

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和1年11月7日(2019.11.7)

【公表番号】特表2018-531936(P2018-531936A)

【公表日】平成30年11月1日(2018.11.1)

【年通号数】公開・登録公報2018-042

【出願番号】特願2018-516772(P2018-516772)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/711 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 1/04

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/711

G 0 1 N 33/68

G 0 1 N 33/53

P

【手続補正書】

【提出日】令和1年9月30日(2019.9.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

炎症性腸疾患(ＩＢＤ)を有する患者においてＩＢＤを処置または管理する方法において使用するための、ＳＭＡＤ７　ＡＯΝを含む組成物であって、前記方法は、(a)前記患者におけるＲＥＧ３の第1のレベルを分析するステップと、(b)前記患者に初回用量の前記組成物を投与するステップと、(c)前記投与するステップの後に前記患者におけるＲＥＧ３の第2のレベルを分析するステップとを含み、

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

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

【請求項2】

ＩＢＤを有する患者においてＩＢＤを処置または管理する方法において使用するための、ＳＭＡＤ７　ＡΟΝを含む組成物であって、前記方法は、(a)前記患者に初回用量の前記組成物を投与するステップと、(b)前記投与するステップの後に前記患者におけるＲＥＧ３のレベルを分析するステップとを含み、

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

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

【請求項 3】

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

【請求項 4】

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

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

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

【請求項 5】

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

【請求項 6】

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

【請求項 7】

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

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

【請求項 8】

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

【請求項 9】

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

、請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

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

【請求項11】

R E G 3 のレベルの低下が、ベースラインH a r v e y - B r a d s h a w I n d e x (H B I)スコアの減少と関連する、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

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

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

【請求項13】

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

【請求項14】

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

【請求項15】

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

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

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

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

【請求項16】

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

【請求項17】

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

【請求項18】

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

【請求項19】

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

【請求項20】

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

【請求項21】

前記方法が、前記I B Dを有する患者において1種または複数の追加的な分析物のレベルを決定するステップをさらに含み、前記1種または複数の追加的な分析物が、C R P、F C P、C C L 2 0、I L - 8、I L - 5、I L - 2 5、I L - 1 3、および／またはT

N F のレベルである、請求項1から20のいずれかに記載の組成物。

【請求項 22】

R E G 3 のレベルが、前記患者由来の血液、血清、または血漿試料を分析することによって決定されることを特徴とする、請求項1から21のいずれかに記載の組成物。

【請求項 23】

R E G 3 のレベルが、免疫化学によって、ヌクレオチド分析によって、および／または酵素結合免疫吸着検定法（E L I S A）によって決定されることを特徴とする、請求項1から22のいずれかに記載の組成物。

【請求項 24】

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

R E G 3 のレベルが、ある用量の前記組成物を受ける前、受けてから1～6時間後、および受けてから6～12時間後に分析されるか；または

R E G 3 のレベルが、ある用量の前記組成物を受ける前、受けてから約2時間後、約4時間後、約6時間後、約8時間後、および約24時間後に分析されることを特徴とする、請求項1から23のいずれかに記載の組成物。

【請求項 25】

前記I B Dが、クローン病（C D）または潰瘍性大腸炎（U C）である、請求項1から24のいずれかに記載の組成物。

【請求項 26】

前記S M A D 7 A O Nが、ヒトS M A D 7（配列番号1）の領域108～128を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド；ヒトS M A D 7（配列番号1）のヌクレオチド403、233、294、295、296、298、299または533を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド；配列番号3（5' - G T C G C C C T T C T C C C C G C A G C - 3'）のヌクレオチド配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド；配列：5' - G T X G C C C C T T C T C C C X G C A G - 3'（配列番号4）（式中、Xは、5-メチル-2'-デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である）を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド；ならびに配列：5' - G T X G C C C C T T C T C C C X G C A G C - 3'（配列番号6）（式中、Xは、5-メチル-2'-デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である）を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドからなる群から選択される、請求項1から25のいずれかに記載の組成物。

【請求項 27】

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

【請求項 28】

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

【請求項 29】

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

【請求項 30】

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

前記投与するステップが、前記患者が150未満のCDAIスコアを達成するまで繰り返される；

前記投与するステップが、前記患者が臨床的寛解を達成するまで繰り返される；

投与するステップが、前記患者がCDAIスコアの約50点、約60点、約70点、約80点、約90点、約100点、約110点、約120点、約130点、約140点、約150点、またはそれよりも大きい減少を達成するまで繰り返される；

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

投与するステップが、前記患者がSES-CDの50%減少を達成するまで繰り返される；

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

投与するステップが、前記患者が3もしくはそれ未満または1.5もしくはそれ未満の1日当たりの液状便／軟便頻度、および／あるいは1またはそれ未満の腹痛スコアを達成するまで繰り返される；および／または

投与するステップが、前記患者が8またはそれ未満のPRO-2スコアを達成するまで繰り返されることを特徴とする、請求項29に記載の組成物。

【請求項31】

REG3 レベルが低下しないことを、IBDの患者におけるIBDの処置または管理をモニタリングするための指標とする方法であって、前記患者または前記患者由来の試料におけるREG3 レベルを各SMAD7 AON投与後に分析するステップを含み、REG3 レベルが低下しないことにより、前記処置または管理が有効でないことが示される、方法。

【請求項32】

REG3 レベルを、各SMAD7 AONの投与後、1回、2回、3回、4回、約5回、約10回、約15回、約20回、または約30回分析する；および／または

REG3 レベルを、SMAD7 AON投与の直後、約1時間後、約3時間後、約6時間後、約12時間後、約1日後、約3日後、約1週間後、約2週間後、および／または約1ヶ月後に分析する、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

REG3 のレベルが正常を超えてIBDの患者においてIBDを処置または管理する方法において使用するための、SMAD7 AONを含む組成物であって、前記方法は、前記患者におけるREG3 レベルがREG3 のおよそ正常レベル、またはREG3 の正常レベル未満に低下するまで前記患者に投与するSMAD7 AONの量を増加させるステップを含むことを特徴とする、組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1423

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1423】

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

本発明の実施形態の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目1)

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

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

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

方法。

(項目2)

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

(項目3)

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

(項目4)

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

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

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

方法。

(項目5)

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

(項目6)

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

(項目7)

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

(項目8)

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

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

(項目9)

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

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

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

項目7に記載の方法。

(項目10)

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

(項目11)

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

(項目12)

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

(項目13)

前記MTDが、約40mg、約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、
約140mg、約160mg、約180mg、約200mg、約220mg、約240m
g、約260mg、約280mg、約300mg、約320mg、約340mg、約36
0mg、約380mg、約400mg、またはそれよりも高い、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記初回用量が、1日当たり40mgまたは1日当たり160mgまたは1日当たり3
20mgであり、前記後続用量が、1日当たり40mgまたは1日当たり160mgまたは
1日当たり320mgである、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

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

(項目16)

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

(項目17)

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

(項目18)

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

(項目19)

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

前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

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

(項目21)

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

(項目22)

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

(項目23)

IL-5のレベルの低下が、初回用量のSMAD7AONを投与してから約1週間後、約2週間後、約3週間後、約4週間後、約5週間後、約6週間後、約7週間後、約8週間後、約9週間後、約10週間後、約11週間後、約12週間後、約13週間後、約14週間後、約15週間後、約16週間後、約17週間後、約18週間後、約19週間後、約20週間後、約21週間後、約22週間後、約23週間後、約24週間後、約25週間後、約26週間後、約27週間後、約28週間後、約29週間後、約30週間後、約31週間後、約32週間後、約33週間後、約34週間後、約35週間後、約36週間後、約37週間後、約38週間後、約39週間後、約40週間後、約41週間後、約42週間後、約43週間後、約44週間後、約45週間後、約46週間後、約47週間後、約48週間後、約49週間後、約50週間後、約51週間後、および/または約52週間後またはそれよりも後の臨床的寛解、臨床応答、および/またはCDAIスコアの減少と関連する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

IL-5のレベルの低下が、初回用量のSMAD7AONを投与してから約12週間後および/または約52週間後の臨床的寛解、臨床応答、および/またはCDAIスコアの減少と関連する、項目23に記載の方法。

(項目25)

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

(項目26)

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

(項目27)

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

(項目28)

HBIスコアの前記減少が、初回用量のSMAD7AONを投与してから1週間後から52週間後の間の任意の時点で観察される、項目25に記載の方法。

(項目29)

IL-5のレベルの前記低下が、初回用量のSMAD7AONを投与した後のクローニ病簡易内視鏡スコア(SESCD)が2未満であることと関連する、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目30)

IL-5のレベルの前記低下が、初回用量のSMAD7AONを投与した後の、ベースラインと比べて約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、または約50%の

S E S - C D の減少と関連する、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目31)

S E S - C D の前記減少が、初回用量の S M A D 7 A O N を投与してから 1 週間後から 5 2 週間後の間の任意の時点で観察される、項目 2 9 または 3 0 に記載の方法。

(項目32)

S E S - C D の前記減少が、初回用量の S M A D 7 A O N を投与してから約 1 2 週間後および / または約 5 2 週間後に観察される、項目 2 9 または 3 0 に記載の方法。

(項目33)

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

(項目34)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量の S M A D 7 A O N を投与してから約 4 週間後から約 5 2 週間後の間の任意の時点で観察される、項目 3 3 に記載の方法。

(項目35)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量の S M A D 7 A O N を投与してから約 5 2 週間後に観察される、項目 3 3 に記載の方法。

(項目36)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量の S M A D 7 A O N を投与した後 1 2 週間またはそれよりも長く観察される、項目 3 3 に記載の方法。

(項目37)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量の S M A D 7 A O N を投与した後 2 6 週間またはそれよりも長く観察される、項目 3 3 に記載の方法。

(項目38)

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

(項目39)

前記腹痛スコアおよび / または液状便 / 軟便頻度が、ベースラインと比べて減少する、項目 3 8 に記載の方法。

(項目40)

腹痛スコアの前記減少の結果として、腹痛スコアが 1 またはそれ未満になる、項目 3 8 または 3 9 に記載の方法。

(項目41)

液状便 / 軟便頻度の前記減少の結果として、液状便 / 軟便頻度が 3 もしくはそれ未満または 1 . 5 もしくはそれ未満になる、項目 3 8 または 3 9 に記載の方法。

(項目42)

腹痛スコアおよび / または液状便 / 軟便頻度の前記減少が、初回用量の S M A D 7 A O N を投与してから、4 週間後、1 2 週間後、5 2 週間後および / または任意の時点で観察される、項目 3 8 から 4 1 のいずれかに記載の方法。

(項目43)

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

(項目44)

前記 P R O - 2 スコアが、ベースライン P R O - 2 スコアと比べて減少する、項目 4 3 に記載の方法。

(項目45)

P R O - 2 スコアの前記減少の結果として、スコアが 8 またはそれ未満になる、項目 4 3 に記載の方法。

(項目46)

P R O - 2 スコアの前記減少が、初回用量の S M A D 7 A O N を投与した後に観察される、項目 4 3 から 4 5 のいずれかに記載の方法。

(項目47)

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

(項目48)

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

(項目49)

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

(項目50)

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

(項目51)

前記試料が、血液、血清、または血漿試料である、項目50に記載の方法。

(項目52)

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

(項目53)

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

(項目54)

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

(項目55)

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

(項目56)

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

(項目57)

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

(項目58)

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

(項目59)

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

(項目60)

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

(項目61)

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

(項目62)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：5' - G T X G C C C C T T C T C C C X G C A G - 3'（配列番号4）（式中、Xは、5-メチル-2'-デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である）を含む、S M A D 7に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目1から58のいずれかに記載の方法。

(項目63)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：5' - G T X G C C C C T T C T C C C X G C A G C - 3'（配列番号6）（式中、Xは、5-メチル-2'-デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である）を含む、S M A D 7に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目1から58、または62のいずれかに記載の方法。

(項目64)

ある用量のS M A D 7 A O Nの投与後にI L - 5 レベルが正常を超えているI B Dの患者においてI B Dを処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも高いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目65)

ある用量のS M A D 7 A O Nの投与後にI L - 5 レベルが正常未満であるI B Dの患者においてI B Dを処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも低いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目66)

I L - 5 レベルが正常を超えているI B Dの患者においてI B Dを処置または管理する方法であって、前記患者にある用量のS M A D 7 A O Nを投与するステップを含む方法。

(項目67)

前記投与するステップを、I L - 5 レベル、I L - 8 レベル、I L - 13 レベル、I L - 25 レベル、R E G 3 レベル、C R P レベル、C C L 20 レベル、F C P レベル、および/またはT N F レベルのいずれかが正常レベルに到達するまで繰り返す、項目66に記載の方法。

(項目68)

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

(項目69)

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

(項目70)

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

(項目71)

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

(項目72)

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

(項目73)

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

す、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記コルチコステロイド不要の寛解が、少なくとも約 8 週間、少なくとも約 10 週間、少なくとも約 12 週間、少なくとも約 14 週間、少なくとも約 16 週間、少なくとも約 18 週間、少なくとも約 20 週間、少なくとも約 22 週間、少なくとも約 24 週間、少なくとも約 26 週間、少なくとも約 28 週間、または少なくとも約 30 週間持続する、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 5)

投与するステップを、前記患者が 3 もしくはそれ未満または 1.5 もしくはそれ未満の 1 日当たりの液状便 / 軟便頻度、および / あるいは 1 またはそれ未満の腹痛スコアを達成するまで繰り返す、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 7 6)

投与するステップを、前記患者が 8 またはそれ未満の PRO - 2 スコアを達成するまで繰り返す、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 7 7)

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

(項目 7 8)

IL - 5 レベルを、各 SMAD7 AON の投与後、1 回、2 回、3 回、4 回、約 5 回、約 10 回、約 15 回、約 20 回、または約 30 回分析する、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 7 9)

IL - 5 レベルを、SMAD7 AON 投与の直後、約 1 時間後、約 3 時間後、約 6 時間後、約 12 時間後、約 1 日後、約 3 日後、約 1 週間後、約 2 週間後、および / または約 1 ル月後に分析する、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 8 0)

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

(項目 8 1)

IL - 5 が、IL - 5 のおよそ正常レベル、または IL - 5 の正常レベル未満に低下する、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

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

(項目 8 3)

前記方法が、(a) 前記患者に初回用量の前記 SMAD7 AON を投与するステップと、(b) 前記患者における IL - 5 のレベルを分析するステップと、(c) IL - 5 のレベルが IL - 5 の正常レベルを超えていた場合には、前記患者に、前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量の前記 SMAD7 AON を投与する、または、IL - 5 のレベルが IL - 5 の正常レベル未満である場合には、前記患者に、前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量の前記 SMAD7 AON を投与するステップとを含む、項目 8 2 に記載の使用のための SMAD7 AON。

(項目 8 4)

IBD を有する患者において IBD を処置または管理するための方法における使用のための SMAD7 AON であって、前記方法が、(a) 前記患者における IL - 5 のレベルを分析するステップと、(b) IL - 5 のレベルが IL - 5 の正常レベルを超えていた場合には、前記患者に、前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量の前記 SMAD7 AON を投与するステップとを含む、項目 8 2 に記載の使用のための SMAD7 AON。

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

(項目 8 5)

炎症性腸疾患(IBD)を有する患者において IBD を処置または管理するための方法であって、(a)前記患者における IL - 13 の第 1 のレベルを分析するステップと、(b)前記患者に初回用量の S M A D 7 A O N を投与するステップと、(c)前記投与するステップの後に前記患者における IL - 13 の第 2 のレベルを分析するステップとを含み、

i . IL - 13 の前記第 2 のレベルが IL - 13 の前記第 1 のレベルと同じまたはそれよりも高い場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い後続用量を投与する、および／または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは

ii . IL - 13 の前記第 2 のレベルが IL - 13 の前記第 1 のレベルよりも低い場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および／または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、

方法。

(項目 8 6)

IL - 13 の前記第 2 のレベルが、IL - 13 の前記第 1 のレベルよりも約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、約 100 %高い、またはそれよりも高い、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 7)

IL - 13 の前記第 2 のレベルが、IL - 13 の前記第 1 のレベルよりも約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、または約 100 %低い、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 8)

IBD を有する患者において IBD を処置または管理するための方法であって、(a)前記患者に初回用量の S M A D 7 A O N を投与するステップと、(b)前記投与するステップの後に前記患者における IL - 13 のレベルを分析するステップとを含み、

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

ii . IL - 13 のレベルが IL - 13 の正常レベル未満である場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および／または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、方法。

(項目 8 9)

IL - 13 のレベルが、IL - 13 の前記正常レベルよりも約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、約 100 %高い、またはそれよりも高い、項目 8 8 に記載の方法。

(項目 9 0)

IL - 13 のレベルが、IL - 13 の前記正常レベルよりも約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、または約 100 %低い、項目 8 8 に記載の方法。

(項目 9 1)

炎症性腸疾患(IBD)を有する患者において IBD を処置または管理するための方法であって、(a)前記患者における IL - 13 の基準レベルを分析するステップと、(b) IL - 13 の基準レベルが IL - 13 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に初回用量の S M A D 7 A O N を投与するステップとを含む方法。

(項目92)

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

(項目93)

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

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

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

項目91に記載の方法。(項目94)

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

(項目95)

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

(項目96)

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

(項目97)

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

(項目98)

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

(項目99)

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

(項目100)

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

(項目101)

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

(項目102)

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

(項目 103)

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

(項目 104)

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

(項目 105)

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

(項目 106)

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

(項目 107)

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

(項目 108)

IL - 13 のレベルの低下が、初回用量の S M A D 7 A O N を投与してから約 12 週間後および / または約 52 週間後の臨床的寛解、臨床応答、および / または CDAI スコアの減少と関連する、項目 107 に記載の方法。

(項目 109)

IL - 13 のレベルの低下が、ベースライン H a r v e y - B r a d s h a w I n d e x (HBI) スコアの減少と関連する、項目 85 から 108 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 110)

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

(項目 111)

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

(項目 112)

HBI スコアの前記減少が、初回用量の S M A D 7 A O N を投与してから 1 週間後から 52 週間後の間の任意の時点で観察される、項目 109 に記載の方法。

(項目 113)

IL - 13 のレベルの前記低下が、初回用量の S M A D 7 A O N を投与した後のクロ

ーン病簡易内視鏡スコア（S E S - C D）が2未満であることと関連する、項目85から112のいずれかに記載の方法。

（項目114）

I L - 13のレベルの前記低下が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与した後の、ベースラインと比べて約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、または約50%のS E S - C Dの減少と関連する、項目85から113のいずれかに記載の方法。

（項目115）

S E S - C Dの前記減少が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与してから1週間後から52週間後の間の任意の時点で観察される、項目113または114に記載の方法。

（項目116）

S E S - C Dの前記減少が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与してから約12週間後および／または約52週間後に観察される、項目113または114に記載の方法。

（項目117）

I L - 13のレベルの前記低下が、患者におけるコルチコステロイド不要の臨床的寛解と関連する、項目85から116のいずれかに記載の方法。

（項目118）

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与してから約4週間後から約52週間後の間の任意の時点で観察される、項目117に記載の方法。

（項目119）

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与してから約52週間後に観察される、項目117に記載の方法。

（項目120）

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与した後12週間またはそれよりも長く観察される、項目117に記載の方法。

（項目121）

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与した後26週間またはそれよりも長く観察される、項目117に記載の方法。

（項目122）

I L - 13のレベルの前記低下が、腹痛スコアおよび／または液状便／軟便頻度の減少と関連する、項目85から121のいずれかに記載の方法。

（項目123）

前記腹痛スコアおよび／または液状便／軟便頻度が、ベースラインと比べて減少する、項目122に記載の方法。

（項目124）

腹痛スコアの前記減少の結果として、腹痛スコアが1またはそれ未満になる、項目122または123に記載の方法。

（項目125）

液状便／軟便頻度の前記減少の結果として、液状便／軟便頻度が3もしくはそれ未満または1.5もしくはそれ未満になる、項目122または123に記載の方法。

（項目126）

腹痛スコアおよび／または液状便／軟便頻度の前記減少が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与してから、4週間後、12週間後、52週間後および／または任意の時点で観察される、項目122から125のいずれかに記載の方法。

（項目127）

I L - 13のレベルの前記低下が、患者報告アウトカム（P R O - 2）スコアの減少と関連する、項目85から126のいずれかに記載の方法。

（項目128）

前記P R O - 2スコアが、ベースラインP R O - 2スコアと比べて減少する、項目127に記載の方法。

（項目129）

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

(項目130)

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

(項目131)

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

(項目132)

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

(項目133)

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

(項目134)

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

(項目135)

前記試料が、血液、血清、または血漿試料である、項目134に記載の方法。

(項目136)

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

(項目137)

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

(項目138)

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

(項目139)

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

(項目140)

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

(項目141)

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

(項目142)

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

(項目143)

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

(項目144)

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

(項目145)

前記S M A D 7 A O Nが、配列番号3(5' - G T C G C C C C T T C T C C C C G C A G C - 3')のヌクレオチド配列を含む、項目85から142のいずれかに記載の方
法。

(項目146)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：5' - G T X G C C C C T T C T C C C X G C A G - 3'（配列番号4）（式中、Xは、5'-メチル-2'-デオキシシ
チジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である）を含む、S M A D 7に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目85から142のいずれかに記載の方法。

(項目147)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：5' - G T X G C C C C T T C T C C C X G C A G C - 3'（配列番号6）（式中、Xは、5'-メチル-2'-デオキシシ
チジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である）を含む、S M A D 7に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目85から142、または146のいずれかに記載の方法。

(項目148)

ある用量のS M A D 7 A O Nの投与後にI L - 13レベルが正常を超えているI B Dの患者においてI B Dを処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも高いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目149)

ある用量のS M A D 7 A O Nの投与後にI L - 13レベルが正常未満であるI B Dの患者においてI B Dを処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも低いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目150)

I L - 13レベルが正常を超えているI B Dの患者においてI B Dを処置または管理する方法であって、前記患者にある用量のS M A D 7 A O Nを投与するステップを含む方法。

(項目151)

前記投与するステップを、I L - 13レベル、I L - 8レベル、I L - 5レベル、I L - 25レベル、R E G 3 レベル、C R P レベル、C C L 20 レベル、F C P レベル、および/またはT N F レベルのいずれかが正常レベルに到達するまで繰り返す、項目150に記載の方法。

(項目152)

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

(項目153)

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

(項目154)

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

(項目155)

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

(項目156)

投与するステップを、前記患者が S E S - C D の 5 0 % 減少を達成するまで繰り返す、項目 150 に記載の方法。

(項目 157)

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

(項目 158)

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

(項目 159)

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

(項目 160)

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

(項目 161)

I B D の患者における I B D の処置または管理をモニタリングする方法であって、前記患者における I L - 13 レベルを各 S M A D 7 A O N 投与後に分析するステップを含み、I L - 13 レベルが低下しないことにより、前記処置または管理が有効でないことが示される、方法。

(項目 162)

I L - 13 レベルを、各 S M A D 7 A O N の投与後、1 回、2 回、3 回、4 回、約 5 回、約 10 回、約 15 回、約 20 回、または約 30 回分析する、項目 161 に記載の方法。

(項目 163)

I L - 13 レベルを、S M A D 7 A O N 投与の直後、約 1 時間後、約 3 時間後、約 6 時間後、約 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 ル月後に分析する、項目 161 に記載の方法。

(項目 164)

I L - 13 のレベルが正常を超えている I B D の患者において I B D を処置または管理する方法であって、前記患者における I L - 13 レベルが低下するまで前記患者に投与する S M A D 7 A O N の量を増加させるステップを含む方法。

(項目 165)

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

(項目 166)

I B D を有する患者において I B D を処置または管理するための方法における使用のための S M A D 7 A O N であって、前記方法が、前記患者における I L - 13 のレベルを分析して S M A D 7 A O N 投与の適切なレベルを決定するステップを含む、S M A D 7 A O N。

(項目 167)

前記方法が、(a) 前記患者に初回用量の前記 S M A D 7 A O N を投与するステップと、(b) 前記患者における I L - 13 のレベルを分析するステップと、(c) I L - 13 のレベルが I L - 13 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に、前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量の前記 S M A D 7 A O N を投与する、または、I L - 13 のレベルが I L - 13 の正常レベル未満である場合には、前記患者に、前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量の前記 S M A D 7 A O N を投与する

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

(項目 168)

I B D を有する患者において I B D を処置または管理するための方法における使用のための S M A D 7 A O N であって、前記方法が、(a) 前記患者における I L - 13 のレベルを分析するステップと、(b) I L - 13 のレベルが I L - 13 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に初回用量の前記 S M A D 7 A O N を投与するステップとを含む、S M A D 7 A O N。

(項目 169)

炎症性腸疾患(I B D)を有する患者において I B D を処置または管理するための方法であって、(a) 前記患者における I L - 25 の第1のレベルを分析するステップと、(b) 前記患者に初回用量の S M A D 7 A O N を投与するステップと、(c) 前記投与するステップの後に前記患者における I L - 25 の第2のレベルを分析するステップとを含み、

i. I L - 25 の前記第2のレベルが I L - 25 の前記第1のレベルと同じまたはそれよりも高い場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い後続用量を投与する、および／または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは

ii. I L - 25 の前記第2のレベルが I L - 25 の前記第1のレベルよりも低い場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量を投与する、および／または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後続用量を投与する、

方法。

(項目 170)

I L - 25 の前記第2のレベルが、I L - 25 の前記第1のレベルよりも約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 100% 高い、またはそれよりも高い、項目 169 に記載の方法。

(項目 171)

I L - 25 の前記第2のレベルが、I L - 25 の前記第1のレベルよりも約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、または約 100% 低い、項目 169 に記載の方法。

(項目 172)

I B D を有する患者において I B D を処置または管理するための方法であって、(a) 前記患者に初回用量の S M A D 7 A O N を投与するステップと、(b) 前記投与するステップの後に前記患者における I L - 25 のレベルを分析するステップとを含み、

i. I L - 25 のレベルが I L - 25 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量を投与する、および／または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも高い頻度で後続用量を投与する、あるいは

ii. I L - 25 のレベルが I L - 25 の正常レベル未満である場合には、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後續用量を投与する、および／または、前記患者に前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い頻度で後續用量を投与する、方法。

(項目 173)

I L - 25 のレベルが、I L - 25 の前記正常レベルよりも約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 100% 高い、またはそれよりも高い、項目 172 に記載の方法。

(項目 174)

I L - 25 のレベルが、I L - 25 の前記正常レベルよりも約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、または約 100% 低い、項目 172 に記載の方法。

(項目175)

炎症性腸疾患（IBD）を有する患者においてIBDを処置または管理するための方法であって、(a)前記患者におけるIL-25の基準レベルを分析するステップと、(b)IL-25の基準レベルがIL-25の正常レベルを超えている場合には、前記患者に初回用量のSMA7 AONを投与するステップとを含む方法。

(項目176)

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

(項目177)

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

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

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

項目175に記載の方法。

(項目178)

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

(項目179)

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

(項目180)

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

(項目181)

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

(項目182)

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

(項目183)

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

(項目184)

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

合には、処置を終了する、項目169から183のいずれか一項に記載の方法。

(項目185)

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

(項目186)

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

(項目187)

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

(項目188)

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

(項目189)

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

(項目190)

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

(項目191)

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

(項目192)

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

(項目193)

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

(項目194)

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

(項目195)

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

(項目196)

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

(項目197)

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

(項目198)

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

(項目199)

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

(項目200)

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

(項目201)

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

(項目202)

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

(項目203)

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

(項目204)

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

(項目205)

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

(項目206)

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

(項目207)

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

(項目208)

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

(項目209)

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

(項目210)

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

(項目211)

I L - 2 5 のレベルの前記低下が、患者報告アウトカム（P R O - 2）スコアの減少と関連する、項目169から210のいずれかに記載の方法。

(項目212)

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

(項目213)

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

(項目214)

P R O - 2スコアの前記減少が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与した後に観察される、項目211から213のいずれかに記載の方法。

(項目215)

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

(項目216)

前記1種または複数の追加的な分析物が、C R P、F C P、C C L 2 0、I L - 8、I L - 1 0、I L - 5、I L - 1 3、R E G 3、および／またはT N F のレベルである、項目215に記載の方法。

(項目217)

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

(項目218)

I L - 2 5 のレベルを、前記患者由来の試料を分析することによって決定する、項目169から217のいずれかに記載の方法。

(項目219)

前記試料が、血液、血清、または血漿試料である、項目218に記載の方法。

(項目220)

I L - 2 5 のレベルを、免疫化学によってまたはヌクレオチド分析によって決定する、項目169から219のいずれかに記載の方法。

(項目221)

I L - 2 5 のレベルを、酵素結合免疫吸着検定法（E L I S A）によって決定する、項目220に記載の方法。

(項目222)

I L - 2 5 のレベルを、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与してから4週間後および／または8週間後に分析する、項目169から221のいずれかに記載の方法。

(項目223)

I L - 2 5 のレベルを、ある用量のS M A D 7 A O Nを受ける前、受けてから1～6時間後、および受けてから6～12時間後に分析する、項目169から222のいずれかに記載の方法。

(項目224)

I L - 2 5 のレベルを、ある用量のS M A D 7 A O Nを受ける前、受けてから約2時間後、約4時間後、約6時間後、約8時間後、および約24時間後に分析する、項目169から223のいずれかに記載の方法。

(項目225)

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

(項目226)

前記S M A D 7 A O Nを、前記I B Dを有する患者に経口投与する、項目169から

225のいずれかに記載の方法。

(項目227)

前記S M A D 7 A O Nが、ヒトS M A D 7(配列番号1)の領域108~128を標的とする、項目169から226のいずれかに記載の方法。

(項目228)

前記S M A D 7 A O Nが、ヒトS M A D 7(配列番号1)のヌクレオチド403、233、294、295、296、298、299または533を標的とする、項目169から226のいずれかに記載の方法。

(項目229)

前記S M A D 7 A O Nが、配列番号3(5' - G T C G C C C C T T C T C C C C G C A G C - 3')のヌクレオチド配列を含む、項目169から226のいずれかに記載の方法。

(項目230)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：5' - G T X G C C C C T T C T C C C X G C A G - 3'(配列番号4)(式中、Xは、5'-メチル-2'-デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である)を含む、S M A D 7に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目169から226のいずれかに記載の方法。

(項目231)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列：5' - G T X G C C C C T T C T C C C X G C A G C - 3'(配列番号6)(式中、Xは、5'-メチル-2'-デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である)を含む、S M A D 7に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目169から226、または230のいずれかに記載の方法。

(項目232)

ある用量のS M A D 7 A O Nの投与後にI L - 25レベルが正常を超えているI B Dの患者においてI B Dを処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも高いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目233)

ある用量のS M A D 7 A O Nの投与後にI L - 25レベルが正常未満であるI B Dの患者においてI B Dを処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも低いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目234)

I L - 25レベルが正常を超えているI B Dの患者においてI B Dを処置または管理する方法であって、前記患者にある用量のS M A D 7 A O Nを投与するステップを含む方法。

(項目235)

前記投与するステップを、I L - 25レベル、I L - 8レベル、I L - 5レベル、I L - 13レベル、R E G 3 レベル、C R P レベル、C C L 20 レベル、F C P レベル、および/またはT N F レベルのいずれかが正常レベルに到達するまで繰り返す、項目234に記載の方法。

(項目236)

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

(項目237)

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

(項目238)

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

(項目 239)

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

(項目 240)

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

(項目 241)

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

(項目 242)

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

(項目 243)

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

(項目 244)

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

(項目 245)

I B D の患者における I B D の処置または管理をモニタリングする方法であって、前記患者における I L - 25 レベルを各 S M A D 7 A O N 投与後に分析するステップを含み、I L - 25 レベルが低下しないことにより、前記処置または管理が有効でないことが示される、方法。

(項目 246)

I L - 25 レベルを、各 S M A D 7 A O N の投与後、1 回、2 回、3 回、4 回、約 5 回、約 10 回、約 15 回、約 20 回、または約 30 回分析する、項目 245 に記載の方法。

。

(項目 247)

I L - 25 レベルを、S M A D 7 A O N 投与の直後、約 1 時間後、約 3 時間後、約 6 時間後、約 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 ル月後に分析する、項目 245 に記載の方法。

(項目 248)

I L - 25 のレベルが正常を超えている I B D の患者において I B D を処置または管理する方法であって、前記患者における I L - 25 レベルが低下するまで前記患者に投与する S M A D 7 A O N の量を増加させるステップを含む方法。

(項目 249)

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

(項目 250)

I B D を有する患者において I B D を処置または管理するための方法における使用のための S M A D 7 A O N であって、前記方法が、前記患者における I L - 25 のレベルを分析して S M A D 7 A O N 投与の適切なレベルを決定するステップを含む、S M A D 7

A O N。

(項目251)

前記方法が、(a)前記患者に初回用量の前記S M A D 7 A O Nを投与するステップと、(b)前記患者におけるI L - 2 5のレベルを分析するステップと、(c)I L - 2 5のレベルがI L - 2 5の正常レベルを超えている場合には、前記患者に、前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量の前記S M A D 7 A O Nを投与する、または、I L - 2 5のレベルがI L - 2 5の正常レベル未満である場合には、前記患者に、前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量の前記S M A D 7 A O Nを投与するステップとを含む、項目250に記載の使用のためのS M A D 7 A O N。

(項目252)

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

(項目253)

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

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

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

方法。

(項目254)

R E G 3 の前記第2のレベルが、R E G 3 の前記第1のレベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%高い、またはそれよりも高い、項目253に記載の方法。

(項目255)

R E G 3 の前記第2のレベルが、R E G 3 の前記第1のレベルよりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約100%低い、項目253に記載の方法。

(項目256)

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

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

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

(項目257)

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

(項目258)

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

(項目259)

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

(項目260)

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

(項目261)

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

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

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

項目259に記載の方法。

(項目262)

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

(項目263)

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

(項目264)

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

(項目265)

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

(項目266)

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

(項目267)

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

(項目268)

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

(項目269)

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

(項目270)

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

(項目271)

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

(項目272)

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

(項目273)

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

(項目274)

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

(項目275)

REG3のレベルの低下が、初回用量のSMA7AONを投与してから約1週間後、約2週間後、約3週間後、約4週間後、約5週間後、約6週間後、約7週間後、約8週間後、約9週間後、約10週間後、約11週間後、約12週間後、約13週間後、約14週間後、約15週間後、約16週間後、約17週間後、約18週間後、約19週間後、約20週間後、約21週間後、約22週間後、約23週間後、約24週間後、約25週間後、約26週間後、約27週間後、約28週間後、約29週間後、約30週間後、約31週間後、約32週間後、約33週間後、約34週間後、約35週間後、約36週間後、約37週間後、約38週間後、約39週間後、約40週間後、約41週間後、約42週間後、約43週間後、約44週間後、約45週間後、約46週間後、約47週間後、約48週間後、約49週間後、約50週間後、約51週間後、および/または約52週間後またはそれよりも後の臨床的寛解、臨床応答、および/またはCDAIスコアの減少と関連する、項目253から274に記載の方法。

(項目276)

REG3のレベルの低下が、初回用量のSMA7AONを投与してから約12週間後および/または約52週間後の臨床的寛解、臨床応答、および/またはCDAIスコアの減少と関連する、項目275に記載の方法。

(項目277)

R E G 3 のレベルの低下が、ベースライン H a r v e y - B r a d s h a w I n d e x (H B I) スコアの減少と関連する、項目253から276のいずれか一項に記載の方法。

(項目278)

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

(項目279)

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

(項目280)

H B Iスコアの前記減少が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与してから1週間後から52週間後の間の任意の時点で観察される、項目277に記載の方法。

(項目281)

R E G 3 のレベルの前記低下が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与した後のクローン病簡易内視鏡スコア (S E S - C D) が2未満であることと関連する、項目253から280のいずれかに記載の方法。

(項目282)

R E G 3 のレベルの前記低下が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与した後の、ベースラインと比べて約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、または約50%のS E S - C Dの減少と関連する、項目253から281のいずれかに記載の方法。

(項目283)

S E S - C Dの前記減少が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与してから1週間後から52週間後の間の任意の時点で観察される、項目281または282に記載の方法。

(項目284)

S E S - C Dの前記減少が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与してから約12週間後および/または約52週間後に観察される、項目281または282に記載の方法。

(項目285)

R E G 3 のレベルの前記低下が、患者におけるコルチコステロイド不要の臨床的寛解と関連する、項目253から284のいずれかに記載の方法。

(項目286)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与してから約4週間後から約52週間後の間の任意の時点で観察される、項目285に記載の方法。

(項目287)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与してから約52週間後に観察される、項目285に記載の方法。

(項目288)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与した後12週間またはそれよりも長く観察される、項目285に記載の方法。

(項目289)

コルチコステロイド不要の寛解が、初回用量のS M A D 7 A O Nを投与した後26週間またはそれよりも長く観察される、項目285に記載の方法。

(項目290)

R E G 3 のレベルの前記低下が、腹痛スコアおよび/または液状便/軟便頻度の減少と関連する、項目253から289のいずれかに記載の方法。

(項目291)

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

(項目292)

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

0または291に記載の方法。

(項目293)

液状便／軟便頻度の前記減少の結果として、液状便／軟便頻度が3もしくはそれ未満または1.5もしくはそれ未満になる、項目290または291に記載の方法。

(項目294)

腹痛スコアおよび／または液状便／軟便頻度の前記減少が、初回用量のSMA7AONを投与してから、4週間後、12週間後、52週間後および／または任意の時点で観察される、項目253から293のいずれかに記載の方法。

(項目295)

REG3のレベルの前記低下が、患者報告アウトカム(PRO-2)スコアの減少と関連する、項目253から294のいずれかに記載の方法。

(項目296)

前記PRO-2スコアが、ベースラインPRO-2スコアと比べて減少する、項目295に記載の方法。

(項目297)

PRO-2スコアの前記減少の結果として、スコアが8またはそれ未満になる、項目295に記載の方法。

(項目298)

PRO-2スコアの前記減少が、初回用量のSMA7AONを投与した後に観察される、項目295から297のいずれかに記載の方法。

(項目299)

前記IBDを有する患者において1種または複数の追加的な分析物のレベルを決定するステップをさらに含む、項目253から298のいずれかに記載の方法。

(項目300)

前記1種または複数の追加的な分析物が、CRP、FCP、CCL20、IL-8、IL-5、IL-25、IL-13、および／またはTNFのレベルである、項目299に記載の方法。

(項目301)

前記患者が、経口アミノサリチル酸、経口コルチコステロイド、免疫抑制剤、および／またはアセトアミノフェンを受けている、項目253から300のいずれかに記載の方法。

(項目302)

REG3のレベルを、前記患者由来の試料を分析することによって決定する、項目253から301のいずれかに記載の方法。

(項目303)

前記試料が、血液、血清、または血漿試料である、項目302に記載の方法。

(項目304)

REG3のレベルを、免疫化学によってまたはヌクレオチド分析によって決定する、項目253から303のいずれかに記載の方法。

(項目305)

REG3のレベルを、酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)によって決定する、項目304に記載の方法。

(項目306)

REG3のレベルを、初回用量のSMA7AONを投与してから4週間後および／または8週間後に分析する、項目253から305のいずれかに記載の方法。

(項目307)

REG3のレベルを、ある用量のSMA7AONを受ける前、受けてから1～6時間後、および受けてから6～12時間後に分析する、項目253から306のいずれかに記載の方法。

(項目308)

R E G 3 のレベルを、ある用量の S M A D 7 A O N を受ける前、受けてから約 2 時間後、約 4 時間後、約 6 時間後、約 8 時間後、および約 24 時間後に分析する、項目 253 から 306 のいずれかに記載の方法。

(項目 309)

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

(項目 310)

前記 S M A D 7 A O N を、前記 I B D を有する患者に経口投与する、項目 253 から 309 のいずれかに記載の方法。

(項目 311)

前記 S M A D 7 A O N が、ヒト S M A D 7 (配列番号 1) の領域 108 ~ 128 を標的とする、項目 253 から 310 のいずれかに記載の方法。

(項目 312)

前記 S M A D 7 A O N が、ヒト S M A D 7 (配列番号 1) のヌクレオチド 403 、 233 、 294 、 295 、 296 、 298 、 299 または 533 を標的とする、項目 253 から 310 のいずれかに記載の方法。

(項目 313)

前記 S M A D 7 A O N が、配列番号 3 (5' - G T C G C C C C T T C T C C C C G C A G C - 3') のヌクレオチド配列を含む、項目 253 から 310 のいずれかに記載の方法。

(項目 314)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列 : 5' - G T X G C C C C T T C T C C C X G C A G - 3' (配列番号 4) (式中、 X は、 5 - メチル - 2' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である) を含む、 S M A D 7 に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目 253 から 310 のいずれかに記載の方法。

(項目 315)

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、以下の配列 : 5' - G T X G C C C C T T C T C C C X G C A G C - 3' (配列番号 6) (式中、 X は、 5 - メチル - 2' - デオキシシチジンを含むヌクレオチドであり、ヌクレオチド間結合はホスホロチオエート結合である) を含む、 S M A D 7 に対するホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドである、項目 253 から 310 、または 314 のいずれかに記載の方法。

(項目 316)

ある用量の S M A D 7 A O N の投与後に R E G 3 レベルが正常を超えて I B D の患者において I B D を処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも高いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目 317)

ある用量の S M A D 7 A O N の投与後に R E G 3 レベルが正常未満である I B D の患者において I B D を処置または管理するための方法であって、前記患者に、前の用量よりも低いまたはそれと等しい、さらなる用量の前記オリゴヌクレオチドを投与するステップを含む方法。

(項目 318)

R E G 3 レベルが正常を超えて I B D の患者において I B D を処置または管理する方法であって、前記患者にある用量の S M A D 7 A O N を投与するステップを含む方法。

(項目 319)

前記投与するステップを、 I L - 13 レベル、 I L - 8 レベル、 I L - 5 レベル、 I L - 25 レベル、 R E G 3 レベル、 C R P レベル、 C C L 20 レベル、 F C P レベル、および / または T N F レベルのいずれかが正常レベルに到達するまで繰り返す、項目 31

8に記載の方法。(項目320)

前記投与するステップを、前記患者が150未満のCDAIスコアを達成するまで繰り返す、項目318に記載の方法。

(項目321)

前記投与するステップを、前記患者が臨床的寛解を達成するまで繰り返す、項目318に記載の方法。

(項目322)

投与するステップを、前記患者がCDAIスコアの約50点、約60点、約70点、約80点、約90点、約100点、約110点、約120点、約130点、約140点、約150点、またはそれよりも大きい減少を達成するまで繰り返す、項目318に記載の方法。

(項目323)

投与するステップを、前記患者が2またはそれ未満のSES-CDを達成するまで繰り返す、項目318に記載の方法。

(項目324)

投与するステップを、前記患者がSES-CDの50%減少を達成するまで繰り返す、項目318に記載の方法。

(項目325)

投与するステップを、前記患者がコルチコステロイド不要の寛解を達成するまで繰り返す、項目318に記載の方法。

(項目326)

前記コルチコステロイド不要の寛解が、少なくとも約8週間、少なくとも約10週間、少なくとも約12週間、少なくとも約14週間、少なくとも約16週間、少なくとも約18週間、少なくとも約20週間、少なくとも約22週間、少なくとも約24週間、少なくとも約26週間、少なくとも約28週間、または少なくとも約30週間持続する、項目325に記載の方法。

(項目327)

投与するステップを、前記患者が3もしくはそれ未満または1.5もしくはそれ未満の1日当たりの液状便／軟便頻度、および／あるいは1またはそれ未満の腹痛スコアを達成するまで繰り返す、項目318に記載の方法。

(項目328)

投与するステップを、前記患者が8またはそれ未満のPRO-2スコアを達成するまで繰り返す、項目318に記載の方法。

(項目329)

IBDの患者におけるIBDの処置または管理をモニタリングする方法であって、前記患者におけるREG3レベルを各SMAD7AON投与後に分析するステップを含み、REG3レベルが低下しないことにより、前記処置または管理が有効でないことが示される、方法。

(項目330)

REG3レベルを、各SMAD7AONの投与後、1回、2回、3回、4回、約5回、約10回、約15回、約20回、または約30回分析する、項目329に記載の方法。

(項目331)

REG3レベルを、SMAD7AON投与の直後、約1時間後、約3時間後、約6時間後、約12時間後、約1日後、約3日後、約1週間後、約2週間後、および／または約1ヶ月後に分析する、項目329に記載の方法。

(項目332)

REG3のレベルが正常を超えてIBDの患者においてIBDを処置または管理する方法であって、前記患者におけるREG3レベルが低下するまで前記患者に投与す

る S M A D 7 A O N の量を増加させるステップを含む方法。

(項目 333)

R E G 3 が、R E G 3 のおよそ正常レベル、またはR E G 3 の正常レベル未満に低下する、項目 332 に記載の方法。

(項目 334)

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

(項目 335)

前記方法が、(a) 前記患者に初回用量の前記 S M A D 7 A O N を投与するステップと、(b) 前記患者における R E G 3 のレベルを分析するステップと、(c) R E G 3 のレベルが R E G 3 の正常レベルを超えている場合には、前記患者に、前記初回用量よりも高いもしくはそれと等しい後続用量の前記 S M A D 7 A O N を投与する、または、R E G 3 のレベルが R E G 3 の正常レベル未満である場合には、前記患者に、前記初回用量と等しいもしくはそれよりも低い後続用量の前記 S M A D 7 A O N を投与するステップとを含む、項目 334 に記載の使用のための S M A D 7 A O N。

(項目 336)

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

(項目 337)

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

(項目 338)

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

(項目 339)

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

(項目 340)

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