

【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3年2月4日(2021.2.4)

【公表番号】特表2020-536905(P2020-536905A)

【公表日】令和2年12月17日(2020.12.17)

【年通号数】公開・登録公報2020-051

【出願番号】特願2020-520311(P2020-520311)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/4745	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/48	

【手続補正書】

【提出日】令和2年10月6日(2020.10.6)

【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】

(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルエステル、およびその薬学的に受容可能な塩から選択される治療上有効な量の小胞モノアミントランスポーター2(VMAT2)インヒビターを含む、神経学的または精神的な疾患または障害を有する患者を処置するための組成物であって、

前記患者は重度肝障害を有し、
前記組成物は前記患者に経口投与される
ものである、組成物。

【請求項 2】

前記組成物が、錠剤またはカプセル剤の形態で投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記 V M A T 2 インヒビターが、(S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 (2 R , 3 R , 11 b R) - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - イルエステルの塩である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記 V M A T 2 インヒビターが、(S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 (2 R , 3 R , 11 b R) - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - イルエステルのニトシリル酸塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記 (S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 (2 R , 3 R , 11 b R) - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - イルエステルのニトシリル酸塩が、多形体 I である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記患者が、10 ~ 15 の C h i l d - P u g h スコアを有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記患者が、同量の前記 V M A T インヒビターを投与された通常の肝機能を有する患者における曝露と比較して、より高い (S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 (2 R , 3 R , 11 b R) - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - イルエステルおよびその代謝産物 (+) - - H T B Z の曝露を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記曝露が、C_{m a x} または A U C_{0 . .} により測定される、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記神経学的または精神的な疾患または障害が、運動亢進性運動障害、気分障害、双極性障害、統合失調症、統合失調感情障害、気分障害における躁状態、気分障害における鬱状態、難治性強迫障害、レッシュ・ナイハン症候群と関連する神経機能障害、アルツハイマー病と関連する興奮、脆弱 X 症候群もしくは脆弱 X 関連振戦・失調症候群、自閉症スペクトラム障害、レット症候群、または舞蹈病有棘赤血球増加である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記神経学的または精神的な疾患または障害が、運動亢進性運動障害である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記運動亢進性運動障害が、遅発性ジスキネジアである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記運動亢進性運動障害が、トウレット症候群である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記運動亢進性運動障害が、ハンチントン病である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記運動亢進性運動障害が、チックである、請求項10に記載の組成物。

【請求項15】

前記運動亢進性運動障害が、ハンチントン病と関連する舞踏病である、請求項10に記載の組成物。

【請求項16】

前記治療上有効な量が、1週間にわたる1日1回の、(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルエステルの遊離塩基で測定された場合の約40mgに等価な量であり、そして、1週間後の1日1回の、(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルエステルの遊離塩基で測定された場合の約80mgに等価な量である、請求項1~15のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項17】

前記治療上有効な量が、1日1回の、(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルエステルの遊離塩基で測定された場合の約40mgに等価な量である、請求項1~15のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項18】

前記治療上有効な量が、1日1回の、(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルエステルの遊離塩基で測定された場合の約60mgに等価な量である、請求項1~15のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項19】

前記治療上有効な量が、1日1回の、(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルエステルの遊離塩基で測定された場合の約80mgに等価な量である、請求項1~15のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0274

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0274】

これらおよび他の変更は、上記の詳細な説明に鑑みて、その実施形態に対して行われ得る。一般に、以下の特許請求の範囲において、使用される文言は、その特許請求の範囲を、本明細書および特許請求の範囲に開示される具体的な実施形態に限定するとは解釈されるべきではなく、このような特許請求の範囲に権利が付与される均等物の全範囲とともに、全ての可能な実施形態を含むと解釈されるべきである。よって、特許請求の範囲は、開示によって限定されない。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

バルベナジンおよび(+)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オール、またはその薬学的に受容可能な塩および/もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントransポーター2(VMAT2)インヒビターを、それを必要とする患

者に投与するための方法であって、ここで前記患者は、中程度または重度の肝障害を有し、前記方法は、

約40mgのバルベナジン遊離塩基に等価な量の前記VMAT2インヒビターを、中程度または重度の肝障害を有する前記患者に1日に1回投与する工程、
を包含する、方法。

(項目2)

バルベナジンおよび(+) - - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オール、またはその薬学的に受容可能な塩および/もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントransポーター2(VMAT2)インヒビターを、それを必要とする患者に投与するための方法であって、ここで前記患者は、中程度または重度の肝障害を有し、前記方法は、

治療上有効な量の前記VMAT2インヒビターを、中程度または重度の肝障害を有する前記患者に投与する工程、

を包含し、ここで前記VMAT2インヒビターの前記治療上有効な量は、中程度または重度の肝障害を有しない患者に投与される量より少ない、方法。

(項目3)

バルベナジンおよび(+) - - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オール、またはその薬学的に受容可能な塩および/もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントransポーター2(VMAT2)インヒビターを、それを必要とする患者に投与するための方法であって、前記方法は、

前記患者に治療上有効な量の前記VMAT2インヒビターを投与する工程、

前記患者が、中程度または重度の肝障害を有することを後に決定する工程、および

約40mgのバルベナジン遊離塩基に等価な量の前記VMAT2インヒビターを、前記患者に1日に1回投与する工程、

を包含する、方法。

(項目4)

バルベナジンおよび(+) - - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オール、またはその薬学的に受容可能な塩および/もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントransポーター2(VMAT2)インヒビターを、それを必要とする患者に投与するための方法であって、前記方法は、

治療上有効な量の前記VMAT2インヒビターを前記患者に投与する工程、

前記患者が、中程度または重度の肝障害を有することを後に決定する工程、

前記VMAT2インヒビターを、中程度または重度の肝障害を有しない患者に投与されるものより少ない量で投与する工程、

を包含する、方法。

(項目5)

バルベナジンおよび(+) - - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オール、またはその薬学的に受容可能な塩および/もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントransポーター2(VMAT2)インヒビターを、それを必要とする患者に投与するための方法であって、ここで前記患者は、中程度または重度の肝障害を有し、前記方法は、

治療上有効な量の前記VMAT2インヒビターを、中程度または重度の肝障害を有する前記患者に投与する工程、

を包含し、ここで前記投与は、中程度または重度の肝障害のない患者の平均バルベナジンC_{max}より約2～約3倍高い平均バルベナジンC_{max}を生じる、方法。

(項目6)

バルベナジンおよび(+) - - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オール、またはその薬学的に受容可能な塩および/もしくは同位体バリエントから選択される小胞モノアミントラ NSP O T 2 (V M A T 2) インヒビターを、それを必要とする患者に投与するための方法であって、ここで前記患者は、中程度または重度の肝障害を有し、前記方法は、

治療上有効な量の前記 V M A T 2 インヒビターを、中程度または重度の肝障害を有する前記患者に投与する工程、

を包含し、ここで前記投与は、中程度または重度の肝障害のない患者の平均(+) - - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オール A U C ₀ より約 3 ~ 約 4 倍高い平均(+) - - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オール A U C ₀ を生じる、方法。

(項目 7)

前記患者は中程度の肝障害を有する、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8)

前記患者は重度の肝障害を有する、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9)

前記患者または医療従事者に、中程度から重度の肝障害を有する患者への前記 V M A T 2 インヒビターの投与が、正常な肝機能を有する患者への前記 V M A T 2 インヒビターの投与より高いバルベナジンおよび/または(+) - - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オールの曝露を生じることを知らせる工程をさらに包含する、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 10)

前記患者または医療従事者に、中程度から重度の肝障害を有する患者への前記 V M A T 2 インヒビターの投与が、正常な肝機能を有する患者への前記 V M A T 2 インヒビターの投与より、1 またはこれより多くの曝露関連有害反応の増大したリスクを生じ得ることを知らせる工程をさらに包含する、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 11)

前記 1 またはこれより多くの曝露関連有害反応は、傾眠、抗コリン作用、平衡障害または転倒、頭痛、アカシジア、嘔吐、恶心、関節痛、Q T 延長、血中グルコースの上昇、体重の増大、呼吸器感染、流涎、ジスキネジア、錐体外路症状（非アカシジア）、不安、不眠症、プロラクチンの上昇、アルカリホスファターゼの上昇、およびビリルビンの上昇から選択される、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記 1 またはこれより多くの曝露関連有害反応は、傾眠、抗コリン作用、平衡障害または転倒、頭痛、アカシジア、嘔吐、恶心、関節痛、および Q T 延長から選択される、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

前記 1 またはこれより多くの曝露関連有害反応は、傾眠および Q T 延長から選択される、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

前記患者または医療従事者に、中程度から重度の肝障害を有する患者への前記 V M A T 2 インヒビターの投与が、正常な肝機能を有する患者への前記 V M A T 2 インヒビターの投与より、前記患者の Q T 間隔を延長し得ることを知らせる工程をさらに包含する、項目 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 15)

バルベナジンおよび(+) - - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4

, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オール、またはその薬学的に受容可能な塩および / もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントランスポーター 2 (VMAT 2) インヒビターを、それを必要とする患者に投与するための方法であって、ここで前記患者は、軽度肝障害を有し、前記方法は、治療上有効な量の前記 VMAT 2 インヒビターを、軽度肝障害を有する前記患者に投与する工程、

を包含する、方法。

(項目 16)

バルベナジンおよび (+) - - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オール、またはその薬学的に受容可能な塩および / もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントランスポーター 2 (VMAT 2) インヒビターを、それを必要とする患者に投与するための方法であって、前記方法は、

治療上有効な量の前記 VMAT 2 インヒビターを前記患者に投与する工程、

前記患者が軽度肝障害を有することを後に決定する工程、および

前記患者への前記治療上有効な量の前記 VMAT 2 インヒビターの投与を継続する工程

、
を包含する、方法。

(項目 17)

前記 VMAT 2 インヒビターは、神経学的または精神的な疾患または障害を処置するために前記患者に投与される、項目 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 18)

前記神経学的または精神的な疾患または障害は、運動亢進性運動障害、気分障害、双極性障害、統合失調症、統合失調感情障害、気分障害における躁状態、気分障害における鬱状態、難治性強迫障害、レッシュ・ナイハン症候群と関連する神経機能障害、アルツハイマー病と関連する興奮、脆弱 X 症候群もしくは脆弱 X 関連振戦 - 失調症候群、自閉症スペクトラム障害、レット症候群、または舞蹈病有棘赤血球増加である、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記神経学的または精神的な疾患または障害は、運動亢進性運動障害である、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記運動亢進性運動障害は遅発性ジスキネジアである、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記運動亢進性運動障害は、トゥレット症候群である、項目 19 に記載の方法。

(項目 22)

前記運動亢進性運動障害はハンチントン病である、項目 19 に記載の方法。

(項目 23)

前記運動亢進性運動障害はチックである、項目 19 に記載の方法。

(項目 24)

前記運動亢進性運動障害は、ハンチントン病と関連する舞蹈病である、項目 19 に記載の方法。

(項目 25)

前記運動亢進性運動障害は、運動失調、舞蹈病、ジストニア、ハンチントン病、ミオクローネス、不穏下肢症候群、または振戦である、項目 19 に記載の方法。

(項目 26)

前記 VMAT 2 インヒビターは経口投与される、項目 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 27)

前記 VMAT 2 インヒビターは、錠剤またはカプセル剤の形態で投与される、項目 1 ~

26のいずれか1項に記載の方法。

(項目28)

前記VMA T 2インヒビターは、食品とともにまたは食品を伴わずに投与される、項目1～27のいずれか1項に記載の方法。

(項目29)

前記VMA T 2インヒビターは、バルベナジンまたはその薬学的に受容可能な塩および/もしくは同位体バリアントである、項目1～28のいずれか1項に記載の方法。

(項目30)

前記VMA T 2インヒビターは、バルベナジンまたはその薬学的に受容可能な塩である、項目29に記載の方法。

(項目31)

前記VMA T 2インヒビターは、バルベナジントシリ酸塩である、項目30に記載の方法。

(項目32)

前記VMA T 2インヒビターは、バルベナジンのニトシリ酸塩である、項目31に記載の方法。

(項目33)

前記VMA T 2インヒビターは、L-バリン、(2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-9,10-ジ(メトキシ-d₃)-3-(2-メチルプロピル)-2H-ベンゾ[a]キノリジン-2-イルエステルまたはその薬学的に受容可能な塩である同位体バリアントである、項目29に記載の方法。

(項目34)

前記VMA T 2インヒビターは、約20mg～約160mgの間のバルベナジン遊離塩基に等価な量で投与される、項目1～33のいずれか1項に記載の方法。

(項目35)

前記VMA T 2インヒビターは、約20mgのバルベナジン遊離塩基に等価な量で投与される、項目34に記載の方法。

(項目36)

前記VMA T 2インヒビターは、約40mgのバルベナジン遊離塩基に等価な量で投与される、項目34に記載の方法。

(項目37)

前記VMA T 2インヒビターは、約60mgのバルベナジン遊離塩基に等価な量で投与される、項目34に記載の方法。

(項目38)

前記VMA T 2インヒビターは、約80mgのバルベナジン遊離塩基に等価な量で投与される、項目34に記載の方法。

(項目39)

前記VMA T 2インヒビターは、約120mgのバルベナジン遊離塩基に等価な量で投与される、項目34に記載の方法。

(項目40)

前記VMA T 2インヒビターは、第1の期間にわたって第1の量で投与され、次いで、前記量は、第2の量へと増大される、項目1～33のいずれか1項に記載の方法。

(項目41)

前記第1の期間は1週間である、項目38に記載の方法。

(項目42)

前記第1の量は、約40mgのバルベナジン遊離塩基に等価である、項目38または39に記載の方法。

(項目43)

前記第2の量は、約80mgのバルベナジン遊離塩基に等価である、項目38～40のいずれか1項に記載の方法。

(項目44)

前記VMA T 2 インヒビターは、血漿1mLあたり約15ng～約60ngの間の(+) - - DHTBZの最大血漿濃度(C_{max})および8時間の期間にわたって血漿1mLあたり少なくとも15ngの(+) - - DHTBZの最小血漿濃度(C_{min})を達成するために十分な量で投与される、項目1～33のいずれか1項に記載の方法。

(項目45)

前記VMA T 2 インヒビターは、血漿1mLあたり約15ng～約60ngの間の(+) - - DHTBZの最大血漿濃度(C_{max})および12時間の期間にわたっておよそ前記C_{max}の少なくとも約33%～50%の間の最小血漿濃度(C_{min})を達成するために十分な量で投与される、項目1～33のいずれか1項に記載の方法。

(項目46)

前記VMA T 2 インヒビターは、(i) 血漿1mLあたり約15ng～約60ngの(+) - - DHTBZの治療濃度範囲；および(ii) 約8時間～約24時間の期間にわたって血漿1mLあたり少なくとも15ngの(+) - - DHTBZの閾値濃度、を達成するために十分な量で投与される、項目1～33のいずれか1項に記載の方法。

(項目47)

前記VMA T 2 インヒビターの前記治療上有効な量は、中程度または重度の肝障害のない患者に投与される量より10～90%少ない、項目1～33のいずれか1項に記載の方法。

(項目48)

前記VMA T 2 インヒビターの前記治療上有効な量は、中程度または重度の肝障害のない患者に投与される量より20～80%少ない、項目1～33のいずれか1項に記載の方法。

(項目49)

前記VMA T 2 インヒビターの前記治療上有効な量は、中程度または重度の肝障害のない患者に投与される量より30～70%少ない、項目1～33のいずれか1項に記載の方法。

(項目50)

前記VMA T 2 インヒビターの前記治療上有効な量は、中程度または重度の肝障害のない患者に投与される量より40～60%少ない、項目1～33のいずれか1項に記載の方法。

(項目51)

前記VMA T 2 インヒビターの前記治療上有効な量は、中程度または重度の肝障害のない患者に投与される量より約50%少ない、項目1～33のいずれか1項に記載の方法。

(項目52)

前記VMA T 2 インヒビターは、(+)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オール、またはその薬学的に受容可能な塩および／もしくは同位体バリアントである、項目1～28のいずれか1項に記載の方法。

(項目53)

前記VMA T 2 インヒビターは、(+)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オール、またはその薬学的に受容可能な塩である、項目52に記載の方法。

(項目54)

前記VMA T 2 インヒビターは、(+)-3-イソブチル-9,10-ジ(メトキシ-d₃)-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オールまたはその薬学的に受容可能な塩である同位体バリアントである、項目52に記載の方法。

(項目55)

バルベナジンおよび(+)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,

, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オール、またはその薬学的に受容可能な塩および／もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントransポーター2 (VMAT2) インヒビターを必要とし、かつ中程度または重度の肝障害を有する患者を処置するための組成物であって、前記組成物は、前記VMAT2インヒビターを含み、前記組成物が、前記VMAT2インヒビターの、約40mgのバルベナジン遊離塩基に等価な量で中程度または重度の肝障害を有する前記患者に1日に1回投与されるという点で特徴づけられる、組成物。

(項目56)

バルベナジンおよび(+) - - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オール、またはその薬学的に受容可能な塩および／もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントransポーター2 (VMAT2) インヒビターを必要とし、かつ中程度または重度の肝障害を有する患者を処置するための組成物であって、前記組成物は、治療上有効な量の前記VMAT2インヒビターを含み、

ここで前記VMAT2インヒビターの前記治療上有効な量は、中程度または重度の肝障害を有しない患者に投与される量より少ない、組成物。

(項目57)

バルベナジンおよび(+) - - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オール、またはその薬学的に受容可能な塩および／もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントransポーター2 (VMAT2) インヒビターを必要とする患者を処置するための組成物であって、前記組成物は、前記VMAT2インヒビターを含み、約40mgのバルベナジン遊離塩基に等価な量の前記VMAT2インヒビターを含む前記組成物は、治療上有効な量の前記VMAT2インヒビターを含む前記組成物の投与後に、中程度または重度の肝障害を有すると後に決定される前記患者に1日に1回投与されるという点で特徴づけられる組成物。

(項目58)

バルベナジンおよび(+) - - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オール、またはその薬学的に受容可能な塩および／もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントransポーター2 (VMAT2) インヒビターを必要とする患者を処置するための組成物であって、前記組成物は、前記VMAT2インヒビターを含み、中程度または重度の肝障害を有しない患者に投与されるものより少ない量の前記VMAT2インヒビターを含む前記組成物は、治療上有効な量の前記VMAT2インヒビターを含む前記組成物の投与後に、中程度または重度の肝障害を有すると後に決定される前記患者に投与されるという点で特徴づけられる、組成物。

(項目59)

バルベナジンおよび(+) - - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オール、またはその薬学的に受容可能な塩および／もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントransポーター2 (VMAT2) インヒビターを必要とし、かつ中程度または重度の肝障害を有する患者を処置するための組成物であって、前記組成物は、治療上有効な量の前記VMAT2インヒビターを含み、

ここで前記組成物の投与は、中程度または重度の肝障害のない患者の平均バルベナジンC_{max}より約2～約3倍高い平均バルベナジンC_{max}を生じる、組成物。

(項目60)

バルベナジンおよび(+) - - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オール、またはその薬学的に受容可能な塩および／もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントransポーター2 (VMAT2) インヒビターを必要とし、かつ中程度

または重度の肝障害を有する患者を処置するための組成物であって、前記組成物は、治療上有効な量の前記V M A T 2 インヒビターを含み、

ここで前記組成物の投与は、中程度または重度の肝障害のない患者の平均(+) - - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オール A U C ₀ - より約3~約4倍高い平均(+) - - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オール A U C ₀ - を生じる、組成物。

(項目61)

前記患者は中程度肝障害を有する、項目55~61のいずれか1項に記載の組成物。

(項目62)

前記患者は重度肝障害を有する、項目55~61のいずれか1項に記載の組成物。

(項目63)

前記患者または医療従事者は、中程度から重度の肝障害を有する患者への前記組成物の投与が、正常な肝機能を有する患者への前記組成物の投与より高いバルベナジンおよび/または(+) - - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オールの曝露を生じることを知らされる、項目55~62のいずれか1項に記載の組成物。

(項目64)

前記患者または医療従事者は、中程度から重度の肝障害を有する患者への前記組成物の投与が、正常な肝機能を有する患者への前記組成物の投与より、1またはこれより多くの曝露関連有害反応の増大したリスクを生じ得ることを知らされる、項目55~63のいずれか1項に記載の組成物。

(項目65)

前記1またはこれより多くの曝露関連有害反応は、傾眠、抗コリン作用、平衡障害または転倒、頭痛、アカシジア、嘔吐、恶心、関節痛、QT延長、血中グルコースの上昇、体重の増大、呼吸器感染、流涎、ジスキネジア、錐体外路症状(非アカシジア)、不安、不眠症、プロラクチンの上昇、アルカリホスファターゼの上昇、およびビリルビンの上昇から選択される、項目64に記載の組成物。

(項目66)

前記1またはこれより多くの曝露関連有害反応は、傾眠、抗コリン作用、平衡障害または転倒、頭痛、アカシジア、嘔吐、恶心、関節痛、およびQT延長から選択される、項目65に記載の組成物。

(項目67)

前記1またはこれより多くの曝露関連有害反応は、傾眠およびQT延長から選択される、項目66に記載の組成物。

(項目68)

前記患者または医療従事者は、中程度から重度の肝障害を有する患者への前記組成物の投与が、正常な肝機能を有する患者への前記組成物の投与より、前記患者のQT間隔を延長し得ることを知らされる、項目55~67のいずれか1項に記載の組成物。

(項目69)

バルベナジンおよび(+) - - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オール、またはその薬学的に受容可能な塩および/もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントランスポーター2(V M A T 2)インヒビターを必要とし、かつ軽度肝障害を有する患者を処置するための組成物であって、前記組成物は、治療上有効な量の前記V M A T 2 インヒビターを含む、組成物。

(項目70)

バルベナジンおよび(+) - - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オー

ル、またはその薬学的に受容可能な塩および／もしくは同位体バリアントから選択される小胞モノアミントランスポーター2（VMA T 2）インヒビターを必要とする患者を処置するための組成物であって、前記組成物は、前記VMA T 2インヒビターを含み、

治療上有効な量の前記VMA T 2インヒビターを含む前記組成物は、前記治療上有効な量の前記VMA T 2インヒビターを含む前記組成物の投与後に、軽度肝障害を有すると後に決定される前記患者に投与されるという点で特徴づけられる、組成物。

（項目71）

前記組成物は、神経学的または精神的な疾患または障害を処置するためのものである、項目55～70のいずれか1項に記載の組成物。

（項目72）

前記神経学的または精神的な疾患または障害は、運動亢進性運動障害、気分障害、双極性障害、統合失調症、統合失調感情障害、気分障害における躁状態、気分障害における鬱状態、難治性強迫障害、レッシュ・ナイハン症候群と関連する神経機能障害、アルツハイマー病と関連する興奮、脆弱X症候群もしくは脆弱X関連振戦・失調症候群、自閉症スペクトラム障害、レット症候群、または舞踏病有棘赤血球増加である、項目71に記載の組成物。

（項目73）

前記神経学的または精神的な疾患または障害は、運動亢進性運動障害である、項目72に記載の組成物。

（項目74）

前記運動亢進性運動障害は遅発性ジスキネジアである、項目73に記載の組成物。

（項目75）

前記運動亢進性運動障害はトウレット症候群である、項目73に記載の組成物。

（項目76）

前記運動亢進性運動障害はハンチントン病である、項目73に記載の組成物。

（項目77）

前記運動亢進性運動障害はチックである、項目73に記載の組成物。

（項目78）

前記運動亢進性運動障害は、ハンチントン病と関連する舞踏病である、項目73に記載の組成物。

（項目79）

前記運動亢進性運動障害は、運動失調、舞踏病、ジストニア、ハンチントン病、ミオクローネス、不穏下肢症候群、または振戦である、項目73に記載の組成物。

（項目80）

前記組成物は、経口投与されるという点で特徴づけられる、項目55～79のいずれか1項に記載の組成物。

（項目81）

前記組成物は、錠剤またはカプセル剤の形態で投与されるという点で特徴づけられる、項目55～80のいずれか1項に記載の組成物。

（項目82）

前記組成物は、食品とともにまたは食品を伴わずに投与されるという点で特徴づけられる、項目55～81のいずれか1項に記載の組成物。

（項目83）

前記VMA T 2インヒビターは、バルベナジンまたはその薬学的に受容可能な塩および／もしくは同位体バリアントである、項目55～82のいずれか1項に記載の組成物。

（項目84）

前記VMA T 2インヒビターは、バルベナジンまたはその薬学的に受容可能な塩である、項目83に記載の組成物。

（項目85）

前記VMA T 2インヒビターはバルベナジントシリ酸塩である、項目84に記載の組成

物。

(項目86)

前記VMA T 2インヒビターは、バルベナジンのニトシリ酸塩である、項目85に記載の組成物。

(項目87)

前記組成物は、前記VMA T 2インヒビターの、約20mg～約120mgの間のバルベナジン遊離塩基に等価な量で投与されるという点で特徴づけられる、項目55～86のいずれか1項に記載の組成物。

(項目88)

前記組成物は、前記VMA T 2インヒビターの、約20mgのバルベナジン遊離塩基に等価な量で投与されるという点で特徴づけられる、項目87に記載の組成物。

(項目89)

前記組成物は、前記VMA T 2インヒビターの、約40mgのバルベナジン遊離塩基に等価な量で投与されるという点で特徴づけられる、項目87に記載の組成物。

(項目90)

前記組成物は、前記VMA T 2インヒビターの、約60mgのバルベナジン遊離塩基に等価な量で投与されるという点で特徴づけられる、項目87に記載の組成物。

(項目91)

前記組成物は、前記VMA T 2インヒビターの、約80mgのバルベナジン遊離塩基に等価な量で投与されるという点で特徴づけられる、項目87に記載の組成物。

(項目92)

前記組成物は、前記VMA T 2インヒビターの、約120mgのバルベナジン遊離塩基に等価な量で投与されるという点で特徴づけられる、項目87に記載の組成物。

(項目93)

前記組成物は、第1の期間にわたって前記VMA T 2インヒビターの第1の量で投与され、次いで、前記量は、第2の量へと増大されるという点で特徴づけられる、項目55～86のいずれか1項に記載の組成物。

(項目94)

前記第1の期間は1週間である、項目93に記載の組成物。

(項目95)

前記第1の量は、約40mgのバルベナジン遊離塩基に等価である、項目93または94に記載の組成物。

(項目96)

前記第2の量は、約80mgのバルベナジン遊離塩基に等価である、項目93～95のいずれか1項に記載の組成物。

(項目97)

前記組成物は、血漿1mLあたり約15ng～約60ngの間の(+)---DHTBZの最大血漿濃度(C_{max})および8時間の期間にわたって血漿1mLあたり少なくとも15ngの(+)---DHTBZの最小血漿濃度(C_{min})を達成するために十分な量で投与されるという点で特徴づけられる、項目55～86のいずれか1項に記載の組成物。

(項目98)

前記組成物は、血漿1mLあたり約15ng～約60ngの間の(+)---DHTBZの最大血漿濃度(C_{max})および12時間の期間にわたっておよそ前記 C_{max} の少なくとも約33%～50%の間の最小血漿濃度(C_{min})を達成するために十分な量で投与されるという点で特徴づけられる、項目55～86のいずれか1項に記載の組成物。

(項目99)

前記組成物は、(i)血漿1mLあたり約15ng～約60ngの(+)---DHTBZの治療濃度範囲；および(ii)約8時間～約24時間の期間にわたって血漿1mLあたり少なくとも15ngの(+)---DHTBZの閾値濃度、を達成するために十分

な量で投与されるという点で特徴づけられる、項目 55～86 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 100)

前記 VMAT2 インヒビターの前記治療上有効な量は、中程度または重度の肝障害のない患者に投与される量より 10～90% 少ないという点で特徴づけられる、項目 55～86 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 101)

前記 VMAT2 インヒビターの前記治療上有効な量は、中程度または重度の肝障害のない患者に投与される量より 20～80% 少ないという点で特徴づけられる、項目 55～86 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 102)

前記 VMAT2 インヒビターの前記治療上有効な量は、中程度または重度の肝障害のない患者に投与される量より 30～70% 少ないという点で特徴づけられる、項目 55～86 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 103)

前記 VMAT2 インヒビターの前記治療上有効な量は、中程度または重度の肝障害のない患者に投与される量より 40～60% 少ないという点で特徴づけられる、項目 55～86 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 104)

前記 VMAT2 インヒビターの前記治療上有効な量は、中程度または重度の肝障害のない患者に投与される量より約 50% 少ないという点で特徴づけられる、項目 55～86 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 105)

前記 VMAT2 インヒビターは、L-バリン、(2R, 3R, 11bR)-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-9, 10-ジ(メトキシ-d₃)-3-(2-メチルプロピル)-2H-ベンゾ[a]キノリジン-2-イルエステルまたはその薬学的に受容可能な塩である同位体バリエントである、項目 83 に記載の組成物。

(項目 106)

前記 VMAT2 インヒビターは、(+)-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-オール、またはその薬学的に受容可能な塩および/もしくは同位体バリエントである、項目 55～82 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 107)

前記 VMAT2 インヒビターは、(+)-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-オール、またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 106 に記載の組成物。

(項目 108)

前記 VMAT2 インヒビターは、(+)-3-イソブチル-9, 10-ジ(メトキシ-d₃)-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-オールまたはその薬学的に受容可能な塩である同位体バリエントである、項目 106 に記載の組成物。