

【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】平成17年5月19日(2005.5.19)

【公開番号】特開2002-302458(P2002-302458A)

【公開日】平成14年10月18日(2002.10.18)

【出願番号】特願2001-392778(P2001-392778)

【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 45/06
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/02
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/06
A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 43/00

【F I】

A 6 1 K 45/06
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/02

| | | |
|---------|-------|-------|
| A 6 1 P | 9/04 | |
| A 6 1 P | 9/10 | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 9/10 | 1 0 3 |
| A 6 1 P | 9/12 | |
| A 6 1 P | 11/06 | |
| A 6 1 P | 13/12 | |
| A 6 1 P | 17/00 | |
| A 6 1 P | 17/06 | |
| A 6 1 P | 19/02 | |
| A 6 1 P | 19/10 | |
| A 6 1 P | 25/00 | |
| A 6 1 P | 25/00 | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 25/16 | |
| A 6 1 P | 25/28 | |
| A 6 1 P | 29/00 | |
| A 6 1 P | 29/00 | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 31/06 | |
| A 6 1 P | 31/12 | |
| A 6 1 P | 31/18 | |
| A 6 1 P | 35/00 | |
| A 6 1 P | 37/02 | |
| A 6 1 P | 37/06 | |
| A 6 1 P | 37/08 | |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 2 1 |

【手続補正書】

【提出日】平成16年7月8日(2004.7.8)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 7】

喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤である請求項 1 記載の医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 9】

哺乳動物に対して、1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- 産生阻害薬の有効量と(1)非ステロイド性抗炎症薬、(2)疾患修飾性抗リウマチ

薬、(3)抗サイトカイン薬、(4)免疫調節薬、(5)ステロイド薬および(6)c - J u n N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物の有効量とを組み合わせ投与することを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防または治療方法。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項11

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項11】

喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤を製造するための1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または(および)TNF-産生阻害薬と(1)非ステロイド性抗炎症薬、(2)疾患修飾性抗リウマチ薬、(3)抗サイトカイン薬、(4)免疫調節薬、(5)ステロイド薬および(6)c - J u n N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物の使用。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

〔式中、aはNまたはCを；

bはaがNのときCHを、aがCのときOを；

=はアゾール環がイミダゾール環またはオキサゾール環であるかによって単結合または二重結合を；

Z_bはNまたはCHを；

W_bは-NR_{6b}-Y_b-(R_{6b}は水素原子、C₁₋₄アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₃アルキル基、C₆₋₁₈アリール基、C₃₋₁₈ヘテロアリール基、C₇₋₁₉アラールキル基またはC₄₋₁₉ヘテロアラールキル基を、-Y_b-はC₁₋₄アルキレン基または結合手を示す)、-O-または-S-を；

R_{2b}はフェニル基(ハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、アミド、チオアミド、カルボキシレート、チオカルボキシレート、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル、アミノおよびモノ-又はジ-C₁₋₄アルキルアミノから成る群から選ばれる1または2個以上の置換基で置換されていてもよい)を；

R_{3b}は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₈ヘテロシクロアルキル基、C₆₋₁₈アリール基、C₃₋₁₈ヘテロアリー

ル基または $-CH=N-NH-C(NH)NH_2$ (前記の C_{1-10} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-18} ヘテロシクロアルキル基、 C_{6-18} アリール基、 C_{3-18} ヘテロアリール基または $-CH=N-NH-C(NH)NH_2$ は、それぞれヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、ハロゲン原子、ハロゲンで置換された C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルもしくは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよいカルボニル、アミノ、モノ - 又はジ - C_{1-4} アルキルアミノおよび 5 ないし 7 員 N - ヘテロ環基 (さらにヘテロ原子を含んでいてもよい) から成る群から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基で置換されていてもよい) を;

R_{5b} は C_{6-18} アリール基、 C_{3-18} ヘテロアリール基または C_{3-12} シクロアルキル基 (それぞれ C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、アミノ、モノ - 又はジ - C_{1-4} アルキルアミノおよび 5 ないし 7 員 N - ヘテロ環基 (さらにヘテロ原子を含んでいてもよい) から成る群から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基で置換されていてもよい) を示す。) で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである第〔1〕項記載の医薬、

〔7〕喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト - ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤である第〔1〕項記載の医薬、

〔8〕慢性関節リウマチまたは変形性関節症の予防・治療剤である第〔1〕項記載の医薬、

〔9〕哺乳動物に対して、1または2種以上の p38 MAPキナーゼ阻害薬または (および) TNF - 産生阻害薬の有効量と (1)非ステロイド性抗炎症薬、(2)疾患修飾性抗リウマチ薬、(3)抗サイトカイン薬、(4)免疫調節薬、(5)ステロイド薬および (6) c - Jun N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる 1または2種以上の薬物の有効量とを組み合わせ投与することを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト - ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防または治療方法、および

〔10〕哺乳動物に対して、1または2種以上の p38 MAPキナーゼ阻害薬または (および) TNF - 産生阻害薬の有効量と (1)非ステロイド性抗炎症薬、(2)疾患修飾性抗リウマチ薬、(3)抗サイトカイン薬、(4)免疫調節薬、(5)ステロイド薬および (6) c - Jun

N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる 1または2種以上の薬物の有効量とを組み合わせ投与することを特徴とする慢性関節リウマチまたは変形性関節症の予防または治療方法、

〔11〕喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト - ヤコ

ブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤を製造するための１または２種以上の p 3 8 M A P キナーゼ阻害薬または（および）T N F - 産生阻害薬と(1)非ステロイド性抗炎症薬、(2)疾患修飾性抗リウマチ薬、(3)抗サイトカイン薬、(4)免疫調節薬、(5)ステロイド薬および(6)c - J u n N 末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる１または２種以上の薬物の使用、および〔 1 2 〕慢性関節リウマチまたは変形性関節症の予防・治療剤を製造するための１または２種以上の p 3 8 M A P キナーゼ阻害薬または（および）T N F - 産生阻害薬と(1)非ステロイド性抗炎症薬、(2)疾患修飾性抗リウマチ薬、(3)抗サイトカイン薬、(4)免疫調節薬、(5)ステロイド薬および(6)c - J u n N 末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる１または２種以上の薬物の使用に関する。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 4 0 】

本発明はまた、

〔 1 3 〕１または２種以上の p 3 8 M A P キナーゼ阻害薬または（および）T N F - 産生阻害薬と(1)非ステロイド性抗炎症薬、(2)疾患修飾性抗リウマチ薬、(3)抗サイトカイン薬、(4)免疫調節薬、(5)ステロイド薬、(6)c - J u n N 末端キナーゼ阻害薬、(7)アンジオテンシン変換酵素阻害薬、(8)アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、(9)利尿薬、(10)強心薬、(11) 受容体拮抗薬、(12)Ca感受性増強薬、(13)Caチャネル拮抗薬、(14)抗血小板薬・抗凝固薬および(15)HMG-CoA還元酵素阻害薬から成る群から選ばれる１または２種以上の薬物とを組み合わせる医薬、

〔 1 4 〕喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト - ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤である第〔 1 〕項または第〔 1 3 〕記載の医薬、

〔 1 5 〕哺乳動物に対して、１または２種以上の p 3 8 M A P キナーゼ阻害薬または（および）T N F - 産生阻害薬の有効量と(1)非ステロイド性抗炎症薬、(2)疾患修飾性抗リウマチ薬、(3)抗サイトカイン薬、(4)免疫調節薬、(5)ステロイド薬、(6)c - J u n N 末端キナーゼ阻害薬、(7)アンジオテンシン変換酵素阻害薬、(8)アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、(9)利尿薬、(10)強心薬、(11) 受容体拮抗薬、(12)Ca感受性増強薬、(13)Caチャネル拮抗薬、(14)抗血小板薬・抗凝固薬および(15)HMG-CoA還元酵素阻害薬から成る群から選ばれる１または２種以上の薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト - ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予

防または治療方法、および

〔16〕喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤を製造するための1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- α 産生阻害薬と(1)非ステロイド性抗炎症薬、(2)疾患修飾性抗リウマチ薬、(3)抗サイトカイン薬、(4)免疫調節薬、(5)ステロイド薬、(6)c-Jun N末端キナーゼ阻害薬、(7)アンジオテンシン変換酵素阻害薬、(8)アンジオテンシンII受容体拮抗薬、(9)利尿薬、(10)強心薬、(11)受容体拮抗薬、(12)Ca感受性増強薬、(13)Caチャネル拮抗薬、(14)抗血小板薬・抗凝固薬および(15)HMG-CoA還元酵素阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物の使用、および

〔17〕1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- α 産生阻害薬と(1)非ステロイド性抗炎症薬、(2)疾患修飾性抗リウマチ薬、(3)抗サイトカイン薬、(4)免疫調節薬、(5)ステロイド薬、(6)c-Jun N末端キナーゼ阻害薬、(7)アンジオテンシン変換酵素阻害薬、(8)アンジオテンシンII受容体拮抗薬、(9)利尿薬、(10)強心薬、(11)受容体拮抗薬、(12)Ca感受性増強薬、(13)Caチャネル拮抗薬、(14)抗血小板薬・抗凝固薬および(15)HMG-CoA還元酵素阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物とを含有する医薬組成物に関する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

特に、R¹としては、

[1]ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ、C₁₋₃アルキレンジオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₆₋₁₄アリールチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₆₋₁₄アリールスルフィニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、ニトロ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基（好ましくはC₆₋₁₀アリール）、

[2]ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル及びC₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₈アルキル基、

[3]ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル及びC₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

[4] C_{7-16} アラルキル基 (例、フェニル - C_{1-6} アルキル基)、

[5] 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 種又は 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の芳香族複素環基 (例、ピリジル、チエニル等の 5 ないし 6 員の芳香族複素環基)、

[6] C_{6-14} アリール (例、フェニル)、 C_{1-6} アルキル - カルボニル又はオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種、1 ないし 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の非芳香族複素環基 (例、ピペリジノ、ピペラジン - 1 - イル等の 5 又は 6 員の非芳香族環状アミノ基)、

[7] 次の (1) ~ (7) から成る群から選ばれる置換基を 1 又は 2 個有していてもよいアミノ基 [(1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{6-14} アリール、(3) C_{7-16} アラルキル、(4) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 6 員複素環基 (例、ピリジル)、(5) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル、シアノ、テトラゾール等から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル - カルボニル、 C_{6-14} アリール - カルボニル、 C_{7-16} アラルキル - カルボニル、 C_{1-6} アルキル - カルバモイル又は 5 あるいは 6 員複素環 - カルボニル基、(6) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル、シアノ、ニトロ、モノ - 若しくはジ - C_{1-6} アルキルアミノ等から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{6-14} アリール - カルバモイル基、(7) ジ - C_{1-6} アルキルアミノ - C_{1-6} アルキリデン]、又は

[8] カルボキシ基などが好ましく用いられる。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0089

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0089】

〔式中、n は 0 又は 1 を示し、他の記号は第 (1) 項記載と同意義を示す〕で表される化合物又はその塩である第 (1) 項記載の化合物、

(4) R^{1a} は (i) 水素原子、

(ii) C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基

〔これらの基は、オキソ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル - C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{7-16} アラルキルチオ、アミノ、モノ - C_{1-6} アルキルアミノ、モノ - C_{6-14} アリールアミノ、ジ - C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - C_{6-14} アリールアミノ、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル - カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル - カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル、 C_{6-14} アリール - カルボニル、 C_{7-16} アラルキル - カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニル、5 又は 6 員複素環カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル、ジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル、 C_{6-14} アリール - カルバモイル、5 又は 6 員複素環カルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル - カルボニルアミノ、 C_{6-14} アリール - カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ、 C_{6-14} アリール - カルボニルオ

キシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノ(この環状アミノは、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい)、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイルおよびスルフェナモイルから成る群(置換基A群)から選ばれる置換基を有していてもよい)、

(iii) 置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基、

(iv) 式: $-(C=O)-R^{5a}$ 、 $-(C=O)-OR^{5a}$ 、 $-(C=O)-NR^{5a}R^{6a}$ 、 $-(C=S)-NHR^{5a}$ 又は $-SO_2-R^{7a}$

(式中、 R^{5a} は(1)水素原子、(2)置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は(3)置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を、 R^{6a} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を、 R^{7a} は(1)置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は(2)置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す)で表されるアシル基、

(v) アミノ基(このアミノ基は、(1)置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基、(2)置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基、(3)上記(iv)に示したアシル基および(4)置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキリデン基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい)、または

(vi) 1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基(この環状アミノ基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい)を;

R^{2a} は(1)置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} 単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基又は(2)置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基を;

R^{3a} は(1)水素原子、(2)置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいピリジル基又は(3)置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} 単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基を;

X^a はO、S、SOまたは SO_2 を;

Y^a は結合手、O、S、SO、 SO_2 又は式 NR^{4a} (式中、 R^{4a} は(1)水素原子、(2)置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基若しくは C_{7-16} アラルキル基又は(3)上記(iv)に示したアシル基を示す)で表される基を;

Z^a は結合手または置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-15} アルキレ

ン基、 C_{2-16} アルケニレン基または C_{2-16} アルキニレン基を示す第(1)項または第(3)項記載の化合物、

(5) R^{1a} が置換基を有していてもよいアミノ基である第(1)項記載の化合物、

(6) R^{1a} が(i) C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニルおよびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または(iii)式-(C=O)- $R^{5a'}$ (式中、 $R^{5a'}$ は(1) C_{1-6} アルキル基、(2) C_{6-14} アリール基または(3)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す)で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である第(1)項記載の化合物、

(7) R^{1a} が-(C=O)- $R^{5a''}$ (式中、 $R^{5a''}$ は(1) C_{6-14} アリール基または(2)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す)で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である第(1)項記載の化合物、

(8) R^{2a} が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基である第(1)項記載の化合物、

(9) R^{2a} がハロゲン原子もしくは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基である第(1)項記載の化合物、

(10) R^{2a} が C_{6-14} アリール基または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基である第(1)項記載の化合物、

(11) R^{3a} が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基である第(1)項記載の化合物、

(12) R^{3a} が1または2個の C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基である第(1)項記載の化合物、

(13) X^a が酸化されていてもよい硫黄原子である第(1)項記載の化合物、

(14) X^a が硫黄原子である第(1)項記載の化合物、

(15) Y^a が酸素原子又は式 NR^{4a} (式中、 R^{4a} は第(1)項記載と同意義を示す)で表される基である第(1)項記載の化合物、

(16) Y^a が酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式 $NR^{4a'}$ ($R^{4a'}$ は C_{1-6} アルキル基を示す)で表される基である第(1)項記載の化合物、

(17) Y^a がO、NHまたはSである第(1)項記載の化合物、

(18) Z^a が置換基を有していてもよい低級アルキレン基である第(1)項記載の化合物、

(19) Z^a が結合手またはオキソを有していてもよい C_{1-6} アルキレン基である第(1)項記載の化合物、

(20) R^{1a} が(i) C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニルおよびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または(iii)式-(C=O)- $R^{5a'}$ (式中、 $R^{5a'}$ は(1) C_{1-6} アルキル基、(2) C_{6-14} アリール基または(3)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す)で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基；

R^{2a} がハロゲン原子もしくは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基；

R^{3a} が1または2個の C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

X^a が硫黄原子；

Y^a が酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式 $NR^{4a'}$ ($R^{4a'}$ は C_{1-6} アル

キル基を示す)で表される基;

Z^a がオキソまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{1-6} アルキレン基または結合手である第(1)項記載の化合物、

(21) R^{1a} が $-(C=O)-R^{5a'}$ (式中、 $R^{5a'}$ は(1) C_{6-14} アリール基または(2)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す)で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基;

R^{2a} が C_{6-14} アリール基または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基;

R^{3a} が1または2個の C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基;

X^a が硫黄原子; Y^a がO、NHまたはS; Z^a が結合手またはオキソを有していてもよい C_{1-6} アルキレン基である第(1)項記載の化合物、

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0112

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0112】

化合物(II)としては、例えば、次の(A)~(F)に示す化合物などが好ましく用いられる。

(A) R^{1a} が置換基を有していてもよいアミノ基、 R^{2a} が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、 R^{3a} が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、 X^a が硫黄原子、 Y^a が酸素原子又は式 NR^{4a} (式中、 R^{4a} は前記と同意義を示す)で表される基又は(及び) Z^a が置換基を有していてもよい低級アルキレン基である化合物(II)。

(B) R^{1a} が(i) C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどの C_{1-4} アルキル基)、

(ii) C_{1-6} アルキルチオ(例、メチルチオ)、 C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル)およびハロゲン原子(例、塩素原子、フッ素原子)から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル基)または

(iii)式 $-(C=O)-R^{5a'}$ (式中、 $R^{5a'}$ は(1) C_{1-6} アルキル基(例、メチルなどの C_{1-3} アルキル基)、(2) C_{6-14} アリール基(例、フェニル基)または(3)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基(例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基)を示す)で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基;

R^{2a} がハロゲン原子(例、塩素原子、フッ素原子)もしくは C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ)で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル基、ナフチル基)、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基(例、ピリジル基、チエニル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の芳香族複素環基);

R^{3a} が1または2個の C_{1-6} アルキル(例、メチル)または C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ)で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(特に、フェニル基);

X^a が硫黄原子;

Y^a が酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式 $NR^{4a'}$ ($R^{4a'}$ は水素原子または C_{1-6} アルキル基)で表される基(特に、酸素原子、S、 SO_2 、NH、 $N(CH_3)$ など);

Z^a がオキソまたは C_{1-6} アルキル(例、メチルなどの C_{1-3} アルキル)を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基(特に、 C_{1-3} アルキレン基)または結合手である化合物(II)。

(C) R^{1a} が式 - (C = O) - R^{5a} [式中、 R^{5a} は (1) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基) または (2) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の複素環基 (例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 6 員の複素環基) を示す] で表されるアシルを 1 又は 2 個有していてもよいアミノ基;

R^{2a} が C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基) または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の芳香族複素環基 (例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 6 員の芳香族複素環基);

R^{3a} が 1 または 2 個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) または C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (特に、フェニル基);

X^a が硫黄原子;

Y^a が O、NH または S;

Z^a が結合手またはオキシを有していてもよい C_{1-6} アルキレン基 (特に、オキシを有していてもよいメチレン、エチレンなどの C_{1-3} アルキレン基) である化合物 (II)。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0124

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0124】

(5) ステロイド薬

デキサメサゾン、ヘキサストロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど。

(6) c-Jun N 末端キナーゼ (JNK) 阻害薬

WO00/35906、WO00/35909、WO00/35921、WO00/64872 または WO00/75118 に記載の化合物など。

(7) アンジオテンシン変換酵素阻害薬

エナラプリル、カプトプリル、ラミプリル、リシノプリル、シラザプリル、ペリンドプリルなど。

(8) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

カンデサルタン、シレキセチル (TCV-116)、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、エプロサルタンなど。

(9) 利尿薬

ヒドロクロチアジド、スピロラクトン、フロセミド、インダパミド、ベンドロフルメチアジド、シクロペンチアジドなど。

(10) 強心薬

ジゴキシン、ドブタミンなど。

(11) 受容体拮抗薬

カルベジロール、メトプロロール、アテノロールなど。

(12) Ca 感受性増強薬

MC-135 など。

(13) Ca チャネル拮抗薬

ニフェジピン、ジルチアゼム、ベラパミルなど。

(14) 抗血小板薬、抗凝固薬

ヘパリン、アスピリン、ワルファリンなど。

(15) HMG-CoA 還元酵素阻害薬

アトロバスタチン、シンバスタチンなど。

(1 6) 避妊薬

(i) 性ホルモンまたはその誘導体

黄体ホルモンまたはその誘導体（プロゲステロン、17 β -ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン、ノルエチステロンエナンタート、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、レボノルゲストレル、ノルゲストレル、二酢酸エチノジオール、デソゲストレル、ノルゲスチメート、ゲストデン、プロゲスチン、エトノゲストレル、ドロスピレノン、ジエノゲスト、トリメゲストン、ネストロン、酢酸クロマジノン、ミフェプリストン、酢酸ノメゲストロル、Org-30659、TX-525、EMM-310525）あるいは黄体ホルモンまたはその誘導体と卵胞ホルモンまたはその誘導体（エストラジオール、安息香酸エストラジオール、エストラジオールシピオネート、エストラジオールジプロピオナート、エストラジオールエナンタート、エストラジオールヘキサヒドロベンゾアート、エストラジオールフェニルプロピオナート、エストラジオールウンデカノアート、吉草酸エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、メストラノール）との合剤など。

(ii) 抗卵胞ホルモン薬

オルメロキシフェン、ミフェプリストン、Org-33628など。

(iii) 殺精子薬

ウシエルセルなど。

【手続補正 1 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 5】

(1 7) その他

(i) T細胞阻害薬

IR-501（T細胞受容体ペプチド）など。

(ii) イノシンーリン酸脱水素酵素（IMPDH）阻害薬

マイコフェノレート モフェチル、VX-497など。

(iii) 接着分子阻害薬

ISIS-2302、セレクチン阻害薬、ELAM-1、VCAM-1、ICAM-1など。

(iv) サリドマイド

(v) カテプシン阻害薬

(vi) マトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）阻害薬

BB-3644、CGS-27023A、Bay-12-9566、KB-R7785、L-758354、POL-641など。

(vii) グルコース - 6 - リン酸脱水素酵素阻害薬

CBF-BS2など。

(viii) Dihydroorotate脱水素酵素（DHODH）阻害薬

(ix) ホスホジエステラーゼ IV（PDE IV）阻害薬

CG-1088など。

(x) ホスホリパーゼ A₂ 阻害薬

(xi) i N O S 阻害薬

NOX-200など。

(xii) Microtubule刺激薬

パクリタキセルなど。

(xiii) Microtubule阻害薬

リユーマコンなど。

(xiv) M H C クラス II 拮抗薬

ZD-2315など。

- (xv) Prostacyclin作働薬
イロプロストなど。
- (xvi) C D 4 拮抗薬
4162W94、ケリキシマブなど。
- (xvii) C D 2 3 拮抗薬
- (xviii) L T B 4 受容体拮抗薬
CGS-25019Cなど。
- (xix) 5 - リボキシゲナーゼ阻害薬
ジリユートンなど。
- (xx) コリンエステラーゼ阻害薬
ガラントミンなど。
- (xxi) チロシンキナーゼ阻害薬
YT-146など。
- (xxii) カレブシン B 阻害薬
- (xxiii) Adenosine deaminase阻害薬
ペントスタチンなど。
- (xxiv) 骨形成刺激薬
(2 R , 4 S) - (-) - N - [4 - (ジエトキシホスホリルメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 4 - メチル - 7 , 8 - メチレンジオキシ - 5 - オキソー 3 - ベンゾチエピン - 2 - カルボキサミドまたはその塩 (特開平 8 - 2 3 1 6 5 9) など。
- (xxv) ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬
TMC-2Aなど。
- (xxvi) T R K - 5 3 0 、 T O K - 8 8 0 1
- (xxvii) コラーゲン作働薬
AI-200など。
- (xxviii) C a p s a i c i n クリーム
- (xxix) ヒアルロン酸誘導体
シンビスク(hylan G-F 20)、オルソビスクなど。
- (xxx) 硫酸グルコサミン
- (xxxi) アミプリローゼ

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 6】

上記以外の併用薬物としては、例えば、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、不整脈治療薬、降圧利尿薬、抗凝血薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、抗高脂血症薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、血管拡張薬、血管収縮薬、糖尿病治療薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 2 7 】

(1) 抗 菌 薬

[1]サルファ剤

スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシソ、スルファメチゾール、サラソスルファピリジン、スルファジアジン銀など。

[2]キノリン系抗菌薬

ナリジクス酸、ピベミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシンなど。

[3]抗結核薬

イソニアジド、エタンブトール（塩酸エタンブトール）、パラアミノサリチル酸（パラアミノサリチル酸カルシウム）、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリンなど。

[4]抗抗酸菌薬

ジアフェニルスルホン、リファンピシリンなど。

[5]抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ピタラビン、ガンシクロビルなど。

[6]抗HIV薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビルなど。

[7]抗スピロヘータ薬

[8]抗生物質

塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォトアム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフタジジム、セフピラミド、セフスロジン、セフメノキシム、セフポドキシムプロキセチル、セフピロム、セファゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス（J. Antibiotics），38，877-885（1985）〕、アゾール系化合物〔2-〔（1R，2R）-2-（2，4-ジフルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-（1H-1，2，4-トリアゾール-1-イル）プロピル〕-4-〔4-（2，2，3，3-テトラフルオロプロポキシ）フェニル-3-（2H，4H）-1，2，4-トリアゾロン、フルコナゾール、イトラコナゾール等〕など。

(2) 抗真菌薬

[1]ポリエチレン系抗生物質（例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン）

[2]グリセオフルビン、ピロールニトリンなど

[3]シトシン代謝拮抗薬（例、フルシトシン）

[4]イミダゾール誘導体（例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール）

[5]トリアゾール誘導体（例、フルコナゾール、イトラコナゾール）

[6]チオカルバミン酸誘導体（例、トルナフタート）など。

【 手 続 補 正 1 3 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【補正対象項目名】 0 1 2 9

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 2 9 】

(9) 降圧利尿薬

ヘキサメトニウムブロミド、塩酸クロニジン、ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド、フロセミド、エタクリン酸、ブメタニド、メフルシド、アゾセミド、スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン、アミロリド、アセタゾラミド、D - マンニトール、イソソルビド、アミノフィリンなど。

(1 0) 抗凝血薬

ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、アルガトロバン、ガベキサート、オザグレルナトリウム、イコサペンタ酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、塩酸チクロピジン、ベントキシフィリン、ジピリダモール、チソキナーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼなど。

(1 1) 精神安定薬

ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、プロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジンなど。

(1 2) 抗精神病薬

塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、プロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカブラミン、スルピリド、ゾテピンなど。

(1 3) 抗腫瘍薬

6 - O - (N - クロロアセチルカルバモイル) フマギロール、ブレオマイシン、メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフルリル - 5 - フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキシソルビシン、塩酸アクリラルビシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファラン、ズスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸リユープロレリン、酢酸ブセレリンなど。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 3 0

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 3 0 】

(1 4) 抗高脂血症薬

クロフィブラート、2 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メチル - 2 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピオン酸エチル [ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン (Chem. Pharm. Bull) , 3 8 , 2 7 9 2 - 2 7 9 6 (1 9 9 0)] 、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコール、ベザフィブラート、クリノフィブラート、ニコモール、コレステラミン、デキストラン硫酸ナトリウムなど。

(1 5) 筋弛緩薬

ブリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロ

ルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリゾン、チザニジンなど。

(1 6) 抗てんかん薬

フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリペタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど。

(1 7) 抗うつ薬

イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンなど。

(1 8) 抗アレルギー薬

ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリベレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プラニルカスト水和物、セラトロダストなど。

(1 9) 強心薬

トランスバイオキソカンファー、テレフィロール、アミノフィリン、エチレフリン、ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ベシナリン、アムリノン、ピモベンダン、ユビデカレノン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G - ストロファンチンなど。

(2 0) 血管拡張薬

オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキソベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど。