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R)M18, (S,S)M18 | Number of animals: 3 animals/sex/group/time point

Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / 8224279

Phase 1 Toxicokinetics (Day 1)

| Dose (mg/kg): | 200[a] | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 9500 | 9880 | 1220 | 1790 | 1950 | 1290 | 1080 | 1460 | 200 | 240 | 429 | 314 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 74400 | 57400 | 8840 | 12200 | 20800 | 12500 | 9020 | 13000 | 2140 | 2580 | 5890 | 4330 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 74400 | 57400 | 8840 | 12200 | 20800 | 12500 | 9020 | 13000 | 2140 | 2580 | 5890 | 4330 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NC | 74200[b] | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 3090 | NC | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 1.00 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 4.00 | 2.00 | 4.00 | 2.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NC | 12.0 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 9.39 | NC | NC |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.128 | 0.181 | 0.206 | 0.131 | 0.114 | 0.148 | 0.0210 | 0.0243 | 0.0451 | 0.0318 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.119 | 0.212 | 0.280 | 0.218 | 0.121 | 0.227 | 0.0288 | 0.0449 | 0.0792 | 0.0754 |

(continued)

## 2.6.7.7A. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study in RasH2 Mice (continued)

| Dose (mg/kg): | 450[a] | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 19600 | 13600 | 3080 | 3090 | 2930 | 1340 | 2260 | 2030 | 367 | 421 | 684 | 483 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 208000 | 151000 | 24500 | 27100 | 43600 | 23800 | 24100 | 30300 | 5740 | 6740 | 12300 | 8460 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 208000 | 151000 | 24500 | 27100 | 43600 | 23800 | 24100 | 30300 | 5740 | 6740 | 12300 | 8460 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 0.500 | 1.00 | 0.500 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 0.500 | 8.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.157 | 0.226 | 0.149 | 0.0982 | 0.115 | 0.149 | 0.0187 | 0.0309 | 0.0348 | 0.0354 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.117 | 0.179 | 0.210 | 0.157 | 0.116 | 0.200 | 0.0276 | 0.0446 | 0.0590 | 0.0560 |

| Dose (mg/kg): | 900[a] | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 26400 | 22000 | 4860 | 6080 | 3720 | 1890 | 2850 | 3590 | 502 | 863 | 881 | 765 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 87400 | 130000 | 16500 | 22800 | 12800 | 13200 | 9830 | 23100 | 1310 | 4790 | 2530 | 4620 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | NC | NC | NC | 29100[c] | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NC | NC | NC | 29300[b] | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 2.00 | 0.500 | 0.500 | 2.00 | 4.00 | 0.500 | 2.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NC | NC | NC | 3.64 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.184 | 0.276 | 0.141 | 0.0861 | 0.108 | 0.163 | 0.0190 | 0.0392 | 0.0333 | 0.0348 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |

(continued)

## 2.6.7.7A. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study in RasH2 Mice (continued)

| Phase 2 Toxicokinetics (Week 4) | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dose (mg/kg): | 200[a] | | | | | | | | | | | |
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5250 | 5420 | 752 | 1230 | 2040 | 1660 | 748 | 1180 | 95.2 | 126 | 411 | 365 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 48500 | 43000 | 6020 | 7140 | 22600 | 14800 | 8310 | 14400 | 929 | 1710 | 4440 | 4800 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 48500 | 43000 | 6020 | 7140 | 22600 | 14800 | 8310 | 14400 | 929 | 1710 | 4440 | 4800 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 4.00 | 1.00 | 4.00 | 1.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 6.63 | 6.76 | 6.40 | 5.95 | 6.32 | 7.29 | 6.54 | 7.15 | NC | 7.68 | NC | 7.70 |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.143 | 0.228 | 0.388 | 0.306 | 0.142 | 0.218 | 0.0181 | 0.0232 | 0.0783 | 0.0673 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.124 | 0.166 | 0.466 | 0.344 | 0.171 | 0.336 | 0.0191 | 0.0398 | 0.0915 | 0.112 |

| Dose (mg/kg): | 250[a] | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5950 | 5940 | 917 | 987 | 2580 | 1860 | 1010 | 1590 | 111 | 179 | 523 | 502 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 63200 | 65200 | 9050 | 11900 | 26400 | 21300 | 11700 | 22000 | 1040 | 2280 | 5040 | 6870 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 63200 | 65200 | 9050 | 1190 | 26400 | 21300 | 11700 | 22000 | 1040 | 2280 | 5040 | 6870 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 1.00 | 0.500 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 2.00 | 1.00 | 2.00 | 1.00 | 2.00 | 1.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.65 | 5.86 | 5.89 | 5.56 | 6.30 | 6.48 | 5.73 | 5.66 | 5.19 | 6.11 | 6.03 | 6.82 |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.154 | 0.166 | 0.433 | 0.313 | 0.170 | 0.267 | 0.0187 | 0.0302 | 0.0878 | 0.0846 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.143 | 0.183 | 0.418 | 0.328 | 0.185 | 0.337 | 0.0164 | 0.0350 | 0.0798 | 0.105 |

(continued)

## 2.6.7.7A. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study in RasH2 Mice (continued)

| Daily Dose[a] (mg/kg) | 0 (Control) | | 200 | | 450 | | 900 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Phase 1** Sex:Number of Animals | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 |
| **Noteworthy Findings-Phase 1 (single dose)** | | | | | | | | |
| Died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 0 | 0[a] | 0 | 10 | 10 |
| Clinical signs (n[e]) | | | | | | | | |
| Clonic convulsions, >1 minute | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Clonic convulsion, <1 minute | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Hunched | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Low carriage | 0 | 0 | 2 | 0 | 10 | 0 | 3 | 7 |
| Tremors, entire body, intermittent | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| Tremors, entire head, intermittent | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Ataxia | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 1 | 4 | 9 |
| Squinting eyes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Hypoactive | 0 | 0 | 10 | 10 | 10 | 10 | 4 | 8 |
| Increased reactivity to stimulus | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 5 |
| myoclonic jerking, entire body | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 2 |
| myoclonic jerking, entire head | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Recumbent, lateral | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 6 | 2 |
| Recumbent, sternal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Respiration, irregular | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 3 |
| Respiration, labored | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 9 |
| Cold to touch | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 10 | 8 |
| Hematology | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Organ weight | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Gross pathology | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |

(continued)

## 2.6.7.7A. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study in RasH2 Mice (continued)

| | Daily Dose[a] (mg/kg) | 0 (Control) | | 200 | | 450 | | 900 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Phase 1** | Sex:Number of Animals | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 |
| Histopathology | | | | | | | | | |
| Thymus[g] | | | | | | | | | |
| Necrosis, lymphocytes | | | | | | | | | |
| Minimal | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 8 | 4 |
| Slight | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1 | 3 |
| Liver | | | | | | | | | |
| Degeneration/necrosis, hepatocyte | | | | | | | | | |
| Minimal | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 7 | 6 |
| Slight | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 2 | 1 |
| Cecum | | | | | | | | | |
| Necrosis, epithelium | | | | | | | | | |
| Minimal | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 7 | 4 |
| Slight | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 2 | 6 |
| Colon | | | | | | | | | |
| Necrosis, epithelium | | | | | | | | | |
| Minimal | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 6 | 2 |
| | Daily Dose[a] (mg/kg) | 0 (Control) | | 100 | | 200 | | 300/250[d] | |
| **Phase 2** | Sex:Number of Animals | M:8 | F:8 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 |
| **Noteworthy Findings-Phase 2** | | | | | | | | | |
| Died or euthanized moribund (Phase 2) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clinical signs (n[e]) | | | | | | | | | |
| Low carriage | | 0 | 0 | 5 | 0 | 10 | 7 | 10 | 7 |
| Hypoactivity | | 0 | 0 | 9 | 1 | 10 | 8 | 10 | 9 |
| Respiration irregular | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| Cold to touch | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| Limited use of front leg | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Tremors, entire body, intermittent | | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 2 | 0 |
| Ataxia | | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 6 | 0 |
| Squinting eyes | | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 7 | 0 |

(continued)

## 2.6.7.7A. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study in RasH2 Mice (continued)

| Daily Dose[a] (mg/kg) | 0 (Control) | | 100 | | 200 | | 300/250[d] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Phase 2** Sex:Number of Animals | M:8 | F:8 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 |
| Body weight, g, Day 29 (% change)[f] | 29.1 | 22.5 | ↑0.34 | ↑3.56 | ↑0.69 | ↑1.33 | ↓1.37 | ↑1.78 |
| Body weight gain, g, Day 1-29 | 1.0 | 1.4 | 0.8 | 1.5 | 1.1 | 1.2 | 0.6 | 1.6 |
| Food consumption, g/animal/day (% change)[f] | | | | | | | | |
| Days 1 to 8 | 4.9 | 3.9 | ↓6.12 | ↑2.56 | ↓10.20 | ↓5.12 | ↓18.37* | ↓10.26 |
| Days 22 to 29 | 4.0 | 3.5 | ↑7.50 | ↑2.86 | ↑5.00 | ↓2.86 | ↓2.50 | ↑5.71 |
| Hematology | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical chemistry | | | | | | | | |
| Alkaline phosphatase (U/L) | 61 | 101 | 67 | 115 | 73* | 112 | 77* | 116 |
| Total cholesterol (mg/dL) | 103 | 71 | 120 | 73 | 118 | 75 | 127* | 75 |
| Gross pathology | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Organ weight | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Histopathology | - | - | - | - | - | - | - | - |

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time to infinity; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; M = male; M:P = metabolite to parent ratio; NA = not applicable; NC = not calculated; NOAEL = no-observed-adverse effect level; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration.

[a] During Phase 1, single-doses were administered at dose levels of 200, 450, and 900 mg/kg to determine the maximum tolerated dose. All animals dosed at 900 mg/kg and 3 TK animal in the 450-mg/kg group were sacrificed moribund on Day 1; 1 other TK animal in the 450-mg/kg was sacrificed on Day 2 before dosing on Day 2. The acute lethal dose was established to be 450 mg/kg. After a drug washout period of 12 days, surviving animals together with sufficient extra animals from the animals originally received for the study, were re-assigned to Phase 2. During Phase 2, animals were dosed for 4 weeks at dose levels of 100, 200, and 300/250 mg/kg.

[b] AUC% extrapolation is between 20 and 30%.

[c] No sample was collected at 24 hours postdose; however, value was determined by extrapolation.

[d] Following the dosing of the first five male animals in Group 4 on Day 1 of Phase 2 at 300 mg/kg/day at a volume of 10 mL/kg, the dose level was lowered to 250 mg/kg/day for the remaining animals and doses for Days 1 through 7 of Phase 2 by dosing at a volume of 8.3 mL/kg. Beginning on Day 8 of Phase 2, the dose concentration was decreased to 25 mg/mL, and the dose volume increased to 10 mL/kg to maintain the dose level of 250 mg/kg/day.

[e] Number of animals or tissues.

[f] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

[g] For females in the 900-mg/kg group, 8 animals were examined.

*$p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

## 2.6.7.7B. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study in CD-1 Mice

Report title: 13-Week Oral Gavage Preliminary Carcinogenicity Dose Range-Finding Study With COL-144 in Mice
Species/strain: Mouse/Crl:CD1(ICR) Duration of dosing: 13 Weeks Document ID: 7874-126
Initial age: 6 Weeks Duration of reversibility: NA GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted]20[redacted] Route: Oral Gavage Test Article: Lasmiditan hemisuccinte
NOAEL: 200 mg/kg Vehicle: 0.25% (w/v) methylcellulose (400 cps) in reverse osmosis water
Special features: None

Composite Toxicokinetics

Sample: Plasma Analyte: Lasmiditan, M3, M7, M8, M18 Number of animals: 3 animals/sex/group/time point
Feeding condition: Fed Dose frequency: Daily Assay/Method: LC-MS/MS / 8200900

| Dose (mg/kg): | 30 | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | M18[a] | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1717 | 1963 | 308 | 668 | 649 | 496 | 341 | 427 | 172 | 193 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 8223 | 6836 | 1101 | 1714 | 3798 | 2043 | 1951 | 2130 | 1422 | 795 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 8231 | 6925 | 998 | 1628 | 3801 | 1877 | 1967 | 2178 | NC | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 0.500 | 2.00 | 2.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.44 | 3.59 | 1.75 | 1.28 | 2.37 | 1.53 | 3.44 | 4.07 | NC | NC |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.134 | 0.251 | 0.462 | 0.299 | 0.237 | 0.312 | 0.173 | 0.116 |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2440 | 1813 | 372 | 609 | 785 | 520 | 434 | 576 | 180 | 264 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 9041 | 9611 | 1003 | 2131 | 3788 | 2583 | 2322 | 3058 | 1277 | 1403 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 1.00 | 0.500 | 2.00 | 1.00 | 2.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.20 | 2.27 | 2.46 | 1.68 | 2.41 | NC | 2.66 | NC | 2.84 | NC |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.111 | 0.222 | 0.419 | 0.269 | 0.257 | 0.318 | 0.141 | 0.146 |

(continued)

## 2.6.7.7B. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study in CD-1 Mice (continued)

| Dose (mg/kg): | 100 | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | M18[a] | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4723 | 3563 | 864 | 1210 | 1593 | 943 | 1103 | 865 | 534 | 368 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 25785 | 27695 | 3477 | 6236 | 10345 | 7788 | 6012 | 7863 | 3827 | 3537 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | 25950 | 27708 | 3493 | 6238 | 10419 | 7794 | 6153 | 7885 | 3843 | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 0.500 | 1.00 | 2.00 | 1.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 3.39 | 2.17 | 3.20 | 2.07 | 3.49 | 2.36 | 4.59 | 2.94 | 3.06 | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.135 | 0.225 | 0.401 | 0.281 | 0.233 | 0.284 | 0.148 | 0.128 |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4673 | 4153 | 691 | 1101 | 1777 | 1123 | 969 | 992 | 521 | 514 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 33043 | 28485 | 3712 | 5575 | 14371 | 8806 | 7337 | 8693 | 4118 | 4375 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 1.00 | 0.500 | 1.00 | 0.500 | 2.00 | 1.00 | 2.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.07 | 6.87 | 3.57 | 7.87 | 4.00 | 7.81 | 5.16 | 5.68 | 4.15 | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.112 | 0.196 | 0.435 | 0.309 | 0.222 | 0.305 | 0.125 | 0.154 |

(continued)

## 2.6.7.7B. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study in CD-1 Mice (continued)

| Dose (mg/kg): | 200 | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | M18[a] | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 9830 | 7800 | 2150 | 2627 | 2373 | 1457 | 1793 | 1520 | 800 | 578 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 49629 | 40477 | 8147 | 11248 | 20628 | 9409 | 11360 | 11258 | 8213 | 4184 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | NC | 49565 | NC | NC | NC | 11660 | NC | NC | 9937 | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 1.00 | 2.00 | 2.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NC | 11.0 | NC | NC | NC | 10.9 | NC | NC | 9.61 | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.164 | 0.278 | 0.416 | 0.232 | 0.229 | 0.278 | 0.165 | 0.103 |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 7130 | 4733 | 1370 | 1284 | 2520 | 1630 | 1487 | 1910 | 611 | 792 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 64144 | 46905 | 10225 | 9955 | 25930 | 15842 | 15665 | 17320 | 6650 | 6760 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 2.00 | 2.00 | 4.00 | 4.00 | 2.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.15 | 3.45 | 4.08 | 3.62 | 4.69 | 3.66 | 5.66 | NC | NC | 3.13 |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.159 | 0.212 | 0.404 | 0.338 | 0.244 | 0.369 | 0.104 | 0.144 |

(continued)

## 2.6.7.7B. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study in CD-1 Mice (concluded)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 30 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| Died[b] | 1 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Clinical signs | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Body weight, g, Week 14 (% change) [c] | 39.6 | 31.2 | ↑7.83 | ↓3.52 | ↑10.61 | ↓2.88 | ↑7.83 | ↑1.28 |
| Body weight gain, g, Week 1 - 14 | 8.6 | 8.2 | 11.6 | 7.7 | 13.3* | 8.0 | 12.5* | 8.2 |
| Food consumption, g/animal/week (% change) [c] | | | | | | | | |
| Week 1 | 33.9 | 30.0 | ↑7.08 | ↑4.67 | ↑11.21* | ↑3.33 | ↑15.04* | ↑5.67 |
| Week 3 | 33.2 | 34.3 | ↑1.51 | ↓9.33 | ↑6.02 | ↓8.75 | ↑14.16* | ↓1.46 |
| Week 13 | 35.3 | 37.2 | ↑3.68 | ↓9.95 | ↑2.55 | ↓7.53 | ↓0.85 | ↓6.18 |
| Hematology | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical chemistry | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Macroscopic observations | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Organ Weight | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Microscopic observations | - | - | - | - | - | - | - | - |

Abbreviations: – = no important findings; ↑ = increase; ↓ = decrease; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; M = male; M:P = metabolite to parent ratio; NA = not applicable; NC = not calculated; NOAEL = no-observed-adverse effect level; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration.

[a] Total M18 (it was not analyzed for individual diastereomers).

[b] Eight gavage-related deaths.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

*p≤0.05 (Dunnett's test).

## 2.6.7.7C. Repeat-Dose Toxicity: 2-Week Study in Fischer 344 Rats

Report title: A 2-Week Intravenous Infusion Toxicity Study of LY573144 Hemisuccinate (Compound 683974) in the Fischer 344 Rat

Species/strain: Rat /Fischer 344 | Duration of dosing: 2 Weeks | Document ID: 57493

Initial age: 10 to 18 weeks | Duration of reversibility: NA | GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted] | Route: IV infusion | Test Article: Lasmiditan hemisuccinate

NOEL:/ NOAEL 40 mg/kg | Vehicle: 0.9% sodium chloride for injection

Special features: hepatic microsomal enzyme analysis

Toxicokinetics

Sample: Plasma | Analyte: Lasmiditan | Number of animals: 1 animal/sex/group/time point

Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / LLBR-112141-P-rt-dg-rbPL-[redacted]20[redacted]-0

| Dose (mg/kg): | 4 | | 12 | | 40 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 349 | 280 | 931 | 857 | 4201 | 3080 |
| AUC (ng•hr/mL) | 1004 | 1058 | 3304 | 3262 | 12666 | 14248 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 1051 | 1059 | 3312 | 3269 | 12697 | 14282 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 6.6 | NC | 3.0 | 2.9 | 3.0 | 2.9 |
| Toxicokinetics (Day 14) | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 297 | 299 | 1147 | 1149 | 4351 | 3417 |
| $AUC_{0\text{-}24.33hr}$ (ng•hr/mL) | 945 | 1093 | 3115 | 3734 | 12291 | 15781 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 1.9 | 3.4 | 3.3 | 3.7 | 2.7 | 3.5 |

(continued)

## 2.6.7.7C. Repeat-Dose Toxicity: 2-Week Study in Fischer 344 Rats (concluded)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 4 | | 12 | | 40 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| Died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clinical signs | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Body weight | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Food consumption | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ophthalmology | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Enzyme induction | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hematology | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical chemistry | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Urinalysis | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Macroscopic observations | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Organ weight | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Microscopic observations | - | - | - | - | - | - | - | - |

Abbreviations: – = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr\ or\ 0\text{-}24.33hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 or 24.33 hours postdose; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; M = male; IV = intravenous; NC = not calculated; NOEL = no-observed effect level; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life.

## 2.6.7.7D. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study with 2-Week Recovery in Sprague Dawley Rats

Report title: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Rats with a 2-Week Recovery Period

Species/strain: Rat/Crl:CD(SD)
Initial age: 5 to 6 weeks
Date of first dose: [redacted]20[redacted]
NOAEL: 100 mg/kg/day

Duration of dosing: 4 Weeks
Duration of reversibility: 2 Weeks
Route: Oral gavage
Vehicle: 0.25% (w/v) methylcellulose (400 cps) in reverse osmosis water

Document ID: 7874-108
GLP compliance: Yes
Test Article: Lasmiditan hemisuccinate

Special features: hepatic microsomal enzyme analysis, electron microscopy

Composite Toxicokinetics

Sample: Plasma | Analyte: Lasmiditan | Number of animals: 3 animals/sex/group/time point
Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / 7874-106

| Dose (mg/kg): | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 332 | 391 | 823 | 1067 | 1039 | 1287 | 1440 | 1867 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 1562 | 1792 | 8097 | 9314 | 13997 | 13371 | 22454 | 23808 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 2369 | 2563 | 8097 | 9314 | 13997 | 13371 | 22454 | 23808 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 2180 | 2268 | 8107 | 8325 | 14047 | 13587 | 26466 | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 1.00 | 2.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 0.500 | 1.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.25 | 3.42 | 2.46 | 2.45 | 2.98 | 4.08 | 9.36 | NC |
| Toxicokinetics (Week 4) | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 467 | 539 | 1032 | 920 | 1220 | 1413 | 1897 | 2137 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 1983 | 1932 | 9674 | 8836 | 14845 | 13775 | 27646 | 25035 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 2974 | 2516 | 9674 | 8836 | 14845 | 13775 | 27646 | 25035 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 1.00 | 0.500 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 1.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.03 | 2.42 | 2.94 | 2.47 | 3.43 | 5.63 | 9.36 | NC |

(continued)

## 2.6.7.7D. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study with 2-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:15 | F:15 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:15 | F:15 |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | | | |
| Died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clinical signs | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Body weight | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Food consumption | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ophthalmology | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hematology | | | | | | | | | | |
| White blood cells ($10^3/\mu L$) | 8.39 | 6.62 | 9.54 | 6.49 | 8.65 | 6.98 | 10.81 | 7.00 | 10.42 | 9.36* |
| Neutrophils ($10^3/\mu L$) | 1.34 | 0.86 | 1.49 | 1.20 | 1.16 | 1.45 | 2.20 | 1.24 | 2.25 | 2.06* |
| Monocytes ($10^3/\mu L$) | 0.14 | 0.09 | 0.19 | 0.10 | 0.15 | 0.11 | 0.22 | 0.11 | 0.21 | 0.18* |
| Coagulation | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical chemistry | | | | | | | | | | |
| Alanine aminotransferase (U/L) | 36 | 34 | 38 | 33 | 38 | 37 | 38 | 41 | 44* | 41 |
| Alkaline phosphatase (U/L) | 146 | 81 | 145 | 95 | 140 | 85 | 135 | 92 | 168 | 110* |
| Chloride (mmol/L) | 105 | 107 | 105 | 107 | 105 | 105 | 105 | 105 | 103* | 103* |
| Urine chemistry | | | | | | | | | | |
| Urine protein-to-urine creatinine ratio | 0.65 | 0.28 | 0.53 | 0.27 | 0.58 | 0.32 | 0.73 | 0.34 | 1.00* | 0.35 |
| Urinalysis | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hepatic enzyme analysis (% change[a]) | | | | | | | | | | |
| Total cytochrome P450 content (nmol/mg protein) | 0.627 | 0.568 | ↑1.44 | ↓17.6* | ↓6.06 | ↓5.63 | ↓4.94 | ↓21.1* | ↓5.26 | ↓9.86 |
| Ethoxyresorufin O-dealkylase (pmol/min/mg protein; CYP1A) | 65.4 | 72.6 | ↑5.96 | ↑8.54 | ↑2.60 | ↓3.44 | ↓8.56 | ↑17.6 | ↑28.4 | ↑62.5* |
| Pentoxyresorufin O-dealkylase (pmol/min/mg protein; CYP2B) | 15.4 | 9.07 | ↑12.3 | ↓6.73 | ↑39.0 | ↑8.93 | ↑23.4 | ↑36.7* | ↑46.8 | ↑81.9* |
| Testosterone 6α-hydroxylase (pmol/min/mg protein; CYP2B/2C) | 910 | 88.4 | ↓11.8 | ↑14.3 | ↓8.35 | ↑6.45 | ↓15.7 | ↑9.73 | ↓11.9 | ↑19.9* |

(continued)

## 2.6.7.7D. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study with 2-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (concluded)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:15 | F:15 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:15 | F:15 |
| Hepatic enzyme analysis (% change[a]) continued | | | | | | | | | | |
| Lauric Acid 11-hydroxylase (pmol/min/mg protein; CYP2E) | 1200 | 1010 | ↓10.0 | ↑3.96 | ↓0.83 | ↓4.46 | ↓12.5 | ↓7.03 | ↓19.2* | ↑6.93 |
| Macroscopic observations | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Organ weight (% change[a]) | | | | | | | | | | |
| Liver | | | | | | | | | | |
| Absolute weight (g) | 12.5036 | 7.7056 | ↑1.80 | ↓2.79 | ↑3.11 | ↑12.0* | ↑13.3 | ↑11.2* | ↑12.4 | ↑16.7* |
| Relative organ weight/body weight (%) | 2.8598 | 3.0928 | ↑3.10 | ↓2.61 | ↑5.40 | ↑5.83 | ↑13.7* | ↑9.62* | ↑15.2* | ↑14.8* |
| Relative organ weight/brain weight (%) | 589.8421 | 389.4990 | ↑1.83 | ↓2.54 | ↑2.64 | ↑11.3 | ↑12.9 | ↑11.8 | ↑13.1 | ↑16.2* |
| Kidney | | | | | | | | | | |
| Absolute weight (g) | 3.0304 | 1.7574 | ↓0.04 | ↓0.69 | ↑2.66 | ↑5.48 | ↑9.72 | ↑12.5* | ↑9.29 | ↑6.36 |
| Relative organ weight/body weight (%) | 0.6947 | 0.7075 | ↑1.27 | ↓0.40 | ↑5.31 | ↓0.52 | ↑9.99* | ↑10.6* | ↑11.8* | ↑4.49 |
| Relative organ weight/brain weight (%) | 143.1383 | 88.5226 | ↓0.24 | ↓0.28 | ↑2.06 | ↑5.12 | ↑9.24 | ↑13.6 | ↑9.77 | ↑6.17 |
| Microscopic observations | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | |
| Sex:Number of Animals | M:5 | F:5 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:5 | F:5 |
| **Noteworthy findings, Recovery** | | | | | | | | | | |
| Hematology | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Clinical chemistry | | | | | | | | | | |
| Chloride (mmol/L) | 104 | 104 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 102 | 102* |
| Urine Chemistry | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Hepatic enzyme analysis (% change[a]) | | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | | |
| Total cytochrome P450 content (nmol/mg protein) | 0.533 | 0.443 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↓7.32 | ↓10.84* |
| Organ weight | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; - = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; M = male; NA = not applicable; NC = not calculated; NE = not evaluated; NOAEL = no-observed-adverse effect level; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration.

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

*$p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

## 2.6.7.7E. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study with 4-Week Recovery in Sprague Dawley Rats

Report title: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Rats with a 4-Week Recovery Period

Species/strain: Rat/Crl:CD(SD)
Initial age: 6 to 7 weeks
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
NOAEL: 30 mg/kg/day (males)
50 mg/kg/day (females)
Special features: electron microscopy

Duration of dosing: 13 Weeks
Duration of reversibility: 4 Weeks
Route: Oral gavage
Vehicle: 0.25% (w/v) methylcellulose (400 cps) in reverse osmosis water

Document ID: 7874-116
GLP compliance: Yes
Test Article: Lasmiditan hemisuccinate

Composite Toxicokinetics

Sample: Plasma | Analyte: Lasmiditan, M8 | Number of animals: 3 animals/sex/group/time point
Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / 7874-130

| Dose (mg/kg): | 10 | | | | 30 | | | | 50 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M8 | | Lasmiditan | | M8 | | Lasmiditan | | M8 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 319 | 367 | 18.5 | 13.7 | 794 | 984 | 50.7 | 46.0 | 1109 | 1134 | 71.5 | 67.0 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 1852 | 1919 | 116 | 88.4 | 4834 | 9033 | 354 | 284 | 13684 | 13917 | 491 | 939 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 2878 | 2965 | 222 | 183 | 8138 | 9033 | 729 | 652 | 13684 | 13917 | 1035 | 939 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NC | NC | NA | 9040 | NC | NC | 13779 | 14257 | NC | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | 2.00 | 4.00 | 2.00 | 2.00 | 1.00 | 4.00 | 8.00 | 2.00 | 0.500 | 2.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NA | NA | NC | NC | NA | 2.45 | NC | NC | 3.36 | 4.51 | NC | NC |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.0770 | 0.0618 | NA | NA | 0.0896 | 0.0722 | NA | NA | 0.0756 | 0.0675 |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 425 | 442 | 20.6 | 15.5 | 1180 | 1231 | 68.0 | 62.6 | 1617 | 1480 | 96.2 | 112 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 2343 | 2291 | 131 | 114 | 11450 | 10703 | 447 | 374 | 18233 | 19080 | 1368 | 1449 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 3735 | 3800 | 235 | 231 | 11450 | 10703 | 939 | 741 | 18233 | 19080 | 1368 | 1449 |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 1.00 | 4.00 | 2.00 | 2.00 | 1.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NA | NA | NA | NA | 3.17 | 3.06 | NA | NA | 3.83 | 3.41 | 4.49 | NA |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.0630 | 0.0608 | NA | NA | 0.0820 | 0.0693 | NA | NA | 0.0750 | 0.0759 |

(continued)

## 2.6.7.7E. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study with 4-Week Recovery (continued)

| Dose (mg/kg): | 100 | | | | 200 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M8 | | Lasmiditan | | M8 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1497 | 1457 | 163 | 117 | 1833 | 1797 | 171 | 147 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 24902 | 21822 | 2513 | 1891 | 33407 | 32310 | 3394 | 2633 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 24902 | 21822 | 2513 | 1891 | 33407 | 32310 | 3394 | 2633 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 8.00 | 1.00 | 8.00 | 8.00 | 2.00 | 0.500 | 8.00 | 8.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.101 | 0.867 | NA | NA | 0.102 | 0.0815 |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2250 | 2253 | 190 | 192 | 3570 | 3947 | 452 | 478 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 29793 | 32523 | 2476 | 2672 | 55335 | 60146 | 6695 | 6716 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 29793 | 32523 | 2476 | 2672 | 55335 | 60146 | 6695 | 6716 |
| $t_{max}$ (hr) | 4.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 | 8.00 | 1.00 | 8.00 | 8.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 6.45 | NA | NA | NA | NA | 7.36 | NA | NA |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.0831 | 0.0822 | NA | NA | 0.121 | 0.112 |

(continued)

## 2.6.7.7E. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study with 4-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:15 | F:15 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:15 | F:15 | M:15 | F:15 |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | | | | | |
| Died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1[a] | 1[a] | 1[a] |
| Clinical signs (n[b]) | | | | | | | | | | | | |
| Discharge, clear oral | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 3 | 4 | 10 | 14 |
| Discolored hair coat, red or yellow | | | | | | | | | | | | |
| Nose | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 10 | 2 |
| Perioral | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 3 | 5 | 7 | 14 | 12 |
| Perineal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 17 | 21 |
| Other locations | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 3 | 5 | 20 | 11 |
| Swollen abdomen | | | | | | | | | | | | |
| Lateral, right or left | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Midline | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Body weight, g, Day 92 (% change[c]) | 655 | 331 | ↓2.29 | ↑1.51 | ↓7.63 | ↑2.42 | ↓1.98 | ↑3.93 | ↓5.65 | ↑3.32 | ↓7.63 | ↑3.63 |
| Body weight gain (g) | | | | | | | | | | | | |
| Days 36 to 43 | 21 | 6 | 21 | 7 | 17 | 6 | 18 | 3 | 15* | 8 | 15* | 4 |
| Days 71 to 78 | 22 | 5 | 20 | 8 | 18 | 5 | 17 | 6 | 15* | 7 | 12* | 3 |
| Food consumption, g/animal/period (% change[c]) | | | | | | | | | | | | |
| Days 22 to 28 | 223 | 154 | 0 | ↑1.95 | ↓1.79 | ↓1.30 | ↑2.69 | ↑0.65 | ↓4.93 | 0 | ↑9.87 | ↑12.3* |
| Days 29 to 35 | 232 | 150 | ↓4.74 | ↑4.67 | ↓4.31 | ↑2.00 | ↓1.72 | ↑4.00 | ↓3.02 | ↑3.33 | ↑5.17 | ↑18.7* |
| Days 36 to 42 | 207 | 136 | ↓2.42 | ↑3.68 | ↓5.31 | 0 | ↓1.45 | ↑0.74 | ↓0.48 | ↑2.94 | ↑5.80 | ↑18.4* |
| Days 43 to 49 | 229 | 148 | ↓2.18 | ↑3.38 | ↓7.86 | 0 | ↑0.87 | ↑2.70 | ↑2.62 | ↑5.40 | ↑7.42 | ↑22.3* |
| Days 50 to 56 | 234 | 157 | ↓2.99 | ↑3.18 | ↓4.70 | ↓3.82 | 0 | ↓4.46 | ↑2.99 | ↑3.18 | ↑11.5 | ↑15.3* |
| Days 57 to 63 | 233 | 152 | ↓2.58 | ↑1.97 | ↓5.15 | ↓4.61 | ↑1.29 | ↓3.95 | ↑3.86 | ↑4.61 | ↑7.73 | ↑15.8* |
| Days 64 to 70 | 229 | 149 | ↓3.06 | ↑3.36 | ↓11.8 | ↓0.67 | ↑2.62 | ↑6.04 | ↑6.11 | ↑4.03 | ↑5.24 | ↑22.8* |
| Days 71 to 77 | 230 | 144 | ↓4.35 | ↑2.78 | ↓5.22 | ↓2.78 | ↑2.17 | ↑4.17 | ↑3.91 | ↑7.64 | ↑10.0 | ↑20.8* |
| Days 78 to 84 | 238 | 156 | ↓3.78 | ↑1.28 | ↓2.52 | 0 | ↑0.42 | 0 | ↑2.52 | ↑5.77 | ↑9.24 | ↑17.3* |
| Days 85 to 91 | 228 | 143 | ↓1.75 | ↓3.50 | ↓1.32 | 0 | ↑3.51 | ↑2.80 | ↑6.58 | ↑9.79 | ↑17.1 | ↑20.3* |

(continued)

## 2.6.7.7E. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study with 4-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:15 | F:15 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:15 | F:15 | M:15 | F:15 |
| Ophthalmology | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hematology, Day 93 | | | | | | | | | | | | |
| Red blood cell count ($10^6$/μL) | 8.68 | 8.35 | 8.70 | 8.42 | 8.94 | 8.63 | 8.61 | 8.42 | 8.91 | 8.41 | 8.49 | 8.07 |
| Hemoglobin (g/dL) | 15.6 | 15.5 | 15.5 | 15.4 | 15.9 | 15.8 | 15.4 | 15.5 | 15.8 | 15.4 | 15.4 | 14.9* |
| Hematocrit (%) | 47.5 | 45.6 | 47.2 | 45.6 | 49.2 | 46.9 | 46.6 | 46.6 | 48.1 | 45.9 | 46.8 | 44.3 |
| Platelet counts ($10^3$/μL) | 1153 | 1095 | 1150 | 1057 | 1254 | 1161 | 1255 | 1196 | 1273 | 1208 | 1329* | 1233* |
| White blood cell count ($10^3$/μL) | 10.09 | 7.09 | 8.87 | 5.56 | 10.74 | 7.72 | 10.91 | 6.38 | 11.79 | 9.27* | 13.08* | 9.85* |
| Neutrophil count, absolute ($10^3$/μL) | 1.82 | 0.98 | 1.54 | 1.03 | 2.17 | 1.51 | 2.43 | 1.15 | 2.70 | 1.53 | 2.96* | 2.20* |
| Lymphocyte count, absolute ($10^3$/μL) | 7.62 | 5.66 | 6.81 | 4.20 | 7.86 | 5.72 | 7.80 | 4.77 | 8.37 | 7.15 | 9.32* | 7.17 |
| Coagulation | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical chemistry, Day 93 | | | | | | | | | | | | |
| Total protein (g/dL) | 7.1 | 8.1 | 7.1 | 7.8 | 7.3 | 7.8 | 7.2 | 8.2 | 7.4 | 7.9 | 7.3 | 7.6* |
| Albumin (g/dL) | 4.2 | 5.3 | 4.2 | 5.1 | 4.2 | 5.0 | 4.2 | 5.3 | 4.3 | 5.0 | 4.3 | 4.8* |
| Albumin-to-globulin ratio | 1.4 | 1.9 | 1.5 | 1.9 | 1.4 | 1.8 | 1.4 | 1.9 | 1.4 | 1.8 | 1.4 | 1.7* |
| Alanine aminotransferase (U/L) | 34 | 46 | 33 | 42 | 36 | 29 | 36 | 40 | 40 | 40 | 46* | 48 |
| Calcium (mg/dL) | 11.1 | 11.5 | 10.9 | 11.3 | 11.1 | 11.3 | 11.1 | 11.5 | 11.4* | 11.7 | 11.5* | 11.4 |
| Inorganic phosphorus (mg/dL) | 6.8 | 5.7 | 6.4 | 4.9 | 6.9 | 5.1 | 6.7 | 5.3 | 8.0* | 6.3 | 8.4* | 6.6* |
| Chloride (mmol/L) | 103 | 102 | 103 | 103 | 104 | 102 | 102 | 102 | 101* | 102 | 100* | 102 |
| Sodium (mmol/L) | 146 | 145 | 145 | 144 | 146 | 143 | 145 | 144 | 145 | 145 | 145 | 144 |
| Urine chemistry, Day 93 | | | | | | | | | | | | |
| Urine protein-to-urine creatinine ratio | 0.52 | 0.28 | 0.64 | 0.26 | 0.59 | 0.28 | 0.93* | 0.31 | 1.21* | 0.37 | 2.08* | 0.64* |
| Urine N-acetyl-B-D-glucosaminidase-to-urine creatinine ratio (U/L) | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3* | 0.3 | 0.4* | 0.4* |

(continued)

## 2.6.7.7E. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study with 4-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:15 | F:15 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:15 | F:15 | M:15 | F:15 |
| Urinalysis, Day 93 | | | | | | | | | | | | |
| Urine volume (mL) | 13.0 | 9.2 | 14.1 | 9.3 | 19.3 | 9.3 | 18.0 | 9.5 | 24.5 | 13.2 | 29.2* | 22.4* |
| Urine specific gravity | 1.031 | 1.025 | 1.029 | 1.025 | 1.022 | 1.029 | 1.026 | 1.026 | 1.024 | 1.024 | 1.018* | 1.017 |
| Urine white blood cell count (n[b]) | 6 | 8 | 4 | 3 | 5 | 5 | 4 | 7 | 12 | 4 | 11 | 7 |
| Urine protein (n[b] ≥ 100 mg/dL) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 9 | 3 | 9 | 5 |
| Urine granular cast (n[b]) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| Macroscopic observations | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Organ weight, (% change[a]) | | | | | | | | | | | | |
| Heart | | | | | | | | | | | | |
| Absolute weight (g) | 1.7900 | 1.1194 | ↑2.80 | ↓6.24 | ↓1.51 | ↓3.31 | ↑3.60 | ↑2.65 | ↑6.36 | ↑3.39 | ↑17.8* | ↑16.4* |
| Relative organ weight/body weight (%) | 0.2913 | 0.3699 | ↑3.30 | ↓10.9 | ↑5.29 | ↓7.43 | ↑4.09 | ↓3.89 | ↑11.4 | ↑2.03 | ↑23.1* | ↑11.6 |
| Relative organ weight/brain weight (%) | 79.0656 | 56.7234 | ↑5.07 | ↓8.94 | ↓0.27 | ↓8.01 | ↑3.30 | ↑0.87 | ↑8.04 | ↑3.77 | ↑16.7* | ↑15.0* |
| Liver | | | | | | | | | | | | |
| Absolute weight (g) | 15.283 | 8.0841 | ↑7.34 | ↓3.36 | ↑5.80 | ↑2.42 | ↑19.0 | ↑9.93 | ↑19.4 | ↑16.6* | ↑50.3* | ↑48.6* |
| Relative organ weight/body weight (%) | 2.4689 | 2.6788 | ↑8.21 | ↓8.38 | ↑13.1* | ↓2.69 | ↑19.7* | ↑2.61 | ↑25.1* | ↑14.2* | ↑56.3* | ↑40.4* |
| Relative organ weight/brain weight (%) | 673.7025 | 409.9475 | ↑9.49 | ↓6.12 | ↑6.88 | ↓2.76 | ↑18.9 | ↑7.85 | ↑21.4* | ↑16.7* | ↑49.2* | ↑46.2* |
| Adrenal gland | | | | | | | | | | | | |
| Absolute weight (g) | 0.0585 | 0.0629 | ↑4.27 | ↓0.95 | ↑3.59 | ↓7.95 | ↑8.55 | ↓4.77 | ↑16.4 | ↑1.11 | ↑27.7 | ↑29.9* |
| Relative organ weight/body weight (%) | 0.0095 | 0.0208 | ↑5.26 | ↓6.73 | ↑10.5 | ↓11.5 | ↑8.42 | ↓11.1 | ↑24.2 | 0 | ↑31.6* | ↑23.6* |
| Relative organ weight/brain weight (%) | 2.5826 | 3.1851 | ↑6.73 | ↓4.47 | ↑5.15 | ↓12.3 | ↑7.91 | ↓6.45 | ↑18.0 | ↑1.03 | ↑25.9 | ↑27.4* |

(continued)

## 2.6.7.7E. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study with 4-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:15 | F:15 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:15 | F:15 | M:15 | F:15 |
| Organ weight (% change[a])(continued) | | | | | | | | | | | | |
| Kidney | | | | | | | | | | | | |
| Absolute weight (g) | 3.0162 | 1.7613 | ↑9.35 | ↑0.69 | ↑14.8 | ↑7.01 | ↑21.4* | ↑10.4 | ↑23.3* | ↑10.4 | ↑48.4* | ↑31.2* |
| Relative organ weight/body weight (%) | 0.4894 | 0.5827 | ↑10.6 | ↓4.56 | ↑22.9* | ↑1.89 | ↑22.0* | ↑3.30 | ↑29.9* | ↑9.11 | ↑55.1* | ↑25.1* |
| Relative organ weight/brain weight (%) | 133.1803 | 89.2144 | ↑11.6* | ↓2.37 | ↑16.1* | ↑1.83 | ↑21.4* | ↑8.35 | ↑25.3* | ↑10.8 | ↑47.3* | ↑29.4* |
| Microscopic observations (n[b]) | | | | | | | | | | | | |
| Liver | | | | | | | | | | | | |
| Vacuolation, hepatocyte, centrilobular | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Kidney | | | | | | | | | | | | |
| Tubular degeneration/regeneration | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 4 | 1 | 3 | 1 | 5 | 3 | 8 | 2 | 5 | 1 | 4 | 2 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 4 | 2 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Infiltrate, lymphocytes/ macrophages | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 5 | 1 | 5 | 2 | 4 | 1 | 8 | 0 | 8 | 1 | 5 | 4 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| Tubulointerstitial nephropathy, medulla | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 8 | 7 | 4 | 6 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 5 | 1 |

(continued)

## 2.6.7.7E. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study with 4-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:15 | F:15 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:15 | F:15 | M:15 | F:15 |
| Microscopic observations (n[b])(continued) | | | | | | | | | | | | |
| Kidney | | | | | | | | | | | | |
| Cast, eosinophilic hyaline | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 4 | 0 | 7 | 5 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Dilatation, tubule(s) | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 2 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 |

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:5 | F:5 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:5 | F:5 | M:5 | F:5 |
| **Noteworthy findings, Recovery** | | | | | | | | | | | | |
| Clinical signs (n[b]) | | | | | | | | | | | | |
| Discolored hair coat | | | | | | | | | | | | |
| Periorbital, red | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Perineal, yellow | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 2 | 0 | 4 |
| Swollen abdomen | | | | | | | | | | | | |
| Midline ventral | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Body weight, g (% change[c]) | | | | | | | | | | | | |
| Recovery day 7 | 684 | 353 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↓10.5* | ↑3.11 | ↓20.9* | ↓6.51 |
| Recovery day 14 | 701 | 359 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↓10.7* | ↑2.79 | ↓19.8* | ↓3.62 |
| Recovery day 21 | 716 | 368 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↓11.0* | ↑1.90 | ↓19.8* | ↓5.16 |
| Recovery day 28 | 726 | 375 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↓10.6* | ↑2.67 | ↓18.9* | ↓4.53 |
| Body weight gain (g) | | | | | | | | | | | | |
| Recovery day 7 | 8 | 3 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1 | 0 | -9* | -10* |
| Food consumption, g/animal/period (% change[c]) | | | | | | | | | | | | |
| Recovery days 1 to 6 | 222 | 142 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↓4.95 | ↑9.15 | ↓2.70 | ↑23.9* |
| Recovery days 7 to 13 | 247 | 166 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↓9.72 | ↑1.20 | ↓2.83 | ↑13.9 |
| Recovery days 14 to 20 | 248 | 162 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↓10.5 | ↑1.23 | ↓4.84 | ↑11.1 |
| Recovery days 21 to 27 | 244 | 164 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↓5.33 | ↓3.05 | ↓5.33 | ↑6.10 |

(continued)

## 2.6.7.7E. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study with 4-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:5 | F:5 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:5 | F:5 | M:5 | F:5 |
| Hematology | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |
| Clinical chemistry, Recovery day 30 | | | | | | | | | | | | |
| Total protein (g/dL) | 7.3 | 8.2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 7.5 | 8.2 | 7.2 | 7.6 |
| Albumin (g/dL) | 4.6 | 5.7 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 4.5 | 5.5 | 4.5 | 5.1 |
| Albumin-to-globulin ratio | 1.7 | 2.3 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1.5 | 2.1 | 1.6 | 2.0 |
| Urine chemistry | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |
| Urinalysis, Recovery day 30 | | | | | | | | | | | | |
| Urine volume (mL) | 6.7 | 9.0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 21.3* | 7.2 | 18.7* | 10.4 |
| Urine specific gravity | 1.050 | 1.030 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1.020* | 1.035 | 1.020* | 1.020 |
| Macroscopic observations | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |
| Organ weights | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |
| Microscopic observations | | | | | | | | | | | | |
| Liver | | | | | | | | | | | | |
| Vacuolation, hepatocyte, centrilobular | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kidney | | | | | | | | | | | | |
| Tubular degeneration/regeneration | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 1 | 2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Slight | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Moderate | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 4 | 0 |
| Infiltrate, lymphocytes/ macrophages | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 3 | 2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 3 | 1 | 1 | 1 |
| Slight | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 4 | 0 |

(continued)

## 2.6.7.7E. Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Study with 4-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (concluded)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:5 | F:5 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:5 | F:5 | M:5 | F:5 |
| Microscopic observations (continued) | | | | | | | | | | | | |
| Kidney | | | | | | | | | | | | |
| Cast, eosinophilic hyaline, cortical | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 2 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 3 | 0 | 3 | 0 |
| Tubulointerstitial nephropathy, medulla | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 3 | 0 | 2 | 0 |
| Slight | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 3 | 0 |

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; - = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; M = male; M:P = metabolite to parent ratio; NA = not applicable; NC = not calculated; NOAEL = no-observed-adverse effect level; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration.

[a] Three animals did not survive until the scheduled necropsy, but their deaths were unrelated to treatment with test article.

[b] Number of animals or tissues.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

*$p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

## 2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats

Report title: 26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats with a 8-Week Recovery

| | | |
|---|---|---|
| Species/strain: Rat/Crl:CD(SD) | Duration of dosing: 26 Weeks | Document ID: 8202968 |
| Initial age: 6 to 7 weeks | Duration of reversibility: 8 Weeks | GLP compliance: Yes |
| Date of first dose: [redacted]20[redacted] | Route: Oral gavage | Test Article: Lasmiditan hemisuccinate |
| NOAEL: 50 mg/kg/day | Vehicle: 0.25% (w/v) methylcellulose (400 cps) in reverse osmosis water | |

Special features: electron microscopy, histopathology of OCT® tissues for presence of crystals, expanded histopathology of neuronal tissues

Composite Toxicokinetics

| | | |
|---|---|---|
| Sample: Plasma | Analyte: Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R)M18, (S,S)M18 | Number of animals: 3 animals/sex/group/time point |
| Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / 8224280 |

(continued)

## 2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Dose (mg/kg): | 10 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 295 | 357 | 195 | 142 | 123 | 205 | 12.4 | 8.92 | 9.64 | 9.88 | 83.7 | 146 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 2804 | 2485 | 1458 | 717 | 903 | 1636 | 122 | 83.2 | NR[b] | 65.1 | 655 | 1513 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | NC | 2197[a] | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 4.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 4.00 | 2.00 | 4.00 | 2.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NC | 3.51 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.520 | 0.289 | 0.322 | 0.658 | 0.0435 | 0.0335 | NA | 0.0262 | 0.234 | 0.609 |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 526 | 631 | 293 | 260 | 270 | 274 | 17.8 | 15.5 | 28.3 | 16.0 | 124 | 202 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 3999 | 3920 | 1585 | 1180 | 1541 | 2206 | 204 | 147 | 180 | 135 | 1068 | 1704 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 2.00 | 1.00 | 2.00 | 4.00 | 2.00 | 4.00 | 2.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 3.67 | 3.57 | 3.24 | 3.57 | NC | 3.38 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.396 | 0.301 | 0.385 | 0.563 | 0.0510 | 0.0374 | 0.0451 | 0.0344 | 0.267 | 0.435 |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 511 | 658 | 443 | 351 | 295 | 303 | 18.5 | 13.1 | 30.5 | 19.4 | 121 | 233 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 3607 | 3608 | 2101 | 1565 | 1770 | 2278 | 192 | 137 | 187 | 181 | 1060 | 1803 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 2.00 | 1.00 | 2.00 | 4.00 | 2.00 | 4.00 | 2.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.95 | 3.51 | 4.52 | 3.90 | NC | 3.44 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.583 | 0.434 | 0.491 | 0.631 | 0.0532 | 0.0379 | 0.0519 | 0.0502 | 0.294 | 0.500 |

(continued)

## 2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Dose (mg/kg): | 30 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 683 | 821 | 399 | 200 | 266 | 501 | 24.5 | 29.8 | 25.0 | 37.4 | 168 | 492 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 9052 | 8746 | 5185 | 1959 | 3389 | 5820 | 350 | 406 | 259 | 501 | 1971 | 6685 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | NC | 8759 | NC | NC | NC | 5840 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 4.00 | 1.00 | 4.00 | 1.00 | 4.00 | 1.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NC | 2.50 | NC | NC | NC | 2.91 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.573 | 0.224 | 0.374 | 0.665 | 0.0386 | 0.0464 | 0.0286 | 0.0573 | 0.218 | 0.764 |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1213 | 1573 | 467 | 448 | 635 | 719 | 47.9 | 50.2 | 62.1 | 47.7 | 294 | 476 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 12436 | 11788 | 3765 | 3186 | 5331 | 7372 | 715 | 597 | 694 | 699 | 3527 | 6947 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 4.00 | 1.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 3.51 | 4.38 | 3.39 | 4.81 | 3.47 | 4.60 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.303 | 0.270 | 0.429 | 0.625 | 0.0575 | 0.0506 | 0.0558 | 0.0593 | 0.284 | 0.589 |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1083 | 1560 | 544 | 606 | 584 | 761 | 42.9 | 48.7 | 62.1 | 55.4 | 249 | 516 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 11251 | 12619 | 5035 | 4314 | 6306 | 8009 | 578 | 630 | 727 | 762 | 3547 | 7191 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 4.00 | 1.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.32 | 3.75 | 4.17 | 3.76 | 3.81 | 3.64 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.448 | 0.342 | 0.560 | 0.635 | 0.0514 | 0.0499 | 0.0646 | 0.0604 | 0.315 | 0.570 |

(continued)

## 2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Dose (mg/kg): | 50 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 963 | 1005 | 577 | 258 | 254 | 645 | 43.4 | 43.0 | 28.4 | 46.3 | 217 | 630 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 12636 | 12800 | 7301 | 3205 | 3722 | 7134 | 607 | 563 | 391 | 631 | 2838 | 8682 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | NC | 13095 | 7325 | 3255 | NC | 7530 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 4.00 | 1.00 | 0.500 | 2.00 | 8.00 | 2.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NC | 4.66 | 2.88 | 4.30 | NC | 5.77 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.578 | 0.250 | 0.295 | 0.557 | 0.0480 | 0.0440 | 0.0309 | 0.0493 | 0.225 | 0.678 |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1807 | 1493 | 597 | 504 | 755 | 957 | 96.4 | 82.3 | 91.0 | 73.4 | 385 | 793 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 19067 | 17659 | 6252 | 5223 | 7341 | 9866 | 1112 | 1133 | 1006 | 1096 | 4805 | 11769 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 4.00 | 1.00 | 0.500 | 1.00 | 1.00 | 2.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NC | 5.65 | 6.39 | 7.34 | 4.87 | 6.83 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.328 | 0.296 | 0.385 | 0.559 | 0.0583 | 0.0641 | 0.0528 | 0.0621 | 0.252 | 0.666 |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1747 | 1490 | 992 | 830 | 913 | 852 | 83.9 | 83.7 | 81.9 | 80.4 | 384 | 817 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 17891 | 18917 | 7827 | 8013 | 7793 | 10134 | 1199 | 1140 | 1088 | 1131 | 5339 | 11641 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 0.500 | 1.00 | 2.00 | 1.00 | 2.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.22 | 4.20 | 5.41 | 4.33 | 4.74 | 4.94 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.437 | 0.424 | 0.436 | 0.536 | 0.0670 | 0.0602 | 0.0608 | 0.0598 | 0.298 | 0.615 |

(continued)

## 2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Dose (mg/kg): | 100 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1343 | 1300 | 1039 | 304 | 408 | 838 | 65.9 | 46.8 | 37.1 | 63.6 | 263 | 1038 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 21837 | 20094 | 11852 | 4829 | 6165 | 14157 | 1019 | 808 | 593 | 1062 | 3993 | 15170 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | 27412[a] | NC | 13295 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 2.00 | 1.00 | 4.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 10.9 | NC | 7.71 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.543 | 0.240 | 0.282 | 0.705 | 0.0466 | 0.0402 | 0.0272 | 0.0529 | 0.183 | 0.755 |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2750 | 2603 | 1443 | 721 | 1064 | 1248 | 172 | 131 | 126 | 105 | 577 | 1370 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 35144 | 37452 | 11643 | 11051 | 12591 | 22596 | 2314 | 2148 | 1688 | 1783 | 7807 | 21855 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | 2.00 | 0.500 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 7.88 | NC | 8.80 | NR[c] | 10.7 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.331 | 0.295 | 0.358 | 0.603 | 0.0659 | 0.0574 | 0.0480 | 0.0476 | 0.222 | 0.584 |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2250 | 2603 | 1170 | 1004 | 1004 | 1247 | 163 | 132 | 149 | 125 | 639 | 1283 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 31989 | 39188 | 15081 | 13879 | 12446 | 20616 | 2327 | 2036 | 1838 | 1873 | 7740 | 19007 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | 2.00 | 4.00 | 1.00 | 2.00 | 1.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 6.81 | 7.48 | NC | 7.41 | 7.41 | 8.74 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.471 | 0.354 | 0.389 | 0.526 | 0.0727 | 0.0519 | 0.0574 | 0.0478 | 0.242 | 0.485 |

(continued)

## 2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Dose (mg/kg): | 200 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1640 | 1907 | 822 | 427 | 428 | 921 | 101 | 94.4 | 58.0 | 87.5 | 417 | 1233 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 34288 | 34227 | 16591 | 6174 | 8272 | 19928 | 1820 | 1768 | 956 | 1753 | 6460 | 23739 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 8.00 | 1.00 | 0.500 | 0.500 | 8.00 | 4.00 | 8.00 | 24.0 | 8.00 | 24.0 | 8.00 | 24.0 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.484 | 0.180 | 0.241 | 0.582 | 0.0531 | 0.0517 | 0.0279 | 0.0512 | 0.188 | 0.694 |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3280 | 3467 | 1640 | 816 | 1082 | 1697 | 253 | 248 | 164 | 128 | 793 | 1447 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 55796 | 56134 | 20450 | 13580 | 17260 | 24473 | 4523 | 4130 | 2775 | 2040 | 12384 | 24754 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 4.00 | 2.00 | 0.500 | 1.00 | 2.00 | 2.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NC | 10.9 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.367 | 0.242 | 0.309 | 0.436 | 0.0811 | 0.0736 | 0.0497 | 0.0363 | 0.222 | 0.441 |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2823 | 3227 | 2183 | 1126 | 1048 | 1867 | 259 | 214 | 143 | 139 | 647 | 1620 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 50665 | 57848 | 26020 | 17298 | 15943 | 28097 | 4521 | 3850 | 2480 | 2323 | 10151 | 26242 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 8.00 | 2.00 | 0.500 | 1.00 | 1.00 | 2.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NC | 11.0 | 11.3 | 11.9 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.514 | 0.299 | 0.315 | 0.486 | 0.0892 | 0.0666 | 0.0490 | 0.0402 | 0.200 | 0.454 |

(continued)

## 2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:16 | F:16 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:16 | F:16 | M:16 | F:16 |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | | | | | |
| Died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1[d] | 2[d] | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| Clinical signs (n[e]) | | | | | | | | | | | | |
| Convulsions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Myoclonic jerking | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Struggled during dosing | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 3 |
| Discharge, clear oral | 0 | 2 | 0 | 3 | 3 | 4 | 4 | 8 | 9 | 13 | 12 | 15 |
| Red skin, tail | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 8 | 2 | 13 | 10 |
| Discolored hair coat, red or yellow | | | | | | | | | | | | |
| Perioral | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 | 3 | 10 |
| Perineal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 7 | 10 | 28 | 26 |
| Body weight, g, Day 183 (% change[f]) | 713 | 402 | ↑2.81 | ↓6.72 | ↑2.81 | ↓0.75 | ↑7.43 | ↓1.74 | ↑1.40 | ↑7.21 | ↓11.4* | ↑5.72 |
| Body weight gain, g | | | | | | | | | | | | |
| Days 1 to 183 | 480 | 226 | 506 | 206 | 504 | 226 | 533 | 222 | 495 | 258 | 403* | 244 |
| Food consumption, g/animal/period (% change[f]) | | | | | | | | | | | | |
| Days 1 to 7 | 199 | 150 | ↑0.50 | ↓5.33 | ↑7.54 | ↓4.67 | ↑2.51 | ↓2.67 | ↑2.01 | ↓0.67 | ↓15.1* | ↓7.33 |
| Days 36 to 42 | 228 | 174 | ↓0.88 | ↓8.05 | ↑6.14 | ↓2.30 | ↑6.14 | ↓2.87 | ↑14.0* | ↑6.90 | ↑16.2* | ↑16.7* |
| Days 92 to 98 | 217 | 150 | ↑0.46 | ↓0.67 | ↑11.1 | ↑7.33 | ↑7.37 | ↑1.33 | ↑13.4* | ↑24.0* | ↑19.8* | ↑28.7* |
| Days 127 to 133 | 218 | 156 | ↓2.29 | ↓1.92 | ↑5.50 | 0 | ↑8.72 | ↑1.92 | ↑16.5* | ↑18.6* | ↑16.1* | ↑26.9* |
| Days to 176 to 182 | 220 | 156 | ↓0.45 | ↓2.56 | ↑5.45 | ↑5.77 | ↑11.4 | ↑0.64 | ↑11.8* | ↑10.9 | ↑7.27 | ↑17.9* |
| Ophthalmology | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hematology | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Coagulation | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

(continued)

## 2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:16 | F:16 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:16 | F:16 | M:16 | F:16 |
| Clinical chemistry, Day 184 | | | | | | | | | | | | |
| Inorganic phosphorus (mg/dL) | 6.8 | 5.4 | 6.8 | 5.0 | 6.9 | 5.3 | 7.0 | 5.9 | 7.4 | 6.3 | 7.5 | 7.4* |
| Sodium (mmol/L) | 146 | 145 | 146 | 144 | 146 | 144 | 146 | 143 | 145 | 143* | 145 | 143* |
| Chloride (mmol/L) | 104 | 102 | 103 | 101 | 103 | 102 | 103 | 103 | 101* | 100 | 102* | 99 |
| Urine chemistry, Day 184 | | | | | | | | | | | | |
| Urine protein-to-urine creatinine ratio | 0.70 | 0.47 | 0.68 | 3.92 | 0.93 | 0.40 | 1.46* | 0.35 | 2.34* | 0.76 | 3.32* | 4.60* |
| Urine N-acetyl-B-D-glucosaminidase-to-urine creatinine ratio | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2* | 0.3* | 0.5* | 0.5* |
| Urinalysis, Day 184 | | | | | | | | | | | | |
| Urine volume (mL) | 7.5 | 5.1 | 8.3 | 5.4 | 8.9 | 8.6 | 16.2* | 10.6 | 16.5* | 9.6* | 28.1* | 17.4* |
| Urine specific gravity | 1.044 | 1.039 | 1.039 | 1.040 | 1.044 | 1.035 | 1.030* | 1.038 | 1.030* | 1.030* | 1.020* | 1.025* |
| Urine pH | 6.6 | 6.3 | 6.6 | 6.4 | 6.3 | 6.2 | 6.4 | 6.2 | 6.2* | 6.0* | 6.3 | 6.1* |
| Urine white blood cell count (n[e]) | 4 | 11 | 1 | 5 | 5 | 3 | 2 | 1 | 7 | 8 | 9 | 5 |
| Urine protein (n[e] ≥ 100 mg/dL) | 12 | 3 | 4 | 2 | 7 | 2 | 7 | 6 | 16 | 12 | 12 | 12 |
| Macroscopic observations, Day 184 (n[e]) | | | | | | | | | | | | |
| Lung, discolored | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| Organ weight (% change[f]) Day 184 | | | | | | | | | | | | |
| Kidney | | | | | | | | | | | | |
| Absolute weight (g) | 3.3092 | 2.0011 | ↑3.20 | ↑0.75 | ↑6.70 | ↑2.97 | ↑12.4 | ↑0.53 | ↑21.8* | ↑16.2 | ↑46.0* | ↑55.2* |
| Relative organ weight/body weight (%) | 0.4742 | 0.5212 | ↑2.80 | ↑8.15 | ↑6.33 | ↑5.83 | ↑7.55 | ↑6.45 | ↑21.8* | ↑10.0 | ↑70.9* | ↑49.3* |
| Relative organ weight/brain weight (%) | 138.1568 | 91.8157 | ↑5.69 | ↑2.86 | ↑9.25 | ↑2.08 | ↑12.6 | ↑1.58 | ↑22.0* | ↑18.3 | ↑52.5* | ↑60.2* |
| Liver | | | | | | | | | | | | |
| Absolute weight (g) | 16.9611 | 9.6772 | ↑4.57 | ↑3.85 | ↑11.8 | ↑2.72 | ↑35.6* | ↑0.87 | ↑38.1* | ↑26.6 | ↑42.7* | ↑60.6* |
| Relative organ weight/body weight (%) | 2.4273 | 2.5101 | ↑4.01 | ↑8.48 | ↑10.7 | ↑4.84 | ↑28.5* | ↑5.61 | ↑37.5* | ↑20.3* | ↑64.8* | ↑54.4* |
| Relative organ weight/brain weight (%) | 708.8266 | 443.3925 | ↑7.07 | ↑5.57 | ↑14.5 | ↑2.01 | ↑35.7* | ↑1.84 | ↑38.5* | ↑29.2 | ↑49.4* | ↑66.4* |

(continued)

## 2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:16 | F:16 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:16 | F:16 | M:16 | F:16 |
| Organ weight (% change[f]) Day 184 (continued) | | | | | | | | | | | | |
| Heart | | | | | | | | | | | | |
| Absolute weight (g) | 1.8575 | 1.2104 | ↓2.69 | ↑2.05 | ↑2.95 | ↑13.5 | ↑5.20 | ↓0.69 | ↑6.23 | ↑21.1* | ↑26.8* | ↑41.2* |
| Relative organ weight/body weight (%) | 0.2667 | 0.3156 | ↓2.96 | ↑11.7 | ↑2.44 | ↑15.4* | ↓0.04 | ↑5.26 | ↑5.55 | ↑15.4* | ↑47.8* | ↑36.1* |
| Relative organ weight/brain weight (%) | 77.6002 | 55.5607 | ↓0.55 | ↑4.44 | ↑5.25 | ↑12.7 | ↑5.23 | ↑0.17 | ↑6.94 | ↑23.3* | ↑32.8* | ↑46.5* |
| Microscopic observations, Day 184 (n[e]) | | | | | | | | | | | | |
| Brainstem | | | | | | | | | | | | |
| Pigmentary inclusions, neurons | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 2 | 2 | 2 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 5 |
| Spinal cord | | | | | | | | | | | | |
| Pigmentary inclusions, neurons, ventral horn | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 | 2 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 5 |
| Heart | | | | | | | | | | | | |
| Cardiomyopathy, degenerative | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 8 | 1 | 9 | 4 | 8 | 4 | 4 | 2 | 4 | 3 | 2 | 0 |
| Slight | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 4 | 0 | 2 | 2 | 5 | 7 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Liver | | | | | | | | | | | | |
| Hypertrophy, hepatocyte centrilobular | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 1 | 0 | 3 | 0 | 6 | 0 | 6 | 0 | 6 | 0 | 2 | 6 |
| Slight | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 | 5 | 0 |

(continued)

## 2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:16 | F:16 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:16 | F:16 | M:16 | F:16 |
| Microscopic observations, Day 184 (n[e]) | | | | | | | | | | | | |
| Liver (continued) | | | | | | | | | | | | |
| Pigment, hepatocyte | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Lung | | | | | | | | | | | | |
| Alveolar macrophages, increased | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 1 | 1 | 2 | 1 | 4 | 3 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 4 | 4 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Alveolar proteinosis | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Kidney | | | | | | | | | | | | |
| Nephropathy, chronic progressive | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 2 | 1 | 5 | 0 | 6 | 0 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 | 3 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 8 | 0 | 7 | 3 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Infiltrates, mononuclear cells | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 5 | 2 | 4 | 1 | 8 | 1 | 3 | 4 | 6 | 5 | 2 | 6 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 |
| Mineralization, tubule | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 2 | 2 | 1 | 4 | 0 | 6 | 0 | 3 | 0 | 3 | 2 | 1 |
| Slight | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

(continued)

## 2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:16 | F:16 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:10 | F:10 | M:16 | F:16 | M:16 | F:16 |
| Microscopic observations, Day 184 (n[e]) (continued) | | | | | | | | | | | | |
| Thyroid gland | | | | | | | | | | | | |
| Pigment, epithelium, follicle, increased | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 6 | 6 | 3 | 4 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 | 2 |
| Epididymis | | | | | | | | | | | | |
| Microvacuolation, epithelium, increased | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | NE | 0 | NE | 2 | NE | 2 | NE | 4 | NE | 8 | NE |

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:6 | F:6 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:6 | F:6 | M:6 | F:6 |
| **Noteworthy findings, Recovery** | | | | | | | | | | | | |
| Clinical signs (n[e]) | | | | | | | | | | | | |
| Convulsions | 0 | 1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Myoclonic jerking | 0 | 1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Body weight | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |
| Body weight gain | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |
| Food consumption | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |
| Clinical chemistry | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |
| Urine chemistry, Recovery day 57 | | | | | | | | | | | | |
| Urine protein-to-urine creatinine ratio | 0.55 | 0.50 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1.40* | 1.55 | 1.60* | 0.94 |
| Urine N-acetyl-B-D-glucosaminidase-to-urine creatinine ratio | 0.2 | 0.3 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0.2 | 0.3 | 0.3* | 0.3 |
| Urinalysis, Recovery day 57 | | | | | | | | | | | | |
| Urine specific gravity | 1.054 | 1.050 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1.035 | 1.040 | 1.033 | 1.035 |
| Macroscopic observations | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |

(continued)

## 2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:6 | F:6 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:6 | F:6 | M:6 | F:6 |
| **Noteworthy findings – Recovery** (continued) | | | | | | | | | | | | |
| Organ weight (% change[f]) recovery Day 57 | | | | | | | | | | | | |
| Kidney | | | | | | | | | | | | |
| Absolute weight (g) | 3.3147 | 2.0147 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↑8.68 | ↑9.47 | ↑35.7* | ↑16.1 |
| Relative organ weight/body weight (%) | 0.4586 | 0.4931 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↑14.6* | ↑3.61 | ↑53.6* | ↑9.41 |
| Relative organ weight/brain weight (%) | 138.5070 | 94.3623 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↑11.9 | ↑13.3 | ↑40.0* | ↑17.1 |
| Liver | | | | | | | | | | | | |
| Absolute weight (g) | 17.9159 | 10.0324 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↑7.04 | ↑12.3 | ↑15.7 | ↑25.1 |
| Relative organ weight/body weight (%) | 2.4750 | 2.4231 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↑12.7 | ↑6.85 | ↑27.9* | ↑17.7* |
| Relative organ weight/brain weight (%) | 748.0659 | 468.7049 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↑10.2 | ↑16.3 | ↑19.0 | ↑26.7 |
| Heart | | | | | | | | | | | | |
| Absolute weight (g) | 1.8999 | 1.1684 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↓6.66 | ↑14.6 | ↑0.17 | ↑19.4* |
| Relative organ weight/body weight (%) | 0.2631 | 0.2856 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↓1.10 | ↑8.51 | ↑11.8 | ↑12.0 |
| Relative organ weight/brain weight (%) | 79.4232 | 54.7188 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↓4.17 | ↑18.7 | ↑2.30 | ↑20.4* |
| Microscopic observations, Recovery Day 57 (n[e]) | | | | | | | | | | | | |
| Brainstem | | | | | | | | | | | | |
| Pigmentary inclusions, neurons | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 5 | 3 | 0 | 2 |
| Slight | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1 | 0 | 5 | 4 |

(continued)

## 2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:6 | F:6 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:6 | F:6 | M:6 | F:6 |
| Microscopic observations, Recovery Day 57 (n[e]) (continued) | | | | | | | | | | | | |
| Spinal cord | | | | | | | | | | | | |
| Pigmentary inclusions, neurons, ventral horn | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 3 | 2 | 2 | 2 |
| Slight | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1 | 0 | 3 | 2 |
| Heart | | | | | | | | | | | | |
| Cardiomyopathy, degenerative | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 2 | 1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 2 | 2 | 2 | 4 |
| Slight | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1 | 0 | 3 | 1 |
| Liver | | | | | | | | | | | | |
| Vacuolation, centrilobular/midzonal, increased | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Slight | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Moderate | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Lung | | | | | | | | | | | | |
| Alveolar macrophages, increased | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 1 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Slight | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 3 | 2 |
| Inflammation/fibrosis, interstitial | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 2 | 3 |
| Slight | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Kidney | | | | | | | | | | | | |
| Nephropathy, chronic progressive | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 1 | 2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 3 | 3 | 0 | 6 |
| Slight | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 3 | 0 | 6 | 0 |

(continued)

## 2.6.7.7F. Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Study with 8-Week Recovery in Sprague Dawley Rats (concluded)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 | | 30 | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:6 | F:6 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:6 | F:6 | M:6 | F:6 |
| Microscopic observations, Recovery Day 57 (n[e]) | | | | | | | | | | | | |
| Kidney (continued) | | | | | | | | | | | | |
| Infiltrates, mononuclear cells | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 3 | 2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 3 | 1 | 0 | 2 |
| Slight | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 3 | 0 | 6 | 0 |
| Mineralization, tubule | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 2 | 3 |
| Slight | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Thyroid gland | | | | | | | | | | | | |
| Pigment, epithelium, follicle, Increased | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1 | 2 | 4 | 1 |
| Slight | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Epididymis | | | | | | | | | | | | |
| Microvacuolation, epithelium, increased | | | | | | | | | | | | |
| Minimal | 2 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 4 | NA | 4 | NA |
| Slight | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | NA | 2 | NA |

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; - = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; M = male; M:P = metabolite to parent ratio; NA = not applicable; NC = not calculated; NOAEL = no-observed-adverse effect level; NR = not reported; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration.

[a] % AUC extrapolated was > 20%, but less than 30%. The $AUC_{0\text{-}\infty}$ was reported in those animals. These should not have an impact on the discussion and overall conclusions of the study.

[b] At least 3 measurable concentrations above the lower limit of quantitation were needed to calculate AUC.

[c] The elimination half-life should be calculated over a period of at least two half-lives.

[d] The cause of death for these animals was considered to be test article-related.

[e] Number of animals or tissues.

[f] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

*p≤ 0.05 (Dunnett's test).

## 2.6.7.7G. Repeat-Dose Toxicity: 2-Week Study in Beagle Dogs

Report title: A 2-Week Intravenous Infusion Toxicity Study of LY573144 Hemisuccinate in the Beagle Dog

Species/strain: Dog/beagle | Duration of dosing: 2 Weeks | Document ID: 57494

Initial age: 7 Months | Duration of reversibility: NA | GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted] | Route: IV infusion | Test Article: Lasmiditan hemisuccinate

NOAEL: 6 mg/kg | Vehicle: 0.9% Sodium Chloride for Injection (USP)

Special features: hepatic microsomal enzyme analysis, electrocardiography, neurological examinations

Toxicokinetics

Sample: Plasma | Analyte: Lasmiditan | Number of animals: 3 animals/sex/group

Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / LLBR-112141-P-rt/dg/rbPL-[redacted]20[redacted]-0

| Dose (mg/kg): | 2 | | 6 | | 15 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 395 | 385 | 1445 | 1108 | 3015 | 2706 |
| (SD) | (10) | (25) | (192) | (120) | (314) | (277) |
| AUC (ng•hr/mL) | 729 | 868 | 3209 | 3455 | 8572 | 6249 |
| (SD) | (48) | (96) | (420) | (134) | (1076) | (227) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 729 | 868 | 3213 | 3474 | 8619 | 6279 |
| (SD) | (48) | (96) | (423) | (139) | (1091) | (216) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 1.7 | 2.1 | 2.5 | 3.4 | 3.4 | 3.4 |
| (SD) | (0.1) | (0.2) | (0.3) | (0.2) | (0.2) | (0.3) |
| Toxicokinetics (Day 14) | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 442 | 333 | 1110 | 1060 | 3257 | 2337 |
| (SD) | (47) | (31) | (271) | (48) | (167) | (104) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 1009 | 957 | 3186 | 3519 | 11634 | 7415 |
| (SD) | (149) | (137) | (274) | (97) | (788) | (648) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 1.9 | 2.6 | 3.7 | 3.7 | 4.0 | 3.8 |
| (SD) | (0.4) | (0.5) | (0.3) | (0.3) | (0.2) | (0.2) |

(continued)

## 2.6.7.7G. Repeat-Dose Toxicity: 2-Week Study in Beagle Dogs (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 2 | | 6 | | 15 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| Died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clinical signs (n[a]) | | | | | | | | |
| Excessive licking | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 |
| Vocalization Increased | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| Salivation | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| Vomitus | | | | | | | | |
| Vomitus foamy brown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Vomitus foamy white | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Vomitus foamy yellow | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Vomitus liquid yellow | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Vomitus mucoid brown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Retching | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| Body weight | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Food consumption | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ophthalmology | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Electrocardiography | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Body temperature | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hematology | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical chemistry | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Urinalysis | - | - | - | - | - | - | - | - |

(continued)

## 2.6.7.7G. Repeat-Dose Toxicity: 2-Week Study in Beagle Dogs (concluded)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 2 | | 6 | | 15 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 |
| Neurological examinations | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Organ weight | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Macroscopic observations | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Microscopic observations | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hepatic enzyme analysis (% change[b]) | | | | | | | | |
| Total cytochrome P450 content (nmol/mg protein) | 0.391 | 0.357 | ↑28 | ↑22 | ↑12 | ↑25 | ↑31 | ↑75** |

Abbreviations: ↑ = increase;– = no important findings; AUC = area under the plasma concentration-time curve, $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; M = male; NOAEL = no-observed-adverse effect level; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life.

[a] Number of animals or tissues.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

*p≤.05; ** p≤.01 (trend analysis).

## 2.6.7.7H. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study with 2-Week Recovery in Beagle Dogs

Report title: 4-Week Oral Capsule Toxicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Dogs with a 2-Week Recovery Period

Species/strain: Dog/beagle | Duration of dosing: 28 Days | Document ID: 7874-109

Initial age: 6.4 to 7.4 months | Duration of reversibility: 2 weeks | GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted]20[redacted] | Route: Oral Capsule | Test Article: Lasmiditan hemisuccinate

NOAEL: 20 mg/kg | Vehicle: Gelatin capsules (Size No. 12)

Special features: hepatic microsomal enzyme analysis

Toxicokinetics

Sample: Plasma | Analyte: Lasmiditan | Number of animals: 3 or 5 animals/sex/group[a]

Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / 7874-107

| Dose (mg/kg): | 5 | | 10 | | 20 | | 60 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 333 | 316 | 773 | 639 | 1354 | 1092 | 3280 | 4678 |
| (SD) | (146) | (51) | (134) | (241) | (419) | (288) | (1037) | (1015) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 1365 | 1620 | 2707 | 3232 | 6214 | 7061 | 14769 | 21820 |
| (SD) | (895) | (267) | (895) | (725) | (859) | (1215) | (4730) | (4596) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 1399 | 1659 | 2769 | 3232 | 6214 | 7061 | 14769 | 21820 |
| (SD) | (869) | (212) | (845) | (725) | (859) | (1215) | (4730) | (4596) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 1389 | 1657 | 2747 | 3154 | 6254 | 7201 | 15187 | 23105 |
| (SD) | (886) | (246) | (877) | (998) | (861) | (1318) | (4984) | (5193) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.17 | 1.33 | 0.833 | 3.50 | 1.17 | 2.00 | 1.20 | 1.00 |
| (SD) | (0.76) | (0.58) | (0.289) | (3.97) | (0.76) | (0) | (0.45) | (0) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.63 | 3.35 | 2.59 | 3.98 | 3.41 | 4.04 | 4.77 | 6.43 |
| (SD) | (0.40) | (0.81) | (0.52) | (0.23) | (0.10) | (0.67) | (1.40) | (0.45) |

(continued)

## 2.6.7.7H. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study with 2-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 5 | | 10 | | 20 | | 60 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 4) | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 294 | 259 | 877 | 847 | 1543 | 1353 | 3602 | 5022 |
| (SD) | (26) | (151) | (428) | (193) | (299) | (110) | (1488) | (892) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 1469 | 1618 | 4156 | 4639 | 9045 | 8746 | 23357 | 36465 |
| (SD) | (428) | (965) | (1628) | (1483) | (1912) | (859) | (11407) | (6830) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 1469 | 1618 | 4156 | 4639 | 9045 | 8746 | 23357 | 36465 |
| (SD) | (428) | (965) | (1628) | (1483) | (1912) | (859) | (11407) | (6830) |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | 2.33 | 1.33 | 1.00 | 1.00 | 1.33 | 1.00 | 2.10 |
| (SD) | (1.73) | (1.53) | (0.58) | (0) | (0) | (0.58) | (0.61) | (1.24) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 3.82 | 3.53 | 3.58 | 3.58 | 3.28 | 3.84 | 5.50 | 5.26 |
| (SD) | (0.55) | (0.63) | (1.00) | (0.54) | (0.11) | (0.19) | (2.26) | (0.59) |

(continued)

## 2.6.7.7H. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study with 2-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 5 | | 10 | | 20 | | 60 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:5 | F:5 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:5 | F:5 |
| **Noteworthy Findings – Dosing phase** | | | | | | | | | | |
| Died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clinical findings (n[b]) | | | | | | | | | | |
| Red conjunctivae | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 3 | 2 | 1 | 4 | 2 |
| Vomitus | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 2 | 5 | 5 |
| Hypoactivity | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| Decreased sensitivity to stimulus | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 |
| Excessive salivation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| Squinted eyes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Thin appearance | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 5 |
| Cold to the touch | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 | 5 |
| Panting respiration | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Dehydration | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Intermittent tremors | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| Tremors | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| Myoclonic jerking | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Ataxia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Pale skin, gums | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 3 |
| Body weight, kg, (% change[c]) | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 10.0 | 8.7 | ↓2 | ↑1.1 | - | - | ↓1 | ↓5.7 | ↓4 | ↓1.1 |
| Day 8 | 10.5 | 9.3 | ↓2.9 | ↓2.2 | ↓1 | ↓4.3 | ↓2.9 | ↓8.6 | ↓14.3* | ↓12.9 |
| Day 15 | 10.5 | 9.3 | ↓2.9 | ↓2.2 | ↓1 | ↓2.2 | ↓4.8 | ↓9.7 | ↓14.3* | ↓14 |
| Day 22 | 10.8 | 9.5 | ↓0.9 | - | - | ↓1.1 | ↓3.7 | ↓9.5 | ↓15.7* | ↓14.7 |
| Day 29 | 10.3 | 9.4 | ↑1.0 | ↓2.1 | ↑1.9 | ↓1.1 | ↓1 | ↓9.6 | ↓9.7 | ↓13.8 |

(continued)

## 2.6.7.7H. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study with 2-Week Recovery Study in Beagle Dogs (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | | 0 (Control) | | 5 | | 10 | | 20 | | 60 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | | M:5 | F:5 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:5 | F:5 |
| Body weight gain, kg | | | | | | | | | | | |
| Day 1-8 | | 0.5 | 0.6 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | -0.6* | -0.5* |
| Day 1-29 | | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.3 | 0.3 | -0.6* | -0.3 |
| Food consumption, g/animal/day (% change[c]) | | | | | | | | | | | |
| Days 1-6 | | 231.5 | 261.2 | ↑7.0 | ↓26.1 | ↑4.0 | ↓9 | ↓4.3 | ↓40.2 | ↓51.4 | ↓65.3 |
| Days 7-9 | | 371 | 347.3 | ↑6.6 | ↓5.4 | ↓6.3 | ↓11.0 | ↑0.4 | ↓14.3 | ↓63.2 | ↓70.6 |
| Days 10-14 | | 291 | 286 | ↑5.8 | ↓1.0 | ↑4.5 | ↑3.3 | ↓7.6 | ↓19.4 | ↓65.4 | ↓74.2 |
| Days 15-22 | | 300.14 | 279.1 | ↑12.5 | ↑4.0 | ↑3.3 | ↑3.6 | ↑7.0 | ↓11.5 | ↓52.1 | ↓74.2 |
| Days 22-29 | | 247.57 | 249.7 | ↑2.3 | ↓3.1 | ↑3.6 | ↑1.8 | ↑0.2 | ↓12.9 | ↓59.3 | ↓75.1 |
| Ophthalmology | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Electrocardiographic examinations | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hematology | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical chemistry | | | | | | | | | | | |
| Sodium (mmol/L) | Day 15 | 148 | 148 | 148 | 148 | 147 | 147 | 147 | 149 | 151* | 154 |
| | Day 29 | 148 | 148 | 148 | 149 | 147 | 148 | 148 | 149 | 151* | 154 |
| Chloride (mmol/L) | Day 15 | 112 | 113 | 113 | 114 | 111 | 111 | 112 | 114 | 115* | 118 |
| | Day 29 | 112 | 113 | 112 | 113 | 111 | 112 | 113 | 114 | 114 | 118 |
| Urinalysis | | | | | | | | | | | |
| Urine volume (mL) | Day 29 | 195.0 | 95.4 | 414.3 | 124.7 | 296.3 | 147.7 | 80.0 | 141.7 | 291.6 | 345.4* |
| Urine chemistry | | | | | | | | | | | |

(continued)

## 2.6.7.7H. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study with 2-Week Recovery Study in Beagle Dogs (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 5 | | 10 | | 20 | | 60 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 |
| Organ weights (% change[c]) | | | | | | | | | | |
| Liver | | | | | | | | | | |
| Mean absolute weight (g) | 248.8 | 242.7 | ↑11.8 | ↓0.5 | ↑17.9 | ↓2.8 | ↑13.2 | ↑9.8 | ↑24.0 | ↑10.6 |
| Liver to body weight ratio (%) | 2.424 | 2.610 | ↑11.6 | ↑2.5 | ↑15.6 | ↓2.7 | ↑15.6 | ↑20.3 | ↑39.1* | ↑28.5 |
| Thymus | | | | | | | | | | |
| Mean absolute weight (g) | 8.498 | 10.793 | ↓32.3 | ↓37.4 | ↓39.0 | ↓9.8 | ↓20.6 | ↓39.7 | ↓59.4 | ↓59.1 |
| Macroscopic observations | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Microscopic observations (n[b]) | | | | | | | | | | |
| Liver | | | | | | | | | | |
| Hepatocellular hypertrophy | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Thymus | | | | | | | | | | |
| Lymphocyte depletion | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| Hepatic enzyme activity (% of control) | | | | | | | | | | |
| Protein yield | 100 | 100 | 99 | 124 | 99.6 | 117 | 104 | 124 | 109 | 119 |
| Total P450 | 100 | 100 | 122 | 104 | 127 | 103 | 132 | 166 | 182 | 135 |
| CYP1A | 100 | 100 | 1080 | 111 | 500 | 124 | 1080 | 598 | 1930 | 393 |
| CYP2B | 100 | 100 | 129 | 80.9 | 203 | 109 | 214 | 83.5 | 301 | 227 |

(continued)

## 2.6.7.7H. Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Study with 2-Week Recovery Study in Beagle Dogs (concluded)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 5 | | 10 | | 20 | | 60 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:2 | F:2 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:2 | F:2 |
| **Noteworthy Findings, Recovery** | | | | | | | | | | |
| Died or euthanized moribund | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 |
| Body weight | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Body weight gain | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Food consumption | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Clinical findings | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Clinical pathology findings | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Macroscopic observations | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Microscopic observations | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Hepatic enzyme activity (% of control) | | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | | |
| Protein yield | 100 | 100 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 90.7 | 94.4 |
| Total P450 | 100 | 100 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 105 | 92.9 |
| CYP1A | 100 | 100 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 200 | 122 |
| CYP2B | 100 | 100 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 187 | 81.5 |

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; – = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; BW = body weight; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; M = male; NA = not applicable; NOAEL = no observed adverse effect level; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration.

[a] 3 animals/sex/group were assigned to the 5-, 10-, and 20-mg/kg groups. 5 animals/sex were assigned to the 60 mg/kg group.

[b] Number of animals or tissues.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

*p≤.05; **p≤.01 (Difference from control group; Dunnett's test).

## 2.6.7.7l. Repeat-Dose Toxicity: 13-week Study with 4-Week Recovery in Beagle Dogs

Report title: 13-Week Oral Capsule Toxicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Dogs with a 4-Week Recovery Period

Species/strain: Dog/beagle
Initial age: 6.8 to 7.5 months
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
NOAEL: 20 mg/kg
Special features: None

Duration of dosing: 13 weeks
Duration of reversibility: 4 weeks
Route: Oral Capsule
Vehicle: Porcine gelatin capsules (Size No. 12)

Document ID: 7874-125
GLP compliance: Yes
Test Article: Lasmiditan hemisuccinate

Toxicokinetics

Sample: Plasma | Analyte: Lasmiditan, M3, M7, M8 | Number of animals: 3 or 5 animals/sex/group[a]
Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / 7874-107 and 7874-131

Dose (mg/kg): 5

| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 335 | 236 | 376 | 175 | 11.8 | 12.5 | 23.6 | 18.1 |
| (SD) | (99) | (129) | (3) | (94) | (2.3) | (6.7) | (3.5) | (5.0) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 1567 | 1165 | 1174 | 662 | 55.7 | 72.3 | 251 | 206 |
| (SD) | (714) | (335) | (593) | (146) | (19.3) | (20.8) | (62) | (75) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 1567 | 1165 | 1183 | 691 | 62.7 | 81.7 | 251 | 206 |
| (SD) | (714) | (335) | (583) | (118) | (24.3) | (20.2) | (62) | (75) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 1583 | 1180 | 1185 | 755 | 54.6 | 81.6 | 266 | 254 |
| (SD) | (721) | (343) | (594) | (NA) | (NA) | (NA) | (65) | (NA) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.17 | 2.33 | 1.17 | 2.33 | 2.00 | 2.67 | 2.67 | 5.33 |
| (SD) | (0.76) | (1.53) | (0.76) | (1.53) | (1.73) | (1.15) | (1.15) | (2.31) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 3.53 | 3.76 | 2.94 | 2.76 | 2.77 | 2.67 | 5.48 | 5.87 |
| (SD) | (0.19) | (0.66) | (0.59) | (NA) | (NA) | (NA) | (0.48) | (NA) |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.768 | 0.609 | 0.0412 | 0.0750 | 0.173 | 0.175 |
| (SD) | | | (0.154) | (0.095) | (0.0042) | (0.0285) | (0.044) | (0.014) |

(continued)

## 2.6.7.7l. Repeat-Dose Toxicity: 13-week Study with 4-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 5 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 387 | 386 | 486 | 392 | 9.49 | 13.2 | 33.7 | 35.9 |
| (SD) | (92) | (39) | (454) | (97) | (1.24) | (1.6) | (6.8) | (3.4) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 2105 | 1757 | 1578 | 1221 | 54.1 | 70.8 | 404 | 433 |
| (SD) | (577) | (334) | (1039) | (236) | (2.2) | (9.4) | (71) | (86) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 2105 | 1757 | 1578 | 1221 | 65.4 | 81.2 | 404 | 433 |
| (SD) | (577) | (334) | (1039) | (236) | (5.8) | (12.3) | (71) | (86) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.67 | 1.33 | 1.67 | 1.00 | 2.67 | 1.67 | 2.67 | 2.33 |
| (SD) | (0.58) | (0.58) | (0.58) | (0) | (1.15) | (0.58) | (1.15) | (1.53) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.26 | 3.95 | 4.50 | 3.33 | 5.42 | 3.51 | 6.45 | 5.69 |
| (SD) | (0.13) | (0.19) | (0.47) | (0.16) | (NA) | (0.55) | (0.09) | (0.41) |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.712 | 0.717 | 0.0321 | 0.0466 | 0.196 | 0.247 |
| (SD) | | | (0.288) | (0.209) | (0.0060) | (0.0063) | (0.030) | (0.031) |

(continued)

## 2.6.7.7l. Repeat-Dose Toxicity: 13-week Study with 4-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 10 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 560 | 672 | 440 | 709 | 18.8 | 21.6 | 68.1 | 56.9 |
| (SD) | (394) | (184) | (233) | (263) | (6.8) | (2.6) | (47.9) | (3.5) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 4081 | 2851 | 2485 | 2268 | 102 | 116 | 941 | 711 |
| (SD) | (3924) | (359) | (1559) | (534) | (19) | (25) | (838) | (77) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 4081 | 2851 | 2485 | 2268 | 131 | 129 | 941 | 711 |
| (SD) | (3924) | (359) | (1559) | (534) | (33) | (28) | (838) | (77) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 5683 | 2896 | 3221 | 2292 | 114 | 125 | 614 | 773 |
| (SD) | (NA) | (364) | (NA) | (539) | (NA) | (26) | (NA) | (87) |
| $t_{max}$ (hr) | 4.67 | 1.33 | 4.33 | 1.33 | 4.67 | 1.33 | 6.00 | 3.00 |
| (SD) | (3.06) | (0.58) | (3.51) | (0.58) | (3.06) | (0.58) | (3.46) | (1.73) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.32 | 4.41 | 5.15 | 4.19 | 3.12 | 3.13 | 6.88 | 6.04 |
| (SD) | (NA) | (0.89) | (NA) | (1.17) | (NA) | (0.32) | (NA) | (0.64) |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.750 | 0.788 | 0.0611 | 0.0452 | 0.242 | 0.250 |
| (SD) | | | (0.223) | (0.087) | (0.0532) | (0.0090) | (0.018) | (0.022) |

(continued)

## 2.6.7.7l. Repeat-Dose Toxicity: 13-week Study with 4-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 10 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 834 | 677 | 765 | 781 | 18.6 | 17.3 | 109 | 96.5 |
| (SD) | (450) | (84) | (495) | (174) | (7.0) | (1.0) | (67) | (19.9) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 5777 | 4255 | 2985 | 3049 | 125 | 105 | 1670 | 1282 |
| (SD) | (4197) | (991) | (1260) | (759) | (12) | (18) | (1555) | (353) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 5777 | 4255 | 2985 | 3049 | 138 | 128 | 1670 | 1282 |
| (SD) | (4197) | (991) | (1260) | (759) | (16) | (27) | (1555) | (353) |
| $t_{max}$ (hr) | 2.33 | 1.67 | 1.67 | 1.67 | 3.00 | 2.00 | 6.67 | 5.33 |
| (SD) | (1.53) | (0.58) | (0.58) | (0.58) | (1.73) | (0) | (4.62) | (2.31) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.91 | 4.22 | 4.03 | 3.75 | 7.17 | 4.66 | 4.18 | 5.16 |
| (SD) | (2.37) | (0.16) | (1.19) | (0.33) | (NA) | (1.38) | (NA) | (NA) |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.590 | 0.723 | 0.0331 | 0.0302 | 0.261 | 0.299 |
| (SD) | | | (0.151) | (0.113) | (0.0189) | (0.0008) | (0.059) | (0.015) |

(continued)

## 2.6.7.7l. Repeat-Dose Toxicity: 13-week Study with 4-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 20 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1847 | 1760 | 2207 | 1663 | 34.4 | 32.8 | 168 | 155 |
| (SD) | (724) | (635) | (471) | (648) | (6.3) | (12.7) | (44) | (49) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 9284 | 9222 | 6674 | 5771 | 233 | 243 | 2499 | 2016 |
| (SD) | (3741) | (3503) | (2759) | (1193) | (10) | (118) | (1451) | (944) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 9284 | 9222 | 6674 | 5771 | 255 | 249 | 2499 | 2016 |
| (SD) | (3741) | (3503) | (2759) | (1193) | (48) | (108) | (1451) | (944) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 9638 | 9399 | 7018 | 5994 | 246 | 253 | 1796 | 2195 |
| (SD) | (4186) | (3551) | (3171) | (1195) | (NA) | (114) | (NA) | (1052) |
| $t_{max}$ (hr) | 0.833 | 1.67 | 0.833 | 1.33 | 2.00 | 2.00 | 8.38 | 7.73 |
| (SD) | (0.289) | (0.58) | (0.289) | (0.58) | (0) | (0) | (NA) | (NA) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.93 | 4.52 | 5.89 | 5.85 | 6.71 | 4.15 | 6.38 | 6.11 |
| (SD) | (1.41) | (0.42) | (1.78) | (1.57) | (NA) | (0.78) | (NA) | (0.35) |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.727 | 0.652 | 0.0305 | 0.0275 | 0.258 | 0.214 |
| (SD) | | | (0.166) | (0.103) | (0.0124) | (0.0114) | (0.043) | (0.018) |

(continued)

## 2.6.7.7l. Repeat-Dose Toxicity: 13-week Study with 4-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 20 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1522 | 1850 | 1057 | 1577 | 33.8 | 48.0 | 261 | 213 |
| (SD) | (995) | (478) | (421) | (35) | (7.4) | (27.4) | (150) | (67) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 12135 | 10696 | 6976 | 6807 | 267 | 311 | 3913 | 2695 |
| (SD) | (7666) | (3117) | (3046) | (293) | (46) | (166) | (3051) | (846) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 12135 | 10696 | 6976 | 6807 | 279 | 320 | 3913 | 2695 |
| (SD) | (7666) | (3117) | (3046) | (293) | (28) | (149) | (3051) | (846) |
| $t_{max}$ (hr) | 2.67 | 1.33 | 1.67 | 1.33 | 2.67 | 2.33 | 4.00 | 2.67 |
| (SD) | (1.15) | (0.58) | (0.58) | (0.58) | (1.15) | (1.53) | (0) | (1.15) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.44 | 4.40 | 4.77 | 4.74 | 5.31 | 4.66 | 6.43 | 5.47 |
| (SD) | (0.59) | (0.45) | (1.09) | (0.60) | (NA) | (NA) | (2.16) | (0.12) |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.626 | 0.670 | 0.0286 | 0.0290 | 0.304 | 0.253 |
| (SD) | | | (0.209) | (0.174) | (0.0137) | (0.0091) | (0.062) | (0.027) |

(continued)

## 2.6.7.7l. Repeat-Dose Toxicity: 13-week Study with 4-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 50 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2938 | 2174 | 2472 | 2676 | 50.1 | 47.9 | 247 | 206 |
| (SD) | (1465) | (328) | (1608) | (841) | (14.6) | (13.5) | (66) | (82) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 15782 | 11718 | 12443 | 12062 | 451 | 367 | 3242 | 3151 |
| (SD) | (3752) | (3532) | (5613) | (3857) | (112) | (128) | (928) | (1533) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 15782 | 11718 | 12443 | 12062 | 451 | 367 | 3242 | 3151 |
| (SD) | (3752) | (3532) | (5613) | (3857) | (112) | (128) | (928) | (1533) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 16167 | 12177 | 12760 | 12463 | 475 | 384 | 3096 | 2504 |
| (SD) | (3877) | (3609) | (5770) | (3770) | (117) | (155) | (NA) | (NA) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.70 | 1.40 | 1.70 | 1.20 | 1.00 | 0.959 | 6.20 | 5.60 |
| (SD) | (1.40) | (0.55) | (1.40) | (0.45) | (NA) | (NA) | (4.60) | (3.29) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.49 | 5.36 | 4.79 | 5.79 | 5.40 | 5.57 | 6.44 | 9.22 |
| (SD) | (0.50) | (0.79) | (0.77) | (1.84) | (0.45) | (0.28) | (NA) | (NA) |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.767 | 1.05 | 0.0288 | 0.0324 | 0.207 | 0.259 |
| (SD) | | | (0.212) | (0.22) | (0.0053) | (0.0093) | (0.042) | (0.052) |

(continued)

## 2.6.7.7l. Repeat-Dose Toxicity: 13-week Study with 4-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 50 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3906 | 4248 | 4352 | 4296 | 69.9 | 51.9 | 467 | 574 |
| (SD) | (538) | (397) | (1190) | (1013) | (32.1) | (12.0) | (123) | (59) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 24577 | 29594 | 17609 | 19892 | 600 | 615 | 6538 | 8835 |
| (SD) | (3464) | (3360) | (3510) | (3962) | (213) | (133) | (2280) | (1321) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 24577 | 29594 | 17609 | 19892 | 600 | 615 | 6538 | 8835 |
| (SD) | (3464) | (3360) | (3510) | (3962) | (213) | (133) | (2280) | (1321) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.60 | 1.60 | 1.20 | 1.60 | 2.80 | 3.60 | 9.35 | 11.5 |
| (SD) | (1.34) | (0.55) | (0.45) | (0.55) | (1.10) | (0.89) | (NA) | (NA) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.89 | 4.95 | 5.26 | 5.69 | 5.29 | 6.19 | 6.91 | 7.54 |
| (SD) | (1.02) | (0.51) | (1.20) | (0.73) | (1.43) | (1.42) | (1.68) | (1.66) |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.714 | 0.678 | 0.0247 | 0.0207 | 0.262 | 0.300 |
| (SD) | | | (0.071) | (0.148) | (0.0084) | (0.0033) | (0.066) | (0.037) |

(continued)

## 2.6.7.7l. Repeat-Dose Toxicity: 13-week Study with 4-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 5 | | 10 | | 20 | | 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:5 | F:5 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:5 | F:5 |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | | | |
| Died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clinical findings (n[b]) | | | | | | | | | | |
| Swollen conjunctivae-eyes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Squinting eyes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Elevated third eyelid-eyes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| Vomitus, foamy | 1 | 1 | 0 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 4 | 4 |
| Vomitus, yellow in colors | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 4 | 3 |
| Hypoactivity | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| Hunched posture | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Thin appearance | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 4 | 3 |
| Tremors, entire body | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Tremors, intermittent | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| Twitching | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Body weight, kg, (% change[c]) | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 9.4 | 7.4 | ↓1.1 | ↓4.1 | 0.0 | ↑1.4 | 0.0 | ↑2.7 | ↓2.1 | ↑4.1 |
| Day 92 | 10.9 | 8.6 | ↑2.8 | ↓2.3 | ↓1.8 | ↓1.2 | 0.0 | ↓7.0 | ↓11 | ↓2.3 |
| Body weight gain, kg | | | | | | | | | | |
| Day 1-8 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | -0.1 | -0.1 | -0.2* | -0.4* | -0.3* | -0.3* |
| Day 1-92 | 1.6 | 1.2 | 1.9 | 1.3 | 1.3 | 1.0 | 1.5 | 0.4 | 0.5 | 0.8 |
| Food consumption, g/animal/interval (% change[c]) | | | | | | | | | | |
| Days 1-5 | 1202 | 1091 | ↑0.2 | ↓10.1 | ↑1.8 | ↓6.0 | ↓11.7 | ↓22.9 | ↓11.6 | ↓21.1 |
| Days 7-92 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ophthalmology | - | - | - | | - | - | - | - | - | - |
| Electrocardiographic examinations | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hematology | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical chemistry | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

(continued)

## 2.6.7.7l. Repeat-Dose Toxicity: 13-week Study with 4-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 5 | | 10 | | 20 | | 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:5 | F:5 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:3 | F:3 | M:5 | F:5 |
| Organ weights (% change[c]) | | | | | | | | | | |
| Liver/Gall bladder | | | | | | | | | | |
| Mean absolute weight (g) | 267.7 | 201.8 | ↑8.2 | ↑3.5 | ↑6.3 | ↑22.2 | ↑17.9 | ↑16.6 | ↑16.4 | ↑45.2* |
| Liver/body weight (ratio, %) | 2.514 | 2.608 | ↑4.7 | ↑0.2 | ↑8.5 | ↑15.3 | ↑17.1 | ↑16.9 | ↑30.9* | ↑26.7 |
| Macroscopic observations | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Microscopic observations (n[b]) | | | | | | | | | | |
| Liver | | | | | | | | | | |
| Reduced glycogen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 |
| Cytoplasmic alteration/eosinophilic inclusions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |

(continued)

## 2.6.7.7l. Repeat-Dose Toxicity: 13-week Study with 4-Week Recovery in Beagle Dogs (concluded)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 5 | | 10 | | 20 | | 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:2 | F:2 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:2 | F:2 |
| **Noteworthy Findings, Recovery** | | | | | | | | | | |
| Died or euthanized moribund | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 |
| Body weight | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Body weight gain | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Food consumption | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Clinical findings | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Clinical pathology findings | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Organ weights (% change[c]) | | | | | | | | | | |
| Liver/Gall bladder | | | | | | | | | | |
| Mean absolute weight (g) | 268.3 | 261.8 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↓0.3 | ↓9.1 |
| Liver/body weight (ratio, %) | 2.657 | 2.880 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | ↑10.0 | ↑11.0 |
| Macroscopic observations | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Microscopic observations | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; – = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; M = male; M:P = metabolite to parent ratio; NA = not applicable; NOAEL = no observed adverse effect level; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life; TBD = terminal body weight; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration.

[a] 3 animals/sex/group were assigned to the 5-, 10-, and 20-mg/kg groups. 5 animals/sex/group were assigned to the 50 mg/kg group.

[b] Number of animals or tissues.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

*p≤.05; **p≤.01 (Difference from control group; Dunnett's test).

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs

Report title: 39 -Week Oral Capsule Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Dogs with a 8-Week Recovery Phase

Species/strain: Dog/beagle | Duration of dosing: 39 weeks | Document ID: 8204494

Initial age: 6 to 7 months | Duration of reversibility: 8 weeks | GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted] (Cohort 1) | Route: Oral Capsule | Test Article: Lasmiditan hemisuccinate

[redacted] 20[redacted] (Cohort 2)

NOAEL: 30 mg/kg/day | Vehicle: Porcine gelatin capsules (Size No. 12)

Special features: A second cohort of dogs (Cohort 2) was added on Study Day 36 due to signs of toxicity observed at the highest dose level in the initial cohort (Cohort 1) which necessitated a reduction of the 50-mg/kg dose to 40 mg/kg on Days 25 and 30 of the dosing phase for females and males, respectively. Both Cohort 1 and Cohort 2 were dosed for a total of 39 weeks.

Toxicokinetics

Sample: Plasma | Analyte: Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R)M18, (S,S)M18 | Number of animals: 4 or 6 animals/sex/group[a]

Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / 8224282

Dose (mg/kg): 5

| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 283 | 322 | 262 | 331 | 10.2 | 14.1 | 22.6 | 16.2 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (195) | (124) | (150) | (86) | (2.4) | (2.6) | (19.3) | (7.5) | | | | |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 1915 | 1266 | 1349 | 961 | 52.4 | 56.7 | 274 | 136 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1707) | (551) | (969) | (138) | (20.0) | (10.4) | (327) | (100) | | | | |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | 3166 | 1238 | 1355 | 942 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (NA) | (541) | (1031) | (139) | | | | | | | | |
| $t_{max}$ (hr) | 3.25 | 1.25 | 1.75 | 1.25 | 3.50 | 1.50 | 4.50 | 1.75 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1.50) | (0.50) | (0.50) | (0.50) | (1.00) | (0.58) | (2.52) | (0.50) | | | | |
| $t_{1/2}$ (hr) | 3.60 | 2.76 | 2.96 | 2.61 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (NA) | (0.25) | (1.45) | (0.41) | | | | | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.911 | 0.839 | 0.0474 | 0.0504 | 0.111 | 0.099 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | | | (0.599) | (0.247) | (0.0374) | (0.0177) | (0.054) | (0.028) | | | | |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 5 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 24) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 363 | 301 | 545 | 353 | 11.0 | 10.9 | 35.9 | 32.7 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (175) | (148) | (286) | (169) | (4.5) | (1.2) | (21.3) | (18.9) | | | | |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 2309 | 1481 | 2014 | 1366 | 40.2 | 45.5 | 524 | 324 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1757) | (854) | (1238) | (688) | (11.1) | (7.1) | (491) | (224) | | | | |
| $t_{max}$ (hr) | 1.50 | 1.38 | 1.50 | 1.50 | 2.25 | 2.00 | 3.75 | 2.63 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.58) | (0.75) | (0.58) | (0.58) | (1.26) | (0) | (3.10) | (1.70) | | | | |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.21 | 2.93 | 4.46 | 2.55 | NA | NA | 6.15 | NA | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1.57) | (0.68) | (2.82) | (0.34) | | | (NA) | | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 1.09 | 0.999 | 0.0278 | 0.0250 | 0.207 | 0.183 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | | | (0.61) | (0.194) | (0.0199) | (0.0066) | (0.040) | (0.085) | | | | |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 331 | 343 | 329 | 374 | 9.24 | 10.2 | 34.1 | 25.1 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (174) | (168) | (115) | (110) | (2.74) | (1.6) | (24.8) | (8.6) | | | | |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 2129 | 1532 | 1327 | 1240 | 39.8 | 39.4 | 429 | 257 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1622) | (631) | (578) | (327) | (12.1) | (4.4) | (420) | (120) | | | | |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | 1.75 | 2.00 | 1.75 | 2.75 | 2.00 | 4.50 | 4.00 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1.41) | (0.50) | (1.41) | (0.50) | (1.50) | (0) | (2.52) | (2.83) | | | | |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.12 | 2.68 | 3.25 | 2.25 | NA | NA | 4.26 | NA | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1.22) | (0.29) | (1.88) | (0.26) | | | (NA) | | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.830 | 0.866 | 0.0272 | 0.0283 | 0.187 | 0.164 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | | | (0.449) | (0.241) | (0.0178) | (0.0088) | (0.042) | (0.049) | | | | |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 5 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 300 | 319 | 317 | 348 | 9.31 | 10.5 | 37.0 | 29.2 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (205) | (107) | (202) | (134) | (3.09) | (1.2) | (32.6) | (11.6) | | | | |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 2244 | 1653 | 1414 | 1162 | 36.4 | 49.7 | 489 | 338 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1713) | (659) | (891) | (343) | (17.7) | (18.1) | (528) | (188) | | | | |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | 1.50 | 1.88 | 1.25 | 3.50 | 2.00 | 5.00 | 2.50 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1.41) | (0.58) | (1.55) | (0.50) | (1.00) | (0) | (2.00) | (1.00) | | | | |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.25 | 3.26 | 3.85 | 2.60 | NA | NA | 8.95 | 6.22 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1.26) | (1/03) | (2.33) | (0.31) | | | (NA) | (NA) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.780 | 0.737 | 0.0241 | 0.0323 | 0.191 | 0.191 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | | | (0.351) | (0.141) | (0.0172) | (0.0105) | (0.063) | (0.055) | | | | |
| Toxicokinetics (Week 39) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 303 | 318 | 394 | 371 | 9.47 | 10.1 | 40.2 | 28.0 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (148) | (101) | (130) | (149) | (3.18) | (2.4) | (33.0) | (9.7) | | | | |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 2168 | 1606 | 1520 | 1342 | 39.9 | 47.0 | 566 | 369 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1693) | (588) | (716) | (460) | (12.0) | (14.1) | (600) | (197) | | | | |
| $t_{max}$ (hr) | 1.50 | 1.25 | 0.875 | 1.25 | 1.75 | 1.75 | 3.75 | 3.00 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.58) | (0.50) | (0.250) | (0.50) | (0.50) | (0.50) | (3.10) | (1.15) | | | | |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.52 | 3.72 | 4.35 | 3.66 | NA | NA | NA | 6.82 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.88) | (1.28) | (2.20) | (1.33) | | | | (NA) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.941 | 0.851 | 0.0260 | 0.0312 | 0.233 | 0.220 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | | | (0.579) | (0.110) | (0.0161) | (0.0110) | (0.062) | (0.050) | | | | |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 10 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 798 | 599 | 925 | 740 | 19.6 | 23.4 | 59.6 | 43.1 | NA | 5.12 | 6.66 | 6.57 |
| (SD) | (274) | (231) | (603) | (314) | (3.1) | (7.4) | (1.74) | (13.7) | | (NA) | (1.93) | (1.23) |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 3960 | 3137 | 3218 | 2674 | 94.6 | 146 | 630 | 495 | NA | 15.4 | 56.7 | 45.4 |
| (SD) | (1499) | (841) | (1477) | (864) | (19.2) | (72) | (239) | (161) | | (NA) | (42.3) | (27.5) |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | 3986 | 3484 | 3243 | 2640 | NA | NA | 950 | NA | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1543) | (656) | (1502) | (889) | | | (NA) | | | | | |
| $t_{max}$ (hr) | 1.38 | 2.00 | 1.38 | 1.25 | 2.50 | 2.50 | 2.50 | 3.00 | NA | 4.00 | 10.7 | 7.00 |
| (SD) | (0.75) | (1.41) | (0.75) | (0.50) | (1.00) | (1.00) | (1.00) | (1.15) | | (NA) | (2.3) | (2.00) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 3.60 | 3.72 | 4.00 | 2.98 | NA | NA | 5.38 | NA | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.88) | (0.51) | (1.21) | (0.84) | | | (NA) | | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.922 | 0.869 | 0.0258 | 0.0538 | 0.163 | 0.156 | NA | 0.00724 | 0.0118 | 0.0141 |
| (SD) | | | (0.583) | (0.261) | (0.0084) | (0.0436) | (0.047) | (0.030) | | (NA) | (0.0065) | (0.0069) |
| Toxicokinetics (Day 24) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 760 | 818 | 838 | 1085 | 14.3 | 19.5 | 71.7 | 75.6 | NA | NA | NA | 5.10 |
| (SD) | (81) | (121) | (285) | (127) | (3.8) | (12.6) | (11.1) | (19.9) | | | | (NA) |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 4350 | 4191 | 3710 | 3789 | 69.1 | 120 | 925 | 1018 | NA | NA | NA | 20.4 |
| (SD) | (1000) | (940) | (1174) | (815) | (10.2) | (93) | (384) | (411) | | | | (NA) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.25 | 0.875 | 1.00 | 0.875 | 2.25 | 1.75 | 2.50 | 1.75 | NA | NA | NA | 8.00 |
| (SD) | (0.50) | (0.250) | (0) | (0.250) | (1.26) | (0.50) | (1.00) | (0.50) | | | | (NA) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.50 | 4.06 | 4.32 | 3.90 | NA | 4.23 | 6.33 | 5.57 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.90) | (1.04) | (0.71) | (0.81) | | (NA) | (0.70) | (0.82) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.894 | 0.910 | 0.0170 | 0.0306 | 0.210 | 0.237 | NA | NA | NA | 0.00401 |
| (SD) | | | (0.337) | (0.101) | (0.0067) | (0.0286) | (0.055) | (0.056) | | | | (NA) |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 10 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 660 | 859 | 601 | 817 | 13.2 | 23.2 | 78.8 | 72.5 | NA | NA | NA | 6.64 |
| (SD) | (132) | (159) | (341) | (238) | (3.4) | (12.9) | (33.5) | (19.5) | | | | (NA) |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 4903 | 4092 | 3138 | 2931 | 81.7 | 127 | 1010 | 905 | NA | NA | NA | 65.1 |
| (SD) | (1729) | (1182) | (1390) | (1117) | (18.5) | (66) | (498) | (442) | | | | (NA) |
| $t_{max}$ (hr) | 2.88 | 1.00 | 2.88 | 1.00 | 3.75 | 2.25 | 5.50 | 4.50 | NA | NA | NA | 4.00 |
| (SD) | (3.47) | (0) | (3.47) | (0) | (3.10) | (1.26) | (3.00) | (2.52) | | | | (NA) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.26 | 4.00 | 4.19 | 3.36 | NA | NA | 7.05 | 5.67 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1.40) | (1.24) | (1.32) | (1.19) | | | (NA) | (NA) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.710 | 0.726 | 0.0176 | 0.0334 | 0.203 | 0.214 | NA | NA | NA | 0.0125 |
| (SD) | | | (0.386) | (0.192) | (0.0048) | (0.0242) | (0.063) | (0.065) | | | | (NA) |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 891 | 565 | 901 | 789 | 16.4 | 24.4 | 93.6 | 60.0 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (252) | (327) | (246) | (456) | (5.9) | (12.8) | (13.3) | (29.2) | | | | |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 5595 | 3016 | 3387 | 2432 | 115 | 147 | 1180 | 705 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (2154) | (1773) | (803) | (1368) | (76) | (91) | (415) | (404) | | | | |
| $t_{max}$ (hr) | 1.50 | 1.75 | 1.13 | 1.13 | 2.50 | 1.67 | 3.00 | 2.50 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.58) | (0.50) | (0.63) | (0.63) | (1.00) | (0.58) | (1.15) | (1.00) | | | | |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.21 | 4.22 | 4.79 | 3.89 | NA | 5.38 | 7.81 | 5.14 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1.87) | (0.46) | (1.34) | (0.77) | | (NA) | (3.56) | (NA) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.687 | 0.800 | 0.0205 | 0.0432 | 0.213 | 0.251 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | | | (0.318) | (0.082) | (0.0096) | (0.0352) | (0.027) | (0.068) | | | | |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 10 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 39) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 611 | 605 | 804 | 1034 | 12.7 | 20.3 | 74.2 | 75.9 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (183) | (132) | (253) | (372) | (4.3) | (10.2) | (14.3) | (27.1) | | | | |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 4351 | 3802 | 3010 | 3465 | 89.2 | 145 | 1106 | 1069 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1294) | (1358) | (1031) | (1218) | (34.7) | (78) | (332) | (425) | | | | |
| $t_{max}$ (hr) | 1.50 | 1.50 | 0.875 | 1.25 | 2.50 | 1.50 | 2.50 | 2.75 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.58) | (0.58) | (0.250) | (0.50) | (1.00) | (0.58) | (1.00) | (1.50) | | | | |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.12 | 4.66 | 6.29 | 4.89 | NA | NA | 7.56 | 6.41 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1.08) | (0.38) | (1.82) | (1.20) | | | (1.30) | (0.27) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.751 | 0.950 | 0.0213 | 0.0459 | 0.254 | 0.277 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | | | (0.322) | (0.270) | (0.0079) | (0.0426) | (0.025) | (0.055) | | | | |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 20 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1057 | 1264 | 1620 | 1292 | 25.0 | 28.5 | 103 | 112 | 6.00 | 6.53 | 7.83 | 10.2 |
| (SD) | (431) | (472) | (1083) | (599) | (8.9) | (11.3) | (54) | (35) | (NA) | (NA) | (2.70) | (1.0) |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 6925 | 7588 | 6959 | 5075 | 201 | 221 | 1464 | 1257 | 35.9 | 28.1 | 87.3 | 124 |
| (SD) | (1806) | (2696) | (2741) | (1508) | (116) | (40) | (930) | (656) | (NA) | (NA) | (51.8) | (16) |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | 7986 | 8065 | 7228 | 5210 | NA | NA | 1172 | 1709 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1433) | (3262) | (2997) | (1487) | | | (NA) | (NA) | | | | |
| $t_{max}$ (hr) | 2.88 | 2.00 | 1.88 | 1.63 | 2.50 | 3.00 | 4.50 | 4.00 | 5.00 | 4.00 | 7.00 | 8.00 |
| (SD) | (3.47) | (1.41) | (1.55) | (1.60) | (1.00) | (1.15) | (2.52) | (2.83) | (NA) | (NA) | (2.00) | (3.27) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.18 | 4.10 | 5.05 | 4.77 | NA | NA | 5.43 | 5.01 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1.22) | (0.28) | (1.79) | (0.66) | | | (NA) | (NA) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.980 | 0.683 | 0.0332 | 0.0317 | 0.201 | 0.160 | 0.00601 | 0.00519 | 0.0134 | 0.0174 |
| (SD) | | | (0.202) | (0.125) | (0.0250) | (0.0121) | (0.076) | (0.023) | (NA) | (NA) | (0.0086) | (0.0048) |
| Toxicokinetics (Day 24) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1893 | 1564 | 2525 | 1855 | 35.5 | 31.2 | 176 | 151 | NA | NA | 5.60 | NA |
| (SD) | (730) | (529) | (638) | (1074) | (17.2) | (19.0) | (78) | (50) | | | (NA) | |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 9374 | 7776 | 8369 | 5416 | 231 | 206 | 2459 | 1718 | NA | NA | 24.9 | NA |
| (SD) | (3118) | (2617) | (3281) | (2303) | (64) | (100) | (1799) | (561) | | | (NA) | |
| $t_{max}$ (hr) | 0.875 | 1.25 | 0.875 | 1.25 | 1.50 | 1.75 | 3.25 | 3.00 | NA | NA | 7.00 | NA |
| (SD) | (0.250) | (0.50) | (0.250) | (0.50) | (0.58) | (0.50) | (3.20) | (1.15) | | | (NA) | |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.66 | 4.17 | 4.36 | 4.19 | 3.63 | 4.52 | 5.18 | 4.84 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1.26) | (0.53) | (0.79) | (0.56) | (NA) | (1.11) | (NA) | (0.44) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.882 | 0.692 | 0.0268 | 0.0260 | 0.242 | 0.221 | NA | NA | 0.00218 | NA |
| (SD) | | | (0.121) | (0.194) | (0.0118) | (0.0108) | (0.087) | (0.007) | | | (NA) | |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 20 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1385 | 1578 | 1585 | 1574 | 37.1 | 33.2 | 175 | 147 | NA | NA | 5.41 | 6.14 |
| (SD) | (164) | (194) | (285) | (802) | (18.6) | (18.8) | (74) | (25) | | | (NA) | (NA) |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 9207 | 8728 | 6648 | 5292 | 243 | 231 | 2601 | 1638 | NA | NA | 16.2 | 44.9 |
| (SD) | (2647) | (1319) | (2052) | (1090) | (109) | (87) | (1709) | (264) | | | (NA) | (NA) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.25 | 1.75 | 1.00 | 1.75 | 2.50 | 3.50 | 7.00 | 4.00 | NA | NA | 4.00 | 8.00 |
| (SD) | (0.50) | (0.50) | (0) | (0.50) | (1.00) | (1.00) | (2.00) | (2.83) | | | (NA) | (NA) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.73 | 3.95 | 4.42 | 4.10 | 4.34 | 2.85 | 4.79 | 4.98 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1.70) | (0.74) | (1.39) | (0.61) | (NA) | (NA) | (NA) | (NA) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.719 | 0.622 | 0.0285 | 0.0279 | 0.266 | 0.187 | NA | NA | 0.00150 | 0.00464 |
| (SD) | | | (0.049) | (0.189) | (0.0140) | (0.0140) | (0.096) | (0.003) | | | (NA) | (NA) |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1310 | 1800 | 1663 | 1738 | 32.2 | 45.5 | 206 | 182 | NA | NA | NA | 7.37 |
| (SD) | (529) | (163) | (981) | (184) | (11.1) | (33.5) | (125) | (31) | | | | (NA) |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 9580 | 9634 | 6798 | 6324 | 260 | 272 | 3031 | 2061 | NA | NA | NA | 65.2 |
| (SD) | (3280) | (1677) | (3018) | (905) | (74) | (127) | (2353) | (584) | | | | (NA) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.75 | 1.50 | 1.13 | 1.50 | 3.25 | 2.00 | 3.50 | 2.00 | NA | NA | NA | 6.00 |
| (SD) | (1.50) | (0.58) | (0.63) | (0.58) | (3.20) | (0) | (3.00) | (0.00) | | | | (NA) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.16 | 5.01 | 5.23 | 5.36 | 5.82 | 4.68 | 6.95 | 6.05 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1.36) | (1.60) | (1.19) | (1.62) | (NA) | (0.93) | (2.35) | (1.87) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.697 | 0.682 | 0.0303 | 0.0288 | 0.290 | 0.212 | NA | NA | NA | 0.00593 |
| (SD) | | | (0.073) | (0.217) | (0.0142) | (0.0137) | (0.118) | (0.030) | | | | (NA) |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 20 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 39) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1228 | 1420 | 1380 | 1278 | 30.0 | 29.8 | 174 | 166 | NA | NA | NA | 6.35 |
| (SD) | (184) | (279) | (388) | (170) | (14.4) | (22.1) | (100) | (35) | | | | (NA) |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 8257 | 8576 | 5992 | 5190 | 199 | 213 | 2727 | 2112 | NA | NA | NA | 67.4 |
| (SD) | (2615) | (1990) | (2369) | (1024) | (68) | (101) | (2047) | (493) | | | | (NA) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.75 | 1.50 | 1.50 | 1.50 | 2.50 | 2.00 | 3.50 | 5.00 | NA | NA | NA | 4.00 |
| (SD) | (0.50) | (0.58) | (0.58) | (0.58) | (1.00) | (0) | (1.00) | (3.46) | | | | (NA) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.50 | 4.00 | 6.01 | 4.30 | 5.26 | 4.52 | 5.71 | 4.76 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (2.38) | (0.47) | (2.81) | (0.72) | (NA) | (NA) | (0.58) | (NA) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.715 | 0.629 | 0.0266 | 0.0250 | 0.307 | 0.247 | NA | NA | NA | 0.00621 |
| (SD) | | | (0.055) | (0.191) | (0.0124) | (0.0116) | (0.127) | (0.017) | | | | (NA) |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 30 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1987 | 1585 | 2225 | 1548 | 38.9 | 42.1 | 174 | 144 | 7.17 | 7.47 | 13.1 | 12.6 |
| (SD) | (782) | (391) | (1248) | (454) | (8.7) | (10.5) | (36) | (35) | (2.06) | (1.51) | (2.5) | (4.2) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 12637 | 10511 | 10246 | 8618 | 360 | 370 | 2339 | 1927 | 46.3 | 56.8 | 168 | 151 |
| (SD) | (2428) | (3616) | (2401) | (1817) | (50) | (124) | (671) | (496) | (28.1) | (37.1) | (46) | (49) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 12274 | 9545 | 10713 | 8362 | 344 | 366 | 2208 | 1802 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (2379) | (2545) | (2501) | (1724) | (40) | (NA) | (477) | (227) | | | | |
| $t_{max}$ (hr) | 2.58 | 3.00 | 2.58 | 2.67 | 3.33 | 3.67 | 6.67 | 5.00 | 5.00 | 5.60 | 8.00 | 7.33 |
| (SD) | (2.94) | (2.68) | (2.94) | (2.66) | (2.42) | (2.34) | (3.27) | (2.45) | (2.45) | (2.19) | (0) | (1.63) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 3.58 | 4.22 | 3.63 | 4.54 | 4.18 | 4.40 | 4.32 | 5.87 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.14) | (0.88) | (0.16) | (0.89) | (0.24) | (0.67) | (0.23) | (1.21) | | | | |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.825 | 0.856 | 0.0289 | 0.0363 | 0.184 | 0.191 | 0.00383 | 0.00541 | 0.0136 | 0.0151 |
| (SD) | | | (0.204) | (0.160) | (0.0036) | (0.0104) | (0.031) | (0.039) | (0.00242) | (0.00372) | (0.0042) | (0.0049) |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2613 | 2263 | 2598 | 2814 | 34.1 | 54.6 | 311 | 264 | 6.06 | 5.63 | 8.45 | 6.92 |
| (SD) | (653) | (763) | (1457) | (2070) | (13.0) | (13.7) | (62) | (50) | (0.78) | (NA) | (1.20) | (1.49) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 17981 | 15219 | 9348 | 9789 | 342 | 497 | 4538 | 3909 | 35.1 | 20.7 | 69.4 | 56.4 |
| (SD) | (1560) | (4500) | (2098) | (3185) | (88) | (228) | (696) | (851) | (9.8) | (NA) | (43.1) | (35.0) |
| $t_{max}$ (hr) | 2.33 | 2.67 | 2.33 | 2.67 | 4.00 | 3.00 | 5.33 | 6.33 | 6.67 | 4.00 | 8.00 | 6.00 |
| (SD) | (2.80) | (2.66) | (2.80) | (2.66) | (2.19) | (2.45) | (3.27) | (3.67) | (2.31) | (NA) | (2.83) | (2.31) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.23 | 4.49 | 4.44 | 4.74 | 5.87 | 5.88 | 5.64 | 6.57 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.31) | (1.66) | (0.49) | (1.83) | (NA) | (1.80) | (0.99) | (3.01) | | | | |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.524 | 0.667 | 0.0192 | 0.0321 | 0.253 | 0.262 | 0.00195 | 0.00143 | 0.00392 | 0.00317 |
| (SD) | | | (0.124) | (0.215) | (0.0054) | (0.0065) | (0.042) | (0.023) | (0.00075) | (NA) | (0.00255) | (0.00169) |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 30 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2347 | 2158 | 1533 | 2345 | 33.8 | 53.0 | 336 | 289 | 6.34 | 5.36 | 8.91 | 7.65 |
| (SD) | (648) | (815) | (381) | (1120) | (12.8) | (26.4) | (56) | (67) | (1.71) | (0.47) | (2.01) | (2.09) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 17219 | 14719 | 8410 | 9417 | 338 | 461 | 4881 | 4143 | 51.2 | 17.8 | 98.7 | 49.6 |
| (SD) | (2747) | (5143) | (1365) | (1661) | (83) | (227) | (1113) | (1229) | (42.7) | (2.4) | (43.1) | (43.7) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.58 | 2.00 | 1.33 | 1.67 | 3.33 | 2.50 | 5.33 | 5.00 | 6.00 | 5.33 | 7.33 | 5.00 |
| (SD) | (0.66) | (1.10) | (0.52) | (0.52) | (1.03) | (1.22) | (3.01) | (2.45) | (2.31) | (2.31) | (1.63) | (2.45) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.83 | 4.67 | 5.12 | 4.78 | 4.95 | 4.38 | 6.68 | 6.97 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.64) | (0.91) | (0.64) | (0.82) | (NA) | (NA) | (1.65) | (1.84) | | | | |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.504 | 0.672 | 0.0199 | 0.0311 | 0.284 | 0.287 | 0.00284 | 0.00111 | 0.00576 | 0.00342 |
| (SD) | | | (0.133) | (0.127) | (0.0054) | (0.0075) | (0.058) | (0.036) | (0.00240) | (0.00041) | (0.00256) | (0.00297) |
| Toxicokinetics (Week 39) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2255 | 2382 | 2011 | 2775 | 26.6 | 43.5 | 308 | 275 | 5.11 | NA | 7.73 | 7.55 |
| (SD) | (625) | (540) | (1596) | (965) | (11.2) | (15.7) | (42) | (64) | (NA) | | (1.38) | (NA) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 16361 | 14374 | 8460 | 8936 | 285 | 374 | 4698 | 4069 | 20.4 | NA | 98.1 | 71.2 |
| (SD) | (2452) | (4758) | (2552) | (2627) | (92) | (166) | (1096) | (1309) | (NA) | | (16.3) | (NA) |
| $t_{max}$ (hr) | 2.92 | 1.50 | 2.17 | 1.17 | 4.00 | 1.83 | 5.42 | 4.67 | 8.00 | NA | 10.0 | 8.00 |
| (SD) | (2.76) | (0.55) | (1.47) | (0.41) | (2.19) | (0.41) | (3.11) | (2.73) | (NA) | | (2.3) | (NA) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.86 | 4.85 | 5.19 | 5.45 | NA | 5.63 | 6.41 | 6.92 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.31) | (0.96) | (0.51) | (1.56) | | (1.97) | (1.44) | (NA) | | | | |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.528 | 0.647 | 0.0173 | 0.0257 | 0.285 | 0.285 | 0.00128 | NA | 0.00570 | 0.00435 |
| (SD) | | | (0.183) | (0.162) | (0.0047) | (0.0046) | (0.050) | (0.027) | (NA) | | (0.00112) | (NA) |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 50/40[b] | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2362 | 2447 | 2837 | 3040 | 37.5 | 40.1 | 259 | 171 | 8.62 | 7.37 | 15.0 | 12.6 |
| (SD) | (983) | (1149) | (1068) | (2272) | (18.7) | (10.9) | (106) | (54) | (1.80) | (2.22) | (2.7) | (2.7) |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 18619 | 11934 | 15500 | 10631 | 435 | 349 | 3939 | 2348 | 78.1 | 46.9 | 220 | 169 |
| (SD) | (5721) | (3446) | (4745) | (3864) | (203) | (126) | (1618) | (616) | (56.6) | (50.9) | (56) | (55) |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL) | 19424 | 11694 | 16127 | 10074 | NA | NA | 3688 | 2293 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (6105) | (3606) | (5052) | (3622) | | | (NA) | (NA) | | | | |
| $t_{max}$ (hr) | 1.67 | 2.83 | 1.50 | 1.17 | 3.00 | 2.33 | 8.00 | 4.42 | 6.00 | 3.67 | 10.7 | 8.67 |
| (SD) | (1.21) | (4.52) | (1.22) | (0.68) | (1.10) | (1.37) | (2.53) | (4.54) | (2.19) | (0.82) | (2.1) | (3.01) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.98 | 5.57 | 5.20 | 6.26 | NA | NA | 5.98 | 7.60 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.58) | (1.35) | (0.52) | (1.67) | | | (NA) | (2.54) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.840 | 0.898 | 0.0241 | 0.0307 | 0.214 | 0.199 | 0.00421 | 0.00379 | 0.0122 | 0.0146 |
| (SD) | | | (0.145) | (0.234) | (0.0097) | (0.0114) | (0.063) | (0.018) | (0.00270) | (0.00320) | (0.0021) | (0.0040) |
| Toxicokinetics (Day 24) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4265 | 3702 | 3670 | 2776 | 70.0 | 48.2 | 471 | 402 | 5.47 | 5.82 | 9.26 | 7.23 |
| (SD) | (1262) | (775) | (1619) | (1127) | (47.1) | (31.1) | (192) | (101) | (NA) | (NA) | (1.36) | (1.63) |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 26684 | 22419 | 18403 | 13295 | 666 | 477 | 6732 | 6181 | 16.4 | 32.2 | 74.5 | 76.3 |
| (SD) | (9573) | (3712) | (7435) | (3973) | (329) | (183) | (3027) | (1688) | (NA) | (NA) | (39.9) | (50.9) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.50 | 1.30 | 1.42 | 1.30 | 3.00 | 2.60 | 3.17 | 3.80 | 4.00 | 4.00 | 4.80 | 4.80 |
| (SD) | (1.34) | (0.67) | (1.28) | (0.67) | (1.10) | (1.34) | (2.56) | (2.68) | (NA) | (NA) | (1.79) | (3.03) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.58 | 3.87 | 4.89 | 4.00 | 5.47 | NA | 6.18 | 5.07 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.41) | (0.38) | (0.84) | (0.54) | (NA) | | (0.61) | (1.28) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.677 | 0.599 | 0.0257 | 0.0220 | 0.242 | 0.273 | 0.000568 | 0.00139 | 0.00242 | 0.00324 |
| (SD) | | | (0.158) | (0.163) | (0.0087) | (0.0096) | (0.076) | (0.050) | (NA) | (NA) | (0.00121) | (0.00216) |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 50/40[b] | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3252 | 2664 | 3308 | 3305 | 62.6 | 45.6 | 396 | 408 | 6.55 | 6.14 | 7.95 | 8.17 |
| (SD) | (730) | (802) | (972) | (2239) | (34.0) | (16.6) | (72) | (176) | (1.67) | (0.66) | (0.70) | (2.49) |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 22942 | 20021 | 13739 | 14464 | 612 | 481 | 5601 | 6013 | 61.6 | 58.0 | 49.3 | 90.4 |
| (SD) | (4216) | (4895) | (2100) | (5448) | (298) | (121) | (1131) | (2804) | (54.5) | (44.1) | (29.7) | (55.2) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.60 | 3.20 | 1.60 | 2.70 | 2.80 | 5.00 | 4.00 | 6.00 | 6.00 | 7.00 | 4.00 | 7.20 |
| (SD) | (0.55) | (2.95) | (0.55) | (3.03) | (1.10) | (3.00) | (0) | (2.83) | (5.29) | (3.83) | (0) | (3.35) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.78 | 4.72 | 5.24 | 4.82 | 5.17 | 8.35 | 6.80 | 8.16 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.47) | (0.52) | (1.41) | (1.03) | (1.40) | (NA) | (0.35) | (NA) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.619 | 0.746 | 0.0258 | 0.0247 | 0.252 | 0.288 | 0.00259 | 0.00260 | 0.00210 | 0.00434 |
| (SD) | | | (0.162) | (0.353) | (0.0096) | (0.0068) | (0.078) | (0.064) | (0.00247) | (0.00177) | (0.00133) | (0.00224) |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3808 | 3188 | 4312 | 4036 | 60.8 | 47.2 | 508 | 414 | 6.80 | 6.41 | 6.85 | 7.33 |
| (SD) | (541) | (1226) | (620) | (2228) | (23.2) | (19.4) | (108) | (148) | (2.06) | (0.80) | (1.36) | (1.89) |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 24502 | 20638 | 15693 | 14704 | 580 | 505 | 6592 | 6228 | 54.5 | 40.3 | 42.5 | 74.7 |
| (SD) | (2611) | (6223) | (2258) | (5835) | (182) | (159) | (861) | (2702) | (60.5) | (15.0) | (28.5) | (48.6) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.25 | 1.40 | 1.00 | 1.00 | 2.33 | 2.00 | 3.00 | 2.40 | 6.67 | 5.33 | 5.33 | 7.20 |
| (SD) | (0.61) | (0.55) | (0) | (0) | (0.82) | (0) | (2.45) | (0.89) | (2.31) | (2.31) | (3.93) | (1.79) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.33 | 5.16 | 5.62 | 5.21 | 7.85 | 7.95 | 6.86 | 7.69 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (1.26) | (1.00) | (1.10) | (1.19) | (1.06) | (1.81) | (1.08) | (2.62) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.647 | 0.770 | 0.0232 | 0.0261 | 0.273 | 0.292 | 0.00207 | 0.00186 | 0.00170 | 0.00348 |
| (SD) | | | (0.120) | (0.422) | (0.0058) | (0.0108) | (0.057) | (0.057) | (0.00209) | (0.00101) | (0.00098) | (0.00210) |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Dose (mg/kg): | 50/40[b] | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 39) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3350 | 2201 | 3783 | 2804 | 47.5 | 29.3 | 404 | 376 | 6.97 | 7.22 | 6.79 | 8.99 |
| (SD) | (568) | (1062) | (449) | (1451) | (17.8) | (5.9) | (35) | (200) | (NA) | (NA) | (1.51) | (2.70) |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 21624 | 17257 | 14059 | 11847 | 479 | 361 | 5982 | 6378 | 35.7 | 76.6 | 33.4 | 114 |
| (SD) | (2407) | (7897) | (2736) | (5657) | (120) | (137) | (877) | (3649) | (NA) | (NA) | (14.8) | (52) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.33 | 1.40 | 1.33 | 1.20 | 3.00 | 3.20 | 3.33 | 2.80 | 8.00 | 6.00 | 5.60 | 11.0 |
| (SD) | (0.52) | (0.55) | (0.52) | (0.45) | (1.10) | (1.10) | (1.03) | (1.10) | (NA) | (NA) | (3.58) | (2.0) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.29 | 5.21 | 6.51 | 5.18 | 6.36 | NA | 7.03 | 8.21 | NA | NA | NA | NA |
| (SD) | (0.54) | (0.61) | (1.07) | (0.97) | (NA) | | (0.75) | (1.60) | | | | |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.648 | 0.766 | 0.0222 | 0.0253 | 0.278 | 0.339 | 0.00184 | 0.00387 | 0.00160 | 0.00543 |
| (SD) | | | (0.090) | (0.270) | (0.0053) | (0.0125) | (0.046) | (0.098) | (NA) | (NA) | (0.00076) | (0.00238) |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 5 | | 10 | | 20 | | 50/40[b] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:6 | F:6 | M:4 | F:4 | M:4 | F:4 | M:4 | F:4 | M:6 | F:6 |
| **Noteworthy Findings, Cohort 1** | | | | | | | | | | |
| Died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clinical findings (noted Days 1-30 n[c]) | | | | | | | | | | |
| Dehydrated appearance | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Excessive salivation | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 6 |
| Vomitus, containing food | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 6 | 6 |
| Vomitus, foamy | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 5 | 4 |
| Vomitus, mucoid | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Hypoactivity | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 6 |
| Hunched posture | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| Tremors, entire body | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Tremors, intermittent | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Squinting eyes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Body weight, kg (% change[d]) | | | | | | | | | | |
| Day 8 | 10.5 | 8.7 | ↓2.9 | ↓1.1 | ↓3.8 | ↓3.4 | ↓1 | ↓5.7 | ↓7.6 | ↓12.6 |
| Day 29 | 11.0 | 8.9 | ↓5.5 | ↓1.1 | ↓4.5 | ↓2.2 | ↓4.5 | ↓5.6 | ↓11.8 | ↓7.9 |
| Day 274 | 12.1 | 9.5 | ↓9.9 | ↓5.3 | ↓5.8 | ↓1.1 | ↓7.4 | 0 | ↓10.7 | 0 |
| Body weight gain, kg | | | | | | | | | | |
| Days 1-8 | 0.5 | 0.4 | 0.2* | 0.2 | 0.2* | 0.2 | 0.5 | 0.1* | -0.1* | -0.5* |
| Days 22-29 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.1 | 0.1 | -0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.6* |
| Days 1-274 | 2.1 | 1.3 | 1.0* | 0.7 | 1.6 | 1.2 | 1.3* | 1.3 | 0.9* | 1.2- |
| Food consumption, g/animal/interval (% change[d]) | | | | | | | | | | |
| Days 1-7 | 2261 | 2047 | ↑2.6 | ↓8.1 | ↓7.6 | ↓6.8 | ↓15.7 | ↓21.8 | ↓23.6 | ↓48.3* |
| Days 22-28 | 2178 | 1841 | ↑6.8 | ↓10.0 | ↑4.7 | ↑5.6 | ↓1.1 | ↑5.8 | ↓46.7* | ↓67.2* |
| Days 267-273 | 2214 | 1667 | ↑14.7 | ↓16.5 | ↑4.4 | ↑1.7 | 0 | ↑28.8 | ↑7.5 | ↓47.7 |
| Ophthalmology | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 5 | | 10 | | 20 | | 50/40[b] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:6 | F:6 | M:4 | F:4 | M:4 | F:4 | M:4 | F:4 | M:6 | F:6 |
| Electrocardiographic examinations | | | | | | | | | | |
| Mean QTc interval (msec) | | | | | | | | | | |
| Day 6 (predose) | 228 | 235 | 226 | 243 | 228 | 237 | 238 | 240 | 246 | 258* |
| Day 6 (2 hours postdose) | 234 | 235 | 235 | 242 | 229 | 238 | 240 | 241 | 259* | 263* |
| Day 178 (2 hours postdose) | 238 | 232 | 232 | 240 | 230 | 230 | 247 | 229 | 248 | 253* |
| Day 269 (2 hours postdose) | 236 | 231 | 233 | 240 | 240 | 233 | 249 | 239 | 259* | 257 |
| Mean QRS duration (msec) | | | | | | | | | | |
| Day 6 (2 hours postdose) | 32 | 33 | 33 | 31 | 31 | 33 | 34 | 35 | 38* | 37* |
| Day 87 (2 hours postdose) | 34 | 35 | 33 | 35 | 38 | 35 | 38 | 38 | 40 | 41* |
| Day 269 (2 hours postdose) | 34 | 34 | 35 | 34 | 36 | 35 | 38 | 36 | 38 | 41* |
| Hematology | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical chemistry | | | | | | | | | | |
| Cholesterol (mg/dL) | | | | | | | | | | |
| Day 86 | 174 | 208 | 166 | 225 | 175 | 144* | 167 | 169 | 126 | 138* |
| Day 268 | 150 | 212 | 149 | 207 | 151 | 170 | 143 | 163 | 116 | 137* |
| Alkaline phosphatase (U/L) | | | | | | | | | | |
| Day 86 | 49 | 30 | 44 | 43 | 51 | 47* | 50 | 57* | 64 | 52* |
| Day 177 | 44 | 31 | 45 | 41 | 49 | 44 | 45 | 55* | 74 | 53* |
| Day 268 | 40 | 27 | 45 | 35 | 49 | 41 | 46 | 57* | 84* | 52* |
| Day 275 | 37 | 25 | 39 | 31 | 42 | 38 | 43 | 56* | 72* | 51* |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 5 | | 10 | | 20 | | 50/40[b] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:4 | F:4 | M:4 | F:4 | M:4 | F:4 | M:4 | F:4 | M:4 | F:4 |
| Organ weights (% change[d]) | | | | | | | | | | |
| Liver/Gall bladder | | | | | | | | | | |
| Mean absolute weight (g) | 261.74 | 230.83 | ↓1.1 | ↓6.6 | ↑10.6 | ↓1.3 | ↑7.4 | ↑10.9 | ↑17.3 | ↑27.6* |
| Liver/body weight (ratio, %) | 2.304 | 2.426 | ↑7.6 | ↑2.2 | ↑14.3 | ↑3.8 | ↑15.0 | ↑15.5 | ↑29.4 | ↑28.8* |
| Thyroid/Parathyroid (% change[d]) | | | | | | | | | | |
| Mean absolute weight (g) | 0.811 | 0.796 | ↑2.6 | ↑31.0 | ↑6.8 | ↑2.5 | ↑88.7 | ↑32.3 | ↑69.1 | ↑13.2 |
| Relative weight (ratio, %) | 0.007 | 0.008 | ↑14.3 | ↑50.0 | ↑14.3 | ↑12.5 | ↑100.0* | ↑37.5 | ↑85.7 | ↑25.0 |
| Macroscopic observations | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Microscopic observations (n[c]) | | | | | | | | | | |
| Thyroid | | | | | | | | | | |
| Increased pigment in epithelium | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | 4 |
| Liver | | | | | | | | | | |
| Hepatocyte cytoplasmic alteration | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| Hepatocyte intracytoplasmic body formation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Gallbladder | | | | | | | | | | |
| Increased submucosa pigment | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 30 | |
|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:6 | F:6 | M:6 | F:6 |
| **Noteworthy Findings (Cohort 2)** | | | | |
| Died or euthanized early | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clinical findings | - | - | - | - |
| Mean body weight, kg (% change[d]) | | | | |
| Day 274 | 12.1 | 10.5 | ↓5.8 | ↓7.6* |
| Mean body weight gain, kg | | | | |
| Day 1-274 | 2.4 | 1.8 | 1.7 | 1.1 |
| Mean food consumption | - | - | - | - |
| Ophthalmology | - | - | - | - |
| Electrocardiographic examinations | | | | |
| Mean QTc interval (msec) | | | | |
| Day 6 (2 hours postdose) | 229 | 231 | 238 | 248* |
| Day 87 (2 hours postdose) | 222 | 232 | 232 | 246* |
| Day 269 (predose) | 255 | 250 | 254 | 260* |
| Day 269 (2 hours postdose) | 239 | 249 | 259 | 263* |
| Mean QRS duration (msec) | | | | |
| Day 6 (predose) | 30 | 30 | 30 | 33* |
| Day 6 (2 hours postdose) | 31 | 31 | 32 | 32 |
| Day 87 (2 hours postdose) | 34 | 35 | 34 | 39 |
| Day 178 (2 hours postdose) | 35 | 36 | 37 | 43* |
| Day 269 (2 hours postdose) | 37 | 36 | 43 | 49* |
| Hematology | - | - | - | - |
| Clinical chemistry | | | | |
| Cholesterol (mg/dL) | | | | |
| Day 177 | 180 | 178 | 126* | 139 |
| Day 275 | 176 | 208 | 125* | 143 |
| Alkaline phosphatase (U/L) | | | | |
| Day 86 | 43 | 33 | 58* | 51* |
| Day 177 | 41 | 28 | 54* | 53* |
| Day 268 | 34 | 26 | 50* | 50* |
| Day 275 | 35 | 26 | 52* | 47* |
| Organ weights (% change[d]) | M:4 | F:4 | M:4 | F:4 |
| Liver/Gall bladder | | | | |
| Mean absolute weight (g) | 280.355 | 242.885 | ↑4.9 | ↑19.9* |
| Liver/body weight (ratio, %) | 2.440 | 2.431 | ↑11.4 | ↑25.5* |
| Thyroid/Parathyroid (% change[d]) | | | | |
| Mean absolute weight (g) | 0.908 | 0.691 | ↑27.8 | ↑76.1* |
| Relative weight (ratio, %) | 0.008 | 0.007 | ↑37.5* | ↑85.7* |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 30 | |
|---|---|---|---|---|
| Sex:Number of Animals | M:4 | F:4 | M:4 | F:4 |
| Macroscopic observations | - | - | - | - |
| Microscopic observations (n[c]) | | | | |
| Thyroid | | | | |
| Increased pigment in epithelium | 0 | 0 | 4 | 2 |
| Liver | | | | |
| Hepatocyte cytoplasmic alteration | 0 | 0 | 2 | 3 |
| Hepatocyte intracytoplasmic body formation | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Gallbladder | | | | |
| Increased submucosa pigment | 0 | 0 | 3 | 1 |

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | NA | | NA | | NA | | 50/40[b] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex: Number of Animals | M:2 | F:2 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:0 | F:0 | M:2 | F:2 |
| **Noteworthy Findings, Cohort 1 Recovery** | | | | | | | | | | |
| Died or euthanized moribund | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 |
| Body weight | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Body weight gain | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Food consumption | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Clinical signs | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Clinical pathology findings | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Electrocardiographic examinations | - | - | | | | | | | - | - |
| Organ weight | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Macroscopic observations | - | - | NA | NA | NA | NA | NA | NA | - | - |
| Microscopic observations | | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | | |
| Thyroid | | | | | | | | | | |
| Increased pigment in epithelium | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 2 | 1 |
| Gallbladder | | | | | | | | | | |
| Increased submucosa pigment | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 1 | 1 |

(continued)

## 2.6.7.7J. Repeat-Dose Toxicity: 39-week Study with 8-Week Recovery in Beagle Dogs (concluded)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 30 | |
|---|---|---|---|---|
| Sex: Number of Animals | M:2 | F:2 | M:2 | F:2 |
| **Noteworthy Findings, Cohort 2 Recovery** | | | | |
| Died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Body weight | - | - | - | - |
| Food consumption | - | - | - | - |
| Clinical signs | - | - | - | - |
| Clinical pathology findings | - | - | - | - |
| Electrocardiographic examinations | - | - | - | - |
| Macroscopic observations | - | - | - | - |
| Microscopic observations | | | | |
| Thyroid | | | | |
| Increased pigment in epithelium | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Gallbladder | | | | |
| Increased submucosa pigment | 0 | 0 | 2 | 1 |

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; – = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; M = male; M:P = metabolite to parent ratio; NA = not applicable; NOAEL = no observed adverse effect level; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life; TBD = terminal body weight; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration.

[a] 4 animals/sex/group were assigned to the 5-, 10-, and 20-mg/kg groups. 6 animals/sex/group were assigned to the control group, 30-, and 50/40-mg/kg groups.

[b] Beginning on Days 25 and 30 of the dosing phase, dose levels for females and males given 50 mg/kg/day, respectively, were lowered to 40 mg/kg/day.

[c] Number of animals or tissues.

[d] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

*p≤.05; **p≤.01 (Difference from control group; Dunnett's test).

## 2.6.7.8. Genotoxicity: In Vitro

## 2.6.7.8A. Genotoxicity: In Vitro, Bacterial Mutation

| | | |
|---|---|---|
| Test for Induction of: Reverse Mutations (Ames) | Number of Independent Assays: 1 | Test Article: Lasmiditan hemisuccinate |
| Strains: *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* | Number of Replicate Cultures: 3 | Study No.: 020508AMT5141, 020515AMS5141 |
| Metabolizing System: Aroclor™-induced rat liver S9 | No. of Cells Analyzed/Cultured: N/A | GLP Compliance: Yes |
| Treatment: Plate incorporation | | Date of Treatment: [redacted] 20[redacted] |
| Vehicles: Test Article: DMSO Positive Controls: DMSO (MNNG, 2NF, 9AmAc, 2AA) | | |
| Cytotoxic Effects: None | | |
| Genotoxic Effects: None | | |

| Treatment | Concentration (μg/plate) | Revertant Colony Counts (Mean ± SD) Strain TA98 | TA100 | TA1535 | TA1537 | WP2*uvr*A |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Without Metabolic Activation* | | | | | | |
| DMSO | 0.05 mL | 25 ± 2 | 149 ± 21 | 20 ± 4 | 12 ± 3 | 58 ± 16 |
| LY573144 | 312.5 | 26 ± 5 | 144 ± 23 | 20 ± 3 | 12 ± 2 | 49 ± 5 |
| | 625 | 24 ± 2 | 154 ± 14 | 18 ± 4 | 11 ± 3 | 47 ± 7 |
| | 1250 | 26 ± 3 | 139 ± 18 | 18 ± 4 | 14 ± 3 | 52 ± 4 |
| | 2500 | 23 ± 5 | 126 ± 11 | 17 ± 4 | 9 ± 1 | 47 ± 5 |
| | 5000 | 15 ± 3 | 70 ± 4 | 16 ± 8 | 18 ± 3 | 29 ± 5 |
| MNNG | 1.25/2.5[a] | NT | 461 ± 46 | 635 ± 42 | NT | 382 ± 8 |
| 9AmAc | 60 | NT | NT | NT | 211 ± 69 | NT |
| 2NF | 0.5 | 229 ± 11 | NT | NT | NT | NT |

(continued)

## 2.6.7.8A. Genotoxicity: In Vitro, Bacterial Mutation (concluded)

| Treatment | Concentration (μg/plate) | Revertant Colony Counts (Mean ± SD) Strain | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | TA98 | TA100 | TA1535 | TA1537 | WP2*uvr*A |
| *With Metabolic Activation* | | | | | | |
| DMSO | 0.05 mL | 34 ± 1 | 190 ± 17 | 16 ± 3 | 15 ± 1 | 44 ± 6 |
| LY573144 | 312.5 | 27 ± 2 | 201 ± 19 | 16 ± 5 | 13 ± 2 | 53 ± 8 |
| | 625 | 25 ± 4 | 225 ± 21 | 16 ± 3 | 11 ± 2 | 53 ± 9 |
| | 1250 | 24 ± 3 | 239 ± 15 | 18 ± 3 | 13 ± 4 | 52 ± 10 |
| | 2500 | 20 ± 5 | 163 ± 19 | 17 ± 5 | 15 ± 8 | 52 ± 3 |
| | 5000 | 22 ± 2 | 121 ± 12 | 13 ± 2 | 17± 3 | 47 ± 3 |
| 2AA | 1.25 | 650 ± 70 | 525 ± 148 | NT | NT | NT |
| | 2.5 | NT | NT | 201 ± 14 | 104 ± 20 | NT |
| | 10 | NT | NT | NT | NT | 307 ± 27 |

Abbreviations: DMSO = dimethyl sulfoxide; MNNG = N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine; NT = not tested; SD = standard deviation; 2NF = 2-nitrofluorene; 9AmAc = 9-aminoacridine. 2AA = 2-aminoanthracene

[a] .TA1535 and TA100; 1.25 μg/plate, WP2uvrA;2.5μg/plate

## 2.6.7.8B. Genotoxicity: In Vitro, Chromosome Aberration

| | | |
|---|---|---|
| Report Title: The Effect of LY573144 Hemisuccinate on the In Vitro Induction of Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary Cells | | Test Article: Lasmiditan hemisuccinate |
| Test for Induction of: Chromosome aberrations | Number of Independent Assays: 3 | Document ID: 020508CAB5141, 020515CAB5141, 020515CAB5141A |
| Strains: Chinese Hamster Ovary | Number of Replicate Cultures: 2 | |
| Metabolizing System: Aroclor™-induced rat liver S9 | Number of Cells Analyzed/Culture: 100 | GLP Compliance: Yes |
| | | Date of Treatment: [redacted]20[redacted] |
| Vehicles: Test Article: (DMSO Positive Controls: Milli-Q® water | | |
| Treatment: 4 hour incubation with 17-18 hour recovery or 19 hour incubation with 0 hr recovery | | |
| Cytotoxic Effects: Yes | | |
| Genotoxic Effects: None | | |

| Metabolic Activation | Test Article | Concentration (µg/mL) | Total Cells Analyzed | % Cell Survival Compared to Control | Number Aberrations Per Cell | % Cells With Aberrations (Excluding gaps) | % Cells With >1 Aberration | % Cells With Diplochromosomes |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No 4 h treatment 17-18 h recovery | DMSO | 10.0 µL/mL | 200 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | LY573144 | 325 | 200 | 86 | 0.025 | 0.5 | 0.5 | 1 |
| | | 350 | 200 | 63 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 375 | 200 | 58 | 0 | 0 | 0 | 1.5 |
| | | 390 | 200 | 45 | 0.01 | 0.5 | 0.5 | 3** |
| | Mitomycin C | 0.5 | 25 | 46 | 1.44 | 40*** | 36 | 0 |
| Yes 4 h treatment 17-18 h recovery | DMSO | 10.0 µL/mL | 200 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | LY573144 | 425 | 200 | 86 | 0.005 | 0.5 | 0 | 2.5 |
| | | 450 | 200 | 60 | 0.01 | 0.5 | 0.5 | 4 |
| | | 470 | 200 | 61 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 490 | 200 | 44 | 0.015 | 0.5 | 0.5 | 1 |
| | CP | 10 | 25 | 26 | 0.6 | 32*** | 16 | 2 |
| No 19 h treatment | DMSO | 10.0 µL/mL | 200 | 100 | 0.005 | 0.5 | 0 | 0 |
| | LY573144 | 10 | 200 | 116 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 15 | 200 | 57 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 20 | 200 | 55 | 0.005 | 0.5 | 0 | 0 |
| | Mitomycin C | 0.5 | 25 | 55 | 1.72 | 64*** | 40 | 0 |

Abbreviations: CP = cyclophosphamide; DMSO = dimethyl sulfoxide.
**p≤.01; ***p≤.001 (trend analysis).

## 2.6.7.9. Genotoxicity: In Vivo

## 2.6.7.9A. Genotoxicity: In Vivo, Micronucleus – Intravenous

| | | |
|---|---|---|
| Report Title: The Effect of LY573144 Hemisuccinate Given Intravenously for 2 Consecutive Days on the Induction of Micronuclei in Bone Marrow of ICR Mice | | Test Article: Lasmiditan hemisuccinate |
| Test for Induction of: Bone marrow micronuclei | Treatment Schedule: two doses | Document ID: 020522MNT5141 |
| Species/Strain: Mouse/ CD-1 (ICR) | Sampling Time: 24 hours after second dosing | GLP Compliance: Yes |
| Age: 7-9 weeks | Number of Cells Analyzed/Animal: 2000 | Date of Treatment: [redacted] 20[redacted] |
| Method of Administration: intravenous injection | Cells Evaluated: Polychromatic erythrocytes | |
| Vehicle/Formulation: Test Article; 0.9% Sodium Chloride Injection, USP | | Positive Control; purified water |
| Toxic/Cytotoxic Effects: Yes | Genotoxic Effects: None | |

| Treatment | Dose[a] (mg/kg/day) | Number of Animals | Harvest Time (Hour) | PCE/NCE Ratio[b] | MPCE[b]/1000PCE | Trend Test One-Tailed P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Vehicle[c] | 10 mL/kg | 5M | 24 | 0.6 ± 0.2 | 0.6 ± 0.2 | |
| | | 5F | 24 | 0.7 ± 0.3 | 0.8 ± 0.3 | |
| LY573144 | 8.75 | 5M | 24 | 0.7 ± 0.1[d] | 0.8 ± 0.6[d] | |
| | 8.75 | 5F | 24 | 0.8 ± 0.2 | 0.3 ± 0.4 | |
| | 17.50 | 5M | 24 | 0.6 ± 0.2 | 0.4 ± 0.2 | |
| | 17.50 | 5F | 24 | 0.9 ± 0.2 | 0.5 ± 0.5 | 0.821 |
| | 35.0 | 5M | 24 | 0.7 ± 0.1[e] | 0.5 ± 0.5[e] | 0.717 |
| | 35.0[f] | 5F | 24 | - | - | |
| CP[g] | 50.0 | 5M | 24 | 0.5 ± 0.1 | 8.2 ± 4.5 | * |
| | | 5F | 24 | 0.9 ± 0.2 | 10.2 ± 3.0 | * |
| | | | | | Pooled[h] | 0.840 |

Abbreviations: CP = cyclophosphamide; MPCE = micronucleated polychromatic erythrocytes; NCE = normochromatic erythrocytes; PCE = polychromatic erythrocytes; SD = standard deviation.

[a] Two equal treatments given in a dose volume of 10-mL/kg body weight with a harvest approximately 24 hours after the second treatment, except for CP.

[b] Values are mean ± SD for 5 animals/treatment group unless noted otherwise. At least 2000 PCE counts per animal.

[c] 0.9% Sodium Chloride Injection, USP served as the vehicle control.

[d] Values were mean ± SD for 4 animals.

[e] Values were mean ± SD for 3 animals.

[f] Due to mortality, dose group was invalid.

[g] CP was dosed once at 20 mL/kg, 24 hours prior to harvest, and served as the positive control.

[h] Pooled across sexes.

*Significantly greater than the vehicle control ($p<.05$) as determined by a one-tailed trend test.

## 2.6.7.9B. Genotoxicity: In Vivo, Micronucleus – Oral

**Report Title:** Lasmiditan: *In Vivo* Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay
**Test for Induction of:** Bone marrow micronuclei **Treatment Schedule:** Two doses **Test Article:** Lasmiditan hemisuccinate
**Species/Strain:** Mouse/ CD-1 (ICR) **Sampling Time:** 24 hours after second dose **Document ID:** 8357079
**Age:** 6 weeks **Method of Administration:** Oral Gavage **GLP Compliance:** Yes
**Cells Evaluated:** Polychromatic erythrocytes **Number of Cells Analyzed/Animal:** 4000 **Date of Treatment:** [redacted]20[redacted]
**Vehicle/Formulation:** **Test Article:** 0.25% (w/v) methylcellulose (400 cps) in reverse osmosis water, pH 4.0 ± 0.05
**Positive Control:** Deionized (DI) Water
**Toxic/Cytotoxic Effects:** No
**Genotoxic Effects:** No

Toxicokinetics

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sample: Plasma | Analyte: Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R)M18, (S,S)M18 | | | | | | | | Number of animals: 3 or 6 animals/sex/group/time point[a] | | | |
| Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | | | | | | | | Assay/Method: LC-MS/MS / 8224279 | | | |
| Dose (mg/kg): | 62.5 | | | | | | | | | | | |
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 2) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4170 | 4390 | 945 | 1010 | 988 | 715 | 595 | 852 | 113 | 83.1 | 323 | 151 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 46300 | 28800 | 5510 | 6540 | 11700 | 7110 | 8150 | 8500 | 1430 | 1150 | 4140 | 2090 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng•hr/mL) | 46300 | 28800 | 5510 | 6540 | 11700 | 7110 | 8150 | 8500 | 1430 | 1150 | 4140 | 2090 |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 4.00 | 0.500 | 4.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 3.70 | 4.84 | 4.26 | 5.91 | 3.82 | 5.59 | NA | 5.52 | NA | NA | NA | NA |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.227 | 0.230 | 0.237 | 0.163 | 0.143 | 0.194 | 0.0271 | 0.0189 | 0.0776 | 0.0894 |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.119 | 0.227 | 0.253 | 0.246 | 0.176 | 0.295 | 0.0308 | 0.0400 | 0.0894 | 0.0726 |

(continued)

## 2.6.7.9B. Genotoxicity: In Vivo, Micronucleus – Oral (continued)

| Dose (mg/kg): | 125 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 2) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 8210 | 6180 | 1280 | 1560 | 1640 | 1020 | 1250 | 1430 | 104 | 137 | 343 | 229 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 51800 | 47600 | 6360 | 10100 | 15600 | 10600 | 10000 | 14300 | 1390 | 1790 | 4820 | 3210 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng•hr/mL) | 51800 | 47600 | 6360 | 10100 | 15600 | 10600 | 10000 | 14300 | 1390 | 1790 | 4820 | 3210 |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 1.00 | 0.500 | 1.00 | 4.00 | 1.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.37 | 6.98 | 5.81 | 8.96 | 6.01 | 8.38 | 6.37 | NA | 5.46 | NA | NA | NA |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.156 | 0.253 | 0.200 | 0.165 | 0.153 | 0.232 | 0.0127 | 0.0222 | 0.0418 | 0.0370 |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.123 | 0.213 | 0.301 | 0.222 | 0.194 | 0.299 | 0.0269 | 0.0376 | 0.0930 | 0.0674 |
| Dose (mg/kg): | 250 | | | | | | | | | | | |
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex: | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 2) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 9820 | 7170 | 1490 | 1780 | 2590 | 1610 | 1300 | 2060 | 184 | 219 | 572 | 401 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 101000 | 105000 | 15900 | 23400 | 33900 | 24700 | 19300 | 37100 | 2850 | 3840 | 9560 | 7050 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng•hr/mL) | 101000 | 105000 | 15900 | 23400 | 33900 | 24700 | 19300 | 37100 | 2850 | 3840 | 9560 | 7050 |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 1.00 | 0.500 | 0.500 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 | 1.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.151 | 0.248 | 0.263 | 0.225 | 0.132 | 0.287 | 0.0187 | 0.0305 | 0.0583 | 0.0559 |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.157 | 0.222 | 0.336 | 0.234 | 0.191 | 0.352 | 0.0282 | 0.0365 | 0.0946 | 0.0670 |

(continued)

## 2.6.7.9B. Genotoxicity: In Vivo, Micronucleus – Oral (concluded)

| Test Article | Dose (mg/kg/day) | Number of Males | Number of Females | Harvest Time (Hours) | Mean % PCE | | Mean % MNPCE (±SD) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Males | Females | Males | Females |
| VCID | 0 | 6 | 6 | 24 | 44.97 | 41.20 | 0.03 ± 0.02 | 0.10 ± 0.07 |
| Lasmiditan | 62.5 | 6 | 6 | 24 | 42.43 | 44.53 | 0.07 ± 0.05 | 0.08 ± 0.05 |
| | 125 | 6 | 6 | 24 | 42.43 | 41.83 | 0.05 ± 0.03 | 0.10 ± 0.06 |
| | 250 | 6 | 6 | 24 | 43.43 | 46.77 | 0.03 ± 0.01 | 0.05 ± 0.02 |
| CP[b] | 80.0 | 3 | 3 | 24 | 39.53 | 36.40 | 1.78 ± 0.39 *** | 1.50 ± 0.30 *** |

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; CP = cyclophosphamide; F = female; M = male; M:P = metabolite to parent ratio; MNPCE = Micronucleated PCEs; NA = not applicable; PCE = Polychromatic erythrocytes; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration; VCID = 0.25% (w/v) methylcellulose (400 cps) in reverse osmosis water, pH 4.0 ± 0.05.

[a] 6 animals were used for 24 hours post dose only.

[b] Positive control was administered once approximately 24 hours prior to collection.

*** $p \leq .001$ (trend analysis)

## 2.6.7.10. Carcinogenicity

## 2.6.7.10A. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice

Report title: 26-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study With Lasmiditan In Transgenic (rasH2 hemizygous) and 001178-W (Wild Type) RasH2 Mice

Species/strain: Mouse/001178-T (hemizygous) for carcinogenicity; Mouse/001178-W (wild type) for toxicokinetics

Initial age: 8 weeks | Duration of dosing: 26 weeks | Test Article: Lasmiditan hemisuccinate

Date of first dose: [redacted]20[redacted] | Route: Oral gavage | Document ID: 8302174

Test Article Vehicle: 0.25% [w/v] methylcellulose [400 cps] in reverse osmosis water, pH 4.0 ± 0.05 | GLP compliance: Yes

Positive Control Article Vehicle: Acidified physiological saline (pH 4.5) | Positive Control Article: MNU[a]

NOEL for neoplasia: 150 mg/kg (M); 250 mg/kg (F)

Special features: None

(continued)

## 2.6.7.10A. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice (continued)

| Composite Toxicokinetics | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sample: Plasma | Analyte: Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R)M18, (S,S)M18 | | | | | | | | Number of animals: 3 animals/sex/group/time point | | | |
| Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | | | | | | | | Assay/Method: LC-MS/MS / 8224279 | | | |
| Dose (mg/kg): | 20/25 | | | | | | | | | | | |
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1170 | 1470 | 194 | 443 | 385 | 393 | 145 | 302 | 28.2 | 46.0 | 108 | 91.6 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 4780 | 5100 | 555 | 1080 | 1760 | 1480 | 551 | 1110 | 131 | 205 | 535 | 438 |
| $AUC_{0-24h}$ (ng•hr/mL) | 5760 | 6860 | 632 | 1350 | 2220 | 1990 | 653 | 1460 | 144 | 285 | 691 | 606 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 5150 | NC | 580 | 1210 | 1960 | NC | 587 | 1310 | NC | 254 | NC | 540 |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 1.00 | 0.500 | 0.500 | 1.00 | 2.00 | 1.00 | 2.00 | 1.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.07 | NC | 1.79 | 2.68 | 2.35 | NC | 1.93 | 3.10 | NC | 3.36 | NC | 3.38 |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.166 | 0.302 | 0.330 | 0.268 | 0.125 | 0.206 | 0.0241 | 0.0314 | 0.0923 | 0.0624 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.110 | 0.197 | 0.385 | 0.290 | 0.114 | 0.213 | 0.0251 | 0.0416 | 0.120 | 0.0883 |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1310 | 1830 | 243 | 566 | 585 | 375 | 267 | 448 | 42.0 | 54.0 | 152 | 112 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 7100 | 6500 | 1560 | 1240 | 2560 | 1570 | 1630 | 1650 | 179 | 323 | 696 | 638 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 7100 | 7940 | 1560 | 1460 | 3190 | 1980 | 1630 | 2030 | 233 | 421 | 938 | 835 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 2.00 | 0.500 | 1.00 | 0.500 | 2.00 | 0.500 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 3.38 | 2.19 | 4.91 | 2.04 | 2.17 | 2.35 | 5.02 | 2.26 | NC | NC | NC | NC |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.186 | 0.309 | 0.447 | 0.205 | 0.204 | 0.244 | 0.0321 | 0.0295 | 0.117 | 0.0613 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.219 | 0.183 | 0.448 | 0.250 | 0.229 | 0.255 | 0.0328 | 0.0531 | 0.132 | 0.105 |

(continued)

## 2.6.7.10A. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice (continued)

| Dose (mg/kg): | 50/80 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3150 | 4030 | 302 | 756 | 843 | 744 | 377 | 727 | 51.1 | 132 | 196 | 197 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 16100 | 24000 | 1070 | 4000 | 3550 | 5480 | 1310 | 4880 | 263 | 615 | 998 | 1050 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 16100 | 24000 | 1520 | 4000 | 5600 | 5480 | 1790 | 4880 | 400 | 845 | 1520 | 1520 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 16100 | 24000 | 1360 | 4010 | NR | 5490 | 1610 | 4900 | NR | NC | NC | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 0.500 | 1.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.52 | 3.34 | 3.54 | 2.70 | 4.98 | 2.71 | 3.51 | 3.24 | 3.96 | NC | NC | NC |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.0958 | 0.187 | 0.268 | 0.184 | 0.120 | 0.180 | 0.0162 | 0.0327 | 0.0623 | 0.0488 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.0941 | 0.167 | 0.348 | 0.229 | 0.111 | 0.203 | 0.0248 | 0.0352 | 0.0945 | 0.0633 |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3480 | 3760 | 529 | 824 | 1350 | 799 | 531 | 1010 | 74.9 | 92.4 | 297 | 203 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 17200 | 25600 | 2510 | 4130 | 8360 | 7150 | 3110 | 7310 | 324 | 1160 | 1410 | 2560 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 17200 | 25600 | 2510 | 4130 | 8360 | 7150 | 3110 | 7310 | 442 | 1160 | 2040 | 2560 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 1.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 3.31 | 4.58 | 4.58 | 4.58 | 2.86 | 4.80 | 4.55 | 4.68 | NC | 3.65 | NC | 5.25 |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.152 | 0.219 | 0.389 | 0.213 | 0.152 | 0.268 | 0.0215 | 0.0246 | 0.0852 | 0.0539 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.146 | 0.161 | 0.487 | 0.279 | 0.181 | 0.286 | 0.0258 | 0.0452 | 0.119 | 0.100 |

(continued)

## 2.6.7.10A. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice (continued)

| Dose (mg/kg): | 150/250 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 1) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 8580 | 11200 | 1000 | 2500 | 2050 | 1270 | 860 | 1840 | 138 | 263 | 415 | 306 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 48300 | 64500 | 4340 | 10300 | 14900 | 13000 | 5210 | 14000 | 942 | 2340 | 4220 | 3650 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 48300 | 64500 | 4340 | 10300 | 14900 | 13000 | 5210 | 14000 | 942 | 2340 | 4220 | 3650 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 55700 | NC | 5300 | NC | 18000 | NC | 6190 | NC | NC | NC | NC | NC |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 0.500 | 1.00 | 0.500 | 1.00 | 0.500 | 1.00 | 0.500 | 4.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 8.51 | NC | 10.8 | NC | 9.51 | NC | 9.13 | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.117 | 0.224 | 0.239 | 0.114 | 0.100 | 0.164 | 0.0161 | 0.0235 | 0.0484 | 0.0273 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.0899 | 0.159 | 0.309 | 0.202 | 0.108 | 0.217 | 0.0195 | 0.0362 | 0.0874 | 0.0566 |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 6470 | 7540 | 940 | 1970 | 2640 | 2230 | 1030 | 1990 | 118 | 228 | 525 | 662 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 32400 | 62200 | 5540 | 10800 | 17200 | 20100 | 6960 | 21700 | 777 | 2300 | 3760 | 6880 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 32400 | 62200 | 5540 | 10800 | 17200 | 20100 | 6960 | 21700 | 777 | 2300 | 3760 | 6880 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 1.00 | 0.500 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 1.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.77 | 7.92 | NC | 7.14 | 4.45 | 8.55 | NC | 8.49 | 3.69 | 8.92 | 4.48 | 9.46 |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.145 | 0.262 | 0.408 | 0.295 | 0.159 | 0.264 | 0.0182 | 0.0302 | 0.0811 | 0.0878 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.171 | 0.173 | 0.532 | 0.322 | 0.215 | 0.348 | 0.0240 | 0.0370 | 0.116 | 0.111 |

(continued)

## 2.6.7.10A. Carcinogenicity: 6-Month Study in RasH2 Mice (concluded)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 20 | 25 | 50 | 80 | 150 | 250 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M:25 | F:25 | M:25 | F:25 | M:25 | F:25 | M:25 | F:25 |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| Died or euthanized moribund (n[b]) | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Body weight | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Food consumption | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical observations (n[b]) | | | | | | | | |
| Low carriage (Day 1 only) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 |
| Macroscopic observations | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Histopathology: neoplastic lesions | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Histopathology: nonneoplastic lesions (n[b]) | | | | | | | | |
| Liver | | | | | | | | |
| Vacuolation, hepatocyte, decreased | | | | | | | | |
| Minimal | 5 | 1 | 3 | 1 | 0 | 2 | 1 | 4 |
| Slight | 2 | 0 | 5 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| Moderate | 2 | 0 | 1 | 1 | 9 | 9 | 7 | 10 |
| Marked | 1 | 0 | 1 | 1 | 8 | 0 | 9 | 3 |
| Spleen | | | | | | | | |
| Infiltrate, macrophage, vacuolated | | | | | | | | |
| Minimal | 2 | 9 | 1 | 8 | 3 | 14 | 9 | 2 |
| Slight | 0 | 4 | 0 | 1 | 0 | 7 | 0 | 19 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |

Abbreviations: – = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; M = male; M:P = metabolite to parent ratio; MNU = N-methyl-N-nitrosourea; NA = not applicable; NC = not calculated; NR = not reported as value was determined with approximately 34% extrapolation; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration.

[a] The positive control group (10 mice/sex) was given positive control article by intraperitoneal injection on Day 1 only. Results associated with the positive control were not statistically evaluated. However, notable findings in the positive control included increased mortality and incidence of neoplastic findings that were considered typical for those seen in this strain of mouse after MNU administration, indicating an effective positive control response.

[b] Number of animals or tissues.

## 2.6.7.10B. Carcinogenicity: 2-Year Study in Sprague Dawley Rats

Report title: 104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with Lasmiditan in Rats

Species/strain: Rat/ Crl:CD(SD) | Duration of dosing: Up to 103 Weeks | Document ID: 8302172

Initial age: 6 to 7 weeks | Route: Oral gavage | GLP compliance: Yes

Date of first dose (Males): [redacted]20[redacted] | Treatment of controls: Vehicle | Test Article: Lasmiditan hemisuccinate

Date of first dose (Females): [redacted]20[redacted]

Vehicle: 0.25% (w/v) methylcellulose (400 cps) in reverse osmosis water, pH 4.0 ± 0.05

Special features: None

(continued)

## 2.6.7. 10B. Carcinogenicity: 2-Year Study in Sprague Dawley Rats (continued)

| Toxicokinetics | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sample: Plasma | Analyte: Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R)M18, (S,S)M18 | | | | | | | | Number of animals: 3 animals/sex/group/time point | | | |
| Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | | | | | | | | Assay/Method: LC-MS/MS / 8224280 | | | |
| Dose (mg/kg): | 10 | | | | | | | | | | | |
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 3) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 324 | 419 | 177 | 117 | 134 | 206 | 8.52 | 10.8 | 9.66 | 7.55 | 86.5 | 122 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 1770 | 2160 | 978 | 576 | 678 | 1040 | 49.7 | 54.5 | 48.6 | 41.8 | 444 | 1530 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 2920 | 3080 | 1450 | 806 | 1070 | 1710 | 93.3 | 71.8 | 82.9 | 77.8 | 804 | 1530 |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 2.00 | 1.00 | 4.00 | 2.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NC | 3.27 | 3.85 | 3.62 | NC | 6.20 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.547 | 0.279 | 0.415 | 0.492 | 0.0263 | 0.0258 | 0.0298 | 0.0180 | 0.267 | 0.290 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.498 | 0.262 | 0.367 | 0.556 | 0.0319 | 0.0234 | 0.0284 | 0.0253 | 0.275 | 0.498 |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 484 | 526 | 260 | 280 | 258 | 198 | 16.0 | 14.7 | 27.6 | 14.9 | 125 | 137 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 4090 | 2710 | 1160 | 1140 | 1200 | 1170 | 94.6 | 71.8 | 123 | 80.9 | 710 | 792 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 4090 | 3640 | 1790 | 1460 | 1830 | 1750 | 154 | 102 | 181 | 145 | 1290 | 1360 |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | 2.00 | 0.500 | 0.500 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 4.00 | 4.00 | 2.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.57 | NC | 4.05 | 2.72 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.537 | 0.532 | 0.533 | 0.376 | 0.0331 | 0.0279 | 0.0571 | 0.0283 | 0.258 | 0.260 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.437 | 0.401 | 0.447 | 0.480 | 0.0377 | 0.0279 | 0.0443 | 0.0398 | 0.316 | 0.374 |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 575 | 541 | 227 | 262 | 283 | 230 | 18.5 | 13.9 | 31.7 | 12.5 | 139 | 123 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 3860 | 4100 | 1180 | 1130 | 1870 | 1980 | 112 | 78.7 | 150 | 61.3 | 1320 | 1390 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 3860 | 4100 | 1700 | 1550 | 1870 | 1980 | 185 | 134 | 242 | 114 | 1320 | 1390 |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 0.500 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.11 | 2.76 | NC | 3.45 | 4.05 | 3.01 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.396 | 0.485 | 0.492 | 0.425 | 0.0323 | 0.0258 | 0.0552 | 0.0628 | 0.241 | 0.227 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.442 | 0.377 | 0.484 | 0.483 | 0.0479 | 0.0327 | 0.0231 | 0.0279 | 0.342 | 0.338 |

(continued)

## 2.6.7. 10B. Carcinogenicity: 2-Year Study in Sprague Dawley Rats (continued)

| Dose (mg/kg): | 25 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 3) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 691 | 859 | 350 | 230 | 194 | 400 | 29.8 | 21.6 | 17.6 | 20.8 | 185 | 329 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 7370 | 6390 | 1990 | 1640 | 1050 | 3870 | 178 | 133 | 89.6 | 119 | 883 | 3800 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 7370 | 6390 | 3320 | 1640 | 1810 | 3870 | 339 | 223 | 198 | 228 | 1670 | 3800 |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | 1.00 | 2.00 | 1.00 | 4.00 | 1.00 | 4.00 | 2.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.41 | 4.90 | NC | 4.68 | NC | 5.75 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.507 | 0.267 | 0.281 | 0.465 | 0.0432 | 0.0251 | 0.0255 | 0.0242 | 0.268 | 0.382 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.450 | 0.257 | 0.245 | 0.605 | 0.0460 | 0.0349 | 0.0268 | 0.0357 | 0.227 | 0.595 |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 945 | 1040 | 439 | 377 | 286 | 521 | 46.6 | 27.4 | 44.0 | 26.7 | 329 | 287 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 9290 | 8660 | 3500 | 2890 | 3140 | 4580 | 284 | 157 | 234 | 425 | 2750 | 3940 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 9290 | 8660 | 3500 | 2890 | 3140 | 4580 | 494 | 292 | 401 | 425 | 2750 | 3940 |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 2.00 | 1.00 | 0.500 | 0.500 | 2.00 | 4.00 | 2.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 2.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.05 | 5.19 | 3.79 | 5.11 | 3.96 | 6.03 | NC | NC | NC | NC | NC | 7.62 |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.464 | 0.364 | 0.303 | 0.503 | 0.0494 | 0.0265 | 0.0466 | 0.0258 | 0.348 | 0.278 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.376 | 0.334 | 0.338 | 0.530 | 0.0532 | 0.0337 | 0.0431 | 0.0491 | 0.295 | 0.455 |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1120 | 1180 | 545 | 371 | 335 | 491 | 46.7 | 30.5 | 46.2 | 28.1 | 281 | 299 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 9540 | 11500 | 3850 | 3520 | 3270 | 5510 | 306 | 200 | 521 | 169 | 2670 | 4460 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 9540 | 11500 | 3850 | 3520 | 3270 | 5510 | 541 | 407 | 521 | 394 | 2670 | 4460 |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | 2.00 | 1.00 | 2.00 | 2.00 | 4.00 | 2.00 | 2.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 4.47 | 4.06 | 4.05 | 4.40 | 4.24 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.485 | 0.314 | 0.298 | 0.415 | 0.0415 | 0.0258 | 0.0411 | 0.0238 | 0.250 | 0.253 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.404 | 0.306 | 0.342 | 0.479 | 0.0567 | 0.0354 | 0.0546 | 0.0342 | 0.280 | 0.388 |

(continued)

## 2.6.7. 10B. Carcinogenicity: 2-Year Study in Sprague Dawley Rats (continued)

| Dose (mg/kg): | 75 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Week 3) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1770 | 1700 | 944 | 377 | 433 | 853 | 98.4 | 83.0 | 48.2 | 57.0 | 397 | 974 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 20700 | 23400 | 9390 | 5530 | 4870 | 11700 | 1540 | 1280 | 722 | 927 | 5920 | 14800 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 20700 | 23400 | 9390 | 5530 | 4870 | 11700 | 1540 | 1280 | 722 | 927 | 5920 | 14800 |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 4.00 | 2.00 | 4.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 6.75 | NC | 6.47 | NC | 7.81 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.534 | 0.222 | 0.245 | 0.502 | 0.0557 | 0.0488 | 0.0273 | 0.0335 | 0.225 | 0.573 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.454 | 0.236 | 0.235 | 0.501 | 0.0746 | 0.0546 | 0.0349 | 0.0396 | 0.286 | 0.633 |
| Toxicokinetics (Week 13) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2000 | 2140 | 840 | 794 | 601 | 864 | 150 | 97.8 | 88.7 | 88.2 | 672 | 1060 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 30800 | 25300 | 10900 | 8420 | 10300 | 12200 | 2530 | 1490 | 1550 | 1400 | 10900 | 15200 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 30800 | 25300 | 10900 | 8420 | 10300 | 12200 | 2530 | 1490 | 1550 | 1400 | 10900 | 15200 |
| $t_{max}$ (hr) | 4.00 | 1.00 | 4.00 | 1.00 | 2.00 | 4.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NC | 9.04 | NC | 9.57 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.419 | 0.371 | 0.300 | 0.404 | 0.0750 | 0.0457 | 0.0443 | 0.0412 | 0.336 | 0.495 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.354 | 0.333 | 0.335 | 0.482 | 0.0821 | 0.0590 | 0.0504 | 0.0555 | 0.353 | 0.602 |
| Toxicokinetics (Week 26) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2430 | 2570 | 982 | 800 | 821 | 988 | 147 | 131 | 99.8 | 89.2 | 584 | 1000 |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 29800 | 32400 | 10900 | 9780 | 10200 | 14700 | 2420 | 1850 | 1640 | 1380 | 9570 | 14100 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 29800 | 32400 | 10900 | 9780 | 10200 | 14700 | 2420 | 1850 | 1640 | 1380 | 9570 | 14100 |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | 2.00 | 0.500 | 1.00 | 2.00 | 4.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 | 8.00 | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 9.02 | 6.99 | 8.12 | 7.43 | 9.51 | NC | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| M:P $C_{max}$ | NA | NA | 0.404 | 0.311 | 0.338 | 0.384 | 0.0604 | 0.0508 | 0.0411 | 0.0347 | 0.240 | 0.389 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | NA | 0.367 | 0.302 | 0.343 | 0.453 | 0.0814 | 0.0570 | 0.0550 | 0.0426 | 0.321 | 0.435 |

(continued)

## 2.6.7. 10B. Carcinogenicity: 2-Year Study in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 (Low) | | 25 (Mid) | | 75 (High) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F |
| **Noteworthy Findings** | | | | | | | | |
| Number of animals at start | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| Died or Sacrificed Moribund | 40 | 42 | 45 | 40 | 45 | 46 | 45 | 45 |
| Survival to Terminal Sacrifices (%)[a] | 36 | 37 | 30 | 35 | 29 | 29 | 28 | 27 |
| Clinical Observations | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Mass Observations | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Body Weight g (% change[b]) | | | | | | | | |
| Week 6 | 429 | 266 | ↑3.7 | ↑2.3 | ↑3.7 | ↑3.0 | ↑5.1* | ↑3.8 |
| Week 13 | 578 | 312 | ↑4.2 | ↑1.9 | ↑4.2 | ↑5.4* | ↑6.6* | ↑5.8* |
| Week 26 | 716 | 360 | ↑4.2 | ↑4.2 | ↑5.2 | ↑10.0* | ↑7.7* | ↑11.1* |
| Week 50 | 864 | 458 | ↑2.5 | ↑3.7 | ↑5.7 | ↑11.8* | ↑8.9* | ↑8.7* |
| Week 90 | 955 | 534 | ↑1.7 | ↑9.4 | ↑9.1 | ↑18.5* | ↑0.6 | ↑17.2* |
| Week 102 | 908 | NE | ↑7.0 | NE | ↑10.4 | NE | NE | NE |
| Food Consumption g (% change[b]) | | | | | | | | |
| Week 2 to 3 | 27 | 18 | ↑3.7* | ↑5.6 | ↑3.7 | ↑5.6 | ↑7.4* | 0.0 |
| Week 12 to 13 | 30 | 18 | ↑3.3 | 0.0 | ↑6.7 | ↑5.6* | ↑10.0* | ↑5.6* |
| Week 25 to 26 | 29 | 20 | ↑6.9 | ↓5.0 | ↑10.3* | 0.0 | ↑13.8* | 0.0 |
| Week 89 to 90 | 28 | 18 | ↑3.6 | ↑11.1 | ↑10.7 | ↑16.7 | ↑14.3 | ↑22.2 |
| Week 101 to 102 | 26 | NE | ↑11.5 | NE | ↑15.4 | NE | NE | NE |

(continued)

## 2.6.7.10B. Carcinogenicity: 2-Year Study in Sprague Dawley Rats (continued)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 (Low) | | 25 (Mid) | | 75 (High) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Number Toxicity Animals with Masses | 26 | 42 | 30 | 42 | 25 | 37 | 15 | 35 |
| Macroscopic Observations | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Histopathology | | | | | | | | |
| Neoplastic Lesions | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Nonneoplastic Lesions | | | | | | | | |
| Brain | | | | | | | | |
| Number examined | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 59 | 60 |
| Inclusions, cytoplasm, neuron | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 29 | 19 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | 12 |
| Spinal Cord | | | | | | | | |
| Number examined | 59 | 59 | 60 | 60 | 60 | 59 | 60 | 60 |
| Inclusions, cytoplasm, neuron | | | | | | | | |
| Minimal | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 34 | 26 |
| Slight | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 5 |
| Kidney | | | | | | | | |
| Number examined | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| Nephropathy, chronic progressive | | | | | | | | |
| Minimal | 24 | 22 | 24 | 27 | 22 | 25 | 5 | 20 |
| Slight | 22 | 10 | 20 | 5 | 23 | 9 | 31 | 15 |

(continued)

## 2.6.7.10B. Carcinogenicity: 2-Year Study in Sprague Dawley Rats (concluded)

| Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | | 10 (Low) | | 25 (Mid) | | 75 (High) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Nephropathy, chronic progressive, continued | | | | | | | | |
| Moderate | 4 | 0 | 3 | 2 | 7 | 0 | 19 | 1 |
| Marked | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| Severe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Parathyroid | | | | | | | | |
| Number examined | 56 | 59 | 58 | 59 | 57 | 57 | 57 | 58 |
| Hyperplasia, diffuse | | | | | | | | |
| Minimal | 7 | 3 | 9 | 7 | 14 | 0 | 10 | 4 |
| Slight | 4 | 0 | 3 | 0 | 4 | 0 | 8 | 1 |
| Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; - = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; M = male; M:P = metabolite to parent ratio; NA = not applicable; NC = not calculated; NE = not evaluated; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration.

[a] Survival is presented to the week each group was sacrificed; adjusted for accidental deaths.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent difference from controls is shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

*$p \leq 0.05$ (ANOVA and Dunnett's test).

## 2.6.7.11. Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies

| Species Strain | Route | Dosing Period | Doses (mg/kg) | Sex #/Group | Noteworthy Findings | Document ID |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Rat Sprague Dawley | IV[a] (20-minute) | GD 6 through GD 9 | 75, 100 | F/3 | 100 mg/kg: clinical observations starting during dosing and/or post-infusion included convulsion, tremor, chomping (clonus of jaws), prostration, lying on side, ↓ activity, weakness, ↑ respiratory rate, cool to the touch, and/or ptosis<br>75 mg/kg: clinical observations starting during dosing and/or post-infusion included chomping (clonus of jaws), prostration, ↓ activity, ↑ respiratory rate, cool to the touch, wet fur, and/or ptosis | 98354 |
| Rat Sprague Dawley | IV[a] (20-minute) | GD 6 through GD 17 | 0, 10, 25, 55, 75 | F/7 | ≥55 mg/kg: clinical observations included decreased activity and lying on side post-infusion; ↑ resorption rates<br>75 mg/kg: ↓BWG; ↓ fetal weight | 98336 |
| Rat Sprague Dawley | Oral[b] | GD 6 through GD 17 | 0, 5, 20, 50, 100 | F/6 Main<br>F/9 TK | ≤ 100 mg/kg: no notable effects on maternal, embryo/fetal, or developmental toxicity | 7874-133 |
| Rabbit NZW | IV[a] (20-minute) | GD 7 through GD 19 | 0, 5, 10, 20, 40 | F/5 Main | 40 mg/kg: entire dose group euthanized, clinical observations included convulsions, ↓ activity, labored breathing, ↓ muscle tone, weak and lying on side<br>20 mg/kg: clinical observations post-infusion included ↑ respiratory rate, ↓ muscle tone, and ↓ activity | 98330 |
| Rabbit NZW | Oral[b] | GD 7 through GD 20 | 0, 50, 75, 100, 125 | F/6 Main[c]<br>F/3 TK[c] | ≥ 75 mg/kg: BW loss from GD 7 to 11<br>125 mg/kg: ↓ fetal weight, ↓FC, ↓BW | 7874-134 |

Abbreviation: # = number; ↓ = decreased; ↑ = increased; BW = body weight; BWG = body weight gain; F = female; FC = food consumption; GD = gestation day; IV = intravenous; NZW = New Zealand White; TK = toxicokinetic.

[a] Vehicle = 0.9% sodium chloride for injection, USP

[b] Vehicle = 0.25% (w/v) methylcellulose (400 cps) in reverse osmosis water

[c] Pregnant phase (phase 2) only included in the table. Nonpregnant phase (phase 1) not included.

## 2.6.7.12. Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development

Report title: Oral Gavage Fertility, Early Embryonic Development to Implantation and Toxicokinetic Study with COL-144 in Rats

Design similar to ICH4.1.1: Yes

Duration of dosing: Males: Minimum 10 weeks (28 days prior to mating, through mating period, up to day prior to termination)
Females: 14 days prior to mating, through mating period and up to GD 7

Document ID: 8200081

Species/strain: Rat/Crl:CD(SD)

Day of mating: Gestation Day 0

GLP compliance: Yes

Initial age: 9 weeks

Day of C-section: Gestation Day 13

Test Article: Lasmiditan hemisuccinate

Date of first dose: Males: [redacted]20[redacted]
Females: [redacted]20[redacted]

Route: Oral Gavage

Vehicle: 0.25% (w/v) methylcellulose (400 cps) in reverse osmosis water

Special features: None

NOAEL: Fertility and Early Embryonic Development: 250/200 mg/kg (M), 200 mg/kg (F)

Composite Toxicokinetics

Sample: Plasma | Analyte: Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R)M18, (S,S)M18 | Number of animals: 3 animals/sex/group/time point

Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / 8224280

| Dose (mg/kg): | 100 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 14) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | NA | 2230 | NA | 594 | NA | 1047 | NA | 102 | NA | 74.4 | NA | 787 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | NA | 29491 | NA | 6555 | NA | 14798 | NA | 1637 | NA | 1264 | NA | 13778 |
| $t_{max}$ (hr) | NA | 1.00 | NA | 0.500 | NA | 1.00 | NA | 4.00 | NA | 8.00 | NA | 8.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NA | NC | NA | NC | NA | NC | NA | NC | NA | NC | NA | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | NA | 0.222 | NA | 0.502 | NA | 0.0555 | NA | 0.0428 | NA | 0.467 |
| Toxicokinetics (Day 28) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2273 | NA | 759 | NA | 1103 | NA | 135 | NA | 82.6 | NA | 593 | NA |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 27525 | NA | 9679 | NA | 10174 | NA | 2097 | NA | 1055 | NA | 7209 | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | NA | 1.00 | NA | 2.00 | NA | 8.00 | NA | 2.00 | NA | 2.00 | NA |
| $t_{1/2}$ (hr) | 9.58 | NA | 9.23 | NA | NC | NA | NC | NA | 7.89 | NA | 9.73 | NA |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.352 | NA | 0.370 | NA | 0.0762 | NA | 0.0383 | NA | 0.262 | NA |

(continued)

## 2.6.7.12. Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development (continued)

| Dose (mg/kg): | 150/175 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 14) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | NA | 2697 | NA | 684 | NA | 1157 | NA | 188 | NA | 75.3 | NA | 1056 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | NA | 34065 | NA | 7962 | NA | 17141 | NA | 2821 | NA | 1228 | NA | 17664 |
| $t_{max}$ (hr) | NA | 1.00 | NA | 1.00 | NA | 1.00 | NA | 8.00 | NA | 4.00 | NA | 4.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NA | 11.4 | NA | 11.9 | NA | NC | NA | NC | NA | NC | NA | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | NA | 0.234 | NA | 0.503 | NA | 0.0828 | NA | 0.0360 | NA | 0.519 |
| Toxicokinetics (Day 28) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3033 | NA | 1447 | NA | 1263 | NA | 238 | NA | 134 | NA | 947 | NA |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 42699 | NA | 15556 | NA | 14199 | NA | 3466 | NA | 1678 | NA | 10041 | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 4.00 | NA | 4.00 | NA | 4.00 | NA | 4.00 | NA | 4.00 | NA | 4.00 | NA |
| $t_{1/2}$ (hr) | NC | NA | NC | NA | NC | NA | NC | NA | NC | NA | NC | NA |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.364 | NA | 0.333 | NA | 0.0812 | NA | 0.0393 | NA | 0.235 | NA |

(continued)

## 2.6.7.12. Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development (continued)

| Dose (mg/kg): | 200 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | | M3 | | M7 | | M8 | | (S,R)M18 | | (S,S)M18 | |
| Sex | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Toxicokinetics (Day 14) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | NA | 4303 | NA | 938 | NA | 1587 | NA | 230 | NA | 87.1 | NA | 1163 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | NA | 70017 | NA | 17431 | NA | 24192 | NA | 4508 | NA | 1705 | NA | 21505 |
| $t_{max}$ (hr) | NA | 0.500 | NA | 1.00 | NA | 1.00 | NA | 2.00 | NA | 8.00 | NA | 8.00 |
| $t_{1/2}$ (hr) | NA | NC | NA | NC | NA | NC | NA | NC | NA | NC | NA | NC |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | NA | 0.249 | NA | 0.346 | NA | 0.0644 | NA | 0.0243 | NA | 0.307 |
| Toxicokinetics (Day 28) | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3357 | NA | 1397 | NA | 1430 | NA | 282 | NA | 129 | NA | 843 | NA |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 54590 | NA | 18566 | NA | 18634 | NA | 4138 | NA | 2077 | NA | 12267 | NA |
| $t_{max}$ (hr) | 2.00 | NA | 2.00 | NA | 2.00 | NA | 8.00 | NA | 4.00 | NA | 8.00 | NA |
| $t_{1/2}$ (hr) | 8.93 | NA | 9.11 | NA | 10.6 | NA | NC | NA | NC | NA | NC | NA |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | NA | 0.340 | NA | 0.341 | NA | 0.0758 | NA | 0.0380 | NA | 0.225 | NA |

(continued)

## 2.6.7.12. Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development (continued)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 100 | 175M<br>150 F | 250/200M[a]<br>200F |
|---|---|---|---|---|---|
| Males | Number evaluated | 22 | 22 | 22 | 22 |
| | Number died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | Clinical observations (n[b]) | | | | |
| | Thin appearance | 0 | 1 | 1 | 3 |
| | Hunched posture | 0 | 1 | 0 | 3 |
| | Hypoactivity | 0 | 0 | 1 | 3 |
| | Ataxia | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | Labored respiration | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | Hair coat (yellow, and/or red) | 0 | 2 | 13 | 19 |
| | Hair coat rough | 4 | 13 | 13 | 19 |
| | Excessive salivation | 0 | 1 | 2 | 3 |
| | Oral discharge | 0 | 2 | 4 | 5 |
| | Necropsy observations | - | - | - | - |
| | Body weight gain, g, Days 0-28 premating, (% change[c]) | 151.6 | ↓4.9 | ↓8.6 | ↓21.9** |
| | Body weight gain, g, Days 0-71 (% change[c]) | 272.9 | ↓3.5 | ↓12.1 | ↓16.7** |
| | Food consumption, g/rat/day, Days 0-28 (% change[c]) | 33.6 | ↑0.3 | ↓1.5 | ↓6.8 |
| | Mean number of days prior to mating | 2.5 | 2.9 | 2.9 | 3.8 |
| | Male copulation index[d] | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | Male fertility index[e] | 100 | 100 | 86 | 90 |
| | Sperm motility (% motility) | 91 | 89 | 88 | 89 |
| | Sperm concentration, million/mL | 46.6 | 47.6 | 46.7 | 49.8 |

(continued)

## 2.6.7.12. Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development (continued)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 100 | 175M<br>150 F | 250/200M[a]<br>200F |
|---|---|---|---|---|---|
| Males (concluded) | Organ weight relative to final BW (% change[c]) | | | | |
| | Testis, lt, g | 0.3209 | ↑0.2 | ↑6.9 | ↑8.2 |
| | Testis, rt, g | 0.3200 | ↑1.0 | ↑7.1 | ↑10.8 |
| | Epididymis, lt, g | 0.1443 | ↓3.4 | ↓0.8 | ↑2.3 |
| | Epididymis, rt, g | 0.1416 | ↑0.7 | ↑1.1 | ↑7.9 |
| | Prostate, g | 0.3117 | ↓1.6 | ↓8.6 | ↑3.7 |
| | Seminal vesicles, g | 0.2638 | ↓8.1 | ↓7.1 | ↑2.3 |
| Females | | | | | |
| | Number evaluated | 22 | 22 | 22 | 22 |
| | Number died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Clinical observations during gestation (n[b]) | | | | |
| | Thin appearance | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | Hunched posture | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | Oral discharge | 0 | 2 | 0 | 1 |
| | Hair coat (yellow, and/or red) | 0 | 2 | 6 | 11 |
| | Hair coat rough | 1 | 0 | 5 | 8 |
| | Body weight gain, g, (% change[c]) | | | | |
| | Premating Days 0–14 | 21.8 | ↑45.0 | ↑20.6 | ↑22.0 |
| | Gestation Days 0–13 | 61.1 | ↓4.3 | ↓7.5 | ↓16.4 |
| | Food consumption, g/rat/day, Days 0-14 (% change[c]) | | | | |
| | Premating Days 0-14 | 24.0 | 0.0 | ↓5.8 | ↓14.2** |
| | Gestation Days 0-13 | 29.8 | ↑1.3 | ↑3.7 | ↑2.7 |
| | Estrus: extended met-diestrus | 1 | 4 | 4 | 6 |
| | Necropsy observations | - | - | - | - |
| | Female copulation index[f] | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | Female fertility index[g] | 100 | 100 | 86 | 86 |
| | Conception index[h] | 100 | 100 | 86 | 86 |

(continued)

## 2.6.7.12. Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development (concluded)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 100 | 175M<br>150 F | 250/200M[a]<br>200F |
|---|---|---|---|---|---|
| Number pregnant | | 22 | 22 | 19 | 19 |
| Number with no viable fetuses | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mean number corpora lutea/dam | | 15.3 | 15.0 | 14.1 | 14.1 |
| Mean number of implantations/dam | | 14.7 | 14.7 | 13.8 | 13.2 |
| Mean % preimplantation loss/dam | | 3.6 | 1.7 | 1.9 | 5.7 |
| Number of live fetuses/litter | | 13.9 | 13.9 | 13.4 | 11.8 |
| Mean number early in utero deaths/litter | | 0.8 | 0.7 | 0.4 | 1.3 |
| Mean number late in utero deaths/litter | | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 |

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; – = no important findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; GD = gestation day; M = male; M:P = metabolite to parent ratio; NA = not applicable; NC = not calculated; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration.

[a] Males were dosed at 250 mg/kg on study days 1-14, due to moribund termination of 2 males because of excessive body weight and food consumption reductions and adverse clinical signs, dosing was suspended for 3 days. Dosing resumed on study day 18 at a dose level of 200 mg/kg.

[b] Number of animals or tissues.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

[d] Male copulation index = (number of males mating with at least one female / number of males paired) X 100

[e] Male fertility index = (number of males impregnating at least one female / number of males paired) X 100

[f] Female copulation index = (number of females mated / number of females paired) X 100

[g] Female fertility index = (number of females pregnant / number of females paired) X 100

[h] Conception index = (number of females pregnant / number of females mated) X 100

*p≤05, **p≤.01 (Dunnett's test).

## 2.6.7.13. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development

## 2.6.7.13A. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat – Intravenous Infusion

Report title: An Embryo-Fetal Development Study of LY573144 Hemisuccinate (Compound 683974) Administered by Intravenous Infusion in the Rat and Companion Blood Level Study.

Design similar to ICH4.1.3: Yes
Duration of dosing: Gestation Day 6 through Gestation Day 17
Document ID: 98333
Species/strain: Rat/Crl:CD(SD)
Day of mating: Gestation Day 0
GLP compliance: Yes
Initial age: 10-12 weeks
Day of C-section: Gestation Day 20
Test Article: Lasmiditan hemisuccinate
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Route: Intravenous infusion
Vehicle: 0.9% Sodium Chloride Injection, USP
Special features: 20-minute intravenous infusion via an indwelling catheter
NOAEL:
Maternal toxicity: Undetermined[a]
Embryo/fetal development: 15 mg/kg

Toxicokinetics

Sample: Plasma | Analyte: Lasmiditan | Number of animals: 1 animal/group/time point
Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS / LLBR-112141-P-rt-dg-rbPL-[redacted]20[redacted]-0

| Dose (mg/kg): | 5 | 15 | 75 |
|---|---|---|---|
| Sex | F | F | F |
| Toxicokinetics (GD 12) | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 623.61 | 3540.77 | 7994.48 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 1928.58 | 6431.05 | 31838.85 |
| $t_{max}$ (hr) | 0.33 | 0.33 | 0.33 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.56 | 2.56 | 2.76 |

(continued)

## 2.6.7.13A. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat - Intravenous Infusion (continued)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 5 | 15 | 75 |
|---|---|---|---|---|---|
| Dams | Number pregnant | 25 | 24 | 25 | 24 |
| | Number died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Number aborted or with total resorption of litter | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | Clinical observations (n[b]) | | | | |
| | Activity, decreased, during dosing | 0 | 17 | 20 | 25 |
| | Eye, partly closed, during dosing | 1 | 5 | 10 | 23 |
| | Prostrate, during dosing | 0 | 1 | 2 | 14 |
| | Lying on side, during dosing | 0 | 0 | 0 | 5 |
| | Breathing labored, during dosing | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | Chewing action, during dosing | 0 | 0 | 4 | 8 |
| | Excessive licking, during dosing | 0 | 1 | 2 | 8 |
| | Activity, decreased, after 1 h post dose | 1 | 14 | 20 | 24 |
| | Eye, partly closed, after 1 h post dose | 0 | 4 | 15 | 24 |
| | Breathing labored, after 1 h post dose | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | Chewing action, after 1 h post dose | 0 | 0 | 0 | 13 |
| | Tremors, slight, after 1 h post dose | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | Activity, decreased (PM) | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | Necropsy observations | | | | |
| | Infusion site, thickening | 5 | 3 | 6 | 15 |
| | Body weight gain, g (% change[c]) | | | | |
| | Gestation Days 6 - 18 | 103.8 | ↓4.5 | ↑0.7 | ↓22.4 |
| | Corrected body weight gain[d], g (% change[c]) | | | | |
| | Gestation Days 6 – 20 | 59.2 | ↓13 | ↓2.7 | ↓19.8* |
| | Food consumption, g/rat/day (% change[c]) | | | | |
| | Gestation Days 6 – 9 | 29 | ↓3.4 | ↓3.4 | ↓6.9* |
| | Gestation Days 9 – 12 | 31 | ↓6.5 | ↓6.5 | ↓16.1* |
| | Gestation Days 12 – 15 | 31 | ↓3.2 | ↓3.2 | ↓9.7* |
| | Gestation Days 15 – 18 | 34 | ↓5.9 | ↓2.9 | ↓8.8* |

(continued)

## 2.6.7.13A. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat – Intravenous Infusion (continued)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 5 | 15 | 75 |
|---|---|---|---|---|---|
| Dams, concluded | Mean number corpora lutea/dam | 16.4 | 17.0 | 16.9 | 16.4 |
| | Mean number implantations/dam | 14.9 | 15.1 | 14.6 | 13.8 |
| Litters | Number of litters evaluated | 25 | 24 | 25 | 24 |
| | Number of in utero deaths/litter (early) | 0.7 | 1.0 | 0.7 | 0.8 |
| | Number of in utero deaths/litter (late) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.6 |
| | Number of live fetuses/litter | 14.1 | 14.0 | 14.0 | 12.5 |
| | Fetal weight (g, gender combined) | 3.8 | 3.8 | 3.8 | 3.2** |
| | Mean gravid uterine weight (g)[e] | 83.8 | 82.9 | 84.7 | 65.6** |
| | Fetal sex ratios (% male)[e] | 46.4 | 50.2 | 45.7 | 52.9 |
| | Fetal anomalies (number of litters [fetuses] affected) | | | | |
| | Major malformation: Total | 2 [2] | 1 [1] | 1 [1] | 0 [0] |
| | Minor external and visceral anomalies: Total | 0 [0] | 0 [0] | 1[1] | 0 [0] |
| | Minor skeletal anomalies: Total | 17 [41] | 22 [68**] | 20 [75**] | 17 [89**] |
| | Parietal bone: reduced ossification | 1 [1] | 1 [1] | 6 [8] | 4 [6] |
| | Interparietal bone: reduced ossification | 2 [2] | 3 [4] | 4 [5] | 8 [16**] |
| | Supraoccipital bone: reduced ossification | 2 [2] | 1 [1] | 4 [5] | 9 [13**] |
| | Hyoid bone: reduced ossification | 10 [26] | 17 [40*] | 15 [50**] | 14 [49**] |
| | Interparietal bone: irregular ossification | 12 [19] | 17 [44**] | 17 [38*] | 15 [44**] |
| | Supraoccipital bone: irregular ossification | 5 [6] | 9 [17] | 8 [16] | 10 [28**] |
| | Sacral vertebral arches: reduced ossification | 6 [8] | 4 [10] | 5 [8] | 11 [28**] |
| | Pubic bone: reduced ossification | 3 [4] | 2 [2] | 5 [13**] | 9 [23**] |
| | Ischial bone: reduced ossification | 3 [3] | 2 [2] | 2 [2] | 4 [8**] |
| | Common skeletal variants (% litter) | | | | |
| | Sternebrae 1 to 4 (absent, reduced, irregular, semi-Bipartite, or bipartite) | 9.1 | 11.9 | 8.0 | 34.6** |
| | Sternebrae 5 and 6 (absent, reduced, irregular, semi-bipartite, or bipartite) | 93.6 | 92.3 | 93.5 | 98.6 |

(continued)

## 2.6.7.13A. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat – Intravenous Infusion (concluded)

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; GD =gestation day; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration.

[a] NOAEL for maternal toxicity was not determined as transitory clinical signs (decreased activity, prostrate) were observed at the lowest dose level, 5 mg/kg.

[b] Number of animals or tissues.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

[d] Corrected body weight gain is the body weight gain from Gestation Days 6 to 20 minus gravid uterus weight.

[e] Excluding animals with total resorption

*p≤05, **p≤.01 (Food consumption and Fetal weight data determined by Tukey's Sequential Trend Test; Uterine weight data determined by Jonckheere-Terpstra Trend Test).

## 2.6.7.13B. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat – Oral

Report title: Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development and Toxicokinetic with COL-144 in Rats

Design similar to ICH4.1.3: Yes
Duration of dosing: Gestation Day 6 through Gestation Day 17
Document ID: 8213912
Species/strain: Rat/Crl:CD(SD)
Day of mating: Gestation Day 0
GLP compliance: Yes
Initial age: 12 weeks
Day of C-section: Gestation Day 21
Test Article: Lasmiditan hemisuccinate

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Route: Oral Gavage
Vehicle: 0.25% (w/v) methylcellulose (400 cps) in reverse osmosis water
Special features: None
NOAEL[a]:
Embryo/fetal development: 175 mg/kg

Toxicokinetics

Sample: Plasma
Analyte: Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R)M18, (S,S)M18
Number of animals: 3 animals /group/time point
Feeding condition: Fed
Dose frequency: Daily
Assay/Method: LC-MS/MS / 8224280

| Dose (mg/kg): | 100 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | M3 | M7 | M8 | (S,R)M18 | (S,S)M18 |
| Sex | F | F | F | F | F | F |
| Toxicokinetics, GD 6 | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1700 | 359 | 842 | 71.3 | 69.7 | 1036 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 22112 | 3807 | 12241 | 1272 | 1212 | 16270 |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 4.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | 0.172 | 0.554 | 0.0575 | 0.0548 | 0.736 |
| Toxicokinetics, GD 17 | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1983 | 319 | 562 | 174 | 88.2 | 1004 |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 28968 | 5457 | 7169 | 2536 | 1355 | 14620 |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | 0.188 | 0.247 | 0.0876 | 0.0468 | 0.505 |

(continued)

## 2.6.7.13B. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat – Oral (continued)

| Dose (mg/kg): | 175 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | M3 | M7 | M8 | (S,R)M18 | (S,S)M18 |
| Sex | F | F | F | F | F | F |
| Toxicokinetics, GD 6 | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1970 | 403 | 822 | 73.4 | 72.8 | 767 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 29743 | 5308 | 13290 | 1466 | 1311 | 15057 |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 1.00 | 4.00 | 8.00 | 8.00 |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | 0.178 | 0.447 | 0.0493 | 0.0441 | 0.506 |
| Toxicokinetics, GD 17 | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3827 | 777 | 694 | 325 | 124 | 1135 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 64823 | 11831 | 11502 | 6210 | 2069 | 19456 |
| $t_{max}$ (hr) | 4.00 | 4.00 | 8.00 | 4.00 | 8.00 | 8.00 |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | 0.183 | 0.177 | 0.0958 | 0.0319 | 0.300 |
| Dose (mg/kg): | 250 | | | | | |
| | Lasmiditan | M3 | M7 | M8 | (S,R)M18 | (S,S)M18 |
| Sex | F | F | F | F | F | F |
| Toxicokinetics, GD 6 | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2813 | 451 | 1283 | 127 | 116 | 1563 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 36787 | 6345 | 16373 | 2301 | 2020 | 25077 |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | 0.172 | 0.445 | 0.0626 | 0.0549 | 0.682 |
| Toxicokinetics, GD 17 | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 6133 | 893 | 1069 | 557 | 157 | 1614 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) | 97930 | 18252 | 15226 | 11775 | 3231 | 30253 |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 2.00 | 1.00 | 2.00 | 4.00 | 8.00 |
| M:P $AUC_{0\text{-}24hr}$ | NA | 0.186 | 0.155 | 0.120 | 0.0330 | 0.309 |

(continued)

## 2.6.7.13B. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat – Oral (continued)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 100 | 175 | 250 |
|---|---|---|---|---|---|
| Dam | Number pregnant | 25 | 24 | 25 | 25 |
| | Number died or euthanized moribund | 0 | 0 | 1[b] | 0 |
| | Number aborted or with total resorption of litter | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Clinical observations (n[c]) | | | | |
| | Appearance, thin | 0 | 0 | 0 | 5 |
| | Rough hair coat | 0 | 0 | 2 | 11 |
| | Yellow hair coat | 0 | 1 | 4 | 7 |
| | Yellow hair coat, perineal | 0 | 0 | 9 | 16 |
| | Yellow hair coat, ventral abdominal | 0 | 1 | 1 | 7 |
| | Necropsy observations | - | - | - | - |
| | Body weight, g Gestation Day 21 | 383.2 | 390.5 | 381.8 | 342.5** |
| | Body weight gain, g (% change[d]) | | | | |
| | Gestation Days 6 – 18 | 103.1 | ↑2.2 | ↓7.1 | ↓49.5** |
| | Gestation Days 18 – 21 | 39.8 | ↑10.6 | ↑18.1 | ↑24.6** |
| | Gestation Days 6 – 21 | 142.9 | ↑4.5 | ↓0.1 | ↓28.8** |
| | Corrected body weight | 284.68 | 287.05 | 287.58 | 259.80** |
| | Corrected body weight gain (Day 4 to GD 21) | 58.64 | 57.72 | 60.16 | 34.32** |
| | Food consumption, g/rat/day (% change[d]) | | | | |
| | Gestation Days 6 – 18 | 31.6 | ↑0.9 | ↓5.7 | ↓25.3** |
| | Gestation Days 18 – 21 | 29.9 | ↑10.4* | ↑27.1** | ↑17.4** |
| | Gestation Days 6 – 21 | 31.3 | ↑2.6 | ↑0.3 | ↓17.3** |

(continued)

## 2.6.7.13B. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat – Oral (concluded)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 100 | 175 | 250 |
|---|---|---|---|---|---|
| Dams, concluded | Mean number corpora lutea/dam | 13.4 | 13.6 | 12.7 | 12.6 |
| | Mean number implantations/dam | 12.7 | 13.2 | 12.2 | 12.2 |
| Litters | Number of litters evaluated | 25 | 24 | 24 | 25 |
| | Number of early utero deaths/litter (% per litter) | 1.8 | 3.6 | 2.3 | 1.7 |
| | Number of late utero deaths/litter (% per litter) | 0 | 0.6 | 1.7 | 1.1 |
| | Mean number of live fetuses/litter | 12.4 | 12.7 | 11.5 | 11.9 |
| | Fetal weight (g gender combined)[e] | 5.61 | 5.74 | 5.35 | 4.86** |
| | Mean gravid uterine weight (g)[f] | 98.6 | 103.5 | 94.2 | 82.7** |
| | Fetal sex ratios (% male) | 56 | 56 | 55 | 49 |
| | Fetal anomalies (number of fetuses [litters] affected) | | | | |
| | External variations or malformations | - | - | - | - |
| | Visceral variations or malformations | - | - | - | - |
| | Skeletal malformations; Total | 0 [0] | 0 [0] | 3 [2] | 2 [2] |
| | Skeletal variants | | | | |
| | Bent or wavy libs | 0 [0] | 1 [1] | 21**[11**] | 33**[15**] |
| | Incompletely ossified skull bones | 0 [0] | 0 [0] | 4*[4] | 6* [3] |
| | Unossified 5th sternebra | 2 [2] | 1 [1] | 10* [6] | 34** [13**] |
| | Total skeletal variations | 12 [9] | 13 [10] | 41**[18**] | 85** [24**] |

Abbreviations: - = no important findings; ↑ = increase; ↓ = decrease; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; M:P = metabolite to parent ratio; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration. NA = not applicable

[a] NOAEL for maternal toxicity was not determined

[b] A single rat dosed with 175 mg/kg/day (B56691) was sacrificed in moribund condition on GD 17 with clinical observations of hunched posture, thin appearance, hypoactivity and rough/brown/yellow hair coat. Macroscopic findings at necropsy included an abnormal kidney, a kidney mass, a dilated kidney pelvis, and urinary bladder calculi. This death was considered incidental.

[c] Number of animals or tissues.

[d] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

[e] Fetal weight was adjusted for litter size.

[f] Excluding animals sacrificed moribund.

*p≤.05, **p≤.01 (Food consumption, Body weight, and Uterine weight data determined by Dunnett's t-test; Fetal weight data determined by ANCOVA using litter size as the covariate; Fetal and litter incidence data were determined by Fisher-Irwin Exact test)

## 2.6.7.13C. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Intravenous Infusion

Report title: An Embryo-Fetal Development (Segment II) Study of LY573144 Hemisuccinate (Compound 683974) Administered Intravenously in the New Zealand White Rabbit

Design similar to ICH4.1.3: Yes
Species/strain: Rabbit/New Zealand White
Initial age: 5 to 6 months
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Vehicle: 0.9% Sodium Chloride Injection, USP
Special features: 20-minute intravenous infusion
No-observed-adverse-effect level:
Maternal toxicity: 5 mg/kg
Embryo/fetal development: 20 mg/kg

Duration of dosing: Gestation Day 7-19
Day of mating: Gestation Day 0
Day of C-section: Gestation Day 29
Route: Intravenous Infusion

Document ID: 98331
GLP compliance: Yes
Test Article: Lasmiditan hemisuccinate

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 5 | 10 | 20 |
|---|---|---|---|---|---|
| Dams | Number pregnant | 20 | 20 | 21 | 22 |
| | Number died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Number aborted | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | Pregnant with viable fetuses on GD 29 | 20 | 19 | 21 | 22 |
| | Clinical observations (n[a]) | | | | |
| | Feces output decreased | 2 | 2 | 2 | 9 |
| | Activity decreased | 0 | 0 | 19 | 22 |
| | Tremors | 0 | 0 | 0 | 8 |
| | Respiratory rate decreased | 0 | 0 | 3 | 8 |
| | Respiratory rate increased | 0 | 0 | 9 | 20 |
| | Reduced appetite | 2 | 2 | 3 | 12 |
| | Auricular blood vessels prominent | 0 | 0 | 15 | 21 |
| | Muscle tone decreased | 0 | 0 | 1 | 3 |
| | Convulsions sustained | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | Necropsy observations | - | - | - | - |

(continued)

## 2.6.7.13C. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Intravenous Infusion (continued)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 5 | 10 | 20 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Body weight (kg) | | | | |
| | Gestation Day 23 | 3.73 | 3.57 | 3.73 | 3.52* |
| | Gstation Days 26 | 3.80 | 3.67 | 3.82 | 3.59* |
| | Body weight gain (kg ) | | | | |
| | Gestation Days 16 to 20 | 0.06 | 0.05 | 0.05 | 0.01* |
| | Gestation Days 26 to 29 | 0.03 | 0 | 0.06 | 0.07* |
| | Gestation Days 7 to 20 (% change [b]) | 0.23 | 100 | 108.7 | 56.5 |
| | Corrected body weight (kg) | 3.31 | 3.18 | 3.56 | 3.16 |
| | Corrected body weight gain (kg) | -0.06 | -0.08 | -0.02 | -0.14 |
| | Food consumption, g/animal/day, (% change[b]) | | | | |
| | Gestation Days 7 to 8 | 172 | ↓8.7 | ↓2.3 | ↓4.1 |
| | Gestation Days 10 to 11 | 174 | ↓1.1 | ↑3.4 | ↓14.4 |
| | Gestation Days 13 to 14 | 165 | ↑1.2 | ↓3.6 | ↓29.7* |
| | Gestation Days 17 to 18 | 170 | ↓4.7 | ↑1.2 | ↓25.9* |
| | Gestation Days 20 to 21 | 182 | ↓3.3 | ↓4.9 | ↓18.1* |
| | Gestation Days 22 to 23 | 175 | ↓2.9 | ↓2.3 | ↓10.9* |
| | Mean number corpora lutea/dam | 9.6 | 8.7 | 9.6 | 9.1 |
| | Mean number implantations/dam | 8.8 | 8.2 | 8.8 | 8.3 |
| Litters | Number of litters evaluated | 20 | 19 | 21 | 22 |
| | Number of live fetuses/litter | 8.0 | 7.7 | 8.0 | 7.9 |
| | Number of early resorptions/litter | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.1 |
| | Number of late resorptions/litter | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.3 |
| | Number of dead fetuses/litter | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Mean % postimplantation loss | 8.8 | 6.4 | 7.5 | 3.9 |
| | Mean body weight of live male fetuses, g, (% change[b]) | 46.7 | ↓1.9 | ↓2.6 | ↓2.4 |
| | Mean body weight of live female fetuses, g, (% change[b]) | 45.0 | ↓4.7 | ↑0.4 | ↓0.7 |
| | Mean body weight of live fetuses combined sexes, g, (% change[b]) | 45.9 | ↓2.6 | ↓0.7 | ↓1.7 |
| | Mean gravid uterine weight (g)[c] | 518.1 | 491.3 | 520.7 | 495.0 |
| | Sex ratio (% male) | 52.8 | 56.5 | 45.9 | 56.0 |

(continued)

## 2.6.7.13C. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Intravenous Infusion (concluded)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 5 | 10 | 20 |
|---|---|---|---|---|---|
| Litters | number of fetuses [litters] examined | 160[20] | 146[19] | 169[21] | 173[22] |
| | Major malformations; | | | | |
| | Total (number of fetuses [litters] affected) | 2[2] | 1[1] | 1[1] | 2[2] |
| | Gross external (number of fetuses [litters] affected) | | | | |
| | Microphthalmia | 2[2] | 0[0] | 0[0] | 0[0] |
| | Brachygnathia | 1[1] | 0[0] | 0[0] | 0[0] |
| | Micrognathia | 1[1] | 0[0] | 0[0] | 0[0] |
| | Abdominal muscle herniated | 1[1] | 0[0] | 0[0] | 0[0] |
| | Abnormal fore or hindlimb flexure | 1[1] | 0[0] | 0[0] | 0[0] |
| | Digits fore or hindpaw shortened | 1[1] | 0[0] | 0[0] | 0[0] |
| | Microcaudia | 1[1] | 0[0] | 0[0] | 0[0] |
| | Visceral anomalies (number of fetuses [litters] affected) | | | | |
| | Diaphragmatic hernia | 0[0] | 0[0] | 1[1] | 0[0] |
| | Spleen reduced | 0[0] | 0[0] | 0[0] | 1[1] |
| | Skeletal anomalies (number of fetuses [litters] affected) | | | | |
| | Vertebrae fusion | 0[0] | 1[1] | 0[0] | 1[1] |
| | Minor external and visceral anomalies (number of fetuses[litters] affected) | 5[5] | 5[5] | 7[4] | 5[4] |
| | Minor skeletal abnormalities (number of fetuses [litters] affected) | 40 [15] | 41 [15] | 54 [17] | 51 [18] |

Abbreviations: – = no important findings; GD = gestation day; ↑ = increase; ↓ = decrease

[a] Number of animals or tissues.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

[c] Excluding animals aborted

*p≤05 (Tukey's Sequential Trend Test).

## 2.6.7.13D. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Oral

Report title: Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development and Toxicokinetic with COL-144 in Rabbits
Design similar to ICH4.1.3: Yes
Duration of dosing: Gestation Day 7-20
Document ID: 8220235
Species/strain: Rabbit/New Zealand White
Day of mating: Gestation Day 0
GLP compliance: Yes
Initial age: 5.5 months
Day of C-section: Gestation Day 29
Test Article: Lasmiditan hemisuccinate
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Route: Oral Gavage
Vehicle: 0.25% (w/v) methycellulose (400 cps) in reverse osmosis water
Special features: Rabbit fetal skeletons were over processed and could not be evaluated for this study. The study was terminated. Bioanalytical samples were not analyzed. No bioanalytical or toxicokinetic reports were included. The study was repeated.
No-observed-adverse-effect level:
Maternal Toxicity: 50 mg/kg
Embryo/fetal Viability: 115 mg/kg
Fetal Growth: 75 mg/kg

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 50 | 75 | 115 |
|---|---|---|---|---|---|
| Dams | Number pregnant | 18 | 20 | 19 | 20 |
| | Number died or euthanized moribund | 0 | 0 | 0 | 1[a] |
| | Number aborted or with total resorption of litter | 0 | 0 | 0 | 1[a] |
| | Clinical observations (n[b]) | | | | |
| | Feces few or none | 0 | 2 | 9 | 11 |
| | Thin | 0 | 1 | 1 | 3 |
| | Red fetal material | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | Necropsy observations | - | - | - | - |
| | Body weight change, g, (% change[c]) | | | | |
| | Gestation Days 7 to 21 | 108.6 | ↓16.2 | ↓49.7 | ↓95.2* |
| | Gestation Days 21 to 29 | 158.0 | ↓24.2 | ↓2.4 | ↓1.9 |
| | Gestation Days 7 to 29 | 266.6 | ↓21.0 | ↓21.7 | ↓39.9 |
| | Food consumption g/animal/day, (% change[c]) | | | | |
| | Gestation Days 7 to 21 | 144.9 | ↓1.4 | ↓19.3* | ↓25.0** |
| | Gestation Days 21 to 29 | 118.9 | ↓6.4 | ↑4.4 | ↓2.1 |
| | Gestation Days 7 to 29 | 135.4 | ↓1.6 | ↓11.7 | ↓21.0** |
| | Mean number corpora lutea/dam | 9.2 | 10.1 | 9.9 | 9.9 |
| | Mean number implantations/dam | 8.6 | 9.2 | 8.9 | 9.1 |

(continued)

## 2.6.7.13D. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Oral (continued)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 50 | 75 | 115 |
|---|---|---|---|---|---|
| Litters | Number of litters evaluated | 18 | 20 | 19 | 19 |
| | Number of live fetuses/litter | 8.4 | 8.8 | 8.4 | 8.8 |
| | Number of early resorptions/litter | 0.1 | 0.2 | 0.5 | 0.2 |
| | Number of late resorptions/litter | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 0.1 |
| | Mean % postimplantation loss | 1.9 | 4.1 | 5.7 | 2.9 |
| | Number of dead fetuses/litter | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | Mean body weight of live male fetuses (g) covariate adjusted mean[d] (% change[c]) | 41.0 | ↓2.5 | ↓2.9 | ↓9.1* |
| | Mean body weight of live female fetuses (g) covariate adjusted mean[d] (% change[c]) | 40.1 | ↓4.7 | ↓1.3 | ↓2.7 |
| | Mean body weight of live fetuses combined sexes (g) covariate adjusted mean[d] (% change[c]) | 40.8 | ↓3.6 | ↓2.6 | ↓6.2 |
| | Mean gravid uterine weight (g)[f] | 514.96 | 503.86 | 491.73 | 485.02 |
| | Sex ratio (%male) | 59 | 52 | 47 | 43 |

(continued)

## 2.6.7.13D. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Oral (concluded)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 50 | 75 | 115 |
|---|---|---|---|---|---|
| Litters | Fetal anomalies (number of fetuses [litters] examined) | 152 [18] | 176 [20] | 160 [19] | 167 [19] |
| | Gross external (number of fetuses [litters] affected) | | | | |
| | Total Fetal External Malformations | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 1 [1] |
| | Rudimentary tail | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 1 [1] |
| | Total Fetal External Variations | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| | Visceral anomalies (number of fetuses [litters] affected) | | | | |
| | Total Fetal Visceral Malformations | 3 [2] | 1 [1] | 1 [1] | 0 [0] |
| | Total Fetal Visceral Variations | 17 [9] | 19 [11] | 12 [8] | 19 [9] |
| | Skeletal anomalies[e] | NA | NA | NA | NA |

Abbreviations: – = no important findings; ↑ = increase; ↓ = decrease; NA = not applicable

[a] 115-mg/kg rabbit (F70843) aborted on GD 21. Prior to the abortion, clinical observations of thin appearance and few or no feces were reported. This female experienced decreased body weight gain or loss compared to control and the decreases in body weight change were associated with marked decreases in food consumption. This abortion was considered a secondary effect of low food consumption.

[b] Number of animals or tissues.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

[d] Covariate adjusted mean = litter size was used as the covariate during statistical evaluation

[e] Fetal skeletons were not evaluated because of over processing.

[f] Excluding animals aborted.

*p≤05, **p≤.01 (Dunnett's rank test).

## 2.6.7.13E. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Oral

Report title: Oral Gavage Study for Effect on Embryo-fetal Development and Toxicokinetic with COL-144 in Rabbits
Design similar to ICH4.1.3: Yes
Duration of dosing: Gestation Day 7-20
Document ID: 8223068
Species/strain: Rabbit/New Zealand White
Day of mating: Gestation Day 0
GLP compliance: Yes
Initial age: 5.5 to 6 months
Day of C-section: Gestation Day 29
Test Article: Lasmiditan hemisuccinate
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Route: Oral Gavage
Vehicle: 0.25% (w/v) methylcellulose (400 cps) in reverse osmosis water
Special features: None
NOAEL: Embryo/fetal development: 75 mg/kg

Toxicokinetics

Sample: Plasma
Analyte: Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R)M18, (S,S)M18
Number of animals: 3 animals /group/time point
Feeding condition: Fed
Dose frequency: Daily
Assay/Method: LC-MS/MS / 8224281

| Dose (mg/kg): | 50 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | M3 | M7 | M8 | (S,R)M18 | (S,S)M18 |
| Sex | F | F | F | F | F | F |
| Toxicokinetics, GD 7 | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 510 | 650 | 23.9 | 10923 | 381 | 175 |
| (SD) | (124) | (148) | (1.7) | (1004) | (83) | (27) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 1081 | 1042 | 56.8 | 104492 | 4059 | 1744 |
| (SD) | (214) | (121) | (6.5) | (24947) | (1472) | (783) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 1196 | 1090 | 81.7 | 104492 | 4059 | 1866 |
| (SD) | (210) | (119) | (8.8) | (24947) | (1472) | (574) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 1114 | 1053 | NA | 111485 | 5718 | 2227 |
| (SD) | (209) | (119) | | (30041) | (NA) | (NA) |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 1.33 | 2.67 | 2.67 |
| (SD) | (0) | (0) | (0) | (0.58) | (1.15) | (1.15) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 1.61 | 1.22 | NA | 5.59 | 6.58 | 5.82 |
| (SD) | (0.17) | (0.12) | | (1.50) | (NA) | (NA) |
| M:P $C_{max}$ | NA | 1.29 | 0.0481 | 22.5 | 0.799 | 0.364 |
| (SD) | | (0.26) | (0.0077) | (6.6) | (0.325) | (0.126) |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | 0.920 | 0.0689 | 91.3 | 3.58 | 1.64 |
| (SD) | | (0.103) | (0.0066) | (33.5) | (1.67) | (0.69) |

(continued)

## 2.6.7.13E. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Oral (continued)

| Dose (mg/kg): | 50 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | M3 | M7 | M8 | (S,R)M18 | (S,S)M18 |
| Sex | F | F | F | F | F | F |
| Toxicokinetics, GD 20 | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 584 | 672 | 305 | 14567 | 396 | 297 |
| (SD) | (162) | (185) | (67) | (404) | (65) | (23) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 2037 | 1701 | 1221 | 119252 | 4347 | 2893 |
| (SD) | (759) | (218) | (414) | (24612) | (1324) | (799) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 2545 | 1832 | 1588 | 119252 | 4347 | 2893 |
| (SD) | (961) | (207) | (506) | (24612) | (1324) | (799) |
| $t_{max}$ (hr) | 0.833 | 0.833 | 1.00 | 1.33 | 3.33 | 2.67 |
| (SD) | (0.289) | (0.289) | (0) | (0.58) | (1.15) | (1.15) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.27 | 1.39 | 2.62 | 5.92 | 5.33 | 5.23 |
| (SD) | (0.12) | (0.09) | (0.43) | (0.73) | (NA) | (NA) |
| M:P $C_{max}$ | NA | 1.27 | 0.538 | 26.2 | 0.693 | 0.529 |
| (SD) | | (0.62) | (0.129) | (6.9) | (0.081) | (0.114) |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | 0.797 | 0.640 | 49.4 | 1.77 | 1.17 |
| (SD) | | (0.305) | (0.118) | (12.5) | (0.39) | (0.18) |

(continued)

## 2.6.7.13E. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-fetal Development in Rabbit – Oral (continued)

| Dose (mg/kg): | 75 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | M3 | M7 | M8 | (S,R)M18 | (S,S)M18 |
| Sex | F | F | F | F | F | F |
| Toxicokinetics, GD 7 | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 640 | 983 | 36.5 | 13467 | 538 | 243 |
| (SD) | (230) | (173) | (13.0) | (208) | (50) | (43) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 1263 | 1410 | 123 | 124539 | 5742 | 2709 |
| (SD) | (397) | (198) | (73) | (19306) | (1186) | (437) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 1512 | 1539 | 192 | 124539 | 5742 | 2709 |
| (SD) | (553) | (249) | (120) | (19306) | (1186) | (437) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 1370 | 1450 | 0.500 | 123595 | NA | NA |
| (SD) | (486) | (219) | (0) | (NA) | | |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | NA | 1.67 | 4.00 | 4.00 |
| (SD) | (0) | (0) | | (2.02) | (0) | (0) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.18 | 1.63 | NA | 5.15 | NA | NA |
| (SD) | (0.47) | (0.26) | | (NA) | | |
| M:P $C_{max}$ | NA | 1.60 | 0.0574 | 22.7 | 0.919 | 0.422 |
| (SD) | | (0.25) | (0.0117) | (6.9) | (0.336) | (0.178) |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | 1.07 | 0.121 | 91.1 | 4.18 | 1.99 |
| (SD) | | (0.23) | (0.043) | (37.8) | (1.84) | (0.84) |

(continued)

## 2.6.7.13E. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Oral (continued)

| Dose (mg/kg): | 75 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | M3 | M7 | M8 | (S,R)M18 | (S,S)M18 |
| Sex | F | F | F | F | F | F |
| Toxicokinetics, GD 20 | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 964 | 1103 | 330 | 17633 | 474 | 307 |
| (SD) | (624) | (631) | (90) | (5255) | (84) | (104) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 2291 | 1826 | 1694 | 139173 | 4716 | 3192 |
| (SD) | (854) | (597) | (456) | (21002) | (313) | (539) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 2614 | 1935 | 1797 | 139173 | 4716 | 3192 |
| (SD) | (918) | (673) | (279) | (21002) | (313) | (539) |
| $t_{max}$ (hr) | 0.667 | 0.667 | 0.667 | 1.17 | 2.67 | 2.33 |
| (SD) | (0.289) | (0.289) | (0.289) | (0.76) | (1.15) | (1.53) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 1.81 | 1.29 | 4.02 | 5.86 | 6.42 | 5.87 |
| (SD) | (0.10) | (0.22) | (1.28) | (NA) | (NA) | (NA) |
| M:P $C_{max}$ | NA | 1.17 | 0.398 | 21.2 | 0.608 | 0.375 |
| (SD) | | (0.13) | (0.130) | (7.2) | (0.271) | (0.163) |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | 0.740 | 0.740 | 55.6 | 1.92 | 1.28 |
| (SD) | | (0.029) | (0.276) | (10.0) | (0.53) | (0.28) |

(continued)

## 2.6.7.13E. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Oral (continued)

| Dose (mg/kg): | 115 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | M3 | M7 | M8 | (S,R)M18 | (S,S)M18 |
| Sex | F | F | F | F | F | F |
| Toxicokinetics, GD 7 | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1161 | 1312 | 53.1 | 15600 | 648 | 366 |
| (SD) | (286) | (313) | (20.8) | (3857) | (223) | (114) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 2784 | 2253 | 226 | 193456 | 8004 | 4479 |
| (SD) | (987) | (419) | (122) | (44801) | (2403) | (1097) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 3698 | 2705 | 365 | 193456 | 8004 | 4479 |
| (SD) | (1703) | (801) | (225) | (44801) | (2403) | (1097) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | 2538 | 2500 | NA | 181505 | 6382 | NA |
| (SD) | (NA) | (702) | | (NA) | (NA) | |
| $t_{max}$ (hr) | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 2.17 | 3.33 | 4.00 |
| (SD) | (0) | (0) | (0) | (1.76) | (1.15) | (0) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.26 | 2.44 | NA | 6.28 | 7.73 | NA |
| (SD) | (NA) | (1.03) | | (NA) | (NA) | |
| M:P $C_{max}$ | NA | 1.15 | 0.0448 | 14.4 | 0.607 | 0.342 |
| (SD) | | (0.29) | (0.0074) | (6.1) | (0.303) | (0.160) |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | 0.783 | 0.0970 | 65.3 | 6.03 | 1.51 |
| (SD) | | (0.203) | (0.0234) | (45.4) | (3.20) | (0.98) |

(continued)

## 2.6.7.13E. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Oral (continued)

| Dose (mg/kg): | 115 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Lasmiditan | M3 | M7 | M8 | (S,R)M18 | (S,S)M18 |
| Sex | F | F | F | F | F | F |
| Toxicokinetics, GD 20 | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1158 | 840 | 392 | 28667 | 944 | 743 |
| (SD) | (1040) | (571) | (342) | (3557) | (398) | (180) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•hr/mL) | 3502 | 1848 | 2946 | 365343 | 13265 | 10813 |
| (SD) | (2869) | (517) | (2611) | (95554) | (6679) | (4288) |
| $AUC_{0-24hr}$ (ng•hr/mL) | 4286 | 1961 | 2946 | 365343 | 13265 | 10813 |
| (SD) | (3284) | (600) | (2611) | (95554) | (6679) | (4288) |
| $t_{max}$ (hr) | 1.00 | 0.667 | 1.00 | 3.00 | 3.33 | 4.67 |
| (SD) | (0.87) | (0.289) | (0.87) | (1.73) | (1.15) | (3.06) |
| $t_{1/2}$ (hr) | 2.26 | 2.67 | 6.03 | 7.03 | 8.56 | 7.29 |
| (SD) | (NA) | (1.94) | (1.03) | (NA) | (NA) | (NA) |
| M:P $C_{max}$ | NA | 0.988 | 0.337 | 67.1 | 2.69 | 1.86 |
| (SD) | | (0.505) | (0.023) | (84.1) | (3.83) | (2.47) |
| M:P $AUC_{0-24hr}$ | NA | 0.642 | 0.613 | 162 | 6.51 | 5.06 |
| (SD) | | (0.405) | (0.166) | (176) | (8.21) | (6.02) |

(continued)

## 2.6.7.13E. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Oral (continued)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 50 | 75 | 115 |
|---|---|---|---|---|---|
| Dams | Number pregnant | 19 | 19 | 17 | 20 |
| | Number died or euthanized moribund | 1[a] | 1[a] | 1[b] | 1[a] |
| | Number aborted | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | Pregnant with viable fetuses on GD 29 | 18 | 18 | 16 | 18 |
| | Clinical observations (n[c]) | | | | |
| | Feces few or none | 1 | 6 | 6 | 13 |
| | Necropsy observations | - | - | - | - |
| | Body weight change, g, (% change[d]) | | | | |
| | Gestation Days 7 to 21 | 174.4 | ↓62.4 | ↓65.7 | ↓147.8** |
| | Gestation Day 7 to 29 | 322.2 | ↓52.0* | ↓32.7 | ↓57.4* |
| | Food consumption g/animal/day, (% change[d]) | | | | |
| | Gestation Days 7 to 21 | 149.0 | ↓17.8 | ↓18.7 | ↓51.5** |
| | Gestation Days 7 to 29 | 139.9 | ↓19.7* | ↓14.7 | ↓32.9** |
| | Mean number corpora lutea/dam | 9.9 | 10.6 | 10.1 | 10.7 |
| | Mean number implantations/dam | 8.1 | 9.4 | 9.1 | 10.2 |
| Litters | Number of litters evaluated | 18 | 18 | 16 | 18 |
| | Number of live fetuses/litter | 7.9 | 9.4 | 8.7 | 9.1 |
| | Number of early resorptions/litter | 0.1 | 0.0 | 0.2 | 0.6 |
| | Number of late resorptions/litter | 0.1 | 0.0 | 0.2 | 0.6 |
| | Number of dead fetuses/litter | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Mean % postimplantation loss | 1.3 | 0.0 | 3.8 | 11.3 |
| | Mean body weight of live male fetuses, g, covariate adjusted (% change[d]) | 41.29 | ↓4.5 | ↓5.3 | ↓10.6 |
| | Mean body weight of live female fetuses, g, covariate adjusted (% change[d]) | 40.14 | ↓2.8 | ↓2.1 | ↓9.5 |
| | Mean body weight of live fetuses combined sexes, covariate adjusted, g, (% change[d]) | 40.86 | ↓4.0 | ↓4.0 | ↓12.3** |
| | Mean gravid uterine weight (g) | 486.28 | 517.07 | 508.17 | 490.13 |
| | Sex ratio (% male) | 49 | 51 | 47 | 44 |

(continued)

## 2.6.7.13E. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Oral (continued)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 50 | 75 | 115 |
|---|---|---|---|---|---|
| Litters | Fetal anomalies | | | | |
| | Gross external (number of fetuses [litters] examined) | 143[18] | 170[18] | 139[16] | 163[18] |
| | Total incidence of external malformation: fetal [litter] | 0[0] | 1[1] | 0[0] | 1[1] |
| | Open eye | 0[0] | 1[1] | 0[0] | 1[1] |
| | Flexed front paw | 0[0] | 0[0] | 0[0] | 1[1] |
| | Menigiocoele | 0[0] | 0[0] | 0[0] | 1[1] |
| | Total incidence of external variation: fetal [litter] | 0[0] | 0[0] | 0[0] | 0[0] |
| | Visceral anomalies (number of fetuses [litters] examined) | 143[18] | 170[18] | 139[16] | 163[18] |
| | Total incidence of visceral malformation: fetal [litter] | 1[1] | 2[1] | 1[1] | 3[3] |
| | Gall bladder agenesis | 1[1] | 2[1] | 0[0] | 0[0] |
| | Diaphragmatic hernia | 0[0] | 0[0] | 1[1] | 0[0] |
| | Microphthalmia | 0[0] | 0[0] | 0[0] | 1[1] |
| | Heart ventricular septal defect | 0[0] | 0[0] | 0[0] | 2[2] |
| | Aortic arch dilated | 0[0] | 0[0] | 0[0] | 1[1] |
| | Ascending aorta stenosis | 0[0] | 0[0] | 0[0] | 1[1] |
| | Pulmonary trunk stenosis | 0[0] | 0[0] | 0[0] | 1[1] |
| | Total incidence of visceral variation: fetal [litter] | 19[10] | 26[10] | 26[9] | 20[10] |
| | Skeletal anomalies (number of fetuses [litters] examined) | 143[18] | 170[18] | 139[16] | 163[18] |
| | Total incidence of skeletal malformation: fetal [litter] | 0[0] | 0[0] | 3[2] | 3[3] |
| | Skull bone absent | 0[0] | 0[0] | 0[0] | 1[1] |
| | Vertebral anomaly with/without associated rib anomaly | 0[0] | 0[0] | 1[1] | 0[0] |
| | Sternebrae fusion | 0[0] | 0[0] | 2[2] | 2[2] |
| | Total incidence of skeletal variation: fetal [litter] | 103[18] | 128[18] | 111[16] | 136[18]* |
| | Angulated hyoid wings | 6 [6] | 3 [2] | 6 [4] | 0** |
| | Unossified hyoid body | 0 | 6 [2]* | 1 [1] | 2 [2] |
| | Less than 16 caudal vertebrae ossified | 4 [3] | 5 [2] | 6 [6] | 10 [5] |
| | 26 presacral vertebrae | 7 [4] | 11 [8] | 21 [6]** | 19 [7]* |
| | $5^{th}/6^{th}$ sternebrae incomplete ossification | 31 [13] | 27 [15] | 26 [12] | 30 [12] |
| | $5^{th}$ sternebrae unossified | 15 [8] | 24 [9] | 22 [10] | 49 [13]** |
| | 6th sternebrae unossified | 4 [3] | 18 [6]** | 7 [6] | 17 [5]** |

(continued)

## 2.6.7.13E. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbit – Oral (concluded)

Abbreviations: – = no important findings; ↓ = decrease; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; F = female; GD = gestation day; M:P = metabolite to parent ratio; NA = not applicable; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life; $t_{max}$ = time to reach maximal plasma concentration.

[a] Deaths attributed to the dosing procedures. One control rabbit (F71045) was found dead on GD 15 after difficulty with dosing and red oral discharge. One 50 mg/kg rabbit (F71066) was removed from study on GD 11 due to rapid/audible respiration; histological evidence of tracheal lesions and bronchial pneumonia were observed. One 115 mg/kg rabbit (F71109) was found dead shortly after dosing on GD 10; histologic evidence of lung hemorrhage, tracheal cell infiltrates, laceration and necrosis, and foreign material embedded in the tracheal wall.

[b] One 75 mg/kg rabbit (F71090) lost 600 gm from GD 7 to GD 24 (~15% of GD 7 body weight), ate less than 50 gm of food per day from GD 9 to GD 24, had few or no feces starting from GD 11, and was euthanized for humane reasons on GD 24.

[c] Number of animals or tissues.

[d] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

[e] Excluding animals aborted.

Statistical significance based on actual data (not on the percent differences). *p≤05, **p≤.01 (Food consumption and Body weight data determined by Dunnett's t-test; Fetal weight data determined by ANCOVA using litter size as the covariate; Fetal and litter incidences were determined by Fisher-Irwin Exact test)).

## 2.6.7.14. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre- and Postnatal Development

Report title: Oral Gavage Study for Effects on Pre- and Post-natal Development, Including Maternal Function with COL-144 in Rats

Design similar to ICH4.1.2: Yes
Duration of dosing: GD 6 through LD 20
Document ID: 8220236
Species/strain: Rat/Crl:CD(SD)
Day of mating: GD 0
GLP compliance: Yes
Initial age: 12 weeks
Litters culled / not culled: Culled to 4M/4F when possible
Test Article: Lasmiditan hemisuccinate
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Route: Oral Gavage
Vehicle: 0.25% (w/v) methylcellulose (400 cps) in reverse osmosis water
Special features: None
No-observed-adverse-effect level: $F_0$ maternal toxicity and reproduction: 150 mg/kg
$F_1$ survival and growth: 150 mg/kg
$F_1$ behavioral development, reproductive capacity, and $F_2$ survival: 150 mg/kg

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 100 | 150 | 225 |
|---|---|---|---|---|---|
| $F_0$ females | # pregnant | 25 | 25 | 25 | 25 |
| | # died or euthanized moribund | 0 | 1[a] | 0 | 1[b] |
| | # aborted | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | # with total litter loss | 1[c] | 0 | 0 | 10[b] |
| | # that failed to deliver | 0 | 1[a] | 0 | 0 |
| | # with viable pups | 24 | 24 | 25 | 25 |
| | Clinical observations (# of animals) | | | | |
| | Gestation | | | | |
| | Yellow hair coat – perineal area | 1 | 1 | 4 | 17 |
| | Vaginal discharge – red/black | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | Lactation | | | | |
| | Yellow hair coat – perineal area | 0 | 3 | 4 | 11 |
| | Vaginal discharge – red/black | 2 | 3 | 0 | 11 |
| | Mammary glands not highly visible | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | Prolonged delivery | 0 | 0 | 0 | 13[b] |
| | Pale – entire body | 1 | 0 | 0 | 5 |
| | Necropsy observations | - | - | - | - |

(continued)

## 2.6.7.14. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre- and Postnatal Development (continued)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 100 | 150 | 225 |
|---|---|---|---|---|---|
| $F_0$ females | Body weight (g), (% change[d]) | | | | |
| | GD 18 | 338.6 | ↓1.1 | ↓4.1 | ↓5.7* |
| | GD 20 | 359.3 | ↑1.6 | ↓1.4 | ↓3.4 |
| | Body weight (g), LD 21 (% change[d]) | 309.4 | ↓1.3 | ↓3.2 | ↑2.7 |
| | Body weight change (g), (% change[d]) | | | | |
| | GD14-16 | 18.5 | ↓1.6 | ↓1.6 | ↓29.7* |
| | GD16-18 | 29.9 | ↑0.7 | ↓3.7 | ↓19.4* |
| | GD18-20 | 20.7 | ↑46.4** | ↑44.0** | ↑33.3** |
| | GD 6-20 | 118.8 | ↑6.2 | ↑1.0 | ↓10.9 |
| | Body weight change (g), (% change[d]) | | | | |
| | LD 4-7 | 15.3 | ↓28.4 | ↓15.3 | ↓70.3* |
| | LD 0-21 | 40.2 | ↓39.2* | ↓28.3 | ↑1.3 |
| | Food consumption (g/rat/day), (% change[d]) | | | | |
| | GD 6-8 | 28.2 | ↓7.1 | ↓9.9** | ↓11.4** |
| | GD 8-10 | 28.9 | ↓6.2 | ↓13.2** | ↓15.2** |
| | GD 10-12 | 30.6 | ↓5.6 | ↓11.8** | ↓16.7** |
| | GD 18-20 | 28.1 | ↑18.5** | ↑22.1** | ↑17.4** |
| | GD 4-20 | 29.9 | ↑0.7 | ↓1.3 | ↓7.0* |
| | Mean duration of gestation (days) | 21.7 | 21.8 | 21.8 | 22.6** |
| | Abnormal parturition | 0 | 0 | 0 | 13[b] |

(continued)

## 2.6.7.14. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre- and Postnatal Development (continued)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 100 | 150 | 225 |
|---|---|---|---|---|---|
| $F_1$ litters | # of litters evaluated | 25 | 23 | 24 | 23 |
| Preweaning | Mean # of implantations | 13.3 | 12.5 | 12.4 | 13.0 |
| | Mean # pups/litter | 12.6 | 12.1 | 12.1 | 10.8 |
| | Mean # liveborn pups/litter | 12.7 | 12.0 | 11.9 | 8.9** |
| | Mean # stillborn pups/litter | 0.4 | 0.1 | 0.1 | 1.5** |
| | # of litters with stillborn pups | 4 | 2 | 2 | 13 |
| | Survival indices (%) | | | | |
| | Livebirth index[e] | 95.0 | 99.0* | 99.0 | 80.0** |
| | Viability index[f] | 96.0 | 96.0 | 96.0 | 35.0** |
| | Weaning index[g] | 93.0 | 98.0* | 100.0** | 87.0 |
| | Mean # live pups/litter | 7.46 | 7.79 | 7.92 | 5.07* |
| | PND 4 (postcull) | 8.00 | 7.92 | 7.96 | 5.27** |
| | PND 7 | 7.79 | 7.92 | 7.96 | 5.13** |
| | PND 14 | 7.50 | 7.88 | 7.96* | 5.29* |
| | PND 21 | 7.46 | 7.79 | 7.92 | 5.07* |
| | # of total litter losses | 1[c] | 0 | 0 | 11[b] |
| | # live newborn pups with external anomalies | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Pup body weight (g), (% change[d]) (covariate adjusted mean[h]) | | | | |
| | Newborn (PND 0) | | | | |
| | Male | 6.4 | ↑7.1* | ↑0.2 | ↓12.0** |
| | Female | 6.1 | ↑5.5 | ↓0.8 | ↓13.6** |
| | PND 4 | | | | |
| | Male precull | 8.6 | ↑16.0** | ↑9.4 | ↓14.6* |
| | Male postcull | 8.6 | ↑15.5** | ↑9.4 | ↓14.3* |
| | PND 14 | | | | |
| | Male | 29.7 | ↑3.8 | ↑1.2 | ↓17.9** |
| | Female | 29.2 | ↑3.7 | ↑1.0 | ↓17.4** |
| | Weaning (PND 21) | | | | |
| | Male | 47.7 | ↑5.0 | ↑0.3 | ↓8.6 |
| | Female | 46.8 | ↑3.7 | ↓0.1 | ↓9.5 |
| | Pup sex ratio on PND 0 (% males) | 51.0 | 51.0 | 52.0 | 47.0 |
| | Pup clinical observations (# of animals) | | | | |
| | No visible milk in stomach | 1 | 0 | 1 | 4 |
| | Thin | 0 | 0 | 1 | 5 |

(continued)

## 2.6.7.14. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre- and Postnatal Development (continued)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 100 | 150 | 225 |
|---|---|---|---|---|---|
| $F_1$ litters | Physical development (covariate adjusted mean[h]) | | | | |
| Preweaning | Eye opening (day of age) | 15.1 | 15.0 | 15.0 | 14.1** |
| (continued) | Hair growth (day of age) | 14.6 | 14.0 | 14.1 | 15.8* |
| | Incisor eruption (day of age) | 12.1 | 11.9 | 12.4 | 11.2 |
| | Pinna unfolding (day of age) | 4.3 | 3.7 | 3.9 | 3.9 |
| | Auditory reflex on PND 21 (% pass) | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| | Pupil reflex (day of age) | 22.0 | 22.2 | 22.2 | 22.3 |
| | Pup necropsy observations (fetal/litter incidence) | | | | |
| | Stomach: No milk present | 2/2 | 0/0 | 0/0 | 5/5 |
| | Kidneys: Dilated renal pelvis | 0/0 | 0/0 | 3/1 | 0/0 |
| $F_1$ males | # litters evaluated | 25 | 25 | 25 | 25 |
| Postweaning | # died or euthanized moribund | 1[m] | 1[m] | 1[m] | 1[m] |
| | Clinical observations | - | - | - | - |
| | Necropsy observations | - | - | - | - |
| | Premating body weight change, g, Day 0-49 (% change)[d] | 408.8 | ↓5.0 | ↓5.2 | ↓13.0** |
| | Preputial separation (day of attainment) | 46.0 | 45.0 | 44.4 | 44.8 |
| | Motor activity (total activity, mean minutes) (% change)[d] | 1618 | ↑9.8 | ↓11.5 | ↑10.5 |
| | Water M-maze, learning (% positive response on last trial) | 92.0 | 92.0 | 92.0 | 88.0 |
| | Water M-maze, memory (% positive response) | 88.0 | 92.0 | 88.0 | 88.0 |
| | # of males paired for mating | 23 | 24 | 25 | 24 |
| | # of males that mated | 21 | 24 | 25 | 22 |
| | Copulation index (%) | 91.0 | 100.0 | 100.0 | 92.0 |
| | # of fertile males | 18 | 23 | 23 | 19 |
| | Conception index (% pregnant) | 86.0 | 96.0 | 92.0 | 86.0 |
| | Male fertility index (%)[i] | 78.0 | 96.0 | 92.0 | 79.0 |
| $F_1$ females | # litters evaluated | 25 | 25 | 25 | 25 |
| Postweaning | # died or euthanized moribund | 2[n] | 0 | 0 | 1[j] |
| | # that failed to deliver | 0 | 0 | 0 | 1[k] |
| | Clinical observations | - | - | - | - |
| | Necropsy observations | - | - | - | - |

(continued)

## 2.6.7.14. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre- and Postnatal Development (continued)

| | Daily Dose (mg/kg) | 0 (Control) | 100 | 150 | 225 |
|---|---|---|---|---|---|
| $F_1$ females Postweaning (continued) | Premating body weight change, g, Day 0-49 (% change[d]) | 212.7 | ↓6.3 | ↓8.2 | ↓14.1** |
| | Gestation body weight change, g, GD 0-20 (% change[d]) | 143.8 | ↑9.7 | ↑3.2 | ↓1.4 |
| | Lactation body weight, g, LD 0 (% change[d]) | 328.0 | ↓0.6 | ↓5.5 | ↓8.1 |
| | Vaginal opening (day of attainment) | 32.5 | 31.7 | 32.1 | 32.1 |
| | Motor activity (total activity, mean minutes) (% change[d]) | 1853 | ↑1.3 | ↓4.6 | ↑13.1 |
| | Water M-maze, learning (% positive response on last trial) | 96.0 | 96.0 | 96.0 | 92.0 |
| | Water M-maze, memory (% positive response) | 83.0 | 96.0 | 72.0 | 92.0 |
| | # of females mated | 21 | 25 | 25 | 22 |
| | # of pregnant females | 18 | 24 | 23 | 19 |
| | Female fertility index (%)[l] | 78.0 | 96.0 | 92.0 | 79.0 |
| | # of females delivering | 18 | 24 | 22 | 18 |
| | # aborted | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Mean # liveborn pups/litter | 13.8 | 15.4 | 14.6 | 10.7* |
| | Mean # stillborn pups/litter | 0.4 | 0.2 | 0.0 | 0.2 |
| | # of litters with stillborn pups | 3 | 3 | 0 | 3 |
| | Mean # implantations | 14.6 | 16.4 | 15.4 | 11.9* |
| | Duration of gestation (days) | 22.2 | 22.0 | 22.0 | 21.9 |
| $F_2$ litters | Pup sex ratio on PND 0 (% males) | 49.0 | 51.0 | 49.0 | 58.0 |
| | Survival indices (%) | | | | |
| | Livebirth index[e] | 97.0 | 99.0 | 100.0 | 98.0 |
| | Pup body weight (g), (% change[d]) (covariate adjusted mean) | | | | |
| | PND 0 | | | | |
| | Male | 6.0 | ↑7.9* | ↑3.0 | ↑5.1 |
| | Female | 5.7 | ↑7.2 | ↑2.6 | ↑5.1 |
| | # of total litter losses | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Pup clinical observations | - | - | - | - |

(continued)

## 2.6.7.14. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre- and Postnatal Development (concluded)

Abbreviations: # = number; ↑ = increase; ↓ = decrease; – = no important findings; GD = gestation day; LD = lactation day; PND = postnatal day.

[a] 100 mg/kg dam (Animal No. B59230) was euthanized during delivery due to an inability to deliver her pups and exhibiting signs of paleness, pale and squinted eyes, and labored respiration.

[b] Delivery was prolonged (taking over 24 hours to complete) in 13 females at 225 mg/kg. One of these females (Animal No. B59291) was euthanized on GD 23 for humane reasons due to incomplete delivery. An additional 10 females in the 225 mg/kg group were euthanized after the total loss of their litters.

[c] One control dam (Animal No. B59209) was euthanized after the total loss of her litter on LD 0 (no live born pups).

[d] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

[e] Livebirth index = number born alive/number born.

[f] Viability index = number alive PND 4 precull/number liveborn.

[g] Weaning index = number alive at weaning/number alive at PND 4 postcull.

[h] Covariate adjusted mean = litter size was used as the covariate during statistical evaluation.

[I] Male fertility index = (No. males impregnating at least one female / no. males paired) x 100.

[j] 225 mg/kg female (Animal No. B59974) was terminated for humane reasons (limited use of one front limb). The injury was assumed to be due to the animal catching its leg in the cage. This death was considered accidental.

[k] 225 mg/kg female (Animal No. B59283) was euthanized in a moribund condition after an incomplete delivery on GD 23.

[l] Female fertility index = (No. females pregnant / no. females paired) x 100.

[m] Control male (Animal No. B59806: Study Day 19), 100-mg/kg male (Animal No. B59833: Study Day 20), 150-mg/kg male (Animal No. B59848: Study Day 76), and 225-mg/kg male (Animal No. B60222: Study Day 42) were found dead during the F1 generation maturation phase. The death of the 100-mg/kg/day rat (Animal No. B59833) and Control No. B59806 occurred during or immediately after water maze testing. Macroscopic findings of "lungs/all lobes dark red" were noted in the 100-mg/kg/day rat (Animal No. B59833).

[n] Control females (Amimal No. B59893 and B59896) were found dead during or immediately after water maze testing on Study Days 15 and 18, respectively. Both Control Nos. B59893 and B59896 were observed swimming under water.

*p≤.05, **p≤.01 (Food consumption and Body weight data determined by Dunnett's t-test; Fetal weight data determined by ANCOVA using litter size as the covariate followed by Dunnett's t-test for group-wise comparisons; Pup survival index data were determined by Fisher-Irwin Exact test; $F_1$ landmark data determined by ANCOVA using LD 0 litter size as the covariate followed by Dunnett's t-test for group-wise comparisons). ).

## 2.6.7.15. Studies in Juvenile Animals

Not applicable.

## 2.6.7.16. Local Tolerance

| Species<br>Strain | Route | Duration<br>of Dosing | Doses | Sex<br>#/Group | Noteworthy Findings | Document ID |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hemolytic Potential and Blood Compatibility** | | | | | | |
| Whole blood, plasma and serum from rat, dog, and human | In vitro | 40-50 min incubation | Hemolytic potential: 2.5 , 5, 10, 15 mg/mL Lasmiditan solution<br><br>Blood compatibility: 0.01 to 0.5 mL of a 15 mg/mL Lasmiditan solution | NA | Hemolysis:<br>≤5 mg/mL: negative in rat, dog, and human blood<br>10 mg/mL: negative in rat and human blood; positive in dog blood<br>15 mg/mL: positive in rat, dog, and human blood<br><br>Blood compatibility:<br>≥0.1 mL: incompatible in all species<br>≤0.025 mL: compatible for all species (0.025 mL of a 15 mg/mL test article solution mixed with 0.5 mL matrix corresponds to 0.71 mg Lasmiditan/mL) | 6180-472 |

Abbreviations: # = number; min = minutes; NA = not applicable.

## 2.6.7.17. Other Toxicity Studies

| Species Strain | Route | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | Sex #/Group | Noteworthy Findings | Document ID |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Drug Discrimination** | | | | | | |
| Sprague Dawley Rats | Oral Gavage | Single dose Generalization session 1x/week; FR 10 schedule; 30 minute sessions | 10, 30, 100 Discriminative cue: lorazepam 1 mg/kg | 10M Crossover design | Following treatment with lasmiditan (≤ 100 mg/kg), rats almost exclusively selected the vehicle-appropriate lever; lasmiditan at the doses tested had no similarity to the cue produced by lorazepam (0% responding for lorazepam lever). | VPT4730 |
| **Dependence** | | | | | | |
| Sprague Dawley Rats | Oral Gavage | 21 day treatment phase + 14 day treatment-free withdrawal phase | 0, 10, 25, 75 Positive control: chlordiazepoxide 20 to 200 mg/kg, twice daily | 10-12M | Following discontinuation of chlordiazepoxide: ↑BT, ↓BW; ↓FC; ↑LMA (↑ time spent in arena margins, ↑stereotyped behaviors, ↑ vertical activity); ↑elevated body position; kyphosis; teeth chattering; vocalization.<br>Following discontinuation of lasmiditan: ≤ 75 mg/kg, ↑ limited and transient in LMA (total distance traveled, vertical activity)<br>Abrupt cessation of lasmiditan ≤ 75 mg/kg did not induce a decrease in BW or BT or neurobehavioral changes associated with development of a withdrawal syndrome. | VPT5005 |

(continued)

## 2.6.7.17. Other Toxicity Studies (concluded)

| Species<br>Strain | Route | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | Sex<br>#/Group | Noteworthy Findings | Document ID |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Self-Administration** | | | | | | |
| Sprague Dawley Rats | IV infusion | Self Administration<br>Daily 2 hour sessions; FR 3 schedule; minimum of 6 sessions/dose | 0.05, 0.2, 0.8 mg/kg/injection<br><br>Training drug: Heroin 0.015 mg/kg/injection<br><br>Comparator drugs: Diazepam 0.003 and 0.0045 mg/kg/injection<br><br>Midazolam 0.001 and 0.0015 mg/kg/injection | Lasmiditan: 8M<br><br>Midazolam: 8-9M<br><br>Heroin: 14M | The highest unit dose of LY573144 (0.8 mg/kg/injection IV) produced responding that was significantly higher than that for saline.<br>Responding for the two lower doses of LY573144 (0.05 and 0.2 mg/kg/injection IV) was not different from saline.<br>The injection values for all 3 unit doses of LY573144 (0.05, 0.2 and 0.8 mg/kg/injection) were significantly lower than the group mean heroin injection value.<br>The higher dose of diazepam (0.0045 mg/kg/injection IV) was significantly reinforcing in animals compared to saline.<br>Neither of the 2 doses of midazolam (0.001 and 0.0015 mg/kg/injection IV) supported responding that was significantly higher than the saline.<br>Results showed that LY573144 was weakly reinforcing at the highest unit dose tested (0.8 mg/kg/injection) in rats trained to self-administer low-dose heroin. | RS1732 |

(continued)

## 2.6.7.17. Other Toxicity Studies (concluded)

| Species Strain | Route | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | Sex #/Group | Noteworthy Findings | Document ID |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ocular Irritation** | | | | | | |
| Bovine eyes (corneas) | In vitro | Single dose | 0.75 ml of 20% Lasmiditan suspension | NA | Severe irritant | 02AD22.350055 |
| **Renal Investigative** | | | | | | |
| Rat, Fischer 344 | Oral gavage | 4 weeks | 0, 60, 100 mg/kg | 4M | ≥60 mg/kg: minimal medullary tubular degeneration and minimal regeneration of the cortical tubule | B01-312 |
| **Phototoxicity** | | | | | | |
| Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts | In vitro | 1 hour | 0.0417 to 132 µg/mL | NA | No phototoxicity or cytotoxicity | 8356890 |

Abbreviations: # = number; BT = body temperature; BW = body weight; FC = food consumption; IV = intravenous; FR = fixed ratio; LMA = locomotor activity; M= male; NA = not applicable.