

【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 2018-534263 (P2018-534263A)

【公表日】平成 30 年 11 月 22 日 (2018.11.22)

【年通号数】公開・登録公報 2018-045

【出願番号】特願 2018-516487 (P2018-516487)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/522	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/14	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
C 0 7 K	16/40	(2006.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/522	Z N A
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/14	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	39/395	Y
C 0 7 K	16/40	
C 1 2 N	9/99	

【手続補正書】

【提出日】令和1年9月20日(2019.9.20)

【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】

BTK阻害物質を含む、癌、アレルギー性障害及び自己免疫性疾患及び炎症性疾患の群から選択される疾患をそれを必要とするヒトにおいて治療するための組成物であって、前記組成物は、1つまたは複数の阻害物質と組み合わせて投与されることを特徴とし、  
前記BTK阻害物質が、6-アミノ-9-[ (3R) - 1 - (2-ブチノイル) - 3-ピロリジニル] - 7 - (4-フェノキシフェニル) - 7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物であり、  
前記1つまたは複数の阻害物質が、JAK阻害物質、ASK1阻害物質、BRD阻害物質及びMMP9阻害物質からなる群から選択される、  
組成物。

【請求項2】

前記組成物及び/または前記1つまたは複数の阻害物質が、静脈内、筋肉内、非経口的、経鼻的、または経口的に投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記組成物が、前記1つまたは複数の阻害物質の前、その後、またはそれと同時に投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

1つまたは複数の阻害物質を含む、癌、アレルギー性障害及び自己免疫性疾患及び炎症性疾患の群から選択される疾患をそれを必要とするヒトにおいて治療するための組成物であって、前記組成物はBTK阻害物質と組み合わせて投与されることを特徴とし、  
前記BTK阻害物質が、6-アミノ-9-[ (3R) - 1 - (2-ブチノイル) - 3-ピロリジニル] - 7 - (4-フェノキシフェニル) - 7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物であり、  
前記1つまたは複数の阻害物質が、JAK阻害物質、ASK1阻害物質、BRD阻害物質及びMMP9阻害物質からなる群から選択される、  
組成物。

【請求項5】

前記組成物及び/または前記BTK阻害物質が、静脈内、筋肉内、非経口的、経鼻的、または経口的に投与されることを特徴とする、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

前記組成物が、前記BTK阻害物質の前、その後、またはそれと同時に投与されることを特徴とする、請求項4に記載の組成物。

【請求項7】

前記疾患が、血液系悪性腫瘍、白血病、リンパ腫慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、非ホジキンリンパ腫、低悪性度非ホジキンリンパ腫(iNHL)、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫(FL)、リンパ形質細胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫、慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、成人呼吸窮迫症候群及び喘息からなる群から選択される、請求項1または4に記載の組成物。

【請求項8】

前記ヒトが、癌療法のうちの少なくとも1つへ不応性であるか、または、(a)フルダラビン；(b)リツキシマブ；(c)フルダラビンと組み合わせたリツキシマブ；(d)フルダラビンと組み合わせたシクロホスファミド；(e)リツキシマブ及びフルダラビン

と組み合わせたシクロホスファミド；(f)ビンクリスチン及びプレドニゾンと組み合わせたシクロホスファミド；(g)ビンクリスチン、プレドニゾン及びリツキシマブと組み合わせたシクロホスファミド；(h)シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾンの組み合わせ；(i)プレドニゾン、リツキシマブ、オビヌツズマブまたはオフアツムマブと組み合わせたクロラムブシル；(j)シクロホスファミド及びリツキシマブと組み合わせたペントスタチン、(k)リツキシマブと組み合わせたベンダムスチン(Treanda(登録商標))；(l)アレムツズマブ；(m)フルダラビン+シクロホスファミド、ベンダムスチンまたはクロラムブシル；ならびに(n)抗CD20の抗体と組み合わせた、フルダラビン+シクロホスファミド、ベンダムスチンまたはクロラムブシル、からなる群から選択される少なくとも1つの抗癌療法による治療後に再発している、請求項1または4に記載の組成物。

【請求項9】

(i)少なくとも1つの化学療法による治療へ不応性である、または(ii)化学療法による治療後に再発している、または(i)及び(ii)の両方である、ヒトに感受性を与えるための組成物であって、前記組成物が、Btk阻害物質を含み、前記組成物は、阻害物質と組み合わせて前記ヒトに投与されることを特徴とし、前記阻害物質が、JAK阻害物質、ASK1阻害物質、BRD阻害物質及びMMP9阻害物質からなる群から選択される、組成物。

【請求項10】

(i)少なくとも1つの化学療法による治療へ不応性である、または(ii)化学療法による治療後に再発している、または(i)及び(ii)の両方である、ヒトに感受性を与えるための組成物であって、前記組成物が、阻害物質を含み、前記組成物は、Btk阻害物質と組み合わせて前記ヒトに投与されることを特徴とし、前記阻害物質が、JAK阻害物質、ASK1阻害物質、BRD阻害物質及びMMP9阻害物質からなる群から選択される、組成物。

【請求項11】

前記JAK阻害物質が、モメロチニブ、フィルゴチニブ、1-[1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジニル]-4-ピペリジニル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-アゼチジンアセトニトリル、トファシチニブ、オクラシチニブ、ルクソロチニブ(ruxolotinib)、バラシチニブ(baracitinib)、レスタウルチニブ、パクリチニブ、TG101348、JSI-124、GSK2585184、VX-509、INCB16562、XL019、NVP-BSK805、CEP33779、R-348、AC-430、CDP-R723、BMS911543、またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項1、4、9および10のいずれか一項に記載の組成物。

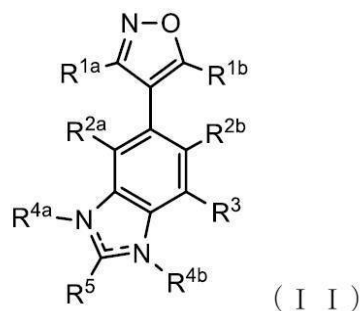
【請求項12】

前記ASK1阻害物質が、5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である、請求項1、4、9および10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

前記プロモドメイン含有タンパク質の修飾物質が、式IIの化合物：

## 【化 3 5】



( 式中、

R<sup>1a</sup> 及び R<sup>1b</sup> は、各々独立して、1～5の R<sup>20</sup> 基により随意に置換された C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>2a</sup> 及び R<sup>2b</sup> は、各々独立して、Hまたはハロであり；

R<sup>3</sup> は、

- C( O ) O R<sup>a</sup>、- N H C( O ) O R<sup>a</sup>、- N H S( O )<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、もしくは - S( O )<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> であるか；または

C<sub>1-10</sub> アルキル、C<sub>1-10</sub> アルコキシ、アミノ、C<sub>5-10</sub> アリール、C<sub>6-20</sub> アリールアルキル、C<sub>1-10</sub> ヘテロアルキル、C<sub>5-10</sub> ヘテロアリール、及び C<sub>6-20</sub> ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、その各々は1～5の R<sup>20</sup> 基により随意に置換され；

R<sup>4a</sup> 及び R<sup>4b</sup> のうちの1つは、H、及び1～5の R<sup>20</sup> 基により随意に置換された C<sub>1-6</sub> アルキルからなる群から選択され、他のものは存在せず；

R<sup>5</sup> は、- C( O ) O R<sup>a</sup>、- N H C( O ) O R<sup>a</sup>、- N H S( O )<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、もしくは - S( O )<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> であるか；または

R<sup>5</sup> は、H、C<sub>1-10</sub> アルキル、C<sub>1-10</sub> ハロアルキル、C<sub>1-10</sub> アルコキシ、アミノ、C<sub>5-10</sub> アリール、C<sub>6-20</sub> アリールアルキル、C<sub>1-10</sub> ヘテロアルキル、C<sub>5-10</sub> ヘテロアリール、及び C<sub>6-20</sub> ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、その各々は1～5の R<sup>20</sup> 基により随意に置換され；

各々の R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、H、C<sub>1-10</sub> アルキル、C<sub>5-10</sub> アリール、C<sub>6-20</sub> アリールアルキル、C<sub>1-10</sub> ヘテロアルキル、C<sub>5-10</sub> ヘテロアリール、及び C<sub>6-20</sub> ヘテロアリールアルキルからなる群から独立して選択され、その各々は1～5の R<sup>20</sup> 基により随意に置換され；

各々の R<sup>20</sup> は、アシル、C<sub>1-10</sub> アルキル、C<sub>1-10</sub> アルコキシ、アミノ、アミド、アミジノ、C<sub>5-10</sub> アリール、C<sub>6-20</sub> アリールアルキル、アジド、カルバモイル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、グアニジノ、ハロ、C<sub>1-10</sub> ハロアルキル、C<sub>1-10</sub> ヘテロアルキル、C<sub>5-10</sub> ヘテロアリール、C<sub>6-20</sub> ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドラジノ、イミノ、オキソ、ニトロ、スルフィニル、スルホン酸、スルホニル、チオシアネート、チオール、及びチオンからなる群から独立して選択され；

そこで、C<sub>1-10</sub> アルキル基、C<sub>5-10</sub> アリール基、C<sub>6-20</sub> アリールアルキル基、C<sub>1-10</sub> ヘテロアルキル基、C<sub>5-10</sub> ヘテロアリール基、及び C<sub>6-20</sub> ヘテロアリールアルキル基は、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>5-10</sub> アリール、ハロ、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、及び C<sub>1-6</sub> アルコキシから独立して選択される1～3の置換基により随意に置換される)；

またはその薬学的に許容される塩

である、請求項 1、4、9 および 10 のいずれか一項に記載の 組成物。

## 【請求項 14】

前記 M M P 9 阻害物質が、

免疫グロブリン重鎖ポリペプチドまたはその機能的断片と；  
 免疫グロブリン軽鎖ポリペプチドまたはその機能的断片と；  
 を含む、MMP 9 結合タンパク質を含み、  
 前記MMP 9 結合タンパク質がヒトMMP 9 へ特異的に結合し、  
 前記MMP 9 結合タンパク質が、配列番号：13～15の重鎖CDRまたは配列番号：16～18の軽鎖CDRを含む抗体と、ヒトMMP 9 へ結合することを競合する、  
 請求項1、4、9および10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

前記免疫グロブリン重鎖がアミノ酸配列の配列番号：7を含み、前記免疫グロブリン軽鎖ポリペプチドまたはその機能的断片がアミノ酸配列の配列番号：12を含む、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

BTK阻害物質の単位投薬形態（そこで前記BTK阻害物質は6 - アミノ - 9 - [ (3R) - 1 - (2 - ブチノイル) - 3 - ピロリジニル ] - 7 - (4 - フェノキシフェニル) - 7, 9 - ジヒドロ - 8H - プリン - 8 - オンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である）と；

1つまたは複数の阻害物質の単位投薬形態（そこで前記阻害物質は、JAK阻害物質、ASK1阻害物質、BRD阻害物質及びMMP 9 阻害物質からなる群から選択される）と；  
 癌、アレルギー性障害、自己免疫性疾患及び炎症性疾患の群から選択される疾患の治療における使用説明書を含有する標識と  
 を含む、製造品。

【請求項17】

薬学的有効量のBTK阻害物質を含む医薬組成物（そこで前記BTK阻害物質は6 - アミノ - 9 - [ (3R) - 1 - (2 - ブチノイル) - 3 - ピロリジニル ] - 7 - (4 - フェノキシフェニル) - 7, 9 - ジヒドロ - 8H - プリン - 8 - オンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である）と；

薬学的有効量の1つまたは複数の阻害物質を含む医薬組成物（そこで前記阻害物質は、JAK阻害物質、ASK1阻害物質、BRD阻害物質及びMMP 9 阻害物質からなる群から選択される）と；  
 癌、アレルギー性障害、自己免疫性疾患及び炎症性疾患の群から選択される疾患の治療における使用説明書と  
 を含む、キット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

いくつかの実施形態において、JAK阻害物質は、モメロチニブ、ペフィシチニブ、トファシチニブ、オクラシチニブ、ルキシロチニブ、バラシチニブ、レスタウルチニブ、パクリチニブ、フィルゴチニブ、1 - [ 1 - [ [ 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジニル ] - 4 - ビペリジニル ] - 3 - [ 4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル ] - 3 - アゼチジンアセトニトリル、TG101348、JS - 124、INCB39110、INCB16562、CHZ868、VX - 509、XL019、NVP - BSK805、CEP33779、R - 348、AC - 430、CDP - R723、BMS911543、GSK2586184、またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物の群から選択される。いくつかの態様において、治療有効量のBTK阻害物質及び治療有効量のASK阻害物質をヒトへ投与することを含む、それを必要とするヒトにおける癌を治療するための方法が提供される。い

くつかの実施形態において、A S K 阻害物質は、化合物 C 1、化合物 C 2、または式 ( I ) の化合物の群から選択される。いくつかの態様において、治療有効量の B T K 阻害物質及び治療有効量の B R D 阻害物質をヒトへ投与することを含む、それを必要とするヒトにおける癌を治療するための方法が提供される。いくつかの実施形態において、B R D 阻害物質は式 ( I I ) の化合物である。いくつかの態様において、治療有効量の B T K 阻害物質及び治療有効量の M M P 9 阻害物質をヒトへ投与することを含む、それを必要とするヒトにおける癌を治療するための方法が提供される。いくつかの実施形態において、M M P 9 阻害物質は、M M P 9 結合タンパク質、例えばマトリックスメタロプロテイナーゼ - 9 ( M M P 9 ) タンパク質 ( M M P 9 はゼラチナーゼ - B としても公知である ) へ結合する抗体及びその抗原結合断片であり、そこで、結合タンパク質は免疫グロブリン ( I g ) 重鎖 ( またはその機能的断片 ) 及び I g 軽鎖 ( またはその機能的断片 ) を含む。ある特定の実施形態において、M M P 9 阻害物質は、配列番号 : 3、4、及び 5 ~ 12 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。B T K 阻害物質、ならびに J A K 阻害物質、A S K 阻害物質、B R D 阻害物質及び M M P 9 阻害物質から選択される 1 つまたは複数の阻害物質を含む製造品及びキットも、本明細書において提供される。B T K 阻害物質、ならびに J A K 阻害物質、A S K 阻害物質、B R D 阻害物質及び M M P 9 阻害物質から選択される 1 つまたは複数の阻害物質を含む、治療法、または癌治療のための医薬品の製造における使用のための方法も、本明細書において提供される。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

( 項目 1 )

治療有効量の B T K 阻害物質及び治療有効量 1 つまたは複数の阻害物質をヒトへ投与することを含む、癌、アレルギー性障害及び自己免疫性疾患及び炎症性疾患の群から選択される疾患をそれを必要とするヒトにおいて治療する方法であって、

前記 B T K 阻害物質が、6 - アミノ - 9 - [ ( 3 R ) - 1 - ( 2 - ブチノイル ) - 3 - ピロリジニル ] - 7 - ( 4 - フェノキシフェニル ) - 7 , 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物であり、

前記 1 つまたは複数の阻害物質が、J A K 阻害物質、A S K 1 阻害物質、B R D 阻害物質及び M M P 9 阻害物質からなる群から選択される、

前記方法。

( 項目 2 )

前記 B T K 阻害物質及び / または前記 1 つまたは複数の阻害物質が、静脈内、筋肉内、非経口的、経鼻的、または経口的に投与される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 )

前記 B T K 阻害物質が、前記 1 つまたは複数の阻害物質の前、その後、またはそれと同時に投与される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 4 )

前記疾患が、血液系悪性腫瘍、白血病、リンパ腫慢性リンパ球性白血病 ( C L L )、小リンパ球性リンパ腫 ( S L L )、非ホジキンリンパ腫、低悪性度非ホジキンリンパ腫 ( i N H L )、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫 ( F L )、リンパ形質細胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫、慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、慢性閉塞性肺疾患 ( C O R D )、成人呼吸窮迫症候群及び喘息からなる群から選択される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 5 )

前記ヒトが、癌療法のうちの少なくとも 1 つへ不応性であるか、または、( a ) フルダラビン ; ( b ) リツキシマブ ; ( c ) フルダラビンと組み合わせたリツキシマブ ; ( d ) フルダラビンと組み合わせたシクロホスファミド ; ( e ) リツキシマブ及びフルダラビンと組み合わせたシクロホスファミド ; ( f ) ピンクリスチン及びプレドニゾンと組み合わせたシクロホスファミド ; ( g ) ピンクリスチン、プレドニゾン及びリツキシマブと組み合わせたシクロホスファミド ; ( h ) シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン及びプレドニゾンの組み合わせ ; ( i ) プレドニゾン、リツキシマブ、オビヌツズマブまたはオフアツムマブと組み合わせたクロラムブシル ; ( j ) シクロホスファミド及び

リツキシマブと組み合わせたペントスタチン、(k) リツキシマブと組み合わせたベンダムスチン (Treanda (登録商標)) ; (l) アレムツズマブ ; (m) フルダラビン + シクロホスファミド、ベンダムスチンまたはクロラムブシル ; ならびに (n) 抗 CD 20 の抗体と組み合わせた、フルダラビン + シクロホスファミド、ベンダムスチンまたはクロラムブシル、からなる群から選択される少なくとも 1 つの抗癌療法による治療後に再発している、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

(i) 少なくとも 1 つの化学療法による治療へ不応性である、または (ii) 化学療法による治療後に再発している、または (i) 及び (ii) の両方である、ヒトに感受性を与える方法であって、前記方法が、阻害物質と組み合わせた Btk 阻害物質をヒトへ投与することを含み、前記阻害物質が、JAK 阻害物質、ASK 1 阻害物質、BRD 阻害物質及び MMP 9 阻害物質からなる群から選択される、前記方法。

(項目 7)

前記 JAK 阻害物質が、モメロチニブ、フィルゴチニブ、1 - [ 1 - [ [ 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジニル ] - 4 - ピペリジニル ] - 3 - [ 4 - (7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル ] - 3 - アゼチジンアセトニトリル、トファシチニブ、オクラシチニブ、ルクソロチニブ (ruxolotinib)、バラシチニブ (baracitinib)、レスタウルチニブ、パクリチニブ、TG 101348、JSI - 124、GSK 2585184、VX - 509、INCB 16562、XL 019、NVP - BSK 805、CEP 33779、R - 348、AC - 430、CDP - R 723、BMS 911543、またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、項目 1 または 6 のいずれか一項に記載の方法。

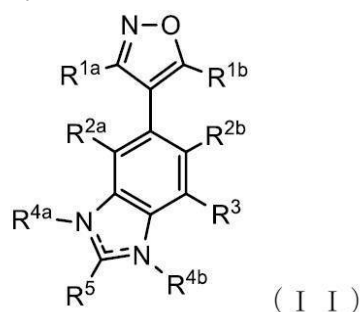
(項目 8)

前記 ASK 1 阻害物質が、5 - ( 4 - シクロプロピル - 1H - イミダゾール - 1 - イル ) - 2 - フルオロ - N - ( 6 - ( 4 - イソプロピル - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 4 - メチルベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である、項目 1 または 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記プロモドメイン含有タンパク質の修飾物質が、式 II の化合物 :

【化 35】



(式中、

$R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、各々独立して、1 ~ 5 の  $R^{20}$  基により随意に置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり ;

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  は、各々独立して、H またはハロゲンであり ;

$R^3$  は、

- C (O) OR<sup>a</sup>、- NHC (O) OR<sup>a</sup>、- NHS (O)<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、もしくは - S (O)<sub>2</sub> NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup> であるか ; または

$C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{5-10}$  アリール、 $C_{6-20}$  アリールアルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアルキル、 $C_{5-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{6-20}$  ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、その各々は 1 ~ 5 の  $R^{20}$  基によ

り随意に置換され；

$R^{4a}$  及び  $R^{4b}$  のうちの 1 つは、H、及び 1 ~ 5 の  $R^{20}$  基により随意に置換された  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され、他のものは存在せず；

$R^5$  は、 $-C(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHS(O)_2R^a$ 、もしくは  $-S(O)_2NR^aR^b$  であるか；または

$R^5$  は、H、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{5-10}$  アリール、 $C_{6-20}$  アリールアルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアルキル、 $C_{5-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{6-20}$  ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、その各々は 1 ~ 5 の  $R^{20}$  基により随意に置換され；

各々の  $R^a$  及び  $R^b$  は、H、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{5-10}$  アリール、 $C_{6-20}$  アリールアルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアルキル、 $C_{5-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{6-20}$  ヘテロアリールアルキルからなる群から独立して選択され、その各々は 1 ~ 5 の  $R^{20}$  基により随意に置換され；

各々の  $R^{20}$  は、アシル、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、アミノ、アミド、アミジノ、 $C_{5-10}$  アリール、 $C_{6-20}$  アリールアルキル、アジド、カルバモイル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、グアニジノ、ハロ、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアルキル、 $C_{5-10}$  ヘテロアリール、 $C_{6-20}$  ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドラジノ、イミノ、オキソ、ニトロ、スルフィニル、スルホン酸、スルホニル、チオシアネート、チオール、及びチオンからなる群から独立して選択され；

そこで、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{5-10}$  アリール基、 $C_{6-20}$  アリールアルキル基、 $C_{1-10}$  ヘテロアルキル基、 $C_{5-10}$  ヘテロアリール基、及び  $C_{6-20}$  ヘテロアリールアルキル基は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{5-10}$  アリール、ハロ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、及び  $C_{1-6}$  アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 の置換基により随意に置換される)；

またはその薬学的に許容される塩

である、項目 1 または 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記 MMP9 阻害物質が、

免疫グロブリン重鎖ポリペプチドまたはその機能的断片と；

免疫グロブリン軽鎖ポリペプチドまたはその機能的断片と；

を含む、MMP9 結合タンパク質を含み、

前記 MMP9 結合タンパク質がヒト MMP9 へ特異的に結合し、

前記 MMP9 結合タンパク質が、配列番号：13 ~ 15 の重鎖 CDR または配列番号：16 ~ 18 の軽鎖 CDR を含む抗体と、ヒト MMP9 へ結合することを競合する、

項目 1 または 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記免疫グロブリン重鎖がアミノ酸配列の配列番号：7 を含み、前記免疫グロブリン軽鎖ポリペプチドまたはその機能的断片がアミノ酸配列の配列番号：12 を含み、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

BTK 阻害物質の単位投薬形態 (そこで前記 BTK 阻害物質は 6 - アミノ - 9 - [(3R) - 1 - (2 - ブチノイル) - 3 - ピロリジニル] - 7 - (4 - フェノキシフェニル) - 7, 9 - ジヒドロ - 8H - プリン - 8 - オンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である) と；

1 つまたは複数の阻害物質の単位投薬形態 (そこで前記阻害物質は、JAK 阻害物質、ASK1 阻害物質、BRD 阻害物質及び MMP9 阻害物質からなる群から選択される) と；  
癌、アレルギー性障害、自己免疫性疾患及び炎症性疾患の群から選択される疾患の治療における使用説明書を含む標識と

を含む、製造品。



( 項 目 1 3 )

薬学的有効量の B T K 阻害物質を含む医薬組成物（そこで前記 B T K 阻害物質は 6 - アミノ - 9 - [ ( 3 R ) - 1 - ( 2 - ブチノイル ) - 3 - ピロリジニル ] - 7 - ( 4 - フェノキシフェニル ) - 7 , 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である）と；

薬学的有効量の 1 つまたは複数の阻害物質を含む医薬組成物（そこで前記阻害物質は、J A K 阻害物質、A S K 1 阻害物質、B R D 阻害物質及び M M P 9 阻害物質からなる群から選択される）と；

癌、アレルギー性障害、自己免疫性疾患及び炎症性疾患の群から選択される疾患の治療における使用説明書と

を含む、キット。