

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和1年11月7日(2019.11.7)

【公表番号】特表2018-531936(P2018-531936A)
 【公表日】平成30年11月1日(2018.11.1)
 【年通号数】公開・登録公報2018-042
 【出願番号】特願2018-516772(P2018-516772)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/711 (2006.01)
 G 0 1 N 33/68 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/7088
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 31/711
 G 0 1 N 33/68
 G 0 1 N 33/53 P

【手続補正書】
 【提出日】令和1年9月30日(2019.9.30)
 【手続補正1】
 【補正対象書類名】特許請求の範囲
 【補正対象項目名】全文
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【特許請求の範囲】
 【請求項1】

炎症性腸疾患（IBD）を有する患者においてIBDを処置または管理する方法において使用するための、S M A D 7 A O Nを含む組成物であって、前記方法は、（a）前記患者におけるREG3の第1のレベルを分析するステップと、（b）前記患者に初回用量の前記組成物を投与するステップと、（c）前記投与するステップの後に前記患者におけるREG3の第2のレベルを分析するステップとを含み、

i . REG3の前記第2のレベルがREG3の前記第1のレベルと同じまたはそれよりも高い場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い後続用量が投与され、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量が投与される、あるいは

i i . REG3の前記第2のレベルがREG3の前記第1のレベルよりも低い場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量が投与され、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量が投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項2】

IBDを有する患者においてIBDを処置または管理する方法において使用するための、S M A D 7 A O Nを含む組成物であって、前記方法は、（a）前記患者に初回用量の前記組成物を投与するステップと、（b）前記投与するステップの後に前記患者におけるREG3のレベルを分析するステップとを含み、

i . R E G 3 のレベルが R E G 3 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量が投与される、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量が投与される、あるいは

i i . R E G 3 のレベルが R E G 3 の正常レベル未満である場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量が投与される、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量が投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3】

炎症性腸疾患 (I B D) を有する患者において I B D を処置または管理する方法において使用するための、 S M A D 7 A O N を含む組成物であって、前記方法は、(a) 前記患者における R E G 3 の基準レベルを分析するステップと、(b) R E G 3 の基準レベルが R E G 3 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に初回用量の前記組成物を投与するステップとを含むことを特徴とする、組成物。

【請求項 4】

前記方法が、(c) 前記投与するステップの後に前記患者における R E G 3 のレベルを分析するステップをさらに含み、

i . 前記投与するステップの後の R E G 3 のレベルが R E G 3 の正常レベルを超えているまたは前記基準レベルを超えているもしくはそれと等しい場合には、前記患者に前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量が投与される、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量が投与される、あるいは、

i i . 前記投与するステップの後の R E G 3 のレベルが R E G 3 の前記基準レベル未満である場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量が投与される、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量が投与されることを特徴とする、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記投与するステップの後の R E G 3 のレベルが、R E G 3 の前記第 1 のレベル、正常レベルおよび/または基準レベルよりも約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 100% 高い、またはそれよりも高い、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記投与するステップの後の R E G 3 のレベルが、R E G 3 の前記第 1 のレベルおよび/または正常レベルよりも約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、または約 100% 低い、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記後続用量が最大耐量 (M T D) と等しいまたはそれよりも高い場合、前記患者が臨床的寛解の状態であり、かつ、R E G 3 のレベルが正常レベルである場合、および/または

前記患者が臨床的寛解の状態であり、かつ、R E G 3 のレベルが、前記投与するステップの後に、前記投与するステップの前の R E G 3 のレベルと比較して変化していないまたは上昇している場合には、前記処置が終了されることを特徴とする、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

R E G 3 のレベルの低下が、臨床的寛解と関連する、および/またはベースラインと比べた C D A I スコアの減少と関連する、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

R E G 3 のレベルの上昇が、ベースラインと比べた C D A I スコアの増加と関連する

、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

REG 3 のレベルの低下が、初回用量の前記組成物を投与してから約 12 週間後および / または約 52 週間後の臨床的寛解、臨床応答、および / または CDAI スコアの減少と関連する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

REG 3 のレベルの低下が、ベースライン Harvey - Bradshaw Index (HBI) スコアの減少と関連する、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

REG 3 のレベルの前記低下が、初回用量の前記組成物を投与した後のクローン病簡易内視鏡スコア (SES - CD) が 2 未満であることと関連する、および / または、

REG 3 のレベルの前記低下が、初回用量の前記組成物を投与した後の、ベースラインと比べて約 5 %、約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、または約 50 %の SES - CDの減少と関連する、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 13】

SES - CDの前記減少が、初回用量の前記組成物を投与してから約 12 週間後および / または約 52 週間後に観察される、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

REG 3 のレベルの前記低下が、患者におけるコルチコステロイド不要の臨床的寛解と関連する、請求項 1 から 13 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 15】

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量の前記組成物を投与してから約 4 週間後から約 52 週間後の間の任意の時点で観察される；

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量の前記組成物を投与してから約 52 週間後に観察される；

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量の前記組成物を投与した後 12 週間またはそれよりも長く観察される；および / または

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量の前記組成物を投与した後 26 週間またはそれよりも長く観察される、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

REG 3 のレベルの前記低下が、ベースラインと比べた腹痛スコアおよび / または液状便 / 軟便頻度の減少と関連する、請求項 1 から 15 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 17】

腹痛スコアの前記減少の結果として、腹痛スコアが 1 またはそれ未満になる、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

液状便 / 軟便頻度の前記減少の結果として、液状便 / 軟便頻度が 3 もしくはそれ未満または 1.5 もしくはそれ未満になる、請求項 16 または 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

REG 3 のレベルの前記低下が、ベースライン患者報告アウトカム (PRO - 2) スコアと比べた PRO - 2 スコアの減少と関連する、請求項 1 から 18 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 20】

PRO - 2 スコアの前記減少の結果として、スコアが 8 またはそれ未満になる、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記方法が、前記 IBD を有する患者において 1 種または複数の追加的な分析物のレベルを決定するステップをさらに含み、前記 1 種または複数の追加的な分析物が、CRP、FCP、CCL20、IL - 8、IL - 5、IL - 25、IL - 13、および / または T

N F のレベルである、請求項 1 から 2 0 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 2】

R E G 3 のレベルが、前記患者由来の血液、血清、または血漿試料を分析することによって決定されることを特徴とする、請求項 1 から 2 1 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 3】

R E G 3 のレベルが、免疫化学によって、ヌクレオチド分析によって、および/または酵素結合免疫吸着検定法 (E L I S A) によって決定されることを特徴とする、請求項 1 から 2 2 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 4】

R E G 3 のレベルが、初回用量の前記組成物を投与してから 4 週間後および/または 8 週間後に分析されるか；

R E G 3 のレベルが、ある用量の前記組成物を受ける前、受けてから 1 ~ 6 時間後、および受けてから 6 ~ 1 2 時間後に分析されるか；または

R E G 3 のレベルが、ある用量の前記組成物を受ける前、受けてから約 2 時間後、約 4 時間後、約 6 時間後、約 8 時間後、および約 2 4 時間後に分析されることを特徴とする、請求項 1 から 2 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記 I B D が、クローン病 (C D) または潰瘍性大腸炎 (U C) である、請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記 S M A D 7 A O N が、ヒト S M A D 7 (配列番号 1) の領域 1 0 8 ~ 1 2 8 を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド；ヒト S M A D 7 (配列番号 1) のヌクレオチド 4 0 3、2 3 3、2 9 4、2 9 5、2 9 6、2 9 8、2 9 9 または 5 3 3 を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド；配列番号 3 (5 ' - G T C G C C C C T T C T C C C C G C A G C - 3 ') のヌクレオチド配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド；配列：5 ' - G T X G C C C C T T C T C C C X G C A G - 3 ' (配列番号 4) (式中、X は、5 - メチル - 2 ' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である) を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド；ならびに配列：5 ' - G T X G C C C C T T C T C C C X G C A G C - 3 ' (配列番号 6) (式中、X は、5 - メチル - 2 ' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である) を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドからなる群から選択される、請求項 1 から 2 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 2 7】

I B D の患者において I B D を処置または管理するための方法において使用するのための、S M A D 7 A O N を含む組成物であって、前記患者は、ある用量の前記組成物の投与後に R E G 3 レベルが正常を超えており、前記方法は、前記患者に、前の用量よりも高いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記組成物を投与するステップを含むことを特徴とする、組成物。

【請求項 2 8】

I B D の患者において I B D を処置または管理するための方法において使用するのための、S M A D 7 A O N を含む組成物であって、前記患者は、ある用量の前記組成物の投与後に R E G 3 レベルが正常未満であり、前記方法は、前記患者に、前の用量よりも低いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記組成物を投与するステップを含むことを特徴とする、組成物。

【請求項 2 9】

R E G 3 レベルが正常を超えている I B D の患者において I B D を処置または管理する方法において使用するのための、S M A D 7 A O N を含む組成物であって、前記方法は、前記患者にある用量の前記組成物を投与するステップを含むことを特徴とする、組成物。

【請求項 3 0】

前記投与するステップが、I L - 1 3 レベル、I L - 8 レベル、I L - 5 レベル、I L - 2 5 レベル、R E G 3 レベル、C R P レベル、C C L 2 0 レベル、F C P レベル、および / または T N F レベルのいずれかが正常レベルに到達するまで繰り返される；

前記投与するステップが、前記患者が 1 5 0 未満の C D A I スコアを達成するまで繰り返される；

前記投与するステップが、前記患者が臨床的寛解を達成するまで繰り返される；

投与するステップが、前記患者が C D A I スコアの約 5 0 点、約 6 0 点、約 7 0 点、約 8 0 点、約 9 0 点、約 1 0 0 点、約 1 1 0 点、約 1 2 0 点、約 1 3 0 点、約 1 4 0 点、約 1 5 0 点、またはそれよりも大きい減少を達成するまで繰り返される；

投与するステップが、前記患者が 2 またはそれ未満の S E S - C D を達成するまで繰り返される；

投与するステップが、前記患者が S E S - C D の 5 0 % 減少を達成するまで繰り返される；

投与するステップが、前記患者がコルチコステロイド不要の寛解を達成するまで繰り返される；

投与するステップが、前記患者が 3 もしくはそれ未満または 1 . 5 もしくはそれ未満の 1 日当たりの液状便 / 軟便頻度、および / あるいは 1 またはそれ未満の腹痛スコアを達成するまで繰り返される；および / または

投与するステップが、前記患者が 8 またはそれ未満の P R O - 2 スコアを達成するまで繰り返されることを特徴とする、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

R E G 3 レベルが低下しないことを、I B D の患者における I B D の処置または管理をモニタリングするための指標とする方法であって、前記患者または前記患者由来の試料における R E G 3 レベルを各 S M A D 7 A O N 投与後に分析するステップを含み、R E G 3 レベルが低下しないことにより、前記処置または管理が有効でないことが示される、方法。

【請求項 3 2】

R E G 3 レベルを、各 S M A D 7 A O N の投与後、1 回、2 回、3 回、4 回、約 5 回、約 1 0 回、約 1 5 回、約 2 0 回、または約 3 0 回分析する；および / または

R E G 3 レベルを、S M A D 7 A O N 投与の直後、約 1 時間後、約 3 時間後、約 6 時間後、約 1 2 時間後、約 1 日後、約 3 日後、約 1 週間後、約 2 週間後、および / または約 1 カ月後に分析する、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

R E G 3 のレベルが正常を超えている I B D の患者において I B D を処置または管理する方法において使用するための、S M A D 7 A O N を含む組成物であって、前記方法は、前記患者における R E G 3 レベルが R E G 3 のおよそ正常レベル、または R E G 3 の正常レベル未満に低下するまで前記患者に投与する S M A D 7 A O N の量を増加させるステップを含むことを特徴とする、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 1 4 2 3

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【1 4 2 3】

本発明は、その本質的な特徴から逸脱して他の特定の形態で具体化することができる。それゆえ、上記実施形態は、本明細書で説明する発明についての限定ではなく例示と考えられるべきである。本発明の範囲は、上記説明ではなく、付属の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の均等物の意味および範囲に入る全ての変更はその中に包含されると意図される。

本発明の実施形態の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目1)

炎症性腸疾患 (IBD) を有する患者において IBD を処置または管理するための方法であって、(a) 前記患者におけるインターロイキン - 5 (IL - 5) の第1のレベルを分析するステップと、(b) 前記患者に初回用量の SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチド (AON) を投与するステップと、(c) 前記投与するステップの後に前記患者における IL - 5 の第2のレベルを分析するステップとを含み、

i. IL - 5 の前記第2のレベルが IL - 5 の前記第1のレベルと同じまたはそれよりも高い場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは

ii. IL - 5 の前記第2のレベルが IL - 5 の前記第1のレベルよりも低い場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、

方法。

(項目2)

IL - 5 の前記第2のレベルが、IL - 5 の前記第1のレベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%高い、またはそれよりも高い、項目1に記載の方法。

(項目3)

IL - 5 の前記第2のレベルが、IL - 5 の前記第1のレベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約100%低い、項目1に記載の方法。

(項目4)

IBD を有する患者において IBD を処置または管理するための方法であって、(a) 前記患者に初回用量の SMAD7 AON を投与するステップと、(b) 前記投与するステップの後に前記患者における IL - 5 のレベルを分析するステップとを含み、

i. IL - 5 のレベルが IL - 5 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは

ii. IL - 5 のレベルが IL - 5 の正常レベル未満である場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、

方法。

(項目5)

IL - 5 のレベルが、IL - 5 の前記正常レベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%高い、またはそれよりも高い、項目4に記載の方法。

(項目6)

IL - 5 のレベルが、IL - 5 の前記正常レベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約100%低い、項目4に記載の方法。

(項目7)

炎症性腸疾患 (IBD) を有する患者において IBD を処置または管理するための方法であって、(a) 前記患者における IL - 5 の基準レベルを分析するステップと、(b) IL - 5 の基準レベルが IL - 5 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に初回用量の SMAD7 AON を投与するステップとを含む方法。

(項目8)

IL - 5 のレベルが、IL - 5 の前記基準レベルよりも約10%、約20%、約30%

、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%高い、またはそれよりも高い、項目7に記載の方法。

(項目9)

(c) 前記投与するステップの後に前記患者におけるIL-5のレベルを分析するステップをさらに含み、

i. 前記投与するステップの後のIL-5のレベルがIL-5の正常レベルを超えているまたは前記基準レベルを超えているもしくはそれと等しい場合には、前記患者に前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは、

ii. 前記投与するステップの後のIL-5のレベルがIL-5の前記基準レベル未満である場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、

項目7に記載の方法。

(項目10)

前記投与するステップの後のIL-5のレベルが、IL-5の前記正常レベルおよび/または基準レベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%高い、またはそれよりも高い、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記投与するステップの後のIL-5のレベルが、IL-5の前記正常レベルおよび/または基準レベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約100%低い、項目9に記載の方法。

(項目12)

前記後続用量が最大耐量(MTD)と等しいまたはそれよりも高い場合には、処置を終了する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

前記MTDが、約40mg、約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、約140mg、約160mg、約180mg、約200mg、約220mg、約240mg、約260mg、約280mg、約300mg、約320mg、約340mg、約360mg、約380mg、約400mg、またはそれよりも高い、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記初回用量が、1日当たり40mgまたは1日当たり160mgまたは1日当たり320mgであり、前記後続用量が、1日当たり40mgまたは1日当たり160mgまたは1日当たり320mgである、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

低い頻度で投与することが、交互スケジュールで投与することを含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記患者が臨床的寛解の状態であり、かつ、IL-5のレベルが正常レベルである場合には、処置を終了する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

前記患者が臨床的寛解の状態であり、かつ、IL-5のレベルが、前記投与するステップの後に、前記投与するステップの前のIL-5のレベルと比較して変化していないまたは上昇している場合には、処置を終了する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

IL-5のレベルの低下が、臨床的寛解と関連する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

IL-5のレベルの低下が、ベースラインと比べたCDAIスコアの減少と関連する、

前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

IL-5のレベルの前記低下が、CDAIスコアの約10点、約20点、約30点、約40点、約50点、約60点、約70点、約80点、約90点、約100点、約120点、約130点、約140点、約150点、またはそれよりも大きい減少と関連する、項目19に記載の方法。

(項目21)

IL-5のレベルの上昇が、ベースラインと比べたCDAIスコアの増加と関連する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

IL-5のレベルの前記上昇が、CDAIスコアの約10点、約20点、約30点、約40点、約50点、約60点、約70点、約80点、約90点、約100点、約120点、約130点、約140点、約150点、またはそれよりも大きい増加と関連する、項目21に記載の方法。

(項目23)

IL-5のレベルの低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約1週間後、約2週間後、約3週間後、約4週間後、約5週間後、約6週間後、約7週間後、約8週間後、約9週間後、約10週間後、約11週間後、約12週間後、約13週間後、約14週間後、約15週間後、約16週間後、約17週間後、約18週間後、約19週間後、約20週間後、約21週間後、約22週間後、約23週間後、約24週間後、約25週間後、約26週間後、約27週間後、約28週間後、約29週間後、約30週間後、約31週間後、約32週間後、約33週間後、約34週間後、約35週間後、約36週間後、約37週間後、約38週間後、約39週間後、約40週間後、約41週間後、約42週間後、約43週間後、約44週間後、約45週間後、約46週間後、約47週間後、約48週間後、約49週間後、約50週間後、約51週間後、および/または約52週間後またはそれよりも後の臨床的寛解、臨床応答、および/またはCDAIスコアの減少と関連する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

IL-5のレベルの低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約12週間後および/または約52週間後の臨床的寛解、臨床応答、および/またはCDAIスコアの減少と関連する、項目23に記載の方法。

(項目25)

IL-5のレベルの低下が、ベースラインHarvey-Bradshaw Index (HBI)スコアの減少と関連する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

HBIスコアの前記減少が、1点、2点、3点、4点、5点、6点、7点、8点、9点、10点またはそれよりも大きい減少である、項目25に記載の方法。

(項目27)

HBIスコアの前記減少の結果として、HBIスコアが7もしくはそれ未満、6もしくはそれ未満、または5もしくはそれ未満になる、項目25に記載の方法。

(項目28)

HBIスコアの前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから1週間後から52週間後の間の任意の時点で観察される、項目25に記載の方法。

(項目29)

IL-5のレベルの前記低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後のクローン病簡易内視鏡スコア (SES-CD) が2未満であることと関連する、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目30)

IL-5のレベルの前記低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後の、ベースラインと比べて約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、または約50%の

SES - CDの減少と関連する、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目31)

SES - CDの前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから1週間後から52週間後の間の任意の時点で観察される、項目29または30に記載の方法。

(項目32)

SES - CDの前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約12週間後および/または約52週間後に観察される、項目29または30に記載の方法。

(項目33)

IL - 5のレベルの前記低下が、患者におけるコルチコステロイド不要の臨床的寛解と関連する、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目34)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約4週間後から約52週間後の間の任意の時点で観察される、項目33に記載の方法。

(項目35)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約52週間後に観察される、項目33に記載の方法。

(項目36)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後12週間またはそれよりも長く観察される、項目33に記載の方法。

(項目37)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後26週間またはそれよりも長く観察される、項目33に記載の方法。

(項目38)

IL - 5のレベルの前記低下が、腹痛スコアおよび/または液状便/軟便頻度の減少と関連する、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目39)

前記腹痛スコアおよび/または液状便/軟便頻度が、ベースラインと比べて減少する、項目38に記載の方法。

(項目40)

腹痛スコアの前記減少の結果として、腹痛スコアが1またはそれ未満になる、項目38または39に記載の方法。

(項目41)

液状便/軟便頻度の前記減少の結果として、液状便/軟便頻度が3もしくはそれ未満または1.5もしくはそれ未満になる、項目38または39に記載の方法。

(項目42)

腹痛スコアおよび/または液状便/軟便頻度の前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから、4週間後、12週間後、52週間後および/または任意の時点で観察される、項目38から41のいずれかに記載の方法。

(項目43)

IL - 5のレベルの前記低下が、患者報告アウトカム(PRO - 2)スコアの減少と関連する、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目44)

前記PRO - 2スコアが、ベースラインPRO - 2スコアと比べて減少する、項目43に記載の方法。

(項目45)

PRO - 2スコアの前記減少の結果として、スコアが8またはそれ未満になる、項目43に記載の方法。

(項目46)

PRO - 2スコアの前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後に観察される、項目43から45のいずれかに記載の方法。

(項目47)

前記IBDを有する患者において1種または複数の追加的な分析物のレベルを決定するステップをさらに含む、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目48)

前記1種または複数の追加的な分析物が、C反応性タンパク質(CRP)、便中カルプロテクチン(FCP)、ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド20(CCL20)、インターロイキン-8(IL-8)、インターロイキン-13(IL-13)、インターロイキン-25(IL-25)、Regenerating islet-derived 3-alpha(REG3)、および/または腫瘍壊死因子(TNF)のレベルである、項目47に記載の方法。

(項目49)

前記患者が、経口アミノサリチル酸、経口コルチコステロイド、免疫抑制剤、および/またはアセトアミノフェンを受けている、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目50)

IL-5のレベルを、前記患者由来の試料を分析することによって決定する、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目51)

前記試料が、血液、血清、または血漿試料である、項目50に記載の方法。

(項目52)

IL-5のレベルを、免疫化学によってまたはヌクレオチド分析によって決定する、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目53)

IL-5のレベルを、酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)によって決定する、項目52に記載の方法。

(項目54)

IL-5のレベルを、初回用量のSMAD7 AONを投与してから4週間後および/または8週間後に分析する、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目55)

IL-5のレベルを、ある用量のSMAD7 AONを受ける前、受けてから1~6時間後、および受けてから6~12時間後に分析する、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目56)

IL-5のレベルを、ある用量のSMAD7 AONを受ける前、受けてから約2時間後、約4時間後、約6時間後、約8時間後、および約24時間後に分析する、項目1から54のいずれかに記載の方法。

(項目57)

前記IBDが、クローン病(CD)または潰瘍性大腸炎(UC)である、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目58)

前記SMAD7 AONを、前記IBDを有する患者に経口投与する、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目59)

前記SMAD7 AONが、ヒトSMAD7(配列番号1)の領域108~128を標的とする、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目60)

前記SMAD7 AONが、ヒトSMAD7(配列番号1)のヌクレオチド403、233、294、295、296、298、299または533を標的とする、項目1から58のいずれかに記載の方法。

(項目61)

前記SMAD7 AONが、配列番号3(5'-GTCGCCCTTCTCCCCG CAGC-3')のヌクレオチド配列を含む、項目1から58のいずれかに記載の方法。

(項目62)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：5' - GTXGCCCTTC
TCCCXGCAG - 3' (配列番号4) (式中、Xは、5 - メチル - 2' - デオキシシ
チジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である
)を含む、SMAD7に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目1から58のいずれかに記載の方法。

(項目63)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：5' - GTXGCCCTTC
TCCCXGCAGC - 3' (配列番号6) (式中、Xは、5 - メチル - 2' - デオキシシ
チジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である)を含む、SMAD7に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目1から58、または62のいずれかに記載の方法。

(項目64)

ある用量のSMAD7 AONの投与後にIL-5レベルが正常を超えているIBDの患者においてIBDを処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも高いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目65)

ある用量のSMAD7 AONの投与後にIL-5レベルが正常未満であるIBDの患者においてIBDを処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも低いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目66)

IL-5レベルが正常を超えているIBDの患者においてIBDを処置または管理する方法であって、前記患者にある用量のSMAD7 AONを投与するステップを含む方法。

(項目67)

前記投与するステップを、IL-5レベル、IL-8レベル、IL-13レベル、IL-25レベル、REG3 レベル、CRPレベル、CCL20レベル、FCPレベル、および/またはTNF レベルのいずれかが正常レベルに到達するまで繰り返す、項目66に記載の方法。

(項目68)

前記投与するステップを、前記患者が150未満のCDAIスコアを達成するまで繰り返す、項目66に記載の方法。

(項目69)

前記投与するステップを、前記患者が臨床的寛解を達成するまで繰り返す、項目66に記載の方法。

(項目70)

投与するステップを、前記患者がCDAIスコアの約50点、約60点、約70点、約80点、約90点、約100点、約110点、約120点、約130点、約140点、約150点、またはそれよりも大きい減少を達成するまで繰り返す、項目66に記載の方法。

(項目71)

投与するステップを、前記患者が2またはそれ未満のSES-CDを達成するまで繰り返す、項目66に記載の方法。

(項目72)

投与するステップを、前記患者がSES-CDの50%減少を達成するまで繰り返す、項目66に記載の方法。

(項目73)

投与するステップを、前記患者がコルチコステロイド不要の寛解を達成するまで繰り返す。

す、項目66に記載の方法。

(項目74)

前記コルチコステロイド不要の寛解が、少なくとも約8週間、少なくとも約10週間、少なくとも約12週間、少なくとも約14週間、少なくとも約16週間、少なくとも約18週間、少なくとも約20週間、少なくとも約22週間、少なくとも約24週間、少なくとも約26週間、少なくとも約28週間、または少なくとも約30週間持続する、項目73に記載の方法。

(項目75)

投与するステップを、前記患者が3もしくはそれ未満または1.5もしくはそれ未満の1日当たりの液状便/軟便頻度、および/あるいは1またはそれ未満の腹痛スコアを達成するまで繰り返す、項目66に記載の方法。

(項目76)

投与するステップを、前記患者が8またはそれ未満のPRO-2スコアを達成するまで繰り返す、項目66に記載の方法。

(項目77)

IBDの患者におけるIBDの処置または管理をモニタリングする方法であって、前記患者におけるIL-5レベルを各SMAD7 AON投与後に分析するステップを含み、IL-5レベルが低下しないことにより、前記処置または管理が有効でないことが示される、方法。

(項目78)

IL-5レベルを、各SMAD7 AONの投与後、1回、2回、3回、4回、約5回、約10回、約15回、約20回、または約30回分析する、項目77に記載の方法。

(項目79)

IL-5レベルを、SMAD7 AON投与の直後、約1時間後、約3時間後、約6時間後、約12時間後、約1日後、約3日後、約1週間後、約2週間後、および/または約1カ月後に分析する、項目77に記載の方法。

(項目80)

IL-5のレベルが正常を超えているIBDの患者においてIBDを処置または管理する方法であって、前記患者におけるIL-5レベルが低下するまで前記患者に投与するSMAD7 AONの量を増加させるステップを含む方法。

(項目81)

IL-5が、IL-5のおよそ正常レベル、またはIL-5の正常レベル未満に低下する、項目80に記載の方法。

(項目82)

IBDを有する患者においてIBDを処置または管理するための方法における使用のためのSMAD7 AONであって、前記方法が、前記患者におけるIL-5のレベルを分析してSMAD7 AON投与の適切なレベルを決定するステップを含む、SMAD7 AON。

(項目83)

前記方法が、(a)前記患者に初回用量の前記SMAD7 AONを投与するステップと、(b)前記患者におけるIL-5のレベルを分析するステップと、(c)IL-5のレベルがIL-5の正常レベルを超えている場合には、前記患者に、前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量の前記SMAD7 AONを投与する、または、IL-5のレベルがIL-5の正常レベル未満である場合には、前記患者に、前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量の前記SMAD7 AONを投与するステップとを含む、項目82に記載の使用のためのSMAD7 AON。

(項目84)

IBDを有する患者においてIBDを処置または管理するための方法における使用のためのSMAD7 AONであって、前記方法が、(a)前記患者におけるIL-5のレベルを分析するステップと、(b)IL-5のレベルがIL-5の正常レベルを超えている

場合には、前記患者に初回用量の前記 S M A D 7 A O N を投与するステップとを含む、
S M A D 7 A O N 。

(項目 8 5)

炎症性腸疾患 (I B D) を有する患者において I B D を処置または管理するための方法であって、 (a) 前記患者における I L - 1 3 の第 1 のレベルを分析するステップと、 (b) 前記患者に初回用量の S M A D 7 A O N を投与するステップと、 (c) 前記投与するステップの後に前記患者における I L - 1 3 の第 2 のレベルを分析するステップとを含み、

i . I L - 1 3 の前記第 2 のレベルが I L - 1 3 の前記第 1 のレベルと同じまたはそれよりも高い場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い後続用量を投与する、および / または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは

i i . I L - 1 3 の前記第 2 のレベルが I L - 1 3 の前記第 1 のレベルよりも低い場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および / または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、

方法。

(項目 8 6)

I L - 1 3 の前記第 2 のレベルが、 I L - 1 3 の前記第 1 のレベルよりも約 1 0 % 、約 2 0 % 、約 3 0 % 、約 4 0 % 、約 5 0 % 、約 6 0 % 、約 7 0 % 、約 8 0 % 、約 9 0 % 、約 1 0 0 % 高い、またはそれよりも高い、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 7)

I L - 1 3 の前記第 2 のレベルが、 I L - 1 3 の前記第 1 のレベルよりも約 1 0 % 、約 2 0 % 、約 3 0 % 、約 4 0 % 、約 5 0 % 、約 6 0 % 、約 7 0 % 、約 8 0 % 、約 9 0 % 、または約 1 0 0 % 低い、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 8)

I B D を有する患者において I B D を処置または管理するための方法であって、 (a) 前記患者に初回用量の S M A D 7 A O N を投与するステップと、 (b) 前記投与するステップの後に前記患者における I L - 1 3 のレベルを分析するステップとを含み、

i . I L - 1 3 のレベルが I L - 1 3 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量を投与する、および / または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは

i i . I L - 1 3 のレベルが I L - 1 3 の正常レベル未満である場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および / または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、

方法。

(項目 8 9)

I L - 1 3 のレベルが、 I L - 1 3 の前記正常レベルよりも約 1 0 % 、約 2 0 % 、約 3 0 % 、約 4 0 % 、約 5 0 % 、約 6 0 % 、約 7 0 % 、約 8 0 % 、約 9 0 % 、約 1 0 0 % 高い、またはそれよりも高い、項目 8 8 に記載の方法。

(項目 9 0)

I L - 1 3 のレベルが、 I L - 1 3 の前記正常レベルよりも約 1 0 % 、約 2 0 % 、約 3 0 % 、約 4 0 % 、約 5 0 % 、約 6 0 % 、約 7 0 % 、約 8 0 % 、約 9 0 % 、または約 1 0 0 % 低い、項目 8 8 に記載の方法。

(項目 9 1)

炎症性腸疾患 (I B D) を有する患者において I B D を処置または管理するための方法であって、 (a) 前記患者における I L - 1 3 の基準レベルを分析するステップと、 (b) I L - 1 3 の基準レベルが I L - 1 3 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に初回用量の S M A D 7 A O N を投与するステップとを含む方法。

(項目92)

IL-13のレベルが、IL-13の前記基準レベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%高い、またはそれよりも高い、項目91に記載の方法。

(項目93)

(c)前記投与するステップの後に前記患者におけるIL-13のレベルを分析するステップをさらに含み、

i.前記投与するステップの後のIL-13のレベルがIL-13の正常レベルを超えているまたは前記基準レベルを超えているもしくはそれと等しい場合には、前記患者に前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは、

ii.前記投与するステップの後のIL-13のレベルがIL-13の前記基準レベル未満である場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、

項目91に記載の方法。

(項目94)

前記投与するステップの後のIL-13のレベルが、IL-13の前記正常レベルおよび/または基準レベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%高い、またはそれよりも高い、項目93に記載の方法。

(項目95)

前記投与するステップの後のIL-13のレベルが、IL-13の前記正常レベルおよび/または基準レベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約100%低い、項目93に記載の方法。

(項目96)

前記後続用量が最大耐量(MTD)と等しいまたはそれよりも高い場合には、処置を終了する、項目85から95のいずれか一項に記載の方法。

(項目97)

前記MTDが、約40mg、約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、約140mg、約160mg、約180mg、約200mg、約220mg、約240mg、約260mg、約280mg、約300mg、約320mg、約340mg、約360mg、約380mg、約400mg、またはそれよりも高い、項目96に記載の方法。

(項目98)

前記初回用量が、1日当たり40mgまたは1日当たり160mgまたは1日当たり320mgであり、前記後続用量が、1日当たり40mgまたは1日当たり160mgまたは1日当たり320mgである、項目85から97のいずれか一項に記載の方法。

(項目99)

低い頻度で投与することが、交互スケジュールで投与することを含む、項目85から98のいずれか一項に記載の方法。

(項目100)

前記患者が臨床的寛解の状態であり、かつ、IL-13のレベルが正常レベルである場合には、処置を終了する、項目85から99のいずれか一項に記載の方法。

(項目101)

前記患者が臨床的寛解の状態であり、かつ、IL-13のレベルが、前記投与するステップの後に、前記投与するステップの前のIL-13のレベルと比較して変化していないまたは上昇している場合には、処置を終了する、項目85から100のいずれか一項に記載の方法。

(項目102)

IL - 13のレベルの低下が、臨床的寛解と関連する、項目85から101のいずれか一項に記載の方法。

(項目103)

IL - 13のレベルの低下が、ベースラインと比べたCDAIスコアの減少と関連する、項目85から102のいずれか一項に記載の方法。

(項目104)

IL - 13のレベルの前記低下が、CDAIスコアの約10点、約20点、約30点、約40点、約50点、約60点、約70点、約80点、約90点、約100点、約120点、約130点、約140点、約150点、またはそれよりも大きい減少と関連する、項目103に記載の方法。

(項目105)

IL - 13のレベルの上昇が、ベースラインと比べたCDAIスコアの増加と関連する、項目85から104のいずれか一項に記載の方法。

(項目106)

IL - 13のレベルの前記上昇が、CDAIスコアの約10点、約20点、約30点、約40点、約50点、約60点、約70点、約80点、約90点、約100点、約120点、約130点、約140点、約150点、またはそれよりも大きい増加と関連する、項目105に記載の方法。

(項目107)

IL - 13のレベルの低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約1週間後、約2週間後、約3週間後、約4週間後、約5週間後、約6週間後、約7週間後、約8週間後、約9週間後、約10週間後、約11週間後、約12週間後、約13週間後、約14週間後、約15週間後、約16週間後、約17週間後、約18週間後、約19週間後、約20週間後、約21週間後、約22週間後、約23週間後、約24週間後、約25週間後、約26週間後、約27週間後、約28週間後、約29週間後、約30週間後、約31週間後、約32週間後、約33週間後、約34週間後、約35週間後、約36週間後、約37週間後、約38週間後、約39週間後、約40週間後、約41週間後、約42週間後、約43週間後、約44週間後、約45週間後、約46週間後、約47週間後、約48週間後、約49週間後、約50週間後、約51週間後、および/または約52週間後またはそれよりも後の臨床的寛解、臨床応答、および/またはCDAIスコアの減少と関連する、項目85から106に記載の方法。

(項目108)

IL - 13のレベルの低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約12週間後および/または約52週間後の臨床的寛解、臨床応答、および/またはCDAIスコアの減少と関連する、項目107に記載の方法。

(項目109)

IL - 13のレベルの低下が、ベースラインHarvey - Bradshaw Index (HBI)スコアの減少と関連する、項目85から108のいずれか一項に記載の方法。

(項目110)

HBIスコアの前記減少が、1点、2点、3点、4点、5点、6点、7点、8点、9点、10点またはそれよりも大きい減少である、項目109に記載の方法。

(項目111)

HBIスコアの前記減少の結果として、HBIスコアが7もしくはそれ未満、6もしくはそれ未満、または5もしくはそれ未満になる、項目109に記載の方法。

(項目112)

HBIスコアの前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから1週間後から52週間後の間の任意の時点で観察される、項目109に記載の方法。

(項目113)

IL - 13のレベルの前記低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後のクロ

ーン病簡易内視鏡スコア (SES - CD) が 2 未満であることと関連する、項目 8 5 から 1 1 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 4)

IL - 1 3 のレベルの前記低下が、初回用量の SMAD 7 AON を投与した後の、ベースラインと比べて約 5 %、約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、または約 5 0 % の SES - CD の減少と関連する、項目 8 5 から 1 1 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 5)

SES - CD の前記減少が、初回用量の SMAD 7 AON を投与してから 1 週間後から 5 2 週間後の間の任意の時点で観察される、項目 1 1 3 または 1 1 4 に記載の方法。

(項目 1 1 6)

SES - CD の前記減少が、初回用量の SMAD 7 AON を投与してから約 1 2 週間後および / または約 5 2 週間後に観察される、項目 1 1 3 または 1 1 4 に記載の方法。

(項目 1 1 7)

IL - 1 3 のレベルの前記低下が、患者におけるコルチコステロイド不要の臨床的寛解と関連する、項目 8 5 から 1 1 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 1 8)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量の SMAD 7 AON を投与してから約 4 週間後から約 5 2 週間後の間の任意の時点で観察される、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 1 9)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量の SMAD 7 AON を投与してから約 5 2 週間後に観察される、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 2 0)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量の SMAD 7 AON を投与した後 1 2 週間またはそれよりも長く観察される、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 2 1)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量の SMAD 7 AON を投与した後 2 6 週間またはそれよりも長く観察される、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 2 2)

IL - 1 3 のレベルの前記低下が、腹痛スコアおよび / または液状便 / 軟便頻度の減少と関連する、項目 8 5 から 1 2 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 3)

前記腹痛スコアおよび / または液状便 / 軟便頻度が、ベースラインと比べて減少する、項目 1 2 2 に記載の方法。

(項目 1 2 4)

腹痛スコアの前記減少の結果として、腹痛スコアが 1 またはそれ未満になる、項目 1 2 2 または 1 2 3 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

液状便 / 軟便頻度の前記減少の結果として、液状便 / 軟便頻度が 3 もしくはそれ未満または 1 . 5 もしくはそれ未満になる、項目 1 2 2 または 1 2 3 に記載の方法。

(項目 1 2 6)

腹痛スコアおよび / または液状便 / 軟便頻度の前記減少が、初回用量の SMAD 7 AON を投与してから、4 週間後、1 2 週間後、5 2 週間後および / または任意の時点で観察される、項目 1 2 2 から 1 2 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 7)

IL - 1 3 のレベルの前記低下が、患者報告アウトカム (PRO - 2) スコアの減少と関連する、項目 8 5 から 1 2 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記 PRO - 2 スコアが、ベースライン PRO - 2 スコアと比べて減少する、項目 1 2 7 に記載の方法。

(項目 1 2 9)

PRO - 2スコアの前記減少の結果として、スコアが8またはそれ未満になる、項目127に記載の方法。

(項目130)

PRO - 2スコアの前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後に観察される、項目127から129のいずれかに記載の方法。

(項目131)

前記IBDを有する患者において1種または複数の追加的な分析物のレベルを決定するステップをさらに含む、項目85から130のいずれかに記載の方法。

(項目132)

前記1種または複数の追加的な分析物が、CRP、FCP、CCL20、IL-8、IL-5、IL-25、REG3、および/またはTNFのレベルである、項目132に記載の方法。

(項目133)

前記患者が、経口アミノサリチル酸、経口コルチコステロイド、免疫抑制剤、および/またはアセトアミノフェンを受けている、項目85から132のいずれかに記載の方法。

(項目134)

IL-13のレベルを、前記患者由来の試料を分析することによって決定する、項目85から133のいずれかに記載の方法。

(項目135)

前記試料が、血液、血清、または血漿試料である、項目134に記載の方法。

(項目136)

IL-13のレベルを、免疫化学によってまたはヌクレオチド分析によって決定する、項目85から135のいずれかに記載の方法。

(項目137)

IL-13のレベルを、酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)によって決定する、項目136に記載の方法。

(項目138)

IL-13のレベルを、初回用量のSMAD7 AONを投与してから4週間後および/または8週間後に分析する、項目85から137のいずれかに記載の方法。

(項目139)

IL-13のレベルを、ある用量のSMAD7 AONを受ける前、受けてから1~6時間後、および受けてから6~12時間後に分析する、項目85から138のいずれかに記載の方法。

(項目140)

IL-13のレベルを、ある用量のSMAD7 AONを受ける前、受けてから約2時間後、約4時間後、約6時間後、約8時間後、および約24時間後に分析する、項目85から138のいずれかに記載の方法。

(項目141)

前記IBDが、クローン病(CD)または潰瘍性大腸炎(UC)である、項目85から140のいずれかに記載の方法。

(項目142)

前記SMAD7 AONを、前記IBDを有する患者に経口投与する、項目85から141のいずれかに記載の方法。

(項目143)

前記SMAD7 AONが、ヒトSMAD7(配列番号1)の領域108~128を標的とする、項目85から142のいずれかに記載の方法。

(項目144)

前記SMAD7 AONが、ヒトSMAD7(配列番号1)のヌクレオチド403、233、294、295、296、298、299または533を標的とする、項目85から142のいずれかに記載の方法。

(項目145)

前記SMAD7 AONが、配列番号3(5'-GTCGCCCTTCTCCCCG CAGC-3')のヌクレオチド配列を含む、項目85から142のいずれかに記載の方法。

(項目146)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：5'-GTXGCCCTTCT CCCCXGCAG-3'(配列番号4)(式中、Xは、5-メチル-2'-デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である)を含む、SMAD7に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目85から142のいずれかに記載の方法。

(項目147)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：5'-GTXGCCCTTCT CCCCXGCAGC-3'(配列番号6)(式中、Xは、5-メチル-2'-デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である)を含む、SMAD7に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目85から142、または146のいずれかに記載の方法。

(項目148)

ある用量のSMAD7 AONの投与後にIL-13レベルが正常を超えているIBDの患者においてIBDを処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも高いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目149)

ある用量のSMAD7 AONの投与後にIL-13レベルが正常未満であるIBDの患者においてIBDを処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも低いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目150)

IL-13レベルが正常を超えているIBDの患者においてIBDを処置または管理する方法であって、前記患者にある用量のSMAD7 AONを投与するステップを含む方法。

(項目151)

前記投与するステップを、IL-13レベル、IL-8レベル、IL-5レベル、IL-25レベル、REG3 レベル、CRPレベル、CCL20レベル、FCPレベル、および/またはTNF レベルのいずれかが正常レベルに到達するまで繰り返す、項目150に記載の方法。

(項目152)

前記投与するステップを、前記患者が150未満のCDAIスコアを達成するまで繰り返す、項目150に記載の方法。

(項目153)

前記投与するステップを、前記患者が臨床的寛解を達成するまで繰り返す、項目150に記載の方法。

(項目154)

投与するステップを、前記患者がCDAIスコアの約50点、約60点、約70点、約80点、約90点、約100点、約110点、約120点、約130点、約140点、約150点、またはそれよりも大きい減少を達成するまで繰り返す、項目150に記載の方法。

(項目155)

投与するステップを、前記患者が2またはそれ未満のSES-CDを達成するまで繰り返す、項目150に記載の方法。

(項目156)

投与するステップを、前記患者がSES - CDの50%減少を達成するまで繰り返す、項目150に記載の方法。

(項目157)

投与するステップを、前記患者がコルチコステロイド不要の寛解を達成するまで繰り返す、項目150に記載の方法。

(項目158)

前記コルチコステロイド不要の寛解が、少なくとも約8週間、少なくとも約10週間、少なくとも約12週間、少なくとも約14週間、少なくとも約16週間、少なくとも約18週間、少なくとも約20週間、少なくとも約22週間、少なくとも約24週間、少なくとも約26週間、少なくとも約28週間、または少なくとも約30週間持続する、項目157に記載の方法。

(項目159)

投与するステップを、前記患者が3もしくはそれ未満または1.5もしくはそれ未満の1日当たりの液状便/軟便頻度、および/あるいは1またはそれ未満の腹痛スコアを達成するまで繰り返す、項目150に記載の方法。

(項目160)

投与するステップを、前記患者が8またはそれ未満のPRO - 2スコアを達成するまで繰り返す、項目150に記載の方法。

(項目161)

IBDの患者におけるIBDの処置または管理をモニタリングする方法であって、前記患者におけるIL - 13レベルを各SMAD7 AON投与後に分析するステップを含み、IL - 13レベルが低下しないことにより、前記処置または管理が有効でないことが示される、方法。

(項目162)

IL - 13レベルを、各SMAD7 AONの投与後、1回、2回、3回、4回、約5回、約10回、約15回、約20回、または約30回分析する、項目161に記載の方法。

(項目163)

IL - 13レベルを、SMAD7 AON投与の直後、約1時間後、約3時間後、約6時間後、約12時間後、約1日後、約3日後、約1週間後、約2週間後、および/または約1カ月後に分析する、項目161に記載の方法。

(項目164)

IL - 13のレベルが正常を超えているIBDの患者においてIBDを処置または管理する方法であって、前記患者におけるIL - 13レベルが低下するまで前記患者に投与するSMAD7 AONの量を増加させるステップを含む方法。

(項目165)

IL - 13が、IL - 13のおよそ正常レベル、またはIL - 13の正常レベル未満に低下する、項目164に記載の方法。

(項目166)

IBDを有する患者においてIBDを処置または管理するための方法における使用のためのSMAD7 AONであって、前記方法が、前記患者におけるIL - 13のレベルを分析してSMAD7 AON投与の適切なレベルを決定するステップを含む、SMAD7 AON。

(項目167)

前記方法が、(a)前記患者に初回用量の前記SMAD7 AONを投与するステップと、(b)前記患者におけるIL - 13のレベルを分析するステップと、(c)IL - 13のレベルがIL - 13の正常レベルを超えている場合には、前記患者に、前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量の前記SMAD7 AONを投与する、または、IL - 13のレベルがIL - 13の正常レベル未満である場合には、前記患者に、前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量の前記SMAD7 AONを投与する

ステップとを含む、項目166に記載の使用のためのS M A D 7 A O N。

(項目168)

I B Dを有する患者においてI B Dを処置または管理するための方法における使用のためのS M A D 7 A O Nであって、前記方法が、(a)前記患者におけるI L - 1 3のレベルを分析するステップと、(b) I L - 1 3のレベルがI L - 1 3の正常レベルを超えている場合には、前記患者に初回用量の前記S M A D 7 A O Nを投与するステップとを含む、S M A D 7 A O N。

(項目169)

炎症性腸疾患(I B D)を有する患者においてI B Dを処置または管理するための方法であって、(a)前記患者におけるI L - 2 5の第1のレベルを分析するステップと、(b)前記患者に初回用量のS M A D 7 A O Nを投与するステップと、(c)前記投与するステップの後に前記患者におけるI L - 2 5の第2のレベルを分析するステップとを含み、

i . I L - 2 5の前記第2のレベルがI L - 2 5の前記第1のレベルと同じまたはそれよりも高い場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは

i i . I L - 2 5の前記第2のレベルがI L - 2 5の前記第1のレベルよりも低い場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、

方法。

(項目170)

I L - 2 5の前記第2のレベルが、I L - 2 5の前記第1のレベルよりも約1 0 %、約2 0 %、約3 0 %、約4 0 %、約5 0 %、約6 0 %、約7 0 %、約8 0 %、約9 0 %、約1 0 0 %高い、またはそれよりも高い、項目169に記載の方法。

(項目171)

I L - 2 5の前記第2のレベルが、I L - 2 5の前記第1のレベルよりも約1 0 %、約2 0 %、約3 0 %、約4 0 %、約5 0 %、約6 0 %、約7 0 %、約8 0 %、約9 0 %、または約1 0 0 %低い、項目169に記載の方法。

(項目172)

I B Dを有する患者においてI B Dを処置または管理するための方法であって、(a)前記患者に初回用量のS M A D 7 A O Nを投与するステップと、(b)前記投与するステップの後に前記患者におけるI L - 2 5のレベルを分析するステップとを含み、

i . I L - 2 5のレベルがI L - 2 5の正常レベルを超えている場合には、前記患者に前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは

i i . I L - 2 5のレベルがI L - 2 5の正常レベル未満である場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、

方法。

(項目173)

I L - 2 5のレベルが、I L - 2 5の前記正常レベルよりも約1 0 %、約2 0 %、約3 0 %、約4 0 %、約5 0 %、約6 0 %、約7 0 %、約8 0 %、約9 0 %、約1 0 0 %高い、またはそれよりも高い、項目172に記載の方法。

(項目174)

I L - 2 5のレベルが、I L - 2 5の前記正常レベルよりも約1 0 %、約2 0 %、約3 0 %、約4 0 %、約5 0 %、約6 0 %、約7 0 %、約8 0 %、約9 0 %、または約1 0 0 %低い、項目172に記載の方法。

(項目175)

炎症性腸疾患 (IBD) を有する患者において IBD を処置または管理するための方法であって、(a) 前記患者における IL-25 の基準レベルを分析するステップと、(b) IL-25 の基準レベルが IL-25 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に初回用量の SMAD7 AON を投与するステップとを含む方法。

(項目176)

IL-25 のレベルが、IL-25 の前記基準レベルよりも約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 100% 高い、またはそれよりも高い、項目 175 に記載の方法。

(項目177)

(c) 前記投与するステップの後に前記患者における IL-25 のレベルを分析するステップをさらに含み、

i. 前記投与するステップの後の IL-25 のレベルが IL-25 の正常レベルを超えているまたは前記基準レベルを超えているもしくはそれと等しい場合には、前記患者に前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは、

ii. 前記投与するステップの後の IL-25 のレベルが IL-25 の前記基準レベル未満である場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、

項目 175 に記載の方法。

(項目178)

前記投与するステップの後の IL-25 のレベルが、IL-25 の前記正常レベルおよび/または基準レベルよりも約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 100% 高い、またはそれよりも高い、項目 175 に記載の方法。

(項目179)

前記投与するステップの後の IL-25 のレベルが、IL-25 の前記正常レベルおよび/または基準レベルよりも約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、または約 100% 低い、項目 175 に記載の方法

。

(項目180)

前記後続用量が最大耐量 (MTD) と等しいまたはそれよりも高い場合には、処置を終了する、項目 169 から 179 のいずれか一項に記載の方法。

(項目181)

前記 MTD が、約 40 mg、約 60 mg、約 80 mg、約 100 mg、約 120 mg、約 140 mg、約 160 mg、約 180 mg、約 200 mg、約 220 mg、約 240 mg、約 260 mg、約 280 mg、約 300 mg、約 320 mg、約 340 mg、約 360 mg、約 380 mg、約 400 mg、またはそれよりも高い、項目 180 に記載の方法

。

(項目182)

前記初回用量が、1日当たり 40 mg または 1日当たり 160 mg または 1日当たり 320 mg であり、前記後続用量が、1日当たり 40 mg または 1日当たり 160 mg または 1日当たり 320 mg である、項目 169 から 181 のいずれか一項に記載の方法。

(項目183)

低い頻度で投与することが、交互スケジュールで投与することを含む、項目 169 から 182 のいずれか一項に記載の方法。

(項目184)

前記患者が臨床的寛解の状態であり、かつ、IL-25 のレベルが正常レベルである場

合には、処置を終了する、項目169から183のいずれか一項に記載の方法。

(項目185)

前記患者が臨床的寛解の状態であり、かつ、IL-25のレベルが、前記投与するステップの後に、前記投与するステップの前のIL-25のレベルと比較して変化していないまたは上昇している場合には、処置を終了する、項目169から184のいずれか一項に記載の方法。

(項目186)

IL-25のレベルの低下が、臨床的寛解と関連する、項目169から185のいずれか一項に記載の方法。

(項目187)

IL-25のレベルの低下が、ベースラインと比べたCDAIスコアの減少と関連する、項目169から186のいずれか一項に記載の方法。

(項目188)

IL-25のレベルの前記低下が、CDAIスコアの約10点、約20点、約30点、約40点、約50点、約60点、約70点、約80点、約90点、約100点、約120点、約130点、約140点、約150点、またはそれよりも大きい減少と関連する、項目187に記載の方法。

(項目189)

IL-25のレベルの上昇が、ベースラインと比べたCDAIスコアの増加と関連する、項目169から188のいずれか一項に記載の方法。

(項目190)

IL-25のレベルの前記上昇が、CDAIスコアの約10点、約20点、約30点、約40点、約50点、約60点、約70点、約80点、約90点、約100点、約120点、約130点、約140点、約150点、またはそれよりも大きい増加と関連する、項目189に記載の方法。

(項目191)

IL-25のレベルの低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約1週間後、約2週間後、約3週間後、約4週間後、約5週間後、約6週間後、約7週間後、約8週間後、約9週間後、約10週間後、約11週間後、約12週間後、約13週間後、約14週間後、約15週間後、約16週間後、約17週間後、約18週間後、約19週間後、約20週間後、約21週間後、約22週間後、約23週間後、約24週間後、約25週間後、約26週間後、約27週間後、約28週間後、約29週間後、約30週間後、約31週間後、約32週間後、約33週間後、約34週間後、約35週間後、約36週間後、約37週間後、約38週間後、約39週間後、約40週間後、約41週間後、約42週間後、約43週間後、約44週間後、約45週間後、約46週間後、約47週間後、約48週間後、約49週間後、約50週間後、約51週間後、および/または約52週間後またはそれよりも後の臨床的寛解、臨床応答、および/またはCDAIスコアの減少と関連する、項目169から190に記載の方法。

(項目192)

IL-25のレベルの低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約12週間後および/または約52週間後の臨床的寛解、臨床応答、および/またはCDAIスコアの減少と関連する、項目191に記載の方法。

(項目193)

IL-25のレベルの低下が、ベースラインHarvey-Bradshaw Index (HBI)スコアの減少と関連する、項目169から192のいずれか一項に記載の方法。

(項目194)

HBIスコアの前記減少が、1点、2点、3点、4点、5点、6点、7点、8点、9点、10点またはそれよりも大きい減少である、項目193に記載の方法。

(項目195)

HBIスコアの前記減少の結果として、HBIスコアが7もしくはそれ未満、6もしくはそれ未満、または5もしくはそれ未満になる、項目193に記載の方法。

(項目196)

HBIスコアの前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから1週間後から52週間後の間の任意の時点で観察される、項目193に記載の方法。

(項目197)

IL-25のレベルの前記低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後のクローン病簡易内視鏡スコア(SES-CD)が2未満であることと関連する、項目169から196のいずれかに記載の方法。

(項目198)

IL-25のレベルの前記低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後の、ベースラインと比べて約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、または約50%のSES-CDの減少と関連する、項目169から197のいずれかに記載の方法。

(項目199)

SES-CDの前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから1週間後から52週間後の間の任意の時点で観察される、項目197または198に記載の方法。

(項目200)

SES-CDの前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約12週間後および/または約52週間後に観察される、項目197または198に記載の方法。

(項目201)

IL-25のレベルの前記低下が、患者におけるコルチコステロイド不要の臨床的寛解と関連する、項目169から200のいずれかに記載の方法。

(項目202)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約4週間後から約52週間後の間の任意の時点で観察される、項目201に記載の方法。

(項目203)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約52週間後に観察される、項目201に記載の方法。

(項目204)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後12週間またはそれよりも長く観察される、項目201に記載の方法。

(項目205)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後26週間またはそれよりも長く観察される、項目201に記載の方法。

(項目206)

IL-25のレベルの前記低下が、腹痛スコアおよび/または液状便/軟便頻度の減少と関連する、項目169から205のいずれかに記載の方法。

(項目207)

前記腹痛スコアおよび/または液状便/軟便頻度が、ベースラインと比べて減少する、項目206に記載の方法。

(項目208)

腹痛スコアの前記減少の結果として、腹痛スコアが1またはそれ未満になる、項目206または207に記載の方法。

(項目209)

液状便/軟便頻度の前記減少の結果として、液状便/軟便頻度が3もしくはそれ未満または1.5もしくはそれ未満になる、項目206または207に記載の方法。

(項目210)

腹痛スコアおよび/または液状便/軟便頻度の前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから、4週間後、12週間後、52週間後および/または任意の時点で観察される、項目206から205のいずれかに記載の方法。

(項目211)

IL-25のレベルの前記低下が、患者報告アウトカム(PRO-2)スコアの減少と関連する、項目169から210のいずれかに記載の方法。

(項目212)

前記PRO-2スコアが、ベースラインPRO-2スコアと比べて減少する、項目211に記載の方法。

(項目213)

PRO-2スコアの前記減少の結果として、スコアが8またはそれ未満になる、項目211に記載の方法。

(項目214)

PRO-2スコアの前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後に観察される、項目211から213のいずれかに記載の方法。

(項目215)

前記IBDを有する患者において1種または複数の追加的な分析物のレベルを決定するステップをさらに含む、項目169から214のいずれかに記載の方法。

(項目216)

前記1種または複数の追加的な分析物が、CRP、FCP、CCL20、IL-8、IL-10、IL-5、IL-13、REG3、および/またはTNFのレベルである、項目215に記載の方法。

(項目217)

前記患者が、経口アミノサリチル酸、経口コルチコステロイド、免疫抑制剤、および/またはアセトアミノフェンを受けている、項目169から216のいずれかに記載の方法。

(項目218)

IL-25のレベルを、前記患者由来の試料を分析することによって決定する、項目169から217のいずれかに記載の方法。

(項目219)

前記試料が、血液、血清、または血漿試料である、項目218に記載の方法。

(項目220)

IL-25のレベルを、免疫化学によってまたはヌクレオチド分析によって決定する、項目169から219のいずれかに記載の方法。

(項目221)

IL-25のレベルを、酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)によって決定する、項目220に記載の方法。

(項目222)

IL-25のレベルを、初回用量のSMAD7 AONを投与してから4週間後および/または8週間後に分析する、項目169から221のいずれかに記載の方法。

(項目223)

IL-25のレベルを、ある用量のSMAD7 AONを受ける前、受けてから1~6時間後、および受けてから6~12時間後に分析する、項目169から222のいずれかに記載の方法。

(項目224)

IL-25のレベルを、ある用量のSMAD7 AONを受ける前、受けてから約2時間後、約4時間後、約6時間後、約8時間後、および約24時間後に分析する、項目169から223のいずれかに記載の方法。

(項目225)

前記IBDが、クローン病(CD)または潰瘍性大腸炎(UC)である、項目169から224のいずれかに記載の方法。

(項目226)

前記SMAD7 AONを、前記IBDを有する患者に経口投与する、項目169から

225のいずれかに記載の方法。

(項目227)

前記SMAD7 AONが、ヒトSMAD7(配列番号1)の領域108~128を標的とする、項目169から226のいずれかに記載の方法。

(項目228)

前記SMAD7 AONが、ヒトSMAD7(配列番号1)のヌクレオチド403、233、294、295、296、298、299または533を標的とする、項目169から226のいずれかに記載の方法。

(項目229)

前記SMAD7 AONが、配列番号3(5'-GTCGCCCTTCTCCCCGCAGC-3')のヌクレオチド配列を含む、項目169から226のいずれかに記載の方法。

(項目230)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列:5'-GTXGCCCTTCTCCCCXGCAG-3'(配列番号4)(式中、Xは、5-メチル-2'-デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である)を含む、SMAD7に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目169から226のいずれかに記載の方法。

(項目231)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列:5'-GTXGCCCTTCTCCCCXGCAGC-3'(配列番号6)(式中、Xは、5-メチル-2'-デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である)を含む、SMAD7に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目169から226、または230のいずれかに記載の方法。

(項目232)

ある用量のSMAD7 AONの投与後にIL-25レベルが正常を超えているIBDの患者においてIBDを処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも高いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目233)

ある用量のSMAD7 AONの投与後にIL-25レベルが正常未満であるIBDの患者においてIBDを処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも低いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目234)

IL-25レベルが正常を超えているIBDの患者においてIBDを処置または管理する方法であって、前記患者にある用量のSMAD7 AONを投与するステップを含む方法。

(項目235)

前記投与するステップを、IL-25レベル、IL-8レベル、IL-5レベル、IL-13レベル、REG3レベル、CRPレベル、CCL20レベル、FCPレベル、および/またはTNFレベルのいずれかが正常レベルに到達するまで繰り返す、項目234に記載の方法。

(項目236)

前記投与するステップを、前記患者が150未満のCDAIスコアを達成するまで繰り返す、項目234に記載の方法。

(項目237)

前記投与するステップを、前記患者が臨床的寛解を達成するまで繰り返す、項目234に記載の方法。

(項目238)

投与するステップを、前記患者がCDAIスコアの約50点、約60点、約70点、約80点、約90点、約100点、約110点、約120点、約130点、約140点、約150点、またはそれよりも大きい減少を達成するまで繰り返す、項目234に記載の方法。

(項目239)

投与するステップを、前記患者が2またはそれ未満のSES-CDを達成するまで繰り返す、項目234に記載の方法。

(項目240)

投与するステップを、前記患者がSES-CDの50%減少を達成するまで繰り返す、項目234に記載の方法。

(項目241)

投与するステップを、前記患者がコルチコステロイド不要の寛解を達成するまで繰り返す、項目234に記載の方法。

(項目242)

前記コルチコステロイド不要の寛解が、少なくとも約8週間、少なくとも約10週間、少なくとも約12週間、少なくとも約14週間、少なくとも約16週間、少なくとも約18週間、少なくとも約20週間、少なくとも約22週間、少なくとも約24週間、少なくとも約26週間、少なくとも約28週間、または少なくとも約30週間持続する、項目241に記載の方法。

(項目243)

投与するステップを、前記患者が3もしくはそれ未満または1.5もしくはそれ未満の1日当たりの液状便/軟便頻度、および/あるいは1またはそれ未満の腹痛スコアを達成するまで繰り返す、項目234に記載の方法。

(項目244)

投与するステップを、前記患者が8またはそれ未満のPRO-2スコアを達成するまで繰り返す、項目234に記載の方法。

(項目245)

IBDの患者におけるIBDの処置または管理をモニタリングする方法であって、前記患者におけるIL-25レベルを各SMAD7 AON投与後に分析するステップを含み、IL-25レベルが低下しないことにより、前記処置または管理が有効でないことが示される、方法。

(項目246)

IL-25レベルを、各SMAD7 AONの投与後、1回、2回、3回、4回、約5回、約10回、約15回、約20回、または約30回分析する、項目245に記載の方法。

(項目247)

IL-25レベルを、SMAD7 AON投与の直後、約1時間後、約3時間後、約6時間後、約12時間後、約1日後、約3日後、約1週間後、約2週間後、および/または約1カ月後に分析する、項目245に記載の方法。

(項目248)

IL-25のレベルが正常を超えているIBDの患者においてIBDを処置または管理する方法であって、前記患者におけるIL-25レベルが低下するまで前記患者に投与するSMAD7 AONの量を増加させるステップを含む方法。

(項目249)

IL-25が、IL-25のおよそ正常レベル、またはIL-25の正常レベル未満に低下する、項目248に記載の方法。

(項目250)

IBDを有する患者においてIBDを処置または管理するための方法における使用のためのSMAD7 AONであって、前記方法が、前記患者におけるIL-25のレベルを分析してSMAD7 AON投与の適切なレベルを決定するステップを含む、SMAD7

A O N。

(項目 2 5 1)

前記方法が、(a) 前記患者に初回用量の前記 S M A D 7 A O N を投与するステップと、(b) 前記患者における I L - 2 5 のレベルを分析するステップと、(c) I L - 2 5 のレベルが I L - 2 5 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に、前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量の前記 S M A D 7 A O N を投与する、または、I L - 2 5 のレベルが I L - 2 5 の正常レベル未満である場合には、前記患者に、前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量の前記 S M A D 7 A O N を投与するステップとを含む、項目 2 5 0 に記載の使用のための S M A D 7 A O N。

(項目 2 5 2)

I B D を有する患者において I B D を処置または管理するための方法における使用のための S M A D 7 A O N であって、前記方法が、(a) 前記患者における I L - 2 5 のレベルを分析するステップと、(b) I L - 2 5 のレベルが I L - 2 5 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に初回用量の前記 S M A D 7 A O N を投与するステップとを含む、S M A D 7 A O N。

(項目 2 5 3)

炎症性腸疾患 (I B D) を有する患者において I B D を処置または管理するための方法であって、(a) 前記患者における R E G 3 の第 1 のレベルを分析するステップと、(b) 前記患者に初回用量の S M A D 7 A O N を投与するステップと、(c) 前記投与するステップの後に前記患者における R E G 3 の第 2 のレベルを分析するステップとを含み、

i . R E G 3 の前記第 2 のレベルが R E G 3 の前記第 1 のレベルと同じまたはそれよりも高い場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い後続用量を投与する、および / または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは

i i . R E G 3 の前記第 2 のレベルが R E G 3 の前記第 1 のレベルよりも低い場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および / または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、

方法。

(項目 2 5 4)

R E G 3 の前記第 2 のレベルが、R E G 3 の前記第 1 のレベルよりも約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、約 9 0 %、約 1 0 0 % 高い、またはそれよりも高い、項目 2 5 3 に記載の方法。

(項目 2 5 5)

R E G 3 の前記第 2 のレベルが、R E G 3 の前記第 1 のレベルよりも約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、約 9 0 %、または約 1 0 0 % 低い、項目 2 5 3 に記載の方法。

(項目 2 5 6)

I B D を有する患者において I B D を処置または管理するための方法であって、(a) 前記患者に初回用量の S M A D 7 A O N を投与するステップと、(b) 前記投与するステップの後に前記患者における R E G 3 のレベルを分析するステップとを含み、

i . R E G 3 のレベルが R E G 3 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量を投与する、および / または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは

i i . R E G 3 のレベルが R E G 3 の正常レベル未満である場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および / または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、

方法。

(項目257)

REG3 のレベルが、REG3 の前記正常レベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%高い、またはそれよりも高い、項目256に記載の方法。

(項目258)

REG3 のレベルが、REG3 の前記正常レベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約100%低い、項目256に記載の方法。

(項目259)

炎症性腸疾患 (IBD) を有する患者においてIBDを処置または管理するための方法であって、(a)前記患者におけるREG3 の基準レベルを分析するステップと、(b)REG3 の基準レベルがREG3 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に初回用量のSMAD7 AONを投与するステップとを含む方法。

(項目260)

REG3 のレベルが、REG3 の前記基準レベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%高い、またはそれよりも高い、項目259に記載の方法。

(項目261)

(c)前記投与するステップの後に前記患者におけるREG3 のレベルを分析するステップをさらに含み、

i.前記投与するステップの後のREG3 のレベルがREG3 の正常レベルを超えているまたは前記基準レベルを超えているもしくはそれと等しい場合には、前記患者に前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは、

ii.前記投与するステップの後のREG3 のレベルがREG3 の前記基準レベル未満である場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および/または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、
項目259に記載の方法。

(項目262)

前記投与するステップの後のREG3 のレベルが、REG3 の前記正常レベルおよび/または基準レベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%高い、またはそれよりも高い、項目261に記載の方法。

(項目263)

前記投与するステップの後のREG3 のレベルが、REG3 の前記正常レベルおよび/または基準レベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約100%低い、項目261に記載の方法。

(項目264)

前記後続用量が最大耐量 (MTD) と等しいまたはそれよりも高い場合には、処置を終了する、項目253から263のいずれか一項に記載の方法。

(項目265)

前記MTDが、約40mg、約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、約140mg、約160mg、約180mg、約200mg、約220mg、約240mg、約260mg、約280mg、約300mg、約320mg、約340mg、約360mg、約380mg、約400mg、またはそれよりも高い、項目264に記載の方法。

(項目266)

前記初回用量が、1日当たり40mgまたは1日当たり160mgまたは1日当たり320mgであり、前記後続用量が、1日当たり40mgまたは1日当たり160mgまたは1日当たり320mgである、項目253から265のいずれか一項に記載の方法。

(項目267)

低い頻度で投与することが、交互スケジュールで投与することを含む、項目253から266のいずれか一項に記載の方法。

(項目268)

前記患者が臨床的寛解の状態であり、かつ、REG3 のレベルが正常レベルである場合には、処置を終了する、項目253から267のいずれか一項に記載の方法。

(項目269)

前記患者が臨床的寛解の状態であり、かつ、REG3 のレベルが、前記投与するステップの後に、前記投与するステップの前のREG3 のレベルと比較して変化していないまたは上昇している場合には、処置を終了する、項目253から268のいずれか一項に記載の方法。

(項目270)

REG3 のレベルの低下が、臨床的寛解と関連する、項目253から269のいずれか一項に記載の方法。

(項目271)

REG3 のレベルの低下が、ベースラインと比べたCDAIスコアの減少と関連する、項目253から270のいずれか一項に記載の方法。

(項目272)

REG3 のレベルの前記低下が、CDAIスコアの約10点、約20点、約30点、約40点、約50点、約60点、約70点、約80点、約90点、約100点、約120点、約130点、約140点、約150点、またはそれよりも大きい減少と関連する、項目271に記載の方法。

(項目273)

REG3 のレベルの上昇が、ベースラインと比べたCDAIスコアの増加と関連する、項目253から272のいずれか一項に記載の方法。

(項目274)

REG3 のレベルの前記上昇が、CDAIスコアの約10点、約20点、約30点、約40点、約50点、約60点、約70点、約80点、約90点、約100点、約120点、約130点、約140点、約150点、またはそれよりも大きい増加と関連する、項目273に記載の方法。

(項目275)

REG3 のレベルの低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約1週間後、約2週間後、約3週間後、約4週間後、約5週間後、約6週間後、約7週間後、約8週間後、約9週間後、約10週間後、約11週間後、約12週間後、約13週間後、約14週間後、約15週間後、約16週間後、約17週間後、約18週間後、約19週間後、約20週間後、約21週間後、約22週間後、約23週間後、約24週間後、約25週間後、約26週間後、約27週間後、約28週間後、約29週間後、約30週間後、約31週間後、約32週間後、約33週間後、約34週間後、約35週間後、約36週間後、約37週間後、約38週間後、約39週間後、約40週間後、約41週間後、約42週間後、約43週間後、約44週間後、約45週間後、約46週間後、約47週間後、約48週間後、約49週間後、約50週間後、約51週間後、および/または約52週間後またはそれよりも後の臨床的寛解、臨床応答、および/またはCDAIスコアの減少と関連する、項目253から274に記載の方法。

(項目276)

REG3 のレベルの低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約12週間後および/または約52週間後の臨床的寛解、臨床応答、および/またはCDAIスコアの減少と関連する、項目275に記載の方法。

(項目277)

REG3 のレベルの低下が、ベースラインHarvey - Bradshaw Index (HBI) スコアの減少と関連する、項目253から276のいずれか一項に記載の方法。

(項目278)

HBIスコアの前記減少が、1点、2点、3点、4点、5点、6点、7点、8点、9点、10点またはそれよりも大きい減少である、項目277に記載の方法。

(項目279)

HBIスコアの前記減少の結果として、HBIスコアが7もしくはそれ未満、6もしくはそれ未満、または5もしくはそれ未満になる、項目277に記載の方法。

(項目280)

HBIスコアの前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから1週間後から52週間後の間の任意の時点で観察される、項目277に記載の方法。

(項目281)

REG3 のレベルの前記低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後のクローン病簡易内視鏡スコア (SES - CD) が2未満であることと関連する、項目253から280のいずれかに記載の方法。

(項目282)

REG3 のレベルの前記低下が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後の、ベースラインと比べて約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、または約50%のSES - CDの減少と関連する、項目253から281のいずれかに記載の方法。

(項目283)

SES - CDの前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから1週間後から52週間後の間の任意の時点で観察される、項目281または282に記載の方法。

(項目284)

SES - CDの前記減少が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約12週間後および/または約52週間後に観察される、項目281または282に記載の方法。

(項目285)

REG3 のレベルの前記低下が、患者におけるコルチコステロイド不要の臨床的寛解と関連する、項目253から284のいずれかに記載の方法。

(項目286)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約4週間後から約52週間後の間の任意の時点で観察される、項目285に記載の方法。

(項目287)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のSMAD7 AONを投与してから約52週間後に観察される、項目285に記載の方法。

(項目288)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後12週間またはそれよりも長く観察される、項目285に記載の方法。

(項目289)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のSMAD7 AONを投与した後26週間またはそれよりも長く観察される、項目285に記載の方法。

(項目290)

REG3 のレベルの前記低下が、腹痛スコアおよび/または液状便/軟便頻度の減少と関連する、項目253から289のいずれかに記載の方法。

(項目291)

前記腹痛スコアおよび/または液状便/軟便頻度が、ベースラインと比べて減少する、項目290に記載の方法。

(項目292)

腹痛スコアの前記減少の結果として、腹痛スコアが1またはそれ未満になる、項目29

0 または 2 9 1 に記載の方法。

(項目 2 9 3)

液状便 / 軟便頻度の前記減少の結果として、液状便 / 軟便頻度が 3 もしくはそれ未満または 1 . 5 もしくはそれ未満になる、項目 2 9 0 または 2 9 1 に記載の方法。

(項目 2 9 4)

腹痛スコアおよび / または液状便 / 軟便頻度の前記減少が、初回用量の S M A D 7 A O N を投与してから、4 週間後、1 2 週間後、5 2 週間後および / または任意の時点で観察される、項目 2 5 3 から 2 9 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 9 5)

R E G 3 のレベルの前記低下が、患者報告アウトカム (P R O - 2) スコアの減少と関連する、項目 2 5 3 から 2 9 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 9 6)

前記 P R O - 2 スコアが、ベースライン P R O - 2 スコアと比べて減少する、項目 2 9 5 に記載の方法。

(項目 2 9 7)

P R O - 2 スコアの前記減少の結果として、スコアが 8 またはそれ未満になる、項目 2 9 5 に記載の方法。

(項目 2 9 8)

P R O - 2 スコアの前記減少が、初回用量の S M A D 7 A O N を投与した後に観察される、項目 2 9 5 から 2 9 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 9 9)

前記 I B D を有する患者において 1 種または複数の追加的な分析物のレベルを決定するステップをさらに含む、項目 2 5 3 から 2 9 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 0 0)

前記 1 種または複数の追加的な分析物が、C R P 、 F C P 、 C C L 2 0 、 I L - 8 、 I L - 5 、 I L - 2 5 、 I L - 1 3 、 および / または T N F のレベルである、項目 2 9 9 に記載の方法。

(項目 3 0 1)

前記患者が、経口アミノサリチル酸、経口コルチコステロイド、免疫抑制剤、および / またはアセトアミノフェンを受けている、項目 2 5 3 から 3 0 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 0 2)

R E G 3 のレベルを、前記患者由来の試料を分析することによって決定する、項目 2 5 3 から 3 0 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 0 3)

前記試料が、血液、血清、または血漿試料である、項目 3 0 2 に記載の方法。

(項目 3 0 4)

R E G 3 のレベルを、免疫化学によってまたはヌクレオチド分析によって決定する、項目 2 5 3 から 3 0 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 0 5)

R E G 3 のレベルを、酵素結合免疫吸着検定法 (E L I S A) によって決定する、項目 3 0 4 に記載の方法。

(項目 3 0 6)

R E G 3 のレベルを、初回用量の S M A D 7 A O N を投与してから 4 週間後および / または 8 週間後に分析する、項目 2 5 3 から 3 0 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 0 7)

R E G 3 のレベルを、ある用量の S M A D 7 A O N を受ける前、受けてから 1 ~ 6 時間後、および受けてから 6 ~ 1 2 時間後に分析する、項目 2 5 3 から 3 0 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 0 8)

REG3 のレベルを、ある用量の SMAD7 AON を受ける前、受けてから約 2 時間後、約 4 時間後、約 6 時間後、約 8 時間後、および約 24 時間後に分析する、項目 253 から 306 のいずれかに記載の方法。

(項目 309)

前記 IBD が、クローン病 (CD) または潰瘍性大腸炎 (UC) である、項目 253 から 308 のいずれかに記載の方法。

(項目 310)

前記 SMAD7 AON を、前記 IBD を有する患者に経口投与する、項目 253 から 309 のいずれかに記載の方法。

(項目 311)

前記 SMAD7 AON が、ヒト SMAD7 (配列番号 1) の領域 108 ~ 128 を標的とする、項目 253 から 310 のいずれかに記載の方法。

(項目 312)

前記 SMAD7 AON が、ヒト SMAD7 (配列番号 1) のヌクレオチド 403、233、294、295、296、298、299 または 533 を標的とする、項目 253 から 310 のいずれかに記載の方法。

(項目 313)

前記 SMAD7 AON が、配列番号 3 (5' - GTCGCCCCCTTCTCCCCGCAGC - 3') のヌクレオチド配列を含む、項目 253 から 310 のいずれかに記載の方法。

(項目 314)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：5' - GTXGCCCTTCTCCCXGCAG - 3' (配列番号 4) (式中、X は、5 - メチル - 2' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である) を含む、SMAD7 に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目 253 から 310 のいずれかに記載の方法。

(項目 315)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：5' - GTXGCCCTTCTCCCXGCAGC - 3' (配列番号 6) (式中、X は、5 - メチル - 2' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である) を含む、SMAD7 に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目 253 から 310、または 314 のいずれかに記載の方法。

(項目 316)

ある用量の SMAD7 AON の投与後に REG3 レベルが正常を超えている IBD の患者において IBD を処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも高いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目 317)

ある用量の SMAD7 AON の投与後に REG3 レベルが正常未満である IBD の患者において IBD を処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも低いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目 318)

REG3 レベルが正常を超えている IBD の患者において IBD を処置または管理する方法であって、前記患者にある用量の SMAD7 AON を投与するステップを含む方法。

(項目 319)

前記投与するステップを、IL - 13 レベル、IL - 8 レベル、IL - 5 レベル、IL - 25 レベル、REG3 レベル、CRP レベル、CCL20 レベル、FCP レベル、および / または TNF レベルのいずれかが正常レベルに到達するまで繰り返す、項目 31

8 に記載の方法。

(項目 3 2 0)

前記投与するステップを、前記患者が 1 5 0 未満の C D A I スコアを達成するまで繰り返す、項目 3 1 8 に記載の方法。

(項目 3 2 1)

前記投与するステップを、前記患者が臨床的寛解を達成するまで繰り返す、項目 3 1 8 に記載の方法。

(項目 3 2 2)

投与するステップを、前記患者が C D A I スコアの約 5 0 点、約 6 0 点、約 7 0 点、約 8 0 点、約 9 0 点、約 1 0 0 点、約 1 1 0 点、約 1 2 0 点、約 1 3 0 点、約 1 4 0 点、約 1 5 0 点、またはそれよりも大きい減少を達成するまで繰り返す、項目 3 1 8 に記載の方法。

(項目 3 2 3)

投与するステップを、前記患者が 2 またはそれ未満の S E S - C D を達成するまで繰り返す、項目 3 1 8 に記載の方法。

(項目 3 2 4)

投与するステップを、前記患者が S E S - C D の 5 0 % 減少を達成するまで繰り返す、項目 3 1 8 に記載の方法。

(項目 3 2 5)

投与するステップを、前記患者がコルチコステロイド不要の寛解を達成するまで繰り返す、項目 3 1 8 に記載の方法。

(項目 3 2 6)

前記コルチコステロイド不要の寛解が、少なくとも約 8 週間、少なくとも約 1 0 週間、少なくとも約 1 2 週間、少なくとも約 1 4 週間、少なくとも約 1 6 週間、少なくとも約 1 8 週間、少なくとも約 2 0 週間、少なくとも約 2 2 週間、少なくとも約 2 4 週間、少なくとも約 2 6 週間、少なくとも約 2 8 週間、または少なくとも約 3 0 週間持続する、項目 3 2 5 に記載の方法。

(項目 3 2 7)

投与するステップを、前記患者が 3 もしくはそれ未満または 1 . 5 もしくはそれ未満の 1 日当たりの液状便 / 軟便頻度、および / あるいは 1 またはそれ未満の腹痛スコアを達成するまで繰り返す、項目 3 1 8 に記載の方法。

(項目 3 2 8)

投与するステップを、前記患者が 8 またはそれ未満の P R O - 2 スコアを達成するまで繰り返す、項目 3 1 8 に記載の方法。

(項目 3 2 9)

I B D の患者における I B D の処置または管理をモニタリングする方法であって、前記患者における R E G 3 レベルを各 S M A D 7 A O N 投与後に分析するステップを含み、R E G 3 レベルが低下しないことにより、前記処置または管理が有効でないことが示される、方法。

(項目 3 3 0)

R E G 3 レベルを、各 S M A D 7 A O N の投与後、1 回、2 回、3 回、4 回、約 5 回、約 1 0 回、約 1 5 回、約 2 0 回、または約 3 0 回分析する、項目 3 2 9 に記載の方法。

(項目 3 3 1)

R E G 3 レベルを、S M A D 7 A O N 投与の直後、約 1 時間後、約 3 時間後、約 6 時間後、約 1 2 時間後、約 1 日後、約 3 日後、約 1 週間後、約 2 週間後、および / または約 1 カ月後に分析する、項目 3 2 9 に記載の方法。

(項目 3 3 2)

R E G 3 のレベルが正常を超えている I B D の患者において I B D を処置または管理する方法であって、前記患者における R E G 3 レベルが低下するまで前記患者に投与す

る S M A D 7 A O N の量を増加させるステップを含む方法。

(項目 3 3 3)

REG 3 が、REG 3 のおよそ正常レベル、またはREG 3 の正常レベル未満に低下する、項目 3 3 2 に記載の方法。

(項目 3 3 4)

I B D を有する患者において I B D を処置または管理するための方法における使用のための S M A D 7 A O N であって、前記方法が、前記患者における REG 3 のレベルを分析して S M A D 7 A O N 投与の適切なレベルを決定するステップを含む、S M A D 7 A O N 。

(項目 3 3 5)

前記方法が、(a) 前記患者に初回用量の前記 S M A D 7 A O N を投与するステップと、(b) 前記患者における REG 3 のレベルを分析するステップと、(c) REG 3 のレベルが REG 3 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に、前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量の前記 S M A D 7 A O N を投与する、または、REG 3 のレベルが REG 3 の正常レベル未満である場合には、前記患者に、前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量の前記 S M A D 7 A O N を投与するステップとを含む、項目 3 3 4 に記載の使用のための S M A D 7 A O N 。

(項目 3 3 6)

I B D を有する患者において I B D を処置または管理するための方法における使用のための S M A D 7 A O N であって、前記方法が、(a) 前記患者における REG 3 のレベルを分析するステップと、(b) REG 3 のレベルが REG 3 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に初回用量の前記 S M A D 7 A O N を投与するステップとを含む、S M A D 7 A O N 。

(項目 3 3 7)

I B D を有する患者において I B D を処置または管理するための、項目 1 から 8 1 に記載の方法における使用のための S M A D 7 A O N 。

(項目 3 3 8)

I B D を有する患者において I B D を処置または管理するための、項目 8 5 から 1 6 5 に記載の方法における使用のための S M A D 7 A O N 。

(項目 3 3 9)

I B D を有する患者において I B D を処置または管理するための、項目 1 6 9 から 2 4 9 に記載の方法における使用のための S M A D 7 A O N 。

(項目 3 4 0)

I B D を有する患者において I B D を処置または管理するための、項目 2 5 3 から 3 3 3 に記載の方法における使用のための S M A D 7 A O N 。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2018531936A5	公开(公告)日	2019-11-07
申请号	JP2018516772	申请日	2016-09-30
申请(专利权)人(译)	Nogura制药有限公司		
[标]发明人	ベリンピアサルバトーレ モンテレオーネジョヴァニ バーデンホランジェラルドスコット		
发明人	ベリンピア, サルバトーレ モンテレオーネ, ジョヴァニ バーデン ホラン, ジェラルド スコット		
IPC分类号	A61K31/7088 A61P1/04 A61K48/00 A61K31/711 G01N33/68 G01N33/53		
CPC分类号	A61K31/7125 A61P1/00 A61P1/04 C12N15/1136 C12N2310/11 C12N2310/315 C12N2310/3341 G01N2333/4733 G01N2333/5409 G01N2333/5437 G01N2800/065 G01N2800/52		
FI分类号	A61K31/7088 A61P1/04 A61K48/00 A61K31/711 G01N33/68 G01N33/53.P		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/DA36 4C084/AA13 4C084/MA52 4C084/NA06 4C084 /ZA661 4C084/ZA662 4C084/ZA681 4C084/ZA682 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086 /MA01 4C086/MA04 4C086/MA52 4C086/NA06 4C086/ZA66 4C086/ZA68		
代理人(译)	夏木森下 飯田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
優先权	62/235556 2015-09-30 US		
其他公开文献	JP2018531936A		

摘要(译)

本文描述了在患有炎症肠病 (IBD) 的患者中使用SMAD7反义寡核苷酸治疗IBD的方法。本发明提供了通常可用于治疗或控制IBD患者的IBD的方法。IBD患者包括但不限于UC患者, 以及CD患者, 包括类固醇依赖性形式和CD类固醇抗性形式。

REG3αのレベルを、ある用量のSMAD7 AONを受け取る前、受けてから約2時間後、約4時間後、約6時間後、約8時間後、および約24時間後に分析する。項目253から310のいずれかに記載の方法。
 (項目310)
 前記SMAD7 AONを、前記IBDを有する患者に経口投与する。項目253から310のいずれかに記載の方法。
 (項目311)
 前記SMAD7 AONが、ヒトSMAD7 (配列番号1)の領域108-128を標的とする。項目253から310のいずれかに記載の方法。
 (項目312)
 前記SMAD7 AONが、ヒトSMAD7 (配列番号1)のヌクレオチド403、233-294、293-296、298、299または533を標的とする。項目253から310のいずれかに記載の方法。
 (項目313)
 前記SMAD7 AONが、配列番号3 (5'-GTCGCCCTTCTCCCGCAGC-3')のヌクレオチド配列を含む。項目253から310のいずれかに記載の方法。
 (項目314)
 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列: 5'-GTXGCCCTTC-TCCXGAGC-3' (配列番号4) (式中、Xは、5'-ヌクレオチド2'-デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエーテル結合である)を含む。SMAD7に対するホスホロチオエーテルアンチセンスオリゴヌクレオチドである。項目253から310のいずれかに記載の方法。
 (項目315)
 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列: 5'-GTXGCCCTTC-TCCXGAGC-3' (配列番号6) (式中、Xは、5'-ヌクレオチド2'-デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエーテル結合である)を含む。SMAD7に対するホスホロチオエーテルアンチセンスオリゴヌクレオチドである。項目253から310のいずれかに記載の方法。
 (項目316)
 ある用量のSMAD7 AONの投与後にREG3αレベルが正常を超えているIBDの患者においてIBDを処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量より高いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。
 (項目317)
 ある用量のSMAD7 AONの投与後にREG3αレベルが正常未満であるIBDの患者においてIBDを処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量より低いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。
 (項目318)
 REG3αレベルが正常を超えているIBDの患者においてIBDを処置または管理する方法であって、前記患者にある用量のSMAD7 AONを投与するステップを含む方法。
 (項目319)
 前記投与するステップを、IL-13レベル、IL-8レベル、IL-5レベル、IL-25レベル、IL-6レベル、IL-30レベル、IL-17レベル、IL-20レベル、IL-22レベル、IL-23レベル、および/またはTNFαレベルのいずれかが正常レベルに到達するまで繰り返す。項目31