

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7603662号
(P7603662)

(45)発行日 令和6年12月20日(2024.12.20)

(24)登録日 令和6年12月12日(2024.12.12)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/4738(2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4738

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/14

請求項の数 32 (全44頁)

(21)出願番号	特願2022-512341(P2022-512341)	(73)特許権者	398005054
(86)(22)出願日	令和2年8月21日(2020.8.21)		ニューロクライン バイオサイエンシー
(65)公表番号	特表2022-544711(P2022-544711 A)		ズ, インコーポレイテッド
(43)公表日	令和4年10月20日(2022.10.20)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1
(86)国際出願番号	PCT/US2020/047392		3 0, サン ディエゴ, エル カミノ レ
(87)国際公開番号	WO2021/041208	(74)代理人	アル 1 2 7 8 0
(87)国際公開日	令和3年3月4日(2021.3.4)		100078282
審査請求日	令和5年8月4日(2023.8.4)	(74)代理人	弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	62/890,697		100113413
(32)優先日	令和1年8月23日(2019.8.23)	(74)代理人	弁理士 森下 夏樹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ローウェン, ゴードン ラファエル
(31)優先権主張番号	63/028,754		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0
(32)優先日	令和2年5月22日(2020.5.22)		7 5, ソラナ ビーチ, エヌ. グラナ
	最終頁に続く	(72)発明者	ドス アベニュー 2 2 9
			ルオ, シャ ローザ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 特定のVMA T 2阻害剤を重度腎障害の患者に投与するための方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

神経学的または精神医学的な疾患または障害を持つ患者を処置するための組成物であって、前記組成物は、(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許容される塩から選択される小胞モノアミン輸送体2(VMA T 2)阻害剤を含み、前記VMA T 2阻害剤の治療有効量が前記患者に投与されることを特徴とし、前記患者は、重度腎障害を有し、前記治療有効量は、正常な腎機能を持つ患者に投与されるものと同じ有効量であり、重度腎障害を持つ前記患者が、 $<30\text{ mL/分のクレアチニークリアランス}$ を有する、組成物。

【請求項2】

前記治療有効量が、1日1回の、約40mg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-イルエステル遊離塩基に等しい量である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記治療有効量が、1日1回の、約60mg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

ル遊離塩基に等しい量である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記治療有効量が、1 日 1 回の、約 80 mg の (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 - イルエステル遊離塩基に等しい量である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記 V M A T 2 阻害剤が、錠剤またはカプセルの形態で投与されることを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記 V M A T 2 阻害剤が、(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 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記 V M A T 2 阻害剤が、(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 - イルエステルのジトシル酸塩である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

(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 - イルエステルの前記ジトシル酸塩が、多形形態 I である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

重度腎障害を持つ前記患者における (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活性代謝物 [+] - α - H T B Z の曝露が、正常な腎機能を持つ前記患者における (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活性代謝物 [+] - α - H T B Z の曝露と実質的に類似である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記曝露が、C_{max} によって測定される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記曝露が、AUC_{0~∞} により測定される、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記 V M A T 2 阻害剤が、一次腎クリアランスを受けない、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記神経学的または精神医学的な疾患または障害が、運動過剰障害である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記運動過剰障害が、舞踏病である、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記運動過剰障害が、ハンチントン病に関連する舞踏病である、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記運動過剰障害が、遅発性ジスキネジアである、請求項 13 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

神経学的または精神医学的な疾患または障害を持つ患者を処置するための組成物であって、前記組成物は、(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許容される塩から選択される小胞モノアミン輸送体2(VMAT2)阻害剤を含み、前記VMAT2阻害剤の治療有効量が、前記患者に経口投与されることを特徴とし；

前記投与後に、前記患者は、前記患者が重度腎障害を持つかを決定され；

前記VMAT2阻害剤の同じ治療有効量の前記患者への投与が継続され、重度腎障害を持つ前記患者が、 $< 30\text{ mL} / \text{分}$ のクレアチニンクリアランスを有する、組成物。

10

【請求項 18】

前記VMAT2阻害剤が、錠剤またはカプセルの形態で投与されることを特徴とする、請求項17に記載の組成物。

【請求項 19】

前記VMAT2阻害剤が、(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-イルエステルの塩である、請求項17または18に記載の組成物。

【請求項 20】

前記VMAT2阻害剤が、(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-イルエステルのジトシル酸塩である、請求項19に記載の組成物。

20

【請求項 21】

(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-イルエステルの前記ジトシル酸塩が、多形形態Iである、請求項20に記載の組成物。

【請求項 22】

前記治療有効量が、1日1回の、約40mg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-イルエステル遊離塩基に等しい量である、請求項17から21のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 23】

前記治療有効量が、1日1回の、約60mg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-イルエステル遊離塩基に等しい量である、請求項17から21のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記治療有効量が、1日1回の、約80mg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-イルエステル遊離塩基に等しい量である、請求項17から21のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 25】

重度腎障害を持つ前記患者における(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活性代謝物[+] - α - HTBZの曝露が、正常な腎機能を持つ前記患者における(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-

50

a] イソキノリン-2-イルエステルおよびその活性代謝物[+] - α - HTBZ の曝露と実質的に類似である、請求項 17 から 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記曝露が、 C_{max} によって測定される、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記曝露が、 $AUC_{0 \sim \infty}$ により測定される、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記 VMA T 2 阻害剤が、一次腎クリアランスを受けない、請求項 17 から 27 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記神経学的または精神医学的な疾患または障害が、運動過剰障害である、請求項 17 から 28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記運動過剰障害が、舞踏病である、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記運動過剰障害が、ハンチントン病に関連する舞踏病である、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記運動過剰障害が、遅発性ジスキネジアである、請求項 29 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、全ての目的で参照により本明細書に組み込まれる 2019 年 8 月 23 日に出願された米国仮出願第 62/890,697 号および 2020 年 5 月 22 日に出願された米国仮出願第 63/028,754 号の利益を主張する。

【背景技術】

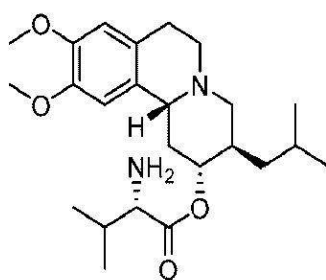
【0002】

ドーパミン作動系の調節不全は、神経学的および精神医学的な疾患および障害を含むいくつかの中樞神経系 (CNS) 障害にとって不可欠である。これらの神経学的および精神医学的な疾患および障害には、運動過剰障害と、統合失調症および気分障害などの状態とが含まれる。輸送タンパク質である小胞モノアミン輸送体-2 (VMA T 2) は、シナプス前ドーパミン放出において重要な役割を演じ、貯蔵および放出のための細胞質からシナプス小胞へのモノアミンの取込みを制御する。

【0003】

この分野でなされてきた進歩にも関わらず、神経学的および精神医学的な疾患および障害と本明細書に記述されるその他の関連ある疾患または状態との処置に有用な、新しい治療生成物が依然として求められている。1つのそのような薬剤は、下記の化学構造：

【化 1】



を有するバルベナジンである。

【0004】

VMA T 2 阻害剤の製剤、バルベナジン：4-tert-ブチルエンスルホネート (1:2) (本明

細書では、「バルベナジンジトシル酸塩」と呼ぶ)は、FDAにより承認された薬物標識 INGREZZA (登録商標)で既に報告されており、これは遅発性ジスキネジア(TD)である成人の処置のため、米国で2017年4月11日に承認されたものである。INGREZZAに関する処方情報は、INGREZZAが重度腎障害(クレアチニンクリアランス<30mL/分)を持つ患者において推奨されなかったことを示す。

【0005】

バルベナジンまたはその薬学的に許容される塩および/または同位体改変体などのVMAT2阻害剤を、それを必要とする患者、特に重度腎障害を持つ患者に投与する方法に関して、有意なまだ満たされていないニーズがある。本開示は、下記の開示を参照することで明らかなように、これらおよびその他のニーズを満たす。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

概要

小胞モノアミン輸送体2(VMAT2)阻害剤を、それを必要とする被験体に投与する方法であって、被験体が重度腎障害を有し、VMAT2阻害剤をそれを必要とする被験体に投与することを含む方法が、提供される。

【0007】

小胞モノアミン輸送体2(VMAT2)阻害剤を、それを必要とする被験体に投与する方法であって、VMAT2阻害剤をそれを必要とする被験体に投与すること、引き続き被験体が重度腎障害を有することを決定すること、およびVMAT2阻害剤の投与を継続することを含む方法も、提供される。

20

【0008】

小胞モノアミン輸送体2(VMAT2)阻害剤を、それを必要とする被験体に投与する方法であって、被験体が軽度または中等度の腎障害を有し、VMAT2阻害剤をそれを必要とする被験体に投与すること、引き続き被験体が重度腎障害を有することを決定すること、およびVMAT2阻害剤の投与を継続することを含む方法も、提供される。

【0009】

小胞モノアミン輸送体2(VMAT2)阻害剤を、それを必要とする被験体において必要とする、疾患または障害を処置する方法であって、被験体が重度腎障害を有し、VMAT2阻害剤をそれを必要とする被験体に投与することを含む方法も、提供される。

30

【0010】

それを必要とする被験体における神経学的または精神医学的な疾患または障害を処置する方法であって、小胞モノアミン輸送体2(VMAT2)阻害剤をそれを必要とする被験体に投与することを含み、被験体が重度腎障害を有するものである方法も、提供される。

【0011】

一部の実施形態では、VMAT2阻害剤は、(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許容される塩および/または同位体改変体から選択される。一部の実施形態では、VMAT2阻害剤は、(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許容される塩から選択される。一部の実施形態では、VMAT2阻害剤は、(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-イルエステルのジトシル酸塩である。一

40

50

部の実施形態では、(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-イルエステルのジトシル酸塩が、結晶形態Iをとる。

【0012】

一部の実施形態では、VMAT2阻害剤は、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-イルエステルである同位体改変体またはその薬学的に許容される塩である。

【0013】

一部の実施形態では、VMAT2阻害剤は、テトラベナジン(9, 10-ジメトキシ-3-イソブチル-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-オン)、またはその薬学的に許容される塩および／または同位体改変体である。一部の実施形態では、テトラベナジンは、テトラベナジンのRR、SS、RS、およびSR異性体と、それらの混合物とから選択される。一部の実施形態では、テトラベナジンは、RRおよびSS異性体の混合物である。

【0014】

一部の実施形態では、VMAT2阻害剤がデューテトラベナジンである。

【0015】

一部の実施形態では、VMAT2阻害剤は、ジヒドロテトラベナジン(2-ヒドロキシ-3-(2-メチルプロピル)-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-9, 10-ジメトキシ-ベンゾ(a)キノリジン)、またはその薬学的に許容される塩および／または同位体改変体から選択される。一部の実施形態では、ジヒドロテトラベナジンは、ジヒドロテトラベナジンのRRR、SSS、SSRR、RSS、SSR、RRS、RSR、およびSRSS異性体と、それらの混合物とから選択される。一部の実施形態では、VMAT2阻害剤は、RRR異性体(+) - α - 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許容される塩および／または同位体改変体である。

【0016】

本発明のこれらおよびその他の態様は、下記の詳細な説明を参照することで明らかにされよう。このために、特定の背景情報、手順、化合物、および／または組成物についてより詳細に記述しかつそれぞれの全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる様々な参考文献が、本明細書で述べられる。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、バルベナジン薬物動態に対する肝障害および重度腎障害の影響を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

詳細な説明

以下の記述では、様々な実施形態の完全な理解をもたらすために、特定の詳細について述べる。しかしながら当業者なら、これらの詳細なしに本発明が実施され得ることを理解されよう。他の場合には、実施形態の不必要に曖昧な記述を回避するために、周知の構造は詳細に図示も記述もされていない。文脈が他に必要としない限り、本明細書および以下に続く特許請求の範囲の全体を通して、「含む(comprise)」という単語およびその変形例、例えば「含む(contains)」および「含む(comprising)」などは、制限のない包括的な意味に解釈されるものであり、即ち「含むがそれに限定されない」と解釈される。さらに、本明細書に提示される見出しは単なる便宜上のものであり、請求項に記載される本発明の範囲または意味と解釈するものではない。

【0019】

本明細書の全体を通して「一実施形態」または「実施形態」または「一部の実施形態」

10

20

30

40

50

または「特定の実施形態」と言う場合、実施形態と併せて記述される特定の形体、構造、または特徴が、少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書の全体を通した様々な場所における「一実施形態では」または「実施形態では」または「一部の実施形態では」または「特定の実施形態では」という文言の出現は、必ずしも全てが同じ実施形態を指すものではない。さらに、特定の形体、構造、または特徴は、1つまたは複数の実施形態において任意の適切な手法で組み合わせられてもよい。

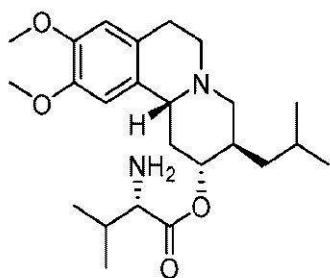
【0020】

また、本明細書および添付される特許請求の範囲で使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が他に明示しない限り複数の指示対象を含む。

【0021】

本明細書で使用される場合、「バルベナジン」は、(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; または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-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、下記の構造:

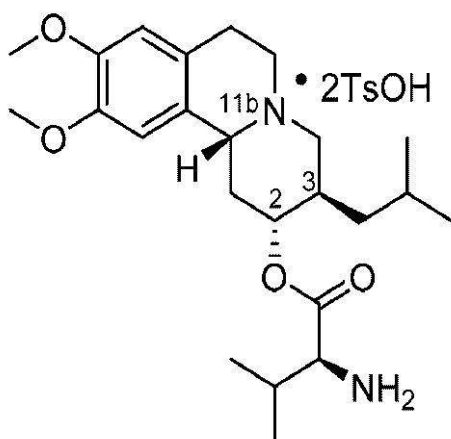
【化2】



を持つNBI-98854と呼ばれてもよい。

INGREZZAは、バルベナジンジトシル酸塩として存在するバルベナジンを含有し、その化学名は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-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、4-メチルベンゼンスルホネート(1:2)である。バルベナジンジトシル酸塩は、わずかに水溶性である。その分子式はC₃₈H₅₄N₂O₁₀S₂であり、その分子量は762.97/mol(ジトシル酸塩)で、下記の構造:

【化3】



を有する。

【0022】

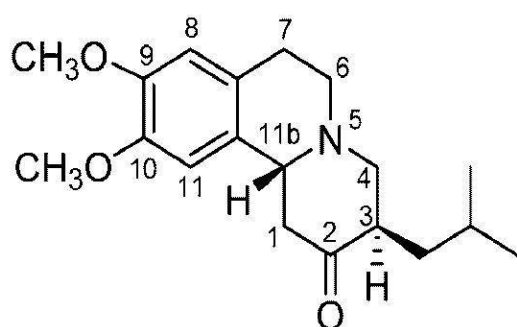
バルベナジンジトシル酸塩は、非晶質形態および結晶形態I~VIとして存在し得る。

バルベナジンジトシル酸塩の非晶質形態および結晶形態Ⅰ～Ⅳの合成および特徴付けは、参照によりその全体が全ての目的で本明細書に組み込まれる米国特許第10,065,952号に記載されている。バルベナジンジトシル酸塩の結晶形態Ⅰは、X線回折パターンを有する。バルベナジンジトシル酸塩の結晶形態ⅠのX線回折パターンは、約6.3、17.9、および19.7°の2シータ角でピークを含み得る。バルベナジンジトシル酸塩の結晶形態ⅠのX線回折パターンは、約6.3、17.9、または19.7°の2シータ角でピークを含んでいてもよい。バルベナジンジトシル酸塩の結晶形態ⅠのX線回折パターンは、約6.3および17.9°の2シータ角でピークを含み得る。バルベナジンジトシル酸塩の結晶形態ⅠのX線回折パターンは、約6.3°の2シータ角でピークを含み得る。バルベナジンジトシル酸塩の結晶形態Ⅰは、吸熱示差走査熱分析(DSC)サーモグラムを有する。一部の実施形態では、結晶形態Ⅰは、開始温度が約240℃でありピークが約250℃の吸熱事象を含むDSCサーモグラムを有する。

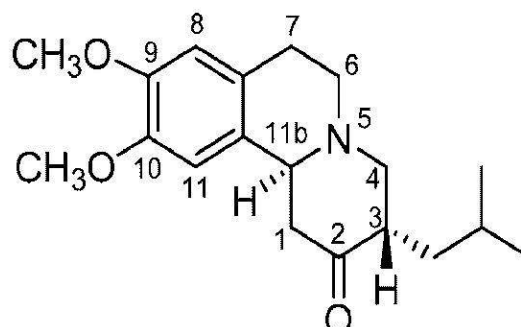
【0023】

本明細書で使用される場合、「テトラベナジン」は、1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-9,10-ジメトキシ-3-(2-メチルプロピル)-2H-ベンゾ(a)キノリジン-2-オンと呼ばれてもよい。化合物は、3および11b炭素原子にキラル中心を有し、したがって理論的には、以下：

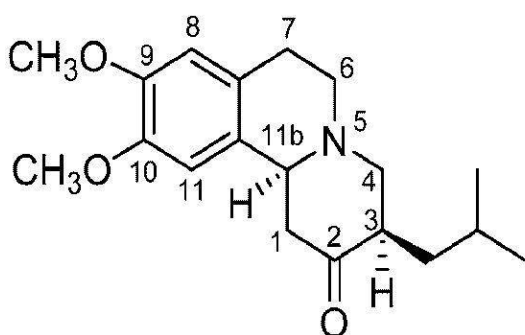
【化4】



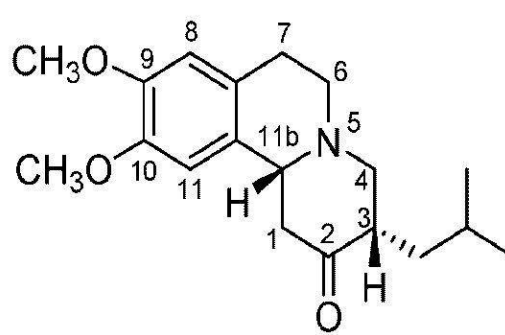
RR



SS



RS



SR

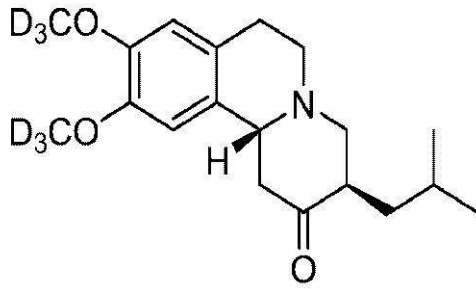
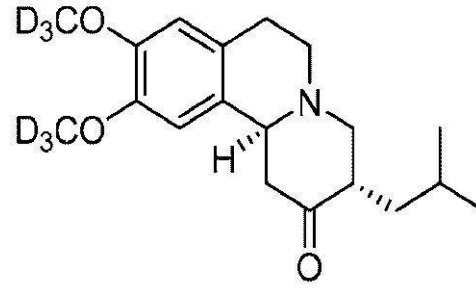
に示されるように、合計で4つの異性体形態として存在することができる。

市販のテトラベナジンは、RRおよびSS異性体のラセミ混合物である。例えば、全ての目的のその全体が参照により本明細書に組み込まれるXENAZINE（テトラベナジン）米国処方情報、2017年9月13日を参照されたい。

【0024】

本明細書で使用される場合、「デューテトラベナジン」は、(RR, SS)-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-9,10-ジ(メトキシド3(methoxyd3))-3-(2-メチルプロピル)-2H-ベンゾ[a]キノリジン-2-オンと呼ばれてもよい。デューテトラベナジンは、下記の化合物：

【化 5】

*RR*- デューテトラベナジン*SS*- デューテトラベナジン

10

を含有するラセミ混合物である。

例えば、全ての目的でその全体が参照により本明細書に組み込まれる AUSTEDO（デューテトラベナジン）米国処方情報、2018年6月6日を参照されたい。

【0025】

本明細書で使用される場合、ジヒドロテトラベナジンは、2-ヒドロキシ-3-(2-メチルプロピル)-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-9,10-ジメトキシベンゾ(a)キノリジンと呼ばれてもよい。化合物は、3つのキラル中心を有し、したがって理論的には、以下に示すように合計で8種の異性体形態として存在する：

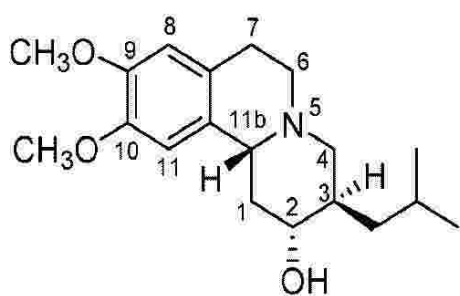
20

30

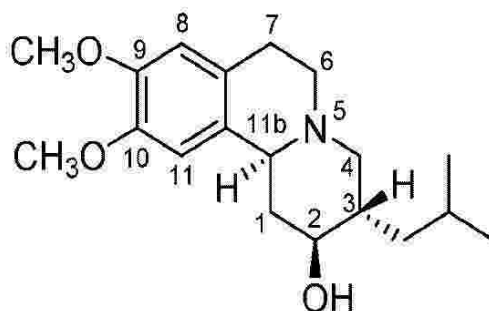
40

50

【化 6】

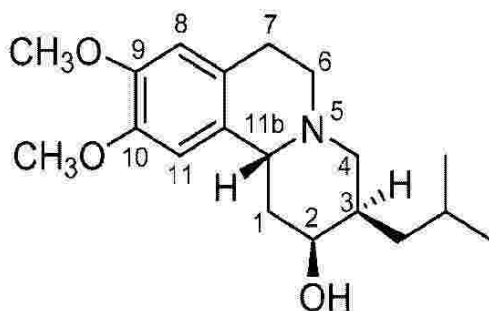


RRR

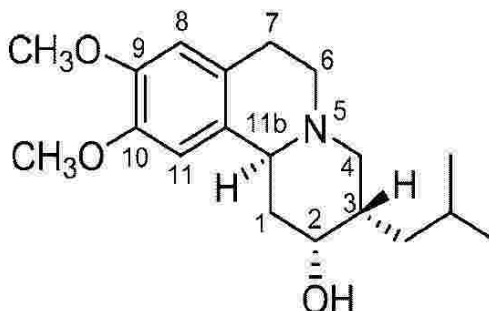


SSS

10

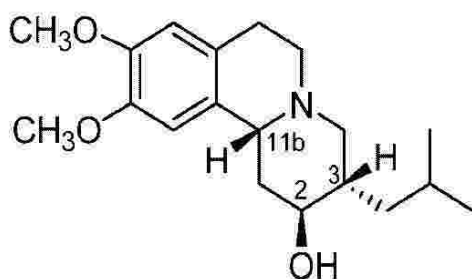


SRR

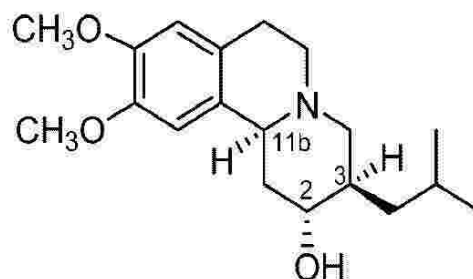


RSS

20

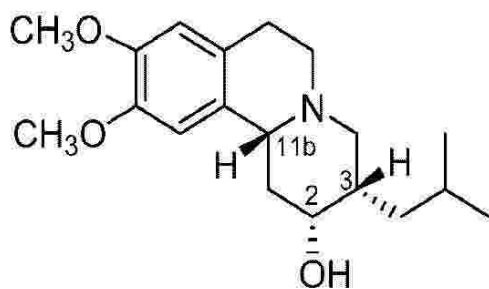


SSR

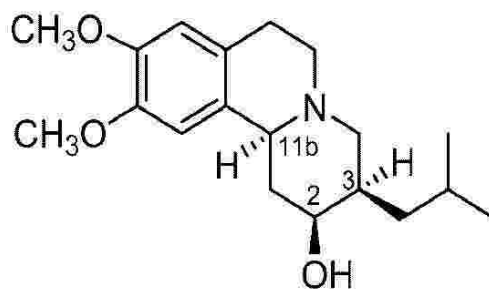


RRS

30



RSR



SRS

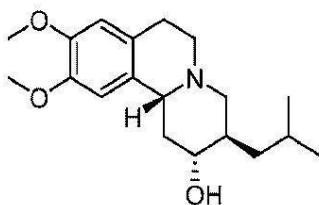
40

8種の異性体の合成および特徴付けは、全ての目的でその全体が参照により本明細書に組み込まれるSun et al. (2011) Eur. J. Med. Chem. 1841-1848に記載されている。

【0026】

本明細書で使用される場合、「(+)-α-HTBZ」は、構造：

【化 7】

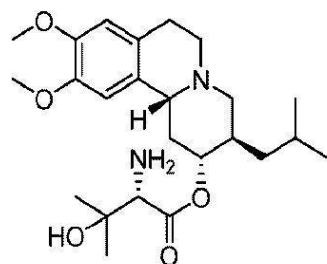


を有するバルベナジンの活性代謝物である化合物を意味し、(+)-α-HTBZは、ジヒドロテトラベナジンのRRR異性体であり、(2R, 3R, 11bR)または[+]-α-HTBZまたは(+)-α-DHTBZまたは(+)-α-HTBZまたはR, R, R-DHTBZまたは(+)-α-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-オール；あるいは(2R, 3R, 11bR)-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-オールまたはNBI-98782と呼ばれてもよい。

【0027】

本明細書で使用される場合、「NBI-136110」は、構造：

【化 8】



を有するバルベナジンの代謝物である、化合物を意味する。

【0028】

本明細書で使用される場合、「同位体改変体」は、そのような化合物を構成する原子の1つまたは複数で非天然の割合の同位体を含有する化合物を意味する。特定の実施形態では、化合物の「同位体改変体」は、水素(^1H)、重水素(^2H)、トリチウム(^3H)、炭素-11(^{11}C)、炭素-12(^{12}C)、炭素-13(^{13}C)、炭素-14(^{14}C)、窒素-13(^{13}N)、窒素-14(^{14}N)、窒素-15(^{15}N)、酸素-14(^{14}O)、酸素-15(^{15}O)、酸素-16(^{16}O)、酸素-17(^{17}O)、酸素-18(^{18}O)、フッ素-17(^{17}F)、フッ素-18(^{18}F)、リン-31(^{31}P)、リン-32(^{32}P)、リン-33(^{33}P)、硫黄-32(^{32}S)、硫黄-33(^{33}S)、硫黄-34(^{34}S)、硫黄-35(^{35}S)、硫黄-36(^{36}S)、塩素-35(^{35}Cl)、塩素-36(^{36}Cl)、塩素-37(^{37}Cl)、臭素-79(^{79}Br)、臭素-81(^{81}Br)、ヨウ素-123(^{123}I)、ヨウ素-125(^{125}I)、ヨウ素-127(^{127}I)、ヨウ素-129(^{129}I)、およびヨウ素-131(^{131}I)を含むがこれらに限定することのない、非天然の割合の1種または複数の同位体を含有する。特定の実施形態では、化合物の「同位体改変体」は安定な形態をとり、即ち、非放射性である。特定の実施形態では、化合物の「同位体改変体」は、水素(^1H)、重水素(^2H)、炭素-12(^{12}C)、炭素-13(^{13}C)、窒素-14(^{14}N)、窒素-15(^{15}N)、酸素-16(^{16}O)、酸素-17(^{17}O)、および酸素-18(^{18}O)を含むがこれらに限定することのない、非天然の割合の1種または複数の同位体を含有する。特定の実施形態では、化合物の「同位体改変体」は、不安定な形態をとり、即ち、放射性である。特定の実施形態では、化合物の「同位体改変体」は、トリチウ

ム (^3H)、炭素-11 (^{11}C)、炭素-14 (^{14}C)、窒素-13 (^{13}N)、酸素-14 (^{14}O)、および酸素-15 (^{15}O)を含むがこれらに限定することのない、非天然の割合の1種または複数の同位体を含有する。本明細書で提供される化合物において、当業者の判断により実現可能な場合には、任意の水素は例として ^2H とすることができ、または任意の炭素は例として ^{13}C とすることができ、または任意の窒素は例として ^{15}N とすることができ、および任意の酸素は例として ^{18}O とすることができることが理解されよう。特定の実施形態では、化合物の「同位体改変体」は、非天然の割合の重水素を含有する。

【0029】

本明細書に提供される化合物に関して、特定の原子位置が重水素または「D」または「d」を有すると表記される場合、その位置における重水素の存在量は、約0.015%である重水素の天然の存在量より実質的に大きいことが理解される。特定の実施形態では、重水素を有すると表記される位置は、典型的に、各表記される重水素の位置に、少なくとも1000 (15%重水素取り込み)、少なくとも2000 (30%重水素取り込み)、少なくとも3000 (45%重水素取り込み)、少なくとも3500 (52.5%重水素取り込み)、少なくとも4000 (60%重水素取り込み)、少なくとも4500 (67.5%重水素取り込み)、少なくとも5000 (75%重水素取り込み)、少なくとも5500 (82.5%重水素取り込み)、少なくとも6000 (90%重水素取り込み)、少なくとも6333.3 (95%重水素取り込み)、少なくとも6466.7 (97%重水素取り込み)、少なくとも6600 (99%重水素取り込み)、または少なくとも6633.3 (99.5%重水素取り込み)の最小同位体濃縮係数を有する。本明細書に提供される化合物の同位体濃縮は、質量分析、核磁気共鳴分光法および結晶学を含む、当業者に公知の従来の分析方法を使用して決定されてもよい。

【0030】

本明細書で使用される場合、「約」は、述べられた値の $\pm 20\%$ を意味し、より詳細には述べられた値の $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ および $\pm 1\%$ の値を含む。

【0031】

本明細書で使用される場合、「AUC」は、投薬事象後の経時的な活性医薬成分または代謝物の血漿中濃度の曲線下面積または積分を指す。「 $\text{AUC}_{0\sim\infty}$ 」という用語は、時間0 (投薬) から時間無限大までのAUCを意味する。

【0032】

本明細書で使用される場合、 C_{max} は、活性医薬成分の送達後、観察された最大血漿中濃度を示す、薬物動態パラメーターである。 C_{max} は、最大血漿中濃度の時間 t_{max} で生じる。

【0033】

本明細書で使用される場合、「腎クリアランス」は、腎臓によって、例えば糸球体濾過、尿細管排泄、または尿細管細胞における分解によって生じた任意のクリアランスを示すため、その通常の意味で使用される。「一次腎クリアランス」は、腎クリアランスが、薬物に関する主要なクリアランス経路の1つであることを意味する。本出願の意味の範囲内で、「一次腎クリアランス」は、腎クリアランスが薬物の総クリアランスの少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、または少なくとも90%に値することを意味する。一部の実施形態では、バルベナジンは、一次腎クリアランスを受けない。

【0034】

本明細書で使用される場合、「実質的に類似する」は、2つの値が0.5から2倍の差の範囲内にあることを意味する。例えば、バルベナジンまたはその薬学的な塩が、正常な腎機能を持つ患者に投与された後、バルベナジンおよびその活性代謝物 (+) - α - HTBZの曝露を測定することができる。一部の実施形態では、曝露は C_{max} によって測定さ

れる。一部の実施形態では、曝露は $AUC_{0 \sim \infty}$ によって測定される。同様に、バルベナジンおよびその活性代謝物 (+) - α - HTBZ の曝露は、軽度、中等度、または重度の腎障害を持つ患者において決定することができる。その後、参照として正常な腎機能を持つ患者における曝露に対する、軽度、中等度、または重度の腎障害を持つ患者におけるバルベナジンおよびその活性代謝物 (+) - α - HTBZ の曝露の倍数変化 (fold change) を、決定することができる。

【0035】

本明細書で使用される場合、「同時投与する」および「同時投与」およびその変化形は、被験体に対する少なくとも2種の薬物の、続く、同時の、または結果として互いに時間的に近接した（例えば、同じ日もしくは週もしくは30日の期間以内、または少なくとも2種の薬物のそれぞれが血漿中で同時に検出できるのに十分に近接した）投与を意味する。同時投与される場合、2種またはそれよりも多くの活性剤は、同じ組成物の一部として同時に製剤化されてもよく、または別個の製剤として投与されてもよい。これは、本明細書で「併用」投与またはその変化形と称される場合もある。

10

【0036】

本明細書で使用される場合、「投与を調整すること」、「投与を変更すること」、「投薬を調整すること」または「投薬を変更すること」は、すべて等価であり、物質の用量を漸減する、低減するもしくは増加させること、被験体への物質の投与を止めること、または物質を異なる活性剤で置換することを意味する。

20

【0037】

本明細書で使用される場合、「被験体に投与すること」は、当技術分野で認識されている導入手段を用いて、被験体に組成物または剤形を導入するプロセスを指す。

【0038】

本明細書で使用される場合、「臨床的に安定な」は、被験体が健康な、または生じるとしてもわずかな即時の変化が予想される疾患の状態にあることを意味する。例えば、被験体が少なくとも1ヶ月にわたって一定の投薬量の薬物治療を受けた場合、被験体は臨床的に安定とみなされる。臨床的に安定な被験体は、症候性であってもよい。しかし、症状は、種類および重症度の点で一定のレベルにあるべきである。

【0039】

本明細書で使用される場合、「臨床的に有意な」は、被験体を処置する医師が重要であるとみなす、副作用のレベルなどの被験体の臨床的状态の変化を指すために本明細書で使

30

【0040】

本明細書で使用される場合、「用量」は、被験体によって一度に摂取される活性剤の測定される分量を意味する。活性剤がバルベナジン遊離塩基ではない特定の実施形態では、分量は、バルベナジン遊離塩基の対応する量に対するモル当量である。例えば、多くの場合、薬物は薬学的に許容される塩の形態、例えばバルベナジンジトシル酸塩として包装され、強度に関する投薬量は、対応する有機塩基であるバルベナジンのモル当量の質量を指す。例として、73 mg のバルベナジンジトシル酸塩は、40 mg のバルベナジン遊離塩基のモル当量である。

40

【0041】

本明細書で使用される場合、「投薬レジメン」は、被験体によって最初に摂取される活性剤の用量、および活性剤の任意の後続の用量が被験体によって摂取される間隔（時間または症候性）、例えば1日1回約20～約160 mg、例えば1日1回約20、約40、約60、約80、約100、約120または約160 mg を意味する。活性剤の追加の用量は、最初に摂取される用量と異なってもよい。

【0042】

本明細書で使用される場合、薬剤、化合物、薬物、組成物または組合せの「有効量」および「治療有効量」は、非毒性の、耐受性を示し、かつ被験体または被験体（例えば、ヒト被験体または患者）への投与の際にある程度の所望される治療効果を生じるのに有効な

50

量である。被験体のための正確な治療有効量は、例えば被験体のサイズおよび健康、状態の性質および程度、投与のために選択された治療薬または治療薬の組合せ、ならびに当業者に公知の他の変数に依存してもよい。所与の状況に対する有効量は日常的な実験によって決定され、臨床医の判断の範囲内である。

【0043】

本明細書で使用される場合、「知らせること」は、公開資料に言及するまたはそれを提供すること、例えば、活性剤を公開資料とともに使用者に提供すること、あるいは例えばセミナー、会議でのプレゼンテーション、もしくは他の教育的プレゼンテーションによって、医薬販売員と医療従事者の間の対話によって、または医療従事者と被験体の間の対話によって口頭で情報を提示すること、あるいは理解を目的として使用者に所期の情報を示すことを意味する。

10

【0044】

本明細書で使用される場合、「表示」は、医薬品もしくは剤形上の、またはそのような医薬品もしくは剤形に付随するすべてのラベル、または他の書面の、印刷された、図形での、電子的な、言語または実演コミュニケーションの手段を意味する。

【0045】

本明細書で使用される場合、「医療従事者」は、安全性、有効性、投薬、投与または薬物動態に関する情報を含む、それらの剤形を含む活性剤に関する情報を必要としうるまたは利用しうる保健医療分野の従事者を意味する。医療従事者の例として、医師、薬剤師、医師助手、看護師、補助者、世話人（家族または保護者を含みうる）、救急医療従事者および獣医が挙げられる。

20

【0046】

本明細書で使用される場合、「腎機能充足レベル（level of renal sufficiency）」は、個体における腎（腎臓）機能のレベルを意味する。本明細書で使用される場合、個体における腎機能充足レベルには：腎障害なし、軽度腎障害、中等度腎障害、重度腎障害、および末期腎疾患（ESRD）が含まれる。腎障害という用語には、軽度腎障害、中等度腎障害、重度腎障害、および末期腎疾患（ESRD）が含まれる。

【0047】

種々の閾値またはカットオフを使用して、使用される技法および医療提供者の解釈に応じて個体における腎機能充足レベルを決定することができる。例えば個体が肥満であるか否か、個体の人種、個体の性別、および個体の年齢を含むいくつかの変数が、個体における腎機能充足レベルを決定するときに考慮され得る。腎機能充足の分類に関する推奨は、当技術分野で公知である。個体における腎機能をより正確に決定するのに、より新しい技法またはより良い等価物を使用されるので、これらの推奨は、時間と共に変化し得る。例えば、軽度から中等度の腎障害を持つ患者は、30～90 mL／分のクレアチンクリアランス率を有していてもよい。一方、重度腎障害を持つ患者は、<30 mL／分のクレアチンクリアランス率を有していてもよい。

30

【0048】

本明細書で使用される場合、「薬物治療ガイド」は、医薬品を安全に使用方法に関する患者向けの情報を含む、21 CFR 208および他の適用可能な規制に記載される規格に適合する、FDAによって承認された医薬品の患者用表示を意味する。薬物治療ガイドは科学的に正確であり、21 CFR 201.57の下で承認された医薬品の専門的表示に基づき、かつそれと矛盾しないが、文言は、それが対応する承認された表示のセクションと同一である必要はない。薬物治療ガイドは、典型的に、特別なリスク管理情報を伴う医薬品に利用可能である。

40

【0049】

本明細書で使用される場合、「パーキンソン様徴候または症状」または「パーキンソニズム」は、パーキンソン病で見られるものと同様の、しかしパーキンソン病以外の状態によって引き起こされうる運動機能に関連する神経学的状態または障害の群を指す総称である。パーキンソニズムを評価するために、Simpson-Angus評価尺度（SAS

50

）が利用されてもよい。Simpson et al. (1970) Acta Psychiatri Scand Suppl 212:11-19を参照されたい。この評価尺度は、10項目：歩行、腕落下（arm dropping）、肩懸振（shoulder shaking）、肘硬直、手首硬直、脚被動性（leg pendulousness）、頭落下（head dropping）、眉間叩打（glabella tap）、振戦および唾液分泌を含む。各項目は0～4の間で評定される。項目を加算し、10で除すことによって合計スコアが得られる。0.3までのスコアが正常範囲内とみなされる。

【0050】

本明細書で使用される場合、「患者」または「個体」または「被験体」は、治療が所望されるヒトを含む哺乳動物を意味し、一般的に治療のレシピエントを指す。

10

【0051】

本明細書で使用される場合、「患者用添付文書」は、FDAによって承認された表示の一部である、医薬品を安全に使用方法に関する患者向けの情報を意味する。これは、専門的ではない用語での製品に関する消費者向け情報を提供する、製品の調剤時に患者に配布されうる医薬品の専門的表示の延長であり、例えば利益、リスク、リスクの認識方法、投薬量または投与について記載する場合がある。

【0052】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」は、生物学的または別様に望ましくないものではない材料を指し、すなわち、材料は、望ましくない生物学的効果を生じずに、またはそれが含有される組成物の他の成分のいずれかと有害な状態で相互作用せずに被験体に投与される医薬組成物に組み込まれてもよい。「薬学的に許容される」という用語が医薬担体または賦形剤を指すように使用される場合、担体もしくは賦形剤が毒性学的試験および製造試験の必要基準を満たしたこと、または担体もしくは賦形剤が、米国食品医薬品局によって作成された不活性成分ガイド（Inactive Ingredient Guide）に含まれることが示唆される。「薬理学的活性」（または「活性」）誘導体またはアナログにおけるような「薬理学的活性」（または単に「活性」）は、親化合物と同じ種類の薬理学的活性を有し、程度がおよそ同等である誘導体またはアナログを指す。

20

【0053】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、その生物学的特性を保持し、かつ毒性ではないまたは別様に医薬使用に望ましくないものではない、本明細書に提供される化合物の任意の塩を意味する。そのような塩は、当技術分野で周知の種々の有機および無機対イオンに由来してもよい。そのような塩として、これらに限定されないが、（1）塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、スルファミン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンチルプロピオン酸、グリコール酸、グルタル酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、ソルビン酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ピクリン酸、桂皮酸、マンデル酸、フタル酸、ラウリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、樟脳酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクター-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、安息香酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、キナ酸、ムコン酸および同様の酸などの有機酸または無機酸と形成される酸付加塩；あるいは（2）親化合物中に存在する酸性プロトンが、（a）金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオン、または水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化亜鉛、および水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ金属もしくは水酸化アルカリ土類金属、アンモニアにより置き換えられているか、あるいは（b）アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ピ

30

40

50

コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、N-メチルグルカミンピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウムなどの脂肪族、脂環式、または芳香族有機アミンなどの有機塩基と配位しているかのいずれかである場合に形成される塩が挙げられる。薬学的に許容される塩は、ほんの例として、かつ限定することなく、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど、ならびに化合物が塩基性官能基を含有する場合、ハロゲン化水素酸塩(hydrohalide)、例えば塩酸塩および臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、スルファミン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサン酸塩、シクロペンチルプロピオン酸塩、グリコール酸塩、グルタル酸塩、ピルビン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、ソルビン酸塩、アスコルビン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、ピクリン酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、フタル酸塩、ラウリン酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、エタンスルホン酸塩、1,2-エタン-ニスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、4-クロロベンゼンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、4-トルエンスルホン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸塩、グルコヘプトン酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、tert-ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、キナ酸塩、ムコン酸塩などの非毒性の有機または無機酸の塩をさらに含む。

【0054】

本明細書で使用される場合、「結晶性」は、構成原子、分子またはイオンが、規則的に整列された繰り返しの三次元パターンで充填された固体を指す。特に、結晶性化合物または塩は、1つまたは複数の結晶形態として生成されてもよい。異なる結晶形態は、粉末X線回折(XRPD)パターンによって区別されてもよい。

【0055】

本明細書で使用される場合、「実質的に結晶性」は、少なくとも特定の重量パーセント結晶性である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、化合物または塩は、実質的に結晶性である。結晶形態または実質的に結晶形態の例として、単一の結晶形態または異なる結晶形態の混合物が挙げられる。特定の重量パーセンテージは、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%および99.9%を含む。一部の実施形態では、実質的に結晶性は、少なくとも70%結晶性である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、実質的に結晶性は、少なくとも80%結晶性である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、実質的に結晶性は、少なくとも85%結晶性である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、実質的に結晶性は、少なくとも90%結晶性である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、実質的に結晶性は、少なくとも95%結晶性である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、実質的に結晶性は、少なくとも98%結晶性である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、実質的に結晶性は、少なくとも99%結晶性である化合物または塩を指す。

【0056】

本明細書で使用される場合、「製品」または「医薬品」は、活性剤の剤形と公開資料、および必要に応じて包装を意味する。

【0057】

本明細書で使用される場合、「製品添付文書」は、医薬品の専門的表示(処方情報)、医薬品の患者用添付文書、または医薬品の薬物治療ガイドを意味する。

【0058】

本明細書で使用される場合、「専門的表示」または「処方情報」は、薬物の安全かつ有効な使用に必要なとされる本質的な科学的情報の概要、例えば適応症および用法、投薬量および投与、誰が摂取すべきか、有害事象（副作用）、特別な集団（妊婦、小児、老人など）に使用するための指示、患者向け安全性情報などを含む、医薬品の販売を規制する規制機関（例えば、FDAまたはEMA）によって承認された医薬品の正式な説明を意味する。

【0059】

本明細書で使用される場合、「公開資料」は、印刷、音声、視覚または電子媒体、例えばチラシ、広告、製品添付文書、印刷表示、インターネットウェブサイト、インターネットウェブページ、インターネットポップアップウィンドウ、ラジオまたはテレビ放送、コンパクトディスク、DVD、音声記録もしくは他の記録または電子媒体を含む、情報を提供する媒体を意味する。

【0060】

本明細書で使用される場合、「リスク」は、医療処置から生じる有害反応、傷害または他の望ましくない転帰の確率または可能性を意味する。「許容されるリスク」は、個体または群が耐容性を示す医療処置から生じる害、傷害または疾患のリスクの尺度を意味する。リスクが「許容される」かどうかは、個体または群がリスクをとる代償として得られると知覚する利益、個体または群がリスクの規模に関して与えられるいかなる科学的および他の助言も受け入れるかどうか、ならびに政治的および社会的な数々の他の要因に依存する。有害反応の「許容されるリスク」は、有害反応が、その発生確率が低いもしくはその帰結が非常にわずかなものであるか、または活性剤の恩恵（知覚されるもしくは実際の）が非常に大きいため、社会における個体または群が、有害反応が生じうるリスクをとるまたはその対象となる意思があることを意味する。有害反応の「許容されないリスク」は、社会における個体または群が、有害反応の発生確率、有害反応の帰結、および活性剤の恩恵（知覚されるまたは実際の）を検討し、有害反応が生じうるリスクをとるまたはその対象となる意思がないことを意味する。「リスクにある」は、高レベルのリスクまたは感受性を特徴とする状況または状態にあることを意味する。リスクの評価は、製品の使用に関連するリスクの性質、頻度および重症度を特定し、特徴付けることからなる。

【0061】

本明細書で使用される場合、「安全性」は、患者に関連する要因（例えば、年齢、性別、民族性、人種、標的疾患、腎もしくは肝機能の異常、併存疾患、代謝状態などの遺伝的特徴、または環境）および活性剤に関連する要因（例えば、用量、血漿レベル、曝露の継続時間または併用薬物治療）に関連する有害効果を含む、活性剤の投与に関連する有害事象の発生率または重症度を意味する。

【0062】

本明細書で使用される場合、「処置すること」または「処置」は、障害の進行を遅延させるもしくは停止するための治療的適用、障害の発症を予防するための予防的適用および／または障害の逆転を指す。障害の逆転は、逆転の方法によって障害の進行が完全に停止するだけでなく、細胞挙動が、障害の非存在下で観察される正常な状態にある程度向かうという点で、障害を遅延させるまたは停止する治療的適用とは異なる。

【0063】

本明細書で使用される場合、「VMAT2」は、モノアミン、特にドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニンおよびヒスタミンなどの神経伝達物質を、細胞のサイトゾルからシナプス小胞まで輸送するように作用する内在性膜タンパク質であるヒト小胞モノアミン輸送体アイソフォーム2を指す。

【0064】

本明細書で使用される場合、「VMAT2阻害剤」、「VMAT2を阻害する」または「VMAT2の阻害」という用語は、本明細書に開示される化合物のVMAT2の機能を変更する能力を指す。VMAT2阻害剤は、阻害剤とVMAT2の間に可逆的もしくは不可逆的共有結合を形成することにより、または非共有結合した複合体の形成を通してVM

10

20

30

40

50

A T 2 の活性を遮断または低減することができる。そのような阻害は、特定の細胞種においてのみ明白である場合もあり、特定の生物学的事象に随伴する場合もある。「V M A T 2 阻害剤」、「V M A T 2 を阻害する」または「V M A T 2 の阻害」という用語はまた、V M A T 2 と天然の基質との間に複合体が形成する確率を減少させることによって V M A T 2 の機能を変更することを指す。

【0065】

一部の実施形態では、V M A T 2 阻害剤は、(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薬学的に許容される塩および／または同位体改変体から選択される。一部の実施形態では、V M A T 2 阻害剤は、(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薬学的に許容される塩から選択される。一部の実施形態では、V M A T 2 阻害剤は、(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 - イルエステルのトシル酸塩である。一部の実施形態では、V M A T 2 阻害剤は、(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 - イルエステルのジトシル酸塩である。一部の実施形態では、バルベナジンのジトシル酸塩は実質的に結晶質である。一部の実施形態では、バルベナジンの結晶質ジトシル酸塩は形態 I をとる。一部の実施形態では、バルベナジンの結晶質ジトシル酸塩は、6.3、17.9、および 19.7 ° ± 0.2 ° の 2 シータ角で X 線回折ピークを含む、X R P D 回折パターンを有する。

【0066】

一部の実施形態では、V M A T 2 阻害剤は、ジヒドロテトラベナジン (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 1, 3, 4, 6, 7, 11 b - ヘキサヒドロ - 9, 10 - ジメトキシ - ベンゾ (a) キノリジン) またはその薬学的に許容される塩および／または同位体改変体から選択される。一部の実施形態では、ジヒドロテトラベナジンは、ジヒドロテトラベナジンの R R R、S S S、S S R R、R S S、S S R、R R S、R S R、および S R S 異性体、ならびにこれらの混合物から選択される。一部の実施形態では、V M A T 2 阻害剤は、R R R 異性体 ((+) - α - 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許容される塩および／または同位体改変体である。一部の実施形態では、V M A T 2 阻害剤は、(+) - α - 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許容される塩である。一部の実施形態では、V M A T 2 阻害剤は、(+) - α - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジ (メトキシ - d₃) - 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 - オールである同位体改変体、またはその薬学的に許容される塩である。

【0067】

本明細書で使用される場合、「過敏症」または「過敏反応」は、薬物および／またはその代謝物質による免疫学的感作を指す。一般的に、4 種の過敏症が存在する：

I 型、I g E 媒介性 - 全身性過敏症 (例えば、アナフィラキシーおよび蕁麻疹) ならびに呼吸器過敏症 (例えば、喘息) を含む即時型過敏症；

I I 型、I g G または I g M 媒介性 - 抗体媒介性細胞毒性反応、および I I I 型、I g G 媒介性 - 多くの場合同時に発生し、かつ一般的に全身性または臓器過敏反応に関連する免疫複合体反応。I I 型および I I I 型免疫異常は、貧血、白血球減少症、血小板減少症、間質性肺炎、血管炎、ループス様反応または糸球体腎炎 (g l o m e r o n e p h r i t i s) を含む；ならびに

I V 型、T リンパ球媒介性－最も一般的には遅延型過敏皮膚反応として発生する遅延型過敏応答。

【0068】

小胞モノアミン輸送体2 (VMAT2) 阻害剤を、それを必要とする被験体に投与する方法であって、被験体が重度腎障害を有し：VMAT阻害剤を、それを必要とする被験体に投与することを含む方法が、提供される。

【0069】

小胞モノアミン輸送体2 (VMAT2) 阻害剤を、それを必要とする被験体に投与する方法であって：VMAT2阻害剤を、それを必要とする被験体に投与すること、その後、被験体が重度腎障害を有することを決定すること、およびVMAT2阻害剤の投与を継続することを含む方法も、提供される。

10

【0070】

小胞モノアミン輸送体2 (VMAT2) 阻害剤を、それを必要とする被験体に投与する方法であって、被験体が軽度または中等度の腎障害を有し：VMAT2阻害剤を、それを必要とする被験体に投与すること、その後、被験体が重度腎障害を有することを決定すること、およびVMAT2阻害剤の投与を継続することを含む方法も、提供される。

【0071】

それを必要とする被験体において小胞モノアミン輸送体2 (VMAT2) 阻害剤を必要とする疾患または障害を処置する方法であって、被験体が重度腎障害を有し；VMAT2阻害剤を、それを必要とする被験体に投与することを含む方法も、提供される。

20

【0072】

それを必要とする被験体において神経学的または精神医学的な疾患または障害を処置する方法であって：小胞モノアミン輸送体2 (VMAT2) 阻害剤を、それを必要とする被験体に投与することを含み、被験体が重度腎障害を有するものである方法も、提供される。

【0073】

本明細書では、遅発性ジスキネジアの患者を処置する方法であって、患者が重度腎障害を有し：

(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許容される塩から選択される小胞モノアミン輸送体2 (VMAT2) 阻害剤の治療有効量を患者に投与することを含み、治療有効量が、正常な腎機能を持つ患者に投与されるものと同じ量である方法も、提供される。

30

【0074】

遅発性ジスキネジアの患者を処置する方法であって：

(a) (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許容される塩から選択される小胞モノアミン輸送体2 (VMAT2) 阻害剤の治療有効量を患者に経口投与すること、

40

(b) その後、患者が重度腎障害を有することを決定すること；および

(c) VMAT2阻害剤の同じ治療有効量の投与を継続することを含む、方法。

【0075】

遅発性ジスキネジアの患者を処置する方法であって：

(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許容される塩から選択される小胞モノアミン輸送体2 (VMAT2) 阻害剤を、患者に投与することであり、患者には、VMAT2阻害剤の初期用量が、約40mgの(S)－2－アミノ－3－メチル－酪

50

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, l-a] イソキノリン-2-イルエステル遊離塩基に等しい量で1週間にわたり1日1回、および約80mg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, l-a] イソキノリン-2-イルエステル遊離塩基に等しい量で1週間後に1日1回、投与されるものであること；

その後、患者が重度腎障害を有することを決定すること；および

VMA T2阻害剤の治療有効量を患者に投与することを継続すること

を含む方法も、提供される。一部の実施形態では、治療有効量は、1日1回の、約40mg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-イルエステル遊離塩基に等しい量である。一部の実施形態では、治療有効量は、1日1回の、約60mg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, l-a] イソキノリン-2-イルエステル遊離塩基に等しい量である。一部の実施形態では、治療有効量は、1日1回の、約80mg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, l-a] イソキノリン-2-イルエステル遊離塩基に等しい量である。

【0076】

遅発性ジスキネジアの患者を処置する方法であって：

(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, l-a] イソキノリン-2-イルエステルおよびその薬学的に許容される塩から選択される小胞モノアミン輸送体2(VMA T2)阻害剤を患者に投与することであり、患者にはVMA T2阻害剤の初期用量が、1週間にわたり1日1回の、約60mg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, l-a] イソキノリン-2-イルエステル遊離塩基に等しい量でおよび1週間後に1日1回の、約80mg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, l-a] イソキノリン-2-イルエステル遊離塩基に等しい量で投与されること；

その後、患者が重度腎障害を有することを決定すること；および

VMA T2阻害剤の治療有効量を患者に投与することを継続すること

を含む方法も、提供される。一部の実施形態では、治療有効量は、1日1回、約40mg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, l-a] イソキノリン-2-イルエステル遊離塩基に等しい量である。一部の実施形態では、治療有効量は、1日1回、約60mg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, l-a] イソキノリン-2-イルエステル遊離塩基に等しい量である。一部の実施形態では、治療有効量は、1日1回、約80mg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, l-a] イソキノリン-2-イルエステル遊離塩基に等しい量である。

【0077】

神経学的または精神医学的な疾患または障害を持ち、重度腎障害を有する患者を処置するためのVMA T2阻害剤またはVMA T2阻害剤の治療有効量を含む医薬組成物の使用も、提供される。

【0078】

神経学的または精神医学的な疾患または障害を持ち、重度腎障害を有する患者を処置するために使用される、本明細書に開示されるVMA T2阻害剤の治療有効量を含む医薬組成物も、提供される。

【0079】

神経学的または精神医学的な疾患または障害を持ち、重度腎障害を有する患者を処置するための医薬の製造における、VMA T2阻害剤の使用も提供される。

【0080】

一部の実施形態では、被験体は長期的な透析を受けていない。

【0081】

一部の実施形態では、方法はさらに、VMA T2阻害剤を投与する前の被験体の腎機能充足レベルを決定することを含む。

【0082】

一部の実施形態では、コッククロフトーゴールト式を使用して、被験体の腎機能充足レベルを決定する。一部の実施形態では、重度腎障害を持つ被験体は、コッククロフトーゴールト式を使用して、 15 から $29\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ のクレアチニンクリアランス率を有する。一部の実施形態では、軽度、中等度、または重度の腎障害を持つ被験体は、コッククロフトーゴールト式を使用して、 15 から $90\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ のクレアチニンクリアランス率を有する。一部の実施形態では、軽度または中等度の腎障害を持つ被験体は、コッククロフトーゴールト式を使用して、 30 から $90\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$ のクレアチニンクリアランス率を有する。コッククロフトーゴールト式は、 $\text{CrCL} = \{ [(140 - \text{年齢}) \times \text{WT}] / \text{Scr} \}$ （式中、CrCLはクレアチニンクリアランス（ $\text{mL}/\text{分}$ ）であり、年齢は年単位のものであり、WTは実際の体重（ kg ）であり、Scrは血清中クレアチニン（ mg/dL ）であり；女性被験体の場合、値に 0.85 の係数を乗じる。

【0083】

一部の実施形態では、被験体の血清中クレアチニン濃度は、被験体の腎機能充足レベルを決定するのに使用される。一部の実施形態では、重度腎障害を持つ被験体は：

18～20歳の男性の場合、 $4.9\text{ mg}/\text{dL}$ 未満、
18～20歳の女性の場合、 $3.5\text{ mg}/\text{dL}$ 未満、
21～30歳の男性の場合、 $4.5\text{ mg}/\text{dL}$ 未満、
21～30歳の女性の場合、 $3.2\text{ mg}/\text{dL}$ 未満、
31～40歳の男性の場合、 $4.1\text{ mg}/\text{dL}$ 未満、
31～40歳の女性の場合、 $2.9\text{ mg}/\text{dL}$ 未満、
41～50歳の女性の場合、 $2.7\text{ mg}/\text{dL}$ 未満、
51～60歳の男性の場合、 $3.3\text{ mg}/\text{dL}$ 未満、
51～60歳の女性の場合、 $2.4\text{ mg}/\text{dL}$ 未満、
60歳より上の男性の場合、 $3.0\text{ mg}/\text{dL}$ 未満、または
60歳よりも上の女性の場合、 $2.0\text{ mg}/\text{dL}$ 未満
のおおよその血清中クレアチニン濃度を有する。

【0084】

一部の実施形態では、VMA T2阻害剤は経口投与される。一部の実施形態では、VMA T2阻害剤は、錠剤またはカプセルの形態で投与される。

【0085】

一部の実施形態では、VMA T2阻害剤は、食物とともにまたは伴わずに投与される。

【0086】

一部の実施形態では、重度腎障害を持つ患者に投与されるVMA T2阻害剤の量は、正常な腎機能を有する患者または軽度もしくは中等度の腎障害を持つ患者に投与される量に対して調節されない。一部の実施形態では、重度腎障害を持つ患者に投与されるVMA T2阻害剤の量は、1日1回、約 40 mg のバルベナジン遊離塩基に等しい。一部の実施形

態では、重度腎障害を持つ患者に投与されるVMA T 2阻害剤の量は、1日1回、約60 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい。一部の実施形態では、重度腎障害を持つ患者に投与されるVMA T 2阻害剤の量は、1日1回、約80 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい。

【0087】

一部の実施形態では、重度腎障害を持つ患者は、同量のVMA T 2阻害剤が投与された正常な腎機能を持つ患者での曝露と比較して実質的に類似した、患者における(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活性代謝物、(+)- α -HTBZの曝露を有する。一部の実施形態では、曝露は C_{max} によって測定される。一部の実施形態では、曝露は $AUC_{0-\infty}$ により測定される。一部の実施形態では、曝露は C_{max} または $AUC_{0-\infty}$ により測定される。一部の実施形態では、曝露は C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ により測定される。

【0088】

一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、約20 mgから約160 mgの間のバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される。一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、約20 mgから約120 mgの間のバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される。一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、約20 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される。一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、約40 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される。一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、約60 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される。一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、約80 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される。一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、約120 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される。

【0089】

一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、1日1回、約20 mgから約160 mgの間のバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される。一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、1日1回、約20 mgから約120 mgの間のバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される。一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、1日1回、約20 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される。一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、1日1回、約40 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される。一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、1日1回、約60 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される。一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、1日1回、約80 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される。一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、1日1回、約120 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される。

【0090】

一部の実施形態では、VMA T 2阻害剤は、第1の期間にわたり第1の量で投与され、次いでその量は、第2の量に増加される。一部の実施形態では、第1の期間が1週間である。一部の実施形態では、第1の期間が1週間よりも長く、例えば2週間、3週間、または4週間である。一部の実施形態では、第1の期間が1カ月、2カ月、3カ月、またはそれよりも長い。一部の実施形態では、第1の量は、1日1回約40 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量である。一部の実施形態では、第1の量は、1日1回約60 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量である。一部の実施形態では、第2の量は、1日1回約60 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい。一部の実施形態では、第2の量は、1日1回約80 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい。一部の実施形態では、第1の量は、1日1回約40 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量であり、第2の量は、1日1回約60 mgのバルベナジン遊離塩基の量である。一部の実施形態では、第1の量は、1日1回約40 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量であり、第2の量は1日1回約80 mgのバルベナジン遊離塩基の量である。一部の実施形態では、第1の量は、1日1回約60 mgのバルベナジン遊離塩基に等しい量であり、第2の量は、1日1回約80 mgのバルベナジン遊

離塩基の量である。

【0091】

一部の実施形態では、被験体に投与されるVMA T2阻害剤の量は、通常の腎障害を有する被験体よりも低減される。

【0092】

一部の実施形態では、VMA T2阻害剤の量は、少なくとも約10%低減される。一部の実施形態では、VMA T2阻害剤の量は、少なくとも約20%低減される。一部の実施形態では、VMA T2阻害剤の量は、少なくとも約30%低減される。一部の実施形態では、VMA T2阻害剤の量は、少なくとも約40%低減される。一部の実施形態では、VMA T2阻害剤の量は、少なくとも約50%低減される。一部の実施形態では、VMA T2阻害剤の量は、少なくとも約60%低減される。一部の実施形態では、VMA T2阻害剤の量は、少なくとも約70%低減される。一部の実施形態では、VMA T2阻害剤の量は、少なくとも約80%低減される。一部の実施形態では、VMA T2阻害剤の量は、少なくとも約90%低減される。

10

【0093】

特定の実施形態では、VMA T2阻害剤の治療有効量は、重度腎障害を持たない被験体に投与され得る量よりも10～90%少ない。特定の実施形態では、VMA T2阻害剤の治療有効量は、重度腎障害を持たない被験体に投与され得る量よりも20～80%少ない。特定の実施形態では、VMA T2阻害剤の治療有効量は、重度腎障害を持たない被験体に投与され得る量よりも30～70%少ない。特定の実施形態では、VMA T2阻害剤の治療有効量は、重度腎障害を持たない被験体に投与され得る量よりも40～60%少ない。特定の実施形態では、VMA T2阻害剤の治療有効量は、重度腎障害を持たない被験体に投与され得る量よりも約50%少ない。

20

【0094】

例えば、重度腎障害を有する被験体に投与され得る量は、重度腎障害を持たない被験体よりも、1日当たり20mgまたは40mg少なくともよい。

【0095】

例えば、重度腎障害を持たない被験体に投与され得る量が1日当たり40mgである場合、重度腎障害を有する個体は、1日当たり36、32、28、24、20、16、12、8、または4mgの低減された投薬量を受けてもよい。同様に、重度腎障害を持たない被験体に投与され得る量が1日当たり80mgである場合、重度腎障害を有する個体は、1日当たり72、64、56、48、40、32、24、16、または8の低減された投薬量を受けてもよい。

30

【0096】

例えば、重度腎障害を持たない被験体に投与される投薬量が1日当たり40mgである場合、重度腎障害を有する個体は、1日当たり4～36mg、例えば1日当たり8～32mg、例えば1日当たり12～28mg、例えば1日当たり16～24mgの低減された投薬量を受けてもよく、または特定の実施形態では、1日当たり約20mgを受けてもよい。重度腎障害を持たない被験体に投与される投薬量が1日当たり80mgである場合、重度腎障害を有する個体は、1日当たり8～72mg、例えば1日当たり16～64mg、例えば1日当たり24～56mg、例えば1日当たり32～48mgの低減された投薬量を受けてもよく、または特定の実施形態では、1日当たり約24mgを受けてもよい。

40

【0097】

例えば、重度腎障害を持たない被験体に投与される投薬量が1日当たり40mgである場合、重度腎障害を有する個体は、1日当たり5～35mg、例えば1日当たり10～30mg、例えば1日当たり15～30mg、例えば1日当たり15～25mgの低減された投薬量を受けてもよく、または特定の実施形態では、1日当たり約20mgまたは1日当たり約30mgを受けてもよい。重度腎障害を持たない被験体に投与される投薬量が1日当たり80mgである場合、重度腎障害を有する個体は、1日当たり5～75mg、例えば1日当たり10～70mg、例えば1日当たり15～65mg、例えば1日当たり2

50

0～60mg、例えば1日当たり25～55mg、例えば1日当たり30～60mgの低減された投薬量を受けてもよく、特定の実施形態では、1日当たり約40mgまたは1日当たり約60mgを受けてもよい。

【0098】

一部の実施形態では、VMAT2阻害剤は、12時間の期間にわたって血漿1mLあたり約15ng～約60ngの間の(+) - α - DHTBZの最大血漿中濃度(C_{max})、およびおよそC_{max}の少なくとも約33%～50%の間の最低血漿中濃度(C_{min})を達成するのに十分な量で投与される。一部の実施形態では、VMAT2阻害剤は、(i) 約8時間～約24時間の期間にわたって血漿1mLあたり約15ng～約60ngの(+) - α - DHTBZの治療濃度範囲、および(ii) 血漿1mLあたり少なくとも15ngの(+) - α - DHTBZの閾値濃度を達成するのに十分な量で投与される。

10

【0099】

特定の実施形態では、治療有効量は低減されない。

【0100】

一部の実施形態では、VMAT2阻害剤は、神経学的または精神医学的な疾患または障害を処置するために患者に投与される。一部の実施形態では、神経学的または精神医学的な疾患または障害は、運動過剰障害、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病、気分障害におけるうつ、処置抵抗性強迫性障害、レッシュ・ナイハン症候群に関連する神経学的機能障害、アルツハイマー病に関連する激越、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症である。

20

【0101】

一部の実施形態では、神経学的または精神医学的な疾患または障害は、運動過剰障害である。一部の実施形態では、運動過剰障害は遅発性ジスキネジアである。一部の実施形態では、運動過剰障害はチック症である。一部の実施形態では、チック症はトゥレット症候群である。一部の実施形態では、運動過剰障害はハンチントン病である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、舞踏病様運動、全身性ジストニア、局所性ジストニアおよびミオクローヌス運動である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、ハンチントン病に関連する舞踏病である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、失調症、舞踏病、ジストニア、ハンチントン病、ミオクローヌス、不穏下肢症候群または振戦である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、ハンチントン病以外の疾患または障害である。一部の実施形態では、運動過剰障害はハンチントン病以外の疾患または障害であり、VMAT2阻害剤はデュラベナジンまたはテトラベナジンである。

30

【0102】

一部の実施形態では、神経学的または精神医学的な疾患または障害は、知的発達障害(intellectual and developmental disability)(IDD)を有する患者における運動過剰障害である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、知的発達障害(IDD)を有する患者における遅発性ジスキネジアである。一部の実施形態では、運動過剰障害は、知的発達障害(IDD)を有する患者におけるチック症である。一部の実施形態では、チック症は、知的発達障害(IDD)を有する患者におけるトゥレット症候群である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、知的発達障害(IDD)を有する患者におけるハンチントン病である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、知的発達障害(IDD)を有する患者における舞踏病様運動、全身性ジストニア、局所性ジストニアおよびミオクローヌス運動である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、知的発達障害(IDD)を有する患者におけるハンチントン病に関連する舞踏病である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、知的発達障害(IDD)を有する患者における失調症、舞踏病、ジストニア、ハンチントン病、ミオクローヌス、不穏下肢症候群または振戦である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、知的発達障害(IDD)を有する患者におけるハンチントン病以外の疾患または障害である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、知的発達障害(IDD)を有する患者におけるハンチントン病以外の疾患または

40

50

障害であり、VMA T 2 阻害剤は、デューテトラベナジンまたはテトラベナジンである。

【0103】

一部の実施形態では、知的発達障害（IDD）は、知的障害および発達障害を含む。一部の実施形態では、知的発達障害（IDD）は知的障害である。一部の実施形態では、知的発達障害（IDD）は発達障害である。一部の実施形態では、知的発達障害（IDD）は、冒されている身体の部分または系によって特徴付けられる。さらなる実施形態では、身体の部分または系は、神経系、感覚系、代謝および変性系（degenerative system）から選択される。

【0104】

一部の実施形態では、VMA T 2 阻害剤は、以下から選択される疾患または障害を処置するために患者に投与される：

脊髄小脳失調症17型（SCA17）／HDL4、失調症、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、家族性筋萎縮性側索硬化症、先天性球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、遺伝性運動ニューロン疾患および遺伝性痙攣性対麻痺などの失調症または脊髄性筋萎縮症、

良性遺伝性舞蹈病、舞蹈病、ミトコンドリア病／ミトコンドリアの原因に関連する舞蹈病、ウィルソン病に関連する舞蹈病、妊娠舞蹈病、舞蹈病有棘赤血球増加症、薬物誘発性舞蹈病、片側バリズム、リウマチ性／シデナム舞蹈病および甲状腺毒性舞蹈病（thyrotoxic chorea）／甲状腺機能亢進性舞蹈病（hyperthyroid chorea）などの舞蹈病、

アンジェルマン症候群、先天性神経学的障害、エカルディ症候群、神経線維腫症、先天性顔面神経形成不全、メビウスII症候群、コケイン症候群、シェーグレン・ラルソン症候群、ローレンス・ムーン・バルデー・ビードル症候群、脆弱X症候群およびブラダー・ウィリー症候群などの先天性形成異常、変形または異常、

エイズ関連認知症、アルツハイマー病、先天性神経変性、レビー小体型認知症、微小梗塞による認知症（micro-infarct dementia）、初老期認知症、老年認知症および血管性認知症などの認知症、

舌痛症／口内焼灼感症候群および顎関節障害などの口腔、唾液腺および顎の疾患、

咽頭ジスキネジア、ジスキネジア、ジスキネジア（新生児）、ジスキネジア（食道）、レボドパ誘発性ジスキネジア、発作性運動誘発性ジスキネジア（paroxysmal kinesigenic dyskinesia）、発作性非運動誘発性ジスキネジア（paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia）および呼吸器ジスキネジアなどのジスキネジア、

眼瞼痙攣、口舌症候群（buccoglossal syndrome）、薬物誘発性急性ジストニア、ジストニア、早期発症原発性ジストニア、遺伝性捻転ジストニア（genetic torsion dystonia）、手ジストニア（hand dystonia）／書痙、特発性非家族性ジストニア、特発性口腔顔面ジストニア／メージュ病、喉頭ジストニア、顎口腔ジストニア（oromandibular dystonia）および痙攣性斜頸／頸部ジストニアなどのジストニア、

ウィルソン病、糖尿病、肥満、シンドロームXおよびレッシュ・ナイハン症候群などの内分泌、栄養および代謝疾患、

バルチックミオクロニーてんかん、良性家族性新生児痙攣、てんかん、先天性てんかん、ラフォラミオクロニーてんかん、乳児重症ミオクロニーてんかんおよび痙攣などのてんかん、

過食性障害、窃盗癖、衝動制御障害、抜毛癖、間欠性爆発性障害、病的賭博および放火癖などの習慣および衝動の障害、

ハンチントン病、ハンチントン病類縁症候群1～3型、ハンチントン舞蹈病およびX連鎖マクラウド神経有棘赤血球症候群（X-linked McLeod Neurocanthocytosis syndrome）などのハンチントン病または関連障害、

統合失調症、精神病、躁病、双極性障害、うつおよび気分障害などの気分または精神病

10

20

30

40

50

性障害、

不器用 (fumbling)、運動低下、運動低下 (新生児)、運動障害、兎の口症候群 (rabbit syndrome)、痙縮、アップダウン現象 (up and down phenomenon)、喘息、がん、先天性眼振、家族性片麻痺性片頭痛、胎児運動障害および関節リウマチなどの他の疾患または障害、

社交不安障害、パニック障害、全般性不安障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害および心因性運動障害などの神経症、ストレス関連および身体表現性障害、

パントテン酸キナーゼ関連神経変性症、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、失読症、基底核変性症 (basal ganglion degeneration) および神経フェリチン症などの基底核の他の変性疾患、

デミバリズム (demiballismus)、錐体外路障害、本態性振戦、ゲニオスパズム (geniospasm)、過剰驚愕症、アカシジア、バリズム／片側バリズム、ミオクロヌスおよび不穏下肢症候群／Willis-Ekbom症候群などの他の錐体外路および運動障害、

睡眠関連歯ぎしり、異常不随意運動障害、他人の足症候群 (alien limb syndrome)、アルツハイマー病 (激越)、不器用 (clumsiness)、間代性片側顔面痙攣 (clonic hemifacial spasm)、嗅神経無形成 (olfactory nerve agenesis)、先天性脳神経麻痺、運動失調症候群、家族性周期性四肢麻痺、先天性不全片麻痺、微細運動遅延 (fine motor delay)、微細運動技能機能障害 (fine motor skill dysfunction)、粗大運動遅延 (gross motor delay)、多発性硬化症、先天性弛緩性麻痺、先天性ホルネル症候群、小児の交代性片麻痺、運動発達遅延、脳性麻痺、アテトーシス様脳性麻痺、不自然な姿勢 (posturing)、偽性麻痺、精神運動亢進 (psychomotor hyperactivity)、運動緩徐、共同運動、無動、ライリー・デイ症候群およびアテトーシスなどの他の神経系または運動機能、

パーキンソニズム、薬物誘発性パーキンソニズム、小書症およびパーキンソン病などのパーキンソン病／パーキンソニズム、

墮落および主観的無能力を含む墮落、

注意欠陥多動障害、注意欠陥障害、多動、多動 (新生児)、反抗挑戦性障害、一時的チック症 (provisional tic disorder)、持続性 (慢性) 運動または音声チック症 (vocal tic disorder)、常同運動症、常同症およびトゥレット症候群などの小児期発症行動および情動障害、

自閉症スペクトラム障害、レット症候群、アスペルガー症候群、広汎性発達障害 NOS および失読症などの広汎性発達障害、ならびに

嗜癖障害、アルコール症、コカイン依存症、非合法薬物乱用、メタンフェタミン乱用、メタンフェタミン嗜癖／依存症、メタンフェタミン使用障害、モルヒネ乱用、モルヒネアナログ乱用、ニコチン依存症、多剤乱用および処方薬乱用などの物質乱用または依存症。

【0105】

一部の実施形態では、患者は、22q11.2欠失症候群を有すると決定されている。一部の実施形態では、患者は、22q11.2欠失症候群を有するために、精神医学的障害を発症しやすい。一部の実施形態では、患者は、COMTハプロ不全を有すると決定されている。一部の実施形態では、患者は、COMTハプロ不全を有するために、精神医学的障害を発症しやすい。

【0106】

一部の実施形態では、患者は、口蓋心顔面症候群 (VCF S) を有すると決定されている。一部の実施形態では、口蓋心顔面症候群を有する患者は、3Mb欠失を有する。一部の実施形態では、3Mb欠失は、COMTおよびTBX1の欠失を含む。一部の実施形態では、口蓋心顔面症候群を有する患者は、1.5Mb欠失を有する。一部の実施形態では、1.5Mb欠失は、TBX1およびCOMTの欠失を含む。

【0107】

一部の実施形態では、方法は、1種または複数の曝露に関連する有害反応について被験体をモニタリングすることをさらに含む。一部の実施形態では、1種または複数の曝露に関連する有害反応は、過敏反応から選択される。一部の実施形態では、1種または複数の曝露に関連する有害反応は、皮膚反応を伴うまたは伴わない過敏反応から選択される。一部の実施形態では、1種または複数の曝露に関連する有害反応は、皮膚反応を伴う過敏反応から選択される。一部の実施形態では、1種または複数の曝露に関連する有害反応は、皮膚反応を伴わない過敏反応から選択される。一部の実施形態では、1種または複数の曝露に関連する有害反応は、アレルギー性皮膚炎、血管浮腫、そう痒症および蕁麻疹から選択される。

【0108】

一部の実施形態では、過敏症はI型過敏症である。一部の実施形態では、過敏症はIV型過敏症である。

【0109】

一部の実施形態では、1種または複数の曝露に関連する有害反応は、蕁麻疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎および血管浮腫から選択される。一部の実施形態では、1種または複数の曝露に関連する有害反応は、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎および血管浮腫から選択される。一部の実施形態では、1種または複数の曝露に関連する有害反応は、過敏反応および発疹である。一部の実施形態では、1種または複数の曝露に関連する有害反応は、発疹、蕁麻疹および血管浮腫と一致する反応から選択される。

【0110】

一部の実施形態では、1種または複数の曝露に関連する有害反応は、血管浮腫と一致する反応から選択される。一部の実施形態では、血管浮腫と一致する1種または複数の曝露に関連する有害反応は、顔面、唇および口の腫脹、ならびに呼吸困難から選択される。

【0111】

一部の実施形態では、1種または複数の曝露に関連する有害反応の増加したリスクにあるそれを必要とする被験体は、アレルギーの病歴を有する。一部の実施形態では、被験体は、1種もしくは複数の薬物、例えばペニシリンもしくはパロキセチンに対する；1種もしくは複数種の食物、例えば卵、乳汁、ピーナッツ、木の実、魚、甲殻類、コムギもしくはダイズに対する；および／またはネコに対するアレルギーの病歴を有する。一部の実施形態では、被験体はじんま疹の病歴を有する。

【0112】

一部の実施形態では、方法は、1種または複数の曝露に関連する有害反応を経験している被験体に、ステロイドおよび抗ヒスタミン薬から選択される1種または複数の薬物治療を投与することをさらに含む。一部の実施形態では、ステロイドは、プレドニゾンなどの全身性グルココルチコイドである。一部の実施形態では、ステロイドはヒドロコルチゾンクリームである。一部の実施形態では、抗ヒスタミン薬はジフェンヒドラミンである。

【0113】

一部の実施形態では、被験体はジゴキシンも投与されており、方法は、被験体に治療有効量のVMA T2阻害剤を投与するステップをさらに含む。

【0114】

一部の実施形態では、被験体はジゴキシンも投与されており、方法は、被験体に治療有効量のVMA T2阻害剤を投与するステップ、続いて被験体がジゴキシンによる処置を開始することを決定するステップ、および被験体への治療有効量のVMA T2阻害剤の投与を継続するステップをさらに含む。

【0115】

一部の実施形態では、被験体はジゴキシンも投与されており、方法は、被験体に治療有効量のVMA T2阻害剤を投与するステップをさらに含み、投与は、ジゴキシン単独を投与される被験体のジゴキシンの平均 C_{max} より約1.5～2.5倍高いジゴキシンの平均 C_{max} 、および／またはジゴキシン単独を投与される被験体のジゴキシンの平均AUC₀

10

20

30

40

50

$-\infty$ より約1～約2倍高いジゴキシンの平均AUC_{0- ∞} を生じる。

【0116】

一部の実施形態では、被験体は、シトクロムP450 2D6 (CYP2D6) の低代謝群である。ある特定の実施形態では、被験体は、CYP2D6低代謝群遺伝子型を有する。ある特定の実施形態では、CYP2D6低代謝群遺伝子型は、CYP2D6G1846A遺伝子型またはCYP2D6C100T遺伝子型から選択される。ある特定の実施形態では、CYP2D6低代謝群遺伝子型は、CYP2D6G1846A (AA) 遺伝子型またはCYP2D6G1846A (AG) 遺伝子型のうちの1種である。ある特定の実施形態では、CYP2D6低代謝群遺伝子型は、CYP2D6G1846A (AA) 遺伝子型である。ある特定の実施形態では、CYP2D6低代謝群遺伝子型は、CYP2D6C100T (TT) 遺伝子型またはCYP2D6C100T (CT) 遺伝子型のうちの1種である。ある特定の実施形態では、CYP2D6低代謝群遺伝子型は、CYP2D6C100T (TT) 遺伝子型である。

10

【0117】

一部の実施形態では、CYP2D6の低代謝群である被験体への投与は、(+)- α -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-オール曝露の増加をもたらす。一部の実施形態では、CYP2D6の低代謝群である被験体への投与は、1つまたは複数の臨床的に有意なパーキンソン様徴候または症状のリスクの増加をもたらす。一部の実施形態では、CYP2D6の低代謝群である被験体への投与は、被験体のQT間隔延長をもたらす。ある特定の実施形態では、治療有効量は、CYP2D6低代謝群ではない被験体に投与される量未満である。ある特定の実施形態では、治療有効量は、CYP2D6低代謝群ではない被験体に投与される量と同じ量である。

20

【0118】

一部の実施形態では、方法はさらに、1つまたは複数の臨床上有意なパーキンソン様徴候または症状に関して患者をモニタリングすること；および患者が1つまたは複数の臨床上有意なパーキンソン様徴候または症状を経験する場合には、VMAT2阻害剤の低減された量を患者に投与することを含む。一部の実施形態では、VMAT2阻害剤がテトラベナジンまたはデューテトラベナジンである場合、VMAT2阻害剤は、ハンチントン病以外の疾患または障害を処置するために投与されている。

30

【0119】

一部の実施形態では、VMAT2阻害剤は、既存のパーキンソニズムを有する患者に投与されない。一部の実施形態では、方法はさらに、VMAT2阻害剤による処置を開始する前に、患者が既存のパーキンソニズムを有するか否かを決定することを含む。

【0120】

一部の実施形態では、方法はさらに、1つまたは複数の臨床上有意なパーキンソン様徴候または症状を経験している患者に、パーキンソン病を処置するのに使用される1種または複数の医薬を投与することを含む。

【0121】

一部の実施形態では、投与前、患者には、1つまたは複数の臨床上有意なパーキンソン様徴候または症状を経験する増大したリスクがある。一部の実施形態では、臨床上有意なパーキンソン様徴候または症状を経験する増大したリスクにある患者は、1種または複数の抗精神病薬、抗鬱薬、抗てんかん薬、またはおそらくはパーキンソニズムを引き起こすことが公知であるその他の薬物が同時投与されている患者である。一部の実施形態では、臨床上有意なパーキンソン様徴候または症状を経験する増大したリスクにある患者は、既存のパーキンソニズムを有する患者である。

40

【0122】

一部の実施形態では、1つまたは複数の臨床上有意なパーキンソン様徴候または症状は、移動困難 (difficulty moving)、または筋肉を自発的に動かす能力の損失、振戦、歩行障害、もしくは流涎から選択される。一部の実施形態では、1つまた

50

は複数の臨床上有意なパーキンソン様徴候または症状は、無動、重度振戦、歩行障害（足の引きずり（*shuffling*）、加速歩行）、および流涎から選択される。一部の実施形態では、1つまたは複数の臨床上有意なパーキンソン様徴候または症状は、転倒、歩行障害、振戦、流涎、および運動低下から選択される。一部の実施形態では、1つまたは複数の臨床上有意なパーキンソン様徴候または症状は、震え、身体の硬直、移動もしくは歩行の問題、またはバランスを維持することから選択される。

【0123】

一部の実施形態では、1つまたは複数の臨床上有意なパーキンソン様徴候または症状は、VMA T2阻害剤の投与から最初の2週間以内に生じる。一部の実施形態では、1つまたは複数の臨床上有意なパーキンソン様徴候または症状は、患者に投与されたVMA T2阻害剤の量を増加させてから最初の2週間以内に生じる。

10

【0124】

本明細書では、1種または複数の薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて、活性医薬成分としてVMA T2阻害剤を含む医薬組成物も、提供される。

【0125】

賦形剤の選択は、特定の投与様式、活性成分の溶解度および安定性に対する賦形剤の効果、ならびに剤形の性質などの要因に大幅に依存する。

【0126】

本明細書に提供される医薬組成物は、単位剤形または複数剤形で提供されてもよい。単位剤形は、本明細書で使用される場合、ヒトおよび動物被験体への投与に好適であり、当技術分野で公知のように個々に包装される物理的に別個の単位を指す。各単位用量は、必要とされる薬学的担体または賦形剤に関連して、所望の治療効果を生じるのに十分な活性成分の所定の分量を含有する。単位剤形の例として、アンプル、シリンジならびに個々に包装される錠剤およびカプセルが挙げられる。単位剤形は、その一部または複数で投与されてもよい。複数剤形は、分離された単位剤形態で投与されるように単一の容器に包装された複数の同一の単位剤形である。複数剤形の例として、バイアル、錠剤もしくはカプセルのボトル、またはポイントもしくはガロンのボトルが挙げられる。

20

【0127】

本明細書に提供される医薬組成物は、単独で、または本明細書に提供される1種もしくは複数の他の化合物、1種もしくは複数の他の活性成分との組合せで投与されてもよい。本明細書に提供される医薬組成物は、経口、非経口および局所的投与のための種々の剤形で製剤化されてもよい。医薬組成物はまた、遅延放出、延長放出（*extended-release*）、延長放出（*prolonged-release*）、持続放出、パルス放出、制御放出、加速放出および高速放出、標的化放出、プログラム化放出ならびに胃滞留剤形を含む改変された放出剤形として製剤化されてもよい。これらの剤形は、当業者に公知の従来の方法および技術に従って調製されてもよい。本明細書に提供される医薬組成物は、1回で、または時間間隔をおいて複数回で投与されてもよい。正確な投薬量および処置の継続時間は、処置されている被験体の年齢、体重および状態とともに変化してもよく、公知の試験プロトコルを使用して経験的に、あるいは*in vivo*もしくは*in vitro*試験または診断データからの外挿によって決定されてもよいことが理解される。任意の特定の個体に関して、特定の投薬量レジメンは、個体の必要性および製剤を投与するまたは投与を監視する者の専門的な判断に応じて経時的に調整されるべきであることがさらに理解される。

30

40

【0128】

一部の実施形態では、医薬組成物は、例えば参照によりその全体が本明細書に組み込まれるPCT公開WO 2019/060322に記載されるように、高い薬物負荷を有する。一部の実施形態では、医薬組成物は、VMA T2阻害剤、ケイ化微結晶性セルロース、イソマルト、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分アルファ化トウモロコシデンプン、およびステアリン酸マグネシウムを含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、約40%のw/w%を有するバルベナジンジトシル酸塩；約25%のw/w%を有するケイ化

50

微結晶性セルロース；約20%のw/w%を有するイソマルト；約5%のw/w%を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース；約7.5%のw/w%を有する部分アルファ化トウモロコシデンプン；および約2.5%のw/w%を有するステアリン酸マグネシウムを含む。

【0129】

経口投与

本明細書に提供される医薬組成物は、経口投与のための固体、半固体または液体剤形で提供されてもよい。本明細書で使用される場合、経口投与は、頬側、舌および舌下投与も含む。好適な経口剤形として、これらに限定されないが、錠剤、カプセル、丸剤、トローチ、ロゼンジ、錠剤 (pastille)、カシェ剤、ペレット、薬用チューイングガム、顆粒、バルク粉末、発泡性または非発泡性粉末または顆粒、溶液、エマルジョン、懸濁物、溶液、ウエハ、スプリングル (sprinkle)、エリキシルおよびシロップが挙げられる。活性成分に加え、医薬組成物は、これらに限定されないが、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、流動促進剤 (glidant)、着色剤、染料移行阻害剤、甘味剤および矯味矯臭剤を含む1種または複数の薬学的に許容される担体または賦形剤を含有してもよい。

【0130】

結合剤または造粒剤 (granulator) は、圧縮後に錠剤がインタクトなままであることを保証するために、錠剤に粘着性を付与する。好適な結合剤または造粒剤として、これらに限定されないが、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンおよびアルファ化デンプン (例えば、STARCH 1500) などのデンプン；ゼラチン；スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜およびラクトースなどの糖；アカシア、アルギン酸、アルギン酸塩、ヤハズツノマタの抽出物、パンワース、ガッティガム、イサゴールハスク (isabgol husk) の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン (PVP)、Veegum、カラマツアラビノガラクトン (arabogalactan)、粉末状トラガカントおよびグアーガムなどの天然および合成ガム；エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) などのセルロース；AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 (FMC Corp.、Marcus Hook、PA) などの微結晶性セルロース；ならびにこれらの混合物が挙げられる。好適な充填剤として、これらに限定されないが、タルク、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末状セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプンおよびこれらの混合物が挙げられる。結合剤または充填剤は、本明細書に提供される医薬組成物中約50～約99重量%存在してもよい。

【0131】

好適な希釈剤として、これらに限定されないが、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、スクロース、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプンおよび粉糖が挙げられる。マンニトール、ラクトース、ソルビトール、スクロース、およびイノシトールなどの特定の希釈剤は、十分な分量で存在する場合、一部の圧縮錠剤に、噛むことによって口の中での崩壊を可能にする特性を付与することができる。そのような圧縮錠剤は、咀嚼可能な錠剤として使用されてもよい。

【0132】

好適な崩壊剤として、これらに限定されないが、アガー；ベントナイト；メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースなどのセルロース；木質製品；天然のスポンジ；カチオン交換樹脂；アルギン酸；グアーガムおよびVeegum HVなどのガム；柑橘類の果肉；クロスカルメロースなどの架橋セルロース；クロスボビドンなどの架橋ポリマ

ー；架橋デンプン；炭酸カルシウム；デンプングリコール酸ナトリウムなどの微結晶性セルロース；ポラクリリンカリウム；トウモロコシ（c o m）デンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、およびアルファ化デンプンなどのデンプン；粘土；ならびにこれらの混合物が挙げられる。本明細書に提供される医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の種類によって異なり、当業者に容易に識別可能である。本明細書に提供される医薬組成物は、約0.5～約15重量%または約1～約5重量%の崩壊剤を含有してもよい。

【0133】

好適な滑沢剤として、これらに限定されないが、ステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；鉱油（light mineral oil）；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；ベヘン酸グリセロールおよびポリエチレングリコール（PEG）などのグリコール；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；タルク；ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油を含む水素添加植物油；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；ラウリン酸エチル；アガー；デンプン；セキショウシ；AEROSIL（登録商標）200（W. R. Grace Co.、Baltimore、MD）およびCAB-O-SIL（登録商標）（Boston、MAのCabot Co.）などのシリカまたはシリカゲル；ならびにこれらの混合物が挙げられる。本明細書に提供される医薬組成物は、約0.1～約5重量%の滑沢剤を含有してもよい。好適な流動促進剤として、コロイド状二酸化ケイ素、CAB-O-SIL（登録商標）（Boston、MAのCabot Co.）およびアスベスト非含有タルクが挙げられる。着色剤として、承認された、認定された水溶性FD&C染料、およびアルミナ水和物に懸濁された水不溶性FD&C染料およびレーキ顔料、ならびにこれらの混合物のいずれかが挙げられる。レーキ顔料は、水溶性染料を重金属の水和酸化物に吸着させ、染料の不溶性形態を生じることによる組合せである。矯味矯臭剤として、果実などの植物から抽出された天然の香料、ならびにペパーミントおよびサリチル酸メチルなどの心地良い味覚を生じる化合物の合成ブレンドが挙げられる。甘味剤として、スクロース、ラクトース、マンニトール、シロップ、グリセリンならびにサッカリンおよびアスパルテムなどの人工甘味料が挙げられる。好適な乳化剤として、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイトおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（TWEEN（登録商標）20）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート80（TWEEN（登録商標）80）などの界面活性剤、およびトリエタノールアミンオレエートが挙げられる。懸濁化剤および分散剤として、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、Veegum、アカシア、カルボメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンが挙げられる。保存剤として、グリセリン、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、安息香酸（benzoic acid）、安息香酸ナトリウムならびにアルコールが挙げられる。湿潤剤として、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレートおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。溶媒として、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコールおよびシロップが挙げられる。エマルジョンで利用される非水性液体の例として、鉱油および綿実油が挙げられる。有機酸として、クエン酸および酒石酸が挙げられる。二酸化炭素の供給源として、重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられる。

【0134】

多くの担体および賦形剤が、同じ製剤内においても複数の機能を果たす場合があることが理解されるべきである。本明細書に提供される医薬組成物は、圧縮錠剤、錠剤粉砕物、咀嚼可能な口ゼンジ、急速溶解性錠剤、複数圧縮錠剤または腸溶性コーティング錠剤、糖コーティングもしくはフィルムコーティングされた錠剤として提供されてもよい。腸溶性コーティングされた錠剤は、胃酸の作用に抵抗するが腸内で溶解または崩壊し、それにより胃の酸性環境から活性成分を保護する物質でコーティングされた圧縮錠剤である。腸溶性コーティングとして、これらに限定されないが、脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、ワックス、シェラック、アンモニア化シェラックおよび酢酸フタル酸セルロースが挙げら

れる。糖コーティングされた錠剤は、不快な味または臭いを隠すこと、および錠剤を酸化から保護することに有益でありうる糖コーティングによって囲まれた圧縮錠剤である。フィルムコーティングされた錠剤は、水溶性材料の薄層またはフィルムで覆われた圧縮錠剤である。フィルムコーティングとして、これらに限定されないが、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000および酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。フィルムコーティングは、糖コーティングと同じ一般的な特徴を付与する。複数圧縮錠剤は、1回より多くの圧縮サイクルによって作製された圧縮錠剤であり、層状錠剤、およびプレスコーティングまたはドライコーティングされた錠剤を含む。

【0135】

錠剤の剤形は、単独、または結合剤、崩壊剤、制御放出ポリマー、滑沢剤、希釈剤および／もしくは着色剤を含む本明細書に記載される1種もしくは複数の担体もしくは賦形剤との組合せの、粉末状、結晶性または顆粒状形態の活性成分から調製されてもよい。矯味矯臭剤および甘味剤は、咀嚼可能な錠剤およびロゼンジの形成に特に有用である。

【0136】

本明細書に提供される医薬組成物は、ゼラチン、メチルセルロース、デンプンまたはアルギン酸カルシウムから作製されうる軟質または硬質カプセルとして提供されてもよい。乾燥充填カプセル(DFC)としても公知の硬質ゼラチンカプセルは、1つが他方にすっぽり被さった2つの部分からなるため、活性成分を完全に封入する。軟質弾性カプセル(SEC)は、グリセリン、ソルビトールまたは同様のポリオールの添加によって可塑化されるゼラチンシェルなどの軟質の球状シェルである。軟質ゼラチンシェルは、微生物の成長を防止するための保存剤を含有してもよい。好適な保存剤は、メチルパラベンおよびプロピルパラベンならびにソルビン酸を含む本明細書に記載されるものである。本明細書に提供される液体、半固体および固体剤形は、カプセルにカプセル化されてもよい。好適な液体および半固体剤形は、炭酸プロピレン、植物油またはトリグリセリド中溶液および懸濁物を含む。カプセルはまた、活性成分の溶解を改変するまたは持続させるために、当業者に公知のようにコーティングされてもよい。

【0137】

本明細書に提供される医薬組成物は、エマルジョン、溶液、懸濁物、エリキシルおよびシロップを含む液体および半固体剤形で提供されてもよい。エマルジョンは、1種の液体が小球の形態で別の液体中に分散された2相系であり、水中油または油中水であってもよい。エマルジョンは、薬学的に許容される非水性液体または溶媒、乳化剤および保存剤を含んでもよい。懸濁物は、薬学的に許容される懸濁化剤および保存剤を含んでもよい。アルコール水溶液は、低級アルキルアルデヒドのジ(低級アルキル)アセタール(「低級」という用語は、1~6個の間の炭素原子を有するアルキルを意味する)などの薬学的に許容されるアセタール、例えばアセトアルデヒドジエチルアセタール、ならびにプロピレングリコールおよびエタノールなどの1つまたは複数のヒドロキシル基を有する水混和性溶媒を含んでもよい。エリキシルは、透明な、甘味が付与された水アルコール溶液(hydroalcoholic solution)である。シロップは、糖、例えばスクロースの濃縮水溶液であり、保存剤も含有してもよい。液体剤形では、例えば、ポリエチレングリコール中溶液が、投与のために好都合に測定されるのに十分な分量の薬学的に許容される液体担体、例えば水で希釈されてもよい。

【0138】

他の有用な液体および半固体剤形として、これらに限定されないが、本明細書に提供される活性成分、および1, 2-ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテルを含むジアルキル化モノまたはポリアルキレングリコールを含有するものが挙げられ、ここで350、550、および750は、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量を指す。これらの製剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(

10

20

30

40

50

BHA)、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、重亜硫酸塩、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸およびそのエステル、ならびにジチオカルバメートなどの1種または複数の酸化防止剤をさらに含んでもよい。

【0139】

また、本明細書に提供される経口投与用医薬組成物は、リボソーム、ミセル、マイクロスフェアまたはナノシステムの形態で提供されてもよい。

【0140】

本明細書に提供される医薬組成物は、液体剤形に再構成される非発泡性または発泡性の顆粒および粉末として提供されてもよい。非発泡性顆粒または粉末に使用される薬学的に許容される担体および賦形剤として、希釈剤、甘味料および湿潤剤を挙げることができる。発泡性顆粒または粉末に使用される薬学的に許容される担体および賦形剤として、有機酸および二酸化炭素の供給源を挙げることができる。着色剤および矯味矯臭剤は、上記の剤形のすべてで使用することができる。本明細書に提供される医薬組成物は、即時放出、または遅延放出形態、持続放出形態、パルス放出形態、制御放出形態、標的化放出形態およびプログラム化放出形態を含む改変された放出剤形として製剤化されてもよい。

【0141】

本明細書に提供される医薬組成物は、所望の治療作用を付与しない他の活性成分と、または制酸薬、プロトンポンプ阻害剤およびH₂受容体アンタゴニストなどの所望の作用を補う物質と共製剤化されてもよい。

【0142】

投薬量

障害または他の状態、VMAT2障害に関連する障害または疾患の1種または複数の症状の処置、予防または好転(amelioration)において、適切な投薬量レベルは、一般的に、1日あたり被験体の体重kgあたり約0.001~100mg(1日あたりのmg/kg)、1日あたり約0.01~約80mg/kg、1日あたり約0.1~約50mg/kg、1日あたり約0.5~約25mg/kg、または1日あたり約1~約20mg/kgであり、これは単一または複数用量で投与されてもよい。この範囲内で、投薬量は、1日あたり0.005~0.05、0.05~0.5、または0.5~5.0、1~15、1~20または1~50mg/kgであってもよい。ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり約0.001~100mg/kgである。

【0143】

ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり25~100mg/kg程度である。ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり約0.01~約40mg/kgである。ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり約0.1~約80mg/kgである。ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり約0.1~約50mg/kgである。ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり約0.1~約40mg/kgである。ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり約0.5~約80mg/kgである。ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり約0.5~約40mg/kgである。ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり約0.5~約25mg/kgである。ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり約1~約80mg/kgである。ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり約1~約75mg/kgである。ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり約1~約50mg/kgである。ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり約1~約40mg/kgである。ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり約1~約25mg/kgである。

【0144】

ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり5.0~150mg程度であり、ある特定の実施形態では、1日あたり10~100mgである。ある特定の実施形態では、投薬量レベルは、1日あたり約80mgである。ある特定の実施形態では、投薬量レ

ベルは、1日あたり約40mgである。

【0145】

経口投与では、医薬組成物は、処置される被験体に対する投薬量の症候性調整のために、1.0～1,000mgの活性成分、特に約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約45、約50、約75、約80、約100、約150、約200、約250、約300、約400、約500、約600、約750、約800、約900および約1,000mgの活性成分を含有する錠剤の形態で提供されてもよい。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約100mgの活性成分を含有する錠剤の形態で提供されてもよい。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約80mgの活性成分を含有する錠剤の形態で提供されてもよい。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約75mgの活性成分を含有する錠剤の形態で提供されてもよい。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約50mgの活性成分を含有する錠剤の形態で提供されてもよい。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約40mgの活性成分を含有する錠剤の形態で提供されてもよい。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約25mgの活性成分を含有する錠剤の形態で提供されてもよい。組成物は、1日あたり1回、2回、3回および4回を含む1日あたり1～4回のレジメンで投与されてもよい。

10

【0146】

しかし、任意の特定の被験体に対する特定の用量レベルおよび投薬頻度は異なってもよく、用いられる特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全般的健康、性別、食事、投与様式および時間、排泄速度、薬物の組合せ、特定の状態の重症度、ならびに治療を受ける宿主を含む種々の要因に依存することが理解される。

20

【0147】

本明細書に提供される化合物はまた、本明細書に提供される化合物が有用である疾患または状態、および抗精神病薬治療によって一般的に処置される他の状態の1種または複数の症状の処置、予防または好転において有用な他の薬剤と組み合わせられてもよく、またはそれらとの組合せで使用されてもよい。

【0148】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される化合物はまた、定型抗精神病薬と組み合わせられてもよく、またはそれらとの組合せで使用されてもよい。ある特定の実施形態では、定型抗精神病薬は、フルフェナジン、ハロペリドール、ロキサピン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、スルピリド、チオリダジンまたはトリフルオペラジンである。ある特定の実施形態では、抗精神病薬は、非定型抗精神病薬である。ある特定の実施形態では、非定型抗精神病薬は、アリピプラゾール、アセナピン、クロザピン、イロペリドン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドンまたはジプラシドンである。ある特定の実施形態では、非定型抗精神病薬はクロザピンである。

30

【0149】

そのような他の薬剤または薬物は、その一般的に使用される経路および量で、本明細書に提供される化合物と同時にまたは逐次的に投与されてもよい。本明細書に提供される化合物が1種または複数の他の薬物と同時に使用される場合、本明細書に提供される化合物に加えてそのような他の薬物を含有する医薬組成物が利用されてもよいが、必須ではない。したがって、本明細書に提供される医薬組成物は、本明細書に提供される化合物に加えて1種または複数の他の活性成分または治療剤も含有するものを含む。

40

【0150】

本明細書に提供される化合物の第2の活性成分に対する重量比は変化してもよく、各成分の有効用量に依存する。一般的に、それぞれの有効用量が使用される。したがって、例えば、本明細書に提供される化合物が第2の薬物、またはそのような他の薬物を含有する医薬組成物との組合せで使用される場合、粒子状物質の第2の薬物に対する重量比は、約1,000:1～約1:1,000、または約200:1～約1:200の範囲でありうる。

【0151】

50

本明細書に提供される粒子状物質と他の活性成分との組合せも、一般的に前述の範囲内であるが、各場合において各活性成分の有効用量が使用されるべきである。

【0152】

本開示の実施形態の例が以下の実施例に提供される。以下の実施例はほんの例示として、かつ本開示を使用する上で当業者を支援するために提示される。実施例は、決して本開示の範囲を別様に制限するものではない。

【実施例】

【0153】

(実施例1)

これは正常な腎機能または重度腎障害を持つ被験体における、バルベナジンおよびその代謝物の安全性およびPKを評価するためのバルベナジンの第I相非盲検単回用量PK試験であった。合計で16名の被験体（8名は重度腎障害を持ち、8名は正常な腎機能を持つ）に、絶食条件下で単回用量のバルベナジン40mg（ジトシル酸塩としての遊離塩基当量）を与えた。

【0154】

重度腎障害を持つ被験体へのバルベナジン40mgの投与には、正常な腎機能を持つ被験体と比較して、バルベナジン、NBI-98782、またはNBI-136110のC_{max}にもAUC_{0~∞}にも臨床上有意味のある効果はなかった（図1）。さらに、腎状態は、バルベナジンまたはNBI-98782、バルベナジンの活性代謝物のタンパク質結合に対してほとんど影響がなかった。正常な腎機能を持つ被験体と比較して、重度腎障害を持つ被験体におけるバルベナジンおよび代謝物の尿クリアランスには低減があったが、これは尿中に排泄された投与用量の全体としてごく一部であることに起因して、全身曝露における臨床に関連ある変化に関連するものではなかった。

【0155】

単回用量として投与されたバルベナジン40mgは、正常な腎機能を持つ8名の被験体および重度腎障害を持つ8名の被験体を含む16名の被験体において、十分耐容性を示した。16名の被験体全てが試験を完了し、死亡、重篤なもしくは重度のTEAE、またはTEAEに起因した中止がないことが報告された。全体として、腎機能群のそれぞれからの2名（25.0%）の被験体を含む、4名（25.0%）の被験体が、TEAEを経験した。処置関連のTEAEは、かすみ目（重度腎障害群の1被験体）、頭痛（正常な腎機能群の1被験体）、および傾眠（正常な腎機能群からの1被験体および重度腎障害群における1被験体）を含む3名の被験体で報告された。

【0156】

臨床研究試験、試験中のバイタルサイン測定値、体重、またはECGパラメーターに、臨床上有意味な変化はなく、群間で臨床上有意味な差は注記されなかった。QTcF間隔>480msecまたはベースラインからの増大>60msecを持つ被験体はなかった。

【0157】

全体の結論：

重度腎障害を持つ被験体へのバルベナジン40mgの投与には、正常な腎機能を持つ被験体と比較して、バルベナジンまたは代謝物のC_{max}またはAUC_{0~∞}に対して臨床上有意味のある効果はなかった。

【0158】

バルベナジンは、重度腎障害を持つ被験体および正常な腎機能を持つ被験体において十分耐容性を示した。

【0159】

上述の様々な実施形態は、さらなる実施形態が提供されるように組み合わせることができる。本明細書で言及されるおよび／または出願データシートに列挙される、米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、および非特許刊行物の全ては、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。実施形態の態様は、さらに他の実施形態を提供するために、様々な特許、出願、および刊行物の概念を用いるよう必要に応じ

10

20

30

40

50

て修正することができる。

【0160】

これらおよびその他の変更を、上記詳細な記述に照らして実施形態に行うことができる。一般に下記の特許請求の範囲では、使用される用語は、本明細書および特許請求の範囲に開示される特定の実施形態に特許請求の範囲を限定するよう解釈されるべきではなく、そのような特許請求の範囲が権利を持つ均等物の全範囲と共に全ての可能性ある実施形態を含むよう、解釈されるべきである。したがって、特許請求の範囲は本開示によって限定されるものではない。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

小胞モノアミン輸送体2 (VMAT2) 阻害剤を、それを必要とする被験体に投与する方法であって、前記被験体が重度腎障害を有し、

前記VMAT2阻害剤を、それを必要とする前記被験体に投与することを含む、方法。

(項目2)

小胞モノアミン輸送体2 (VMAT2) 阻害剤を、それを必要とする被験体に投与する方法であって、

前記VMAT2阻害剤を、それを必要とする前記被験体に投与すること、その後、前記被験体が重度腎障害を有することを決定すること、および前記VMAT2阻害剤の投与を継続すること

を含む、方法。

(項目3)

小胞モノアミン輸送体2 (VMAT2) 阻害剤を、それを必要とする被験体に投与する方法であって、前記被験体が軽度または中等度の腎障害を有し、

前記VMAT2阻害剤を、それを必要とする前記被験体に投与すること、その後、前記被験体が重度腎障害を有することを決定すること、および前記VMAT2阻害剤の投与を継続すること

を含む、方法。

(項目4)

小胞モノアミン輸送体2 (VMAT2) 阻害剤を必要とする疾患または障害の処置を、それを必要とする被験体において行う方法であって、前記被験体が重度腎障害を有し、

前記VMAT2阻害剤を、それを必要とする前記被験体に投与することを含む、方法。

(項目5)

神経学的または精神医学的な疾患または障害の処置を、それを必要とする被験体において行う方法であって、

小胞モノアミン輸送体2 (VMAT2) 阻害剤を、それを必要とする前記被験体に投与すること

を含み、前記被験体が重度腎障害を有する、方法。

(項目6)

前記被験体が、長期的な透析を受けていない、項目1から5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

前記被験体に投与される前記VMAT2阻害剤の量が、正常な腎機能を有する被験体に対して調節されていない、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

前記被験体に投与される前記VMAT2阻害剤の量が、正常な腎障害を有する被験体に対して低減される、項目1から6のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

前記VMAT2阻害剤を投与する前に、前記被験体の腎機能充足レベルを決定すること

10

20

30

40

50

をさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目10)

コッククロフトーゴールト式が、前記被験体の腎機能充足レベルを決定するのに使用される、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記被験体が、コッククロフトーゴールト式を使用して、15から29mL/分/1.73m²のクレアチニクリアランス率を有する、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記被験体の血清中クレアチニン濃度が、前記被験体の腎機能充足レベルを決定するのに使用される、項目9に記載の方法。

(項目13)

前記被験体が、

18～20歳の男性の場合、4.9mg/dL未満、

18～20歳の女性の場合、3.5mg/dL未満、

21～30歳の男性の場合、4.5mg/dL未満、

21～30歳の女性の場合、3.2mg/dL未満、

31～40歳の男性の場合、4.1mg/dL未満、

31～40歳の女性の場合、2.9mg/dL未満、

41～50歳の女性の場合、2.7mg/dL未満、

51～60歳の男性の場合、3.3mg/dL未満、

51～60歳の女性の場合、2.4mg/dL未満、

60歳を超える男性の場合、3.0mg/dL未満、または

60歳を超える女性の場合、2.0mg/dL未満

のおおよその血清中クレアチニン濃度を有する、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記VMA T2阻害剤が、神経学的または精神医学的な疾患または障害を処置するのに投与される、項目1から4のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

前記神経学的または精神医学的な疾患または障害が、運動過剰障害、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病、気分障害におけるうつ、処置抵抗性強迫性障害、レッシュ・ナイハン症候群に関連する神経学的機能障害、アルツハイマー病に関連する激越、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症である、項目5から14のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記神経学的または精神医学的な疾患または障害が、運動過剰障害である、項目15に記載の方法。

(項目17)

前記運動過剰障害が、遅発性ジスキネジアである、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記運動過剰障害が、トゥレット症候群である、項目16に記載の方法。

(項目19)

前記運動過剰障害が、ハンチントン病である、項目16に記載の方法。

(項目20)

前記運動過剰障害が、チックである、項目16に記載の方法。

(項目21)

前記運動過剰障害が、ハンチントン病に関連する舞踏病である、項目16に記載の方法。

(項目22)

前記運動過剰障害が、失調症、舞踏病、ジストニア、ハンチントン病、ミオクローヌス、不穏下肢症候群または振戦である、項目16に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 2 3)

前記 V M A T 2 阻害剤が、経口投与される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記 V M A T 阻害剤が、錠剤またはカプセルの形態で投与される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記 V M A T 2 阻害剤が、食物と共にまたは食物を伴わずに投与される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記 V M A T 2 阻害剤が、(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許容される塩および／または同位体改変体から選択される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 2 7)

前記 V M A T 2 阻害剤が、(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許容される塩から選択される、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記 V M A T 2 阻害剤が、(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-イルエステルのトシル酸塩である、項目 2 7 に記載の方法。

20

(項目 2 9)

前記 V M A T 2 阻害剤が、(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-イルエステルのジトシル酸塩である、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記 V M A T 2 阻害剤が、約 20mg から約 160mg の間のバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される、項目 2 6 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 3 1)

前記 V M A T 2 阻害剤が、約 20mg のバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記 V M A T 2 阻害剤が、約 40mg のバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記 V M A T 2 阻害剤が、約 60mg のバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される、項目 3 0 に記載の方法。

40

(項目 3 4)

前記 V M A T 2 阻害剤が、約 80mg のバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記 V M A T 2 阻害剤が、約 120mg のバルベナジン遊離塩基に等しい量で投与される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記 V M A T 2 阻害剤が、第 1 の期間にわたり第 1 の量で投与され、次いで前記量は、第 2 の量に増加される、項目 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

50

(項目 3 7)

前記第 1 の期間が 1 週間である、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記第 1 の量が、約 4 0 m g のバルベナジン遊離塩基に等しい、項目 3 6 または 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記第 2 の量が、約 8 0 m g のバルベナジン遊離塩基に等しい、項目 3 6 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記 V M A T 2 阻害剤が、(+) - α - 3 - イソブチル - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 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許容される塩および / または同位体改変体である、項目 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 4 1)

前記 V M A T 2 阻害剤が、(+) - α - 3 - イソブチル - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 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許容される塩である、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記 V M A T 2 阻害剤が、(+) - α - 3 - イソブチル - 9 , 1 0 - ジ (メトキシ - d₃) - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オールである同位体改変体またはその薬学的に許容される塩である、項目 4 0 に記載の方法。

20

(項目 4 3)

遅発性ジスキネジアの患者を処置する方法であって、前記患者は重度腎障害を有し、(S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 (2 R , 3 R , 1 1 b R) - 3 - イソブチル - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 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薬学的に許容される塩から選択される小胞モノアミン輸送体 2 (V M A T 2) 阻害剤の治療有効量を、前記患者に投与することを含み、前記治療有効量は、正常な腎機能を持つ患者に投与されるものと同じ量である、方法。

30

(項目 4 4)

前記患者が、コッククロフトーゴールト式を使用して 1 5 から 2 9 m L / 分 / 1 . 7 3 m² のクレアチニクリアランス率を有する、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記患者が、
1 8 ~ 2 0 歳の男性の場合、4 . 9 m g / d L 未満、
1 8 ~ 2 0 歳の女性の場合、3 . 5 m g / d L 未満、
2 1 ~ 3 0 歳の男性の場合、4 . 5 m g / d L 未満、
2 1 ~ 3 0 歳の女性の場合、3 . 2 m g / d L 未満、
3 1 ~ 4 0 歳の男性の場合、4 . 1 m g / d L 未満、
3 1 ~ 4 0 歳の女性の場合、2 . 9 m g / d L 未満、
4 1 ~ 5 0 歳の女性の場合、2 . 7 m g / d L 未満、
5 1 ~ 6 0 歳の男性の場合、3 . 3 m g / d L 未満、
5 1 ~ 6 0 歳の女性の場合、2 . 4 m g / d L 未満、
6 0 歳を超える男性の場合、3 . 0 m g / d L 未満、または
6 0 歳を超える女性の場合、2 . 0 m g / d L 未満
のおおよその血清中クレアチニン濃度を有する、項目 4 3 または 4 4 に記載の方法。

40

(項目 4 6)

前記 V M A T 2 阻害剤が、経口投与される、項目 4 3 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

50

(項目 4 7)

前記 V M A T 2 阻害剤が、錠剤またはカプセルの形態で投与される、項目 4 3 から 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 8)

前記 V M A T 2 阻害剤が、(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-イルエステルの塩である、項目 4 3 から 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 9)

前記 V M A T 2 阻害剤が、(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-イルエステルのジトシル酸塩である、項目 4 3 から 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 5 0)

(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-イルエステルの前記ジトシル酸塩が、結晶形態 I をとる、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記患者が、同量の前記 V M A T 2 阻害剤が投与された正常な腎機能を持つ患者での曝露と比較して実質的に類似した、前記患者における(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活性代謝物、(+)- α -HTBZ の曝露を受けている、項目 4 3 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 5 2)

前記曝露が C_{max} または $AUC_{0-\infty}$ によって測定される、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記治療有効量が、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-イルエステル遊離塩基によって測定される約 40 mg に等しい量である、項目 4 3 から 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 5 4)

前記治療有効量が、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-イルエステル遊離塩基によって測定される約 60 mg に等しい量である、項目 4 3 から 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 5)

前記治療有効量が、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-イルエステル遊離塩基によって測定される約 80 mg に等しい量である、項目 4 3 から 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 5 6)

前記治療有効量が、1週間にわたり1日1回、第1の量であり、続いて1週間後に1日1回、第2の量である、項目 4 3 から 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 7)

前記第1の量が、(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸(2R, 3R, 11bR)-

50

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-イルエステル遊離塩基によって測定される約40mgに等しい量である、項目56に記載の方法。

(項目58)

前記第1の量が、(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-イルエステル遊離塩基によって測定される約60mgに等しい量である、項目56に記載の方法。

(項目59)

前記第2の量が、(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-イルエステル遊離塩基によって測定される約60mgに等しい量である、項目56または57に記載の方法。

10

(項目60)

前記第2の量が、(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-イルエステル遊離塩基によって測定される約80mgに等しい量である、項目56から58のいずれか一項に記載の方法。

(項目61)

前記VMAT2阻害剤が、一次腎クリアランスを受けない、項目43から60のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目62)

遅発性ジスキネジアの患者を処置する方法であって、

(a) (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許容される塩から選択される小胞モノアミン輸送体2 (VMAT2) 阻害剤の治療有効量を前記患者に経口投与すること、

(b) その後、前記患者が重度腎障害を有することを決定すること、および

(c) 前記VMAT2阻害剤の同じ治療有効量の投与を継続すること

30

を含む、方法。

(項目63)

前記患者が、コッククロフト-ゴールト式を使用して15から29mL/分/1.73m²のクレアチニンクリアランス率を有する、項目62に記載の方法。

(項目64)

前記VMAT2阻害剤が、錠剤またはカプセルの形態で投与される、項目62または63に記載の方法。

(項目65)

前記VMAT2阻害剤が、(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-イルエステルの塩である、項目62から64のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目66)

前記VMAT2阻害剤が、(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-イルエステルのジトシル酸塩である、項目65に記載の方法。

(項目67)

前記患者が、同量の前記VMAT2阻害剤が投与された正常な腎機能を持つ患者での曝露と比較して実質的に類似した、前記患者における(S)-2-アミノ-3-メチル-酪

50

酸（2 R，3 R，1 1 b R）－3－イソブチル－9，1 0－ジメトキシ－1，3，4，6，7，1 1 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活性代謝物、（＋）－ α －HTBZの曝露を受けている、項目6 2から6 6のいずれか一項に記載の方法。

（項目6 8）

前記曝露が、 C_{max} または $AUC_{0-\infty}$ によって測定される、項目6 7に記載の方法。

（項目6 9）

前記治療有効量が、1日1回の（S）－2－アミノ－3－メチル－酪酸（2 R，3 R，1 1 b R）－3－イソブチル－9，1 0－ジメトキシ－1，3，4，6，7，1 1 b－ヘキサヒドロ－2 H－ピリド〔2，1－a〕イソキノリン－2－イルエステル遊離塩基によって測定される約4 0 m gに等しい量である、項目6 2から6 8のいずれか一項に記載の方法。

10

（項目7 0）

前記治療有効量が、1日1回の（S）－2－アミノ－3－メチル－酪酸（2 R，3 R，1 1 b R）－3－イソブチル－9，1 0－ジメトキシ－1，3，4，6，7，1 1 b－ヘキサヒドロ－2 H－ピリド〔2，1－a〕イソキノリン－2－イルエステル遊離塩基によって測定される約6 0 m gに等しい量である、項目6 2から6 8のいずれか一項に記載の方法。

（項目7 1）

前記治療有効量が、1日1回の（S）－2－アミノ－3－メチル－酪酸（2 R，3 R，1 1 b R）－3－イソブチル－9，1 0－ジメトキシ－1，3，4，6，7，1 1 b－ヘキサヒドロ－2 H－ピリド〔2，1－a〕イソキノリン－2－イルエステル遊離塩基によって測定される約8 0 m gに等しい量である、項目6 2から6 8のいずれか一項に記載の方法。

20

（項目7 2）

前記治療有効量が、1週間にわたり1日1回、第1の量であり、続いて1週間後、1日1回、第2の量である、項目6 2から6 8のいずれか一項に記載の方法。

（項目7 3）

前記第1の量が、（S）－2－アミノ－3－メチル－酪酸（2 R，3 R，1 1 b R）－3－イソブチル－9，1 0－ジメトキシ－1，3，4，6，7，1 1 b－ヘキサヒドロ－2 H－ピリド〔2，1－a〕イソキノリン－2－イルエステル遊離塩基によって測定される約4 0 m gに等しい量である、項目7 2に記載の方法。

30

（項目7 4）

前記第1の量が、（S）－2－アミノ－3－メチル－酪酸（2 R，3 R，1 1 b R）－3－イソブチル－9，1 0－ジメトキシ－1，3，4，6，7，1 1 b－ヘキサヒドロ－2 H－ピリド〔2，1－a〕イソキノリン－2－イルエステル遊離塩基によって測定される約6 0 m gに等しい量である、項目7 2に記載の方法。

（項目7 5）

前記第2の量が、（S）－2－アミノ－3－メチル－酪酸（2 R，3 R，1 1 b R）－3－イソブチル－9，1 0－ジメトキシ－1，3，4，6，7，1 1 b－ヘキサヒドロ－2 H－ピリド〔2，1－a〕イソキノリン－2－イルエステル遊離塩基によって測定される約6 0 m gに等しい量である、項目7 2または7 3に記載の方法。

40

（項目7 6）

前記第2の量が、（S）－2－アミノ－3－メチル－酪酸（2 R，3 R，1 1 b R）－3－イソブチル－9，1 0－ジメトキシ－1，3，4，6，7，1 1 b－ヘキサヒドロ－2 H－ピリド〔2，1－a〕イソキノリン－2－イルエステル遊離塩基によって測定される約8 0 m gに等しい量である、項目7 3または7 4に記載の方法。

（項目7 7）

前記VMA T 2阻害剤が、一次腎クリアランスを受けない、項目6 2から7 6のいずれか一項に記載の方法。

50

(項目 7 8)

重度腎障害を有する、神経学的または精神医学的な疾患または障害を持つ患者を処置するための、(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－イルエステルおよびその薬学的に許容される塩から選択される小胞モノアミン輸送体2(VMAT2)阻害剤の治療有効量を含む、医薬組成物。

(項目 7 9)

重度腎障害を有する、神経学的または精神医学的な疾患または障害を持つ患者を処置するための医薬の製造における、(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－イルエステルから選択される小胞モノアミン輸送体2(VMAT2)阻害剤の使用。

【図面】

【図 1】

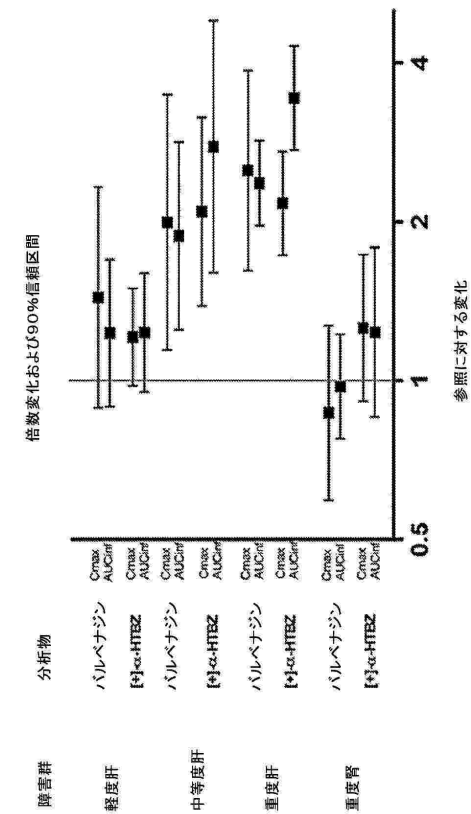


FIG. 1

フロントページの続き

- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サン ディエゴ, エル カミノ レアル 12780
- 審査官 川合 理恵
- (56)参考文献 国際公開第2019/060322 (WO, A1)
国際公開第2018/153632 (WO, A1)
国際公開第2018/140093 (WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61K
A61P
Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)