

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年4月9日(2020.4.9)

【公表番号】特表2019-507755(P2019-507755A)

【公表日】平成31年3月22日(2019.3.22)

【年通号数】公開・登録公報2019-011

【出願番号】特願2018-544332(P2018-544332)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/7088 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/7115 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/7125 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/32 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/32 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/113 (2010.01)  
 C 1 2 Q 1/686 (2018.01)  
 C 1 2 Q 1/6851 (2018.01)  
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/68 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 48/00  
 A 6 1 K 31/7088  
 A 6 1 K 31/7115  
 A 6 1 K 31/7125  
 A 6 1 K 9/32  
 A 6 1 K 47/32  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 1/14  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 C 1 2 N 15/113 Z N A Z  
 C 1 2 N 15/113 1 2 0 Z  
 C 1 2 Q 1/686 Z  
 C 1 2 Q 1/6851 Z  
 G 0 1 N 33/50 P  
 G 0 1 N 33/53 D  
 G 0 1 N 33/68

【手続補正書】

【提出日】令和2年2月25日(2020.2.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

難治性セリアック病を罹患している患者における難治性セリアック病の処置または管理における使用のための、マザーズアゲインストデカペンタプレジックホモログ7 (S M A D 7) の特異的インヒビターを含む組成物であって、前記難治性セリアック病がタイプ I 難治性セリアック病およびタイプ I I 難治性セリアック病からなる群から選択される、組成物。

## 【請求項 2】

前記使用が、腸細胞内の S M A D 7 を阻害することを含む、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 3】

前記腸細胞が、小腸細胞、大腸細胞、および/または固有層単核球である、請求項 2 に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 4】

前記患者が炎症性腸疾患を罹患していないか；または、セリアック病を罹患する前に炎症性腸疾患を罹患しているか；または、前記患者が炎症性腸疾患を罹患している、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 5】

前記炎症性腸疾患がクローン病および潰瘍性大腸炎から選択される、請求項 4 に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 6】

前記インヒビターが S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドであり、前記組成物が、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物である、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 7】

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、配列番号 3、および配列番号 4 からなる群から選択されるオリゴヌクレオチドを含むか；または

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 4 を含むか；または

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 を標的にするか；または

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 を標的にするか；または

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：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 ホスホロチオアートアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、ここで、X は、5 - メチル - 2' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオアート結合であるか；または

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：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 ホスホロチオアートアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、ここで、X は、5 - メチル - 2' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオアート結合である；および/または

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、非経口投与または経口投与されることを特徴とする；および/または、前記薬学的組成物が、エチルアクリレート - メタクリル酸コポリマーを含む腸溶コーティングを含む、請求項 6 に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 8】

前記難治性セリアック病の処置または管理が、

( i ) ( a ) 初回用量の 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工程； ( b ) 前記患者における T G F - ( トランスフォーミング成長因子 - ) シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および ( c ) 前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか、前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程を含むか；または

( i i ) ( a ) 前記患者における T G F - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および ( b ) 前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、初回用量の 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工程を含むか；または

( i i i ) ( a ) 前記患者の T G F - シグナル伝達活性のコントロールレベルを確立する工程； ( b ) 初回用量の 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工程； ( c ) 前記患者における前記 T G F - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および ( d ) 前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが前記コントロールレベルより高い場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与するか、前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが前記コントロールレベルと比較して不変であるか減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程を含む、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 9】

前記難治性セリアック病の処置または管理が ( i i ) を含み、前記難治性セリアック病の処置または管理が、

( c ) 前記投与工程後に前記患者における前記 T G F - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および ( d ) 前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、初回用量を超えるか初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか、前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程をさらに含むか；または

( c ) 前記投与工程後に前記患者における前記 T G F - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および ( d ) 前記投与工程後の前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 T G F - シグナル伝達活性レベルより増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与するか、前記投与工程後の前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが前記投与工程前の前記 T G F - シグナル伝達活性レベルと比較して不変であるか減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程をさらに含む、請求項 8 に記載の使用のための組成物。

【請求項 10】

前記投与工程後の前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 T G F - シグナル伝達活性レベルと比較して、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 %、または少なくとも 70 % 増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量が前記患者に投与されるか；または

前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、初回用量を超える後続用量が前記患者に投与されるか、前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、初回用量未満の後続用量が前記患者に投与されるか；または

前記後続用量が最大許容投与量 ( M T D ) に等しいか最大許容投与量 ( M T D ) を超える場合、前記処置が終了されることを特徴とする、請求項 8 または 9 に記載の使用のための組成物。

【請求項 11】

前記 TGF - シグナル伝達活性の正常レベルが、健康なコントロール群における TGF - シグナル伝達活性レベルの中央値であるか；または

前記 TGF - シグナル伝達活性のコントロールレベルが、健康なコントロール群における TGF - シグナル伝達活性レベルの中央値である、請求項 8 または 9 に記載の使用のための組成物。

【請求項 1 2】

前記健康なコントロール群および前記セリアック病を持つ患者が、年齢、性別、種族的出身、喫煙習慣、食習慣、肥満度指数 (BMI)、および/または運動習慣に関して適合している、請求項 1 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 1 3】

前記 TGF - シグナル伝達活性が、トランスフォーミング成長因子 - 1 (TGF - 1)、トランスフォーミング成長因子 - 2 (TGF - 2)、トランスフォーミング成長因子 - 3 (TGF - 3)、マザーズアゲインストデカペンタプレジックホモログ 2 (SMAD2)、マザーズアゲインストデカペンタプレジックホモログ 3 (SMAD3)、マザーズアゲインストデカペンタプレジックホモログ 4 (SMAD4)、リン酸化 SMAD2 (p-SMAD2)、およびリン酸化 SMAD3 (p-SMAD3) からなる群から選択される TGF - シグナル伝達分析物の濃度測定によって分析される；および/または

前記難治性セリアック病の処置または管理が、腫瘍壊死因子 (TNF)、インターロイキン - 6 (IL - 6)、インターロイキン - 25 (IL - 25)、およびはインターロイキン - 15 (IL - 15) からなる群から選択される 1 つまたは複数のさらなる分析物のレベルを決定する工程をさらに含む、請求項 8 または 9 に記載の使用のための組成物。

【請求項 1 4】

TGF - シグナル伝達活性レベルが正常レベル未満である場合、前記後続用量が、前記初回用量より、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 / 日高いか；または

TGF - シグナル伝達活性レベルがコントロールレベル未満である場合、前記後続用量が、前記初回用量より、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 / 日高いか；または

TGF - シグナル伝達活性レベルが正常レベルを超える場合、前記後続用量が、前記初回用量より、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 / 日低い；または

TGF - シグナル伝達活性レベルがコントロールレベルを超える場合、前記後続用量が、前記初回用量より、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 / 日低い；または

前記初回用量が約 10 mg / 日と 100 mg / 日との間であり、前記後続用量が約 30 mg / 日と 200 mg / 日との間である、請求項 8 または 9 に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 15】

前記難治性セリアック病の処置または管理が、

( i ) ( a ) 初回用量の 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工程； ( b ) 前記患者における S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルを分析する工程；および ( c ) 前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルが S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F の正常レベルを超える場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか、前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルが前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F の正常レベル未満である場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程を含むか；または

( i i ) ( a ) 前記患者における S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルを分析する工程；および ( b ) 前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルが S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F の正常レベルを超える場合、初回用量の 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工程を含むか；または

( i i i ) ( a ) 前記患者についての S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のコントロールレベルを確立する工程； ( b ) 初回用量の 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工程； ( c ) 前記患者における S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルを分析する工程；および ( d ) 前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルが前記コントロールレベルより低い場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与するか、前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルが前記コントロールレベルと比較して不変であるか増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程を含む、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 16】

前記難治性セリアック病の処置または管理が ( i i ) を含み、前記難治性セリアック病の処置または管理が、

( c ) 前記投与工程後に前記患者における S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルを分析する工程；および ( d ) 前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルが S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F の正常レベルを超える場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか、前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルが S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F の正常レベル未満である場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程をさらに含むか；または

( c ) 前記投与工程後に前記患者における S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルを分析する工程；および ( d ) 前記投与工程後の前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルが前記投与工程前の前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルと比較して減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与するか、前記投与工程後の前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルが前記投与工程前の前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルと比較して不変であるか増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程をさらに含む、請求項 15 に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 17】

前記投与工程後の前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルが、前記投与工程前の前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F 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 %、または少なくとも 70 % 減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量が前記患者に投与されるか；または

前記 S M A D 7、 I L - 6、および / または T N F のレベルが S M A D 7、 I L - 6

、および/またはTNF の正常レベルを超える場合、初回用量を超える後続用量が前記患者に投与されるか、前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNF の正常レベル未満である場合、初回用量未満の後続用量が前記患者に投与されるか；または

前記後続用量が最大許容投与量(MTD)に等しいか最大許容投与量(MTD)を超える場合、前記処置が終了されることを特徴とする、請求項15または16に記載の使用のための組成物。

【請求項18】

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF の正常レベルが、健康なコントロール群におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルの中央値であるか；または、

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のコントロールレベルが、健康なコントロール群におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルの中央値である、請求項15または16に記載の使用のための組成物。

【請求項19】

前記健康なコントロール群および前記セリアック病を持つ患者が、年齢、性別、種族的出身、喫煙習慣、食習慣、肥満度指数(BMI)、および/または運動習慣に関して適合している、請求項18に記載の使用のための組成物。

【請求項20】

前記初回用量が、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/日未満であるか；または

前記初回用量が、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/日であるか；または

前記初回用量が、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/日であるか；または

前記初回用量が、10mg/日、40mg/日、80mg/日、または160mg/日であるか；または

SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルが正常レベルを超える場合、前記後続用量が、前記初回用量より、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/日高いか；または

SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルがコントロールレベルを超える場合、前記後続用量が、前記初回用量より、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/日高いか；または

SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルが正常レベル未満である場合、前記後続用量が、前記初回用量より、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、

／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／日低いか；または

SMAD7、IL-6、および／またはTNF のレベルがコントロールレベル未満である場合、前記後続用量が、前記初回用量より、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／日低いか；または

前記初回用量が約10mg／日と100mg／日との間であり、前記後続用量が約30mg／日と200mg／日との間である、請求項8～9および15～16のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

**【請求項21】**

前記難治性セリアック病を持つ患者におけるSMAD7、IL-6、および／またはTNF のレベルあるいは前記難治性セリアック病を持つ患者におけるTGF-シグナル伝達活性レベルが、前記難治性セリアック病を持つ患者から得た、血液試料、血清試料、血漿試料、または腸組織試料からなる群から選択される試料中で決定されることを特徴とする、請求項8～9および15～16のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

**【請求項22】**

前記SMAD7、IL-6、および／またはTNF のレベルの分析が、SMAD7タンパク質、SMAD7mRNA、IL-6タンパク質、IL-6mRNA、TNFタンパク質、および／またはTNF mRNAの濃度の測定を含む、請求項15～21のいずれか1項に記載の使用のための組成物。

**【手続補正2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0191

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0191】**

11人のCTR患者、9人のICD患者、11人のACD患者、および7人のRCD(4人のRCDIおよび3人のRCDII)患者の十二指腸組織生検から調製した総RNA抽出物中のSMAD7mRNAレベルも分析した。総RNAを、製造者の説明書(Life Technologies, Milan, Italy)にしたがってPure LinkmRNAミニキットを使用して抽出した。1μg／試料のRNAを相補DNA(cDNA)に逆転写し、次いで、1μlのcDNA／試料を、Sybergreen mastermix(Biorad, Milan, Italy)を使用して増幅した。以下の条件を使用してPCRを行った：95 で1分間の変性；Smad7については62、  
- アクチンについては60 で30秒間のアニーリング。以下のプライマー配列を使用した：Smad7の順方向プライマー：5'-CGGATCTCAGGCATTCCCTCG-3' (配列番号15)；Smad7の逆方向プライマー：5'-GGCACAGCATCTGGACAGTC-3' (配列番号16)；  
- アクチンの順方向プライマー：5'-AAGATGACCCAGATCATGTTTGAGACC-3' (配列番号17)、  
および  
- アクチンの逆方向プライマー：5'-AGCCAGTCCAGACGCAGGAT-3' (配列番号18) (内部コントロールとして使用)。SMAD7mRNAレベルは、分析した任意の群において有意に異ならなかった(図2C)。これらの結果は、難治性セリアック病を有する個体の十二指腸組織におけるSMAD7タンパク質レベルが、活動性セリアック病患者、非活動性セリアック病患者、および健常コントロール患者の十二指腸組織中のSMAD7タンパク質レベルと比較して有意に上昇し、一方で、SMAD7mRNAレベルはこれらの集団間で有意に異ならなかったことを証明している。

**【手続補正3】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0204

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0204】

## 均等物

本発明を、その本質的な特徴を逸脱することなく他の特定の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、本明細書中に記載の発明の制限でなく、むしろ例示と見なすべきである。本発明の範囲を、前述の説明によるよりもむしろ添付の特許請求の範囲によって示し、特許請求の範囲の意味および均等範囲内の全ての変更形態が本発明に含まれることを意図する。

本発明の実施形態の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目1)

セリアック病を有する患者のセリアック病を処置または管理するか、セリアック病を有する患者の細胞内のトランスフォーミング成長因子 - ( T G F - ) シグナル伝達を増強する方法であって、セリアック病を罹患している患者においてマザーズアゲインストデカペンタプレジックホモログ7 ( S M A D 7 ) を阻害する工程を含む、方法。

(項目2)

セリアック病を有する患者のセリアック病を処置または管理するか、セリアック病を有する患者の細胞内の T G F - シグナル伝達を増強する方法であって、腸細胞内の S M A D 7 を阻害する工程を含む、方法。

(項目3)

セリアック病を有する患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、有効量の S M A D 7 の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目4)

前記腸細胞が小腸細胞である、項目2に記載の方法。

(項目5)

前記腸細胞が大腸細胞である、項目2に記載の方法。

(項目6)

前記腸細胞が固有層単核球である、項目2に記載の方法。

(項目7)

前記患者が炎症性腸疾患を罹患していない、前記項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目8)

セリアック病を罹患する前に炎症性腸疾患を罹患している、項目1~6のいずれか1項に記載の方法。

(項目9)

前記患者が炎症性腸疾患を罹患している、項目1~6のいずれか1項に記載の方法。

(項目10)

前記炎症性腸疾患がクローン病である、項目8または9に記載の方法。

(項目11)

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、項目8または9に記載の方法。

(項目12)

前記インヒビターが S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、項目3に記載の方法。

(項目13)

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、配列番号3、および配列番号4からなる群から選択されるオリゴヌクレオチドを含む、項目12に記載の方法

。

(項目14)

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4を含む、項目12に記載の方法。

(項目15)

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを非経口投与する、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを経口投与する、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 7)

S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を投与する工程を含む、項目 3 に記載の方法。

(項目 1 8)

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、配列番号 3、配列番号 4 からなる群から選択される、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

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 4 を含む、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記薬学的組成物を非経口投与する、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記薬学的組成物を経口投与する、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記薬学的組成物が、エチルアクリレート - メタクリル酸コポリマーを含む腸溶コーティングを含む、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記患者がヒトである、項目 1 または 3 に記載の方法。

(項目 2 4)

少なくとも 1 0 0  $\mu$  g の前記アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与する工程を含む、項目 1 2 または 1 7 に記載の方法。

(項目 2 5)

3 5 m g ~ 5 0 0 m g の前記アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与する工程を含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、( a ) 初回用量の 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工程；( b ) 前記患者における T G F - ( トランスフォーミング成長因子 - ) シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および ( c ) 前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか、前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 2 7)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、( a ) 前記患者における T G F - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および ( b ) 前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、初回用量の 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工程を含む、方法。

(項目 2 8)

( c ) 前記投与工程後に前記患者における前記 T G F - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および ( d ) 前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、初回用量を超えるか初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか、前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を

前記患者に投与する工程をさらに含む、項目 27 に記載の方法。

(項目 29)

(c) 前記投与工程後に前記患者における前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および (d) 前記投与工程後の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルより増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与するか、前記投与工程後の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが前記投与工程前の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルと比較して不変であるか減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程をさらに含む、項目 27 に記載の方法。

(項目 30)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、(a) 前記患者の TGF - シグナル伝達活性のコントロールレベルを確立する工程；(b) 初回用量の 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工程；(c) 前記患者における前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および (d) 前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが前記コントロールレベルより高い場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与するか、前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが前記コントロールレベルと比較して不変であるか減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程を含む、方法。

(項目 31)

前記投与工程後の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルと比較して、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%、または少なくとも 70% 増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 32)

前記投与工程後の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルと比較して、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% 増加する場合、前記セリアック病を持つ患者が、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、20% 超、30% 超、40% 超、50% 超、60% 超、70% 超、80% 超、90% 超、または 100% 超の前記セリアック病の臨床的改善を経験する機会を有すると判断する工程をさらに含む、項目 29 または 30 に記載の方法。

(項目 33)

前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが TGF - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが TGF - シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する、項目 26 または 28 に記載の方法。

(項目 34)

前記後続用量が最大許容投与量 (MTD) に等しいか最大許容投与量 (MTD) を超える場合、前記処置を終了する、項目 28 または 30 に記載の方法。

(項目 35)

前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを、前記投与工程から少なくとも 1 日後、少なくとも 3 日後、少なくとも 5 日後、少なくとも 1 週間後、少なくとも 2 週間後、少なくとも 3 週間後、少なくとも 1 ヶ月後、少なくとも 2 ヶ月後、少なくとも 4 ヶ月後、または少なくとも 6 ヶ月後に分析する、項目 28 または 30 に記載の方法。

(項目 36)

前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを、前記投与工程の直後に分析する、項目 28

または 30 に記載の方法。

(項目 37)

前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを、前記投与工程から約 15 日後または約 28 日後に分析する、項目 28 または 30 に記載の方法。

(項目 38)

前記 TGF - シグナル伝達活性の正常レベルが、健康なコントロール群における TGF - シグナル伝達活性レベルの中央値である、項目 26 または 27 に記載の方法。

(項目 39)

前記 TGF - シグナル伝達活性のコントロールレベルが、健康なコントロール群における TGF - シグナル伝達活性レベルの中央値である、項目 30 に記載の方法。

(項目 40)

前記健康なコントロール群および前記セリアック病を持つ患者が、年齢、性別、種族的出身、喫煙習慣、食習慣、肥満度指数 (BMI)、および/または運動習慣に関して適合している、項目 38 または 39 に記載の方法。

(項目 41)

前記 TGF - シグナル伝達活性を、TGF - シグナル伝達分析物の濃度測定によって分析する、項目 26 または 27 に記載の方法。

(項目 42)

前記 TGF - シグナル伝達活性を、TGF - シグナル伝達分析物の濃度測定によって分析する、項目 30 に記載の方法。

(項目 43)

前記初回用量が、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、項目 26、27、または 30 に記載の方法。

(項目 44)

前記初回用量が、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、項目 26、27、または 30 に記載の方法。

(項目 45)

前記初回用量が、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、項目 26、27、または 30 に記載の方法。

(項目 46)

前記初回用量が、10 mg / 日、40 mg / 日、80 mg / 日、または 160 mg / 日である、項目 26、27、または 30 に記載の方法。

(項目 47)

TGF - シグナル伝達活性レベルが正常レベル未満である場合、前記後続用量が、初回用量より、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 / 日高い、項目 26 または 28 に記載の方法。

(項目 48)

TGF - シグナル伝達活性レベルがコントロールレベル未満である場合、前記後続用量が、初回用量より、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 / 日高い、項目 30 に記載の方法。

(項目 49)

TGF - シグナル伝達活性レベルが正常レベルを超える場合、前記後続用量が、初回用量より、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 / 日低い、項目 26 または 28 に記載の方法。

(項目 50)

TGF - シグナル伝達活性レベルがコントロールレベルを超える場合、前記後続用量が、初回用量より、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 / 日低い、項目 30 に記載の方法。

(項目 51)

前記初回用量が約 10 mg / 日と 100 mg / 日との間であり、前記後続用量が約 30 mg / 日と 200 mg / 日との間である、項目 26、28、または 30 に記載の方法。

(項目 52)

前記セリアック病を持つ患者における TGF - シグナル伝達活性レベルを、前記セリアック病を持つ患者から得た試料中で決定する、項目 26、27、または 30 に記載の方法。

(項目 53)

前記試料が、血液、血清、血漿、または腸組織の試料である、項目 52 に記載の方法。

(項目 54)

前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを、免疫化学またはヌクレオチド分析によって決定する、項目 26、27、または 30 に記載の方法。

(項目 55)

前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) によって決定する、項目 54 に記載の方法。

(項目 56)

前記セリアック病を持つ患者における 1 つまたは複数のさらなる分析物のレベルを決定する工程をさらに含む、項目 26、27、または 30 に記載の方法。

(項目 57)

前記 1 つまたは複数のさらなる分析物が、腫瘍壊死因子 (TNF)、インターロイキン - 6 (IL - 6)、インターロイキン - 25 (IL - 25)、および / またはインターロイキン - 15 (IL - 15) を含む、項目 56 に記載の方法。

(項目 58)

前記 SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、前記セリアック病を持つ患者に経口投与する、項目 26、27、または 30 に記載の方法。

(項目 59)

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 を標的にする、項目 26、27、または 30 に記載の方法。

(項目 60)

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) のヌクレオチド 403、233、294、295、296、298、299、または 533 を標的にする、項目 26、27、または 30 に記載の方法。

(項目 61)

前記 SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 2 (5' - GTCGCC

C C T T C T C C C C G C A G C - 3 ' ) のヌクレオチド配列を含む、項目 2 6、2 7、または 3 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：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 ホスホロチオアートアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、ここで、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、前記ヌクレオチド間結合はホスホロチオアート結合である、項目 2 6、2 7、または 3 0 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：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 ホスホロチオアートアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、ここで、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、前記ヌクレオチド間結合はホスホロチオアート結合である、項目 6 2 に記載の方法。

(項目 6 4)

ある用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に正常な T G F - シグナル伝達活性レベル未満のセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、先の用量を超えるか先の用量に等しいさらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 6 5)

ある用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に正常な T G F - シグナル伝達活性レベルを超えるセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、先の用量未満であるか先の用量に等しいさらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 6 6)

正常な T G F - シグナル伝達活性レベル未満のセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、ある用量の 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工程を含む、方法。

(項目 6 7)

T G F - シグナル伝達活性レベルが正常レベルに到達するまで前記投与を繰り返す、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

セリアック病を有する患者におけるセリアック病の処置または管理をモニタリングする方法であって、各々の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に前記患者の T G F - シグナル伝達活性レベルを分析する工程を含み、ここで、T G F - シグナル伝達活性レベルが増加しないことは、前記処置や管理が有効でないことを示す、方法。

(項目 6 9)

T G F - シグナル伝達活性レベルを、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、3 回、4 回、約 5 回、約 1 0 回、約 1 5 回、約 2 0 回、または約 3 0 回分析する、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記 T G F - シグナル伝達活性レベルを、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、約 1 時間後、約 3 時間後、約 6 時間後、約 1 2 時間後、約 1 日後、約 3 日後、約 1 週間後、約 2 週間後、および / または約 1 ヶ月後に分析する、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 1)

T G F - シグナル伝達活性の正常レベル未満のセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、前記患者への S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与量を、前記患者における T G F - シグナル伝達活性レベルが増加するまで増加させる工程を含む、方法。

(項目72)

TGF-シグナル伝達活性が、TGF-シグナル伝達活性のほぼ正常レベルまでまたはTGF-シグナル伝達活性の正常レベルを超えるまで増加する、項目71に記載の方法。

(項目73)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法で使用するためのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、前記方法が、前記患者における前記TGF-シグナル伝達活性レベルを分析して、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの適切な投与レベルを決定する工程を含む、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

(項目74)

前記方法が、(a)初回用量の前記SMAD7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工程；(b)前記患者におけるTGF-シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および(c)前記TGF-シグナル伝達活性レベルがTGF-シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量の前記SMAD7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か、前記TGF-シグナル伝達活性レベルがTGF-シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量の前記SMAD7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工程を含む、項目73に記載の使用のためのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

(項目75)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法で使用するためのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、前記方法が、(a)前記患者における前記TGF-シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および(b)前記TGF-シグナル伝達活性レベルがTGF-シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、初回用量の前記SMAD7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工程を含む、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

(項目76)

前記TGF-シグナル伝達分析物が、トランスフォーミング成長因子-1(TGF-1)、トランスフォーミング成長因子-2(TGF-2)、トランスフォーミング成長因子-3(TGF-3)、マザーズアゲインストデカペンタプレジックホモログ2(SMAD2)、マザーズアゲインストデカペンタプレジックホモログ3(SMAD3)、マザーズアゲインストデカペンタプレジックホモログ4(SMAD4)、リン酸化SMAD2(p-SMAD2)、およびリン酸化SMAD3(p-SMAD3)からなる群から選択されるタンパク質である、項目41または42に記載の方法。

(項目77)

前記セリアック病が難治性セリアック病である、項目1~76のいずれか1項に記載の方法。

(項目78)

セリアック病を有する患者のセリアック病を処置または管理するか、セリアック病を有する患者の細胞内のTGF-シグナル伝達を増強する方法であって、セリアック病を罹患している患者においてIL-6を阻害する工程を含む、方法。

(項目79)

セリアック病を有する患者のセリアック病を処置または管理するか、セリアック病を有する患者の細胞内のTGF-シグナル伝達を増強する方法であって、腸細胞内のIL-6を阻害する工程を含む、方法。

(項目80)

セリアック病を有する患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、有効量のIL-6の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目81)

前記腸細胞が小腸細胞である、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記腸細胞が大腸細胞である、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 3)

前記腸細胞が固有層単核球である、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記患者が炎症性腸疾患を罹患していない、項目 7 8 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 5)

セリアック病を罹患する前に炎症性腸疾患を罹患している、項目 7 8 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 6)

前記患者が炎症性腸疾患を罹患している、項目 7 8 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の方法

。

(項目 8 7)

前記炎症性腸疾患がクローン病である、項目 8 5 または 8 6 に記載の方法。

(項目 8 8)

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、項目 8 5 または 8 6 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記インヒビターが I L - 6 アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 9 0)

前記 I L - 6 アンチセンスオリゴヌクレオチドを非経口投与する、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 1)

前記 I L - 6 アンチセンスオリゴヌクレオチドを経口投与する、項目 8 9 に記載の方法

。

(項目 9 2)

I L - 6 の特異的インヒビターおよび薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を投与する工程を含む、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記薬学的組成物を非経口投与する、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

前記薬学的組成物を経口投与する、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記薬学的組成物が、エチルアクリレート - メタクリル酸コポリマーを含む腸溶コーティングを含む、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 6)

前記患者がヒトである、項目 7 8 または 8 0 に記載の方法。

(項目 9 7)

少なくとも 1 0 0  $\mu$  g の前記アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与する工程を含む、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 8)

3 5 m g ~ 5 0 0 m g の前記アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与する工程を含む、項目 9 7 に記載の方法。

(項目 9 9)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、( a ) 初回用量の I L - 6 の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程；( b ) 前記患者における T G F - ( トランスフォーミング成長因子 - ) シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および( c ) 前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナ

ル伝達活性の正常レベル未満である場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか、前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが TGF - シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 100)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、(a) 前記患者における TGF - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および (b) 前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが TGF - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、初回用量の IL - 6 の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 101)

(c) 前記投与工程後に前記患者における前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および (d) 前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが TGF - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか、前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが TGF - シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程をさらに含む、項目 100 に記載の方法。

(項目 102)

(c) 前記投与工程後に前記患者における前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および (d) 前記投与工程後の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルより増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与するか、前記投与工程後の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが前記投与工程前の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルと比較して不変であるか減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程をさらに含む、項目 100 に記載の方法。

(項目 103)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、(a) 前記患者の TGF - シグナル伝達活性のコントロールレベルを確立する工程；(b) 初回用量の IL - 6 の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程；(c) 前記患者における前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および (d) 前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが前記コントロールレベルより高い場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与するか、前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが前記コントロールレベルと比較して不変であるか減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程を含む、方法。

(項目 104)

前記投与工程後の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルと比較して、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%、または少なくとも 70% 増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する、項目 102 または 103 に記載の方法。

(項目 105)

前記投与工程後の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルと比較して、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% 増加する場合、前記セリアック病を持つ患者が、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、20% 超、30% 超、40% 超、50% 超、60% 超、70% 超、80% 超、90% 超、または 100% 超の前記セリアック病の臨床的改善を経験する機会を有すると

判断する工程をさらに含む、項目102または103に記載の方法。

(項目106)

前記TGF - シグナル伝達活性レベルがTGF - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記TGF - シグナル伝達活性レベルがTGF - シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する、項目99または101に記載の方法。

(項目107)

前記後続用量が最大許容投与量(MTD)に等しいか最大許容投与量(MTD)を超える場合、前記処置を終了する、項目101または103に記載の方法。

(項目108)

前記TGF - シグナル伝達活性レベルを、前記投与工程から少なくとも1日後、少なくとも3日後、少なくとも5日後、少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも1ヶ月後、少なくとも2ヶ月後、少なくとも4ヶ月後、または少なくとも6ヶ月後に分析する、項目101または103に記載の方法。

(項目109)

前記TGF - シグナル伝達活性レベルを、前記投与工程の直後に分析する、項目101または103に記載の方法。

(項目110)

前記TGF - シグナル伝達活性レベルを、前記投与工程から約15日後または約28日後に分析する、項目101または103に記載の方法。

(項目111)

前記TGF - シグナル伝達活性の正常レベルが、健康なコントロール群におけるTGF - シグナル伝達活性レベルの中央値である、項目99または100に記載の方法。

(項目112)

前記TGF - シグナル伝達活性のコントロールレベルが、健康なコントロール群におけるTGF - シグナル伝達活性レベルの中央値である、項目103に記載の方法。

(項目113)

前記健康なコントロール群および前記セリアック病を持つ患者が、年齢、性別、種族的出身、喫煙習慣、食習慣、肥満度指数(BMI)、および/または運動習慣に関して適合している、項目111または112に記載の方法。

(項目114)

前記TGF - シグナル伝達活性を、TGF - シグナル伝達分析物の濃度測定によって分析する、項目99または100に記載の方法。

(項目115)

前記TGF - シグナル伝達活性を、TGF - シグナル伝達分析物の濃度測定によって分析する、項目103に記載の方法。

(項目116)

前記初回用量が、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、項目99、100、または103に記載の方法。

(項目117)

前記初回用量が、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、項目99、100、または103に記載の方法。

(項目118)

前記初回用量が、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、項目99、100、または103に記載の方法。

(項目119)

前記初回用量が、10 mg / 日、40 mg / 日、80 mg / 日、または160 mg / 日である、項目99、100、または103に記載の方法。

(項目120)

TGF - シグナル伝達活性レベルが正常レベル未満である場合、前記後続用量が、初回用量より、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 / 日高い、項目99または101に記載の方法。

(項目121)

TGF - シグナル伝達活性レベルがコントロールレベル未満である場合、前記後続用量が、初回用量より、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 / 日高い、項目103に記載の方法。

(項目122)

TGF - シグナル伝達活性レベルが正常レベルを超える場合、前記後続用量が、初回用量より、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 / 日低い、項目99または101に記載の方法。

(項目123)

TGF - シグナル伝達活性レベルがコントロールレベルを超える場合、前記後続用量が、初回用量より、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 / 日低い、項目103に記載の方法。

(項目124)

前記初回用量が約10 mg / 日と100 mg / 日との間であり、前記後続用量が約30 mg / 日と200 mg / 日との間である、項目99、101、または103に記載の方法。

(項目125)

前記セリアック病を持つ患者におけるTGF - シグナル伝達活性レベルを、前記セリアック病を持つ患者から得た試料中で決定する、項目99、100、または103に記載の方法。

(項目126)

前記試料が、血液、血清、血漿、または腸組織の試料である、項目125に記載の方法。

(項目127)

前記TGF - シグナル伝達活性レベルを、免疫化学またはヌクレオチド分析によって決定する、項目99、100、または103に記載の方法。

(項目128)

前記TGF - シグナル伝達活性レベルを酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)によって決定する、項目127に記載の方法。

(項目129)

前記セリアック病を持つ患者における1つまたは複数のさらなる分析物のレベルを決定する工程をさらに含む、項目99、100、または103に記載の方法。

(項目130)

前記1つまたは複数のさらなる分析物が、TNF、SMAD7、IL-25、および/またはIL-15を含む、項目129に記載の方法。

(項目131)

前記IL-6の特異的インヒビターを、前記セリアック病を持つ患者に経口投与する、項目99、100、または103に記載の方法。

(項目132)

ある用量のIL-6の特異的インヒビターの投与後に正常なTGF-シグナル伝達活性レベル未満のセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、先の用量を超えるか先の用量に等しいさらなる用量の前記IL-6の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目133)

ある用量のIL-6の特異的インヒビターの投与後に正常なTGF-シグナル伝達活性レベルを超えるセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、先の用量未満であるか先の用量に等しいさらなる用量の前記IL-6の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目134)

正常なTGF-シグナル伝達活性レベル未満のセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、ある用量のIL-6の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目135)

TGF-シグナル伝達活性レベルが正常レベルに到達するまで前記投与を繰り返す、項目134に記載の方法。

(項目136)

セリアック病を有する患者におけるセリアック病の処置または管理をモニタリングする方法であって、各々のIL-6の特異的インヒビターの投与後に前記患者におけるTGF-シグナル伝達活性レベルを分析する工程を含み、ここで、TGF-シグナル伝達活性レベルが増加しないことは、前記処置や管理が有効でないことを示す、方法。

(項目137)

TGF-シグナル伝達活性レベルを、前記IL-6の特異的インヒビターの各投与後に、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回分析する、項目136に記載の方法。

(項目138)

前記TGF-シグナル伝達活性レベルを、IL-6の特異的インヒビターの投与の直後、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ヶ月後に分析する、項目136に記載の方法。

(項目139)

TGF-シグナル伝達活性の正常レベル未満のセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、前記患者へのIL-6の特異的インヒビターの投与量を、前記患者におけるTGF-シグナル伝達活性レベルが増加するまで増加させる工程を含む、方法。

(項目140)

TGF-シグナル伝達活性が、TGF-シグナル伝達活性のほぼ正常レベルまでまたはTGF-シグナル伝達活性の正常レベルを超えるまで増加する、項目139に記載の方法。

(項目141)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法で使用するためのIL-6の特異的インヒビターであって、前記方法が、前記患者における前記TGF

- シグナル伝達活性レベルを分析して、I L - 6 の特異的インヒビターの適切な投与レベルを決定する工程を含む、I L - 6 の特異的インヒビター。

( 項目 1 4 2 )

前記方法が、( a ) 初回用量の前記 I L - 6 の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程；( b ) 前記患者における T G F - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および( c ) 前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量の前記 I L - 6 の特異的インヒビターを前記患者に投与するか、前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量の前記 I L - 6 の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、項目 1 4 1 に記載の使用のための I L - 6 の特異的インヒビター。

( 項目 1 4 3 )

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法で使用するための I L - 6 の特異的インヒビターであって、前記方法が、( a ) 前記患者における前記 T G F - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および( b ) 前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、初回用量の前記 I L - 6 の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、I L - 6 の特異的インヒビター。

( 項目 1 4 4 )

前記 T G F - シグナル伝達分析物が、T G F - 1、T G F - 2、T G F - 3、S M A D 2、S M A D 3、S M A D 4、p - S M A D 2、および p - S M A D 3 からなる群から選択されるタンパク質である、項目 1 1 4 または 1 1 5 に記載の方法。

( 項目 1 4 5 )

前記セリアック病が難治性セリアック病である、項目 7 8 ~ 1 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 1 4 6 )

セリアック病を有する患者のセリアック病を処置または管理するか、セリアック病を有する患者の細胞内の T G F - シグナル伝達を増強する方法であって、セリアック病を罹患している患者における T N F を阻害する工程を含む、方法。

( 項目 1 4 7 )

セリアック病を有する患者のセリアック病を処置または管理するか、セリアック病を有する患者の細胞内の T G F - シグナル伝達を増強する方法であって、腸細胞における T N F を阻害する工程を含む、方法。

( 項目 1 4 8 )

セリアック病を有する患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、有効量の T N F の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

( 項目 1 4 9 )

前記腸細胞が小腸細胞である、項目 1 4 6 に記載の方法。

( 項目 1 5 0 )

前記腸細胞が大腸細胞である、項目 1 4 6 に記載の方法。

( 項目 1 5 1 )

前記腸細胞が固有層単核球である、項目 1 4 6 に記載の方法。

( 項目 1 5 2 )

前記患者が炎症性腸疾患を罹患していない、項目 1 4 6 ~ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 1 5 3 )

セリアック病を罹患する前に炎症性腸疾患を罹患している、項目 1 4 6 ~ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 1 5 4 )

前記患者が炎症性腸疾患を罹患している、項目 1 4 6 ~ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の

方法。

(項目 1 5 5)

前記炎症性腸疾患がクローン病である、項目 1 5 3 または 1 5 4 に記載の方法。

(項目 1 5 6)

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、項目 1 5 3 または 1 5 4 に記載の方法。

(項目 1 5 7)

前記インヒビターが T N F アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、項目 1 4 8 に記載の方法。

(項目 1 5 8)

前記 T N F アンチセンスオリゴヌクレオチドを非経口投与する、項目 1 5 7 に記載の方法。

(項目 1 5 9)

T N F アンチセンスオリゴヌクレオチドを経口投与する、項目 1 5 7 に記載の方法。

(項目 1 6 0)

T N F の特異的インヒビターおよび薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を投与する工程を含む、項目 1 4 8 に記載の方法。

(項目 1 6 1)

前記薬学的組成物を非経口投与する、項目 1 6 0 に記載の方法。

(項目 1 6 2)

前記薬学的組成物を経口投与する、項目 1 6 0 に記載の方法。

(項目 1 6 3)

前記薬学的組成物が、エチルアクリレート - メタクリル酸コポリマーを含む腸溶コーティングを含む、項目 1 6 0 に記載の方法。

(項目 1 6 4)

前記患者がヒトである、項目 1 4 6 または 1 4 8 に記載の方法。

(項目 1 6 5)

少なくとも 1 0 0  $\mu$  g の前記アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与する工程を含む、項目 1 5 7 に記載の方法。

(項目 1 6 6)

3 5 m g ~ 5 0 0 m g の前記アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与する工程を含む、項目 1 6 5 に記載の方法。

(項目 1 6 7)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、( a ) 初回用量の T N F の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程；( b ) 前記患者における T G F - ( トランスフォーミング成長因子 - ) シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および( c ) 前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか、前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 1 6 8)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、( a ) 前記患者における T G F - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および( b ) 前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、初回用量の T N F の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 1 6 9)

( c ) 前記投与工程後に前記患者における前記 T G F - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および( d ) 前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続

用量を前記患者に投与するか、前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが TGF - シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程をさらに含む、項目 168 に記載の方法。

(項目 170)

(c) 前記投与工程後に前記患者における前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および (d) 前記投与工程後の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルより増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与するか、前記投与工程後の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが前記投与工程前の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルと比較して不変であるか減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程をさらに含む、項目 168 に記載の方法。

(項目 171)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、(a) 前記患者の TGF - シグナル伝達活性のコントロールレベルを確立する工程；(b) 初回用量の TNF の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程；(c) 前記患者における前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および (d) 前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが前記コントロールレベルより高い場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与するか、前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが前記コントロールレベルと比較して不変であるか減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程を含む、方法。

(項目 172)

前記投与工程後の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルと比較して、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%、または少なくとも 70% 増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する、項目 170 または 171 に記載の方法。

(項目 173)

前記投与工程後の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF - シグナル伝達活性レベルと比較して、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% 増加する場合、前記セリアック病を持つ患者が、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、20% 超、30% 超、40% 超、50% 超、60% 超、70% 超、80% 超、90% 超、または 100% 超の前記セリアック病の臨床的改善を経験する機会を有すると判断する工程をさらに含む、項目 170 または 171 に記載の方法。

(項目 174)

前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが TGF - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記 TGF - シグナル伝達活性レベルが TGF - シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する、項目 167 または 169 に記載の方法。

(項目 175)

前記後続用量が最大許容投与量 (MTD) に等しいか最大許容投与量 (MTD) を超える場合、前記処置を終了する、項目 169 または 171 に記載の方法。

(項目 176)

前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを、前記投与工程から少なくとも 1 日後、少なくとも 3 日後、少なくとも 5 日後、少なくとも 1 週間後、少なくとも 2 週間後、少なくとも 3 週間後、少なくとも 1 ヶ月後、少なくとも 2 ヶ月後、少なくとも 4 ヶ月後、または少なくとも 6 ヶ月後に分析する、項目 169 または 171 に記載の方法。

(項目177)

前記TGF - シグナル伝達活性レベルを、前記投与工程の直後に分析する、項目169または171に記載の方法。

(項目178)

前記TGF - シグナル伝達活性レベルを、前記投与工程から約15日後または約28日後に分析する、項目169または171に記載の方法。

(項目179)

前記TGF - シグナル伝達活性の正常レベルが、健康なコントロール群におけるTGF - シグナル伝達活性レベルの中央値である、項目173または174に記載の方法。

(項目180)

前記TGF - シグナル伝達活性のコントロールレベルが、健康なコントロール群におけるTGF - シグナル伝達活性レベルの中央値である、項目171に記載の方法。

(項目181)

前記健康なコントロール群および前記セリアック病を持つ患者が、年齢、性別、種族的出身、喫煙習慣、食習慣、肥満度指数(BMI)、および/または運動習慣に関して適合している、項目179または180に記載の方法。

(項目182)

前記TGF - シグナル伝達活性を、TGF - シグナル伝達分析物の濃度測定によって分析する、項目167または168に記載の方法。

(項目183)

前記TGF - シグナル伝達活性を、TGF - シグナル伝達分析物の濃度測定によって分析する、項目171に記載の方法。

(項目184)

前記初回用量が、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、項目167、168、または171に記載の方法。

(項目185)

前記初回用量が、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、項目167、168、または171に記載の方法。

(項目186)

前記初回用量が、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、項目167、168、または171に記載の方法。

(項目187)

前記初回用量が、10mg/日、40mg/日、80mg/日、または160mg/日である、項目167、168、または171に記載の方法。

(項目188)

TGF - シグナル伝達活性レベルが正常レベル未満である場合、前記後続用量が、初回用量より、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/日高い、項目167または169に記載の方法。

(項目189)

TGF - シグナル伝達活性レベルがコントロールレベル未満である場合、前記後続用量が、初回用量より、少なくとも約10mg/日、少なくとも約20mg/日、少なくと

も約 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 / 日高い、項目 171 に記載の方法。

(項目 190)

TGF - シグナル伝達活性レベルが正常レベルを超える場合、前記後続用量が、初回用量より、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 / 日低い、項目 167 または 169 に記載の方法。

(項目 191)

TGF - シグナル伝達活性レベルがコントロールレベルを超える場合、前記後続用量が、初回用量より、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 / 日低い、項目 171 に記載の方法。

(項目 192)

前記初回用量が約 10 mg / 日と 100 mg / 日との間であり、前記後続用量が約 30 mg / 日と 200 mg / 日との間である、項目 167、169、または 171 に記載の方法。

(項目 193)

前記セリアック病を持つ患者における TGF - シグナル伝達活性レベルを、前記セリアック病を持つ患者から得た試料中で決定する、項目 167、168、または 171 に記載の方法。

(項目 194)

前記試料が、血液、血清、血漿、または腸組織の試料である、項目 193 に記載の方法。

(項目 195)

前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを、免疫化学またはヌクレオチド分析によって決定する、項目 167、168、または 171 に記載の方法。

(項目 196)

前記 TGF - シグナル伝達活性レベルを酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) によって決定する、項目 195 に記載の方法。

(項目 197)

前記セリアック病を持つ患者における 1 つまたは複数のさらなる分析物のレベルを決定する工程をさらに含む、項目 167、168、または 171 に記載の方法。

(項目 198)

前記 1 つまたは複数のさらなる分析物が、IL - 6、SMAD7、IL - 25、および / または IL - 15 を含む、項目 197 に記載の方法。

(項目 199)

前記 TNF の特異的インヒビターを、前記セリアック病を持つ患者に経口投与する、項目 167、168、または 171 に記載の方法。

(項目 200)

ある用量の TNF の特異的インヒビターの投与後に正常な TGF - シグナル伝達活性レベル未満のセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、先の用量を超えるか先の用量に等しいさらなる用量の前記 TNF の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 201)

ある用量のTNFの特異的インヒビターの投与後に正常なTGF-シグナル伝達活性レベルを超えるセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、先の用量未満であるか先の用量に等しいさらなる用量の前記TNFの特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目202)

正常なTGF-シグナル伝達活性レベル未満のセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、ある用量のTNFの特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目203)

TGF-シグナル伝達活性レベルが正常レベルに到達するまで前記投与を繰り返す、項目202に記載の方法。

(項目204)

セリアック病を有する患者におけるセリアック病の処置または管理をモニタリングする方法であって、各々のTNFの特異的インヒビターの投与後に前記患者におけるTGF-シグナル伝達活性レベルを分析する工程を含み、ここで、TGF-シグナル伝達活性レベルが増加しないことは、前記処置や管理が有効でないことを示す、方法。

(項目205)

TGF-シグナル伝達活性レベルを、前記TNFの特異的インヒビターの各投与後に、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回分析する、項目204に記載の方法。

(項目206)

前記TGF-シグナル伝達活性レベルを、前記TNFの特異的インヒビター投与の直後、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ヶ月後に分析する、項目204に記載の方法。

(項目207)

TGF-シグナル伝達活性の正常レベル未満のセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、前記患者へのTNFの特異的インヒビターの投与量を、前記患者におけるTGF-シグナル伝達活性レベルが増加するまで増加させる工程を含む、方法。

(項目208)

TGF-シグナル伝達活性が、TGF-シグナル伝達活性のほぼ正常レベルまでまたはTGF-シグナル伝達活性の正常レベルを超えるまで増加する、項目207に記載の方法。

(項目209)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法で使用するためのTNFの特異的インヒビターであって、前記方法が、前記患者における前記TGF-シグナル伝達活性レベルを分析して、TNFの特異的インヒビターの適切な投与レベルを決定する工程を含む、TNFの特異的インヒビター。

(項目210)

前記方法が、(a)初回用量の前記TNFの特異的インヒビターを前記患者に投与する工程；(b)前記患者におけるTGF-シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および(c)前記TGF-シグナル伝達活性レベルがTGF-シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量の前記TNFの特異的インヒビターを前記患者に投与するか、前記TGF-シグナル伝達活性レベルがTGF-シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量の前記TNFの特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、項目209に記載の使用のためのTNFの特異的インヒビター。

(項目211)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法で使用するためのTNFの特異的インヒビターであって、前記方法が、(a)前記患者における前記

T G F - シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および ( b ) 前記 T G F - シグナル伝達活性レベルが T G F - シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、初回用量の前記 T N F の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、T N F の特異的インヒビター。

( 項目 2 1 2 )

前記 T G F - シグナル伝達分析物が、T G F - 1、T G F - 2、T G F - 3、S M A D 2、S M A D 3、S M A D 4、p - S M A D 2、および p - S M A D 3 からなる群から選択されるタンパク質である、項目 1 8 2 または 1 8 3 に記載の方法。

( 項目 2 1 3 )

前記セリアック病が難治性セリアック病である、項目 1 4 6 ~ 2 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 2 1 4 )

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、( a ) 初回用量の 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工程；( b ) 前記患者における S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルを分析する工程；および ( c ) 前記 S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルが S M A D 7、I L - 6、および / または T N F の正常レベルを超える場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか、前記 S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルが前記 S M A D 7、I L - 6、および / または T N F の正常レベル未満である場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程を含む、方法。

( 項目 2 1 5 )

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、( a ) 前記患者における S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルを分析する工程；および ( b ) 前記 S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルが S M A D 7、I L - 6、および / または T N F の正常レベルを超える場合、初回用量の 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工程を含む、方法。

( 項目 2 1 6 )

( c ) 前記投与工程後に前記患者における S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルを分析する工程；および ( d ) 前記 S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルが S M A D 7、I L - 6、および / または T N F の正常レベルを超える場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか、前記 S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルが S M A D 7、I L - 6、および / または T N F の正常レベル未満である場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程をさらに含む、項目 2 1 5 に記載の方法。

( 項目 2 1 7 )

( c ) 前記投与工程後に前記患者における S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルを分析する工程；および ( d ) 前記投与工程後の前記 S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルが前記投与工程前の前記 S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルと比較して減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与するか、前記投与工程後の前記 S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルが前記投与工程前の前記 S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルと比較して不変であるか増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程をさらに含む、項目 2 1 5 に記載の方法。

( 項目 2 1 8 )

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、( a ) 前記患者についての S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のコントロールレベルを確立する工程；( b ) 初回用量の 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工程；( c ) 前記患者における S M A D 7、I L - 6、および / また

はTNF のレベルを分析する工程；および(d)前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルが前記コントロールレベルより低い場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与するか、前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルが前記コントロールレベルと比較して不変であるか増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程を含む、方法。

(項目219)

前記投与工程後の前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルが、前記投与工程前の前記SMAD7、IL-6、および/または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%、または少なくとも70%減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する、項目217または218に記載の方法。

(項目220)

前記投与工程後の前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルが、前記投与工程前の前記SMAD7、IL-6、および/または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%減少する場合、前記セリアック病を持つ患者が、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、20%超、30%超、40%超、50%超、60%超、70%超、80%超、90%超、または100%超の前記セリアック病の臨床的改善を経験する機会を有すると判断する工程をさらに含む、項目217または218に記載の方法。

(項目221)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNF の正常レベルを超える場合、初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNF の正常レベル未満である場合、初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する、項目214または216に記載の方法。

(項目222)

前記後続用量が最大許容投与量(MTD)に等しいか最大許容投与量(MTD)を超える場合、前記処置を終了する、項目216または218に記載の方法。

(項目223)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルを、前記投与工程から少なくとも1日後、少なくとも3日後、少なくとも5日後、少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも1ヶ月後、少なくとも2ヶ月後、少なくとも4ヶ月後、または少なくとも6ヶ月後に分析する、項目216または218に記載の方法。

(項目224)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルを、前記投与工程の直後に分析する、項目216または218に記載の方法。

(項目225)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルを、前記投与工程から約15日後または約28日後に分析する、項目216または218に記載の方法。

(項目226)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF の正常レベルが、健康なコントロール群におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルの中央値である、項目214または215に記載の方法。

(項目227)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のコントロールレベルが、健康なコントロール群におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルの中央

値である、項目218に記載の方法。

(項目228)

前記健康なコントロール群および前記セリアック病を持つ患者が、年齢、性別、種族的出身、喫煙習慣、食習慣、肥満度指数(BMI)、および/または運動習慣に関して適合している、項目226または227に記載の方法。

(項目229)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFを、SMAD7タンパク質、SMAD7 mRNA、IL-6タンパク質、IL-6 mRNA、TNFタンパク質、および/またはTNF mRNAの濃度測定によって分析する、項目214または215に記載の方法。

(項目230)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFを、SMAD7タンパク質、SMAD7 mRNA、IL-6タンパク質、IL-6 mRNA、TNFタンパク質、および/またはTNF mRNAの濃度測定によって分析する、項目218に記載の方法。

(項目231)

前記初回用量が、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、項目214、215、または218に記載の方法。

(項目232)

前記初回用量が、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、項目214、215、または218に記載の方法。

(項目233)

前記初回用量が、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、項目214、215、または218に記載の方法。

(項目234)

前記初回用量が、10 mg/日、40 mg/日、80 mg/日、または160 mg/日である、項目214、215、または218に記載の方法。

(項目235)

SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルが正常レベルを超える場合、前記後続用量が、初回用量より、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/日高い、項目214または216に記載の方法。

(項目236)

SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルがコントロールレベルを超える場合、前記後続用量が、初回用量より、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/日高い、項目218に記載の方法。

(項目237)

SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルが正常レベル未満である場合

、前記後続用量が、初回用量より、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/日低い、項目214または16に記載の方法。

(項目238)

S M A D 7、I L - 6、および/またはT N F のレベルがコントロールレベル未満である場合、前記後続用量が、初回用量より、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/日低い、項目218に記載の方法。

(項目239)

前記初回用量が約10mg/日と100mg/日との間であり、前記後続用量が約30mg/日と200mg/日との間である、項目214、216、または218に記載の方法。

(項目240)

前記セリアック病を持つ患者におけるS M A D 7、I L - 6、および/またはT N F のレベルを、前記セリアック病を持つ患者から得た試料中で決定する、項目214、215、または218に記載の方法。

(項目241)

前記試料が、血液、血清、血漿、または腸組織の試料である、項目240に記載の方法。

(項目242)

前記S M A D 7、I L - 6、および/またはT N F のレベルを、免疫化学またはヌクレオチド分析によって決定する、項目214、215、または218に記載の方法。

(項目243)

前記S M A D 7、I L - 6、および/またはT N F のレベルを、酵素結合免疫吸着アッセイ(E L I S A )によって決定する、項目242に記載の方法。

(項目244)

前記セリアック病を持つ患者における1つまたは複数のさらなる分析物のレベルを決定する工程をさらに含む、項目214、215、または218に記載の方法。

(項目245)

前記1つまたは複数のさらなる分析物が、I L - 25および/またはI L - 15を含む、項目244に記載の方法。

(項目246)

前記S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチドを、前記セリアック病を持つ患者に経口投与する、項目214、215、または218に記載の方法。

(項目247)

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を標的にする、項目214、215、または218に記載の方法。

(項目248)

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を標的にする、項目214、215、または218に記載の方法。

(項目249)

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 (5' - G T C G C C C C T T C T C C C G C A G C - 3')のヌクレオチド配列を含む、項目214、215、または218に記載の方法。

(項目250)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：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ホスホロチオアートアンチセ

ンスオリゴヌクレオチドであり、ここで、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、前記ヌクレオチド間結合はホスホロチオアート結合である、項  
目 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

(項目 2 5 1)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：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 ホスホロチオアートアンチ  
センスオリゴヌクレオチドであり、ここで、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、前記ヌクレオチド間結合はホスホロチオアート結合である、  
項目 2 5 0 に記載の方法。

(項目 2 5 2)

ある用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に正常な S M A D 7、  
I L - 6、および / または T N F のレベルを超えるセリアック病を有する患者における  
セリアック病を処置または管理する方法であって、先の用量を超えるか先の用量に等しい  
さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 2 5 3)

ある用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に正常な S M A D 7、  
I L - 6、および / または T N F のレベル未満のセリアック病を有する患者におけるセ  
リアック病を処置または管理する方法であって、先の用量未満であるか先の用量に等しい  
さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 2 5 4)

正常な S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルを超えるセリアック病  
を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、ある用量の 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工程を含む、方法。

(項目 2 5 5)

S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルが正常レベルに到達するまで  
前記投与を繰り返す、項目 2 5 4 に記載の方法。

(項目 2 5 6)

セリアック病を有する患者におけるセリアック病の処置または管理をモニタリングする  
方法であって、各々の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に前記患者に  
おける S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルを分析する工程を含み、  
ここで、S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルが減少しないことは、  
前記処置や管理が有効でないことを示す、方法。

(項目 2 5 7)

S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルを、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、3 回、4 回、約 5 回、約 1 0 回、約 1 5  
回、約 2 0 回、または約 3 0 回分析する、項目 2 5 6 に記載の方法。

(項目 2 5 8)

前記 S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルを、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、約 1 時間後、約 3 時間後、約 6 時間後、約 1 2 時間  
後、約 1 日後、約 3 日後、約 1 週間後、約 2 週間後、および / または約 1 ヶ月後に分析す  
る、項目 2 5 6 に記載の方法。

(項目 2 5 9)

S M A D 7、I L - 6、および / または T N F の正常レベルを超えるセリアック病を  
有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、前記患者への S M  
A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与量を、前記患者における S M A D 7、I L  
- 6、および / または T N F のレベルが減少するまで増加させる工程を含む、方法。

(項目 2 6 0)

S M A D 7、I L - 6、および / または T N F が、S M A D 7、I L - 6、および /  
または T N F のほぼ正常レベルまでまたは S M A D 7、I L - 6、および / または T N  
F の正常レベル未満まで減少する、項目 2 5 9 に記載の方法。

(項目261)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法で使用するためのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、前記方法が、前記患者における前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを分析して、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの適切な投与レベルを決定する工程を含む、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

(項目262)

前記方法が、(a)初回用量の前記SMAD7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工程；(b)前記患者におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを分析する工程；および(c)前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベルを超える場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量の前記SMAD7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か、前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベル未満である場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量の前記SMAD7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工程を含む、項目261に記載の使用のためのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

(項目263)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法で使用するためのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、前記方法が、(a)前記患者におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを分析する工程；および(b)前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベルを超える場合、初回用量の前記SMAD7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工程を含む、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

(項目264)

前記セリアック病が難治性セリアック病である、項目214~260のいずれか1項に記載の方法または項目261~263のいずれか1項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

(項目265)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、(a)初回用量のIL-6の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程；(b)前記患者におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを分析する工程；および(c)前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベルを超える場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか、前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルが前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベル未満である場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目266)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、(a)前記患者におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを分析する工程；および(b)前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベルを超える場合、初回用量のIL-6の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目267)

(c)前記投与工程後に前記患者におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを分析する工程；および(d)前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベルを超える場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか

、前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルが S M A D 7、I L - 6、および/または T N F の正常レベル未満である場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程をさらに含む、項目 2 6 6 に記載の方法。

(項目 2 6 8)

(c) 前記投与工程後に前記患者における S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルを分析する工程；および (d) 前記投与工程後の前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルが前記投与工程前の前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルと比較して減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与するか、前記投与工程後の前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルが前記投与工程前の前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルと比較して不変であるか増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程をさらに含む、項目 2 6 6 に記載の方法。

(項目 2 6 9)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、(a) 前記患者についての S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のコントロールレベルを確立する工程；(b) 初回用量の I L - 6 の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程；(c) 前記患者における S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルを分析する工程；および (d) 前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルが前記コントロールレベルより低い場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与するか、前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルが前記コントロールレベルと比較して不変であるか増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程を含む、方法。

(項目 2 7 0)

前記投与工程後の前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルが、前記投与工程前の前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F 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 %、または少なくとも 7 0 % 減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する、項目 2 6 8 または 2 6 9 に記載の方法。

(項目 2 7 1)

前記投与工程後の前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルが、前記投与工程前の前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F 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 % 減少する場合、前記セリアック病を持つ患者が、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、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 % 超の前記セリアック病の臨床的改善を経験する機会を有すると判断する工程をさらに含む、項目 2 6 8 または 2 6 9 に記載の方法。

(項目 2 7 2)

前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルが S M A D 7、I L - 6、および/または T N F の正常レベルを超える場合、初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルが S M A D 7、I L - 6、および/または T N F の正常レベル未満である場合、初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する、項目 2 6 5 または 2 6 7 に記載の方法。

(項目 2 7 3)

前記後続用量が最大許容投与量 ( M T D ) に等しいか最大許容投与量 ( M T D ) を超える場合、前記処置を終了する、項目 2 6 7 または 2 6 9 に記載の方法。

(項目274)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルを、前記投与工程から少なくとも1日後、少なくとも3日後、少なくとも5日後、少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも1ヶ月後、少なくとも2ヶ月後、少なくとも4ヶ月後、または少なくとも6ヶ月後に分析する、項目267または269に記載の方法。

(項目275)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルを、前記投与工程の直後に分析する、項目267または269に記載の方法。

(項目276)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルを、前記投与工程から約15日後または約28日後に分析する、項目267または269に記載の方法。

(項目277)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF の正常レベルが、健康なコントロール群におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルの中央値である、項目265または266に記載の方法。

(項目278)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のコントロールレベルが、健康なコントロール群におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルの中央値である、項目269に記載の方法。

(項目279)

前記健康なコントロール群および前記セリアック病を持つ患者が、年齢、性別、種族的出身、喫煙習慣、食習慣、肥満度指数(BMI)、および/または運動習慣に関して適合している、項目277または278に記載の方法。

(項目280)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF を、SMAD7タンパク質、SMAD7 mRNA、IL-6タンパク質、IL-6 mRNA、TNF タンパク質、および/またはTNF mRNAの濃度測定によって分析する、項目265または266に記載の方法。

(項目281)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF を、SMAD7タンパク質、SMAD7 mRNA、IL-6タンパク質、IL-6 mRNA、TNF タンパク質、および/またはTNF mRNAの濃度測定によって分析する、項目269に記載の方法。

(項目282)

前記初回用量が、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、項目265、266、または269に記載の方法。

(項目283)

前記初回用量が、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、項目265、266、または269に記載の方法。

(項目284)

前記初回用量が、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、項目265、266、または269に記載の方法。

(項目285)

前記初回用量が、10mg/日、40mg/日、80mg/日、または160mg/日である、項目265、266、または269に記載の方法。

(項目286)

S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルが正常レベルを超える場合、前記後続用量が、初回用量より、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、または少なくとも約 1 6 0 m g / 日高い、項目 2 6 5 または 2 6 7 に記載の方法。

(項目 2 8 7)

S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルがコントロールレベルを超える場合、前記後続用量が、初回用量より、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、または少なくとも約 1 6 0 m g / 日高い、項目 2 6 9 に記載の方法。

(項目 2 8 8)

S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルが正常レベル未満である場合、前記後続用量が、初回用量より、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、または少なくとも約 8 0 m g / 日低い、項目 2 6 5 または 2 6 7 に記載の方法。

(項目 2 8 9)

S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルがコントロールレベル未満である場合、前記後続用量が、初回用量より、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、または少なくとも約 8 0 m g / 日低い、項目 2 6 9 に記載の方法。

(項目 2 9 0)

前記初回用量が約 1 0 m g / 日と 1 0 0 m g / 日との間であり、前記後続用量が約 3 0 m g / 日と 2 0 0 m g / 日との間である、項目 2 6 5、2 6 7、または 2 6 9 に記載の方法。

(項目 2 9 1)

前記セリアック病を持つ患者における S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルを、前記セリアック病を持つ患者から得た試料中で決定する、項目 2 6 5、2 6 6、または 2 6 9 に記載の方法。

(項目 2 9 2)

前記試料が、血液、血清、血漿、または腸組織の試料である、項目 2 9 1 に記載の方法。

(項目 2 9 3)

前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルを、免疫化学またはヌクレオチド分析によって決定する、項目 2 6 5、2 6 6、または 2 6 9 に記載の方法。

(項目 2 9 4)

前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルを、酵素結合免疫吸着アッセイ ( E L I S A ) によって決定する、項目 2 9 3 に記載の方法。

(項目 2 9 5)

前記セリアック病を持つ患者における 1 つまたは複数のさらなる分析物のレベルを決定する工程をさらに含む、項目 2 6 5、2 6 6、または 2 6 9 に記載の方法。

(項目 2 9 6)

前記1つまたは複数のさらなる分析物が、IL-25および/またはIL-15を含む、項目295に記載の方法。

(項目297)

前記IL-6の特異的インヒビターを、前記セリアック病を持つ患者に経口投与する、項目265、266、または269に記載の方法。

(項目298)

ある用量のIL-6の特異的インヒビターの投与後に正常なSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを超えるセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、先の用量を超えるか先の用量に等しいさらなる用量の前記IL-6の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目299)

ある用量のIL-6の特異的インヒビターの投与後に正常なSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベル未満のセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、先の用量未満であるか先の用量に等しいさらなる用量の前記IL-6の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目300)

正常なSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを超えるセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、ある用量のIL-6の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目301)

SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルが正常レベルに到達するまで前記投与を繰り返す、項目300に記載の方法。

(項目302)

セリアック病を有する患者におけるセリアック病の処置または管理をモニタリングする方法であって、各々のIL-6の特異的インヒビターの投与後に前記患者におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを分析する工程を含み、ここで、SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルが減少しないことは、前記処置や管理が有効でないことを示す、方法。

(項目303)

SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを、IL-6の特異的インヒビターの各投与後に、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回分析する、項目302に記載の方法。

(項目304)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを、IL-6の特異的インヒビターの投与の直後、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ヶ月後に分析する、項目302に記載の方法。

(項目305)

SMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベルを超えるセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、前記患者へのIL-6の特異的インヒビターの投与量を、前記患者におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルが減少するまで増加させる工程を含む、方法。

(項目306)

SMAD7、IL-6、および/またはTNFが、SMAD7、IL-6、および/またはTNFのほぼ正常レベルまでまたはSMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベル未満まで減少する、項目305に記載の方法。

(項目307)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法で使用するためのIL-6の特異的インヒビターであって、前記方法が、前記患者における前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを分析して、IL-6の特異的インヒ

ビターの適切な投与レベルを決定する工程を含む、IL-6の特異的インヒビター。

(項目308)

前記方法が、(a)初回用量の前記IL-6の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程；(b)前記患者におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを分析する工程；および(c)前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベルを超える場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量の前記IL-6の特異的インヒビターを前記患者に投与するか、前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベル未満である場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量の前記IL-6の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、項目307に記載の使用のためのIL-6の特異的インヒビター。

(項目309)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法で使用するためのIL-6の特異的インヒビターであって、前記方法が、(a)前記患者におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを分析する工程；および(b)前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベルを超える場合、初回用量の前記IL-6の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、IL-6の特異的インヒビター。

(項目310)

前記セリアック病が難治性セリアック病である、項目265～306のいずれか1項に記載の方法または項目307～309のいずれか1項に記載のIL-6の特異的インヒビター。

(項目311)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、(a)初回用量のTNFの特異的インヒビターを前記患者に投与する工程；(b)前記患者におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを分析する工程；および(c)前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベルを超える場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか、前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルが前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベル未満である場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目312)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、(a)前記患者におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを分析する工程；および(b)前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベルを超える場合、初回用量のTNFの特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目313)

(c)前記投与工程後に前記患者におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを分析する工程；および(d)前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベルを超える場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量を前記患者に投与するか、前記SMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNFの正常レベル未満である場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量を前記患者に投与する工程をさらに含む、項目312に記載の方法。

(項目314)

(c)前記投与工程後に前記患者におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNFのレベルを分析する工程；および(d)前記投与工程後の前記SMAD7、IL-6、

および/またはTNF のレベルが前記投与工程前の前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルと比較して減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未滿の後続用量を前記患者に投与するか、前記投与工程後の前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルが前記投与工程前の前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルと比較して不変であるか増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程をさらに含む、項目312に記載の方法。

(項目315)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法であって、(a)前記患者についてのSMAD7、IL-6、および/またはTNF のコントロールレベルを確立する工程；(b)初回用量のTNF の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程；(c)前記患者におけるSMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルを分析する工程；および(d)前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルが前記コントロールレベルより低い場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未滿の後続用量を前記患者に投与するか、前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルが前記コントロールレベルと比較して不変であるか増加する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記処置を終了する工程を含む、方法。

(項目316)

前記投与工程後の前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルが、前記投与工程前の前記SMAD7、IL-6、および/または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%、または少なくとも70%減少する場合、前記初回用量と同一か前記初回用量未滿の後続用量を前記患者に投与する、項目314または315に記載の方法。

(項目317)

前記投与工程後の前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルが、前記投与工程前の前記SMAD7、IL-6、および/または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%減少する場合、前記セリアック病を持つ患者が、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、20%超、30%超、40%超、50%超、60%超、70%超、80%超、90%超、または100%超の前記セリアック病の臨床的改善を経験する機会を有すると判断する工程をさらに含む、項目314または315に記載の方法。

(項目318)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNF の正常レベルを超える場合、初回用量を超える後続用量を前記患者に投与するか、前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルがSMAD7、IL-6、および/またはTNF の正常レベル未滿である場合、初回用量未滿の後続用量を前記患者に投与する、項目311または313に記載の方法。

(項目319)

前記後続用量が最大許容投与量(MTD)に等しいか最大許容投与量(MTD)を超える場合、前記処置を終了する、項目313または315に記載の方法。

(項目320)

前記SMAD7、IL-6、および/またはTNF のレベルを、前記投与工程から少なくとも1日後、少なくとも3日後、少なくとも5日後、少なくとも1週間後、少なくとも2週間後、少なくとも3週間後、少なくとも1ヶ月後、少なくとも2ヶ月後、少なくとも4ヶ月後、または少なくとも6ヶ月後に分析する、項目313または315に記載の方法。

(項目321)

前記 S M A D 7、 I L - 6、 および / または T N F のレベルを、前記投与工程の直後に分析する、項目 3 1 3 または 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 2 2)

前記 S M A D 7、 I L - 6、 および / または T N F のレベルを、前記投与工程から約 1 5 日後または約 2 8 日後に分析する、項目 3 1 3 または 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 2 3)

前記 S M A D 7、 I L - 6、 および / または T N F の正常レベルが、健康なコントロール群における S M A D 7、 I L - 6、 および / または T N F のレベルの中央値である、項目 3 1 1 または 3 1 2 に記載の方法。

(項目 3 2 4)

前記 S M A D 7、 I L - 6、 および / または T N F のコントロールレベルが、健康なコントロール群における S M A D 7、 I L - 6、 および / または T N F のレベルの中央値である、項目 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 2 5)

前記健康なコントロール群および前記セリアック病を持つ患者が、年齢、性別、種族的出身、喫煙習慣、食習慣、肥満度指数 ( B M I )、および / または運動習慣に関して適合している、項目 3 2 3 または 3 2 4 に記載の方法。

(項目 3 2 6)

前記 S M A D 7、 I L - 6、 および / または T N F を、 S M A D 7 タンパク質、 S M A D 7 m R N A、 I L - 6 タンパク質、 I L - 6 m R N A、 T N F タンパク質、および / または T N F m R N A の濃度測定によって分析する、項目 3 1 1 または 3 1 2 に記載の方法。

(項目 3 2 7)

前記 S M A D 7、 I L - 6、 および / または T N F を、 S M A D 7 タンパク質、 S M A D 7 m R N A、 I L - 6 タンパク質、 I L - 6 m R N A、 T N F タンパク質、および / または T N F m R N A の濃度測定によって分析する、項目 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 2 8)

前記初回用量が、 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、項目 3 1 1、 3 1 2、 または 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 2 9)

前記初回用量が、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、項目 3 1 1、 3 1 2、 または 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 3 0)

前記初回用量が、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、項目 3 1 1、 3 1 2、 または 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 3 1)

前記初回用量が、 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、項目 3 1 1、 3 1 2、 または 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 3 2)

S M A D 7、 I L - 6、 および / または T N F のレベルが正常レベルを超える場合、前記後続用量が、初回用量より、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、または少なくとも約 1 6 0 m g / 日高い、項目 3 1 1

または 3 1 3 に記載の方法。

(項目 3 3 3)

S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルがコントロールレベルを超える場合、前記後続用量が、初回用量より、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、または少なくとも約 1 6 0 m g / 日高い、項目 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 3 4)

S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルが正常レベル未満である場合、前記後続用量が、初回用量より、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、または少なくとも約 8 0 m g / 日低い、項目 3 1 1 または 3 1 3 に記載の方法。

(項目 3 3 5)

S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルがコントロールレベル未満である場合、前記後続用量が、初回用量より、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、または少なくとも約 8 0 m g / 日低い、項目 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 3 6)

前記初回用量が約 1 0 m g / 日と 1 0 0 m g / 日との間であり、前記後続用量が約 3 0 m g / 日と 2 0 0 m g / 日との間である、項目 3 1 1、3 1 3、または 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 3 7)

前記セリアック病を持つ患者における S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルを、前記セリアック病を持つ患者から得た試料中で決定する、項目 3 1 1、3 1 2、または 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 3 8)

前記試料が、血液、血清、血漿、または腸組織の試料である、項目 3 3 7 に記載の方法。

(項目 3 3 9)

前記 S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルを、免疫化学またはヌクレオチド分析によって決定する、項目 3 1 1、3 1 2、または 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 4 0)

前記 S M A D 7、I L - 6、および / または T N F のレベルを、酵素結合免疫吸着アッセイ ( E L I S A ) によって決定する、項目 3 3 9 に記載の方法。

(項目 3 4 1)

前記セリアック病を持つ患者における 1 つまたは複数のさらなる分析物のレベルを決定する工程をさらに含む、項目 3 1 1、3 1 2、または 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 4 2)

前記 1 つまたは複数のさらなる分析物が、I L - 2 5 および / または I L - 1 5 を含む、項目 3 4 1 に記載の方法。

(項目 3 4 3)

前記 T N F の特異的インヒビターを、前記セリアック病を持つ患者に経口投与する、項目 3 1 1、3 1 2、または 3 1 5 に記載の方法。

(項目 3 4 4)

ある用量の T N F の特異的インヒビターの投与後に正常な S M A D 7、I L - 6、お

よび / または TNF のレベルを超えるセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、先の用量を超えるか先の用量に等しいさらなる用量の前記特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 3 4 5)

ある用量の TNF の特異的インヒビターの投与後に正常な SMAD7、IL-6、および / または TNF のレベル未満のセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、先の用量未満であるか先の用量に等しいさらなる用量の前記特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 3 4 6)

正常な SMAD7、IL-6、および / または TNF のレベルを超えるセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、ある用量の TNF の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、方法。

(項目 3 4 7)

SMAD7、IL-6、および / または TNF のレベルが正常レベルに到達するまで前記投与を繰り返す、項目 3 4 6 に記載の方法。

(項目 3 4 8)

セリアック病を有する患者におけるセリアック病の処置または管理をモニタリングする方法であって、各々の TNF の特異的インヒビターの投与後に前記患者における SMAD7、IL-6、および / または TNF のレベルを分析する工程を含み、ここで、SMAD7、IL-6、および / または TNF のレベルが減少しないことは、前記処置や管理が有効でないことを示す、方法。

(項目 3 4 9)

SMAD7、IL-6、および / または TNF のレベルを、TNF の特異的インヒビターの各投与後に、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回分析する、項目 3 4 8 に記載の方法。

(項目 3 5 0)

前記 SMAD7、IL-6、および / または TNF のレベルを、TNF の特異的インヒビターの投与の直後、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ヶ月後に分析する、項目 3 4 8 に記載の方法。

(項目 3 5 1)

SMAD7、IL-6、および / または TNF の正常レベルを超えるセリアック病を有する患者におけるセリアック病を処置または管理する方法であって、前記患者への TNF の特異的インヒビターの投与量を、前記患者における SMAD7、IL-6、および / または TNF のレベルが減少するまで増加させる工程を含む、方法。

(項目 3 5 2)

SMAD7、IL-6、および / または TNF が、SMAD7、IL-6、および / または TNF のほぼ正常レベルまでまたは SMAD7、IL-6、および / または TNF の正常レベル未満まで減少する、項目 3 5 1 に記載の方法。

(項目 3 5 3)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法で使用するための TNF の特異的インヒビターであって、前記方法が、前記患者における前記 SMAD7、IL-6、および / または TNF のレベルを分析して、TNF の特異的インヒビターの適切な投与レベルを決定する工程を含む、TNF の特異的インヒビター。

(項目 3 5 4)

前記方法が、(a) 初回用量の前記 TNF の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程；(b) 前記患者における SMAD7、IL-6、および / または TNF のレベルを分析する工程；および (c) 前記 SMAD7、IL-6、および / または TNF のレベルが SMAD7、IL-6、および / または TNF の正常レベルを超える場合、前記初回用量を超えるか前記初回用量に等しい後続用量の前記 TNF の特異的インヒビタ

ーを前記患者に投与するか、前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルが S M A D 7、I L - 6、および/または T N F の正常レベル未満である場合、前記初回用量に等しいか前記初回用量未満の後続用量の前記 T N F の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、項目 3 5 3 に記載の使用のための T N F の特異的インヒビター。

(項目 3 5 5)

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置または管理する方法で使用するための T N F の特異的インヒビターであって、前記方法が、( a ) 前記患者における S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルを分析する工程；および ( b ) 前記 S M A D 7、I L - 6、および/または T N F のレベルが S M A D 7、I L - 6、および/または T N F の正常レベルを超える場合、初回用量の前記 T N F の特異的インヒビターを前記患者に投与する工程を含む、T N F の特異的インヒビター。

(項目 3 5 6)

前記セリアック病が難治性セリアック病である、項目 3 1 1 ~ 3 5 2 のいずれか 1 項に記載の方法または項目 3 5 3 ~ 3 5 5 のいずれか 1 項に記載の T N F の特異的インヒビター。

(項目 3 5 7)

医薬として使用するための S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

(項目 3 5 8)

セリアック病の処置で使用するための S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

(項目 3 5 9)

セリアック病を項目 2 6 ~ 7 1 または 2 1 4 ~ 2 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法によって処置する、項目 3 5 8 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。

(項目 3 6 0)

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 ( 5 ' - G T C G C C C C T T C T C C C G C A G C - 3 ' ) のヌクレオチド配列を含む、項目 7 3 ~ 7 5 または 2 6 1 ~ 2 6 3 のいずれか 1 項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。

(項目 3 6 1)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：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 ホスホロチオアートアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、ここで、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、前記ヌクレオチド間結合はホスホロチオアート結合である、項目 7 3 ~ 7 5 または 2 6 1 ~ 2 6 3 のいずれか 1 項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。

(項目 3 6 2)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：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 ホスホロチオアートアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、ここで、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、前記ヌクレオチド間結合はホスホロチオアート結合である、項目 7 3 ~ 7 5 または 2 6 1 ~ 2 6 3 のいずれか 1 項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。

(項目 3 6 3)

前記 S M A D 7 レベルを、前記 S M A D 7 タンパク質の濃度測定によって分析する、項目 2 1 4 ~ 2 5 8、2 6 4 ~ 2 9 7、3 0 2 ~ 3 0 4、3 1 0、3 1 1 ~ 3 4 3、3 4 8 ~ 3 5 0、または 3 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 6 4)

S M A D 7 タンパク質の濃度測定によって前記 S M A D 7 レベルを分析する工程をさらに含む、2 5 9、2 6 0、2 6 4、2 9 8 ~ 3 0 1、3 0 5、3 0 6、3 1 0、3 4 4 ~

3 4 7、3 5 1、3 5 2、または3 5 6のいずれか1項に記載の方法。

(項目3 6 5)

前記方法が、前記S M A D 7タンパク質の濃度測定によって前記S M A D 7レベルを分析する工程を含む、項目2 6 1 ~ 2 6 4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。

(項目3 6 6)

前記方法が、前記S M A D 7タンパク質の濃度測定によって前記S M A D 7レベルを分析する工程を含む、項目3 0 7 ~ 3 1 0に記載の使用のためのI L - 6の特異的インヒビター。

(項目3 6 7)

前記方法が、前記S M A D 7タンパク質の濃度測定によって前記S M A D 7レベルを分析する工程を含む、項目3 5 3 ~ 3 5 6に記載の使用のためのT N F の特異的インヒビター。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019507755A5</a>	公开(公告)日	2020-04-09
申请号	JP2018544332	申请日	2017-02-24
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バンニ		
发明人	モンテレオーネ, ジョバンニ		
IPC分类号	A61K45/00 A61K48/00 A61K31/7088 A61K31/7115 A61K31/7125 A61K9/32 A61K47/32 A61P1/04 A61P1/14 A61P43/00 C12N15/113 C12Q1/686 C12Q1/6851 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/68		
CPC分类号	A61P1/04 A61P1/14 C12N15/113 C12N15/1136 C12N2310/11 C12N2310/3341 C12N2310/336 C12N2310/321 C12N2310/3521		
FI分类号	A61K45/00 A61K48/00 A61K31/7088 A61K31/7115 A61K31/7125 A61K9/32 A61K47/32 A61P1/04 A61P1/14 A61P43/00.111 C12N15/113.ZNA.Z C12N15/113.120.Z C12Q1/686.Z C12Q1/6851.Z G01N33/50.P G01N33/53.D G01N33/68		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/DA13 2G045/DA36 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX01 4C076/AA11 4C076/AA16 4C076/AA30 4C076/AA31 4C076/AA45 4C076/AA53 4C076/BB01 4C076/CC16 4C076/EE10J 4C076/EE11J 4C076/EE48J 4C076/FF25 4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/MA17 4C084/MA22 4C084/MA23 4C084/MA35 4C084/MA37 4C084/MA41 4C084/MA43 4C084/MA52 4C084/MA55 4C084/NA14 4C084/ZA66 4C084/ZA68 4C084/ZC02 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/NA14 4C086/ZA66 4C086/ZA68 4C086/ZC02		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	62/299543 2016-02-24 US 62/382461 2016-09-01 US		
其他公开文献	JP2019507755A		

#### 摘要(译)

本发明涉及通过抑制SMAD7来治疗，预防和/或控制乳糜泻的方法。本发明还提供了基于转化生长因子- $\beta$  ( TGF- $\beta$  ) 信号传导活性和SMAD7的分析，使用SMAD7反义寡核苷酸监测治疗或控制乳糜泻的功效的方法。控制反义寡核苷酸处理的方法。在一些实施方案中，SMAD7的特异性抑制剂是SMAD7反义寡核苷酸。