(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0110801
(43) 공개일자 2024년07월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/22 (2015.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
C12N 5/071 (2010.01)
(52) CPC특허분류
A61K 35/22 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7015819
(22) 출원일자(국제) 2022년10월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/078153
(87) 국제공개번호 WO 2023/064925
국제공개일자 2023년04월20일
(30) 우선권주장
63/255,885 2021년10월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
버트람, 티모시 에이.
케이만군도 케이와이1-9006 그랜드 케이만 카마나 베이 #251 마켓 스트리트 10
자인, 디팍
미국 27104 노스캐롤라이나주 윈스턴-세일럼 선 크릭 드라이브 559
(72) 발명자
버트람, 티모시 에이.
케이만군도 케이와이1-9006 그랜드 케이만 카마나 베이 #251 마켓 스트리트 10
자인, 디팍
미국 27104 노스캐롤라이나주 윈스턴-세일럼 선 크릭 드라이브 559
(74) 대리인
양영준, 이상남

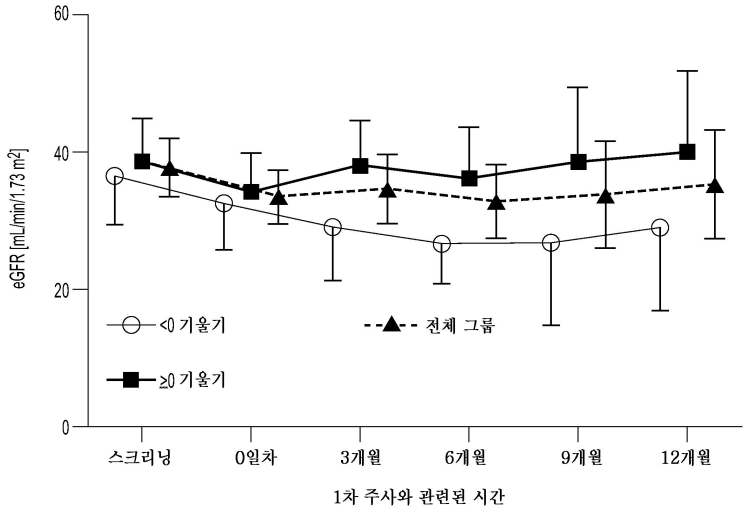
전체 청구항 수 : 총 84 항

(54) 발명의 명칭 **신장 질환의 치료**

(57) 요 약

당뇨병성 만성 신장 질환을 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키기 위한 자가, 예를 들어, 선택된 신세포 치료제의 사용이 본원에 제공된다. 1차 및 2차 주사로 투여되는 치료제의 사용은 적어도 1년에 걸쳐 환자 신장 기능, 예를 들어, 추정 사구체 여과율을 증가시키고, 신장 질환 동안 하락하는 다른 임상 파라미터를 안정화시킨다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 9/06 (2013.01)
A61P 13/12 (2018.01)
C12N 5/0686 (2013.01)

(30) 우선권주장
63/307,801 2022년02월08일 미국(US)
63/321,204 2022년03월18일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

당뇨병성 만성 신장 질환 (D-CKD)을 가진 인간 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 방법으로서,

인간 환자의 적어도 하나의 신장의 신피질에 선택된 신세포 (SRC) 집단을 포함하는 치료 조성물의 1차 및 2차 주사를 투여하며,

여기서 1차 및 2차 주사는 대략 3 내지 12개월 간격으로 투여되고,

여기서 치료 조성물은 추정 신장 중량 그램당 SRC 집단의 약 1.0 - 9.0 x 10^6개 세포를 포함하고,

여기서 SRC 집단은 환자의 신장 생검의 배양된 신세포로부터 제조된 생물활성 신세포를 포함하고;

이로써 인간 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 것

을 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 신장 기능을 개선시키는 것이 하기를 포함하는 것인 방법:

환자의 추정 사구체 여과율 (eGFR)을 증가시키는 것, 및/또는

환자의 소변 알부민-크레아티닌 비 (uACR)를 안정화시키거나 또는 감소시키는 것.

청구항 3

제1항에 있어서, 신장 기능을 개선시키는 것이 하기 중 하나 이상의 조절을 회복시키는 것을 포함하는 것인 방법:

신장에 의한 적혈구생성,

신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨 수준,

신장에 의한 혈액 또는 혈청 인 수준, 또는

신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘 수준.

청구항 4

제2항에 있어서, 신장 기능을 개선시키는 것이 환자의 eGFR을 증가시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 인간 환자의 eGFR을 증가시키는 것이 환자 eGFR을 제1 시점부터 제2 시점까지 약 1-10 ml/min/1.73m^2 증가시키는 것을 포함하며,

여기서 제1 시점은 1차 주사를 투여한지 대략 1개월 이내이고;

여기서 제2 시점은 1차 주사를 투여한지 대략 1년 후인

방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 인간 환자의 eGFR을 증가시키는 것이 환자 eGFR을 제1 시점부터 제2 시점까지 약 1-10 ml/min/1.73m^2 증가시키는 것을 포함하며,

여기서 제1 시점은 2차 주사를 투여한지 대략 1개월 이내이고;

여기서 제2 시점은 2차 주사를 투여한지 대략 1년 후인

방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 환자 eGFR의 증가가 약 1-5 ml/min/1.73m^{2}인 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 환자 eGFR의 증가가 약 1-5 ml/min/1.73m^{2}인 방법.

청구항 9

제5항에 있어서, 환자 eGFR의 증가가 약 1-3 ml/min/1.73m^{2}인 방법.

청구항 10

제6항에 있어서, 환자 eGFR의 증가가 약 1-3 ml/min/1.73m^{2}인 방법.

청구항 11

제5항에 있어서, 환자 eGFR의 증가가 약 3-5 ml/min/1.73m^{2}인 방법.

청구항 12

제6항에 있어서, 환자 eGFR의 증가가 약 3-5 ml/min/1.73m^{2}인 방법.

청구항 13

제4항에 있어서, 인간 환자의 eGFR을 증가시키는 것이 환자 eGFR을 제1 시점부터 제2 시점까지 적어도 약 2 ml/min/1.73m^2, 또는 적어도 약 3 ml/min/1.73m^2, 또는 적어도 약 4 ml/min/1.73m^2, 또는 적어도 약 5 ml/min/1.73m^2 증가시키는 것을 포함하며,

여기서 제1 시점은 1차 또는 2차 주사를 투여한지 대략 1개월 이내이고;

여기서 제2 시점은 각각 1차 또는 2차 주사를 투여한지 대략 1년 후인

방법.

청구항 14

제2항에 있어서, 신장 기능을 개선시키는 것이 환자의 uACR을 안정화시키거나 또는 감소시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 신장 기능을 개선시키는 것이 환자의 uACR을 안정화시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, uACR을 안정화시키는 것이 환자의 uACR을 제1 시점부터 제2 시점까지 약 20% 이내로 유지시키는 것을 포함하며,

여기서 제1 시점은 1차 또는 2차 주사를 투여한지 대략 1개월 이내이고,

여기서 제2 시점은 각각 1차 또는 2차 주사를 투여한지 대략 1년 후인

방법.

청구항 17

제3항에 있어서, 신장 기능을 개선시키는 것이 신장에 의한 적혈구생성의 조절을 회복시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 신장에 의한 적혈구생성의 조절을 회복시키는 것이 하기를 포함하는 것인 방법:

환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 정상 범위 내로 안정화시키거나 또는 복귀시키는 것.

청구항 19

제3항에 있어서, 신장 기능을 개선시키는 것이 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 조절을 회복시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제3항에 있어서, 신장 기능을 개선시키는 것이 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인산염 수준의 조절을 회복시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제3항에 있어서, 신장 기능을 개선시키는 것이 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘 수준의 조절을 회복시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제1항에 있어서, 신장 기능을 개선시키는 것이 신장에 의한 혈액 여과를 증가시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 23

제17항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 신장 기능이 제1 시점부터 제2 시점까지 개선되며,

여기서 제1 시점은 1차 또는 2차 주사를 투여한지 대략 1개월 이내이고;

여기서 제2 시점은 각각 1차 또는 2차 주사를 투여한지 대략 1년 후인

방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 것이 환자의 신대체 요법을 예방하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 신대체 요법이 하기를 포함하는 것인 방법:

투석, 또는

신장 이식.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자가 대략 20 ml/min/1.73m^2 초과의 eGFR을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 인간 환자가 대략 20 ml/min/1.73m^2 미만의 eGFR을 포함하는 것인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 신장 기능을 개선시키는 것이 eGFR의 하락률을 감소시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, eGFR의 하락률의 감소가 적어도 약 25%인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, eGFR의 하락률의 감소가 적어도 약 35%인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, eGFR의 하락률의 감소가 적어도 약 45%인 방법.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 신장 기능을 개선시키는 것이 환자의 신대체 요법을 예방하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 신대체 요법이 투석 또는 신장 이식을 포함하는 것인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 신대체 요법을 예방하는 것이 투석을 지연시키는 것을 포함하고, 투석의 지연이 적어도 약 4개월인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 투석의 지연이 적어도 약 6개월인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 투석의 지연이 적어도 약 1년인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 투석의 지연이 적어도 약 2년인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 1차 및 2차 주사가 대략 3개월 간격, 또는 대략 6개월 간격, 또는 대략 9개월 간격, 또는 대략 12개월 간격으로 투여되는 것인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 1차 및 2차 주사가 대략 3-9개월 간격으로 투여되는 것인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 1차 및 2차 주사가 대략 6-12개월 간격으로 투여되는 것인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 1차 및 2차 주사가 대략 6-9개월 간격으로 투여되는 것인 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 1차 및 2차 주사가 경피 주사인 방법.

청구항 43

당뇨병성 만성 신장 질환 (D-CKD)을 가진 인간 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 방법으로서,

인간 환자의 적어도 하나의 신장의 신피질에 선택된 신세포 (SRC) 집단을 포함하는 치료 조성물의 1차 주사를

투여하고,

1차 주사 후 대략 3 내지 18개월차에 촉발 사건이 검출되는 경우, 인간 환자의 적어도 하나의 신장의 신피질에 치료 조성물의 2차 주사를 투여하며,

여기서 촉발 사건은 하기를 포함하고:

(a) 환자 기준선 eGFR에 비해 환자 eGFR의 감소 또는 무의미한 변화; 또는

(b) 환자 기준선 uACR에 비해 환자 uACR의 증가 또는 무의미한 변화;

여기서 2차 주사는 촉발 사건이 검출된 후 대략 30일 내에 투여되고,

여기서 치료 조성물은 추정 신장 중량 그램당 SRC 집단의 약 1.0 - 9.0 x 10^6개 세포를 포함하고,

여기서 SRC 집단은 환자의 신장 생검의 배양된 신세포로부터 제조된 생물활성 신세포를 포함하고;

이로써 인간 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 것

을 포함하는 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 환자 기준선 eGFR 또는 uACR이 각각 1차 주사 전 대략 60일과 1차 주사 사이 내의 시점에서의 환자 eGFR 또는 uACR인 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 환자 기준선 eGFR 또는 uACR이 각각 1차 주사 전 대략 60일의 시점에서의 환자 eGFR 또는 uACR인 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 환자 기준선 eGFR 또는 uACR이 각각 대략 1차 주사의 시점에서의 환자 eGFR 또는 uACR인 방법.

청구항 47

제43항에 있어서, 환자 기준선 eGFR 또는 uACR이 평균 기준선 환자 eGFR 또는 uACR이며,

여기서 평균 기준선 환자 eGFR 또는 uACR은 2개의 시점에서의 2개의 환자 eGFR 또는 uACR 결정값의 평균이고,

여기서 2개의 시점은 1차 주사 전 대략 60일과 1차 주사 사이인

방법.

청구항 48

제43항에 있어서, 환자 기준선 eGFR 또는 uACR이 평균 기준선 환자 eGFR 또는 uACR이며,

여기서 평균 기준선 환자 eGFR 또는 uACR은 3개의 시점에서의 3개의 환자 eGFR 또는 uACR 결정값의 평균이고,

여기서 3개의 시점은 1차 주사 전 대략 60일과 1차 주사 사이인

방법.

청구항 49

제43항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 기준선 eGFR에 비해 환자 eGFR의 감소 또는 무의미한 변화가 지속되는 것으로 결정되는 경우, 촉발 사건이 검출되는 것인 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 환자 기준선 eGFR에 비해 환자 eGFR의 감소 또는 무의미한 변화가 적어도 약 30일 동안 유지되는 경우, 감소 또는 무의미한 변화가 지속되는 것으로 결정되는 것인 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 환자 기준선 eGFR에 비해 환자 eGFR의 감소 또는 무의미한 변화가 적어도 약 60일 동안 유지되는 경우, 감소 또는 무의미한 변화가 지속되는 것으로 결정되는 것인 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 환자 기준선 eGFR에 비해 환자 eGFR의 감소 또는 무의미한 변화가 적어도 약 90일 동안 유지되는 경우, 감소 또는 무의미한 변화가 지속되는 것으로 결정되는 것인 방법.

청구항 53

제43항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 기준선 eGFR에 비해 환자 eGFR의 감소 또는 무의미한 변화가 적어도 약 5%인 방법.

청구항 54

제43항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 기준선 uACR에 비해 환자 uACR의 증가 또는 무의미한 변화가 지속되는 것으로 결정되는 경우, 촉발 사건이 검출되는 것인 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 환자 기준선 uACR에 비해 증가 또는 무의미한 변화가 적어도 7일 동안 유지되는 경우, 환자 uACR의 증가 또는 무의미한 변화가 지속되는 것으로 결정되는 것인 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 환자 기준선 uACR에 비해 증가 또는 무의미한 변화가 적어도 30일 동안 유지되는 경우, 환자 uACR의 증가 또는 무의미한 변화가 지속되는 것으로 결정되는 것인 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 환자 기준선 uACR에 비해 증가 또는 무의미한 변화가 적어도 60일 동안 유지되는 경우, 환자 uACR의 증가 또는 무의미한 변화가 지속되는 것으로 결정되는 것인 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 환자 기준선 uACR에 비해 증가 또는 무의미한 변화가 적어도 90일 동안 유지되는 경우, 환자 uACR의 증가 또는 무의미한 변화가 지속되는 것으로 결정되는 것인 방법.

청구항 59

제43항 내지 제48항 및 제54항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 uACR의 증가 또는 무의미한 변화가 환자 기준선 uACR에 비해 적어도 약 20% 및 적어도 약 30 mg/g의 증가인 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 증가 또는 무의미한 변화가 적어도 약 30% 및 적어도 약 30 mg/g인 방법.

청구항 61

제43항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 기준선 eGFR이 약 25 ml/min/1.73m^2 미만이고, 촉발 사건이 환자 기준선 eGFR에 비해 환자 eGFR에서 약 5%의 감소를 포함하는 것인 방법.

청구항 62

제43항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 기준선 eGFR이 약 25 내지 35 ml/min/1.73m^2이고, 촉발 사건이 환자 기준선 eGFR에 비해 환자 eGFR에서 약 10%의 감소를 포함하는 것인 방법.

청구항 63

제43항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 기준선 eGFR이 약 35 내지 45 ml/min/1.73m^{2}이고, 촉발 사건이 환자 기준선 eGFR에 비해 환자 eGFR에서 약 20%의 감소를 포함하는 것인 방법.

청구항 64

제43항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 기준선 eGFR이 적어도 약 45 ml/min/1.73m^{2}이고, 촉발 사건이 환자 기준선 eGFR에 비해 환자 eGFR에서 약 25%의 감소를 포함하는 것인 방법.

청구항 65

제43항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 촉발 사건이 환자 eGFR의 감소를 포함하고, 감소가 환자 기준선 eGFR에 비해 약 25%인 방법.

청구항 66

제43항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 1차 주사 및 2차 주사가 환자의 상이한 신장의 신피질로 투여되는 것인 방법.

청구항 67

제43항 내지 제53항 및 제61항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 촉발 사건을 검출하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 촉발 사건을 검출하는 것은 1차 주사 후 환자 eGFR을 적어도 1회 결정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 환자 eGFR을 1차 주사 후 적어도 2회 결정하는 것인 방법.

청구항 69

제43항 내지 제48항 및 제54항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 촉발 사건을 검출하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 촉발 사건을 검출하는 것은 1차 주사 후 환자 uACR을 적어도 1회 결정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 환자 uACR을 1차 주사 후 적어도 2회 결정하는 것인 방법.

청구항 71

제43항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 신장 기능을 개선시키는 것이 하기를 포함하는 것인 방법:

환자의 추정 사구체 여과율 (eGFR)을 안정화시키거나 또는 증가시키는 것, 및/또는

환자의 소변 알부민-크레아티닌 비 (uACR)를 안정화시키거나 또는 증가시키는 것.

청구항 72

제43항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 신장 기능을 개선시키는 것이 하기 중 하나 이상의 조절을 회복시키는 것을 포함하는 것인 방법:

신장에 의한 적혈구생성,

신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨 수준,

신장에 의한 혈액 또는 혈청 인 수준, 또는

신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘 수준.

청구항 73

제43항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 것이 환자의 신대체 요법을

예방하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 신대체 요법이 하기를 포함하는 것인 방법:

투석, 또는

신장 이식.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, SRC 집단이 저산소 조건에 노출되었던 배양된 신세포로부터 제조되는 것인 방법.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, SRC 집단의 세포가 대략 1.04 g/mL 초과의 부력 밀도를 나타내는 것인 방법.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, SRC 집단이 (i) 감마-글루타밀 트랜스펩티다제 (GGT)-1을 발현하는 세포; (ii) 시토케라틴 18 (CK18)을 발현하는 세포, (iii) 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)를 분비하는 세포; 및 (iv) 신장 손상 분자-1 (KIM-1)을 분비하는 세포를 포함하며:

여기서 SRC 집단의 세포 중 적어도 약 4.5%가 GGT-1을 발현하고; SRC 집단의 세포 중 적어도 약 80%가 CK18을 발현하는 것인

방법.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, SRC 집단이 적어도 하나의 신원성 마커를 발현하는 세포를 포함하며,

여기서 신원성 마커는 SIX 호메오박스 2 (SIX2), 오드-스킵드-관련 1 (OSR1), LIM 호메오박스 1 (LHX1), 형질 감염 동안 재배열 (RET) 또는 섬유모세포 성장 인자 8 (FGF8) 중 하나 이상을 포함하는 것인

방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 적어도 하나의 신원성 마커가 LHX1을 포함하며,

여기서 집단의 세포 중 적어도 약 15%가 LHX1을 발현하는 것인

방법.

청구항 80

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, SRC 집단이 (i) LHX1을 발현하는 세포; (ii) 네프린을 발현하는 세포; 및 (iii) 포도신을 발현하는 세포를 포함하며,

여기서 SRC 집단의 세포 중 적어도 약 70%가 네프린을 발현하고, SRC 집단의 세포 중 적어도 약 80%가 포도신을 발현하고, SRC 집단의 세포 중 적어도 약 15%가 LHX1을 발현하는 것인

방법.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, SRC 집단이 신세뇨관 세포를 포함하며,

여기서 신세뇨관 세포의 백분율이 배양된 신세포에 비해 SRC 집단에서 더 높은 것인

방법.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, SRC 집단이 사구체 세포를 포함하며,

여기서 사구체 세포의 백분율이 배양된 신세포에 비해 SRC 집단에서 더 높은 것인

방법.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, SRC 집단이 세뇨관주위 간질 세포를 포함하며,

여기서 세뇨관주위 간질 세포의 백분율이 배양된 신세포에 비해 SRC 집단에서 더 높은 것인

방법.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 추정 신장 중량 그램당 SRC 집단의 대략 3.0×10^6 개 세포를 포함하는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 10월 14일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 63/255,885, 2022년 2월 8일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 63/307,801, 및 2022년 3월 18일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 63/321,204를 우선권으로 주장하며, 이들 3개 출원은 "신장 질환의 치료"를 발명의 명칭으로 하고, 그들의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 만성 신장 질환 (CKD)은 치료적 개입이 없으면 악화되는 진행성 신병증을 특징으로 하며; 궁극적으로 환자는 말기 신장 질환 (ESRD)에 이를 수 있다. CKD는 종종 고혈압 및 신혈관 질환을 비롯한 기저 동반이환 및/또는 위험 인자 때문에 불리한 결과를 동반한다 (Khan et al., 2002; Stenvinkel P. Chronic kidney disease - a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease J Intern med. 2010; 268:456-67). 심각한 동반이환으로 인해, CKD를 가진 환자는 생존하여 말기 신장 질환 (ESRD)으로 진행되는 것에 비해 조기 사망할 가능성이 5-11배 더 높다 (Collins et al., 2003; Smith et al., 2004).

[0004] 당뇨병성 신병증에서, 사구체 절단 및 진행성 세뇨관 섬유증에 의한 네프론 손실의 병리형태학적 순서는 널리 기재되어 있다 (Lowen J, Grone EF, Gross-Weissmann ML, *et al.* Pathomorphological sequence of nephron loss in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021; **321:** F600-F616). CKD의 다른 원인과 마찬가지로, 네프론 손실이 시작되면, 사구체가 회복될 수 없다. CKD에 대한 대부분의 케어 표준 치료는 신장의 생화학적 경로를 표적화하여 단일 또는 관련 동반이환에 영향을 미치는 소분자이지만, 새로운 네프론이 생성될 수 없기 때문에 기저 사구체 및 세뇨관 간질 기능장애는 그대로 유지된다. 궁극적으로, ESRD로 진행되는 환자에서는, 생존을 위해 신대체 요법 (투석 또는 이식)이 필요하다.

[0005] 이환된 신장의 기능을 개선시키는 CKD 치료 옵션에 대한 건강 관리가 필요하다. 이환된 신장의 기능을 개선시키면 신장의 주요 기능인 혈액 여과가 개선될 수 있을 뿐만 아니라, 신대체 요법에 대한 필요성을 지연시키거나 또는 예방할 수 있고/거나 CKD와 연관된 동반이환을 완화시킬 수 있다. 신장 자가 세포 요법 (REACT)은 인간 CKD 환자의 신피질로 주사하기 위한 자가 신세포, 예를 들어, 선택된 신세포 (SRC) 집단을 포함하는 치료 조성물이다. 이제, CKD 환자에게 REACT의 2회 주사를 투여하면, 예를 들어, 적어도 부분적으로 시간에 걸쳐, 예컨대 적어도 1년에 걸쳐 그들의 추정 사구체 여과율 (eGFR)을 지속적으로 증가시킴으로써 CKD 환자 신장 기능이 개선된다는 것이 입증되었다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 당뇨병성 만성 신장 질환 (D-CKD)을 가진 인간 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 방법을 기재한다. 상기 방법에서, 선택된 신세포 (SRC) 집단을 포함하는 치료 조성물의 1차 및 2차 주사를 인간 환자의 적어도 하나의 신장의 신피질에 투여한다. 치료 조성물의 1차 및 2차 주사는 대략 3 내지 12개월 간격으로 투여된다. 치료 조성물은 추정 신장 중량 그램당 SRC 집단의 약 1.0 - 9.0 x 10^6개 세포를 포함한다. SRC 집단은 환자의 신장 생검의 배양된 신세포로부터 제조된 생물활성 신세포를 포함한다. 이로써 1차 및 2차 주사의 투여는 인간 환자의 신장 기능을 개선시킨다.

[0007] 본 개시내용은 또한 D-CKD를 가진 인간 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 또 다른 방법을 기재한다. 상기 방법에서, SRC 집단을 포함하는 치료 조성물의 1차 주사를 인간 환자의 적어도 하나의 신장의 신피질에 투여한다. 1차 주사 후 대략 3 내지 18개월차에 촉발 사건이 검출되는 경우, 치료 조성물의 2차 주사를 인간 환자의 적어도 하나의 신장의 신피질에 투여한다. 촉발 사건은 환자 기준선 eGFR에 비해 환자 eGFR의 감소 또는 무의미한 변화일 수 있거나, 또는 환자 기준선 uACR에 비해 환자 uACR의 증가 또는 무의미한 변화일 수 있다. 2차 주사는 촉발 사건이 검출된 후 대략 30일 내에 투여된다. 치료 조성물은 추정 신장 중량 그램당 SRC 집단의 약 1.0 - 9.0 x 10^6개 세포를 포함한다. SRC 집단은 환자의 신장 생검의 배양된 신세포로부터 제조된 생물활성 신세포를 포함한다. 이로써 1차 및 2차 주사의 투여는 인간 환자의 신장 기능을 개선시킨다.

도면의 간단한 설명

[0008] 도 1: REACT, 예를 들어, SRC-함유 주사를 2회 제공받은 진행된 제2형 D-CKD 환자에서 eGFR의 변화를 제시하는 데이터를 제공한다. eGFR의 변화는 환자 그룹 전체에 대해 및 치료에 대해 낮은 반응자로 분류된 환자 및 중간/높은 반응자로 분류된 환자에 대해 별도로 제시된다 (p=0.768, ANOVA).

도 2A-B: REACT, 예를 들어, SRC-함유 주사를 2회 제공받은 D-CKD 환자에서 SRC 주사에 대한 eGFR의 반응을 제시한다 (도 2A에서 eGFR은 sCr만을 사용하는 2009 CKD-EPI를 기반으로 하고; 도 2B에서 eGFR은 크레아티닌 및 시스타틴 C를 사용하는 2012 CKD-EPI를 기반으로 함). 0일차는 1차 주사 날짜를 나타낸다.

도 3A-C: 케어 표준 (SOC)과 대비하여 REACT, 예를 들어, SRC-함유 주사로 2회 치료한 D-CKD 환자에서 주요 임상 신장 기능 마커인 추정 사구체 여과 (eGFR; REACT-치료 환자의 경우 상부 실선 및 파선 및 SOC-치료 환자의 경우 하부 실선 및 파선; 도 3A 및 3C) 및 알부민뇨 (소변 알부민-대-크레아티닌 비 (UACR); 도 3B)의 중간 분석 결과를 제공한다.

도 4: SOC로 치료한 D-CKD 환자와 대비하여 REACT, 예를 들어, SRC-함유 주사를 2회 제공받은 D-CKD 환자에서 eGFR의 변화를 비교하는 데이터를 제공한다. 상부 실선 및 파선, REACT-치료 환자; 하부 실선 및 파선, SOC-치료 환자. P-값은 양측 웰치(welch) 2 샘플 T 테스트를 이용하여 계산되었다.

도 5A-F: FACS로 평가되고 REACT, 예를 들어, SRC-함유 주사를 2회 제공받은 환자의 D-CKD 하위 세트에서 소변 알부민/크레아티닌 (UAUC; 도 5A), 혜모글로빈 (도 5B), 혈청 인산염 (도 5C), 혈청 칼륨 (도 5D), 혈압 (도 5E) 및 온전한 부갑상선 호르몬 (iPTH; 도 5F)의 안정화를 나타내는 데이터를 제공한다. 환자 그룹 전체에 대해 및 낮은 반응자로 분류된 환자 및 중간/높은 반응자로 분류된 환자에 대해 별도로 나타낸 안정화 반응.

도 6A-C: SOC와 대비하여 REACT, 예를 들어, SRC-함유 주사로 2회 치료한 D-CKD 환자에서 혜모글로빈 (도 6A), 혈청 칼슘 (도 6B) 및 혈청 인 (도 6C)의 중간 분석 결과를 제공한다. 밝은 색 막대, REACT-치료. 어두운 색 막대, SOC-치료.

도 7: REACT, 예를 들어, SRC-함유 주사를 2회 제공받은 후기 병기 IV D-CKD에서 eGFR 반응을 제시한다 (CKD-EPI 크레아티닌 2009 방정식). 선형 혼합 효과 모델: 코호트 (점선) 및 개별 환자 기울기 (실선)를 사용하여 주사 전과 후의 eGFR. 기울기 감속은 1차 주사 시에 발생한다 (시간 = 0). 기울기는 주사 전 -6.5 mL/min/1.73m^2/년에서 주사 후 -3.9 ml mL/min/1.73m^2로 감속, 예를 들어, 개선된다.

도 8: 후기 병기 IV D-CKD 환자에 대해, 1차 주사 시점으로부터 외삽된 주사 전 eGFR 기울기 (-6.5 ml/min/1.73m^2), 및 10 mL/min/1.73m^2의 eGFR에서 투석 개시를 가정하여 개입없이 투석까지의 추정 시간 (대략 10.1개월)을 제시하는 그래프를 제공하며; 1차 SRC-함유 주사 후 계산된 eGFR 기울기 개선 (2.6 ml/min/1.73m^2)은 투석까지의 추정 시점을 30개월로 연장시켰다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 당뇨병성 만성 신장 질환 (D-CKD)을 가진 인간 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 방법이 본원에 기재된다. D-CKD에서, CKD는 시간에 걸쳐 신장에서 혈관 및 네프론을 손상시키는 높은 혈당 수준으로 인해 발생하는 제1형 또는 제2형 당뇨병의 합병증일 수 있다. 신장에 대한 손상은 그들의 기능을 감소시켜, 신장 질환을 일으킨다. 추가로, 당뇨병이 신장만이 아니라 작은 혈관을 손상시키기 때문에, 당뇨병은 고혈압을 또한 유발할 수 있다. D-CKD 환자에서 고혈압 동반은 CKD를 가속화시킨다. 따라서, D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 환자는 제1형 당뇨병을 가진 D-CKD 환자 또는 제2형 당뇨병을 가진 D-CKD 환자일 수 있다. 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 환자는 제1형 당뇨병 또는 제2형 당뇨병을 가진 D-CKD 환자일 수 있고/거나, 고혈압, 예를 들어, 높은 혈압을 가질 수 있다.

[0010] D-CKD를 가진 인간 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 환자의 CKD는 병기 I CKD, 병기 II CKD, 병기 III CKD 또는 병기 IV CKD로 분류될 수 있다. D-CKD를 가진 환자가 병기 I CKD로 분류되는 경우, 환자는 대략 90 mL/min/1.73m^2 초과의 eGFR을 가질 수 있지만, 혈액에서 정상 수준보다 높은 단백질, 예를 들어, 알부민을 검출함으로써, 소변에서 정상 수준보다 높은 우레아를 검출함으로써, 정상 수준보다 높은 크레아티닌을 검출함으로써, 또는 영상화 기술, 예를 들어, CT 스캔, 자기 공명 영상화, 초음파 또는 조영제에 의한 x-선을 이용하여 구조적 손상을 검출함으로써 결정되는 신장 손상의 징후를 갖는다. D-CKD를 가진 환자가 병기 II CKD로 분류되는 경우, 환자는 대략 60 내지 89 mL/min/1.73m^{2}의 eGFR을 가질 수 있다. D-CKD를 가진 환자가 병기 III CKD로 분류되는 경우, 환자는 대략 30 내지 59 mL/min/1.73m^{2}의 eGFR을 가질 수 있다. D-CKD를 가진 환자가 병기 IV CKD로 분류되는 경우, 환자는 대략 15 내지 29 mL/min/1.73m^{2}의 eGFR을 가질 수 있다. 상기 방법으로 치료받은 D-CKD를 가진 환자는 대략 15 - 90, 15 - 75, 15 - 60, 15 - 45, 15 - 30, 15 - 20, 14 - 20, 20 - 90, 20 - 75, 20 - 60, 20 - 45, 20 - 30, 30 - 90, 30 - 75, 30 - 60, 30 - 45, 40 - 90, 40 - 75, 40 - 60, 또는 50 - 90 mL/min//1.73m^{2}의 eGFR을 가질 수 있다. 상기 방법으로 치료받은 D-CKD를 가진 환자는 대략 20 ml/min/1.73m^2 미만의 eGFR을 가질 수 있거나, 또는 약 20 mL/min/1.73m^2 내지 약 50 mL/min/1.73m^2, 또는 약 20 mL/min/1.73m^2 내지 약 60 mL/min/1.73m^2, 또는 약 20 mL/min/1.73m^2 내지 약 90 mL/min/1.73m^{2}의 eGFR을 가질 수 있다.

[0011] D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 신장 기능의 개선은 환자의 eGFR의 증가 또는 환자의 uACR의 안정화 또는 감소일 수 있거나 또는 그를 포함할 수 있다. D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 신장 기능의 개선은 하기의 조절의 회복일 수 있거나 또는 그를 포함할 수 있다: 신장에 의한 적혈구생성, 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨 수준, 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인 수준, 및/또는 신장의 혈액 또는 혈청 칼슘. D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 신장 기능의 개선은 예를 들어 신장에 의한 eGFR의 안정화 (하락률의 감소) 또는 증가, 또는 uACR의 안정화에 의해 결정될 수 있는 증가된 혈액 여과일 수 있거나 또는 그를 포함할 수 있다.

[0012] D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 환자의 신장 기능을 개선시키는 것이 환자의 eGFR을 증가시키는 경우, 환자의 eGFR의 증가는 약 1-10 ml/min/1.73 m^2, 약 1-9 ml/min/1.73 m^2, 약 1-8 ml/min/1.73 m^2, 약 1-7 ml/min/1.73 m^2, 약 1-6 ml/min/1.73 m^2, 약 1-5 ml/min/1.73 m^2, 약 1-4 ml/min/1.73 m^2, 약 1-3 ml/min/1.73 m^2 또는 약 3-5 ml/min/1.73 m^{2}의 증가일 수 있다. 증가는 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 대략 1개월차의 환자의 eGFR에 비한 것일 수 있다. 환자의 eGFR의 증가는 적어도 약 1 ml/min/1.73 m^2, 적어도 약 2 ml/min/1.73 m^2, 적어도 약 3 ml/min/1.73 m^2, 적어도 약 4 ml/min/1.73 m^2, 또는 적어도 약 5 ml/min/1.73 m^{2}의 증가일 수 있다. 증가는 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 대략 1개월차의 환자의 eGFR에 비한 것일 수 있다.

[0013] D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 신장 기능의 개선이 환자의 uACR을 안정화시키거나 또는 감소시키는 경우, 신장 기능의 개선은 환자의 uACR을 안정화시킬 수 있다. 신장 기능의 개선이 환자의 uACR을 안정화시키는 경우, 환자의 uACR은 약 20%, 약 19%, 약 18%, 약 17%, 약 16%, 약 15%, 약 14%, 약 13%, 약 12%, 약 11%, 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 또는 약 1% 내의 수준에서 유지될 수 있다. 이는 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 대략 1개월차의 환자의 uACR에

비해 약 20%, 약 19%, 약 18%, 약 17%, 약 16%, 약 15%, 약 14%, 약 13%, 약 12%, 약 11%, 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 또는 약 1% 내의 수준에서 유지될 수 있다. 신장 기능의 개선이 환자의 uACR을 감소시키는 경우, 환자의 uACR은 약 1 내지 20%, 약 1 내지 19%, 약 1 내지 18%, 약 1 내지 17%, 약 1 내지 16%, 약 1 내지 15%, 약 1 내지 14%, 약 1 내지 13%, 약 1 내지 12%, 약 1 내지 11%, 약 1 내지 10%, 약 1 내지 9%, 약 1 내지 8%, 약 1 내지 7%, 약 1 내지 6%, 약 1 내지 5%, 약 5 내지 20%, 약 5 내지 15% 또는 약 10% 내지 20% 감소될 수 있다. 감소는 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 대략 1개월차의 환자의 uACR에 비한 것일 수 있다.

[0014] D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 신장 기능의 개선이 신장에 의한 적혈구생성의 조절을 회복시키는 경우, 신장에 의한 적혈구생성의 조절의 회복은 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 정상 수준, 예를 들어, 약 13.0 내지 17.5 g/dL에서 안정화시킬 수 있거나 또는 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 정상 수준으로 복귀시킬 수 있다. 적혈구생성의 조절이 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 안정화시키는 경우, 안정화는 환자의 혈액 헤모글로빈을 약 13.0 내지 17.5 g/dL의 수준에서 유지시킬 수 있다. 환자의 혈액 헤모글로빈을 약 13.0 내지 17.5 g/dL의 수준에서 유지시키는 것이 환자의 혈액 헤모글로빈 수준이 시간에 걸쳐 정적인 것을 필요로 하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 오히려, 변화로 인해 환자의 혈액 헤모글로빈 수준이 약 13.0 내지 17.5 g/dL 범위를 벗어나는 않는다면, 환자의 혈액 헤모글로빈을 약 13.0 내지 17.5 g/dL의 수준에서 유지시키는 것이 환자의 혈액 헤모글로빈 수준에서 예를 들어 약 0.5 g/dL 미만, 약 1.0 g/dL 미만, 약 1.5 g/dL 미만 또는 약 2.0 g/dL 미만의 변화를 허용한다는 것을 이해할 것이다. 신장 기능의 개선이 신장에 의한 적혈구생성의 조절을 회복시키고, D-CKD 환자의 혈액 헤모글로빈 수준이 약 13.0 g/dL 미만인 경우, 적혈구생성의 조절의 회복은 환자의 혈액 헤모글로빈을 적어도 약 13.0 g/dL로 증가시킨 다음, 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 약 13.0 내지 17.5 g/dL에서 유지시킬 수 있다. 신장 기능의 개선이 신장에 의한 적혈구생성의 조절을 회복시키고, D-CKD 환자의 혈액 헤모글로빈 수준이 약 13.0 g/dL 미만인 경우, 적혈구생성의 조절의 회복은 예를 들어 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 적어도 약 0.5 g/dL, 적어도 약 1.0 g/dL, 적어도 약 1.5 g/dL 또는 적어도 약 2.0 g/dL 증가시킴으로써 환자의 혈액 헤모글로빈을 적어도 약 13.0 g/dL로 증가시킨 다음, 약 13.0 내지 17.5 g/dL이 되면, 환자의 혈액 헤모글로빈을 약 13.0 내지 17.5 g/dL 수준에서 유지시킬 수 있다.

[0015] D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 신장 기능의 개선이 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨의 조절을 회복시키고, D-CKD 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준이 약 3.5 내지 5.0 mmol/L인 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 조절의 회복은 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨을 약 3.5 내지 5.0 mmol/L의 수준에서 유지시킬 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨을 약 3.5 내지 5.0 mmol/L의 수준에서 유지시키는 것이 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준이 시간에 걸쳐 정적인 것을 필요로 하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 오히려, 변화로 인해 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준이 약 3.5 내지 5.0 mmol/L 범위를 벗어나지 않는다면, 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨을 약 3.5 내지 5.0 mmol/L의 수준에서 유지시키는 것이 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준에서 예를 들어 약 0.5 mmol/L 미만, 약 1.0 mmol/L 미만, 약 1.5 mmol/L 미만 또는 약 2.0 mmol/L 미만의 변화를 허용한다는 것을 이해할 것이다. 신장 기능의 개선이 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨의 조절을 회복시키고, D-CKD 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준이 약 5.0 mmol/L 초과인 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨의 조절의 회복은 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준을 적어도 약 5.0 mmol/L로 감소시키고, 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨을 약 3.5 내지 5.0 mmol/L의 수준에서 유지시키는 조절일 수 있다. 신장 기능의 개선이 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨의 조절을 회복시키고, D-CKD 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준이 약 5.0 mmol/L 초과인 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨의 조절의 회복은 예를 들어 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준을 적어도 약 0.5 mmol/L, 적어도 약 1.0 mmol/L, 적어도 약 1.5 mmol/L 또는 적어도 약 2.0 mmol/L 감소시킴으로써 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준을 적어도 약 5.0 mmol/L로 감소시킨 다음, 약 3.5 내지 5.0 mmol/L가 되면, 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨을 약 3.5 내지 5.0 mmol/L의 수준에서 유시시키는 조절일 수 있다.

[0016] D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 신장 기능의 개선이 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인의 조절을 회복시키고, D-CKD 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준이 약 3.5 내지 5.5 mg/dL인 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인 수준의 조절의 회복은 환자의 혈액 또는 혈청 인을 약 3.5 내지 5.5 mg/dL의 수준에서 유지시키는 조절일 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 인을 약 3.5 내지 5.5 mg/dL의 수준에서 유지시키는 것이 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준이 시간에 걸쳐 정적인 것을 필요로 하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 오히려, 변화로 인해 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준이 약 3.5 내지 5.5 mg/dL 범위를 벗어나지 않는다면, 환자의 혈액 또는 혈청 인을 약 3.5 내지 5.5 mg/dL의 수준에서 유지시키는 것이 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준에서 예를 들어 약 0.5 mg/dL 미만, 약 1.0 mg/dL 미만, 약 1.5 mg/dL 미만 또는 약 2.0 mg/dL 미만의 변화

를 허용한다는 것을 이해할 것이다. 신장 기능의 개선이 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인의 조절을 회복시키고, D-CKD 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준이 약 5.5 mg/dL 초과인 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인의 조절의 회복은 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준을 적어도 약 5.5 mg/dL로 감소시킨 다음, 환자의 혈액 또는 혈청 인을 약 3.5 내지 5.5 mg/dL의 수준에서 유지시키는 조절일 수 있다. 신장 기능의 개선이 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인의 조절을 회복시키고, D-CKD 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준이 약 5.5 mg/dL 초과인 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인의 조절의 회복은 예를 들어 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준을 적어도 약 0.5 mg/dL, 적어도 약 1.0 mg/dL, 적어도 약 1.5 mg/dL 또는 적어도 약 2.0 mg/dL 감소시킴으로써 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준을 적어도 약 5.5 mg/dL로 감소시킨 다음, 약 3.5 내지 5.5 mg/dL가 되면, 환자의 혈액 또는 혈청 인을 약 3.5 내지 5.5 mg/dL의 수준에서 유지시키는 조절일 수 있다.

[0017] D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 신장 기능의 개선이 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘의 조절을 회복시키고, D-CKD 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준이 약 8.5 내지 10.5 mg/dL인 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘 수준의 조절의 회복이 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘을 약 8.5 내지 10.5 mg/dL의 수준에서 유지시키는 조절일 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘을 약 8.5 내지 10.5 mg/dL의 수준에서 유지시키는 것이 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준이 시간에 걸쳐 정적인 것을 필요로 하지 않음을 이해할 것이다. 오히려, 변화로 인해 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준이 약 8.5 내지 10.5 mg/dL 범위를 벗어나지 않는다면, 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘을 약 8.5 내지 10.5 mg/dL의 수준에서 유지시키는 것이 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준에서 예를 들어 약 0.5 mg/dL 미만, 약 1.0 mg/dL 미만, 약 1.5 mg/dL 미만 또는 약 2.0 mg/dL 미만의 변화를 허용한다는 것을 이해할 것이다. 신장 기능의 개선이 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘의 조절을 회복시키고, D-CKD 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준이 약 8.5 mg/dL 미만인 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘의 조절의 회복은 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준을 적어도 약 8.5 mg/dL로 증가시킨 다음, 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘을 약 8.5 내지 10.5 mg/dL의 수준에서 유지시키는 조절일 수 있다. 신장 기능의 개선이 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘의 조절을 회복시키고, D-CKD 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준이 약 8.5 mg/dL 미만인 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘의 조절의 회복은 예를 들어 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준을 적어도 약 0.5 mg/dL, 적어도 약 1.0 mg/dL, 적어도 약 1.5 mg/dL 또는 적어도 약 2.0 mg/dL 증가시킴으로써 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준을 적어도 약 8.5 mg/dL로 증가시킨 다음, 약 8.5 내지 10.5 mg/dL가 되면, 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘을 약 8.5 내지 10.5 mg/dL의 수준에서 유지시키는 조절일 수 있다.

[0018] D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 신장 기능의 개선이 환자의 신장에 의한 혈액 여과를 증가시키는 경우, 환자의 신장에 의한 여과의 증가는 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5% 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 11%, 적어도 약 12%, 적어도 약 13%, 적어도 약 14% 또는 적어도 약 15%의 증가일 수 있다. 증가는 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 대략 1개월 내의 시점에서 환자의 신장 혈액 여과에 비한 것일 수 있다. D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 신장 기능의 개선이 환자의 신장에 의한 혈액 여과를 증가시키는 경우, 환자의 신장에 의한 여과의 증가는 약 1% 내지 15%, 약 1% 내지 12%, 약 1% 내지 10%, 약 1% 내지 7%, 약 1% 내지 5%, 약 3% 내지 15%, 약 3% 내지 12%, 약 3% 내지 10%, 약 3% 내지 7%, 약 3% 내지 5%, 5% 내지 15%, 약 5% 내지 12%, 약 5% 내지 10%, 또는 약 5% 내지 7%의 증가일 수 있다. 증가는 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 대략 1개월차의 환자의 신장 혈액 여과에 비한 것일 수 있다. 환자의 신장에 의한 여과는 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 신장 여과를 측정하는 임의의 임상 검정 또는 테스트를 이용하여 결정되거나 또는 검출될 수 있다. 이러한 검정 또는 테스트에는 eGFR을 결정하는 것들, 예를 들어, 시스타틴-C; 혈청 크레아티닌; 이오헥솔; 또는 핵 신티그래피 분석 (예를 들어 Tc-99m DTPA (디에틸렌트리아민펜타아세트산)을 결정하는 것을 포함하는 것들, 및/또는 uACR을 측정하는 것들이 포함되나 이로 제한되지 않는다. D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능의 개선이 환자의 신장에 의한 혈액 여과를 증가시키고, 환자의 혈액 여과 증가가 eGFR에 의해 결정되는 경우, 신장 기능의 증가는 환자의 eGFR을 안정화시키거나 (예를 들어, 환자의 eGFR 하락률을 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% eGFR 감소시킴으로써) 또는 증가시킬 수 있다 (예를 들어, 적어도 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% 또는 15%). D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능의 개선이 환자의 신장의 혈액 여과를 증가시키고, 환자의 혈액 여과가 환자의 eGFR 하락률의 감소에 의해 결정되는 경우, 환자는 병기 IV CKD 또는 후기 병기 IV CKD, 예를 들어, 약 20 mL/min/1.73m^2 미만의 eGFR을 갖는 D-CKD 환자일 수 있고, eGFR 하락률의 감소는 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%,

90%, 95% 또는 100%일 수 있다.

[0019] D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 신장 기능을 개선시키는 것은 하기 중 2가지 또는 3가지 모두의 임의의 조합일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다: 환자의 eGFR의 증가, 환자의 uACR의 안정화 또는 감소, 및/또는 환자의 신장에 의한 혈액 여과의 증가. D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 신장 기능을 개선시키는 것은 하기 중 2가지 또는 3가지 또는 4가지 모두의 임의의 조합의 조절을 회복시키는 것일 수 있다: 신장에 의한 적혈구생성, 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨 수준, 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인 수준 및/또는 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘 수준. D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 신장 기능을 개선시키는 것은 하기 중 2가지, 3가지, 4가지, 5가지, 6가지 또는 7가지 모두의 임의의 조합일 수 있거나 또는 그를 포함할 수 있다: 신장에 의한 적혈구생성의 조절의 회복, 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 조절의 회복, 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인 수준의 조절의 회복, 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘 수준의 조절의 회복, 환자의 eGFR의 증가, 환자의 uACR의 안정화 또는 감소, 및/또는 환자의 신장에 의한 혈액 여과의 증가.

[0020] D-CKD를 가진 인간 환자의 신장 기능을 개선시키는 임의의 방법에서, 신장 기능의 개선 (예를 들어, 증가된 환자 eGFR, 안정화된 또는 감소된 환자 uACR, 환자의 신장에 의한 적혈구생성의 조절의 회복, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 조절의 회복, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인 수준의 조절의 회복, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘 수준의 조절의 회복, 및/또는 증가된 혈액 여과 (예를 들어, 환자의 신장에 의한 안정화 (eGFR 하락률의 감소))은 제2 시점에 비해 제1 시점으로부터 측정가능한 또는 결정가능한 개선일 수 있다. 제1 시점은 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 전 또는 후 대략 3개월 내의 시점일 수 있다. 제1 시점은 치료 조성물의 1차 주사의 투여 전 또는 후 대략 12주 내지 1주, 대략 12주 내지 2주, 대략 12주 내지 3주, 대략 12주 내지 4주, 대략 8주 내지 1주, 대략 8주 내지 2주, 대략 8주 내지 3주 또는 대략 8주 내지 4주 내의 시점일 수 있다. 제1 시점은 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 전 또는 후 대략 1개월 내의 시점일 수 있다. 제1 시점은 치료 조성물의 1차 주사의 투여 전 또는 후 대략 1 내지 30일, 대략 1 내지 28일, 대략 1 내지 26일, 대략 1 내지 24일, 대략 1 내지 22일, 대략 1 내지 20일, 대략 1 내지 18일, 대략 1 내지 16일, 대략 1 내지 14일, 대략 1 내지 12일, 대략 1 내지 10일, 대략 1 내지 8일, 대략 1 내지 6일, 대략 1 내지 4일 또는 대략 1 내지 2일 내의 시점일 수 있다. 제1 시점은 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 전 또는 후 약 24시간 내일 수 있다.

[0021] 대안적으로, 제1 시점은 치료 조성물의 2차 주사의 투여 전 또는 후 약 3개월 내의 시점일 수 있다. 제1 시점은 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 전 또는 후 대략 12주 내지 1주, 대략 12주 내지 2주, 대략 12주 내지 3주, 대략 12주 내지 4주, 대략 8주 내지 1주, 대략 8주 내지 2주, 대략 8주 내지 3주 또는 대략 8주 내지 4주 내의 시점일 수 있다. 제1 시점은 치료 조성물의 2차 주사의 투여 전 또는 후 약 1개월 내의 시점일 수 있다. 제1 시점은 치료 조성물의 2차 주사의 투여 전 또는 후 대략 1 내지 30일, 대략 1 내지 28일, 대략 1 내지 26일, 대략 1 내지 24일, 대략 1 내지 22일, 대략 1 내지 20일, 대략 1 내지 18일, 대략 1 내지 16일, 대략 1 내지 14일, 대략 1 내지 12일, 대략 1 내지 10일, 대략 1 내지 8일, 대략 1 내지 6일, 대략 1 내지 4일 또는 대략 1 내지 2일차의 시점일 수 있다. 제1 시점은 치료 조성물에 의한 2차 주사 전 또는 후 약 24시간 내의 시점일 수 있다.

[0022] 제1 시점과의 비교를 위해, 제2 시점은 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 대략 1년차의 시점일 수 있다. 제2 시점은 치료 조성물의 1차 주사의 투여 후 대략 9개월, 대략 10개월, 대략 11개월, 대략 12개월, 대략 13개월, 대략 14개월, 대략 15개월, 대략 16개월, 대략 17개월, 대략 18개월, 대략 19개월, 대략 20개월, 대략 21개월, 대략 22개월, 대략 23개월 또는 대략 24개월차의 시점일 수 있다. 제2 시점은 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 대략 9 내지 24개월, 대략 9 내지 22개월, 대략 9 내지 20개월, 대략 9 내지 18개월, 대략 10 내지 24개월, 대략 12 내지 24개월, 대략 12 내지 20개월 또는 대략 12 내지 18개월차의 시점일 수 있다.

[0023] 대안적으로, 제2 시점은 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 후 대략 1년차의 시점일 수 있다. 제2 시점은 치료 조성물의 2차 주사의 투여 후 대략 9개월, 대략 10개월, 대략 11개월, 대략 12개월, 대략 13개월, 대략 14개월, 대략 15개월, 대략 16개월, 대략 17개월, 대략 18개월, 대략 19개월, 대략 20개월, 대략 21개월, 대략 22개월, 대략 23개월 또는 대략 24개월차의 시점일 수 있다. 제2 시점은 치료 조성물의 2차 주사의 투여 후 대략 9 내지 24개월, 대략 9 내지 22개월, 대략 9 내지 20개월, 대략 9 내지 18개월, 대략 10 내지 24개월, 대략 12 내지 24개월, 대략 12 내지 20개월 또는 대략 12 내지 18개월차의 시점일 수 있다.

[0024] 예를 들어, 신장 기능의 개선이 환자의 eGFR을 증가시키는 것인 인간 D-CKD 환자에 대해 신장 기능을 개선시키

는 방법에서, 환자의 eGFR은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차) 증가할 수 있다. 환자의 신장 기능 개선은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 약 12 내지 24개월, 예를 들어, 대략 12 또는 18 또는 24개월차일 수 있음) 환자의 eGFR을 증가시킬 수 있다. 신장 기능의 개선은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 후 약 12 내지 24개월, 예를 들어, 대략 12 또는 18 또는 24개월차일 수 있음) 환자의 eGFR을 증가시킬 수 있다. 신장 기능의 개선은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 약 12 내지 24개월, 예를 들어, 대략 12 또는 18 또는 24개월차일 수 있음) 환자의 eGFR을 약 1-10 ml/min/1.73m^2, 약 1-5 ml/min/1.73m^2, 약 1-3 ml/min/1.73m^2, 또는 약 3-5 ml/min/1.73m^2 증가시킬 수 있다. 신장 기능의 개선은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 후 약 12 내지 24개월, 예를 들어, 대략 12 또는 18 또는 24개월차일 수 있음) 환자의 eGFR을 약 1-10 ml/min/1.73m^2, 약 1-5 ml/min/1.73m^2, 약 1-3 ml/min/1.73m^2, 또는 약 3-5 ml/min/1.73m^2 증가시킬 수 있다. 신장 기능의 개선은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 약 12 내지 24개월, 예를 들어, 대략 12 또는 18 또는 24개월차일 수 있음) 환자의 eGFR을 적어도 약 2 ml/min/1.73m^2, 또는 적어도 약 3 ml/min/1.73m^2, 또는 적어도 약 4 ml/min/1.73m^2, 또는 적어도 약 5 ml/min/1.73m^2 증가시킬 수 있다. 신장 기능의 개선은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 후 약 12 내지 24개월, 예를 들어, 대략 12 또는 18 또는 24개월차일 수 있음) 환자의 eGFR을 적어도 약 2 ml/min/1.73m^2, 또는 적어도 약 3 ml/min/1.73m^2, 또는 적어도 약 4 ml/min/1.73m^2, 또는 적어도 약 5 ml/min/1.73m^2 증가시킬 수 있다. 신장 기능의 개선은 시간에 걸쳐 계속되는 증가일 수 있으며, 예를 들어, 환자의 eGFR은 제1 시점부터 제1 시점과 제2 시점 사이의 대략 중간점까지 증가하고, 다시 제1 시점과 제2 시점 사이의 대략 중간점부터 제2 시점까지 증가한다. eGFR의 증가가 동일할 필요는 없다. 예를 들어, 제1 시점이 치료 조성물의 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내이고, 제2 시점이 각각 치료 조성물의 1차 또는 2차 주사의 투여 후 약 12개월차인 경우, 신장 기능의 개선은 환자의 eGFR이 제1 시점부터 제1 시점에서 약 6개월까지 증가하고, 다시 제1 시점에서 약 6개월부터 제2 시점까지 증가하도록 하는 증가일 수 있다. 또한, 증가가 같을, 예를 들어, 동일할 필요는 없다.

[0025] 신장 기능의 개선이 환자의 uACR을 안정화시키거나 또는 감소시키는 것인 인간 D-CKD 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 환자의 uACR은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차) 안정화되거나 또는 감소될 수 있다. 신장 기능의 개선은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 약 12 내지 24개월, 예를 들어, 대략 12 또는 18 또는 24개월차일 수 있음) 환자의 uACR을 안정화시키거나 또는 감소시킬 수 있다. 신장 기능의 개선은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 후 약 12 내지 24개월, 예를 들어, 대략 12 또는 18 또는 24개월차일 수 있음) 환자의 uACR을 안정화시키거나 또는 감소시킬 수 있다. 신장 기능의 개선이 환자의 uACR의 안정화인 경우, 환자의 uACR은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (각각 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여 후 약 12 내지 24개월, 예를 들어, 대략 12 또는 18 또는 24개월차일 수 있음) 약 20% 미만, 약 19% 미만, 약 18% 미만, 약 17% 미만, 약 16% 미만, 약 15% 미만, 약 14% 미만, 약 13% 미만, 약 12% 미만, 약 11% 미만, 약 10% 미만, 약 9% 미만, 약 8% 미만, 약 7% 미만, 약 6% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만 변화할 수 있다. 신장 기능의 개선이 환자의 uACR의 감소이거나 또는 그를 포함하는 경우, 감소는 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (각각 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여 후 약 12 내지 24개월, 예를 들어, 대략 12 또는 18 또는 24개월차일 수 있음) 약 1 내지 20%, 약 1 내지 19%, 약 1 내지 18%, 약 1 내지 17%, 약 1 내지 16%, 약 1 내지 15%, 약 1 내지 14%, 약 1 내지 13%, 약 1 내지 12%, 약 1 내지 11%, 약 1 내지 10%, 약 1 내지 9%, 약 1 내지 8%, 약 1 내지 7%, 약 1 내지 6% 또는 약 1 내지 5%일 수 있다.

[0026] 신장 기능의 개선이 신장에 의한 적혈구생성의 조절의 회복일 수 있는 것인 인간 D-CKD 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 환자의 신장에 의한 적혈구생성의 조절의 회복은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 각각 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차) 시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 환자의 혈액 헤모글로빈 수준이 정상 범위, 예를 들어, 약 13.0 내지 17.5 g/dL에 있기 때문에, 환자의 신장에 의한 적혈구생성의 조절의 회복이 환자의 혈액 헤모글로빈 수준의 안정화인 경우, 신장에 의한 환자의 혈액 헤모글로빈 수준의 안정화는 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 정상 범위에서 환자의 혈액 헤모글로빈 수준의 유지일 수 있다. 환자의 혈액 헤모글로빈 수준이 정상 범위, 예를 들어, 약 13.0 내지 17.5 g/dL에 있기 때문에, 환자의 신장에 의한 적혈구생성의 조절의 회복이 환자의 혈액 헤모글로빈 수준의 안정화인 경우, 신장에 의한 환자의 혈액 헤모글로빈 수준의 안정화는 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 정상 범위에서 환자의 혈액 헤모글로빈 수준의 유지일 수 있다. 환자의 혈액 헤모글로빈 수준이 약 13.0 g/dL 미만이기 때문에, 환자의 신장에 의한 적혈구생성의 조절의 회복이 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 증가시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 13.0 내지 17.5 g/dL)에서 유지시키는 경우, 환자의 신장에 의한 적혈구생성의 조절의 회복은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 적어도 약 13.0 g/dL로 증가시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 13.0 내지 17.5 g/dL)에서 유지시킬 수 있다. 환자의 혈액 헤모글로빈 수준이 약 13.0 g/dL 미만이기 때문에, 환자의 신장에 의한 적혈구생성의 조절의 회복이 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 증가시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 13.0 내지 17.5 g/dL)에서 유지시키는 경우, 환자의 신장에 의한 적혈구생성의 조절의 회복은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 환자의 혈액 헤모글로빈 수준을 적어도 약 13.0 g/dL로 증가시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 12.0 내지 17.5 g/dL)에서 유지시킬 수 있다.

[0027] 신장 기능의 개선이 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 조절의 회복일 수 있는 것인 인간 D-CKD 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 조절의 회복은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 각각 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차) 시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준이 정상 범위, 예를 들어, 약 3.5 내지 5.0 mmol/L에 있기 때문에, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨의 조절의 회복이 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 안정화인 경우, 신장에 의한 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 안정화는 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 정상 범위에서 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 유지일 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준이 정상 범위, 예를 들어, 약 3.5 내지 5.0 mmol/L에 있기 때문에, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨의 조절의 회복이 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 안정화인 경우, 신장에 의한 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 안정화는 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 정상 범위에서 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 유지일 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준이 약 5.0 mmol/L 초과이기 때문에, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 조절의 회복이 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준을 감소시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 3.5 내지 5.0 mmol/L)에서 유지시키는 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 조절의 회복은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준을 적어도 약 5.0 mmol/L로 감소시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 3.5 내지 5.0 mmol/L)에서 유지시킬 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준이 약 5.0 mmol/L 초과이기 때문에, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨의 조절의 회복이 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준을 감소시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 3.5 내지 5.0 mmol/L)에서 유지시키는 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨의 조절의 회복은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또

는 24개월차)) 환자의 혈액 또는 혈청 칼륨 수준을 적어도 약 5.0 mmol/L로 감소시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 3.5 내지 5.0 mmol/L)에서 유지시킬 수 있다.

[0028] 신장 기능의 개선이 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인 수준의 조절의 회복일 수 있는 것인 인간 D-CKD 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인 수준의 조절의 회복은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 각각 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차) 시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준이 정상 범위, 예를 들어, 약 3.5 내지 5.5 mg/dL에 있기 때문에, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인의 조절의 회복이 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준의 안정화인 경우, 신장에 의한 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준의 안정화는 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 정상 범위에서 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준의 유지일 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준이 정상 범위, 예를 들어, 약 3.5 내지 5.5 mg/dL에 있기 때문에, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인의 조절의 회복이 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준의 안정화인 경우, 신장에 의한 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준의 안정화는 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 정상 범위에서 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준의 유지일 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준이 약 5.5 mg/dL 초과이기 때문에, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인 수준의 조절의 회복이 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준을 감소시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 3.5 내지 5.5 mg/dL)에서 유지시키는 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼륨 수준의 조절의 회복은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준을 적어도 약 5.5 mg/dL로 감소시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 3.5 내지 5.5 mg/dL)에서 유지시킬 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준이 약 5.5 mg/dL 초과이기 때문에, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인의 조절의 회복이 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준을 감소시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 3.5 내지 5.5 mg/dL)에서 유지시키는 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 인의 조절의 회복은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 환자의 혈액 또는 혈청 인 수준을 적어도 약 5.5 mmol/L로 감소시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 3.5 내지 5.5 mg/dL)에서 유지시킬 수 있다.

[0029] 신장 기능을 개선시키는 것이 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘 수준의 조절의 회복일 수 있는 것인 인간 D-CKD 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘 수준의 조절의 회복은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 각각 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차) 시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준이 정상 범위, 예를 들어, 약 8.5 내지 10.5 mg/dL에 있기 때문에, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘의 조절의 회복이 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준의 안정화인 경우, 신장에 의한 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준의 안정화는 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 정상 범위에서 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준의 유지일 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준이 정상 범위, 예를 들어, 약 8.5 내지 10.5 mg/dL에 있기 때문에, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘의 조절의 회복이 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준의 안정화인 경우, 신장에 의한 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준의 안정화는 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 정상 범위에서 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준의 유지일 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준이 약 8.5 mg/dL 미만이기 때문에, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘 수준의 조절의 회복이 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준을 증가시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 8.5 내지 10.5 mg/dL)에서 유지시키는 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘 수준의 조절의 회복은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준을 적어도 약 8.5 mg/dL로 증가시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 8.5 내지 10.5 mg/dL)에서 유지시킬 수 있다. 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준이 약 8.5 mg/dL 미만이기 때문에, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘의 조절의 회복이 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준을 증가시킨 다음, 이를 정상

범위 (예를 들어, 약 8.5 내지 10.5 mg/dL)에서 유지시키는 경우, 환자의 신장에 의한 혈액 또는 혈청 칼슘의 조절의 회복은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여로부터 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차 (대략 12 또는 18 또는 24개월차)) 환자의 혈액 또는 혈청 칼슘 수준을 적어도 약 8.5 mmol/L로 증가시킨 다음, 이를 정상 범위 (예를 들어, 약 8.5 내지 10.5 mg/dL)에서 유지시킬 수 있다.

[0030] 신장 기능의 개선이 환자의 신장에 의한 혈액 여과를 증가시키는 것인 인간 D-CKD 환자의 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 환자의 신장에 의한 혈액 여과의 증가는 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (예를 들어, 각각 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여 후 대략 12 내지 24개월차)일 수 있다. 환자의 신장 기능 개선이 환자의 신장에 의한 혈액 여과의 증가인 경우, 이는 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 1차 주사로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 약 12 내지 24개월, 예를 들어, 대략 12 또는 18 또는 24개월차일 수 있음)일 수 있다. 환자의 신장 기능 개선은 제1 시점부터 (예를 들어, 치료 조성물에 의한 2차 주사로부터 약 1개월 이내) 제2 시점까지 (치료 조성물에 의한 2차 주사의 투여 후 약 12 내지 24개월, 예를 들어, 대략 12 또는 18 또는 24개월차일 수 있음) 환자의 신장에 의한 혈액 여과의 증가일 수 있다. 환자의 신장 기능 개선은 제1 시점부터 (치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내일 수 있음) 제2 시점까지 (각각 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여 후 약 12 내지 24개월, 예를 들어, 대략 12 또는 18 또는 24개월차일 수 있음) 신장 기능에서 약 1% 내지 15%, 약 1% 내지 10%, 약 1% 내지 5%, 약 5% 내지 15% 또는 약 5% 내지 10%의 증가일 수 있다. 환자의 신장 기능 개선이 eGFR의 안정화에 의해 결정되는 경우, 개선은 제1 시점부터 (치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내일 수 있음) 제2 시점까지 (각각 치료 조성물에 의한 1차 또는 2차 주사의 투여 후 약 12 내지 24개월, 예를 들어, 대략 12 또는 18 또는 24개월차일 수 있음) eGFR 하락률의 감소 (예를 들어, 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%)일 수 있다. 환자의 신장 기능 개선은 시간에 걸쳐 계속되는 환자의 신장에 의한 혈액 여과의 증가일 수 있고, 예를 들어, 환자의 신장에 의한 혈액 여과는 제1 시점부터 제1 시점과 제2 시점 사이의 대략 중간점까지 증가하고, 다시 제1 시점과 제2 시점 사이의 대략 중간점부터 제2 시점까지 증가한다. 환자의 신장에 의한 혈액 여과의 증가가 동일할 필요는 없다. 예를 들어, 제1 시점이 치료 조성물의 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 약 1개월 이내이고, 제2 시점이 각각 치료 조성물의 1차 또는 2차 주사의 투여 후 약 12개월차인 경우, 신장 기능의 개선은 환자의 신장에 의한 여과가 제1 시점부터 제1 시점에서 약 6개월까지 증가하고, 다시 제1 시점에서 약 6개월부터 제2 시점까지 증가하도록 하는 증가일 수 있다. 또한, 증가가 같을, 예를 들어, 동일할 필요는 없다.

[0031] 예를 들어 SRC를 포함하는 치료 조성물의 제1 및 제2 용량의 투여가 신장 기능을 개선시킬 수 있기 때문에, 신장 기능을 개선시키는 방법은 추가로 환자의 신대체 요법, 예를 들어, 투석 또는 신장 이식을 예방할 수 있다. 환자의 신대체 요법의 예방은 환자의 투석에 대한 필요성의 예방일 수 있다. 환자의 투석에 대한 필요성의 예방은 치료 조성물의 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 적어도 5년, 적어도 6년, 적어도 7년, 적어도 8년, 적어도 9년, 적어도 10년, 적어도 11년, 적어도 12년, 적어도 13년, 적어도 14년, 적어도 15년, 적어도 16년, 적어도 17년, 적어도 18년, 적어도 19년, 또는 적어도 20년 동안일 수 있다. 환자의 투석은 환자의 혈액 투석 또는 복막 투석 (연속적 외래 복막 투석, 연속적 순환 복막 투석 또는 간헐적 복막 투석)일 수 있다. 환자의 신대체 요법의 예방은 환자의 신장 이식에 대한 필요성의 예방일 수 있다. 환자의 신장 이식에 대한 필요성의 예방은 치료 조성물의 1차 또는 2차 주사의 투여로부터 적어도 5년, 적어도 6년, 적어도 7년, 적어도 8년, 적어도 9년, 적어도 10년, 적어도 11년, 적어도 12년, 적어도 13년, 적어도 14년, 적어도 15년, 적어도 16년, 적어도 17년, 적어도 18년, 적어도 19년, 또는 적어도 20년 동안일 수 있다.

[0032] 예를 들어 본원에 개시된 바와 같이 D-CKD 환자에게 예를 들어 SRC를 포함하는 치료 조성물의 1차 및 2차 주사를 투여하는 것에 의한 신장 기능의 개선은 D-CKD 환자의 신장 기능을 개선시킬 수 있는 임의의 치료제 또는 치료 레지멘을 최초로 입증하는 것으로 믿어진다. 특히, SRC-함유 치료 조성물의 2회 주사를 제공받은 D-CKD 환자는 개선된 신장 기능을 나타낼 뿐만 아니라, 장기간, 예를 들어, 적어도 1년에 걸쳐 개선된 또는 개선 중인 신장 기능을 나타내었다. SRC-함유 치료 조성물에 의한 2회 주사의 투여로 인한 효과 및 지속 효과는 D-CKD 환자의 신대체 요법을 예방하는 능력을 제공하고, 이들 환자가 CKD의 동반이환을 호전시키기 위한 치료, 예를 들어, 빈혈을 호전시키기 위한 EPO에 대한 필요성 (또는 의존성)을 감소시킬 수 있다. 이들 임상 결과 외에도, SRC-함유 치료 조성물에 의한 2회 주사를 제공받은 D-CKD 환자가 신장 기능 개선을 나타내었기 때문에, SRC는 성인 D-CKD 환자의 이환된 신장에서 신원성-유사 활성을 촉발시키거나 또는 매개할 수 있다. 이러한 암시는 또한 네프론의 재생 또는 새로운 신장 발생이 인간에서 임신 36주차 즈음에 실질적으로 종결되는 것으로 믿어왔기

때문에 유의미하다.

[0033] 예를 들어 본원에 개시된 SRC-함유 치료 조성물의 1차 및 2차 주사를 투여하는 것에 의한 신장 기능의 이들 개선은 후기 병기 IV D-CKD 환자, 예를 들어, 약 20 mL/min/1.73 m^2 미만의 eGFR을 갖는 환자에서 추가로 관찰되었다. 병기 V D-CKD에 가까운 D-CKD 환자는 말기 신장 질환으로의 빠른 궤적을 늦추는데 이용가능한 요법이 많지 않다는 문제에 직면한다. D-CKD의 이 병기에서 대부분의 관리 알고리즘은 D-CKD 동반이환, 예컨대 열성적인 고혈압 제어에 중점을 둔다. 추가로, DKD의 이 병기에서, 환자와 가족은 투석할 시간이 임박하였음을 인식한다. 그럼에도 불구하고, 본원에 개시된 SRC 치료제의 1차 및 2차 주사의 투여는 신장 여과의 개선, 예를 들어, eGFR 하락률의 감소, 및 신대체 요법, 예를 들어, 투석까지의 시간 지연을 일으켰다. 예를 들어, 대략 20 ml/min/1.73m^2 미만의 eGFR을 가지며 SRC-함유 치료제의 1차 및 2차 주사를 투여받은 D-CKD 환자의 신장 기능은 eGFR 하락률의 감소 (적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80% 85%, 90%, 95%까지) 및 신대체 요법의 예방, 예를 들어, 투석 또는 신장 이식의 지연 (적어도 약 4개월, 6개월, 1년, 1.5년, 2년, 2.5년, 3년, 4년 등)을 경험하였다.

[0034] 따라서, CKD 환자의 신장 기능을 개선시킬 수 있는 치료 조성물로 투여되는 SRC, 또는 SRC 집단의 세포는 생물활성 신세포, 또는 생물학적, 예를 들어, 생리학적 또는 치료적 활성을 갖는 세포를 포함한다. SRC의 생물활성 세포의 생물학적, 예를 들어, 생리학적 또는 치료적 활성은 하기 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다: 신장 기능의 개선, 신장 항상성의 개선, 신장 조직 치유의 촉진, 신장 조직 섬유증의 감소, 신장 조직 염증의 감소, 신장 재생의 촉진 또는 신장 조직 회복의 촉진.

[0035] 본원에 제공된 방법에서 환자의 신장 기능을 개선시키는 치료 조성물로 투여되는 SRC, 또는 SRC 집단의 세포는 환자의 신장 조직, 환자의 신장 생검, 또는 환자의 신장 조직 또는 신장 생검으로부터 확립된 세포의 시험관내 배양물 (집합적으로 "출발 신세포 집단"으로 지칭될 수 있음)로부터 제조될 수 있다. 환자의 신장 조직 또는 환자의 신장 생검으로부터 확립된 세포의 시험관내 배양물인 경우, 출발 신세포 집단은 신장 조직 또는 신장 생검의 해리된 세포 (예를 들어, 잘게 썰기 및/또는 효소 소화를 통해 신장 조직 또는 신장 생검으로부터 해리된 세포)를 포함하는 신세포 제조물일 수 있고, 이는 적혈구 및 잔해를 제거하기 위해 처리되거나 또는 처리되지 않았을 수 있다.

[0036] 본원에 기재된 방법에서 환자의 신장 기능을 개선시키는 치료 조성물로 투여되는 SRC, 또는 SRC 집단의 세포는 분리 단계를 포함하는 방법을 통해 출발 신세포 집단 (예를 들어, 환자의 신장 조직, 환자의 신장 생검, 또는 환자의 신장 조직 또는 신장 생검으로부터 확립된 세포의 시험관내 배양물)으로부터 제조될 수 있다. 분리 단계는 그들의 부력 밀도를 기반으로 하여 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대된 출발 신세포 집단의 세포를 분리하는 단계일 수 있다. 분리 단계가 그들의 부력 밀도를 기반으로 하여 세포를 분리하는 것인 경우, 분리 단계는 밀도 구배 배지, 예컨대 글리세롤, 글루코스 옵티프렙(OptiPrep)™, 퍼콜(Percoll)®, 또는 피콜(Ficoll)®-파크(Paque)를 사용하는 단일 또는 다중-단계 연속적 또는 불연속적 밀도 구배를 이용할 수 있다. 이러한 방식으로 이러한 밀도 구배 배지를 사용하면 출발 신세포 집단 (또는 최대 1회, 2회 또는 3회 계대된 출발 신세포 집단)의 세포가 하나 이상의 구별가능한 분획 (예를 들어 세포 펠렛일 수 있음)으로 분리될 수 있으며, 그로부터 SRC 또는 SRC 집단의 세포가 뚜렷하게 식별되고 단리될 수 있다. 구별가능한 분획(들)은 분획(들)에서 세포의 부력 밀도가 약 1.045 g/mL 초과, 또는 1.045 g/mL 초과, 또는 1.045 g/mL 이상인 것들일 수 있다. 구별가능한 분획(들)은 분획(들)에서 세포의 부력 밀도가 약 1.04 g/mL 초과, 또는 1.04 g/mL 초과, 또는 1.04 g/mL 이상, 또는 약 1.0419 g/mL 초과, 또는 1.0419 g/mL 초과, 또는 1.0419 g/mL 이상인 것들일 수 있다. 구별가능한 분획(들)은 부력 밀도가 약 1.045 g/mL 내지 약 1.091 g/mL, 또는 약 1.045 g/mL 내지 약 1.052 g/mL인 것들일 수 있다. 대안적으로, 분리 단계는 그들의 표면 상에서 특정한 마커를 발현하는지 여부를 기반으로 하여 출발 신세포 집단의 세포 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대된 출발 신세포 집단의 세포)를 분리하는 것일 수 있다. 분리 단계가 특정한 세포 표면 마커의 그들의 발현을 기반으로 하여 세포를 분리하는 경우, 분리 단계는 유동 세포계측법을 이용하는 것일 수 있다. 유동 세포계측법은 SRC를 단리하기 위해 신장 상피 세포, 신세뇨관 세포, 신세뇨관 상피 세포, 또는 신장 근위 세뇨관 세포의 특징인 특정한 표면 마커, 예컨대 네프린의 그들의 발현을 기반으로 하여 출발 신세포 집단 (또는 최대 1회, 2회 또는 3회 계대된 출발 신세포 집단)으로부터 세포를 분류할 수 있다.

[0037] 본원에 제공된 방법에서 환자의 신장 기능을 개선시키는 치료 조성물로 투여되는 SRC, 또는 SRC 집단의 세포는 추가로 저산소증 저항성일 수 있다. SRC, 또는 SRC 집단의 세포는 추가로 예를 들어 분리 단계 전에 저산소 조건을 거친 출발 신세포 집단의 세포 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대된 출발 신세포 집단의 세포)이기 때

문에 저산소증 저항성일 수 있다. 출발 신세포 집단의 세포 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대된 출발 신세포 집단의 세포)가 저산소 조건을 거친 경우, 출발 신세포 집단의 세포 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대된 출발 신세포 집단의 세포)는 약 20% 미만, 또는 약 15% 미만, 또는 약 10% 미만, 또는 약 9% 미만, 또는 약 8% 미만, 또는 약 7% 미만, 또는 약 6% 미만, 또는 약 5% 미만의 산소, 또는 약 4% 미만의 산소, 또는 약 3% 미만의 산소 또는 약 2% 미만의 산소의 산소 수준에서 배양되었을 수 있다. 세포는 적어도 6시간, 적어도 8시간, 적어도 10시간, 적어도 12시간, 적어도 14시간, 적어도 16시간, 적어도 20시간, 적어도 24시간, 적어도 30시간, 적어도 36시간, 적어도 42시간, 적어도 48시간, 약 6 내지 48시간, 약 6 내지 24시간, 약 6 내지 12시간, 약 12시간 내지 48시간, 약 12시간 내지 24시간, 약 12시간 내지 18시간, 약 18시간 내지 48시간 또는 약 18시간 내지 24시간 동안 약 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 또는 2% 미만의 산소 수준에서 배양되었을 수 있다.

[0038] 일반적으로, SRC (또는 SRC 집단의 세포)는 출발 신세포 집단, 예를 들어, 환자의 신장 조직 또는 환자의 신장 생검으로부터 확립된 세포의 시험관내 배양물로부터 제조될 수 있다. 출발 신세포 집단, 예를 들어, 환자의 신장 조직 또는 신장 생검으로부터 확립된 세포의 시험관내 배양물은 최대 1회 또는 최대 2회 또는 최대 3회 계대시킴으로써 확장될 수 있다. 대안적으로, 원하는 경우, 신장 조직 또는 신장 생검으로부터 확립된 세포의 시험관내 배양물의 세포는 동결보존된 다음, 최대 1회 또는 최대 2회 또는 최대 3회 계대시킴으로써 확장될 수 있다. 세포가 확장되었을 때, 이들은 동결보존될 수 있다. 동결보존 여부와 관계없이 확장된 세포는 분리 단계를 거칠 수 있거나 또는 저산소 배양 조건에 이어서 분리 단계를 거칠 수 있다. SRC는 분리 단계를 수행함으로써 단리될 수 있다. SRC가 단리되었을 때, 치료 조성물에서 사용하기 전에 이들을 냉동시키고/거나 분석할 수 있다.

[0039] 본원에 제공된 방법에서 환자의 신장 기능을 개선시키는 치료 조성물로 투여되는 SRC, 또는 SRC 집단의 세포는 출발 신세포 집단로부터 제조된 생물활성 신세포 또는 저산소증-저항성 생물활성 신세포를 포함하는 것으로 기재될 수 있다. 본원에 제공된 방법에서 환자의 신장 기능을 개선시키는 치료 조성물로 투여되는 SRC, 또는 SRC 집단의 세포는 분리 단계 후에 출발 신세포 집단 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대된 출발 신세포 집단의 세포)으로부터 제조된 생물활성 신세포 또는 저산소증-저항성 생물활성 신세포를 포함하는 것으로 기재될 수 있다.

[0040] SRC, 또는 SRC 집단의 세포는 예를 들어 출발 신세포 집단 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대되고, 분리 단계를 거쳤거나 또는 거치지 않았을 수 있는 출발 신세포 집단의 세포)으로부터 제조된 생물활성 신세포 또는 저산소증-저항성 생물활성 신세포로 기재되는 것 외에도 임의의 수많은 그들의 다른 특징에 따라 추가로 기재될 수 있다. 예를 들어, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 예를 들어 출발 신세포 집단 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대되고, 분리 단계를 거쳤거나 또는 거치지 않았을 수 있는 출발 신세포 집단의 세포)으로부터 제조된 생물활성 신세포 또는 저산소증-저항성 생물활성 신세포로 기재되는 것 외에도 그에 포함된 특징적인 세포 유형에 따라 추가로 기재될 수 있다. 예를 들어, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 신장 상피 세포, 신세뇨관 세포, 신세뇨관 상피 세포, 또는 신장 근위 세뇨관 세포를 포함하는 것으로 추가로 기재될 수 있다. SRC 또는 SRC 집단의 세포는 출발 신세포 집단보다 더 높은 백분율로 이들 신세포 유형 (예를 들어, 신장 상피 세포, 신세뇨관 세포, 신세뇨관 상피 세포 또는 신장 근위 세포)을 포함하는 것으로 추가로 기재될 수 있다. SRC, 또는 SRC 집단의 세포는 출발 신세포 집단 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대된 출발 신세포 집단의 세포)이 분리 단계를 거쳤기 때문에 출발 신세포 집단보다 더 높은 백분율로 이들 신세포 유형 (예를 들어, 신장 상피 세포, 신세뇨관 세포, 신세뇨관 상피 세포 또는 신장 근위 세포)을 포함할 수 있다. SRC 또는 SRC 집단의 세포는 신장 상피 세포, 신세뇨관 세포, 신세뇨관 상피 세포 및/또는 신장 근위 세포를 출발 신세포 집단보다 더 높은 백분율로 포함하고, 추가로 다른 신세포 유형, 예컨대 사구체 세포, 족세포, 집합관 세포 및/또는 혈관 세포를 포함하는 것으로 기재될 수 있다.

[0041] 또 다른 예로, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 예를 들어 출발 신세포 집단 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대되고, 분리 단계를 거쳤거나 또는 거치지 않았을 수 있는 출발 신세포 집단의 세포)으로부터 제조된 생물활성 신세포 또는 저산소증-저항성 생물활성 신세포로 기재되는 것 외에도 세뇨관, 사구체 및/또는 세뇨관주위 간질 신세포 유형을 포함하는 것에 따라 추가로 기재될 수 있다.

[0042] 대안적으로, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 예를 들어 출발 신세포 집단 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대된 출발 신세포 집단의 세포)으로부터 제조된 생물활성 신세포 또는 저산소증-저항성 생물활성 신세포로 기재되는 것 외에도 SRC가 분리 단계 (수행되는 경우)에서 선택될 수 있는 특징, 예를 들어, 부력 밀도에 따라 추가로 기재될 수 있다. SRC, 또는 SRC 집단의 세포가 부력 밀도 분리 단계를 이용하는 방법에 의해 출발 신장 세포 집

단 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대된 출발 신세포 집단의 세포)으로부터 제조되는 경우, SRC는 추가로 약 1.045 g/mL 초과, 1.045 g/mL 초과, 약 1.045 g/mL 이상, 약 1.04 g/mL 초과, 1.04 g/mL 초과, 또는 약 1.04 g/mL 이상, 약 1.0419 g/mL 초과, 1.0419 g/mL 초과, 약 1.0419 g/mL 이상, 약 1.045 g/mL 내지 약 1.091 g/mL 또는 약 1.045 g/mL 내지 약 1.052 g/mL의 부력 밀도를 갖는 출발 신세포 집단 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대된 출발 신세포 집단의 세포)으로부터 제조된 신세포인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0043] 상이한 예에서, SRC, 또는 SRC 집단의 세포는 예를 들어 출발 신세포 집단 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대되고, 분리 단계를 거쳤거나 또는 거치지 않았을 수 있는 출발 신세포 집단의 세포)으로부터 제조된 생물활성 신세포 또는 저산소증-저항성 생물활성 신세포로 기재되는 것 외에도 그들의 표면 마커 발현 특징 및/또는 특정 생성물의 분비에 따라 추가로 기재될 수 있다. 예를 들어, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 감마-글루타밀 트랜스펩티다제 (GGT)-1을 발현하는 세포 및/또는 시토케라틴 (CK)을 발현하는 세포를 포함하는 것으로 추가로 기재될 수 있다. SRC, 또는 SRC 집단의 세포가 GGT-1을 발현하는 세포를 포함하는 것으로 추가로 기재되는 경우, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 세포의 약 4% 내지 82%, 약 4.5% 내지 80%, 약 4.5% 내지 75%, 약 4.5% 내지 70%, 적어도 약 4.5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15% 또는 적어도 약 20%가 GGT-1를 발현하는 세포 또는 세포 집단인 것으로 추가로 기재될 수 있다. SRC, 또는 SRC 집단의 세포가 CK, 예를 들어, CK18을 발현하는 세포를 포함하는 것으로 추가로 기재되는 경우, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 세포의 약 80% 내지 100%, 약 80% 내지 97%, 적어도 80%, 적어도 82%, 적어도 84%, 적어도 86%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 92% 또는 적어도 94%가 CK, 예를 들어, CK18을 발현하는 세포 또는 세포 집단인 것으로 추가로 기재될 수 있다. SRC, 또는 SRC 집단의 세포가 GGT-1을 발현하는 세포 및 CK18을 발현하는 세포를 포함하는 것으로 추가로 기재되는 경우, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 세포의 약 4% 내지 82%가 GGT-1을 발현하고, 세포의 약 80% 내지 100%가 CK18을 발현하거나, 또는 세포의 적어도 약 4.5%가 GGT-1을 발현하고, 세포의 적어도 약 80%가 CK18을 발현하거나, 또는 세포의 적어도 약 10%가 GGT-1을 발현하고, 세포의 적어도 약 82%가 CK18을 발현하거나, 또는 세포의 적어도 약 18%가 GGT-1을 발현하고, 세포의 적어도 약 82%가 CK18을 발현하는 세포 또는 세포 집단인 것으로 추가로 기재될 수 있다. SRC 또는 SRC 집단의 세포는 GGT-1을 발현하는 세포 및 CK, 예를 들어, CK18을 발현하는 세포를 포함할 뿐만 아니라, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 및/또는 신장 손상 분자-1 (KIM-1)을 분비하는 세포를 포함하는 것으로 추가로 기재될 수 있다. 이러한 예에서, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 세포가 VEGF를 분비하고, 세포가 KIM-1을 분비하고, 세포의 약 4% 내지 82%가 GGT-1을 발현하고, 세포의 약 80% 내지 100%가 CK18을 발현하거나; 또는 세포가 VEGF를 분비하고, 세포가 KIM-1을 분비하고, 세포의 적어도 약 4.5%가 GGT-1을 발현하고, 세포의 적어도 약 80%가 CK18을 발현하거나; 또는 세포가 VEGF를 분비하고, 세포가 KIM-1을 분비하고, 세포의 적어도 약 10%가 GGT-1을 발현하고, 세포의 적어도 약 82%가 CK18을 발현하거나; 또는 세포가 VEGF를 분비하고, 세포가 KIM-1을 분비하고, 세포의 적어도 약 18%가 GGT-1을 발현하고, 세포의 적어도 약 82%가 CK18을 발현하는 세포 또는 세포 집단인 것으로 추가로 기재될 수 있다.

[0044] 대안적으로, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 예를 들어 출발 신세포 집단 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대되고, 분리 단계를 거쳤거나 또는 거치지 않았을 수 있는 출발 신세포 집단의 세포)으로부터 제조된 생물활성 신세포 또는 저산소증-저항성 생물활성 신세포로 기재되는 것 외에도 그들의 신원성 마커 발현 특징에 따라 추가로 기재될 수 있다. 예를 들어, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 신원성 마커 SIX 호메오박스(Homeobox) 2 (SIX2), 오드-스킵드-관련 1 (OSR1: odd-skipped-related 1), LIM 호메오박스 1 (LHX1), 형질감염 동안 재배열 (RET) 또는 섬유모세포 성장 인자 8 (FGF8) 중 하나 이상을 발현하는 신세포를 포함하는 것으로 추가로 기재될 수 있다. SRC 또는 SRC 집단의 세포가 하나 이상의 신원성 마커를 발현하는 신세포를 포함하는 것으로 추가로 기재되는 경우, 이들은 신장 LHX1을 발현하거나 또는 SIX2을 발현하거나 또는 LHX1 및 SIX2 둘 다를 발현하는 신세포를 포함하는 것으로 추가로 기재될 수 있다. SRC, 또는 SRC 집단의 세포가 LHX1을 발현하는 세포를 포함하는 것으로 추가로 기재되는 경우, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 세포의 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 약 15% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 80%, 약 15% 내지 약 75%, 약 15% 내지 약 70%, 또는 약 20% 내지 약 80%가 LHX1을 발현하는 세포 또는 세포 집단인 것으로 추가로 기재될 수 있다. SRC 또는 SRC 집단의 세포가 SIX2를 발현하는 세포를 포함하는 것으로 추가로 기재되는 경우, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 세포의 약 0.02% 내지 약 15.0%, 또는 약 0.02% 내지 약 10.0%, 또는 약 0.02% 내지 약 9.0%, 또는 약 0.02% 내지 약 8.0%, 또는 약 0.02% 내지 약 7.0%, 또는 약 0.02% 내지 약 6.0%, 또는 약 1.0% 내지 약 15.0%, 또는 약 1.0% 내지 약 10.0%, 또는 약 1.0% 내지 약 9.0%, 또는 약 1.0% 내지 약 8.0%, 또는 약 1.0% 내지 약 7.0% 또는 약 1.0% 내지 약 6.0%가 SIX2를 발현하는 세포 또는 세포 집단인 것으로 추가로 기재될 수 있다. SRC 또는 SRC 집단의 세포가 RET를 발현하는 세포를 포함하는 것으로 추가로 기재되는 경우,

SRC 또는 SRC 집단의 세포는 세포의 약 45% 내지 약 95%, 또는 약 45% 내지 약 94%, 또는 약 45% 내지 약 93%, 또는 약 45% 내지 약 92%, 또는 약 45% 내지 약 91%, 또는 약 45% 내지 약 90%, 또는 약 45% 내지 약 89%, 또는 약 45% 내지 약 88%가 RET를 발현하는 세포 또는 세포 집단인 것으로 추가로 기재될 수 있다. SRC 또는 SRC 집단의 세포가 OSR1을 발현하는 세포로 기재되는 경우, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 세포의 약 30% 내지 약 86%, 또는 약 30% 내지 약 84%, 또는 약 30% 내지 약 82%, 또는 약 30% 내지 약 80%, 또는 약 40% 내지 약 90%, 또는 약 40% 내지 약 85%, 또는 약 45% 내지 약 90%, 또는 약 45% 내지 약 85%, 또는 약 50% 내지 약 90%, 또는 약 50% 내지 약 85%가 OSR1을 발현하는 세포 또는 세포 집단인 것으로 추가로 기재될 수 있다. SRC 또는 SRC 집단의 세포가 FGF8을 발현하는 세포를 포함하는 것으로 기재되는 경우, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 세포의 0% 초과 약 60% 이하, 또는 0% 초과 약 59% 이하, 또는 최대 약 58%, 또는 0% 초과 약 57% 이하, 또는 0% 초과 약 56% 이하 또는 0% 초과 약 55% 이하, 또는 약 1% 내지 약 64%, 또는 약 1% 내지 약 54%, 또는 약 1% 내지 약 44%, 또는 약 1% 내지 약 34%, 또는 1% 내지 약 24%가 FGF8을 발현하는 세포 또는 세포 집단인 것으로 추가로 기재될 수 있다.

[0045] SRC, 또는 SRC 집단의 세포는 예를 들어 출발 신세포 집단 (또는 1회, 2회 또는 3회 이하로 계대되고, 분리 단계를 거쳤거나 또는 거치지 않았을 수 있는 출발 신세포 집단의 세포)으로부터 제조된 생물활성 신세포 또는 저산소증-저항성 생물활성 신세포로 기재되는 것 외에도 그들의 신원성 마커 및 다른 표면 마커 발현 특징에 따라 추가로 기재될 수 있다. 예를 들어, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 네프린, 포도신 및 LHX1을 발현하는 신세포를 포함하는 것으로 추가로 기재될 수 있다. SRC 또는 SRC 집단의 세포가 네프린, 포도신 및 LHX1을 발현하는 세포를 포함하는 것으로 추가로 기재되는 경우, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 (i) 세포의 적어도 약 70%, 적어도 약 72%, 적어도 약 75%, 적어도 약 77%, 적어도 약 80%, 적어도 약 82%, 적어도 약 85%, 적어도 약 87%, 적어도 약 90%, 적어도 약 92%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 97%가 네프린을 발현하고/거나; (ii) 세포의 적어도 약 80%, 적어도 약 82%, 적어도 약 84%, 적어도 약 86%, 적어도 약 88%, 적어도 약 90%, 적어도 약 92%, 적어도 약 94%, 적어도 약 96% 또는 적어도 약 98%가 포도신을 발현하고/거나; (iii) 세포의 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 약 15% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 80%, 약 15% 내지 약 75%, 약 15% 내지 약 70%, 또는 약 20% 내지 약 80%가 LHX1을 발현하는 세포 또는 세포 집단인 것으로 추가로 기재될 수 있다.

[0046] SRC, 또는 SRC 집단의 세포는 히드로겔 또는 액체 조성물 형태의 치료 조성물로 제형화될 수 있다. 히드로겔 또는 액체 조성물 형태는 히알루론산을 포함할 수 있거나 또는 포함하지 않을 수 있다.

[0047] 치료 조성물이 히드로겔 조성물 형태인 경우, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 온도-민감성 세포-안정화 생체물질과 조합될 수 있다. 온도-민감성 세포-안정화 생체물질은 특정 온도에서는 겔 상태이고 다른 온도에서는 액체 상태인 생체물질일 수 있다. 예를 들어, 생체물질이 온도-민감성인 경우, 생체물질은 약 8℃ 이하에서 겔 상태, 대략 주위 온도 이상에서 실질적으로 액체 상태, 및 약 8℃ 내지 대략 주위 온도에서 고체-액체 전이 상태일 수 있거나; 또는 약 4℃ 이하에서 겔 상태, 약 37℃ 이상에서 액체 상태, 및 약 8℃ 내지 약 18℃에서 고체-액체 전이 상태일 수 있거나; 또는 약 2℃ 이하에서 겔 상태, 약 37℃ 이상에서 액체 상태, 및 약 8℃ 내지 약 18℃에서 고체-액체 전이 상태일 수 있거나; 또는 약 2℃ 이하에서 겔 상태 및 약 37℃ 이상에서 액체 상태일 수 있거나; 또는 약 4℃ 이하에서 겔 상태 및 약 34℃ 이상에서 액체 상태일 수 있거나; 또는 약 6℃ 이하에서 겔 상태 및 약 32℃ 이상에서 액체 상태일 수 있다.

[0048] 추가로, 치료 조성물이 히드로겔 조성물 형태이고, SRC 또는 SRC 집단의 세포가 온도-민감성 세포-안정화 생체물질과 조합되는 경우, 생체물질은 하나 이상의 천연적으로 공급된 또는 재조합 단백질 또는 펩티드를 포함하거나 또는 그로 구성될 수 있다. 천연적으로 공급된 또는 재조합 단백질 또는 펩티드는 재조합 기원의 세포외 매트릭스 단백질, 또는 신장 또는 또 다른 조직 또는 장기로부터 공급된 세포외 매트릭스, 또는 젤라틴일 수 있다. 온도-민감성 세포-안정화 생체물질이 젤라틴이거나 또는 그를 포함하는 경우, 젤라틴은 유형 I, 알파 I 콜라겐, 예컨대 돼지 유형 I, 알파 I 콜라겐 또는 재조합 인간 유형 I, 알파 I 콜라겐으로부터 유래될 수 있다. 온도-민감성 세포-안정화 생체물질이 젤라틴이거나 또는 그를 포함하는 경우, 젤라틴은 치료 조성물에서 약 0.5% 내지 약 1% 중량/부피 (w/v), 또는 약 0.8% 내지 약 0.9% (w/v), 또는 약 0.75% (w/v) 또는 약 0.88% (w/v)로 존재할 수 있다. SRC 또는 SRC 집단의 세포는 생체물질, 예를 들어, 젤라틴으로 제형화될 수 있으며, 따라서 생체물질 mL당 SRC의 수는 약 20 x 10^6개 세포/mL, 약 40 x 10^6개 세포/mL, 약 60 x 10^6개 세포/mL, 약 100 x 10^6개 세포/mL, 약 120 x 10^6개 세포/mL, 약 140 x 10^6개 세포/mL, 약 160 x 10^6개 세포/mL, 약 180 x 10^6

개 세포/mL, 또는 약 200 x 10^6개 세포/mL이다.

[0049] SRC 또는 SRC 집단의 세포가 생체물질과 조합되는 경우, 이는 생체물질, 예를 들어, 젤라틴 전체에 걸쳐 분산될 수 있다. SRC 또는 SRC 집단의 세포가 생체물질과 조합되는 경우, 이는 생체물질 전체에 걸쳐 실질적으로 균일하게 분포될 수 있다. SRC 또는 SRC 집단의 세포가 생체물질과 조합되는 경우, 이는 생체물질에서 침전되거나 또는 응집되지 않도록 생체물질, 예를 들어, 젤라틴 전체에 걸쳐 분산될 수 있다.

[0050] 대안적으로, 치료 조성물은 액체 조성물일 수 있다. 치료 조성물이 액체 조성물인 경우, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 즉시 사용을 위해 또는 그의 사용 시점까지 동결보존을 위해 임의의 적합한 액체, 예를 들어, 적절한 세포 보관 또는 배양 배지, 식염수, 또는 이들의 조합물과 조합될 수 있다. 치료 조성물이 액체 조성물인 경우, SRC 또는 SRC 집단의 세포는 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제, 예컨대 식염수, 완충된 식염수, 덱스트로스, 물, 폴리에틸렌글리콜, 및/또는 임의의 이들의 조합물에 현탁될 수 있다.

[0051] D-CKD를 가진 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 방법에서, 치료 조성물, 예를 들어, SRC를 포함하는 조성물은 주사에 의해, 예를 들어, 환자의 적어도 하나의 신장의 신피질로의 주사에 의해 D-CKD 환자에게 투여될 수 있다. 주사는 직접적인 개복술을 통해, 직접적인 복강경 검사를 통해, 복부 경유로, 또는 경피로 이루어질 수 있다. 치료 조성물인 SRC를 포함하는 조성물은 신장의 신피질로의 경피 주사에 의해 D-CKD 환자에게 투여될 수 있거나, 또는 신장 피막에 구멍을 내기 위해 유도 캐뉼라를 경피로 삽입한 다음, 농축된 이종 신세포 집단을 신장에 주사함으로써 투여될 수 있다. SRC를 포함하는 치료 조성물의 투여는 환자의 신장 중 한쪽 또는 둘 다의 신피질로의 주사에 의한 것일 수 있다. SRC를 포함하는 치료 조성물의 투여는 2회 주사에 의한 것일 수 있으며, 1차 주사는 한쪽 신장의 신피질로 이루어지고, 2차 주사는 환자의 다른 신장의 신피질로 이루어진다.

[0052] 치료 조성물, 예를 들어, SRC를 포함하는 조성물의 투여는 주사에 의해 투여되는 경우 SRC의 치료 유효 용량을 환자의 적어도 하나의 신장의 신피질로 주사할 수 있다. SRC의 치료 유효 용량은 환자의 신장의 추정 중량 (예를 들어, 그램 단위)을 기반으로 하여 결정될 수 있다. 치료 유효 용량은 약 1.0 - 9.0 x 10^6개 SRC/환자의 추정 신장 중량 그램 (SRC/g KWest)를 포함할 수 있다. 치료 유효 용량은 약 1.0 x 10^6, 약 2.0 x 10^6, 약 3.0 x 10^6, 약 4.0 x 10^6, 약 5.0 x 10^6, 약 6.0 x 10^6, 약 7.0 x 10^6, 약 8.0 x 10^6, 약 9.0 x 10^6, 약 2.0 - 7.0 x 10^6, 약 4.0 - 7.0 x 10^6, 또는 약 5.0 x 10^6 - 7.0 x 10^6개 SRC/g 환자의 KWest를 포함할 수 있다.

[0053] D-CKD 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 방법에서, SRC를 포함하는 치료 조성물의 투여는 1차 및 2차 주사에 의해 이루어질 수 있다. 1차 및 2차 주사는 대략 3 내지 12개월 간격으로 투여될 수 있다. 1차 및 2차 주사는 대략 3개월 간격, 대략 4개월 간격, 대략 5개월 간격, 대략 6개월 간격, 대략 7개월 간격, 대략 8개월 간격, 대략 9개월 간격, 대략 10개월, 대략 11개월 간격 또는 대략 12개월 간격으로 투여될 수 있다. 1차 및 2차 주사는 대략 3 내지 6개월 간격, 대략 6 내지 9개월 간격, 대략 9 내지 12개월 간격, 대략 3 내지 9개월 간격, 대략 6 내지 9개월 간격 또는 대략 6 내지 12개월 간격으로 투여될 수 있다.

[0054] D-CKD 환자에 대해 신장 기능을 개선시키는 방법에서, SRC를 포함하는 치료 조성물의 투여는 1차 및 2차 주사에 의해 이루어질 수 있고, 2차 주사는 투여되는 경우 반드시 1차 주사 후 미리 정해진, 예를 들어, 대략 3 내지 12개월 시점에서 투여될 필요는 없다. 오히려, 2차 주사는 (투여되는 경우) 촉발 사건이 1차 주사 후 시간 간격 동안 검출되는 한, 촉발 사건이 검출되는 경우에 D-CKD 환자에게 투여될 수 있다.

[0055] 1차 주사 후 시간 간격 동안에 검출되는 촉발 사건 후에 2차 주사가 D-CKD 환자에게 투여되는 경우, 상기 시간 간격은 D-CKD 환자에서 1차 주사 투여 후 대략 2개월 내지 80개월, 또는 대략 2개월 내지 74개월, 또는 대략 2개월 내지 70개월, 또는 대략 2개월 내지 64개월, 또는 대략 2개월 내지 60개월, 또는 대략 2개월 내지 56개월, 또는 대략 2개월 내지 52개월, 또는 대략 2개월 내지 48개월, 또는 대략 2개월 내지 44개월, 또는 대략 2개월 내지 40개월, 또는 대략 2개월 내지 36개월, 또는 대략 2개월 내지 32개월, 또는 대략 2개월 내지 28개월, 또는 대략 2개월 내지 24개월, 또는 대략 2개월 내지 20개월, 또는 대략 2개월 내지 18개월, 또는 대략 3개월 내지 80개월, 또는 대략 3개월 내지 74개월, 또는 대략 3개월 내지 70개월, 또는 대략 3개월 내지 64개월, 또는 대략 3개월 내지 60개월, 또는 대략 3개월 내지 56개월, 또는 대략 3개월 내지 52개월, 또는 대략 3개월 내지 48개월, 또는 대략 3개월 내지 44개월, 또는 대략 3개월 내지 40개월, 또는 대략 3개월 내지 36개월, 또는 대략 3개월 내지 32개월, 또는 대략 3개월 내지 28개월, 또는 대략 3개월 내지 24개월, 또는 대략 3개월 내지 20개월, 또는 대략 3개월 내지 18개월일 수 있다.

[0056] 1차 주사 후 시간 간격, 예를 들어, 2 내지 36개월 동안 검출되는 촉발 사건 후에 2차 주사가 D-CKD 환자에게

투여되는 경우, 2차 주사는 촉발 사건이 검출된지 약 30일 내에 D-CKD에게 투여될 수 있다. 촉발 사건이 1차 주사 후 시간 간격, 예를 들어, 2 내지 36개월 동안 검출되는 경우, 2차 주사는 촉발 사건이 검출된지 약 14일, 16일, 18일, 20일, 22일, 24일, 26일, 28일, 30일, 32일, 34일, 36일, 38일, 40일, 42일, 44일, 또는 46일 내에 D-CKD에게 투여될 수 있다. 이는 촉발 사건이 검출된지 약 2 내지 8주, 2 내지 7주, 2 내지 6주, 2 내지 5주, 2 내지 4주, 4 내지 8주, 4 내지 6주, 3 내지 6주, 또는 4 내지 5주 후에 투여될 수 있다.

[0057] 1차 주사 후 시간 간격 (예를 들어, 2 내지 36개월) 동안 검출되는 경우 2차 주사의 투여를 촉발시키는 촉발 사건은 기준선으로부터 환자의 eGFR의 감소 또는 무의미한 변화, 예를 들어, 환자의 기준선 eGFR에 비해 감소 또는 무의미한 변화의 검출일 수 있다. 치료 조성물에 의한 2차 주사를 촉발시키는 촉발 사건은 기준선으로부터 환자의 uACR의 증가 또는 무의미한 변화, 예를 들어, 환자의 기준선 uACR에 비해 증가 또는 무의미한 변화의 검출일 수 있다. 환자의 기준선 eGFR 또는 uACR에서 무의미한 변화는 환자의 기준선 eGFR 또는 uACR로부터 약 0.0% 변화일 수 있거나, 또는 이는 환자의 기준선 eGFR 또는 uACR로부터 약간의 증가 또는 감소 (예를 들어, 약 2.0% 이내) 변화일 수 있다.

[0058] 환자의 기준선 eGFR 또는 uACR은 1차 주사 전 대략 90일과 1차 주사 당일 사이의 임의의 시점에서의 환자의 eGFR 또는 uACR일 수 있다. 환자의 기준선 eGFR 또는 uACR은 1차 주사의 투여 전 대략 60일과 1차 주사 당일 사이의 임의의 시점에서의 환자의 eGFR 또는 uACR일 수 있다. 환자의 기준선 eGFR 또는 uACR은 1차 주사의 투여 전 대략 45, 30 또는 15일과 1차 주사 당일 사이의 임의의 시점에서의 환자의 eGFR 또는 uACR일 수 있다. 환자의 기준선 eGFR 또는 uACR은 1차 주사의 투여 전 대략 90일, 대략 85일, 대략 80일, 대략 75일, 대략 70일, 대략 65일, 대략 60일, 대략 55일, 대략 50일, 대략 45일, 대략 40일, 대략 35일, 대략 30일, 대략 25일, 대략 20일 대략 15일, 대략 10일, 대략 5일에, 또는 1차 주사 당일에 eGFR 또는 환자의 uACR일 수 있다. 환자의 기준선 eGFR 또는 uACR은 1차 주사의 투여 전 대략 90, 60, 45, 30 또는 15일과 1차 주사 당일 사이에 환자의 2회 또는 3회 또는 4회 eGFR 또는 uACR 측정치의 평균일 수 있다.

[0059] 1차 주사 후 시간 간격 동안에 검출되면 2차 주사의 투여를 촉발시킬 수 있는 촉발 사건은 기준선에 비해 환자의 eGFR의 무의미한 변화일 수 있거나 또는 기준선에 비해 환자의 eGFR에서 약 5%의 감소일 수 있다. 기준선에 비해 환자의 eGFR의 감소 또는 무의미한 변화는 약 0.0%, 2.5%, 5.0%, 7.5%, 10.0%, 12.5%, 15.0%, 17.5%, 20.0%, 22.5%, 25.0%, 27.5 또는 30.0%의 감소일 수 있다. 촉발 사건은 환자의 기준선 eGFR가 최대 약 25 ml/min/1.73m^{2}인 경우 기준선에 비해 환자의 eGFR에서 약 0-5% 또는 5%의 감소일 수 있다. 촉발 사건은 환자의 기준선 eGFR이 대략 25 내지 35 ml/min/1.73m^{2}인 경우 기준선에 비해 환자의 eGFR에서 약 0-10% 또는 10%의 감소일 수 있다. 촉발 사건은 환자의 기준선 eGFR이 대략 30 내지 40 ml/min/1.73m^{2}인 경우 기준선에 비해 환자의 eGFR에서 약 0-15% 또는 15%의 감소일 수 있다. 촉발 사건은 환자의 기준선 eGFR이 대략 35 내지 45 ml/min/1.73m^{2}인 경우 기준선에 비해 환자의 eGFR에서 약 0-20% 또는 20%의 감소일 수 있다. 촉발 사건은 환자의 기준선 eGFR이 적어도 약 40 ml/min/1.73m^{2}인 경우 기준선에 비해 환자의 eGFR에서 약 0-25% 또는 25%의 감소일 수 있다. 촉발 사건은 환자의 기준선 eGFR이 적어도 약 45 ml/min/1.73m^{2}인 경우 기준선에 비해 환자의 eGFR에서 약 0-30% 또는 30%의 감소일 수 있다. 1차 주사 후 시간 간격 동안 검출되면 2차 주사의 투여를 촉발시킬 수 있는 촉발 사건은 1차 주사의 투여 후 시점에서 환자 eGFR을 결정하는 단계를 수행함으로써 검출될 수 있다. 환자의 eGFR이 결정되는 시점(들)은 1차 주사 후 적어도 1주, 2주, 6주, 8주, 10주, 12주, 14주, 16주, 18주, 20주, 22주, 24주, 7개월, 8개월, 10개월, 12개월, 14개월, 16개월, 18개월, 20개월, 22개월 또는 24개월일 수 있다.

[0060] 1차 주사 후 시간 간격 동안 검출되면 2차 주사의 투여를 촉발시킬 수 있는 촉발 사건은 기준선에 비해 환자의 uACR의 무의미한 변화일 수 있거나 또는 기준선에 비해 약 20%의 증가일 수 있다. 1차 주사 후 시간 간격 동안 검출되면 2차 주사의 투여를 촉발시킬 수 있는 촉발 사건은 기준선에 비해 환자의 uACR에서 적어도 약 2.5%, 5.0%, 7.5%, 10.0%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20.0%, 22.5%, 25.0%, 27.5%, 30.0%, 32.5%, 35.0%, 37.5%, 40.0%, 42.5%, 45%, 47.5% 또는 50.0%의 증가의 검출일 수 있다. 기준선에 비해 환자의 uACR의 증가는 적어도 약 20% 및 적어도 약 30 mg/g일 수 있다. 적어도 약 30 mg/g의 증가 외에도, 기준선에 비해 환자의 uACR의 증가는 약 2.5%, 5.0%, 7.5%, 10.0%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20.0%의 증가일 수 있다. 1차 주사 후 시간 간격 동안 검출되면 2차 주사의 투여를 촉발시킬 수 있는 촉발 사건은 1차 주사의 투여 후 적어도 하나의 시점에서 환자 uACR을 결정하는 단계를 수행함으로써 검출될 수 있다. 환자의 uACR이 결정되는 시점(들)은 1차 주사 후 적어도 1주, 2주, 6주, 8주, 10주, 12주, 14주, 16주, 18주, 20주, 22주, 24주, 7개월, 8개월, 10개월, 12개월, 14개월, 16

개월, 18개월, 20개월, 22개월 또는 24개월일 수 있다.

[0061] 1차 주사 후 시간 간격 동안 검출되면 2차 주사의 투여를 촉발시킬 수 있는 촉발 사건은 예를 들어 본원에서 앞서 논의된 바와 같이 그의 또는 그녀의 기준선 eGFR에 비해 환자의 eGFR에서 지속된 감소 또는 지속된 무의미한 변화일 수 있다. 1차 주사 후 시간 간격 동안 검출되면 2차 주사의 투여를 촉발시킬 수 있는 촉발 사건은 예를 들어 본원에서 앞서 논의된 바와 같이 그의 또는 그녀의 기준선 uACR에 비해 환자의 uACR에서 지속된 증가 또는 지속된 무의미한 변화일 수 있다. 기준선에 비해 eGFR에서 지속된 감소 또는 지속된 무의미한 변화 또는 기준선에 비해 uACR에서 지속된 증가 또는 지속된 무의미한 변화는 기간에 걸쳐 유지되는, 예를 들어, 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 28일, 적어도 30일, 적어도 45일, 적어도 60일, 적어도 75일, 또는 적어도 90일 동안 유지되는 것일 수 있다.

[0062] 따라서, 촉발 사건이 환자 eGFR에서 지속된 감소 또는 지속된 무의미한 변화인 경우, 이는 적어도 약 7일, 14일, 21일, 28일, 30일, 45일, 60일, 75일 또는 90일 동안 유지되는 환자의 eGFR의 감소 또는 무의미한 변화일 수 있다. 예를 들어, 촉발 사건이 환자 기준선 eGFR에 비해 환자 eGFR에서 적어도 약 5%의 지속된 감소인 경우, 촉발 사건은 적어도 약 7일, 14일, 21일, 28일, 30일, 45일, 60일, 75일 또는 90일 동안 유지되는 환자의 기준선 eGFR에서 적어도 약 5%의 감소로서 검출될 수 있다. 촉발 사건이 환자 기준선 eGFR에 비해 환자 eGFR에서 적어도 약 25%의 지속된 감소인 경우, 촉발 사건은 적어도 약 7일, 14일, 21일, 28일, 30일, 45일, 60일, 75일 또는 90일 동안 유지되는 환자의 기준선 eGFR에서 적어도 약 25%의 감소로서 검출될 수 있다. 임의의 기간 (예를 들어, 적어도 약 7일, 14일, 21일, 28일, 30일, 45일, 60일, 75일 또는 90일) 동안 eGFR의 (예를 들어, 적어도 5%의) 이러한 지속된 감소는, 기준선에 비해 환자의 eGFR의 감소가 특정 백분율 (예를 들어, 적어도 약 5%)만큼 감소되면 해당 특정 백분율 감소에서 유지되거나, 또는 시간에 걸쳐 (예를 들어, 적어도 약 7일, 14일, 21일, 28일, 30일, 45일, 60일, 75일 또는 90일) 계속해서 추가로 감소되는 것을 필요로 하지 않음을 이해할 것이다. 오히려, 임의의 기간 (예를 들어, 적어도 약 7일, 14일, 21일, 28일, 30일, 45일, 60일, 75일 또는 90일) 동안 eGFR에서 (예를 들어, 적어도 5%의) 지속된 감소는 환자의 eGFR가 특정 백분율 (예를 들어, 적어도 약 5%)만큼 감소되면 적어도 시간에 걸쳐 (예를 들어, 적어도 약 7일, 14일, 21일, 28일, 30일, 45일, 60일, 75일 또는 90일) 해당 특정 백분율 감소만큼 감소되어 유지되는 것을 지칭할 수 있음을 이해할 것이다. 기준선 eGFR에 비해 환자 eGFR에서 지속된 감소 또는 무의미한 변화는 SRC-함유 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 다중 시점 (예를 들어, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10회 시점)에서 환자 eGFR을 결정함으로써 검출될 수 있다. 투여 후 다중 시점은 임의의 빈도로 발생할 수 있으며, 규칙적인 간격으로 발생할 필요는 없다.

[0063] 촉발 사건이 환자 uACR에서 지속된 증가 또는 지속된 무의미한 변화인 경우, 이는 적어도 약 7일, 14일, 21일, 28일, 30일, 45일, 60일, 75일 또는 90일 동안 유지되는 것으로 검출되는 환자의 uACR의 증가 또는 무의미한 변화일 수 있다. 예를 들어, 촉발 사건이 기준선에 비해 환자 uACR에서 적어도 30 mg/g 및 적어도 약 20%의 지속된 증가인 경우, 촉발 사건은 적어도 약 7일, 14일, 21일, 28일, 30일, 45일, 60일, 75일, 또는 90일 동안 유지되는 환자의 기준선 uACR에서 적어도 30 mg/g 및 적어도 20%의 증가로서 검출될 수 있다. 촉발 사건이 기준선에 비해 환자 uACR에서 적어도 약 20%의 지속된 증가인 경우, 촉발 사건은 적어도 약 7일, 14일, 21일, 28일, 30일, 45일, 60일, 75일, 또는 90일 동안 유지되는 환자의 기준선 uACR에서 적어도 약 20%의 증가로서 검출될 수 있다. 임의의 기간 (예를 들어, 적어도 약 7일, 14일, 21일, 28일, 30일, 45일, 60일, 75일 또는 90일) 동안 uACR에서 (예를 들어, 적어도 30 mg/g 및 적어도 20%의) 지속된 증가는, 기준선에 비해 환자의 uACR의 증가가 30 mg/g 및 특정 백분율 (예를 들어, 적어도 약 20%)만큼 증가되면 30 mg/g 및 해당 특정 백분율의 증가에서 유지되거나, 또는 시간에 걸쳐 (예를 들어, 적어도 약 7일, 14일, 21일, 28일, 30일, 45일, 60일, 75일 또는 90일) 계속해서 추가로 증가되는 것을 필요로 하지 않음을 이해할 것이다. 오히려, 임의의 기간 (예를 들어, 적어도 약 7, 14, 30, 45, 60, 75 또는 90일) 동안 uACR에서 (예를 들어, 적어도 약 7일, 14일, 21일, 28일, 30일, 45일, 60일, 75일 또는 90일의) 임의의 지속된 증가는 환자의 uACR이 약 30 mg/g 및 특정 백분율 (예를 들어, 적어도 약 20%)만큼 증가되면 시간에 걸쳐 (예를 들어, 적어도 약 7, 14, 30, 45, 60, 75 또는 90일) 적어도 약 30 mg/g만큼 증가되어 유지되고, 해당 특정 백분율 이상으로 (예를 들어, 적어도 약 20%) 증가되어 유지되는 것을 지칭할 수 있음을 이해할 것이다. 기준선 uACR에 비해 환자 uACR의 지속된 증가 또는 무의미한 변화는 SRC-함유 치료 조성물에 의한 1차 주사의 투여 후 다중 시점 (예를 들어, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10회 시점)에서 환자 uACR을 결정함으로써 검출될 수 있다. 투여 후 다중 시점은 임의의 빈도로 발생할 수 있으며, 규칙적인 간격으로 발생할 필요는 없다.

[0064] 특정 값 (예를 들어, 시간, 세포 수, 환자 eGFR, 백분율 개선, 마커를 발현하는 세포의 백분율, 용량 등의 단위/양)과 관련하여 전반에 걸쳐 약 또는 대략의 사용은 범위 내에 있는, 예를 들어, 정확히 명시되지 않은 특정 값을 허용하는 것으로 이해해야 한다. 예를 들어, 명시된 값과 관련하여 약 또는 대략의 사용은 명시된 해당 값의 3% (초과 또는 미만), 4% (초과 또는 미만), 5% (초과 또는 미만), 6% (초과 또는 미만), 7% (초과 또는 미만) 8% (초과 또는 미만), 9% (초과 또는 미만) 또는 10% (초과 또는 미만) 내에 있는 값을 허용할 수 있다.

[0065] 관련 기술분야의 기술자는 단지 일상적인 실험을 이용하여 본원에 기재된 구체적인 실시양태에 대한 여러 등가물을 인식하거나 또는 확인할 수 있다. 이러한 등가물은 첨부된 청구항에 포함되는 것으로 의도된다.

[0066] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 공보, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 그들의 전문이 본원에 참조로 포함된 것과 동일한 정도로 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0067] 실시예

[0068] 실시예 1 - 자가 신세포, SRC, 치료제의 2회 용량은 D-CKD 환자에서 신장 기능을 회복시킨다

[0069] *개요.* 세포-기반 재생 요법은 질환을 조절하거나 역전시키고, CKD에 대한 새로운 단일 또는 우대 치료를 제공하는 잠재력을 가질 수 있다. 자가 신세포, SRC, 치료제에 의한 2회 주사가 제2형 D-CKD를 가진 환자에서 신장 기능을 개선시킬 수 있는지 여부를 결정하기 위해 연구를 수행하였다.

[0070] *방법//연구 집단*: 20-50 mL/min/1.73 m^2의 eGFR을 갖는 30-80세의 D-CKD 환자는 모 연구 (NCT02836574)에 등록할 자격이 있었다. 나트륨-글루코스 수송 단백질 2 (SGLT2) 수용체 차단 치료는 금기사항이 아니었다. 환자는 동반이환에 대한 케어 표준에 의해 관리되었다. REACT로 치료받은 II상 모 연구로부터의 환자의 하위 세트 분석은 FACS에 의해 분석되었다.

[0071] 정보에 입각한 서면 동의서를 받은 후, 환자는 SRC-함유 치료제에 의한 그들의 1차 주사 전 대략 3개월에 진행되는 스크리닝 방문에 등록하였다. 당뇨병-관련 합병증을 제외한 무능화 동반이환을 가진 환자는 제외하였다. 그들의 데이터 공개에 대해 정보에 입각한 서면 동의서를 받은 1차 및 2차 주사를 제공받은 환자 및 SRC 치료제에 의한 1회 주사를 제공받은 2가지 환자는 도 1, 4 및 5에 제시된 제공된 하위-분석 세트에 포함되었다.

[0072] *방법/데이터 수집*: 임상 데이터는 1차 주사 시점에서, 및 1차 주사 후 적어도 1년 동안 3개월마다 수집되었다.

[0073] *방법/자가 신세포 제형 제조*: 모든 환자에 대해 표준 경피 신장 생검을 진행하였다. 신장 세포를 그들의 생검으로부터 단리하였고, 단리된 신장 세포를 확장시키고 처리하여, SRC 치료제에 포함시키기 위한 세포를 수득하였다. SRC 치료제에 포함시키기 위한 SRC의 제조는 기재되어 있다 (예를 들어, [Bruce, A.T. *et al.*, Ex vivo culture and separation of function renal cells. *Methods Mol. Biol.* 1001(2013):53; Halberstadt, C. *et al.*, Formulation of selected renal cells for implantation into a kidney. *Methods Mol. Biol.* 1001(2013):279]). SRC를 제조한 후, SRC를 열불안정성 히드로겔로 제형화하여, REACT로 지칭될 수 있는 신선한 생성물을 제조하였다.

[0074] *방법/자가 신세포 제형 투여*: 환자의 SRC 치료제의 제1 컴퓨터 단층촬영 (CT)-유도 경피 주사는 생검 후 대략 3개월차에 투여되었다. 환자의 SRC 치료제의 2차 경피 주사는 1차 주사 후 3-6개월차에 투여되었다. 하루 종일 입원 절차는 정맥내 미다졸람 및 펜타닐을 사용하여 의식이 있는 진정 프로토콜 하에 수행되었다.

[0075] *방법/임상 및 실험실 데이터*: 임상 및 실험실 데이터는 1차 SRC 치료제 주사 시점에서, 및 1차 주사 후 1년 동안 3개월마다 수집되었다. 생화학 척도에는 전해질, 헤모글로빈, 혈청 크레아티닌 (sCr), 결합 우레아 질소 (BUN), 인, 칼슘, 칼륨, 중탄산염, 당화 헤모글로빈 (HbA1c), 로그-변환된 온전한 부갑상선 호르몬 (PTH), 및 로그-변환된 소변 알부민/sCr 비 (UACR)가 포함되었다. eGFR은 IDMS 추적가능한 혈청 sCr 단독에 대한 2009 CKD-EPI 공식 및 sCr 및 시스타틴 C에 대한 2012 CKD-Epi 공식을 사용하여 추정되었다 (인증된 참조 물질을 사용하는 비탁법) (Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009; **150**: 604-612; Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, *et al.* Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine* 2012; **367**: 20-29). 1차 SRC 치료제 주사를 제공받기 전후에 코호트를 분석하여, 그들의 eGFR 기울기 사전-개입을 확립하였다. 환자는 그들의 연율화된 eGFR 기울기 (ml/min/1.72m^2)를 기반으로 하여 낮은 반응자 (0 미만), 중간 반응자 (>=0 및 2) 및 높은 반응자 (> 2)로 분류되었지만, 분석 목적을 위해 중간 및 높은 반응자 그룹을 조합하여, 낮은 반응자와 비교하였다.

[0076] *방법/유해 사건 (AE)*: AE는 사건 중증도 및 강도에 의해 규제 활동에 대한 의학 사전(Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)) 버전 23.0의 보고에 따라 선호 용어 및 기관계 분류(Preferred Terms and System Organ Classes)로 결정되었다.

[0077] *방법/통계*: 인구 통계 및 실험실 척도를 스크리닝하기 위해 간단한 기술 통계를 이용하였다. 정규 분포 파라미터 (샤피로-윌크(Shapiro-Wilk) 정규성 테스트를 통해 결정됨)는 평균 및 괄호 안의 표준 편차로 표현된다. 정규 분포되지 않은 파라미터는 정규 분포된 것으로 로그-변환되었다. 선형 혼합 효과 모델을 이용하여 종단 데이터를 비교하였다 (LMEM; Follmann D, Wu M. An approximate generalized linear model with random effects for informative missing data. *Biometrics* 1995; **51**: 151-168). 샘플 크기가 작기 때문에 검정력 계산은 수행되지 않았다. UACR의 경우, 일부 환자는 무작위 소변 샘플이 아니라 24-시간 소변에서 소변 크레아티닌 및 미세알부민이 결정되었으며, 여기서 무작위 UACR이 귀속되었다.

[0078] *결과/데이터 분석 세트에서 환자*: 28명의 환자가 실험의 하위-분석 세트에 포함될 자격이 있었다. 28명 중에서, 2명은 단일 주사만을 제공받았고 (첫번째 환자는 1차 주사 후 클로피도그렐을 시작하였고, 두번째 환자는 제어되지 않는 고혈압을 가졌음), 6명은 그들의 데이터 공개에 대해 동의하지 않았다 (2명은 높은 반응자였음). 따라서, 2회 SRC 치료제 주사를 제공받은 (20명) 또는 1회 주사를 제공받은 (2명) 환자의 최종 숫자는 22명이었고, 이들의 데이터는 이 하위-분석 데이터 세트에 제공된다. 분석에 포함된 이들 22명의 환자에서는 혈압이 변화하지 않았다 (데이터는 제시되지 않음). 이들 22명의 환자의 특징은 표 1에 나열된다.

[0079] 표 1: 스크리닝 시점에서의 환자 특징

스크리닝 시점에서의 특징 [n=22, 15명의 남성]	값 [평균 ± 표준 편차]
연령	66.0 (±9.07) 세
체질량 지수	33.9 (±5.87) kg/m^2
당뇨병 기간	18.4 (±8.80) 년
인종	82% 백인, 4.5% 아프리카계 미국인, 4.5% 미국계 인디언, 9% 기타
sCr만을 사용하는 2009 CKD-EPI를 기반으로 하는 eGFR	37.3 (±8.91) mL/min/1.73 m^2
2012 CKD-EPI를 기반으로 하는 eGFR (조합된 sCr 및 시스타틴 C)	40.3 (±9.35) mL/min/1.73 m^2
로그(소변 알부민/크레아티닌 비 mg/g)	5.7 (±2.00)
헤모글로빈	12.4 (±1.57) g/dL
혈청 칼슘	9.3 (±0.55) mg/dL
혈청 인산염	3.7 (±0.66) mg/dL
로그(온전한 부갑상선 호르몬 pg/mL)	4.1 (±0.58)
칼륨	4.7 (±0.51) mmol/L
중탄산염	20.4 (±2.70) mmol/L
헤모글로빈 A1c	7.0 (±1.05) %

[0080]

[0081] 이들 환자 중 3명만이 인산염 결합제를 복용하였고, 2명은 에리트로포이에틴 보충제를 복용하였고, 4명은 칼륨 결합제를 복용하였기 때문에, 실험실 결과에 대한 의약의 영향은 분석되지 않았다.

[0082] 기준선에서, 환자는 37.3±8.91 mL/min/1.73 m^{2}의 평균 CKD-EPI 2009 eGFR 및 7.0±1.05의 평균 HgbA1c를 가졌다. eGFR의 예상된 하락과 일치하게, eGFR이 1차 주사 시점에서 33.0±8.39 mL/min/1.73 m^{2}로 하락하였다.

[0083] *결과/D-CKD 환자 eGFR에 대한 치료의 영향*: 2회 SRC 치료제 주사 중 2차 투여 1년 후, 하위-분석 세트에서 20명의 D-CKD 환자의 그룹은 eGFR 하락의 안정화를 나타내었다. 도 1을 참조한다. LMEM을 이용하여, 연율화된 eGFR 기울기는 전체 코호트에서 SRC 주사 전 (-4.12 mL/min/1.73 m^2)과 후 (-1.23 mL/min/1.73 m^2) 사이에 유의미하게 개선되었다 (p=0.019). sCr을 기반으로 하는 2009 CKD-EPI 방정식을 사용하여, 연율화된 eGFR 기울기는 주사 전에 -3.98 mL/min/1.73 m^{2}이었고, 주사 후에 -1.27 mL/min/1.73 m^{2}로 개선되었다 (도 2A 참조). sCR 및 시스타틴 C를 기반으로 하는 2012 CKD-EPI 방정식을 이용하여, 연율화된 eGFR 기울기는 주사 전에 -4.69 mL/min/1.73 m^{2}이었고, 주사 후에 -1.69 mL/min/1.73 m^{2}로 개선되었다 (p=0.007) (도 2B 참조).

[0084] 하위-분석 세트의 환자는 임상적으로 관련있는 것으로 고려되는 3가지 유형의 신장 기능 반응 중 1가지를 갖는 것으로 관찰되었다: eGFR의 실질적인 개선 및 치료 후 >+2의 기울기를 갖는 높은 반응자 (n=4), 0 내지 +2의 기

울기를 갖는 중간 반응자 (n=3), 및 <0 mL/min/1.73m^{2}의 기울기를 갖는 낮은 반응자 (n=15). 전반적으로, 모든 환자에서 eGFR은 음의 기울기가 덜해지기 시작하였고, 이는 신장 기능 안정화를 시사하며, 음의 기울기를 갖는 환자는 여전히 다소 개선을 나타내었다. 중요하게는, 양의 기울기를 갖는 환자는 진입 시 더 높은 eGFR을 가졌다.

[0085] 주사 후 양의 eGFR 기울기를 갖는 7명의 환자 (32%) ("중간 반응자" 및 "높은 반응자")는 2회 SRC 치료제 주사 사이에 더 긴 시간, 예를 들어, 대략 1개월을 갖는 경향이 있었고 (p=0.0906), 1차 주사 후 그들의 진입 eGFR 기울기는 40.8±8.26 mL/min/1.73m^{2}이었다 (나머지 "낮은 반응자"보다 높음, n=15 [31.5±8.11 mL/min/1.73m^2, p=0.03, t-테스트). 이들 7명의 환자는 4.5±1.99의 로그 UACR 또한 가졌다 (다른 15명의 환자에 비해 낮음 (6.5±1.71, p=0.07, t-테스트)). 그들의 평균 SRC-함유 누적 용량은 10.4±2.84 mL였고, 이는 다른 15명의 환자와 유의미하게 상이하지 않았다 (11.2±2.74mL, p=0.5649). 다른 실험실 값은 상이하지 않았다 (데이터는 제시되지 않음).

[0086] SRC 치료제로 치료받은 환자 대 SOC 요법으로 치료받은 환자의 eGFR을 비교하는 실험에서 더 큰 세트의 환자로부터의 실험 데이터는 SRC가 CKD 환자의 eGFR에 대해 극적인 영향을 미침을 제시하였다. 도 3A, 3C 및 도 4는 SRC 치료제의 2회 주사에 의해 치료받은 D-CKD 환자의 eGFR은 시간에 걸쳐 증가하는 반면에, SOC 요법으로 치료받은 D-CKD 환자의 eGFR은 증가하지 않음을 제시한다. 2차 SRC 치료제 주사 후, D-CKD 환자의 eGFR은 적어도 1년에 걸쳐 5 mL/min/1.73m^{2}만큼 일관되게 증가하였다. 이러한 eGFR의 일관된 개선은 D-CKD에 대한 어떠한 요법 또는 치료제에 대해서도 관찰된 적이 없었다. 예상된 바와 같이, SOC-치료 D-CKD 환자의 eGFR은 동일한 1-년 기간에 걸쳐 일관되게 하락하였다.

[0087] *결과/신장 기능의 실험실 평가에 대한 요법의 영향*: 전반적으로, SRC 치료제의 2회 주사는 모든 D-CKD 환자에서 소변 미세알부민/크레아티닌 비 (UAUC; 도 5A), 헤모글로빈 (도 5B), 혈청 칼륨 (도 5D), 혈압 (도 5E), 혈청 인산염 (도 5C) 및 온전한 부갑상선 호르몬 (iPTH; 도 5F)을 안정화시켰고, 중간/높은 반응자 그룹에서는 더 낮은 칼륨 및 더 낮은 iPTH의 경향이 있었다.

[0088] 실험실 파라미터에 대한 LMEM 분석은 주사 전 4.88 mg/dL/년에서 주사 후 0.56 mg/dL/년으로 유의미하게 더 낮은 연율화된 BUN 기울기를 제시하였고 (p=0.045), 칼륨, 헤모글로빈, 및 신장 골이영양증의 생체마커의 안정화를 또한 제시하였다. 표 2를 참조한다. 로그 PTH 및 로그 UACR의 약간의 악화가 관찰되었지만, 이들 변화는 임상적으로 관련이 없을 수 있고, 참여자의 수가 적어서 조정될 수 없었다. HbA1c 수준은 eGFR 회복의 요인이 아니었다. REACT 주사를 1회만 제공받은 1명의 환자를 제외하고는, 혈압에는 변하가 없었다.

[0089] 표 2: 주사 전과 후의 연율화된 기울기를 비교하는 다양한 임상 파라미터의 선형 혼합 효과 모델 분석

	주사 전 연율화된 기울기	주사 후 연율화된 기울기	P 값
eGFR (CKD-EPI 크레아티닌 2009 방정식)	-3.98 ml/min/1.73/m^2/년	-1.27 ml/min/1.73/m^2/년	**0.032**
eGFR (CKD-EPI 크레아티닌-시스타틴 C 2012 방정식)	-4.63 ml/min/1.73/m^2/년	-1.69 ml/min/1.73/m^2/년	**0.015**
혈청 크레아티닌	0.14 mg/dL/년	0.18 mg/dL/년	0.54
시스타틴 C	0.1 mg/L/년	0.13 mg/L/년	0.59
BUN	4.74 mg/dL/년	0.72 mg/dL/년	**0.07**
인	0.12 mg/dL/년	0.15 mg/dL/년	0.82
칼슘	0.02 mg/dL/년	-0.12 mg/dL/년	0.10
혈청 칼륨	0.02 mEq/L/년	0.00 mEq/L/년	0.83
혈청 중탄산염	-0.47 mEq/L/년	0.33 mEq/L/년	0.13
로그 **(PTH)**	0.8	0.19	**0.04**
헤모글로빈	-0.09 g/dL/년	-0.07 g/dL/년	0.93
로그 **(UACR)**	-0.42	0.23	**0.001**

[0090]

[0091] 이들 파라미터 중 일부에 대한 SRC 치료제의 2회 주사 투여의 영향을 더 잘 제시하기 위해, SRC-치료 및 SOC-치료 D-CKD 환자로부터 수득된 결과를 비교하였다. SRC 치료제의 적어도 1회 용량을 제공받은 28명의 환자와 SOC 요법을 제공받은 42명의 환자의 비교를 통해, SRC 치료제를 제공받은 환자가 단지 11.80%의 변화로 UACR에서 거의 안정화를 경험한 반면에, SOC 요법을 제공받은 환자는 훨씬 더 큰 188% 변화를 경험한 것으로 나타났다. 도

3B를 참조한다. 헤모글로빈 (도 6A), 혈청 칼슘 (도 6B) 및 혈청 인 (도 6C)의 직접적인 비교는 SRC 치료제로 치료받은 D-CKD 환자가 안정하거나 또는 개선된 반면에, SOC-치료 환자는 하락하는 경향이 있었음을 제시한다.

[0092] *결과/중증 유해 사건*: CKD 및 대사 증후군의 동반이환으로 인해 하위 세트 집단에서 유해 사건은 흔하다. 신장 생검 및 SRC 주사와 연관된 중증 유해 사건은 없었다. 기관계 분류를 기반으로 하여 총 61건의 유해 사건이 발생하였으며, 가장 흔한 5가지 카테고리는 심장, 감염, 신장, 호흡기 및 대사이다 (표 3 참조). 2회 주사한 환자 중에서, 2명은 관심 SAE를 가졌고: 1명의 환자는 좌측 폐 붕괴/폐쇄 후 폐렴을 유발하는 폐의 편평 세포 암종 및 고칼슘혈증을 경험하였고, 2차 주사 12개월 후에 사망하였지만, 부검은 가족에 의해 거부되었다. 두번째 환자는 2차 주사 11개월 후 ESKD가 발생하였고, 혈액 투석을 받았다.

[0093] 표 3: 규제 활동에 대한 의학 사전을 기반으로 하여 기관계 분류 및 선호 용어에 따른 유해 사건

기관계 분류	선호 용어
심장 장애 (n=16)	
급성 심근 경색	6
완전 방실 차단	1
심장 마비	2
급성 심부전	2
관상 동맥 질환	3
좌심실 부전	1
심근 경색	1
위장 장애 (n=2)	
설사	1
게실	1
간담도 장애 (n=1)	
급성 담낭염	1
감염 및 침습 (n=12)	
봉와직염	2
감염성 담낭염	1
클로스트리디움 디피실레 감염	1
코로나바이러스 감염	1
장비 관련 감염	1
감염된 교상	1
복막염	1
폐렴	2
패혈증	1
포도상구균 감염	1
손상 (n=2)	
낙상	1
슬개골 골절	1
대사 및 영양 장애 (n=5)	
탈수	1

[0094]

기관계 분류	선호 용어
고칼슘혈증	1
고칼륨혈증	3
근골격 장애 (n=1)	
반월판 퇴행	1
양성/악성 신생물 (n=1)	
폐의 편평 세포 암종	1
신경계 장애 (2)	
뇌혈관 사고	1
실신	1
정신 장애 (1)	
환각, 환시	1
신장 및 비뇨기 장애 (9)	
급성 신장 손상	8
말기 신장 질환	1
호흡기, 흉부 및 종격동 장애 (6)	
급성 호흡 부전	1
만성 폐쇄성 폐 질환	1
기흉	1
호흡 곤란	1
호흡 부전	2
혈관 장애 (3)	
대동맥 협착증	1
심부 정맥 혈전증	1
혈종	1
총계	61

[0095]

[0096] *결과/요약*: SRC 치료제의 2회 주사는 제2형 당뇨병성 신장 질환을 가진 성인에서 신장 기능을 성공적으로 개선시켰다. 모든 환자는 그들의 eGFR 기울기 개선을 확인하였고, 40%는 예를 들어 eGFR의 개선을 입증하였다 (중간/높은 반응자). 적어도 1년에 걸쳐 D-CKD 환자의 eGFR을 증가시키거나 또는 그의 감소를 지속적으로 중단시키는 다른 치료제는 관찰되지 않았다.

[0097] 2회 주사의 투여는 또한 환자의 실험실 파라미터 (칼륨, 중탄산염, 칼슘, 인산염, 온전한 PTH 및 헤모글로빈)를 안정화시켰다. 이는 이환된 신장의 주요 여과 기능이 SRC 치료제의 2회 투여에 의해 회복될 수 있음을 확증하므로 이는 역시 주목할 만하다. 이는 또한 2회 용량을 투여함으로써 이환된 신장에 대해 수많은 신장 기능이 회복되어, D-CKD와 연관된 동반이환, 예를 들어, 빈혈 또한 다룰 수 있음을 입증한다.

[0098] 실시예 2 - 자가 신세포, SRC, 치료제의 2회 용량은 후기 병기 4 D-CKD 환자에서 신장 기능을 회복시킨다

[0099] *개요*. < 20 ml/min/1.72m^{2}의 eGFR을 갖는 D-CKD 환자의 경우, 치료 옵션은 ESKD로의 진행을 중단시키지 못한다. 실제로, 이러한 진행된 CKD 병기에서 신장 기능의 가속된 상실을 고려할 때, 관리 옵션은 종종 소용없는 것으로 간주된다. 후기 병기 4 당뇨병성 신장 질환을 가진 30-65세 환자에게 SRC 치료제의 2회 주사를 투여하는 단일-아암 실험을 수행하였다. 상기 실험을 통해, 심지어 투석에 대한 위험이 매우 높은 집단에서도 신장 기능의 개선, 예를 들어, eGFR의 하락률 감소가 달성될 수 있음이 나타났다.

[0100] *방법/실험 설계*. 이 실험은 실시예 1에 기재된 실험 (임상 실험 식별인자 NCT02836574)의 확장이었다. 간략히, 첫번째 스크리닝 평가 60일 내에 신장 생검을 수행하여 그의/그녀의 SRC 치료제의 제조를 위한 환자 물질을 수득하도록 실험을 설계하였다. 제조 후, 환자의 SRC 치료제의 1차 주사를 투여하였다. 1차 주사로부터

3 내지 6개월 후에 2차 주사를 투여하였다. 2차 주사 후 24개월 동안 환자를 추적조사하였다.

[0101] *방법/환자.* 제2형 당뇨병 및 후기 병기 4 DKD가 확립된 14-20 ml/min/1.73 m^2의 eGFR을 갖는 성인은 실험에 포함될 자격이 있었다. 포함 및 제외 기준은 스크리닝 방문시에, 신장 생검 전에 및 SRC 치료제에 의한 각각의 주사 전에 평가되었다. 자격 기준을 충족하고 IRB-승인된 고지에 입각한 서면 동의서를 제공한 환자는 전체 신체 검사, 심전도 및 실험실 평가 (혈액학, 전체 화학 패널, 시스타틴 C, 여성 임신 테스트, 및 소변 미세알부민-대-크레아티닌 비)를 진행하였다.

[0102] 스크리닝 방문 동안에, 환자는 각각의 신장이 전체 신장 기능에 기여하는 백분율을 측정하기 위해 적격성 신체 검사, 포함/제외 기준의 최종 검토 및 신장 신티그래피 연구 (분할 신장 기능 스캔)를 진행하였다. 초음파를 통해 해부학적 특징을 갖고 경피 생검에 적합한 2개의 신장의 존재를 확인하였다. 주사될 SRC 생성물 용량을 계산하기 위해, 신장 크기 및 부피를 자기 공명 영상화 또는 CT 스캔에 의해 결정하였다.

[0103] *방법/신장 생검 및 치료 조성물 제조.* 첫번째 스크리닝 평가 60일 내에, 각각의 환자의 신장에 대해 영상-유도 경피 신장 생검을 진행하였다. SRC-함유 치료제의 제조에 충분한 물질을 제공하기 위해, 2-4개의 신장 생검 코어를 수집하였다. 신장 생검은 지역 케어 표준, 의식이 있는 진정 및 관찰에 의해 외래 환자 절차로 수행되었다. 치료제 주사 후 출혈은 실험 프로토콜에 따라 절차 후 초음파 및 헤모글로빈 측정에 의해 결정되었다. 신장 생검 코어는 특수 운송 매체를 통해 미국 노쓰 캐롤라이나 주에 있는 프로키드니(ProKidney)로 밤새 배송되었다.

[0104] 신장 생검으로부터 SRC의 제조는 기재되어 있다 (예를 들어, [Bruce, A.T. *et al.*, Ex vivo culture and separation of function renal cells. *Methods Mol. Biol.* 1001(2013):53; Halberstadt, C. *et al.*, Formulation of selected renal cells for implantation into a kidney. *Methods Mol. Biol.* 1001(2013):279]). SRC를 제조한 후, 이들을 100 x 10^6개 세포/mL의 열불안정성 젤라틴-기반 히드로겔 농도로 제형화하였다.

[0105] *방법/SRC-함유 치료제 투여.* CT 영상 안내에 의해 신장 생검을 진행한 동일한 신장의 신피질에 SRC를 경피 주사하였다. 투여된 용량은 신장 부피 분석에 의해 결정되는 바와 같이 3 x 10^6개 세포/g 추정 신장 중량이었고, 용량 부피 범위는 3-8 밀리리터였다. 모든 주사는 필요에 따라 표준 펜타닐 및 미다졸람 용량을 사용하여 의식이 있는 진정 하에 외래 환자 절차로 수행되었다 (Stavas J, Gerber D, Coca SG, Silva AL, *et al.* Novel Renal Autologous Cell Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus Chronic Diabetic Kidney Disease: Clinical Trial Design. *Am J Nephrol.* 2022 Jan 14:1-9; Yu H, Sonntag PD, Bream PR, *et al.* Safety and Feasibility of a Novel Percutaneous Locoregional Injection Technique of Renal Cellular Therapy for Chronic Kidney Disease of Diabetes. *Kidney Int. Rep.* 2021 Jun 19;6(9):2486-2490). 유해 출혈 사건을 검출하기 위해 회복 동안에 및 24-시간에 주사 후 신장 초음파, 및 헤모글로빈 및 헤마토크리트 수준을 수득하였다. 각각의 환자에게 생검을 수득한 동일한 신장에서 3-6개월 간격으로 2회 주사를 투여하였다.

[0106] 방법/추적조사 평가: SRC 치료제에 의한 1차 주사 후 1, 7, 14, 28일 (± 3 일) 및 2, 3, 4 및 5개월 (± 7 일), 및 2차 주사 후 1, 7, 14, 28일 (± 3 일) 및 2 및 3개월 (± 7일)에 환자 평가를 진행하였다. 2차 주사 후, 치료 후 6, 9, 12, 15, 18, 21 및 24개월에 걸쳐 안전성 및 효능의 평가를 수행하였다. 스크리닝 동안에 및 연구 종료 시에 비조영 MRI를 수행하여, 형태학적 변화를 평가하였다. 신장 신티그래피는 1차 및 2차 주사 전에, 2차 주사 후 6 및 12개월에 및 연구 종료 시에 분할 기능을 평가하였다.

[0107] *방법/질환 진행 분류.* 안정한 신장 기능을 가진 환자 및 신대체 요법을 필요로 하는 환자에 따라 환자를 분류하였다. SRC 치료제에 의한 주사의 투여 전에, [Tangri et al., (Tangri N, Stevens L, Griffith J, *et al.* A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011;305(15):1553-1559; Kidney Risk Failure Equation (8 Variable). https: // qxmd . com / calculate / calculator_125 / kidney-failure-risk-equation-8-variable; accessed 21 February 2022)]을 기반으로 하여 신부전 위험 방정식 (Kidney Failure Risk Equation) (8가지 변수)에 의해 투석 위험을 계산하였다.

[0108] *방법/유해 사건.* 생검-, 절차- 및 세포-관련 유해 사건을 모니터링하고, 중증도 및 강도를 기반으로 하여 규제 활동에 대한 의학 사전 버전 23.0에 따라 선호 용어 및 기관계 분류로 기록하였다. 또한, 모든 다른 원격 유해 사건을 기록하였다.

[0109] *방법/통계 분석 방법.* 환자의 인구 통계, 임상 및 실험실 정보를 특성화하기 위해 모든 분석은 기술적이다.

카테고리 변수는 빈도 카운트 및 백분율에 따라 요약되었다. 정규 분포 연속 변수는 평균 및 표준 편차를 제공함으로써 요약되고; 그렇지 않으면, 정규 분포되지 않은 연속 변수에 대해서는 중앙값이 보고되었다. 상호 관련된 무작위 절편 및 기울기를 갖는 종단 선형 혼합 효과 모델 (LMEM)을 이용하여 연율화된 eGFR 기울기를 계산하였다 (Vonesh E, Tighiouart H, Ying J *et al.* Mixed-effects models for slope-based endpoints in clinical trials of chronic kidney disease. *Stat Med.* 2019;38:4218-4239). UACR은 무작위 UACR로 보고되었지만, 무작위 UACR이 누락되고, 24시간 UACR이 수집된 경우에는, 이것이 귀속되었다. 기준선은 환자의 1차 SRC 치료제 주사의 투여 전 마지막 측정치로 정의되었다.

[0110] *결과/환자.* 5명의 남성 및 5명의 여성이 연구에 등록하였다. 10명의 환자에 대해 19회의 SRC-함유 치료제 주사를 진행하였다 (1명의 참여자는 1회 주사만을 제공받았음). 모든 환자 코어 생검 샘플은 치료제에 포함되는 SRC의 제조에 적절한 양의 물질을 생성하였다. 환자 기준선 특징은 하기와 같았다: 3명의 히스패닉계 또는 라틴계, 7명의 비히스패닉계, 7명의 백인. 평균 및 표준 편차 (SD)는 58.9 (5.22)세의 연령; BMI 35.8 (8.2); 진단 시 58.9 (5.22)세의 연령, 및 13.7년 (5-27 범위)의 제2형 진성 당뇨병 기간이었다. 기준선 실험실 결과 및 병용 의약을 비롯한 추가의 코호트 특징에 대해서는 표 4를 참조한다.

[0111] 표 4: 환자 기준선 특징 및 의약 (N=10)

환자 정보	평균 (SD, %)		병용 의약	n (%)
연령	58.9 (5.22)		ACEi	2 (20)
성별 (남성)	5 (50%)		ARB	6 (60)
성별 (여성)	5 (50%)		베타 차단제	6 (60)
히스패닉계 또는 라틴계	3 (30%)		알파 2 효능제	0 (0)
비히스패닉계 또는 라틴계	7 (70%)		이뇨제	10 (100)
아시아인	1 (10%)		혈소판 응집 억제제	6 (60)
백인	7 (70%)		칼륨 저하제	3 (30)
기타 인종	2 (20%)		폴리스티렌 술포네이트	0(0)
체질량 지수	35.8 (8.2)		칼륨-결합제	1 (10)
			글루코스 저하 요법	9 (90)
실험실	**평균 (SD, %)**		인슐린	7 (70)
eGFR CKD-EPI (sCr)	15.5 (2.72)		메트포르민	0 (0)
eGFR CKD-EPI (sCr +Cys-C)	17.7 (3.67)		술포닐우레아	2 (20)
혈청 크레아티닌 (mg/dl)	3.6 (0.73)		DPP-4 억제제	1 (10)
시스타틴 C (mg/L)	2.6 (0.52)		GLP-1 효능제	2 (20)
인 (mg/dL)	4.8 (0.89)		SGLT2 억제제	0(0)
헤모글로빈 (g/dL)	10.5 (1.12)		TZD	1 (10)
헤마토크리트 (%)	32.1 (4.08)		메글리티니드	0 (0)
UACR 무작위 로그 (mg/g)	7.9 (1.01)		인산염 결합제	4 (40)
UACR 무작위 IQR (mg/g)	3198 (1733-5524)		항빈혈제	8 (80)
우레아 질소 (mg/dL)	60.8 (16.4)		철분제	5 (50)
혈청 칼륨 (mEq/L)	5.2 (0.49)		에리트로포이에틴	7 (70)
혈청 나트륨 (mEq/L)	140.4 (2.8)		기타 혈액 제품	0 (0)
혈청 중탄산염 (mEq/L)	19.2 (2.49)		비타민 B12 및 엽산	2 (20)
HbA1c (%)	7.7 (1.59)		중탄산염 보충제	5 (50)
온전한 PTH (pg/mL)	5.2 (0.83)		1-25 OH 비타민 D	1 (10)
칼슘 (mg/dL)	9.0 (0.62)		기타 항고혈압제	5 (50)
알부민 (mg/dL)	4.0 (0.42)			

[0112]

[0113] *결과/환자 신장 기능의 개선.* 연구 코호트에 대해, eGFR 기울기는 SRC-함유 치료제에 의한 주사 전 -6.5 ml/min/1.73m^2/년에서 2차 주사 후 - 3.9 ml/min/1.73m^2/년으로 변하였다. 도 7을 참조한다. 연구 코호트에서 개별 환자에 대해, 주사 전과 후 기울기의 비교는 10명 중 6명이 개선된 eGFR을 가진 반면에 (예를 들어, 느린 진행 (안정화)), 10명 중 4명은 eGFR 진행을 가졌음을 나타내었다.

[0114] SRC-함유 주사 후 13.5개월차에, 3명의 환자는 투석을 시작하지 않았고; 2명은 2차 주사 후 15개월이었지만 (총 21개월 추적조사), 세번째 환자는 2차 주사 후에 투석없이 당뇨병-관련 심근 경색으로 인해 사망하였고; 이 환자는 행정상의 실수로 실종으로 간주되었다. 추가의 환자가 2차 주사 후에 COVID-19 감염으로 인해 사망하였다. 이 환자는 COVID-19에 대한 입원 동안에 혈액 투석을 1회 실시한지 하루 후에 사망하였고, 단일 투석 기간에도 불구하고 투석 카운트에 포함되었다.

[0115] 7명의 환자는 초기 투석 시에 6-16 ml/min/1.73m^{2}의 eGFR에서 16.2개월의 중앙값 시점에서 (6-28개월 범위) 신

대체 요법을 필요로 하였다. 19 ml/min/1.73m^{2}의 스크리닝 eGFR을 갖는 1명의 환자는 급속한 악화 및 심한 단백뇨를 가졌고, 1차 주사 6개월 후에 투석을 시작하였다. 지금까지, 나머지 모든 참여자는 2회 주사를 제공받았다. 약 10 ml/min/1.73m^{2}의 eGFR에서 투석 개시를 가정하면, 1차 주사 시점으로부터 주사 전 eGFR 기울기 (-6.5 ml/min/1.73m^2)의 직선 외삽을 통해, 환자가 SRC 치료제로 치료받지 않으면 투석까지의 시간이 10.1개월인 것으로 추정되었다. 도 8을 참조한다. 이러한 투석까지의 대략적인 시간은 만성 신장 기능장애 코호트 (CRIC) 연구와 일치한다. 연구에서, 3a에서 5까지 각각의 CKD 병기에서 소요된 중앙값 시간을 평가하였다. 이 연구에서 15.5 ml/min/1.7m^{2}의 기준선 eGFR에 상응하는 병기 5는 0.8년의 중앙값 시간을 가졌다. 투석까지의 대략적인 시간에 대한 이러한 일치 (예를 들어 CKD 병기 5 환자의 경우 약 10개월)는 이 연구에서 환자가 그들의 높은 동반이환과는 무관하게 SRC-함유 치료제를 제공받지 않은 경우에 비해 더 양호하였다는 제안을 확고히 한다 (Ku et al., Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 13(2018):693-701).

[0116] 2회의 SRC-함유 주사 중 2차 주사 후 15개월차에 투석하지 않은 2명의 환자는 eGFR 기울기 안정성을 나타내었다. 병기 4에서 안정화된 CKD 및 더 낮은 예측 점수 (65% 및 75%)를 갖는 이들 2명의 환자는 투석 그룹 (1487-10889 mg/g의 UACR 범위)과 비교하여 더 낮은 알부민뇨 (407 mg/g 및 719 mg/g의 UACR)를 가졌다.

[0117] 각각의 환자에 대해 투석까지의 시간은 표 5에 제공된다. 표 5는 또한 1차 주사 후에 수행된 신부전 위험 방정식 (8가지 변수)에 의해 계산된 투석 위험을 제공하였다. 7명의 환자는 5년 내에 ESKD에 도달할 예측 점수가 > 91%이었다.

[0118] 표 5: 환자의 투석까지의 시간

환자	5-년 위험 ESKD[a]	REACT 주사 후 투석까지의 시간 (개월)
1	100%	6.0
2	99.9%	16.2
3	99.8%	27.9
4	99.5%	20.3
5	99.2%	6.1
6	98%	19.4 (사망)[b]
7	91.9%	13.2
8	91%	10.1 (사망)[c]
9	75%	안정한 CKD 4
10	65%	안정한 CKD 4

[0119]

[0120] [a]투석 또는 사망까지의 치료 후 시간을 비교하는 신부전 위험 방정식 예측.

[0121] [b]사망 하루 전에 혈액 투석 1회 실시에 의한 사망과 관련이 있는 COVID-19.

[0122] [c]사망과 관련이 있는 심근 경색이며, 사망 시 투석 중이 아님.

[0123] *결과/유해 사건.* SRC-함유 치료제 생성물의 10회의 단일 신장 생검 및 19회의 경피 주사 모두에서, 수혈 또는 개입을 필요로 하지 않는 2건의 신장 혈종 (1건은 생검 후 및 1건은 주사 후)이 있었다. 1명의 환자에서는 생검 후 동정맥루가 발생하였고, 7일 이내에 저절로 해결되었다. 가장 흔한 기관계 분류 부작용은 신장 및 비뇨기 장애 카테고리 (n=7) 및 감염 부류 (2건은 COVID-19 감염 및 1건은 비-COVID-19 폐렴)에 있었다. 모든 중증 유해 사건에 대해서는 표 6을 참조한다.

[0124] 표 6: 중증 유해 사건

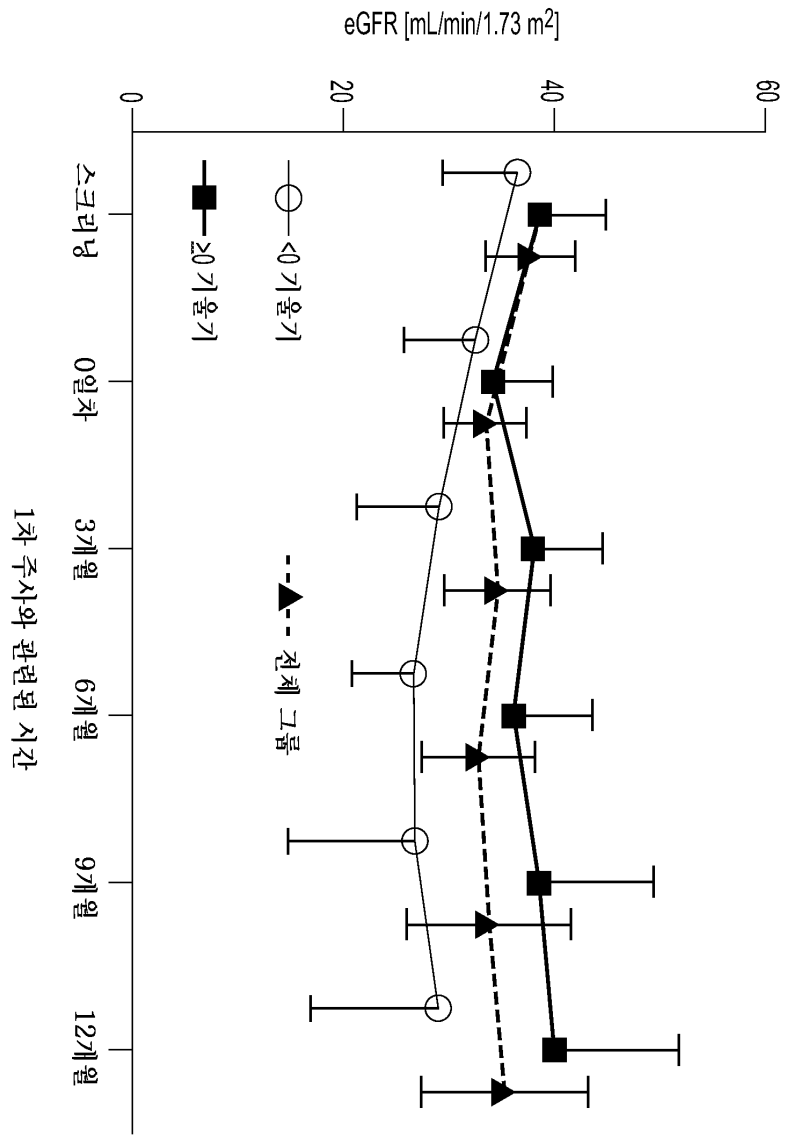
기관계 분류	수
신장 및 비뇨기 장애	**7**
PT: 급성 신장 손상	2
PT: 만성 신장 질환	1
PT: 말기 신장 질환	2
PT: 신장 혈종	2
감염 및 침습	**5**
PT: 봉와직염	1
PT: COVID-19	2
PT: COVID-19 폐렴	1
PT: 폐렴	1
혈액 및 림프계	**2**
PT: 빈혈	2
호흡기 및 흉부	**2**
PT: 급성 호흡 부전	2
혈관 장애	**2**
신장 동정맥루	**1**
고혈압성 응급상황	**1**
전반적인 상태	**1**
PT: 피로	1
대사 및 영양	**1**
PT: 당뇨병성 합병증	1
신경계 장애	**1**
PT: 뇌혈관 사고	1

[0125]

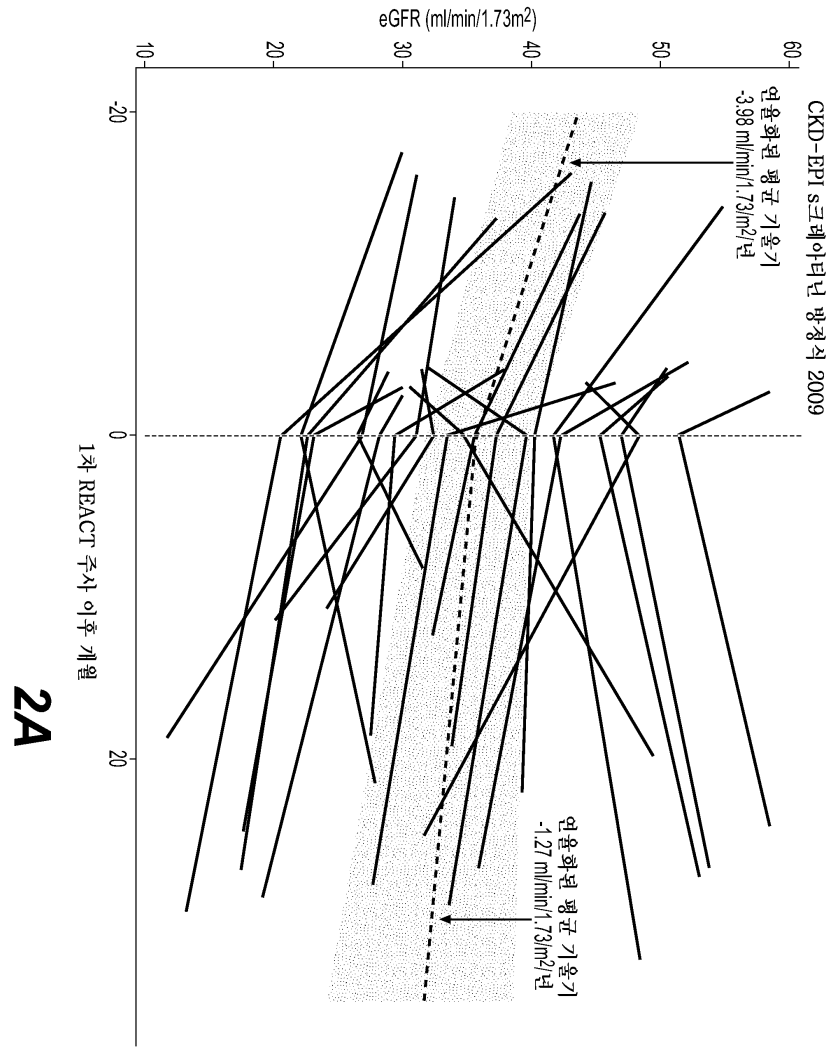
[0126] *결과/요약.* SRC-함유 치료제의 2회 주사의 투여는 고위험, 예를 들어, 후기 병기 4 D-CKD 환자 집단에서 성공적으로 신장 기능을 개선시키고, 질환 진행을 안정화시켰다. 이들 고위험 환자에서 신장 기능의 성공적인 개선은 ESRD 및 투석 필요를 지연시킬 수 있었다.

도면

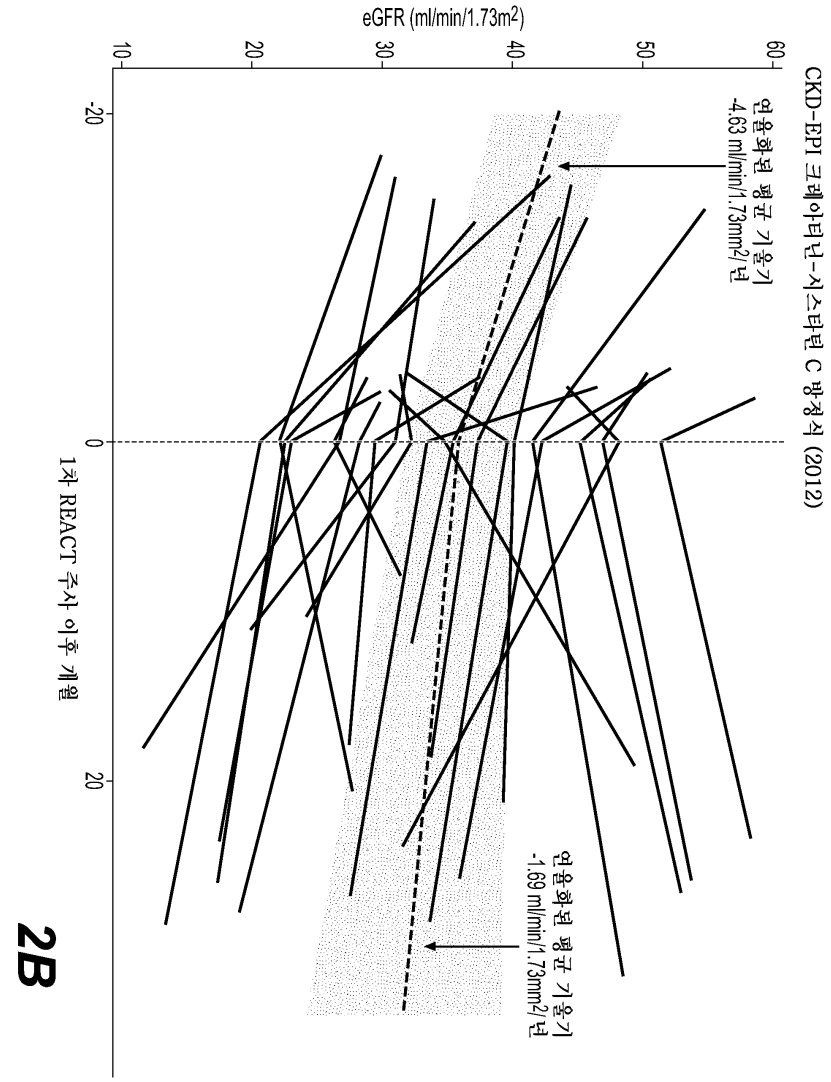
도면1


eGFR [mL/min/1.73 m2]
0
20
40
60
스크리닝
0일차
3개월
6개월
9개월
12개월
1차 주사와 관련된 시간
≥0 기울기
<0 기울기
전체 그룹

도면2i

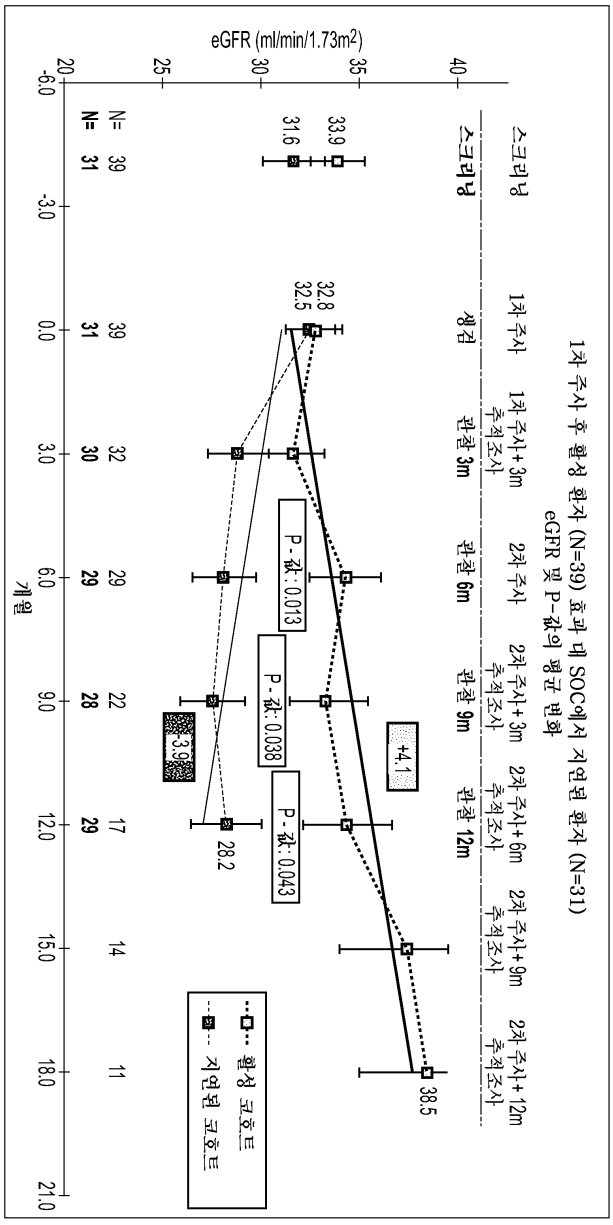

eGFR (ml/min/1.73m2)
10
20
30
40
50
60
CKD-EPI s크레아티닌 방정식 2009
연율화된 평균 기울기
-3.98 ml/min/1.73/m2/년
연율화된 평균 기울기
-1.27 ml/min/1.73/m2/년
-20
0
20
1차 REACT 주사 이후 개월
2A

도면2ii


eGFR (ml/min/1.73m2)
10
20
30
40
50
60
CKD-EPI 크레아티닌-시스타틴 C 방정식 (2012)
연율화된 평균 기울기
-4.63 ml/min/1.73mm2/년
연율화된 평균 기울기
-1.69 ml/min/1.73mm2/년
-20
0
20
1차 REACT 주사 이후 개월

2B

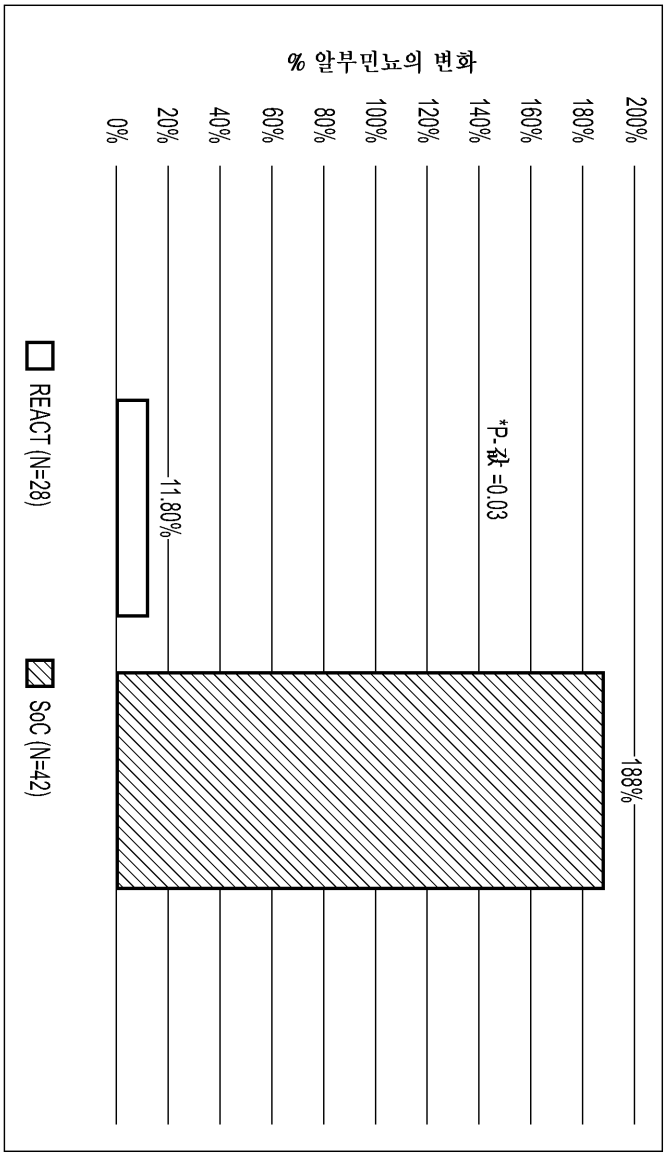
도면3i



3A

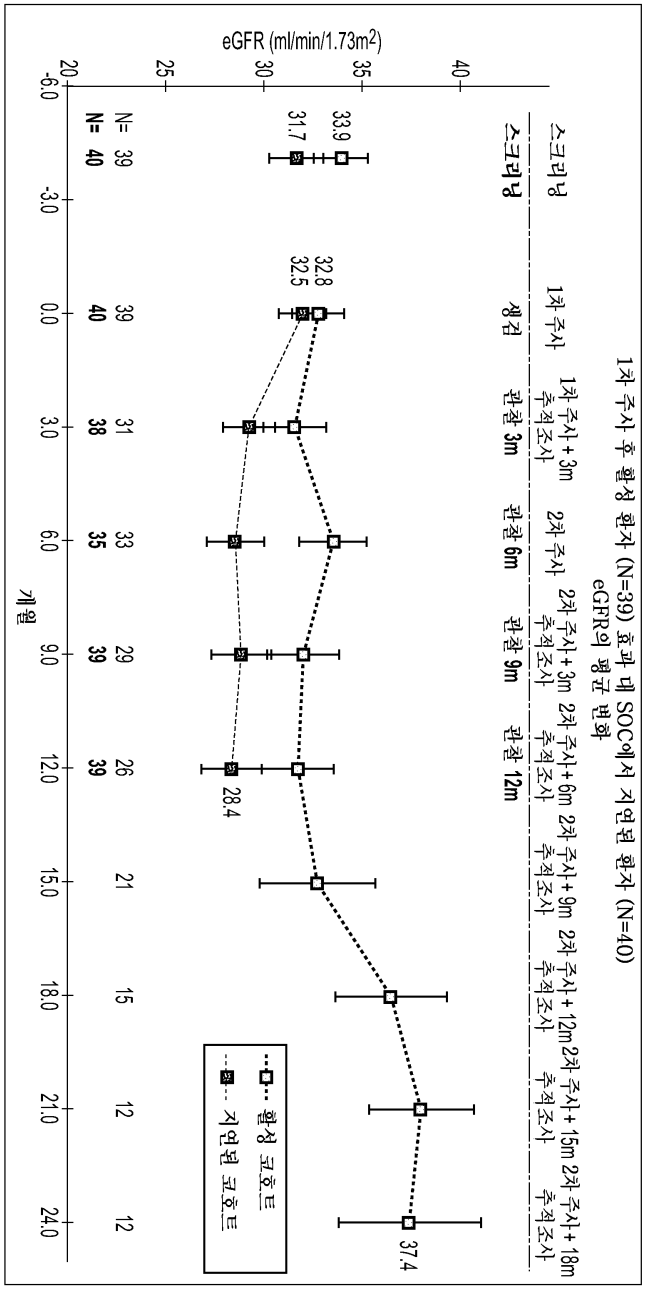
참고: P-값은 양측 웰치 2 샘플 T 테스트를 이용하여 계산되었음

도면3ii


% 알부민뇨의 변화
0%
20%
40%
60%
80%
100%
120%
140%
160%
180%
200%
11.80%
188%
*P-값 =0.03
REACT (N=28)
SoC (N=42)

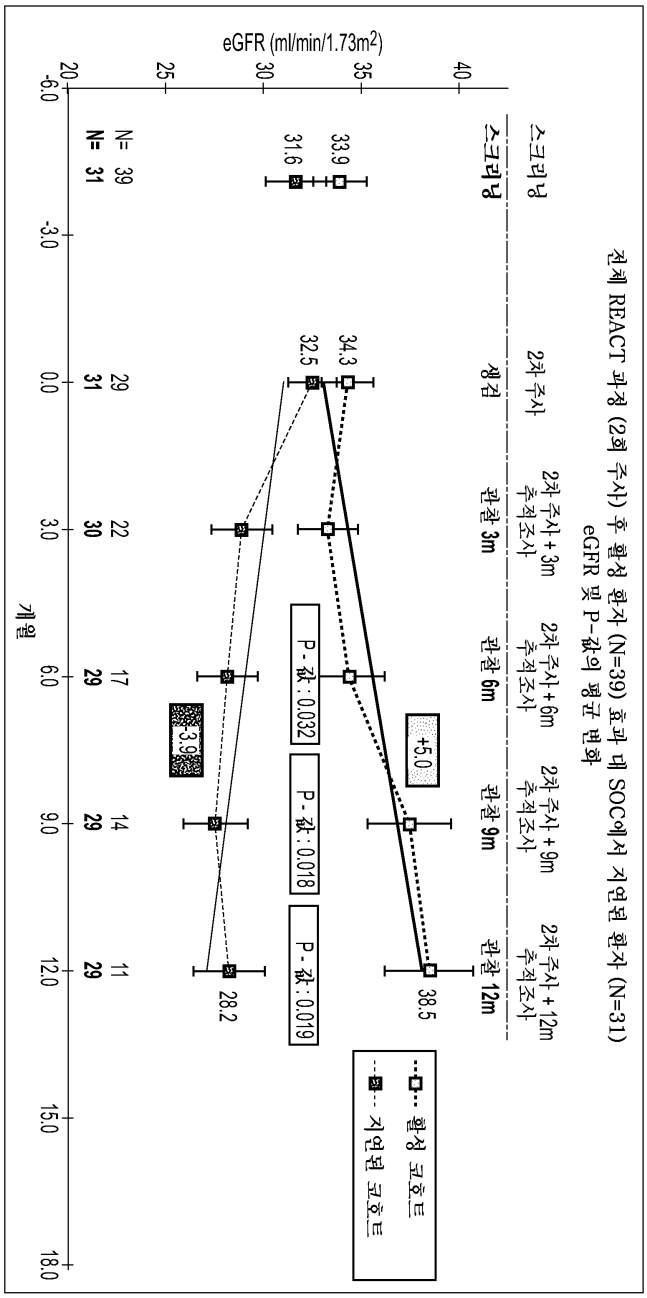
3B

도면3iii

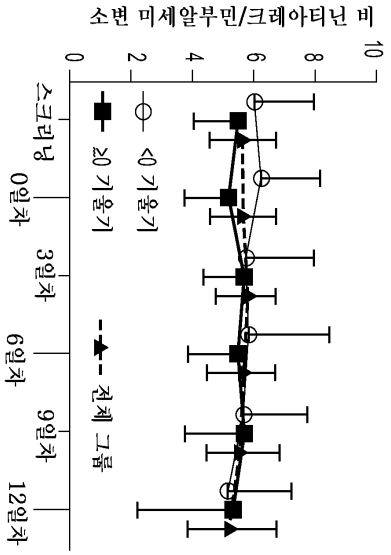

1차 주사 후 활성 환자 (N=39) 효과 대 SOC에서 지연된 환자 (N=40)
eGFR의 평균 변화
eGFR (ml/min/1.73m2)
스크리닝
1차 주사
1차 주사 + 3m 추적조사
2차 주사
2차 주사 + 3m 추적조사
2차 주사 + 6m 추적조사
2차 주사 + 9m 추적조사
2차 주사 + 12m 추적조사
2차 주사 + 15m 추적조사
2차 주사 + 18m 추적조사
스크리닝
생검
관찰 3m
관찰 6m
관찰 9m
관찰 12m
33.9
31.7
32.8
32.5
28.4
37.4
활성 코호트
지연된 코호트
N= 39 39 31 33 29 26 21 15 12 12
N= 40 40 38 35 39 39
개월
-6.0 -3.0 0.0 3.0 6.0 9.0 12.0 15.0 18.0 21.0 24.0

3C

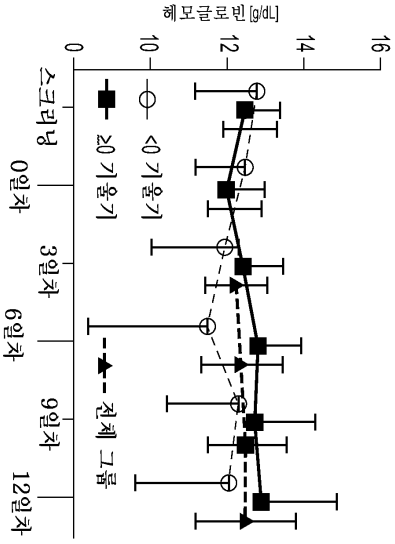
도면4


전체 REACT 과정 (2회 주사) 후 활성 환자 (N=39) 효과 대 SOC에서 지연된 환자 (N=31)
eGFR 및 P-값의 평균 변화
eGFR (ml/min/1.73m2)
스크리닝
2차 주사
생검
2차 주사 + 3m
추적조사
관찰 3m
2차 주사 + 6m
추적조사
관찰 6m
2차 주사 + 9m
추적조사
관찰 9m
2차 주사 + 12m
추적조사
관찰 12m
33.9
31.6
34.3
32.5
38.5
28.2
+5.0
-3.9
P - 값 : 0.032
P - 값 : 0.018
P - 값 : 0.019
활성 코호트
지연된 코호트
N= 39
N= 31
29
31
22
30
17
29
14
29
11
29
개월
20
25
30
35
40
-6.0
-3.0
0.0
3.0
6.0
9.0
12.0
15.0
18.0

도면5i

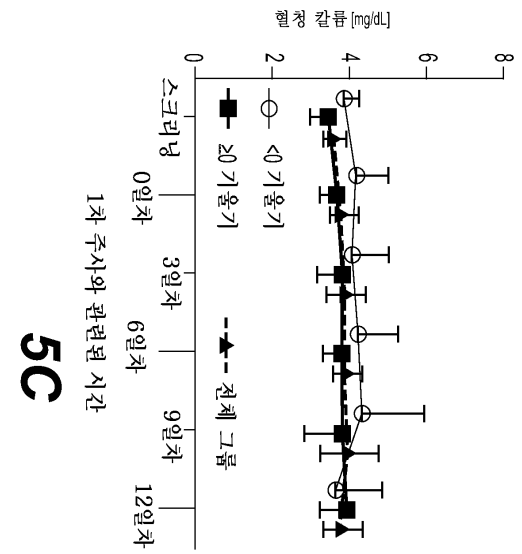

소변 미세알부민/크레아티닌 비
0
2
4
6
8
10
스크리닝
0일차
3일차
6일차
9일차
12일차
≥0 기울기
<0 기울기
전체 그룹
1차 주사와 관련된 시간

5A

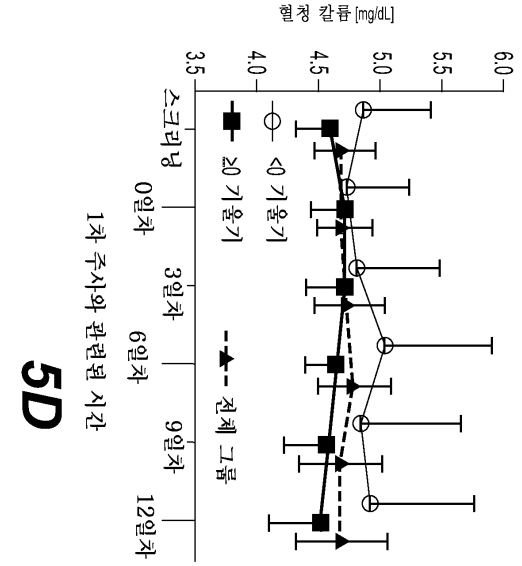

헤모글로빈 [g/dl]
0
10
12
14
16
스크리닝
0일차
3일차
6일차
9일차
12일차
≥0 기울기
<0 기울기
전체 그룹
1차 주사와 관련된 시간

5B

도면5ii

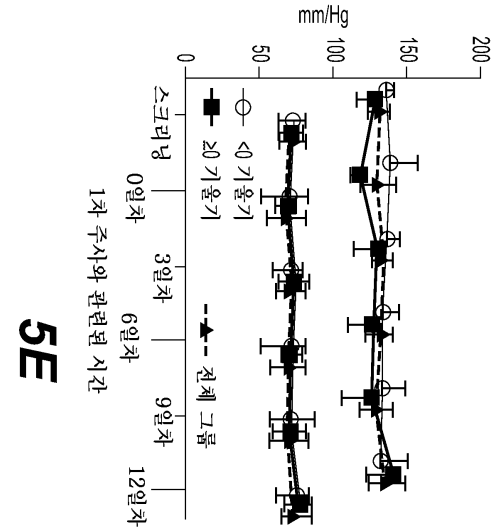

혈청 칼륨 [mg/dL]
0
2
4
6
8
스크리닝
0일차
3일차
6일차
9일차
12일차
≥0 기울기
<0 기울기
전체 그룹
1차 주사와 관련된 시간

5C

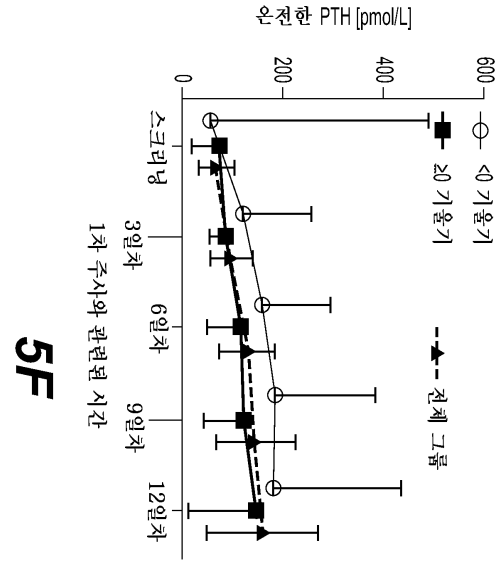

혈청 칼륨 [mg/dL]
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
6.0
스크리닝
0일차
3일차
6일차
9일차
12일차
≥0 기울기
<0 기울기
전체 그룹
1차 주사와 관련된 시간

5D

도면5iii

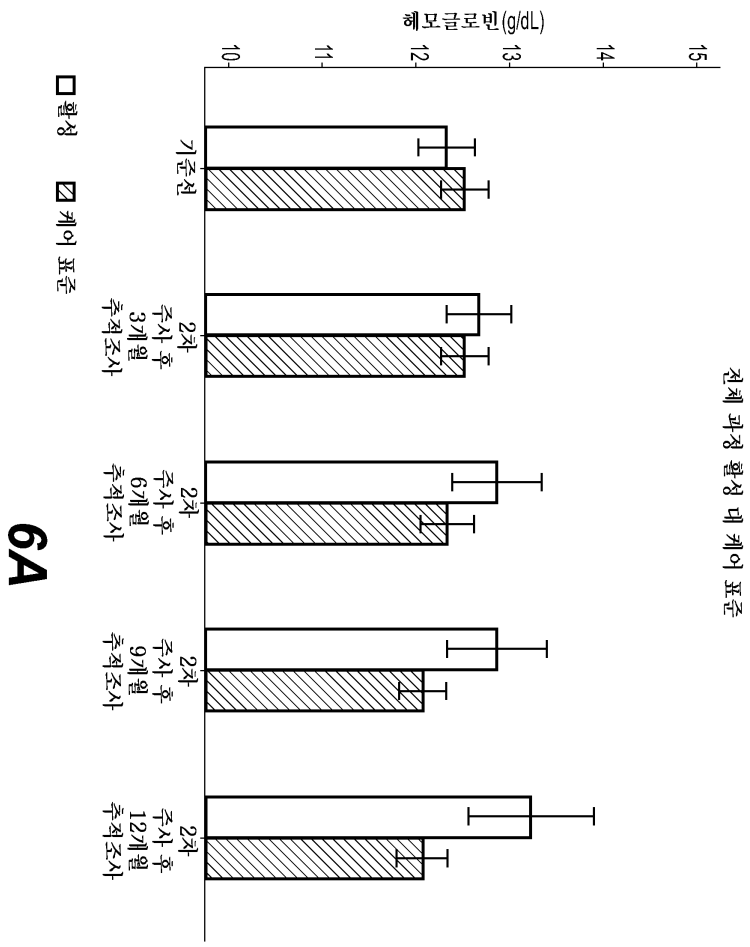

mm/Hg
200
150
100
50
0
스크리닝
0일차
3일차
6일차
9일차
12일차
1차 주사와 관련된 시간
<0 기울기
≥0 기울기
전체 그룹

5E

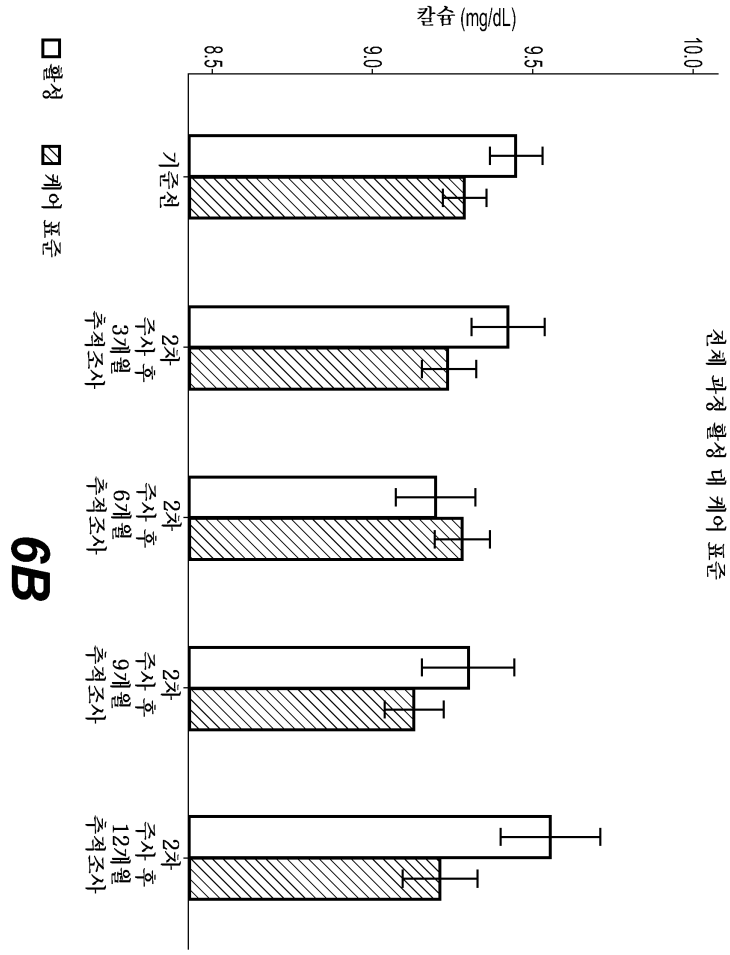

온전한 PTH [pmol/L]
600
400
200
0
스크리닝
3일차
6일차
9일차
12일차
1차 주사와 관련된 시간
<0 기울기
≥0 기울기
전체 그룹

5F

도면6i

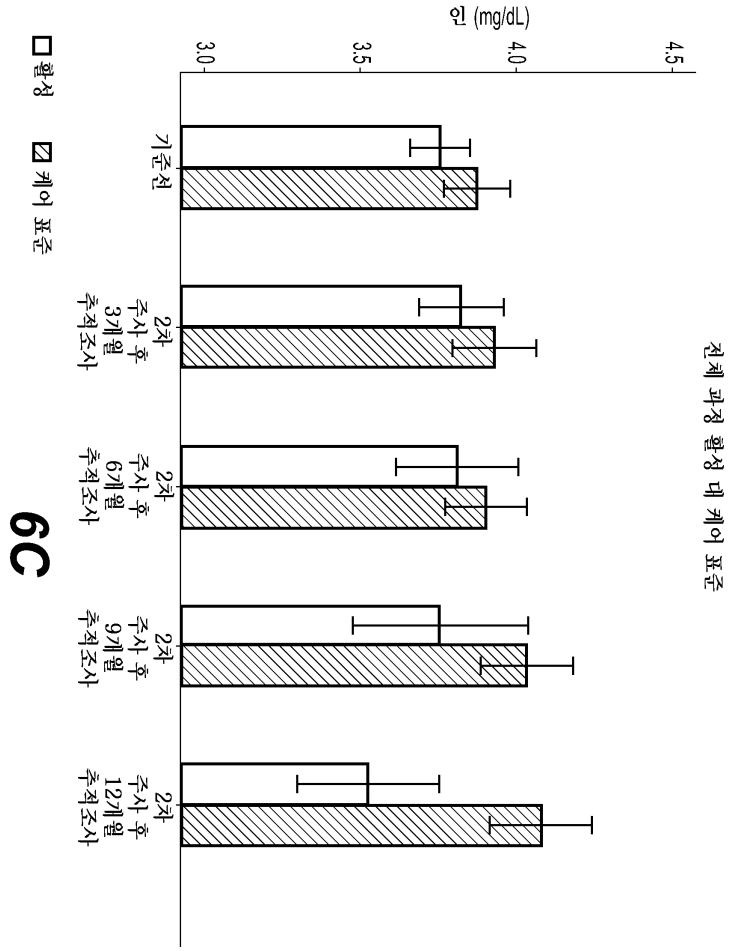

6A
□ 활성 ▨ 케어 표준
헤모글로빈(g/dL)
10
11
12
13
14
15
기준선
2차 주사 후 3개월 추적조사
2차 주사 후 6개월 추적조사
2차 주사 후 9개월 추적조사
2차 주사 후 12개월 추적조사
전체 과정 활성 대 케어 표준

도면6ii

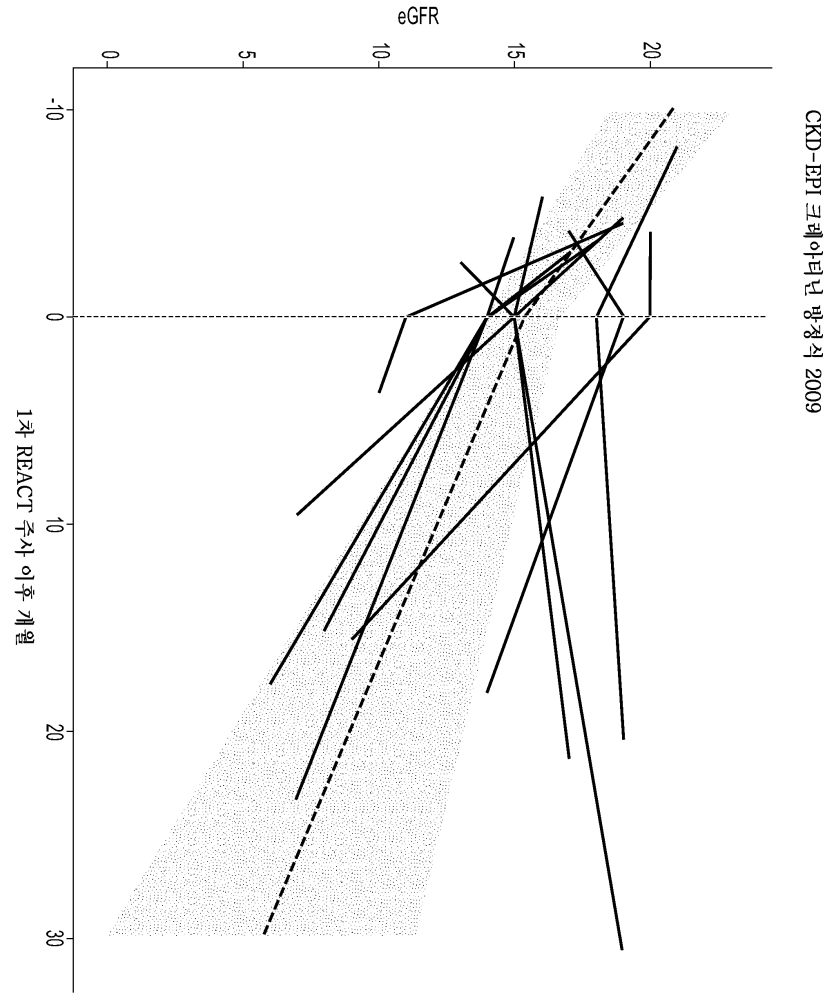

칼슘 (mg/dL)
8.5
9.0
9.5
10.0
활성
케어 표준
기준선
2차 주사 후 3개월 추적조사
2차 주사 후 6개월 추적조사
2차 주사 후 9개월 추적조사
2차 주사 후 12개월 추적조사
전체 과정 활성 대 케어 표준

6B

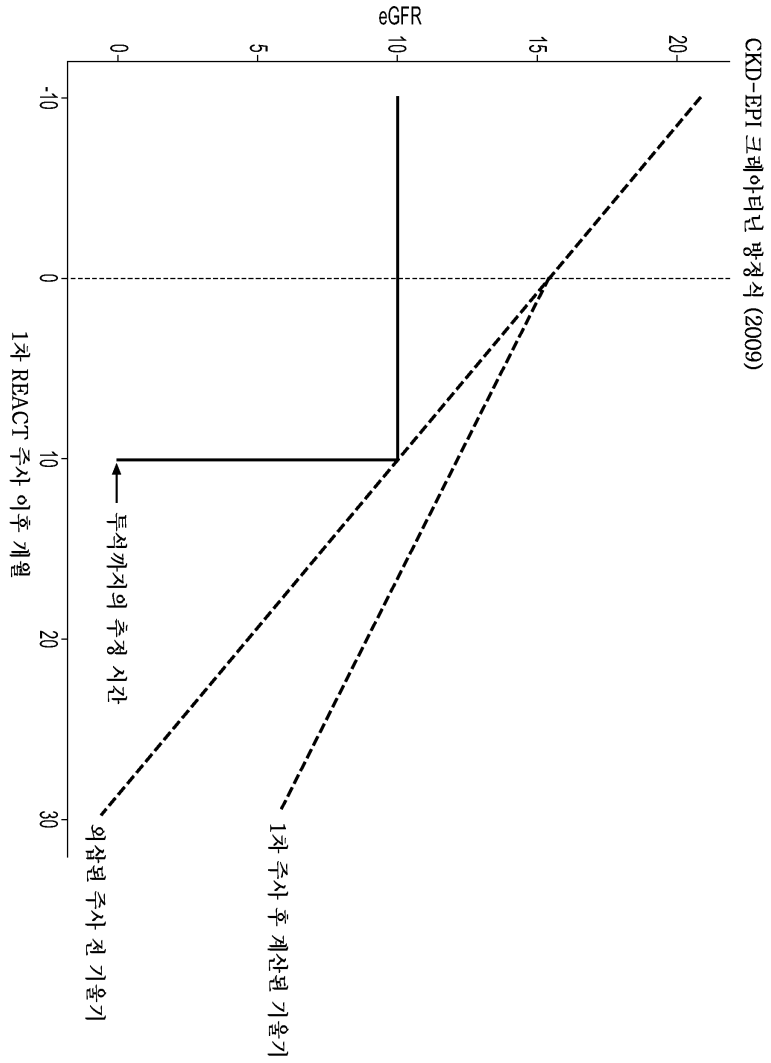
도면6iii


6C
□ 활성 ▨ 케어 표준
인 (mg/dL)
3.0
3.5
4.0
4.5
기준선
2차 주사 후 3개월 추적조사
2차 주사 후 6개월 추적조사
2차 주사 후 9개월 추적조사
2차 주사 후 12개월 추적조사
전체 과정 활성 대 케어 표준

도면7


eGFR
0
5
10
15
20
-10
0
10
20
30
1차 REACT 주사 이후 개월
CKD-EPI 크레아티닌 방정식 2009

도면8


eGFR
0
5
10
15
20
CKD-EPI 크레아티닌 방정식 (2009)
-10
0
10
20
30
1차 REACT 주사 이후 개월
투석까지의 추정 시간
외삽된 주사 전 기울기
1차 주사 후 계산된 기울기