

【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(CORD)、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) 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ァツムマブと組み合わせたクロラムブシリ；(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リ；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リ、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、INC B16562、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。

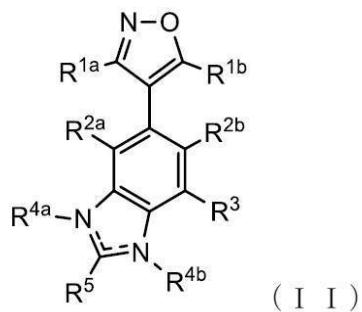
【請求項12】

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35】



(式中、

R^{1a} 及び R^{1b} は、各々独立して、1~5 の R²⁰ 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 またはハロであり；

R³ は、

- C(O)OR^a、- NHCO(OR^a)、- NH₂、- S(OR^a)₂、もしくは - SO₂NR^aR^b 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 R²⁰ 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 R²⁰ 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；

R⁵ は、- C(O)OR^a、- NHCO(OR^a)、- NH₂、もしくは - SO₂NR^aR^b であるか；または

R⁵ 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 R²⁰ 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 R²⁰ 基により随意に置換され；

各々の R²⁰ 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、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 MMP-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、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、

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1～4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、ルキソリチニブ、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-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、TG101348、JS-124、INC B39110、INC B16562、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、ASK阻害物質は、化合物C1、化合物C2、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BTK阻害物質及び治療有効量のBRD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、BRD阻害物質は式(II)の化合物である。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MMP9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、MMP9阻害物質は、MMP9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(MMP9)タンパク質(MMP9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(Ig)重鎖(またはその機能的断片)及びIg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、MMP9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。BTK阻害物質、ならびにJAK阻害物質、ASK阻害物質、BRD阻害物質及びMMP9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。BTK阻害物質、ならびにJAK阻害物質、ASK阻害物質、BRD阻害物質及びMMP9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BTK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、

前記方法。

(項目2)

前記BTK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BTK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(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(CORD)、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)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ァツムマブと組み合わせたクロラムブシリ；(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リル；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リル、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、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、前記方法。

(項目7)

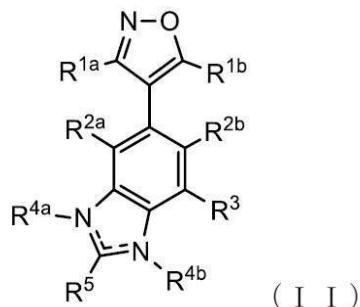
前記JAK阻害物質が、モメロチニブ、フィルゴチニブ、1-[1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジニル]-4-ピペリジニル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-アゼチジンアセトニトリル、トファシチニブ、オクラシチニブ、ルクソロチニブ(ruxolotinib)、バラシチニブ(baracitinib)、レスタウルチニブ、パクリチニブ、TG101348、JSI-124、GSK2585184、VX-509、INC B16562、XL019、NVP-BSK805、CEP33779、R-348、AC-430、CDP-R723、BMS911543、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、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、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R²⁰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またはハロであり；

R³は、

-C(O)OR^a、-NHCOOR^a、-NHS(O)₂R^a、もしくは-S(O)₂NR^aR^b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R²⁰基によ

り隨意に置換され；

R^{4a} 及び R^{4b} のうちの 1 つは、H、及び 1 ~ 5 の R²⁰ 基により隨意に置換された 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；

R⁵ は、-C(O)OR^a、-NHCOOR^a、-NHS(O)₂R^a、もしくは -S(O)₂NR^aR^b であるか；または

R⁵ 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 R²⁰ 基により隨意に置換され；

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 R²⁰ 基により隨意に置換され；

各々の R²⁰ 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 の置換基により隨意に置換される；

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 MMP 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、
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 を含む、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 - プチノイル) - 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。

(項目13)

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と

を含む、キット。