

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-508963

(P2005-508963A)

(43) 公表日 平成17年4月7日(2005.4.7)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>**A61K 31/56****A61K 9/72****A61K 31/137****A61K 45/00****A61K 47/26**

F 1

A 61 K 31/56

A 61 K 9/72

A 61 K 31/137

A 61 K 45/00

A 61 K 47/26

テーマコード(参考)

4 C O 7 6

4 C O 8 4

4 C O 8 6

4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-535803 (P2003-535803)  
 (86) (22) 出願日 平成14年10月10日 (2002.10.10)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年4月9日 (2004.4.9)  
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2002/004602  
 (87) 國際公開番号 WO2003/033000  
 (87) 國際公開日 平成15年4月24日 (2003.4.24)  
 (31) 優先権主張番号 0124523.2  
 (32) 優先日 平成13年10月12日 (2001.10.12)  
 (33) 優先権主張國 英国(GB)

(71) 出願人 397009934  
 グラクソ グループ リミテッド  
 G L A X O G R O U P L I M I T E D  
 イギリス ミドルセックス ユービー6  
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレー  
 アベニュー グラクソ ウエルカム  
 ハウス (番地なし)  
 G l a x o W e l l c o m e H o u s e , B e r k e l e y A v e n u e G r e e n f o r d , M i d d l e s e x U B 6 O N N , G r e a t B r i t a i n  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 苞輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】喘息を治療するためのサルメテロールとフルチカゾンプロピオネートを含む医薬の組み合せ

## (57) 【要約】

本発明は、喘息を予防および治療するためのサルメテロールとフルチカゾンプロピオネートの組み合せの1日1回の使用に関する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

1日1回の基準でサルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とフルチカゾンプロピオネートの組み合せの有効量を投与することを含んでなるヒトなどの哺乳動物における喘息の予防または治療方法。

**【請求項 2】**

前記サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とフルチカゾンプロピオネートを組み合せた医薬製剤として投与する請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とフルチカゾンプロピオネートを吸入により投与する請求項1または2に記載の方法。 10

**【請求項 4】**

前記サルメテロールをそのキシナホエート塩として投与する請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 5】**

1日1回の基準で喘息を予防または治療するための医薬を製造するためのサルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とフルチカゾンプロピオネートの組み合わせの使用。

**【請求項 6】**

前記医薬が組み合せた医薬製剤である請求項5に記載の使用。 20

**【請求項 7】**

前記医薬が吸入による投与に好適である請求項5または6に記載の使用。

**【請求項 8】**

前記サルメテロールがそのキシナホエート塩の形態にある請求項5～7のいずれか1項の記載の使用。

**【請求項 9】**

サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とフルチカゾンプロピオネート、医薬的に許容される担体または賦形剤、場合によっては1以上の他の治療薬を含む1日1回の基準で喘息を予防または治療するための医薬製剤。

**【請求項 10】**

吸入による投与に好適な形態にある請求項9に記載の医薬製剤。 30

**【請求項 11】**

前記サルメテロールがそのキシナホエート塩の形態にある請求項9または10に記載の医薬製剤。

**【請求項 12】**

前記医薬的に許容される担体または賦形剤がラクトースである請求項9～11のいずれか1項に記載の医薬製剤。

**【請求項 13】**

1日1回の喘息の治療で使用されるためのサルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とフルチカゾンプロピオネート。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、1日1回で呼吸器疾患特に喘息を治療するためのサルメテロールとフルチカゾンプロピオネートの組み合せの使用に関する。

**【背景技術】****【0002】**

-2アドレナリン拮抗薬であるサルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とコルチコステロイドであるフルチカゾンプロピオネートの組み合せは、1日2回(bis in die - b.i.d)の投与計画により喘息およびその他の呼吸器疾患の治療において使用され

40

50

ることがGB 2 235 627に記載されている。サルメテロールキシナホエートとフルチカゾンプロピオネートの組み合せは現在喘息の治療において臨床的に使われている。それは、b.i.d.投与で指示される。

### 【0003】

フルチカゾンプロピオネートは抗炎症性のコルチコステロイドであり、GB 2088877に記載されており、化学分類的にはS-フルオロメチル-6<sub>1</sub>,9<sub>2</sub>-ジフルオロ-11<sub>3</sub>-ヒドロキシ-16<sub>4</sub>-メチル-17<sub>5</sub>-プロピオニルオキシ-3<sub>6</sub>-オキソアンドロスター-1,4-ジエン-17<sub>7</sub>-カルボチオエートと命名される。フルチカゾンプロピオネートは現在気管支喘息および関連疾患の治療で臨床的に使われている。フルチカゾンプロピオネートは、喘息の維持治療にb.i.d.投与で指示される。

10

### 【0004】

GB 2 140 800には、現在気管支喘息および関連の疾患の治療で臨床的に使われている4-ヒドロキシ-1<sub>1</sub>-[[[6-(4-フェニルブトキシ)ヘキシル]-アミノ]メチル]-1,3-ベンゼンジメタノール-1-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボキシレート(サルメテロールキシナホエート)などの<sub>2</sub>-アドレナリン受容体拮抗薬であるフェネタノラミン化合物が記載されている。サルメテロールは現在気管支喘息および関連の疾患の治療で臨床的に使われている。サルメテロールはb.i.d.投与で指示される。

20

### 【0005】

喘息は、肺内の複雑な炎症過程によって引き起こされる気道の変動性、可逆性閉塞を特徴とする病態である。大抵の場合、この過程は、敏感なアトピー性の個体が抗原を吸入することにより開始され、維持される(外因性喘息)。しかしながら、一部の患者においては、喘息は、現時点では殆ど分かっていないのであるがアレルギー過程を伴わない他の機序により引き起こされる(内因性喘息)。従ってこの疾病には2つの要素、気管支(または呼吸管)発作と呼吸管の炎症または腫脹がある。

20

### 【0006】

サルブタモールなどの選択的<sub>2</sub>-アドレナリン受容体拮抗薬は喘息発作を即座に軽減するものとして吸入によりこれまで成功裡にまた有効に使われてきた。サルメテロールには、選択的<sub>2</sub>-アドレナリン受容体拮抗の作用長期持続性(「長期作用性」)があり気管支発作の長期的なコントロール(管理)を可能としており、この反映で「コントローラ医薬」としてGINA(Global Initiative For Asthma)、(NHLBI/WHO Workshop Report, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, NIH Publication No. 95-3659, January 1995; A Practical Guide for Public Health Care Professionals, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, NIH Publication No. 95-3659A, December 1995)などの国際的な治療ガイドラインに収載されている。

30

### 【0007】

例えばフルチカゾンプロピオネートなどの抗炎症性コルチコステロイドも喘息の治療においてこれまで吸入により投与されてきたが、<sub>2</sub>-アドレナリン受容体拮抗薬と違って軽減された炎症から得られる治療効果は直ちに明らかであるというものでもない。

40

### 【0008】

フルチカゾンプロピオネート、サルメテロールキシナホエート、およびサルメテロールキシナホエートとフルチカゾンプロピオネートの組み合せはこれまで喘息の治療または予防に対して1日2回の投与計画基準でのみ提案されてきた。本発明者はこのたび驚くべきことに、一部の患者集団において、サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とフルチカゾンプロピオネートの組み合せを1日1回の基準で使うことにより喘息を十分にコントロールできることを見出した。

### 【0009】

従って、本発明は、1日1回の基準で、サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩例えばそのキシナホ酸塩とフルチカゾンプロピオネートの組み合せの有効量を投与することを含んでなるヒトなどの哺乳動物における喘息の予防または治療方法を提供する。

50

特に、1日1回の基準で、サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩例えはそのキシナホ酸塩とフルチカゾンプロピオネートの組み合せの有効量を投与することを含んでなるヒトなどの哺乳動物における軽度または中度の喘息、特に持続性喘息の予防または治療方法が提供される。

#### 【0010】

別の態様では、1日1回の基準で喘息を予防または治療するための医薬を製造するためのサルメテロールまたはその生理学的に許容される塩例えはそのキシナホ酸塩とフルチカゾンプロピオネートの組み合せの使用が提供される。特に、1日1回の基準で軽度または中度の喘息、特に持続性喘息を予防または治療するための医薬を製造するためのサルメテロールまたはその生理学的に許容される塩例えはそのキシナホ酸塩とフルチカゾンプロピオネートの組み合せの使用が提供される。10

#### 【0011】

患者の喘息の程度は、様々な基準例えは肺機能、症状、および喘息の効果的なコントロールを行なうのに必要とされる療法などに応じて軽度、中度、または重度と分類することができる。サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩例えはそのキシナホ酸塩とフルチカゾンプロピオネートの組み合せによる1日1回の投与は、軽度または中度の喘息、特に持続性喘息の治療または予防に特に好適である。治療を1日1回投与の基準で開始することもできるが、患者の喘息が安定してからb.i.d.投与から1日1回投与に減らすこともできる。患者の喘息が安定してから、潜在的な副作用の可能性を減らすために最小有用用量まで徐々に減量していくのが好ましい。1日1回投与はまた、持続性喘息に対して治療法を処方する際、医師により大きな自由度を与える。20

#### 【0012】

b.i.d.投与計画を必要とするということは有効な患者薬剤服用順守を低下させる可能性がある。1日1回投与は、患者にとってより便利な投与計画を提供するものであり、投与計画に対する患者薬剤服用順守の向上につながる可能性がある。これは、小児患者にとっては特に重要なことでもある。

#### 【0013】

本明細書で用いる場合、用語「治療」とは、例えは、喘息症状例えは夜間性喘息症状などの軽減；特に気管支発作、夜間の咳、息切れ、およびゼーゼー息をすることなどの予防；および日中の肺機能の改善；などの臨床結果の改善を意味する。30

#### 【0014】

本明細書で用いる場合、用語「1日1回」とは、患者が約24時間毎に1回サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩例えはそのキシナホ酸塩とフルチカゾンプロピオネートの組み合せの有効量を服用する場合患者の喘息が十分コントロールされるということを意味する。好ましくは、個々の投与が凡そ24時間離れるように患者は上記組み合せの有効量を各24時間の期間における同じ時期、例えは毎朝、毎午後または毎夜服用する。

#### 【0015】

本明細書および特許請求の範囲をとおして、特に断らない限り、表現「含む」、ならびに「からなる」および「含んでなる」のような変形体は、記載された単体物もしくは行動または単体物の群の包含を意味し、他のいかなる単体物もしくは行動または単体物もしくは行動の群の排除を意味するものではないと理解されたい。40

#### 【0016】

サルメテロールとフルチカゾンプロピオネートの化合物の組み合せは、同一のまたは別個の医薬製剤として、同時、または順次に投与することができることは理解されるところである。順次投与が行なわれる場合は、第2のまたそれに続く活性成分の投与における時間遅れは、その活性成分との組み合せによる有益な治療効果を失うようなものであってはならない。本発明の好ましい態様において、サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩とフルチカゾンプロピオネートが組み合せ医薬製剤として投与される。本発明に従って投与されるサルメテロールとフルチカゾンの重量/重量比は好ましくは4:1~1:20である。50

**【 0 0 1 7 】**

治療効果を得るのに必要とされるサルメテロールまたはその生理学的に許容される塩例えはそのキシナホ酸塩とフルチカゾンプロピオネートの量は当然その特定の塩の形態、投与の経路、治療を受ける被験者、および治療を受けているその特定の疾患または疾病とともに変化する。本発明の組み合せは成人ヒトに対して吸入によりフルチカゾンプロピオネートを1日当り50μg～2000μg、好適には1日当り50μg～500μg、より好適には1日当り100μg～400μg、サルメテロールを1日当り50μg～200μg、好適には1日当り50μg～100μgの量で投与することができる。本発明の組み合せは好ましくは成人ヒトに対して吸入により1日当りキシナホ酸塩の形態であってもよいサルメテロール50μgとフルチカゾンプロピオネート50μg、100μg、250μgまたは500μg、特に好ましくは1日当りキシナホ酸塩の形態であってもよいサルメテロール50μgとフルチカゾンプロピオネート250μgの量で投与する。

10

**【 0 0 1 8 】**

1日当りの全用量は、吸入器例えは乾燥粉末吸入器または計量吸入器の1回の起動で吸入してもよいし、あるいは1回以上の起動例えは2、3、または4回の起動または「パフ」で吸入してもよい。

20

**【 0 0 1 9 】**

サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩例えはそのキシナホ酸塩とフルチカゾンプロピオネートをそのままの医薬物質として投与することも可能であるが、各々を医薬製剤として提供するのが好ましい。

**【 0 0 2 0 】**

従って本発明のさらなる態様により、サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩例えはそのキシナホ酸塩とフルチカゾンプロピオネート；医薬的に許容される担体または賦形剤；場合によっては1以上の他の治療薬；を含む、1日1回の基準で喘息を予防または治療するための医薬製剤が提供される。好ましくは、本医薬製剤は、吸入による投与に好適である形態とする。

**【 0 0 2 1 】**

本明細書ではこれ以降、用語「活性成分」は、サルメテロールまたはその生理学的に許容される塩例えはそのキシナホ酸塩、および／またはフルチカゾンプロピオネートを意味する。

30

**【 0 0 2 2 】**

製剤には、経口投与、非経口（例えは皮下、皮内、筋内、静脈内、関節内など）投与、吸入（例えは各種のタイプの計量加圧エアロゾル、噴霧器、または吹入器により発生させることができる微細粒子のダストまたはミストなど）投与、直腸投与、および局所（例えは皮膚、口腔内、舌下、眼内）投与に好適なものがあるが、最も好適な経路は例えは投与を受けるヒトの健康状態およびその疾患によって決まるものと思われる。製剤は単位用量形態で都合良く提供することができ、薬学の技術分野で周知の方法により製造することができる。全ての方法には、本活性成分を、1以上の補助成分からなる担体と混合する工程が含まれる。通常製剤は、活性成分を、液体担体もしくは細かく粉碎した固体担体またはその両者と均一且つ緊密に混合し、そのあと必要なら生成物を所望の製剤に成形することにより製造される。

40

**【 0 0 2 3 】**

吸入用製剤には、好ましくはラクトースが添加されている粉末組成物と、適切な推進剤例えはジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3-ヘプタフルオロプロパン、1,1,1,2-テトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適切なガスを用いて加圧容器から投与される例えは水溶液もしくは懸濁液としてまたはエアロゾルとして製剤化されるスプレイ組成物がある。好適なエアロゾル製剤としては、例えはEP 0372777およびW093/11743に記載されている。懸濁液エアロゾルに関しては、本活性成分は、そのエアロゾル製剤を投与した場合実質的に全ての活性成分が肺の中に吸入されるように微粉碎されていなければならない、つまり本活性成分は

50

粒子径100ミクロン未満、望ましくは20ミクロン未満、好ましくは1~10ミクロン、例えば1~5ミクロンのものとする。

【0024】

鼻腔内スプレイは、水性または非水性ビヒクルで、例えば増粘剤、pHを調節するための緩衝用の塩または酸もしくはアルカリ、等張性調節剤、あるいは抗酸化剤などの薬剤を加えることで製剤化することができる。

【0025】

吸入器または吹入器で使用されるためのカプセルおよび薬包もしくは例えばゼラチン、または例えればはり合わせアルミニウム箔のプリスターは、本活性成分と、ラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤の粉末混合物を含有させて製剤化することができる。この点に関し、本活性成分は、その乾燥粉末製剤を投与した場合実質的に全ての活性成分が肺の中に吸入されるように適切に微細化される、つまり本活性成分は粒子径100ミクロン未満、望ましくは20ミクロン未満、好ましくは1~10ミクロンのものとする。

10

【0026】

噴霧による吸入のための溶液は、水性ビヒクルで、例えば酸もしくはアルカリ、緩衝用の塩、等張性調節剤、または抗菌薬などの薬剤を加えることで製剤化することができる。これらは、濾過またはオートクレーブ中での加熱により滅菌することができるが、非滅菌薬品として提供することもできる。

【0027】

好ましい単位用量の製剤は、本活性成分を、ここまで本明細書に記載された医薬的に有効な量、またはそれの適当な割合の量含有するものである。従って、計量加圧エアロゾルによる投与用に設計されている製剤の場合で、エアロゾルの1回の起動が治療的に有効な量の半分を投与する場合は、治療的に有効な量を投与するには2回の起動が必要である。

20

【0028】

上記で特に記載した成分に加えて、本発明に従って使われる製剤には、当該製剤のタイプに対して当技術分野で慣用されている他の薬剤が入っていてもよく、例えば経口投与に好適なものには香味剤が入っていてもよい。さらに、特許請求の範囲に記載の本製剤には、US Food and Drugs Agencyにより定義されている生物学的等価物が含まれる。

【0029】

さらに、本発明に従って使われるサルメテロールまたはその生理学的に許容される塩例えばそのキシナホ酸塩とフルチカゾンプロピオネートの組み合せは、さらなる活性成分、例えば抗炎症薬（例えば他のコルチコステロイド [ 例えば、ベクロメタゾンジプロピオネート、モメタゾンフロエート、トリアムシノロンアセトニドまたはブデソニド ] またはNSAID [ 例えば、クロモグリコール酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、PDE-4阻害薬、ロイコトリエン拮抗薬、iNOS阻害薬、トリプターゼおよびエラスターーゼ阻害薬、 $\beta_2$ -インテグリン拮抗薬、ならびにアデノシン2a拮抗薬 ] ）もしくは他の $\beta_2$ -アドレナリン受容体拮抗薬（例えば、サルブタモール、フルモテロール、フェノテロールまたはテルブタリンおよびこれらの塩）、抗コリン作用薬（例えば、イプラトロピウム、オキシトロピウムまたはチオトロピウム）、または抗感染薬（例えば、抗生物質、抗ウイルス薬）と組み合せて用いることもできるし、あるいはそれらを含んでいてもよい。

30

【実施例】

【0030】

本発明のさらなる理解のために、以下実施例にて説明する。

【0031】

実施例1：25/50 サルメテロール/フルチカゾンプロピオネート計量吸入器

40

【表1】

	1回の起動当り
サルメテロールキシナホエート	36.3 μg
フルチカゾンプロピオネート	50 μg
1,1,1,2-テトラフルオロエタン	75.0mgに

## 【0032】

微粉碎した活性成分をアルミニウム缶の中に秤量し、次に1,1,1,2-テトラフルオロエタンを魔法瓶から加え、計量バルブを所定位置に圧接した。

10

## 【0033】

同様な方法は実施例2～4の製剤に対して用いることができる。

## 【0034】

実施例2：25/125 サルメテロール/フルチカゾンプロピオネート計量吸入器

【表2】

	1回の起動当り
サルメテロールキシナホエート	36.3 μg
フルチカゾンプロピオネート	125 μg
1,1,1,2-テトラフルオロエタン	75.0mgに

20

## 【0035】

実施例3：25/250 サルメテロール/フルチカゾンプロピオネート計量吸入器

【表3】

	1回の起動当り
サルメテロールキシナホエート	36.3 μg
フルチカゾンプロピオネート	250 μg
1,1,1,2-テトラフルオロエタン	75.0mgに

30

## 【0036】

実施例4：25/500 サルメテロール/フルチカゾンプロピオネート計量吸入器

【表4】

	1回の起動当り
サルメテロールキシナホエート	36.3 μg
フルチカゾンプロピオネート	500 μg
1,1,1,2-テトラフルオロエタン	75.0mgに

40

## 【0037】

実施例5：50/50 サルメテロール/フルチカゾンプロピオネート乾燥粉末吸入器

【表5】

	1個の薬包または ブリスター当り
サルメテロールキシナホエート	72.5 µg
フルチカゾンプロピオネート	50 µg
ラクトースPh. Eur.	12 mgに または25 mgに

【0038】

活性成分を微細化し、上記表中にある割合でラクトースとバルクブレンドした。このブレンドを、硬質ゼラチンカプセルもしくは薬包の中に、またはRotahaler吸入器（Glaxo Group、商標）のような吸入器により、またはブリスターパックの場合はDiskhalerまたはDiskus吸入器（Glaxo Groupの商標）で投与される特別に作製された二重箔ブリスターパック（Rotadisksブリスターパック、Glaxo Groupの商標）に充填した。

【0039】

同様な方法は実施例6～8の製剤に対して用いることができる。

【0040】

実施例6：50/100 サルメテロール/フルチカゾンプロピオネート乾燥粉末吸入器

【表6】

	1個の薬包または ブリスター当り
サルメテロールキシナホエート	72.5 µg
フルチカゾンプロピオネート	100 µg
ラクトースPh. Eur.	12 mgに または25 mgに

【0041】

実施例7：50/100 サルメテロール/フルチカゾンプロピオネート乾燥粉末吸入器

【表7】

	1個の薬包または ブリスター当り
サルメテロールキシナホエート	72.5 µg
フルチカゾンプロピオネート	250 µg
ラクトースPh. Eur.	12 mgに または25 mgに

【0042】

実施例8：50/100 サルメテロール/フルチカゾンプロピオネート乾燥粉末吸入器

【表8】

	1個の薬包またはブ リスター当り
サルメテロールキシナホエート	72.5 µg
フルチカゾンプロピオネート	500 µg
ラクトースPh. Eur.	12 mgに または25 mgに

## 【 0 0 4 3 】

本明細書及び特許請求の範囲がその一部分を構成する本出願は、後続の出願に対して優先権の基礎として用いることができる。そのような後続出願の特許請求の範囲は、本明細書に記載されている特徴または特徴の組合せに導かれるということが考えられる。それらは、物クレーム、組成物クレーム、方法クレームまたは使用クレームの形をとることができ、例えば、限定するものではないが、本特許請求の範囲に記載されている請求項を含むことがあり得る。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte...al Application No PCT/GB 02/04602
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/573 A61K31/138 A61P11/06 // (A61K31/573, 31:138)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 28514 A (WYATT DAVID A ; GLAXO GROUP LTD (GB); TAYLOR ANTHONY J (GB)) 26 April 2001 (2001-04-26) abstract page 4, line 30-35 page 7, line 30-35; claims 1-7	1-13
Y	---	1-13
X, P	WO 02 19995 A (GLAXO GROUP LTD ; GLAXO SMITHKLINE (GB)) 14 March 2002 (2002-03-14) page 2, line 11-20 page 4, line 5,6 page 5, line 25-29 ---	9-12 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
° Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
24 January 2003	17/02/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Greif, G	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In ional Application No PCT/GB 02/04602
C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>SIMONS F E ET AL: "Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment." PEDIATRICS. UNITED STATES MAY 1997, vol. 99, no. 5, May 1997 (1997-05), pages 655-659, XP001121881 ISSN: 1098-4275 abstract page 656, column 1, paragraph 2</p> <p>STANFORD RICHARD ET AL: "The impact of once daily fluticasone propionate on asthma-specific quality of life in adolescents and adults with persistent asthma." JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, vol. 109, no. 1 Supplement, January 2002 (2002-01), page S185 XP001121880 58th Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; New York, NY, USA; March 01-06, 2002, January, 2002 ISSN: 0091-6749 abstract</p>	1-13
Y,P		1-13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. <b>PCT/GB 02/04602</b>
---

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 1-4 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.**
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

Information on patent family members				International Application No PCT/GB 02/04602	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
WO 0128514	A 26-04-2001	AU	1141101 A	30-04-2001	
		AU	1385801 A	30-04-2001	
		WO	0128514 A1	26-04-2001	
		WO	0128535 A2	26-04-2001	
WO 0219995	A 14-03-2002	AU	8428701 A	22-03-2002	
		WO	0219995 A2	14-03-2002	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N 0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74)代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

(72)発明者 ギャビン , プライアン , チャールズ

アイルランド国 ダブリン 16 ラスファンファム , グランジ ロード , グラクソスミスクライン

(72)発明者 サイクス , ジェニファー , アン

イギリス国 ユービー 6 0 エヌエヌ ミドルセックス , グリーンフォード , バークレー アベニュー , グラクソ ウエルカム ハウス , グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C076 AA93 BB25 CC15 DD67

4C084 AA22 MA02 MA59 NA05 NA10 NA14 ZA591 ZC751

4C086 AA01 AA02 DA08 MA02 MA03 MA04 MA59 NA05 NA10 NA14  
ZA59 ZC75

4C206 AA01 AA02 FA14 MA02 MA03 MA04 MA79 NA05 NA10 NA14  
ZA59 ZC75