

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

**(11) 공개번호** 10-2014-0074293  
**(43) 공개일자** 2014년06월17일

**(51) 국제특허분류(Int. Cl.)**  
**G01N 33/53** (2006.01) **A61B 5/00** (2006.01)

**(21) 출원번호** 10-2014-7006458

**(22) 출원일자(국제)** 2012년09월14일  
심사청구일자 없음

**(85) 번역문제출일자** 2014년03월11일

**(86) 국제출원번호** PCT/IB2012/054790

**(87) 국제공개번호** WO 2013/038369  
국제공개일자 2013년03월21일

**(30) 우선권주장**  
11181219.4 2011년09월14일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
(뒷면에 계속)

**(71) 출원인**  
바스프 에스이  
독일 데-67056 루트빅샤펜

**(72) 발명자**  
캄프, 헤니케  
독일 67294 비쉬하임 키르히하임볼란더 스트라쎈 9  
발크, 티만 베.  
독일 14532 클라인마히노브 레싱스트라쎈 15  
(뒷면에 계속)

**(74) 대리인**  
위혜숙, 양영준

전체 청구항 수 : 총 20 항

**(54) 발명의 명칭 신장 독성을 평가하기 위한 수단 및 방법**

**(57) 요약**

본 발명은 신장 독성의 진단 및 화학적 화합물의 축적 위험성에 대한 독성학적 평가 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 신장 독성의 진단 방법이 기재되어 있다. 또한, 화합물이 대상체에서 이러한 신장 독성을 유도할 수 있는지를 결정하는 방법 및 신장 독성의 치료 약물을 확인하는 방법이 기재되어 있다. 추가로, 본 발명은 신장 독성을 진단하기 위한 장치 및 키트를 기재하고 있다.

(72) 발명자

**라벤츠바이, 베나르드 반**

독일 67122 알트립 라인스트라쎄 6

**멜러트, 베르너**

독일 67454 하슬로흐 알테 지겔라이 9

**파비안, 에릭**

독일 67346 슈파이어 지그베르트스트라쎄 3

**스트라우스, 볼커**

독일 67098 바트 뒤르크하임 칼-래더-알레 21테

**비머, 얀 체.**

독일 13503 베를린 헤닝스도르퍼 스트라쎄 139아

**로저, 랄프**

독일 13158 베를린 하우프트스트라쎄 2

**헤를트, 미하엘, 만프레드**

독일 10551 베를린 쿠키초브스트라쎄 87

**프로코딘, 알렉산드르**

독일 13189 베를린 에쉬그라벤 101

(30) 우선권주장

11187016.8 2011년10월28일

유럽특허청(EPO)(EP)

61/534,402 2011년09월14일 미국(US)

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

(a) 신장 독성을 겪는 것으로 추정되는 대상체의 테스트 샘플에서 표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 양을 측정하는 단계, 및

(b) 단계 (a)에서 측정된 양을 기준과 비교함으로써, 신장 독성을 진단하는 단계

를 포함하는, 신장 독성을 진단하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 대상체가 신장 독성을 유도할 수 있는 것으로 추정되는 화합물과 접촉한 것인 방법.

### 청구항 3

(a) 신장 독성을 유도할 수 있는 것으로 추정되는 화합물과 접촉한 대상체의 샘플에서 표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 양을 측정하는 단계, 및

(b) 단계 (a)에서 측정된 양을 기준과 비교함으로써, 화합물의 신장 독성 유도 능력을 결정하는 단계

를 포함하는, 화합물이 대상체에서 신장 독성을 유도할 수 있는지를 결정하는 방법.

### 청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 화합물이 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물인 방법.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기준이 (i) 신장 독성을 겪는 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 (ii) 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉한 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 것인 방법.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 테스트 샘플 중의 바이오마커의 양이 기준과 본질적으로 동일한 것이 신장 독성의 지표인 방법.

### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기준이 (i) 신장 독성을 겪지 않는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 (ii) 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉하지 않은 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 것인 방법.

### 청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기준이 대상체 집단에 대하여 계산된 바이오마커의 기준인 방

법.

#### 청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 테스트 샘플 중의 바이오마커의 양이 기준과 비교하여 상이한 것이 신장 독성의 지표인 방법.

#### 청구항 10

(a) 신장 독성을 겪고 있으며 신장 독성을 치료할 수 있는 것으로 추정되는 후보 물질과 접촉한 대상체의 샘플에서 표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 양을 측정하는 단계, 및

(b) 단계 (a)에서 측정된 양을 기준과 비교함으로써, 신장 독성을 치료할 수 있는 물질을 확인하는 단계를 포함하는, 신장 독성의 치료 물질을 확인하는 방법.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 기준이 (i) 신장 독성을 겪는 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 (ii) 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오픈린, 토브라마이신 s.c., 및 트리카레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸헥산, D-리모넨 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉한 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 것인 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 테스트 샘플 중의 바이오마커의 양이 기준과 상이한 것이 신장 독성을 치료할 수 있는 물질의 지표인 방법.

#### 청구항 13

제10항에 있어서, 상기 기준이 (i) 신장 독성을 겪지 않는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 (ii) 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오픈린, 토브라마이신 s.c., 트리카레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸헥산, D-리모넨 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉하지 않은 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 것인 방법.

#### 청구항 14

제10항에 있어서, 상기 기준이 대상체 집단에 대하여 계산된 바이오마커의 기준인 방법.

#### 청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 테스트 샘플 중의 바이오마커의 양이 기준과 본질적으로 동일한 것이 신장 독성을 치료할 수 있는 물질의 지표인 방법.

#### 청구항 16

대상체의 샘플에서 신장 독성을 진단하는 데 있어서, 표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커 또는 상기 바이오마커에 대한 검출제의 용도.

#### 청구항 17

(a) 샘플에 존재하는 바이오마커의 양을 측정하도록 하는, 표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커에 대한 검출제를 포함하는 분석 유닛; 및 이에 작동가능하게 연결된,

(b) 분석 유닛에 의해 측정된 상기 1종 이상의 바이오마커의 양을 저장된 기준과 비교하도록 함으로써 신장 독성을 진단하는, 저장된 기준 및 데이터 프로세서를 포함하는 평가 유닛

을 포함하는, 신장 독성을 겪는 것으로 추정되는 대상체의 샘플에서 신장 독성을 진단하기 위한 장치.

#### 청구항 18

제17항에 있어서,

상기 저장된 기준이 신장 독성을 겪는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉한 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 기준이고,

상기 데이터 프로세서가 분석 유닛에 의해 측정된 1종 이상의 바이오마커의 양을 저장된 기준과 비교하기 위한 명령을 실행하고, 여기서 테스트 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커의 양이 기준과 비교하여 본질적으로 동일한 것이 신장 독성 존재의 지표이거나, 또는 테스트 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커의 양이 기준과 비교하여 상이한 것이 신장 독성 부재의 지표인, 장치.

#### 청구항 19

제17항에 있어서,

상기 저장된 기준이 신장 독성을 겪지 않는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉하지 않은 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 기준이고,

상기 데이터 프로세서가 분석 유닛에 의해 측정된 1종 이상의 바이오마커의 양을 저장된 기준과 비교하기 위한 명령을 실행하고, 여기서 테스트 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커의 양이 기준과 비교하여 상이한 것이 신장 독성 존재의 지표이거나, 또는 테스트 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커의 양이 기준과 비교하여 본질적으로 동일한 것이 신장 독성 부재의 지표인, 장치.

#### 청구항 20

표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커에 대한 검출제, 및

(i) 신장 독성을 겪는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉한 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 (ii) 신장 독성을 겪지 않는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉하지 않은 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 1종 이상의 바이오마커의 농도에 대한 표준

을 포함하는, 신장 독성을 진단하기 위한 키트.

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 신장 독성의 진단 및 화학적 화합물의 축적 위험성에 대한 독성학적 평가 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 신장 독성의 진단 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화합물이 대상체에서 이러한 신장 독성을 유도할 수 있는지를 결정하는 방법 및 신장 독성의 치료 약물을 확인하는 방법에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 신장 독성을 진단하기 위한 장치 및 키트에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 신장은 여러 기능을 갖는 한 쌍의 기관이며, 3개의 주요 해부학적 영역을 갖는다: 피질, 수질, 및 유두. 신피질은 신장의 최외각 영역이고, 사구체, 근위 및 원위 세뇨관, 및 세뇨관 주위 모세혈관을 함유한다. 피질 혈류는 빠르고, 피질은 신혈류량의 대략 90%를 수용한다. 혈액-유래의 독성물이 우선적으로 피질에 전달될 것이므로, 독성물은 수질 또는 유두보다는 피질의 기능에 영향을 미칠 가능성이 더 크다. 신수질은 중간 부분이고, 주로 헨레 고리(loops of Henle), 직립관, 및 집합관을 함유한다. 수질이 신혈류량의 단지 약 6%만을 수용하지만, 수질은 관 구조 내에서 고농도의 독성물에 노출될 수 있다. 유두는 신장의 가장 작은 해부학적 부분이고, 신혈류량의 단지 약 1%만을 수용한다. 그럼에도 불구하고, 관액이 최대로 농축되고 관강액이 최대로 감소하기 때문에, 유두에서의 잠재적인 독성물의 농도가 매우 높아져, 유두의 관상 및/또는 간질 세포에서 세포 손상에 이를 수 있다. 네프론은 신장의 기능 단위이다. 신장계의 주요 기능은 내인성 대사 또는 생체이물의 대사로부터 유래된 노폐물의 제거이다. 신장은 또한 신체 항상성의 조절에서 중요한 역할을 하여, 세포외액 부피 및 전해질 균형을 조절한다. 신장의 다른 기능에는 대사에 영향을 주는 호르몬의 합성이 있다. 안지오텐신 및 알도스테론의 형성에 관여하는 호르몬인 레닌이 다수의 프로스타글란딘과 마찬가지로 신장에서 형성된다.

[0003] 다양한 독성물에 대한 신장의 감수성에 다수의 인자가 관여하지만, 관액으로부터 물을 재흡수한 이후의 배설물의 농도 증가 및 높은 신혈류량이 매우 중요함은 분명하다. 신장은 체질량의 1% 미만만을 차지하지만, 심박출량의 약 25%를 수용한다. 따라서, 상당량의 외인성 화학물질 및/또는 그의 대사산물이 신장으로 전달된다. 신장의 화학물질에 대한 감수성에 영향을 주는 두번째 중요 인자는 관액을 농축시켜, 그 결과 그에 함유된 임의의 화학물질을 농축시키는 신장의 능력이다. 세뇨관의 수송 특징 또한 잠재적으로 독성인 농도의 화학물질을 세포에 전달하는 데에 기여한다. 화학물질이 능동적으로 혈액으로부터 관액으로 분비된다면, 초기에 근위 세뇨관의 세포 내에 축적되거나, 또는 관액으로부터 재흡수된다면, 비교적 고농도로 세포로 들어갈 것이다. 화학물질의 반응성인, 그에 따라 잠재적으로 독성인 대사산물로의 생물변환이 신독성의 핵심 특징이다. 간에서 발견되는 다수의 동일한 활성화 반응이 또한 신장에서도 발견되고, 아세트아미노펜, 브로모벤젠, 클로로포름, 및 사염화탄소를 비롯한 다수의 독성물이 이들 기관에서 활성화되어, 간독성 또는 신독성의 가능성을 갖는다. 신장의 일부 영역은 상당 수준의 생체이물 대사 효소, 특히 화학적으로 손상되기 쉬운 영역인 근위 세뇨관의 직부에서 시토크롬 P450을 갖는다. 반응성 대사산물은 일반적으로 불안정하고, 따라서 어느 정도 과도적이므로, 그러한 대사산물은 발생 부위에 근접한 세포 거대분자 요소와 상호작용하기 쉽다. 따라서, 활성화 효소, 예컨대 시토크롬 P450의 활성이 간에서보다 신장에서 더 낮지만, 그의 작용 부위에 대한 근접성 때문에 간독성보다 신독성에서 더욱 중요하다. 다른 기관에서의 독성과 마찬가지로, 독성 종점의 최종 발현은 반응성 대사산물의 발생과 그의 해독 사이의 균형에 따른 결과이다. 신독성물의 다른 예에는 중금속이 포함된다. 특정 항생물질, 특히 아미노글리코시드는 신독성인 것으로 공지되어 있다.

[0004] 신장은 그의 특이한 기능적 및 구조적 조직화 및 신체 항상성의 조절 및 생체이물의 제거에서의 그의 역할 때문에 흔히 생체이물의 영향을 받는 기관을 나타낸다. 신독성이라고도 하는 신장 독성은 화학적으로 유래되거나 유도된 신장 손상을 말한다. 신독물질의 가능한 작용이 다양하기 때문에, 신장 독성의 평가는 매우 복잡한 과정이다. 통용되는 방법은 통상적으로 임상학적 연구 (예를 들어, 초음파 검사), 병리학적 및 조직병리학적 연구 뿐만 아니라, 생화학적 분석을 포함한다. 그러나, 이러한 파라미터는 매우 복잡하게 조절되고, 때로는 어느 정도 진행된 단계에서 변화가 발생할 수도 있다. 조직병리학적 평가의 주요 단점은 외과적이라는 것과, 이들이 임상 병리학적 평가와 조합되더라도 이러한 평가는 부분적으로 연구를 수행하는 독물학자 각자의 해석에 근거하므로 신뢰도가 떨어진다는 것이다. 게다가, 신독물질-유래의 신장 독성에 따른 결과로서 발생하는 상기에 언급된 질환 및 장애는 통용되는 임상학적 척도에 의해 다른 원인의 질환 또는 장애와 구분하기가 어려울 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Cohen AH (2006) Renal anatomy and basic concepts and methods in renal pathology, 3-17, in.; Fogo AB, Cohen AH, Jennette JC, Bruijn JA, Colvin RB (eds) Fundamentals of renal pathology,

Springer, New York, NY, USA]; [Greaves P (1998) The urinary system, 89-125, in: Target organ pathology, a basic text, Turton J and Hooson J (eds) Taylor & Francis, London, United Kingdom, 1998]; [Hodgson E, Levi PE (2004) Chapter 15 Nephrotoxicity, 273-278, in: A textbook of modern toxicology, 3rd editions (Hodgson ed.), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim Germany]; [Lemley KV, Kriz W (1991) Kidney Internat. 39: 370-381]; [Molema G, Meijer DKF (2001, eds) Drug Targeting Organ-Specific Strategies, Chapter 5, 121-156, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim Germany]; [Verlander J (1998), Toxicol. Pathol. 26: 1-17] 참조).

[0005] 신장 독성의 중요성은, 지금까지 신장 독성이 시장에서 회수되는 약물의 가장 일반적인 이유 중 하나라는 점을 고려하면 분명해질 수 있다. 게다가, 예를 들어 유럽 공동체의 모든 업계에서 사용되는 화학적 화합물은 이제 REACH (신화학물질 관리규제(Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals))를 따라야 할 것이다. 화학적 화합물이 신장 독성을 유도할 가능성이 화합물의 고위험으로서 간주될 것이고, 결과적으로 화합물은 고도의 안전 표준에 따를 때에 제한된 용도에 대해서만 이용가능할 것임을 알 것이다.

[0006] 화학적 화합물의 독성학적 특성, 및 특히 신장 독성을 효율적이고 신뢰할 수 있는 방식으로 평가하는 감도가 높고 특이적인 방법이 아직 이용가능하지 않지만, 그럼에도 불구하고 높게 평가받을 것이다.

[0007] 따라서, 본 발명의 근간이 되는 기술상의 문제점은 상기에 언급된 요구에 부응하는 수단 및 방법의 제공으로 볼 수 있다. 이러한 기술상의 문제점은 특허청구범위에서 특징화되고 본원에서 하기에 기재된 실시양태에 의해 해결된다.

### 발명의 내용

[0008] 따라서, 본 발명은

[0009] (a) 신장 독성을 겪는 것으로 추정되는 대상체의 테스트 샘플에서 표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 양을 측정하는 단계, 및

[0010] (b) 단계 (a)에서 측정된 양을 기준과 비교함으로써, 신장 독성을 진단하는 단계

[0011] 를 포함하는, 신장 독성을 진단하는 방법에 관한 것이다.

[0012] 상기에 언급된 방법의 바람직한 실시양태에서, 상기 대상체는 신장 독성을 유도할 수 있는 것으로 추정되는 화합물과 접촉하였다.

[0013] 본 발명은 또한

[0014] (a) 신장 독성을 유도할 수 있는 것으로 추정되는 화합물과 접촉한 대상체의 샘플에서 표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 양을 측정하는 단계, 및

[0015] (b) 단계 (a)에서 측정된 양을 기준과 비교함으로써, 화합물의 신장 독성 유도 능력을 결정하는 단계

[0016] 를 포함하는, 화합물이 대상체에서 신장 독성을 유도할 수 있는지를 결정하는 방법에 관한 것이다.

[0017] 상기에 언급된 방법의 바람직한 실시양태에서, 상기 화합물은 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오픈린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸헥산, D-리모넨, 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물이다.

[0018] 본 발명의 방법의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 상기 기준은 (i) 신장 독성을 겪는 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 (ii) 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오픈린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸헥산, D-리모넨, 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉한 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된다. 상기 방법의 보다 바람직한 실시양태에서, 테스트 샘플 중의 바이오마커의 양이 기준과 본질적으로 동일한 것이 신장 독성의 지표이



다.

- [0019] 본 발명의 방법의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 상기 기준은 (i) 신장 독성을 겪지 않는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 (ii) 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉하지 않은 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된다. 상기 방법의 보다 바람직한 실시양태에서, 기준과 비교하여 테스트 샘플 중의 바이오마커의 양이 상이한 것이 신장 독성의 지표이다.
- [0020] 본 발명의 방법의 또 다른 실시양태에서, 상기 기준은 대상체 집단에 대하여 계산된 바이오마커의 기준이다. 상기 방법의 보다 바람직한 실시양태에서, 기준과 비교하여 테스트 샘플 중의 바이오마커의 양이 상이한 것이 신장 독성의 지표이다.
- [0021] 본 발명은 또한
- [0022] (a) 신장 독성을 겪고 있으며 신장 독성을 치료할 수 있는 것으로 추정되는 후보 물질과 접촉한 대상체의 샘플에서 표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 양을 측정하는 단계, 및
- [0023] (b) 단계 (a)에서 측정된 양을 기준과 비교함으로써, 신장 독성을 치료할 수 있는 물질을 확인하는 단계
- [0024] 를 포함하는, 신장 독성의 치료 물질을 확인하는 방법을 고려한다.
- [0025] 상기에 언급된 방법의 바람직한 실시양태에서, 상기 기준은 (i) 신장 독성을 겪는 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 (ii) 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉한 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된다. 상기 방법의 보다 바람직한 실시양태에서, 테스트 샘플 중의 바이오마커의 양이 기준과 상이한 것이 신장 독성을 치료할 수 있는 물질의 지표이다.
- [0026] 상기에 언급된 방법의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 상기 기준은 (i) 신장 독성을 겪지 않는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 (ii) 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉하지 않은 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된다. 상기 방법의 보다 바람직한 실시양태에서, 테스트 샘플 중의 바이오마커의 양이 기준과 본질적으로 동일한 것이 신장 독성을 치료할 수 있는 물질의 지표이다.
- [0027] 상기에 언급된 방법의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 상기 기준은 대상체 집단에 대하여 계산된 바이오마커의 기준이다. 상기 방법의 보다 바람직한 실시양태에서, 테스트 샘플 중의 바이오마커의 양이 기준과 본질적으로 동일한 것이 신장 독성을 치료할 수 있는 물질의 지표이다.
- [0028] 본 발명은 또한 대상체의 샘플에서 신장 독성을 진단하는 데 있어서, 표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커 또는 상기 바이오마커에 대한 검출제의 용도에 관한 것이다.
- [0029] 추가로, 본 발명은
- [0030] (a) 샘플에 존재하는 바이오마커의 양을 측정하도록 하는, 표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커에 대한 검출제를 포함하는 분석 유닛; 및 이에 작동가능하게 연결된,
- [0031] (b) 분석 유닛에 의해 측정된 상기 1종 이상의 바이오마커의 양을 저장된 기준과 비교하도록 함으로써 신장



독성을 진단하는, 저장된 기준 및 데이터 프로세서를 포함하는 평가 유닛

[0032] 을 포함하는, 신장 독성을 겪는 것으로 추정되는 대상체의 샘플에서 신장 독성을 진단하기 위한 장치에 관한 것이다.

[0033] 본 발명의 장치의 바람직한 실시양태에서, 상기 저장된 기준은 신장 독성을 겪는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉한 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 기준이고, 상기 데이터 프로세서는 분석 유닛에 의해 측정된 1종 이상의 바이오마커의 양을 저장된 기준과 비교하기 위한 명령을 실행하고, 여기서 테스트 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커의 양이 기준과 비교하여 본질적으로 동일한 것이 신장 독성 존재의 지표이거나, 또는 테스트 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커의 양이 기준과 비교하여 상이한 것이 신장 독성 부재의 지표이다.

[0034] 본 발명의 장치의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 상기 저장된 기준은 신장 독성을 겪지 않는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉하지 않은 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 기준이고, 상기 데이터 프로세서는 분석 유닛에 의해 측정된 1종 이상의 바이오마커의 양을 저장된 기준과 비교하기 위한 명령을 실행하고, 여기서 테스트 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커의 양이 기준과 비교하여 상이한 것이 신장 독성 존재의 지표이거나, 또는 테스트 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커의 양이 기준과 비교하여 본질적으로 동일한 것이 신장 독성 부재의 지표이다.

[0035] 추가로, 본 발명은 표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커에 대한 검출제 및 신장 독성을 겪는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래되었거나, 또는 신장 독성을 겪지 않는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 1종 이상의 바이오마커의 농도에 대한 표준을 포함하는, 신장 독성을 진단하기 위한 키트에 관한 것이다.

[0036] 특히, 본 발명은 또한 하기의 특정 방법, 용도, 장치 및 키트를 고려한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 하기의 정의 및 설명이, 필요에 따라 수정되어, 본 발명의 상기 실시양태 및 하기에 기재된 실시양태 모두에 적용된다.

[0038] 본 발명에 따른 방법은 상기에 언급된 단계로 본질적으로 이루어질 수 있거나 또는 추가 단계를 포함할 수 있다. 추가 단계는 샘플 전처리 또는 본 발명의 방법에 의해 얻어진 진단 결과의 평가와 관련있을 수 있다. 바람직한 추가 평가 단계는 본원의 다른 곳에서 설명될 것이다. 본 발명의 방법은 부분적으로 또는 전적으로 자동화의 보조를 받을 수 있다. 예를 들어, 바이오마커의 양을 측정하는 것과 관련된 단계는 로봇식 및 자동화 관독기 장치에 의해 자동화될 수 있다. 마찬가지로, 양을 비교하는 것과 관련된 단계는, 실행되면 자동으로 비교를 수행하는 프로그램 코드를 포함하는 적합한 데이터 프로세싱 장치, 예컨대 컴퓨터에 의해 자동화될 수 있다. 이러한 경우에, 기준은 저장된 기준, 예를 들어 데이터베이스로부터 제공될 것이다. 본 발명의 방법이 바람직하게는 대상체의 샘플에 대하여 생체외에서 수행되는, 즉 인체 또는 동물체에 대하여 실행되지 않는 방법임을 알아야 한다.

[0039] 본원에서 사용된 용어 "진단하는"이란 대상체가 본원에서 언급된 상태, 예컨대 중독, 질환 또는 장애를 겪고 있거나, 또는 그러한 상태에 대한 소인을 가질 확률을 평가하는 것을 말한다. 소인의 진단은 때로는, 대상체가 추후에 사전에 한정된 시간창 내에 상태를 발달시킬 가능성의 예후 또는 예측이라고도 할 수 있다. 당업자가 알고 있는 바와 같이, 이러한 평가는 통상적으로 진단하고자 하는 대상체의 100%에 대하여 정확하지 않을 수 있지만, 대상체의 100%에 대하여 정확한 것이 바람직하다. 그러나, 상기 용어는 대상체의 통계학적으로 유의한 비율이 상태를 겪고 있거나 상태에 대한 소인을 갖는 것으로 확인될 수 있을 것을 요한다. 비율이 통계학적으

로 유의한지는 다양한 널리 공지된 통계학적 평가 틀, 예를 들어 신뢰 구간 측정, p-값 측정, 스튜던트 (Student) t-검정법, 만-휘트니(Mann-Whitney) 검정법 등을 사용하여 당업자에 의해 추가 어려움 없이 결정될 수 있다. 상세한 내용은 문헌 [Dowdy and Wearden, Statistics for Research, John Wiley & Sons, New York 1983]에서 찾아볼 수 있다. 바람직한 신뢰 구간은 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상이다. p-값은 바람직하게는 0.2, 0.1, 0.05이다.

[0040] 본 발명에 따른 진단은 또한 상태 또는 그의 증상 뿐만 아니라, 그에 대한 소인의 모니터링, 확인, 및 분류를 포함한다. 모니터링은 이미 진단받은 상태 또는 소인을 추적하는 것을 말한다. 모니터링은, 예를 들어 상태 또는 소인의 진행 측정, 특정 치료법의 상태의 진행에 대한 영향 또는 예방학적 조치, 예컨대 예방학적 치료법 또는 식이요법의 소인을 갖는 대상체의 상태 발달에 대한 영향 측정을 포함한다. 확인은 다른 지표(indicator) 또는 마커를 사용하여, 이미 결정된 상태 또는 상태에 대한 소인의 진단을 보장하거나 입증하는 것과 관련있다. 분류는 (i) 상태를, 예를 들어 상태에 동반되는 증상의 강도에 상응하는 상이한 클래스로 배정하는 것, 또는 (ii) 상태에 동반되는 상이한 단계, 질환 또는 장애를 구별하는 것과 관련있다. 상태에 대한 소인은 위험도, 즉 대상체가 상태를 추후에 발달시킬 확률에 따라 분류될 수 있다. 또한, 분류는 바람직하게는 본 발명의 방법에 의해 테스트할 화합물에 작용 방식을 배정하는 것을 포함한다. 구체적으로, 본 발명의 방법은 작용 방식이 아직 공지되지 않은 화합물의 특정 작용 방식을 결정하는 것을 허용한다. 이는 바람직하게는 1종 이상의 바이오마커에 대하여 측정된 양 또는 상기 화합물에 대하여 대표적인 바이오마커 프로파일을, 기준으로서 작용 방식이 공지된 화합물에 대하여 측정된 바이오마커의 양 또는 바이오마커 프로파일과 비교함으로써 달성된다. 작용 방식의 분류는 화합물 독성의 보다 더욱 신뢰할 수 있는 평가를 허용하는데, 그 이유는 화합물의 분자 표적이 확인되기 때문이다.

[0041] 본원에서 사용된 용어 "신장 독성"은 신장 기능 장애, 특히 세뇨관 또는 사구체 기능 장애를 초래하는 신장의 손상 또는 장애에 대한 것이다. 바람직하게는, 신장의 배설 관련 기능이 신장 독성에 의해 영향을 받는다. 바람직하게는, 본원에서 사용된 신장 독성은 화학적 화합물 또는 약물의 투여에 의해 유도되거나 그러한 투여의 결과이고, 즉 소위 독소-유래의 신장 독성이다. 보다 바람직하게는, 신장 독성은 신세뇨관 기능 장애를 동반한다. 특히, 근위 세뇨관이 영향을 받는다. 가장 바람직하게는, 근위 세뇨관의 직부에 위치하는 P450 해독 효소의 기능이 본원에서 언급된 신장 독성 화합물에 의해 영향을 받게 될 것이다.

[0042] 신장 독성의 상기에 언급된 발현의 증상 및 임상학적 징후는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 독성학의 표준 문헌, 예를 들어 문헌 [H. Marquardt, S. G. Schaefer, R. O. McClellan, F. Welsch (eds.), "Toxicology", Chapter 14: The Kidney, pp. 297-330 1999, Academic Press, London. Chapter 13: The Liver, 1999, Academic Press, London]에 상세히 개시되어 있다.

[0043] 신장 독성의 바람직한 측면은 이뇨 장애, 사구체-세뇨관 결함, 세뇨관 결함, 약산 배설 장애, 세뇨관 괴사, ACE 억제제 유래의 유사 결함, 예컨대 신장 장애 또는 신부전, 간질성 신염, 알파 2 u 글로불린-신증, 및/또는 직접적 세뇨관 결함을 포함한다.

[0044] 신장 독성의 측면으로서 이뇨 장애를 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커는 표 1a, 1b, 1c, 및 1d에 나열된 것들이다.

[0045] 신장 독성의 측면으로서 사구체-세뇨관 결함을 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커는 표 2a, 2b, 2c, 및 2d에 나열된 것들이다.

[0046] 신장 독성의 측면으로서 세뇨관 결함을 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커는 표 3a, 3b, 3c, 및 3d에 나열된 것들이다.

[0047] 신장 독성의 측면으로서 약산 배설 장애를 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커는 표 4a, 4b, 4c, 및 4d에 나열된 것들이다.

[0048] 신장 독성의 측면으로서 세뇨관 괴사를 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커는 표 5a 및 5b에 나열된 것들이다.

[0049] 신장 독성의 측면으로서 ACE 억제제 유래의 유사 결함을 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커는 표 6a 및 6b에 나열된 것들이다.

[0050] 신장 독성의 측면으로서 간질성 신염을 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커는 표 7a 및 7b에 나열된 것들이다.

- [0051] 신장 독성의 측면으로서 직접적 세뇨관 결함을 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커는 표 8a 및 8b에 나열된 것들이다.
- [0052] 신장 독성의 측면으로서 알파 2 u 글로불린-신증을 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커는 표 11a 및 11b에 나열된 것들이다.
- [0053] 본 발명에 따라서, 표에 나열된 각각의 바이오마커는 분명히 진단에 있어서 통계학적으로 독립 예측변수이므로, 바이오마커 1종 초과 조합이 진단을 더욱 보강함이 밝혀졌다. 게다가, 마커 존재비에 대한 다른 조직으로부터의 영향력이 상쇄되므로, 신장 독성에 대한 특이성 또한 상당히 증가한다. 따라서, 본원에서 사용된 용어 "1종 이상"은 바람직하게는, 첨부된 표 중 어느 하나에서 언급된 바이오마커 중 2종 이상, 3종 이상, 4종 이상, 5종 이상, 6종 이상, 7종 이상, 8종 이상, 9종 이상 또는 10종 이상의 조합을 말한다. 바람직하게는, 표 중 어느 하나에서 인용된 모든 바이오마커는 본 발명의 방법에 따라 조합되어 측정되어야 한다.
- [0054] 그러므로, 바람직하게는, 1종 이상의 바이오마커는 상기에 언급된 그룹으로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커이거나, 또는 1종 이상의 바이오마커는 상기에 언급된 바이오마커 그룹으로 이루어지거나 그를 포함하는 바이오마커의 조합이다. 상기에 언급된 바이오마커 및 바이오마커의 조합은 첨부된 실시예에서 보다 상세히 설명된 특히 높은 진단적 유용성을 갖는 핵심 바이오마커로서 확인되었다.
- [0055] 추가로, 공지된 대사산물, 유전적 돌연변이, 전사물 및/또는 단백질 양 또는 효소 활성을 비롯한 다른 바이오마커 또는 임상학적 파라미터 또한 측정될 수 있다. 본 발명의 방법에 따라 측정될 수 있는, 이러한 추가의 임상학적 또는 생화학적 파라미터는 당업계에 널리 공지되어 있다.
- [0056] 본원에서 사용된 용어 "바이오마커"는 샘플 중의 그의 존재 또는 농도가 본원에서 언급된 상태, 바람직하게는 신장 독성의 존재 또는 부재 또는 강도에 대한 지표인 화학적 화합물을 말한다. 화학적 화합물은 바람직하게는 대사산물 또는 그로부터 유래된 분석물이다. 분석물은 유기체에서 발견되는 실제 대사산물과 동일할 수 있는 화학적 화합물이다. 그러나, 상기 용어는 또한 내인성으로 발생하거나 단리 또는 샘플 전처리 동안에 또는 본 발명의 방법을 수행한 결과, 예를 들어 정제 및/또는 측정 단계 동안에 발생하는 대사산물의 유도체도 포함한다. 특정한 경우에, 분석물은 또한 화학적 특성, 예컨대 용해도에 의해 특징화된다. 상기 특성 때문에, 분석물은 정제 및/또는 측정 과정 중에 수득된 극성 또는 지질 분획에서 발생할 수 있다. 따라서, 화학적 특성, 및 바람직하게는 용해도는 정제 및/또는 측정 과정 중에 수득된 극성 또는 지질 분획에서의 분석물의 발생을 초래할 것이다. 그러므로, 정제 및/또는 측정 과정 중에 수득된 극성 또는 지질 분획에서의 분석물의 발생으로서 고려되는 상기 화학적 특성, 및 특히 용해도는 분석물을 추가로 특징화하고 그의 확인을 보조할 것이다. 이러한 화학적 특성을 측정하여 고려할 수 있는 방법에 관한 상세한 내용은 하기에 기재된 첨부 실시예에서 찾아볼 수 있다. 바람직하게는, 분석물은 정성적 및 정량적 방식으로 대사산물을 나타내고, 따라서 필연적으로 대상체 또는 적어도 상기 대상체의 테스트 샘플에서의 대사산물의 존재 또는 부재 또는 그 양에 대한 결론을 내릴 수 있게 한다. 바이오마커, 분석물 및 대사산물은 본원에서 단수형으로 언급되지만, 복수형 용어도 또한 포함되는데, 즉 동일한 분자종의 복수 개의 바이오마커, 분석물 또는 대사산물 분자도 나타낸다. 또한, 본 발명에 따른 바이오마커가 반드시 한 분자종에 상응하는 것은 아니다. 오히려, 바이오마커는 화합물의 입체 이성질체 또는 거울상이성질체를 포함할 수 있다. 또한, 바이오마커는 이성질체 분자의 생물학적 클래스의 모든 이성질체를 나타낼 수 있다. 상기 이성질체가 일부 경우에는 동일한 분석학적 특징을 나타낼 것이므로, 하기에 기재된 첨부 실시예에서 적용된 것들을 비롯한 다양한 분석 방법으로 이들을 구별할 수 없다. 그러나, 이성질체는 적어도 동일한 약식 화학식 파라미터를 공유할 것이고, 따라서 예를 들어 지질의 경우에는, 지방산 및/또는 스펡고 염기 잔기의 동일한 사슬 길이 및 동일한 개수의 이중 결합을 공유할 것이다.
- [0057] 본원에서 사용된 용어 "테스트 샘플"은 본 발명의 방법으로 신장 독성을 진단하기 위해 사용되는 샘플을 말한다. 바람직하게는, 상기 테스트 샘플은 생물학적 샘플이다. 생물학적 기원의 샘플 (즉, 생물학적 샘플)은 통상적으로 복수 종의 대사산물을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용될 바람직한 생물학적 샘플은 체액, 바람직하게는 혈액, 혈장, 혈청, 타액, 담즙, 요 또는 뇌척수액으로부터의 샘플, 또는 예를 들어 생검에 의해, 세포, 조직 또는 기관, 바람직하게는 간으로부터 유래된 샘플이다. 보다 바람직하게는, 샘플은 혈액, 혈장 또는 혈청 샘플이고, 가장 바람직하게는 혈장 샘플이다. 생물학적 샘플은 본원의 다른 곳에서 특정된 대상체로부터 유래된다. 상기에 언급된 상이한 유형의 생물학적 샘플을 수득하는 기술은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 혈액 샘플은 채혈에 의해 수득될 수 있고, 반면에 조직 또는 기관 샘플은, 예를 들어 생검에 의해 수득될 것이다.
- [0058] 상기에 언급된 샘플은 본 발명의 방법에 사용되기 전에, 전처리되는 것이 바람직하다. 하기에 보다 상세히 설

명된 바와 같이, 상기 전처리 는 화합물 을 방출시키거나 분리하기 위해 또는 과잉 물질 또는 부산물 을 제거하기 위해 필요한 처리를 포함할 수 있다. 적합한 기술은 화합물 의 원심분리, 추출, 분별, 한외여과, 단백질 침전에 이은 여과 및 정제 및/또는 풍부화를 포함한다. 또한, 화합물 분석에 적합한 형태 또는 농도로 화합물 을 제공하기 위해 다른 전처리가 수행된다. 예를 들어, 질량분석법과 커플링된 기체-크로마토그래피가 본 발명 의 방법에서 사용된다면, 상기 기체 크로마토그래피 전에 화합물 을 유도체화할 필요가 있을 것이다. 적합하고 필수적인 전처리 는 본 발명 의 방법 을 수행하기 위해 사용되는 수단에 따라 좌우되고, 당업자에게 널리 공지되어 있다. 상기에 기재된 바와 같이 전처리된 샘플 또한 본 발명에 따라 사용되는 용어 "샘플"에 포함된다.

[0059] 본원에서 사용된 용어 "대상체"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 예컨대 마우스, 래트, 기니아 피그(guinea pig), 토끼, 햄스터, 돼지, 양, 개, 고양이, 말, 원숭이 또는 소에 대한 것이고, 또한 바람직하게는 인간에 대한 것이다. 보다 바람직하게는, 대상체는 설치류이고, 가장 바람직하게는 래트이다. 본 발명 의 방법 을 적용하여 진단할 수 있는 다른 동물은 어류, 조류 또는 파충류이다. 바람직하게는, 상기 대상체는 신장 독성을 유도할 수 있는 것으로 추정되는 화합물과 접촉 상태에 있거나 그와 접촉하였다. 신장 독성을 유도하는 것으로 추정되는 화합물과 접촉한 대상체는, 예를 들어 화합물 의 독성에 대한 스크리닝 분석에 사용되는, 예를 들어 실험용 동물, 예컨대 래트일 수 있다. 신장 독성을 유도할 수 있는 화합물과 접촉한 것으로 추정되는 대상체 또한 적합한 요법을 선택하기 위해 진단해야 할 대상체일 수 있다. 바람직하게는, 본원에서 사용된 바와 같이 신장 독성을 유도할 수 있는 화합물 은 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오펜린, 토브라마이신 s.c., 트리카레일 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸헥산, D-리모넨, 또는 데칼린이다.

[0060] 바람직하게는, 대상체가 암컷이라면, 본 발명 의 방법 으로 측정되어야 할 1종 이상의 바이오마커는 표 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4b, 5a 또는 5b 중 어느 하나로부터 선택된다.

[0061] 바람직하게는, 대상체가 수컷이라면, 본 발명 의 방법 으로 측정되어야 할 1종 이상의 바이오마커는 표 1c, 1d, 2c, 2d, 3c, 3d, 4c, 4d, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나로부터 선택된다.

[0062] 신장 독성의 측면으로서 이뇨 장애를 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커의 바람직한 그룹 또는 조합은, 암컷 대상체의 경우에는 적어도 다음 바이오마커 18-히드록시-11-테옥시코르티코스테론, 크레아티닌, 발린, 트랜스-4-히드록시프롤린, 및 프롤린을 포함하거나 본질적으로 이들로 이루어지고, 수컷 대상체의 경우에는 콜린 플라스마로젠 No 02, 스펅고미엘린 (d18:2,C16:0), 콜린 플라스마로젠 No 03, 트레오닌, 및 세라미드 (d18:1,C24:1)를 포함하거나 본질적으로 이들로 이루어진다. 보다 바람직하게는, 상기에 언급된 바이오마커는 카페인, 푸로세미드, 리시노프릴, 테오브로민 또는 테오펜린과 접촉하지 않았거나 하기의 첨부 표에서 나타난 신장 독성을 겪지 않은 기준에 대하여 달라진다.

[0063] 신장 독성의 측면으로서 사구체-세뇨관 결함을 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커의 바람직한 그룹 또는 조합은, 암컷 대상체의 경우에는 적어도 다음 바이오마커 크레아틴, 글루코사민, 만노사민, 엘라이트산 (C18:트랜스[9]1), 및 3-인독실설페이트를 포함하거나 본질적으로 이들로 이루어지고, 수컷 대상체의 경우에는 트레온산, 시스테인, 리소포스파티딜콜린 (C18:2), 메타네프린, 및 크레아틴을 포함하거나 본질적으로 이들로 이루어진다. 보다 바람직하게는, 상기에 언급된 바이오마커는 캅토프릴, 시클로스포린 A, 페니실라민, 또는 트리카레일 포스페이트와 접촉하지 않았거나 하기의 첨부 표에서 나타난 신장 독성을 겪지 않은 기준에 대하여 달라진다.

[0064] 신장 독성의 측면으로서 세뇨관 결함을 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커의 바람직한 그룹 또는 조합은, 암컷 대상체의 경우에는 적어도 다음 바이오마커 크레아틴, 리소포스파티딜콜린 (C18:1), 인돌-3-아세트산, 히스티딘, 및 글리세롤, 극성 분획을 포함하거나 본질적으로 이들로 이루어지고, 수컷 대상체의 경우에는 슈도우리딘, 타우린, TAG (C18:1,C18:2), 알란토인, 및 키누렌산을 포함하거나 본질적으로 이들로 이루어진다. 보다 바람직하게는, 상기에 언급된 바이오마커는 베타-이오논, 카르보플라틴, 또는 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔과 접촉하지 않았거나 하기의 첨부 표에서 나타난 신장 독성을 겪지 않은 기준에 대하여 달라진다.

[0065] 신장 독성의 측면으로서 약산 배설 장애를 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커의 바람직한 그룹 또는 조합은, 암컷 대상체의 경우에는 적어도 다음 바이오마커 프롤린, 리소포스파티딜콜린 (C18:2), 인돌-3-락트산, 감마-리놀렌산 (C18:시스[6,9,12]3), 및 트랜스-4-히드록시프롤린을 포함하거나 본질적으로 이들로 이루어지고, 수컷 대상체의 경우에는 리소포스파티딜콜린 (C18:0), 포스파티딜콜린 (C16:0,C20:5), 메티오닌,



인돌-3-락트산, 및 네르본산 (C24:시스[15]1)을 포함하거나 본질적으로 이들로 이루어진다. 보다 바람직하게는, 상기에 언급된 바이오마커는 디클로르프로프-p, MCPA, 메코프로프-p, 펜타클로로페놀, 또는 프로베네시드와 접촉하지 않았거나 하기의 첨부 표에서 나타난 신장 독성을 겪지 않은 기준에 대하여 달라진다.

[0066] 신장 독성의 측면으로서 세뇨관 괴사를 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커의 바람직한 그룹 또는 조합은, 암컷 대상체의 경우에 적어도 다음 바이오마커 히푸르산, 도코사헥사엔산 (C22:시스[4,7,10,13,16,19]6), 류신, 도코사펜타엔산 (C22:시스[7,10,13,16,19]5), 및 락테이트를 포함하거나 본질적으로 이들로 이루어진다. 보다 바람직하게는, 상기에 언급된 바이오마커는 암포테리신 B, 헥사클로로부타디엔, 또는 토브라마이신 s.c.와 접촉하지 않았거나 하기의 첨부 표에서 나타난 신장 독성을 겪지 않은 기준에 대하여 달라진다.

[0067] 신장 독성의 측면으로서 ACE 억제제 유래의 유사 결함을 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커의 바람직한 그룹 또는 조합은, 수컷 대상체의 경우에 적어도 다음 바이오마커 리신, 글리신, 시토신, 1,5-안히드로소르비톨, 및 글루타메이트를 포함하거나 본질적으로 이들로 이루어진다. 보다 바람직하게는, 상기에 언급된 바이오마커는 리시노프릴 또는 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 또는 트리크레실 포스페이트와 접촉하지 않았거나 하기의 첨부 표에서 나타난 신장 독성을 겪지 않은 기준에 대하여 달라진다.

[0068] 신장 독성의 측면으로서 간질성 신염을 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커의 바람직한 그룹 또는 조합은, 수컷 대상체의 경우에 적어도 다음 바이오마커 리그노세르산 (C24:0), 크레아틴, 세린, 트레오닌, 및 에이코산산 (C20:0)을 포함하거나 본질적으로 이들로 이루어진다. 보다 바람직하게는, 상기에 언급된 바이오마커는 다이피론, 에틸벤젠, 또는 리토콜산과 접촉하지 않았거나 하기의 첨부 표에서 나타난 신장 독성을 겪지 않은 기준에 대하여 달라진다.

[0069] 신장 독성의 측면으로서 직접적 세뇨관 결함을 진단하기 위해 바람직하게 측정되어야 할 바이오마커의 바람직한 그룹 또는 조합은, 수컷 대상체의 경우에 적어도 다음 바이오마커 리소포스파티딜에탄올아민 (C22:0), 류신, 올레산 (C18:시스[9]1), TAG No 02, 및 글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획을 포함하거나 본질적으로 이들로 이루어진다. 보다 바람직하게는, 상기에 언급된 바이오마커는 헥사클로로부타디엔 또는 히드로퀴논과 접촉하지 않았거나 하기의 첨부 표에서 나타난 신장 독성을 겪지 않은 기준에 대하여 달라진다.

[0070] 본원에서 사용된 용어 "양을 측정하는"이란 바이오마커, 즉 대사산물 또는 분석물의 하나 이상의 특유의 특징을 측정하는 것을 말한다. 본 발명에 따른 특유의 특징은 바이오마커의 생화학적 특성을 비롯한 물리적 및/또는 화학적 특성을 특징화하는 특징이다. 이러한 특성에는, 예를 들어 분자량, 점도, 밀도, 전하, 스핀, 광학 활성, 색상, 형광, 화학발광, 원소 조성, 화학 구조, 다른 화합물과의 반응능, 생물학적 관독 시스템에서의 반응 도출능 (예를 들어, 리포터(reporter) 유전자의 유도) 등이 포함된다. 상기 특성들의 값이 특유의 특징으로서 사용될 수 있고, 당업계에 널리 공지된 기술로 측정가능하다. 또한, 특유의 특징은 표준 작업, 예를 들어 수학적 계산, 예컨대 곱셈, 나눗셈 또는 로그 계산에 의해 바이오마커의 물리적 및/또는 화학적 특성 값으로부터 유도된 임의의 특징일 수 있다. 가장 바람직하게는, 하나 이상의 특유의 특징에 의해 바이오마커 및 그의 양의 측정 및/또는 화학적 확인이 가능해진다. 따라서, 특유의 값은 바람직하게는 특유의 값이 유도된 바이오마커의 존재비에 관한 정보를 또한 포함한다. 예를 들어, 바이오마커의 특유의 값은 질량 스펙트럼의 피크일 수 있다. 이러한 피크는 바이오마커의 특유의 정보, 즉 m/z (단위 전하 당 질량) 정보 뿐만 아니라, 샘플 중의 상기 바이오마커의 존재비 (즉, 그의 양)와 관련있는 강도 값을 함유한다.

[0071] 상기에 논의된 바와 같이, 본 발명의 방법에 따라 측정되어야 할 1종 이상의 바이오마커는 바람직하게는 정량적으로 또는 반정량적으로 측정될 수 있다. 정량적 측정에서는, 본원에서 상기에 언급된 특유의 특징(들)에 대하여 측정된 값에 근거하여 바이오마커의 절대량 또는 정확한 양이 측정되거나, 바이오마커의 상대량이 측정될 것이다. 상대량은 바이오마커의 정확한 양이 측정될 수 없거나 측정되지 않을 경우에 측정될 수 있다. 상기의 경우에, 바이오마커가 존재하는 양이, 상기 바이오마커를 제2의 양으로 포함하는 제2의 샘플에 비하여 증가하였는지 또는 감소하였는지가 측정될 수 있다. 따라서, 바이오마커의 정량적 분석은 때로는 바이오마커의 반정량적 분석이라고도 언급되는 것을 또한 포함한다.

[0072] 게다가, 본 발명의 방법에 사용되는 측정은 바람직하게는 상기에 언급된 분석 단계 전에 화합물 분리 단계를 사용하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 화합물 분리 단계는 샘플에 포함된 1종 이상의 바이오마커의 시간 분해 분리를 초래한다. 따라서, 본 발명에 따라 바람직하게 사용될 분리에 적합한 기술은 모든 크로마토그래피 분리 기술, 예컨대 액체 크로마토그래피 (LC), 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 기체 크로마토그래피 (GC), 박층 크로마토그래피, 크기 배제 또는 친화성 크로마토그래피를 포함한다. 이들 기술은 당업계에 널리 공지되

어 있으며, 추가 어려움 없이 당업자에 의해 적용될 수 있다. 가장 바람직하게는, LC 및/또는 GC가 본 발명의 방법에 의해 고려되는 크로마토그래피 기술이다. 바이오마커의 이러한 측정에 적합한 장치는 당업계에 널리 공지되어 있다. 바람직하게는, 질량분석법, 특히 기체 크로마토그래피 질량분석법 (GC-MS), 액체 크로마토그래피 질량분석법 (LC-MS), 직접 주입 질량분석법 또는 푸리에(Fourier) 변환 이온-시클로트론-공명 질량분석법 (FT-ICR-MS), 모세관 전기영동 질량분석법 (CE-MS), 고성능 액체 크로마토그래피 커플링 질량분석법 (HPLC-MS), 사중극자 질량분석법, 임의의 순차적으로 커플링된 질량분석법, 예컨대 MS-MS 또는 MS-MS-MS, 유도 커플링된 플라즈마 질량분석법 (ICP-MS), 열분해 질량분석법 (Py-MS), 이온 이동성 질량분석법 또는 비행 시간 질량분석법 (TOF)이 사용된다. 가장 바람직하게는, LC-MS 및/또는 GC-MS가 하기에 상세히 설명된 바와 같이 사용된다. 상기 기술은, 예를 들어 문헌 [Nissen 1995, Journal of Chromatography A, 703: 37-57], US 4,540,884 또는 US 5,397,894에 개시되어 있으며, 이들의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다. 별법으로 또는 질량분석법 기술에 대하여 추가적으로, 다음 기술이 화합물 측정을 위해 사용될 수 있다: 핵자기 공명 (NMR), 자기 공명 영상법 (MRI), 푸리에 변환 적외선 분석 (FT-IR), 자외선 (UV) 분광법, 굴절율 (RI), 형광 검출, 방사화학적 검출, 전기화학적 검출, 광산란 (LS), 분산성 라만(Raman) 분광법 또는 화염 이온화 검출 (FID). 이들 기술은 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 추가 어려움 없이 적용될 수 있다. 본 발명의 방법은 바람직하게는 자동화의 보조를 받을 것이다. 예를 들어, 샘플 프로세싱 또는 전처리가 로봇식으로 자동화될 수 있다. 데이터 프로세싱 및 비교는 바람직하게는 적합한 컴퓨터 프로그램 및 데이터베이스의 보조를 받는다. 본원에서 상기에 기재된 자동화는 고효율의 접근법으로 본 발명의 방법의 사용을 허용한다.

[0073] 추가로, 바이오마커는 또한 특정 화학적 또는 생물학적 분석에 의해 측정될 수 있다. 상기 분석은 샘플 중의 바이오마커를 특이적으로 검출가능하게 하는 수단을 포함할 것이다. 바람직하게는, 상기 수단은 바이오마커의 화학 구조를 특이적으로 인식할 수 있거나 다른 화합물과의 반응능 또는 생물학적 관독 시스템에서의 반응 도출능 (예를 들어, 리포터 유전자의 유도)에 따라 바이오마커를 특이적으로 확인할 수 있다. 바이오마커의 화학 구조를 특이적으로 인식할 수 있는 수단은 바람직하게는 바이오마커에 특이적으로 결합하는 검출제, 보다 바람직하게는 화학 구조와 특이적으로 상호작용하는 항체 또는 다른 단백질, 예컨대 수용체 또는 효소, 또는 압타머이다. 예를 들어, 특이적 항체가 항원으로서는 바이오마커를 사용하여 당업계에 널리 공지된 방법으로 수득될 수 있다. 본원에서 언급된 항체는 다중클론 및 단일클론 항체 뿐만 아니라, 항원 또는 합텐과 결합할 수 있는 그의 단편, 예컨대 Fv, Fab 및 F(ab)<sub>2</sub> 단편을 포함한다. 본 발명은 또한 목적하는 항원-특이성을 나타내는 비-인간 공여 항체의 아미노산 서열이 인간 수용 항체의 서열과 조합된 인간화 혼성 항체를 포함한다. 또한, 단일 사슬 항체도 포함한다. 공여 서열은 통상적으로 공여체의 항원-결합 아미노산 잔기를 적어도 포함할 것이지만, 또한 공여 항체의 다른 구조적 및/또는 기능적으로 관련된 아미노산 잔기도 포함할 수 있다. 이러한 혼성물은 당업계에 널리 공지된 다수의 방법으로 제조될 수 있다. 대사산물을 특이적으로 인식할 수 있는 적합한 단백질은 바람직하게는 상기 바이오마커의 대사성 전환에 관여하는 효소이다. 상기 효소는 기질로서 바이오마커, 예를 들어 대사산물을 사용할 수 있거나, 또는 기질을 바이오마커, 예를 들어 대사산물로 전환시킬 수 있다. 또한, 상기 항체는 바이오마커를 특이적으로 인식하는 올리고펩티드를 생성하기 위한 기재로서 사용될 수 있다. 이러한 올리고펩티드는, 예를 들어 상기 바이오마커를 위한 효소의 결합 도메인 또는 포켓(pocket)을 포함할 것이다. 적합한 항체 및/또는 효소 기반 분석법은 RIA (방사선면역분석법), ELISA (효소-결합 면역흡착 분석법), 샌드위치 효소 면역 테스트, 전기화학발광 샌드위치 면역분석법 (ECLIA), 해리-강화 란타나이드 플루오로 면역 분석법 (DELFI) 또는 고체상 면역 테스트일 수 있다. 바이오마커에 특이적으로 결합하는 압타머는 당업계에 널리 공지된 방법으로 생성할 수 있다 (문헌 [Ellington 1990, Nature 346:818-822]; [Vater 2003, Curr Opin Drug Discov Devel 6(2): 253-261]). 또한, 바이오마커는 그의 다른 화합물과의 반응능, 즉 특이적 화학 반응에 의해 확인될 수 있다. 추가로, 바이오마커는 샘플에서 생물학적 관독 시스템에서의 그의 반응 도출능 때문에 측정될 수 있다. 생물학적 반응은 샘플에 포함된 대사산물의 존재 및/또는 그 양을 나타내는 관독치로서 검출될 것이다. 생물학적 반응은, 예를 들어 세포 또는 유기체의 유전자 발현 또는 표현형 반응의 유도일 수 있다.

[0074] 용어 "기준"은 1종 이상의 바이오마커의 특유의 특징의 값, 및 바람직하게는 신장 독성과 관련있을 수 있는 상기 바이오마커의 양을 나타내는 값을 말한다.

[0075] 이러한 기준은 바람직하게는 신장 독성을 겪는 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 샘플 또는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 프로세미드, 핵사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오피린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-

테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 또는 데칼린과 접촉한 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 샘플로부터 얻는다. 대상체 또는 대상체 그룹은, 화합물이 생체이용가능한 한, 국부성 또는 전신성 투여에 의해 상기 화합물과 접촉할 수 있다. 바람직한 투여 방식은 하기의 첨부 실시예에 기재되어 있다.

[0076]     별법으로, 기준을 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 또는 데칼린과 접촉하지 않은 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 신장 독성 및 보다 바람직하게는 다른 질환과 관련하여서도 건강한 대상체 또는 그러한 대상체 그룹으로부터 유래된 샘플로부터 얻을 수 있으며, 또한 이것이 바람직하다.

[0077]     바이오마커의 양에 대한 기준은 상기에 기재된 바와 같이 측정될 수 있다. 특히, 기준은 바람직하게는, 본원에서 언급된 대상체 그룹의 샘플로부터, 그룹의 각 개체들로부터의 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커(들) 각각의 상대량 또는 절대량을 측정하고, 별도로 후속적으로 본원의 다른 곳에서 언급된 통계학 기술을 사용하여 상기 상대량 또는 절대량의 중앙값 또는 평균값 또는 그로부터 유래된 임의의 파라미터를 측정함으로써 얻는다. 별법으로, 기준은 바람직하게는, 본원에서 언급된 대상체 그룹의 샘플의 혼합물로부터 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커 각각의 상대량 또는 절대량을 측정함으로써 얻을 수 있다. 이러한 혼합물은 바람직하게는 상기 그룹의 각 개체들로부터 수득된 샘플로부터의 동일한 부피의 분량으로 이루어진다.

[0078]     또한, 기준은 바람직하게는 개체의 집단으로부터 유래된 1종 이상의 바이오마커 각각의 상대량 또는 절대량에 대하여 계산된 기준, 가장 바람직하게는 평균값 또는 중앙값일 수 있다. 상기 개체 집단은 본 발명의 방법으로 연구하고자 하는 대상체가 기원하는 집단이다. 그러나, 계산된 기준을 측정하기 위해 연구하고자 하는 대상체 집단이 바람직하게는 건강해 보이는 대상체 (예를 들어, 비치료)로 이루어지거나, 또는 상기 집단에 테스트 대상체(들)가 존재하는 것으로 인한 유의한 평균값 또는 중앙값 변화를 통계학적으로 상쇄시키기에 충분히 큰 개체수의 건강해 보이는 대상체를 포함함을 알아야 한다. 집단의 상기 개체의 1종 이상의 바이오마커의 절대량 또는 상대량은 본원의 다른 곳에서 특정된 바와 같이 측정될 수 있다. 적합한 기준 값, 바람직하게는 평균값 또는 중앙값을 계산하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 적합한 기준을 계산하는 다른 기술에는, 당업계에 널리 공지되어 있고 추가 어려움 없이 대상체의 해당 코호트(cohort)에 대하여 주어진 특이성 및 감도를 갖는 분석 시스템을 위해 수행될 수 있는, 수용자 조작 특성 (ROC) 곡선 계산법을 사용하는 최적화가 포함된다. 상기에 언급된 대상체의 집단 또는 그룹은 복수의 대상체, 바람직하게는 적어도 5, 10, 50, 100, 1,000 또는 10,000 대상체 내지 전체 집단을 포함할 것이다. 보다 바람직하게는, 이러한 경우에 언급된 대상체 그룹은 해당 집단에 대하여 통계학적으로 대표적인 크기를 갖는 대상체 그룹, 즉 통계학적으로 대표적인 샘플이다. 본 발명의 방법으로 진단하고자 하는 대상체 및 상기 복수의 대상체의 대상체는 동일한 종이고, 바람직하게는 동일한 성별을 가짐을 알아야 한다.

[0079]     보다 바람직하게는, 기준은 적합한 데이터 저장 매체, 예컨대 데이터베이스에 저장될 것이고, 따라서 추후의 진단을 위해서도 이용가능하다. 이는 또한, 상응하는 기준 샘플을 수득한 대상체에서 (실제로) 신장 독성이 발달하였음이 확인되면 (추후) 적합한 기준 결과를 데이터베이스에서 찾을 수 있으므로, 신장 독성에 대한 소인을 효율적으로 진단하는 것도 허용한다.

[0080]     용어 "비교하는"이란 1종 이상의 바이오마커의 정성적 또는 정량적 측정량이 기준과 동일한지 또는 기준과 상이한지를 평가하는 것을 말한다.

[0081]     기준 결과를 신장 독성을 겪는 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 또는 데칼린과 접촉한 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 샘플로부터 얻은 경우에, 신장 독성은 테스트 샘플로부터 얻은 양과 상기에 언급된 기준 사이의 동일하거나 유사한 정도에 기초하여, 즉 1종 이상의 바이오마커의 동일한 정성적 또는 정량적 조성에 기초하여 진단될 수 있다. 동일한 양은 통계학적으로 유의한 방식으로 상이하지 않은 양을 포함하고, 바람직하게는 적어도 기준의 1번째 내지 99번째 백분위수, 5번째 내지 95번째 백분위수, 10번째 내지 90번째 백분위수, 20번째 내지 80번째 백분위수, 30번째 내지 70번째 백분위수, 40번째 내지 60번째 백분위수 사이의 구간 내에 있고, 보다 바람직하게는 기준의 50번째, 60번째, 70번째, 80번째, 90번째 또는 95번째 백분위수이다. 신장 독성을 진단하거나 화합물이 대상체에서 신장 독성을 유



도할 수 있는지를 결정하기 위해, 신장 독성을 겪는 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 또는 데칼린과 접촉한 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 샘플로부터 얻은 기준이 본 발명의 방법에서 적용될 수 있다. 이러한 경우에, 바람직하게는, 기준과 본질적으로 동일한 1종 이상의 바이오마커의 양이 신장 독성 존재 또는 신장 독성을 유도할 수 있는 화합물의 지표일 것이고, 반면에 기준과 상이한 1종 이상의 바이오마커의 양이 신장 독성 부재 또는 신장 독성을 유도할 수 없는 화합물의 지표일 것이다.

[0082] 또한, 신장 독성을 겪는 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 또는 데칼린과 접촉한 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 샘플로부터 얻은 기준은 신장 독성의 치료 물질을 확인하기 위해 적용될 수 있다. 이러한 경우에, 바람직하게는, 기준과 상이한 1종 이상의 바이오마커의 양이 신장 독성을 치료하는 데에 적합한 물질의 지표일 것이고, 반면에 기준과 본질적으로 동일한 1종 이상의 바이오마커의 양이 신장 독성을 치료할 수 없는 물질의 지표일 것이다.

[0083] 기준 결과를 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 또는 데칼린과 접촉하지 않았거나 신장 독성을 겪지 않은 대상체 또는 대상체 그룹의 샘플로부터 얻은 경우에, 상기 신장 독성은 테스트 샘플로부터 얻은 테스트 양과 상기에 언급된 기준 사이의 차이, 즉 1종 이상의 바이오마커의 정성적 또는 정량적 조성의 차이에 기초하여 진단될 수 있다.

[0084] 상기에 특정된, 계산된 기준이 사용될 경우에도 마찬가지로 적용된다.

[0085] 차이는 1종 이상의 바이오마커의 절대량 또는 상대량의 증가일 수 있거나 (때로는 바이오마커의 상향-조절이라 함; 또한 실시예 참조), 바이오마커의 상기 양의 감소 또는 검출가능한 양의 부재일 수 있다 (때로는 바이오마커의 하향-조절이라 함; 또한 실시예 참조). 바람직하게는, 상대량 또는 절대량의 차이는 유의하며, 즉 기준의 45번째 내지 55번째 백분위수, 40번째 내지 60번째 백분위수, 30번째 내지 70번째 백분위수, 20번째 내지 80번째 백분위수, 10번째 내지 90번째 백분위수, 5번째 내지 95번째 백분위수, 1번째 내지 99번째 백분위수 구간의 밖에 있다.

[0086] 신장 독성을 진단하거나 화합물이 대상체에서 신장 독성을 유도할 수 있는지를 결정하기 위해, 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 또는 데칼린과 접촉하지 않았거나 신장 독성을 겪지 않은 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 샘플로부터 얻은 기준이 본 발명의 방법에서 적용될 수 있다. 이러한 경우에, 바람직하게는, 기준과 상이한 1종 이상의 바이오마커의 양이 신장 독성 존재 또는 신장 독성을 유도할 수 있는 화합물의 지표일 것이고, 반면에 기준과 본질적으로 동일한 1종 이상의 바이오마커의 양이 신장 독성 부재 또는 신장 독성을 유도할 수 없는 화합물의 지표일 것이다. 또한, 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 또는 데칼린과 접촉하지 않았거나 신장 독성을 겪지 않은 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 샘플로부터 얻은 기준은 신장 독성의 치료 물질을 확인하기 위해 적용될 수 있다. 이러한 경우에, 바람직하게는, 기준과 본질적으로 동일한 1종 이상의 바이오마커의 양이 신장 독성을 치료하는 데에 적합한 물질의 지표일 것이고, 반면에 기준과 상이한 1종 이상의 바이오마커의 양이 신장 독성을 치료하는 데에 적합하지 않은 물질의 지표일 것이다.

- [0087] 바람직한 기준은 첨부된 표에서 언급된 것들 또는 첨부된 실시예에 따라 얻을 수 있는 것들이다. 또한, 개별 바이오마커 양의 상대적인 차이, 즉 증가 또는 감소는 바람직하게는 하기 표에 언급된 것들이다. 또한, 바람직하게는, 관찰된 차이, 즉 증가 또는 감소의 정도는 하기 표에 나타난 비율에 따른 증가 또는 감소이다.
- [0088] 바람직하게는, 표 1a, 1c, 2a, 2c, 3a, 3c, 4a, 4c, 5a, 6a, 7a, 8a, 또는 11a로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 또는 데칼린과 접촉하지 않았거나 신장 독성을 겪지 않은 기준, 및 보다 바람직하게는 하기 표를 위해 사용된 기준에 비해 증가한다.
- [0089] 바람직하게는, 표 1b, 1d, 2b, 2d, 3b, 3d, 4b, 4d, 5b, 6b, 7b, 8b, 또는 11b로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 또는 데칼린과 접촉하지 않았거나 신장 독성을 겪지 않은 기준, 및 보다 바람직하게는 하기 표를 위해 사용된 기준에 비해 감소한다.
- [0090] 비교는 바람직하게는 자동화의 보조를 받는다. 예를 들어, 2개의 상이한 데이터 세트 (예를 들어, 특유의 특징 (들)의 값을 포함하는 데이터 세트)의 비교 알고리즘을 포함하는 적합한 컴퓨터 프로그램이 사용될 수 있다. 이러한 컴퓨터 프로그램 및 알고리즘은 당업계에 널리 공지되어 있다. 그럼에도 불구하고, 비교는 또한 수동으로 수행될 수도 있다.
- [0091] 용어 "신장 독성의 치료 물질"은 본 명세서의 다른 곳에서 언급된 신장 독성을 유도하는 생물학적 메카니즘을 직접적으로 저해할 수 있는 화합물을 말한다. 별법으로, 화합물은 신장 독성과 관련있는 증상의 발달 또는 진행을 저해할 수 있으며, 이것이 또한 바람직하다. 본 발명의 방법에 의해 확인하고자 하는 물질은 유기 및 무기 화합물질, 예컨대 소분자, 폴리뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 siRNA, 리보자임 또는 마이크로 RNA 분자, 펩티드, 폴리펩티드, 예를 들어 항체 또는 다른 합성 또는 생물학적 중합체, 예컨대 압타머일 수 있다. 바람직하게는, 물질은 약물, 전구약물, 또는 약물 또는 전구약물의 개발을 위한 유도 물질로서 적합하다.
- [0092] 본 발명의 방법이 신장 독성 요법용 약물을 확인하기 위해 또는 화합물의 독성학적 평가를 위해 (즉, 화합물이 신장 독성을 유도할 수 있는지를 결정하기 위해) 사용된다면, 통계학적 이유로 복수의 대상체의 테스트 샘플이 연구될 수 있음을 알아야 한다. 바람직하게는, 테스트 대상체의 이러한 코호트 내의 대상체는, 예를 들어 연구하고자 하는 화합물 이외의 인자에 의해 초래되는 차이를 피하기 위해 가능한 한 유사할 것이다. 상기 방법을 위해 사용되는 대상체는 바람직하게는 실험용 동물, 예컨대 설치류이고, 보다 바람직하게는 래트이다. 또한, 상기 실험용 동물을 바람직하게는 본 발명의 방법을 완료한 후에 안락사시킬 것임을 알아야 한다. 코호트 테스트의 모든 대상체 및 기준 동물은 상이한 주위의 영향을 피하기 위해 동일한 조건하에 유지될 것이다. 이러한 동물을 제공하는 적합한 조건 및 방법은 W02007/014825에 상세히 개시되어 있다. 상기 조건은 본원에 참고로 포함된다.
- [0093] 본 발명의 방법은 바람직하게는 본 발명의 장치에 의해 실시될 수 있다. 본원에서 사용된 장치는 적어도 상기에 언급된 유닛을 포함할 것이다. 장치의 유닛은 서로 작동가능하게 연결된다. 유닛을 작동 방식으로 연결하는 방법은 장치에 포함되는 유닛의 유형에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 1종 이상의 바이오마커를 정성적으로 또는 정량적으로 자동 측정하기 위한 수단이 분석 유닛에서 적용될 경우에, 상기 자동으로 작동하는 유닛에 의해 얻어진 데이터는 진단을 용이하게 하기 위해 평가 유닛, 예를 들어 데이터 프로세서인 컴퓨터에서 실행되는 컴퓨터 프로그램에 의해 프로세싱될 수 있다. 바람직하게는, 유닛은 이러한 경우에 단일 장치에 포함된다. 그러나, 분석 유닛 및 평가 유닛은 또한 물리적으로 분리될 수도 있다. 이러한 경우에, 작동적 연결은 데이터 전송을 허용하는 유닛 사이의 유선 및 무선 접속을 통해 달성될 수 있다. 무선 접속은 무선 LAN (WLAN) 또는 인터넷을 사용할 수 있다. 유선 접속은 유닛 사이의 광학 및 비-광학 케이블 접속에 의해 달성될 수 있다. 유선 접속을 위해 사용되는 케이블은 바람직하게는 대용량 데이터 전송에 적합하다.
- [0094] 1종 이상의 바이오마커를 측정하기 위한 바람직한 분석 유닛은 본원의 다른 곳에서 특정된 바와 같이 1종 이상의 바이오마커를 특이적으로 인식하는 검출제, 예컨대 항체, 단백질 또는 압타머, 및 상기 검출제를 테스트하고자 하는 샘플과 접촉시키기 위한 구역을 포함한다. 검출제는 접촉 구역에 고정될 수 있거나 샘플이 로딩된 후

에 상기 구역에 적용될 수 있다. 분석 유닛은 바람직하게는 검출제와 1종 이상의 바이오마커의 복합체의 양을 정성적 및/또는 정량적으로 측정하도록 적합화될 것이다. 검출제가 1종 이상의 바이오마커에 결합하면, 1종 이상의 바이오마커, 검출제 또는 이들 둘다의 하나 이상의 측정가능한 물리적 또는 화학적 특성이 변경되어, 이러한 변경이, 바람직하게는 분석 유닛에 포함된 검출기에 의해 측정될 수 있음을 알 것이다. 그러나, 분석 유닛, 예컨대 테스트 스트립(strip)이 사용될 경우에는, 검출기 및 분석 유닛이 측정하는 동안에만 합쳐지는 독립 요소일 수 있다. 하나 이상의 측정가능한 물리적 또는 화학적 특성의 검출된 변경에 기초하여, 분석 유닛은 본원의 다른 곳에서 특정된 바와 같이 1종 이상의 바이오마커의 강도 값을 계산할 수 있다. 그 후에, 상기 강도 값이 추가 프로세싱 및 평가를 위해 평가 유닛으로 전송될 수 있다. 가장 바람직하게는, 1종 이상의 바이오마커의 양은 본원의 다른 곳에서 특정된 바와 같이 검출제를 사용하여 ELISA, EIA, 또는 RIA 기반 기술에 의해 측정될 수 있다. 별법으로, 본원에서 언급된 분석 유닛은 바람직하게는 바이오마커를 분리하기 위한 수단, 예컨대 크로마토그래피 장치, 및 바이오마커 측정 수단, 예컨대 분광광도법 장치를 포함한다. 적합한 장치가 상기에 상세히 설명되었다. 본 발명의 시스템에 사용되는 화합물의 분리를 위한 바람직한 수단은 크로마토그래피 장치, 보다 바람직하게는 액체 크로마토그래피, HPLC, 및/또는 기체 크로마토그래피 장치를 포함한다. 화합물을 측정하기 위한 바람직한 장치는 질량분석법 장치, 보다 바람직하게는 GC-MS, LC-MS, 직접 주입 질량분석법, FT-ICR-MS, CE-MS, HPLC-MS, 사중극자 질량분석법, 순차적으로 커플링된 질량분석법 (예를 들어, MS-MS 또는 MS-MS-MS), ICP-MS, Py-MS 또는 TOF 장치를 포함한다. 분리 및 측정 수단은 바람직하게는 서로 커플링된다. 가장 바람직하게는, LC-MS 및/또는 GC-MS가 본 발명에 따른 분석 유닛에 사용된다.

[0095] 본 발명의 장치의 평가 유닛은 바람직하게는 본원의 다른 곳에서 특정된 바와 같이 비교를 수행하기 위한 명령을 실행하도록 적합화된 데이터 프로세싱 장치 또는 컴퓨터를 포함한다. 게다가, 평가 유닛은 바람직하게는 저장된 기준을 갖는 데이터베이스를 포함한다. 본원에서 사용된 데이터베이스는 적합한 저장 매체에 데이터 집합체를 포함한다. 또한, 데이터베이스는 바람직하게는 데이터베이스 관리 시스템을 추가로 포함한다. 데이터베이스 관리 시스템은 바람직하게는 네트워크-기반의, 계층형 또는 객체-지향형 데이터베이스 관리 시스템이다. 추가로, 데이터베이스는 연합형 또는 통합형 데이터베이스일 수 있다. 보다 바람직하게는, 데이터베이스는 분산형 (연합형) 시스템, 예를 들어 클라이언트-서버-시스템(Client-Server-System)으로서 실행될 것이다. 보다 바람직하게는, 데이터베이스는 테스트 데이터 세트를 데이터 집합체에 포함된 데이터 세트와 비교하기 위해 검색 알고리즘을 허용하도록 구성된다. 구체적으로, 이러한 알고리즘을 사용함으로써, 데이터베이스는 신장 독성에 대한 지표인 유사하거나 동일한 데이터 세트를 검색할 수 있다 (예를 들어, 질의어 검색). 따라서, 동일하거나 유사한 데이터 세트를 데이터 집합체에서 찾을 수 있다면, 테스트 데이터 세트는 신장 독성과 관련이 있을 것이다. 평가 유닛은 또한 신장 독성의 확정 진단에 기초하여 치료적 또는 예방적 중재 또는 생활방식 개선을 위한 권장사항을 갖는 추가 데이터베이스를 포함하거나 그러한 데이터베이스에 작동가능하게 연결될 수 있다. 상기 추가 데이터베이스는 바람직하게는, 신장 독성을 치료하거나 예방하기 위해 테스트 샘플을 수득한 대상체에게 적합한 권장사항을 찾도록 평가 유닛에 의해 얻어진 진단 결과로 자동으로 검색될 수 있다.

[0096] 본 발명의 장치의 바람직한 실시양태에서, 상기 저장된 기준은 신장 독성을 겪는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오펜린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉한 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 기준이고, 상기 데이터 프로세서는 분석 유닛에 의해 측정된 1종 이상의 바이오마커의 양을 저장된 기준과 비교하기 위한 명령을 실행하고, 여기서 테스트 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커의 양이 기준과 비교하여 본질적으로 동일한 것이 신장 독성 존재의 지표이거나, 또는 테스트 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커의 양이 기준과 비교하여 상이한 것이 신장 독성 부재의 지표이다.

[0097] 본 발명의 장치의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 상기 저장된 기준은 신장 독성을 겪지 않는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오펜린, 토브라마이신 s.c., 트리크레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸펜탄, D-리모넨, 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉하지 않은 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 기준이고, 상기 데이터 프로세서는 분석 유닛에 의해 측정된 1종 이상의 바이오마커의 양을 저장된 기준과 비교하기 위한 명령을 실행하고, 여기서 테스트 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커의 양이 기준과 비교하여 상이한 것이



신장 독성 존재의 지표이거나, 또는 테스트 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커의 양이 기준과 비교하여 본질적으로 동일한 것이 신장 독성 부재의 지표이다.

[0098] 따라서, 장치는, 특히 권장사항을 갖는 전문 시스템이 포함될 경우에 특별한 의학적 지식 없이도 의료인 또는 연구원 또는 환자가 사용할 수 있다. 장치는 또한 휴대용 포맷으로 적합화될 수 있으므로 환자-근접 적용에 적합하다.

[0099] 용어 "키트"는, 바람직하게는 별도로 또는 단일 용기 내에 제공된, 상기에 언급된 요소의 집합체를 말한다. 용기는 또한 본 발명의 방법의 수행 지침을 포함한다. 이러한 지침은 매뉴얼의 형태일 수 있거나, 컴퓨터 또는 데이터 프로세싱 장치에서 실행하였을 때 본 발명의 방법에서 언급된 비교를 수행하여, 그에 따라 진단을 확정할 수 있는 컴퓨터 프로그램 코드에 의해 제공될 수 있다. 컴퓨터 프로그램 코드는 데이터 저장 매체 또는 장치, 예컨대 광학 또는 자기 저장 매체 (예를 들어, 콤팩트 디스크 (CD), CD-ROM, 하드 디스크, 광학 저장 매체, 또는 디스켓)에 또는 컴퓨터 또는 데이터 프로세싱 장치에 직접적으로 제공될 수 있다. 본 발명의 키트와 관련하여 언급된 "표준"은 (i) 신장 독성을 겪는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리카레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸헥탄, D-리모넨, 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉한 대상체 또는 대상체 그룹에 존재하거나, 또는 (ii) 신장 독성을 겪지 않는 것으로 공지된 대상체 또는 대상체 그룹, 또는 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리카레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸헥탄, D-리모넨, 및 데칼린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 접촉하지 않은 대상체 또는 대상체 그룹으로부터 유래된 1종 이상의 바이오마커의 양과 유사한, 용액 중에 존재하거나 사전에 한정된 부피의 용액에 용해된 1종 이상의 바이오마커의 양이다.

[0100] 유리하게도, 본원에서 특정된 1종 이상의 바이오마커의 양이 신장 독성, 특히 암포테리신 B, 베타-이오논, 카페인, 캅토프릴, 카르보플라틴, 시클로스포린 A, 디클로르프로프-p, 다이피론, 에틸벤젠, 푸로세미드, 헥사클로로부타디엔, 히드로퀴논, 리시노프릴, 리토콜산, MCPA, 메코프로프-p, 페니실라민, 펜타클로로페놀, 프로베네시드, 라미프릴, 테오브로민, 테오필린, 토브라마이신 s.c., 트리카레실 포스페이트, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 2,2,4-트리메틸헥탄, D-리모넨, 및 데칼린에 의해 유도된 신장 독성의 진단을 허용함이 본 발명의 근간이 되는 연구에서 밝혀졌다. 본 발명의 방법의 특이성 및 정확성은 상기에 언급된 바이오마커의 수를 증가시키거나 또는 바이오마커를 모두 측정함으로써 훨씬 더 개선될 것이다. 이러한 특이적 바이오마커와 관련하여 대사체의 정량적 및/또는 정성적 조성의 변화는 신장 독성의 다른 징후가 임상학적으로 분명해지기 전에도 상기 독성의 지표가 된다. 신장 독성의 진단을 위해 현재 통용되고 있는 형태학적, 생리학적 및 생화학적 파라미터는 본 발명에 의해 제공된 바이오마커 측정과 비교하여 덜 특이적이고 감도가 낮다. 본 발명으로 인해, 화합물의 신장 독성이 더욱 효율적으로 신뢰할 수 있게 평가될 수 있다. 또한, 상기에 언급된 발견에 기초하여, 신장 독성 요법에 유용한 약물의 스크리닝 분석이 실현가능하다. 일반적으로, 본 발명은 신장 독성을 진단하거나, 화합물이 신장 독성을 유도할 수 있는지를 결정하거나, 또는 신장 독성을 치료할 수 있는 물질을 확인하는 데 있어서, 표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나로부터 선택된 대상체 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커 또는 상기 바이오마커에 대한 검출제의 용도를 고려한다. 추가로, 본 발명은 일반적으로 신장 독성의 치료에 민감한 대상체를 식별하는 데 있어서, 대상체 샘플 중의 1종 이상의 바이오마커 또는 그에 대한 검출제의 용도를 고려한다. 본 발명의 이러한 경우에 사용되는 바람직한 검출제는 본원의 다른 곳에서 언급된 것들이다. 게다가, 본 발명의 방법은 유리하게 장치로 실시될 수 있다. 추가로, 본 발명의 방법의 수행을 허용하는 키트가 제공될 수 있다.

[0101] 본 발명은 또한 표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a, 8b, 11a 또는 11b 중 어느 하나에서 언급된 바이오마커의 특유의 값을 포함하는 데이터 집합체에 관한 것이다. 용어 "데이터 집합체"는 물리적 및/또는 논리적으로 함께 분류될 수 있는 데이터의 집합체를 말한다. 따라서, 데이터 집합체는 단일 데이터 저장 매체에서 또는 서로 작동가능하게 연결되고 물리적으로 분리된 데이터 저장 매체에서 실행될 수 있다. 바람직하게는, 데이터 집합체는 데이터베이스에 의해 실행된다. 따라서, 본원에서 사용된 데이터베이스는 적합한 저장 매체에의 데이터 집합체를 포함한다. 게다가, 데이터베이스는 바

람직하게는 데이터베이스 관리 시스템을 추가로 포함한다. 데이터베이스 관리 시스템은 바람직하게는 네트워크-기반의, 계층형 또는 객체-지향형 데이터베이스 관리 시스템이다. 추가로, 데이터베이스는 연합형 또는 통합형 데이터베이스일 수 있다. 보다 바람직하게는, 데이터베이스는 분산형(연합형) 시스템, 예를 들어 클라이언트-서버-시스템으로서 실행될 것이다. 보다 바람직하게는, 데이터베이스는 테스트 데이터 세트를 데이터 집합체에 포함된 데이터 세트와 비교하기 위해 검색 알고리즘을 허용하도록 구성된다. 구체적으로, 이러한 알고리즘을 사용함으로써, 데이터베이스는 신장 독성의 지표인 유사하거나 동일한 데이터 세트를 검색할 수 있다(예를 들어, 질의어 검색). 따라서, 동일하거나 유사한 데이터 세트를 데이터 집합체에서 찾을 수 있다면, 테스트 데이터 세트는 신장 독성과 관련있을 것이다. 결과적으로, 데이터 집합체로부터 얻어진 정보는 대상체로부터 얻은 테스트 데이터 세트에 기초하여 신장 독성을 진단하는 데에 사용될 수 있다.

[0102] 또한, 본 발명은 상기 데이터 집합체를 포함하는 데이터 저장 매체에 관한 것이다. 본원에서 사용된 용어 "데이터 저장 매체"는 단일 물리적 개체에 기반한 데이터 저장 매체, 예컨대 CD, CD-ROM, 하드 디스크, 광학 저장 매체, 또는 디스켓을 포함한다. 또한, 상기 용어는 상기에 언급된 데이터 집합체를, 바람직하게는 질의어 검색에 적합한 방식으로 제공하도록, 서로 작동가능하게 연결되고 물리적으로 분리된 개체로 이루어진 데이터 저장 매체를 추가로 포함한다.

[0103] 본 발명은 또한

[0104] (b) 본 발명의 데이터 저장 매체

[0105] 에 작동가능하게 연결된,

[0106] (a) 샘플의 1종 이상의 바이오마커의 특유의 값을 비교하기 위한 수단을 포함하는 시스템에 관한 것이다.

[0107] 본원에서 사용된 용어 "시스템"은 서로 작동가능하게 연결된 상이한 수단에 대한 것이다. 상기 수단은 단일 장치에서 실행될 수 있거나, 서로 작동가능하게 연결되고 물리적으로 분리된 장치에서 실행될 수 있다. 바이오마커의 특유의 값을 비교하기 위한 수단은 바람직하게는 상기에 언급된 비교 알고리즘에 기반하여 작동한다. 데이터 저장 매체는 바람직하게는 상기에 언급된 데이터 집합체 또는 데이터베이스를 포함하고, 여기서 저장된 데이터 세트는 각각 신장 독성의 지표이다. 따라서, 본 발명의 시스템은 테스트 데이터 세트가 데이터 저장 매체에 저장된 데이터 집합체에 포함되는지를 확인하게 한다. 결과적으로, 본 발명의 시스템은 신장 독성을 진단하는 데에 있어서 진단 수단으로서 적용될 수 있다. 시스템의 바람직한 실시양태에서, 샘플의 바이오마커의 특유의 값을 측정하기 위한 수단이 포함된다. 용어 "바이오마커의 특유의 값을 측정하기 위한 수단"은 바람직하게는 상기에 언급된 바이오마커 측정 장치, 예컨대 질량분석법 장치, ELISA 장치, NMR 장치 또는 분석물의 화학적 또는 생물학적 분석을 수행하기 위한 장치에 대한 것이다.

[0108] 상기에 언급된 모든 참고문헌은 그의 전체 개시내용 뿐만 아니라, 상기의 발명의 상세한 설명에서 명백하게 언급된 그의 특정 개시내용과 관련하여 본원에 참고로 포함된다.

[0109] 하기 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이다. 실시예는 어떠한 경우이든지 어떠한 측면에서도 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석해서는 안된다.

[0110] 실시예

[0111] 실시예: 신장 독성과 관련있는 바이오마커

[0112] 각각 5마리의 수컷 및 암컷 래트 그룹에 지시된 화합물(화합물, 적용량 및 투여에 관한 세부사항은 하기 표 9 참조)을 28일에 걸쳐서 1일 1회 투여하였다.

[0113] 연구에서 각각의 투여 그룹은 암수별로 5마리의 래트로 이루어졌다. 각각 5마리의 수컷 및 암컷 동물로 이루어진 또 다른 그룹을 대조군으로서 사용하였다. 처치 기간을 시작하기 전에, 제공받았을 때 62-64일령이었던 동물을 하우징 및 주위 조건에 7일간 적응시켰다. 동물 집단의 모든 동물을 동일한 일정한 온도( $20-24 \pm 3^{\circ}\text{C}$ ) 및 동일한 일정한 습도(30-70%)하에 유지하였다. 동물 집단의 동물은 자유 급이하였다. 사용되는 사료에는 화학적 또는 미생물 오염물질이 본질적으로 함유되지 않았다. 식수 역시 자유 급이하였다. 그러므로, 식수에는 유럽 식수 지침(European Drinking Water Directive) 98/83/EG에 규정된 바와 같이 화학적 및 미생물 오염물질이 함유되지 않았다. 조명 기간은 12시간의 명기에 이어서, 12시간의 암기였다(6:00부터 18:00까지의 12시간의 명기, 및 18:00부터 6:00까지의 12시간의 암기). 연구는 독일 동물 복지법(German Animal Welfare Act) 및 유럽 공동체 지침(European Council Directive) 86/609/EE에 따라 AAALAC-승인 실험실에서 수행하였다. 테스트 시스템을 설치류에 대한 28일간의 반복 투여 경구 독성 연구에서의 화학물질 테스트에 대

한 OECD 407 지침에 따라 배열하였다. 테스트 물질 (표 9의 화합물)을 상기 표에 기재된 바와 같은 용량으로 투여하였다.

[0114] 7일, 14일, 및 28일째의 아침에, 금식시키고 마취시킨 동물의 후안와 정맥총으로부터 혈액을 채혈하였다. 각각의 동물로부터, 혈액 1 ml를 항응고제로서 EDTA와 함께 수집하였다. 샘플을 원심분리시켜 혈장을 생성하였다. 모든 혈장 샘플을 N<sub>2</sub> 분위기로 만든 후에, 분석할 때까지 -80℃에서 보관하였다.

[0115] 질량분석법-기반 대사산물 프로파일링 분석을 위해, 혈장 샘플을 추출하고 극성 및 비극성 (지질) 분획을 수득하였다. GC-MS 분석을 위해, 비극성 분획을 산성 조건하에 메탄올로 처리하여 지방산 메틸 에스테르를 수득하였다. 두 분획을 0-메틸-히드록시아민 히드로클로라이드 및 피리딘으로 추가로 유도체화하여 옥소기를 0-메틸 옥심으로 전환시키고, 이어서 실릴화제로 처리한 다음에 분석하였다. LC-MS 분석에서는, 두 분획을 적절한 용매 혼합물로 재구성하였다. HPLC를 역상 분리 컬럼에서 구배 용리에 의해 수행하였다. 전체 스크리닝 분석과 병행하여 표적 및 고감도 MRM (다중 반응 모니터링) 프로파일링을 허용하는 질량분석법 검출을 W02003073464에 개시된 바와 같이 적용하였다.

[0116] 스테로이드 및 그의 대사산물을 온라인 SPE-LC-MS (고체상 추출-LC-MS)에 의해 측정하였다. 카테콜아민 및 그의 대사산물을 야마다(Yamada) 등에 의해 개시된 바와 같이 (문헌 [Yamada 2002, Journal of Analytical Toxicology, 26(1): 17-22]) 온라인 SPE-LC-MS에 의해 측정하였다.

[0117] 포괄적인 분석 인증 단계 후에, 각각의 분석물에 대한 데이터를 풀(pool) 샘플로부터의 데이터에 대하여 정규화하였다. 이들 샘플을 공정 변동성을 설명하기 위해 전체 공정을 통해 병행하여 구동하였다. 암수, 처치 기간 및 대사산물에 대하여 특이적인 처치군 값의 유의성을, 처치군의 평균과 각각의 미처치 대조군의 평균을 웰치(WELCH)-검정법을 사용하여 비교함으로써 결정하고, 대조군과 비교한 처치군 비율 및 p-값으로 정량화하였다.

[0118] 독성 패턴마다 가장 중요한 바이오마커의 확인은 하기 표의 분석물을 등급을 매김으로써 수행되었다. 따라서, 해당 패턴의 기준 처치에서의 대사산물의 변화 (표에 나타나 있음)를 다른 관련없는 처치에서의 동일한 대사산물의 변화와 비교하였다. 기준 및 대조 처치에 대하여 각각의 대사산물의 T-값을 얻고, 웰치 검정법으로 비교하여 이들 두 그룹이 유의하게 상이한지를 평가하였다. 각각의 T값의 최고 절대값을 채택하여 패턴에 있어서의 가장 중요한 대사산물을 나타냈다.

[0119] 래트의 처치 후에 신장 독성의 지표인 혈장 대사산물 그룹의 변화를 하기 표에 나타냈다.

[0120] 표 1a: 암컷 래트에서의 신장 독성 (이뇨 장애) 마커; 유의한 상향-조절 변화 (p-값 ≤ 0.2)가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

	테오필린	카페인	프로세미드
대사산물	<b>f28</b>	<b>f28</b>	<b>f28</b>
발린	1.29 *	1.15 *	1.17 *
트렌스-4-히드록시프롤린	1.91 *	1.23 *	1.16 *
프롤린	1.57	1.23	1.16 *
글리신	1.32 *	1.5 *	1.14 *
판토텐산	1.72 *	1.23 *	1.15 *
히스티딘	1.25 *	1.29 *	1.35 *
트레온산	1.14	1.46 *	1.39 *

[0121]

[0122] 표 1b: 암컷 래트에서의 신장 독성 (이뇨 장애) 마커; 유의한 하향-조절 변화 (p-값 ≤ 0.2)가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

	테오필린	카페인	프로세미드
대사산물	<b>f28</b>	<b>f28</b>	<b>f28</b>
18-히드록시-11-테옥시코르티코스테론	0.5 *	0.38 *	0.36 *
크레아티닌	0.8 *	0.84 *	0.77 *
히푸르산	0.28 *	0.38 *	0.47 *

[0123]

[0124] 표 1c: 수컷 래트에서의 신장 독성 (이뇨 장애) 마커; 유의한 상향-조절 변화 (p-값 ≤ 0.2)가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로

투여하였다.

	테오브로민			테오필린			카페인			리시노프릴		
대사산물	m7	m14	m28	m7	m14	m28	m7	m14	m28	m7	m14	m28
콜린 플라스마로겐 No 02#	1.38 *	1.16	1.34 *	1.65 *	1.12 *	1	1.2 2 *	1.1 8 *	1.2 6 *	1.0 7 *	1.27 *	1.1 1 *
스펩고미엘린 (d18:2,C16:0) #	1.41 *	1.42 *	1.9 *	1.61 *	1.28 *	1.17 *	1.7 5 *	2.3 4 *	2.0 5 *	1.2 1 *	1.38 *	1.1 3 *
콜린 플라스마로겐 No 03#	1.08 *	1.1	1.1 *	1.29	1.18 *	1.03	1.5 5 *	1.5 6 *	1.2 5 *	1.1 2 *	1.1 *	1.2 1 *
트레오닌	1.32 *	1.53 *	1.42 *	1.22 *	1.27 *	1.44 *	1.2 *	1.5 8 *	1.5 9 *	0.9 9	1.15	1.1 2 *
세라미드 (d18:1,C24:1)	1.21 *	1.45 *	1.52	0.75	1.94 *	1.17	1.2	1.7 *	2.4 3 *	1.1 2	1.32 *	1.3 6 *
세라미드 (d18:1,C24:0)	0.84	1.35 *	1.33 *	0.92	1.56 *	0.95	1.1 1	2.0 8 *	1.8 2 *	1.2 2 *	1.19 *	1.2 4 *

[0125]

[0126]

표 1d: 수컷 래트에서의 신장 독성 (이뇨 장애) 마커; 유의한 상향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

	테오브로민			테오필린			카페인			리시노프릴		
대사산물	m7	m14	m28	m7	m14	m28	m7	m14	m28	m7	m14	m28
말레이트	1.0 8	1.6 5 *	1.1 1	0.7 6 *	0.9	0.7 2 *	0.6 1 *	0.5 5 *	0.5 4 *	0.7 5 *	0.6 *	0.6 5 *
글루타메이트	0.7 4 *	0.9 4 *	0.8 7 *	0.6 4 *	1.0 4	0.7 4 *	0.5 5 *	0.6 5 *	0.7 *	0.9 4 *	0.8 5 *	0.8 7 *
리소포스파티딜콜린 (C20:4)#	0.8 *	0.8 6 *	0.8 *	0.7 1 *	0.8 7 *	0.8 1 *	0.8 5 *	0.8 7 *	0.8 9 *	0.9 7	0.9 4	0.9 *

[0127]

[0128]

표 2a: 암컷 래트에서의 신장 독성 (사구체-세뇨관 결함) 마커; 유의한 상향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

	페니실라민		캡토프릴		시클로스포린 A	
대사산물	f14	f28	f14	f28	f14	f28
크레아틴	1.23 *	1.11 *	1.18 *	1.33 *	1.37 *	1.17
엘라이드산 (C18:트랜스[9]1)	1.2	1.35 *	1.18	1.22 *	1.34 *	0.88
3-인독실술페이트	0.93	1.41 *	1.2	1.21 *	1.43 *	0.74
3-히드록시인들	0.87	1.53 *	1.35	1.21 *	1.91 *	0.74
크실리톨	1.29 *	1.13	1.17	1.31 *	0.92	1.21 *
크레아티닌	1.69 *	1.11	1.06	1.93 *	1.8 *	1.49 *
리소포스파티딜콜린 (C20:4)#	1.14	1.34 *	1.04	1.24 *	1.27	1.11

[0129]

[0130]

표 2b: 암컷 래트에서의 신장 독성 (사구체-세뇨관 결함) 마커; 유의한 하향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되



어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

대사산물	페니실라민		캅토프릴		시클로스포린 A	
	f14	f28	f14	f28	f14	f28
글루코사민	0.75	0.48 *	0.4 *	1.06	0.73 *	0.58 *
만노사민	0.64 *	0.5 *	0.69 *	1.04	0.73 *	0.63 *
히스타민	1.36	0.52 *	0.93	0.81 *	NA	NA
아드레날린 (에피네프린)	0.55 *	1.14	1.27	0.28 *	NA	NA

[0131]

[0132]

표 2c: 수컷 래트에서의 신장 독성 (사구체-세뇨관 결함) 마커; 유의한 상향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

대사산물	트리카레실 포스페이트			캅토프릴			페니실라민		
	m7	m14	m28	m7	m14	m28	m7	m14	m28
트레온산	1.32 *	1.5 *	1.53 *	1.37 *	1.27 *	1.14 *	1.47 *	1.4 *	1.7 *
리소포스파티딜콜린 (C18:2)#	1.19	1.27 *	1.15 *	1.07 *	1.2 *	1.09	1.23 *	1.28 *	1.1
크레아틴	1.16 *	1.42 *	1.11 *	1.16 *	1.06 *	1.31	1.11 *	1.35 *	1.27 *
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획	0.83 *	0.89	0.89 *	1.28 *	0.97 *	1.29	1.21 *	1.42 *	1.4 *
크레아티닌	0.77	0.74	0.78 *	1.32 *	1.12 *	1.05	1.16 *	1.8 *	1.82 *

[0133]

[0134]

표 2d: 수컷 래트에서의 신장 독성 (사구체-세뇨관 결함) 마커; 유의한 상향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

대사산물	트리카레실 포스페이트			캅토프릴			페니실라민		
	m7	m14	m28	m7	m14	m28	m7	m14	m28
시스테인	0.44 *	0.51 *	0.55 *	0.59 *	0.77 *	0.72 *	0.46 *	0.51 *	0.85 *
메타네프린	0.43 *	0.74 *	0.76 *	0.81 *	0.7 *	0.76 *	0.83 *	0.43 *	0.68 *
노르메타네프린	0.74 *	0.71 *	1.03	0.9	0.89 *	0.73 *	0.79 *	0.66 *	0.68 *
4-히드록시-3-메톡시페닐글리콜 (HMPG)	0.95	0.93 *	0.83 *	1.07 *	0.91 *	0.86 *	0.91 *	0.84 *	0.79 *
이소팔미트산 (C16:0)	0.84 *	0.76 *	0.62 *	0.78 *	0.64 *	0.83 *	0.75 *	1.02 *	1.23

[0135]

[0136]

표 3a: 암컷 래트에서의 신장 독성 (세뇨관 결함) 마커; 유의한 상향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.1$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

대사산물	베타-이오논		카르보플라틴		푸로세미드	
	f14	f28	f14	f28	f14	f28
크레아틴	NA	NA	1.22 *	1.41 *	1.44 *	1.56 *
리소포스파티딜콜린 (C18:1)#	1.34 *	1.42 *	0.98	1.12 *	1.14 *	1.16 *
히스티딘	1.31 *	1.21 *	1.03	1.3 *	1.1 *	1.35 *
발린	1.19 *	1.42	1.07 *	1.25 *	1.12	1.17 *
류신	1.26	1.36	1.13 *	1.38 *	1.26	1.34 *
갈락토스, 지질 분획	2.02 *	2.58 *	1.17 *	0.84	1.42 *	0.92
포스파티딜콜린 No 02#	1.99 *	1.76 *	1.07 *	0.97	1.05 *	0.98
이소류신	1.14	1.32	1.09 *	1.35 *	1.11	1.27 *
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획	0.98	1.25	1.66 *	2.2 *	1.51 *	1.42 *
TAG No 05#	1.65 *	1.5	1.9 *	1.27 *	3.01 *	1.83 *
글리신	1.17	1.18	1.08	1.17 *	1.16	1.14 *
트레온산	1.11	1.21	1.14	1.23 *	1.06 *	1.39 *
크실리톨	1.32 *	1.88	0.83	1.56 *	1.56 *	1.33 *
우라실	0.94	0.94	1.07	1.37 *	1.17	1.41 *
글루쿠론산	2.55 *	2.03 *	1.36	1.24 *	1.41 *	1.33 *
크레아티닌	1.61	1.61	0.85	1.59 *	1.53 *	2.2 *
트레오닌	1.57 *	1.46 *	0.99	1.24 *	1.18 *	1.07

[0137]

[0138]

표 3b: 암컷 래트에서의 신장 독성 (세뇨관 결함) 마커; 유의한 하향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.1$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

대사산물	베타-이오논		카르보플라틴		푸로세미드	
	f14	f28	f14	f28	f14	f28
인돌-3-아세트산	0.62 *	0.81	0.38 *	0.65	0.4 *	0.7 *
글리세롤, 극성 분획	0.83	0.65	0.88	0.78 *	0.9	0.79 *
수크로스	1.02	1.37	0.67 *	0.61	0.49 *	0.52
히푸르산	0.55	0.5 *	0.59	0.3 *	0.55	0.47 *
시스테인	0.86	1.06	0.83 *	0.67	0.69 *	0.94
스페르미딘	0.54 *	1.17	0.95	0.69 *	0.77 *	0.75

[0139]

[0140]

표 3c: 수컷 래트에서의 신장 독성 (세뇨관 결함) 마커; 유의한 상향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.1$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

대사산물	카르보플라틴		푸로세미드	
	m14	m28	m14	m28
슈도우리딘	1.33 *	1.11 *	1.56 *	1.49 *
타우린	1.18 *	1.54 *	1.69 *	1.67 *
알란토인	1.4	1.24 *	1.9 *	1.65 *
키누렌산	1.21 *	1.7	2.01 *	1.44
글리세롤-3- 포스페이트, 극성 분획	1.59 *	1.61 *	1.35 *	1.88 *
크레아틴	1.32 *	1.42 *	1.62 *	1.22
네르본산 (C24:시스[15]1)	1.02	1.51 *	2.97 *	1.46 *
우레아	1.47 *	1.08	2.21 *	1.73 *
판토텐산	1.17	1.47 *	1.19 *	1.58 *
히스타딘	1.02	1.22 *	1	1.21 *

[0141]

[0142]

표 3d: 수컷 래트에서의 신장 독성 (세뇨관 결함) 마커; 유의한 상향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.1$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

대사산물	카르보플라틴		푸로세미드	
	m14	m28	m14	m28
TAG (C18:1,C18:2)#	0.79 *	0.62 *	0.79	0.7 *
16-메틸헵타데칸산	0.74 *	0.51 *	0.61 *	0.72 *
리놀렌산 (C18:시스[9,12,15]3)	0.75	0.7 *	0.85	0.68 *
포스파티딜콜린 No 04#	0.74 *	0.78	0.59 *	0.68 *
포스파티딜콜린 No 02#	0.87 *	0.91 *	1.01	0.88 *

[0143]

[0144]

표 4a: 암컷 래트에서의 신장 독성 (약산 배설 억제) 마커; 유의한 상향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

	디클로르프로프-p			MCPA			메코프로프-p			펜타클로로페놀		
대사산물	f7	f14	f28	f7	f14	f28	f7	f14	f28	f7	f14	f28
리소포스파티딜콜린 (C18:2)#	1.4 7 *	1.4 4 *	1.1 6 *	1.3 8	1.4 5 *	1.3 5 *	1.2 6 *	1.6 7 *	1.7 4 *	1.32 *	1.4 1 *	1.6 6 *
감마-리놀렌산 (C18:시스[6,9,12]3)	6.1 4 *	6.6 4 *	3.3 1 *	4.2 3 *	2.9 3 *	2.9 9 *	3.0 3 *	3.6 2 *	4.0 4 *	0.78 *	1.8 1	3.2 3 *
포스파티딜콜린 (C16:0,C20:5)#	1.7 2 *	1.2 5 *	1.0 8 *	2.0 3 *	2.0 9 *	1.6 1 *	1.4 7	1.7 4 *	1.4 7 *	1.05 *	1.5 7 *	1.6 7 *
포스파티딜콜린 (C16:1,C18:2)#	2.9 8 *	2.3 7 *	1.8 1 *	2.9 2 *	2.8 8 *	2.4 5 *	1.0 6	2.0 3 *	2.2 8	0.87	1.3 2 *	1.5 4 *
글리세롤, 지질 분획#	3.1 2 *	2.6 8 *	2.1 9 *	1.6 9 *	1.3 8 *	1.6 *	1.9 6 *	2.1 7 *	2.1 5 *	1.56 *	2.3 8 *	1.6 1 *
포스파티딜콜린 (C18:0,C18:1)#	1.3 6 *	1.4 3 *	1.4 4 *	1.5 7 *	1.7 4 *	1.5 6 *	1.2 3	1.3 3 *	1.4 *	0.98	1.5 4 *	1.4 1 *
리놀렌산 (C18:시스[9,12]2)	2.2 8 *	2.3 4 *	1.1 4	1.6 6 *	1.3 6 *	1.2 8 *	1.5 1 *	1.8 6 *	1.5 1 *	1.35 *	1.8 *	1.7 3 *
포스파티딜콜린 (C18:1,C18:2)#	1.8 8 *	2.3 3 *	1.7 1 *	1.6 8	2.1 2 *	1.7 8 *	1.6 5	1.9 *	1.7 8 *	0.85	1.4 *	1.3 *
포스파티딜콜린 (C16:0,C18:2)	1.4 7 *	1.5 1 *	1.2 9 *	1.6 6 *	1.8 2 *	1.4 5 *	1.2 5 *	1.5 8 *	1.3 4 *	1.02	1.3 4 *	1.4 9 *
포스파티딜콜린 (C16:0,C16:0)#	1.4 3 *	1.1 4	1.2 6 *	1.5 2 *	1.8 *	1.7 8 *	1.1 7	1.4 4 *	1.4 *	1.04	1.2 5 *	1.1 *

[0145]

[0146]

표 4b: 암컷 래트에서의 신장 독성 (약산 배설 억제) 마커; 유의한 하향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

	디클로르프로프-p			MCPA			메코프로프-p			펜타클로로페놀		
대사산물	f7	f14	f28	f7	f14	f28	f7	f14	f28	f7	f14	f28
프롤린	0.85 *	0.7 9 *	0.7 2 *	0.6 1 *	0.4 5 *	0.4 2 *	0.7 *	0.7 2 *	0.6 6 *	0.73 *	0.74 *	0.74 *
인돌-3-락트산	0.16 *	0.2 2 *	0.3 2 *	0.2 4 *	0.2 4 *	0.2 3 *	0.6 *	0.3 *	0.4 3 *	0.62 *	0.65 *	0.49 *
트랜스-4- 히드록시프롤린	0.88	0.8 9 *	0.7 7 *	0.5 7	0.4 7 *	0.6 *	0.6 *	0.7 *	0.7 7 *	0.87 *	0.92	0.94 *
케토류신	0.5 *	0.5 5 *	0.5 *	0.4 2 *	0.2 1 *	0.1 5 *	0.6 *	0.7 1 *	0.7 1 *	0.6 *	0.64 *	0.6 *
트립토판	0.17 *	0.2 *	0.3 1 *	0.1 7 *	0.1 8 *	0.1 6 *	0.5 *	0.3 6 *	0.4 4 *	0.6 *	0.62 *	0.54 *
아르기닌	0.9 *	0.9 1	0.7 9	0.6 2 *	0.5 8 *	0.5 8 *	0.8 2 *	0.7 8 *	0.7 8 *	0.56 *	0.72	0.44 *

[0147]

[0148]

표 4c: 수컷 래트에서의 신장 독성 (약산 배설 억제) 마커; 유의한 상향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

대사산물	디클로르프로프-p			MCPA			프로메네시드			메코프로프-p		
	m7	m14	m28	m7	m14	m28	m7	m14	m28	m7	m14	m28
포스파티딜콜린 (C16:0,C20:5)#	1.48 *	1.51 *	1.19 *	1.73 *	1.82 *	2.11 *	1.28 *	1.36 *	1.15 *	1.43 *	1.2 *	1.22 *
감마-리놀렌산 (C18:시스[6,9,12]3)	2.07	1.93 *	1.13	1.69 *	2.68 *	2.54 *	2.14 *	2.74 *	2.26 *	1.08	1.21	1.08
세라미드 (d18:1,C24:0)	1.01	1.54 *	1.07	1.2	2.39 *	1.72 *	1.23	1.53 *	1.27 *	1.09	1.46 *	1.19 *
콜레스테롤에스테르 No 01#	2.12 *	2.21 *	1.05 *	0.97	1.27 *	1.32 *	1.15 *	1.01	1	1.41	1.32 *	1.25 *
리소포스파티딜에탄올아민 (C22:5)#	1.03	1.22 *	1	1.16	1.08	1.1	1.17 *	1.7 *	1.17 *	1.17	1.11 *	1.24 *
3-인독실술페이트	5.58 *	3.28 *	3.25 *	0.72	1.53 *	1.92 *	3.55 *	4.18 *	6.58 *	4.14 *	2.1 *	3 *
아스파르테이트	1.27 *	1.18 *	2.27 *	0.58 *	1.01	0.69	0.71	0.83	1.16	1.23 *	0.93	0.77

[0149]

[0150]

표 4d: 수컷 래트에서의 신장 독성 (약산 배설 억제) 마커; 유의한 하향-조절 변화 ( $p\text{-값} \leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

대사산물	디클로르프로프-p			MCPA			프로베네시드			메코프로프-p		
	m7	m1 4	m2 8	m7	m1 4	m2 8	m7	m1 4	m2 8	m7	m1 4	m2 8
리소포스파티딜콜린 (C18:0)#	0.77 *	0.7 8 *	0.8 3 *	0.8 1 *	0.8 3 *	0.7 3 *	0.9 4 *	0.9 5 *	0.9 8	0.7 5 *	0.7 8 *	0.7 7 *
메티오닌	0.77 *	0.7 3 *	0.8 2	0.6 6 *	0.5 9 *	0.6 4 *	0.8 9 *	0.8 *	0.9 7	0.7 6 *	0.8 2 *	0.8 *
인돌-3-락트산	0.25 *	0.2 9 *	0.5 2 *	0.3 6 *	0.3 8	0.3 *	0.6 9 *	0.5 8 *	0.6 5 *	0.5 1 *	0.5 *	0.5 5 *
네르본산 (C24:시스[15]1)	0.62 *	0.4 1 *	0.6 6 *	0.6 7 *	0.7 4 *	0.7 6 *	0.5 2 *	0.9 3	0.8 2 *	0.5 3 *	0.6 *	0.5 3 *
콜린 플라스마로겐 (C18,C20:4)	0.42 *	0.5 7 *	0.6 5 *	0.6 4 *	0.7 6 *	0.4 5 *	0.7 9 *	1	0.9 3	0.5 3 *	0.6 3 *	0.5 9 *
포스파티딜콜린 (C18:0,C20:4)#	0.36 *	0.4 *	0.5 1 *	0.3 6 *	0.5 5 *	0.2 4 *	0.9 9	0.9 8 *	0.9 8 *	0.3 2 *	0.4 1 *	0.3 8 *
시토신	0.44 *	0.6 2 *	0.6 9	0.6 3 *	0.6 3 *	0.6 *	0.7 *	0.6 9 *	0.6 8 *	0.7 2 *	0.7 3 *	0.6 6 *
리발	0.5 *	0.7 8 *	1.0 8	0.9 4 *	0.8 9 *	0.7 7 *	0.7 8 *	0.8 7 *	0.6 8 *	0.7 6 *	0.8 2 *	0.7 *
아라키돈산 (C20:시스[5,8,11,14]4)	0.2 *	0.2 9 *	0.4 1 *	0.2 7 *	0.4 2 *	0.2 6 *	0.8 4 *	0.9 6	0.9 4 *	0.2 8 *	0.3 4 *	0.2 6 *
리신	0.44 *	0.5 2 *	0.5 1 *	0.4 *	0.3 *	0.3 3 *	0.9 4 *	0.7 9 *	0.9 7	0.5 9 *	0.6 *	0.5 *
아스파르테이트	1.27	1.1 8	2.2 7	0.5 8 *	1.0 1	0.6 9 *	0.7 1 *	0.8 3	1.1 6	1.2 3	0.9 3	0.7 7
아르기닌	0.74 *	0.6 5 *	0.8 5 *	0.7 2 *	0.5 7 *	0.6 8 *	0.8 6 *	0.7 9	0.9 1	0.7 9 *	0.7 *	0.7 8 *
글루코스	0.98	0.9 2 *	0.9 1	0.7 5 *	0.7 2 *	0.6 *	1.1 1	0.8 *	0.7 7 *	0.9	1.1 5	0.8 *

[0151]

[0152] 표 5a: 암컷 래트에서의 신장 독성 (세뇨관 괴사) 마커; 유의한 상향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

대사산물	암포테리신 B	토브라마이신 s.c.	헥사클로로부타디엔
	f28	f28	f28
도코사헥사엔산 (C22:시스[4,7,10,13,16,19]6)	1.32 *	1.05 *	1.19 *
류신	1.21 *	1.26 *	1.34 *
도코사헥타엔산 (C22:시스[7,10,13,16,19]5)	1.23 *	1.56 *	1.61 *
포스페이트 (무기 및 유기 포스페이트)	1.25 *	1.3 *	1.19 *
글리세롤, 지질 분획	1.31 *	1.2 *	1.29 *
에이코산산 (C20:0)	1.18 *	1.05	1.56 *

[0153]

[0154] 표 5b: 암컷 래트에서의 신장 독성 (세뇨관 괴사) 마커; 유의한 하향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로

투여하였다.

	암포테리신 B	토브라마이신 s.c.	헥사클로로부타디엔
대사산물	f28	f28	f28
히푸르산	0.44 *	0.14 *	0.35 *
락테이트	0.68 *	0.64 *	0.62 *

[0155]

[0156]

표 6a: 수컷 래트에서의 신장 독성 (ACE 억제제 유래의 유사 독성) 마커; 유의한 상향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

	라미프릴			리시노프릴		
대사산물	m7	m14	m28	m7	m14	m28
리신	1.37 *	1.21 *	1.17 *	0.92	1.13 *	1.23 *
글리신	1.24 *	1.5 *	1.37 *	1.21 *	1.25 *	1.29 *
1,5-안하드로소르비톨	1.02	1.21 *	1.17 *	1.22 *	1.2 *	1.53 *

[0157]

[0158]

표 6b: 수컷 래트에서의 신장 독성 (ACE 억제제 유래의 유사 독성) 마커; 유의한 하향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

	라미프릴			리시노프릴		
대사산물	m7	m14	m28	m7	m14	m28
시토신	0.7 *	0.85 *	0.91	0.97	0.89 *	1
글루타메이트	0.92 *	0.71 *	0.61 *	0.94 *	0.85 *	0.87 *

[0159]

[0160]

표 7a: 수컷 래트에서의 신장 독성 (간질성 신염) 마커; 유의한 상향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.



	리토콜산			다이퍼론			에틸벤젠		
대사산물	m7	m14	m28	m7	m14	m28	m7	m14	m28
리그노세르산 (C24:0)	1.31 *	1.37 *	1.3 *	1.02 *	1.08 *	1.14 *	1.31 *	1.55 *	1.23 *
크레아틴	1.29 *	1.27 *	1.54 *	1.45 *	1.48 *	1.07	1.4 *	1.35 *	1.34 *
세린	1.18 *	1.16 *	1.51 *	1.22 *	1.38 *	1.67 *	1.12 *	1.5 *	1.54 *
트레오닌	1.37 *	1.13 *	1.55 *	1.09 *	1.78 *	1.88 *	1.31 *	1.72 *	2.44 *
에이코산산 (C20:0)	1.81 *	1.12 *	1.58 *	1.78 *	1.27	0.97	1.41 *	1.3 *	1.76 *
포스파티딜콜린 (C18:2,C20:4)#	1.05 *	1.14 *	1.15 *	1.01	1.08 *	1.09 *	1.05 *	1.06 *	1.05
미오-이노시톨- 2-포스페이트	1.06	1.01	1.51 *	1.16 *	1.26 *	1.6 *	1.39 *	0.88	1.3 *
글루쿠론산	0.85 *	1	1	1.72 *	1.56 *	1.69 *	1.08	1.17 *	1.26 *
스핑고미엘린 (d18:1,C16:0)#	1.27 *	1.22 *	1.09	1.32 *	1.19 *	1.03	1.69 *	1.5 *	1.48 *
크레아티닌	1.12	1.21 *	1.27 *	1.63 *	1.71 *	1.15	1.41 *	1.58 *	1.33 *

[0161]

[0162]

표 7b: 수컷 래트에서의 신장 독성 (간질성 신염) 마커; 유의한 하향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

	리토콜산			다이퍼론			에틸벤젠		
대사산물	m7	m14	m28	m7	m14	m28	m7	m14	m28
키누렌산	0.75 *	0.75 *	0.71	0.72 *	0.82	0.78	0.71 *	0.83 *	0.8 *
이소팔미트산 (C16:0)	0.63 *	0.54 *	0.68 *	0.73	0.69 *	0.64 *	0.55 *	0.57 *	0.59 *
글리세롤, 극성 분획	0.93	0.86	0.73 *	0.87 *	1.2	0.74 *	0.98	0.87	0.75 *

[0163]

[0164]

표 8a: 수컷 래트에서의 신장 독성 (직접적 세뇨관 결함) 마커; 유의한 상향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

대사산물	헥사클로로부타디엔 m28	히드로퀴논 m28
리소포스파티딜에탄올아민 (C22:0)	1.33 *	1.26 *
류신	1.17 *	1.23 *
TAG No 02#	1.47 *	1.91 *
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획	1.58 *	1.64 *
오르니틴	1.35 *	1.24 *
트레오닌	1.3 *	1.03
이소류신	1.11 *	1.2 *

[0165]

[0166]

표 8b: 수컷 래트에서의 신장 독성 (직접적 세뇨관 결함) 마커; 유의한 하향-조절 변화 ( $p$ -값  $\leq 0.2$ )가 표시되

어 있다 (\*). 일부 대사산물의 경우에는 (#로 표시됨), 추가 정보가 표 10에 제공되었다. 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

	헥사클로로부타디엔	히드로퀴논
대사산물	m28	m28
올레산 (C18:시스[9]1)	0.71 *	0.75 *
TAG (C16:0,C16:1)#	0.51 *	0.4 *
DAG (C18:1,C18:2)#	0.66 *	0.43 *
트랜스-4-히드록시프롤린	0.74 *	0.87 *
18-히드록시-11-테옥시코르티코스테론	0.49 *	0.23 *
시트레이트	0.93 *	0.82 *
14-메틸헥사데칸산	0.82 *	0.81
리놀렌산 (C18:시스[9,12,15]3)	0.6 *	0.56 *
팔미톨레산 (C16:시스[9]1)	0.25 *	0.76 *
이소팔미트산 (C16:0)	0.61 *	0.62
케토류신	0.91 *	0.75 *
16-메틸헥사데칸산	0.51 *	0.76
엘라이드산 (C18:트랜스[9]1)	0.8 *	0.84
리소포스파티딜콜린 (C18:0)#	0.97 *	0.99 *

[0167]

[0168]

표 9: 화합물 및 투여법 (CMC = 카르복시메틸 셀룰로스)

화합물	동의어	CAS no	투여량	세부사항
암포테리신 B	na	1397-89-3	3 mg/체중 kg 복강내	0.9% NaCl 중에; 투여 부피: 5 ml/kg bw
베타-이오논	na	79-77-6	식이 중의 10,000 ppm	식이 중에 혼합
카페인	3,7-디히드로-1,3,7- 트리메틸-1H- 퓨린-2,6-디온	58-08-2	식이 중의 5,000 ppm	식이 중에 혼합
캅토프릴	N-[(S)-3-메캅토-2-메 틸프로피오닐]-L-프롤 린	62571-86- 2	위관영양법에 의해 200 mg/ 체중 kg	식수 중에; 투여 부피: 10 ml/kg bw
카르보플라틴	시스-디아민(1,1-시클 로부탄디카르복실라토 ) 백금	41575-94- 4	10 mg/체중 kg i.p., 주 2회	0.9% NaCl 중에; 투여 부피: 3 ml/kg bw
시클로스포린 A	na	59865-13- 3	위관영양법에 의해 45 mg/체 중 kg	옥수수 오일 중에; 투여 부피: 5 ml/ 체중 kg
디클로르프로프-p	R-2-(2,4-디클로르페 녹시)-프로판산	15165-67- 0	식이 중의 2,500 ppm	식이 중에 혼합
다이피론	메타미졸	68-89-3	위관영양법에 의해 900 mg/ 체중 kg	옥수수 오일 중에; 투여 부피: 5 ml/kg bw
에틸벤젠	na	100-41-4	위관영양법에 의해 750 mg/ 체중 kg	옥수수 오일 중에; 투여 부피: 5 ml/kg bw
푸로세미드	4-클로로-N-퍼푸릴-5- 솔파모일안트라닐산	54-31-9	식이 중의 7500 ppm (0일 부터 6일까지); 식이 중 의 3000 ppm (7일째부터 계 속)	식이 중에 혼합

[0169]

헥사클로로부타디엔	퍼클로로부타디엔	87-68-3	위관영양법에 의해 10 mg/체중 kg	옥수수 오일 중에; 투여 부피: 5 ml/kg bw
히드로퀴논	1,4-디히드록시벤젠	123-31-9	위관영양법에 의해 180 mg/kg bw (체중) (0일부터 7일까지); 위관영양법에 의해 90 mg/체중 kg (8일째부터 계속)	식수 중에; 투여 부피: 10 ml/kg bw
리시노프릴	na	83915-83-7	위관영양법에 의해 400 mg/체중 kg	0.5% CMC (타일로스 CB30000)를 함유하는 식수 중에, 투여 부피: 10 ml/kg bw
리토콜산	na	434-13-9	위관영양법에 의해 1000 mg/체중 kg	옥수수 오일 중에; 투여 부피: 5 ml/kg bw
MCPA	4-클로로-2-메틸페녹시아세트산	94-74-6	식이 중의 2,500 ppm	식이 중에 혼합
메코프로프-p	(+)-(R)-2-(4-클로로-2-메틸페녹시)프로판산	16484-77-8	식이 중의 2,500 ppm	식이 중에 혼합
페니실라민	D-(-)-페니실라민	52-67-5	위관영양법에 의해 250 mg/kg bw	식수 중에; 투여 부피: 10 ml/kg bw

[0170]

펜타클로로페놀	na	87-86-5	식이 중의 2,500 ppm (0일부터 6일째까지), 식이 중의 0 ppm (7일째부터 9일째까지), 식이 중의 1,500 ppm (10일째부터 계속)	식이 중에 혼합
프로베네시드	na	57-66-9	위관영양법에 의해 800 mg/체중 kg	옥수수 오일 중에; 투여 부피: 5 ml/kg bw
라미프릴	na	87333-19-5	식이 중의 10,000 ppm	식이 중에 혼합
테오브로민	2,6-디히드록시-3,7-디메틸퓨린	83-67-0	식이 중의 6000 ppm	식이 중에 혼합
테오필린	1,3-디메틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온	58-55-9	식이 중의 8,000 ppm (0일부터 6일째까지), 식이 중의 2,000 ppm (7일째부터 계속)	식이 중에 혼합
토브라마이신 s.c.	na	32986-56-4	40 mg/체중 kg 이하, 1일 2회 (0일부터 14일째까지), 20 mg/체중 kg 이하, 1일 2회 (15일째부터 계속)	0.9% NaCl 중에; 투여 부피: 1 ml/kg bw, 1일 2회
트리크레실 포스페이트	트리톨릴 포스페이트	1330-78-5	위관영양법에 의해 500 mg/체중 kg	옥수수 오일 중에; 투여 부피: 5 ml/kg bw

[0171]

[0172]

표 10: 선택된 바이오마커의 화학적/물리적 특성. 이들 바이오마커는 본원에서 화학적 및 물리적 특성에 의해 특징화된다.

대사산물	단편화 패턴 (GC-MS) 및 설명
3-O-메틸스핑고신 (d18:1)	3-O-메틸스핑고신 (d18:1)은 산성 메탄올첨가분해 및 피리딘 중의 2% 0-메틸히드록실아민-히드로클로라이드에 의한 유도체화에 이어서, N-메틸-N-트리메틸실릴트립토판오르아세트아미드에 의한 처리 후에, 전자 충격 (EI) 이온화 질량분석법을 적용한 GC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온 단편을 나타냄: MS (EI, 70 eV): m/z (%): 204 (100), 73 (18), 205 (16), 206 (7), 354 (4), 442 (1).
5-O-메틸스핑고신 (d18:1)	5-O-메틸스핑고신 (d18:1)은 산성 메탄올첨가분해 및 피리딘 중의 2% 0-메틸히드록실아민-히드로클로라이드에 의한 유도체화에 이어서, N-메틸-N-트리메틸실릴트립토판오르아세트아미드에 의한 처리 후에, 전자 충격 (EI) 이온화 질량분석법을 적용한 GC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온 단편을 나타냄: MS (EI, 70 eV): m/z (%): 250 (100), 73 (34), 251 (19), 354 (14), 355 (4), 442 (1).
콜레스테롤에스테르 No 01	대사산물은 콜레스테롤에스테르 클래스에 속함. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 369.2 (+/- 0.5)임.
콜린 플라스마로겐 No 01	대사산물은 콜린 플라스마로겐 클래스에 속함. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 772.6 (+/- 0.5)임.
콜린 플라스마로겐 No 02	대사산물은 콜린 플라스마로겐 클래스에 속함. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 767 (+/- 0.5)임.
콜린 플라스마로겐 No 03	대사산물은 콜린 플라스마로겐 클래스에 속함. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 768.8 (+/- 0.5)임.

[0173]

DAG (C18:1, C18:2)	DAG (C18:1, C18:2)는 C18:1 지방산 단위 및 C18:2 지방산 단위의 조합을 함유하는 디아실글리세롤의 모든 파라미터를 나타냄. 이온화된 화학종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 641.6 Da (+/- 0.5 Da)임.
에이코사엔산 (C20:1) No 02	에이코사엔산 (C20:1)은 산성 메탄올첨가분해 및 피리딘 중의 2% 0-메틸히드록실아민-히드로클로라이드에 의한 유도체화에 이어서, N-메틸-N-트리메틸실릴트립토판오르아세트아미드에 의한 처리 후에, 전자 충격 (EI) 이온화 질량분석법을 적용한 GC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온 단편을 나타냄: MS (EI, 70 eV): m/z (%): 55 (100), 69 (75), 41 (57), 83 (54), 74 (53), 97 (45), 110 (20), 292 (13), 293 (13), 124 (12), 250 (9), 152 (8), 138 (8), 208 (7), 324 (2).
글리세롤 포스페이트, 지질 분획	글리세롤 포스페이트, 지질 분획은 글리세롤-2-포스페이트 또는 글리세롤-3-포스페이트 잔기를 함유하고, 추출 및 추출물의 극성 및 지질 분획으로의 분리 후에 지질 분획에 존재하는 대사산물의 모든 파라미터를 나타냄.
리소포스파티딜콜린 (C17:0)	리소포스파티딜콜린 (C17:0)은 C17:0 지방산 단위를 함유하는 리소글리세로포스포릴콜린의 모든 파라미터를 나타냄. 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시, 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 510.4 Da (+/- 0.5 Da)임.
리소포스파티딜콜린 (C18:0)	리소포스파티딜콜린 (C18:0)은 C18:0 지방산 단위를 함유하는 리소글리세로포스포릴콜린의 모든 파라미터를 나타냄. 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시, 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 546.6 Da (+/- 0.5 Da)임.
리소포스파티딜콜린 (C18:1)	리소포스파티딜콜린 (C18:1)은 C18:1 지방산 단위를 함유하는 리소글리세로포스포릴콜린의 모든 파라미터를 나타냄. 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시, 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 522.2 Da (+/- 0.5 Da)임.
리소포스파티딜콜린 (C18:2)	리소포스파티딜콜린 (C18:2)은 C18:2 지방산 단위를 함유하는 리소글리세로포스포릴콜린의 모든 파라미터를 나타냄. 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시, 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 542.4 Da (+/- 0.5 Da)임.

[0174]

리소포스파티딜콜린 (C20:4)	리소포스파티딜콜린 (C20:4)은 C20:4 지방산 단위를 함유하는 리소글리세로포스포릴콜린의 모든 파라미터를 나타냄. 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시, 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 544.4 Da (+/- 0.5 Da)임.
리소포스파티딜에탄올아민 (C22:5)	리소포스파티딜에탄올아민 (C22:5)은 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 528.2 (+/- 0.5)임.
포스파티딜콜린 (C16:0, C16:0)	포스파티딜콜린 (C16:0/C16:0)은 2개의 C16:0 지방산 단위의 조합을 함유하는 글리세로포스포릴콜린의 모든 파라미터를 나타냄. 이온화된 화학종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 734.8 Da (+/- 0.5 Da)임.
포스파티딜콜린 (C16:0, C20:5)	포스파티딜콜린 (C16:0, C20:5)은 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 780.8 (+/- 0.5)임.
포스파티딜콜린 (C16:1, C18:2)	포스파티딜콜린 (C16:1, C18:2)은 C16:1 지방산 단위 및 C18:2 지방산 단위의 조합을 함유하는 글리세로포스포릴콜린의 모든 파라미터를 나타냄. 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시, 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 756.8 Da (+/- 0.5 Da)임.
포스파티딜콜린 (C18:0, C18:1)	포스파티딜콜린 (C18:0, C18:1)은 C18:0 지방산 단위 및 C18:1 지방산 단위의 조합을 함유하는 글리세로포스포릴콜린의 모든 파라미터를 나타냄. 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시, 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 788.6 Da (+/- 0.5 Da)임.
포스파티딜콜린 (C18:0, C18:2)	포스파티딜콜린 (C18:0, C18:2)은 C18:0 지방산 단위 및 C18:2 지방산 단위의 조합을 함유하는 글리세로포스포릴콜린의 모든 파라미터를 나타냄. 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시, 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 786.6 Da (+/- 0.5 Da)임.
포스파티딜콜린 (C18:0, C20:3)	포스파티딜콜린 (C18:0, C20:3)은 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 812.6 (+/- 0.5)임.

[0175]

포스파티딜콜린 (C18:0, C20:4)	포스파티딜콜린 (C18:0, C20:4)은 C18:0 지방산 단위 및 C20:4 지방산 단위의 조합을 함유하는 글리세로포스포릴콜린의 모든 파라미터를 나타냄. 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시, 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 810.8 Da (+/- 0.5 Da)임.
포스파티딜콜린 (C18:0, C22:6)	포스파티딜콜린 (C18:0, C22:6)은 C18:0 지방산 단위 및 C22:6 지방산 단위의 조합을 함유하는 글리세로포스포릴콜린의 모든 파라미터를 나타냄. 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시, 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 834.8 Da (+/- 0.5 Da)임.
포스파티딜콜린 (C18:1, C18:2)	포스파티딜콜린 (C16:0/C20:3 C18:1/C18:2)은 C18:1 지방산 단위 및 C18:2 지방산 단위의 조합을 함유하는 글리세로포스포릴콜린의 모든 파라미터를 나타냄. 이온화된 화학종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 784.6 Da (+/- 0.5 Da)임.
포스파티딜콜린 (C18:2, C20:4)	포스파티딜콜린 (C16:0/C22:6 C18:2/C20:4)은 C16:0 지방산 단위 및 C22:6 지방산 단위의 조합 또는 C18:2 지방산 단위 및 C20:4 지방산 단위의 조합을 함유하는 글리세로포스포릴콜린의 모든 파라미터를 나타냄. 이온화된 화학종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 806.6 Da (+/- 0.5 Da)임.
포스파티딜콜린 No 02	대사산물은 글리세로포스포콜린 클래스에 속함. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 808.4 (+/- 0.5)임.
포스파티딜콜린 No 04	대사산물은 글리세로포스포콜린 클래스에 속함. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 796.8 (+/- 0.5)임.
스핑고미엘린 (d18:1, C23:0)	스핑고미엘린 (d18:1, C23:0)은 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 801.8 (+/- 0.5)임.

[0176]

스펩고미엘린 (d18:1,C24:0)	스펩고미엘린 (d18:1, C24:0)은 d18:1 장사슬 염기 단위 및 C24:0 지방산 단위의 조합을 함유하는 스펙고미엘린의 모든 파라미터를 나타냄. 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시, 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 815.8 Da (+/- 0.5 Da)임.
스펩고미엘린 (d18:2,C16:0)	스펩고미엘린 (d18:2,C16:0)은 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 723.6 (+/- 0.5)임.
스펩고미엘린 (d18:2,C18:0)	스펩고미엘린 (d18:2,C18:0)은 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 729.8 (+/- 0.5)임.
TAG (C16:0,C16:1)	대사산물은 C16:0 지방산 단위 및 C16:1 지방산 단위의 조합을 함유하는 모든 트리아실글리세리드를 나타냄. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 549.6 (+/- 0.5)임.
TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	TAG (C16:0,C18:1,C18:3)는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 855.6 (+/- 0.5)임.
TAG (C16:0,C18:2)	대사산물은 C16:0 지방산 단위 및 C18:2 지방산 단위의 조합을 함유하는 모든 트리아실글리세리드를 나타냄. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 575.6 (+/- 0.5)임.
TAG (C18:1,C18:2)	대사산물은 C18:1 지방산 단위 및 C18:2 지방산 단위의 조합을 함유하는 모든 트리아실글리세리드를 나타냄. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 601.6 (+/- 0.5)임.

[0177]

TAG (C18:2,C18:2)	대사산물은 C18:2 지방산 단위 및 C18:2 지방산 단위의 조합을 함유하는 모든 트리아실글리세리드를 나타냄. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 599.6 (+/- 0.5)임.
TAG (C18:2,C18:3)	대사산물은 C18:2 지방산 단위 및 C18:3 지방산 단위의 조합을 함유하는 모든 트리아실글리세리드를 나타냄. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 597.6 (+/- 0.5)임.
TAG (DAG-단편)	대사산물은 트리아실글리세리드 클래스에 속함. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 600.6 (+/- 0.5)임.
TAG No 01	대사산물은 트리아실글리세리드 클래스에 속함. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 547.6 (+/- 0.5)임.
TAG No 02	대사산물은 트리아실글리세리드 클래스에 속함. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 695.6 (+/- 0.5)임.
TAG No 05	대사산물은 트리아실글리세리드 클래스에 속함. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 879.6 (+/- 0.5)임.
TAG No 059	대사산물은 트리아실글리세리드 클래스에 속함. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 904 (+/- 0.5)임.
TAG No 07	대사산물은 트리아실글리세리드 클래스에 속함. 이는 전기-분무 이온화 (ESI) 질량분석법을 적용한 LC/MS로 검출시 다음과 같은 특유의 이온종을 나타냄: 양으로 하전된 이온종의 단위 전하 당 질량 (m/z)이 853.6 (+/- 0.5)임.

[0178]

[0179] 표 11a: 래트에서의 신장 독성 (알파 2 u 글로불린-신증) 마커; 볼드체는 유의한 상향-조절 변화를 나타낸다 ( $p\text{-값} \leq 0.1$ ). 1,1,2,2-테트라클로로에탄을 제외한, 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

대사산물	1,1,2,2-테트라클로로에탄			2,2,4-트리메틸펜탄			D-리모넨			테칼린		
	m7	m14	m28	m7	m14	m28	m7	m14	m28	m7	m14	m28
판토텐산	<b>4.46</b>	<b>4.32</b>	<b>4.32</b>	<b>2.59</b>	<b>3.07</b>	<b>3.03</b>	1.04	1.85	1.76	2.13	3.31	3.02
올레산 (C18:시스[9]1)	<b>1.11</b>	<b>1.18</b>	<b>1.18</b>	<b>2.10</b>	<b>2.37</b>	<b>2.97</b>	<b>1.78</b>	<b>1.84</b>	<b>2.35</b>	<b>3.11</b>	<b>4.04</b>	<b>6.72</b>
4-히드록시스핑가닌 (t18:0, 피토스핑고신), 전체	<b>2.03</b>	<b>2.04</b>	<b>2.04</b>	<b>1.46</b>	<b>1.34</b>	<b>1.26</b>	<b>1.40</b>	<b>1.29</b>	<b>1.41</b>	<b>2.00</b>	<b>1.98</b>	<b>1.84</b>
네르본산 (C24:시스[15]1)	1.09	0.96	0.96	<b>1.60</b>	<b>1.38</b>	<b>1.22</b>	1.40	<b>1.28</b>	<b>1.47</b>	<b>2.01</b>	<b>2.23</b>	<b>1.74</b>
디호모-감마-리놀렌산 (C20:시스[8,11,14]3)	<b>2.56</b>	<b>3.40</b>	<b>3.40</b>	<b>2.42</b>	<b>2.06</b>	<b>2.77</b>	1.66	<b>1.62</b>	<b>1.82</b>	<b>2.56</b>	<b>2.86</b>	<b>2.61</b>
오르니틴	<b>2.10</b>	<b>2.38</b>	<b>2.38</b>	<b>1.12</b>	<b>1.23</b>	<b>1.23</b>	<b>1.22</b>	<b>1.46</b>	<b>1.60</b>	<b>1.21</b>	<b>1.11</b>	<b>1.16</b>
글루타메이트	<b>2.31</b>	<b>1.80</b>	<b>1.80</b>	<b>1.57</b>	<b>1.44</b>	<b>1.74</b>	<b>1.33</b>	<b>1.31</b>	<b>1.45</b>	<b>1.47</b>	<b>1.66</b>	<b>1.97</b>
크실리톨	<b>12.21</b>	<b>10.32</b>	<b>10.32</b>	<b>1.65</b>	<b>1.33</b>	<b>1.68</b>	<b>3.32</b>	<b>2.56</b>	<b>3.04</b>	<b>2.95</b>	<b>2.18</b>	<b>1.48</b>
3-히드록시인돌	<b>1.39</b>	<b>2.05</b>	<b>2.05</b>	<b>1.92</b>	<b>2.88</b>	<b>2.30</b>	<b>1.80</b>	<b>1.32</b>	1.68	<b>1.96</b>	<b>1.80</b>	<b>2.69</b>
글루쿠론산	<b>3.97</b>	<b>1.20</b>	<b>1.20</b>	<b>3.88</b>	<b>3.87</b>	<b>3.46</b>	<b>2.52</b>	<b>2.42</b>	<b>1.71</b>	<b>2.65</b>	<b>3.04</b>	<b>2.79</b>
슈도우리딘	<b>1.17</b>	<b>1.51</b>	<b>1.51</b>	<b>1.23</b>	<b>1.31</b>	<b>1.28</b>	1.21	1.15	<b>1.10</b>	<b>1.32</b>	<b>1.51</b>	<b>1.65</b>
스핑고미엘린 (d18:1,C16:0)	<b>1.65</b>	<b>1.34</b>	<b>1.34</b>	<b>1.62</b>	<b>1.59</b>	<b>1.54</b>	<b>1.22</b>	<b>1.30</b>	<b>1.26</b>	<b>1.47</b>	<b>1.82</b>	<b>1.43</b>
스핑고미엘린 (d18:2,C18:0)	<b>1.22</b>	0.93	0.93	<b>1.35</b>	<b>1.28</b>	<b>1.23</b>	<b>1.13</b>	<b>1.24</b>	<b>1.23</b>	<b>1.40</b>	<b>1.54</b>	<b>1.47</b>
포스파티딜콜린 (C18:0,C18:1)	<b>1.48</b>	<b>1.21</b>	<b>1.21</b>	<b>1.35</b>	<b>1.34</b>	<b>1.35</b>	<b>1.63</b>	<b>1.58</b>	<b>1.87</b>	<b>1.75</b>	<b>2.03</b>	<b>1.84</b>

[0180]

[0181] 표 11b: 래트에서의 신장 독성 (알파 2 u 글로불린-신증) 마커; 볼드체는 유의한 하향-조절 변화를 나타낸다 ( $p\text{-값} \leq 0.1$ ). 1,1,2,2-테트라클로로에탄을 제외한, 모든 화합물은 고용량으로 투여하였다.

대사산물	1,1,2,2-테트라클로로에탄			2,2,4-트리메틸펜탄			D-리모넨			테칼린		
	m7	m14	m28	m7	m14	m28	m7	m14	m28	m7	m14	m28
콜린 플라즈마로겐 No 02 (추정)	1.04	1.13	1.13	<b>0.72</b>	<b>0.73</b>	<b>0.81</b>	0.88	0.96	<b>0.68</b>	<b>0.67</b>	<b>0.80</b>	<b>0.78</b>
리소포스파티딜콜린 (C17:0)	<b>0.63</b>	0.89	0.89	<b>0.72</b>	<b>0.73</b>	<b>0.80</b>	<b>0.80</b>	0.93	0.87	<b>0.84</b>	<b>0.83</b>	<b>0.87</b>
리소 PE (C22:0) (추정)	<b>0.43</b>	<b>0.65</b>	<b>0.65</b>	<b>0.54</b>	<b>0.49</b>	<b>0.45</b>	<b>0.75</b>	<b>0.78</b>	<b>0.69</b>	<b>0.82</b>	<b>0.76</b>	<b>0.71</b>
TAG (C42:9) (DAG-단편) (추정)	0.76	<b>0.72</b>	<b>0.72</b>	<b>0.67</b>	<b>0.64</b>	<b>0.76</b>	1.12	0.76	0.92	<b>0.71</b>	<b>0.38</b>	<b>0.38</b>

[0182]