



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0081204  
(43) 공개일자 2011년07월13일

(51) Int. Cl.

A61K 31/19 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)  
A61K 9/12 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7008976

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년09월24일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년04월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/058217

(87) 국제공개번호 WO 2010/036798  
국제공개일자 2010년04월01일

(30) 우선권주장

61/100,017 2008년09월25일 미국(US)

(71) 출원인

아라다임 코포레이션

미국 94545 캘리포니아 해이워드 포인트 에덴 웨이 3929

(72) 별명자

치플라, 데이비드, 씨.

미국 94583 캘리포니아 샌 레이몬 마제스틱 오크 코트 13

곤다, 아이고르

미국 94545 캘리포니아 해이워드 포인트 에덴 웨이 3929

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 9 항

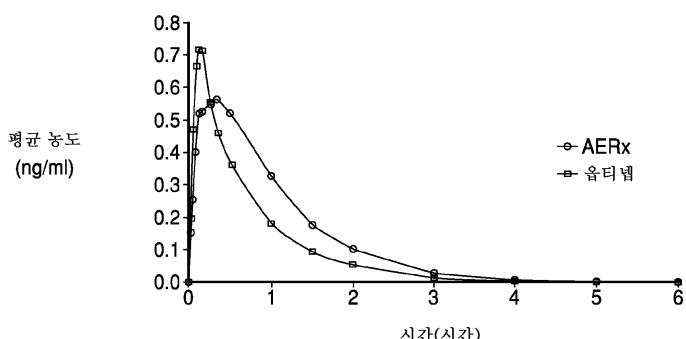
#### (54) 트레프로스티닐의 폐 심부 전달

#### (57) 요약

에어로졸화된 트레프로스티닐 제제의 투여는 트레프로스티닐의 더욱 균일한 폐 침착을 제공하며, 더욱 심부로의 폐 전달을 가능하게 한다.

**대 표 도** - 도2

AERx 및 옵티냅을 통한 투여에 따른 평균 혈장 트레프로스티닐 농도 (ng/mL)  
(선형 도표) (n=14)



(72) 발명자

오틀라나, 툰드

미국 94506 캘리포니아 덴빌 코벤트리 플레이스  
441

모리시지, 리차드

미국 94552 캘리포니아 카스트로 밸리 엣지우드 서  
클 20770

브뤼넨베르그, 폴

미국 94515 캘리포니아 리버모어 #104 메리티지 커  
먼 76

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

트레프로스티닐 또는 그의 제약적으로 허용 가능한 염 및 폐 전달에 적합한 담체를 포함하는 에어로졸화된 제제를 치료를 필요로 하는 대상에게 흡입에 의해 투여하는 것 (이때 상기 에어로졸화된 제제는 입자 또는 액적의 공기역학적 직경이 10 마이크로미터 이하이고, 이때 상기 투여는 제제의 폐 중심부/변연부 침착 비율이 1 내지 2.0 범위가 되도록 트레프로스티닐의 폐 심부 침착을 야기함)

을 포함하는 트레프로스티닐로 치료 가능하거나 예방 가능한 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 폐에 대한 제제의 폐 중심부 대 폐 변연부 침착의 비율이 1 내지 1.5인 방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 폐에 대한 제제의 폐 중심부 대 폐 변연부 침착의 비율이 1 내지 1.45인 방법.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 대상이 인간인 방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 폐동맥 고혈압의 치료에 적용되는 방법.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 제제가 트레프로스티닐 나트륨을 포함하는 방법.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 공기역학적 직경이 2 마이크로미터 내지 10 마이크로미터 범위인 방법.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 공기역학적 직경이 5 마이크로미터 이하인 방법.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 제제가 리포恸이 없는 제제인 방법.

## 명세서

### 기술분야

[0001]

본 출원은 미국 특허출원 제 61/100,017호 (2009년 9월 25일 출원)의 우선권을 주장하며, 전 내용이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0002]

본 발명은 일반적으로 치료 방법에 관한 것이고 특히 흡입된 화합물의 폐 전달을 수반할 수 있는 치료 방법에 관한 것이다. 그러한 폐 전달은 투여량, 부작용 프로파일 및/또는 투여 빈도를 감소시킬 수 있다. 게다가, 그러한 전달은 체순환으로의 지속 방출과 관련된 폐 변연부(peripheral lung)에의 침착 효과를 제공할 수 있다.

### 배경기술

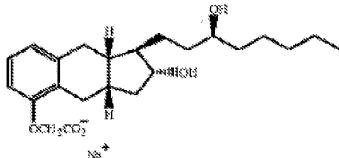
[0003]

수많은 약물이 일반적으로 몇몇 유형의 주사에 의해 투여될 수 있다. 비록 주사 약물은 많은 이점을 제공할 수 있지만, 동시에, 몇몇 환자들에게는 불편하거나/하고 고통스러울 수 있다. 일반적으로 주사로 투여되는 약물의 한 종류는 프로스타시클린 및 이들의 유사체, 예를 들어 트레프로스티닐이다.

- [0004] 트레프로스티닐은 프로스타시클린의 합성 유사체이다. 트레프로스티닐은 레모듈린으로 판매된다. 프로스타시클린 PGI2의 유사체로써, 트레프로스티닐은 결국 혈압을 낮출 수 있는 혈관 확장에 영향을 미칠 수 있다. 트레프로스티닐은, 비록 이러한 현상이 폐동맥 고혈압과 관련되어 나타날 수 있다는 역할이 아직 밝혀져만 하지만, 또한 혈소판 응집을 억제할 수 있다.
- [0005] 트레프로스티닐은 미국 특허 제 4,306,075호에서 처음 기술되었다. 미국 특허 제 5,153,222호는 폐동맥 고혈압의 치료에 대한 트레프로스티닐의 용도를 개시한다. 미국 특허 제 5,234,953호는 트레프로스티닐로 올혈성 심장 기능 상실을 치료하는 방법을 개시한다. 미국 특허 제 6,765,117호 및 제 6,809,223호는 트레프로스티닐 합성을 위한 입체선택적 공정을 개시한다. 미국 특허 제 6,521,212호 및 제 6,756,033호는 폐동맥 고혈압, 말초 혈관 질환 및 다른 질환 및 병태의 치료를 위한, 흡입에 의한 트레프로스티닐의 투여를 개시한다. 미국 특허 제 6,054,486호는 트레프로스티닐으로 말초 혈관 질환을 치료하는 방법을 개시한다. 미국 특허 제 6,803,386호는 암, 예를 들어 폐암, 간암, 뇌암, 췌장암, 신장암, 전립샘암, 유방암, 결장암 및 두경부암의 치료를 위한 트레프로스티닐의 투여를 개시한다. 미국 특허 출원 공개 제 2005/016511호는 허혈 병변의 트레프로스티닐 치료를 개시한다. 미국 특허 제 7,199,157호는 트레프로스티닐 치료가 신장 기능을 향상시킨다는 것을 개시한다. 미국 특허 출원 공개 제 2005/0282903호는 당뇨병 신경병성 족부 궤양의 트레프로스티닐 치료를 개시한다. 미국 특허 출원 공개 제 2008/0280986호는 트레프로스티닐로 간질성 폐질환을 치료하는 방법을 개시한다. 미국 특허 출원 공개 제 2008/0200449호는 계량된 투여 흡입기를 통한 트레프로스티닐의 투여를 개시한다. 미국 특허 출원 공개 제 2009/0163738호는 트레프로스티닐의 대체 제조 방법을 개시한다. 미국 특허 제 7,417,070; 7,384,978 및 7,544,713호는 트레프로스티닐의 경구형을 개시한다. 미국 특허 출원 공개 제 2009/0036465호는 로-키나아제(Rho-kinase) 억제제와 병용한 트레프로스티닐의 투여를 개시한다. 미국 가출원 제 61/176,268호는 트레프로스티닐의 고형 제제를 개시한다.
- [0006] 트레프로스티닐은 폐동맥 고혈압, 허혈 질환 (예를 들어, 말초 동맥 질환을 포함하는 말초 혈관 질환, 레이노 질환 및 레이노 증후군을 포함하는 레이노 현상, 전신성 경화증, 심근 허혈, 허혈 발작, 신부전을 포함하는 공피증), 손가락 궤양을 포함하는 허혈 궤양, 심장 기능 상실 (올혈성 심장 기능 상실 포함), 항응고를 요하는 병태 (예를 들어, MI 후, 심장 수술 후), 혈전성 미세혈관병증, 체외 순환, 망막 중심 정맥 폐쇄, 죽상 경화증, 염증성 질환 (예를 들어, COPD, 건선), 고혈압 (예를 들어, 자간전증), 생식 및 분만, 암 또는 비조절적 세포 성장의 다른 병태, 세포/조직 보존 및 프로스타시클린 치료가 유익한 역할을 나타내는 다른 응급 치료 분야의/분야에 대한 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0007] 트레프로스티닐은 환자가 항상 착용해야만 하는 소형 주입 펌프를 통해 투여될 수 있다. 트레프로스티닐은 주입 세트를 사용하여 피하로, 또는 만약 환자가 피하 투여의 잠재적인 통증 및 불편함을 용인하지 못한다면 중심 정맥 카테터를 통해 정맥 내로 제공될 수 있다.
- [0008] 상품명 레모듈린으로 판매되는 트레프로스티닐은 1 mg/mL, 2.5 mg/mL, 5 mg/mL, 및 10 mg/mL의 농도 범위로 20 mL 바이알에 담겨 공급될 수 있다. 트레프로스티닐은 공급된 대로 피하 투여될 수 있다. 정맥 내 주입에서는, 트레프로스티닐은 일반적으로 투여 전 멸균수 또는 0.9 % 염화나트륨 용액 중 하나로 희석된다.
- [0009] 주입 속도는 새로운 환자에게는 보통 1.25 ng/kg/분으로 시작될 수 있으나, 만약 정상 속도가 환자에게 원치 않는 부작용을 유발한다면 0.625 ng/kg/분까지 감속시킬 수 있다. 트레프로스티닐의 주입 속도는 첫 달 동안은 주당 1.25 ng/kg/분 이하로, 그 뒤 잔여 주입 기간 동안은 주당 2.5 ng/kg/분 이하로 증가될 수 있다. 주입 속도는 이상적으로는 폐동맥 고혈압의 증상을 개선시키기에 충분히 높으면서 원치 않는 부작용은 최소화해야만 한다.
- [0010] 높은 비율의 환자가 주입 위치에서 통증 또는 다른 반응을 보고한다. 다른 부작용은 두통, 설사, 구역, 발진, 턱 통증, 혈관 확장, 현기증, 부종 (부기), 소양증 (가려움), 및 저혈압을 포함할 수 있다.
- [0011] 레모듈린® (트레프로스티닐 나트륨) 주사는 피하용 또는 동맥내 투여용의 멸균 나트륨염 제제일 수 있다. 레모듈린은 트레프로스티닐 1 mg/mL, 2.5 mg/mL, 5 mg/mL 또는 10 mg/mL을 함유하는 4가지 강도로 20 mL 다용도 바이알로 공급될 수 있다. 각 mL는 또한 염화나트륨 5.3 mg(염화나트륨 4.0 mg을 함유하는 10 mg/mL 강도 제외), 메타크레솔 3.0 mg, 시트르산나트륨 6.3 mg, 및 주사용 물을 함유한다. 수산화나트륨 및 염산이 첨가되어 pH를 6.0 내지 7.2로 조정할 수 있다.
- [0012] 트레프로스티닐은 실온 및 중성 pH에서 안정화도를 갖는다.
- [0013] 트레프로스티닐 나트륨은 (1R,2R,3aS,9aS)-[[2,3,3a,4,9,9a-헥사히드로-2-히드록실-1-[(3S)-3-히드록시옥틸]-

1H-벤즈[f]이텐-5-일]옥시]아세트산 일나트륨 염이다. 트레프로스티닐 나트륨의 분자량은 412.49이고 분자식은 C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NaO<sub>5</sub>이다.

[0014] 트레프로스티닐 나트륨의 구조식은 하기와 같다:



[0015]

[0016] 폐 전달용 제제 약물이 갖는 잠재적인 문제점은 부피를 감소시키기 위해 제제가 비교적 고농도의 약물을 포함할 수 있어서 에어로졸화된 부피가 쉽게 환자에 의해 흡입될 수 있는 것일 수 있다. 또 다른 잠재적인 문제점은 전달 중 제제 내 모든 약물이 즉시 환자에게 유효하게 되는, 즉 너무 많은 약물이 너무 빨리 유효하게 될 수 있음을 의미할 수 있는 것일 것이다. 추가로, 흡입된 제제가 시간에 따라 약물의 지속적인 방출을 전혀 제공하지 않는 것일 수 있다. 본 발명의 제제는 이러한 문제점 중 일부 또는 모두를 해결하려고 노력한다.

### 발명의 내용

[0017]

일 실시양태에서, 트레프로스티닐로 치료 가능하거나 예방 가능한 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법은 트레프로스티닐 또는 이의 제약적으로 허용 가능한 염 및 폐 전달에 적합한 담체를 포함하는 에어로졸화된 제제를 인간일 수 있는, 이를 필요로 하는 대상에게 흡입에 의해 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 에어로졸화된 제제는 입자 또는 액적의 공기역학적 직경이 10 마이크로미터 이하이거나, 5 마이크로미터 이하이거나, 또는 2 내지 10 마이크로미터 범위이고, 이때 상기 투여는 제제의 폐 중심부/변연부 침착비율이 1 내지 2.0 또는 1 내지 1.9 또는 1 내지 1.8 또는 1 내지 1.7 또는 1 내지 1.6 또는 1 내지 1.5 또는 1 내지 1.45 또는 1:1.4의 범위가 되도록 트레프로스티닐의 폐 심부(deep lung) 내 침착을 야기한다.

[0018]

트레프로스티닐로 치료 가능하거나 예방 가능한 질환 및 병태는 폐동맥 고혈압, 허혈 질환 (예를 들어 말초 동맥 질환을 포함하는 말초 혈관 질환, 레이노 질환 및 레이노 증후군을 포함하는 레이노 현상, 전신 경화증, 심근 허혈, 허혈 발작, 신부전을 포함하는 공피증), 손가락 궤양을 포함하는 허혈 궤양, 당뇨병 신경병성 및 신경 허혈성 궤양, 심장 기능 상실 (울혈성 심장 기능 상실 포함), 항응고를 요하는 병태 (예를 들어, MI 후, 심장 수술 후), 혈전성 미세혈관병증, 체외 순환, 망막 중심 정맥 폐쇄, 즉상 경화증, 염증성 질환 (예를 들어, COPD, 건선), 고혈압 (예를 들어, 자간전증), 생식 및 분만, 암 또는 비조절적 세포 성장의 다른 병태, 세포/조직 보존 및 프로스타시클린 치료가 유익한 역할을 나타내는 다른 응급 치료 분야를 포함한다.

[0019]

트레프로스티닐의 생리학상 허용 가능한 염은 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 염기성 염은 암모늄염 (예를 들어 4차 암모늄염), 나트륨 및 칼륨염과 같은 알칼리금속염, 칼슘 및 마그네슘염과 같은 알칼리토금속염, 디시클로헥실아민 및 N-메틸-D-글루카민과 같은 유기 염기의 염, 및 아르기닌 및 리신과 같은 아미노산의 염을 포함한다.

[0020]

4차 암모늄염은 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 염화물, 브롬화물, 및 요오드화물과 같은 저급 알킬 할로겐화물과, 디알킬 슬레이트와, 데실, 라우릴, 미리스틸, 및 스테아릴 염화물, 브롬화물, 및 요오드화물과 같은 장쇄 할로겐화물과, 그리고 벤질 및 폐네틸 브롬화물과 같은 아랄킬 할로겐화물과의 반응에 의해 형성될 수 있다.

[0021]

담체(들)은 제제의 다른 성분들과 상용성이 있고 그들의 수용자에게 유해하지 않아야 한다는 점에서 "허용 가능"해야만 한다. 담체는 액체 또는 고체일 수 있다.

[0022]

트레프로스티닐의 에어로졸화된 전달은 폐 내에서 트레프로스티닐의 더욱 균일한 분포를 야기할 수 있어서, 폐 심부 전달이 얻어진다. 폐 심부 전달은 상기도 전달과 비교하여 T<sub>MAX</sub> 증가 및 C<sub>MAX</sub> 감소를 야기할 수 있다.

[0023]

몇몇 실시양태에서, 제제는 리포좀이 없는 제제일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 트레프로스티닐은 리포좀과 함께 투여될 수 있다.

[0024]

트레프로스티닐과 함께 중합체 코팅제 또는 리포좀을 사용하는 것은 추가로 증가될 수 있는 T<sub>MAX</sub>를 추가로 증가 시킬 수 있고 C<sub>MAX</sub>를 추가로 감소시킬 수 있다. C<sub>MAX</sub> 감소는 부작용 감소를 야기할 수 있고, T<sub>MAX</sub> 증가는 더욱 편

리한 전달을 야기할 수 있다.

[0025] 본 발명은 폐 간질 내 포획, 세포, 막 또는 수용체에의 결합, 폐포 세포 또는 대식 세포에 의한 섭취 때문에, 또는 몇몇 다른 메커니즘을 통해 폐 변연부 또는 폐포 공간으로부터 흡수의 지연을 나타낼 수 있는, 약물의 흡입된 전달에 관한 것일 수 있다. 특히 흥미로운 것은 전신성 부작용을 갖고/갖거나 폐 심부 또는 폐포 공간 내 약리 활성을 나타내는 약물, 예를 들어 트레프로스티닐이다.

[0026] 본 발명의 방법론은 폐 심부 내 활동 자리에서의 약물의 지속적인 존재로 인하여, 더 낮은 투여량에서도 증가된 효능을 제공한다.

[0027] 본 발명은 또한  $C_{MAX}$  감소 뿐 아니라 체순환에서의  $T_{MAX}$ 의 연장으로 인한 부작용 감소를 제공한다.

[0028] 앞서 언급한 폐 심부에 대한 약물의 전달을 가능하게 하고 최적화하기 위한 여러가지 방법이 있을 수 있다. 예를 들어, 에어로졸 전달 시스템은 DPI, MDI, 분무기, 용액 흡입기, 기상 응축 에어로졸 생성기를 포함한다. 전달은 또한 저밀도 또는 기하학적으로 더 작은 액적 또는 입자를 포함하는 에어로졸의 사용을 통해, 또는 저속 흡입 흐름 속도를 통해 획득될 수 있으며, 입인두 및 중추 기도(central airways) 내 충격을 감소시킬 수 있다.

[0029] 특히 흥미로운 것은, 예를 들어, 모두가 본 명세서에 참고로 포함되고, 약물을 담고 있는 전달 장치, 패킷 및 투여 방법을 개시하고 기술하는, 미국 특허 5,497,763; 및 6,123,068 및 관련된 미국 및 미국 이외의 특허들 및 문헌들에 기술된, 아라다임(Aradigm)의 AERx 에센스 시스템(AERx Essence system) 및 장치의 AERx 군의 사용이다. 본 인간 PK 및 감마 신티그래프 임상 시험에서, AERx 에센스 시스템 및 네부-테크(Nebu-Tec) 옵티냅(OPTINEB) 분무기가 트레프로스티닐 나트륨 흡입을 사용하는 14명의 건강한 대상들에 대하여 교차 형식으로 비교되었다. AERx 시스템은 분무기 (평균 폐 중심부/변연부 (C/P) 비율은 3.96)에 비하여 더욱 심부로의 폐 전달 (평면 감마 신티그래프로부터의 평균 폐 중심부/변연부 비율 1.39)을 제공하였으며, 이는 분무기 (평균 9분)의  $T_{MAX}$ 에 비하여 AERx 에센스 시스템 (평균 21분)에서의  $T_{MAX}$  지연과 관련되었다. 분무기에서보다 AERx에서의 트레프로스티닐 폐 투여량이 20 % 더 컸음에도 불구하고,  $C_{MAX}$ 는 또한 분무기 (평균 0.762 ng/mL)에 비하여 AERx (평균 0.64 ng/mL)에서 더 낮았으며, 이는 AERx 에센스 흡입 제품에 대한 유해 사례가 감소될 수 있음을 제시한다.

[0030] 일반적으로, 유해 사례는 혈류 내 트레프로스티닐의 피크 농도와 관련되고 (문헌[Voswinckel et al., "Favorable Effects of Inhaled Treprostинil in Severe Pulmonary Hypertension: Results from Randomized Controlled Pilot Studies" J. Am. Coll. Cardiol., 48(8): 1672- 1681 (2006)]) 저자는 "전신 혈장 농도는 전신성 부작용 프로파일을 결정할 수 있는 반면, 국부 폐 조직 농도는 폐 혈관 확장 효과를 결정한다"고 제시한다.

[0031] 포스빈켈 등은 흡입된 일로프로스트 대 흡입된 트레프로스티닐을 비교하고 대조하고, 하기와 같이 언급한다:

[0032] "트레프로스티닐의 1회 흡입 후 폐 혈관 확장의 긴 지속 기간은 이 프로스타노이드의 안정성에 의해 부분적으로 설명될 수 있다. 우리는 트레프로스티닐이 흡입 후 폐 조직 내에 저장되면 폐포 내층 또는 간질 구획으로부터 폐 혈관 평활근 세포로 천천히 방출되는 것으로 추측한다. 트레프로스티닐의 피크 혈장 농도는 흡입 후 10 내지 15분으로 관찰되었다. 이는 피크 혈장 수준이 흡입 기간의 종료 후 즉시 발견되었고 혈장 반감기가 단지 약 8분이었던 흡입된 일로프로스트에 비하여 확연히 늦다. 이는 폐 혈관 확장 효과의 개시의 저속 및 더 많은 양의 트레프로스티닐 투여에도 불구하고 전신성 부작용의 사실상 부재를 설명할 수 있을 것이다. 흡입된 일로프로스트와 유사하게, 트레프로스티닐의 혈류역학 효과의 지속 기간은 혈장 농도보다 더 오래 지속되었다... 또한 프로스타글란딘-E 수용체 및 프로스타글란딘-I 수용체에 대한 결합 특성 차이가 흡입된 트레프로스티닐 대 일로프로스트의 약력학적 프로파일의 차이에 기여하는 것도 가능하다. 프로스타노이드 및 그들의 유사체는 그들의 7 인지체 프로스타노이드 수용체에 선택적으로 결합되며, 이는 유사체의 프로스타노이드 수용체 특이성 및 각각의 혈관상 내 수용체 분포에 따라 혈관 확장 또는 혈관 수축 중 하나를 야기하는 제2 메신저 신호를 개시한다. 조직 결합 특성과 함께, 프로스타노이드 수용체 특이성 및 활성에 있어서 트레프로스티닐 및 일로프로스트간의 차이는 흡입된 트레프로스티닐의 폐 선택도 향상을 설명할 수 있다..."

[0033] 상기 설명에서, 저자는 왜 트레프로스티닐 및 일로프로스트가 흡수 및 부작용 프로파일에 있어서 차이가 있는지에 대한 많은 가능한 설명을 제시하며, 일차적으로는 약물에 특이성이 있는 인자; 예를 들어 폐 및 신체의 소인에 영향을 미치는 개별적인 약물 안정성 프로파일 및/또는 약물 구조에서의 차이 때문이다. 약물 양쪽 모두 효능이 고려되었다. 그러나, 저자들은 흡입 방식이 약물의 약동학, 약력학 및 부작용 프로파일을 개선할 수 있다는 것을 예측하는 데에 실패하였다. 우리의 임상적 연구에서, 예를 들어 AERx 시스템을 사용하여 트레프로스티

닐을 폐에 더욱 일관성 있고 더욱 심부로 침착시킴으로써, 피크 혈장 농도는 분무기에 비하여 두배 더 추가로 지연되었다. ~20분의 Tmax 지연을 나타내고 감마 신타그래프 이미지는 1.5의 C/P 비율을 나타내는 분무기 부문에서 한 명의 대상이 있었으며, 이는 전형적인 분무기 이미지와는 달리 폐 변연부 침착을 의미한다. 이러한 발견은 체순환으로의 더욱 저속 흡수 및 더욱 심부로의 폐 침투의 관계를 입증한다. 분무기 부문에서 한 명의 대상에 대한 더욱 심부로의 폐 침투의 달성 (및 관련된 지연된 전신 섭취)는 대상에 대한 분무기 에어로졸 입자 크기 분포 차이 때문이 아니라, 흡입 조작, 또는 기도 또는 폐 모양의 차이 때문인 것으로 보인다.

[0034] 본 발명은 특정 제제의 사용에 의해 또는 다른 전달 전략과 함께 향상될 수 있다. 예를 들어, 다양한 제제, 중합체, 겔, 애밀젼, 미립자 또는 혼탁액이, 단독으로 또는 함께 사용되어 폐 심부 내에서의 지속적인 방출 프로파일을 증가시키고 전신 흡수의 지연을 향상시킬 수 있었다. 방출 속도는 디자인되어 수시간, 수일 또는 수주에 걸친 투여를 제공할 수 있다. 이는 많은 방법으로; 예를 들어, 부형제로 에어로졸 입자를 코팅시켜 폐의 수성 환경에서 천천히 용해되게 함으로써 (예를 들어, PLGA, 중합체 등), 또는 약물 분자를 부형제로 코팅 또는 캡슐화시켜 약물이 천천히 방출되게 함으로써 (예를 들어, 리포좀, 계면활성제, 등) 달성을 할 수 있다. 폐 내에서 약물의 방출 프로파일을 지연시키거나 연장시키기 위한 다른 제제 전략들 또한 존재한다. 비록 동일한 양의 약물이 여전히 이러한 시나리오로 폐로 전달될 수 있지만, 흡입 후 혈류로 흡수되는 피크 약물 농도가 회색되어 부작용 프로파일의 경감 또는 제거를 야기할 것이다. 이러한 전달 양식의 잠재적인 추가의 특징은 환자에게는 편의 중 하나이다. 투입 빈도 또한 감소될 수 있고, 따라서 잠재적으로 환자 편의 또는 치료에 대한 순응도 및 따라서 효능을 증가시킨다.

[0035] 비록 이제까지 우리는 단지 트레프로스티닐로 PAH 환자를 치료하는 것에 대해서만 논의하였지만, 이러한 지적 재산권의 적용을 PAH 환자의 치료에 한정하려는, 또는 약물의 선택을 트레프로스티닐에 제한하려는 의도는 없다. 사실, 폐암, 낭성 섬유증, 기관지 확장증, 폐렴, COPD, 천식, 폐 섬유증, 및 다른 폐 질환을 포함하는, 이러한 치료 개선이 유익할 수 있는 많은 환자 및 징조가 있다. 또한 폐니실린, 세팔로스포린, 플루로퀴놀론, 테트라시클린, 또는 마크롤리드와 같은 다양한 항생물제를 포함하는, 이러한 발명으로부터 유익할 수 있는 많은 잠재적 약물들이 있다.

[0036] 본 발명의 이들 및 다른 목적, 이점, 및 특징은 하기 더욱 충분히 기술된 제제, 방법 및 장치에 대한 상세한 설명을 읽으면 당업자에게 명백해질 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0037] 본 발명은 수반된 도면과 함께 읽으면 하기 상세한 설명으로부터 가장 잘 이해된다. 일반적인 관행에 따라, 도면들의 다양한 특성들은 일정한 비례에 따른 것이 아님을 강조한다. 반대로, 다양한 특성들의 크기는 명료성을 위해 임의로 확장되거나 감소된다. 도면에 포함된 것은 하기 도면들이다:

도 1은 대상의 소인을 나타내는 블록도이다.

도 2는 평균 혈장 약물 농도를 나타내는 그래프이다.

도 3은 평균 혈장 약물 농도를 나타내는 그래프이다.

도 4는 인구학적 데이터를 요약한 표이다.

도 5는 표기된 약물의 회수의 요약을 나타내는 표이다.

도 6은 방출된 방사선 표기된 약물 백분율의 회수의 요약을 나타내는 표이다.

도 7은 AERx를 통해 전달된 방사선 표기된 약물의 회수의 요약을 나타내는 표이다.

도 8은 분무기에 의해 전달된 방사선 표기된 약물의 회수의 요약이다.

도 9는 AERx에 의해 전달된 약물의 폐 투여량의 변동의 요약이다.

도 10은 분무기에 의해 전달된 약물의 폐 투여량의 변동의 요약이다.

도 11은 개별 약물 약동학적 파라미터의 요약이다.

도 12는 개별 약물 투여량 조정 약동학을 요약한 표이다.

도 13은 유해 사례의 요약을 나타내는 표이다.



[0066]	FVC	강제 폐활량
[0067]	GCP	우수 임상 시험 가이드라인
[0068]	GMc	수정된 기하평균
[0069]	HbA1c	글리코실화 헤모글로빈
[0070]	HBV	B형 간염 바이러스
[0071]	Hct	적혈구 용적률
[0072]	hCG	인간 응모생식샘자극호르몬
[0073]	HCV	C형 간염 바이러스
[0074]	HEENT	머리, 눈, 귀, 코 및 목
[0075]	HR	심박수
[0076]	HREC	인간 연구 윤리 위원회 (IRB)
[0077]	Hgb	헤모글로빈
[0078]	HIV	인간 면역 결핍 바이러스
[0079]	ICF	정보 및 동의서
[0080]	IB	시험자 자료집
[0081]	ICH	일치를 위한 국제회의
[0082]	IND	시험용 신약
[0083]	INR	국제 표준화 비율
[0084]	IDMB	독립적 자료 모니터링 위원회
[0085]	IRB	기관 감사 위원회
[0086]	ITT	치료 의도된(Intent-to-Treat)
[0087]	Ke1	제거 속도 상수
[0088]	MBq	메가 베크렐
[0089]	LOQ	정량화 수준
[0090]	MCH	평균 적혈구 헤모글로빈
[0091]	MCV	평균 적혈구 부피
[0092]	MCHC	평균 적혈구 헤모글로빈 농도
[0093]	mSv	밀리-시버트
[0094]	PD	약력학
[0095]	PEFR	피크 호기 유량
[0096]	PI	대표 시험자
[0097]	PK	약동학
[0098]	pKa	산 해리 상수의 음의 로그, Ka
[0099]	QA	품질 보증
[0100]	QC	품질 관리
[0101]	RBC	적혈구

[0102]	ROI	홍미 영역
[0103]	RR	호흡수
[0104]	SAE	심각한 유해 사례
[0105]	SOP	표준 작업 절차서
[0106]	SD	표준 편차
[0107]	SV	시버트
[0108]	<sup>99m</sup> Tc-DTPA	테크네튬-표지된 디에틸렌트리아민 펜타아세테이트
[0109]	Tmax	최고 혈장 약물 농도에 도달하는 시간
[0110]	WBC	백혈구
[0111]	본 제제, 방법 및 장치가 기술되기 이전에, 본 발명은 기술된 특정 제제, 방법 및 장치로 제한되지 않고, 따라서, 물론, 바뀔 수 있다는 것을 이해해야만 한다. 또한 본 발명의 범위는 단지 첨부된 청구항에 의해서만 제한될 것이므로, 본 명세서에서 사용된 용어는 특정 실시양태를 기술하기 위한 목적으로만 사용된 것이고 제한하려는 의도는 아님을 이해해야만 한다.	
[0112]	수치 범위가 제시된 경우, 맥락에서 분명히 달리 지시하지 않는 한 그 범위의 상한 및 하한 사이의 각 사이값이 하한의 1/10의 단위까지 또한 구체적으로 개시된 것으로 이해된다. 본 발명은 임의의 언급된 값 사이의 각각의 더 작은 범위 또는 언급된 범위 내의 사이값 및 임의의 다른 언급된 값 또는 그러한 언급된 범위의 사이값을 포함한다. 이러한 더 작은 범위의 상한 및 하한은 범위 내에서 독립적으로 포함되거나 제외될 수 있고, 언급된 범위에서 임의의 특히 제외되는 한계값에 대하여, 더 작은 범위에 상한 및 하한 중 하나가 포함되거나, 양쪽 모두가 포함되지 않거나, 또는 양쪽 모두가 포함되는 각 범위 또한 본 발명 이내에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 어느 하나 또는 양쪽 모두를 포함하면, 그러한 포함된 한계 중 어느 하나 또는 양쪽 모두를 제외하는 범위 또한 본 발명에 포함된다.	
[0113]	달리 정의하지 않으면, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미이다. 비록 본 명세서에서 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실행 또는 시험에 사용될 수 있지만, 몇몇 가능성 있고 바람직한 방법 및 물질이 아래에 기술된다. 본 명세서에서 언급된 모든 문헌은 본 명세서에 참고로 포함되어 인용된 문헌들과 함께 방법 및/또는 물질을 개시하고 기술한다. 본 개시는 모순되지 않는 범위에서 포함된 문헌의 임의의 개시를 대신한다고 이해된다.	
[0114]	본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용된 바와 같이, 단수형 ("a", "an", 및 "the")은 맥락에서 분명히 달리 지시하지 않는 한 복수의 대상을 포함하는 것을 주목해야만 한다. 따라서, 예를 들어, "약물"에 대한 언급은 다수의 그러한 약물을 포함하고 "입자"에 대한 언급은 하나 이상의 입자 및 당업자에게 알려진 그들의 균등률을 포함한다는 등이다.	
[0115]	본 명세서에서 논의된 문헌은 순전히 본 출원의 출원일 전에 개시된 것에 대해서만 제공된다. 본 명세서에서 어느 것도 본 발명이 선행 발명 때문에 그러한 개시보다 선행하지 않는다고 인정한 것으로 이해되어서는 안된다. 추가로, 제시된 공개일은 실제 공개일과 다를 수 있으며, 독립적으로 확인이 필요할 수 있다.	
[0116]	<b>상세한 설명</b>	
[0117]	<b>실시예</b>	
[0118]	하기 실시예들은 당업자에게 본 발명을 어떻게 제조하고 사용하는지에 대한 완벽한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시된 것이고, 본 발명자들이 본 발명의 범위를 제한하려고 의도하였다거나 하기 실시예들이 수행될 수 있는 실험의 전부라거나 유일한 것이라고 나타내려고 의도한 것은 아니다. 사용된 숫자(예를 들어 양, 온도 등)에 대해 정확성을 보장하기 위해 노력했으나 일부 실험적 오차 및 편차를 고려해야만 한다. 달리 지시하지 않으면, 비율은 중량비이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨온도이고, 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다.	
[0119]	<b>실시예 1</b>	

## [0120] 9. 시험 계획

### [0121] 9.1 총 연구 설계 및 계획

[0122] 이는 단일 센터에서 무작위의, 두 가지 방법의 교차 설계를 이용하여 수행된 개방 표지 연구(open label study)였다. 16명의 건강한 성인 남성 대상들을 선발하여 연구 치료를 받게 하였다. 수기 정보 동의서를 공급하고, 각 연구 지원자들은 참가 적격을 결정하기 위한 연구 전 평가 및 선별을 받았다.

[0123] 대상들은 약물이 없는 투여형을 사용하여 네부-테크 옵티냅 분무기 및 AERx 에센스 시스템의 적절한 사용에 대한 지시 및 훈련을 받았다.

[0124] 이들의 각 투여일에 대상 적격이 있는 대상들은 AERx 에센스 시스템 또는 네부-테크 옵티냅 분무기 중 하나를 사용하여 <sup>99m</sup>Tc-표지된 트레프로스티닐 나트륨 투여를 받았다. 초기 연구 복용 후, 대상들은 두번째 (교차) 연구 복용 완성 전 대략 48시간 동안 중단 기간(washout period)을 가졌다.

[0125] 각 연구 투여 직후, 대상들은 정맥 혈액의 감마 신티그래프 및 다중 샘플링을 받아서 트레프로스티닐의 폐 침착 및 혈장 약동학을 특성화하였다.

첫째날	둘째날	셋째날	넷째날	다섯째날
투여 AB	투여 AB	투여 CD	교차 투여 AB	교차 투여 CD
배출 AB	배출 CD	배출 AB	배출 CD	
투여 CD	투여 AB	투여 CD		

[0126]

[0127] ● 치료군 A = AERx 에센스 → 네부-테크 옵티냅 (n=4)

[0128] ● 치료군 B = 네부-테크 옵티냅 → AERx 에센스 (n=4)

[0129] ● 치료군 C = AERx 에센스 → 네부-테크 옵티냅 (n=4)

[0130] ● 치료군 D = 네부-테크 옵티냅 → AERx 에센스 (n=4)

[0131] 대상들은 또한 크립톤-81m (<sup>81m</sup>Kr) 기체 통기 이미징 절차를 받았다. 이 절차를 30분 중단(washout)후 임의의 에어로졸 투여 절차 전 임의의 투여일에서 수행할 수 있었고, 만약 수송/일정 문제가 있다면, 투여 후 통기 이미징을 수행할 수 있었다. 다르게는 <sup>81m</sup>Kr 통기 검사를 별도의 방문일에 수행할 수 있었다. 추가로 투과 이미지 또한 얻었고, 임의의 에어로졸 투여 절차 전 임의의 투여일에, 또는 별도의 방문일에 수행할 수 있었다.

[0132] 대상들은 SAS 버전 9.1.3의 프록 플랜(PROC PLAN) 절차를 사용하여 심베 리서치(Simbec Research)에 의해 생성된 무작위 코드에 따라 각각의 하기 치료를 받았다.

[0133] 투여량 투여 간격은 최소 48시간이었다.

[0134] 각 연구 기간은 1일의 지속 기간이었다.

[0135] 본 연구는 의료진 및 간호진의 총 감독 하에 심베 리서치의 임상 센터에서 수행되었다.

### [0136] 9.2 대조군의 선택을 포함한 연구 설계 논의

[0137] 시험의 일차 대상의 AERx 에센스 시스템 대 네부-테크 옵티냅 분무기를 통해 전달된 방사선 표지된 트레프로스티닐 나트륨의 방출량, 전달된 폐 투여량, 및 중심부-대-변연부 (sC/P) 폐 침착을 감마 신티그래프를 사용하여 비교하였다. 이차 대상의 AERx 에센스 시스템 대 네부-테크 옵티냅 분무기를 통해 전달된 트레프로스티닐에 대한 정맥 혈장 약동학 프로파일을 비교하여, 양쪽 시험 장치를 통해 흡입된 트레프로스티닐 나트륨의 안전성 및 수용성을 평가하고, 양 장치로부터 입인두 부위에 (방출된 및 로딩된) 방사선 표지된 트레프로스티닐 나트륨의 투여량 백분율을 비교하고 양 장치 및 적절한 관련 장치, 예를 들어 마우스피스, 호기 필터, 관에 남아있는 로딩양 백분율을 비교하였다.

[0138] 시험은 두 번째였고, 흡입용 트레프로스티닐 나트륨을 AERx 에센스 시스템을 통해 건강한 지원자에게 공급하였

고, 따라서 흡입용 트레프로스티닐 나트륨의 추가 개발에 대한 기초가 되었다. 흡입용 트레프로스티닐 나트륨의 안전성 및 수용성, 및 인간에게 사용하기 위한 약동학의 타당성에 대한 데이터를 얻었다.

[0139] 9.3 연구 집단의 선정

[0140] 9.3.1 포함 기준

● 18세 내지 55세의 건강한 남성 대상, 1차 투여시 포함

● 대상은 연구 투여 기간 동안, 및 그 뒤 적어도 30일간 산아 제한의 허용 가능한 방법을 사용하도록 하여야만 하며, 예를 들어 하기와 같다:

[0143] \* 경구 피임제 + 콘돔

[0144] \* 자궁 내 피임장치 (IUD) + 콘돔

[0145] \* 살정자제가 있는 피임용 가로막 + 콘돔

[0146] ● 일반적인 폐활량 측정법 (FVC 및 FEV<sub>1</sub> ≥ 연령, 키, 성별에 대한 예상치의 80 %; PEFR ≥ 연령, 키, 성별에 대한 예상치의 80 %; FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 0.7).

● 수축 혈압 > 100 mmHg 및 확장 혈압 > 60 mmHg.

● 선별 방문 전 적어도 12달 동안 금연자

● 주기 1의 투여 14일 이내에 임상적으로 유의한 비정상적 혈청, 생화학적, 혈액적 및 뇨 검사 수치가 없음.

● 임상적으로 유의한 비정상을 나타내지 않는 12-납 ECG

● 알콜 및 약물 남용에 대한 선별시 음성 뇨 시험

● B형 간염 표면 항원, C형 간염 항체 및 HIV에 대한 음성 혈액 시험

● 20 내지 33을 포함한 범위 이내의 BMI

● 키 ≥ 152 cm (60 인치)

● 영어 기술 및 서술에 능숙

● 스마트폰의 지시에 따른 AERx 애센스 시스템의 사용 능력

● 스마트폰의 지시에 따른 네부-테크 옵티냅 분무기의 사용 능력

● 서면 정보 동의서의 제공 능력

[0159] 9.3.2 배제 기준

● 임상적으로 유의한 심장혈관, 혈액, 간, 신장, 신경, 또는 정신 질환의 증거는 다음을 포함하나 이들로 제한되지는 않음:

[0161] ● 지난 12개월 이내 심근경색, 관상동맥 우회술, 또는 혈관형성술

[0162] ● 지난 12개월 이내 입원을 요하는 울혈성 심장 기능 상실

[0163] ● 비규칙적 부정맥

[0164] ● 일과성 뇌허혈 발작

[0165] ● 다발성 경화증 병력

[0166] ● 지난 10년 이내 발작 또는 발작 약물 투약

● 임상적으로 유의한 실험 시험 결과의 증거는 다음을 포함하나 이들로 제한되지는 않음:

[0168] ● AST (SGOT), ALT (SGPT), ALP, 빌리루빈 또는 크레아티닌 증가

[0169] ● 임상적으로 유의하다고 생각되는 수준의 백혈구 수치 및 혈소판 수치

- [0170] ● 임상적으로 유의하다고 생각되는 수준 초과 또는 미만의 적혈구 용적률
- [0171] ● 5년 이내에 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환 병력. 이는 일상적인 경구 또는 흡입된 코르티코스테로이드 또는 기관지 확장제 치료를 요하는 대상을 포함함.
- [0172] ● 주기 1의 첫 투여 전 14일 이내에 상기도 감염 병력.
- [0173] ● 트레프로스티닐 나트륨 또는 제제의 임의의 부형제에 대한 알고 있거나 미심쩍은 알러지.
- [0174] ● 기립성 저혈압 병력.
- [0175] ●  $^{99m}$ Tc-DTPA에 대한 알고 있거나 미심쩍은 알러지.
- [0176] ● 본 연구의 주기 1의 첫 투여 이전 12개월 이내에 방사성 동위원소를 투여받았거나, 최근 12개월 이내에 과량의 방사선에 노출된 (예를 들어, x-선, 방사선 표지 물질의 취급) 연구 참여자. 방사선 과잉은 하기와 같이 대표 조사자 또는 설계자들에 의해 검토된 개별적 사항에 기초하여 결정됨.
- [0177] ● 주기 1의 첫 투여 전 4개월 이내에 신 화학성분(NCE) 또는 3개월 이내에 판매되는 약물의 연구 참여자.
- [0178] ● 주기 1의 첫 투여 전 14일 이내에, 대표 조사자 또는 설계자가 연구 결과를 방해한다고 생각하는 임의의 처방 또는 비처방 약물을 투약한 대상.
- [0179] ● 첫 투여 투여 전 칠(7)일부터 하루에 2 단위 이상의 알콜을 소비하였거나 첫 투여 전 48시간 기간 이내에 임의의 알콜을 소비한 대상.
- [0180] ● 조사자의 견해에 비추어, 등록하기에 적절하지 않은 지원자이거나 임상시험에 대한 요구조건에 맞지 않는 대상.
- [0181] ● 조사자의 견해에 비추어, 연구 참여를 금하는 임의의 다른 조건.
- [0182] **9.3.3 치료 또는 평가로부터 대상의 제외**
- [0183] 각 대상은 언제든지, 어느 이유로든 연구를 철회할 권리에 대해 잘 알고 있었다.
- [0184] 조사자는 만약 남은 연구에 의해 대상의 건강이 위태로워지거나 대상이 충분히 협조적이지 않다고 생각되면 언제든지 대상을 연구로부터 철회시킬 수 있었다.
- [0185] **9.4 치료**
- [0186] **9.4.1 투여된 치료**
- [0187] 연구 약제는  $^{99m}$ Tc-DTPA 함유 제제 내 흡입용 트레프로스티닐 나트륨이었다. 아라다임 (Lung Rx에 의함)은 연구에 사용된 "벌크" 트레프로스티닐 나트륨을 제공하였다.
- [0188] 단일 "벌크" 트레프로스티닐 나트륨 제제 (600  $\mu$ g/mL)가 네부-테크 옵티냅 분무기 및 AERx 에센스 양쪽 모두에 사용되었다.  $^{99m}$ Tc-DTPA (2000 MBq/mL)을 19:1의 비율로 첨가하여, 즉 0.05 mL의  $^{99m}$ Tc-DTPA를 0.950 mL의 벌크 약물 용액에 첨가하여 벌크 약물 용액을 허석하였다. 따라서 방사선 표지된 약물 용액의 각 mL 당 100 MBq의  $^{99m}$ Tc-DTPA 및 570  $\mu$ g의 트레프로스티닐을 함유하였다. 공인된 공급사(즉, 카디프, 헬쓰, 웨일즈 대학 병원, 의료 물리 분과 [제조사 라이센스 번호: MS/IMP 18523])로부터  $^{99m}$ Tc-DTPA로써 방사선 표지된  $^{99m}$ Tc를 입수하였다.
- [0189] 옵티냅 분무기 캡을 2 mL의 방사선 표지된 트레프로스티닐 나트륨 제제로 채워서 그 결과 1140  $\mu$ g의 트레프로스티닐량으로 로딩된 분무기를 야기하였다. 옵티냅이 흡입 당 대략 4.75  $\mu$ g의 트레프로스티닐 폐 투여량을 전달한다고 가정하면, 6회의 흡입 연구 투여에 걸쳐 전달된 총 추정 트레프로스티닐 폐 투여량은 28.5  $\mu$ g이었다.
- [0190] AERx 제제는 분무기 용액과 동일한 농도의 부형제를 포함하였다. AERx 에센스 시스템에서, 트레프로스티닐 나트륨 제제는 570  $\mu$ g/mL이었다. AERx 투여형 스트립은 0.050 mL의 부피를 갖고, 그 결과 28.5  $\mu$ g으로 로딩된 트레프로스티닐 투여를 야기하였다. AERx 에센스 연구 투여는 2회의 흡입으로 구성되었고, 트레프로스티닐 폐 투여량이 흡입 당 대략 13  $\mu$ g이라고 가정하면, 대략 26  $\mu$ g의 총 트레프로스티닐 폐 투여량이 전달되었다. 약물 투여는 사건 보고 형식 및 심백 약물 투여 기록으로 문서화되었다.

[0191] 투여 사이에는 적어도 48시간이 있었다.

#### 9.4.2 조사 제품(들)의 신원

##### 9.4.2.1 연구 약물

[0194] 연구 약물은  $^{99m}$ Tc-DTPA가 함유된 제제 내의 흡입용 트레프로스티닐 나트륨이었다. 아라다임 (Lung Rx에 의함)은 본 연구에서 사용된 "벌크" 트레프로스티닐 나트륨을 제공할 것이다.

##### 9.4.2.2 방사선 표지 절차 및 제제

[0196] 방사선 표지 과정은 다수의 사전 시험에서 아라다임 코포레이션에 의해 사용된 확립된 방법을 따랐다<sup>5,6</sup>. 감마-방출 방사성 의약 용액인,  $^{99m}$ Tc-DTPA (방사성 동위원소  $t_{1/2} = 6$ 시간)을 각각의 트레프로스티닐 나트륨 제제에 첨가하여 에어로졸화된 제품의 침착을 수량화하였다.

[0197] 양 장치에 대해, 약물 마이크로그램 당 구체적인 활성은 0.18 MBq/  $\mu$ g이었다.

[0198] 50  $\mu$ L AERx 투여형 내  $^{99m}$ Tc-DTPA 활성은 5 MBq이었다. 이 숫자는 5 % (v/v) 이하의 2000 MBq/mL  $^{99m}$ Tc-DTPA 용액의 첨가에 기초한 것이었다. 50 %의 전달 효율에서, AERx 에센스 시스템은 그 뒤 5 MBq을, 즉 2 x 2.5 MBq 을 폐로 전달할 것이다.

[0199] 옵티넘 분무기 컵을 2 mL의  $^{99m}$ Tc-DTPA 트레프로스티닐 용액, 즉 200 MBq  $^{99m}$ Tc-DTPA 및 1140  $\mu$ g의 약물로 채웠다. 분무기로부터 각각 방출량 (흡입)은 11  $\mu$ L, 즉 1.1 MBq  $^{99m}$ Tc-DTPA를 전달하였고 각 복용 당 6회의 흡입이 투여되었다. 방출량 중 단지 76 %가 폐에 도달할 것으로 예상되었으므로, 대략 5.0 MBq  $^{99m}$ Tc-DTPA이 폐에 침착되었다.

[0200] 임상 시험 전, 트레프로스티닐 나트륨 및 대용 방사선 표지의 통합이 적절한 검정법을 사용하여 시험관 내에서 시험되었다 (SEC의 트레프로스티닐 나트륨 및 IEC HPLC; 감마 카메라 및 감마 카운트수에 의한  $^{99m}$ Tc). 트레프로스티닐 나트륨 및  $^{99m}$ Tc-DTPA를 사용하여 각 전달 시스템에 대한 시험관 내 에어로졸의 방출량 및 입자 크기 분포를 평가하여 표지가 높은 정확도로 활성 화합물을 쪼는다는 것을 확인하였다. 게다가, 확인 실험을 수행하여 방출된 트레프로스티닐 나트륨 에어로졸의 양 및 질이 표지된 및 비표지된 제제와 동일함을 입증하였다 (제제에 포함된  $^{99m}$ Tc-DTPA의 양은 최소였고 트레프로스티닐 나트륨 제제의 5 %v/v를 넘지 않음). 시험관 내 방사선 표지 확인 시험 후, 마스터 배치 기록을 생성하여  $^{99m}$ Tc-DTPA과 트레프로스티닐 나트륨 제제의 혼합물을 형성하였고 각 투여일에 심백 리서치사에서 AERx 투여형을 수동 충진시켰다.

##### 9.4.2.3 방사선 선량 측정법

[0202] 대상이 받는 최대 방사선량은 에어로졸 노출 및  $^{81m}$ Kr 흡입 양쪽 모두에 대해 0.254 밀리-시버트 (mSv)였고, 이는 2달치의 배경(background) 방사선 노출에 해당한다. 대상에 대한 방사선 노출은 유효 선량 (ED)에 대해 표현되었다. 이는 실제 (비-균일) 선량 분포와 동일한 위험을 포함하는 가상 균일 전신 선량 해당량(dose equivalent)을 특정하는 단일 특성이다.

[0203] 선량 해당량은 시버트 (Sv) 단위로 표현되고, 생물학적 조직에 의해 흡수된 에너지의 측정량이고 (즉,  $J\text{kg}^{-1}$  (그레이)) 또한 특성 인자(quality factor)를 고려하였다. 감마 방사선의 경우, 특성 인자는 1이다. 따라서, 선량 해당량은 흡수된 선량과 동일하다. 유효 선량 해당량은 가중된 기관 선량 해당량의 합이다. 가중 인자는 다양한 기관 및 조직의 다른 방사선 민감도를 반영한다.

[0204] 본 연구에서, ED의 계산은 문헌[Notes for Guidance on the Administration of Radioactive Substances to Persons for Purposes of Diagnosis, Treatment or Research<sup>(3)</sup> and the Annals of the International Commission on Radiological Protection (ICRP) 1998<sup>(8)</sup>]의 데이터에 기초하였다. 이러한 문헌들은 특정 경로의 투여에 의해 주어진 최대 투여량으로부터 ED의 상승을 고려한 정보를 제공한다. 투여량은 MBq (즉, 1 베크렐 = 초당 1 봉괴 (DPS), 1 MBq = 106 DPS)에 대해 정의된다. 따라서,  $^{81m}$ Kr 통기 이미지 ED (0.02 mSv)는 이

러한 진단 절차와 관련된 특정 데이터로부터 유도되었다.  $^{99m}$ Tc 투여에 대한 ED는 폐 통기 이미지와 관련된 데이터로부터 추정되었다.

[0205] 비교하기 위하여, 일반적인 진단 x-선 및 핵 의학 절차<sup>9</sup>와 관련된 ED는 하기와 같다:

방사선 시험	ED (mSv)	자연 배경 방사선 등가 기간
바륨 관장	7.69	3.8 년
바륨식	3.83	2 년
갈비뼈	0.92	6 개월
두개골	0.15	1 개월
흉부	0.05	10 일
핵의학	ED (mSv)	
골스캔	2.15 - 3.83	1 내지 2년
폐 관류/간	0.92 - 1.22	6 내지 7개월
본 연구	ED (mSv)	
방사선 표지 침착	0.254	대략 2개월

[0206]

#### 9.4.2.4 연구 약물 발명 및 보관

[0208] 연구 약제는 심백 리서치 기관에서, 안전한, 건조한 환경의 실온(+15° 내지 +30°C)에서 보관되었다.

[0209] 대표 조사자는 조제, 발명 및 모든 약물 공급 책임에 대한 의무가 있다. 모든 약물 공급의 소인의 정확한 기록은 약물 책임 기록에 보관되었다. 연구 동안 또는 연구의 완료 또는 종료시까지, 조사자는 모든 사용되지 않은 약물 공급 및 약물 책임 기록을 아라다임 코포레이션에 반환할 것이다.

[0210] 각 투여일에 각 대상에게 분배된 약제의 데이터 및 양의 기록은 대상의 CRF로 기록되었다.

#### 9.4.4 연구시 투여량의 선택

[0212] 연구에서 투여량의 선택은 흡입용 트레프로스티닐 나트륨의 이전 건강한 지원자 연구로부터의 데이터에 기초하였다.

[0213] 옵티냅 분무기 캡은 2 mL의 방사선 표지된 트레프로스티닐 나트륨 제제로 채워졌고, 그 결과 분무기는 1140  $\mu$ g의 트레프로스티닐량이 로딩되었다. 옵티냅이 흡입 당 대략 4.75  $\mu$ g의 트레프로스티닐 폐 투여량을 전달한다고 가정하면, 6회의 흡입 연구 투여에 걸쳐 전달된 총 추정 트레프로스티닐 폐 투여량은 28.5  $\mu$ g이었다.

[0214] AERx 제제는 분무기 용액과 부형제 농도가 동일하다. AERx 에센스 시스템에 대해, 트레프로스티닐 나트륨 제제는 570  $\mu$ g/mL이었다. AERx 투여형 스트립은 부피가 0.050 mL였고, 그 결과 28.5  $\mu$ g의 트레프로스티닐량으로 로딩되었다. AERx 에센스 연구 투여는 2회의 흡입으로 구성되었고, 트레프로스티닐 폐 투여량이 흡입당 대략 13  $\mu$ g이라고 가정하면, 대략 26  $\mu$ g의 총 트레프로스티닐 폐 투여량이 전달되었다.

[0215] 임상 시험에 앞서, 트레프로스티닐 나트륨 및 대용의 방사선 표지의 보전성이 적절한 검정법을 사용하여 시험관내에서 시험되었다 (SEC 및 IEC HPLC에 의한 트레프로스티닐 나트륨; 감마 카메라 및 감마 카운트수에 의한  $^{99m}$ Tc). 시험관 내에서 방출량 및 에어로졸의 입자 크기 분포가 트레프로스티닐 나트륨 및  $^{99m}$ Tc-DTPA를 사용하여 각 전달 시스템에 대해 평가되었고, 표지가 높은 정확도로 활성 화합물을 쫓는다는 것을 확인하였다.

#### 9.4.5 각 대상에 대한 투여량의 선택 및 시기

[0217] 투여량은 대략 오전 11:00에 시작하여 대략 45분 간격으로 투여되었다. 투여 후 절차 때문에, 투여는 하루에 대략 5시간 지속되었다.

[0218] 투여일에, 대상들은 가벼운 아침식사와 가벼운 점심식사를 제공받았다. 투여 전 2시간, 및 투여 후 2시간까지는 음식물을 소비하지 않았다. 또한 투여 전 2시간, 및 투여 후 2시간까지는 음료수를 주지 않았다. 투여 후 즉시, 대상들은 입을 물로 헹구었고, 구세액을 수집을 위해 방출하였고, 뺑 한 조각을 삼켰다.

#### 9.4.6. 블라인딩

[0220] 이는 개방 표지 연구이다.

#### 9.4.7 선치료 및 수반 치료

[0222] 연구 동안 대상들에 의해 섭취된 임의의 약제를 CRF 상에 기록하였다. 만약 약제가 연구 프로토콜의 3.2.2절에서 나열된 것과 같은 배제의 의학적 병태를 치료한다고 여겨지면 대상들은 연구로부터 중단되었다.

[0223] 단시간 작용하는  $\beta$ 2 흡입은 표준 구급 키트의 일부이고, 응급 기관지 연축의 경우 항상 사용 가능하였다.

[0224] 주기 1의 첫 투여 전 14일 이내에, 대표 조사자 또는 설계자가 연구 결과에 방해한다고 생각하는 처방 또는 비처방 약물을 투약한 대상들은 연구로부터 제외되었다.

#### 9.4.8 치료 순응도

[0226] 투여는 감시 하에 이루어졌다.

#### 9.5 효능 및 안전성 변수

##### 9.5.1 평가된 효능 및 안전성 측정 및 흐름도

###### 9.5.1.1 효능

[0230] 본 연구에서, 하기의 방사선 표지된 트레프로스티닐 나트륨 제제의 투여로부터 얻어진 방사선 표지 표시자 ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA) 침착 프로파일은 감마를 사용하여 평가되어 2 가지의 전달 시스템에 대한 성능을 평가할 것이다. 감마 신티그래프는 입인두 및 폐 내 흡입된 방사선 표지된 에어로졸의 침착을 평가하는 정확하고 정밀한 방법을 제공한다.

###### 9.5.1.2 안전성 측정

[0232] 본 연구에 대한 안전성 종점은 다음을 포함한다:

- FEV<sub>1</sub>, FVC 및 PEFR값

- 활력 징후

- ECG

- 유해 사례

- 안전성 실험 결과

###### 9.5.1.3 약력학

[0239] 해당 없음.

[0240]

### 9.5.1.4 연구 흐름도

	선별 (방문 1)	평가 기간: (방문 2& 3)		후조치 (방문 4)
연구일	-14 내지 -2	전날	첫째날	최종 연구 절차 후 1-5일
구금		X	X	
외래	X			X
사전 동의 및 병력	X			
키 및 몸무게	X			
신체 검사	X			X
활력 징후	X	X		X
포함/배제 기준	X	X		
12-급 ECG	X			X
실험 평가 <sup>1</sup>	X			X
노 약물 및 알콜 선별	X	X		
간염 B, HCV 및 HIV 시험	X			
무작위화			X	
연구 약물 투여			X	
사전 및 수반 투약	X	X	X	X
약동학적 혈액 샘플링 <sup>2</sup>			X	

[0241]

	선별 (방문 1)	평가 기간: (방문 2& 3)		후조치 (방문 4)
연구일	-14 내지 -2	전날	첫째날	최종 연구 절차 후 1-5일
유해 사례		X	X	X
폐활량 측정 <sup>3</sup>	X	X	X	X
AERx 에센스 시스템으로 흡입 기술	X			
KR 스캔	X*	X*	X*	
장치 훈련			X	

[0242]

1. 생화학, 혈액학 및 노 검사.

[0243]

2. 약동학적 혈액 샘플링은 투여 대략 1시간 전 및 각 연구 투여 후 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 및 360분에서 각 기간의 첫째날에 수행되었다.

[0244]

3. 폐활량 측정(FVC, FEV, & PEFR)은 이미징 절차 후, 그리고 투여 후 대략 65분 및 4시간에 수행되었다.

[0245]

\* 이 절차는 임의의 투여일에 수행될 수 있고, 그 뒤 임의의 에어로졸 투여 절차 전 최소 30분 세척하였다. 다른 계는 <sup>81m</sup>Kr 통기 스캔이 별도 방문일에 수행될 수 있었다. (이 절차는 한 번만 수행되었다).

[0246]

### 9.5.2 측정법의 타당성

[0247]

본 연구에서 수행된 모든 측정법은 표준 측정법이었다.

[0248]

### 9.5.3 제1 효능 변수(들)

[0249]

감마 신티그래프를 사용하여 AERx 에센스 시스템 대 네부-테크 옵티냅 분무기를 통해 전달된 방사선 표지된 트레프로스티닐 나트륨의 중심부-대-변연부 (sC/P) 침착 및 방출량, 전달된 폐 투여량을 비교하였다.

[0250]

추가로 하기의 제2 효능 변수, 폐에 침착된 트레프로스티닐량 ( $\mu\text{g}$ ), 양 장치료부터 입인두 부위 내에 (방출된 및 로딩된) 방사선 표지된 트레프로스티닐 나트륨의 투여량 백분율, 양 장치 및 관련 장치, 예를 들어 마우스피스에 남아있는 로딩양 백분율을 결정하였다.

[0251]

### 9.5.4 약물 농도 측정법

[0252]

트레프로스티닐 혈장 약동학을 평가하기 위해, 16개의 정맥 혈액 샘플을 각 연구 투여 (즉, 에센스 및 옵티냅)에 따라 7.5 mL의 칼륨 EDTA 모노베트(monovette) 튜브 내로 뽑아내었다. 샘플링은 대략 투여 1시간 전 및 각 연구 투여 시작 후 +2, +3, +5, +7, +10, +15, +20, +30, +60, +90, +120, +180, +240, +300, 및 +360분에 채취하였다. 따라서, 약동학 평가를 위해 총 32개의 혈액 샘플 (~250 mL)을 이틀의 투여일에 걸쳐 수집하였다.

샘플링 직후 샘플을 연구 번호, 대상 번호, 샘플링 시점, 샘플 유형 및 고유의 9자리 식별 번호의 상세를 담고 있는 바코드가 부착된 표지로 식별하였다. 샘플을 1500xg 및 4 °C에서 10분간 원심분리로 분리하였다. 동일한 2개의 혈장/혈청 표본을 원 혈액 샘플과 동일하게 표지된 2개의 폴리프로필렌 튜브에 옮기고 분석 동안 대략 -20 °C에서 저장되었다. 각 샘플이 채취되고, 별도의 공간으로 수용되고, 냉동고에 두는 시간을 연구 문서에 기록하였다.

[0254] **9.6 데이터 품질 보증**

연구 개시시, 스폰서의 대표자가 조사자 및 스태프와 함께 최종 프로토콜 및 CRF를 완전히 검토하였다. 연구 과정 도중 감시원이 정기적으로 센터를 방문하여 대상 기록의 완전성, CRF 참가자 정확성, 최종 프로토콜 및 ICH 임상시험 실시기준에 대한 고수, 등록의 진척도를 점검하였고, 또한 연구 약제가 설명서에 따라 보관되는지, 배급되는지, 그리고 설명되는지를 확인하였다. 조사자 및 핵심 연구자는 이러한 방문 동안 감시원을 도와줄 수 있었다.

[0256] 조사자는 감시원이 관련 있는 임상 기록에 접근하여 CRF 참가자의 일관성을 확인하도록 하였다. 대상의 신분에 관한 이러한 기록 내 정보는 연구 센터에 전혀 남아있지 않았다. 스폰서는 모든 대상의 기록을 비밀리에 유지하였다.

[0257] 연구 데이터는 심백 리서치사의 품질 보증 부서에 의해 독립적인 감사를 받았다.

[0258] **9.7 프로토콜에서 계획된 통계법 및 샘플 크기의 결정**

[0259] **9.7.1 통계 및 분석 계획**

[0260] 심백은 통계적 분석을 행하였다. 데이터의 통계적 분석의 모든 상세한 사항은 데이터베이스 및 연구 데이터의 차후 분석을 잠금 장치하기 전 완결된 동의된 통계적 분석 계획으로 문서화되었다.

[0261] 본 연구의 무작위화, 샘플 크기 계산, 및 통계적 분석은 심백 리서치사에 의해 수행되었다. 1차 분석은 프로토콜에 따라 모든 연구 치료 및 평가를 완성한 대상으로부터의 데이터에 기초하였다. 2차 분석은 연구 약물을 적어도 1회 투여받은 대상을 포함하는 "치료 의도된" 집단에서 사용되었다.

[0262] 1차 분석은 AERx 에센스 시스템 대 네부-테크 옵티냅 분무기간의 투여량 대 폐 해당량을 비교하기 위한 것이다. 제2 분석은 폐 내의 중심부 대 변연부 침착 비율을 평가하였고, AERx 에센스 시스템 및 네부-테크 옵티냅 분무기간의 약물의 입인두 전체 침착을 비교하였다.

[0263] **10. 연구 대상들**

[0264] **10.1 대상의 소인**

[0265] 스물두(22)명의 지원자가 연구를 위해 선별되었다. 열네(14)명의 대상이 연구 약제를 받았다. 총 열네(14)명의 대상이 프로토콜에 따라 연구를 성공적으로 마쳤다.

[0266] 모든 대상의 소인의 요약은 도 1에서 주어진다.

[0267] **10.2 프로토콜 편차**

[0268] 파일 노트의 수가 기록되었다. 이는 하기와 같이 요약된다:

[0269] 연구 프로토콜은 16명의 지원자는 연구에 대해 무작위화 되어야 함을 지시한다. 지원자 모집 문제 때문에, 연구의 임상 단계 동안 단지 14명의 지원자가 무작위화 되었다. 스폰서는 14명의 무작위화된 지원자들은 분석에 충분할 것이라는 결정을 하였다. 프로토콜에서 언급된 샘플 크기는 통계적으로 압력을 받지 않았고, 따라서 연구의 완전성은 영향을 받지 않았다 (참조: 10APR08/AJ/02).

[0270] 전날(Day -1)에 혈압을 반복 측정하였고, CRF 내에 추가의 노트 페이지에 적었다. 연구의 배제 기준 중 하나는 '기립성 저혈압 병력'이다. 이것이 지원자 마스터 파일 (VMF)내에 문서화되지 않으면, 지원자는 요청시 연구 의사에게 정보를 주지 않을 것이라고 생각되었다. 이는 심백에 도착하자마자 선 채로 혈압을 측정하였고 반드시 누운 채로 혈압을 측정하여 기립성 저혈압의 증거가 없는 것을 확인하여 결정되었다.

[0271] **11. 효능/약동학적/약력학적 평가**

[0272] **11.1 분석된 데이터 세트**

- [0273] 따라서 선별시 자격이 있고 첫 투여일에 무작위화된, 연구 약물의 1회 투여를 받은 모든 열네(14)명의 대상들이 안전성 집단에 포함되었다.
- [0274] 모든 열네(14)명의 대상들은 2회의 연구 기간을 끝마쳤고 시간 프로파일에 의해 혈장 농도를 얻기 위해 충분한 혈액 샘플을 취했고, 따라서 약동학 집단 및 감마 신티그래프 집단에 포함되었다.
- [0275] **11.2 인구학 및 다른 기준 특성**
- [0276] 사전 시험에서 대상들의 평균 연령은 38.0세 (SD 13.0), 평균 체중은 85.7 kg (SD 13.1), 그리고 평균 신장은 177.71 센티미터 (SD 7.85)이었다.
- [0277] **11.3 치료 순응도 측정**
- [0278] 모든 페치를 투여하였고 연구 의사들에 의해 제거되었고 스태프의 제2 멤버에 의해 점검되었다. 페치는 통상적으로 임상 스태프에 의해 72시간 기간에 걸쳐 점검되었으며, 대상들은 치료에 순응한다는 것이 확인되었다.
- [0279] **11.4 효능 & 약동학적 결과 및 개인 대상 데이터의 도표화**
- [0280] **11.4.1 효능 (방사선 표지 분포) & 약동학의 분석**
- [0281] **11.4.1.1 효능 (방사선 표지 분포)**
- [0282] [표 11.4.1.1.1] AERx 및 네부-테크 옵티냅을 통한 투여에 따른 sC/P 및 물질 균형과 함께, 방출된 방사선 표지된 트레프로스티닐 백분율의 회수율의 요약 (n=14).
- | 투여   |       | 구세액    | 구강     | 입인두   | 위     | 입인두 전체 | 폐전체   | sC/P  | 물질 수치  |
|------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|
| AERx | 평균    | 0.36   | 1.38   | 1.19  | 5.43  | 8.36   | 91.64 | 1.39  | 99.76  |
|      | D     | 0.32   | 2.85   | 0.86  | 5.26  | 7.89   | 7.89  | 0.29  | 4.05   |
|      | CV(%) | 88.57  | 205.70 | 72.91 | 96.97 | 94.40  | 8.61  | 20.68 | 4.06   |
|      | 최소    | 0.09   | 0.06   | 0.19  | 1.23  | 1.66   | 68.76 | 1.00  | 91.99  |
|      | 최대    | 1.02   | 10.86  | 3.16  | 16.23 | 31.24  | 98.34 | 1.96  | 105.91 |
| 옵티냅  | 평균    | 2.73   | 1.23   | 4.52  | 12.11 | 20.58  | 79.42 | 3.96  | 89.37  |
|      | SD    | 3.14   | 0.89   | 2.72  | 6.13  | 9.57   | 9.57  | 3.03  | 15.65  |
|      | CV(%) | 115.22 | 72.30  | 60.10 | 50.64 | 46.52  | 12.05 | 76.51 | 17.52  |
|      | 최소    | 0.50   | 0.16   | 1.05  | 2.64  | 5.82   | 66.90 | 1.48  | 70.47  |
|      | 최대    | 10.85  | 3.55   | 10.32 | 25.43 | 33.10  | 94.18 | 12.41 | 122.33 |
- [0283]
- [0284] 방출량의 백분율로써 (%ED), 즉 AERx 또는 옵티냅 마우스피스에 존재하는 방사선 표지된 에어로졸로써 침착된 방사선 활성의 평균 회수율이 표 11.4.1.1.1에서 개시된다. 개별 데이터는 14.2절, 표 14.2.1.1 및 14.2.1.2에서 개시된다. 양 장치에 대해 방출된 에어로졸의 대부분은 폐에 침착되었고 AERx의 평균값은 91.64 % ( $\pm$  7.89 %)였고 옵티냅에 대해서는 79.42 % ( $\pm$  9.57 %)이었다. 분산 분석법(ANOVA)을 수행하였고 최소 제곱(LS) 평균 (95 % 신뢰구간(CI))에서의 차이는 12.22 % (5.29 - 19.15 %) (표 11.4.1.1.4)였고, 이는 AERx 투여에 따라 폐에 침착된 분율은 옵티냅에 따른 경우에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸다는 것을 나타낸다. AERx 폐 침착과 관련된 변동 계수(CV)는 옵티냅에 대해서는 12.05 %였던 것에 비해 8.61 %이었다.
- [0285] AERx에 대한 평균 입인두 전체 침착, 즉 구세액, 구강, 입인두 및 위의 합계는 8.36 % ( $\pm$  7.89 %)였고 옵티냅에 대해서는 20.58 % ( $\pm$  9.57 %)이었다. LS 평균 (표 11.4.1.1.4)에서의 차이는 -12.22 (-19.15 - -5.29)였고, 이는 AERx와 비교하여 옵티냅 투여에 따라 입인두 부위에 침착된 분율이 통계적으로 유의하게 더 컸다는 것을 나타낸다.
- [0286] 각 장치의 마우스피스 상에서의 방사성 활성의 지연은 로딩양 % (방사선 활성)에 대해 표현되었다. AERx (표 11.4.1.1.2)에 대한 평균값은 2.35 % ( $\pm$  0.91 %)였고, 옵티냅 (표 11.4.1.1.3)에 대해서는 7.19 % ( $\pm$  9.31 %)이었다. LS 평균 (표 11.4.1.1.4) 간의 차이는 -4.84 % (-9.92 - 0.23 %)였고, 이는 장치 간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다는 것을 나타낸다. 그러나 CV값은 이 위치에 침착량은 AERx에 대해 38.78 %였음에 비해 옵티냅 (CV 129.52)에 대해 더욱 가변적이었다는 것을 나타낸다.
- [0287] 폐 내에서의 방사선 표지 편차의 양식은 크립톤-81m 기체 분포 (sC/P)에 대해 표준화된 중심부 대 변연부 비율에 대해 기술되었다. AERx에 대한 평균값은 1.39 ( $\pm$  0.29)였고 옵티냅에 대한 평균 sC/P는 3.96 ( $\pm$  3.03)이었다 (표 11.4.1.1.1). LS 평균값 (표 11.4.1.1.4)간의 차이는 -2.57 (- 4.37 - -0.78)였고, 이는 두 장치 간

의 차이는 통계적으로 유의하게 차이가 있었음을, 즉 폐 내에서의 방사성 표지 분포는 옵티냅에 비해 AERx에 따른 경우 더욱 균일했다는 것을 나타낸다. AERx에 대한 sC/P와 관련된 변동 계수는 20.68 %이었고, 반대로, 옵티냅에 대한 CV는 76.51 %이었다 (표 11.4.1.1.1).

[0288] 표 11.4.1.1.1에 기록된 물질 균형 데이터는 개별 투과 이미지로부터 유도된 조직 감쇄 수정 인자가 정확했다는 것을 나타내었다. 하기 AERx 투여에 따른 총 방사선 활성에 대한 평균 물질 균형 수치는 99.76 % ( $\pm$  4.05 %)였고 옵티냅 전달에 따르면 89.37 % ( $\pm$  15.65 %)이었다.

[0289] [표 11.4.1.1.2] AERx를 통해 전달된 방사선 표지된 트레프로스티닐의 분포 요약 (n=14).

AERx	<sup>1,2</sup> AERx 후-투여 (%LD)	1마우스 피스 (%LD)	<sup>1</sup> DF 후-투여 (%LD)	<sup>1</sup> 유지되는 전체 방사선량 (%LD)	전체 폐% (% ED)	측정된 농도 (병목%)	<sup>3</sup> 계산된 로딩 양 (μg)	계산된 ED (μg)	계산된 폐 투여량 (μg)
평균	30.04	2.35	20.87	53.25	91.64	106.29	60.58	28.32	26.07
SD	7.88	0.91	1.30	8.17	7.89	0.69	0.39	4.96	5.33
CV(%)	26.23	38.78	6.24	15.34	8.61	0.65	0.65	17.50	20.45
최소	24.64	0.72	17.98	45.76	68.76	105.57	60.17	16.40	12.77
최대	50.10	4.41	22.93	72.74	98.34	107.20	61.10	32.90	30.76

[0291] %ED - 방출량 (예-마우스피스)의 백분율

[0292] DF - 투여형

[0293] <sup>1</sup> AERx 스트립 내 로딩 양 (%LD) 백분율로부터 계산된 %

[0294] <sup>2</sup> AERx 장치에 의해 감쇄에 대해 수정된 투여 후 AERx 카운트수

[0295] <sup>3</sup> 두 AERx 스트립에 대한 계산된 로딩 양

[0296] [표 11.4.1.1.3] 옵티냅을 통해 전달된 방사선 표지된 트레프로스티닐의 분포 요약 (n=14).

옵티냅	<sup>1</sup> 마우스피스 (MP) (%ND)	폐 전체 (%ED)	기록된 트레프로스티닐 양 (3 호흡 ED 당) (μg)	<sup>2</sup> 계산된 투여량 (μg)	ED(MP 침착에 대해 수정) (μg)	계산된 폐 투여량 (μg)
평균	7.19	79.42	13.09	26.18	24.41	19.58
SD	9.31	9.57	2.03	4.07	5.01	5.47
CV(%)	129.52	12.05	15.54	15.54	20.51	27.92
최소	1.60	66.90	10.07	20.14	13.71	9.30
최대	36.09	94.18	16.56	33.12	32.59	30.69

[0298] %ED - 방출량 (예-마우스피스)의 백분율

[0299] <sup>1</sup> 옵티냅 분무량 (ND)으로부터 계산된 %, 시험관 내에서 투여 후 측정으로부터 결정된 바에 따름

[0300] <sup>2</sup> 대상에 대한 6회의 호흡량에 대해 수정된 3회의 호흡 ED를 측정

[0301] 트레프로스티닐의  $\mu\text{g}$ 에 대해, 각 장치 내에서의 투여량의 체류에 대해, 그리고 투여된 용액의 측정 농도에 대해 폐로 전달된 분율을 조정한 뒤 폐에 대한 투여량을 측정하였다. AERx에 대한 폐에 대해 계산된 평균 투여량은 트레프로스티닐의  $26.07 \mu\text{g}$  ( $\pm 5.33 \mu\text{g}$ )였고 (표 11.4.1.1.2), 옵티냅 투여에 따른 평균 투여량은  $19.58 \mu\text{g}$  ( $\pm 5.47 \mu\text{g}$ )이었다 (표 11.4.1.1.3).

[0302] [표 11.4.1.1.4] 트레프로스티닐 침착 데이터의 통계적 분석 (n=14)

	AERx	네부-테크	AERx - 네부-테크
	LS 평균		편차 (95% C.I.)
폐내 방출량%	91.64	79.42	12.22 (5.29 - 19.15)
입인두 부위 내 방출량 %	8.36	20.58	-12.22 (-19.15 - 5.29)
마우스피스 내 로딩 양%	2.35	7.19	-4.84 (-9.92 - 0.23)
침투 지수 (sC/P)	1.39	3.96	-2.57 (-4.37 - 0.78)

[0303] 결과 파일: stats\_depos, 제작: 2008년 6월 12일 15:32, 최종

[0305] [표 11.4.1.2.1] AERx 및 네부-테크 옵티냅을 통한 트레프로스티닐의 투여에 따른 약동학적 파라미터의 요약 (n=14).

투여	대상	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (시간)	AUC <sub>last</sub> (ng/mL.시간)	AUC <sub>INF_obs</sub> (ng/mL.시간)	Lambda_z (시간)	T <sub>1/2</sub> (시간)	Vz_F_obs (ml)
AERx	평균	0.640	0.343	0.742	0.762	0.970	0.870	44018.281
	SD	0.292	0.174	0.220	0.218	0.326	0.577	29122.975
	최소	0.299	0.117	0.375	0.407	0.254	0.471	21692.705
	중간	0.548	0.417	0.749	0.767	0.954	0.727	34319.392
	최대	1.347	0.500	1.196	1.205	1.471	2.732	133550.416
	GM	0.586	N/P	0.709	0.731	0.899	0.771	38614.996
옵티냅	평균	0.762	0.149	0.531	0.553	1.123	0.669	35988.134
	SD	0.319	0.062	0.155	0.154	0.317	0.205	18666.952
	최소	0.312	0.083	0.315	0.360	0.626	0.426	16866.083
	중간	0.696	0.142	0.531	0.546	1.116	0.622	32525.036
	최대	1.559	0.333	0.816	0.852	1.626	1.107	92051.057
	GM	0.707	N/P	0.510	0.533	1.080	0.642	32721.114

[0306]

[0307] GM-기하 평균

[0308] N/P-나타내지 않음

[0309]

유도된 약동학적 파라미터들은 표 11.4.1.2.1에서 개시된다. AERx 치료에 대한 평균 C<sub>max</sub> (ng/mL)는 0.640 ng/mL ( $\pm 0.292$  ng/mL)였고 옵티냅에 대한 해당 수치는 0.762 ( $\pm 0.319$  ng/mL)이었다. 기하 LS 평균의 비율 (90% CI)은 82.88 (68.99 - 99.56)였고 (표 11.4.1.2.2), 이는 두 치료에 대한 C<sub>max</sub>값 간의 통계적으로 유의한 차이가 있었다는 것을 나타낸다.

[0310]

평균 T<sub>max</sub>값 (시간)은 AERx 및 옵티냅에 대해 각각 0.343 시간 ( $\pm 0.174$  시간) 및 0.149 ( $\pm 0.062$  시간)이었다 (표 11.4.1.2.1). T<sub>max</sub>에 대한 중간값 (95 % CI)에서의 차이 (표 11.4.1.2.2)는 11.5분 (5.0 - 20.0)이었다. p값은 0.0046이었고 이는 AERx 및 옵티냅 투여 간의 통계적으로 유의한 차이를 의미한다.

[0311]

AERx 및 옵티냅에 대한 평균 AUC<sub>T</sub>값 (ng.시간/mL,  $\pm$  SD)은 각각 0.742 ng.시간/mL (0.220 ng.시간/mL) 및 0.531 ng.시간/mL (0.155 ng.시간/mL)이었다. AERx 및 옵티냅에 대한 평균 AUC<sub>I</sub>값 (ng.시간/mL,  $\pm$  SD)은 각각 0.762 ng.시간/mL (0.218 ng.시간/mL) 및 0.553 ng.시간/mL (0.154 ng.시간/mL)이었다 (표 11.4.1.2.1).

[0312]

AUC<sub>T</sub>에 대한 기하 LS 평균의 비율 (90% CI)은 139.11 (116.90 - 165.54)였고, 이는 이 AUC 파라미터가 옵티냅 투여에 따른 경우보다 AERx 투여에 따른 경우 통계적으로 유의하게 더 컸다는 것을 나타낸다. AUC<sub>I</sub>에 대해서도 유사한 발견이 관찰되었으며, 기하 LS 평균의 비율은 137.15 (117.02 - 160.75)였다 (표 11.4.1.2.2).

[0313]

AERx 투여에 따른 트레프로스티닐에 대한 평균 ( $\pm$  SD) 제거율 상수 (시간)은 0.970시간 ( $\pm 0.326$ 시간)이었고, 옵티냅에 대해서는 1.123시간 ( $\pm 0.317$ 시간)이었다. 트레프로스티닐에 대한 평균 ( $\pm$  SD) 제거 반감기 (시간)은 AERx 및 옵티냅에 대해 각각 0.870시간 ( $\pm 0.577$ 시간) 및 0.669시간 ( $\pm 0.205$ 시간)이었다 (표 11.4.1.2.1).

[0314]

트레프로스티닐에 대한 분포 부피 (Vd)는 표 11.4.1.2.1에서 개시된다. 평균 Vd (mL  $\pm$  SD)는 AERx에 따르면 44018.281 mL ( $\pm 29122.975$  mL)였고 옵티냅 투여에 따르면 35988.134 mL ( $\pm 18666.952$  mL)이었다 (표 11.4.1.2.1).

[0315]

[표 11.4.1.2.2] 트레프로스티닐 약동학적 파라미터의 통계적 분석 (n=14)

	AERx	네부-테크	AERx /네부-테크 비율 (%)	90% C.I.
				기하 LS 평균
C <sub>max</sub> (ng/ml)	0.59	0.71	82.88	68.99 - 99.56
AUC <sub>T</sub> (ng.시간/ml)	0.71	0.51	139.11	116.90 - 165.54
AUC <sub>I</sub> (ng.시간/ml)	0.73	0.53	137.15	117.02 - 160.75
	중간값		중간 평차 (p-값*)	95% C.I.
T <sub>max</sub> (분)	25.0	8.5	11.5 (0.0046)	5.0 - 20.0

[0316]

[0317] 결과 파일: stats, 제작: 2008년 6월 12일 12:51, 최종

[0318] \* 월록손 매칭된 쌍 시험

[표 11.4.1.2.3] AERx 및 네부텍 옵티냅을 통한 트레프로스티닐의 투여에 따른 투여량 표준화된 약동학적 파라미터의 요약 (n=14).

투여	대상	투여량(ug)	Cmax_D (ng/mL/ug)	AUClast_D (시간.ng/ml/ug)	AUCINF_obs_D (시간.ng/ml/ug)
AERx	평균	26.072	0.024	0.028	0.029
	SD	5.332	0.008	0.005	0.005
	최소	12.770	0.016	0.023	0.023
	중간	27.383	0.022	0.028	0.029
	최대	30.756	0.044	0.039	0.039
	GM	NP	0.023	0.028	0.029
옵티냅	평균	19.579	0.041	0.029	0.030
	SD	5.467	0.016	0.012	0.012
	최소	9.296	0.017	0.015	0.017
	중간	18.470	0.037	0.026	0.027
	최대	30.691	0.069	0.061	0.063
	GM	NP	0.037	0.027	0.028

[0320]

[0321] GM-기하 평균

[0322] N/P-나타내지 않음

[0323] 약동학적 파라미터  $C_{\text{max}}$ ,  $AUC_T$  및  $AUC_I$ 는 신티그래프 데이터로부터 결정된 바와 같이 폐에 전달되는 투여량에 대해 표준화되었다 (표 14.2.1.5 & 14.2.1.6).

[0324] 평균 투여량 표준화된  $C_{\text{max}}$  (ng/mL/μg) 값은 AERx 및 옵티냅에 대해 각각 0.024 (± 0.08) 및 0.041 (± 0.016)이었다 (표 11.4.1.2.3). 투여량 표준화된  $C_{\text{max}}$ 에 대한 기하 LS 평균의 비율 (표 11.4.1.2.4)은 61.51 (52.53 - 72.02)이었고 이는 이 수치는 옵티냅보다 AERx 투여에 따르면 통계적으로 유의하게 더 작았다는 것을 의미한다.

[0325] AERx 및 옵티냅에 대한 평균 투여량 표준화된  $AUC_T$  (시간.ng/mL/μg) 값 (± SD)은 각각 0.028 (0.005) 및 0.029 (0.012)이었다 (표 11.4.1.2.3). AERx 및 옵티냅에 대한 평균 투여량 표준화된  $AUC_I$  (시간.ng/mL/μg) 값 (± SD)은 각각 0.029 (0.005) 및 0.030 (0.012)이었다 (표 11.4.1.2.3).

[0326] 투여량 표준화된  $AUC_I$ 에 대한 기하 LS 평균의 비율 (90% CI) (표 11.4.1.2.4)은 103.24 (90.63 - 117.61)이었고, 이는 폐에 전달되는 투여량에 대한 표준화에 따르면 치료 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다는 것을 의미한다.  $AUC_I$ 에 대해서도 유사하게 관찰되며, 기하 LS 평균의 비율 (90% CI)은 101.79 (90.04 - 115.07), 즉 두 치료에 대한 수치 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다는 것을 의미한다.

[0327] [표 11.4.1.2.4] 트레프로스티닐 투여량-표준화된 약동학적 파라미터의 통계적 분석 (n=14)

	AERx	네부-테크	AERx / 네부-테크 비율 (%)	90% C.I.
기하 LS 평균				
$C_{\text{max}}$ (ng/ml)	0.023	0.037	61.51	52.53 - 72.02
$AUC_T$ (ng·시간/ml)	0.028	0.027	103.24	90.63 - 117.61
$AUC_I$ (ng·시간/ml)	0.029	0.028	101.79	90.04 - 115.07

[0328]

[0329] 결과 파일: stats, 제작: 2008년 6월 12일 12:51, 최종

[0330] NB: 폐에 대해 계산된 투여량에 대한 투여량-표준화된 약동학적 파라미터 (μg)

[0331] 결론

[0332] 11.4.7.1 효능 (방사선 표지 분포)

- [0333] 양 장치에 대해 방출된 에어로졸의 대부분은 폐에 침착되었으나, AERx에 대한 평균값 (91.64 % ± 7.89%)은 옵티냅에 대한 수치 (79.42 % ± 9.57%)에 비해 통계적으로 유의하게 더 커졌다. AERx 폐 침착과 관련된 변동 계수 (CV)는 옵티냅에 대해서 12.05 %이었던 것에 비하여 8.61 %이었으며, 이는 폐로 전달되는 투여량이 덜 가변적임을 의미한다.
- [0334] 평균 입인두 전체 침착은 옵티냅 (20.58 5 %, ± 9.57 %)에 비해 AERx (8.36 %, ± 7.89 %)에 따르면 통계적으로 유의하게 더 작았다.
- [0335] 각 장치의 마우스피스 상의 방사성 활성의 정체 (% 로딩양)에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 평균값은 AERx 및 옵티냅에 대해 각각 2.35 % (± 0.91 %), 및 7.19 % (± 9.31 %)이었다.
- [0336] 폐 내에서의 방사성 표지 침착의 양식 (sC/P)은 옵티냅 (3.96, ± 3.03)에 비해 AERx (1.39, ± 0.29)에 대해 더욱 균일한 것으로 발견되었으며, 중추 기도에 더 큰 정도로 침착되었다. 두 치료 사이의 차이는 통계적으로 유의하였다.
- [0337] 물질 균형 데이터는 개별 투과 이미지로부터 유도된 조직 감쇄 수정 인자가 정확했다는 것을 보여준다. AERx 투여에 따라 회수된 총 방사선 활성에 대한 평균 물질 균형 수치는 옵티냅 전달에 따르면 99.76 % (± 4.05 %) 및 89.37% (± 15.85 %)이었다.
- [0338] **11.4.7.2 약동학**
- [0339] AERx 투여에 따른 평균  $C_{max}$  (ng/mL) (0.640 ng/mL, ± 0.292 ng/mL)는 옵티냅 투여에 따른 경우 (0.762 ng/mL, ± 0.319 ng/mL)에 비해 통계적으로 유의하게 더 작았다.
- [0340] 두 치료에 대한  $C_{max}$ 에 해당하는 시간, 즉  $T_{max}$ 는 또한 통계적으로 유의하게 달랐고, AERx에 대한 평균값 (0.343 시간, ± 0.174시간)은 옵티냅의 경우 (0.149시간, ± 0.062시간)에 비해 유의하게 더 길었다.
- [0341] AERx에 대한 평균  $AUC_T$  및  $AUC_I$ 값 (ng.시간/mL)은 옵티냅에 대해 계산한 경우에 비해 통계적으로 유의하게 더 작았다. 평균  $AUC_T$  (ng/mL.시간) 값은 AERx 및 옵티냅에 대해 각각 0.742 ng/mL.시간 (± 0.220 ng/mL.시간) 및 0.531 ng/mL.시간 (± 0.155 ng/mL.시간)이었다. 평균  $AUC_I$ 값 (ng.시간/mL)은 AERx 및 옵티냅에 대해 각각 0.762 ng/mL.시간 (± 0.218 ng/mL.시간) 및 0.553 ng/mL.시간 (± 0.154 ng/mL.시간)이었다.
- [0342] **11.4.7.3 통합된 효능 (방사선 표지 분포) 및 약동학적 결론**
- [0343] 폐 내에서의 약물 침착 양식의 차이는 트레프로스티닐의 흡수에 영향을 미친다고 결론지을 수 있다.
- [0344] 더욱 균일한 AERx 침착 (0.343시간)에 대한 평균  $T_{max}$ 는 더욱 중심으로 침착된 옵티냅 침착 (0.149시간)의 경우에 비해 유의하게 더 길었다.
- [0345] 투여량 조정된  $C_{max}$ 의 비율 (기하 LS 평균)은 61.51 %였고, 비-투여량 조정된 비율은 82.88 %였다. 따라서, AERx를 통해 폐에 대한 더 큰 투여량에도 불구하고, 차후 피크 혈장 농도는 옵티냅 투여에 따라 관찰된 경우에 비해 더 낮았다.
- [0346] 투여량 조정된 AUC 파라미터의 통계학적 분석, 즉  $AUC_T$  및  $AUC_I$ 는 비-투여량 조정된 파라미터에 대해 발견된 바와는 반대로 치료 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없음을 나타내었다. 이러한 발견은 옵티냅 투여에 따른 폐의 더 작은 투여량에도 불구하고, 더욱 중심으로의 침착으로부터 약물 흡수 정도는 AERx 침착에 따른 더욱 변연부로의 침착의 경우를 초과하였다.
- [0347] **12. 안전성 평가**
- [0348] **12.1 노출 정도**
- [0349] 두 가지 경우에서 총 열네(14)명의 대상이 트레프로스티닐 나트륨에 노출되었다.
- [0350] **12.2 유해 사례 (AES)**
- [0351] **12.2.1 유해 사례의 간략 요약**
- [0352] 연구 약제를 투여하기 전 보고된 유해 사례는 없었다. 연구 동안 보고된 심각한 유해 사례 (SAE's) 또는 미심

썩은 기대하지 않았던 심각한 부작용 (SUSAR's)은 없었다.

[0353] 연구 동안 9명의 대상이 총 27회의 치료 응급 유해 사례(treatment emergent adverse event)를 보고하였다. AERx 에센스 시스템을 통한 트레프로스티닐 나트륨의 투여에 따르면 열다섯(15)건의 유해 사례가 보고된다. 네부-테크 옵티냅을 통한 트레프로스티닐 나트륨의 투여에 따르면 열두(12)건의 유해 사례가 보고되었다.

### 12.2.2 유해 사례의 전시

[0355] 기관계에 의한 유해 사례의 요약 및 기관계에 의한 유해 사례를 경험한 대상의 수를 포함하는 선호 용어는 표 12.2-1에서 주어진다. 관련성에 의한 유해 사례의 요약은 표 12.2-2에서 주어진다.

[표 12.2-1] 기관계에 의한 유해 사례 및 선호 용어의 요약: 안전성/ITT 집단

기관계	선호 용어	대상수 (% 팔로)	
		AERx 에센스	네부-테크 옵티냅
일반적인 장애 및 투여 위치 조건	흉부 불편	2 (14.3)	2 (14.3)
신경계 장애	현기증	0	2 (14.3)
	두통	1 (7.1)	2 (14.3)
	혈관미주신경실신	1 (7.1)	0
호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침	6 (42.9)	6 (42.9)
	건조한 목	0	1 (7.1)
	호흡 곤란	1 (7.1)	0
	인후통	0	1 (7.1)
	흉막통	1 (7.1)	0
습성 기침		0	1 (7.1)

[0357]

NB: 각 대상은 기록된 에피소드의 수와 상관없이 각 투여 이내에서 각 유해 사례의 카운트수를 단지 한번 말하였다.

[0359] 결과 파일: tab\_ae\_prf; 제작: 2008년 6월 7일 14:23; 최종

[표 12.2-2] 관련성에 의한 유해 사례의 요약: 안전성/ITT 집단

투여	기관계	선호 유형	대상수		
			개연성 있음	가능성 있음	상관 없음
AERx 에센스	일반적인 장애 및 투여 위치 조건	흉부 불편			
			1	1	0
	신경계 장애	두통	0	1	0
		혈관미주신경실신	0	1	0
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침	3	3	0
		호흡 곤란	1	0	0
		흉막통	1	0	0
네부-테크 옵티냅	일반적인 장애 및 투여 위치 조건	흉부 불편			
			1	1	0
	신경계 장애	현기증	0	2	0
		두통	0	2	0
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침	4	2	0
		건조한 목	0	1	0
		인후통	0	1	0

[0361]

NB: 카운트수는 각 투여 내에서 관련성에 따른 유해 사례를 경험한 대상의 수를 나타낸다.

[0363] 결과 파일: tab\_ae\_rel; 제작: 2008년 7월 7일 14:28; 최종

### 12.2.3 유해 사례 분석

[0365] 9명의 대상의 총 27회의 치료 응급 유해 사례를 보고하였다. AERx 에센스 시스템을 통한 트레프로스티닐 나트륨의 투여에 따르면 열다섯(15)건의 유해 사례가 기록되었다. 네부-테크 옵티냅을 통한 트레프로스티닐 나트륨의 투여에 따르면 열두(12)건의 유해 사례가 기록되었다. 한(1)건의 유해 사례는 연구 약제와는 상관없는 것으로 생각되었고; 열다섯(15)건의 유해 사례는 연구 약제와 관련되었을 가능성이 있는 것으로 생각되었고 열한(11)건은 연구 약제와 관련되었을 가능성이 있는 것으로 생각되었다. 스물세(23)건의 유해 사례가 강도가 약한 것으로 기록되었고 네(4)건의 유해 사례가 강도가 중간인 것으로 기록되었다.

[0366] AERx 에센스 시스템을 통한 나트륨 트레프로스티닐의 투여 후 한(1)건의 고립된 혈관미주신경 에피소드가 07번 대상에게서 기록되었다. 이는 연구 약제의 투여 후 22분에 발생하였고 14분간 지속되었다. 이 유해 사례는 연

구 약제와 관련되었을 가능성이 있는 것으로 생각되었고 강도는 중간이었다.

[0367] 트레프로스티닐 나트륨의 투여 후 가장 흔하게 기록되는 유해 사례는 하기와 같다: 기침 (습성 및 비-습성), 두통, 가슴 조임 및 흉통, 가벼운 어지러움증(light headedness) 및 건조한 목/인후통.

#### 12.4.1 대상에 의한 개별 실험 측정 및 각 비정상적 실험값의 나열

[0369] 선별시 및 연구 후 평가시 임상 실험 평가 (생화학, 혈액학 및 뇨 검사)를 수행하였다. 알콜 평가를 포함하는 약물 남용이 선별시 및 전날에 수행되었다. 정상 범위 실험 파라미터에서 각각 벗어난 임상적 유의성이 연구 동안 조사자에 의해 결정되었다.

#### 12.4.2 각 실험 파라미터의 평가

[0371] 연구 동안 관찰된 실험 파라미터에서 임상적으로 유의한 변화는 없었다.

[0372] 범위 밖의 값은 조사하는 의사의 견해에 의해 임상적으로 유의한 것으로 생각되지 않았다.

#### 12.5 활력 징후, 육체적 발견 및 다른 안전성 관련된 관찰

##### 12.5.1 활력 징후

[0375] 연구 동안 관찰된 활력 징후 (혈압, 맥박 및 구강 온도)에서 임상적으로 유의한 변화가 없었다.

[0376] 기립성 저혈압을 배제하기 위해 전날 저녁에 반복 혈압으로써 선 채의 혈압이 측정되었다 (파일 기록 참조 번호: 17APR08/AJ/03). 범위 밖의 값은 조사하는 의사의 견해에 의해 임상적으로 유의한 것으로 생각되지 않았다.

##### 12.5.4 호흡 기능

[0378] 모든 선별 결과는 연구의 등록자에 대한 프로토콜에 의해 얻은 예상값의 80 % 초과였다.

##### 12.5.5 수반 약제

[0380] 연구 동안 수반 약제는 섭취하지 않았다.

##### 12.5.6 약물/알콜 및 HIV/간염 선별

[0382] 모든 대상은 각 투여량 투여 전 음성의 약물 남용 결과를 받았다.

#### 12.6 안전성 결론

[0384] 연구 동안 열네(14)명의 대상이 총 스물일곱(27)건의 유해 사례를 보고하였다. 네부-테크 옵티냅을 통한 트레프로스티닐 나트륨의 투여에 따르면 열두(12)건의 유해 사례가 기록되었다. 한(1)건의 유해 사례는 연구 약제 와는 상관없는 것으로 생각되었고; 열다섯(15)건의 유해 사례는 연구 약제와 관련되었을 가능성이 있는 것으로 생각되었고 열한(11)건은 연구 약제와 관련되었을 개연성이 있는 것으로 생각되었다. 스물세(23)건의 유해 사례가 강도가 약한 것으로 기록되었고 네(4)건의 유해 사례가 강도가 중간인 것으로 기록되었다.

[0385] AERx 에센스 시스템을 통한 나트륨 트레프로스티닐의 투여 후 한(1)건의 고립된 혈관미주신경 에피소드가 07번 대상에게서 기록되었다. 이는 연구 약제의 투여 후 22분에 발생하였고 14분간 지속되었다. 이 유해 사례는 연구 약제와 관련되었을 가능성이 있는 것으로 생각되었고 강도는 중간이었다.

[0386] 연구 동안 보고된 심각한 유해 사례 (SAE's) 또는 미심쩍은 기대하지 않았던 심각한 부작용 (SUSAR's)은 없었다.

[0387] 연구 동안 실험 파라미터, 신체 검사, 활력 징후, 호흡 기능 또는 ECG에 임상적으로 유의한 변화는 없었다.

[0388] 결론적으로, 본 연구에서 흡입용 트레프로스티닐 나트륨은 건강한 대상들에게서 잘 수용된다고 생각되었다.

#### 13. 논의 및 총 결론

[0390] 연구 동안 보고된 심각한 유해 사례 (SAE's) 또는 미심쩍은 기대하지 않았던 심각한 부작용 (SUSAR's)은 없었다.

[0391] 연구 동안 실험 파라미터, 신체 검사, 활력 징후, 호흡 기능 또는 ECG에 임상적으로 유의한 변화는 없었다.

[0392] 결론적으로, 본 연구에서 흡입용 트레프로스티닐 나트륨은 건강한 대상들에게서 잘 수용된다고 생각되었다.

- [0393] 신티그래프 분석은 양 장치에 대해 방출량의 대부분은 폐 내에 침착되었다는 것을 나타내었다 (표 11.4.1.1.1). 그러나, AERx로부터의 폐 침착은 옵티냅 장치로부터의 폐 침착에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸다. 양 장치에 대해 추가적인 폐 침착은 낮았으나, 옵티냅에 대해서 통계적으로 더 컸다 (표 11.4.1.1.4).
- [0394] 신티그래프 데이터는 폐에 전달되는 로딩량의 분획을 결정하는데에 사용되었으며, 차후에 트레프로스티닐의  $\mu\text{g}$ 에 관하여 폐 투여량을 추정하는 데에 사용되었다. AERx에 대해, 폐 투여량의 계산은 즉 장치 및 투여형 이내에서 투여 후 유지된 로딩양의 분획 (%)에 대해, 폐로의 방출량의 표준화에 의해 유도되었다. AERx 스트립 내의 실제 투여량 (두 개의 스트립으로 구성된 단일 투여)는 각 투여일에 보존 방사선 표지된 약물 용액의 HPLC 검정법에 의해 결정된 실제 농도에 대해 조정된 명목 트레프로스티닐 농도로부터 계산되었다 (표 14.2.1.5 참조).
- [0395] AERx로부터의 일회의 투여는 투여 후 장치에서 방사선 활성의 일반적으로 높은 정체를 야기한다 (004번 대상, 표 14.2.1.1 참조). 결과적으로 이 대상에 대해 폐로의 계산된 투여량은 다른 대상에 대해 관찰된 것보다 더 낮았다. 이 대상에 대한 감마 신티그래프 이미지의 점검은 AERx 스트립 중 하나가 복용 도중 충분리되어 장치 내에서 비정상적인 높은 정체를 야기한다는 것을 확인하였다. 본 사건은 AERx 성능의 총 변동성을 증가시키거나, 이 대상에 대한 데이터는 통계적 분석으로부터 제외되었다.
- [0396] 옵티냅 장치는 각각의 복용 (6회의 별도의 호흡)을 계측하는 약물 저장기 (분무기 컵)를 포함하였다. 대상에게 적용 가능한 복용량을 결정하기 위해 단일 방출량 (ED)를 수집하기 위한 시험관 내 시험을 복용 대상에 따른 각 장치에 대해 수행하였다. 이 시험 중 수집된 약물의 양은 HPLC 분석을 사용하여 정량화되었다. ED는 마우스피스 정체(hold up)에 대해 수정되었고 폐에 대한 투여량 (표 14.2.1.6 참조)은 폐 내의 방출량 %의 생성물 및 ED (마우스피스 정체에 대해 수정됨)로써 계산되었다.
- [0397] 폐 내의 방사선 표지 ( $s\text{C}/\text{P}$ )의 분포 양식의 분석 (표 11.4.1.1.1)은 AERx로부터의 침착은 통계적으로 더욱 균일하다는 것, 즉 옵티냅 투여에 따르면 중추 기도 침착이 우세한데에 비해 변연부 기도 내로 침투된다는 것 (표 11.4.1.1.5)을 나타내었다.
- [0398] PK 데이터의 분석은 두 치료 사이의 몇몇 통계적으로 유의한 차이를 나타내었고, 옵티냅에 비해 AERx에 대해  $C_{\max}$ 는 더 낮았고  $T_{\max}$ 는 더 길었다 (표 11.4.1.2.2).  $AUC_T$  및  $AUC_I$  파라미터의 분석은 양쪽 모두 옵티냅에 비해 AERx 투여에 따르면 통계적으로 유의하게 더 컸음을 나타내었다 (표 11.4.1.2.2).
- [0399] 그러나, 주요 PK 파라미터는 또한 폐에 전달되는 트레프로스티닐 양에 대한 표준화에 따라 계산되었다 (표 11.4.1.2.3에서 계산되었고, 표 14.2.1.5 및 14.2.1.6에서 나열됨). 투여량 표준화된  $C_{\max}$ 의 통계학적 분석은 AERx가 옵티냅에 따른 경우의 대략 60 %였음을 나타낸다 (표 11.4.1.2.4). 투여량 표준화된  $AUC$  파라미터들의 통계학적 분석은 폐에 대한 투여량이 AERx 투여에 따르면 더 컸음에도 불구하고 치료 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다는 것을 나타낸다 (표 11.4.1.2.4).
- [0400] 따라서, 폐 내의 트레프로스티닐의 침착 양식이 전신 가용성 ( $C_{\max}$  및  $T_{\max}$ 에 의해 측정된 바에 따름)의 속도에 영향을 미치나 흡수의 상대 정도 (투여량 표준화된  $AUC_T$  및  $AUC_I$ 에 의해 측정된 바에 따름)에는 영향을 미치지 않는다는 것이 추론될 수 있다.
- [0401] 앞에서는 단지 본 발명의 이론만을 설명하였다. 비록 본 명세서에서 명쾌하게 기술되거나 나타나지 않았더라도 당업자는 본 발명의 이론을 구현하고 본 발명의 사상 및 범위에 포함되는 다양한 방식을 고안할 수 있을 것임이 이해될 것이다. 게다가, 본 명세서에서 기술된 모든 실시예 및 조건부 언어는 주로 독자가 본 발명의 이론 및 발명자에 의해 제시된 개념을 이해하여 기술을 발전시키는 것을 돋기 위한 의도이고 그러한 구체적으로 기술된 실시예 및 조건에 대한 제한 없이 이해되어야 한다. 게다가, 본 명세서에서 본 발명의 이론, 양상 및 실시양태를 기술하는 모든 서술 및 그들의 구체적인 실시예는 그들의 구조적 및 기능적 동등물 양쪽 모두를 포괄하는 것으로 의도하였다. 게다가, 그러한 동등물은 현재 알려진 동등물 및 미래에 개발될 동등물 양쪽 모두, 즉 구조에 상관없이 동일한 기능을 수행하는 개발된 모든 요소들을 포함하는 것이 의도하였다. 따라서, 본 발명의 범위는 본 명세서에서 나타나고 기술된 예시적인 실시양태들로 제한되는 것을 의도하지 않았다. 그보다는, 본 발명의 범위 및 사상은 첨부된 청구항에 의해 구현된다.

[0402]

## 참조 목록

1. Lung Rx. Investigator's Brochure: Treprostinil for Inhalation, Version: 3.0, March 2007
2. Lung Rx Clinical Trial Protocol BA.001, "An Open-Label, Randomized, Three-Period Crossover Comparative Pharmacokinetics and Steady-State Absolute Bioavailability Study of Treprostinil Sodium for Inhalation and Administration of Remodulin® by Continuous Intravenous Infusion to Normal Healthy Volunteers". Draft Study Report, May 2007
3. Notes for Guidance on the Clinical Administration of Radiopharmaceuticals and Use of Sealed Radioactive Sources. Administration of Radioactive Substances Advisory Committee (ARSAC) (March 2006). ARSAC Secretariat, Chilton, Didcot, Oxon. OX11 0RQ.
4. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Standardisation of spirometry. Series ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing" Eur Respir J 2005; 26: 319–338
5. Boyd, B., Noymer, P., Liu, K., Okikawa, J., Hasegawa, D., Warren, S., Taylor, G., Ferguson, E., Schuster, J., Farr, S., and Gonda, I. (2004) Effect of Gender and Device Mouthpiece Shape on Bolus Insulin Aerosol Delivery Using the AERx Pulmonary Delivery System. Pharmaceutical Research. 21 (10) 1776-1782.
6. Blanchard, J.D., Cipolla, D., Liu, K., Morishige, R., Mudumba, S., Thipphawong, J., Taylor, G., Warren, S., Radhakrishnan, R., Van Vlasselaer, R., Visor , G. and Starko, K. (2003) Lung Deposition of Interferon Gamma-1b following Inhalation via AERx® System vs. Respigrad II™ Nebulizer Proc. ATS Annual Meeting (Abstract A373), Seattle.
7. Publications of the International Commission on Radiological Protection (ICRP) (1977) Recommendations of the International Commission on Radiological Protection 26.
8. Annals of the International Commission on Radiological Protection (ICRP) Vol 28, No. 3, 1998, Publication 80, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals.
9. National Radiological Protection Board. Doses to Patients from Medical Radiological Examinations in Great Britain. (1986) Radiological Protection Bulletin No. 77.
10. Agnew JE, Bateman RM, Pavia D, Clarke SW. (1984) Radionuclide demonstration of ventilatory abnormalities in mild asthma. Clinical Science; 66: 525-531.
11. Colthorpe P, Taylor G, Farr SJ. (1997) A comparison of two non-invasive methods for quantifying aerosol deposition in the lungs of rabbits. J. Aerosol Med.; 10:255

[0403]

[0404]

\*\*\*

[0405]

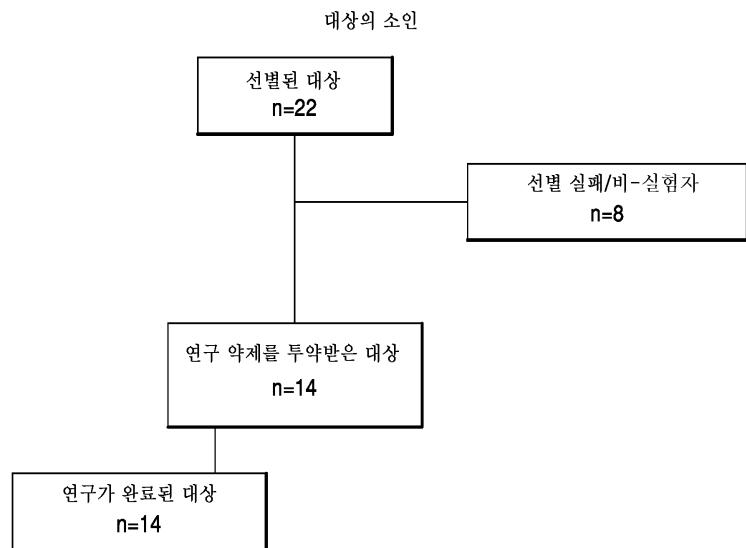
비록 앞에서는 특정 바람직한 실시양태들을 언급하였지만, 본 발명은 그렇게 제한되지 않는다는 것이 이해될 것이다. 당업자들은 개시된 실시양태에 대한 다양한 변형이 일어날 수 있고 그러한 변형은 본 발명의 범위 이내인 것을 의도하였다는 것을 알 것이다.

[0406]

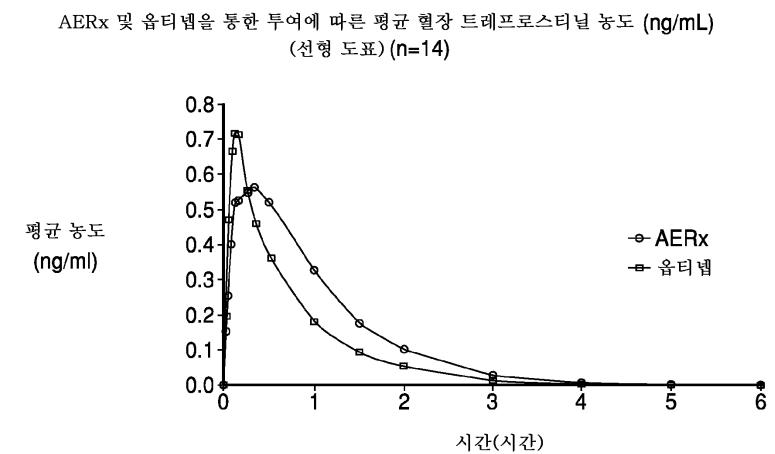
본 명세서에서 인용된 모든 문헌, 특히 출원 및 특허들은 전 내용이 본 명세서에 참고로 포함된다.

## 도면

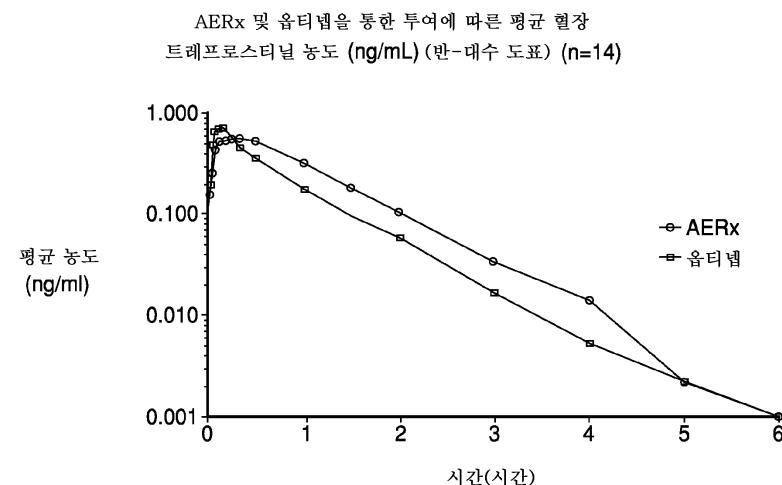
### 도면1



### 도면2



### 도면3



### 도면4

인구학적 데이터의 요약

연령(세)	N	14
	평균	38.0
	표준 편차	13.0
	최소	21
	최대	55
키 (cm)	N	14
	평균	177.71
	표준 편차	7.85
	최소	166.00
	최대	190.00
몸무게 (kg)	N	14
	평균	85.7
	표준 편차	13.1
	최소	63.9
	최대	108.0
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	N	14
	평균	27.0
	표준 편차	2.6
	최소	22.1
	최대	30.6
인종	코카서스인	N 13 (92.9)
	혼혈인	N 1 (7.1)

도면5

AERx를 통한 투여에 따른 물질 수지 및 SC/P와 방사선 표지된 트레프로스티닐의 회수의 요약(n=14)

대상 번호	날짜	단계 번호	DF 신-투여 (CPM)	*#AERx 후-투여 (%LD)	*마우스 피스 (%LD)	DF 후-총량 (%LD)	*유기화되는 구세액 (%ED)	구조 (%ED)	입인두 (%ED)	위 (%ED)	입인두 전체 (%ED)	폐 전체 (%ED)	SC/P	물질 수지 (%)	
S001	07-Apr-08	1	61050	50.10	0.72	21.92	72.74	0.44	0.52	0.70	1.83	3.49	96.51	1.28	96.91
S002	09-Apr-08	2	62097	27.12	3.35	20.52	51.00	0.18	0.34	1.27	9.32	11.11	88.89	1.76	104.53
S003	07-Apr-08	1	57850	32.67	2.26	21.30	56.23	0.35	0.96	0.43	1.96	3.70	96.30	1.33	104.22
S004	09-Apr-08	2	60344	43.88	2.80	22.93	69.61	1.00	10.86	3.16	16.23	31.24	68.76	1.85	96.94
S005	07-Apr-08	1	60772	24.76	4.41	22.65	51.81	0.43	1.41	0.49	2.71	5.04	94.96	1.12	99.63
S006	09-Apr-08	2	61525	25.91	2.43	21.59	49.94	0.12	0.08	1.70	1.25	3.14	96.86	1.31	99.71
S007	09-Apr-08	2	62529	26.22	1.52	20.72	48.46	1.02	0.17	1.52	2.45	5.17	94.83	1.96	96.59
S008	08-Apr-08	1	63614	34.91	1.71	19.71	56.34	0.15	0.20	0.46	2.19	3.00	97.00	1.26	98.17
S009	08-Apr-08	1	64948	24.64	1.90	19.21	45.76	0.13	0.72	2.48	3.18	6.51	93.49	1.52	98.55
S010	08-Apr-08	1	65065	27.95	3.02	17.98	48.95	0.18	0.06	0.19	1.23	1.66	98.34	1.47	102.36
S011	10-Apr-08	2	61110	25.53	2.95	20.97	49.45	0.10	0.22	0.69	9.52	10.53	89.47	1.22	105.91
S012	10-Apr-08	2	61359	26.48	1.98	20.53	48.99	0.09	0.17	0.79	6.59	7.64	92.36	1.17	104.70
S013	10-Apr-08	2	61564	24.94	1.93	20.87	47.74	0.21	0.52	1.86	15.70	18.29	81.71	1.20	96.48
S014	08-Apr-08	1	64778	25.39	1.88	21.24	48.51	0.66	3.15	0.86	1.83	6.51	93.49	1.00	91.99
평균			62043	30.04	2.35	20.87	53.25	0.36	1.38	1.19	5.43	8.36	91.64	1.39	99.76
SD			2013	7.88	0.91	1.30	8.17	0.32	2.85	0.86	5.26	7.89	7.89	0.29	4.05
C1%				3.24	26.23	38.78	6.24	15.34	88.57	205.70	72.91	96.97	94.40	8.61	20.68
최소			57850	26.64	0.72	17.98	45.76	0.09	0.06	0.19	1.23	1.66	68.76	1.00	91.99
최대			65065	50.10	4.41	22.93	72.74	1.02	10.86	3.16	16.23	31.24	98.34	1.96	105.91

%ED - 방출량의 백분율(예 - 마우스피스)

CPM - 불급 카운트수

DF - 투여 형

\* AERx 스프레이 내로 넣은 LD(%)으로부터 계산된 %

# AERx 장치에 의해 감쇄에 대해 수정된 후 AERx 카운트 수

도면6

네부티크 옵티컬을 통한 투여에 따른 물질 수지 및 sC/P의 함께 방출된 백분율의 회수의 요약(n=14)

대상 번호	날짜	단계 번호	#옵티컬 방출량 (CPM)	*마우스 피스 (%)ED	구강 구제액 (%)ED	입인두 (%)ED	위 (%)ED	입인두 (%)ED	폐 천체 (%)ED	sC/P	물질 수지 (%)
S001	09-Apr-08	2	12459	3.51	2.52	0.43	7.84	14.53	25.32	74.68	12.41
S002	07-Apr-08	1	23053	3.47	1.55	1.20	4.92	25.43	33.10	66.90	8.47
S003	09-Apr-08	2	19360	15.04	7.00	1.93	1.93	11.87	22.72	77.28	4.51
S004	07-Apr-08	1	19763	2.29	0.50	0.96	3.76	13.36	18.57	81.43	1.95
S005	09-Apr-08	2	23021	36.09	10.85	1.49	5.51	14.37	32.22	67.78	3.37
S006	07-Apr-08	1	18618	14.13	0.57	1.21	5.60	11.94	19.42	80.58	2.78
S007	07-Apr-08	1	16979	4.38	1.14	1.24	10.32	16.77	29.47	70.53	4.62
S008	10-Apr-08	2	22836	1.60	0.65	0.16	2.38	2.64	5.82	94.18	1.83
S009	10-Apr-08	2	12585	3.30	0.94	3.55	6.47	10.25	21.21	78.79	1.83
S010	10-Apr-08	2	19842	3.41	1.12	0.41	1.11	3.46	6.09	93.91	3.97
S011	08-Apr-08	1	16153	2.83	0.82	0.21	1.05	5.12	7.20	92.80	1.90
S012	08-Apr-08	1	16940	2.90	2.11	2.05	2.68	7.58	14.42	85.58	3.80
S013	08-Apr-08	1	16038	2.68	1.63	1.17	3.12	14.12	20.03	79.97	1.48
S014	10-Apr-08	2	17174	5.02	6.70	1.17	6.58	18.06	32.52	67.48	2.57
평균 SD			17986	7.19	2.73	1.23	4.52	12.11	20.58	79.42	3.96
CV%			3171	9.31	3.14	0.89	2.72	6.13	9.57	9.57	3.03
최소			12963	129.52	115.22	72.30	60.10	50.64	46.52	12.05	76.51
최대			12458.68	1.60	0.50	0.16	2.64	5.82	66.90	1.48	70.47
			23052.88	36.09	10.85	3.55	10.32	25.43	33.10	94.18	12.41

%ED - 백분율의 백분율(예 -마우스피스)

CPM - 분당 카운트수

#옵티컬 ED는 각 투여일에 투여 후 수행된 ED 측정치로부터 유도되었고 대상 투여에 따른 마우스피스 상에 회수된

카운트수를 포함함

\*시험관 내 후 투여 측정으로부터 결정된 바에 따른 측정된 옵티컬 분무화량(NP)으로부터 계산된 %

도면7

AERx를 통해 전달된 방사선 표지판 트레프로스티널의 회수의 오약(n=14)

대상 번호	날짜 번호	단계 번호	AERx- 후- 마우스 피스	DF- 후- 후- 후- 총량 (%LD)	유치- 되는 구체- 액 (%LD)	구강- 입안부 (%LD)	위- (%LD)	폐- 전체- (%LD)	폐- 전체- (%LD)
S001	07-Apr-08	1	50.10	0.72	21.92	72.74	0.11	0.13	0.17
S002	09-Apr-08	2	27.12	3.35	20.52	51.00	0.10	0.18	0.68
S003	07-Apr-08	1	32.67	2.26	21.30	56.23	0.17	0.46	0.20
S004	09-Apr-08	2	43.88	2.80	22.93	69.61	0.27	2.97	0.86
S005	07-Apr-08	1	24.76	4.41	22.65	51.81	0.21	0.67	0.24
S006	09-Apr-08	2	25.91	2.43	21.59	49.94	0.06	0.04	0.85
S007	09-Apr-08	2	26.22	1.52	20.72	48.46	0.49	0.08	0.73
S008	08-Apr-08	1	34.91	1.71	19.71	56.34	0.06	0.08	0.19
S009	08-Apr-08	1	24.64	1.90	19.21	45.76	0.07	0.38	1.31
S010	08-Apr-08	1	27.95	3.02	17.98	48.95	0.09	0.03	0.10
S011	10-Apr-08	2	25.53	2.95	20.37	49.45	0.06	0.13	0.39
S012	10-Apr-08	2	26.48	1.98	20.53	48.99	0.05	0.09	0.44
S013	10-Apr-08	2	24.94	1.93	20.87	47.74	0.10	0.26	0.91
S014	08-Apr-08	1	25.39	1.88	21.24	48.51	0.29	1.37	0.37
평균			30.04	2.35	20.87	53.25	0.15	0.49	0.53
SD			7.88	0.91	8.17	0.13	0.80	0.36	2.30
CV%			26.23	38.78	6.24	15.34	82.90	162.79	67.90
최소			24.64	0.72	17.98	45.76	0.05	0.03	0.10
최대			50.10	4.41	22.93	72.74	0.49	2.97	1.31

AERx 스트립 내 로딩 양(%LD)의 백분율로 계산됨

## 도면8

네부테크 옵티냅을 통해 전달된 방사선 표지된 트래프로스티널의 회수의 요약(n=14)

대상 번호	날짜	단계 번호	마우스 피스 (%ND)	구세액 (%ND)	구강 (%ND)	입인두 (%ND)	위 (%ND)	폐 외부 전체 (%ND)	폐 전 체 (%ND)
S001	09-Apr-08	2	3.51	2.08	0.36	6.45	11.96	20.85	61.49
S002	07-Apr-08	1	3.47	1.25	0.96	3.96	20.46	26.63	53.81
S003	09-Apr-08	2	15.04	4.88	1.34	1.34	8.28	15.84	53.89
S004	07-Apr-08	1	2.29	0.38	0.72	2.83	10.06	13.98	61.30
S005	09-Apr-08	2	36.09	6.69	0.92	3.40	8.86	19.87	41.81
S006	07-Apr-08	1	14.13	0.48	0.87	4.01	8.85	13.91	57.71
S007	07-Apr-08	1	4.38	0.83	0.89	7.44	12.09	21.25	50.86
S008	10-Apr-08	2	1.60	0.54	0.13	1.97	2.18	4.81	77.86
S009	10-Apr-08	2	3.30	1.12	4.23	7.70	12.20	25.25	93.78
S010	10-Apr-08	2	3.41	1.19	0.43	1.18	3.68	6.47	99.86
S011	08-Apr-08	1	2.83	0.89	0.22	1.14	5.57	7.83	100.91
S012	08-Apr-08	1	2.90	1.42	1.39	1.81	5.13	9.75	57.85
S013	08-Apr-08	1	2.68	1.43	1.02	2.73	13.36	17.54	70.02
S014	10-Apr-08	2	5.02	4.39	0.77	4.30	11.82	21.28	44.16
평균			7.19	1.97	1.02	3.59	9.51	16.09	66.09
SD			9.31	1.93	1.00	2.23	4.63	6.93	19.72
CV%			129.52	98.02	98.05	62.16	48.68	43.09	29.84
최소				1.60	0.38	0.13	1.14	2.18	4.81
최대				36.09	6.69	4.23	7.70	20.46	100.91

시험관 내 후-투여 측정치로부터 결정된 바에 따른 옵티냅 분무화량(%ND)의 백분율로 계산됨

## 도면9

AERx를 통해 천연원 트래프로스터널의 폐 투여량의 변동의 요약(n=14)														
대상 번호	날짜	단계 번호	1,2 AERx	1마우스 피스	1DF 후-투여 (%LD)	1마우스 투여 (%LD)	유기포는 종량 (%LD)	% 폐 천체 (%)	AERx ID	평균 농도 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	측정 농도 (명목%)	3 계산된 로당양 ( $\mu\text{g}$ )	계산된 ED ( $\mu\text{g}$ )	계산된 폐 투여량 ( $\mu\text{g}$ )
			(%LD)	(%LD)	(%LD)	(%LD)	(%LD)	(%ED)	번호	( $\mu\text{g/mL}$ )	( $\mu\text{g}$ )	( $\mu\text{g}$ )	( $\mu\text{g}$ )	
S001	06-Apr-04	1	50.10	0.72	21.92	72.74	96.51	102	570	105.57	60.17	16.40	15.83	
S002	06-Apr-04	2	27.12	3.35	20.52	51.00	88.89	102	570	107.20	61.10	29.94	26.61	
S003	06-Apr-04	1	32.67	2.26	21.30	56.23	96.30	101	570	105.57	60.17	26.34	25.36	
S004	06-Apr-04	2	43.88	2.80	22.93	69.61	68.76	101	570	107.20	61.10	18.57	12.77	
S005	06-Apr-04	1	24.76	4.41	22.65	51.81	94.96	107	570	105.57	60.17	29.00	27.53	
S006	06-Apr-04	2	25.91	2.43	21.59	49.94	96.86	107	570	107.20	61.10	30.59	29.63	
S007	08-Apr-04	2	26.22	1.52	20.72	48.46	94.83	109	570	107.20	61.10	31.50	29.87	
S008	07-Apr-04	1	34.91	1.71	19.71	56.34	97.00	102	570	106.40	60.65	26.48	25.69	
S009	07-Apr-04	1	24.64	1.90	19.21	45.76	93.49	101	570	106.40	60.65	32.90	30.76	
S010	07-Apr-04	1	27.95	3.02	17.98	48.95	98.34	107	570	106.40	60.65	30.96	30.45	
S011	09-Apr-04	2	25.53	2.95	20.97	49.45	89.47	102	570	105.63	60.21	30.44	27.23	
S012	09-Apr-04	2	26.48	1.98	20.53	48.99	92.36	101	570	105.63	60.21	30.72	28.37	
S013	09-Apr-04	2	24.94	1.93	20.87	47.74	81.71	107	570	105.63	60.21	31.47	25.71	
S014	07-Apr-04	1	25.39	1.88	21.24	48.51	93.49	109	570	106.40	60.65	31.23	29.20	
평균			30.04	2.35	20.87	53.25	91.64			106.29	60.58	28.32	26.07	
SD			7.88	0.91	1.30	8.17	7.89			0.69	0.39	4.96	5.33	
CV%			26.23	38.78	6.24	15.34	8.61			0.65	0.65	17.50	20.45	
최소			26.64	0.72	17.98	45.76	68.76			105.57	60.17	16.40	12.77	
최대			50.10	4.41	22.93	72.74	98.34			107.20	61.10	32.90	30.76	

%ED - 방출량의 배분율(예-마우스피스)

DF - 투여량

1 AERx 스트립 내로 담량(%LD)의 백분율로부터 계산됨

2 AERx 장치에 의해 감쇄에 대해 수정된 후 AERx 캐리어에

3 두 개의 AERx 스트립에 대한 계산된 투여량

## 도면10

옵티냅을 통해 전달된 트레프로스티닐의 폐 투여량의 변동의 요약(n=14)

대상 번호	날짜	단계 번호	1%마우스 피스 (MP%ND)	% 폐 전체 (%ED)	방출량 (ED) 코드	분무기 ID 번호	기록된 트레프로스티닐 양(3 호흡 ED 당) ( $\mu\text{g}$ )	2 계산된 투여량 ( $\mu\text{g}$ )	ED(MP 침착에 대해 수정) ( $\mu\text{g}$ )	계산된 폐 투여량 ( $\mu\text{g}$ )
S001	08-Apr-04	2	3.51	74.68	3-1	128	10.07	20.14	19.43	14.51
S002	06-Apr-04	1	3.47	66.90	1-2	616	15.55	31.10	30.02	20.08
S003	08-Apr-04	2	15.04	77.28	3-2	131	13.30	26.60	22.60	17.46
S004	06-Apr-04	1	2.29	81.43	1-3	128	15.35	30.70	30.00	24.42
S005	08-Apr-04	2	36.09	67.78	3-3	74	10.73	21.46	13.71	9.30
S006	06-Apr-04	1	14.13	80.58	1-4	131	13.32	26.64	22.88	18.43
S007	06-Apr-04	1	4.38	70.53	1-5	74	13.11	26.22	25.07	17.68
S008	09-Apr-04	2	1.60	94.18	4-3	616	16.56	33.12	32.59	30.69
S009	09-Apr-04	2	3.30	78.79	4-2	128	10.32	20.64	19.96	15.72
S010	09-Apr-04	2	3.41	93.91	4-1	131	15.41	30.82	29.77	27.96
S011	07-Apr-04	1	2.83	92.80	2-2	128	12.10	24.20	23.52	21.82
S012	07-Apr-04	1	2.90	85.58	2-1	131	12.49	24.98	24.26	20.76
S013	07-Apr-04	1	2.68	79.97	2-3	74	11.89	23.78	23.14	18.51
S014	09-Apr-04	2	5.02	67.48	4-4	74	13.07	26.14	24.83	16.75
평균			7.19	79.42			13.09	26.18	24.41	19.58
SD			9.31	9.57			2.03	4.07	5.01	5.47
CV%			129.52	12.05			15.54	15.54	20.51	27.92
최소			1.60	66.90			10.07	20.14	13.71	9.30
최대			36.09	94.18			16.56	33.12	32.59	30.69

%ED - 방출량의 백분율(예-마우스피스)

1 후-투여 측정으로부터 결정된 바에 따른, 옵티냅 방출량으로부터 계산됨

2 대상에 대한 6 호흡량에 대해 수정된 계산된 3 호흡 ED

## 도면11

개별적인 트레프로스티널 약동학적 파라미터의 요약 (n=14)

투여	대상	C <sub>max</sub> (ng)	T <sub>max</sub> (시간)	AUC <sub>last</sub> (ng/ml·시간)	AUC <sub>INF_obs</sub> (ng/ml·시간)	Lambda_Z(시간)	T <sub>1/2</sub> (시간)	Vz_F_obs(ml)
AERx	1	0.299	0.500	0.375	0.407	0.532	1.304	73067.328
	2	1.035	0.117	0.635	0.650	0.712	0.974	57509.530
	3	0.754	0.117	0.661	0.674	1.362	0.509	27626.116
	4	0.312	0.117	0.399	0.410	0.955	0.726	32623.438
	5	0.511	0.500	1.038	1.059	0.875	0.792	29716.261
	6	0.805	0.500	0.906	0.921	1.471	0.471	21881.469
	7	0.721	0.250	0.936	0.854	0.953	0.727	36699.541
	8	0.481	0.333	0.707	0.758	0.254	2.732	133550.416
	9	1.347	0.117	1.196	1.205	1.177	0.589	21692.705
	10	0.784	0.250	0.743	0.763	1.189	0.583	33569.089
	11	0.438	0.500	0.755	0.784	0.883	0.785	39332.828
	12	0.451	0.500	0.793	0.808	0.662	0.804	40703.000
	13	0.440	0.500	0.580	0.603	1.217	0.570	35069.694
	14	0.584	0.500	0.760	0.771	1.140	0.608	33214.517
	평균	0.640	0.343	0.742	0.762	0.970	0.870	44018.281
옵티닙	SD	0.292	0.174	0.220	0.218	0.326	0.577	29122.975
	최소	0.299	0.117	0.375	0.407	0.254	0.471	21692.705
	중간	0.548	0.417	0.749	0.767	0.954	0.272	34319.392
	최대	1.347	0.500	1.196	1.205	1.471	2.732	133550.416
	GM	0.586	NP	0.709	0.731	0.899	0.771	38614.996
	1	0.543	0.167	0.407	0.415	1.282	0.541	27286.295
	2	1.169	0.083	0.413	0.426	1.626	0.426	28971.091
	3	0.791	0.117	0.350	0.366	1.556	0.445	30619.267
	4	0.673	0.167	0.559	0.573	0.902	0.768	47210.784
	5	0.639	0.167	0.568	0.582	0.948	0.732	16866.083
	6	1.016	0.117	0.615	0.650	1.393	0.497	20356.674
	7	0.649	0.083	0.503	0.519	0.794	0.873	42896.651
	8	0.719	0.117	0.635	0.656	1.169	0.593	40009.285
	9	0.880	0.167	0.746	0.757	0.944	0.734	22019.208
	10	1.559	0.167	0.816	0.852	1.479	0.469	22183.854
	11	0.731	0.117	0.689	0.705	0.724	0.957	42701.203
	12	0.439	0.167	0.315	0.360	0.626	1.107	92051.057
	13	0.312	0.333	0.426	0.441	1.219	0.569	34430.806
	14	0.549	0.117	0.390	0.435	1.063	0.652	36231.622
	평균	0.762	0.149	0.531	0.553	1.123	0.669	35988.134
	SD	0.319	0.062	0.155	0.154	0.317	0.205	18666.952
	최소	0.312	0.083	0.315	0.360	0.626	0.426	16866.083
	중간	0.696	0.142	0.531	0.546	1.116	0.622	32525.036
	최대	1.559	0.333	0.816	0.852	1.626	1.107	92051.057
	GM	0.707	NP	0.510	0.533	1.080	0.642	32721.114

GM - 기하 평균

NP - 나타나지 않음

## 도면12

개별적인 트레프로스티닐 양 조정된 약동학적 파라미터의 요약 (n=14)

투여	대상	투여량(ug)	Cmax_D (ng/mL/ug)	AUClast_D (시간.ng/mL/ug)	AUCINF_obs_D (시간.ng/mL/ug)
AERx	1	15.830	0.019	0.024	0.026
	2	26.614	0.039	0.024	0.024
	3	25.364	0.030	0.026	0.027
	4	12.770	0.024	0.031	0.032
	5	27.533	0.019	0.038	0.038
	6	29.630	0.027	0.031	0.031
	7	29.869	0.024	0.028	0.029
	8	25.686	0.019	0.028	0.030
	9	30.756	0.044	0.039	0.039
	10	30.450	0.026	0.024	0.025
	11	27.233	0.016	0.028	0.029
	12	28.368	0.016	0.028	0.028
	13	25.712	0.017	0.023	0.023
	14	29.198	0.020	0.026	0.026
	평균	26.072	0.024	0.028	0.029
	SD	5.332	0.008	0.005	0.005
	최소	12.770	0.016	0.023	0.023
	중간	27.383	0.022	0.028	0.029
	최대	30.756	0.044	0.039	0.039
	GM	NP	0.023	0.028	0.029
옵티캡	1	14.512	0.037	0.028	0.029
	2	20.082	0.058	0.021	0.021
	3	17.464	0.045	0.020	0.021
	4	24.424	0.028	0.023	0.023
	5	9.296	0.069	0.061	0.063
	6	18.433	0.055	0.033	0.035
	7	17.685	0.037	0.028	0.029
	8	30.691	0.023	0.021	0.021
	9	15.725	0.056	0.047	0.048
	10	27.957	0.056	0.029	0.030
	11	21.824	0.033	0.032	0.032
	12	20.757	0.021	0.015	0.017
	13	18.507	0.017	0.023	0.024
	14	16.754	0.033	0.023	0.026
	평균	19.579	0.041	0.029	0.030
	SD	5.467	0.016	0.012	0.012
	최소	9.296	0.017	0.015	0.017
	중간	18.470	0.037	0.026	0.027
	최대	30.691	0.069	0.061	0.063
	GM	NP	0.037	0.027	0.028

GM - 기하 평균

NP - 나타나지 않음

### 도면13

기관계에 의한 유해 사례 및 선호 용어의 요약 : 안전성/ITT 집단

		대상수 (% 팔호)	
		AERx 에센스	네부-테크 옵티俚
기관계	선호 용어		
일반적인 장애 및 투여 위치 조건	흉부 불편	2 (14.3)	2 (14.3)
신경계 장애	현기증	0	2 (14.3)
	두통	1 (7.1)	2 (14.3)
	혈관미주신경실신	1 (7.1)	0
호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침	6 (42.9)	6 (42.9)
	건조한 목	0	1 (7.1)
	호흡 곤란	1 (7.1)	0
	인후통	0	1 (7.1)
	흉막통	1 (7.1)	0
	습성 기침	0	1 (7.1)

NB: 각 대상은 기록된 에피소드의 수와 상관없이 각 투여 이내에서 각 유해 사례의 카운트 수를 단지 한번 말하였다.

### 도면14

관련성에 의한 유해 사례의 요약 : 안전성/ITT 집단

투여	기관계	선호 용어	대상수		
			개연성 있음	가능성 있음	상관 없음
AERx 에센스	일반적인 장애 및 투여 위치 조건	흉부 불편	1	1	0
	신경계 장애	두통	0	1	0
		혈관미주신경실신	0	1	0
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침	3	3	0
		호흡 곤란	1	0	0
		인후통	1	0	0
	네부-테크 옵티俚	흉막통	1	1	0
		현기증			
		두통	0	2	0
		기침	4	2	0
		건조한 목	0	1	0

NB: 카운트 수는 각 투여 내에서 관련성에 따른 유해 사례를 경험한 대상의 수를 나타낸다.

## 도면15

심각성에 의한 유해 사례의 요약 : 안전성/ITT 집단

투여	기관계	선호 용어	대상수	
			약함	중간
AERx 에센스	일반적인 장애 및 투여 위치 조건	흉부 불편	1	1
	신경계 장애	두통	1	0
		혈관미주신경실신	0	1
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침	5	1
		호흡 곤란	1	0
		인후통	0	1
네부-테크 음티냅	일반적인 장애 및 투여 위치 조건	흉막통	2	0
	신경계 장애	현기증	2	0
		두통	2	0
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침	5	0
		건조한 목	1	0
		흉막통	1	0
		습성 기침	1	0

NB: 카운트 수는 각 투여 내에서 심각성 이내의 유해 사례를 경험한 대상의 수를 나타낸다.

## 도면16

생화학적으로 범위 밖인 결과 (각 대상)을  
나열한 비정상 실험 값

대상	방문	파라미터	결과	낮은 범위	높은 범위	단위
1	예비 연구	칼슘	2.23	2.26	2.67	MMOL/L
1	후 연구	칼슘	2.21	2.26	2.67	MMOL/L
2	후 연구	크레아티닌	71.9	73.4	113.8	UMOL/L
3	예비 연구	콜레스테롤	6.14	0.00	5.20	MMOL/L
3	후 연구	콜레스테롤	5.52	0.00	5.20	MMOL/L
3	후 연구	요소	8.2	2.9	7.5	MMOL/L
4	예비 연구	콜레스테롤	6.12	0.00	5.20	MMOL/L
4	예비 연구	요산	0.52	0.23	0.45	MMOL/L
4	후 연구	요소	7.6	2.9	7.5	MMOL/L
5	예비 연구	콜레스테롤	6.52	0.00	5.20	MMOL/L
5	예비 연구	칼륨	5.32	3.91	5.21	MMOL/L
5	예비 연구	나트륨	144.4	136.0	144.9	MMOL/L
5	후 연구	콜레스테롤	5.21	0.00	5.20	MMOL/L
6	예비 연구	크레아티닌	72.9	73.4	113.8	UMOL/L
6	예비 연구	단백질 전체	82.6	66.7	80.8	G/L
6	후 연구	크레아티닌	68.5	73.4	113.8	UMOL/L
6	후 연구	포도당	7.2	3.6	5.7	MMOL/L
6	후 연구	단백질 전체	82.5	65.7	80.8	G/L
6	후 연구 Rpt	콜레스테롤	5.27	0.00	5.20	MMOL/L
6	후 연구 Rpt	크레아티닌	58.5	73.4	113.8	UMOL/L
6	후 연구 Rpt	단백질 전체	83.9	66.7	80.8	G/L
8	예비 연구	콜레스테롤	5.29	0.00	5.20	MMOL/L
8	후 연구	AST	15.2	16.0	44.9	IU/L
8	후 연구	칼슘	2.14	2.25	2.57	MMOL/L
8	후 연구	콜레스테롤	5.62	0.00	5.20	MMOL/L
8	예비 연구	알부민	51.1	42.0	50.5	G/L
9	예비 연구	단백질 전체	82.8	66.7	80.8	G/L
9	예비 연구	요산	0.22	0.23	0.45	MMOL/L
9	후 연구	알부민	50.8	42.0	50.5	G/L
9	후 연구	나트륨	144.6	136.0	144.3	MMOL/L
9	후 연구	요산	0.22	0.23	0.46	MMOL/L
11	예비 연구	콜레스테롤	5.70	0.00	5.20	MMOL/L
11	후 연구	AST	15.8	16.0	44.9	IU/L
12	예비 연구	콜레스테롤	5.12	0.00	5.20	MMOL/L
12	후 연구	콜레스테롤	5.96	0.00	5.20	MMOL/L
13	예비 연구	알부민	51.7	42.0	50.5	G/L
13	예비 연구	나트륨	145.1	138.0	144.3	MMOL/L
13	예비 연구	단백질 전체	83.9	66.7	80.8	G/L
13	후 연구	알부민	51.9	42.0	50.5	G/L
13	후 연구	나트륨	145.4	136.0	144.3	MMOL/L
13	후 연구	단백질 전체	82.0	66.7	80.8	G/L
14	예비 연구	콜레스테롤	6.50	0.00	5.20	MMOL/L
14	예비 연구	단백질 전체	80.9	66.7	80.8	G/L
14	후 연구	알칼리성 인산분해효소	120.6	124.9	294.3	IU/L
14	후 연구	칼슘	2.25	2.26	2.67	MMOL/L
14	후 연구	콜레스테롤	5.27	0.00	5.20	MMOL/L
14	후 연구	요산	0.47	0.23	0.45	MMOL/L

## 도면17

혈액 학적으로 범위 밖인 결과

대상	방문	파라미터	결과	낮은 범위	높은 범위	단위
1	후 연구	증성구	1.5	2.0	7.4	10**9/L
1	후 연구	백혈구	3.8	4.0	10.6	10**9/L
2	예비 연구	증성구	7.8	2.0	7.4	10**9/L
3	예비 연구	평균 셀 부피	79.5	80.6	96.4	FL
3	후 연구	평균 셀 부피	79.9	80.6	96.4	FL
5	후 연구	적혈구 용적률	0.365	0.396	0.493	L/L
5	후 연구	헤모글로빈	123	136	171	G/L
5	후 연구	적혈구	4.26	4.45	5.67	10**12/L
6	후 연구	혈소판	384	152	351	10**9/L
7	예비 연구	평균 셀 부피	80.1	80.6	96.4	FL
7	후 연구	평균 셀 부피	79.9	80.6	96.4	FL
8	후 연구	헤모글로빈	133	135	171	G/L
8	예비 연구	혈소판	366	152	351	10**9/L
11	후 연구	적혈구 용적률	0.387	0.396	0.493	L/L
11	후 연구	헤모글로빈	131	136	171	G/L
11	후 연구	적혈구	4.41	4.45	5.67	10**12/L
13	예비 연구	증성구	11.3	2.0	7.4	10**9/L
13	예비 연구	백혈구	13.6	4.0	10.6	10**9/L
13	예비 연구 Rpt	증성구	9.3	2.0	7.4	10**9/L
13	예비 연구 Rpt	백혈구	12.0	4.0	10.6	10**9/L

## 도면18

노 검사 범위 밖의 결과

대상	방문	파라미터	결과	정상 범위
1	예비 연구	단백질	미량	음성
1	예비 연구	백혈구	미량	음성
1	후 연구	단백질	미량	음성
1	후 연구	백혈구	미량	음성
1	후 연구 Rpt	단백질	미량	음성
1	후 연구 Rpt	우로빌리노젠	55.0	3.0 > 15.0 umol/L
3	예비 연구	단백질	미량	음성
3	후 연구	단백질	미량	음성
4	예비 연구	SG	>=1.030	1.005 > 1.030
7	예비 연구	포도당	미량	음성
7	후 연구	포도당	미량	음성
9	예비 연구	혈액	미량	음성
10	예비 연구	단백질	미량	음성
10	예비 연구	케톤	미량	음성
10	후 연구	SG	>=1.030	1.005 > 1.030
10	후 연구	단백질	++	음성
11	후 연구	SG	>=1.030	1.005 > 1.030
11	후 연구	혈액	미량	음성
11	예비 연구	SG	>=1.030	1.005 > 1.030
13	예비 연구	단백질	미량	음성
14	예비 연구	SG	>=1.030	1.005 > 1.030

## 도면19

도 19A

폐기능 시험 결과의 요약 : 안전성/ITC 첨단

		N	평균	표준편차	최소	중간값	최대
부여	시점						
AERx 애센스	평균	14	4.280	0.918	2.75	4.08	6.35
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	13	2.958	0.523	2.52	2.95	3.22
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	4.104	0.956	2.79	3.72	5.11
내부-내조	평균	14	4.303	0.981	2.73	4.11	6.34
슈터캡	평균	14	3.846	0.643	2.45	3.82	5.74
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	14	4.105	0.915	2.55	3.88	6.60
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	4.105	0.915	2.55	3.88	6.60

도 19B

		N	평균	표준편차	최소	중간값	최대
부여	시점						
AERx 애센스	평균	14	105.7	13.3	80	108	128
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	13	87.2	11.8	61	87	103
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	102.2	15.2	77	99	123
내부-내조	평균	14	106.3	15.3	80	104	132
슈터캡	평균	14	95.1	11.7	72	98	116
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	14	101.2	12.9	77	102	133
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	101.2	12.9	77	102	133

도 19C

		N	평균	표준편차	최소	중간값	최대
부여	시점						
AERx 애센스	평균	14	5.568	1.078	3.67	5.59	7.78
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	13	4.695	0.920	3.30	4.55	6.56
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	5.411	1.168	3.72	5.23	7.64
내부-내조	평균	14	5.563	1.173	3.46	6.35	7.97
슈터캡	평균	14	5.054	1.081	3.18	4.98	7.34
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	14	5.372	1.130	3.28	5.24	8.17
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	5.372	1.130	3.28	5.24	8.17

도 19D

		N	평균	표준편차	최소	중간값	최대
부여	시점						
AERx 애센스	평균	14	113.4	13.6	89	112	135
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	13	98.1	13.9	85	98	115
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	114.1	14.8	98	109	141
내부-내조	평균	14	119.3	14.1	84	113	135
슈터캡	평균	14	102.7	12.4	77	104	124
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	14	109.1	12.6	80	109	137
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	109.1	12.6	80	109	137

도 19E

		N	평균	표준편차	최소	중간값	최대
부여	시점						
AERx 애센스	평균	14	77.736	4.254	71.48	78.99	84.24
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	13	76.355	4.254	70.50	78.47	83.05
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	76.355	5.105	55.73	76.47	83.12
내부-내조	평균	14	77.839	4.650	70.60	78.69	83.47
슈터캡	평균	14	77.039	3.703	70.59	77.28	82.19
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	14	77.369	5.272	68.06	78.57	84.55
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	77.369	5.272	68.06	78.57	84.55

도 19F

		N	평균	표준편차	최소	중간값	최대
부여	시점						
AERx 애센스	평균	14	84.5	3.8	88	85	101
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	13	83.9	10.7	76	83	120
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	92.9	5.0	86	93	101
내부-내조	평균	14	94.5	4.5	89	95	100
슈터캡	평균	14	93.5	3.7	89	95	101
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	14	93.9	5.0	89	95	100
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	93.9	5.0	89	95	100

도 19G

		N	평균	표준편차	최소	중간값	최대
부여	시점						
AERx 애센스	평균	14	598.895	94.457	436.22	592.90	756.50
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	13	472.792	55.194	348.60	459.70	558.70
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	559.200	89.928	441.80	547.05	731.30
내부-내조	평균	14	608.514	92.981	506.60	578.30	821.30
슈터캡	평균	14	516.785	82.580	403.00	503.70	767.80
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	14	549.043	101.516	426.40	528.90	781.00
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	572.92	14.1	76	96	121

도 19H

		N	평균	표준편차	최소	중간값	최대
부여	시점						
AERx 애센스	평균	14	105.9	13.4	82	104	130
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	13	83.9	9.3	69	84	100
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	99.1	12.6	81	102	125
내부-내조	평균	14	107.6	12.1	94	104	127
슈터캡	평균	14	91.9	11.3	76	90	114
첫제날(부여 후 대략 65분)	평균	14	97.2	14.1	76	96	121
첫제날(부여 후 대략 4시간)	평균	14	97.2	14.1	76	96	121