

(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2019-507755

(P2019-507755A)

(43) 公表日 平成31年3月22日 (2019. 3. 22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	2 G 0 4 5
A 6 1 K 48/00 (2006. 01)	A 6 1 K 48/00	4 B 0 6 3
A 6 1 K 31/7088 (2006. 01)	A 6 1 K 31/7088	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/7115 (2006. 01)	A 6 1 K 31/7115	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/7125 (2006. 01)	A 6 1 K 31/7125	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 127 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-544332 (P2018-544332)	(71) 出願人	511134621
(86) (22) 出願日	平成29年2月24日 (2017. 2. 24)		ノグラ ファーマ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成30年10月17日 (2018. 10. 17)		アイルランド国 2 ダブリン, サー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/054380		ジョン ロジャークソンズ クエイ 33
(87) 国際公開番号	W02017/144689	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成29年8月31日 (2017. 8. 31)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	62/299, 543	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成28年2月24日 (2016. 2. 24)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100181674
(31) 優先権主張番号	62/382, 461		弁理士 飯田 貴敏
(32) 優先日	平成28年9月1日 (2016. 9. 1)	(74) 代理人	100181641
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 石川 大輔
		(74) 代理人	230113332
			弁護士 山本 健策
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 SMAD7阻害を使用するセリアック病の処置の方法

(57) 【要約】

本発明は、SMAD7の阻害によってセリアック病を処置、防止、および／または管理する方法に関する。本発明はまた、トランスフォーミング成長因子-β (TGF-β) シグナル伝達活性の分析に基づいて、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用してセリアック病の処置または管理の有効性をモニタリングする方法、およびSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド処置を制御する方法に関する。いくつかの実施形態では、SMAD7の特異的インヒビターはSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドである。

【特許請求の範囲】

【請求項 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- β (TGF- β) 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トプレジックホモログ 7 (SMAD7) を阻害する工程を含む、方法。

【請求項 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 TGF- β シグナル伝達を増強する方法であって、腸細胞内の SMAD7 を阻害する工程を含む、方法。

10

【請求項 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 SMAD7 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。

【請求項 4】

前記腸細胞が小腸細胞である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記腸細胞が大腸細胞である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記腸細胞が固有層単核球である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

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

20

【請求項 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、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

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

【請求項 10】

前記炎症性腸疾患がクローン病である、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、請求項 8 または 9 に記載の方法。

30

【請求項 12】

前記インヒビターが SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 SMAD7 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、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドが配列番号 4 を含む、請求項 12 に記載の方法。

40

【請求項 15】

前記 SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを非経口投与する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを経口投与する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 17】

SMAD7 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、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 18】

50

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、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記薬学的組成物を非経口投与する、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記薬学的組成物を経口投与する、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記薬学的組成物が、エチルアクリラート-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 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記患者がヒトである、請求項 1 または 3 に記載の方法。

【請求項 2 4】

少なくとも 1 0 0 μ 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、請求項 1 2 または 1 7 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 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 - β (トランスフォーミング成長因子- β) 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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。

【請求項 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 - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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。

【請求項 2 8】

(c) 前記投与工程後に前記患者における前記 T G F - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

(c) 前記投与工程後に前記患者における前記 T G F - β 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 - β 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 - β 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 - β 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 - β 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 2 7 に

10

20

30

40

50

記載の方法。

【請求項 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- β 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- β 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- β 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- β 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。

10

【請求項 31】

前記投与工程後の前記 TGF- β シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF- β 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、請求項 29 または 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記投与工程後の前記 TGF- β シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF- β 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、請求項 29 または 30 に記載の方法。

20

【請求項 33】

前記 TGF- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β 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、請求項 26 または 28 に記載の方法。

30

【請求項 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、請求項 28 または 30 に記載の方法。

【請求項 35】

前記 TGF- β 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、請求項 28 または 30 に記載の方法。

【請求項 36】

前記 TGF- β 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、請求項 28 または 30 に記載の方法。

40

【請求項 37】

前記 TGF- β 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、請求項 28 または 30 に記載の方法。

【請求項 38】

前記 TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルの中央値である、請求項 26 または 27 に記載の方法。

【請求項 39】

前記 TGF- β 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

50

ける TGF- β シグナル伝達活性レベルの中央値である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 38 または 39 に記載の方法。

【請求項 41】

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

【請求項 42】

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

10

【請求項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

20

【請求項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

【請求項 47】

TGF- β 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、請求項 26 または 28 に記載の方法。

30

【請求項 48】

TGF- β 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、請求項 30 に記載の方法。

40

【請求項 49】

TGF- β 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、請求項 26 ま

50

たは 28 に記載の方法。

【請求項 50】

TGF- β 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、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 26、28、または 30 に記載の方法。

10

【請求項 52】

前記セリアック病を持つ患者における TGF- β 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

【請求項 53】

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

【請求項 54】

前記 TGF- β 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

20

【請求項 55】

前記 TGF- β 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、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

【請求項 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 α (TNF α)、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、請求項 56 に記載の方法。

30

【請求項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

40

【請求項 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'-GTCGCCCTTCCTTCCTCCGCAAGC-3') のヌクレオチド配列を含む、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

【請求項 62】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列: 5'-GTXGCCCTTCCTCCXGCAAG-3' (配列番号 3) を含む SMAD7 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

50

【請求項 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、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 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－ β 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。

10

【請求項 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－ β 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。

【請求項 6 6】

正常な T G F－ β 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。

20

【請求項 6 7】

T G F－ β 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、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 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－ β 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－ β 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。

【請求項 6 9】

T G F－ β 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、請求項 6 8 に記載の方法。

30

【請求項 7 0】

前記 T G F－ β 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、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 1】

T G F－ β 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－ β 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。

40

【請求項 7 2】

T G F－ β シグナル伝達活性が、T G F－ β シグナル伝達活性のほぼ正常レベルまでまたは T G F－ β シグナル伝達活性の正常レベルを超えるまで増加する、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 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 S M A D 7 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 T G F－ β シグナル伝達活性レベルを分析して、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌ

50

クレオチドの適切な投与レベルを決定する工程を含む、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 4】

前記方法が、(a) 初回用量の前記 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工程；(b) 前記患者における T G F- β 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- β シグナル伝達活性レベルが T G F- β 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 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か、前記 T G F- β シグナル伝達活性レベルが T G F- β 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 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、請求項 7 3 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 7 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 S M A D 7 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 T G F- β 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- β シグナル伝達活性レベルが T G F- β 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 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、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 7 6】

前記 T G F- β シグナル伝達分析物が、トランスフォーミング成長因子- β 1 (T G F- β 1)、トランスフォーミング成長因子- β 2 (T G F- β 2)、トランスフォーミング成長因子- β 3 (T G F- β 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 (S M A D 2)、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 (S M A D 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 4 (S M A D 4)、リン酸化 S M A D 2 (p-S M A D 2)、およびリン酸化 S M A D 3 (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、請求項 4 1 または 4 2 に記載の方法。

20

【請求項 7 7】

前記セリアック病が難治性セリアック病である、請求項 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 7 8】

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- β 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 I L-6 を阻害する工程を含む、方法。

【請求項 7 9】

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- β シグナル伝達を増強する方法であって、腸細胞内の I L-6 を阻害する工程を含む、方法。

【請求項 8 0】

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 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、方法。

40

【請求項 8 1】

前記腸細胞が小腸細胞である、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記腸細胞が大腸細胞である、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記腸細胞が固有層単核球である、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 4】

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

50

【請求項 85】

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、請求項 78～83 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 86】

前記患者が炎症性腸疾患を罹患している、請求項 78～83 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 87】

前記炎症性腸疾患がクローン病である、請求項 85 または 86 に記載の方法。

【請求項 88】

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、請求項 85 または 86 に記載の方法。

10

【請求項 89】

前記インヒビターが IL-6 アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 90】

前記 IL-6 アンチセンスオリゴヌクレオチドを非経口投与する、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 91】

前記 IL-6 アンチセンスオリゴヌクレオチドを経口投与する、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 92】

IL-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、請求項 80 に記載の方法。

20

【請求項 93】

前記薬学的組成物を非経口投与する、請求項 92 に記載の方法。

【請求項 94】

前記薬学的組成物を経口投与する、請求項 92 に記載の方法。

【請求項 95】

前記薬学的組成物が、エチルアクリラート-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 92 に記載の方法。

【請求項 96】

前記患者がヒトである、請求項 78 または 80 に記載の方法。

30

【請求項 97】

少なくとも 100 μ 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、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 98】

35 mg～500 mg 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、請求項 97 に記載の方法。

【請求項 99】

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 TGF- β （トランスフォーミング成長因子- β ）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- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β 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。

40

【請求項 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- β 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- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β シグナル伝達活性の正常レベル未満

50

である場合、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を含む、方法。

【請求項 101】

(c) 前記投与工程後に前記患者における前記 T G F - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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、請求項 100 に記載の方法。

【請求項 102】

(c) 前記投与工程後に前記患者における前記 T G F - β 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 - β 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 - β 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 - β 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 - β 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 100 に記載の方法。

【請求項 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 T G F - β 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 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) 前記患者における前記 T G F - β 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 - β 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 - β 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。

【請求項 104】

前記投与工程後の前記 T G F - β 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 - β 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、請求項 102 または 103 に記載の方法。

【請求項 105】

前記投与工程後の前記 T G F - β 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 - β 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、請求項 102 または 103 に記載の方法。

【請求項 106】

前記 T G F - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 T G F - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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、請求項 99 または 101 に記載の方法。

【請求項 107】

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

10

20

30

40

50

る場合、前記処置を終了する、請求項 101 または 103 に記載の方法。

【請求項 108】

前記 TGF- β 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、請求項 101 または 103 に記載の方法。

【請求項 109】

前記 TGF- β 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、請求項 101 または 103 に記載の方法。

【請求項 110】

前記 TGF- β 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、請求項 101 または 103 に記載の方法。

【請求項 111】

前記 TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルの中央値である、請求項 99 または 100 に記載の方法。

【請求項 112】

前記 TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルの中央値である、請求項 103 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 111 または 112 に記載の方法。

【請求項 114】

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

【請求項 115】

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

【請求項 116】

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、請求項 99、100、または 103 に記載の方法。

【請求項 117】

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、請求項 99、100、または 103 に記載の方法。

【請求項 118】

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、請求項 99、100、または 103 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 99、100、または 103 に記載の方法。

【請求項 120】

TGF- β 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

10

20

30

40

50

mg/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、請求項99または101に記載の方法。

【請求項121】

TGF-β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、請求項103に記載の方法。

10

【請求項122】

TGF-β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、請求項99または101に記載の方法。

【請求項123】

TGF-β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、請求項103に記載の方法。

20

【請求項124】

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99、101、または103に記載の方法。

【請求項125】

前記セリアック病を持つ患者におけるTGF-β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、請求項99、100、または103に記載の方法。

30

【請求項126】

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

【請求項127】

前記TGF-β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、請求項99、100、または103に記載の方法。

【請求項128】

前記TGF-β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、請求項127に記載の方法。

40

【請求項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、請求項99、100、または103に記載の方法。

【請求項130】

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

【請求項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、請求項99、100、または103に記載の方法。

50

【請求項 1 3 2】

ある用量の I L - 6 の特異的インヒビターの投与後に正常な T G F - β 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 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、方法。

【請求項 1 3 3】

ある用量の I L - 6 の特異的インヒビターの投与後に正常な T G F - β 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 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、方法。

10

【請求項 1 3 4】

正常な T G F - β 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 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、方法。

【請求項 1 3 5】

T G F - β 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、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 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 I L - 6 の特異的インヒビターの投与後に前記患者における T G F - β 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 - β 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。

20

【請求項 1 3 7】

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

【請求項 1 3 8】

前記 T G F - β シグナル伝達活性レベルを、I L - 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 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、請求項 1 3 6 に記載の方法。

30

【請求項 1 3 9】

T G F - β 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 I L - 6 の特異的インヒビターの投与量を、前記患者における T G F - β 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。

【請求項 1 4 0】

T G F - β シグナル伝達活性が、T G F - β シグナル伝達活性のほぼ正常レベルまでまたは T G F - β シグナル伝達活性の正常レベルを超えるまで増加する、請求項 1 3 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

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、前記患者における前記 T G F - β 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。

40

【請求項 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 - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 - β シグナル伝達活性

50

レベルが TGF- β 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 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、請求項 141 に記載の使用のための IL-6 の特異的インヒビター。

【請求項 143】

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) 前記患者における前記 TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β 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 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。

10

【請求項 144】

前記 TGF- β シグナル伝達分析物が、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、SMAD2、SMAD3、SMAD4、p-SMAD2、および p-SMAD3 からなる群から選択されるタンパク質である、請求項 114 または 115 に記載の方法。

【請求項 145】

前記セリアック病が難治性セリアック病である、請求項 78～144 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 146】

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- β 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 TNF α を阻害する工程を含む、方法。

20

【請求項 147】

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- β シグナル伝達を増強する方法であって、腸細胞における TNF α を阻害する工程を含む、方法。

【請求項 148】

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 TNF α 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。

【請求項 149】

前記腸細胞が小腸細胞である、請求項 146 に記載の方法。

30

【請求項 150】

前記腸細胞が大腸細胞である、請求項 146 に記載の方法。

【請求項 151】

前記腸細胞が固有層単核球である、請求項 146 に記載の方法。

【請求項 152】

前記患者が炎症性腸疾患を罹患していない、請求項 146～151 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 153】

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、請求項 146～151 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 154】

前記患者が炎症性腸疾患を罹患している、請求項 146～151 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 155】

前記炎症性腸疾患がクローン病である、請求項 153 または 154 に記載の方法。

【請求項 156】

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、請求項 153 または 154 に記載の方法。

【請求項 157】

前記インヒビターが TNF α アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、請求項 148 に記載の方法。

50

【請求項 1 5 8】

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

【請求項 1 5 9】

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

【請求項 1 6 0】

T N F α 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、請求項 1 4 8 に記載の方法。

【請求項 1 6 1】

前記薬学的組成物を非経口投与する、請求項 1 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 6 2】

前記薬学的組成物を経口投与する、請求項 1 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 6 3】

前記薬学的組成物が、エチルアクリラート-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 1 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 6 4】

前記患者がヒトである、請求項 1 4 6 または 1 4 8 に記載の方法。

【請求項 1 6 5】

少なくとも 1 0 0 μ 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、請求項 1 5 7 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 1 6 5 に記載の方法。

【請求項 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 α 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 - β （トランスフォーミング成長因子-β）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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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。

【請求項 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 - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 α 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。

【請求項 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 - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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、請求項 1 6 8 に記載の方法。

【請求項 1 7 0】

（c）前記投与工程後に前記患者における前記 T G F - β 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 - β 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 - β 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

10

20

30

40

50

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- β シグナル伝達活性レベルが前記投与工程前の前記 TGF- β 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 168 に記載の方法。

【請求項 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- β 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 α 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- β 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- β 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- β 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。

10

【請求項 172】

前記投与工程後の前記 TGF- β シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF- β 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、請求項 170 または 171 に記載の方法。

20

【請求項 173】

前記投与工程後の前記 TGF- β シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF- β 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、請求項 170 または 171 に記載の方法。

30

【請求項 174】

前記 TGF- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β 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、請求項 167 または 169 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 169 または 171 に記載の方法。

【請求項 176】

前記 TGF- β 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、請求項 169 または 171 に記載の方法。

40

【請求項 177】

前記 TGF- β 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、請求項 169 または 171 に記載の方法。

【請求項 178】

前記 TGF- β 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、請求項 169 または 171 に記載の方法。

【請求項 179】

50

前記 TGF-β 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-β シグナル伝達活性レベルの中央値である、請求項 173 または 174 に記載の方法。

【請求項 180】

前記 TGF-β 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-β シグナル伝達活性レベルの中央値である、請求項 171 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 179 または 180 に記載の方法。

10

【請求項 182】

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

【請求項 183】

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

【請求項 184】

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、請求項 167、168、または 171 に記載の方法。

20

【請求項 185】

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、請求項 167、168、または 171 に記載の方法。

【請求項 186】

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、請求項 167、168、または 171 に記載の方法。

【請求項 187】

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、請求項 167、168、または 171 に記載の方法。

30

【請求項 188】

TGF-β 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、請求項 167 または 169 に記載の方法。

40

【請求項 189】

TGF-β 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、請求項 171 に記載の方法。

50

【請求項 190】

TGF- β 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、請求項167または169に記載の方法。

【請求項 191】

TGF- β 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、請求項171に記載の方法。

10

【請求項 192】

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167、169、または171に記載の方法。

【請求項 193】

前記セリアック病を持つ患者におけるTGF- β 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、請求項167、168、または171に記載の方法。

20

【請求項 194】

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

【請求項 195】

前記TGF- β 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、請求項167、168、または171に記載の方法。

【請求項 196】

前記TGF- β 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、請求項195に記載の方法。

【請求項 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、請求項167、168、または171に記載の方法。

30

【請求項 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、請求項197に記載の方法。

【請求項 199】

前記TNF α 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、請求項167、168、または171に記載の方法。

【請求項 200】

ある用量のTNF α の特異的インヒビターの投与後に正常なTGF- β 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 α 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。

40

【請求項 201】

ある用量のTNF α の特異的インヒビターの投与後に正常なTGF- β 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 α 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。

【請求項 202】

正常なTGF- β 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

50

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 T N F α 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。

【請求項 203】

T G F - β 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、請求項 202 に記載の方法。

【請求項 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 T N F α の特異的インヒビターの投与後に前記患者における T G F - β 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 - β 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。

10

【請求項 205】

T G F - β シグナル伝達活性レベルを、前記 T N F α 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、請求項 204 に記載の方法。

【請求項 206】

前記 T G F - β シグナル伝達活性レベルを、前記 T N F α 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、請求項 204 に記載の方法。

【請求項 207】

T G F - β 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 T N F α の特異的インヒビターの投与量を、前記患者における T G F - β 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。

20

【請求項 208】

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

【請求項 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 T N F α 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 T G F - β シグナル伝達活性レベルを分析して、T N F α 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、T N F α の特異的インヒビター。

30

【請求項 210】

前記方法が、(a) 初回用量の前記 T N F α 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 - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 T N F α 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 T N F α 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、請求項 209 に記載の使用のための T N F α の特異的インヒビター。

40

【請求項 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 T N F α 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 - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 α 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 α の特異的インヒビター。

【請求項 212】

50

前記 TGF- β シグナル伝達分析物が、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、SMAD 2、SMAD 3、SMAD 4、p-SMAD 2、および p-SMAD 3 からなる群から選択されるタンパク質である、請求項 182 または 183 に記載の方法。

【請求項 213】

前記セリアック病が難治性セリアック病である、請求項 146 ～ 212 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 214】

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 SMAD 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 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α のレベルを分析する工程；および (c) 前記 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α のレベルが SMAD 7、IL-6、および／または TNF α 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 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α のレベルが前記 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α 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。

10

【請求項 215】

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 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α のレベルを分析する工程；および (b) 前記 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α のレベルが SMAD 7、IL-6、および／または TNF α の正常レベルを超える場合、初回用量の SMAD 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。

20

【請求項 216】

(c) 前記投与工程後に前記患者における SMAD 7、IL-6、および／または TNF α のレベルを分析する工程；および (d) 前記 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α のレベルが SMAD 7、IL-6、および／または TNF α 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 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α のレベルが SMAD 7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 215 に記載の方法。

30

【請求項 217】

(c) 前記投与工程後に前記患者における SMAD 7、IL-6、および／または TNF α 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 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α のレベルが前記投与工程前の前記 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α 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 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α のレベルが前記投与工程前の前記 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α 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 215 に記載の方法。

40

【請求項 218】

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 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α のコントロールレベルを確立する工程；(b) 初回用量の SMAD 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 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α のレベルを分析する工程；および (d) 前記 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α 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 SMAD 7、IL-6、および／または TNF α 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

50

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。

【請求項 2 1 9】

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 α 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 α 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、請求項 2 1 7 または 2 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 2 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 α 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 α 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、請求項 2 1 7 または 2 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 2 1】

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 2 1 4 または 2 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 2 2】

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、請求項 2 1 6 または 2 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 2 3】

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 2 1 6 または 2 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 2 4】

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルを、前記投与工程の直後に分析する、請求項 2 1 6 または 2 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 2 5】

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 2 1 6 または 2 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 2 6】

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルの中央値である、請求項 2 1 4 または 2 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 2 7】

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルの中央値である、請求項 2 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 2 8】

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

10

20

30

40

50

している、請求項 2 2 6 または 2 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 2 9】

前記 S M A D 7、I L-6、および／または T N F α 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 α タンパク質、および／または T N F α m R N A の濃度測定によって分析する、請求項 2 1 4 または 2 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 3 0】

前記 S M A D 7、I L-6、および／または T N F α 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 α タンパク質、および／または T N F α m R N A の濃度測定によって分析する、請求項 2 1 8 に記載の方法。

10

【請求項 2 3 1】

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、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 3 2】

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、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 3 3】

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、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

20

【請求項 2 3 4】

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、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 3 5】

S M A D 7、I L-6、および／または T N F α 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、請求項 2 1 4 または 2 1 6 に記載の方法。

30

【請求項 2 3 6】

S M A D 7、I L-6、および／または T N F α 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、請求項 2 1 8 に記載の方法。

40

【請求項 2 3 7】

S M A D 7、I L-6、および／または T N F α 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、請求項 2 1 4 または 1 6 に記載の方法。

50

【請求項 238】

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 10 m g / 日、少なくとも約 20 m g / 日、少なくとも約 30 m g / 日、少なくとも約 40 m g / 日、少なくとも約 50 m g / 日、少なくとも約 60 m g / 日、少なくとも約 70 m g / 日、または少なくとも約 80 m g / 日低い、請求項 218 に記載の方法。

【請求項 239】

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

10

【請求項 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 α 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、請求項 214、215、または 218 に記載の方法。

【請求項 241】

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

【請求項 242】

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 214、215、または 218 に記載の方法。

20

【請求項 243】

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 242 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 214、215、または 218 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 244 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 214、215、または 218 に記載の方法。

30

【請求項 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、請求項 214、215、または 218 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 214、215、または 218 に記載の方法。

【請求項 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 X G C A G - 3') のヌクレオチド配列を含む、請求項 214、215、または 218 に記載の方法。

40

【請求項 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、請求項 214、215、または 218 に記載の方法。

【請求項 251】

50

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：5'－GTXGCCCTTC
TCCCCXGCAGC－3'（配列番号4）を含むSMAD7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、
請求項250に記載の方法。

【請求項252】

ある用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に正常なSMAD7、
IL-6、および／またはTNFα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。

10

【請求項253】

ある用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に正常なSMAD7、
IL-6、および／またはTNFα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。

【請求項254】

正常なSMAD7、IL-6、および／またはTNFα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SM
AD7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。

【請求項255】

SMAD7、IL-6、および／またはTNFα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、請求項254に記載の方法。

20

【請求項256】

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SMAD7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SMAD7、IL-6、および／またはTNFα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TNFα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。

【請求項257】

SMAD7、IL-6、および／またはTNFαのレベルを、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回分析する、請求項256に記載の方法。

30

【請求項258】

前記SMAD7、IL-6、および／またはTNFαのレベルを、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ヶ月後に分析す
る、請求項256に記載の方法。

【請求項259】

SMAD7、IL-6、および／またはTNFα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SM
AD7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SMAD7、IL
-6、および／またはTNFαのレベルが減少するまで増加させる工程を含む、方法。

40

【請求項260】

SMAD7、IL-6、および／またはTNFαが、SMAD7、IL-6、および／
またはTNFαのほぼ正常レベルまでまたはSMAD7、IL-6、および／またはTN
Fαの正常レベル未満まで減少する、請求項259に記載の方法。

【請求項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TNFαのレベルを分析して、SMAD7

50

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、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 2 6 2】

前記方法が、(a) 初回用量の前記 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 α 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 α のレベルが S M A D 7、I L-6、および／または T N F α 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 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か、前記 S M A D 7、I L-6、および／または T N F α のレベルが S M A D 7、I L-6、および／または T N F α の正常レ
10
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 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、請求項 2 6 1 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。

【請求項 2 6 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 S M A D 7 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 S M A D 7、I L-6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L-6、および／または T N F α の正常レベルを超える場合、初回用量の前記 S M A D 7
20
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、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 2 6 4】

前記セリアック病が難治性セリアック病である、請求項 2 1 4～2 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法または請求項 2 6 1～2 6 3 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。

【請求項 2 6 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) 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 S M A D 7、I L-6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、
30
I L-6、および／または T N F α 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 α のレベルが前記 S M A D 7、I L-6、および／または T N F α 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。

【請求項 2 6 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) 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 α 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 α のレベルが S M A D 7、I L-6、および／または T N F α の正常レベルを超える場合、初回用量の I
40
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、方法。

【請求項 2 6 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 α 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 α のレベルが S M A D 7、I L-6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L-6、および／または T N F α 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、請求項 2 6 6 に記載の方法。
50

【請求項 268】

(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 α 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 α 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 α 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 α 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 α 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 266 に記載の方法。

10

【請求項 269】

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 α 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 α 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 α 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 α 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。

20

【請求項 270】

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 α 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 α 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、請求項 268 または 269 に記載の方法。

【請求項 271】

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 α 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 α 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、請求項 268 または 269 に記載の方法。

30

【請求項 272】

前記 S M A D 7、I L-6、および／または T N F α のレベルが S M A D 7、I L-6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L-6、および／または T N F α 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、請求項 265 または 267 に記載の方法。

40

【請求項 273】

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、請求項 267 または 269 に記載の方法。

【請求項 274】

前記 S M A D 7、I L-6、および／または T N F α 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

50

も4ヶ月後、または少なくとも6ヶ月後に分析する、請求項267または269に記載の方法。

【請求項275】

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

【請求項276】

前記SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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、請求項267または269に記載の方法。

【請求項277】

前記SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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 α のレベルの中央値である、請求項265または266に記載の方法。

10

【請求項278】

前記SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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 α のレベルの中央値である、請求項269に記載の方法。

【請求項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、請求項277または278に記載の方法。

20

【請求項280】

前記SMAD7、IL-6、および／またはTNF α を、SMAD7タンパク質、SMAD7mRNA、IL-6タンパク質、IL-6mRNA、TNF α タンパク質、および／またはTNF α mRNAの濃度測定によって分析する、請求項265または266に記載の方法。

【請求項281】

前記SMAD7、IL-6、および／またはTNF α を、SMAD7タンパク質、SMAD7mRNA、IL-6タンパク質、IL-6mRNA、TNF α タンパク質、および／またはTNF α mRNAの濃度測定によって分析する、請求項269に記載の方法。

【請求項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、請求項265、266、または269に記載の方法。

30

【請求項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、請求項265、266、または269に記載の方法。

【請求項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、請求項265、266、または269に記載の方法。

40

【請求項285】

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

【請求項286】

SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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

50

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、請求項 265 または 267 に記載の方法。

【請求項 287】

SMA D7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 269 に記載の方法。

10

【請求項 288】

SMA D7、IL-6、および／または TNF α 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 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、請求項 265 または 267 に記載の方法。

【請求項 289】

20

SMA D7、IL-6、および／または TNF α 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 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、請求項 269 に記載の方法。

【請求項 290】

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 265、267、または 269 に記載の方法。

【請求項 291】

30

前記セリアック病を持つ患者における SMA D7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 265、266、または 269 に記載の方法。

【請求項 292】

前記試料が、血液、血清、血漿、または腸組織の試料である、請求項 291 に記載の方法。

【請求項 293】

前記 SMA D7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 265、266、または 269 に記載の方法。

【請求項 294】

40

前記 SMA D7、IL-6、および／または TNF α のレベルを、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) によって決定する、請求項 293 に記載の方法。

【請求項 295】

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、請求項 265、266、または 269 に記載の方法。

【請求項 296】

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、請求項 295 に記載の方法。

【請求項 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、

50

請求項 265、266、または 269 に記載の方法。

【請求項 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 α 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。

【請求項 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 α 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。

10

【請求項 300】

正常な SMAD7、IL-6、および／または TNF α 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。

【請求項 301】

SMAD7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 300 に記載の方法。

【請求項 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 α 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 α 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。

20

【請求項 303】

SMAD7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 302 に記載の方法。

【請求項 304】

前記 SMAD7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 302 に記載の方法。

30

【請求項 305】

SMAD7、IL-6、および／または TNF α 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 α のレベルが減少するまで増加させる工程を含む、方法。

【請求項 306】

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

40

【請求項 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 α 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。

【請求項 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 α のレベ

50

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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 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 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 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、請求項 3 0 7 に記載の使用のための I L - 6 の特異的インヒビター。

【請求項 3 0 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 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α の正常レベルを超える場合、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。

【請求項 3 1 0】

前記セリアック病が難治性セリアック病である、請求項 2 6 5 ～ 3 0 6 のいずれか 1 項に記載の方法または請求項 3 0 7 ～ 3 0 9 のいずれか 1 項に記載の I L - 6 の特異的インヒビター。

【請求項 3 1 1】

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

【請求項 3 1 2】

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 α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α の正常レベルを超える場合、初回用量の T N F α 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。

【請求項 3 1 3】

（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 α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 3 1 2 に記載の方法。

【請求項 3 1 4】

（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 α 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 α 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 α 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TNF α 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 α 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312に記載の方法。

【請求項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 α のコントロールレベルを確立する工程；（b）初回用量のTNF α 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 α 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 α 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 α 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。

10

【請求項316】

前記投与工程後の前記SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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 α 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、請求項314または315に記載の方法。

20

【請求項317】

前記投与工程後の前記SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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 α 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、請求項314または315に記載の方法。

30

【請求項318】

前記SMAD7、IL-6、および／またはTNF α のレベルがSMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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 α のレベルがSMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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、請求項311または313に記載の方法。

【請求項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、請求項313または315に記載の方法。

40

【請求項320】

前記SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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、請求項313または315に記載の方法。

【請求項321】

前記SMAD7、IL-6、および／またはTNF α のレベルを、前記投与工程の直後に分析する、請求項313または315に記載の方法。

【請求項322】

50

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 3 1 3 または 3 1 5 に記載の方法。

【請求項 3 2 3】

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルの中央値である、請求項 3 1 1 または 3 1 2 に記載の方法。

【請求項 3 2 4】

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルの中央値である、請求項 3 1 5 に記載の方法。

10

【請求項 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、請求項 3 2 3 または 3 2 4 に記載の方法。

【請求項 3 2 6】

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

【請求項 3 2 7】

20

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

【請求項 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、請求項 3 1 1、3 1 2、または 3 1 5 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 3 1 1、3 1 2、または 3 1 5 に記載の方法。

30

【請求項 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、請求項 3 1 1、3 1 2、または 3 1 5 に記載の方法。

【請求項 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、請求項 3 1 1、3 1 2、または 3 1 5 に記載の方法。

【請求項 3 3 2】

40

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 3 1 1 または 3 1 3 に記載の方法。

【請求項 3 3 3】

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルがコントロールレベルを超え

50

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、請求項315に記載の方法。

【請求項334】

SMA D7、IL-6、および/またはTNFα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、請求項311または313に記載の方法。

【請求項335】

SMA D7、IL-6、および/またはTNFα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、請求項315に記載の方法。

【請求項336】

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311、313、または315に記載の方法。

【請求項337】

前記セリアック病を持つ患者におけるSMA D7、IL-6、および/またはTNFα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、請求項311、312、または315に記載の方法。

【請求項338】

前記試料が、血液、血清、血漿、または腸組織の試料である、請求項337に記載の方法。

【請求項339】

前記SMA D7、IL-6、および/またはTNFα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、請求項311、312、または315に記載の方法。

【請求項340】

前記SMA D7、IL-6、および/またはTNFαのレベルを、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)によって決定する、請求項339に記載の方法。

【請求項341】

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、請求項311、312、または315に記載の方法。

【請求項342】

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、請求項341に記載の方法。

【請求項343】

前記TNFα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、請求項311、312、または315に記載の方法。

【請求項344】

ある用量のTNFαの特異的インヒビターの投与後に正常なSMA D7、IL-6、および/またはTNFα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。

10

20

30

40

50

【請求項 3 4 5】

ある用量の T N F α 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 T N F α 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。

【請求項 3 4 6】

正常な S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 T N F α 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。

【請求項 3 4 7】

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 3 4 6 に記載の方法。

【請求項 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 T N F α の特異的インヒビター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 α 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 α 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。

【請求項 3 4 9】

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルを、T N F α 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 1 0 回、約 1 5 回、約 2 0 回、または約 3 0 回分析する、請求項 3 4 8 に記載の方法。

【請求項 3 5 0】

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルを、T N F α 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 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、請求項 3 4 8 に記載の方法。

【請求項 3 5 1】

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 T N F α の特異的インヒビターの投与量を、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 α のレベルが減少するまで増加させる工程を含む、方法。

【請求項 3 5 2】

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α が、S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α の正常レベル未満まで減少する、請求項 3 5 1 に記載の方法。

【請求項 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 T N F α 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 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルを分析して、T N F α 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、T N F α の特異的インヒビター。

【請求項 3 5 4】

前記方法が、(a) 初回用量の前記 T N F α 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 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α の特異的インヒビターを

10

20

30

40

50

前記患者に投与する工程を含む、請求項 3 5 3 に記載の使用のための T N F α の特異的インヒビター。

【請求項 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 α 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 α 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 α のレベルが S M A D 7、I L-6、および／または T N F α の正常レベルを超える場合、初回用量の前記 T N F α 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 α の特異的インヒビター。

【請求項 3 5 6】

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

【請求項 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。

【請求項 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。

【請求項 3 5 9】

セリアック病を請求項 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、請求項 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。

【請求項 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 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、請求項 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。

【請求項 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 C-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、請求項 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。

【請求項 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、請求項 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。

【請求項 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、請求項 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。

【請求項 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。

【請求項 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

10

20

30

40

50

析する工程を含む、請求項 261～264 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。

【請求項 366】

前記方法が、前記 SMAD7 タンパク質の濃度測定によって前記 SMAD7 レベルを分析する工程を含む、請求項 307～310 に記載の使用のための IL-6 の特異的インヒビター。

【請求項 367】

前記方法が、前記 SMAD7 タンパク質の濃度測定によって前記 SMAD7 レベルを分析する工程を含む、請求項 353～356 に記載の使用のための TNF α の特異的インヒビター。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2016年2月24日に提出された米国仮特許出願第62/299,543号および2016年9月1日に提出された米国仮特許出願第62/382,461号の利益を主張し、これらのそれぞれの内容全体は、全ての目的のために、本明細書において参考として援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は、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 (SMAD7)、腫瘍壊死因子 α (TNF α)、および/またはインターロイキン-6 (IL-6) の阻害によってセリアック病を処置する方法に関する。本発明はまた、トランスフォーミング成長因子- β (TGF- β) シグナル伝達活性の分析に基づいて、SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用してセリアック病の処置または管理の有効性をモニタリングする方法、および SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチド処置を制御する方法に関する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

概要

1つの態様では、本発明は、セリアック病を罹患している患者において1つまたは複数の SMAD7、IL-6、および TNF α を阻害することによって、セリアック病を有する患者のセリアック病を処置、管理、または防止するか、セリアック病を有する患者の細胞内の TGF- β シグナル伝達を増強する方法に関する。別の態様では、本発明は、細胞（例えば、腸細胞）内の1つまたは複数の SMAD7、IL-6、および TNF α を阻害することによってセリアック病を有する患者のセリアック病を処置、管理、または防止するか、セリアック病を有する患者の細胞内の TGF- β シグナル伝達を増強する方法に関する。さらに別の態様では、本発明は、有効量の1つまたは複数の SMAD7 の特異的インヒビター、IL-6 の特異的インヒビター、または TNF α の特異的インヒビターを患者に投与することによって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に関する。1つのさらなる態様では、本発明は、医薬として用いるための SMAD7 の特異的インヒビター、IL-6 の特異的インヒビター、または TNF α の特異的インヒビターを提供する。本発明はまた、好ましくは本明細書中に記載の方法によって処置を行う、セリアック病の処置、防止、または管理で使用するための SMAD7 の特異的インヒビター、IL-6 の特異的インヒビター、または TNF α の特異的インヒビターに関する。本明細書中に記載の方法によるセリアック病の処置、防止、または管理のための医薬の製造における SMAD7 の特異的インヒビター、IL-6 の特異的インヒビター、または TNF α の特異的インヒビターの使用も本明細書中に提供する。

【0004】

いくつかの実施形態では、SMAD7 の特異的インヒビターは SMAD7 アンチセンス

オリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、IL-6の特異的インヒビターはIL-6アンチセンスオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、TNF α の特異的インヒビターはTNF α アンチセンスオリゴヌクレオチドである。

【0005】

本発明の実施形態は、セリアック病を有する患者の細胞内のTGF- β シグナル伝達を増強し、そして／またはかかる細胞内のSMAD7、TNF α 、および／またはIL-6を阻害する方法を含む。本発明のいくつかの実施形態では、細胞は、腸細胞、例えば、小腸細胞、大腸細胞、または固有層単核球である。

【0006】

本発明の実施形態は、患者におけるセリアック病を処置および／または防止する方法を含む。いくつかの実施形態では、患者は、炎症性腸疾患を罹患していない。いくつかの実施形態では、患者は炎症性腸疾患を罹患している。いくつかの実施形態では、患者は、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。いくつかの実施形態では、炎症性腸疾患は、クローン病または潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、処置、管理、または防止されるセリアック病は、難治性セリアック病である。

【0007】

本発明のいくつかの実施形態では、患者は、哺乳動物、例えば、霊長類、例えば、ヒトである。

【0008】

本発明は、セリアック病を有する患者におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルがセリアック病の病状と相関し、病状のモニタリングならびに抗SMAD7治療薬、抗IL-6治療薬、および／または抗TNF α 治療薬を用いたセリアック病処置に対する応答性の管理のための手段として使用することができるという事実の一部に関連する。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し、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド処置を制御および調整するために、セリアック病を有する患者においてTGF- β シグナル伝達活性のモニタリングおよび分析を使用することができる。同様に、IL-6またはTNF α の特異的インヒビターの適切な投与レベルを決定し、IL-6またはTNF α の特異的インヒビターでの処置を調整するために、セリアック病を有する患者においてTGF- β シグナル伝達活性のモニタリングおよび分析を使用することができる。

【0009】

TGF- β シグナル伝達活性の評価は、TGF- β シグナル伝達分析物のレベル（例えば、制限されないが、トランスフォーミング成長因子- β 1（TGF- β 1）、トランスフォーミング成長因子- β 2（TGF- β 2）、トランスフォーミング成長因子- β 3（TGF- β 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）、またはリン酸化SMAD3（p-SMAD3）のレベル）の測定を含み得る。TGF- β シグナル伝達活性の評価は、転写後修飾（例えば、目的のタンパク質（例えば、SMAD3）のリン酸化またはユビキチン化）の検出を含み得る。TGF- β シグナル伝達活性の評価は、TGF- β シグナル伝達の増強または促進に関連する活性（TGF- β シグナル伝達の下流に関連する遺伝子プロモーター領域の結合またはリガンドの活性化によるTGF- β 受容体の結合など）の検出を含み得る。

【0010】

処置の開始直後、処置の中止直前、または処置の中止直後に、セリアック病患者が抗IL-6治療薬、抗TNF α 治療薬、または抗SMAD7治療薬、特に、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用した処置に応答するかどうかを決定することができる。有利であると認識されるであろう。本明細書中に記載のように、セリアック病を有する患者におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルの調整は、セリアック病を持つ被験体における抗IL-6治療薬、抗TNF α 治療薬、または抗SMAD7治療薬を用いた処置の有

効性および処置に対する応答性の評価に有用である。さらに、バイオマーカー（例えば、 $p-SMAD3$ または $TGF-\beta$ ）、または病状と相関する他の $TGF-\beta$ シグナル伝達活性のレベルまたはレベルの変化に基づいて、セリアック病を有する患者において抗 $IL-6$ 治療薬、抗 $TNF-\alpha$ 治療薬、または抗 $SMAD7$ 治療薬の投与を評価および調整することができることが有利であると認識されるであろう。したがって、本発明は、抗 $IL-6$ 治療薬、抗 $TNF-\alpha$ 治療薬、または抗 $SMAD7$ 治療薬（例えば、 $SMAD7$ アンチセンスオリゴヌクレオチド）で処置されているか処置されていた患者における $TGF-\beta$ シグナル伝達活性レベルを分析し、ある用量の抗 $IL-6$ 治療薬、抗 $TNF-\alpha$ 治療薬、または抗 $SMAD7$ 治療薬の投与後に分析工程によって決定された $TGF-\beta$ シグナル伝達活性または $TGF-\beta$ シグナル伝達活性の変化に基づいて投薬量レベルを調整する方法を提供する。有利には、本発明の方法は、医師による有効な治療薬の選択ならびに前述の治療薬での処置のモニタリングおよび調整を最終的に補助する。さらに、本発明の方法により、患者に必要な全費用を抑えながら患者についてのセリアック病処置の有効性を改善することができる。

【0011】

第1の態様では、本発明は、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を提供する。1つの実施形態では、本発明の方法は、以下の工程：（a）初回用量の $IL-6$ の特異的インヒビター、 $TNF-\alpha$ の特異的インヒビター、または $SMAD7$ アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与する工程；（b）患者における $TGF-\beta$ シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および（c）前述の $TGF-\beta$ シグナル伝達活性レベルが $TGF-\beta$ 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患者に投与する工程を含む。あるいは、工程（c）において、前述の $TGF-\beta$ シグナル伝達活性レベルが工程（b）で決定した $TGF-\beta$ シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、工程（c）は、初回用量に等しいか初回用量未満の後続用量を患者に投与する工程を含む。

【0012】

いくつかの実施形態では、本発明は、医薬として使用するための $SMAD7$ の特異的インヒビター、 $IL-6$ の特異的インヒビター、または $TNF-\alpha$ の特異的インヒビターに関する。本発明はまた、本明細書中に記載の方法によって処置されることが好ましい、セリアック病の処置で使用するための $SMAD7$ の特異的インヒビター、 $IL-6$ の特異的インヒビター、または $TNF-\alpha$ の特異的インヒビターに関する。セリアック病の処置のための医薬の製造における $SMAD7$ の特異的インヒビター、 $IL-6$ の特異的インヒビター、または $TNF-\alpha$ の特異的インヒビターの使用も本明細書中に記載する。さらなる実施形態では、本発明は、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、 $TNF-\alpha$ の特異的インヒビター、または $SMAD7$ アンチセンスオリゴヌクレオチドを含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、本発明は、患者における $TGF-\beta$ 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、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、 $TNF-\alpha$ の特異的インヒビター、または $SMAD7$ アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、本発明は、（a）初回用量の $IL-6$ の特異的インヒビター、 $TNF-\alpha$ の特異的インヒビター、または $SMAD7$ アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与する工程；（b）患者における $TGF-\beta$ シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および（c）前述の $TGF-\beta$ シグナル伝達活性レベルが $TGF-\beta$ 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の $IL-6$ の特異的インヒビター、 $TNF-\alpha$ の特異的インヒビター、または $SMAD7$ アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与するか、前述の $TGF-\beta$ シグナル伝達活性レベルが $TGF-\beta$ シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、初回用量に等しいか初回用量未満の後続用量の $IL-6$ の特異的インヒビター、 $TNF-\alpha$ の特異的インヒビター、または $SMAD7$ アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与する工程を含む、この用途のた

めの I L - 6 の特異的インヒビター、T N F α の特異的インヒビター、または S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。

【0013】

本発明の別の態様では、本発明は、初回用量の I L - 6 の特異的インヒビター、T N F α の特異的インヒビター、または S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与に関して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を提供する。1つの実施形態では、本発明は、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、以下の工程：（a）患者における T G F - β シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および（b）前述の T G F - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 I L - 6 の特異的インヒビター、T N F α の特異的インヒビター、または 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工程を含む、方法を提供する。特定の実施形態では、本発明は、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、以下の工程：（a）患者における T G F - β シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および（b）前述の T G F - β シグナル伝達活性レベルが 0.01 pg/ml、0.1 pg/ml、1 pg/ml、2 pg/ml、3 pg/ml、4 pg/ml、5 pg/ml、6 pg/ml、7 pg/ml、8 pg/ml、9 pg/ml、10 pg/ml、11 pg/ml、12 pg/ml、13 pg/ml、14 pg/ml、15 pg/ml、17.5 pg/ml、20 pg/ml、22.5 pg/ml、25 pg/ml、30 pg/ml、または 35 pg/ml 未満である場合、初回用量の I L - 6 の特異的インヒビター、T N F α の特異的インヒビター、または 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工程を含む、方法を提供する。

【0014】

さらに、本発明の方法は、（c）前述の投与工程（すなわち、工程（b））後に患者における T G F - β シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および（d）前述の T G F - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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患者に投与する工程をさらに含み得る。あるいは、工程（d）において、前述の T G F - β シグナル伝達活性レベルが工程（c）で決定した T G F - β シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、工程（d）は、初回用量に等しいか初回用量未満の後続用量を患者に投与する工程を含む。いくつかの例では、工程（d）で投与される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、本方法は、処置を終了する工程を含む。

【0015】

いくつかの実施形態では、本発明は、T G F - β シグナル伝達活性のコントロールレベルの確立に応じて、セリアック病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、セリアック病を持つ患者におけるセリアック病を処置または管理する方法は、（a）患者についての T G F - β 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 I L - 6 の特異的インヒビター、T N F α の特異的インヒビター、または 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工程；（c）患者における T G F - β シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および（d）前述の T G F - β シグナル伝達活性レベルがコントロールレベルより高い場合、初回用量と同一か初回用量未満の後続用量を患者に投与するか、処置を終了させる工程を含む。あるいは、工程（c）で決定した T G F - β シグナル伝達活性レベルが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、本方法は、（d）初回用量と同一か初回用量を超える後続用量を患者に投与する工程を含む。

【0016】

いくつかの実施形態では、本方法は、（a）患者における T G F - β シグナル伝達活性の第1のレベルを分析する工程；（b）初回用量の I L - 6 の特異的インヒビター、T N F α の特異的インヒビター、または S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド（A O N）を患者に投与する工程；および（c）投与工程後の患者における T G F - β シグナル伝

達活性の第2のレベルを分析する工程を含む。本発明の1つの実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性の第2のレベルがTGF- β シグナル伝達活性の第1のレベルと同一かより低い場合、初回用量に等しいか初回用量を超える後続用量を患者に投与し、そして／または初回用量と同等かより高い頻度で後続用量を患者に投与する。あるいは、TGF- β シグナル伝達活性の第2のレベルがTGF- β シグナル伝達活性の第1のレベルより高い場合、初回用量に等しいか初回用量未満の後続用量を患者に投与し、そして／または初回用量と同等かより低い頻度で後続用量を患者に投与する。

【0017】

本発明のいくつかの実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性の第2のレベルは、TGF- β シグナル伝達活性の第1のレベルより高い。例えば、いくつかの実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性の第2のレベルは、TGF- β シグナル伝達活性の第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、またはそれを超えて高い。いくつかの実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性の第2のレベルは、TGF- β シグナル伝達活性の第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、いくつかの実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性の第2のレベルは、TGF- β シグナル伝達活性の第1のレベルより低い。例えば、いくつかの実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性の第2のレベルは、TGF- β シグナル伝達活性の第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。いくつかの実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性の第2のレベルは、TGF- β シグナル伝達活性の第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。

【0018】

いくつかの実施形態では、本発明は、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、TNF α の特異的インヒビター、またはSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与する工程；および(b)投与工程後の患者におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルを分析する工程を含む、方法を含む。いくつかの実施形態では、前述のTGF- β シグナル伝達活性レベルがTGF- β 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患者に投与し、そして／または初回用量と同等かより高い頻度で後続用量を患者に投与する。いくつかの実施形態では、前述のTGF- β シグナル伝達活性レベルがTGF- β シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、初回用量に等しいか初回用量未満の後続用量を患者に投与し、そして／または初回用量と同等かそれ未満の頻度で後続用量を患者に投与する。

【0019】

本発明のいくつかの実施形態では、前述のTGF- β シグナル伝達活性レベルは、TGF- β シグナル伝達活性の正常レベルより高い。例えば、いくつかの実施形態では、前述のTGF- β シグナル伝達活性レベルは、TGF- β シグナル伝達活性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、またはそれを超えて高い。いくつかの実施形態では、前述のTGF- β シグナル伝達活性レベルは、TGF- β シグナル伝達活性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。いくつかの実施形態では、前述のTGF- β シグナル伝達活性レベル

は、TGF- β シグナル伝達活性の正常レベルより低い。例えば、いくつかの実施形態では、前述のTGF- β シグナル伝達活性レベルは、TGF- β シグナル伝達活性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。いくつかの実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性の第2のレベルは、TGF- β シグナル伝達活性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。

【0020】

いくつかの実施形態では、本発明は、(a)患者におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルを分析する工程；および(b)前述のTGF- β シグナル伝達活性レベルがTGF- β 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、TNF α の特異的インヒビター、またはSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与する工程を含む、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、TNF α の特異的インヒビター、またはSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。

【0021】

TGF- β シグナル伝達活性レベルを、投与工程(b)後の種々の時点で分析することができる。例えば、いくつかの実施形態では、投与工程(b)後、TGF- β シグナル伝達活性レベルを、前述の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。いくつかの実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性レベルを、前述の投与工程の直後に分析する。さらに他の実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性レベルを、前述の投与工程から約7日後、約10日後、約15日後、約20日後、約25日後、または約28日後に分析する。

【0022】

TGF- β シグナル伝達活性の正常レベルまたはコントロールレベルを、基準の数値に基づくか、健康なコントロール群におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルに関して決定することができる。例えば、いくつかの実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性のコントロールレベルまたは正常レベルを、TGF- β シグナル伝達分析物の濃度測定(例えば、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、SMAD2、SMAD3、SMAD4、p-SMAD2、またはp-SMAD3の濃度測定)によって分析する。TGF- β シグナル伝達活性のコントロールレベルまたは正常レベルを決定するために使用されるTGF- β 、SMAD2、SMAD3、p-SMAD2、またはp-SMAD3の濃度は、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15pg/ml、約16pg/ml、約17pg/ml、約17.5pg/ml、約18pg/ml、約19pg/ml、約20pg/ml、約22.5pg/ml、約25pg/ml、約30pg/ml、または約35pg/mlであり得る。本発明の他の実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性のコントロールレベルまたは正常レベルを、健康なコントロール群におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルの中央値と定義する。健康なコントロール群を、患者における同一の基準組に適合した遺伝的背景、習慣、および体格に関する種々の基準に基づいて定義することができる。例えば、いくつかの実施形態では、健康なコントロール群およびセリアック病を持つ患者を、年齢、性別、種族的出身、喫煙習慣、食習慣、肥満度指数(BMI)、薬物の娯楽的使用、薬物の医学的使用、セリアック病に関する薬物使用、および/または運動習慣に関して適合させる。患者群とコントロール群との間で適合させることができる他の要

10

20

30

40

50

因には、臨床的基準（例えば、セリアック病関連症状の重症度）、代謝、セリアック病患者の個人的な病歴、遺伝的要因、セリアック病患者の家族の病歴、環境因子（例えば、汚染物質、毒素、アレルゲン）への曝露、および生活様式（例えば、都市、郊外、または地方の就業地および／または居住地）が含まれるが、これらに限定されない。

【0023】

本発明の種々の実施形態では、セリアック病を持つ患者に投与される I L - 6 の特異的インヒビター、T N F α の特異的インヒビター、または S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの初回用量は変動し得る。例えば、いくつかの実施形態では、セリアック病を持つ患者に投与される I L - 6 の特異的インヒビター、T N F α の特異的インヒビター、または S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの初回用量は、500 mg / 日未満、400 mg / 日未満、300 mg / 日未満、200 mg / 日未満、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、30 mg / 日未満、20 mg / 日未満、または 10 mg / 日未満である。あるいは、他の実施形態では、初回用量は、少なくとも 1 mg / 日、少なくとも 5 mg / 日、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、少なくとも 90 mg / 日、少なくとも 100 mg / 日、少なくとも 200 mg / 日、少なくとも 300 mg / 日、少なくとも 400 mg / 日、または少なくとも 500 mg / 日である。さらに他の実施形態では、初回用量は、約 5 mg / 日、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、約 100 mg / 日、約 200 mg / 日、約 300 mg / 日、約 400 mg / 日、または約 500 mg / 日である。いくつかの実施形態では、初回用量は、5 mg / 日、10 mg / 日、20 mg / 日、30 mg / 日、40 mg / 日、50 mg / 日、60 mg / 日、70 mg / 日、80 mg / 日、90 mg / 日、100 mg / 日、110 mg / 日、120 mg / 日、130 mg / 日、140 mg / 日、150 mg / 日、160 mg / 日、170 mg / 日、180 mg / 日、190 mg / 日、または 200 mg / 日である。

【0024】

本発明のいくつかの実施形態では、工程（b）または（c）において患者における T G F - β シグナル伝達活性レベルを分析した後、前述の T G F - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、本方法は、初回用量を超える後続用量を患者に投与する工程を含み得る。いくつかの実施形態では、工程（b）または（c）において患者における T G F - β シグナル伝達活性レベルを分析した後、前述の T G F - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、本方法は、初回用量未満の後続用量を患者に投与する工程を含み得る。

【0025】

本発明はまた、セリアック病を持つ患者における T G F - β シグナル伝達活性レベルに基づき、それぞれ I L - 6 の特異的インヒビター、T N F α の特異的インヒビター、または S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの初回用量を参照して I L - 6 の特異的インヒビター、T N F α の特異的インヒビター、または S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの後続用量レベルを決定する方法を提供する。例えば、本明細書中に記載の発明の実施形態では、セリアック病を持つ患者における T G F - β シグナル伝達活性レベルが最初の投与工程（a）または（b）後の正常レベルまたはコントロールレベル未満である場合、工程（c）または（d）で投与される後続用量は、初回用量より少なくとも約 5 mg / 日、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、少なくとも約 160 mg / 日、少なくとも約 170 mg / 日、少なくとも約 1

80 mg/日、少なくとも約190 mg/日、または少なくとも約200 mg/日高い。

【0026】

あるいは、いくつかの実施形態では、セリアック病を持つ患者におけるTGF-βシグナル伝達活性レベルが最初の投与工程(a)または(b)後の正常レベルまたはコントロールレベルを超える場合、工程(c)または(d)で投与される後続用量は、初回用量より少なくとも約5 mg/日、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、または少なくとも約100 mg/日低い。さらに、いくつかの実施形態では、最初の投与工程(a)または(b)で投与される初回用量は、約10 mg/日と100 mg/日との間、約5 mg/日と200 mg/日との間、約10 mg/日と50 mg/日との間、約50 mg/日と100 mg/日との間、および約100 mg/日と約200 mg/日との間であり、工程(c)または(d)で投与される後続用量は、約30 mg/日と200 mg/日との間、約5 mg/日と30 mg/日との間、約20 mg/日と50 mg/日との間、約50 mg/日と100 mg/日との間、または約100 mg/日と200 mg/日との間である。

10

【0027】

本発明はまた、最初の投与工程前後の患者におけるTGF-βシグナル伝達活性の相対レベルの比較に基づいて、セリアック病を有する患者においてIL-6の特異的インヒビター、TNFαの特異的インヒビター、またはSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた処置を調整する方法を提供する。本方法は、(a)患者におけるTGF-βシグナル伝達活性レベルを分析する工程；および(b)前述のTGF-βシグナル伝達活性レベルがTGF-β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SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与する工程；(c)前述の投与工程後に患者におけるTGF-βシグナル伝達活性レベルを分析する工程；および(d)前述の投与工程後のTGF-βシグナル伝達活性レベルが前述の投与工程前のTGF-βシグナル伝達活性レベルより高いか増加する場合、初回用量と同一か初回用量未満の後続用量を患者に投与する工程を含む。あるいは、工程(d)において、前述の投与工程(すなわち、工程(b))後のTGF-βシグナル伝達活性レベルが前述の投与工程前のTGF-β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、工程(d)は、初回用量を超える後続用量を患者に投与することまたは処置を終了することを含む。

20

30

【0028】

本発明の方法によれば、投与工程前のTGF-βシグナル伝達活性レベルと比較した(IL-6の特異的インヒビター、TNFαの特異的インヒビター、またはSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの)最初の投与工程後に認められたTGF-βシグナル伝達活性レベルの変化を、例えば、TGF-βシグナル伝達活性レベルの変化率として比較して、セリアック病を有する患者に投与すべきIL-6の特異的インヒビター、TNFαの特異的インヒビター、またはSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの後続用量を決定することができる。例えば、いくつかの実施形態では、前述の投与工程(例えば、投与工程(b))後のTGF-βシグナル伝達活性レベルが、前述の投与工程前のTGF-β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%、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%増加する場合、本方法は、初回用量と同一または初回用量未満の後続用量を患者に投与する工程(例えば、投与工程(d))を含む。

40

【0029】

本発明はまた、処置前のTGF-βシグナル伝達活性レベルと比較したTGF-βシグナル伝達活性レベルの変化を、患者がセリアック病の完全なまたは部分的な臨床的改善を経験する可能性が高いことを示す指標として使用することができるという発見に関する。TGF-βシグナル伝達活性レベルの増加を使用して、患者が臨床的改善を経験する可能

50

性が高い期間を決定することもできる。例えば、いくつかの実施形態では、本方法は、前述の投与工程後の TGF- β シグナル伝達活性レベルが、投与前の TGF- β 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、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 週間にわたってセリアック病の臨床的改善を経験する機会が 20% 超、30% 超、40% 超、50% 超、60% 超、70% 超、80% 超、90% 超、または 100% 超であると判断する工程を含む。

【0030】

いくつかの実施形態では、本発明は、TGF- β シグナル伝達活性の正常レベル未満の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、TNF α の特異的インヒビター、または SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与する工程を含む、方法を提供する。さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、ある用量の IL-6 の特異的インヒビター、TNF α の特異的インヒビター、または SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に正常な TGF- β シグナル伝達活性レベル未満の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 IL-6 の特異的インヒビター、TNF α の特異的インヒビター、または SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与する、方法を提供する。同様に、いくつかの実施形態では、本発明は、ある用量の IL-6 の特異的インヒビター、TNF α の特異的インヒビター、または SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後に正常な TGF- β シグナル伝達活性レベルを超える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を提供する。後者の場合、本方法は、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 IL-6 の特異的インヒビター、TNF α の特異的インヒビター、または SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドを患者に投与する工程を含むであろう。いくつかの実施形態では、1 つまたは複数のバイオマーカー（例えば、p-SMAD3 または TGF- β 1）のレベルが正常レベルに到達するまで患者への IL-6 の特異的インヒビター、TNF α の特異的インヒビター、または SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与を繰り返す。

【0031】

本発明はまた、TGF- β シグナル伝達活性の正常レベル未満の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、患者への IL-6 の特異的インヒビター、TNF α の特異的インヒビター、または SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与量を、患者における TGF- β シグナル伝達活性レベルが増加するまで増加させる、方法を提供する。かかる実施形態では、患者への IL-6 の特異的インヒビター、TNF α の特異的インヒビター、または SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与レベルを、患者における TGF- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β シグナル伝達活性のほぼ正常レベルまでまたは TGF- β シグナル伝達活性の正常レベルを超えるまで増加させることができる。

【0032】

いくつかの実施形態では、本発明は、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 SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与、IL-6 の特異的インヒビターの投与、または TNF α の特異的インヒビターの投与後に患者における TGF- β シグナル伝達活性を分析する工程を含む、方法を提供する。これらの方法を利用した場合、TGF- β シグナル伝達活性レベルが増加しないことは、処置や管理が有効でないことを示す。かかる実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性レベルを、各々の SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与、IL-6 の特異的インヒビターの投与、または TNF α の特異的インヒビターの投与後に、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）分析することができる。さらに、TGF- β シグナル伝達活性レ

ベル測定タイミングは、TGF- β シグナル伝達活性レベルを、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与、IL-6の特異的インヒビターの投与、またはTNF α 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ヶ月後に分析することができるように、SMAD7オリゴヌクレオチド投与、IL-6の特異的インヒビターの投与、またはTNF α の特異的インヒビターの投与の時間に関して変動し得る。

【0033】

本明細書中に記載の方法を使用してセリアック病を持つ患者におけるバイオマーカーまたは分析物（例えば、p-SMAD3またはTGF- β ）のレベルを決定するために、試料を患者から得ることができる。したがって、本発明のいくつかの実施形態では、セリアック病を持つ患者におけるTGF- β シグナル伝達活性レベル（例えば、トランスフォーミング成長因子- β 1（TGF- β 1）、トランスフォーミング成長因子- β 2（TGF- β 2）、トランスフォーミング成長因子- β 3（TGF- β 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）、またはリン酸化SMAD3（p-SMAD3）のレベル）を、セリアック病を持つ患者から得た試料中で決定する。いくつかの実施形態では、本方法はまた、1つまたは複数のさらなる分析物（炎症性サイトカイン（例えば、腫瘍壊死因子 α （TNF α ）、インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-25（IL-25）、またはインターロイキン-15（IL-15））が含まれる）のレベルを決定する工程を含む。したがって、本発明のいくつかの実施形態では、セリアック病を持つ患者における1つまたは複数の分析物の1つのレベルまたは複数のレベルを決定する工程を含む。

【0034】

セリアック病を持つ患者から得た目的の分析物（例えば、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、SMAD2、SMAD3、SMAD4、p-SMAD2、p-SMAD3、TNF α 、IL-6、IL-25、および／またはIL-15）を含む試料は、血液、血清、血漿、または腸組織の試料（例えば、小腸組織試料、例えば、十二指腸または空腸の試料）が含まれ得る。試料には、組織試料（胃腸、粘膜、粘膜下、腸、食道、回腸、直腸、またはリンパの試料などであるが、これらに限定されない）も含まれ得る。試料には、細胞試料（例えば、粘膜細胞試料、例えば、固有層単核球試料）も含まれ得る。セリアック病を持つ患者由来の試料中の目的の分析物のレベルを、種々のアッセイを使用して決定することができる。例えば、本発明の方法では、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、SMAD2、SMAD3、SMAD4、p-SMAD2、p-SMAD3、TNF α 、IL-6、IL-25、および／もしくはIL-15、ならびに／または別の分析物のレベルを、免疫化学（例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA））またはヌクレオチド分析によって決定することができる。

【0035】

本明細書中に記載の発明の方法においてセリアック病を持つ患者に投与されるSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチド、および／またはTNF α アンチセンスオリゴヌクレオチドを、種々の投与経路によって投与することができる。種々の実施形態では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチド、および／またはTNF α アンチセンスオリゴヌクレオチドを、1つまたはいくつかの経路（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）が含まれる）によって投与することができる。本明細書中で使用される非経口という用語には、皮下注射、臍臓内投与、ならびに静脈内、筋肉内、腹腔内、および胸骨内への注射または注入技術が含まれる。1つの好ましい実施形態では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを、セリアック病を持つ患者に経口投与することができる。

【0036】

意図する発明は、分解、RNAスプライシングの干渉、またはSMAD7の遺伝子発現もしくはタンパク質翻訳の防止のためにSMAD7 RNAを標的にすることができるSMAD7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方法を提供する。本発明の意図するSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヒトSMAD7 mRNAの結合のための種々の領域を標的にすることができる。例えば、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヒトSMAD7 mRNA（配列番号1）のヌクレオチド108～128を標的にすることができる。いくつかの実施形態では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヒトSMAD7配列（配列番号1）のヌクレオチド403、233、294、295、296、298、299、または533を標的にすることができる。ヒトSMAD7 mRNA配列は、NCBI参照配列：NM_005904.3（配列番号1）の配列である。

10

【0037】

意図するSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列を、SMAD7 RNAを標的に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、本発明のいくつかの実施形態では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号2（5'-GTCGCCCTTCTCCCGCAGC-3'）のヌクレオチド配列を含む。本発明のいくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオアートアンチセンスオリゴヌクレオチド（すなわち、ヌクレオチド間結合のうちの少なくともいくつかは患者の細胞への送達に適切なホスホロチオアート結合であるオリゴヌクレオチド）である。さらに、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドには、修飾されたヌクレオチド（例えば、修飾された塩基、例えば、5-メチル-2'-デオキシシチジン）を含むヌクレオチドが含まれ得る。例えば、いくつかの実施形態では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下の配列：5'-GTXGCCCTTCTCCCGCAGC-3'（配列番号3）を含むSMAD7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。いくつかの実施形態では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下の配列：5'-GTXGCCCTTCTCCCGCAGC-3'（配列番号4）を含むSMAD7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。特定の実施形態では、意図するアンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号4の遊離酸形態、塩形態、または対イオンを持たない陰イオン形態を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド（「モンジャーセン」と呼ばれる）であり、ここで、20のヌクレオチド間結合の各々が図1に示すO、O結合ホスホロチオアート結合である。いくつかの実施形態では、配列番号4のホスホロチオアート骨格を完全にまたは部分的にプロトン化して、配列番号4の酸性形態を形成することができる。いくつかの実施形態では、配列番号4の意図する塩には、完全に中和している（例えば、各々のホスホロチオアート結合がNa⁺などのイオンと会合している）塩が含まれる。いくつかの実施形態では、配列番号4の塩は、部分的にのみ中和されている（例えば、全て未満のホスホロチオアート結合がイオンと会合している）（例えば、99%未満、95%未満、90%未満、85%未満、80%未満、85%未満、80%未満、75%未満、70%未満、65%未満、60%未満、55%未満、50%未満、45%未満、40%未満、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、3%未満、または1%未満が中和されている）。

20

30

40

【0038】

本発明のいくつかの実施形態では、患者においてセリアック病を処置するか、セリアック病を防止するか、コラーゲン沈着を防止する方法は、薬学的組成物（例えば、SMAD7の特異的インヒビター、IL-6の特異的インヒビター、またはTNFαの特異的インヒビター（例えば、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはTNFαアンチセンスオリゴヌクレオチド）、および薬学的

50

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。いくつかの実施形態では、薬学的組成物を非経口投与する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物を経口投与する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、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を含む腸溶コーティング)を含む。

【0039】

本発明の実施形態では、患者においてセリアック病を処置するか、セリアック病を防止するか、コラーゲン沈着を防止する方法は、種々の量のSMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはTNF α アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはSMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチド、もしくはTNF α アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む薬学的組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、少なくとも1 μ g、少なくとも5 μ g、少なくとも10 μ g、少なくとも20 μ g、少なくとも30 μ g、少なくとも40 μ g、少なくとも50 μ g、少なくとも60 μ g、少なくとも70 μ g、少なくとも80 μ g、少なくとも90、または少なくとも100 μ gの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。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、35mg~500mg、1mg~10mg、10mg~20mg、20mg~30mg、30mg~40mg、40mg~50mg、50mg~60mg、60mg~70mg、70mg~80mg、80mg~90mg、90mg~100mg、100mg~150mg、150mg~200mg、200mg~250mg、250mg~300mg、300mg~350mg、350mg~400mg、400mg~450mg、450mg~500mg、500mg~600mg、600mg~700mg、700mg~800mg、800mg~900mg、900mg~1g、1mg~50mg、20mg~40mg、または1mg~500mgの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。

【0040】

本発明はまた、セリアック病を有する患者における1つまたは複数のTGF- β シグナル伝達活性のインヒビターのレベルおよび1つまたは複数の炎症性サイトカインのレベルがセリアック病の状態と相関し、病状のモニタリングならびに抗SMA D7治療薬、抗IL6治療薬、および/または抗TNF α 治療薬を用いたセリアック病処置に対する応答性の管理のための手段として使用することができるという事実の一部に関連する。抗SMA D7治療薬、抗IL6治療薬、および/または抗TNF α 治療薬の適切な投与レベルを決定し、抗SMA D7治療薬での処置、抗IL6治療薬での処置、および/または抗TNF α 治療薬での処置を制御および調整するために、セリアック病を有する患者においてSMA D7、IL-6、および/またはTNF α のレベルのモニタリングおよび分析を使用することができる。そのようなものとして、本発明はまた、治療薬(例えば、抗SMA D7治療薬(例えば、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド)、抗IL-6治療薬(例えば、IL-6の特異的インヒビター)、または抗TNF α 治療薬(例えば、TNF α の特異的インヒビター))を投与し、1つまたは複数の分析物のレベルに基づいて抗SMA D7治療薬、抗IL-6治療薬、または抗TNF α 治療薬の投与を調整することによって患者におけるセリアック病を防止、管理、または処置する方法に関する。かかる分析物には、TGF- β シグナル伝達を阻害する因子(例えば、SMA D7)、およびセリアック病に関連する炎症性サイトカイン(例えば、IL-6およびTNF α)が含まれる。

【0041】

例えば、いくつかの実施形態では、本発明は、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SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターを患者に投与する工程；(b)患者におけるSMA D7、IL-6、および/またはTNF α のレベルを分析する工程；および(c)前述のSMA D7、IL-6、および/またはTNF α のレベルがSMA D7、IL-6、および/またはTNF α の正常レベルを超える場合、初回用量を超えるか初回用量に等しい後続用量を患者に投与するか、前述の

S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルがS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α の正常レベル未満である場合、初回用量に等しいか初回用量未満の後続用量を患者に投与する工程を含む、方法に関する。

【0042】

いくつかの実施形態では、本発明は、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) 患者におけるS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルを分析する工程；および(b) 前述のS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルがS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α 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、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを患者に投与する工程を含む、方法に関する。いくつかの実施形態では、本方法は、さらに、(c) 前述の投与工程後に患者におけるS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルを分析する工程；および(d) 前述のS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルがS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α の正常レベルを超える場合、初回用量を超えるか初回用量に等しい後続用量のS M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを患者に投与するか、前述のS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルがS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α の正常レベル未満である場合、初回用量に等しいか初回用量未満の後続用量のS M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを患者に投与する工程を含む。さらに他の実施形態では、工程(a) および(b) を含む方法は、さらに、工程(c) 前述の投与工程後にS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルを分析する工程および(d) 前述の投与工程後のS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルが前述の投与工程前のS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルと比較して減少する場合、初回用量と同一か初回用量未満の後続用量を患者に投与するか、前述の投与工程後のS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルが前述の投与工程前のS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルと比較して不変であるか増加する場合、初回用量と同一か初回用量を超える後続用量を患者に投与するか、処置を終了する工程を含む。

【0043】

他の実施形態では、本発明は、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) 患者についてのS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α 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、I L - 6 の特異的インヒビター、および／またはT N F α の特異的インヒビターを患者に投与する工程；(c) 患者におけるS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルを分析する工程；および(d) 前述のS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルがコントロールレベルより低い場合、初回用量と同一か初回用量未満の後続用量を患者に投与するか、前述のS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルが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、初回用量と同一か初回用量を超える後続用量を患者に投与するか、処置を終了する工程を含む、方法に関する。

【0044】

本発明のいくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α の第2のレベルは、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α の第1のレベルより高い。例えば、いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α の第2のレベルは、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α 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、またはそれを超えて高い。いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α の第2のレベルは、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α 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、いくつかの実施形態では、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α の第2のレベルは、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α の第1のレベルより低い。例えば、いくつかの実施形態では、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α の第2のレベルは、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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。いくつかの実施形態では、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α の第2のレベルは、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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。

【0045】

本発明のいくつかの実施形態では、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α のレベルは、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α の正常レベルを超える。例えば、いくつかの実施形態では、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α のレベルは、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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、またはそれを超えて高い。いくつかの実施形態では、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α のレベルは、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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。いくつかの実施形態では、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α のレベルは、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α の正常レベルより低い。例えば、いくつかの実施形態では、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α のレベルは、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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。いくつかの実施形態では、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α の第2のレベルは、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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。

【0046】

いくつかの実施形態では、処置を、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α のレベルの変化（例えば、抗SMAD7治療薬、抗IL6治療薬、および／または抗TNF α 治療薬の投与後のSMAD7、IL-6、および／またはTNF α のレベルの減少）に基づいて調整する。例えば、いくつかの実施形態では、投与工程後のSMAD7、IL-6、および／またはTNF α のレベルが投与工程前のSMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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、本方法は、初回用量と同一か初回用量未満の後続用量を患者に投与する工程を必要とする。

【0047】

本明細書中に記載の発明の実施形態では、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 α のレベルが最初の投与工程（a）または（b）後の正常レベルまたはコントロールレベルを超える場合、工程（c）または（d）で投与される後続用量は、初回用量より少なくとも約5mg/日、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、少なくとも約160mg/日、少なくとも約170mg/日、少なくとも約180mg/日、少なくとも約190mg/日、または少なくとも約200mg/日高い。

【0048】

あるいは、いくつかの実施形態では、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 α のレベルが最初の投与工程(a)または(b)後のコントロールレベルまたは正常レベル未満である場合、工程(c)または(d)で投与される後続用量は、初回用量より少なくとも約5mg/日、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、または少なくとも約100mg/日低い。

【0049】

本発明の実施形態では、初回用量は変動し得る。例えば、いくつかの実施形態では、初回用量は、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。いくつかの実施形態では、初回用量は、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。いくつかの実施形態では、初回用量は、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。いくつかの実施形態では、初回用量は、10mg/日、40mg/日、80mg/日、または160mg/日である。いくつかの実施形態では、最初の投与工程(a)または(b)で投与される初回用量は、約10mg/日と100mg/日との間、約5mg/日と200mg/日との間、約10mg/日と50mg/日との間、約50mg/日と100mg/日との間、および約100mg/日と約200mg/日との間であり、工程(c)または(d)で投与される後続用量は、約30mg/日と200mg/日との間、約5mg/日と30mg/日との間、約20mg/日と50mg/日との間、約50mg/日と100mg/日との間、または約100mg/日と200mg/日との間である。

【0050】

本発明の方法によれば、投与工程前のSMAD7、IL-6、および/またはTNF α のレベルと比較した(IL-6の特異的インヒビター、TNF α の特異的インヒビター、またはSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの)最初の投与工程後に認められたSMAD7、IL-6、および/またはTNF α のレベルの変化を、例えば、SMAD7、IL-6、および/またはTNF α のレベルの変化率として比較して、セリアック病を有する患者に投与すべきIL-6の特異的インヒビター、TNF α の特異的インヒビター、またはSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドの後続用量を決定することができる。例えば、いくつかの実施形態では、前述の投与工程(例えば、投与工程(b))後のSMAD7、IL-6、および/またはTNF α のレベルが、前述の投与工程前のTGF- β 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%、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%増加する場合、本方法は、初回用量と同一または初回用量を超える後続用量を患者に投与する工程(例えば、投与工程(d))を含む。

【0051】

本発明はまた、処置前のSMAD7、IL-6、および/またはTNF α のレベルと比

較した S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルの減少を、患者がセリアック病の完全なまたは部分的な臨床的改善を経験する可能性が高いことを示す指標として使用することができるという発見に関する。S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルの減少を使用して、患者が臨床的改善を経験する可能性が高い期間を決定することもできる。例えば、いくつかの実施形態では、本方法は、前述の投与工程後の S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルが、投与工程前の S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、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 週間にわたってセリアック病の臨床的改善を経験する機会が 20 % 超、30 % 超、40 % 超、50 % 超、60 % 超、70 % 超、80 % 超、90 % 超、または 100 % 超であると判断する工程を含む。

【0052】

本発明のいくつかの実施形態では、患者における S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α の正常レベルを超える場合、任意の抗 S M A D 7 治療薬、抗 I L 6 治療薬、および／または抗 T N F α 治療薬を増加させる。例えば、いくつかの実施形態では、前述の S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α の正常レベルを超える場合、本方法は、初回用量を超える後続用量を患者に投与する工程を含む。あるいは、いくつかの実施形態では、前述の S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α の正常レベル未満である場合、本方法は、抗 S M A D 7 治療薬、抗 I L 6 治療薬、および／または抗 T N F α 治療薬の初回用量未満の後続用量を患者に投与する工程を含む。

【0053】

いくつかの実施形態では、抗 S M A D 7 治療薬、抗 I L 6 治療薬、および／または抗 T N F α 治療薬の投与レベルが許容不可能な副作用を生じる用量（例えば、臨床的に有効であるが、許容不可能な毒性レベルを生じる用量）に等しいかそれを超える場合、処置を終了することができる。いくつかの実施形態では、抗 S M A D 7 治療薬、抗 I L 6 治療薬、および／または抗 T N F α 治療薬の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、本方法は、処置を終了する工程を含む。

【0054】

いくつかの実施形態では、T G F - β シグナル伝達のインヒビターまたはセリアック病に関連する炎症性サイトカインのレベルを、抗 S M A D 7 治療薬、抗 I L 6 治療薬、および／または抗 T N F α 治療薬の投与後の 1 つまたは複数の時点で測定する。例えば、いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルを、本方法の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。いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルを、投与工程の直後に分析する。いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルを、前述の投与工程から約 15 日後または約 28 日後に分析する。

【0055】

T G F - β シグナル伝達活性のインヒビター（例えば、S M A D 7）またはセリアック病に関連する炎症性サイトカイン（例えば、I L - 6 および T N F α ）の正常レベルまたはコントロールレベルを、基準の数値に基づくか、健康なコントロール群における分析物レベルに関して決定することができる。例えば、いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のコントロールレベルまたは正常レベルを、S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α の濃度測定によって分析する。S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のコントロールレベルまたは正常レベルを決定するために

使用される S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α の濃度は、約 0 . 0 1 p g / m l、約 0 . 1 p g / m l、約 0 . 2 p g / m l、約 0 . 3 p g / m l、約 0 . 4 p g / m l、約 0 . 5 p g / m l、約 0 . 6 p g / m l、約 0 . 7 p g / m l、約 0 . 8 p g / m l、約 0 . 9 p g / m l、約 1 . 0 p g / m l、約 1 . 1 p g / m l、約 1 . 2 p g / m l、約 1 . 3 p g / m l、約 1 . 4 p g / m l、約 1 . 5 p g / m l、約 1 . 6 p g / m l、約 1 . 7 p g / m l、約 1 . 8 p g / m l、約 1 . 9 p g / m l、約 2 p g / m l、約 3 p g / m l、約 4 p g / m l、約 5 p g / m l、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、約 1 2 p g / m l、約 1 3 p g / m l、約 1 4 p g / m l、約 1 5 p g / m l、約 1 6 p g / m l、約 1 7 p g / m l、約 1 7 . 5 p g / m l、約 1 8 p g / m l、約 1 9 p g / m l、約 2 0 p g / m l、約 2 2 . 5 p g / m l、約 2 5 p g / m l、約 3 0 p g / m l、または約 3 5 p g / m l であり得る。本発明の他の実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のコントロールレベルまたは正常レベルを、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 α のレベルの中央値と定義する。健康なコントロール群を、患者における同一の基準組に適合する遺伝的背景、習慣、および体格に関する種々の基準に基づいて定義することができる。例えば、いくつかの実施形態では、健康なコントロール群およびセリアック病を持つ患者を、年齢、性別、種族的出身、喫煙習慣、食習慣、肥満度指数（B M I）、薬物の娯楽的使用、薬物の医学的使用、セリアック病に関する薬物使用、および／または運動習慣に関して適合させる。患者群とコントロール群との間で適合させることができる他の要因には、臨床的基準（例えば、セリアック病関連症状の重症度）、代謝、セリアック病患者の個人的な病歴、遺伝的要因、セリアック病患者の家族の病歴、環境因子（例えば、汚染物質、毒素、アレルゲン）への曝露、および生活様式（例えば、都市、郊外、または地方の就業地および／または居住地）が含まれるが、これらに限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α の正常レベルは、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 α のレベルの中央値である。いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のコントロールレベルは、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 α のレベルの中央値である。

【0056】

本発明のいくつかの実施形態では、本発明の方法で患者に投与される後続用量を、S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α の正常レベルまたはコントロールレベルと比較した S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルに基づいて調整することができる。後続の用量を、初回用量を参照して投与することができる。例えば、いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルが正常レベルを超える場合、後続用量は、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。いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルがコントロールレベルを超える場合、後続用量は、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。

【0057】

同様に、いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F αのレベルが正常レベル未満である場合、後続用量は、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。いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F αのレベルがコントロールレベル未満である場合、後続用量は、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。いくつかの実施形態では、初回用量は約10mg／日と100mg／日との間であり、後続用量は約30mg／日と200mg／日との間である。

10

【0058】

いくつかの実施形態では、本発明は、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、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F α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T N F α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オリゴヌクレオチドまたは特異的インヒビターを患者に投与する工程を含む、方法に関する。あるいは、いくつかの実施形態では、本発明は、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、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F α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T N F α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オリゴヌクレオチドまたは特異的インヒビターを患者に投与する工程を含む、方法に関する。

20

【0059】

いくつかの実施形態では、本発明は、正常なS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α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、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F αの特異的インヒビターを患者に投与する工程を含む、方法に関する。いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F αのレベルが正常レベルに到達するまで投与を繰り返す。

30

【0060】

いくつかの実施形態では、本発明は、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、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F αの特異的インヒビターの投与後に患者におけるS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α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 αのレベルが減少しないことは、処置や管理が有効でないことを示す、方法に関する。かかる実施形態では、分析物レベルを、S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F αの特異的インヒビターの投与後の複数の時点および／または異なる時点で分析することができる。例えば、いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α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、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F α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。いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α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、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F α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。

40

【0061】

50

いくつかの実施形態では、本発明は、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α 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、患者へのS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターの投与量を、患者におけるS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルが減少するまで増加させる工程を含む、方法に関する。いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルは、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α 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 α の正常レベル未満まで減少する。

【0062】

本発明の実施形態はまた、S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6の特異的インヒビター、およびT N F α の特異的インヒビターの使用に関する。例えば、いくつかの実施形態は、本発明の方法が、患者におけるS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルを分析して、S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターの最適な投与レベルを決定する工程を含む、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S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターに関する。いくつかの実施形態では、本発明は、(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、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを患者に投与する工程；(b) 患者におけるS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルを分析する工程；および(c) 前述のS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルがS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α の正常レベルを超える場合、初回用量を超えるか初回用量に等しい後続用量のS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを患者に投与する工程を含む方法に関する。あるいは、前述のS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルがS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α の正常レベル未満である場合、本方法は、初回用量に等しいか初回用量未満の後続用量のS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを患者に投与する工程を含む。さらに他の実施形態では、本発明は、(a) 患者におけるS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルを分析する工程；および(b) 前述のS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルがS M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α 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、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを患者に投与する工程を含む、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S M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターに関する。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、I L - 6の特異的インヒビター、およびT N F α の特異的インヒビターも提供する。特に、好ましくは本明細書中に記載の方法による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、I L - 6の特異的インヒビター、およびT N F α の特異的インヒビターを提供する。さらに、本明細書中に記載の方法で用いる医薬の製造におけるS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6の特異的インヒビター、およびT N F α の特異的インヒビターの使用を提供する。

【0063】

S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α のレベルを、S M A D 7遺伝子、I L - 6遺伝子、および／またはT N F α 遺伝子(m R N Aが含まれる)の遺伝子産物ならびにS M A D 7遺伝子、I L - 6遺伝子、および／またはT N F α 遺伝子のタンパク質レベルの測定によって分析することができる。例えば、いくつかの実施形態では、S M A D 7、I L - 6、および／またはT N F α を、S M A D 7タンパク質もしくはS M A D 7 m R

NA、IL-6タンパク質もしくはIL-6 mRNA、および／またはTNF α タンパク質もしくはTNF α mRNAの濃度測定によって分析する。SMAD7、IL-6、および／またはTNF α のmRNAまたはタンパク質のレベルを、種々の検出方法を使用して決定することができる。例えば、いくつかの実施形態では、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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。いくつかの実施形態では、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α のレベルを、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）の実施によって決定する。いくつかの実施形態では、開示の方法は、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α のレベルを、SMAD7タンパク質、IL-6タンパク質、および／またはTNF α タンパク質の濃度測定によって分析する、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α のレベルを分析する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、開示の方法は、SMAD7をSMAD7タンパク質の濃度測定によって分析する、SMAD7レベルを分析する工程を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、本発明の方法が、SMAD7タンパク質の濃度測定によってSMAD7レベルを分析する工程を含む、セリアック病を持つ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使用するための化合物（例えば、セリアック病を持つ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使用するためのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビター）を含む。

10

【0064】

さらに、本発明の方法は、SMAD7、IL-6、および／またはTNF α を超える別の分析物のレベルを分析する工程も含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、本方法は、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（例えば、IL-25および／またはIL-15）のレベルを決定する工程を含む。

20

【0065】

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 α のレベルを、患者から試料を得ることによって決定することができる。例えば、いくつかの実施形態では、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 α のレベルを、セリアック病を持つ患者から得た試料中で決定する。いくつかの実施形態では、試料は、血液、血清、血漿、または腸組織の試料である。

【0066】

いくつかの実施形態では、抗SMAD7治療薬、抗IL-6治療薬、または抗TNF α 治療薬には、それぞれ、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはTNF α アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与が含まれる。いくつかの実施形態では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはTNF α アンチセンスオリゴヌクレオチドを、セリアック病を持つ患者に経口投与する。

30

【0067】

SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヒトSMAD7 mRNA配列の種々の領域を標的にするいくつかのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドのうちのいくつかを含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヒトSMAD7（配列番号1）の領域108～128を標的にする。いくつかの実施形態では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、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。いくつかの実施形態では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号2（5'-GTCGCCCTTCTCCCGCAGC-3'）のヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下の配列：5'-GTXGCCCTTCTCCCGCAG-3'（配列番号3）を含むSMAD7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。いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴ

40

50

ヌクレオチドは、以下の配列：5'－GTXGCCCTTCCTCCXGCAGC－3'（配列番号4）を含むSMAD7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。

【図面の簡単な説明】

【0068】

【図1】図1は、モンジャーセンの分子構造を示す。

【0069】

【図2】図2Aは、コントロール患者（CTR）、非活動性セリアック病（ICD）を有する患者、活動性セリアック病（ACD）を有する患者、および難治性セリアック病（RC

10

CD）を有する患者の十二指腸組織タンパク質抽出物におけるSMAD7およびβ-アクチンの発現のウェスタンブロットを示す。図2Bは、各試料におけるβ-アクチン発現と比較した濃度分析によるSMAD7シグナルの定量を示す。図2Cは、11人のCTR患者、9人のICD患者、11人のACD患者、および7人のRC

CD患者における相対的SMAD7 mRNA発現の定量を示す。

【0070】

【図3A】図3Aは、SMAD7について免疫染色した難治性セリアック病タイプI（RC

20

CDI）、難治性セリアック病タイプII（RCDDII）、活動性セリアック病（ACD）、非活動性セリアック病（ICD）を有する患者、および健常コントロール（CTR）患者由来の胃腸の上皮組織および固有層組織を示す。図3Aはまた、アイソタイプコントロール（Isotype）について染色した胃腸組織を示す。

【0071】

【図3B】図3Bは、CTR、ICD、ACD、およびRCDDの各組織試料におけるSMAD7陽性細胞の定量を示す。

【0072】

【図3C】図3Cは、RCDD組織試料およびRCDDII組織試料におけるSMAD7陽性細胞の定量を示す。

【0073】

【図4】図4は、CTR患者、ICD患者、ACD患者、およびRCDD患者の胃腸組織における活性TGF-β1タンパク質レベルの定量を示す。Nは、群あたりの患者数である。

30

【0074】

【図5A】図5Aは、活性SMAD2/3（pSMAD2/3）について免疫染色したRCDDI、RCDDII、ACD、ICD、およびCTRを有する患者由来の上皮および固有層の胃腸組織を示す。図5Aはまた、アイソタイプコントロールについて染色した胃腸組織を示す。

【0075】

【図5B】図5Bは、CTR、ICD、ACD、およびRCDDの各組織試料におけるpSMAD2/3陽性細胞の定量を示す。

【0076】

【図5C】図5Cは、RCDD組織試料およびRCDDII組織試料におけるpSMAD2/3陽性細胞の定量を示す。

40

【0077】

【図5D】図5Dは、各RCDD患者の胃腸組織試料におけるSMAD7陽性細胞数およびpSMAD2/3陽性細胞数を示す。

【0078】

【図6A】図6Aは、IL-6、TNFα、またはIL-15のいずれかに曝露したか、未刺激の個別の正常な十二指腸粘膜由来の組織抽出物の3つの代表的なウェスタンブロット組を示す。ウェスタンブロットは、SMAD7シグナルまたはβ-アクチンシグナルの発現を示す

50

【0079】

【図6B】図6Bは、図6Aのウェスタンブロットにおける β -アクチンコントロールシグナルと比較したSMA D7タンパク質シグナルの定量を示す。

【発明を実施するための形態】

【0080】

詳細な説明

本発明は、一般にセリアック病を持つ患者におけるセリアック病の処置および管理に有用な方法を提供する。本方法は、抗SMA D7治療薬（SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド治療薬など）で処置される患者の処置の管理に関して特に有用である。SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド治療薬は、SMA D7 mRNA転写物に結合してSMA D7 mRNA転写物の分解を誘導するか、SMA D7 mRNA転写物のスプライシングを防止するか、SMA D7 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任意の治療薬であり得る。

10

【0081】

本方法はまた、IL-6の特異的インヒビター（IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチド治療薬など）またはTNF α の特異的インヒビター（TNF α アンチセンスオリゴヌクレオチド治療薬など）で処置される患者の処置の管理に関して有用である。IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチドは、IL-6 mRNA転写物に結合してIL-6 mRNA転写物の分解を誘導するか、IL-6 mRNA転写物のスプライシングを防止するか、IL-6 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任意の治療薬であり得る。TNF α アンチセンスオリゴヌクレオチドは、TNF α mRNA転写物に結合してTNF α mRNA転写物の分解を誘導するか、TNF α mRNA転写物のスプライシングを防止するか、TNF α 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任意の治療薬であり得る。

20

【0082】

本発明の方法は、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターを用いた処置に対するセリアック病を持つ患者の応答性の予想および決定に有用である。したがって、本発明の方法を、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチドでの処置、IL-6の特異的インヒビターでの処置、またはTNF α の特異的インヒビターでの処置に応答する可能性の高い患者、およびSMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチドでの処置、IL-6の特異的インヒビターでの処置、またはTNF α の特異的インヒビターでの処置に応答する見込みのない患者を同定するために使用することができる。本明細書中に記載の方法はまた、患者がセリアック病処置に対して応答するかどうかの決定に有用である。一般に、本発明の方法を、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターで処置されるセリアック病を持つ患者の応答性のレベルまたは応答が起り得るレベルを決定するために使用することもできる。応答性のレベルまたは応答が起り得るレベルの決定に基づいて、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターの投与を、開始するか、繰り返すか、維持するか、増加させるか、減少させるか、または終了させることができる。応答性を、いくつかの因子（TGF- β シグナル伝達活性のレベル（バイオマーカーおよび／または他の分析物（例えば、TGF- β およびp-SMA D3）のレベルが含まれる）もしくはレベルの変化の分析、またはセリアック病の症状（例えば、体重減少、脂便、下痢、腹痛、痙攣、肥大化、腹部膨隆、および口腔潰瘍）の評価が含まれるが、これらに限定されない）を使用して決定することができる。

30

40

【0083】

同様に、本方法は、セリアック病を持つ患者におけるSMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターでの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、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異

50

的インヒビターでの処置がセリアック病の部分的または完全な回復に有効であるかどうかを示すことができるバイオマーカーの発現レベルまたは病状の指標もしくはは徴候のレベルの変化を決定する工程を含み得る。バイオマーカー発現のレベルもしくははレベルの変化、病徴のレベルもしくははレベルの変化、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターの組織、細胞、血液、または全身のレベルもしくははレベルの変化、または全体的な健康状態の指標のレベルもしくははレベルの変化を決定することも、病状の悪化または危険な薬物レベルを示し得る。処置前、処置中、および／または処置後の複数の指標の評価を、疾患の病期、進行、および重症度をモニタリングするために使用することができる。

【0084】

10

本発明は、セリアック病の病状とTGF- β シグナル伝達活性レベルおよび炎症性サイトカインレベルとの間の関係の発見に一部基づく。具体的には、本発明者らは、TGF- β シグナル伝達活性レベル(TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、SMA D2、SMA D3、SMA D4、p-SMA D2、p-SMA D3のレベルが含まれる)および炎症性サイトカイン(TNF α 、IL-6、IL-25、およびIL-15など)のレベルが、患者がSMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターを使用したセリアック病処置に応答するか、応答する可能性が高いか、応答しないか、応答しない可能性が高いかを決定するのに有用であることを発見した。

【0085】

20

さらに、TGF- β シグナル伝達活性レベルを、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターを使用した疾患処置を、具体的にはSMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターの投与量に関して管理するために使用することができる。例えば、TGF- β シグナル伝達活性のレベルを、セリアック病を持つ患者が、例えば、以前に投与した用量(例えば、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターの初回用量)に関して特定の投与量、例えば、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターのより高い用量またはより低い用量(例えば、後続用量)を投与されるべきかどうかを決定するために使用することができる。したがって、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターの投与を、例えば、投与量または投与頻度の観点で、セリアック病を持つ患者におけるTGF- β シグナル伝達活性の絶対レベルまたはTGF- β シグナル伝達活性の相対レベルに関して調整することができる。例えば、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターの投与を、セリアック病を持つ患者由来の試料において測定したTGF- β シグナル伝達活性の絶対レベルをTGF- β シグナル伝達活性の正常レベルと比較することによってTGF- β シグナル伝達活性の絶対レベルに基づいて調整することができる。ここで、TGF- β シグナル伝達活性の正常レベルは、例えば、セリアック病を持つ患者に適合した健康なコントロール群におけるTGF- β シグナル伝達活性のベンチマーク値またはTGF- β シグナル伝達活性レベルの中央値のいずれかである。本発明のいくつかの実施形態では、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターの投与を、TGF- β シグナル伝達活性の総体レベルに基づいて、例えば、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与、IL-6の特異的インヒビターの投与、またはTNF α の特異的インヒビターの投与の前および後、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与、IL-6の特異的インヒビターの投与、またはTNF α の特異的インヒビターの投与の直後およびしばらく後、またはSMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与、IL-6の特異的インヒビターの投与、またはTNF α の特異的インヒビターの投与の間および後のTGF- β シグナル伝達活性レベルの比較に基づいて調整することができる。い

30

40

50

くつかの実施形態では、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを、患者試料におけるT G F - β シグナル伝達活性レベルを比較するために使用したT G F - β シグナル伝達活性レベルの最初の検出とT G F - β シグナル伝達活性レベルの後の検出との間に複数回投与することができる。

【0086】

本発明のいくつかの実施形態では、処置されるセリアック病患者は、正常未満のT G F - β シグナル伝達活性レベルを有する患者である。いくつかの実施形態では、患者は、処置前にT G F - β シグナル伝達活性レベルが低いことが知られている。いくつかの実施形態では、セリアック病患者におけるT G F - β シグナル伝達活性レベルを、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、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターの処置前、処置後、投与前、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、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターの投与後、後続用量のS M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターの投与前、および／または後続用量のS M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターの投与後に決定する。

【0087】

コントロールレベルおよびコントロール試料

T G F - β シグナル伝達活性のコントロールレベルを、抗S M A D 7 治療薬、抗I L - 6 治療薬、または抗T N F α 治療薬での処置前の被験体から得た試料（例えば、血液試料または小腸組織試料）中のT G F - β シグナル伝達活性レベル（例えば、p S M A D 3 またはT G F - β 1 などの分析物のレベル）の決定によって決定することができる。T G F - β シグナル伝達活性のコントロールレベルから、被験体の処置に対する応答をモニタリングするためのベースラインを得ることができる。コントロール試料を、抗S M A D 7 治療薬、抗I L - 6 治療薬、または抗T N F α 治療薬を最初に投与した日（例えば、処置レジメンの1日目）、例えば、少なくとも抗S M A D 7 治療薬、抗I L - 6 治療薬、または抗T N F α 治療薬の投与直後に、被験体から得ることができる。他の実施形態では、コントロール試料を、抗S M A D 7 治療薬、抗I L - 6 治療薬、または抗T N F α 治療薬の開始1日前（例えば、処置レジメン0日目）に被験体から得ることができる。あるいは、コントロール試料を、抗S M A D 7 治療薬、抗I L - 6 治療薬、または抗T N F α 治療薬の開始の2、3、4、5、6、7日前、またはそれより以前の日に被験体から得ることができる。例えば、T G F - β シグナル伝達活性の増加または減少を、治療薬（例えば、抗S M A D 7 治療薬、抗I L - 6 治療薬、または抗T N F α 治療薬）に対する被験体の応答をモニタリングするために、処置前（例えば、コントロール試料中）、処置中、および／または処置後に測定することができる。

【0088】

いくつかの実施形態では、被験体についてのコントロールレベルを、T G F - β シグナル伝達活性、例えば、被験体におけるp - S M A D 3 またはT G F - β 1 の循環濃度の長期モニタリングに基づいて確立することができる。かかる例では、被験体が抗S M A D 7 治療薬、抗I L - 6 治療薬、または抗T N F α 治療薬での複数ラウンドの処理を受け得ることが意図される。複数ラウンドの処置後に検出された分析物の循環濃度を、被験体についてのT G F - β シグナル伝達活性の先のコントロールレベルと比較して、被験体が治療薬に応答したかどうか、および／または被験体が抗S M A D 7 治療薬、抗I L - 6 治療薬、または抗T N F α 治療薬でのさらなる処置に応答する可能性が高いかどうかを決定することができる。他の実施形態では、被験体のコントロールレベルまたはベースラインレベルを、経時的に得た（例えば、数日間、数週間、数ヶ月間、または数年間にわたって得た）複数のベースライン試料から決定された分析物の循環濃度の平均測定値に基づいて確立することができる。したがって、本明細書中に開示のように実施した任意の試験またはアッセイを、以前のコントロールレベルまたは確立されたコントロールレベルと比較するこ

とができ、例えば、被験体が1ラウンドを超える抗SMA D7治療薬、抗IL-6治療薬、または抗TNF α 治療薬での処置を受けている場合、比較のために被験体から新規のコントロール試料を得る必要はない場合がある。

【0089】

TGF- β シグナル伝達活性の正常レベルを、数値の基準値に基づくか、健康なコントロール群におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルを参照して決定することができる。

【0090】

本発明の他の実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性の正常レベルを、健康なコントロール群におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルの中央値と定義する。

【0091】

健康なコントロール群を、患者における同一の基準組に適合する遺伝的背景、習慣、および体格に関する種々の基準に基づいて定義することができる。例えば、いくつかの実施形態では、健康なコントロール群およびセリアック病を持つ患者を、年齢、性別、種族的出身、喫煙習慣、食習慣、肥満度指数(BMI)、薬物の娯楽的使用、薬物の医学的使用、セリアック病に関する薬物使用、および/または運動習慣に関して適合させる。患者群とコントロール群との間で適合させることができる他の要因には、臨床的基準(例えば、セリアック病関連症状の重症度)、代謝、セリアック病患者の個人的な病歴、遺伝的要因、セリアック病患者の家族の病歴、環境因子(例えば、汚染物質、毒素、アレルゲン)への曝露、および生活様式(例えば、都市、郊外、または地方の就業地および/または居住地)が含まれるが、これらに限定されない。

【0092】

いくつかの実施形態では、コントロール群は、初回用量のSMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターを投与される前にSMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターでの処置を受けようとする患者である。いくつかの実施形態では、患者は未処置患者である。

【0093】

データ解釈

いくつかの実施形態では、抗SMA D7治療薬、抗IL-6治療薬、または抗TNF α 治療薬の最初の投与前に、セリアック病を持つ患者におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルを分析し、閾値レベルと比較する。本明細書中に記載のように、閾値レベルを、健康なコントロール群またはセリアック病患者群におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルに基づいて確立することができる。一般に、閾値レベルは、正常なTGF- β シグナル伝達活性レベル(例えば、健康なコントロール群におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルの中央値)と比較して上昇する。あるいは、閾値レベルは、コントロール群(例えば、セリアック病患者から構成されるコントロール群)におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルの範囲内であり得る。

【0094】

抗SMA D7治療薬、抗IL-6治療薬、または抗TNF α 治療薬での処置に対する被験体の応答性を、処置前の被験体から得た試料中のTGF- β シグナル伝達活性のコントロールレベルに関して解釈することができる。コントロール試料と比較して被験体から得た試料中のTGF- β シグナル伝達活性濃度が減少する場合、被験体を、抗SMA D7治療薬での処置に対する感度(例えば、処置に対する応答または応答の可能性)として同定することができる。いくつかの実施形態では、被験体が抗SMA D7治療薬での処置、抗IL-6治療薬での処置、または抗TNF α 治療薬での処置を受けている間に試料を得ることができる。他の実施形態では、被験体が処置を中止した後に(例えば、処置中止から約1日後、約7日後(すなわち、約1週間後)、約14日後(すなわち、約2週間後)、約28日後、約56日後、約70日後、および/またはそれより後に)試料を得ることができる。1つの好ましい実施形態では、抗SMA D7治療薬での処置、抗IL-6治療薬での処置、または抗TNF α 治療薬での処置の中止から約1日後に試料を得ることができ

る。

【0095】

いくつかの実施形態では、抗SMA D7治療薬、抗IL-6治療薬、または抗TNF α 治療薬（それぞれ、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、または抗TNF α の特異的インヒビターなど）を投与される患者は、1つまたは複数のさらなるセリアック病治療薬も投与される。いくつかの実施形態では、抗SMA D7治療薬、抗IL-6治療薬、または抗TNF α 治療薬、および1つまたは複数のさらなるセリアック病治療薬を投与される患者は、例えば、TGF- β シグナル伝達活性の増加によって示される抗SMA D7治療薬、抗IL-6治療薬、または抗TNF α 治療薬に応答する場合、1つまたは複数のさらなるセリアック病治療薬を漸減することができる。

10

【0096】

あるいは、コントロールレベルと比較して被験体から得た試料中のTGF- β シグナル伝達活性レベルが変動しないか減少する場合、被験体を、抗SMA D7治療薬、抗IL-6治療薬、または抗TNF α 治療薬での処置に抵抗性を示す（例えば、非応答性または応答する見込みがない）と同定することができる。1つの実施形態では、被験体が抗SMA D7治療薬での処置、抗IL-6治療薬での処置、または抗TNF α 治療薬での処置を受けている間に試料を得ることができる。他の実施形態では、被験体が処置を中止した後に（例えば、処置中止から約1日後、約7日後（すなわち、約1週間後）、約14日後（すなわち、約2週間後）、約28日後、約56日後、約70日後、および／またはそれより後に）試料を得ることができる。1つの好ましい実施形態では、抗SMA D7治療薬での

20

【0097】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の救済治療薬（例えば、TNF α インヒビターおよび／または免疫抑制薬などの生物製剤）を、例えば、p-SMA D3レベルまたはTGF- β 1レベルの減少（例えば、p-SMA D3レベルまたはTGF- β 1レベルの50%を超える減少）によって示される抗SMA D7治療薬、抗IL-6治療薬での処置、または抗TNF α 治療薬での処置を用いた一連の処置中に疾患の悪化を経験した患者に投与する。

【0098】

患者のTGF- β シグナル伝達活性レベルとTGF- β シグナル伝達活性レベルの閾値との相違は、抗SMA D7治療薬、抗IL-6治療薬での処置、または抗TNF α 治療薬での処置に対する患者の潜在的な応答性を示す。例えば、TGF- β シグナル伝達活性の閾値レベルと比較した患者のTGF- β シグナル伝達活性レベルの上昇は、患者が抗SMA D7治療薬、抗IL-6治療薬での処置、または抗TNF α 治療薬での処置に応答し得ることを示す。TGF- β シグナル伝達活性の閾値レベルを、異なる基準を使用して確立することができる。いくつかの実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性の閾値レベルを、コントロール群における正常なTGF- β シグナル伝達活性レベル（例えば、TGF- β シグナル伝達活性レベルの中央値）に関して決定する。コントロール群は、健常／正常な被験体（例えば、健康なコントロール群）またはセリアック病患者群から構成され得る。

30

40

【0099】

例えば、いくつかの実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性の閾値レベルは、正常レベルの少なくとも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倍である。他の実施形態では、TGF- β シグナル伝達活性の閾値レベルは、セリアック病患者群内のTGF- β シグナル伝達活性レベル（例えば、TGF- β シグナル伝達活性レベルの中央値）に関してTGF- β シグナル伝達活性レベルの50パーセンタイル、60パーセンタイル、70パーセンタイル、80パーセンタイル、または90パーセンタイルに存在する。さらに、いくつかの実施形態では、TGF- β

50

シグナル伝達活性の閾値レベル（例えば、 $TGF-\beta 1$ または $p-SMAD3$ のレベル）は、少なくともまたは約 1 pg/ml 、少なくともまたは約 2.5 pg/ml 、少なくともまたは約 5 pg/ml 、少なくともまたは約 7.5 pg/ml 、少なくともまたは約 10 pg/ml 、少なくともまたは約 12.5 pg/ml 、少なくともまたは約 15 pg/ml 、少なくともまたは約 17.5 pg/ml 、少なくともまたは約 20 pg/ml 、少なくともまたは約 25 pg/ml 、少なくともまたは約 30 pg/ml 、少なくともまたは約 35 pg/ml 、少なくともまたは約 40.0 mg/L 、または少なくともまたは約 45.0 mg/L （例えば、血清中で測定した場合）である。

【0100】

いくつかの実施形態では、コントロール群は、初回用量の $SMAD7$ アンチセンスオリゴヌクレオチド、 $IL-6$ の特異的インヒビター、または $TNF\alpha$ の特異的インヒビターを投与される患者からなり得る。いくつかの実施形態では、正常な $TGF-\beta$ シグナル伝達活性レベルまたは $TGF-\beta$ シグナル伝達活性の閾値レベルは、初回用量の $SMAD7$ アンチセンスオリゴヌクレオチド、 $IL-6$ の特異的インヒビター、または $TNF\alpha$ の特異的インヒビターの投与前の患者において認められる $TGF-\beta$ シグナル伝達活性のベースラインレベルであり得る。 $TGF-\beta$ シグナル伝達活性レベルを、その後、初回用量または後続用量の $SMAD7$ アンチセンスオリゴヌクレオチド、 $IL-6$ の特異的インヒビター、または $TNF\alpha$ の特異的インヒビターを患者に投与後に患者において経時的にモニタリングすることができる。 $SMAD7$ アンチセンスオリゴヌクレオチド、 $IL-6$ の特異的インヒビター、または $TNF\alpha$ の特異的インヒビターの1回または複数回の投与後の患者における $TGF-\beta$ シグナル伝達活性レベルを、患者における $TGF-\beta$ シグナル伝達活性の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、 $IL-6$ の特異的インヒビター、または $TNF\alpha$ の特異的インヒビターの投薬レジメンを、患者の $TGF-\beta$ シグナル伝達活性のベースラインレベルと比較して患者における $TGF-\beta$ シグナル伝達活性レベルが増加するのか、減少するのか、または一定であるのかに応じて調整することができる。

【0101】

抗 $SMAD7$ 治療薬、抗 $IL-6$ 治療薬、および抗 $TNF\alpha$ 治療薬

本開示は、 $SMAD7$ インヒビターを含む抗 $SMAD7$ 治療薬を用いて患者におけるセリアック病を処置する方法の一部関する。医薬として使用するための、およびセリアック病処置で使用するための $SMAD7$ インヒビターも開示し、ここで、前述の処置は、本明細書中に記載の方法によることが好ましい。さらに、本明細書中に記載の方法で用いる医薬の製造における $SMAD7$ インヒビターの使用を開示する。 $SMAD7$ インヒビターには、例えば、 $SMAD7$ に結合し、 $SMAD7$ を分解し、そうでなければ $SMAD7$ の安定性、産生、または機能に干渉する結合小分子（例えば、天然および合成の化合物、抗体、アプタマー、イントラマー、 $RNAi$ （二本鎖 RNA 、 $siRNA$ ）、および $SMAD7$ アンチセンスオリゴヌクレオチド）が含まれ得る。 $SMAD7$ インヒビターはまた、 $SMAD7$ の活性、結合パートナー、または基質を干渉し、それにより、 $SMAD7$ 機能を阻害する短縮型および／または変異型の $SMAD7$ 分子を含み得る。

【0102】

本開示はまた、 $IL-6$ の特異的インヒビターを含む抗 $IL-6$ 治療薬を用いて患者におけるセリアック病を処置する方法の一部関する。医薬として使用するための、およびセリアック病処置で使用するための $IL-6$ インヒビターも開示し、ここで、前述の処置は、本明細書中に記載の方法によることが好ましい。さらに、本明細書中に記載の方法で用いる医薬の製造における $IL-6$ インヒビターの使用を開示する。 $IL-6$ の特異的インヒビターには、例えば、 $IL-6$ に結合し、 $IL-6$ を分解し、そうでなければ $IL-6$ の安定性、産生、または機能に干渉する結合小分子（例えば、天然および合成の化合物、抗体、アプタマー、イントラマー、 $RNAi$ （二本鎖 RNA 、 $siRNA$ ）、および $IL-6$ アンチセンスオリゴヌクレオチド）が含まれ得る。 $IL-6$ インヒビターはまた、 $IL-6$ 活性、結合パートナー、または基質を干渉し、それにより、 $IL-6$ 機能を阻害す

る短縮型および／または変異型の I L - 6 分子を含み得る。I L - 6 の特異的インヒビターは、I L - 6 の I L - 6 受容体への結合を阻害することができるか、I L - 6 シグナル伝達カスケード成分（例えば、J A K 1、J A K 2、J A K 3、T Y K 2、S H C、H C K、S T A T 1、S T A T 3、V A V 1、G A B 1、G R B 2、R a s、P I 3 K、A k t / P K B、I K K、I κ B、および N F - κ B）の活性または発現を阻害することができる。I L - 6 の特異的インヒビターには、トシリズマブ（アクテムラ（登録商標）およびロアクテムラ（登録商標）、H o f f m a n n - L a R o c h e a n d C h u g a i、I L - 6 受容体を標的にする）、シルツキシマブ（シルバント（登録商標）、J a n s s e n B i o t e c h, I n c.）、サリルマブ（R e g e n e r o n a n d S a n o f i、I L - 6 受容体を標的にする）、オロキズマブ（C D P 6 0 3 8）、エルシリモマブ（B - E 8 としても公知）、クラザキズマブ（A l d e r B i o p h a r m a c e u t i c a l s, I n c.）、シルクマブ（C N T O 1 3 6、C e n t o c o r）、A L X - 0 0 6 1（I L - 6 受容体を標的にする）、オロキズマブ、A R G X - 1 0 9（a r G E N - X）、および F M 1 0 1（F e m t a P h a r m a c e u t i c a l s）が含まれる。

【0103】

本開示はまた、T N F α の特異的インヒビターを含む抗 T N F α 治療薬を用いて患者におけるセリアック病を処置する方法の一部関する。医薬として使用するための、およびセリアック病処置で使用するための T N F α インヒビターも開示し、ここで、前述の処置は、本明細書中に記載の方法によることが好ましい。さらに、本明細書中に記載の方法で用いる医薬の製造における T N F α インヒビターの使用を開示する。T N F α の特異的インヒビターには、例えば、T N F α に結合し、T N F α を分解し、そうでなければ T N F α の安定性、産生、または機能に干渉する結合小分子（例えば、天然および合成の化合物、抗体、アプタマー、イントラマー、R N A i（二本鎖 R N A、s i R N A）、および T N F α アンチセンスオリゴヌクレオチド）が含まれ得る。T N F α の特異的インヒビターは、T N F 受容体タイプ 1（T N F R 1）および／または T N F 受容体タイプ 2（T N F R 2）への T N F α の結合を阻害することができるか、T N F α シグナル伝達カスケード成分の活性または発現を阻害することができる。T N F α インヒビターはまた、T N F α 活性、結合パートナー、または基質を干渉し、それにより、T N F α 機能を阻害する短縮型および／または変異型の T N F α 分子を含み得る。T N F α の特異的インヒビターには、インフリキシマブ（レミケード（登録商標）、J o h n s o n & J o h n s o n）、アダリムマブ（ヒューミラ（登録商標）、A b b V i e）、セルトリズマブペゴール（シムジア（登録商標）、U C B）、ゴリムマブ（シンボニー（登録商標）、J a n s s e n）、エタネルセプト（エンブレル（登録商標）、A m g e n）、サリドマイド（イムノプリン（登録商標））およびその誘導体（例えば、レナリドミド（レプリミド（登録商標））、キサンチン誘導体（例えば、ペントキシフィリン）、ブプロピオン、および 5 - H T _{2A} アゴニスト幻覚剤（例えば、（R）- D O I、T C B - 2、L S D、および L A - S S - A z））が含まれる。

【0104】

本開示はまた、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 アンチセンスオリゴヌクレオチド、または T N F α アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて患者におけるセリアック病を処置する方法に関する。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、S M A D 7、I L - 6、または T N F α）をコードする伝令 R N A（m R N A）に相補的な短鎖合成オリゴヌクレオチド配列である。一般に、アンチセンスオリゴヌクレオチド配列は m R N A とハイブリッド形成して二本鎖ハイブリッドを産生し、このハイブリッドは、D N A / R N A ハイブリッド鎖を分解する偏在性触媒性酵素（R N a s e H など）を活性化させ、それにより、タンパク質翻訳を防止することができる。

【0105】

意図する I L - 6 アンチセンスオリゴヌクレオチドは、I L - 6 m R N A の任意の領域、例えば、ヒト I L - 6 m R N A（例えば、配列番号 6、N C B I 参照配列 X M _ 0 1 1

5 1 5 3 9 0. 2 または配列番号 7、NCBI 参照配列 XM__005249745. 4) の任意の領域を標的にすることができる。

【0106】

意図する TNF α アンチセンスオリゴヌクレオチドは、TNF α mRNA、例えば、ヒト TNF α mRNA の任意の領域（例えば、配列番号 8、NCBI 参照配列 NM__000594. 3 の任意の領域）を標的にすることができる。

【0107】

意図する SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチドは、SMAD7 mRNA の任意の領域を標的にすることができる。一定の実施形態では、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；NCBI 参照配列 NM__0005904. 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）を標的にすることができる。

【0108】

一定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下の抗 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。

【0109】

SMAD7 を標的にするアンチセンスオリゴヌクレオチドは、CpG 対中のシトシン残基が 5'-メチルシトシンに置換された混合骨格（Me-dC と省略）を含み得ることが本明細書中で意図される。アンチセンスオリゴヌクレオチドの 5' および／または 3' 末端でメチルホスホナート連結に置換することもできる（MeP と省略）。

【0110】

SMAD7 を標的にする例示的なアンチセンスオリゴヌクレオチド治療薬には、5'-GTXYCCCCCTTCTCCCX YCAG-3'（配列番号 5）（式中、X は、シトシンおよび 5-メチルシトシンまたは 2'-O-メチルシトシンヌクレオシド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であり、Y は、グアニンおよび 5-メチルグアニンまたは 2'-O-メチルグアニンヌクレオシド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であり、但し、ヌクレオチド X または Y のうちの少なくとも 1 つがメチル化窒素含有塩基を含むことを条件とする）；

【0111】

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

【0112】

5'-GTXGCCCTTCTCCCXGCAGC-3'（配列番号 4）（式中、X は 5-メチル 2'-デオキシシチジンである）が含まれるが、これらに限定されない。

【0113】

意図するアンチセンスオリゴヌクレオチドには、配列番号 4：5'-GTXGCCCTTCTCCCXGCAGC-3'（式中、X は、5-メチル 2'-デオキシシチジンを表す）を含むものが含まれる。いくつかの実施形態では、意図するアンチセンスオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオチド間結合は、O，O 結合ホスホロチオアート（例えば、配列番号 4 の 20 のヌクレオチド間結合の各々が結合ホスホロチオアートであり得る）である。特定の実施形態では、意図するアンチセンスオリゴヌクレオチドは配列番号 4 の遊離酸形態、塩形態、または対イオンを持たない陰イオン形態を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド（「モンジャーセン」と呼ばれる）であり、ここで、20 のヌクレオチド間結合の各々が図 1 に示す O，O 結合ホスホロチオアート結合である。いくつかの実施形態では、配列番号 4 のホスホロチオアート骨格を完全にまたは部分的にプロトン化して、配列番号 4 の酸性形態を形成することができる。いくつかの実施形態では、本明細書中に開示の意図する組成物は、1～20 の O，O 結合ホスホロチオアートヌクレオチド間結合を任意選択的に含み得る薬学的に許容され得る塩（例えば、配列番号

4のアンチセンスオリゴヌクレオチドのナトリウム塩)を含み得る。アンチセンスオリゴヌクレオチドの意図する塩には、完全に中和している(例えば、各々のホスホロチオアート結合が Na^+ などのイオンと会合している)塩が含まれる。いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの意図する塩は、部分的にのみ中和されている(例えば、全て未満のホスホロチオアート結合がイオンと会合している)(例えば、99%未満、95%未満、90%未満、85%未満、80%未満、85%未満、80%未満、75%未満、70%未満、65%未満、60%未満、55%未満、50%未満、45%未満、40%未満、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、3%未満、または1%未満が中和されている)。オリゴヌクレオチドは、天然に存在する核酸塩基、糖、およびヌクレオチド(骨格)間共有結合、ならびに天然に存在しない部分を含み得る。種々の実施形態では、本明細書中に記載の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)には、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(5-メチル-2'-デオキシシチジン5'-モノホスファートおよび5-メチル-2'-デオキシシチジン5'-モノホスホロチオアートが含まれるが、これらに限定されない)が含まれ得る。

10

【0114】

意図するSMAD7、IL-6、およびTNF α のアンチセンスオリゴヌクレオチドには、それぞれSMAD7、IL-6、およびTNF α に対して作用し、経口投与することができるオリゴヌクレオチドが含まれる。開示の治療薬は、セリアック病を罹患している被験体に経口投与した場合に、有効量のアンチセンスオリゴヌクレオチドを患者の消化器系に送達させることができる(例えば、有効量のアンチセンスオリゴヌクレオチドを患者の腸、例えば、小腸に送達させることができる)。

20

【0115】

本発明のいくつかの実施形態では、抗SMAD7治療薬(すなわち、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む治療薬)、抗IL-6治療薬(すなわち、IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む治療薬)、または抗TNF α 治療薬(すなわち、TNF α アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む治療薬)は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの経口送達に適切であり得る(例えば、組成物がアンチセンス化合物を、例えば、患者の小腸に送達させることができるような腸溶コーティング、例えば、胃耐性コーティングを含む錠剤)。例えば、かかる投与により、アンチセンス化合物を被験体の腸の罹患部分に実質的に直接に局所的適用して局所的に影響を及ぼすことができる。かかる投与は、いくつかの実施形態では、アンチセンス化合物の望ましくない全身吸収を実質的に回避することができる。

30

【0116】

例えば、経口投与のための錠剤は、開示のアンチセンス化合物および薬学的に許容され得る賦形剤を含む顆粒を含み得る(例えば、少なくとも部分的に顆粒から形成されている)。かかる錠剤を、腸溶コーティングでコーティングすることができる。意図する錠剤は、薬学的に許容され得る賦形剤(充填剤、結合剤、崩壊剤、および/または潤滑剤、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤(シラタマノキ、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など)、香料、防腐剤、および/または抗酸化剤など)を含み得る。

40

【0117】

いくつかの実施形態では、意図する薬学的処方物は、意図するアンチセンス化合物または薬学的に許容され得る塩および薬学的に許容され得る充填剤を含む顆粒内相を含む。例えば、モンジャーセンおよび充填剤を、任意選択的に他の賦形剤と共にブレンドし、顆粒を形成することができる。いくつかの実施形態では、顆粒内相を、湿式造粒法を使用して形成させることができる(例えば、液体(例えば、水)をブレンドしたアンチセンス化合物および充填剤に添加し、次いで、組み合わせを乾燥し、粉碎し、そして/または篩いにかけて顆粒を得る)。当業者は、他のプロセスを使用して顆粒内相を得ることができると

50

理解する。

【0118】

いくつかの実施形態では、意図する処方物は、1つまたは複数の薬学的に許容され得る賦形剤を含むことができ、且つ、顆粒内相とブレンドして閉じた処方物を形成することができる顆粒外相を含む。

【0119】

抗SMA D7治療薬の処方物、抗IL-6治療薬の処方物、または抗TNF α 治療薬の処方物は、充填剤を含む顆粒内相を含み得る。例示的な充填剤には、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、ポリアクリラート、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、部分アルファ化デンプン、炭酸カルシウム、およびその他（その組み合わせが含まれる）が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0120】

いくつかの実施形態では、抗SMA D7治療薬の処方物、抗IL-6治療薬の処方物、または抗TNF α 治療薬の処方物は、一般に薬学的処方物の成分を相互に保持するように機能することができる結合剤を含む顆粒内相および／または顆粒外相を含み得る。例示的な結合剤には、以下が含まれるが、これらに限定されない：デンプン、糖、セルロースまたは修飾セルロース（ヒドロキシプロピルセルロースなど）、ラクトース、アルファ化メイズデンプン、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、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシ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、およびその他（これらの組み合わせが含まれる）。

20

【0121】

意図する抗SMA D7治療薬の処方物、抗IL-6治療薬の処方物、および抗TNF α 治療薬の処方物（例えば、顆粒内相および／または顆粒外相を含む）は、崩壊剤（デンプン、セルロース、架橋ポリビニルピロリドン、グリコール酸デンプンナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギナート、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム（*crosmellose sodium*）、架橋カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、アカシア、およびその他（その組み合わせが含まれる）などであるが、これらに限定されない）を含み得る。例えば、顆粒内相および／または顆粒外相は、崩壊剤を含み得る。

30

【0122】

いくつかの実施形態では、意図する抗SMA D7治療薬の処方物、抗IL-6治療薬の処方物、または抗TNF α 治療薬の処方物は、開示のアンチセンス化合物および以下：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、およびグリコール酸デンプンナトリウム、またはその組み合わせから選択される賦形剤を含む顆粒内相、ならびに1つまたは複数の以下：微結晶性セルロース、グリコール酸デンプンナトリウム、およびステアリン酸マグネシウム、またはその混合物を含む顆粒外相を含む。

【0123】

いくつかの実施形態では、意図する抗SMA D7治療薬の処方物、抗IL-6治療薬の処方物、または抗TNF α 治療薬の処方物は、潤滑剤を含むことができる（例えば、顆粒外相は潤滑剤を含むことができる）。潤滑剤には、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（*silicone 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、硬化植物油、トウモロコシデンプン、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含まれるが、これらに限定されない。

40

【0124】

いくつかの実施形態では、薬学的処方物は、腸溶コーティングを含む。一般に、腸溶コ

50

ーティングは、消化管に沿って薬物が吸収される位置を調節する経口薬のためのバリアを作製する。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み得る。腸溶コーティングは、例えば、セルロースアセタートフタラート、メチルアクリラート-メタクリル酸コポリマー、セルロースアセタートスクシナート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、メチルメタクリラート-メタクリル酸コポリマー、エチルアクリラート-メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸コポリマータイプC、ポリ酢酸ビニルフタラート、およびセルロースアセタートフタラートを含み得る。

【0125】

いくつかの実施形態では、腸溶コーティングは、メタクリル酸、メタクリル酸エステル／アクリル酸エステル、またはその誘導体に基づいた、アニオン性、カチオン性、または中性のコポリマーを含む。いくつかの実施形態では、腸溶コーティングは、エチルアクリラート-メタクリル酸コポリマーを含む。市販の腸溶コーティングには、オパドライ（登録商標）AMB、Acryl-EZE（登録商標）、ユードラギット（登録商標）グレードが含まれる。いくつかの実施形態では、腸溶コーティングは、意図する錠剤の重量の約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%を占める。

【0126】

例えば、約0.5重量%～約70重量%（例えば、約0.5重量%～約10重量%、または約1重量%～約20重量%）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得る塩（例えば、モンジャーセン）を含むか、これらから本質的になる各々の抗SMAD7治療薬、抗IL-6治療薬、および抗TNF α 治療薬を含む錠剤を提供する。かかる錠剤は、例えば、約0.5重量%～約60重量%のマンニトール（例えば、約30重量%～約50重量%のマンニトール、例えば、約40重量%マンニトール）；および／または約20重量%～約40重量%の微結晶性セルロース、または約10重量%～約30重量%の微結晶性セルロースを含み得る。例えば、意図する錠剤は、約30重量%～約60重量%（例えば、約45重量%～約65重量%、あるいは、約5%～約10重量%）のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド（例えば、モンジャーセン）、IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはTNF α アンチセンスオリゴヌクレオチド、約30重量%～約50重量%、あるいは、約5%～約15重量%のマンニトール、約5重量%～約15重量%の微結晶性セルロース、約0重量%～約4重量%、または約1重量%～約7重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および約0重量%～約4重量%（例えば、約2重量%～約4重量%）のグリコール酸デンプンナトリウムを含む顆粒内相を含み得る。

【0127】

例示的な抗SMAD7治療薬の処方物、抗IL-6治療薬の処方物、または抗TNF α 治療薬の処方物には、約10mg～約500mgのSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド（例えば、モンジャーセン）、IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはTNF α アンチセンスオリゴヌクレオチドを含むか、これらから本質的になる投薬形態が含まれ、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SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド（例えば、モンジャーセン）、IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはTNF α アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む錠剤を本明細書中で意図する。1つの実施形態では、抗SMAD7治療薬は、約0.5重量%～約10重量%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得る塩；約30重量%～約50重量%のマンニトール；および約10重量%～約30重量%の微結晶性セルロースを含む経口用錠剤であり得る。

【0128】

本発明の1つの例示的な実施形態では、約50重量%のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド（例えば、モンジャーセンまたはその塩）、IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはTNF α アンチセンスオリゴヌクレオチド、約11.5重量%のマン

ニトール、約 10 重量%の微結晶性セルロース、約 3 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および約 2.5 重量%のグリコール酸デンプンナトリウムを含み得る顆粒内相；ならびに約 20 重量%の微結晶性セルロース、約 2.5 重量%のグリコール酸デンプンナトリウム、および約 0.5 重量%のステアリン酸マグネシウムを含み得る顆粒外相を含む、経口投与用の薬学的に許容され得る錠剤を提供する。錠剤は腸溶コーティングも含み得る。

【0129】

別の例示的な実施形態では、約 5%～約 10%、例えば、約 8 重量%の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド（例えば、モンジャーセン（ここで、ヌクレオチド間結合が、各々、O，O 結合ホスホロチオアート（phosphorothioate）である）および／またはその塩（例えば、ナトリウム塩））、I L - 6 アンチセンスオリゴヌクレオチド、または T N F α アンチセンスオリゴヌクレオチド、約 40 重量%のマンニトール、約 8 重量%の微結晶性セルロース、約 5 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および約 2 重量%のグリコール酸デンプンナトリウムを含み得るか、これらから本質的になり得る顆粒内相；ならびに約 17 重量%の微結晶性セルロース、約 2 重量%のグリコール酸デンプンナトリウム、および約 0.4 重量%のステアリン酸マグネシウムを含み得る顆粒外相を含むか、これらから本質的になる経口投与用の薬学的に許容され得る錠剤を提供する。

【0130】

意図する錠剤は、腸溶コーティングも含み得る（例えば、約 13 重量%、約 14 重量%、約 15 重量%、約 16 重量%、または約 17 重量%の腸溶コーティング（例えば、エチルアクリラート-メタクリル酸コポリマー（例えば、A c r y l E Z E（登録商標）））を含み得る開示の錠剤）。

【0131】

例えば、抗 S M A D 7 治療薬、抗 I L - 6 治療薬、または抗 T N F α 治療薬は、顆粒内相および顆粒外相を含む経口用の薬学的に許容され得る錠剤の形態であり得る。ここで、例えば、顆粒内相は、約 5 重量%～約 10 重量%（例えば、約 8 重量%）の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド（例えば、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得る塩）、I L - 6 アンチセンスオリゴヌクレオチド、または T N F α アンチセンスオリゴヌクレオチド、約 40 重量%のマンニトール、約 8 重量%の微結晶性セルロース、約 5 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および約 2 重量%のグリコール酸デンプンナトリウムを含み、例えば、顆粒外相は、約 17 重量%の微結晶性セルロース、約 2 重量%のグリコール酸デンプンナトリウム、および約 0.4 重量%の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得る。

【0132】

意図する処方物（例えば、錠剤）は、いくつかの実施形態では、患者に経口投与した場合に、患者において最小血漿濃度のオリゴヌクレオチドを得ることができる。別の実施形態では、意図する処方物は、患者に経口投与した場合に、患者の回腸終末部および／または右結腸（例えば、罹患しているか疾病を発症した患者の腸の部位）に局所的に送達される。経口投与に適切な処方物は、各々が有効成分として所定量の本発明の組成物を含むカプセル、カシェ、丸薬、錠剤、ロゼンジ（例えば、スクロースおよびアカシアなどの風味づけした基材またはトラガカントを使用）、散剤、顆粒剤、または水性もしくは非水性の液体を含む溶液もしくは懸濁液、または水中油型エマルジョンもしくは油中水型エマルジョン、またはエリキシルもしくはシロップ、または香剤（ゼラチンおよびグリセリンなどの不活性基剤、またはスクロースおよびアカシアを使用）の形態であり得る。本発明の組成物を、ポーラス、舐剤、またはペーストとして投与することができる。

【0133】

セリアック病

セリアック病は、人口のおよそ 1%が罹患するグルテンによって生じる腸疾患である。

セリアック病を有する個体では、グルテンへの曝露は、高レベルの炎症性サイトカイン（インターフェロン- γ 、IL-21、IL-15、およびIL-17が含まれる）の発現を刺激すると考えられる。セリアック病はまた、腸内の高レベルのIL-25発現にも関連する。セリアック病は、無処置のまま放置した場合、他の疾患（I型糖尿病、多発性硬化症、疱疹状皮膚炎、貧血、骨粗鬆症、不妊症、流産、癲癇、片頭痛、低身長、および腸癌が含まれる）の発症を促進し得る。セリアック病は、腹部膨満および腹痛、慢性の下痢、嘔吐、便秘、蒼白、悪臭便または脂肪便、体重減少、疲労、非刺激性および行動の問題、成長および思春期発達の遅延、低身長、発育不全、および注意欠陥多動障害（ADHD）が含まれる症状に関連する。

【0134】

本発明のいくつかの実施形態では、修正Marsh分類システムを使用して、セリアック病を有する患者におけるセリアック病を診断、処置、防止、または管理することができる。例えば、患者におけるセリアック病を、修正Marsh分類スキームに従ってタイプ0、タイプ1、タイプ2、タイプ3a、タイプ3b、またはタイプ3cに分類することができる（Oberhuberら（1999）“The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists” Eur J Gastroenterol Hepatol 11:1185-1194）。例えば、本発明の実施形態では、Marsh分類スキームにしたがった病状のスコアリングを使用して、TGF- β シグナル伝達活性レベルを分析し、患者がSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた処置の候補であるかどうかを決定することができる。いくつかの実施形態では、Marsh分類スキームスコアの変化を使用して、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターを投与される患者がより高い用量またはより低い用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターを投与されるべきであるかどうかを決定することができる。例えば、1つの実施形態では、本方法は、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターを、セリアック病を有する患者に投与する工程、患者のMarsh分類スキームのスコアを分析する工程、および、Marsh分類スキームスコアが3a、3b、または3cである場合、さらなる用量の（例えば、等しい用量またはそれを超える用量の）SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターを投与する工程を含む。例えば、1つの実施形態では、本方法は、ある用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターをMarsh分類スキームスコアが3a、3b、または3cである患者に投与する工程を含む。

【0135】

難治性セリアック病は、非応答性の処置を受けたセリアック病および明白な悪性疾患のような他の原因を持たず、少なくとも6～12ヶ月間の無グルテン食を遵守しても持続性または再発性の吸収不全性症状および絨毛萎縮を生じることによって定義される。女性の難治性セリアック病の罹患率は、男性のおよそ2～3倍である。難治性セリアック病を有する患者は、持続性の下痢、腹痛、不随意性の体重減少、ビタミン欠乏症、貧血、疲労、および倦怠を経験する。難治性セリアック病を罹患している患者の多くは、自己免疫障害も罹患している。およそ1%のクローン病患者が、TNF α 、IL-6、およびIL-21の持続的な過剰産生の結果として難治性セリアック病を経験する。難治性セリアック病は、T細胞リンパ腫リスクの増加および高死亡率と相関する。例えば、タイプII難治性セリアック病（以下を参照のこと）の診断から5～6年以内に、半数の患者が、腸疾患関連T細胞リンパ腫の発症が原因で死亡する。

【0136】

難治性セリアック病を、異常な上皮内リンパ球表現型の分析に基づいて、タイプI難治性セリアック病（タイプI）およびタイプII難治性セリアック病（タイプII）とさら

に分類することができる (Rubio-Tapia and Murray, (2010) "Classification and Management of Refractory Celiac Disease" Gut 59:547-557)。タイプ I およびタイプ II を、タイプ II に限定される異常なクローン性上皮内リンパ球の存在によって区別することができる。異常なクローン性上皮内リンパ球の存在を診断するために、2つの基準を使用することができる。異常リンパ球を、免疫組織化学によって決定した場合に50%を超える上皮内リンパ球においてCD3の細胞質内発現が保存されている正常な表面マーカー (CD3、CD4、およびCD8) を喪失していることによって分類することができる。タイプ II 患者の十二指腸生検により、TcR β +、CD3 -、CD4 -、CD7 - として特徴づけられる異常な上皮内リンパ球数の増加が認められる。クローン性リンパ球の存在を、ポリメラーゼ連鎖反応によるT細胞受容体の γ 鎖または δ 鎖のクローン性再構成によって決定することができる。

10

【0137】

いくつかの実施形態では、セリアック病を有する患者に、併用治療薬を投与することができる。例えば、いくつかの実施形態では、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、および／またはTNF α の特異的インヒビターを、プレドニゾン、ブデソニド、アザチオプリン、ステロイド、シクロスポリン、インフリキシマブ、アレムツズマブ、クラドリビン、ペントスタチン、またはその組み合わせのいずれかと組み合わせて、セリアック病を有する患者に投与する。

【0138】

炎症性腸疾患

「炎症性腸疾患」または「IBD」は、本明細書中で使用する場合、いくつかの慢性炎症性疾患 (クローン病 (CD)、胃十二指腸クローン病、クローン (肉芽腫性) 結腸炎、潰瘍性大腸炎 (UC)、膠原性大腸炎、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、および不確定結腸炎が含まれる) をいうことができる。CDおよびUCは、IBDの2つの最も一般的な病態である。IBDは、消化器系の自己免疫疾患である。CDは、胃腸管の任意の部分 (回腸終末部が含まれる) に局在することができる、胃腸管の全細胞型に影響を及ぼし得る。UCは、結腸および直腸に局在し、粘膜細胞のみに影響を及ぼす。

20

30

【0139】

処置および管理

「患者」は、本明細書中で使用する場合、セリアック病を罹患しているか、セリアック病と診断された任意の動物 (哺乳動物、霊長類、およびヒトが含まれるが、これらに限定されない) をいう。一定の実施形態では、被験体は、非ヒト哺乳動物 (例えば、ネコ、イヌ、またはウマなど) であり得る。1つの好ましい実施形態では、被験体はヒト被験体である。

【0140】

用語「処置する」、「処置 (treatment)」、および「処置 (treating)」などを、所望の薬理学的影響および／または生理学的影響を得ることを一般に意味するために本明細書中で使用する。この影響は、疾患および／または疾患に寄与する有害作用の部分的または完全な治癒に関して治療的であり得る。本明細書中で使用される用語「処置 (treatment)」は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患の任意の処置を対象とし、(a) 疾患の抑制 (すなわち、疾患の重症度または範囲の増加の防止) ; (b) 疾患の軽減 (すなわち、疾患の部分的または完全な回復) ; または (c) 疾患の再発の防止 (すなわち、以前の首尾の良い疾患の症状の処置または疾患の処置後に疾患が活動性状態に戻ることを防止すること) が含まれる。

40

【0141】

用語「管理する」、「管理 (management)」、および「管理 (managing)」などを、疾患の症状の重症度もしくは出現の調節または疾患の処置手段を一般に

50

意味するために本明細書中で使用する。一般に、管理を、所望の薬理学的影響および／または生理学的影響を得ることに対して使用する。この影響は、疾患および／または疾患に寄与する有害作用の部分的または完全な治癒、または疾患の特定の症状または出現が患者において起こらないか再度起こらないか、患者において望ましくないか容認し得ないレベルまで上昇しないことが確実であることに関して治療的であり得る。本明細書中で使用される用語「管理 (management)」は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患の任意の管理を対象とし、(a) 疾患の抑制 (すなわち、疾患の重症度または範囲の増加の防止) ; (b) 疾患の軽減 (すなわち、疾患の部分的または完全な回復) ; または (c) 疾患の再発の防止 (すなわち、以前の首尾の良い疾患の症状の処置または疾患の処置後に疾患が活動性状態に戻ることを防止すること) が含まれる。本明細書中で使用される「管理 (management)」を、疾患の特定の処置 (例えば、SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6 の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビター) の投与に関して使用することもできる。

10

【0142】

本発明のいくつかの実施形態では、セリアック病を持つ患者に、初回用量の抗SMAD7 治療薬 (例えば、抗SMAD7 オリゴヌクレオチド (例えば、SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、SMAD7 RNAi、またはSMAD7 miRNA))、または抗IL-6 治療薬、または抗TNF α 治療薬を投与する。本明細書中で使用される場合、「初回用量」は、一連の用量におけるセリアック病を持つ患者に投与された抗SMAD7 治療薬、抗IL-6 治療薬、または抗TNF α 治療薬のある用量をいう。一連の用量には、1 回または複数回の用量が含まれ得る。例えば、一連の用量は、抗SMAD7 治療薬、抗IL-6 治療薬、または抗TNF α 治療薬の単回用量または抗SMAD7 治療薬、抗IL-6 治療薬、または抗TNF α 治療薬の1 回を超える用量を含み得る。初回用量は、患者に投与された任意のその後の用量の前に患者に投与された抗SMAD7 治療薬、抗IL-6 治療薬、または抗TNF α 治療薬のある用量であり得る。例えば、初回用量は、未処置患者に投与された抗SMAD7 治療薬、抗IL-6 治療薬、または抗TNF α 治療薬の最初の用量であり得るが含まれるが、これに限定されない。初回用量はまた、抗SMAD7 治療薬、抗IL-6 治療薬、または抗TNF α 治療薬の任意の処置サイクルにおける第1の用量であり得る。例えば、初回用量は、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、「初回用量」は、患者におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルおよび／または別のバイオマーカーの分析後に患者に投与された第1の用量であり得るか、患者におけるTGF- β シグナル伝達活性および／または別のバイオマーカーのレベルの決定前の直前に投与された用量であり得る。

20

30

【0143】

本発明のいくつかの実施形態では、セリアック病を持つ患者に、後続用量の抗SMAD7 治療薬 (例えば、SMAD7 アンチセンスオリゴヌクレオチド)、抗IL-6 治療薬、または抗TNF α 治療薬を投与する。本明細書中で使用される場合、「後続用量」は、先の用量 (例えば、初回用量) の投与後にセリアック病を持つ患者に投与した抗SMAD7 治療薬、抗IL-6 治療薬、または抗TNF α 治療薬のある用量をいう。したがって、後続用量を、2 回またはそれを超える用量を含む一連の用量でセリアック病を持つ患者に投与することができる。さらに、いくつかの例では、後続用量を、初回用量または先の用量に関して、後続用量が先の用量と比較して高いか、等しいか、低いように較正することができる。後続用量の較正は、セリアック病を持つ患者におけるTGF- β シグナル伝達活性および／または別のバイオマーカーのレベルまたはレベルの変化 (例えば、先の用量 (例えば、初回用量) の前または後に分析されたセリアック病を持つ患者におけるTGF- β シグナル伝達活性のレベル; または先の用量 (例えば、初回用量) の前または後のセリアック病を持つ患者におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルの変化) に基づき得る。後続用量は、第1の用量 (例えば、初回用量) の抗SMAD7 治療薬、抗IL-6 治療薬、または抗TNF α 治療薬のセリアック病を持つ患者への投与後のセリアック病を持つ患

40

50

者に投与した用量であり得る。後続用量はまた、先の用量の抗SMA D7治療薬、抗IL-6治療薬、または抗TNF α 治療薬のセリアック病を持つ患者への投与後に投与された用量（例えば、同一の処置ラウンドまたは異なる処置ラウンド（例えば、事前の処置ラウンド）における先の用量後に投与された用量）であり得る。後続用量は、任意の先の用量（例えば、後続用量の直前の先の用量または先の用量後に後続用量の投与前に投与された1回または複数回の用量）に関して後続用量であり得る。

【0144】

上記方法を使用して処置される患者は、検出可能な線維症を有することもある。いくつかの実施形態では、患者は、SMA D7の特異的インヒビター、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターの投与後（例えば、1日後、2日後、1週間後、1ヶ月後、または6ヶ月後、またはそれより長期）に、患者における線維症の存在量が、少なくとも約5%、10%、20%、30%、40%、またはさらに50%またはそれを超えて減少する。SMA D7のインヒビター、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターを、例えば、少なくとも毎日投与することができる。SMA D7のインヒビター、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターの投与の結果としての患者の線維症の臨床症状の遅延は、SMA D7のインヒビターを投与しない患者と比較して、例えば、少なくとも、6ヶ月間、1年間、18ヶ月間、さらには2年間、またはそれを超える期間であり得る。

【0145】

セリアック病のリスクのある患者には、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、またはクローン病を有する患者が含まれ得る。リスクの有る患者には、若年期にクローン病または結腸炎、広範囲および／または重症の結腸疾患の診断を受けた患者、疱疹状皮膚炎、1型糖尿病、ダウン症候群、またはターナー症候群、自己免疫性甲状腺疾患、シェーグレン症候群、または顕微鏡的大腸炎（すなわち、リンパ球性大腸炎または膠原性大腸炎）を有する患者も含まれ得る。

【0146】

本明細書中で使用される場合、「抗SMA D7オリゴヌクレオチド」は、SMA D7のコード領域または非コード領域中の核酸配列に相補的な核酸配列を含むオリゴヌクレオチドをいう。いくつかの実施形態では、抗SMA D7オリゴヌクレオチド（oligonucleotide）は、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド、SMA D7RNAi、またはSMA D7miRNAを含む。いくつかの実施形態では、抗SMA D7オリゴヌクレオチドは、抗SMA D7オリゴヌクレオチドを細胞（例えば、PBMC、pDC、またはB細胞などの免疫細胞）に導入した場合に相補的な核酸配列を含む遺伝子の発現を低下させることができる。いくつかの実施形態では、抗SMA D7オリゴヌクレオチドは、遺伝子から転写されるmiRNAの発現を低下させることができる。いくつかの実施形態では、抗SMA D7オリゴヌクレオチドは、遺伝子によってコードされたタンパク質の発現を低下させることができる。いくつかの実施形態では、抗SMA D7オリゴヌクレオチドは、抗SMA D7オリゴヌクレオチドが導入された細胞由来の遺伝子によってコードされたタンパク質の分泌を低下させることができる。

【0147】

本明細書中で使用される場合、「SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド」は、SMA D7mRNA、SMA D7cDNA、またはSMA D7DNAのコード鎖の核酸配列に相補的な核酸配列を含むオリゴヌクレオチドである。

【0148】

本明細書中で使用される場合、「SMA D7」（CRCS3、FLJ16482、MADH7、MADH8、MAD（マザーズアゲインストデカペンタプレジック、ショウジョウバエ）ホモログ7、MADホモログ8、SMA D、マザーズアゲインストDPPホモログ7、マザーズアゲインストDPPホモログ8としても公知）は、Entrez Gene 識別番号4092によって同定される遺伝子およびその対立遺伝子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任意のmRNA転写物を意味する。

【0149】

本明細書中で使用される場合、「TGF- β 1」(CED; LAP; DPD1; TGF β ; および TGF β としても公知)は、Entrez Gene 識別番号7040によって同定される遺伝子およびその対立遺伝子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任意のmRNA転写物を意味する。

【0150】

本明細書中で使用される場合、「TGF- β 2」(LDS4およびTGF- β 2としても公知)は、Entrez Gene 識別番号7042によって同定される遺伝子およびその対立遺伝子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任意のmRNA転写物を意味する。

10

【0151】

本明細書中で使用される場合、「TGF- β 3」(ARVD; LDS5; RNHF; ARVD1; およびTGF- β 3としても公知)は、Entrez Gene 識別番号7043によって同定される遺伝子およびその対立遺伝子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任意のmRNA転写物を意味する。

【0152】

本明細書中で使用される場合、「SMAD2」(JV18; MADH2; MADR2; JV18-1; hMAD-2; およびhSMAD2としても公知)は、Entrez Gene 識別番号4087によって同定される遺伝子およびその対立遺伝子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任意のmRNA転写物を意味する。

20

【0153】

本明細書中で使用される場合、「SMAD3」(LDS3; LDS1C; MADH3; JV15-2; HSPC193; およびHsT17436としても公知)は、Entrez Gene 識別番号4088によって同定される遺伝子およびその対立遺伝子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任意のmRNA転写物を意味する。

【0154】

本明細書中で使用される場合、「SMAD4」(JIP; DPC4; MADH4; およびMYHRSとしても公知)は、Entrez Gene 識別番号4089によって同定される遺伝子およびその対立遺伝子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任意のmRNA転写物を意味する。

30

【0155】

本明細書中で使用される場合、「TNF α 」(DIF; TNFA; TNFSF2; TNLG1F; およびTNF- α としても公知)は、Entrez Gene 識別番号7124によって同定される遺伝子およびその対立遺伝子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任意のmRNA転写物を意味する。

【0156】

本明細書中で使用される場合、「IL-6」(CDF; HGF; HSF; BSF2; IL-6; BSF-2; IFNB2; およびIFN- β -2としても公知)は、Entrez Gene 識別番号3569によって同定される遺伝子およびその対立遺伝子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任意のmRNA転写物を意味する。

40

【0157】

本明細書中で使用される場合、「IL-25」(IL17Eとしても公知)は、Entrez Gene 識別番号64806によって同定される遺伝子およびその対立遺伝子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任意のmRNA転写物を意味する。

【0158】

本明細書中で使用される場合、「IL-15」(インターロイキン15としても公知)は、Entrez Gene 識別番号3600によって同定される遺伝子およびその対立遺伝子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任意のmRNA転写物を意味する。

【0159】

50

処置をモニタリングする方法

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の方法は、セリアック病を持つ患者の処置、病状、または病状に関連するバイオマーカーのモニタリングを必要とする。処置のモニタリングは、処置の有効性および安全性の評価ならびに処置の調整の必要性の評価に関して有用であり得る。処置のモニタリングはまた、一定量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターを患者に投与するかどうか、または、患者への投与量を増加または減少すべきかどうかを評価するのに有用であり得る。さらに、処置のモニタリングは、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、I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターを調整（すなわち、増加または減少）すべき量または相対量の決定に関して有用であり得る。

10

【0160】

モニタリング（例えば、セリアック病を持つ患者における T G F - β シグナル伝達活性レベルのモニタリング）は、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、I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターの投与前、投与中、または投与後に開始することができる。さらに、初回用量の投与後に連続的にモニタリングすることができる。例えば、初回用量の投与後にモニタリングすることができる。後続用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターの投与前、投与中、または投与後にモニタリングすることもできる。一定間隔で（例えば、各用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターの患者への投与後、各用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターの患者への投与前、または各用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターの患者への投与前および投与後）モニタリングすることができるように、連続または不連続にモニタリングすることができる。1日に複数回（例えば、1日に2回、3回、4回、約5回、または約10回）、1日1回、1週間に複数回（例えば、1週間に2回、3回、4回、約5回、または約10回）、1週間に1回、1ヶ月間に複数回（例えば、1ヶ月間に2回、3回、4回、約5回、または約10回）、または1ヶ月間に1回モニタリングすることができる。本発明の方法では、投与工程と比較して種々の回数でモニタリングすることができる。例えば、いくつかの実施形態では、投与工程の直後、または少なくとも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ヶ月後にモニタリングすることができる。いくつかの実施形態では、投与工程から約15日後または約28日後にモニタリングする。

20

30

【0161】

上記のように、本発明は、一定レベルの T G F - β シグナル伝達活性を使用して、セリアック病を持つ患者における S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターを用いた管理および処置を評価および修正することができるという発見に一部基づく。したがって、本発明の実施形態では、セリアック病を持つ患者または前述の患者由来の試料における T G F - β シグナル伝達活性レベルを知るか、決定するか、分析するか、比較するのに有用である。例えば、いくつかの実施形態では、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターのレベルを増加させるべきか、減少させるべきか、不変とすべきかを決定するために、T G F - β シグナル伝達活性の正常レベルまたは異常なレベルについての閾値を知るのに有用であろう。本明細書中に記載の方法では、T G F - β シグナル伝達活性の正常レベルを、患者の試料（組織試料、細胞試料、または血清試料など）中の分析物（例えば、T G F - β 1 または p - S M A D 3）の濃度の特定値（例えば、以下の値：0.01 pg/ml、約0.1 pg/ml、約1 pg/ml、約2 pg/ml、約3 pg/ml、約4 pg/ml、約5 pg/ml、約6 pg/ml、

40

50

ml、約7 pg/ml、約8 pg/ml、約9 pg/ml、約10 pg/ml、約11 pg/ml、約12 pg/ml、約13 pg/ml、約14 pg/ml、約15 pg/ml、約17.5 pg/ml、約20 pg/ml、約22.5 pg/ml、約25 pg/ml、約30 pg/ml、または約35 pg/ml、約12.5 pg/ml、約16 pg/ml、約17 pg/ml、約18 pg/ml、約19 pg/ml、約40 pg/ml、約50 pg/ml、約60 pg/ml、約70 pg/ml、約80 pg/ml、約90 pg/ml、または約100 pg/ml)と関連付けることができる。いくつかの実施形態では、試料中のTGF-βシグナル伝達活性(例えば、TGF-β1またはp-SMAD3)の正常レベルを、例えば、種々の要因(例えば、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)に関して患者と適合した健康なコントロール群におけるTGF-βシグナル伝達活性レベルの中央値との比較によって決定することができる。

10

【0162】

TGF-βシグナル伝達活性レベルを、患者由来の試料を得ることによって決定することができる。本明細書中に記載の方法によれば、試料は、組織試料(例えば、腸組織試料、十二指腸組織試料、または空腸組織試料)または体液試料(例えば、唾液試料、糞便試料、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、例えば、小腸粘膜組織生検)から得た試料であり得る。さらに、試料は、血液試料、血清試料、または血漿試料であり得る。被験体由来の血液試料を、当該分野で周知の技術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除去全血、または血清を含み得る。異なる密度勾配(例えば、Ficoll密度勾配)遠心分離手順を使用して、全血試料からPMBCを分離することができる。例えば、全血(例えば、抗凝固処理済み全血)を、分離媒体に重層し、遠心分離する。遠心分離工程の終了後、上から下の順序で以下の層が目視によって認められる：血漿/血小板、PMBC、分離媒体、および赤血球/顆粒球。

20

【0163】

処置をモニタリングする方法には、要因(分析物(例えば、TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3、SMAD2、SMAD3、SMAD4、p-SMAD2、p-SMAD3、TNFα、IL-6、IL-25、SMAD7、および/またはIL-15)のレベルおよびセリアック病の症状の存在または重症度が含まれるが、これらに限定されない)をモニタリングする方法も含まれる。

30

【0164】

分析物(例えば、TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3、SMAD2、SMAD3、SMAD4、p-SMAD2、p-SMAD3、TNFα、IL-6、IL-25、SMAD7、またはIL-15)のレベルを測定する本発明の実施形態では、種々の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、TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3、SMAD2、SMAD3、SMAD4、p-SMAD2、p-SMAD3、TNFα、IL-6、IL-25、SMAD7、またはIL-15)のレベルを、免疫化学および/またはヌクレオチド分析によって決定することができる。免疫化学による分析物の濃度決定方法には、ウェスタンブロッティング、ELISA、および免疫染色法が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、免疫化学による分析物の濃度決定方法を、目的の分析物に結合することができる抗体(例えば、抗p-SMAD3抗体または抗TGF-β1抗体)を使用して実施する。免疫化学による分析物の濃度決定方法はまた、緩衝液、ブロッキング試薬、非抱合型一次抗体、ならびに抗体を検出可能なタグ(蛍光プローブまたは基質特異性酵素など)に抱合した一次および/または二次抗体の使用を含み得る。

40

【0165】

ヌクレオチド分析による分析物の濃度決定方法には、分析物のmRNA転写物レベルを分析する方法(ノーザンブロッティング法およびポリメラーゼ連鎖反応法、例えば、定量的ポリメラーゼ連鎖反応法など)が含まれるが、これらに限定されない。ヌクレオチド分

50

析を、分析物のヌクレオチド配列（例えば、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、SMAD 2、SMAD 3、SMAD 4、TNF α 、IL-6、IL-25、SMAD 7、またはIL-15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）によって分析物のヌクレオチド配列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対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を、検出可能なタグ（例えば、蛍光タグなど）に連結することができる。ヌクレオチド分析による分析物の濃度決定において、担当者は、試料内の特定の分析物のmRNA転写物濃度を評価することができる。あるいは、ヌクレオチド分析による分析物の濃度決定において、担当者は、分析物のmRNA転写物の存在量の測定に基づいて分析物のタンパク質濃度を推定するために、特定の分析物のmRNA転写物の存在量と特定の分析物のタンパク質の存在量との間の相関を確立することができる。

10

【0166】

特許請求の範囲に記載の発明の方法は、*in vitro*で実施することができる工程を含む。例えば、被験体におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルを測定する工程が試料中のTGF- β シグナル伝達活性レベルを決定することを含み得ることを意図する。例えば、試料におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルを、*in vitro*で試料に対して免疫化学またはヌクレオチド分析を行うことによって決定することができる。あるいは、本発明のいくつかの実施形態では、セリアック病を持つ患者におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルを決定および分析する工程または試料中のTGF- β シグナル伝達活性レベルを決定および分析する工程を、*in vivo*で行うことができる。

20

【0167】

酵素結合免疫吸着アッセイ

いくつかの実施形態では、分析物濃度によって決定されたTGF- β シグナル伝達活性を、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）によって測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）中の分析物の濃度測定によって決定されたTGF- β シグナル伝達活性レベルを、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には、分析物のタンパク質に対する少なくとも1つの抗体（例えば、少なくとも1つの抗p-SMAD 3抗体もしくは抗TGF- β 1抗体および／または少なくとも1つの二次抗体（例えば、少なくとも1つの標識された二次抗体）を必要とする。いくつかの実施形態では、一次抗体を、例えば、蛍光標識で標識する。一定の実施形態では、一次抗体を標識せず、一次抗体のアイソタイプ種に結合することができる二次抗体を、例えば、蛍光プローブまたは特定の基質と反応することができる酵素で標識し、それにより、検出可能なシグナルを得る。

30

【0168】

ELISAの実施には、少なくとも1つの捕捉抗体、少なくとも1つの検出抗体、および／または少なくとも1つの酵素結合二次抗体または蛍光標識された二次抗体が必要である。例えば、ELISAによるTGF- β シグナル伝達活性レベルのアッセイには、捕捉抗体として、それぞれ、抗p-SMAD 3抗体または抗TGF- β 1抗体を必要とし得る。抗体を、固体支持体（ポリスチレンマイクロタイタープレートなど）上に固定する。次いで、試料（例えば、血清試料）を添加し、結合した抗体と複合体を形成させる。非結合血清成分を洗浄によって除去する。検出抗体（例えば、捕捉抗体と異なる抗p-SMAD 3抗体または抗TGF- β 1抗体、例えば、それぞれ、p-SMAD 3タンパク質またはTGF- β 1タンパク質の異なる部分に結合する抗p-SMAD 3抗体または抗TGF- β 1抗体）を添加し、捕捉されたp-SMAD 3またはTGF- β 1に結合させる。例えば、検出抗体を特異的に認識する二次抗体を介して、検出抗体を検出可能なタグ（酵素など）に直接または間接的に連結する。典型的には、各工程の間に、結合したタンパク質を有するプレートを、洗浄緩衝液（例えば、作用が穏やかな界面活性剤の溶液）で洗浄する。典型的なELISAプロトコールはまた、プレートへのタンパク質試薬の望ましくない非特異的結合をブロックするためのウシ血清アルブミンなどの非特異的結合タンパク質の

40

50

使用を含む1つまたは複数のブロッキング工程を含む。最終洗浄工程後、プレートに適切な酵素基質を添加して発色させて視覚可能なシグナルを生じさせ、このシグナルは、試料中のp-SMAD3タンパク質またはTGF- β 1タンパク質の量を示す。基質は、例えば、発色性基質または蛍光発生基質であり得る。ELISAの方法、試薬、および装置は、当該分野で周知であり、市販されている。

【0169】

ヌクレオチド分析

いくつかの実施形態では、分析物レベルの測定によって決定されたTGF- β シグナル伝達活性レベルを、「ヌクレオチド分析」によって決定することができる。ヌクレオチド分析には、試料（例えば、血液試料）中の分析物のヌクレオチド転写物レベル（例えば、SMAD3またはTGF- β 1のmRNA転写物レベル）の分析が含まれ得る。分析物の転写物レベルを、ノーザンブロット（例えば、定量的ノーザンブロット）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）によって決定することができる。ノーザンブロットの実施に必要な試薬には、オリゴヌクレオチドプローブ（例えば、検出可能な標識に連結したオリゴヌクレオチドプローブ）が含まれる。検出可能な標識には、蛍光標識または特異的基質と反応することができる酵素が含まれ得る。ポリメラーゼ連鎖反応の実施に必要な試薬には、特定の分析物のmRNA転写物に特異的に結合し、分析物のmRNA転写物数をポリメラーゼ連鎖反応によって増幅することができるオリゴヌクレオチドプライマーが含まれる。オリゴヌクレオチドプライマーは、例えば、定量的ポリメラーゼ連鎖反応を可能にするための検出可能な標識に連結することができる。定量的ポリメラーゼ連鎖反応の実施に必要な他の試薬には、コントロール転写物シグナル（例えば、 β 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含まれるが、これらに限定されない。ノーザンブロットおよびポリメラーゼ連鎖反応の実施に必要な緩衝液、試薬（オリゴヌクレオチドプライマーおよびプローブが含まれる）、技術、および装置は、容易に入手可能であり、当該分野で周知である。

【0170】

患者の選択方法

本明細書中に記載の発明は、SMAD7アンチセンス治療薬、抗IL-6治療薬、または抗TNF α 治療薬にいくらか応答する見込みのある患者を選択することによって患者を一部処置する方法を提供する。抗SMAD7治療薬、抗IL-6治療薬、または抗TNF α 治療薬に対する応答性の見込みは、セリアック病を有する患者におけるTGF- β シグナル伝達活性レベル（例えば、TGF- β シグナル伝達活性の既存レベル（例えば、初回用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターの投与前の患者におけるp-SMAD3またはTGF- β 1のレベル）または初回用量または1つもしくは複数の後続用量のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターの投与後に決定したp-SMAD3またはTGF- β 1のレベル）の決定において一部仮定される。例えば、本発明のいくつかの実施形態では、絶対的または相対的なTGF- β シグナル伝達活性レベルまたはTGF- β シグナル伝達活性レベルの変化の検出または分析後のSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の特異的インヒビター、またはTNF α の特異的インヒビターを用いた処置またはさらなる処置のために患者を選択する。セリアック病を有する患者におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルを、TGF- β シグナル伝達活性の正常レベル（例えば、適合したコントロール群におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルの中央値またはTGF- β シグナル伝達活性の絶対レベルによって定義したTGF- β シグナル伝達活性の正常レベル）と比較することができる。

【0171】

いくつかの実施形態では、患者におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルが、適合したコントロール群におけるTGF- β シグナル伝達活性レベルの基準、中央値、または平均と比較して10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90

%、または100%を超えて低下する場合に、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを用いた処置またはさらなる処置のための患者が選択されるであろう。

【0172】

いくつかの実施形態では、患者におけるT G F - β シグナル伝達活性レベルが、適合したコントロール群におけるT G F - β シグナル伝達活性レベルの基準、中央値、または平均と比較して2倍超、3倍超、4倍超、5倍超、6倍超、7倍超、8倍超、9倍超、または10倍超低下する場合に、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを用いた処置またはさらなる処置のための患者が選択されるであろう。

【0173】

いくつかの例では、T G F - β シグナル伝達活性レベルを、濃度（例えば、試料の体積（例えば、血液または組織の体積）あたりのp - S M A D 3またはT G F - β 1のタンパク質、ペプチド、またはR N Aの質量に関して測定する。したがって、初回処置または継続処置のための患者の選択を、例えば、低初回レベルのT G F - β シグナル伝達活性がS M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドでの処置、I L - 6 の特異的インヒビターでの処置、またはT N F α の特異的インヒビターでの処置に対する応答可能性を示し得るように、患者におけるT G F - β シグナル伝達活性レベルに関連付ける。さらに、特に1回または複数回の投与後に、低レベルのT G F - β シグナル伝達活性（すなわち、正常レベル未満のT G F - β シグナル伝達活性）がS M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターの用量を増加させる必要があるのを示し得るのに対して、正常レベルまたは正常レベルを超えるT G F - β シグナル伝達活性は、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターの用量を減少させるか不変にする必要があることを示し得る。あるいは、反復投与後にT G F - β シグナル伝達活性の正常レベル未満であり続けることは、患者が処置に応答しないことを示し得る。

【0174】

したがって、T G F - β シグナル伝達活性レベルがT G F - β シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合、初回用量および／または後続用量のS M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを患者に投与することができる。いくつかの実施形態では、T G F - β シグナル伝達活性レベルは、初回用量の投与前の正常なT G F - β シグナル伝達活性レベル未満であることが既に知られている。いくつかの実施形態では、セリアック病を有する患者におけるT G F - β シグナル伝達活性レベルを、初回用量の投与前に決定する。いくつかの実施形態では、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、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターの投与後に、T G F - β シグナル伝達活性レベルがT G F - β シグナル伝達活性の正常レベル未満であると分析および決定された場合、後続用量（例えば、初回用量を超える用量または初回用量に等しい用量）のS M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターをそれぞれ患者に投与する。あるいは、T G F - β シグナル伝達活性レベルを分析し、T G F - β シグナル伝達活性の正常レベルを超えると決定された場合、後続用量（例えば、初回用量に等しいか初回用量未満の用量）のS M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを患者に投与することができる。

【0175】

さらに他の実施形態では、セリアック病を有する患者におけるT G F - β シグナル伝達活性レベルを分析および決定することができ、次いで、T G F - β シグナル伝達活性レベルがT G F - β 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、I L - 6 の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを患者に投与することができる。さらに、いくつかの実施形態では、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、 I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターの投与後に T G F - β シグナル伝達活性レベルを決定することができ、 T G F - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、 I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターをそれぞれ患者に投与することができる。あるいは、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、 I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターの投与後に T G F - β シグナル伝達活性レベルを決定することができ、 T G F - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β シグナル伝達活性の正常レベルを超える場合、初回用量未満または初回用量に等しい後続用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、 I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターをそれぞれ患者に投与することができる。

10

【0176】

さらに他の実施形態では、本発明は、以下の方法であって、セリアック病を有する患者における T G F - β シグナル伝達活性レベルを分析および決定することができ； T G F - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β シグナル伝達活性の正常レベル未満である場合に初回用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、 I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターを患者に投与することができ；最初の投与後に T G F - β シグナル伝達活性レベルを分析し；初回用量の投与後の T G F - β シグナル伝達活性レベルが初回用量の投与前の T G F - β シグナル伝達活性レベルを超える場合、初回用量と同一か初回用量未満の後続用量を患者に投与するか、処置を終了する方法を提供する。あるいは、初回用量の投与後の T G F - β シグナル伝達活性レベルが初回用量の投与前の T G F - β 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、初回用量と同一であるか初回用量を超える後続用量を患者に投与する。

20

【0177】

したがって、意図する発明は、 T G F - β シグナル伝達活性レベルの分析および決定ならびに S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、 I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターの投与に対する患者の応答性に基づいた複数の処置シナリオを考慮することによって患者におけるセリアック病を処置および管理するための異なる方法を提供する。

30

【0178】

例えば、 S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、 I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターの投与後に患者における T G F - β シグナル伝達活性レベルが正常な T G F - β シグナル伝達活性レベル未満である場合、同一の用量および高用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、 I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターで処置を継続することができる。

【0179】

S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、 I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターの投与後に患者における T G F - β シグナル伝達活性レベルが正常な T G F - β シグナル伝達活性レベルを超える場合、同一の用量または低用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、 I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターで処置を継続することができる。

40

【0180】

初回用量および 1 つまたは複数の後続用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド、 I L - 6 の特異的インヒビター、または T N F α の特異的インヒビターの投与後に T G F - β シグナル伝達活性レベルが正常な T G F - β シグナル伝達活性レベル未満であり続ける場合、処置を終了することができる。例えば、患者が処置に応答しないか、患者が最大許容投与量を投与されているので、処置を終了することができる。

【0181】

いくつかの例では、 1 つまたは複数の用量の S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチ

50

ド、I L-6の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターの投与後の患者におけるT G F- β シグナル伝達活性レベルが増加する場合、これは、患者が処置にตอบสนองしていることを示し得る。これらの患者では、後続用量のS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L-6の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを投与することができるが、前述の後続用量は、以前の用量と比較して同一の用量またはより少ない用量である。

【0182】

いくつかの例では、初回用量または1つまたは複数の後続用量のS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L-6の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターの投与後にT G F- β シグナル伝達活性レベルが安定するか減少する場合、これは、患者が処置にตอบสนองしていないことを示し得る。これらの患者では、後続用量のS M A D 7アンチセンスオリゴヌクレオチド、I L-6の特異的インヒビター、またはT N F α の特異的インヒビターを投与することができるが、前述の後続用量は、以前の用量と比較して高用量である。あるいは、例えば、用量が最大許容投与量に到達している場合、処置を中止することができる。

【実施例】

【0183】

本発明を、以下の実施例によってさらに説明する。実施例を、例示のみを目的として提供し、本実施例は、本発明の範囲または内容を制限すると決して解釈すべきではない。

【0184】

実施例1：研究患者集団

Gastrointestinal Unit of Tor Vergata University Hospital (Rome, Italy) またはS. Matteo Hospital, University of Paviaで上部内視鏡検査を受けた患者43人が、難治性セリアック病におけるT G F- β シグナル伝達経路成分発現の分析に関する研究に参加した。

【0185】

研究集団は、活動期クローン病（「CD」）患者と診断された12人のグルテン含有食患者を含んでいた。これらの患者は、血清抗筋内膜I g A抗体（E M A）および抗組織トランスグルタミナーゼ2（T G-2）抗体を発現し、M a r s h分類による組織学的検査において絨毛萎縮（グレード3 B~C）を示した。

【0186】

研究集団は、無症候性であり、E M Aおよび抗T G-2抗体の両方に対して陰性であり、厳格な無グルテン食を受けている一方で十二指腸の組織学的検査は正常であるが、以前にCDの診断を受けていた患者10人も含んでいた。これらの患者を、研究目的の不活動性CD患者（I C D）と見なした。

【0187】

研究集団は、グルテン含有食を受けている一方でE M Aおよび抗T G-2抗体の両方に対して陰性であり、絨毛萎縮を示さない患者11人を含んでいた。これらの患者を、研究目的の無病コントロール患者と見なした。

【0188】

研究集団は、以前にCDと判断され、長期無グルテン食にもかかわらず持続性の吸収不良症状を訴え、絨毛萎縮の組織学的証拠（M a r s h、グレード3 A~C）を示す、患者10人を含んでいた。この患者群は、E M Aおよび抗T G-2抗体の両方に対して陰性であり、他の障害に対する完全な診断のための精密検査は陰性であった。これらの10人の患者を、R C Dと診断した。これらの患者のうちの5人はR C D Iと分類され、R C D I患者のうちの4人はステロイド処置を受けていたが、残りの患者1人は薬物処置を受けていなかった。他の5人のR C D患者をR C D I Iと分類した。R C D I I患者3人は潰瘍性空回腸炎を有し、且つステロイド処置を受けており、残りの患者2人は薬物処置を受けていなかった。

10

20

30

40

50

【0189】

各患者の十二指腸遠位部から十二指腸生検を実施した。生検を、ホルマリンで固定し、次いでパラフィンに包埋するか、RNAおよびタンパク質の抽出のために調製した。

【0190】

実施例2：SMAD7タンパク質発現は、難治性セリアック病において増加する

SMAD7発現の変化が難治性セリアック病に関連するかどうかを決定するために、難治性セリアック病患者の十二指腸におけるSMAD7のタンパク質およびmRNAの発現を分析した。総タンパク質抽出物を、10人の無病患者（CTR）、10人の非活動性セリアック病（ICD）患者、10人の活動性セリアック病（ACD）患者、および10人の難治性セリアック病患者（RCD；5人のRCDI患者および5人のRCDII患者）の十二指腸生検の組織試料から採取し、ウェスタンブロットによってSMAD7発現について探索した（RCD；図2A）。簡潔に述べれば、生検を実施した組織試料を、10mM HEPES（pH7.9）、10mM KCl、0.1mM EDTA、および0.5% Nonidet p40を含み、1mMジチオトレイトール、10mg/mlアプロチニン、10mg/mlロイペプチン、1mMフェニルメチルスルホニルフルオリド、1mM Na₃VO₄、および1mM NaFを補足した緩衝液を用いて氷上で溶解した。ライセートを、遠心分離によって12,000gにて4℃で30分間清澄化し、電気泳動によって10%ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）-ポリアクリルアミドゲルにて分離し、ブロットに移した。Smad7を、モノクローナルマウス抗ヒト抗体（1μg/ml、R&D Systems）、その後、セイヨウワサビペルオキシダーゼ抱合ウサギ抗マウスIgGモノクローナル抗体（Dako, Milan, Italy）を使用して検出した。Smad7発現の探索後、ブロットを細片にし、マウス抗ヒトβ-アクチン抗体、その後、セイヨウワサビペルオキシダーゼに抱合したウサギ抗マウス抗体とインキュベートした。相対Smad7シグナルレベルは、RCD患者試料でより強く認められた（代表例を図2A中に示す）。各患者群における濃度分析によるβ-アクチンタンパク質レベルと比較したSMAD7タンパク質レベルの定量により、RCD患者の十二指腸組織が、無病コントロール患者試料と比較して、SMAD7を有意に高いレベルで発現することが証明された（p=0.006、CTR対RCD；図2B）。

【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 Link mRNA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 master mix（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℃、β-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'-CGGATCTTCAGGCATTCTCTCG-3'；Smad7の逆方向プライマー：5'-GGCACAGCATCTTGGACAGTCTC-3'；β-アクチンの順方向プライマー：5'-AAGATGACCCAGATCATGTTTGAAGACC-3'、およびβ-アクチンの逆方向プライマー：5'-AGCCAGTCCAGACGCGAGGAT-3'（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。

【0192】

十二指腸組織のSMA D 7免疫染色により、RCD患者におけるSMA D 7の発現レベルが比較的高いことも明らかとなった。4人のACD患者、4人のICD患者、7人のRCD患者（4人のRCD Iおよび3人のRCD I I患者）、および4人のCTR患者のパラフィン包埋十二指腸切片を、抗ヒトSmad 7マウスモノクローナル抗体（R&D Systems, Minneapolis, MN, USA、最終希釈1：50）を使用して、Smad 7について分析した。アイソタイプコントロールIgG染色切片を、同一条件下で調製したが、Smad 7抗体よりもむしろ精製マウス正常IgGコントロール抗体（R&D Systems, Minneapolis, MN, USA）で探索した。

【0193】

図3Aに示すように、固有層および上皮胃腸組織のSMA D 7免疫染色強度は、ICD患者、ACD患者、およびCTR患者と比較して、RCD患者由来の組織試料においてより高いことが認められた。組織のアイソタイプコントロール染色では感知可能なシグナルは認められなかった。さらに、CTR患者、ICD患者、ACD患者、およびRCD患者由来の試料におけるSMA D 7陽性細胞の定量により、CTR組織試料中と比較して、RCD組織試料中のSMA D 7陽性細胞数が有意により多いことが明らかとなった（図3B、 $p = 0.02$ 、CTR対RCD）。RCD I患者の組織試料とRCD I I患者の組織試料の間にSMA D 7陽性細胞数の有意差は認められなかった（図3C）。これらの結果はまた、RCD I患者およびRCD I I患者におけるSMA D 7タンパク質発現が健常コントロール患者ならびにICD患者およびACD患者と比較して上昇したこと、および、RCD患者由来の胃腸組織中の検出可能なSMA D 7を発現する細胞数が健常コントロール患者ならびにICD患者およびACD患者と比較して有意に上昇したことを証明している。

【0194】

実施例3：TGF- β 1 Smad媒介シグナル伝達は、難治性セリアック病で損なわれる

健常コントロール患者およびセリアック病を有する患者におけるTGF- β 経路のTGF- β 1シグナル伝達成分およびSmad 2/3シグナル伝達成分の発現も調査した。11人のCTR患者、8人のICD患者、12人のACD患者、および8人のRCD（5人のRCD Iおよび3人のRCD I I）患者由来の十二指腸生検組織の総タンパク質抽出物中の活性TGF- β 1（すなわち、切断された成熟TGF- β 1）タンパク質レベルのELISAによる定量により、CTR試料とRCD試料との間の活性TGF- β 1レベルに有意差は認められなかった（図4）。これらの結果は、難治性セリアック病患者の胃腸組織中の活性TGF- β 1タンパク質レベルが健常コントロール患者の活性TGF- β 1タンパク質レベルより有意に低いわけではないことを証明している。

【0195】

胃腸組織中の活性SMA D 2/3発現を分析するために、CTR患者、ICD患者、ACD患者、RCD I患者、およびRCD I I患者由来の固有層（propria lamina）および上皮胃腸組織を、抗リン酸化SMA D 2/3（pSMA D 2/3）抗体を使用して染色した。パラフィン包埋した十二指腸切片を上記のように調製したが、抗ヒトpSmad 2/3ウサギポリクローナル抗体（Santa Cruz Biotechnology INC, Santa Cruz, CA, USA、最終希釈1：1000）を使用して分析した。RCD I組織試料およびRCD I I組織試料中のpSMA D 2/3シグナルは、CTR組織試料と比較して豊富でなかった（図5A）。組織のアイソタイプコントロール染色では感知可能なシグナルは認められなかった。染色した組織試料中のpSMA D 2/3シグナルの定量により、RCD患者由来の組織試料中のpSMA D 2/3発現細胞がCTR患者と比較して有意に少なく（図5B、CTR対RCD、 $p = 0.01$ ）、それに対して、RCD I組織試料とRCD I I組織試料との間でpSMA D 2/3発現細胞数の有意差は認められない（図5C）ことが明らかとなった。これらの結果は、RCD患者の胃腸組織中の活性SMA D 2/3タンパク質レベルが健常コントロール患者と比較して有意に低かったことを証明している。さらに、各RCD患者の組織試料中のpSM

A D 2 / 3 陽性細胞数および S M A D 7 陽性細胞数の比較により、各 R C D 患者の組織試料中の S M A D 7 陽性細胞数が p S M A D 2 / 3 陽性細胞数より多いことが明らかとなった（図 5 D）。この結果は、R C D 患者の胃腸組織中の S M A D 7 タンパク質発現が活性 S M A D 2 / 3 タンパク質発現と比較して高いことを証明している。

【0196】

実施例 4：I L - 6 は胃腸組織における S M A D 7 発現を誘導する

種々のサイトカインが S M A D 7 発現を刺激する能力を分析した。5 人の健康な患者の十二指腸生検を、I L - 6 (10 μ g/ml) (Preprotech, London, UK)、腫瘍壊死因子 (TNF) - α (10 μ g/ml) (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)、I L - 15 (25 μ g/ml) (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) の存在下で 1 % ペニシリン / ストレプトマイシン (P/S) および 50 μ g/ml ゲンタマイシンを補足した X - V I V O 培地または培地のみを含む 24 ウェルプレート中のトランズウェル (トランズウェルパミアブルサポート、Costar, Corning incorporated) 上に配置した。器官培養チャンバー内で 5 % C O 2 / 95 % O 2 雰囲気下にて 37 $^{\circ}$ C で培養した。24 時間後、総タンパク質を抽出し、S m a d 7 を上記のようにウェスタンブロッティングによって検出した。ウェスタンブロッティングによって明らかなように、I L - 6 曝露によって S M A D 7 タンパク質レベルが一貫して増加した（図 6 A；3 つの代表的試料を示す）。S M A D 7 シグナル強度の定量 (β - アクチンコントロールシグナル強度との比較) により、I L - 6 刺激後の S M A D 7 シグナル強度は無刺激コントロール組織と比較して増加した（図 6 B）。これらの結果は、I L - 6 曝露が胃腸組織中の S M A D 7 タンパク質発現の増加を刺激することができたことを証明している。

【0197】

実施例 5：S m a d 7 ノックダウンは、難治性セリアック病患者の胃腸組織中の I L - 6 および T N F α の m R N A 発現を低下させる

難治性セリアック病患者の胃腸組織中の I L - 6 発現におよぼす S M A D 7 シグナル伝達の影響を分析するために、個別の難治性セリアック病患者由来の e x v i v o 粘膜移植片を培養した。3 人の R C D 患者の十二指腸生検を、S m a d 7 センスオリゴヌクレオチドまたは S m a d 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド（共に 10 μ g/ml で使用）のいずれかの存在下にて上記と類似の条件下で培養した。培養 24 時間後に総 R N A を各試料から抽出し、内部コントロールとして β - アクチンレベルを使用して I L - 6 および T N F α の m R N A レベルを分析した。以下の P C R 条件を使用した：95 $^{\circ}$ C で 1 分間の変性；I L - 6 については 61 $^{\circ}$ C、T N F α については 62 $^{\circ}$ C、および β - アクチンについては 60 $^{\circ}$ C 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：I L - 6 の順方向プライマー：5' - C C A C T C A C C T C T T C A G A A C G - 3'（配列番号 9）；I L - 6 の逆方向プライマー：5' - G C C T C T T T G C T G C T T T C A C A C - 3'（配列番号 10）；T N F α の順方向プライマー：5' - A G G C G G T G C T T G T T C C T C A G - 3'（配列番号 11）；T N F α の逆方向プライマー：5' - G G C T A C A G G C T T G T C A C T C G - 3'（配列番号 12）； β - アクチンの順方向プライマー：5' - A A G A T G A C C C A G A T C A T G T T T G A G A C C - 3'（配列番号 13）； β - アクチンの逆方向プライマー：5' - A G C C A G T C C A G A C G C A G G A T - 3'（配列番号 14）。S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチドに暴露した粘膜移植片中の I L - 6 m R N A および T N F α レベルは、S M A D 7 センスオリゴヌクレオチドに暴露した同一の各患者由来の粘膜移植片と比較して減少した（表 1）。これらの結果は、難治性セリアック病患者の粘膜組織において、S M A D 7 発現レベルの減少により I L - 6 および T N F α の m R N A 発現が減少したことを証明している。

【表 1】

表1. Smad7ノックダウンはIL-6およびTNF α のmRNA発現を減少させる

	Smad7 センス	Smad7 アンチセンス
IL-6 RNA (相対発現)	371.6	64.6
	155.7	101.4
	29.6	10
TNF α RNA (相対発現)	223.2	144.6
	3.1	1.6
	5.4	1.2

10

【0198】

実施例6：SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用した難治性セリアック病を有する患者由来の粘膜移植片のさらなる処置

コントロール患者および難治性セリアック病由来の粘膜移植片を、実施例5のように確立する。移植片を、無処置のままか、ビヒクルで処置するか、SMAD7センスオリゴヌクレオチドで処置するか、SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチド（例えば、モンジャーセン）で処置する。処置後、移植片中のSMAD7レベル、炎症性サイトカイン（TNF α など）レベル、およびTGF- β シグナル伝達成分レベルを評価する。

20

【0199】

実施例7：抗IL-6治療薬を使用した難治性セリアック病を有する患者由来の粘膜移植片の処置

難治性セリアック病患者の胃腸組織中のTGF- β シグナル伝達活性に及ぼすIL-6発現の影響を分析するために、各コントロール患者および難治性セリアック病患者由来のex vivo粘膜移植片を、実施例5に記載のように培養する。患者の十二指腸生検を、無処置のままか、ビヒクルで処置するか、IL-6の特異的インヒビター（例えば、IL-6アンチセンスオリゴヌクレオチド、IL-6の小分子インヒビター、またはIL-6を標的にする抗体）または適切なコントロール（例えば、相補IL-6センスオリゴヌクレオチド）で処置する。処置後、総RNAを各試料から抽出し、移植片中のIL-6、種々のTGF- β シグナル伝達成分（例えば、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、SMAD2、SMAD3、SMAD4、p-SMAD2、p-SMAD3、および/またはSMAD7）、および/または種々の抑制性サイトカイン（例えば、TNF α 、IL-25、および/またはIL-15）のmRNAレベルを評価する。

30

【0200】

実施例8：抗TNF α 治療薬を使用した難治性セリアック病を有する患者由来の粘膜移植片の処置

難治性セリアック病患者の胃腸組織中のTGF- β シグナル伝達活性に及ぼすTNF α 発現の影響を分析するために、各コントロール患者および難治性セリアック病患者由来のex vivo粘膜移植片を、実施例5に記載のように培養する。患者の十二指腸生検を、無処置のままか、ビヒクルで処置するか、TNF α の特異的インヒビター（例えば、TNF α アンチセンスオリゴヌクレオチド、TNF α の小分子インヒビター、またはTNF α を標的にする抗体）または適切なコントロール（例えば、相補TNF α センスオリゴヌクレオチド）で処置する。処置後、総RNAを各試料から抽出し、移植片中のTNF α 、種々のTGF- β シグナル伝達成分（例えば、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、SMAD2、SMAD3、SMAD4、p-SMAD2、p-SMAD3、および/またはSMAD7）、および/または種々の抑制性サイトカイン（例えば、IL-6、IL-25、および/またはIL-15）のmRNAレベルを評価する。

40

50

【0201】

他の実施形態

本開示をその詳細な説明と併せて記載しているが、前述の説明は例示を目的とし、本開示の範囲を制限せず、本開示は、添付の特許請求の範囲の範囲によって画定されると理解すべきである。他の態様、利点、および修正形態は、以下の特許請求の範囲の範囲内にある。

【0202】

本開示の番号付けした条項を以下に示す：

[項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防止するか、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- β (TGF- β) 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 (SMAD7) を阻害する工程を含む、方法。

10

[項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防止するか、セリアック病を有する患者の細胞内のTGF- β シグナル伝達を増強する方法であって、腸細胞内のSMAD7を阻害する工程を含む、方法。

[項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する方法であって、有効量のSMAD7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。

20

[項4]

前記腸細胞が小腸細胞である、請求項2に記載の方法。

[項5]

前記腸細胞が大腸細胞である、請求項2に記載の方法。

[項6]

前記腸細胞が固有層単核球である、請求項2に記載の方法。

[項7]

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

[項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、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

30

[項9]

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

[項10]

前記炎症性腸疾患がクローン病である、請求項8または9に記載の方法。

[項11]

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎である、請求項8または9に記載の方法。

[項12]

前記インヒビターがSMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、請求項3に記載の方法。

40

[項13]

前記SMAD7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、請求項12に記載の方法。

[項14]

SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドが配列番号4を含む、請求項12に記載の方法。

[項15]

前記SMAD7アンチセンスオリゴヌクレオチドを非経口投与する、請求項12に記載の方法。

50

[項 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、請求項 1 2 に記載の方法。

[項 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、請求項 3 に記載の方法。

[項 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、請求項 1 7 に記載の方法。

[項 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、請求項 1 8 に記載の方法。

[項 2 0]

前記薬学的組成物を非経口投与する、請求項 1 7 に記載の方法。

[項 2 1]

前記薬学的組成物を経口投与する、請求項 1 7 に記載の方法。

[項 2 2]

前記薬学的組成物が、エチルアクリラート-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 1 7 に記載の方法。

[項 2 3]

前記患者がヒトである、請求項 1 または 3 に記載の方法。

[項 2 4]

少なくとも 1 0 0 μ 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、請求項 1 2 または 1 7 に記載の方法。

[項 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、請求項 2 4 に記載の方法。

[項 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 - β (トランスフォーミング成長因子- β) 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 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 - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 2 8]

(c) 前記投与工程後に前記患者における前記 T G F - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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、請求項 2 7 に記載の方法。

[項 2 9]

(c) 前記投与工程後に前記患者における前記 TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルが前記投与工程前の前記 TGF- β 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 27 に記載の方法。

[項 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- β 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 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； (c) 前記患者における前記 TGF- β 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- β 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- β 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 31]

前記投与工程後の前記 TGF- β シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF- β 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、請求項 29 または 30 に記載の方法。

[項 32]

前記投与工程後の前記 TGF- β シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF- β 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、請求項 29 または 30 に記載の方法。

[項 33]

前記 TGF- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β 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、請求項 26 または 28 に記載の方法。

[項 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、請求項 28 または 30 に記載の方法。

[項 35]

前記 TGF- β 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、請求項 28 または 30 に記載の方法。

[項 36]

前記 TGF- β 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、請求項 28 または 30 に記載の方法。

[項 37]

前記 TGF- β 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、請求項 28 または 30 に記載の方法。

[項 38]

前記 TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルの中央値である、請求項 26 または 27 に記載の方法。

[項 39]

前記 TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルの中央値である、請求項 30 に記載の方法。

[項 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、請求項 38 または 39 に記載の方法。

10

[項 41]

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

[項 42]

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

[項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

20

[項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

[項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

30

[項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

[項 47]

TGF- β 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、請求項 26 または 28 に記載の方法。

40

[項 48]

TGF- β 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

50

とも約 150 mg / 日、または少なくとも約 160 mg / 日高い、請求項 30 に記載の方法。

[項 49]

TGF- β 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、請求項 26 または 28 に記載の方法。

[項 50]

TGF- β 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、請求項 30 に記載の方法。

[項 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、請求項 26、28、または 30 に記載の方法。

[項 52]

前記セリアック病を持つ患者における TGF- β 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

[項 53]

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

[項 54]

前記 TGF- β 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

[項 55]

前記 TGF- β 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、請求項 54 に記載の方法。

[項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

[項 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 α (TNF α)、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、請求項 56 に記載の方法。

[項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

[項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

[項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

[項 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 CCTTCCTCCCGCAGC - 3') のヌクレオチド配列を含む、請求項 26、27

10

20

30

40

50

、または 30 に記載の方法。

[項 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、請求項 26、27、または 30 に記載の方法。

[項 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、請求項 6 2 に記載の方法。

10

[項 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－ β 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 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－ β 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。

20

[項 6 6]

正常な T G F－ β 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 6 7]

T G F－ β 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、請求項 6 6 に記載の方法。

30

[項 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－ β 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－ β 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 6 9]

T G F－ β 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 10 回、約 15 回、約 20 回、または約 30 回分析する、請求項 6 8 に記載の方法。

[項 7 0]

前記 T G F－ β 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 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、請求項 6 8 に記載の方法。

40

[項 7 1]

T G F－ β 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－ β 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 7 2]

50

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

[項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SMA D7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- β シグナル伝達活性レベルを分析して、SMA D7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、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

[項74]

前記方法が、(a)初回用量の前記SMA D7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- β 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- β シグナル伝達活性レベルがTGF- β 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SMA D7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- β シグナル伝達活性レベルがTGF- β 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SMA D7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、請求項73に記載の使用のためのSMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

[項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SMA D7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- β 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- β シグナル伝達活性レベルがTGF- β 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SMA D7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、SMA D7アンチセンスオリゴヌクレオチド。

[項76]

前記TGF- β シグナル伝達分析物が、トランスフォーミング成長因子- β 1(TGF- β 1)、トランスフォーミング成長因子- β 2(TGF- β 2)、トランスフォーミング成長因子- β 3(TGF- β 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(SMA D2)、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(SMA D3)、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(SMA D4)、リン酸化SMA D2(p-SMA D2)、およびリン酸化SMA D3(p-SMA D3)からなる群から選択されるタンパク質である、請求項41または42に記載の方法。

[項77]

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

[項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防止するか、セリアック病を有する患者の細胞内のTGF- β 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防止するか、セリアック病を有する患者の細胞内のTGF- β 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81]

前記腸細胞が小腸細胞である、請求項78に記載の方法。

10

20

30

40

50

[項 8 2]

前記腸細胞が大腸細胞である、請求項 7 8 に記載の方法。

[項 8 3]

前記腸細胞が固有層単核球である、請求項 7 8 に記載の方法。

[項 8 4]

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

[項 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、請求項 7 8 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

[項 8 6]

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

[項 8 7]

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

[項 8 8]

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

[項 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、請求項 8 0 に記載の方法。

20

[項 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、請求項 8 9 に記載の方法。

[項 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、請求項 8 9 に記載の方法。

[項 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、請求項 8 0 に記載の方法。

[項 9 3]

前記薬学的組成物を非経口投与する、請求項 9 2 に記載の方法。

30

[項 9 4]

前記薬学的組成物を経口投与する、請求項 9 2 に記載の方法。

[項 9 5]

前記薬学的組成物が、エチルアクリラート-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 9 2 に記載の方法。

[項 9 6]

前記患者がヒトである、請求項 7 8 または 8 0 に記載の方法。

[項 9 7]

少なくとも 1 0 0 μ 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、請求項 8 9 に記載の方法。

40

[項 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、請求項 9 7 に記載の方法。

[項 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 - β (トランスフォーミング成長因子- β) 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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

50

前記患者に投与するか、前記 TGF-β シグナル伝達活性レベルが TGF-β 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 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-β 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-β シグナル伝達活性レベルが TGF-β 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 101]

(c) 前記投与工程後に前記患者における前記 TGF-β 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-β シグナル伝達活性レベルが TGF-β 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-β シグナル伝達活性レベルが TGF-β 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、請求項 100 に記載の方法。

[項 102]

(c) 前記投与工程後に前記患者における前記 TGF-β 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-β シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF-β 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-β シグナル伝達活性レベルが前記投与工程前の前記 TGF-β 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 100 に記載の方法。

[項 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-β 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-β 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-β 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-β 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 104]

前記投与工程後の前記 TGF-β シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF-β 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、請求項 102 または 103 に記載の方法。

[項 105]

前記投与工程後の前記 TGF-β シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF-β 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、請求項 102 または 103 に記載の方法。

10

20

30

40

50

[項 1 0 6]

前記 TGF- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β 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、請求項 99 または 101 に記載の方法。

[項 1 0 7]

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、請求項 101 または 103 に記載の方法。

[項 1 0 8]

前記 TGF- β 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、請求項 101 または 103 に記載の方法。

10

[項 1 0 9]

前記 TGF- β 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、請求項 101 または 103 に記載の方法。

[項 1 1 0]

前記 TGF- β 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、請求項 101 または 103 に記載の方法。

[項 1 1 1]

20

前記 TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルの中央値である、請求項 99 または 100 に記載の方法。

[項 1 1 2]

前記 TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルの中央値である、請求項 103 に記載の方法。

[項 1 1 3]

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 111 または 112 に記載の方法。

[項 1 1 4]

30

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

[項 1 1 5]

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

[項 1 1 6]

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、請求項 99、100、または 103 に記載の方法。

[項 1 1 7]

40

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、請求項 99、100、または 103 に記載の方法。

[項 1 1 8]

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、請求項 99、100、または 103 に記載の方法。

[項 1 1 9]

前記初回用量が、10 mg/日、40 mg/日、80 mg/日、または 160 mg/日

50

である、請求項 99、100、または 103 に記載の方法。

[項 120]

TGF- β 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、請求項 99 または 101 に記載の方法。

10

[項 121]

TGF- β 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、請求項 103 に記載の方法。

20

[項 122]

TGF- β 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、請求項 99 または 101 に記載の方法。

[項 123]

TGF- β 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、請求項 103 に記載の方法。

30

[項 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、請求項 99、101、または 103 に記載の方法。

[項 125]

前記セリアック病を持つ患者における TGF- β 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、請求項 99、100、または 103 に記載の方法。

[項 126]

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

40

[項 127]

前記 TGF- β 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、請求項 99、100、または 103 に記載の方法。

[項 128]

前記 TGF- β 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、請求項 127 に記載の方法。

[項 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

50

する工程をさらに含む、請求項 99、100、または 103 に記載の方法。

[項 130]

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

[項 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、請求項 99、100、または 103 に記載の方法。

[項 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- β 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。

10

[項 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- β 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 134]

正常な TGF- β 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。

20

[項 135]

TGF- β 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、請求項 134 に記載の方法。

[項 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- β 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- β 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 137]

TGF- β 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、請求項 136 に記載の方法。

30

[項 138]

前記 TGF- β 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、請求項 136 に記載の方法。

[項 139]

TGF- β 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- β 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。

40

[項 140]

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

[項 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- β シグナル伝達活性レベルを分析して、IL-6 の特異的インヒビターの適切な投与レ

50

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 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- β 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- β シグナル伝達活性レベルがT G F- β 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- β シグナル伝達活性レベルがT G F- β 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、請求項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。

10

[項 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- β 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- β シグナル伝達活性レベルがT G F- β 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 1 4 4]

前記T G F- β シグナル伝達分析物が、T G F- β 1、T G F- β 2、T G F- β 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、請求項1 1 4または1 1 5に記載の方法。

20

[項 1 4 5]

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

[項 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防止するか、セリアック病を有する患者の細胞内のT G F- β 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 α を阻害する工程を含む、方法。

[項 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防止するか、セリアック病を有する患者の細胞内のT G F- β 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 α を阻害する工程を含む、方法。

30

[項 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する方法であって、有効量のT N F α 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 1 4 9]

前記腸細胞が小腸細胞である、請求項1 4 6に記載の方法。

[項 1 5 0]

前記腸細胞が大腸細胞である、請求項1 4 6に記載の方法。

[項 1 5 1]

前記腸細胞が固有層単核球である、請求項1 4 6に記載の方法。

40

[項 1 5 2]

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

[項 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、請求項1 4 6～1 5 1のいずれか1項に記載の方法。

[項 1 5 4]

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

50

[項 1 5 5]

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

[項 1 5 6]

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

[項 1 5 7]

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

[項 1 5 8]

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

10

[項 1 5 9]

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

[項 1 6 0]

T N F α 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、請求項 1 4 8 に記載の方法。

[項 1 6 1]

前記薬学的組成物を非経口投与する、請求項 1 6 0 に記載の方法。

[項 1 6 2]

前記薬学的組成物を経口投与する、請求項 1 6 0 に記載の方法。

20

[項 1 6 3]

前記薬学的組成物が、エチルアクリラート-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 1 6 0 に記載の方法。

[項 1 6 4]

前記患者がヒトである、請求項 1 4 6 または 1 4 8 に記載の方法。

[項 1 6 5]

少なくとも 1 0 0 μ 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、請求項 1 5 7 に記載の方法。

[項 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、請求項 1 6 5 に記載の方法。

30

[項 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する方法であって、(a) 初回用量の T N F α 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 - β (トランスフォーミング成長因子- β) 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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。

40

[項 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 - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 α 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 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 - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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

50

用量を前記患者に投与するか、前記 TGF- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β 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、請求項 168 に記載の方法。

[項 170]

(c) 前記投与工程後に前記患者における前記 TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルが前記投与工程前の前記 TGF- β 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 168 に記載の方法。

10

[項 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- β 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 α 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- β 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- β 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- β 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。

20

[項 172]

前記投与工程後の前記 TGF- β シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF- β 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、請求項 170 または 171 に記載の方法。

[項 173]

前記投与工程後の前記 TGF- β シグナル伝達活性レベルが、前記投与工程前の前記 TGF- β 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、請求項 170 または 171 に記載の方法。

30

[項 174]

前記 TGF- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β 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- β シグナル伝達活性レベルが TGF- β 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、請求項 167 または 169 に記載の方法。

40

[項 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、請求項 169 または 171 に記載の方法。

[項 176]

前記 TGF- β 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、請求項 169 または 171 に記載の方法。

50

[項 1 7 7]

前記 TGF-β 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、請求項 1 6 9 または 1 7 1 に記載の方法。

[項 1 7 8]

前記 TGF-β シグナル伝達活性レベルを、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、請求項 1 6 9 または 1 7 1 に記載の方法。

[項 1 7 9]

前記 TGF-β 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-β シグナル伝達活性レベルの中央値である、請求項 1 7 3 または 1 7 4 に記載の方法。

10

[項 1 8 0]

前記 TGF-β 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-β シグナル伝達活性レベルの中央値である、請求項 1 7 1 に記載の方法。

[項 1 8 1]

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 7 9 または 1 8 0 に記載の方法。

[項 1 8 2]

前記 TGF-β シグナル伝達活性を、TGF-β シグナル伝達分析物の濃度測定によって分析する、請求項 1 6 7 または 1 6 8 に記載の方法。

20

[項 1 8 3]

前記 TGF-β シグナル伝達活性を、TGF-β シグナル伝達分析物の濃度測定によって分析する、請求項 1 7 1 に記載の方法。

[項 1 8 4]

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、請求項 1 6 7、1 6 8、または 1 7 1 に記載の方法。

[項 1 8 5]

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、請求項 1 6 7、1 6 8、または 1 7 1 に記載の方法。

30

[項 1 8 6]

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、請求項 1 6 7、1 6 8、または 1 7 1 に記載の方法。

[項 1 8 7]

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、請求項 1 6 7、1 6 8、または 1 7 1 に記載の方法。

[項 1 8 8]

TGF-β 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 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、請求項 1 6 7 または 1 6 9 に記載の方法。

40

[項 1 8 9]

TGF-β 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

50

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、請求項 171 に記載の方法。

[項 190]

TGF- β 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、請求項 167 または 169 に記載の方法。

[項 191]

TGF- β 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、請求項 171 に記載の方法。

[項 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、請求項 167、169、または 171 に記載の方法。

[項 193]

前記セリアック病を持つ患者における TGF- β 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、請求項 167、168、または 171 に記載の方法。

[項 194]

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

[項 195]

前記 TGF- β 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、請求項 167、168、または 171 に記載の方法。

[項 196]

前記 TGF- β 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、請求項 195 に記載の方法。

[項 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、請求項 167、168、または 171 に記載の方法。

[項 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、請求項 197 に記載の方法。

[項 199]

前記 TNF α 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、請求項 167、168、または 171 に記載の方法。

[項 200]

ある用量の TNF α の特異的インヒビターの投与後に正常な TGF- β 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 α 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。

10

20

30

40

50

[項 2 0 1]

ある用量の T N F α の特異的インヒビターの投与後に正常な T G F - β 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 T N F α 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 2 0 2]

正常な T G F - β 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 T N F α 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 2 0 3]

T G F - β 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、請求項 2 0 2 に記載の方法。

[項 2 0 4]

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 T N F α の特異的インヒビターの投与後に前記患者における T G F - β 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 - β 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 2 0 5]

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

[項 2 0 6]

前記 T G F - β シグナル伝達活性レベルを、前記 T N F α 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 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、請求項 2 0 4 に記載の方法。

[項 2 0 7]

T G F - β 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 T N F α の特異的インヒビターの投与量を、前記患者における T G F - β 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 2 0 8]

T G F - β シグナル伝達活性が、T G F - β シグナル伝達活性のほぼ正常レベルまでまたは T G F - β シグナル伝達活性の正常レベルを超えるまで増加する、請求項 2 0 7 に記載の方法。

[項 2 0 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使用するための T N F α 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 T G F - β シグナル伝達活性レベルを分析して、T N F α 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、T N F α の特異的インヒビター。

[項 2 1 0]

前記方法が、(a) 初回用量の前記 T N F α 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 - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 T N F α 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 T N F α 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、請求項 2 0 9 に記載の使用のための T N F α の特異的インヒビター。

[項 2 1 1]

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 α 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 - β 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 - β シグナル伝達活性レベルが T G F - β 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 α 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 α の特異的インヒビター。

[項 2 1 2]

前記 T G F - β シグナル伝達分析物が、T G F - β 1、T G F - β 2、T G F - β 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、請求項 1 8 2 または 1 8 3 に記載の方法。

10

[項 2 1 3]

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

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

20

[項 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 α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 2 1 6]

30

(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 α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 2 1 5 に記載の方法。

[項 2 1 7]

40

(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 α 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 α 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 α 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 α 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 α 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 2 1 5 に記載の方法。

[項 2 1 8]

50

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 α 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 α 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 α 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 α 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 2 1 9]

10

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 α 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 α 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、請求項 2 1 7 または 2 1 8 に記載の方法。

[項 2 2 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 α 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 α 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、請求項 2 1 7 または 2 1 8 に記載の方法。

20

[項 2 2 1]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 2 1 4 または 2 1 6 に記載の方法。

30

[項 2 2 2]

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、請求項 2 1 6 または 2 1 8 に記載の方法。

[項 2 2 3]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 2 1 6 または 2 1 8 に記載の方法。

40

[項 2 2 4]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルを、前記投与工程の直後に分析する、請求項 2 1 6 または 2 1 8 に記載の方法。

[項 2 2 5]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 2 1 6 または 2 1 8 に記載の方法。

[項 2 2 6]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルの中央値である、請求項 2 1 4 または 2 1 5 に記載の方法。

50

[項 2 2 7]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルの中央値である、請求項 2 1 8 に記載の方法。

[項 2 2 8]

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、請求項 2 2 6 または 2 2 7 に記載の方法。

[項 2 2 9]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α タンパク質、および／または T N F α m R N A の濃度測定によって分析する、請求項 2 1 4 または 2 1 5 に記載の方法。 10

[項 2 3 0]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α タンパク質、および／または T N F α m R N A の濃度測定によって分析する、請求項 2 1 8 に記載の方法。

[項 2 3 1]

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、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。 20

[項 2 3 2]

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、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

[項 2 3 3]

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、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。 30

[項 2 3 4]

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、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

[項 2 3 5]

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 2 1 4 または 2 1 6 に記載の方法。 40

[項 2 3 6]

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請 50

求項 2 1 8 に記載の方法。

[項 2 3 7]

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 2 1 4 または 1 6 に記載の方法。

[項 2 3 8]

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 2 1 8 に記載の方法。

10

[項 2 3 9]

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、請求項 2 1 4、2 1 6、または 2 1 8 に記載の方法。

[項 2 4 0]

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 α 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、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

20

[項 2 4 1]

前記試料が、血液、血清、血漿、または腸組織の試料である、請求項 2 4 0 に記載の方法。

[項 2 4 2]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

[項 2 4 3]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 2 4 2 に記載の方法。

30

[項 2 4 4]

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、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

[項 2 4 5]

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、請求項 2 4 4 に記載の方法。

[項 2 4 6]

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、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

[項 2 4 7]

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 1 0 8 ~ 1 2 8 を標的にする、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

40

[項 2 4 8]

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 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 を標的にする、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

[項 2 4 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 2 (5' - G T C G C C C C T T C T C C C C G C A G C - 3') のヌクレオチド配列を含む、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

50

[項 2 5 0]

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、請求項 2 1 4、2 1 5、または 2 1 8 に記載の方法。

[項 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、請求項 2 5 0 に記載の方法。

10

[項 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 α 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 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 α 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。

20

[項 2 5 4]

正常な S M A D 7、I L－6、および／または T N F α 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 2 5 5]

S M A D 7、I L－6、および／または T N F α 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、請求項 2 5 4 に記載の方法。

[項 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 α 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 α 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。

30

[項 2 5 7]

S M A D 7、I L－6、および／または T N F α 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、請求項 2 5 6 に記載の方法。

[項 2 5 8]

前記 S M A D 7、I L－6、および／または T N F α 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、請求項 2 5 6 に記載の方法。

40

[項 2 5 9]

S M A D 7、I L－6、および／または T N F α 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 α のレベルが減少するまで増加させる工程を含む、方法。

[項 2 6 0]

50

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

[項 2 6 1]

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 S M A D 7 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 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルを分析して、S M A D 7 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、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

[項 2 6 2]

10

前記方法が、(a) 初回用量の前記 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 α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 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か、前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 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、請求項 2 6 1 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。

20

[項 2 6 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 S M A D 7 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 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α の正常レベルを超える場合、初回用量の前記 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工程を含む、S M A D 7 アンチセンスオリゴヌクレオチド。

[項 2 6 4]

前記セリアック病が難治性セリアック病である、請求項 2 1 4 ~ 2 6 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

[項 2 6 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 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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。

40

[項 2 6 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) 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 α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α の正常レベルを超える場合、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を含む、方法。

[項 2 6 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 α 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

50

TNF α のレベルがSMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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 α のレベルがSMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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、請求項266に記載の方法。

[項268]

(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 α 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 α 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 α 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SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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 α 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266に記載の方法。

[項269]

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 α 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SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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 α 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 α 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270]

前記投与工程後の前記SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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 α 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、請求項268または269に記載の方法。

[項271]

前記投与工程後の前記SMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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 α 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、請求項268または269に記載の方法。

[項272]

前記SMAD7、IL-6、および／またはTNF α のレベルがSMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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 α のレベルがSMAD7、IL-6、および／またはTNF α 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、請求項265または267に記載の方法。

[項273]

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、請求項 267 または 269 に記載の方法。

[項 274]

前記 SMAD7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 267 または 269 に記載の方法。

[項 275]

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

10

[項 276]

前記 SMAD7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 267 または 269 に記載の方法。

[項 277]

前記 SMAD7、IL-6、および／または TNF α 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 α のレベルの中央値である、請求項 265 または 266 に記載の方法。

[項 278]

前記 SMAD7、IL-6、および／または TNF α 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 α のレベルの中央値である、請求項 269 に記載の方法。

20

[項 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、請求項 277 または 278 に記載の方法。

[項 280]

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

30

[項 281]

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

[項 282]

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、請求項 265、266、または 269 に記載の方法。

[項 283]

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、請求項 265、266、または 269 に記載の方法。

40

[項 284]

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、請求項 265、266、または 269 に記載の方法。

[項 285]

前記初回用量が、10 mg／日、40 mg／日、80 mg／日、または 160 mg／日

50

である、請求項 265、266、または 269 に記載の方法。

[項 286]

SMA D7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 265 または 267 に記載の方法。

10

[項 287]

SMA D7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 269 に記載の方法。

20

[項 288]

SMA D7、IL-6、および／または TNF α 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 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、請求項 265 または 267 に記載の方法。

[項 289]

SMA D7、IL-6、および／または TNF α 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 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、請求項 269 に記載の方法。

30

[項 290]

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 265、267、または 269 に記載の方法。

[項 291]

前記セリアック病を持つ患者における SMA D7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 265、266、または 269 に記載の方法。

[項 292]

前記試料が、血液、血清、血漿、または腸組織の試料である、請求項 291 に記載の方法。

40

[項 293]

前記 SMA D7、IL-6、および／または TNF α のレベルを、免疫化学またはスクレオチド分析によって決定する、請求項 265、266、または 269 に記載の方法。

[項 294]

前記 SMA D7、IL-6、および／または TNF α のレベルを、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) によって決定する、請求項 293 に記載の方法。

[項 295]

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

50

する工程をさらに含む、請求項 265、266、または 269 に記載の方法。

[項 296]

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、請求項 295 に記載の方法。

[項 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、請求項 265、266、または 269 に記載の方法。

[項 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 α 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。

10

[項 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 α 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 300]

正常な SMAD7、IL-6、および／または TNF α 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。

20

[項 301]

SMAD7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 300 に記載の方法。

[項 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 α 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 α 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。

30

[項 303]

SMAD7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 302 に記載の方法。

[項 304]

前記 SMAD7、IL-6、および／または TNF α 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、請求項 302 に記載の方法。

[項 305]

SMAD7、IL-6、および／または TNF α 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 α のレベルが減少するまで増加させる工程を含む、方法。

40

[項 306]

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

[項 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

50

めの I L - 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 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルを分析して、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 3 0 8]

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 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 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 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 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、請求項 3 0 7 に記載の使用のための I L - 6 の特異的インヒビター。

10

[項 3 0 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 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α の正常レベルを超える場合、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。

20

[項 3 1 0]

前記セリアック病が難治性セリアック病である、請求項 2 6 5 ~ 3 0 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 3 1 1]

セリアック病を持つ患者においてセリアック病を処置する方法であって、(a) 初回用量の T N F α 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 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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。

30

[項 3 1 2]

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 α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α の正常レベルを超える場合、初回用量の T N F α 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。

40

[項 3 1 3]

(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 α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 3 1 2 に記載の方法。

。

[項 3 1 4]

50

(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 α 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 α 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 α 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 α 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 α 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 3 1 2 に記載の方法。

[項 3 1 5]

10

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 α のコントロールレベルを確立する工程；(b) 初回用量の T N F α 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 α 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 α 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 α 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。

20

[項 3 1 6]

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 α 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 α 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、請求項 3 1 4 または 3 1 5 に記載の方法。

[項 3 1 7]

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 α 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 α 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、請求項 3 1 4 または 3 1 5 に記載の方法。

30

[項 3 1 8]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 3 1 1 または 3 1 3 に記載の方法。

40

[項 3 1 9]

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、請求項 3 1 3 または 3 1 5 に記載の方法。

[項 3 2 0]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 3 1 3 または 3 1 5 に記載の

50

方法。

[項 3 2 1]

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

[項 3 2 2]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 3 1 3 または 3 1 5 に記載の方法。

[項 3 2 3]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルの中央値である、請求項 3 1 1 または 3 1 2 に記載の方法。

10

[項 3 2 4]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α のレベルの中央値である、請求項 3 1 5 に記載の方法。

[項 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、請求項 3 2 3 または 3 2 4 に記載の方法。

[項 3 2 6]

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

20

[項 3 2 7]

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

[項 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、請求項 3 1 1、3 1 2、または 3 1 5 に記載の方法。

30

[項 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、請求項 3 1 1、3 1 2、または 3 1 5 に記載の方法。

[項 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、請求項 3 1 1、3 1 2、または 3 1 5 に記載の方法。

40

[項 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、請求項 3 1 1、3 1 2、または 3 1 5 に記載の方法。

[項 3 3 2]

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、

50

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、請求項 311 または 313 に記載の方法。

[項 333]

SMAD7、IL-6、および/または TNF α 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、請求項 315 に記載の方法。

10

[項 334]

SMAD7、IL-6、および/または TNF α 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 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、請求項 311 または 313 に記載の方法。

[項 335]

SMAD7、IL-6、および/または TNF α 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 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、請求項 315 に記載の方法。

20

[項 336]

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 311、313、または 315 に記載の方法。

[項 337]

前記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 α 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、請求項 311、312、または 315 に記載の方法。

30

[項 338]

前記試料が、血液、血清、血漿、または腸組織の試料である、請求項 337 に記載の方法。

[項 339]

前記 SMAD7、IL-6、および/または TNF α のレベルを、免疫化学またはスクレオチド分析によって決定する、請求項 311、312、または 315 に記載の方法。

[項 340]

前記 SMAD7、IL-6、および/または TNF α のレベルを、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) によって決定する、請求項 339 に記載の方法。

40

[項 341]

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、請求項 311、312、または 315 に記載の方法。

[項 342]

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、請求項 341 に記載の方法。

[項 343]

前記 TNF α 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、請求項 311、312、または 315 に記載の方法。

50

[項 3 4 4]

ある用量の T N F α 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 T N F α 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 3 4 5]

ある用量の T N F α 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 T N F α 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。

10

[項 3 4 6]

正常な S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 T N F α 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 3 4 7]

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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、請求項 3 4 6 に記載の方法。

[項 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 T N F α の特異的インヒビター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 α 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 α 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。

20

[項 3 4 9]

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルを、T N F α 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 1 0 回、約 1 5 回、約 2 0 回、または約 3 0 回分析する、請求項 3 4 8 に記載の方法。

[項 3 5 0]

前記 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルを、T N F α 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 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、請求項 3 4 8 に記載の方法。

30

[項 3 5 1]

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 T N F α の特異的インヒビターの投与量を、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 α のレベルが減少するまで増加させる工程を含む、方法。

[項 3 5 2]

S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α が、S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α の正常レベル未満まで減少する、請求項 3 5 1 に記載の方法。

40

[項 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 T N F α 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 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α のレベルを分析して、T N F α 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、T N F α の特異的インヒビター。

[項 3 5 4]

前記方法が、(a) 初回用量の前記 T N F α 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 S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α の

50

レベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 T N F α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α 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 α 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、請求項 3 5 3 に記載の使用のための T N F α の特異的インヒビター。

[項 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 α 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 α 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 α のレベルが S M A D 7、I L - 6、および／または T N F α の正常レベルを超える場合、初回用量の前記 T N F α 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 α の特異的インヒビター。

[項 3 5 6]

前記セリアック病が難治性セリアック病である、請求項 3 1 1 ～ 3 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0 2 0 3】

参照による援用

本明細書中で引用した各々の特許書類および科学論文の開示全体が、全ての目的のために参考として援用される。

【0 2 0 4】

均等物

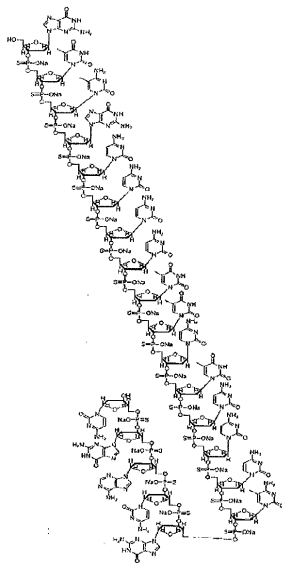
本発明を、その本質的な特徴を逸脱することなく他の特定の形態で具体化することができる。したがって、前述の実施形態は、本明細書中に記載の発明の制限でなく、むしろ例示と見なすべきである。本発明の範囲を、前述の説明によるよりもむしろ添付の特許請求の範囲によって示し、特許請求の範囲の意味および均等範囲内の全ての変更形態が本発明に含まれることを意図する。

10

20

【図 1】

FIG. 1



【図 2】

FIG. 2A

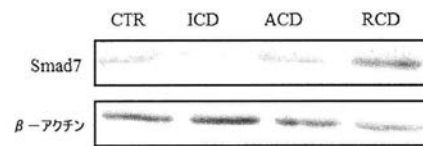


FIG. 2B

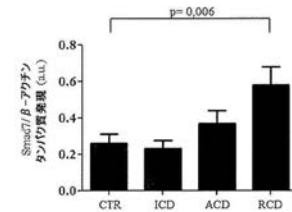
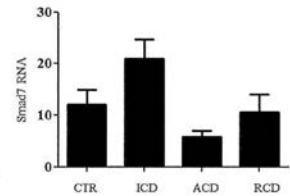
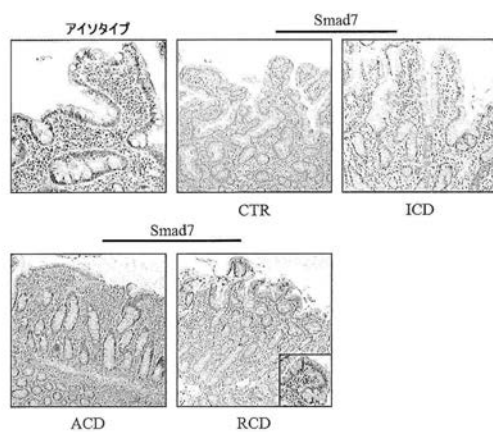


FIG. 2C



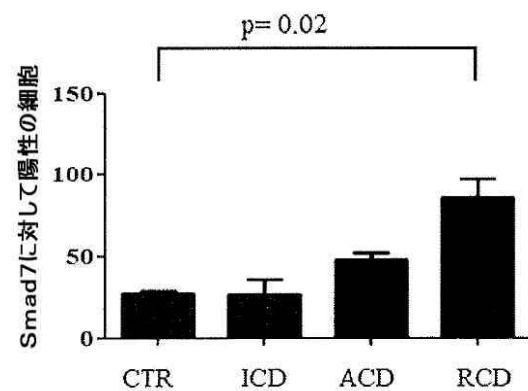
【図 3 A】

FIG. 3A



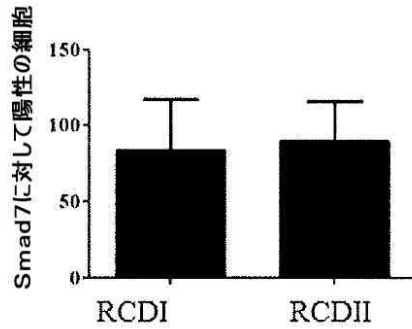
【図 3 B】

FIG. 3B



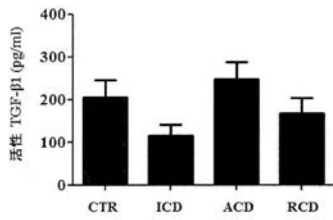
【図 3 C】

FIG. 3C



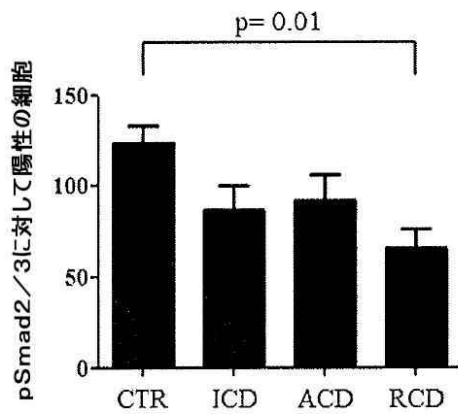
【図 4】

FIG. 4



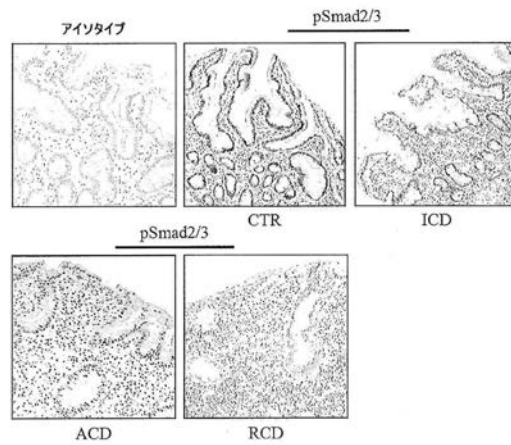
【図 5 B】

FIG. 5B



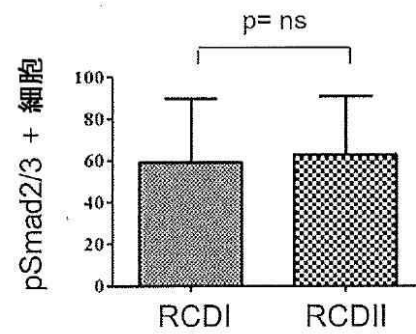
【図 5 A】

FIG. 5A



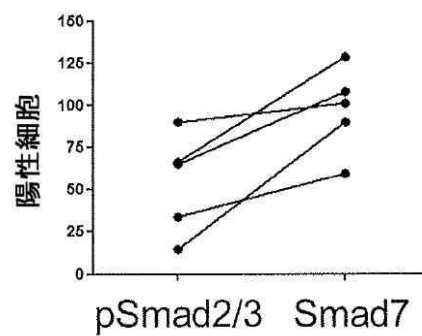
【図 5 C】

FIG. 5C



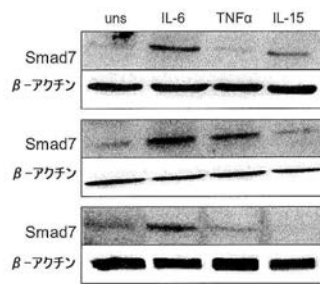
【図 5 D】

FIG. 5D



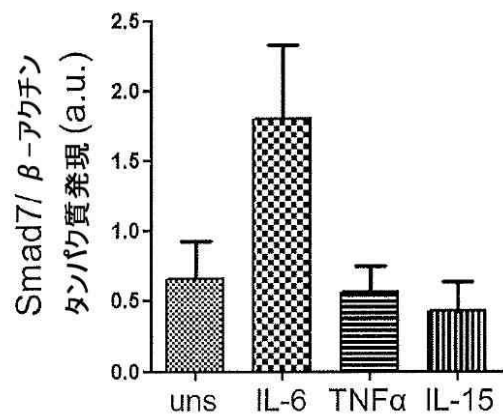
【図 6 A】

FIG. 6A



【図 6 B】

FIG. 6B



【配列表】

2019507755000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/054380

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C12N15/113
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12N

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, EMBASE, BIOSIS, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ROBERTA CARUSO ET AL: "Analysis of the cytokine profile in the duodenal mucosa of refractory coeliac disease patients", CLINICAL SCIENCE, vol. 126, no. 6, 15 October 2013 (2013-10-15), pages 451-458, XP055374921, GB	1-76, 214-263, 358-365
A	ISSN: 0143-5221, DOI: 10.1042/CS20130478 the whole document	77,264
X	----- WO 2015/169966 A2 (NOGRA PHARMA LTD [IE]) 12 November 2015 (2015-11-12)	357
A	paragraph [0064]; claims 21-25	12-14, 18,19, 61-63, 247-251, 360-362
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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

26 May 2017

Date of mailing of the international search report

24/07/2017

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) 340-3016

Authorized officer

Wiame, Ilse

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/054380

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	SEDDA S ET AL: "P.06.5 HIGH SMAD7 IN REFRACTORY CELIAC DISEASE SUSTAINS INFLAMMATORY CYTOKINE RESPONSE", DIGESTIVE AND LIVER DISEASE, vol. 48, 24 February 2016 (2016-02-24), XP029429290, ISSN: 1590-8658, DOI: 10.1016/S1590-8658(16)30210-9 the whole document -----	1-77, 214-264, 358-365
Y,P	SILVIA SEDDA ET AL: "High Smad7 sustains inflammatory cytokine response in refractory coeliac disease", IMMUNOLOGY, vol. 150, no. 3, 12 December 2016 (2016-12-12), pages 356-363, XP055374792, GB ISSN: 0019-2805, DOI: 10.1111/imm.12690 the whole document -----	1-77, 214-264, 358-365

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2017/054380**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.:
1-77, 214-264, 357-362, 365(completely); 363, 364(partially)

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 Application No. PCT/ EP2017/ 054380

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-77, 214-264, 357-362, 365(completely); 363, 364(partially)

Treating or managing celiac disease or enhancing TGF-beta signaling in a cell of a patient with celiac disease, comprising inhibiting SMAD7.

2. claims: 78-145, 265-310, 366(completely); 363, 364(partially)

Treating or managing celiac disease or enhancing TGF-beta signaling in a cell of a patient with celiac disease, comprising inhibiting IL-6.

3. claims: 146-213, 311-356, 367(completely); 363, 364(partially)

Treating or managing celiac disease or enhancing TGF-beta signaling in a cell of a patient with celiac disease, comprising inhibiting TNFalpha.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/054380

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015169966 A2	12-11-2015	AU 2015257589 A1	24-11-2016
		CA 2948411 A1	12-11-2015
		CN 106573065 A	19-04-2017
		EP 3140658 A2	15-03-2017
		JP 2017515896 A	15-06-2017
		KR 20170005058 A	11-01-2017
		WO 2015169966 A2	12-11-2015

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

(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, DJ, 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, KH, KN, KP, KR, KW, 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

(72)発明者 モンテレオーネ, ジョバンニ
イタリア国 00046 グロッタフェラータ, ヴィア 24 マッジオ 128, イント.
8

Fターム(参考) 2G045 AA25 CA25 CA26 CB01 DA13 DA36
4B063 QA01 QA19 QQ02 QQ08 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QR55 QR62
QR72 QR77 QS25 QS34 QS36 QX01
4C076 AA11 AA16 AA30 AA31 AA45 AA53 BB01 CC16 EE10J EE11J
EE48J FF25
4C084 AA13 AA17 MA17 MA22 MA23 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52
MA55 NA14 ZA66 ZA68 ZC02
4C086 AA01 AA02 EA16 NA14 ZA66 ZA68 ZC02