

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4406685号  
(P4406685)

(45) 発行日 平成22年2月3日(2010.2.3)

(24) 登録日 平成21年11月20日(2009.11.20)

(51) Int. Cl.		F I
<b>A 6 1 K 31/428</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/428
<b>A 6 1 P 25/02</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/02
<b>C O 7 D 277/82</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 277/82

請求項の数 5 (全 3 頁)

(21) 出願番号	特願平10-533369	(73) 特許権者	508316221
(86) (22) 出願日	平成10年1月16日(1998.1.16)		ベーリンガー・インゲルハイム・ファルマ ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング・ウント・コムパニー・ コマンディットゲゼルシャフト
(65) 公表番号	特表2001-511158(P2001-511158A)		BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
(43) 公表日	平成13年8月7日(2001.8.7)		ドイツ連邦共和国デー55216インゲ ルハイム、ピンガー・シュトラーセ173 番
(86) 国際出願番号	PCT/US1998/000216	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開番号	W01998/031362		弁理士 田中 光雄
(87) 国際公開日	平成10年7月23日(1998.7.23)	(74) 代理人	100084146
審査請求日	平成16年7月15日(2004.7.15)		弁理士 山崎 宏
(31) 優先権主張番号	19701619.7		
(32) 優先日	平成9年1月17日(1997.1.17)		
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 不穏下肢症候群の治療におけるプラミペキソールの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

不穏下肢症候群に病んでいる、またはかかる疾患に罹病性の患者において、不穏下肢症候群を治療するための医薬品を調製するための2-アミノ-6-n-プロピルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール、その(-)-エナンチオマーまたはその薬理的に許容される塩の使用。

【請求項2】

該化合物がプラミペキソール、その二塩酸塩またはその二塩酸塩-(H<sub>2</sub>O)である請求項1記載の使用。

【請求項3】

プラミペキソールの用量が0.01~10.0mg/日である請求項2記載の使用。

【請求項4】

プラミペキソールの経口投与用量が0.01~6mg/日である請求項2記載の使用。

【請求項5】

プラミペキソールの経口投与用量が0.75~4.5mg/日である請求項4記載の使用。

。【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は、不穏下肢症候群の治療におけるプラミペキソール(pramipexole)または2-アミノ-6-n-プロピルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾールもしくは

その(-)-エナンチオマー、およびその薬理的に許容される塩の使用に関する。

#### 発明の背景

不穏下肢症候群(RLS)は、感覚異常、睡眠障害、および大部分の場合、睡眠の周期的四肢運動(PLMS)を伴う感覚神経運動性疾患である。

プラミペキソールはドーパミン-D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>作動薬であり、その合成法は欧州特許第186087号およびその対応特許である米国特許第4,886,812号に記載されている。それは、第一義的には、精神分裂病およびパーキンソン病の治療について知られている。プラミペキソールがプロラクチンの血漿中レベルを低下させることは、ドイツ特許出願DE 38 43 227から知られている。また、この欧州特許出願は、薬物依存性の治療におけるプラミペキソールの使用を開示する。さらに、プラミペキソールを用いて甲状腺刺激ホルモン(TSH)の異常な高レベルを低下させることができることがドイツ特許出願DE 39 33 738から知られている。米国特許第5,112,842号は、当該化合物の経皮投与およびこれらの活性化化合物を含む経皮システムを開示する。WO特許出願PCT/EP 93/03389は、抗鬱剤としてプラミペキソールを開示し、一方、PCT出願PCT/US 95/15618は、プラミペキソールの神経保護効果を開示する。

10

驚くべきことに、かつ予期せぬことに、プラミペキソールおよびその薬理的に許容される塩は、不穏下肢症候群の治療に用いることができることが判明した。

#### 発明の概要

本発明は、特に有効量のプラミペキソールを投与することを特徴とする不穏下肢症候群に病んでいる、またはかかる疾患に罹病性の患者において、不穏下肢症候群を治療する方法を提供する。プラミペキソールとは、2-アミノ-6-n-プロピルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール、その(-)-エナンチオマー、およびその薬理的に許容される塩、とりわけ(-)-2-アミノ-6-n-プロピルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール二塩酸塩(H<sub>2</sub>O)を意味する。

20

2-アミノ-6-n-プロピル-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール、特にその(-)-エナンチオマー、およびその薬理的に許容される酸付加塩はRLSを治療するために与えることができる。慣用的生薬製剤の形態は、不活性医薬担体および有効量の有効物質；例えば、素錠およびコート錠、カプセル剤、ロゼンジ、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、坐剤等をより実質的になる。

30

各々0.88(0.125)、0.18(0.25)、0.7(1.0)、0.88(1.25)および1.1(1.5)mgのプラミペキソール塩基(mgプラミペキソール2HCl)、さらに、賦形剤としてマンニトール、トウモロコシ澱粉、コロイド状シリカ、ポリビドン(polividone)、ステアリン酸マグネシウムを含む錠剤が好ましい。有効量の範囲は、0.001ないし10.0mg/日/患者、好ましくは0.001および6の間であり、より好ましくは0.01ないし6の間であり、とりわけ好ましくは0.75および4.5mg/日/患者p.o.である。経口または静脈内経路による投与に加えて、プラミペキソールは、経皮的にまたは吸入によって投与することもできる。

用量は、1日当たり約0.264mgの塩基の開始用量から徐々に増加させて、5~7日間毎に増加させるべきである。患者が、許容できない副作用を経験しないとの条件で、用量は最大治療効果を達成するように力価調節されるべきである。

40

#### 好ましい具体例の記載

本発明は、以下の実施例によってより十分に理解されるであろう：

不穏下肢症候群に対するパイロット試験において、10名の患者を交叉デザインのプラミペキソールで処置した。該患者は、4週間にわたり1日当たり1.5mgまでのプラミペキソールを摂取させた。第一治療期間の後、2週間のウォッシュアウト期間およびさらに4週間の処置期間がある。

RLSの症状はかなり明確であるので、処置からの改善は研究者に明確であった。

## フロントページの続き

- (74)代理人 100106231  
弁理士 矢野 正樹
- (72)発明者 エルテル, ボルフガング・ハー  
ドイツ連邦共和国デー 3 5 2 8 2 ランシェンベルク、アム・ガルゲンベルク 2 8 番
- (72)発明者 マイアー, ディーター  
ドイツ連邦共和国デー 6 5 1 8 5 ビースバーデン、オラニオンシュトラッセ 6 2 番
- (72)発明者 ゴメス - マンシリヤ, パルタサル  
アメリカ合衆国 4 9 0 2 4 ミシガン州ポーターティジ、ハンブステッド・クレセント 7 2 3 6 番
- (72)発明者 モンプレジール, ジャック  
カナダ、ケベック、モントリオール、プールパール・グウィン・ウェスト 5 4 0 0 番、サントル・  
デテュード・デュ・ソメーユ、オピタル・デュ・サクレ コクル・ドゥ・モントリオール

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 国際公開第 9 6 / 0 1 8 3 9 5 ( WO , A 1 )  
江川功ら, 透折患者にみられた Restless legs 症候群に対するドパミン作動薬による治療効果,  
精神医学, 1 9 9 6 年, 38(7), p. 741-745  
網野章由ら, Restless legs 症候群に対するド - パミン系賦活薬の治療効果, 神経治療学, 1 9  
9 4 年, 11(4), p. 371-375  
松本三樹ら, Familial restless legs syndrome を合併した periodic limb movement disorder の  
1 例 L-DOPA による治療効果について, 精神医学, 1 9 9 2 年, 34(5), 505-512  
BECKER, P. M., et al., Dopaminergic Agents in Restless Legs Syndrome and Periodic Limb  
Movements of Sleep: Response and Complications of Extended Treatment in 49 Cases, Sle  
ep, 1 9 9 3 年, 16(8), p. 713-716

## (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K 31/428  
C07D277/82  
A61P 25/02  
A61P 43/00  
JSTPlus(JDreamII)  
JMEDPlus(JDreamII)  
JST7580(JDreamII)