

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-537973

(P2017-537973A)

(43) 公表日 平成29年12月21日(2017.12.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/7088 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7088 Z N A	2 G 0 4 5
<b>G O 1 N 33/53 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/53 D	4 B 0 6 3
<b>G O 1 N 33/68 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/53 P	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/711 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/68	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/7115 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/53 X	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 78 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-540317 (P2017-540317)	(71) 出願人	511134621
(86) (22) 出願日	平成27年10月16日 (2015.10.16)		ノグラ ファーマ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成29年6月12日 (2017.6.12)		アイルランド国 2 ダブリン, サー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/074070		ジョン ロジャーソンズ クエイ 33
(87) 国際公開番号	W02016/059243	(71) 出願人	517133633
(87) 国際公開日	平成28年4月21日 (2016.4.21)		セルジーン アルパイン インベストメン
(31) 優先権主張番号	62/065,586		ト カンパニー 11, エルエルシー
(32) 優先日	平成26年10月17日 (2014.10.17)		イギリス領 バミューダ島 エイチエム
(33) 優先権主張国	米国 (US)		08, ペムブローク, ウッドボーン
(31) 優先権主張番号	62/065,596	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成26年10月17日 (2014.10.17)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	62/085,949		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成26年12月1日 (2014.12.1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 バイオマーカーレベルを使用して SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与するおよびモニタリングするための方法

(57) 【要約】

CCL20、IL8 または TNF レベルを低下させるために SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチド等の抗 SMAD7 治療法を使用して対象における IBD を処置する方法が開示されている。CCL20、IL8 または TNF レベルに基づいて SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチド等の抗 SMAD7 治療法を使用して対象における IBD を処置および管理する方法も開示されている。IBD の対象が、抗 SMAD7 治療法による処置に応答性であるかまたは応答性である可能性があるか決定する方法も開示されている。CCL20、IL8 または TNF レベルの低下は、IBD 寛解または CDAI スコアの減少と相関し得る。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

炎症性腸疾患（IBD）を有する患者におけるIBDを処置または管理するための方法であって、（a）初期用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与するステップと、（b）該患者におけるケモカイン（C-Cモチーフ）リガンド20（CCL20）のレベルを解析するステップと、（c）CCL20のレベルが、CCL20の正常レベルを上回る場合、該初期用量より多いもしくはこれに等しいその後の用量を該患者に投与するステップ、またはCCL20のレベルが、CCL20の正常レベルを下回る場合、該初期用量に等しいもしくはこれより少ないその後の用量を該患者に投与するステップとを含む方法。

10

**【請求項 2】**

炎症性腸疾患（IBD）を有する患者におけるIBDを処置または管理するための方法であって、（a）該患者におけるCCL20のレベルを解析するステップと、（b）CCL20のレベルが、CCL20の正常レベルを上回る場合、初期用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与するステップとを含む方法。

**【請求項 3】**

（c）前記投与するステップ後に前記患者におけるCCL20のレベルを解析するステップと、（d）CCL20のレベルが、CCL20の正常レベルを上回る場合、前記初期用量より多いもしくはこれに等しいその後の用量を該患者に投与するステップ、またはCCL20のレベルが、CCL20の正常レベルを下回る場合、該初期用量に等しいもしくはこれより少ないその後の用量を該患者に投与するステップとをさらに含む、請求項2に記載の方法。

20

**【請求項 4】**

（c）前記投与するステップ後に前記患者におけるCCL20のレベルを解析するステップと、（d）CCL20のレベルが、該投与ステップ前のCCL20のレベルより該投与ステップ後に低い場合、前記初期用量と同じまたは該初期用量より少ないその後の用量を該患者に投与するステップ、あるいはCCL20のレベルが、該投与ステップ前のCCL20のレベルと比較して、該投与ステップ後に未変化であるまたは増加した場合、該初期用量と同じもしくは該初期用量より多いその後の用量を該患者に投与する、または前記処置を終了するステップとをさらに含む、請求項2に記載の方法。

30

**【請求項 5】**

IBDを有する患者におけるIBDを処置または管理するための方法であって、（a）該患者についてのCCL20の対照レベルを確立するステップと、（b）初期用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与するステップと、（c）該患者におけるCCL20のレベルを解析するステップと、（d）CCL20のレベルが、該対照レベルより低い場合、該初期用量と同じまたは該初期用量より少ないその後の用量を該患者に投与するステップ、あるいはCCL20のレベルが、該対照レベルと比較して未変化であるまたは増加した場合、該初期用量と同じもしくは該初期用量より多いその後の用量を該患者に投与する、または前記処置を終了するステップとを含む方法。

**【請求項 6】**

前記患者が臨床寛解しており、CCL20のレベルが、前記投与ステップ前のCCL20のレベルと比較して該投与ステップ後に未変化であるまたは増加した場合、前記処置を終了する、請求項4または5に記載の方法。

40

**【請求項 7】**

CCL20のレベルが、前記投与ステップ前のCCL20のレベルと比較して該投与ステップ後に少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%または少なくとも70%減少した場合、前記初期用量と同じまたは該初期用量より少ないその後の用量を前記患者に投与する、請求項4または5に記載の方法。

**【請求項 8】**

50

前記投与するステップ後の C C L 2 0 のレベルが、該投与ステップ前の C C L 2 0 のレベルと比較して少なくとも 1 0 %、少なくとも 2 0 %、少なくとも 3 0 %、少なくとも 4 0 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 % または少なくとも 7 0 % 減少した場合、I B D を有する前記患者が、少なくとも 1 週間、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、少なくとも 4 週間、少なくとも 6 週間または少なくとも 8 週間の期間、前記 I B D の臨床寛解を経験する 2 0 % 超、3 0 % 超、4 0 % 超、5 0 % 超、6 0 % 超、7 0 % 超、8 0 % 超、9 0 % 超または 1 0 0 % 超の機会を有することを決定するステップをさらに含む、請求項 4 または 5 に記載の方法。

【請求項 9】

I B D を有する前記患者における前記臨床寛解が、クローン病活動性指数 ( C D A I ) < 1 5 0 によって示される、請求項 8 に記載の方法。

10

【請求項 1 0】

前記臨床寛解が、前記投与ステップから約 1 週間、約 2 週間または約 3 週間後に観察され、少なくとも 1 週間、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、少なくとも 4 週間、少なくとも 6 週間または少なくとも 8 週間の期間維持される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 1】

I B D を有する前記患者が、前記投与ステップの 1 週間前に約 2 2 0 ~ 約 4 0 0 の C D A I を有した、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 2】

C C L 2 0 のレベルが C C L 2 0 の正常レベルを上回る場合、前記初期用量より多いその後の用量を前記患者に投与する、または C C L 2 0 のレベルが C C L 2 0 の正常レベルを下回る場合、該初期用量より少ないその後の用量を前記患者に投与する、請求項 1 または請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 1 3】

前記その後の用量が、最大耐用量 ( M T D ) に等しいまたはこれより多い場合、前記処置を終了する、請求項 3 または 5 に記載の方法。

【請求項 1 4】

C C L 2 0 のレベルが、前記投与ステップから少なくとも 1 日、少なくとも 3 日、少なくとも 5 日、少なくとも 1 週間、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、少なくとも 1 カ月、少なくとも 2 カ月、少なくとも 4 カ月または少なくとも 6 カ月後に解析される、請求項 3 または 5 に記載の方法。

30

【請求項 1 5】

C C L 2 0 のレベルが、前記投与ステップ直後に解析される、請求項 3 または 5 に記載の方法。

【請求項 1 6】

C C L 2 0 のレベルが、前記投与ステップから約 1 5 日または約 2 8 日後に解析される、請求項 3 または 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

C C L 2 0 の前記正常レベルが、健康対照群における C C L 2 0 のレベル中央値である、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

40

【請求項 1 8】

C C L 2 0 の前記対照レベルが、健康対照群における C C L 2 0 のレベル中央値である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記健康対照群および I B D を有する前記患者が、年齢、性別、民族起源、喫煙習慣、食習慣、ボディマスインデックス ( B M I )、および / または運動習慣に関してマッチする、請求項 1 7 または 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

C C L 2 0 の正常レベルが、約 6 p g / m l、約 7 p g / m l、約 8 p g / m l、約 9 p g / m l、約 1 0 p g / m l、約 1 1 p g / m l または約 1 2 p g / m l である、請求

50

項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 2 1】

CCL20 の対照レベルが、約 6 pg/ml、約 7 pg/ml、約 8 pg/ml、約 9 pg/ml、約 10 pg/ml、約 11 pg/ml または約 12 pg/ml である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記初期用量が、100 mg/日未満、90 mg/日未満、80 mg/日未満、70 mg/日未満、60 mg/日未満、50 mg/日未満、40 mg/日未満または 30 mg/日未満である、請求項 1、2 または 5 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記初期用量が、少なくとも 10 mg/日、少なくとも 20 mg/日、少なくとも 30 mg/日、少なくとも 40 mg/日、少なくとも 50 mg/日、少なくとも 60 mg/日、少なくとも 70 mg/日、少なくとも 80 mg/日または少なくとも 90 mg/日である、請求項 1、2 または 5 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記初期用量が、約 10 mg/日、約 20 mg/日、約 30 mg/日、約 40 mg/日、約 50 mg/日、約 60 mg/日、約 70 mg/日、約 80 mg/日、約 90 mg/日または約 100 mg/日である、請求項 1、2 または 5 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記初期用量が、10 mg/日、40 mg/日、80 mg/日または 160 mg/日である、請求項 1、2 または 5 に記載の方法。

【請求項 2 6】

CCL20 レベルが正常レベルを上回る場合、前記その後の用量が、前記初期用量より少なくとも約 10 mg/日、少なくとも約 20 mg/日、少なくとも約 30 mg/日、少なくとも約 40 mg/日、少なくとも約 50 mg/日、少なくとも約 60 mg/日、少なくとも約 70 mg/日、少なくとも約 80 mg/日、少なくとも約 90 mg/日、少なくとも約 100 mg/日、少なくとも約 110 mg/日、少なくとも約 120 mg/日、少なくとも約 130 mg/日、少なくとも約 140 mg/日、少なくとも約 150 mg/日または少なくとも約 160 mg/日多い、請求項 1 または 3 に記載の方法。

【請求項 2 7】

CCL20 レベルが対照レベルを上回る場合、前記その後の用量が、前記初期用量より少なくとも約 10 mg/日、少なくとも約 20 mg/日、少なくとも約 30 mg/日、少なくとも約 40 mg/日、少なくとも約 50 mg/日、少なくとも約 60 mg/日、少なくとも約 70 mg/日、少なくとも約 80 mg/日、少なくとも約 90 mg/日、少なくとも約 100 mg/日、少なくとも約 110 mg/日、少なくとも約 120 mg/日、少なくとも約 130 mg/日、少なくとも約 140 mg/日、少なくとも約 150 mg/日または少なくとも約 160 mg/日多い、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 2 8】

CCL20 レベルが正常レベルを下回る場合、前記その後の用量が、前記初期用量より少なくとも約 10 mg/日、少なくとも約 20 mg/日、少なくとも約 30 mg/日、少なくとも約 40 mg/日、少なくとも約 50 mg/日、少なくとも約 60 mg/日、少なくとも約 70 mg/日または少なくとも約 80 mg/日少ない、請求項 1 または 3 に記載の方法。

【請求項 2 9】

CCL20 レベルが対照レベルを下回る場合、前記その後の用量が、前記初期用量より少なくとも約 10 mg/日、少なくとも約 20 mg/日、少なくとも約 30 mg/日、少なくとも約 40 mg/日、少なくとも約 50 mg/日、少なくとも約 60 mg/日、少なくとも約 70 mg/日または少なくとも約 80 mg/日少ない、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記初期用量が約 10 mg/日 ~ 100 mg/日であり、前記その後の用量が約 30 m

10

20

30

40

50

g / 日 ~ 200 mg / 日である、請求項 1、3 または 5 に記載の方法。

【請求項 3 1】

I B D を有する前記患者における C C L 2 0 のレベルが、I B D を有する該患者から得た試料において決定される、請求項 1、2 または 5 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記試料が、血液、血清または血漿試料である、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

C C L 2 0 のレベルが、免疫化学またはヌクレオチド解析によって決定される、請求項 1、2 または 5 に記載の方法。

【請求項 3 4】

C C L 2 0 のレベルが、酵素結合免疫吸着測定法 ( E L I S A ) によって決定される、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

I B D を有する前記患者における 1 種または複数種の追加の分析物のレベルを決定するステップをさらに含む、請求項 1、2 または 5 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記 1 種または複数種の追加の分析物が、インターロイキン - 8 ( I L 8 )、腫瘍壊死因子 ( T N F ) または C 反応性タンパク質 ( C R P ) を含む、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

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、2 または 5 に記載の方法。

【請求項 3 8】

I B D を有する前記患者が、活動性 C D を有するステロイド依存性患者である、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

I B D を有する前記患者が、活動性 C D を有するステロイド抵抗性患者である、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、I B D を有する前記患者に経口投与される、請求項 1、2 または 5 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、ヒト S M A D 7 ( 配列番号 1 ) の領域 108 ~ 128 を標的とする、請求項 1、2 または 5 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、ヒト S M A D 7 ( 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、請求項 1、2 または 5 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 2 のヌクレオチド配列 ( 5 ' - G T C G C C C C T T C T C C C C G C A G C - 3 ' ) を含む、請求項 1、2 または 5 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、次の配列：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 3 ) を含む S M A D 7 に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエートであり、X が、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が、ホスホロチオエート結合である、請求項 1、2 または 5 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、次の配列：5 ' - G T X G C C C C T T C T

10

20

30

40

50

CCCXGCAGC - 3' (配列番号4)を含むSMAD7に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエートであり、Xが、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が、ホスホロチオエート結合である、請求  
項44に記載の方法。

【請求項46】

SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの用量の投与後に正常を上回るCCL20  
レベルを有するIBDの患者におけるIBDを処置または管理するための方法であって、  
前の用量より多いまたはこれに等しい該オリゴヌクレオチドのさらに別の用量を該患者に  
投与するステップを含む方法。

【請求項47】

SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの用量の投与後に正常を下回るCCL20  
レベルを有するIBDの患者におけるIBDを処置または管理するための方法であって、  
前の用量より少ないまたはこれに等しい該オリゴヌクレオチドのさらに別の用量を該患者  
に投与するステップを含む方法。

【請求項48】

正常を上回るCCL20レベルを有するIBDの患者におけるIBDを処置または管理  
する方法であって、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの用量を前記患者に投与  
するステップを含む方法。

【請求項49】

前記投与するステップが、CCL20レベル、IL8レベル、CRP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達するまで反復される、請求項48に記載  
の方法。

【請求項50】

前記投与するステップが、前記患者が150未満のCDAIスコアを達成するまで反復  
される、請求項48に記載の方法。

【請求項51】

前記投与するステップが、前記患者が臨床寛解を達成するまで反復される、請求項48  
に記載の方法。

【請求項52】

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、各S  
MAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド投与後に該患者におけるCCL20レベルを解  
析するステップを含み、CCL20レベルの減少の非存在が、該処置または管理が有効で  
はないことを示す方法。

【請求項53】

CCL20レベルが、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの各投与後に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回解析される、  
請求項52に記載の方法。

【請求項54】

前記CCL20レベルが、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド投与の直後に、  
約1時間後に、約3時間後に、約6時間後に、約12時間後に、約1日後に、約3日後に  
、約1週間後に、約2週間後におよび/または約1カ月後に解析される、請求項52に記  
載の方法。

【請求項55】

正常を上回るレベルのCCL20を有するIBDの患者におけるIBDを処置または管  
理する方法であって、該患者におけるCCL20レベルが減少するまで、該患者に投与さ  
れるSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの量を増加させるステップを含む方法。

【請求項56】

CCL20が、CCL20のほぼ正常レベルまたはCCL20の正常を下回るレベルま  
で減少する、請求項55に記載の方法。

【請求項57】

10

20

30

40

50

I B Dを有する患者における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アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、該方法が、該患者におけるC C L 2 0のレベルを解析して、S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド投与の適切なレベルを決定するステップを含む、使用のためのS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項58】

前記方法が、(a)初期用量の前記S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドを前記患者に投与するステップと、(b)該患者におけるC C L 2 0のレベルを解析するステップと、(c)C C L 2 0のレベルが、C C L 2 0の正常レベルを上回る場合、該初期用量より多いもしくはこれに等しいその後の用量の該S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与するステップ、またはC C L 2 0のレベルが、C C L 2 0の正常レベルを下回る場合、該初期用量に等しいもしくはこれより少ないその後の用量の該S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与するステップとを含む、請求項57に記載の使用のためのS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

10

【請求項59】

I B Dを有する患者における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アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、該方法が、(a)該患者におけるC C L 2 0のレベルを解析するステップと、(b)C C L 2 0のレベルが、C C L 2 0の正常レベルを上回る場合、初期用量の該S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与するステップとを含む、使用のためのS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

20

【請求項60】

炎症性腸疾患(I B D)を有する患者におけるI B Dを処置または管理するための方法であって、(a)初期用量のS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与するステップと、(b)該患者におけるインターロイキン8(I L 8)のレベルを解析するステップと、(c)I L 8のレベルが、I L 8の正常レベルを上回る場合、該初期用量より多いもしくはこれに等しいその後の用量を該患者に投与するステップ、またはI L 8のレベルが、I L 8の正常レベルを下回る場合、該初期用量に等しいもしくはこれより少ないその後の用量を該患者に投与するステップとを含む方法。

30

【請求項61】

炎症性腸疾患(I B D)を有する患者におけるI B Dを処置または管理するための方法であって、(a)該患者におけるI L 8のレベルを解析するステップと、(b)I L 8のレベルが、I L 8の正常レベルを上回る場合、初期用量のS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与するステップとを含む方法。

40

【請求項62】

(c)前記投与するステップ後に前記患者におけるI L 8のレベルを解析するステップと、(d)I L 8のレベルが、I L 8の正常レベルを上回る場合、前記初期用量より多いもしくはこれに等しいその後の用量を該患者に投与するステップ、またはI L 8のレベルが、I L 8の正常レベルを下回る場合、該初期用量に等しいもしくはこれより少ないその後の用量を該患者に投与するステップとをさらに含む、請求項61に記載の方法。

40

【請求項63】

I B Dを有する患者におけるI B Dを処置または管理するための方法であって、(a)該患者についてのI L 8の対照レベルを確立するステップと、(b)初期用量のS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与するステップと、(c)該患者におけるI L 8のレベルを解析するステップと、(d)I L 8のレベルが、該対照レベルより低い場合、該初期用量と同じまたは該初期用量より少ないその後の用量を該患者に投与するステップ、あるいはI L 8のレベルが、該対照レベルと比較して未変化であるまたは増加した場合、該初期用量と同じもしくは該初期用量より多いその後の用量を該患者に投与する、または該処置を終了するステップとを含む方法。

50

【請求項64】

I L 8 のレベルが、I L 8 の正常レベルを上回る場合、前記初期用量より多いその後の用量を前記患者に投与する、またはI L 8 のレベルが、I L 8 の正常レベルを下回る場合、該初期用量より少ないその後の用量を該患者に投与する、請求項 6 0 または 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記その後の用量が、最大耐用量 ( M T D ) に等しいまたはこれより多い場合、前記処置を終了する、請求項 6 2 または 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 6】

I L 8 のレベルが、前記投与ステップから少なくとも 1 日、少なくとも 3 日、少なくとも 5 日、少なくとも 1 週間、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、少なくとも 1 カ月、少なくとも 2 カ月、少なくとも 4 カ月または少なくとも 6 カ月後に解析される、請求項 6 2 または 6 3 に記載の方法。

10

【請求項 6 7】

I L 8 のレベルが、前記投与ステップの直後に解析される、請求項 6 2 または 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 8】

I L 8 のレベルが、前記投与ステップから約 1 5 日または約 2 8 日後に解析される、請求項 6 2 または 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 9】

I L 8 の前記正常レベルが、健康対照群における I L 8 のレベル中央値である、請求項 6 0 または請求項 6 1 に記載の方法。

20

【請求項 7 0】

I L 8 の前記対照レベルが、健康対照群における I L 8 のレベル中央値である、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記健康対照群および I B D を有する前記患者が、年齢、性別、民族起源、喫煙習慣、食習慣、ボディマスインデックス ( B M I )、および / または運動習慣に関してマッチする、請求項 6 9 または 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

I L 8 の正常レベルが、約 1 5 p g / m l、約 1 6 p g / m l、約 1 7 p g / m l または約 1 8 p g / m l である、請求項 6 0 または請求項 6 1 に記載の方法。

30

【請求項 7 3】

I L 8 の対照レベルが、約 1 5 p g / m l、約 1 6 p g / m l、約 1 7 p g / m l または約 1 8 p g / m l である、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記初期用量が、1 0 0 m g / 日未満、9 0 m g / 日未満、8 0 m g / 日未満、7 0 m g / 日未満、6 0 m g / 日未満、5 0 m g / 日未満、4 0 m g / 日未満または 3 0 m g / 日未満である、請求項 6 0、6 1 または 6 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記初期用量が、少なくとも 1 0 m g / 日、少なくとも 2 0 m g / 日、少なくとも 3 0 m g / 日、少なくとも 4 0 m g / 日、少なくとも 5 0 m g / 日、少なくとも 6 0 m g / 日、少なくとも 7 0 m g / 日、少なくとも 8 0 m g / 日または少なくとも 9 0 m g / 日である、請求項 6 0、6 1 または 6 3 に記載の方法。

40

【請求項 7 6】

前記初期用量が、約 1 0 m g / 日、約 2 0 m g / 日、約 3 0 m g / 日、約 4 0 m g / 日、約 5 0 m g / 日、約 6 0 m g / 日、約 7 0 m g / 日、約 8 0 m g / 日、約 9 0 m g / 日または約 1 0 0 m g / 日である、請求項 6 0、6 1 または 6 3 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記初期用量が、1 0 m g / 日、4 0 m g / 日、8 0 m g / 日または 1 6 0 m g / 日である、請求項 6 0、6 1 または 6 3 に記載の方法。

50

**【請求項 78】**

IL8レベルが正常レベルを上回る場合、前記その後の用量が、前記初期用量より少なくとも約10mg/日、少なくとも約20mg/日、少なくとも約30mg/日、少なくとも約40mg/日、少なくとも約50mg/日、少なくとも約60mg/日、少なくとも約70mg/日、少なくとも約80mg/日、少なくとも約90mg/日、少なくとも約100mg/日、少なくとも約110mg/日、少なくとも約120mg/日、少なくとも約130mg/日、少なくとも約140mg/日、少なくとも約150mg/日、または少なくとも約160mg/日多い、請求項60または請求項62に記載の方法。

**【請求項 79】**

IL8レベルが対照レベルを上回る場合、前記その後の用量が、前記初期用量より少なくとも約10mg/日、少なくとも約20mg/日、少なくとも約30mg/日、少なくとも約40mg/日、少なくとも約50mg/日、少なくとも約60mg/日、少なくとも約70mg/日、少なくとも約80mg/日、少なくとも約90mg/日、少なくとも約100mg/日、少なくとも約110mg/日、少なくとも約120mg/日、少なくとも約130mg/日、少なくとも約140mg/日、少なくとも約150mg/日、または少なくとも約160mg/日多い、請求項63に記載の方法。

10

**【請求項 80】**

IL8レベルが、正常レベルを下回る場合、前記その後の用量が、前記初期用量より少なくとも約10mg/日、少なくとも約20mg/日、少なくとも約30mg/日、少なくとも約40mg/日、少なくとも約50mg/日、少なくとも約60mg/日、少なくとも約70mg/日、または少なくとも約80mg/日少ない、請求項60または請求項62に記載の方法。

20

**【請求項 81】**

IL8レベルが対照レベルを下回る場合、前記その後の用量が、前記初期用量より少なくとも約10mg/日、少なくとも約20mg/日、少なくとも約30mg/日、少なくとも約40mg/日、少なくとも約50mg/日、少なくとも約60mg/日、少なくとも約70mg/日、または少なくとも約80mg/日少ない、請求項63に記載の方法。

**【請求項 82】**

前記初期用量が、約10mg/日～100mg/日であり、前記その後の用量が、約30mg/日～200mg/日である、請求項60、62または63に記載の方法。

30

**【請求項 83】**

(c)前記投与するステップ後に前記患者におけるIL8のレベルを解析するステップと、(d)IL8のレベルが、該投与ステップ前のIL8のレベルより該投与ステップ後に低い場合、前記初期用量と同じまたは該初期用量より少ないその後の用量を該患者に投与するステップ、あるいはIL8のレベルが、該投与ステップ前のIL8のレベルと比較して、該投与ステップ後に未変化であるまたは増加した場合、該初期用量と同じもしくは該初期用量より多いその後の用量を該患者に投与する、または前記処置を終了するステップとをさらに含む、請求項61に記載の方法。

**【請求項 84】**

前記患者が臨床寛解しており、IL8のレベルが、前記投与ステップ前のIL8のレベルと比較して該投与ステップ後に未変化であるまたは増加した場合、前記処置を終了する、請求項63または83に記載の方法。

40

**【請求項 85】**

IL8のレベルが、前記投与ステップ前のIL8のレベルと比較して該投与ステップ後に少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、または少なくとも70%減少した場合、前記初期用量と同じまたは該初期用量より少ないその後の用量を前記患者に投与する、請求項63または83に記載の方法。

**【請求項 86】**

前記投与するステップ後のIL8のレベルが、該投与ステップ前のIL8のレベルと比較して少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少

50

なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも70%減少した場合、IBDを有する前記患者が、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも6週間または少なくとも8週間の期間、該IBDの臨床寛解を経験する20%超、30%超、40%超、50%超、60%超、70%超、80%超、90%超または100%超の機会を有することを決定するステップをさらに含む、請求項63または83に記載の方法。

【請求項87】

IBDを有する前記患者における前記臨床寛解が、クローン病活動性指数(CDAI) < 150によって示される、請求項86に記載の方法。

【請求項88】

前記臨床寛解が、前記投与ステップから約1週間、約2週間または約3週間後に観察され、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも6週間または少なくとも8週間の期間維持される、請求項86に記載の方法。

【請求項89】

IBDを有する前記患者が、前記投与ステップの1週間前に約220~約400のCDAIを有した、請求項86に記載の方法。

【請求項90】

IBDを有する前記患者におけるIL8のレベルが、IBDを有する該患者から得た試料において決定される、請求項60、61または63に記載の方法。

【請求項91】

前記試料が、血液、血清または血漿試料である、請求項90に記載の方法。

【請求項92】

IL8のレベルが、免疫化学またはヌクレオチド解析によって決定される、請求項60、61または63に記載の方法。

【請求項93】

IL8のレベルが、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)によって決定される、請求項92に記載の方法。

【請求項94】

IBDを有する前記患者における1種または複数種の追加の分析物のレベルを決定するステップをさらに含む、請求項60、61または63に記載の方法。

【請求項95】

前記1種または複数種の追加の分析物が、腫瘍壊死因子アルファ(TNF)またはC反応性タンパク質(CRP)を含む、請求項94に記載の方法。

【請求項96】

前記IBDが、クローン病(CD)または潰瘍性大腸炎(UC)である、請求項60、61または63に記載の方法。

【請求項97】

IBDを有する前記患者が、活動性CDを有するステロイド依存性患者である、請求項96に記載の方法。

【請求項98】

IBDを有する前記患者が、活動性CDを有するステロイド抵抗性患者である、請求項96に記載の方法。

【請求項99】

前記SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドが、IBDを有する前記患者に経口投与される、請求項60、61または63に記載の方法。

【請求項100】

前記SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドが、ヒトSMAD7(配列番号1)の領域108~128を標的とする、請求項60、61または63に記載の方法。

【請求項101】

前記SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドが、ヒトSMAD7(配列番号1)の

10

20

30

40

50

ヌクレオチド 403、233、294、295、296、298、299 または 533 を標的とする、請求項 60、61 または 63 に記載の方法。

【請求項 102】

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 2 のヌクレオチド配列 ( 5 ' - G T C G C C C C T T C T C C C C G C A G C - 3 ' ) を含む、請求項 60、61 または 63 に記載の方法。

【請求項 103】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、次の配列：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 3 ) を含む S M A D 7 に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエートであり、X が、5 - メチル - 2 ' - デオキシシチジンを含  
10

【請求項 104】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、次の配列：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 4 ) を含む S M A D 7 に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエートであり、X が、5 - メチル - 2 ' - デオキシシチジンを  
10

【請求項 105】

S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの用量の投与後に正常を上回る I L 8 レベルを有する I B D の患者における I B D を処置または管理するための方法であって、前の  
20

【請求項 106】

S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの用量の投与後に正常を下回る I L 8 レベルを有する I B D の患者における I B D を処置または管理するための方法であって、前の  
20

【請求項 107】

正常を上回る I L 8 レベルを有する I B D の患者における I B D を処置または管理する  
30

【請求項 108】

前記投与するステップが、I L 8 レベル、C R P レベルまたは T N F レベルが正常レ  
30

【請求項 109】

前記投与するステップが、前記患者が 150 未満の C D A I スコアを達成するまで反復  
30

【請求項 110】

前記投与するステップが、前記患者が臨床寛解を達成するまで反復される、請求項 10  
40

【請求項 111】

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、各 S  
40

【請求項 112】

I L 8 レベルが、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの各投与後に 1 回、2 回  
40

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 1 3】

前記 I L 8 レベルが、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド投与の直後に、約 1 時間後に、約 3 時間後に、約 6 時間後に、約 1 2 時間後に、約 1 日後に、約 3 日後に、約 1 週間後に、約 2 週間後に、および / または約 1 カ月後に解析される請求項 1 1 1 に記載の方法。

## 【請求項 1 1 4】

正常を上回るレベルの I L 8 を有する I B D の患者における I B D を処置または管理する方法であって、該患者における I L 8 レベルが減少するまで、該患者に投与される S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの量を増加させるステップを含む方法。

## 【請求項 1 1 5】

I L 8 が、I L 8 のほぼ正常レベルまたは I L 8 の正常を下回るレベルまで減少する、請求項 1 1 4 に記載の方法。

## 【請求項 1 1 6】

炎症性腸疾患 ( I B D ) を有する患者における I B D を処置または管理するための方法であって、( a ) 初期用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与するステップと、( b ) 該患者における腫瘍壊死因子 ( T N F ) のレベルを解析するステップと、( c ) T N F のレベルが、T N F の正常レベルを上回る場合、該初期用量より多いもしくはこれに等しいその後の用量を該患者に投与するステップ、または T N F のレベルが、T N F の正常レベルを下回る場合、該初期用量に等しいもしくはこれより少ないその後の用量を該患者に投与するステップとを含む方法。

## 【請求項 1 1 7】

炎症性腸疾患 ( I B D ) を有する患者における I B D を処置または管理するための方法であって、( a ) 該患者における T N F のレベルを解析するステップと、( b ) T N F のレベルが、T N F の正常レベルを上回る場合、初期用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与するステップとを含む方法。

## 【請求項 1 1 8】

( c ) 前記投与するステップ後に前記患者における T N F のレベルを解析するステップと、( d ) T N F のレベルが、T N F の正常レベルを上回る場合、前記初期用量より多いもしくはこれに等しいその後の用量を該患者に投与するステップ、または T N F のレベルが、T N F の正常レベルを下回る場合、該初期用量に等しいもしくはこれより少ないその後の用量を該患者に投与するステップとをさらに含む、請求項 1 1 7 に記載の方法。

## 【請求項 1 1 9】

I B D を有する患者における I B D を処置または管理するための方法であって、( a ) 該患者についての T N F の対照レベルを確立するステップと、( b ) 初期用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを該患者に投与するステップと、( c ) 該患者における T N F のレベルを解析するステップと、( d ) T N F のレベルが、該対照レベルより低い場合、該初期用量と同じまたは該初期用量より少ないその後の用量を該患者に投与するステップ、あるいは T N F のレベルが、該対照レベルと比較して未変化であるまたは増加した場合、該初期用量と同じもしくは該初期用量より多いその後の用量を該患者に投与する、または該処置を終了するステップとを含む方法。

## 【請求項 1 2 0】

T N F のレベルが、T N F の正常レベルを上回る場合、前記初期用量より多いその後の用量を前記患者に投与する、または T N F のレベルが、T N F の正常レベルを下回る場合、該初期用量より少ないその後の用量を該患者に投与する、請求項 1 1 6 または請求項 1 1 8 に記載の方法。

## 【請求項 1 2 1】

前記その後の用量が、最大耐用量 ( M T D ) に等しいまたはこれより多い場合、前記処置を終了する、請求項 1 1 8 または 1 1 9 に記載の方法。

## 【請求項 1 2 2】

10

20

30

40

50

TNF のレベルが、前記投与ステップから少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも5日、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも1カ月、少なくとも2カ月、少なくとも4カ月または少なくとも6カ月後に解析される、請求項118または119に記載の方法。

【請求項123】

TNF のレベルが、前記投与ステップの直後に解析される、請求項118または119に記載の方法。

【請求項124】

TNF のレベルが、前記投与ステップから約15日または約28日後に解析される、請求項118または119に記載の方法。

10

【請求項125】

TNF の前記正常レベルが、健康対照群におけるTNF のレベル中央値である、請求項116または請求項117に記載の方法。

【請求項126】

TNF の前記対照レベルが、健康対照群におけるTNF のレベル中央値である、請求項119に記載の方法。

【請求項127】

前記健康対照群およびIBDを有する前記患者が、年齢、性別、民族起源、喫煙習慣、食習慣、ボディマスインデックス(BMI)、および/または運動習慣に関してマッチする、請求項125または126に記載の方法。

20

【請求項128】

TNF の正常レベルが、約10pg/ml、約15pg/ml、約16pg/ml、約17pg/mlまたは約18pg/mlである、請求項116または請求項117に記載の方法。

【請求項129】

TNF の対照レベルが、約10pg/ml、約15pg/ml、約16pg/ml、約17pg/ml、または約18pg/mlである、請求項119に記載の方法。

【請求項130】

前記初期用量が、100mg/日未満、90mg/日未満、80mg/日未満、70mg/日未満、60mg/日未満、50mg/日未満、40mg/日未満または30mg/日未満である、請求項116、117または119に記載の方法。

30

【請求項131】

前記初期用量が、少なくとも10mg/日、少なくとも20mg/日、少なくとも30mg/日、少なくとも40mg/日、少なくとも50mg/日、少なくとも60mg/日、少なくとも70mg/日、少なくとも80mg/日、または少なくとも90mg/日である、請求項116、117または119に記載の方法。

【請求項132】

前記初期用量が、約10mg/日、約20mg/日、約30mg/日、約40mg/日、約50mg/日、約60mg/日、約70mg/日、約80mg/日、約90mg/日または約100mg/日である、請求項116、117または119に記載の方法。

40

【請求項133】

前記初期用量が、10mg/日、40mg/日、80mg/日または160mg/日である、請求項116、117または119に記載の方法。

【請求項134】

TNF レベルが正常レベルを上回る場合、前記その後の用量が、前記初期用量より少なくとも約10mg/日、少なくとも約20mg/日、少なくとも約30mg/日、少なくとも約40mg/日、少なくとも約50mg/日、少なくとも約60mg/日、少なくとも約70mg/日、少なくとも約80mg/日、少なくとも約90mg/日、少なくとも約100mg/日、少なくとも約110mg/日、少なくとも約120mg/日、少なくとも約130mg/日、少なくとも約140mg/日、少なくとも約150mg/日ま

50

たは少なくとも約 160 mg / 日多い、請求項 116 または請求項 118 に記載の方法。

【請求項 135】

TNF レベルが対照レベルを上回る場合、前記その後の用量が、前記初期用量より少なくとも約 10 mg / 日、少なくとも約 20 mg / 日、少なくとも約 30 mg / 日、少なくとも約 40 mg / 日、少なくとも約 50 mg / 日、少なくとも約 60 mg / 日、少なくとも約 70 mg / 日、少なくとも約 80 mg / 日、少なくとも約 90 mg / 日、少なくとも約 100 mg / 日、少なくとも約 110 mg / 日、少なくとも約 120 mg / 日、少なくとも約 130 mg / 日、少なくとも約 140 mg / 日、少なくとも約 150 mg / 日または少なくとも約 160 mg / 日多い、請求項 119 に記載の方法。

【請求項 136】

TNF レベルが、正常レベルを下回る場合、前記その後の用量が、前記初期用量より少なくとも約 10 mg / 日、少なくとも約 20 mg / 日、少なくとも約 30 mg / 日、少なくとも約 40 mg / 日、少なくとも約 50 mg / 日、少なくとも約 60 mg / 日、少なくとも約 70 mg / 日または少なくとも約 80 mg / 日少ない、請求項 116 または請求項 118 に記載の方法。

【請求項 137】

TNF レベルが対照レベルを下回る場合、前記その後の用量が、前記初期用量より少なくとも約 10 mg / 日、少なくとも約 20 mg / 日、少なくとも約 30 mg / 日、少なくとも約 40 mg / 日、少なくとも約 50 mg / 日、少なくとも約 60 mg / 日、少なくとも約 70 mg / 日または少なくとも約 80 mg / 日少ない、請求項 119 に記載の方法。

【請求項 138】

前記初期用量が、約 10 mg / 日 ~ 100 mg / 日であり、前記その後の用量が、約 30 mg / 日 ~ 200 mg / 日である、請求項 116、118 または 119 に記載の方法。

【請求項 139】

(c) 前記投与するステップ後に前記患者における TNF のレベルを解析するステップと、(d) TNF のレベルが、該投与ステップ前の TNF のレベルより該投与ステップ後に低い場合、前記初期用量と同じまたは該初期用量より少ないその後の用量を該患者に投与するステップ、あるいは TNF のレベルが、該投与ステップ前の TNF のレベルと比較して、該投与ステップ後に未変化であるまたは増加した場合、該初期用量と同じもしくは該初期用量より多いその後の用量を該患者に投与する、または前記処置を終了するステップとをさらに含む、請求項 117 に記載の方法。

【請求項 140】

前記患者が臨床寛解しており、TNF のレベルが、前記投与ステップ前の TNF のレベルと比較して該投与ステップ後に未変化であるまたは増加した場合、前記処置を終了する、請求項 119 または 139 に記載の方法。

【請求項 141】

TNF のレベルが、前記投与ステップ前の TNF のレベルと比較して該投与ステップ後に少なくとも 10%、少なくとも 20%、少なくとも 30%、少なくとも 40%、少なくとも 50% または少なくとも 70% 減少した場合、前記初期用量と同じまたは該初期用量より少ないその後の用量を前記患者に投与する、請求項 119 または 139 に記載の方法。

【請求項 142】

前記投与するステップ後の TNF のレベルが、該投与ステップ前の TNF のレベルと比較して少なくとも 10%、少なくとも 20%、少なくとも 30%、少なくとも 40%、少なくとも 50%、少なくとも 60% または少なくとも 70% 減少した場合、IBD を有する前記患者が、少なくとも 1 週間、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、少なくとも 4 週間、少なくとも 6 週間または少なくとも 8 週間の期間、前記 IBD の臨床寛解を経験する 20% 超、30% 超、40% 超、50% 超、60% 超、70% 超、80% 超、90% 超または 100% 超の機会を有することを決定するステップをさらに含む、請求項 11

10

20

30

40

50

9 または 139 に記載の方法。

【請求項 143】

I B D を有する前記患者における前記臨床寛解が、クローン病活動性指数 ( C D A I ) < 150 によって示される、請求項 142 に記載の方法。

【請求項 144】

前記臨床寛解が、前記投与ステップから約 1 週間、約 2 週間または約 3 週間後に観察され、少なくとも 1 週間、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、少なくとも 4 週間、少なくとも 6 週間または少なくとも 8 週間の期間維持される、請求項 142 に記載の方法。

【請求項 145】

I B D を有する前記患者が、前記投与ステップの 1 週間前に約 220 ~ 約 400 の C D A I を有した、請求項 142 に記載の方法。

10

【請求項 146】

I B D を有する前記患者における T N F のレベルが、I B D を有する該患者から得た試料において決定される、請求項 116、117 または 119 に記載の方法。

【請求項 147】

前記試料が、血液、血清または血漿試料である、請求項 146 に記載の方法。

【請求項 148】

T N F のレベルが、免疫化学またはヌクレオチド解析によって決定される、請求項 116、117 または 119 に記載の方法。

【請求項 149】

T N F のレベルが、酵素結合免疫吸着測定法 ( E L I S A ) によって決定される、請求項 148 に記載の方法。

20

【請求項 150】

I B D を有する前記患者における 1 種または複数種の追加の分析物のレベルを決定するステップをさらに含む、請求項 116、117 または 119 に記載の方法。

【請求項 151】

前記 1 種または複数種の追加の分析物が、インターロイキン - 8 ( I L 8 ) または C 反応性タンパク質 ( C R P ) を含む、請求項 150 に記載の方法。

【請求項 152】

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 116、117 または 119 に記載の方法。

30

【請求項 153】

I B D を有する前記患者が、活動性 C D を有するステロイド依存性患者である、請求項 152 に記載の方法。

【請求項 154】

I B D を有する前記患者が、活動性 C D を有するステロイド抵抗性患者である、請求項 152 に記載の方法。

【請求項 155】

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、I B D を有する前記患者に経口投与される、請求項 116、117 または 119 に記載の方法。

40

【請求項 156】

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、ヒト S M A D 7 ( 配列番号 1 ) の領域 108 ~ 128 を標的とする、請求項 116、117 または 119 に記載の方法。

【請求項 157】

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、ヒト S M A D 7 ( 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、請求項 116、117 または 119 に記載の方法。

【請求項 158】

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 2 のヌクレオチド配列 ( 5 ' - G T C G C C C C T T C T C C C C G C A G C - 3 ' ) を含む、請求項 116、1

50



## 【請求項 170】

正常を上回るレベルの TNF を有する IBD の患者における IBD を処置または管理する方法であって、該患者における TNF レベルが減少するまで、該患者に投与される SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの量を増加させるステップを含む方法。

## 【請求項 171】

TNF が、TNF のほぼ正常レベルまたは TNF の正常を下回るレベルまで減少する、請求項 170 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

10

本願は、2014年10月17日に出願した米国仮出願第62/065,586号、2014年10月17日に出願した米国仮出願第62/065,596号および2014年12月1日に出願した米国仮出願第62/085,949号の利益を主張する。これらの出願の各々の内容全体は、本明細書中に参考として援用される。

## 【0002】

本発明は、SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用して炎症性腸疾患 (IBD) の処置または管理の有効性をモニタリングする方法、ならびにケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド 20 (CCL20) レベル、インターロイキン 8 (IL8) レベルおよび/または腫瘍壊死因子 (TNF) レベルの解析に基づいて SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチド処置を調節する方法に関する。

20

## 【背景技術】

## 【0003】

## 背景

炎症性腸疾患 (IBD) は、米国においておよそ百万人の患者が患う、胃腸管の慢性炎症性障害である。IBD の 2 種の最も一般的な形態は、クローン病 (CD) および潰瘍性大腸炎 (UC) である。CD は、胃腸管全体に罹患し得るが、主に、回腸 (小腸の遠位または下部) および大腸に罹患する。UC は、主に、結腸および直腸に罹患する。CD および UC の両方のための現在の処置は、アミノサリチレート (例えば、5-アミノサリチル酸、スルファサラジンおよびメサラミン)、抗生物質 (例えば、シプロフロキサシンおよびメトロニダゾール)、コルチコステロイド (例えば、ブデソニドまたはプレドニゾン)、免疫抑制剤 (例えば、アザチオプリンまたはメトトレキセート) および腫瘍壊死因子 (TNF) アンタゴニスト (例えば、インフリキシマブ (Remicade (登録商標))) を含む。これらの治療法に対する患者応答は、疾患重症度と共に変動し、活動性炎症および寛解のサイクルにわたって変動し得る。さらに、IBD のための現在の治療法の多くは、望ましくない副作用を伴う。

30

## 【0004】

CD および UC の病因は不明であるが、両者共に、腸粘膜の炎症性疾患であると考慮される。近年の研究は、TGF- $\beta$ 1 が、粘膜性腸炎症を制御することができる強力な免疫調節因子として作用することを実証した。TGF- $\beta$ 1 は、2 個のサブユニット、TGF- $\beta$ 1 R1 および TGF- $\beta$ 1 R2 を含有するヘテロ二量体膜貫通型セリン/スレオニンキナーゼ受容体に結合する。リガンド結合により、TGF- $\beta$ 1 R1 受容体は、構成的に活性を有する TGF- $\beta$ 1 R2 受容体によってリン酸化され、シグナルが、SMADファミリーに属するタンパク質によって核へと伝播される。活性化された TGF- $\beta$ 1 R1 は、SMAD2 および SMAD3 タンパク質を直接的にリン酸化し、続いてこれらは、SMAD4 と相互作用する。SMAD2 / SMAD3 / SMAD4 の複合体は、核へと転位し、ある特定の遺伝子の転写をモジュレートする。

40

## 【0005】

さらなる研究が、別の SMAD タンパク質、SMAD7 も、炎症における役割を果たすことを実証した。細胞内タンパク質である SMAD7 は、TGF- $\beta$ 1 R1 への SMAD2 / SMAD3 の結合に干渉し、これらのタンパク質のリン酸化および活性化を防止す

50

ることが示された。さらに、S M A D 7タンパク質の発現増加は、T G F - 1 媒介性シグナリングの阻害に関連する。I B D患者由来の粘膜試料は、このような患者においてT G F - 1 媒介性シグナリングが損なわれていることを示す、高レベルのS M A D 7および低下したレベルのリン酸化S M A D 3によって特徴付けられる。

【 0 0 0 6 】

近年の研究は、I B Dを患う患者を処置するための標的としてS M A D 7に焦点を合わせている。かかる治療法は、抗S M A D 7アンチセンス治療法を含む。したがって、抗S M A D 7治療法による処置に応答する可能性がある（または見込みがない）患者の同定に使用することができる予測バイオマーカーに基づく方法と、処置成功を評価する方法の必要がある。

10

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

本発明は、I B Dの患者におけるC C L 2 0、I L 8および/またはT N F のレベルは、I B D疾患状態と相関し、疾患状態をモニタリングし、抗S M A D 7治療法によるI B D処置に対する応答性を管理するための手段として使用することができることである。本発明はまた、I B Dの患者におけるC C L 2 0、I L 8および/またはT N F レベルのモニタリングおよび解析を使用して、S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド投与の適切なレベルを決定し、S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド処置を調節および調整することができることである。

20

【 0 0 0 8 】

処置開始直後に、処置中止直前にまたは処置中止直後に、I B D患者が、抗S M A D 7治療法、特に、S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドによる処置に対して応答性であるか決定できると有利であることが十分に理解されよう。本明細書に記載されている通り、I B Dの患者におけるC C L 2 0、I L 8および/またはT N F レベルのモジュレーションは、I B Dを有する対象における抗S M A D 7治療法による処置の有効性および処置に対する応答性を評価するのに有用である。さらに、疾患状態と相関するバイオマーカー、例えば、C C L 2 0、I L 8および/またはT N F のレベルまたはレベルの変化に基づいてI B Dの患者における抗S M A D 7治療法の投与を評価およびモジュレートすることができることと有利であることが十分に理解されよう。よって、本発明は、抗S M A D 7治療法、例えば、S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドで処置されているまたはこれを投与されたことがある患者におけるC C L 2 0、I L 8および/またはT N F のレベルを解析し、抗S M A D 7治療法の投与の後に、解析ステップによって決定されるC C L 2 0、I L 8および/もしくはT N F レベルまたはC C L 2 0、I L 8および/もしくはT N F レベルの変化に基づいて投薬量レベルを調整するための方法を提供する。有利には、本発明の方法は、最終的に、有効な治療法の選択、ならびに前記治療法による処置のモニタリングおよび調整において医師を助ける。さらに、本発明の方法は、全体的な患者のコストの低下を伴って、患者のI B D処置有効性における改善をもたらす。

30

【 0 0 0 9 】

第1の態様では、本発明は、I B Dを有する患者における炎症性腸疾患を処置または管理するための方法を提供する。一実施形態では、本方法は、( a ) 初期用量のS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与するステップと、( b ) 患者におけるC C L 2 0、I L 8またはT N F のレベルを解析するステップと、( c ) C C L 2 0、I L 8またはT N F のレベルが、C C L 2 0、I L 8またはT N F の正常レベルを上回る場合、初期用量より多いまたはこれに等しいその後の用量を患者に投与するステップとを含む。あるいは、ステップ( c )において、C C L 2 0、I L 8またはT N F のレベルが、ステップ( b )で決定される場合に、C C L 2 0、I L 8またはT N F の正常レベルを下回る場合、ステップ( c )は、初期用量に等しいまたはこれより少ないその後の用量を患者に投与することを含む。

40

【 0 0 1 0 】

50

一部の実施形態では、本発明は、IBDを処置または管理する方法における使用のためのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含むことができる。例えば、一部の実施形態では、本発明は、炎症性腸疾患（IBD）を有する患者における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アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、方法が、患者におけるCCL20、IL8またはTNFのレベルを解析して、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド投与の適切なレベルを決定するステップを含む、使用のためのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本発明は、この使用のためのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含み、ここで本方法は、（a）初期用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与するステップと、（b）患者におけるCCL20、IL8、またはTNFのレベルを解析するステップと、（c）CCL20、IL8もしくはTNFのレベルが、CCL20、IL8もしくはTNFの正常レベルを上回る場合、初期用量より多いもしくはこれに等しいその後の用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与するステップ、またはCCL20、IL8もしくはTNFのレベルが、CCL20、IL8もしくはTNFの正常レベルを下回る場合、初期用量に等しいもしくはこれより少ないその後の用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与するステップとを含む。

10

20

30

40

50

**【0011】**

本発明の別の態様では、本発明は、初期用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与に関して、IBDを有する患者におけるIBDを処置または管理するための方法を提供する。一実施形態では、本発明は、IBDを有する患者におけるIBDを処置または管理するための方法であって、（a）患者におけるCCL20、IL8またはTNFのレベルを解析するステップと、（b）CCL20、IL8またはTNFのレベルが、CCL20、IL8またはTNFの正常レベルを上回る場合、初期用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与するステップとを含む方法を提供する。特定の実施形態では、本発明は、IBDを有する患者におけるIBDを処置または管理するための方法であって、（a）患者におけるCCL20、IL8またはTNFのレベルを解析するステップと、（b）CCL20、IL8またはTNFのレベルが、0.01pg/ml、0.1pg/ml、1pg/ml、2pg/ml、3pg/ml、4pg/ml、5pg/ml、6pg/ml、7pg/ml、8pg/ml、9pg/ml、10pg/ml、11pg/ml、12pg/ml、13pg/ml、14pg/ml、15pg/ml、17.5pg/ml、20pg/ml、22.5pg/ml、25pg/ml、30pg/mlまたは35pg/mlを上回る場合、初期用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与するステップとを含む方法を提供する。

**【0012】**

その上、本方法は、（c）前記投与するステップ、すなわち、ステップ（b）後に患者におけるCCL20、IL8またはTNFのレベルを解析するステップと、（d）CCL20、IL8またはTNFのレベルが、CCL20、IL8またはTNFの正常レベルを上回る場合、初期用量より多いまたはこれに等しいその後の用量を患者に投与するステップとをさらに含むことができる。あるいは、ステップ（d）において、ステップ（c）において決定されるCCL20、IL8またはTNFのレベルが、CCL20、IL8またはTNFの正常レベルを下回る場合、ステップ（d）は初期用量に等しいまたはこれより少ないその後の用量を患者に投与することを含む。一部の事例では、ステップ（d）において投与されるその後の用量が、最大耐用量（MTD）に等しいまたはこれより多い場合、本方法は、処置を終了するステップを含む。

**【0013】**

一部の実施形態では、本発明は、CCL20、IL8またはTNFの対照レベルの確立に応じてIBDを処置または管理する方法を含む。例えば、特定の実施形態では、IBDを有する患者におけるIBDを処置または管理するための方法は、（a）患者についてのCCL20、IL8またはTNFの対照レベルを確立するステップと、（b）初期用

量のS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与するステップと、(c)患者におけるC C L 2 0、I L 8またはT N F のレベルを解析するステップと、(d)C C L 2 0、I L 8またはT N F のレベルが、対照レベルより低い場合、初期用量と同じまたは初期用量より少ないその後の用量を患者に投与するステップとを含む。あるいは、ステップ(c)において決定されるC C L 2 0、I L 8またはT N F のレベルが、対照レベルと比較して、未変化であるまたは増加した場合、本方法は、初期用量と同じもしくは初期用量より多いその後の用量を患者に投与するまたは処置を終了するステップ(d)を含む。

#### 【0014】

一部の実施形態では、本方法は、(a)患者におけるC C L 2 0、I L 8またはT N F のいずれかの第1のレベルを解析するステップと、(b)初期用量のS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド(A O N)を患者に投与するステップと、(c)投与するステップ後の患者におけるC C L 2 0、I L 8またはT N F の第2のレベルを解析するステップとを含む。本発明の一実施形態では、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第2のレベルが、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第1のレベルと同じまたはこれより高い場合、初期用量に等しいもしくはこれより多いその後の用量を患者に投与するおよび/または初期用量に等しいもしくはこれより高い頻度でその後の用量を患者に投与する。あるいは、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第2のレベルが、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第1のレベルより低い場合、初期用量に等しいもしくはこれより少ないその後の用量を患者に投与するおよび/または初期用量に等しいもしくはこれより低い頻度でその後の用量を患者に投与する。

#### 【0015】

本発明の一部の実施形態では、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第2のレベルは、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第1のレベルより高い。例えば、一部の実施形態では、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第2のレベルは、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第1のレベルより約10%高い、約20%高い、約30%高い、約40%高い、約50%高い、約60%高い、約70%高い、約80%高い、約90%高い、約100%高い、またはそれ超である。一部の実施形態では、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第2のレベルは、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第1のレベルより約10%~約20%高い、約20%~約30%高い、約30%~約40%高い、約40%~約50%高い、約50%~約60%高い、約60%~約70%高い、約70%~約80%高い、約80%~約90%高い、または約90%~約100%高い。あるいは、一部の実施形態では、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第2のレベルは、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第1のレベルより低い。例えば、一部の実施形態では、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第2のレベルは、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第1のレベルより約10%低い、約20%低い、約30%低い、約40%低い、約50%低い、約60%低い、約70%低い、約80%低い、約90%低い、または約100%低い。一部の実施形態では、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第2のレベルは、C C L 2 0、I L 8またはT N F の第1のレベルより約10%~約20%低い、約20%~約30%低い、約30%~約40%低い、約40%~約50%低い、約50%~約60%低い、約60%~約70%低い、約70%~約80%低い、約80%~約90%低い、または約90%~約100%低い。

#### 【0016】

一部の実施形態では、本発明は、I B Dを有する患者におけるI B Dを処置または管理するための方法であって、(a)初期用量のS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与するステップと、(b)投与するステップの後に患者におけるC C L 2 0、I L 8またはT N F のレベルを解析するステップとを含む方法を含む。一部の実施形態では、C C L 2 0、I L 8またはT N F のレベルが、C C L 2 0、I L 8またはT N F の正常レベルを上回る場合、患者は、初期用量より多いもしくはこれに等しいその後の用量を投与されるおよび/または初期用量に等しいもしくはこれより高い頻度でその後の

用量を患者に投与する。一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNF のレベルが、CCL20、IL8またはTNF の正常レベルを下回る場合、患者は、初期用量に等しいもしくはこれより少ないその後の用量を投与されるおよび/または初期用量に等しいもしくはこれより低い頻度でその後の用量を患者に投与する。

【0017】

本発明の一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNF のレベルは、CCL20、IL8またはTNF の正常レベルより高い。例えば、一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNF のレベルは、CCL20、IL8またはTNF の正常レベルより約10%高い、約20%高い、約30%高い、約40%高い、約50%高い、約60%高い、約70%高い、約80%高い、約90%高い、約100%高い、またはそれ超である。一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNF のレベルは、CCL20、IL8またはTNF の正常レベルより約10%~約20%高い、約20%~約30%高い、約30%~約40%高い、約40%~約50%高い、約50%~約60%高い、約60%~約70%高い、約70%~約80%高い、約80%~約90%高い、または約90%~約100%高い。一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNF のレベルは、CCL20、IL8またはTNF の正常レベルより低い。例えば、一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNF のレベルは、CCL20、IL8またはTNF の正常レベルより約10%低い、約20%低い、約30%低い、約40%低い、約50%低い、約60%低い、約70%低い、約80%低い、約90%低い、または約100%低い。一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNF の第2のレベルは、CCL20、IL8またはTNF の正常レベルより約10%~約20%低い、約20%~約30%低い、約30%~約40%低い、約40%~約50%低い、約50%~約60%低い、約60%~約70%低い、約70%~約80%低い、約80%~約90%低い、または約90%~約100%低い。

10

20

【0018】

一部の実施形態では、本発明は、IBDを有する患者における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アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、方法が、(a)患者におけるCCL20、IL8またはTNF のレベルを解析するステップと、(b)CCL20、IL8またはTNF のレベルが、CCL20、IL8またはTNF の正常レベルを上回る場合、初期用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与するステップとを含む、使用のためのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。

30

【0019】

CCL20、IL8、またはTNF のレベルは、投与するステップ(b)の後の様々な時点で解析することができる。例えば、一部の実施形態では、投与するステップ(b)の後、CCL20、IL8、またはTNF のレベルは、前記投与するステップから少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも5日、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも1カ月、少なくとも2カ月、少なくとも4カ月または少なくとも6カ月後に解析される。一部の実施形態では、CCL20、IL8、またはTNF のレベルは、前記投与ステップの直後に解析される。さらに他の実施形態では、CCL20、IL8、またはTNF のレベルは、前記投与ステップから約7日、約10日、約15日、約20日、約25日または約28日後に解析される。

40

【0020】

CCL20、IL8またはTNF の正常レベルまたは対照レベルは、数的参照値に基づいてまたは健康対照群におけるCCL20、IL8、もしくはTNF のレベルに関して決定することができる。例えば、一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNF の対照レベルまたは正常レベルは、約0.01pg/ml、約0.1pg/ml、約1pg/ml、約2pg/ml、約3pg/ml、約4pg/ml、約5pg/ml、約6pg/ml、約7pg/ml、約8pg/ml、約9pg/ml、約10pg/ml、約11pg/ml、約12pg/ml、約13pg/ml、約14pg/ml、約15p

50

g / m l、約 16 p g / m l、約 17 p g / m l、約 17.5 p g / m l、約 18 p g / m l、約 19 p g / m l、約 20 p g / m l、約 22.5 p g / m l、約 25 p g / m l、約 30 p g / m l または約 35 p g / m l である。本発明の他の実施形態では、C C L 20、I L 8 または T N F の対照レベルまたは正常レベルは、健康対照群における C C L 20、I L 8 または T N F のレベル中央値として定義される。健康対照群は、患者における判断基準の同じセットにマッチする遺伝的背景、習慣および身体的特質に関する様々な判断基準に基づき定義することができる。例えば、一部の実施形態では、健康対照群および I B D を有する患者は、年齢、性別、民族起源、喫煙習慣、食習慣、ボディマスインデックス ( B M I )、レクリエーションドラッグ使用、医療用薬物使用、I B D に関する薬物使用および / または運動習慣に関してマッチする。患者および対照群の間でマッ

チし得る他の因子として、臨床判断基準 (例えば、C D A I スコア、M a y o スコア、I B D 関連症状の重症度)、代謝、I B D 患者の個人的病歴、遺伝因子、I B D 患者の家族の病歴、環境因子 (例えば、汚染物質、毒素、アレルゲン) への曝露およびライフスタイル (例えば、都市、郊外または地方勤務地および / または居住地) が挙げられるがこれらに限定されない。

10

20

30

40

50

#### 【0021】

本発明の様々な実施形態では、I B D を有する患者に投与される S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量は、変動し得る。例えば、一部の実施形態では、I B D を有する患者に投与される S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量は、500 m g / 日未満、400 m g / 日未満、300 m g / 日未満、200 m g / 日未満、100 m g / 日未満、90 m g / 日未満、80 m g / 日未満、70 m g / 日未満、60 m g / 日未満、50 m g / 日未満、40 m g / 日未満、30 m g / 日未満、20 m g / 日未満または 10 m g / 日未満である。あるいは、他の実施形態では、初期用量は、少なくとも 1 m g / 日、少なくとも 5 m g / 日、少なくとも 10 m g / 日、少なくとも 20 m g / 日、少なくとも 30 m g / 日、少なくとも 40 m g / 日、少なくとも 50 m g / 日、少なくとも 60 m g / 日、少なくとも 70 m g / 日、少なくとも 80 m g / 日、少なくとも 90 m g / 日、少なくとも 100 m g / 日、少なくとも 200 m g / 日、少なくとも 300 m g / 日、少なくとも 400 m g / 日または少なくとも 500 m g / 日である。さらに他の実施形態では、初期用量は、約 5 m g / 日、約 10 m g / 日、約 20 m g / 日、約 30 m g / 日、約 40 m g / 日、約 50 m g / 日、約 60 m g / 日、約 70 m g / 日、約 80 m g / 日、約 90 m g / 日、約 100 m g / 日、約 200 m g / 日、約 300 m g / 日、約 400 m g / 日または約 500 m g / 日である。一部の実施形態では、初期用量は、5 m g / 日、10 m g / 日、20 m g / 日、30 m g / 日、40 m g / 日、50 m g / 日、60 m g / 日、70 m g / 日、80 m g / 日、90 m g / 日、100 m g / 日、110 m g / 日、120 m g / 日、130 m g / 日、140 m g / 日、150 m g / 日、160 m g / 日、170 m g / 日、180 m g / 日、190 m g / 日または 200 m g / 日である。

#### 【0022】

本発明の一部の実施形態では、ステップ ( b ) または ( c ) において患者における C C L 20、I L 8 または T N F のレベルを解析した後、C C L 20、I L 8 および / または T N F のレベルが、C C L 20、I L 8 または T N F の正常レベルを上回る場合、本方法は、初期用量より多いその後の用量を患者に投与するステップを含むことができる。一部の実施形態では、ステップ ( b ) または ( c ) において患者における C C L 20、I L 8 または T N F のレベルを解析した後、C C L 20、I L 8 または T N F のレベルが、C C L 20、I L 8 または T N F の正常レベルを下回る場合、本方法は、初期用量より少ないその後の用量を患者に投与するステップを含むことができる。

#### 【0023】

本発明は、I B D を有する患者における C C L 20、I L 8 または T N F のレベルに基づいて、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量に対する S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドのその後の用量のレベルを決定するための方法も提供する。例えば、本明細書に記載されている発明の実施形態では、I B D を有する患者における

CC L 2 0、I L 8またはT N F レベルが、初期投与ステップ ( a ) または ( b ) 後に正常レベルまたは対照レベルを上回る場合、ステップ ( c ) または ( d ) で投与されるその後の用量は、初期用量より少なくとも約 5 m g / 日、少なくとも約 1 0 m g / 日、少なくとも約 2 0 m g / 日、少なくとも約 3 0 m g / 日、少なくとも約 4 0 m g / 日、少なくとも約 5 0 m g / 日、少なくとも約 6 0 m g / 日、少なくとも約 7 0 m g / 日、少なくとも約 8 0 m g / 日、少なくとも約 9 0 m g / 日、少なくとも約 1 0 0 m g / 日、少なくとも約 1 1 0 m g / 日、少なくとも約 1 2 0 m g / 日、少なくとも約 1 3 0 m g / 日、少なくとも約 1 4 0 m g / 日、少なくとも約 1 5 0 m g / 日、少なくとも約 1 6 0 m g / 日、少なくとも約 1 7 0 m g / 日、少なくとも約 1 8 0 m g / 日、少なくとも約 1 9 0 m g / 日、または少なくとも約 2 0 0 m g / 日多い。

10

**【 0 0 2 4 】**

あるいは、一部の実施形態では、I B Dを有する患者におけるCC L 2 0、I L 8またはT N F レベルが、初期投与ステップ ( a ) または ( b ) 後に対照レベルまたは正常レベルを下回る場合、ステップ ( c ) または ( d ) で投与されるその後の用量は、初期用量より少なくとも約 5 m g / 日、少なくとも約 1 0 m g / 日、少なくとも約 2 0 m g / 日、少なくとも約 3 0 m g / 日、少なくとも約 4 0 m g / 日、少なくとも約 5 0 m g / 日、少なくとも約 6 0 m g / 日、少なくとも約 7 0 m g / 日、少なくとも約 8 0 m g / 日、少なくとも約 9 0 m g / 日、または少なくとも約 1 0 0 m g / 日少ない。さらに、一部の実施形態では、初期投与ステップ ( a ) または ( b ) において投与される初期用量は、約 1 0 m g / 日 ~ 1 0 0 m g / 日、約 5 m g / 日 ~ 2 0 0 m g / 日、約 1 0 m g / 日 ~ 5 0 m g / 日、約 5 0 m g / 日 ~ 1 0 0 m g / 日および約 1 0 0 m g / 日 ~ 約 2 0 0 m g / 日の間であり、ステップ ( c ) または ( d ) において投与されるその後の用量は、約 3 0 m g / 日 ~ 2 0 0 m g / 日、約 5 m g / 日 ~ 3 0 m g / 日、約 2 0 m g / 日 ~ 5 0 m g / 日、約 5 0 m g / 日 ~ 1 0 0 m g / 日または約 1 0 0 m g / 日 ~ 2 0 0 m g / 日の間である。

20

**【 0 0 2 5 】**

本発明は、初期投与ステップ前後の患者におけるCC L 2 0、I L 8またはT N F の相対レベルの比較に基づき、I B Dの患者におけるS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドによる処置をモジュレートするための方法も提供する。本方法は、( a ) 患者におけるCC L 2 0、I L 8またはT N F のレベルを解析するステップと、( b ) CC L 2 0、I L 8またはT N F のレベルが、CC L 2 0、I L 8またはT N F の正常レベルを上回る場合、初期用量のS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与するステップと、( c ) 前記投与するステップ後の患者におけるCC L 2 0、I L 8またはT N F のレベルを解析するステップと、( d ) CC L 2 0、I L 8またはT N F のレベルが、前記投与ステップ後に、前記投与ステップ前のCC L 2 0、I L 8またはT N F のレベルより低い場合、初期用量と同じまたは初期用量より少ないその後の用量を患者に投与するステップとを含む。あるいは、ステップ ( d ) において、CC L 2 0、I L 8またはT N F のレベルが、前記投与ステップ ( すなわち、ステップ ( b ) ) 前のCC L 2 0、I L 8またはT N F のレベルと比較して、前記投与ステップ後に未変化であるまたは増加した場合、ステップ ( d ) は、初期用量より多いその後の用量を患者に投与するまたは処置を終了するステップを含む。あるいは、ステップ ( d ) において、患者が、臨床寛解しており、CC L 2 0、I L 8またはT N F のレベルが、前記投与ステップ ( すなわち、ステップ ( b ) ) 前のCC L 2 0、I L 8またはT N F のレベルと比較して、前記投与ステップ後に未変化であるまたは増加した場合、ステップ ( d ) は、処置を終了するステップを含む。

30

40

**【 0 0 2 6 】**

本発明の方法に従って、( S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドの ) 初期投与ステップ前のCC L 2 0、I L 8またはT N F レベルと比較して、初期投与ステップ後に観察されるCC L 2 0、I L 8またはT N F レベルの変化を、例えば、CC L 2 0、I L 8またはT N F レベルのパーセントの変化として比較して、I B Dの患者に投与されるべきS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドのその後の用量の量を決定することが

50

できる。例えば、一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNFのレベルが、前記投与ステップ（例えば、投与ステップ（b））前のCCL20、IL8またはTNFのレベルと比較して、前記投与ステップ後に少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%または少なくとも95%減少される場合、本方法は、初期用量と同じまたは初期用量より少ないその後の用量を患者に投与するステップ（例えば、投与ステップ（d））を含む。

【0027】

本発明は、CCL20、IL8またはTNFレベルの比較に基づき、例えば、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドによる処置前後のCCL20、IL8またはTNFレベルのパーセント変化の比較に基づき、IBDを有する患者が、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドによる処置後に臨床寛解を経験する確率を決定するための方法も提供する。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法は、投与ステップ（例えば、投与ステップ（b））後のCCL20、IL8またはTNFのレベルが、投与ステップ前のCCL20、IL8またはTNFのレベルと比較して少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%または少なくとも95%減少した場合、IBDを有する患者が、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも7週間または少なくとも8週間の期間、IBDの臨床寛解を経験する20%超、30%超、40%超、50%超、60%超、70%超、80%超、90%超または100%超の機会を有することを決定するステップをさらに含む。

【0028】

本明細書に記載されている通り、臨床寛解は、参照値、例えば、クローン病活動性指数（CDAI）との比較により決定することができる。本発明の一部の実施形態では、IBDを有する患者における臨床寛解は、150未満のCDAIスコア（ $CDAI < 150$ ）によって示される。

【0029】

本発明の一部の実施形態では、臨床寛解または患者CDAIスコアは、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与に関して所定の時点でまたは所定の時間枠内で観察することができる。例えば、一部の実施形態では、臨床寛解は、投与ステップ（例えば、投与ステップ（b））から約1日、約3日、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間または約10週間後に観察され、少なくとも3日間、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも7週間、少なくとも8週間、少なくとも9週間または少なくとも10週間の期間維持される。同様に、本発明の一部の実施形態は、IBDを有する患者が、IBDの臨床寛解を経験する機会を有することを決定する方法を含み、IBDを有する患者は、投与ステップ（例えば、投与ステップ（b））前の1週間、約220～約400、約150～約200、約200～約250、約250～約300、約300～約350、約350～約400、約400～約450の間または約450超のCDAIを有した。

【0030】

一部の実施形態では、本発明は、正常レベルを上回るCCL20、IL8またはTNFを有する患者におけるIBDを処置または管理する方法であって、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの用量を患者に投与するステップを含む方法を提供する。さらに、一部の実施形態では、本発明は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの用量の投与後に、正常を上回るCCL20、IL8またはTNFレベルを有する患者におけるIBDを処置または管理するための方法を提供し、患者は、前の用量より多いまたはこれに等しいSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのさらに別の用量を投与される。同様に、一部の実施形態では、本発明は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの用

量の投与後に、正常を下回る CCL20、IL8 または TNF レベルを有する IBD を有する患者における IBD を処置または管理するための方法を提供する。後者の場合、本方法は、前の用量に満たないまたはこれに等しい SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドのさらに別の用量を患者に投与するステップを含む。一部の実施形態では、患者への SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与は、1 種または複数種のバイオマーカー、例えば、CCL20、IL8、C 反応性タンパク質 (CRP) または TNF のレベルが、正常レベルに達する；患者が、150 未満の CDAI スコアを達成する；または患者が、臨床寛解を達成するまで反復される。

#### 【0031】

本発明は、CCL20、IL8 または TNF の正常を上回るレベルを有する患者における IBD を処置または管理する方法も提供し、患者に投与される SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの量は、患者における CCL20、IL8 または TNF のレベルが減少するまで増加される。かかる実施形態では、患者に投与される SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドのレベルは、患者における CCL20、IL8 または TNF のレベルが、CCL20、IL8 または TNF のほぼ正常レベルへとまたは CCL20、IL8 または TNF の正常レベルを下回って減少するまで増加させることができる。

#### 【0032】

一部の実施形態では、本発明は、IBD の患者における IBD の処置または管理をモニターする方法であって、各 SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチド投与後に患者における CCL20、IL8 または TNF のレベルを解析するステップを含む方法を提供する。これらの方法を利用して、CCL20、IL8 または TNF のレベルの減少の非存在は、処置または管理が有効ではないことを示す。かかる実施形態では、CCL20、IL8 または TNF のレベルは、SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの各投与後に、1 回または複数回、例えば、2 回、3 回、4 回、約 5 回、約 10 回、約 15 回、約 20 回または約 30 回解析することができる。さらに、SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチド投与の直後、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 CCL20、IL8 または TNF のレベルを解析することができるように、CCL20、IL8 または TNF のレベルの測定のタイミングは、SMAD7 オリゴヌクレオチド投与の時間に関して変動し得る。

#### 【0033】

本明細書に記載されている方法を使用して、IBD を有する患者におけるバイオマーカーまたは分析物、例えば、CCL20、IL8 または TNF のレベルを決定するために、患者から試料を得ることができる。したがって、本発明の一部の実施形態では、IBD を有する患者における CCL20、IL8 または TNF のレベルは、IBD を有する患者から得られる試料において決定される。CCL20、IL8 もしくは TNF 以外のまたはこれに加えた分析物、例えば、CCL20、TNF、IL8 および / または CRP が挙げられるがこれらに限定されない分析物を本発明の方法において決定することもできる。よって、本発明の一部の実施形態では、本方法は、IBD を有する患者における 1 つまたは複数の追加的な分析物の 1 種のレベルまたは複数種のレベルを決定するステップを含む。CCL20 の分析物は、NCBI 参照配列：AC\_\_000134.1、NC\_\_000002.12 および NC\_\_018913.2 によって記載されている CCL20 遺伝子のまたはこれに由来する RNA、DNA およびタンパク質産物を含む。TNF の分析物は、NCBI 参照配列：NG\_\_007462.1 によって記載されている TNF 遺伝子のまたはこれに由来する RNA、DNA およびタンパク質産物を含む。CRP の分析物は、NCBI 参照配列：NG\_\_013007.1 によって記載されている CRP 遺伝子のまたはこれに由来する RNA、DNA およびタンパク質産物を含む。IL8 の分析物は、NCBI 参照配列：NG\_\_029889.1 によって記載されている IL8 遺伝子のまたはこれに由来する RNA、DNA およびタンパク質産物を含む。

#### 【0034】

10

20

30

40

50

I B Dを有する患者から得られる、目的の分析物、例えば、C C L 2 0、T N F、C R Pおよび/またはI L 8を含有する試料は、血液、血清または血漿試料を含むことができる。試料は、組織、胃腸、粘膜、粘膜下、腸、食道、回腸、直腸またはリンパ性試料等が挙げられるがこれらに限定されない、組織試料を含むこともできる。I B Dを有する患者由来の試料における目的の分析物のレベルは、様々なアッセイを使用して決定することができる。例えば、本発明の方法において、C C L 2 0、I L 8またはT N F および/または別の分析物のレベルは、免疫化学、例えば、酵素結合免疫吸着測定法 ( E L I S A ) またはヌクレオチド解析によって決定することができる。

#### 【 0 0 3 5 】

本発明の方法は、様々な形態のI B Dを処置および管理するための方法を含む。例えば、本発明は、I B Dを処置および管理するための方法を含み、I B Dは、クローン病 ( C D ) または潰瘍性大腸炎 ( U C ) である。意図されている発明は、例えば、活動性C Dを有するステロイド依存性患者および活動性C Dを有するステロイド抵抗性患者であるI B D患者が挙げられるがこれらに限定されない患者を含む、異なる種類のI B Dの患者を処置するための方法も提供する。 10

#### 【 0 0 3 6 】

本明細書に記載されている本発明の方法においてI B Dを有する患者に投与されるS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、様々な投与経路によって投与することができることが認められよう。様々な実施形態では、S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、経口、局所、非経口、例えば、皮下注射、吸入スプレーまたは直腸を含む、1または 20  
 は数種の経路により投与することができる。用語、非経口は、本明細書において使用する場合、皮下注射、腓内投与、ならびに静脈内、筋肉内、腹腔内および胸骨内の注射または注入技法を含む。好ましい実施形態では、S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、I B Dを有する患者に経口投与することができる。

#### 【 0 0 3 7 】

意図されている発明は、分解のためにS M A D 7 R N Aを標的化する、R N Aスプライシングに干渉する、またはS M A D 7遺伝子発現もしくはタンパク質翻訳を防止することができるS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与を含む方法を提供する。本発明の意図されているS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、結合のためにヒト 30  
 S M A D 7 m R N Aの様々な領域を標的とすることができる。例えば、S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヒトS M A D 7 m R N A ( 配列番号 1 ) のヌクレオチド1 0 8 ~ 1 2 8を標的とすることができる。一部の実施形態では、S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヒトS M A D 7配列 ( 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を標的とすることができる。ヒトS M A D 7 m R N A配列は、N C B I参照配列：N M \_ 0 0 5 9 0 4 . 3 ( 配列番号 1 ) の配列である。

#### 【 0 0 3 8 】

意図されているS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列は、S M A D 7 R N Aを標的化することができる複数の配列から選択することができる。例えば、本発明の一部の実施形態では、S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号 2 のヌクレオチド配列 ( 5 ' - G T C G C C C C T T C T C C C G C A G C - 3 ' ) を含む。本発明の一部の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエート、すなわち、ヌクレオチド間結合の少なくとも一部が、患者の細胞への送達に適したホスホロチオエート結合であるオリゴヌクレオチドである。その上、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、修飾されたヌクレオチド、例えば、修飾塩基を含有するヌクレオチド、例えば、5 - メチル - 2 ' - デオキシシチジンを含むことができる。例えば、一部の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、次の配列：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 3 ) を含む、S M A D 7に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエートであり、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 40  
 50

、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、次の配列：5' - GTXGCCCTTCTCCXGCAGC - 3'（配列番号4）を含む、SMAD7に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドホスホロチオエートであり、Xは、5 - メチル - 2' - デオキ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。特定の実施形態では、意図されているアンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号4を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、20個のヌクレオチド間結合のそれぞれが、O, O結合型ホスホロチオエート結合であり、本明細書において「モンジャーセン（Mongersen）」と称される。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】図1は、治験において適格性に関して査定される患者の評価および治験に入ることとを許可された患者の進行を示す流れ図である（治験進行は上から下へと表示）。示されている通り、治験の開始に先立ち、188名の患者を適格性に関して査定した。22名の患者がスクリーニングプロセスを失格し、166名の患者が、0日目に治験に入ることとを許可された。示されている通り、プラセボを受けるよう42名の患者を割り当て、10mg/日のモンジャーセンを受けるよう41名の患者を割り当て、40mg/日のモンジャーセンを受けるよう40名の患者を割り当て、160mg/日のモンジャーセンを受けるよう43名の患者を割り当てた。41名の患者が、プラセボ群における処置を完了し、38名の患者が、10mg/日モンジャーセン群における処置を完了し、39名の患者が、40mg/日モンジャーセン群における処置を完了し、42名の患者が、160mg/日モンジャーセン群における処置を完了した。割り当てられた処置を正確に完了した患者のうち、プラセボ群における30名の患者、10mg/日モンジャーセン群における32名の患者、40mg/日モンジャーセン群における37名の患者および160mg/日モンジャーセン群における39名の患者が、経過観察手順を完了した。

【0040】

【図2A】図2Aは、2週間の臨床治験薬物処置期間後の患者における臨床寛解のパーセントを示す棒グラフである。示されている通り、プラセボ群における患者の9.5%、10mg/日モンジャーセン群における患者の12.2%、40mg/日モンジャーセン群における患者の55%および160mg/日モンジャーセン群における患者の65.1%が、処置の終わりに続いて寛解に入った。グラフの下に示す数は、評価時に150を超えるCDAIスコアを有する各群における患者の実数および150未満のCDAIスコアを有する各群における患者の数を示す。40mg/日および160mg/日モンジャーセン群における寛解率は、プラセボおよび10mg/日モンジャーセン群における寛解率よりも有意に大きかった（40mg/日および160mg/日モンジャーセン群の両方vs. 10mg/日またはプラセボ群のいずれかに関して、 $P < 0.0001$ ）。

【図2B】図2Bは、ベースラインと比較して、臨床治験の15日目に100ポイントCDAIスコア減少を有する各処置群における患者のパーセントを示す棒グラフである。グラフは、160mg/日モンジャーセン群における患者の65.1%、40mg/日モンジャーセン群における患者の45%、10mg/日モンジャーセン群における患者の22%およびプラセボ群における患者の26.2%が、ベースラインと比較して、15日目に100ポイントCDAI減少を経験したことを示す。100ポイント臨床応答を経験した患者のパーセンテージは、160mg/日および40mg/日モンジャーセン群において、10mg/日モンジャーセン群（それぞれ $P < 0.0001$ および $P = 0.027$ ）と比較して有意により大きかった。100ポイント臨床応答を経験した患者のパーセンテージは同様に、160mg/日モンジャーセン群において、プラセボ群（ $P = 0.0003$ ）と比較して有意により大きかった。

【0041】

【図2C】図2Cは、ベースラインと比較して、臨床治験の28日目に100ポイントCDAIスコア減少を有する各処置群における患者のパーセントを示す棒グラフである。グラフは、この判断基準に従った臨床応答が、160mg/日モンジャーセン群における患

10

20

30

40

50

者の72.1%、40mg/日モンジャーセン群における患者の57.5%、10mg/日モンジャーセン群における患者の36.6%およびプラセボ群における患者の16.7%において観察されたことを示す。28日目に100ポイントCDAI減少を経験した患者のパーセンテージは、160mg/日、40mg/日および10mg/日モンジャーセン群において、プラセボ群(図4B;それぞれ各群のプラセボと比較した、160mg/日群に関する $P < 0.0001$ 、40mg/日群に関する $P = 0.0001$ および10mg/日群に関する $P = 0.039$ )と比較して有意により大きかった。

【0042】

【図2D】図2Dは、100ポイントCDAIスコア減少に関する12週間(84日目)データと共に図2Bおよび図2Cのデータを示す棒グラフである。

10

【0043】

【図3A】図3Aは、ベースラインと比較して、臨床治験の15日目に70ポイントCDAIスコア減少を有する各処置群における患者のパーセントを示す棒グラフである。グラフは、70ポイントCDAI減少が、160mg/日モンジャーセン群における患者の81.4%、40mg/日モンジャーセン群における患者の72.5%、10mg/日モンジャーセン群における患者の34.1%およびプラセボ群における患者の31%において実証されたことを示す。15日目に70ポイントCDAIスコア減少を経験した患者のパーセンテージは、160mg/日および40mg/日モンジャーセン群において、10mg/日モンジャーセン(それぞれ $P < 0.0001$ および $P = 0.0005$ )およびプラセボ群(それぞれ $P < 0.0001$ および $P = 0.0002$ )と比較して有意により大きかった。

20

【0044】

【図3B】図3Bは、ベースラインと比較して、臨床治験の28日目に70ポイントCDAIスコア減少を有する各処置群における患者のパーセントを示す棒グラフである。グラフは、70ポイントCDAI減少が、160mg/日モンジャーセン群における患者の76.7%、40mg/日モンジャーセン群における患者の80%、10mg/日モンジャーセン群における患者の48.8%およびプラセボ群における患者の26.2%において実証されたことを示す。28日目に70ポイントCDAIスコア減少を経験した患者のパーセンテージは、160mg/日、40mg/日および10mg/日モンジャーセン群において、プラセボ群(それぞれ $P < 0.0001$ 、 $P < 0.0001$ および $P = 0.033$ )と比較して有意により大きかった。

30

【0045】

【図4A】図4Aは、治験15日目に150未満のCDAIスコアを有する各群における患者のパーセンテージを示す棒グラフである。160mg/日、40mg/日および10mg/日モンジャーセン群ならびにプラセボ群における150未満のCDAIスコアを有する患者のパーセンテージは、それぞれ67.4%、57.5%、14.6%および21.4%であった。15日目に、150より低いCDAIスコアを有する患者のパーセントは、160mg/日および40mg/日モンジャーセン群において、10mg/日モンジャーセン群(両群に関して $P < 0.0001$ )およびプラセボ群(それぞれ $P < 0.0001$ および $P = 0.0008$ )と比較して有意により高かった。

40

【0046】

【図4B】図4Bは、治験28日目に150未満のCDAIスコアを有する各群における患者のパーセンテージを示す棒グラフである。28日目に、160mg/日、40mg/日および10mg/日モンジャーセン群ならびにプラセボ群における150未満のCDAIスコアを有する患者のパーセンテージは、それぞれ72.1%、70%、29.3%および14.3%であった。28日目に、150より低いCDAIスコアを有する患者のパーセントは、160mg/日および40mg/日モンジャーセン群において、10mg/日モンジャーセン群(それぞれ $P < 0.0001$ および $P = 0.0002$ )およびプラセボ群(両群に関して $P < 0.0001$ )と比較して有意により高かった。

【0047】

50



L20)のレベルを示す一連の2つのグラフであり、ベースライン血清CCl20レベルは、10 pg/mlより多い。左のパネルは、各時点で得た個々の測定値を示し、線は、個々の患者から得た0日目および84日目におけるデータ点をつないでいる。右のパネルは、0日目および84日目におけるCCl20レベルの平均値±標準誤差を示す棒グラフである。

【0055】

【図9】図9A~9Dは、臨床応答性のモンジャーセン処置患者(図9A)、臨床非応答性のモンジャーセン処置患者(図9B)、臨床応答性のプラセボ処置患者(図9C)および臨床非応答性のプラセボ処置患者(図9D)の中でのモンジャーセンまたはプラセボ処置の0、15、28、および84日目におけるCCl20血清レベル(hCCl20)を示す棒グラフである。

10

【0056】

【図10】図10は、臨床寛解(左)または臨床応答(右)を経験した個体の中でのモンジャーセン処置の0、15、28、および84日目におけるCCl20血清レベルを示す一対のグラフである。水平バーは、各時点についての中央値を表し、各ポイントは、単一患者におけるCCl20血清値を表す。

【0057】

【図11】図11は、未刺激(Unst)対照と比べた様々な因子による刺激後のNCM460細胞内のCCl20(hCCl20)mRNA発現を示す棒グラフである。

【0058】

【図12A】図12Aは、クローン病患者由来の結腸または回腸粘膜組織切片におけるSMAD7(左パネル)、CCl20(中央パネル)またはIgG(アイソタイプIgG、右パネル)(褐色)およびヘマトキシリン(紫色)の免疫組織化学的染色を示す一連の画像である。画像は、4つの実験の代表である。

20

【0059】

【図12B】図12Bは、SMAD7センス(Sense)またはアンチセンス(Smad7As)オリゴヌクレオチドにより処置した結腸組織外植片における中央値および個々のCCl20タンパク質レベルを示すグラフである。水平バーは、各群におけるCCl20レベル中央値を表し、各データ点は、個々の外植片におけるCCl20レベルを表す。SenseおよびSmad7As列中の個々のデータ点をつないでいる各バーは、同じ患者から得た外植片のデータ点をつなぐ。

30

【発明を実施するための形態】

【0060】

(詳細な説明)

本発明は、IBDを有する患者におけるIBDの処置および管理に一般に有用な方法を提供する。IBDを有する患者として、UCおよびCD患者が挙げられるがこれらに限定されず、これは、後者のステロイド依存性およびステロイド抵抗性形態を含む。本方法は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド治療法等、抗SMAD7治療法で処置されている患者における処置の管理の観点から特に有用である。SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド治療法は、SMAD7 mRNA転写物に結合し、SMAD7 mRNA転写物の分解を誘導し、SMAD7 mRNA転写物のスプライシングを防止またはSMAD7 mRNA転写物のタンパク質翻訳を防止することができるオリゴヌクレオチドを含む、いずれかの治療法であり得る。

40

【0061】

本発明の方法は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドによる処置に対するIBDを有する患者の応答性の予測および決定に有用である。よって、本発明の方法を使用して、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド処置に応答する可能性がある患者およびSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド処置に応答する見込みがない患者を同定することができる。本明細書に記載されている方法は、患者が、IBD処置に応答性であるか応答性ではないかに関する決定にも有用である。一般に、本発明の方法を使用して、SM

50

A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドにより処置されている I B D を有する患者における応答性のレベルまたは可能性のあるレベルを決定することもできる。応答性のレベルまたは応答性の可能性のあるレベルの決定に基づき、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与を開始、反復、維持、増加、減少または終了することができる。応答性は、バイオマーカーおよび/または他の分析物（例えば、C C L 2 0、I L 8、C R P、T N F）のレベルまたはレベル変化の解析、C D A I スコアまたは C D A I スコアの変化、または I B D の症状の評価（例えば、体重減少、組織炎症、血便排泄）が挙げられるがこれらに限定されない、いくつかの因子を使用して決定することができる。

#### 【 0 0 6 2 】

同様に、本方法は、I B D を有する患者における S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドによる処置の有効性および安全性の評価に有用である。例えば、本発明の方法は、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドによる処置が、I B D の部分的または完全寛解または緩解を引き起こすのに有効であるまたは有効ではないことを示すことができる、バイオマーカー発現または疾患状態の他の指標もしくは徴候のレベルの変化を決定するステップを含むことができる。バイオマーカー発現のレベルまたはレベル変化、疾患症状、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの組織、血液もしくは全身レベル、または全般的な健康の指標の決定は、疾患状態の悪化または危険な薬物レベルを示すこともできる。処置（複数可）の前、その最中、その間および/またはその後における複数の指標の査定を使用して、疾患ステージ、進行および重症度をモニターすることができる。

10

#### 【 0 0 6 3 】

本発明は、一部には、I B D 疾患状態と C C L 2 0、I L 8 および T N F のレベルとの間の関係性の発見に基づく。特に、本発明者らは、C C L 2 0、I L 8 および T N F の各々のレベルが、患者が、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用した I B D の処置に応答性であるか、応答性である可能性があるか、応答性ではないか、応答性ではない可能性があるかに関する決定に有用なバイオマーカーであることを発見した。

20

#### 【 0 0 6 4 】

さらに、C C L 2 0、I L 8 または T N F のレベルを使用して、特に、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投薬量に関して、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用した疾患処置を管理することができる。例えば、C C L 2 0、I L 8 または T N F のレベルを使用して、I B D を有する患者に、例えば、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの以前に投与された用量、例えば、初期用量に關したその後の用量における、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの特異的な投薬量、例えば、より高い用量またはより低い用量を与えるべきか決定することができる。よって、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与は、例えば、I B D を有する患者における C C L 2 0、I L 8 または T N F の絶対レベルまたは C C L 2 0、I L 8 または T N F の相対レベルに関して投薬量または頻度の観点から調整することができる。例えば、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与は、I B D を有する患者由来の試料において測定される C C L 2 0、I L 8 または T N F の絶対レベルを、C C L 2 0、I L 8 または T N F の正常レベルと比較することにより、C C L 2 0、I L 8 または T N F の絶対レベルに基づき調整することができる。C C L 2 0、I L 8 または T N F の正常レベルは、例えば、I B D を有する患者にマッチした健康対照群における C C L 2 0、I L 8 または T N F のベンチマーク値またはレベル中央値のいずれかである。本発明の一部の実施形態では、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与は、C C L 2 0、I L 8 または T N F の相対レベルに基づき、例えば、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド投与の前および後、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド投与の直後およびそのさらに後、または S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド投与の最中および後の C C L 2 0、I L 8 または T N F のレベルの比較に基づき調整することができる。一部の実施形態では、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドは、患者試料における C C L 2 0、I L 8 または T N F のレベルの比較の作製に使用される、C C L 2 0、I L 8 または T N F のレベルの初期検出および C C L 2 0、I L 8 または T N F レベルのその後の

30

40

50

検出の間に複数回投与することができる。

【0065】

本発明の一部の実施形態では、処置されているIBD患者は、正常を上回るCCl20、IL8および/またはTNFのレベルを有する患者である。一部の実施形態では、患者は、処置前に高いCCl20、IL8および/またはTNFのレベルを有することが公知である。一部の実施形態では、IBD患者におけるCCl20、IL8および/またはTNFのレベルは、処置前に、処置後に、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量の投与前に、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量の投与後に、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのその後の用量の投与前に、および/またはSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのその後の用量の投与後に決定される。

10

【0066】

対照レベルおよび対照試料

CCl20、IL8またはTNFの対照レベルは、抗SMAD7治療法による処置前の対象から得られる試料（例えば、血液試料）におけるCCl20、IL8またはTNFのタンパク質またはmRNA転写物のレベルを決定することにより決定することができる。CCl20、IL8またはTNFの対照レベルは、処置に対する対象の応答をモニターするためのベースラインを提供することができる。対照試料は、抗SMAD7治療法が初めて投与される日に（例えば、処置レジメンの1日目に）、例えば、少なくとも1種の抗SMAD7治療法の投与の直後に対象から得ることができる。他の実施形態では、対照試料は、抗SMAD7治療法の開始1日前に（例えば、処置レジメンの0日目に）対象から得ることができる。あるいは、対照試料は、抗SMAD7治療法の開始2、3、4、5、6、7日またはそれよりも前に対象から得ることができる。例えば、CCl20、IL8またはTNFの濃度の増加または減少は、処置前に（例えば、対照試料において）、処置の最中および/または処置後に測定して、治療法、例えば、抗SMAD7治療法に対する対象の応答をモニターすることができる。

20

【0067】

一部の実施形態では、対照レベルは、対象における循環CCl20、IL8またはTNFの濃度の長期モニタリングに基づき、対象のために確立することができる。かかる事例において、対象が、抗SMAD7治療法による複数ラウンドの処置を受けることができることが意図される。複数ラウンドの処置後に検出される循環CCl20、IL8またはTNFの濃度は、対象のCCl20、IL8またはTNFの先の対照レベルと比較して、対象が、治療法に応答したか、および/または抗SMAD7治療法によるさらなる処置に応答する可能性があるか決定することができる。他の実施形態では、対象の対照またはベースラインレベルは、経時的に得られる（例えば、数日間、数週間、数カ月間または数年間の経過にわたって得られる）複数のベースライン試料から決定される循環CCl20、IL8またはTNFの濃度の平均測定値に基づき確立することができる。したがって、本明細書に開示されている通りに行われるいずれかの検査またはアッセイは、以前のまたは確立された対照レベルと比較することができ、例えば、対象が、抗SMAD7治療法による2ラウンド以上の処置を受けている場合、比較のために対象から新たな対照試料を得る必要がない場合がある。

30

40

【0068】

CCl20、IL8またはTNFの正常レベルは、数的参照値に基づき、または健康対照群におけるCCl20、IL8またはTNFのレベルに関して決定することができる。

【0069】

本発明の他の実施形態では、CCl20、IL8またはTNFの正常レベルは、健康対照群におけるCCl20、IL8またはTNFのレベル中央値として定義される。

【0070】

健康対照群は、患者における判断基準の同じセットにマッチする、遺伝的背景、習慣お

50

よび身体的特質に関する様々な判断基準に基づき定義することができる。例えば、一部の実施形態では、健康対照群およびIBDを有する患者は、年齢、性別、民族起源、喫煙習慣、食習慣、ボディ・マス・インデックス(BMI)、レクリエーションドラッグ使用、医療用薬物使用、IBDに関する薬物使用および/または運動習慣に関してマッチする。患者および対照群の間でマッチし得る他の因子として、臨床判断基準(例えば、CDAIスコア、Mayoスコア、IBD関連症状の重症度)、代謝、IBD患者の個人的病歴、遺伝因子、IBD患者の家族の病歴、環境因子(例えば、汚染物質、毒素、アレルゲン)への曝露およびライフスタイル(例えば、都市、郊外または地方勤務地および/または居住地)が挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0071】

一部の実施形態では、対照群は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量を受ける前の、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドによる処置を受けている患者である。一部の実施形態では、患者は、処置未経験患者である。

#### 【0072】

##### データ解釈

一部の実施形態では、抗SMAD7治療法の初期投与に先立ち、IBDを有する患者におけるCCL20、IL8またはTNFのレベルが解析され、閾値レベルと比較される。本明細書に記載されている通り、閾値レベルは、健康対照群またはIBD患者群におけるCCL20、IL8またはTNFのレベルに基づき確立することができる。一般に、閾値レベルは、健康対照群における正常CCL20、IL8またはTNFのレベル、例えば、CCL20、IL8またはTNFのレベルの中央値に関して高い、あるいは対照群、例えば、IBD患者で構成された対照群におけるCCL20、IL8またはTNFのレベルの範囲内に収まることができる。

#### 【0073】

抗SMAD7治療法による処置に対する対象の応答性は、処置前の対象から得られる試料におけるCCL20、IL8またはTNFの対照レベルに関して解釈することができる。対照試料と比較して、対象から得られる試料におけるCCL20、IL8またはTNFの濃度の減少が見られる場合、対象は、抗SMAD7治療法による処置に対して感受性である(例えば、処置に対して応答性であるまたは応答する可能性がある)と同定することができる。一部の実施形態では、対象が、抗SMAD7治療法処置を受けているときに、試料を得ることができる。他の実施形態では、対象が、処置を受けることを中止した後に、例えば、処置を中止してから約1日間、約7日間(すなわち、約1週間)、約14日間(すなわち、約2週間)、約28日間、約56日間、約70日間および/またはそれより長い期間の後に、試料を得ることができる。好ましい実施形態では、抗SMAD7治療法処置を中止してから約1日後に、試料を得ることができる。

#### 【0074】

本発明の意図される実施形態では、試料におけるCCL20、IL8またはTNFの量の減少は、対象が、治療法に感受性であるおよび/または寛解に入ったまたは寛解に入る可能性があることを示すCDAIスコアと一致する。例えば、一部の実施形態では、対照レベルと比較した試料におけるCCL20、IL8またはTNFの量の減少は、対象における約200未満、約190未満、約180未満、約170未満、約160未満または約150未満のCDAIスコアと一致する。特定の実施形態では、対照レベルと比較した試料におけるCCL20、IL8またはTNFの量の減少は、対象における約150未満のCDAIスコアと一致する。一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNFの濃度の減少と一致するCDAIスコアは、対象において少なくとも1日間、少なくとも1週間、少なくとも2週間または少なくとも10週間維持される。

#### 【0075】

一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNFの濃度の減少と一致するCDAIスコアは、抗SMAD7治療法による処置を中止した後に観察できる。例えば、CCL20、IL8またはTNFの濃度の減少と一致するCDAIスコアは、抗SMAD7

10

20

30

40

50

治療法による処置を中止してから約1日間、約1週間、約2週間、約10週間、約1日間および約2週間またはそれより長い期間の後に観察することができる。一部の実施形態では、試料におけるCCL20、IL8またはTNFの量の減少は、対象が、治療法に应答性であるおよび/または寛解に入ったまたは寛解に入る可能性があることを示すCDAIスコアの減少と一致する。例えば、本発明の一部の実施形態では、対照レベルと比較した試料におけるCCL20、IL8またはTNFの量の減少は、対象における約50、約60、約70、約80、約90、約100、約110、約120、約130、約140または約150のCDAIスコアの減少と一致する。特定の実施形態では、対照レベルと比較した試料におけるCCL20、IL8またはTNFの量の減少は、対象における約70~約100のCDAIスコアの減少と一致する。一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNFの量の減少と一致するCDAIスコアの減少は、抗SMAD7治療法による処置を中止した後に観察できる。例えば、CCL20、IL8またはTNFの量の減少と一致するCDAIスコアの減少は、抗SMAD7治療法による処置を中止してから約1日間、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約10週間またはそれより長い期間の後に観察することができる。一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNFの量の減少と一致するCDAIスコアの減少は、抗SMAD7治療法による処置を中止してから1日間または約2週間後に観察できる。

10

**【0076】**

一部の実施形態では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド等、抗SMAD7治療法を受けている患者は、1種または複数種の追加的なIBD治療法、例えば、ステロイドも受ける。一部の実施形態では、抗SMAD7治療法および1種または複数種の追加的なIBD治療法を受けている患者は、例えば、減少するCDAIスコアおよび/または減少するCCL20、IL8もしくはTNFのレベルによって示される通り、抗SMAD7治療法に应答するおよび/または臨床寛解を経験する場合、1種または複数種の追加的なIBD治療法を漸減させることができる。一部の実施形態では、抗SMAD7治療法の投与後に臨床寛解を経験している患者（例えば、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドによる2週間処置レジメンの完了後15日目および28日目の両方でCDAI<150）は、ステロイドを漸減させることができる。

20

**【0077】**

あるいは、対照レベルと比較して、対象から得られる試料における循環CCL20、IL8またはTNFの濃度の変化がないまたは増加が見られる場合、対象は、抗SMAD7治療法による処置に対して抵抗性である（例えば、非应答性または应答する見込みがない）と同定することができる。一実施形態では、対象が、抗SMAD7治療法処置を受けているときに、試料を得ることができる。他の実施形態では、対象が、処置を受けることを中止した後に、例えば、処置を中止してから約1日間、約7日間（すなわち、約1週間）、約14日間（すなわち、約2週間）、約28日間、約56日間、約70日間および/またはそれよりも長い期間の後に、試料を得ることができる。好ましい実施形態では、抗SMAD7治療法処置を中止してから約1日後に、試料を得ることができる。

30

**【0078】**

一部の実施形態では、1種または複数種のレスキュー治療法（例えば、IL8、TNFまたはCCL20阻害剤等、生物製剤および/または免疫抑制剤）が、例えば、増加するCDAIスコア（例えば、>70CDAIスコア増加）および/または増加するCCL20、IL8もしくはTNFレベル（例えば、CCL20、IL8もしくはTNFレベルの>50%増加）によって示される通り、抗SMAD7治療法による処置の経過において疾患の悪化を経験している患者に投与される。

40

**【0079】**

患者CCL20、IL8またはTNFレベルおよび閾値CCL20、IL8またはTNFレベルにおける差は、抗SMAD7治療法に対する患者の潜在的应答性を示す。例えば、閾値CCL20、IL8またはTNFレベルと比べて上昇した患者CCL20、IL8またはTNFレベルは、患者が、抗SMAD7治療法に対して应答性であり得る

50

ことを示す。CCL20、IL8またはTNF の閾値レベルは、異なる判断基準を使用して確立することができる。一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNF の閾値レベルは、対照群における正常CCL20、IL8またはTNF レベル、例えば、CCL20、IL8またはTNF レベル中央値に関して決定される。対照群は、健康 / 正常対象（例えば、健康対照群）またはIBD患者群で構成され得る。

#### 【0080】

例えば、一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNF 閾値レベルは、正常レベルを少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも5倍、少なくとも8倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも80倍または少なくとも100倍上回る。他の実施形態では、CCL20、IL8またはTNF 閾値レベルは、IBD患者群におけるCCL20、IL8またはTNF レベル、例えば、CCL20、IL8またはTNF レベル中央値に関してCCL20、IL8またはTNF レベルの50パーセントイル、60パーセントイル、70パーセントイル、80パーセントイルまたは90パーセントイルにある。その上、一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNF の閾値レベルは、少なくとももしくはは約1pg/ml、少なくとももしくはは約2.5pg/ml、少なくとももしくはは約5pg/ml、少なくとももしくはは約7.5pg/ml、少なくとももしくはは約10pg/ml、少なくとももしくはは約12.5pg/ml、少なくとももしくはは約15pg/ml、少なくとももしくはは約17.5pg/ml、少なくとももしくはは約20pg/ml、少なくとももしくはは約25pg/ml、少なくとももしくはは約30pg/ml、少なくとももしくはは約35pg/ml、少なくとももしくはは約40.0mg/L、または少なくとももしくはは約45.0mg/L（例えば、血清中で測定した場合）である。

10

20

#### 【0081】

一部の実施形態では、対照群は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量を受けている患者からなり得る。一部の実施形態では、正常CCL20、IL8もしくはTNF レベルまたはCCL20、IL8もしくはTNF 閾値レベルは、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量の投与前の患者において観察されるCCL20、IL8またはTNF ベースラインレベルであり得る。CCL20、IL8またはTNF レベルはその後、患者へのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量またはその後の用量の投与に続いて、経時的に患者においてモニターすることができる。SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの1または複数の投与後の患者におけるCCL20、IL8またはTNF レベルは、患者におけるCCL20、IL8またはTNF ベースラインレベルと比較することができる。SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投薬レジメンは、患者におけるCCL20、IL8またはTNF レベルが、患者のCCL20、IL8またはTNF ベースラインレベルと比べて増加するか、減少するか、一定を維持するかに応じて調整することができる。

30

#### 【0082】

##### 抗SMAD7治療法

本開示は、一部には、SMAD7阻害剤を含む抗SMAD7治療法により、患者におけるIBDを処置する方法を対象とする。SMAD7阻害剤は、SMAD7に結合する、それを分解する、または別段にSMAD7安定性、生成または機能に干渉する、例えば、小結合分子、例えば、天然および合成化合物、抗体、アプタマー、イントラマー、RNAi（二本鎖RNA、siRNA）ならびにSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含み得る。SMAD7阻害剤は、SMAD7活性、結合パートナーまたは基質に干渉し、それによってSMAD7機能を阻害するトランケートされたおよび/または変異したSMAD7分子も含み得る。

40

#### 【0083】

本開示は、一部には、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドにより患者におけるIBDを処置する方法も対象とする。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的タンパク質（例えば、SMAD7）をコードするメッセンジャーRNA（mRNA）に相補的な短

50

い合成オリゴヌクレオチド配列である。アンチセンスオリゴヌクレオチド配列は、mRNAとハイブリダイズして、DNA/RNAハイブリッド鎖を分解するRNase H等、遍在性(ubiquitary)触媒酵素の活性化をもたらし得る二本鎖ハイブリッドを産生し、これにより、タンパク質翻訳を防止する。

【0084】

意図されるSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、SMAD7 mRNAのいずれかの領域を標的とすることができる。ある特定の実施形態では、抗SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヒトSMAD7 mRNA(例えば、配列番号1の;NCBI参照配列NM\_005904.3)の部位403、233、294、295、296、298、299および/または533(すなわち、それぞれヌクレオチド403、233、294、295、296、298、299および533)を標的とすることができる。

10

【0085】

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、次の抗SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド5'-GTCGCCCTTCTCCCGCAGC-3'(配列番号2)に由来し得る。

【0086】

本明細書において、SMAD7を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドが、CpGペアにおけるシトシン残基が5'-メチルシトシン(Me-dCと省略)で置き換えられた混合型骨格を含むことができることが意図される。メチルホスホネート結合は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの5'および/または3'末端に置くこともできる(MePと省略)。

20

【0087】

SMAD7を標的とする例示的なアンチセンスオリゴヌクレオチド治療法として、以下が挙げられるがこれらに限定されない:

Xは、シトシンおよび5-メチルシトシンからなる群から選択される窒素含有(nitrogenous)塩基を含むヌクレオチドまたは2'-O-メチルシトシンヌクレオチドであり、Yは、グアニンおよび5-メチルグアニンからなる群から選択される窒素含有塩基を含むヌクレオチドまたは2'-O-メチルグアニンヌクレオチドであり、ただし、ヌクレオチドXまたはYの少なくとも一方が、メチル化窒素含有塩基を含む、5'-GTXYCCCTTCTCCX Y C A G - 3'(配列番号5);

30

Xが5-メチル2'-デオキシシチジンである、5'-GTXGCCCTTCTCCCXGCAG-3'(配列番号3)(例えば、それぞれ本明細書に参照により援用される米国特許第7,807,818号および同第6,159,697号を参照);

Xが5-メチル2'-デオキシシチジンである、5'-GTXGCCCTTCTCCCXGCAGC-3'(配列番号4);および

これらそれぞれ本明細書に参照により援用される、米国特許第8,648,186号および国際特許出願公開WO2010/054826に記載されているアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【0088】

意図されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号4:5'-GTC\*GCCCTTCTCC\*GCAGC-3'を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドを含み、C\*は、5-メチル-2'-デオキシシチジンを表す。一部の実施形態では、意図されるアンチセンスオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも1個が、O,O結合型ホスホロチオエートであり、例えば、配列番号4の20個のヌクレオチド間結合のそれぞれが、O,O結合型ホスホロチオエートであり得る。特定の実施形態では、意図されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号4を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、20個のヌクレオチド間結合のそれぞれが、O,O結合型ホスホロチオエート結合であり、本明細書において、「モンジャーセン」と称される。一部の実施形態では、本明細書に開示されている意図される組成物は、1~20個のO,O結合型ホスホロチオエ

40

50

ートヌクレオチド間結合を任意選択で含むことができる、配列番号4のアンチセンスオリゴヌクレオチドの薬学的に許容される塩、例えば、ナトリウム塩を含むことができる。オリゴヌクレオチドの意図される塩は、例えば、各ホスホロチオエート結合が $\text{Na}^+$ 等のイオンと会合した、完全に中和された塩を含む。オリゴヌクレオチドは、天然起源の核酸塩基、糖および共有結合性ヌクレオチド間（骨格）結合、ならびに非天然起源の部分を含むことができる。異なる実施形態では、本明細書に記載されているアンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、配列番号2、配列番号3および配列番号4のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5-メチル-2'-デオキシシチジン5'-モノホスフェートおよび5-メチル-2'-デオキシシチジン5'-モノホスホロチオエートが挙げられるがこれらに限定されない、デオキシシチジンおよび/または5-メチル2'-デオキシシチジンを含むヌクレオチドを含むことができる。

10

**【0089】**

意図されるSMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、SMA D7に対して作用するオリゴヌクレオチドを含み、経口投与することができる。開示されている治療法は、IBDを患う対象に経口投与される場合、患者の腸管系に有効量のアンチセンスオリゴヌクレオチドを送達することができる、例えば、患者の終末回腸および/または右結腸に有効量のアンチセンスオリゴヌクレオチドを送達することができる。

**【0090】**

本発明の一部の実施形態では、抗SMA D7治療（therapy）（すなわち、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む治療）は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの経口送達に適することができる、組成物が、例えば、患者の終末回腸および右結腸にアンチセンス化合物を送達することができるような、例えば、腸溶コーティング、例えば、胃抵抗性コーティングを含む錠剤であり得る。例えば、かかる投与は、対象の腸管の罹患部分へ直接アンチセンス化合物を実質的に局所的適用する、局所的効果をもたらすことができる。かかる投与は、一部の実施形態では、アンチセンス化合物の望まれない全身吸収を実質的に回避することができる。

20

**【0091】**

例えば、経口投与のための錠剤は、開示されているアンチセンス化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む、顆粒を含むことができる（例えば、顆粒で少なくとも部分的に形成される）。かかる錠剤は、腸溶コーティングでコーティングすることができる。意図される錠剤は、フィラー、結合剤、崩壊剤および/または滑沢剤等、薬学的に許容される賦形剤ならびに着色料、遊離剤、コーティング剤、甘味料、ウィンターグリーン、オレンジ、キシリトール、ソルビトール、フルクトースおよびマルトデキストリン等の香味剤、および芳香剤、保存剤および/または抗酸化剤を含むことができる。

30

**【0092】**

一部の実施形態では、意図される医薬品製剤は、意図されるアンチセンス化合物または薬学的に許容される塩および薬学的に許容されるフィラーを含む粒内相を含む。例えば、モンジャーセンおよびフィラーは、任意選択で他の賦形剤と共に一体にブレンドし、顆粒に成形することができる。一部の実施形態では、粒内相は、湿式造粒法を使用して形成することができる、例えば、ブレンドされたアンチセンス化合物およびフィラーに液体（例えば、水）を加え、次にこの組合せを乾燥、粉碎および/または篩にかけて、顆粒を産生する。当業者であれば、他のプロセスを使用して、粒内相を達成することができることを理解するであろう。

40

**【0093】**

一部の実施形態では、意図される製剤は、粒外相を含み、これは、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤を含むことができ、粒内相とブレンドして、開示されている製剤を形成することができる。

**【0094】**

抗SMA D7治療製剤は、フィラーを含む粒内相を含むことができる。例示的なフィラーとして、セルロース、ゼラチン、リン酸カルシウム、ラクトース、スクロース、グルコ

50

ース、マンニトール、ソルビトール、微結晶性セルロース、ペクチン、ポリアクリレート、デキストロース、酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分的アルファ化デンプン、炭酸カルシウムおよびこれらの組合せを含むものなどが挙げられるがこれらに限定されない。

【0095】

一部の実施形態では、抗SMA D7治療剤は、医薬品剤の成分を一体に保持するために一般に機能し得る結合剤を含む、粒内相および/または粒外相を含むことができる。例示的な結合剤として、次のものが挙げられるがこれらに限定されない：デンプン、糖、セルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース等の修飾セルロース、ラクトース、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、糖アルコールおよびこれらの組合せを含むものなど。

10

【0096】

例えば、粒内相および/または粒外相を含む、意図される抗SMA D7治療剤は、デンプン、セルロース、架橋ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、アルギネート、コーンスターチ、クロスカルメロース(crossmellose)ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴムおよびこれらの組合せを含むもの等が挙げられるがこれらに限定されない、崩壊剤を含むことができる。例えば、粒内相および/または粒外相は、崩壊剤を含むことができる。

20

【0097】

一部の実施形態では、意図される抗SMA D7治療剤は、開示されているアンチセンス化合物、ならびにマンニトール、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびデンプングリコール酸ナトリウムまたはこれらの組合せから選択される賦形剤を含む粒内相と、微結晶性セルロース、デンプングリコール酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムまたはこれらの混合物のうち1種または複数種を含む粒外相とを含む。

【0098】

一部の実施形態では、意図される抗SMA D7治療剤は、滑沢剤を含むことができ、例えば、粒外相は、滑沢剤を含有することができる。滑沢剤として、タルク、シリカ、脂肪、ステアリン、ステアリン酸マグネシウム、リン酸カルシウム、二酸化ケイ素(silicon dioxide)、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸金属塩、水素化植物油、コーンスターチ、安息香酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、酢酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、タルクおよびステアリン酸が挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0099】

一部の実施形態では、医薬品剤は、腸溶コーティングを含む。一般に、腸溶コーティングは、消化管に沿って薬物が吸収される位置を制御する、経口薬物適用のための障壁を作製する。腸溶コーティングは、pHに応じて異なる速度で崩壊するポリマーを含むことができる。腸溶コーティングは、例えば、酢酸フタル酸セルロース、メチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー、酢酸コハク酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸メチル-メタクリル酸コポリマー、エチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸コポリマーC型、ポリ酢酸ビニルフタレートおよび酢酸フタル酸セルロースを含むことができる。

40

【0100】

一部の実施形態では、腸溶コーティングは、メタクリル酸、メタクリル酸/アクリル酸エステルまたはこれらの誘導体に基づくアニオン性、カチオン性または中性コポリマーを含む。一部の実施形態では、腸溶コーティングは、エチルアクリレート-メタクリル酸コ

50

ポリマーを含む。市販の腸溶コーティングは、Opadry（登録商標）AMB、Acryl-EZE（登録商標）、Eudragit（登録商標）グレードを含む。一部の実施形態では、腸溶コーティングは、意図される錠剤の重量で約5%～約10%、約5%～約20%、約8%～約15%、約8%～約18%、約10%～約12%または約12%～約16%を構成する。

#### 【0101】

例えば、重量で約0.5%～約70%、例えば、約0.5%～約10%または約1%～約20%のアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容される塩（例えば、モンジャーセン）を含むまたはこれから本質的になる、抗SMAD7治療法（therapy）が、錠剤の形態で提供される。かかる錠剤は、例えば、重量で約0.5%～約60%のマ  
10  
ンニトール、例えば、重量で約30%～約50%マンニトール、例えば、重量で約40%マンニトール；および/または重量で約20%～約40%の微結晶性セルロースもしくは重量で約10%～約30%の微結晶性セルロースを含むことができる。例えば、意図される錠剤は、重量で約30%～約60%、例えば、約45%～約65%あるいは重量で約5%～約10%モンジャーセン、重量で約30%～約50%あるいは約5%～約15%マンニトール、約5%～約15%微結晶性セルロース、約0%～約4%または約1%～約7%ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび重量で約0%～約4%、例えば、約2%～約4%デンプングリコール酸ナトリウムを含む粒内相を含むことができる。

#### 【0102】

例示的な抗SMAD7治療剤は、約10mg～約500mgのモンジャーセンを含む  
20  
またはこれから本質的になる剤形を含み、例えば、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約150mg、約200mgまたは約250mgのモンジャーセンを含む錠剤が、本明細書において意図されている。一実施形態では、抗SMAD7治療法は、重量で約0.5%～約10%の配列番号4によって表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容される塩；重量で約30%～約50%マンニトール；および重量で約10%～約30%微結晶性セルロースを含む経口使用のための錠剤であり得る。

#### 【0103】

本発明の例示的な実施形態では、重量で約50%モンジャーセン（またはその塩）、重  
30  
量で約11.5%マンニトール、重量で約10%微結晶性セルロース、重量で約3%ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび重量で約2.5%デンプングリコール酸ナトリウムを含むことができる粒内相と；重量で約20%微結晶性セルロース、重量で約2.5%デンプングリコール酸ナトリウムおよび重量で約0.5%ステアリン酸マグネシウムを含むことができる粒外相とを含む、経口投与のための薬学的に許容される錠剤が提供される。錠剤は、腸溶コーティングを含むこともできる。

#### 【0104】

別の例示的な実施形態では、重量で約5%～約10%、例えば、約8%モンジャーセン  
40  
（例えば、ヌクレオシド間結合がそれぞれO, O結合型ホスホロチオエート（phosphorothioate）である、および/またはその塩、例えば、ナトリウム塩）、重量で約40%マンニトール、重量で約8%微結晶性セルロース、重量で約5%ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび重量で約2%デンプングリコール酸ナトリウムを含むまたはこれから本質的になることができる粒内相と；重量で約17%微結晶性セルロース、重量で約2%デンプングリコール酸ナトリウムおよび重量で約0.4%ステアリン酸マグネシウムを含むことができる粒外相とを含むまたはこれから本質的になる、経口投与のための薬学的に許容される錠剤が提供される。

#### 【0105】

意図される錠剤は、腸溶コーティングを含むこともでき、例えば、開示されている錠剤  
50  
は、重量で約13%、約14%、約15%、約16%、または約17%の腸溶コーティング、例えば、エチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー（例えば、AcrylEZE

(登録商標)を含むことができる。

【0106】

例えば、抗SMA D7治療法は、粒内相および粒外相を含む、経口使用のための薬学的に許容される錠剤の形態であり得、例えば、粒内相は、重量で約5%～約10%(例えば、重量で約8%)の配列番号4によって表されるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容される塩、重量で約40%マンニトール、重量で約8%微結晶性セルロース、重量で約5%ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび重量で約2%デンプングリコール酸ナトリウムを含み、例えば、粒外相は、重量で約17%微結晶性セルロース、重量で約2%デンプングリコール酸ナトリウムおよび重量で約0.4%ステアリン酸マグネシウムを含み、錠剤は、腸溶コーティングをさらに含むことができる。

10

【0107】

意図される製剤、例えば、錠剤は、一部の実施形態では、患者に経口投与される場合、患者におけるオリゴヌクレオチドの最小血漿濃度をもたらし得ることができる。別の実施形態では、意図される製剤は、患者に経口投与される場合、患者の終末回腸および/または右結腸、例えば、患者の罹患または疾患腸部位に局所的に送達される。

【0108】

炎症性腸疾患

本明細書に記載されている発明は、IBDを処置および管理するのに有用な方法を提供する。「炎症性腸疾患」または「IBD」は、本明細書において使用される場合、クローン病(CD)、胃十二指腸クローン病、クローン(肉芽腫性)大腸炎、潰瘍性大腸炎(UC)、コラーゲン大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、空置大腸炎、ベーチェット病、顕微鏡的大腸炎、潰瘍性直腸炎、直腸S状結腸炎、空回腸炎、左側大腸炎、汎大腸炎、回結腸炎、回腸炎および不確定大腸炎を含むいくつかの慢性炎症性疾患を指し得る。CDおよびUCは、IBDの2種の最も一般的な形態である。IBDは、消化器系の自己免疫性疾患である。CDは、終末回腸を含む胃腸管のいずれかの部分に局在化し得、胃腸管のあらゆる細胞型に影響し得る。UCは、結腸および直腸に局在化し、粘膜の細胞のみに影響する。

20

【0109】

環境および遺伝因子の両方が、かかる因子の同一性は十分には定義されていないが、IBDにおける役割を果たすと考えられる。環境コンポーネントは、経口摂取された食物および薬物への曝露によって影響される腸の菌叢の変更を含むことができる。

30

【0110】

IBDは、腹痛、嘔吐、下痢、直腸出血、重度痙攣、筋攣縮、体重減少、栄養不良、発熱、貧血、皮膚病変、関節痛、眼の炎症、肝臓障害、関節炎、壊疽性膿皮症、原発性硬化性胆管炎および非甲状腺性疾患症候群を含む症状を伴う。UCを患う小児は、成長不全を患い得る。

【0111】

CDの形態は、活動性CDを含むCDのステロイド依存性およびステロイド抵抗性形態を含む。CDのステロイド依存性形態を患うIBDの患者は、ステロイド療法による処置に対して応答性であるが、CDに関連する症状の発生率の増加を被ることなくステロイド療法を終了または短縮できない。CDのステロイド抵抗性形態を患うIBDの患者は、ステロイド療法による処置に対して応答性ではない。IBDの患者に一般的に処方および/または投与されるステロイド治療薬は、コルチコステロイド、例えば、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾンおよびブデソニドを含む。活動性CDを患うヒト患者は、CDの症状、例えば、血便、体重減少および/または腹部痙攣が挙げられるがこれらに限定されない症状を活動的に患う患者である。

40

【0112】

処置および管理

本明細書に記載されている通り、「患者」は、哺乳動物、霊長類およびヒトが挙げられるがこれらに限定されない、IBDを患うまたはこれであると診断されたいずれかの動物

50

を指す。ある特定の実施形態では、対象は、例えば、ネコ、イヌまたはウマ等、非ヒト哺乳動物であり得る。好ましい実施形態では、対象は、ヒト対象である。

【0113】

「IBDの患者」は、本明細書において使用する場合、IBDの症状もしくは徴候のいずれかを患う患者、IBDの症状もしくは徴候のいずれかを患い得る患者、またはIBDを処置するためもしくは管理するための本発明の方法の利益を得ることができるいずれかの患者を指す。必要としている患者は、過去にIBDを患ったことがある患者、またはIBDを以前に処置されたことがある患者を含むことができる。CCl20、IL8またはTNFの発現のレベル増加を伴うIBDを患う個体が、特に関連性がある。一部の実施形態では、IBDの患者は、クローン病(CD)患者である。一部の実施形態では、IBDの患者は、潰瘍性大腸炎(UC)患者である。

10

【0114】

用語「処置する」、「処置」、「処置している」などは、所望の薬理学的および/または生理学的効果を得ることを一般に意味するように本明細書において使用される。効果は、疾患および/または疾患に起因する有害効果の部分的もしくは完全な治癒の観点から治療的であり得る。用語「処置」は、本明細書において使用する場合、哺乳動物、特に、ヒトにおける疾患のいずれかの処置を網羅し、(a)疾患の阻害、すなわち、疾患が重症度もしくは範囲を増加させることの防止、(b)疾患の軽減、すなわち、疾患の部分的もしくは完全な緩解を引き起こすこと、または(c)疾患の再発の防止、すなわち、疾患の症状の以前の処置成功もしくは疾患の処置後に疾患が活動性状態に戻ることの防止を含む。

20

【0115】

用語「管理する」、「管理」、「管理している」などは、疾患の症状の重症度もしくは徴候の制御または疾患を処置する手段を一般に意味するように本明細書において使用される。一般に、管理は、所望の薬理学的および/または生理学的効果を得るために使用される。効果は、疾患および/または疾患に起因する有害効果の部分的または完全治癒、または疾患の特定の症状もしくは徴候が、患者において起こらないもしくは再び起こらないまたは患者において望ましくないもしくは耐えられないレベルまで上がらないことの保証の観点から治療的であり得る。用語「管理」は、本明細書において使用される場合、哺乳動物、特に、ヒトにおける疾患のいずれかの管理を網羅し、(a)疾患の阻害、すなわち、疾患が重症度もしくは範囲を増加させることの防止、(b)疾患の軽減、すなわち、疾患の部分的もしくは完全な緩解を引き起こすこと、または(c)疾患の再発の防止、すなわち、疾患の症状の以前の処置成功もしくは疾患の処置後に疾患が活動性状態に戻ることの防止を含む。「管理」は、本明細書において使用される場合、疾患に特異的な処置、例えば、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与を参照して使用することもできる。

30

【0116】

本発明の一部の実施形態では、IBDを有する患者は、抗SMAD7治療法、例えば、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量を投与される。本明細書において使用される場合「初期用量」は、一連の用量におけるIBD患者に投与される抗SMAD7治療法の用量を指す。一連の用量は、1または複数の用量を含むことができる。例えば、一連の用量は、抗SMAD7治療法の単一用量または抗SMAD7治療法の単一を超える用量を含むことができる。初期用量は、患者に投与されるいかなる後の用量にも先立って、患者に投与される抗SMAD7治療法の用量であり得る。例えば、初期用量は、処置ナীব患者に投与される抗SMAD7治療法の第1の用量であり得るがこれに限定されない。初期用量は、例えば、抗SMAD7治療法の任意の処置サイクルにおける第1の用量でもあり得る。初期用量は、第1の処置サイクル、第2の処置サイクル、または任意のその後の処置サイクルの第1の用量であり得る。あるいは、「初期用量」は、患者におけるCCl20、IL8、またはTNFおよび/または別のバイオマーカー(単数または複数)のレベルの解析後に患者に投与される第1の用量であり得る、あるいは患者におけるCCl20、IL8、またはTNFおよび/または別のバイオマーカー(単数または複数)のレベルの決定前の直前に投与された用量であり得る。

40

50

## 【0117】

本発明の一部の実施形態では、IBDを有する患者は、抗SMA D7治療法、例えば、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチドのその後の用量を投与される。本明細書において使用される場合、「その後の用量」は、前の用量、例えば、初期用量の投与後に、IBDを有する患者に投与される抗SMA D7治療法の用量を指す。よって、その後の用量は、2またはそれを超える用量を含む一連の用量においてIBDを有する患者に投与することができる。さらに、一部の事例では、その後の用量が、前の用量より多くなる、それと等しくなるまたはそれより少なくなるように、その後の用量の量は、初期用量または前の用量に関して較正することができる。その後の用量の量の較正は、IBDを有する患者におけるCC L20、IL8、もしくはTNF および/または別のバイオマーカー（単数または複数）のレベルまたはレベル変化、例えば：前の用量、例えば、初期用量の前もしくは後に解析されるIBDを有する患者におけるCC L20、IL8、もしくはTNF のレベル；または前の用量、例えば、初期用量の前および後のIBDを有する患者におけるCC L20、IL8、もしくはTNF のレベルの変化に基づくことができる。その後の用量は、IBDを有する患者に投与される抗SMA D7治療法の第1の用量、例えば、初期用量の後にIBDを有する患者に投与される用量であり得る。その後の用量は、IBDを有する患者に投与される抗SMA D7治療法の前の用量の後に投与される用量、例えば、同じ処置ラウンドまたは異なる処置ラウンド、例えば、以前の処置ラウンドにおける前の用量の後に投与される用量でもあり得る。その後の用量は、いずれかの前の用量、例えば、その後の用量に直接先行する前の用量またはその後の用量の投与に先立ち投与される1もしくは複数の用量が続く前の用量に関して、その後の用量であり得る。

10

20

## 【0118】

本明細書において使用される場合、「クローン病活動性指数」または「CDAI」は、Bestら、GASTROENTEROLOGY、70巻：439～44頁（1976年）によって記載される通り、CDを患う患者の進行の査定に使用される測定値または指数を指す。150またはそれを下回るCDAIスコアは一般に、非活動性疾患に関連し、より高いスコアよりも優れた予後を示す。150を上回る値は一般に、活動性疾患に関連し、450を上回る値は、極めて重度の疾患に関連する。CDAIスコアは、どの程度十分に患者が治療法に応答しているかの決定に使用することができ、寛解にある患者の同定に使用することができる。ある特定の実施形態では、ベンチマーク臨床応答は、対象が、少なくとも100ポイントのCDAIスコアの減少を示すことを意味する。臨床試験において、150またはそれを下回るCDAIスコアは一般に、寛解に関連する。

30

## 【0119】

本明細書において使用される場合、「潰瘍性大腸炎疾患活動性指数」または「UCDAI」は、Sutherlandら、Gastroenterology、92巻：1894～98頁（1987年）によって記載されている通り、UCを患う患者の進行の査定に使用される測定値または指数を指す。UCDAIは、排便回数、直腸出血、結腸内層の外観および疾患活動性に関する医師の評点を含むUCの症状に関する一連の修飾子である。これらの修飾子のそれぞれは、0～3の数値を付与され、3が最高疾患活動性である。臨床試験において、寛解は多くの場合、1またはそれに満たないUCDAIスコアとして定義され、改善は、試験の初めにおけるスコアからの3またはそれを超えるポイントの低下である。UCDAIは、どの程度十分に患者が治療法に応答しているか決定するために臨床試験において使用することができ、寛解にある患者を同定するために使用することができる。UC患者における疾患重症度を測定するために他の一般的に使用される指数は、True LoveおよびWitts指数、St. Markの指数、単純臨床大腸炎活動性指数（Simple Clinical Colitis Activity Index）（SCCAI）、Lichtiger指数、潰瘍性大腸炎症状スコア（UCSS）およびMayo Clinicスコアを含む。

40

## 【0120】

本明細書において使用される場合、「寛解」または「臨床寛解」は、IBDの臨床徴候（単数または複数）または症状の低下（部分的または完全な）を指す。例えば、臨床寛解

50

は、IBDに関連する症状、例えば、血便、体重減少もしくは組織炎症の重症度の緩和、または患者からのIBDの症状の完全消失を含むことができる。本発明の実施形態では、臨床寛解は、CDAIスコアの変化または測定値によって示され得る。例えば、約150未満、約155未満、約160未満、約165未満、約170未満または約175未満のCDAIスコアは、臨床寛解を示すことができる。臨床寛解は、IBDを有する患者へのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に観察することができる。臨床寛解は、CDAIスコア等、疾患活動性指数スコアに寄与する因子を測定することにより、または客観的因子、例えば、患者由来の試料における分析物のレベルが挙げられるがこれに限定されない客観的因子の測定値により観察することができる。さらに、本発明の一部の実施形態では、臨床寛解は、投与ステップ後に観察されるおよび初期観察に続く期間に維持されるの両方である。例えば、一部の実施形態では、臨床寛解は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与から約1週間、約2週間または約3週間後に観察され、臨床寛解の初期観察に続く少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも6週間または少なくとも8週間の期間維持される。

10

#### 【0121】

本明細書において使用される場合、「SMAD7」(CRCS3、FLJ16482、MADH7、MADH8、MAD(マザーズ・アゲンスト・デカペンタプレジック(mothers against decapentaplegic)、Drosophila)ホモログ7、MADホモログ8、SMAD、マザーズ・アゲンストDPPホモログ7、マザーズ・アゲンストDPPホモログ8としても公知)は、Entrez GeneID No. 4092によって同定される遺伝子およびそのアレルバリエーションによってコードされるヒトタンパク質またはmRNA転写物のうちのいずれかを意味する。

20

#### 【0122】

本明細書において使用される場合、「IL8」(インターロイキン-8(IL-8); 腫瘍壊死因子誘導性遺伝子1; NAF; 顆粒球走化性タンパク質1(GCP1); LECT; LUCT; タンパク質3-10C; ベータ-トロンボグロブリン様タンパク質; 好中球活性化ペプチド1; 好中球活性化タンパク質1(NAP1; NAP-1); エモクタキン(Emoctakin); GCP-1; LYNAP; リンパ球由来好中球活性化ペプチド; 肺巨細胞癌由来走化性タンパク質; 小型の誘導性サイトカインサブファミリーB、メンバー8; ベータ内皮細胞由来好中球活性化ペプチド; 単球由来好中球走化性因子(MDNCF); 単球由来好中球活性化ペプチド(MONAP); 肺胞マクロファージ走化性因子I; C-X-Cモチーフケモカイン8; およびケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド8(CXCL8)としても公知)は、Entrez GeneID No. 3576によって同定される遺伝子およびそのアレルバリエーションによってコードされるヒトタンパク質またはmRNA転写物のうちのいずれかを意味する。

30

#### 【0123】

本明細書において使用される場合、「CRP」(C反応性タンパク質、ペントラキシン関連; ペントラキシン; およびPTX1としても公知)は、Entrez GeneID No. 1401によって同定される遺伝子およびそのアレルバリエーションによってコードされるヒトタンパク質またはmRNA転写物のうちのいずれかを意味する。

40

#### 【0124】

本明細書において使用される場合、「TNF」(腫瘍壊死因子、DIF、腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー2(TNFSF2)、APC1タンパク質、カケクチン、腫瘍壊死因子A(TNFA)、腫瘍壊死因子-a(TNF-a)および腫瘍壊死因子-アルファ(TNF-アルファ)としても公知)は、Entrez GeneID No. 7124によって同定される遺伝子およびそのアレルバリエーションによってコードされるヒトタンパク質またはmRNA転写物のうちのいずれかを意味する。

#### 【0125】

本明細書で使用される場合、「CCL20」(ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド20; CKb4; LARC; ST38; MIP3A; Exodus; マクロファージ炎症

50



/ml、約10pg/ml、約11pg/ml、約12pg/ml、約13pg/ml、約14pg/ml、約15pg/ml、約17.5pg/ml、約20pg/ml、約22.5pg/ml、約25pg/ml、約30pg/ml、または約35pg/mlの値に関係づけることができる。本明細書に記載されている方法では、IL8の正常レベルは、特異的な値、例えば、約10pg/ml、約12.5pg/ml、約15pg/ml、約16pg/ml、約17pg/mlまたは約18pg/ml、約19pg/ml、約20pg/ml、または約25pg/mlの値に関係づけることができる。本明細書に記載されている方法では、TNFの正常レベルは、特異的な値、例えば、約10pg/ml、約12.5pg/ml、約15pg/ml、約16pg/ml、約17pg/mlまたは約18pg/ml、約19pg/ml、約20pg/ml、または約25pg/mlの値に関係づけることができる。一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNFの正常レベルは、様々な因子、例えば、年齢、性別、民族起源、喫煙習慣、食習慣、ボディマスインデックス(BMI)および/または運動習慣に関して患者とマッチした健康対照群におけるCCL20、IL8またはTNFのレベル中央値との比較により決定することができる。

10

20

30

40

50

#### 【0129】

CCL20、IL8またはTNFおよび/または他の分析物のレベルは、患者から試料を得ることにより決定することができる。本明細書に記載されている方法において、試料は、組織試料(例えば、胃腸組織試料)または体液試料(例えば、唾液試料、糞便または尿試料)であり得る。試料は、患者組織生検、例えば、粘膜組織生検、例えば、腸粘膜組織生検から得られる試料であり得る。さらに、試料は、血液、血清または血漿試料であり得る。対象由来の血液試料は、当技術分野で周知の技法を使用して得ることができる。血液試料は、末梢血単核球(PMBC)、RBC枯渇全血または血清を含むことができる。PMBCは、異なる密度勾配(例えば、フィコール密度勾配)遠心分離手順を使用して全血試料から分離することができる。例えば、全血(例えば、抗凝固剤処置した全血)を分離媒上に重層し、遠心分離する。遠心分離ステップの終わりに、次の層が上から下に視覚的に観察される:血漿/血小板、PMBC、分離媒および赤血球/顆粒球。

#### 【0130】

処置をモニターする方法は、他の分析物(例えば、CCL20、IL8、CRP、TNF)のレベル、CDAIスコア、臨床寛解およびIBD症状の存在または重症度が挙げられるがこれらに限定されない、他の因子をモニターする方法を含むこともできる。

#### 【0131】

本発明の実施形態では、分析物(例えば、CCL20、IL8またはTNF)のレベルが測定される場合、様々な方法を使用して、分析物を測定することができる。例えば、分析物、例えば、CCL20、IL8、TNFまたはCRPのレベルは、免疫化学および/またはヌクレオチド解析によって決定することができる。免疫化学によって分析物濃度を決定する方法として、ウエスタンブロッティング、ELISAおよび免疫染色方法が挙げられるがこれらに限定されない。一部の実施形態では、免疫化学によって分析物濃度を決定する方法は、目的の分析物に結合することができる抗体、例えば、抗CCL20抗体、抗IL8抗体または抗TNF抗体を使用して行われる。免疫化学によって分析物濃度を決定する方法は、バッファー、ブロッキング試薬、コンジュゲートなし一次抗体、ならびに蛍光プローブまたは基質特異的酵素等、抗体検出を可能にするタグにコンジュゲートされた一次および/または二次抗体の使用を伴い得る。

#### 【0132】

ヌクレオチド解析によって分析物濃度を決定する方法として、ノーザンブロッティングおよびポリメラーゼ連鎖反応方法、例えば、定量的ポリメラーゼ連鎖反応方法等、分析物mRNA転写物レベルを解析する方法が挙げられるがこれらに限定されない。ヌクレオチド解析は、分析物ヌクレオチド配列(例えば、CCL20、IL8またはTNFのヌクレオチド配列)に結合するオリゴヌクレオチドプローブ、またはポリメラーゼ連鎖反応、例えば、定量的ポリメラーゼ連鎖反応により分析物ヌクレオチド配列を増幅することがで

きる一対のオリゴヌクレオチドプライマーを使用して行うことができる。オリゴヌクレオチドプローブおよびオリゴヌクレオチドプライマーは、例えば、蛍光タグ等、検出可能タグに連結することができる。ヌクレオチド解析による分析物濃度の決定において、従事者は、試料における特定の分析物のmRNA転写物濃度を評価することができる。あるいは、ヌクレオチド解析による分析物濃度の決定において、従事者は、分析物mRNA転写物存在量の尺度に基づき分析物タンパク質濃度を推定するために、特定の分析物のmRNA転写物存在量および特定の分析物のタンパク質存在量の間の相関を確立することができる。

#### 【0133】

特許請求されている発明の方法は、*in vitro*で行うことができるステップを含む。例えば、対象におけるCCL20、IL8もしくはTNF レベルを測定するステップ、試料におけるCCL20、IL8もしくはTNF のレベルを決定するステップ、および/またはCD4Iスコアを決定するもしくはCD4Iスコアの決定に必要な測定を行うステップを*in vitro*で行うことができることが考慮される。例えば、試料におけるCCL20、IL8またはTNF のレベルは、*in vitro*で試料において免疫化学またはヌクレオチド解析を行うことにより決定することができる。あるいは、本発明の一部の実施形態では、IBDを有する患者におけるCCL20、IL8もしくはTNF レベルを決定および解析するステップ、試料におけるCCL20、IL8もしくはTNF レベルを決定および解析するステップ、ならびに/またはCD4Iスコアを決定するもしくはCD4Iスコアの決定に必要な測定を行うステップは、*in vivo*で行うことができる。

#### 【0134】

免疫化学に適した抗IL8抗体は、市販されており、Abcam製ヤギ抗ヒトIL8 (カタログ番号ab10769)、Santa Cruz製マウス抗ヒトIL8 (カタログ番号sc-73321、sc-52870およびsc-7302)、Pierce製マウス抗ヒトIL8 (3IL8-H10) (カタログ番号M801) およびSigma-Aldrich製マウス抗ヒトIL8 (カタログ番号WH0003576M5) 抗体が挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0135】

免疫化学に適した抗TNF 抗体は、市販されており、Abcam製ウサギ抗ヒトTNF (カタログ番号ab9635)、Cell Signaling Technology製ウサギ抗ヒトTNF (カタログ番号3707)、affymetrix eBioscience製マウス抗ヒトTNF (カタログ番号14-7348-81) およびRockland Antibodies & Assays製ウサギ抗ヒトTNF (カタログ番号209-401-306S) 抗体が挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0136】

免疫化学に適した抗CRP抗体は、市販されており、例えば、Santa Cruz Biotechnology製ヤギ抗ヒトCRPポリクローナル抗体 (カタログ番号sc-18304およびsc-18306)、Santa Cruz Biotechnology製ウサギ抗ヒトCRPポリクローナル抗体 (カタログ番号sc-30047)、Santa Cruz Biotechnology製マウス抗ヒトCRPモノクローナル抗体 (カタログ番号sc-70883)、Sigma-Aldrich製マウス抗ヒトCRPモノクローナル抗体 (カタログ番号C1688-.2ML)、abcam製ウサギ抗ヒトモノクローナル抗体 (カタログ番号ab32412)、abcam製マウス抗ヒトCRPモノクローナル抗体 (カタログ番号ab13426) およびThermo Scientific製ヤギ抗ヒトCRPポリクローナル抗体 (カタログ番号G0301-1B) 等が挙げられる。

#### 【0137】

免疫化学に適した抗CCL20抗体は、市販されており、例えば、R&D Systems製マウス抗ヒトCCL20モノクローナル抗体 (カタログ番号MAB360)、Si

10

20

30

40

50

gma Aldrich製ヤギ抗ヒトCCL20ポリクローナル抗体(カタログ番号SAB2501804)、Origene製マウス抗ヒトCCL20モノクローナル抗体(カタログ番号TA316597)、Origene製ヤギ抗ヒトCCL20ポリクローナル抗体(カタログ番号TA316596)、Abnova製ヤギ抗ヒトCCL20ポリクローナル抗体(カタログ番号PAB17268)、Abnova製ウサギ抗ヒトCCL20ポリクローナル抗体(カタログ番号PAB16925)、Abnova製マウス抗ヒトCCL20モノクローナル抗体(カタログ番号MAB1314)、Santa Cruz Biotechnology製ヤギ抗ヒトCCL20ポリクローナル抗体(カタログ番号sc-9775)、およびAbcam製ウサギ抗ヒトCCL20ポリクローナル抗体(カタログ番号ab9829)である。

10

## 【0138】

## 酵素結合免疫吸着測定法

一部の実施形態では、CCL20、IL8もしくはTNF および/または他の分析物濃度は、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)によって決定することができる。具体的には、試料、特に、血液試料、例えば、血清試料におけるCCL20、IL8もしくはTNF および/または他の分析物のレベルは、ELISAによって決定することができる。ELISAによる分析物濃度のアッセイは、分析物タンパク質に対する少なくとも1種の抗体、例えば、少なくとも1種の抗CCL20抗体、抗IL8抗体もしくは抗TNF抗体、および/または少なくとも1種の二次抗体、例えば、少なくとも1種の標識二次抗体を必要とする。一部の実施形態では、一次抗体は、例えば、蛍光標識で標識される。ある特定の実施形態では、一次抗体は標識されず、一次抗体の生物種アイソタイプ(species isotype)に結合することができる二次抗体が、例えば、蛍光プローブまたは特異的な基質と反応しこれにより検出可能シグナルを生じることができる酵素で標識される。

20

## 【0139】

ELISAの実施は、少なくとも1種の捕捉抗体、少なくとも1種の検出抗体および/または少なくとも1種の酵素結合もしくは蛍光標識された二次抗体を必要とする。例えば、ELISAによるCCL20、IL8またはTNF レベルのアッセイは、捕捉抗体としてそれぞれ抗CCL20抗体、抗IL8抗体または抗TNF抗体を必要とし得る。抗CCL20抗体、抗IL8抗体または抗TNF抗体は、ポリスチレンマイクロタイタープレート等の固体支持体に固定化される。次に、試料、例えば、血清試料が添加され、結合した抗体と複合体形成させる。結合していない血清コンポーネントは、洗浄により除去される。検出抗体、例えば、異なる抗CCL20抗体、抗IL8抗体または抗TNF抗体、例えば、捕捉抗体とは異なる、それぞれCCL20、IL8またはTNFタンパク質の部分に結合する抗CCL20抗体、抗IL8抗体または抗TNF抗体が添加され、捕捉されたCCL20、IL8またはTNFに結合させる。検出抗体は、直接的にまたは間接的に、例えば、検出抗体を特異的に認識する二次抗体を介して、酵素等の検出可能タグに連結される。典型的には、各ステップの間で、結合したタンパク質を含有するプレートは、洗浄バッファー、例えば、穏和な洗剤溶液で洗浄される。典型的なELISAプロトコールは、プレートへのタンパク質試薬の望まれない非特異的結合をブロックするために、ウシ血清アルブミン等、非特異的に結合するタンパク質の使用を伴う、1または複数のブロッキングステップも含む。最終洗浄ステップ後に、適切な酵素基質の添加によりプレートを発色させて、試料におけるCCL20、IL8またはTNFタンパク質の量を示す可視シグナルを生じる。基質は、例えば、発色基質または蛍光発生基質であり得る。ELISA方法、試薬および機器は、当技術分野で周知であり、市販されている。

30

40

## 【0140】

## ヌクレオチド解析

一部の実施形態では、CCL20、IL8もしくはTNF および/または他の分析物の濃度は、「ヌクレオチド解析」を行うことにより決定することができる。ヌクレオチド解析は、試料、例えば、血液試料における分析物ヌクレオチド転写物レベル(例えば、CCL20、IL8もしくはTNFのmRNA転写物レベル)の解析を含むことができる

50

。分析物転写物レベルは、ノーザンプロット、例えば、定量的ノーザンプロット；またはポリメラーゼ連鎖反応、例えば、定量的ポリメラーゼ連鎖反応により決定することができる。ノーザンプロットの実施に必要な試薬は、オリゴヌクレオチドプローブ、例えば、検出可能標識に連結されたオリゴヌクレオチドプローブを含む。検出可能標識は、蛍光標識または特異的な基質と反応することができる酵素を含むことができる。ポリメラーゼ連鎖反応の実施に必要な試薬は、特定の分析物のmRNA転写物に特異的に結合し、ポリメラーゼ連鎖反応によって分析物のmRNA転写物の数を増幅することができるオリゴヌクレオチドプライマーを含む。オリゴヌクレオチドプライマーを検出可能標識に連結させて、例えば、定量的ポリメラーゼ連鎖反応を可能にすることができる。定量的ポリメラーゼ連鎖反応の実施に必要な他の試薬として、対照転写物シグナル、例えば、 $\beta$ -チューブリン転写物シグナルを増幅することができるプライマーが挙げられるがこれに限定されない。ノーザンプロットおよびポリメラーゼ連鎖反応の実施に必要なバッファー、試薬（オリゴヌクレオチドプライマーおよびプローブを含む）、技法および機器は、容易に入手することができる、当技術分野で周知である。

10

#### 【0141】

##### 患者を選択する方法

本明細書に記載されている本発明は、一部には、SMAD7アンチセンス治療法に対する応答性のある程度の見込みを示す患者を選択することにより、患者を処置する方法を提供する。抗SMAD7治療法に対する応答性の見込みは、一部には、IBDの患者におけるCCl20、IL8またはTNFのレベル、例えば、CCl20、IL8またはTNFの既存のレベル（すなわち、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量の投与前の患者におけるCCl20、IL8またはTNFのレベル）あるいはSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量または1もしくは複数のその後の用量の後に決定されたCCl20、IL8またはTNFのレベルの決定を前提とする。例えば、本発明の一部の実施形態では、患者は、絶対もしくは相対CCl20、IL8もしくはTNFレベル、またはCCl20、IL8もしくはTNFレベルの変化の検出または解析後に、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドによる処置またはさらに別の処置のために選択される。IBDの患者におけるCCl20、IL8またはTNFのレベルは、CCl20、IL8またはTNFの正常レベル、例えば、マッチした対照群におけるCCl20、IL8もしくはTNFレベル中央値またはCCl20、IL8もしくはTNFの絶対レベルによって定義されるCCl20、IL8またはTNFの正常レベルと比較することができる。

20

30

#### 【0142】

一部の実施形態では、患者におけるCCl20、IL8またはTNFのレベルが、マッチした対照群におけるCCl20、IL8またはTNFの平均（average）、中央値または平均（mean）レベルと比べて10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または100%を超えて上昇した場合、患者は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドによる処置またはさらに別の処置のために選択される。

#### 【0143】

一部の実施形態では、患者におけるCCl20、IL8またはTNFのレベルが、マッチした対照群におけるCCl20、IL8またはTNFの平均、中央値または平均レベルと比べて2倍を超えて、3倍を超えて、4倍を超えて、5倍を超えて、6倍を超えて、7倍を超えて、8倍を超えて、9倍を超えてまたは10倍を超えて上昇した場合、患者は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドによる処置またはさらに別の処置のために選択される。

40

#### 【0144】

典型的には、CCl20、IL8またはTNFレベルは、試料の容量、例えば、血液または組織の容量当たりのCCl20、IL8またはTNFタンパク質、ペプチドまたはRNAの濃度、例えば、質量の観点から測定される。よって、初期または継続処置のための患者の選択は、例えば、CCl20、IL8またはTNFの高い初期レベルが、S

50

MAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド処置に対する応答性の潜在力を示すことができるように、患者におけるCCL20、IL8またはTNF レベルに関係づけられる。さらに、高レベルのCCL20、IL8またはTNF (すなわち、正常レベルを上回るCCL20、IL8またはTNF) は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの用量増加の必要を示すことができる一方、正常または正常を下回るレベルのCCL20、IL8またはTNF は、特に、1または複数の用量の後の、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの用量減少または用量未変化の必要を示すことができる。あるいは、反復投与後の継続した正常を上回るレベルのCCL20、IL8またはTNF は、患者が、処置に対して応答性ではないことを示すことができる。

【0145】

よって、CCL20、IL8またはTNF のレベルが、CCL20、IL8またはTNF の正常レベルを上回る場合、患者に、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期および/またはその後の用量を投与することができる。一部の実施形態では、CCL20、IL8またはTNF レベルは、初期用量の投与前に、正常を上回るCCL20、IL8またはTNF レベルであることが既に公知である。一部の実施形態では、IBDの患者におけるCCL20、IL8またはTNF レベルは、初期用量の投与前に決定される。一部の実施形態では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量後に、CCL20、IL8またはTNF レベルが解析され、CCL20、IL8またはTNF の正常レベルを上回ると決定される場合、患者は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのその後の用量、例えば初期用量より多い用量または初期用量に等しい用量を投与される。あるいは、CCL20、IL8またはTNF レベルが解析され、CCL20、IL8またはTNF の正常レベルを下回ると決定される場合、患者に、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのその後の用量、例えば、初期用量と等しいまたはこれより少ない用量を投与することができる。

【0146】

さらに他の実施形態では、CCL20、IL8またはTNF レベルは、IBDの患者において解析および決定することができ、続いて、CCL20、IL8またはTNF レベルがCCL20、IL8またはTNF の正常レベルを上回る場合、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量を患者に投与することができる。さらに、一部の実施形態では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量の後に、CCL20、IL8またはTNF のレベルを決定することができ、CCL20、IL8またはTNF のレベルが、CCL20、IL8またはTNF の正常レベルを上回る場合、初期用量より多いまたはこれに等しいSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのその後の用量を患者に投与することができる。あるいは、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量の後に、CCL20、IL8またはTNF のレベルを決定することができ、CCL20、IL8またはTNF のレベルが、CCL20、IL8またはTNF の正常レベルを下回る場合、初期用量より少ないまたはこれに等しいSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのその後の用量を患者に投与することができる。

【0147】

さらに他の実施形態では、本発明は、IBDの患者におけるCCL20、IL8またはTNF レベルを解析および決定することができる；CCL20、IL8またはTNF レベルが、CCL20、IL8またはTNF の正常レベルを上回る場合、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量を患者に投与することができる；初期投与後にCCL20、IL8またはTNF のレベルが解析される；ならびに初期用量が投与された後のCCL20、IL8またはTNF のレベルが、初期用量が投与される前のCCL20、IL8またはTNF のレベルより低い場合、患者が、初期用量と同じまたは初期用量より少ないその後の用量を投与される方法を提供する。あるいは、初期用量が投与される前のCCL20、IL8またはTNF のレベルと比較して、初期用量が投与された後にCCL20、IL8またはTNF のレベルが未変化であるまたは増加した場合、患者は、初期用量と同じもしくは初期用量より多いその後の用量を投与される、または処置

10

20

30

40

50

が終了する。

【0148】

よって、意図されている発明は、CC L 20、IL 8またはTNF レベルの解析および決定ならびにSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド投与に対する患者応答性に基づく複数の処置シナリオを説明することにより、患者におけるIBDを処置および管理するための異なる方法を提供する。

【0149】

例えば、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に患者におけるCC L 20、IL 8またはTNF レベルが、正常CC L 20、IL 8またはTNF レベルを上回る場合、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの同じ用量でまたは増加した用量で処置を続けることができる。

10

【0150】

SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に患者におけるCC L 20、IL 8またはTNF レベルが、正常CC L 20、IL 8またはTNF レベルを下回る場合、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの同じ用量でまたは減少した用量で処置を続けることができる。

【0151】

SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量および1または複数のその後の用量の後にCC L 20、IL 8またはTNF レベルが、正常CC L 20、IL 8またはTNF レベルを上回りまたは下回り続ける場合、処置を終了することができる。例えば、患者が寛解したため、患者が処置に対して応答性ではないため、または患者が最大耐用量を投与されてきたため、処置を終了することができる。

20

【0152】

一部の事例では、CC L 20、IL 8またはTNF レベルが、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの1または複数の用量の後に患者において減少する場合、これは、患者が、処置に対して応答性であることを示すことができる。このような患者において、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのその後の用量を投与することができるが、ただし、以前の用量（複数可）と比較して同じ用量またはより少ない用量で行う。

【0153】

一部の事例では、CC L 20、IL 8またはTNF レベルが、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの初期用量または1もしくは複数のその後の用量の後に安定であるまたは増加する場合、これは、患者が、処置に対して応答性ではないことを示すことができる。このような患者において、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのその後の用量を投与することができるが、以前の用量（複数可）と比較してより多い用量で行う。あるいは、例えば、用量が、最大耐用量に近づく場合、処置を中断することができる。

30

【0154】

一部の事例では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与の後に、患者が、CC L 20、IL 8またはTNF レベル以外の臨床因子によって決定される臨床寛解を達成するが、CC L 20、IL 8またはTNF レベルは、基本的に未変化のままであるまたは正常を上回る場合、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド処置を終了することができる。このような場合、CC L 20、IL 8またはTNF レベルは、IBD進行を示すことができないが、他の因子、例えば、別の炎症性疾患に起因して上昇し得る。

40

【実施例】

【0155】

次の実施例により本発明をさらに説明する。実施例は、説明目的のみのために示されており、決して本発明の範囲または内容を限定するものとして解釈するべきではない。

【0156】

（実施例1）

CD患者における抗SMAD7アンチセンス処置の安全性および有効性を評価するための第2相臨床試験の設計

50

第2相臨床治験を行って、CD患者における抗SMA D7アンチセンス処置の安全性および有効性を評価した。治験に適切な男性または女性CD患者は、18～75歳であり、登録前の少なくとも1週間220～400に及ぶCDAIスコアを有した。治験に登録された患者は、終末回腸および/または右結腸に炎症性病変を有し、ステロイド依存性および/またはステロイド抵抗性であった。臨床治験において併用のメサラミンおよびステロイド療法が、これらの薬物を既に受けていた患者において安定用量で維持された。適格患者が、免疫調節物質（例えば、アザチオプリン、メルカプトプリン、メトトレキセート）を服用し続ける選択肢を有したのは、かかる治療法が、試験の処置段階開始の少なくとも6カ月前に始まり、患者が、治験登録に先立つ90日間、抗TNF-抗体または他の生物製剤による処置を受けなかった場合であった。

10

**【0157】**

治験において評価される抗SMA D7治療法は、終末回腸および右結腸への抗SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチドモンジャーセンの標的化局所的送達を可能にする、腸溶コーティングを含む経口剤形であった。モンジャーセンの経口剤形の活性化化合物は、終末回腸および右結腸において放出されるため、胃および/または近位小腸および/または横行および/または左結腸に病変を有する患者を治験から除外した。患者は、狭窄、瘻孔もしくは肛門周囲疾患を有するまたは腸外徴候を有する場合も除外した。患者は、活動性または近年の感染症または悪性疾患の病歴を有する場合も除外した。患者は、短腸症候群をもたらす直腸結腸切除術もしくは腸切除を受けたことがある、または臨床的に有意な心電図異常もしくは臨床的に有意な検査室異常を経験したことがある場合も治験から除外した。妊娠中または授乳中の女性も除外した。治験に登録された女性患者は、試験期間を通じて2種の形態の避妊の使用を求められた。

20

**【0158】**

多施設ランダム化プラセボ対照二重盲検第2相臨床治験として試験を行った。書面のインフォームドコンセントを提出した後、患者は、9日間スクリーニング段階に入って、適格性および処置前測定値を決定した。地域の施設内審査委員会および倫理委員会が臨床治験プロトコルを承認した後に、イタリアおよびドイツにある17施設のセンターにおいて適格性に関して患者をスクリーニングした。治験に合格と決定された患者を活性処置およびプラセボ群へとランダムに割り当てた。治験は、1種のプラセボ群および変動用量のモンジャーセン（10mg/日、40mg/日および160mg/日）を受ける3種の実験群を含んだ。層別化またはブロック割り付け（block allocation）なしの独立的なコンピュータ作成されたランダム化スケジュールを使用して、患者をこれらの群に1:1:1:1比で割り当てた。活性薬物の3種の用量は、前臨床、毒物学および第1相試験によって作成されたデータに基づき選択した。4群の患者は、プラセボまたは3種の用量のモンジャーセンのうち1種のいずれかの処置を2週間（すなわち、1～14日目）受けた。2週間の処置後に、15、28および84日目（すなわち、処置中止1日後、処置中止2週間後または処置中止10週間後）に患者を評価した。

30

**【0159】**

試験は、異なる測定値を使用して、治験に登録されたIBD患者におけるモンジャーセンによる処置の有効性を決定した。15日目における、少なくとも2週間維持される150未満のCDAIスコアとして定義される寛解の比率を患者において査定した。15日目または28日目に（すなわち、薬物処置中止からそれぞれ1日または2週間後に）評価される、少なくとも100または70ポイントの患者CDAIスコアの減少として定義される臨床応答の比率も評価した。各時点（すなわち、15、28および84日目）における150未満のCDAIスコアを有する患者の数も評価した。処置前にならびに15、28日目および84日目に先行する週において、患者CDAIスコアを測定した。処置の終わりにCRPレベルの正常化（すなわち、3.0mg/リットル未満のCRP濃度）を達成した患者のパーセンテージも決定した。最後に、処置前に上昇したCRPレベル（すなわち、3.0mg/リットル超）を有し、臨床寛解にも達した患者のパーセンテージを評価した。

40

50

## 【0160】

疾患悪化を経験した患者（70 CDAIスコア増加）は、2週間の処置期間の後に、生物製剤および/または免疫抑制剤によるレスキュー治療を受けることができた。6名の患者（プラセボ群2名、10 mg /日モンジャーセン群1名および160 mg /日モンジャーセン群3名）が、28日目の後に疾患悪化のため、生物製剤および/または免疫抑制剤によるレスキュー治療を受け、二次エンドポイントの解析において非応答者（CDAI > 150）と考慮された。2週間の処置期間の後に臨床寛解にある患者（15日目および28日目の両方でCDAI < 150）は、ステロイドを漸減させることができた。

## 【0161】

モンジャーセン処置の安全性も査定した。1、7、15、28および84日目に、臨床、生化学的および血液学的変数の変化を査定した。ELISAを使用して、患者における補体活性化をモニターした。治験において起こった有害事象（AE）の実例を、重症度に関して評価し、各AEの原因（すなわち、試験薬物または手順）を決定した。AEの解析は、ランダム化を経た全166名の患者を含んだ。

10

## 【0162】

臨床治験パラメータを確立し、臨床治験から得られるデータの統計解析を行う際に、次の考察を考慮に入れた。前向き一次仮説は、最高用量のモンジャーセンによる14日間処置が、14日間プラセボ処置よりも高い割合の臨床寛解にある患者をもたらすというものであったため、アルファエラー0.1およびベータエラー0.1による片側検定枠組みを使用して、試料サイズを決定した。最高用量のモンジャーセンを受ける群が、50%の寛解の比率を有し、プラセボ群が、20%の寛解率を有すると仮定した。90%の検出力で各群の間の寛解率における有意差を検出するためには、40名の患者が、各群に必要とされると推定された。割り当てられた処置の少なくとも1用量を受けた全ランダム化患者において、治療意図に基づく（intention-to-treat）原則に従って全有効性解析を行った。15日目および/または28日目に欠測一次エンドポイントデータを有する患者は、失敗として分類した。ピアソンのカイ二乗検定またはフィッシャー直接検定を使用して、寛解および奏効率を比較した。3種のモンジャーセン群のそれぞれおよびプラセボ群の間でベースラインCRPレベルから変化を有する患者の割合も記載した。

20

## 【0163】

臨床治験における参加に関して188名の患者をスクリーニングし、166名を登録に適切と考慮した（図1）。適格患者を、10 mg /日（N = 41）、40 mg /日（N = 40）もしくは160 mg /日（N = 43）のいずれかの用量のモンジャーセンまたはプラセボ（N = 42）を受けるようにランダムに割り当てた。各処置群における患者の人口統計学および臨床的特徴を評価し、同様であると記述した（表1）。

30

【表 1】

表1:ベースライン人口統計学および臨床的特徴

特徴	プラセボ (N=42)	モンジャーセン 10 mg (N=41)	モンジャーセン 40 mg (N=40)	モンジャーセン 160 mg (N=43)
年齢-歳 平均 範囲	41 19-74	43 20-71	43 19-69	43 22-70
性別-数(%) 男性 女性	23 (54.76) 19 (45.23)	17 (41.46) 24 (58.53)	21 (52.5) 19 (47.5)	20 (46.51) 23 (53.48)
ボディ・マス ・インデックス 平均範囲	23.24 15.76-39.84	22.23 15.89-29.94	23.63 18.29-38.45	23.60 15.06-36.36
クローン病活性 指数スコア 中央値(範囲)	264 (222-392)	246 (221-399)	240 (223-368)	243 (221-396)
CRP - mg/L 中央値(範囲)	5.1 (0-102)	4.3 (0-78)	4.9 (0-47)	4.6 (0-51)
ステロイド依存性 -数(%)	36 (85.7)	32 (78.0)	38 (95.0)	36 (83.7)
ステロイド抵抗性 -数(%)	6 (14.3)	9 (22.0)	2 (5.0)	7 (16.3)
免疫調節物質による 随伴的薬物適用 -数(%)	12 (28.6)	6 (14.6)	7 (17.5)	12 (27.9)
喫煙者-数(%)	14 (33.3)	18 (43.9)	13 (32.5)	17 (39.5)
ベースラインにおける ステロイド使用 数(%)	9 (21.4)	7 (17.1)	13 (32.5)	9 (20.9)
CD関連の腸切除 の以前の病歴: -数(%)	14 (33.3)	21 (51.2)	15 (37.5)	19 (44.2)
CDの持続時間: 年-平均(SEM)	10.9 (1.44)	12.3 (1.58)	7 (1.3)	9.3 (1.51)

## 【 0 1 6 4 】

166名の患者のこのような群のうち、160mg/日モンジャーセン群における1名の患者、40mg/日モンジャーセン群における1名の患者、10mg/日モンジャーセン群における3名の患者およびプラセボ群における1名の患者は、薬物投与プロトコールを遵守しなかった(図1)。治験に入った166名の患者のうち160名の患者(96.38%)が、2週間の処置を正確に完了し、138名の患者(83.1%; 160mg/日モンジャーセン群における39名の患者、40mg/日モンジャーセン群における37名の患者、10mg/日モンジャーセン群における32名の患者およびプラセボ群における30名の患者)が、84日間の経過観察期間を含む全体プロトコールを完了した(図1)。一部の患者は、AE、疾患悪化、患者による離脱要求、患者の失踪のため、または治験責任医師の判断に基づき、経過観察期間において治験から離脱した。

## 【 0 1 6 5 】

ステロイド消費中央値における統計的有意差は、ベースラインにおける群間で検出されなかった(表1)。プラセボを受ける1名の患者および10mg/日モンジャーセンを受ける1名の患者は、25mg/日プレドニゾンを服用し、40mg/日モンジャーセンを

受ける1名の患者は、5 mg / 日プレドニゾンを服用していた。ブデソニドは、プラセボを受ける8名の患者（中央値用量6 mg / 日）、10 mg / 日モンジャーセンを受ける6名の患者（中央値用量6 mg / 日）、40 mg / 日モンジャーセンを受ける12名の患者（中央値用量6 mg / 日）および160 mg / 日モンジャーセンを受ける9名の患者（中央値用量7.5 mg / 日）によって服用された。84日目に、ステロイド・フリー寛解に達した患者のパーセンテージは、プラセボ（1 / 9、11%、 $P = 0.04$ ）よりも、160 mg / 日モンジャーセン（6 / 9、67%）で有意に大きかったが、10 mg / 日（3 / 7、43%）または40 mg / 日群（6 / 13、46%）およびプラセボの間に差はなかった。

【0166】

（実施例2）

抗SMA D7治療法による処置は、IBD患者における臨床寛解および応答を誘導する

モンジャーセンによる処置が、CD患者における寛解をもたらすか決定するために、2週間の処置期間が終わった後に、CDAIスコアを評価した。15日目（薬物処置中止から1日後）および28日目（薬物処置中止から2週間後）の両方で150未満のCDAIスコアを有する患者は、寛解に入ったと考慮された。プラセボ群において、42名の患者のうち4名（9.5%）が、寛解に入った。対照的に、40 mg / 日および160 mg / 日モンジャーセン群におけるそれぞれ40名の患者のうち22名（55%）および43名の患者のうち28名（65.1%）が、寛解に入った。10 mg / 日モンジャーセン群における41名の患者のうち5名（12.2%）が、寛解に入った（図2A）。160 mg / 日および40 mg / 日モンジャーセン群における寛解率は、10 mg / 日モンジャーセン（両群に関して $P < 0.0001$ ）およびプラセボ群（両群に関して $P < 0.0001$ ）よりも有意に高かった。160 mg / 日および40 mg / 日モンジャーセン群の間でまたは10 mg / 日モンジャーセンおよびプラセボ群の間で寛解率に有意差はなかった。これらの結果は、抗SMA D7アンチセンス治療法の投与が、IBD患者における臨床寛解の誘導に有効であることを実証した。

【0167】

抗SMA D7治療法による処置が、CD患者における臨床応答を引き起こすために有効であるか決定するために、2週間の処置期間が終わった後に（すなわち、15日目に）患者CDAIスコアを評価した。臨床応答は、ベースライン（すなわち、薬物処置前）と比較した、15日目の100ポイントCDAIスコアの減少として定義した。この判断基準に従った臨床応答は、160 mg / 日モンジャーセン群における患者の65.1%、40 mg / 日モンジャーセン群における患者の45%、10 mg / 日モンジャーセン群における患者の22%およびプラセボ群における患者の26.2%において実証された（図2B）。100ポイントCDAI減少を経験した患者のパーセンテージは、160 mg / 日および40 mg / 日モンジャーセン群において、10 mg / 日モンジャーセン群と比較して有意により大きかった（それぞれ $P < 0.0001$ および $P = 0.027$ ）。100ポイント臨床応答を経験した患者のパーセンテージも、160 mg / 日モンジャーセン群において、プラセボ群と比較して有意により大きかった（ $P = 0.0003$ ）。

【0168】

その上、臨床治験28日目に（処置の終わりから2週間後に）患者CDAIスコアを評価した。臨床応答は、この場合は、ベースライン（すなわち、薬物処置前）と比較した、28日目の100ポイントCDAIスコアの減少として定義した。この判断基準に従った臨床応答は、160 mg / 日モンジャーセン群における患者の72.1%、40 mg / 日モンジャーセン群における患者の57.5%、10 mg / 日モンジャーセン群における患者の36.6%およびプラセボ群における患者の16.7%において実証された（図2C）。100ポイントCDAI減少を経験した患者のパーセンテージは、160 mg / 日、40 mg / 日および10 mg / 日モンジャーセン群において、プラセボ群と比較して有意により大きかった（図2C；160 mg / 日群に関して $P < 0.0001$ 、40 mg / 日群に関して $P = 0.0001$ および10 mg / 日群に関して $P = 0.039$ 、それぞれ各

10

20

30

40

50

群についてプラセボと比較)。

【0169】

同様に、臨床治験84日目に(処置の終わりから10週間後に)患者CDAIスコアを評価した。臨床応答は、この場合は、ベースライン(すなわち、薬物処置前)と比較した、84日目のCDAIスコアの100ポイント減少として定義した。この判断基準に従った臨床応答は、160mg/日モンジャーセン群における患者の72.1%、40mg/日モンジャーセン群における患者の70.0%、10mg/日モンジャーセン群における患者の36.6%およびプラセボ群における患者の26.2%において実証された(図2D)。100ポイントCDAI減少を経験した患者のパーセンテージは、160mg/日および40mg/日モンジャーセン群において、10mg/日モンジャーセン群およびプラセボ群と比較して有意により大きかった。これらの結果は、薬物処置中止の直後(すなわち、15日目)および2週間後(すなわち、28日目)の両方において、抗SMAD7治療法による処置が、IBD患者におけるベースラインと比較して少なくとも100ポイントのCDAI減少として定義される、有意な比率の臨床寛解を誘導したことを実証した。これらの結果は、薬物処置中止の直後(すなわち、15日目)ならびに2および10週間後(すなわち、28日目および84日目)の両方において、抗SMAD7治療法による処置が、IBD患者におけるベースラインと比較して少なくとも100ポイントのCDAI減少として定義される、有意な比率の臨床寛解を誘導したことを実証した。

10

【0170】

ベースラインと比較した70ポイントの患者におけるCDAIスコアの減少として定義される臨床応答も、臨床治験の15および28日目に評価した。15日目に、70ポイントCDAI減少が、160mg/日モンジャーセン群における患者の81.4%、40mg/日モンジャーセン群における患者の72.5%、10mg/日モンジャーセン群における患者の34.1%およびプラセボ群における患者の31%において実証された(図3A)。15日目に70ポイントCDAIスコア減少を経験した患者のパーセンテージは、160mg/日および40mg/日モンジャーセン群において、10mg/日モンジャーセン(それぞれ $P < 0.0001$ および $P = 0.0005$ )およびプラセボ群(それぞれ $P < 0.0001$ および $P = 0.0002$ )と比較して有意により大きかった。28日目に、70ポイントCDAI減少が、160mg/日モンジャーセン群における患者の76.7%、40mg/日モンジャーセン群における患者の80%、10mg/日モンジャーセン群における患者の48.8%およびプラセボ群における患者の26.2%において実証された(図3B)。28日目に70ポイントCDAIスコア減少を経験した患者のパーセンテージは、160mg/日、40mg/日および10mg/日モンジャーセン群において、プラセボ群(それぞれ $P < 0.0001$ 、 $P < 0.0001$ および $P = 0.033$ )と比較して有意により大きかった。これらの結果は、薬物処置中止の直後(すなわち、15日目)および2週間後(すなわち、28日目)の両方において、抗SMAD7治療法による処置が、IBD患者におけるベースラインと比較した少なくとも70ポイントのCDAI減少として定義される有意な比率の臨床寛解を誘導したことを実証した。

20

30

【0171】

抗SMAD7治療法による処置が、より長い期間にわたる150未満のCDAIスコアの維持をもたらすか決定するために、治験15日目、28日目および84日目に、各群におけるCDAIスコアも解析した。15日目に、160mg/日、40mg/日および10mg/日モンジャーセン群ならびにプラセボ群における150未満のCDAIスコアを有する患者のパーセンテージは、それぞれ67.4%、57.5%、14.6%および21.4%であった(図4A)。15日目に、150より低いCDAIスコアを有する患者のパーセントは、160mg/日および40mg/日モンジャーセン群において、10mg/日モンジャーセン群(両群に関して $P < 0.0001$ )およびプラセボ群(それぞれ $P < 0.0001$ および $P = 0.0008$ )と比較して有意により高かった。

40

【0172】

28日目に、160mg/日、40mg/日および10mg/日モンジャーセン群なら

50

びにプラセボ群における150未満のCDAIスコアを有する患者のパーセンテージは、それぞれ72.1%、70%、29.3%および14.3%であった(図4B)。28日目に、150より低いCDAIスコアを有する患者のパーセントは、160mg/日および40mg/日モンジャーセン群において、10mg/日モンジャーセン群(それぞれ $P < 0.0001$ および $P = 0.0002$ )およびプラセボ群(両群に関して $P < 0.0001$ )と比較して有意により高かった。

【0173】

84日目に、160mg/日、40mg/日および10mg/日モンジャーセン群ならびにプラセボ群における150未満のCDAIスコアを有する患者のパーセンテージは、それぞれ67.4%、62.5%、26.8%および21.4%であった(図4C)。84日目に、150より低いCDAIスコアを有する患者のパーセントは、160mg/日および40mg/日モンジャーセン群において、10mg/日モンジャーセン群(それぞれ $P = 0.0005$ および $P = 0.003$ )およびプラセボ群(両群に関して $P < 0.0001$ )と比較して有意により高かった。これらの結果は、抗SMA D7治療法によるIBD患者の処置が、薬物処置の終わりから少なくとも70日後に、患者における150未満のCDAIスコアの誘導に有効であることを実証した。

【0174】

表2は、治験のベースライン、15日目、28日目および84日目における各処置群における患者のCDAIスコアの中央値および値範囲を提示する。表2に示されている通り、40mg/日および160mg/日モンジャーセン処置群におけるCDAIスコアの中央値変化は、各時点のプラセボ群と比較して有意により大きかった。いずれの時点においても、10mg/日モンジャーセンおよびプラセボ群の間で統計的な差は観察されなかった。

【表2】

表2.ベースラインならびに15、28および84日目におけるクローン病活性指数(CDAI)スコア

	プラセボ	モンジャーセン 10 mg	モンジャーセン 40 mg	モンジャーセン 160 mg
CDAI スコア				
ベースライン	264 (222 - 392)	246 (221 - 399)	240 (223 - 368)	243 (222 - 392)
15日目	217 (66 - 421)	201 (95 - 484)	147 (20 - 316)†	142 (32 - 271)†
28日目	235 (71 - 421)	181 (67 - 484)	137 (0 - 436)†	137 (31 - 348)†
84日目	222 (37 - 431)	187 (49 - 484)	124 (16 - 436)†	121 (18 - 306)†

データは、中央値(範囲)を示す。

全P値は、プラセボ群と比較した、各モンジャーセン群におけるベースラインからの変化に関する。† $P < 0.01$ 。

【0175】

プラセボ患者の9.5%と比較して( $p < 0.0001$ )、160mg/日モンジャーセンを受ける患者の58.1%は、15日目に寛解を達成し、これは、4週目(28日間)および12週目(84日間)の両方で維持された。

【0176】

(実施例3)

抗SMA D7治療法による処置は、IBD患者におけるステロイド・フリー寛解を誘導する

SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド治療法による処置が、ステロイド・フリー寛解を容易にすることができるか決定するために、治験の終わりにステロイド・フリー臨床寛解を達成した患者の数を解析した。治験の初めに、プラセボ群における42名のうち9名(21.4%)の個体、10mg/日モンジャーセン群における41名のうち7名(17.1%)の個体、40mg/日モンジャーセン群における40名のうち13名(32

・5%)の個体および160mg/日モンジャーセン群における43名のうち9名(20.9%)の個体は、ステロイドを積極的に服用していた。治験の初めに、群間でステロイド消費中央値における有意差は存在しなかった。治験84日目に、プラセボ群における同じ個体群と比較して( $P=0.04$ ; 160mg/日、6/9個体(67%)が、ステロイド・フリー寛解を達成、vs. プラセボ、1/9個体が、ステロイド・フリー寛解を達成)、治験開始時にステロイドを服用している160mg/日群におけるこれらの個体の有意により大きい割合が、ステロイド・フリー寛解を達成した。ステロイド・フリー寛解は、0mgプレドニゾン経口摂取の均等物による臨床寛解(上に定義)として定義された。プラセボ群および他のモンジャーセン群の間で有意差は観察されなかった。これらの結果は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドによる処置が、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド処置に先立ちステロイドを経口摂取しているIBDの個体のコホートにおけるステロイド・フリー寛解をもたらしたことを実証する。

【0177】

(実施例4)

抗SMAD7治療法による処置は、血漿バイオマーカー発現を低下させる

SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド処置が、IBDに関連するバイオマーカーに変化をもたらすかを決定するために、治験のベースライン、15日目および28日目において、ELISAにより患者におけるIL8およびTNFのレベルを査定した。表3に示す通り、IL8およびTNFの血漿濃度は、40mg/日および160mg/日モンジャーセン群において、ベースラインと比較して15および28日目に有意に低下した(40mg/日および160mg/日モンジャーセン群におけるベースラインと比較した15および28日目に、 $P<0.05$ )。有意差は、プラセボまたは10mg/日モンジャーセン群において観察されなかった。これらの結果は、2週間またはそれに満たないSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドによるIBDの患者の処置が、有意に低下したレベルのIL8およびTNFをもたらしたことを実証する。

【表3】

表 3.10mg/日、40mg/日および160mg/日モンジャーセンによる処置前および後のクローン病の患者の血漿試料におけるサイトカインレベル。

	モンジャーセン 10	モンジャーセン 40	モンジャーセン 160
<b>IL8 (pg/mL)</b>			
ベースライン	28 (5.6)	27 (7.2)	30.6 (6.4)
15日目	24 (9.2)	17 (2.5)†	17.9 (5.1)†
28日目	23 (7.3)	16 (3.2)†	16.8 (5.6)†
<b>TNF (pg/mL)</b>			
ベースライン	15.4 (8)	19.2 (7.3)	22.4 (8.6)
15日目	16 (5.4)	11.4 (3.2)†	14.2 (4.1)†
28日目	14 (6.6)	12.8 (2.6)†	11.9 (3.3)†

データは、平均(SD)を示す。

† $P<0.05$  対ベースライン。

【0178】

さらに、抗SMA D7治療法が、循環CRPレベルの変化を誘導することができるか決定するために、抗SMA D7治療法処置を始める前および処置後（すなわち、15日目）の両方で、治験に登録された患者におけるCRPのレベルを評価した。モンジャーセン処置を始める前の患者のスクリーニングは、166名の患者のうち102名（61.4%）が、上昇したCRPレベル（すなわち、3.0mg/リットル超）を有していたことを実証した。具体的には、上昇したCRPレベルは、プラセボ群における42名の患者のうち25名（59.5%）、10mg/日モンジャーセン群における41名の患者のうち27名（65.9%）、40mg/日モンジャーセン群における40名の患者のうち22名（55%）および160mg/日モンジャーセン群における43名の患者のうち28名（65.1%）において観察された（図5A）。15日目における患者の評価は、正常化されたレベルのCRP（すなわち、<3mg/リットル）を有する患者のパーセンテージが、プラセボ群における4%、ならびに10mg/日、40mg/日および160mg/日モンジャーセン群におけるそれぞれ22%、18.18%および17.9%であったことを実証した（図5B）。表4は、各処置群における、ベースラインにおいて上昇したCRPレベル（>3mg/L）を有する患者におけるCRPレベル中央値およびCRPレベルの範囲を示す。ベースラインにおいて上昇したCRPレベルを有する患者のうち、プラセボもモンジャーセン処置も、ベースラインと比較して、15、28または84日目に、CRPの中央値を有意に低下させなかった。

【表4】

表4.ベースラインにおいて上昇したCRPレベルを有するプラセボおよびモンジャーセン処置患者における、ベースラインならびに15、28および84日目ににおけるCRPレベル

	プラセボ (n = 25)	モンジャーセン 10 mg (n = 27)	モンジャーセン 40 mg (n = 22)	モンジャーセン 160 mg (n = 28)
C反応性タンパク質 (mg/L)				
ベースライン	10.6 (3.7-102)	5.9 (3.02-78)	8.02 (4.5-47.2)	11.1 (3.17-51)
15日目	20.6 (1.1-92.2)	6.9 (0.4-104)	6.2 (1.0-26.2)	9.1 (1.4-52.3)
28日目	17 (1.7-160.5)	6.9 (1.0-101)	5.6 (1.6-39.7)	11.3 (0.9-65.1)
84日目	8.5 (1.0-127.7)	5.1 (1.4-44.6)	4.8 (1.8-39)	8.1 (1.5-54.3)

データは、中央値(範囲)を示す。

【0179】

これらの結果は、抗SMA D7治療法によるIBD患者の処置は、低濃度であっても、プラセボ処置と比較して、正常化されたCRPレベルを有する患者のパーセンテージの増加をもたらしたことを示す。

【0180】

その上、個々の患者由来の上昇したベースラインCRPレベルおよび寛解データを解析して、抗SMA D7治療法による処置が、初期に上昇したCRPレベル（すなわち、3.0mg/リットル超）を有する患者に寛解をもたらしたか決定した。15日目に、上昇したベースラインCRPを有する患者の中の寛解者（remitter）（CDAIスコア<150および正常化されたCRPによって定義）の割合は、それぞれプラセボ、10mg/日、40mg/日および160mg/日モンジャーセン群において1/6（16.7%）、0/4（0%）、2/11（18.2%）および5/20（25%）であった。解析は、ベースラインにおいて上昇したCRPレベルを有する患者において、160mg/日および40mg/日モンジャーセン群における15および28日目の寛解の比率（それぞれ67.9%および45.5%）が、プラセボ群における同じ患者カテゴリーの寛解の比率よりも有意に高かった（12%；それぞれP<0.0001およびP=0.01；図6）ことも示した。有意差は、160mg/日および40mg/日モンジャーセン群の間でまたは10mg/日モンジャーセン群（11.1%）およびプラセボ群の間で観察されなかった

。これらの結果は、上昇したCRPレベルを有するIBD患者の抗SMA D7処置が、プラセボによる処置と比較して、寛解の有意な増加をもたらしたことを実証した。これらの結果は、上昇したCRPレベルが、患者が、抗SMA D7治療法による処置に応答するかまたは応答する可能性があるかに関する決定に有用な判断基準であることをさらに実証した。

#### 【0181】

治験に登録された患者由来のCC L 20血清レベルも解析して、CC L 20とモンジャーセン処置後の臨床応答および寛解との関係を調査した。CC L 20は、市販のELISAキット(R&Dカタログ番号DM3A00)を使用して測定した。CC L 20の血清レベルは、モンジャーセンによる処置後に臨床寛解/応答を経た40mg/日および160mg/日モンジャーセン群における患者において測定した。CC L 20の血清レベルは、0日目および84日目の両方で測定した(図8A)。個々の患者(図8A、左パネル)および平均(図8A、右パネル)の両方におけるモンジャーセンによる処置は、臨床寛解/応答を経験した患者におけるCC L 20の血清レベルの減少をもたらした。

10

#### 【0182】

CC L 20レベルは、40mg/日または160mg/日モンジャーセンによる処置後に臨床寛解/応答を経験しなかった患者においても測定した。これらの患者の中で、血清CC L 20レベルの減少は、個別的(図8B、左パネル)または平均(図8B、右パネル)のいずれでもベースラインに対して84日目において観察されなかった。

20

#### 【0183】

40mg/日または160mg/日モンジャーセンによる処置後に臨床寛解/応答を経験した患者の群内で、CC L 20レベルを、10pg/mlより多いCC L 20のベースライン血清レベルを有する患者のサブセット内で解析した。個々の患者におけるモンジャーセンによる処置(図8C、左パネル)は、0日目に測定した血清CC L 20レベルと比較して、84日目におけるCC L 20の血清レベルの減少をもたらした。処置は、0日目に測定した血清CC L 20レベルと比較して、84日目におけるCC L 20の平均血清レベルの有意な減少ももたらした。(図8C、右パネル;  $p = 0.035$ )。

#### 【0184】

これらの結果は、抗SMA D7治療薬による処置が、IBDの患者における臨床寛解/応答およびCC L 20血清レベルの減少の両方をもたらすことができることを実証した。これらは、CC L 20レベルの減少が患者臨床寛解/応答と相関することも実証した。

30

#### 【0185】

血清CC L 20レベルを、10mg/日、40mg/日もしくは160mg/日モンジャーセンまたはプラセボを受けている患者のより大きい群においても測定して、CC L 20レベルとモンジャーセンによる処置後の臨床応答および寛解との関係をさらに調査した。血清CC L 20レベルは、薬物処置開始後ベースライン(0日目)、2週間(15日目)、4週間(28日目)または12週間(84日目)において64名の患者の群において測定した。薬物処置後、この群からの25名の患者が臨床寛解し、14名の患者が臨床応答を示し、13名の患者が薬物処置に対して応答しなかった。プラセボ処置後、2名の患者が臨床寛解し、4名の患者が臨床応答を示し、6名の患者がプラセボ処置に対して応答しなかった。

40

#### 【0186】

CC L 20のベースライン血清レベル中央値を、モンジャーセンまたはプラセボによる処置後に臨床寛解または応答を示した患者(「応答者」)および臨床寛解または応答を示さなかった患者(「非応答者」)について計算した。モンジャーセンにより処置された応答者におけるベースラインにおける血清CC L 20レベル中央値は、13pg/mlであり、範囲は2~55pg/mlであった一方、モンジャーセンにより処置された非応答者における血清CC L 20レベル中央値は、15pg/mlであり、範囲は5~27pg/mlであった(データを示さず)。プラセボ処置患者の中で、ベースラインにおける血清CC L 20レベル中央値は、応答者において15pg/mlであり、範囲は13~25p

50

g / m l であり、非応答者において 9 p g / m l であり、範囲は 1 0 ~ 5 0 p g / m l であった。

【 0 1 8 7 】

6 4 名の患者のこの群内で、C C L 2 0 血清レベルを、1 5 p g / m l またはそれ超の C C L 2 0 のベースライン血清レベルを示した患者においてすべての時点で評価した。ノンパラメトリック法を統計解析に使用した。2 つの独立した試料についてのマンホイットニー U 検定を使用して様々な患者群を比較した。モンジャーセン処置患者の中で、1 5 名の応答者および 7 名の非応答者が、少なくとも 1 5 p g / m l の C C L 2 0 のベースライン血清レベルを有した。プラセボ処置患者の中で、4 名の応答者および 4 名の非応答者が、少なくとも 1 5 p g / m l の C C L 2 0 のベースライン血清レベルを有した。モンジャーセン処置応答者のこのサブセットの中で、血清 C C L 2 0 レベルは、ベースラインと比較してすべての時点で有意に減少した ( 図 9 A ; 0 日目 : 中央値 = 3 1 p g / m l 、範囲 = 1 5 ~ 5 5 p g / m l ; 1 5 日目 : 中央値 = 1 7 p g / m l 、範囲 = 6 ~ 3 2 p g / m l ; 2 8 日目 : 中央値 = 1 7 p g / m l 、範囲 = 6 ~ 3 6 p g / m l ; および 8 4 日目 : 中央値 = 1 4 p g / m l 、範囲 = 7 ~ 9 0 p g / m l ; 0 日目対 1 5 日目、 $p = 0 . 0 0 2 8$  ; 0 日目対 2 8 日目、 $p = 0 . 0 0 2 5$  ; 0 日目対 8 4 日目、 $p = 0 . 0 0 7$  ) 。対照的に、モンジャーセン処置非応答者 ( 図 9 B ; 0 日目 : 中央値 = 1 9 p g / m l 、範囲 = 1 5 ~ 2 7 p g / m l ; 1 5 日目 : 中央値 = 2 6 p g / m l 、範囲 = 1 4 ~ 1 4 9 p g / m l ; 2 8 日目 : 中央値 = 1 6 p g / m l 、範囲 = 1 2 ~ 3 0 p g / m l ; および 8 4 日目 : 中央値 = 1 7 p g / m l 、範囲 = 1 2 ~ 3 1 p g / m l ) 、プラセボ処置応答者 ( 図 9 C ; 0 日目 : 中央値 = 1 6 p g / m l 、範囲 = 1 5 ~ 2 5 p g / m l ; 1 5 日目 : 中央値 = 2 2 p g / m l 、範囲 = 1 4 ~ 3 3 p g / m l ; 2 8 日目 : 中央値 = 2 1 p g / m l 、範囲 = 1 2 ~ 2 7 p g / m l ; および 8 4 日目 : 中央値 = 1 6 p g / m l 、範囲 = 1 0 ~ 2 3 p g / m l ) 、またはプラセボ処置非応答者 ( 図 9 D ; 0 日目 : 中央値 = 3 5 p g / m l 、範囲 = 2 7 ~ 1 3 4 p g / m l ; 1 5 日目 : 中央値 = 3 9 p g / m l 、範囲 = 1 7 ~ 9 5 p g / m l ; 2 8 日目 : 中央値 = 2 5 p g / m l 、範囲 = 7 ~ 3 3 p g / m l ; および 8 4 日目 : 中央値 = 4 0 p g / m l 、範囲 = 1 6 ~ 8 0 p g / m l ) の中で、ベースラインからの血清 C C L 2 0 レベルの有意な減少は観察されなかった。これらの結果は、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド処置後の C C L 2 0 血清レベルの有意な減少は、臨床寛解および応答性と相関し、このような相関は、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドにより処置された非応答性患者またはプラセボ処置応答者および非応答者において見出されなかったことを実証した。

【 0 1 8 8 】

その上、C C L 2 0 血清レベルを、モンジャーセン処置後に臨床寛解を示した患者の群および臨床応答を示した患者の群のそれぞれにおいて、1 5 p g / m l またはそれ超の C C L 2 0 のベースライン血清レベルを示した患者の中で別個に評価した。血清 C C L 2 0 レベルを、1 0 m g / 日、4 0 m g / 日または 1 6 0 m g / 日モンジャーセンまたはプラセボを受けている患者において、薬物処置開始後ベースライン ( 0 日目 ) 、2 週間 ( 1 5 日目 ) 、4 週間 ( 2 8 日目 ) または 1 2 週間 ( 8 4 日目 ) において測定した。モンジャーセンによる処置は、臨床寛解を経験した患者の中でベースラインと比較して 1 5 日目および 8 4 日目において C C L 2 0 レベルの有意な減少をもたらした ( 図 1 0 、左パネル ;  $p = 0 . 0 2$  、0 日目対 1 5 日目 ;  $p = 0 . 1$  、0 日目対 2 8 日目 ; および  $p = 0 . 0 0 1$  、0 日目対 8 4 日目 ) 。中央値 C C L 2 0 レベルも、モンジャーセン処置後に臨床応答を経験した患者において低下した ( 図 1 0 、右パネル ;  $p = 0 . 3$  、0 日目対 1 5 日目 ;  $p = 0 . 1$  、0 日目対 2 8 日目 ; および  $p = 0 . 0 6$  、0 日目対 8 4 日目 ) 。図 1 0 中の水平バーは、それぞれの時点の中央値を表し、それぞれのポイントは、単一患者における C C L 2 0 血清値を表す。これらの結果は、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド処置後の C C L 2 0 血清レベルの有意な減少が臨床寛解と相関し、C C L 2 0 血清レベル中央値の減少が S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド処置後に臨床応答性を経験した患者において観察されることを実証した。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 8 9 】

( 実施例 5 )

抗 S M A D 7 治療法による処置は、I B D の患者において耐容性である

モンジャーセンによる処置が、安全性問題または A E に関連するか決定するために、治験を通してかかる問題および事象の実例を追跡した。6 名の患者において 9 例の重篤有害事象 ( S A E ) が記載された。プラセボ群の 1 名の患者において 2 例の S A E が実証され、1 0 m g / 日モンジャーセン群の 3 名の患者において 4 例の S A E が実証され、4 0 m g / 日モンジャーセン群の 1 名の患者において 2 例の S A E が実証され、1 6 0 m g / 日モンジャーセン群の 1 名の患者において 1 例の S A E が実証された ( 表 5 )。2 例の S A E は、医師によって、処置に関係するとは考慮されなかった。大部分の S A E は、C D に関連する合併症または症状のための入院からなった。1 6 0 m g のモンジャーセンを与えた群における 1 名の患者は、調理中に脚に熱傷を経験した。臨床治験の間に死亡した患者はいなかった。

10

【 表 5 】

表5.試験において記載された重篤有害事象

	プラセボ (n=42)	モンジャーセン 10 mg (n=41)	モンジャーセン 40 mg (n=40)	モンジャーセン 160 mg (n=43)
少なくとも1例のSAEを有する総pt数	1 (2.4)	3 (7.3)	1 (2.5)	1 (2.3)
SAEの総数	2	4	2	1
腹痛	-	2 (4.9)	-	-
肛門周囲瘻孔のための排液線(Seton)設置	-	-	1 (2.5)	-
クローン病悪化	-	1 (2.4)	-	-
痔核血栓症のための外科手術	-	-	1 (2.5)	-
発熱	1 (2.4)	1 (2.4)	-	-
熱傷	-	-	-	1 (2.3)
咳	1 (2.4)	-	-	-

20

データは、少なくとも1例の重篤有害事象(SAE)を有する患者(pt)の数(%)

およびSAEの総数を示す。

群間の差は、統計的に有意ではなかった。

30

## 【 0 1 9 0 】

プラセボ群における 2 8 名の患者ならびに 1 0 m g / 日、4 0 m g / 日および 1 6 0 m g / 日モンジャーセン群におけるそれぞれ 2 0、2 5 および 2 1 名の患者は、処置の最中またはその後に A E を経験した ( 表 6 )。全体的に見て、臨床治験の間に 2 0 0 例の A E が実証された。これらは、プラセボ群における 6 4 例の A E、1 0 m g / 日モンジャーセン群における 3 9 例の A E、4 0 m g / 日モンジャーセン群における 5 0 例および 1 6 0 m g / 日モンジャーセン群における 4 7 例を含んだ。A E の大部分は、軽度であり、治験責任医師によって処置には関係しないと考慮された。試験におけるいずれの患者においても、バイタルサインの変化は記述されなかった。治験の際の患者において、血清補体因子の増加は観察されなかった。これらの結果は、全体的に見て、抗 S M A D 7 治療法による I B D の処置が、A E に関連せず、患者による十分な耐容性であることを実証する。

40

## 【表 6】

表6.単一アーム(Arm)における患者の&gt;5%によって報告された有害事象

	プラセボ (n=42)	モンジャーセン 10 mg (n=41)	モンジャーセン 40 mg (n=40)	モンジャーセン 160 mg (n=43)
少なくとも1例のAEを有する 総pt数(%)	28 (66.7)	20 (48.8)	25 (62.5)	21 (48.8)
AEの総数	64	39	50	47
腹痛	6 (14.28)	4 (9.8)	4 (10.0)	5 (11.6)
クローン病悪化	14 (33.3)	6 (14.6)	4 (10.0)	5 (11.6)
C反応性タンパク質増加	4 (9.5)	2 (4.9)	2 (5.0)	4 (9.3)
発熱	4 (9.5)	3 (7.3)	2 (5.0)	2 (4.7)
腹部腫瘍	2 (4.8)	1 (2.4)	3 (7.5)	3 (7.0)
下痢	1 (2.4)	-	2 (5.0)	3 (7.0)
関節痛	1 (2.4)	2 (4.9)	2 (5.0)	1 (2.3)
尿路感染症	1 (2.4)	6 (14.6)	2 (5.0)	2 (4.7)
無力症	1 (2.4)	-	2 (5.0)	1 (2.3)
インフルエンザ様疾病	3 (7.1)	-	1 (2.5)	3 (6.97)
頭痛	3 (7.1)	-	-	1 (2.3)
トランスアミナーゼ増加	-	-	2 (5.0)	-

データは、少なくとも1例の有害事象(AE)を有する患者の数(%)およびAEの総数を示す。

## 【 0 1 9 1】

(実施例 6)

臨床寛解は、ベースラインCRPレベルと相関した

図 7 に示す通り、15日目および4週目におけるベースラインCRPレベルおよび臨床寛解の間の関係性を試験した。3mg/Lより低いCRPレベルを有する患者は、プラセボまたは10mg/日モンジャーセンを受けた場合(それぞれ17.6%および14.3%)と比較して、40mg/日または160mg/日モンジャーセンを受けた場合に、15日後に増加した比率(それぞれ66.7%および60.0%)の寛解を示した。40mg/日または160mg/日モンジャーセン(それぞれ50.0%および71.4%)を受けた3mg/Lまたはそれを超えるCRPレベルを有する患者の寛解の比率は、プラセボまたは10mg/日モンジャーセンを受けた場合(それぞれ24.0%および14.8%)より大きかった。

## 【 0 1 9 2】

4週間後に、3mg/Lより低いCRPレベルを有し、プラセボまたは10、40もしくは160mg/日モンジャーセンを受けている患者は、それぞれ17.6%、35.7%、72.2%および66.7%の寛解率を示した。3mg/Lまたはそれを超えるCRPレベルを有し、プラセボまたは10、40もしくは160mg/日モンジャーセンを受けている患者は、それぞれ12.0%、25.9%、68.2%および75.0%の寛解率を示した。

## 【 0 1 9 3】

(実施例 7)

TGF はTNF 媒介性CCL20誘導を低下させる

結腸上皮細胞におけるCCL20発現に対する様々な因子の効果を評価するために、NCM460細胞株由来のヒト正常結腸上皮細胞を、未刺激のままにする(Unst)か、TGF、TNF、インターフェロン(IFN)、もしくはインターロイキン-17A(IL17A)に個々に曝露し、またはTGFとTNF、TGFとIFN、もしくはTGFとIL17Aの組合せに曝露した(図11)。CCL20(hCCL2

10

20

30

40

50

0) mRNA発現をそれぞれの群において測定した。TNF 曝露は、未刺激対照と比べてCCL20発現の大きな増加をもたらした一方、TGF とTNF の組合せへの曝露は、CCL20のはるかにより低い発現をもたらした。この結果は、TGF 曝露がTNF のCCL20 mRNA発現を誘導する能力を阻害したことを示す。

【0194】

(実施例8)

SMA D7およびCCL20発現はクローン病患者の胃腸組織において相関する

SMA D7およびCCL20がクローン病患者の胃腸組織において共発現されるか評価するために、CCL20およびSMA D7発現を、クローン病の患者由来の回腸および結腸組織切片において免疫組織化学検査によって解析した。試料をクリオスタット封入剤中に包埋し、スナップ凍結させ、薄片を作製した。次にスライドにマウントした組織切片を固定および洗浄した。組織切片を、ヒトCCL20に対するウサギポリクローナル抗体(最終希釈1:100; Abcam, Cambridge, UK)およびヒトSMA D7に対するマウスモノクローナル抗体(最終希釈1:50; R&D Systems, Minneapolis, MN)とともにそれぞれ室温で30分間および1時間インキュベートし、その後色素原として3,3'-ジミノベンジジン(Dako, Carpinteria, CA)を用いてビオチンフリー西洋ワサビペルオキシダーゼポリマー検出技術(Ultravision Detection System, カタログ番号TL-060-HL, Thermo Scientific, Waltham, MA)を続けた。切片をヘマトキシリンで対比染色し、脱水した。アイソタイプ対照IgG染色切片を、SMA D7またはCCL20一次抗体の代わりにマウスおよびウサギ正常IgG対照抗体(R&D Systems, Minneapolis, MN)を使用して、同一の免疫組織化学的条件下で調製した。染色切片を光学顕微鏡法によって解析した。アイソタイプ対照IgG染色切片は、著しいバックグラウンド信号を示さなかった(図12A、右パネル)。クローン病患者由来の組織の染色は、SMA D7およびCCL20がともに、回腸および結腸の上皮細胞において発現されることを実証した(図12A、左および中央のパネル)。

【0195】

SMA D7発現がCCL20タンパク質発現に影響するか決定するために、CCL20タンパク質レベルを、SMA D7センスまたはアンチセンスオリゴヌクレオチドに曝露されたクローン病患者由来の粘膜結腸の(mucosal colonic)外植片において解析した。活動性クローン病のために外科的切除を受けた6名の患者由来の炎症性結腸組織を回収し、カットして長さが3~4mmの断片にし、器官培養チャンバー(37、5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>環境)内のAQIX培地(Liquid life, London, 英国)中に浸漬した滅菌フィルター(EMD Millipore, Milan, イタリア)上に置いた。SMA D7アンチセンスまたは対照センスオリゴヌクレオチド(10 μg/ml)を36時間にわたって外植片に添加し、試料を収集してCCL20タンパク質解析を行った。CCL20レベルをELISA(R&D Systems, Minneapolis, MN)によって血清および培養上清において測定した。吸光度シグナルを分光光度計マルチモード検出器DTX880(Beckman Coulter, Milan, イタリア)により測定した。SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド(Smad7 As)またはSMA D7センスオリゴヌクレオチド(Sense)により処置された個々の患者由来の外植片におけるCCL20タンパク質レベルの比較は、CCL20レベルがSense処置と比較してSmad7 As処置後に有意に低下することを実証した(図12B、p=0.03)。図12において、各ポイントは、単一外植片におけるCCL20タンパク質レベルを表し、水平バーは、SenseまたはSmad7 ASオリゴヌクレオチドにより処置されたすべての外植片にわたるCCL20タンパク質値中央値を示す。SenseおよびSmad7 As列における個々のデータ点をつないでいる各バーは、同じ患者から得た外植片についてのデータ点をつなぐ。これらの結果は、クローン病患者由来の結腸組織におけるCCL20レベルが、SMA D7タンパク質発現を減少させるSMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチドによる処置後に減少することを実証した。

## 配列

【 0 1 9 6 】

配列番号1 ( NM\_005904.3 ; Homo sapiens SMADファミリーメンバー7 ( SMAD7 )、転写物パリアント1、mRNAのコード配列CDS ( 288 ~ 1568 ) ) - モンジャーセン標的およびその誘導体の標的配列に下線を引いた ( 108 ~ 128 ) ;

【 化 1 】

ATG TTCAGGACCA AACGATCTGC GCTCGTCCGG CGTCTCTGGA GGAGCCGTGC

GCCCCGGCGGC GAGGACGAGG AGGAGGGCGC AGGGGGAGGT GGAGGAGGAG

10

GCGAGCTGCG GGGAGAAGGG GCGACGGACA GCCGAGCGCA TGGGGCCGGT

GGCGGCGGCC CGGGCAGGGC TGGATGCTGC CTGGGCAAGG CGGTGCGAGG

TGCCAAAGGT CACCACCATC CCCACCCGCC AGCCGCGGGC GCCGGCGCGG

CCGGGGGCGC CGAGGCGGAT CTGAAGGCGC TCACGCACTC GGTGCTCAAG

AAACTGAAGG AGCGGCAGCT GGAGCTGCTG CTCCAGGCCG TGGAGTCCCG

CGGCGGGACG CGCACC CGT GCCTCCTGCT GCCCGGCCGC CTGGACTGCA

GGCTGGGCCCG GGGGGCGCCC GCCGGCGCGC AGCCTGCGCA GCCGCCCTCG

TCCTACTCGC TCCCCCTCCT GCTGTGCAAA GTGTTTCAGGT GGCCGGATCT

20

【 化 2 】

CAGGCATTCC TCGGAAGTCA AGAGGCTGTG TTGCTGTGAA TCTTACGGGA

AGATCAACCC CGAGCTGGTG TGCTGCAACC CCCATCACCT TAGCCGACTC

TGCGAACTAG AGTCTCCCCC CCCTCCTTAC TCCAGATAACC CGATGGATTT

TCTCAAACCA ACTGCAGACT GTCCAGATGC TGTGCCTTCC TCCGCTGAAA

CAGGGGGAAC GAATTATCTG GCCCCTGGGG GGCTTTCAGA TTCCCAACTT

CTTCTGGAGC CTGGGGATCG GTCACACTGG TGCCTGGTGG CATACTGGGA

30

GGAGAAGACG AGAGTGGGGA GGCTCTACTG TGTCCAGGAG CCCTCTCTGG

ATATCTTCTA TGATCTACCT CAGGGGAATG GCTTTTGCCT CGGACAGCTC

AATTCGGACA ACAAGAGTCA GCTGGTGCAG AAGGTGCGGA GCAAATCGG

CTGCGGCATC CAGCTGACGC GGGAGGTGGA TGGTGTGTGG GTGTACAACC

GCAGCAGTTA CCCCATCTTC ATCAAGTCCG CCACACTGGA CAACCCGGAC

TCCAGGACGC TGTTGGTACA CAAGGTGTTT CCCGGTTTCT CCATCAAGGC

TTTCGACTAC GAGAAGGCGT ACAGCCTGCA GCGGCCCAAT GACCACGAGT

TTATGCAGCA GCCGTGGACG GGCTTTACCG TGCAGATCAG CTTTGTGAAG

40

GGCTGGGGCC AGTGCTACAC CCGCCAGTTC ATCAGCAGCT GCCCGTGCTG

GCTAGAGGTC ATCTTCAACA GCCGGTAG

【 0 1 9 7 】

配列番号2

5' -GTCGCCCCTTCTCCCCGCAGC-3'

【 0 1 9 8 】

配列番号3

5' -GTXGCCCTTCTCCCXGCAG-3'

Xは、5 - メチル 2' - デオキシシチジンである

50

【 0 1 9 9 】

配列番号4

5' -GTXGCCCTTCTCCCXGCAGC-3'

Xは、5 - メチル - 2' - デオキシシチジンである

【 0 2 0 0 】

配列番号5

5' -GTXYCCCCTTCTCCCXYCAG-3'

Xは、シトシンおよび5 - メチルシトシンからなる群から選択される窒素含有塩基を含むヌクレオチドまたは2' - O - メチルシトシンヌクレオチドであり、Yは、グアニンおよび5 - メチルグアニンからなる群から選択される窒素含有塩基を含むヌクレオチドまたは2' - O - メチルグアニンヌクレオチドであり、ただし、ヌクレオチドXまたはYの少なくとも一方が、メチル化窒素含有塩基を含む。

10

【 0 2 0 1 】

参照による援用

本明細書に引用されている特許文書および科学論文のそれぞれの開示全体は、すべての目的に関して参照により援用する。

【 0 2 0 2 】

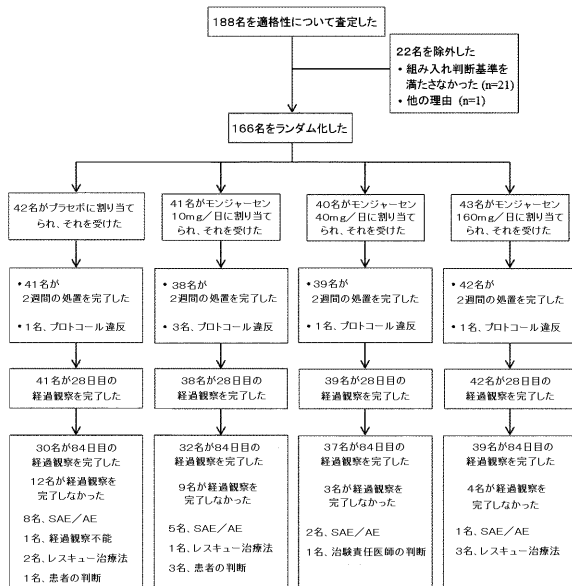
均等物

本発明は、その本質的な特徴から逸脱することなく、他の特異的な形態で具体化することができる。したがって、前述の実施形態は、本明細書に記載されている本発明における限定ではなく、説明的であると考慮されたい。本発明の範囲は、前述の説明ではなく添付の特許請求の範囲によって示されており、特許請求の範囲の均等の意義および範囲内のあらゆる変更が、その中に包含されることが企図される。

20

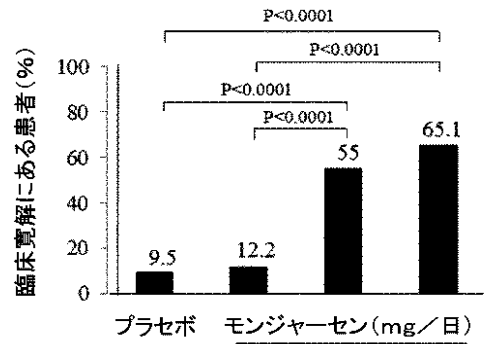
【 図 1 】

FIG. 1



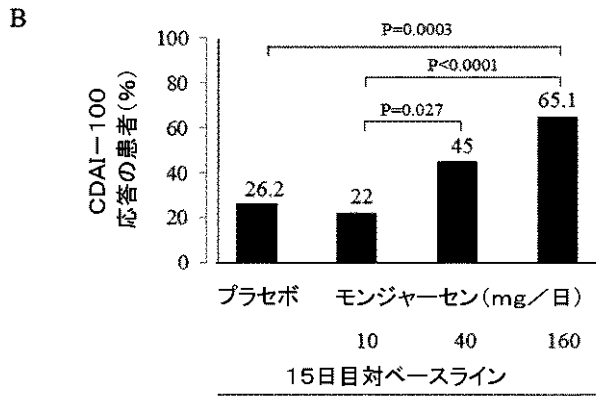
【 図 2 A 】

A

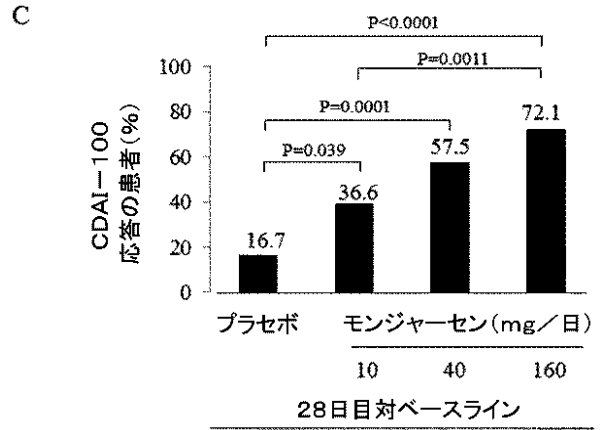


以下の値を有する患者の数	10	40	160
CDAI > 150	38	36	18
CDAI < 150	4	5	22

【 図 2 B 】

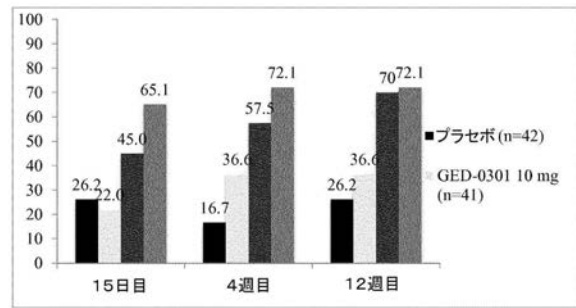


【 図 2 C 】

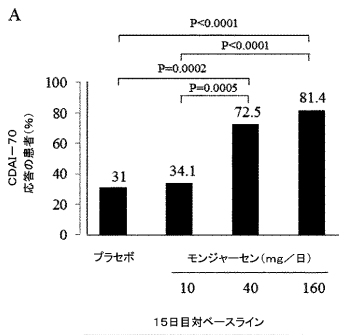


【 図 2 D 】

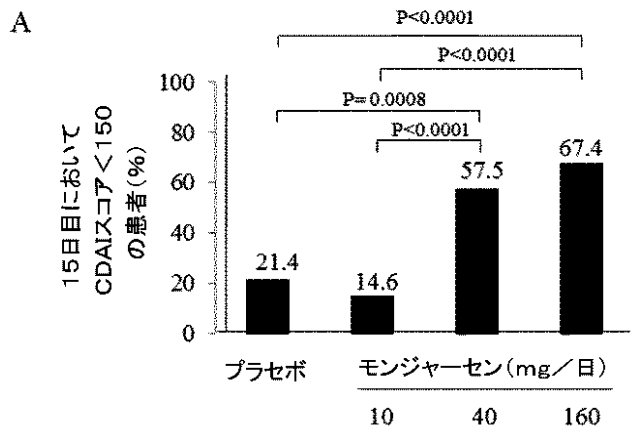
FIG. 2D



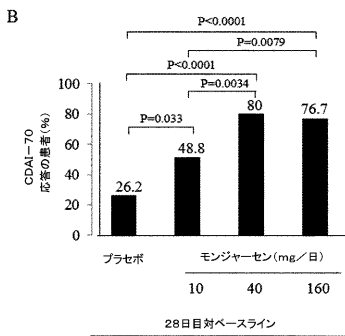
【 図 3 A 】



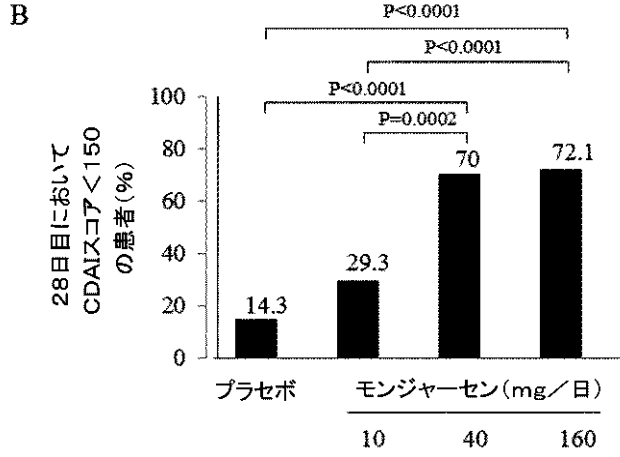
【 図 4 A 】



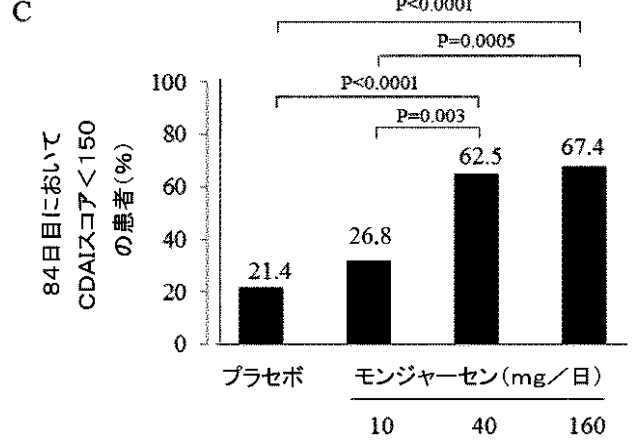
【 図 3 B 】



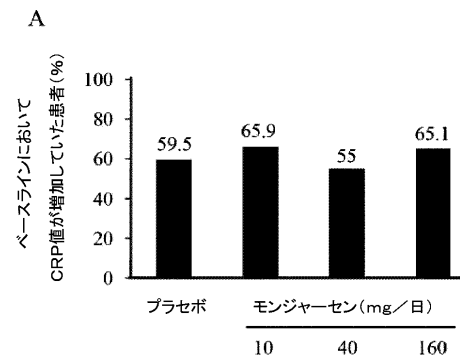
【 図 4 B 】



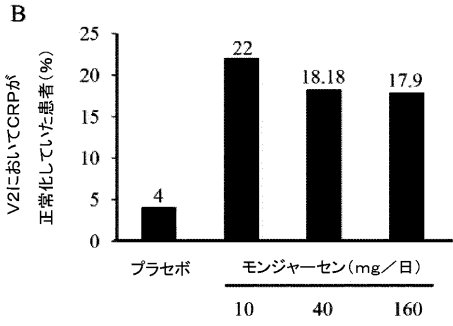
【 図 4 C 】



【 図 5 A 】



【 図 5 B 】



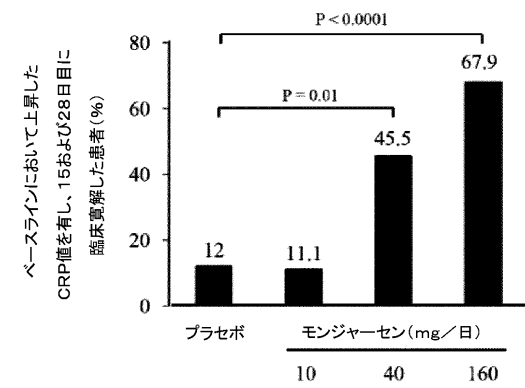
【 図 7 】

FIG. 7

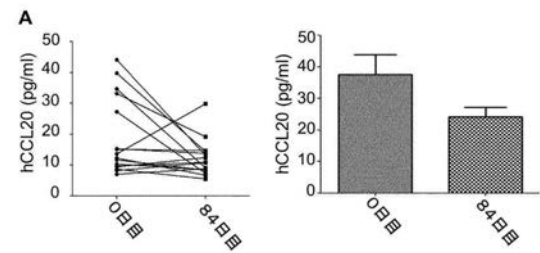


【 図 6 】

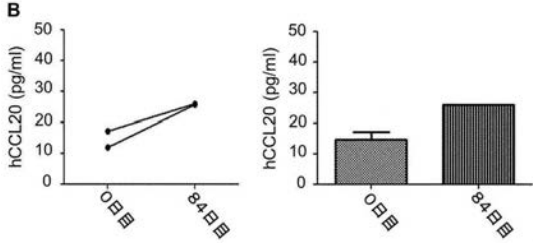
FIG. 6



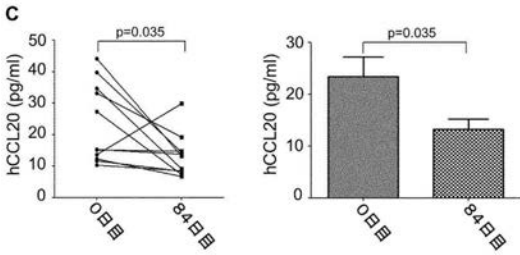
【 図 8 A 】



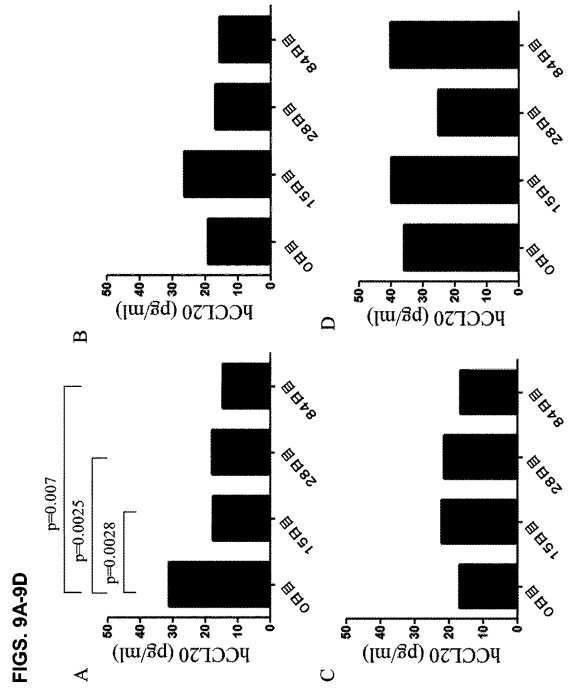
【 図 8 B 】



【 図 8 C 】

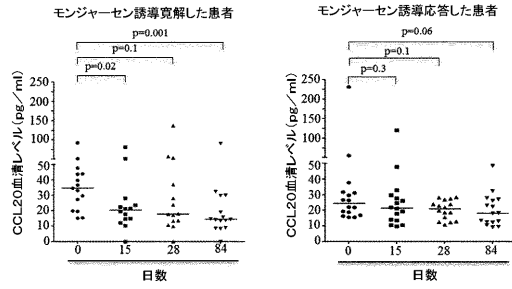


【 図 9 】



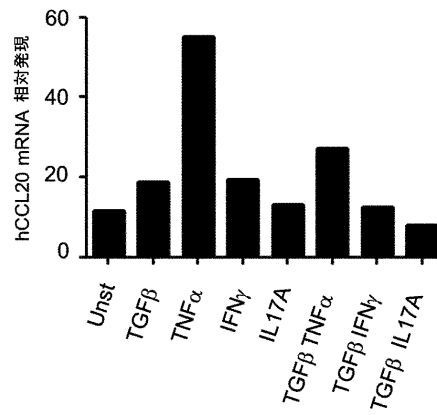
【 図 1 0 】

FIG. 10

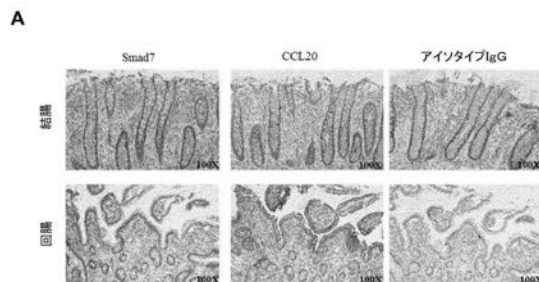


【 図 1 1 】

FIG. 11

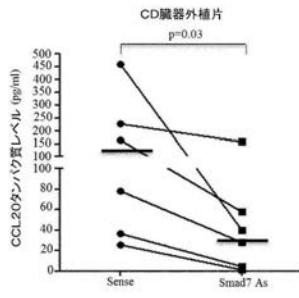


【 図 1 2 A 】



【 図 1 2 B 】

B



【 配 列 表 】

2017537973000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2015/074070

**Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a.  forming part of the international application as filed:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- on paper or in the form of an image file.
- b.  furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c.  furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2015/074070**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-59

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/074070

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. G01N33/50 G01N33/68 C12N15/113 A61P1/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N C12N A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/087920 A1 (GIULIANI SPA [IT]; MONTELEONE GIOVANNI [IT]) 14 October 2004 (2004-10-14) claims 1-16 page 1, lines 11-12 page 4, lines 24-33 the whole document	1-59
Y	WO 2013/037970 A1 (NOGRA PHARMA LTD [IE]; MONTELEONE GIOVANNI [IT]; VITI FRANCESCA [IT];) 21 March 2013 (2013-03-21) the whole document claims 1-20 page 1, paragraph [0002]	1-59
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 25 January 2016		Date of mailing of the international search report 12/05/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-9016		Authorized officer Fayos, Cécile

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/074070

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MONTELEONE G ET AL: "Phase i clinical trial of smad7 knockdown using antisense oligonucleotide in patients with active crohn's disease", MOLECULAR THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 20, no. 4, 1 April 2012 (2012-04-01), pages 870-876, XP008158192, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/MT.2011.290 the whole document -----	1-59
Y	WO 2010/054826 A1 (GIULIANI INT LTD [IE]; BARONI SERGIO [IT]; BELLINIA SALVATORE [IT]; V) 20 May 2010 (2010-05-20) the whole document claims 1-23 -----	1-59
Y	HE CHUN ET AL: "Higher levels of CCL20 expression on peripheral blood mononuclear cells of chinese patients with inflammatory bowel disease.", IMMUNOLOGICAL INVESTIGATIONS 2010, vol. 39, no. 1, 2010, pages 16-26, XP009188113, ISSN: 1532-4311 the whole document -----	1-59
Y	WO 2013/169353 A1 (UNIV IOWA RES FOUND [US]; UNIV IOWA STATE RES FOUND INC [US]) 14 November 2013 (2013-11-14) the whole document page 6, line 15 -----	1-59
Y	WO 2010/062663 A1 (SCHERING CORP [US]; BEAUMONT MARIBEL [US]; CAYATTE CORINNE [US]) 3 June 2010 (2010-06-03) claims 1-26 examples 2, 5, 13, 14, 26, 28 ----- -/--	1-59

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/074070

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>BRAND S: "Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease", GUT, BMJ PUBLISHING GROUP, UK, vol. 58, no. 8, 1 August 2009 (2009-08-01), pages 1152-1167, XP008176875, ISSN: 1468-3288, DOI: 10.1136/GUT.2008.163667 the whole document figure 1 figure 2 page 1156, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 1 figure 6 page 1158, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 1 figures 7, 8</p>	1-59
Y	<p>----- MONTELEONE G ET AL: "BLOCKING SMAD7 RESTORES TGF-BETA1 SIGNALING IN CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION, US, vol. 108, no. 4, 1 August 2001 (2001-08-01), pages 601-609, XP001152527, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JC1200112821 the whole document page 606, right-hand column figure 6; table 1</p>	1-59
Y	<p>----- IRENE MARAFINI SILVIA SEDDA: "Smad7 Sustains Inflammation in the Gut: From Bench to Bedside", JOURNAL OF CLINICAL &amp; CELLULAR IMMUNOLOGY, vol. 05, no. 04, 1 January 2014 (2014-01-01), XP055244174, DOI: 10.4172/2155-9899.1000236 the whole document</p>	1-59
Y	<p>----- DAMBACHER JULIA ET AL: "The role of the selenoprotein S (Seps1)-105g-&amp; a promoter polymorphism in inflammatory bowel disease", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 132, no. 4, Suppl.2, 1 April 2007 (2007-04-01), pages A447-A448, XP009188121, ISSN: 0016-5085 the whole document</p> <p>-----</p>	1-59

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/074070

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 2004087920	A1	14-10-2004	AT 417102 T 15-12-2008			
			AU 2004225666 A1 14-10-2004			
			CA 2520541 A1 14-10-2004			
			CN 1788086 A 14-06-2006			
			CY 1108870 T1 02-07-2014			
			DK 1608753 T3 14-04-2009			
			EP 1608753 A1 28-12-2005			
			ES 2316970 T3 16-04-2009			
			JP 4559411 B2 06-10-2010			
			JP 5039172 B2 03-10-2012			
			JP 2006521815 A 28-09-2006			
			JP 2010193906 A 09-09-2010			
			KR 20050118705 A 19-12-2005			
			MX PA05010549 A 25-05-2006			
			NO 334022 B1 18-11-2013			
			NZ 542718 A 27-04-2007			
			PT 1608753 E 16-02-2009			
			RU 2339697 C2 27-11-2008			
			SI 1608753 T1 30-04-2009			
			US 9096854 B1 04-08-2015			
			US 2007042985 A1 22-02-2007			
			US 2007167385 A1 19-07-2007			
			US 2009156539 A1 18-06-2009			
			US 2010317719 A1 16-12-2010			
			US 2012136043 A1 31-05-2012			
			US 2013203839 A1 08-08-2013			
			US 2014142163 A1 22-05-2014			
			US 2014256788 A1 11-09-2014			
			US 2015211011 A1 30-07-2015			
			US 2015337312 A1 26-11-2015			
			WO 2004087920 A1 14-10-2004			
			WO 2013037970	A1	21-03-2013	AU 2012307336 A1 27-03-2014
						CA 2848595 A1 21-03-2013
CN 104040349 A 10-09-2014						
EP 2748611 A1 02-07-2014						
HK 1199095 A1 19-06-2015						
JP 2014531584 A 27-11-2014						
KR 20140059859 A 16-05-2014						
RU 2014114838 A 20-10-2015						
US 2015148245 A1 28-05-2015						
WO 2013037970 A1 21-03-2013						
WO 2010054826	A1	20-05-2010	AU 2009315898 A1 20-05-2010			
			AU 2015246097 A1 12-11-2015			
			CA 2743329 A1 20-05-2010			
			CN 102216458 A 12-10-2011			
			EP 2364360 A1 14-09-2011			
			JP 5719776 B2 20-05-2015			
			JP 2012508705 A 12-04-2012			
			JP 2014196356 A 16-10-2014			
			JP 2015232039 A 24-12-2015			
			KR 20110086599 A 28-07-2011			
			NZ 592673 A 25-01-2013			
			RU 2011123876 A 20-12-2012			
			US 2012015033 A1 19-01-2012			
			US 2015125523 A1 07-05-2015			
US 2015232854 A1 20-08-2015						

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/074070

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2010054826 A1	20-05-2010
-----			-----
WO 2013169353 A1	14-11-2013	US 2015125398 A1	07-05-2015
		WO 2013169353 A1	14-11-2013
-----			-----
WO 2010062663 A1	03-06-2010	AU 2009320061 A1	03-06-2010
		CA 2741566 A1	03-06-2010
		EP 2352762 A1	10-08-2011
		JP 2012507723 A	29-03-2012
		US 2011212104 A1	01-09-2011
		WO 2010062663 A1	03-06-2010
		-----	-----

International Application No. PCT/ EP2015/ 074070

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-59

CCL20 as a means for monitoring disease state and managing responsiveness to IBD treatment with an anti-SMAD7 therapy and monitoring and analysis of CCL20 levels in a patient with IBD to determine appropriate levels of SMAD7 antisense oligonucleotide administration and to regulate and adjust SMAD7 antisense oligonucleotide treatment.

---

2. claims: 60-115

IL-8 as a means for monitoring disease state and managing responsiveness to IBD treatment with an anti-SMAD7 therapy and monitoring and analysis of IL-8 levels in a patient with IBD to determine appropriate levels of SMAD7 antisense oligonucleotide administration and to regulate and adjust SMAD7 antisense oligonucleotide treatment.

---

3. claims: 116-171

TNF-alpha as a means for monitoring disease state and managing responsiveness to IBD treatment with an anti-SMAD7 therapy and monitoring and analysis of TNF-alpha levels in a patient with IBD to determine appropriate levels of SMAD7 antisense oligonucleotide administration and to regulate and adjust SMAD7 antisense oligonucleotide treatment.

---

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/711	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/7115	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 1
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 N 15/00	G
	C 1 2 Q 1/68	A
	C 1 2 Q 1/02	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74) 代理人 100181674  
弁理士 飯田 貴敏

(74) 代理人 100181641  
弁理士 石川 大輔

(74) 代理人 230113332  
弁護士 山本 健策

(72) 発明者 モンテレオーネ, ジョヴァニ  
イタリア国 0 0 0 4 6 グロッタフェラータ, ヴィア XXIV マッジョ 1 2 8, イエンネティー. 1 8

(72) 発明者 ベリンビア, サルバトーレ  
スイス国 6 8 5 0 メンドリシオ, ヴィアーレ トウルコニ 1 9

F ターム (参考) 2G045 AA25 CA25 CA26 DA36  
4B063 QA01 QA18 QA19 QQ03 QQ53 QQ79 QR48 QS25 QS33 QS34  
4C084 AA13 NA14 ZA661 ZA662  
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA66

专利名称(译)	使用生物标志物水平施用和监测SMAD7反义寡核苷酸的方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2017537973A</a>	公开(公告)日	2017-12-21
申请号	JP2017540317	申请日	2015-10-16
申请(专利权)人(译)	Nogura制药有限公司		
[标]发明人	モンテレオーネジョヴァニ ペリンピアサルバトーレ		
发明人	モンテレオーネ, ジョヴァニ ペリンピア, サルバトーレ		
IPC分类号	A61K31/7088 G01N33/53 G01N33/68 A61K31/711 A61K31/7115 A61K48/00 A61P43/00 A61P1/04 C12N15/113 C12Q1/68 C12Q1/02		
CPC分类号	A61K31/7088 A61P1/00 A61P1/04 C12N15/113 C12N2310/11 C12N2320/30 G01N2800/065 C12N2310/315 C12N2320/35 G01N33/6863 G01N2333/4737 G01N2333/521 G01N2333/525 G01N2333/5421 G01N2800/52		
FI分类号	A61K31/7088.ZNA G01N33/53.D G01N33/53.P G01N33/68 G01N33/53.X A61K31/711 A61K31/7115 A61K48/00 A61P43/00.101 A61P1/04 C12N15/00.G C12Q1/68.A C12Q1/02		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/DA36 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063 /QQ03 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QS25 4B063/QS33 4B063/QS34 4C084/AA13 4C084/NA14 4C084/ZA661 4C084/ZA662 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086 /MA04 4C086/NA14 4C086/ZA66		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	62/065586 2014-10-17 US 62/065596 2014-10-17 US 62/085949 2014-12-01 US		
其他公开文献	JP2017537973A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

公开了使用抗SMAD 7疗法例如SMAD 7反义寡核苷酸治疗受试者中的IBD以降低CCL 20, IL 8或TNFα水平的方法。还公开了使用抗SMAD 7疗法(例如基于CCL 20, IL 8或TNFα水平的SMAD 7反义寡核苷酸)治疗和控制受试者中IBD的方法。还公开了一种用于确定患有IBD的受试者是否对用抗SMAD 7疗法治疗有反应或有反应的方法。CCL 20, IL 8或TNFα水平的降低可与IBD缓解或CDAI评分的降低相关。

(19) 日本国特許庁(JP)	(12) 公表特許公報(A)	(11) 特許出願公表番号 特表2017-537973 (P2017-537973A)
	(43) 公表日	平成29年12月21日(2017.12.21)
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード(参考)
A61K 31/7088 (2006.01)	A61K 31/7088 ZNA	2G045
GOIN 33/63 (2006.01)	GOIN 33/53 D	4B063
GOIN 33/68 (2006.01)	GOIN 33/53 P	4C084
A61K 31/711 (2006.01)	GOIN 33/68	4C086
A61K 31/715 (2006.01)	GOIN 33/53 X	
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 78 頁) 最終頁に続く	
(21) 出願番号	特願2017-540317(P2017-540317)	(71) 出願人
(22) 出願日	平成27年10月16日(2015.10.16)	ノグラ ファーマ リミテッド
(23) 出願の提出日	平成29年6月12日(2017.6.12)	アイルランド国 2 タブリン, サー
(24) 国際出願番号	PCT/JP2015/074070	ジョン ロジャーソンズ クエイ 33
(25) 国際公開番号	WO/2016/059243	(71) 出願人
(26) 優先権主張番号	平成28年4月21日(2016.4.21)	セルジエン アルバイン インベストメン
(27) 優先日	62/065,586	トカンパニー 11, エルエルシー
(28) 優先日	平成26年10月17日(2014.10.17)	イギリス領 バミューダ島 エイチエム
(29) 優先権主張国	米国(US)	O8, ベムプローク, ウッドボーン
(30) 優先日	62/065,586	アベニュー 30, ユーオーエヌ ハウ
(31) 優先日	平成26年10月17日(2014.10.17)	ス
(32) 優先権主張国	米国(US)	(74) 代理人
(33) 優先日	62/085,949	100078282
(34) 優先日	平成26年12月1日(2014.12.1)	弁理士 山本 秀策
(35) 優先権主張国	米国(US)	100113413
		弁理士 森下 夏樹
		最終頁に続く
(54) 【発明の名称】	バイオマーカーレベルを使用してSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与するおよびモニタリングするための方法	