



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0007105
(43) 공개일자 2022년01월18일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/4745</i> (2006.01) <i>A61P 25/00</i> (2006.01)
 <i>A61P 25/14</i> (2006.01) <i>A61P 25/16</i> (2006.01)
 <i>A61P 25/18</i> (2006.01) <i>A61P 25/24</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/4745</i> (2013.01)
 <i>A61P 25/00</i> (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7039903
 (22) 출원일자(국제) 2020년05월08일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2021년12월06일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2020/032188
 (87) 국제공개번호 WO 2020/227672
 국제공개일자 2020년11월12일
 (30) 우선권주장
 62/845,599 2019년05월09일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 뉴로크린 바이오사이언시즈 인코퍼레이티드
 미국 92130 캘리포니아주 산 디에고 엘 카미노 리
 얼 12780</p> <p>(72) 발명자
 타이-쿠아르토, 다오 투엣
 미국 92130 캘리포니아주 산 디에고 엘 카미노 리
 얼 12780
 솔츠, 바바라
 미국 92130 캘리포니아주 산 디에고 엘 카미노 리
 얼 12780
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 양영준, 김영</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 100 항

(54) 발명의 명칭 **특정 VMAT2 억제제의 투여 방법**

(57) 요약

1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는, 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/14 (2018.01)

A61P 25/16 (2018.01)

A61P 25/18 (2018.01)

A61P 25/24 (2018.01)

(72) 발명자

량, 그레이스 에스.

미국 92130 캘리포니아주 산 디에고 엘 카미노 리
얼 12780

로버츠, 아이리 더블유.

미국 92130 캘리포니아주 산 디에고 엘 카미노 리
얼 12780

명세서

청구범위

청구항 1

소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계;

환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및

환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 환자에 대한 VMAT2 억제제의 양을 조정하는 단계

를 포함하며, 여기서 VMAT2 억제제가 테트라베나진 또는 듀테트라베나진인 경우에 VMAT2 억제제는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애를 치료하기 위해 투여되는 것인,

VMAT2 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법.

청구항 2

신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 치료 유효량의 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 투여하는 단계;

환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및

환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 환자에 대한 VMAT2 억제제의 양을 조정하는 단계

를 포함하며, 여기서 VMAT2 억제제가 테트라베나진 또는 듀테트라베나진인 경우에 VMAT2 억제제는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애를 치료하기 위해 투여되는 것인,

신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 VMAT2 억제제의 양을 조정하는 단계가 감소된 양의 VMAT2 억제제를 투여하는 것인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 VMAT2 억제제의 양을 조정하는 단계가 VMAT2 억제제의 치료를 중단하는 것인 방법.

청구항 5

과다운동성 운동 장애를 갖는 환자에게 유효량의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 경구로 투여하는 단계;

환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및

환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 환자에게 감소된 양의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계

를 포함하는, 과다운동성 운동 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 6

과다운동성 운동 장애를 갖는 환자에게 유효량의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 경구로 투여하는 단계;

환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및

환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 환자에 대한 VMAT2 억제제의 치료를 중단하는 단계

를 포함하는, 과다운동성 운동 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 7

1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있는, 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 감소된 양의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 투여되는 VMAT2의 감소된 양은 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있지 않는 환자에게 투여될 치료 유효량보다 더 적은 것인, 상기 환자에게 상기 VMAT2 억제제를 투여하는 방법.

청구항 8

신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 감소된 양의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 투여되는 VMAT2의 감소된 양은 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있지 않는 환자에게 투여될 치료 유효량보다 더 적은 것인, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 9

제3항, 제5항, 제7항 및 제8항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제의 양이 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있지 않는 환자에게 투여될 치료 유효량과 비교하여 적어도 약 10%만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 10

제3항, 제5항, 제7항 및 제8항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제의 양이 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있지 않는 환자에게 투여될 치료 유효량과 비교하여 적어도 약 20%만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 11

제3항, 제5항, 제7항 및 제8항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제의 양이 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있지 않는 환자에게 투여될 치료 유효량과 비교하여 적어도 약 30%만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 12

제3항, 제5항, 제7항 및 제8항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제의 양이 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있지 않는 환자에게 투여될 치료 유효량과 비교하여 적어도 약 40%만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 13

제3항, 제5항, 제7항 및 제8항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제의 양이 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있지 않는 환자에게 투여될 치료 유효량과 비교하여 적어도 약 50%만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 14

제3항, 제5항 및 제7항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 견디는 환자의 능력에 기초하여 VMAT2 억제제의 투여를 중단하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 15

제1항 또는 제7항에 있어서, VMAT2 억제제가 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 치료하기 위해 환자에게 투여

되는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애가 과다운동성 운동 장애, 기분 장애, 양극성 장애, 정신분열증, 분열정동 장애, 기분 장애에서의 조증, 기분 장애에서의 우울증, 치료-불응성 강박 장애, 레쉬-니한 증후군과 연관된 신경계 기능장애, 알츠하이머병과 연관된 초조, 유약 X 증후군 또는 유약 X-연관 진전-운동실조 증후군, 자폐증 스펙트럼 장애, 레트 증후군 또는 무도병-유극적혈구증가증인 방법.

청구항 17

제2항 내지 제4항, 제8항 및 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애가 과다운동성 운동 장애인 방법.

청구항 18

제5항, 제6항, 제9항 내지 제13항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 과다운동성 운동 장애가 지연성 이상운동 증인 방법.

청구항 19

제5항, 제6항, 제9항 내지 제13항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 과다운동성 운동 장애가 틱 장애인 방법.

청구항 20

제5항, 제6항, 제9항 내지 제13항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 틱 장애가 투렛 증후군인 방법.

청구항 21

제5항, 제6항, 제9항 내지 제13항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 과다운동성 운동 장애가 헌팅톤병인 방법.

청구항 22

제5항, 제6항, 제9항 내지 제13항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 과다운동성 운동 장애가 헌팅톤병과 연관된 무도병인 방법.

청구항 23

제5항, 제6항, 제9항 내지 제13항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 과다운동성 운동 장애가 운동실조, 무도병, 이상긴장증, 헌팅톤병, 근간대성경련, 하지 불안 증후군 또는 진전인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상이 운동 곤란, 수의적 근육 운동 능력의 상실, 진전, 보행 장애 및 침흘림으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상이 무운동증, 중증 진전, 보행 장애 (서플링, 가속보행) 및 침흘림으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상이 낙상, 보행 장애, 진전, 침흘림 및 과소운동증으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상이 떨림, 신체 강직, 운동 또는 보행 곤란 및 균형 유지 곤란으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제4항 및 제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, (VMAT2) 억제제가 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 29

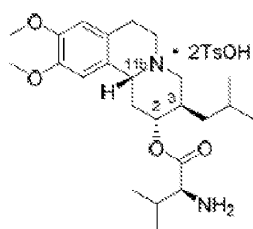
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제가 발베나진 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제가 발베나진 토실레이트 염인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제가 하기 화학식에 의해 나타내어지는 발베나진의 디토실레이트 염인 방법.



청구항 32

제31항에 있어서, 발베나진의 디토실레이트 염이 실질적으로 결정질인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 발베나진의 디토실레이트 염이 6.3, 17.9 및 19.7° ± 0.2° 의 2-세타 각에서의 X선 회절 피크를 포함하는 XRPD 회절 패턴을 갖는 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 20 mg 내지 약 160 mg에 증가인 양인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 20 mg에 증가인 양인 방법.

청구항 36

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 증가인 양인 방법.

청구항 37

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 증가인 양인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 증가인 양인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 120 mg에 증가인 양인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제가 제1 기간 동안 제1 양으로 투여되고, 이어서 양이 제2 양으로 증가되는 것인 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 제1 기간이 1주일 방법.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 제1 양이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 증가인 방법.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 양이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 증가인 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상이 VMAT2 억제제를 투여한지 처음 2주 내에 발생하는 것인 방법.

청구항 45

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상이 환자에게 투여되는 VMAT2 억제제의 양을 증가시킨지 처음 2주 내에 발생하는 것인 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제가 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제가 정제 또는 캡슐의 형태로 투여되는 것인 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제가 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여되는 것인 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량의 VMAT2 억제제의 투여 전에, 환자가 < 0.3의 심슨-안구스 척도(Simpson-Angus Scale) 점수를 가진 것인 방법.

청구항 50

제1항 또는 제49항에 있어서, 치료 유효량의 VMAT2 억제제의 투여 후에, 환자가 > 1의 심슨-안구스 척도 점수의 변화를 가진 것인 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 전에, 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 것인 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 환자가 1종 이상의 항정신병제, 항우울제, 항간질제 또는 파킨슨증을 유발할 가능성이 있는 것으로 공지된 다른 약물을 공-투여받고 있는 환자인 방법.

청구항 53

제51항에 있어서, 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 환자가 기존 파킨슨증을 갖는 환자인 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 또는 의료 관리 종사자에게 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 유발할 수 있다는 것을 통지하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 55

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 또는 의료 관리 종사자에게 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상의 증가된 위험을 유발할 수 있다는 것을 통지하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 56

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 임의의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 의료 관리 종사자에게 보고하도록 통지하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 57

제4항, 제6항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상 중 적어도 1종이 VMAT2 억제제의 투여를 중단한 후에 해소되는 것인 방법.

청구항 58

과다운동성 운동 장애를 갖는 환자에게 치료 유효량의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 경구로 투여하는 단계;

환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및

환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 환자에게 감소된 양의 VMAT2 억제제를 투여하거나 또는 환자에 대한 VMAT2 억제제의 치료를 중단하는 단계

를 포함하는, 과다운동성 운동 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 과다운동성 운동 장애가 지연성 이상운동증인 방법.

청구항 60

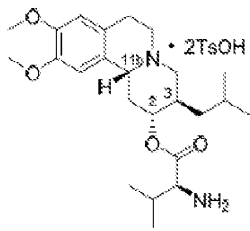
제58항에 있어서, 과다운동성 운동 장애가 헌팅톤병인 방법.

청구항 61

제58항에 있어서, 과다운동성 운동 장애가 헌팅톤병과 연관된 무도병인 방법.

청구항 62

제58항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제가 하기 화학식에 의해 나타내어지는 발베나진의 디토실레이트 염인 방법.



청구항 63

제62항에 있어서, 발베나진의 디토실레이트 염이 실질적으로 결정질인 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 발베나진의 디토실레이트 염이 6.3, 17.9 및 19.7° ± 0.2° 의 2-세타 각에서의 X선 회절 피크를 포함하는 XRPD 회절 패턴을 갖는 것인 방법.

청구항 65

제58항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제의 양이 적어도 약 10%만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 66

제58항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제의 양이 적어도 약 20%만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 67

제58항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제의 양이 적어도 약 40%만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 68

제58항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 증가인 방법.

청구항 69

제58항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 증가인 방법.

청구항 70

제58항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 증가인 방법.

청구항 71

제58항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제가 정제 또는 캡슐의 형태로 투여되는 것인 방법.

청구항 72

제58항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제가 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여되는 것인 방법.

청구항 73

제58항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상이 낙상, 보행 장애, 진전, 침흘림 및 과소운동증으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 74

제58항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상이 환

자에게 투여되는 VMAT2 억제제의 용량을 시작하거나 증가시킨 후 처음 2주 내에 발생하는 것인 방법.

청구항 75

제58항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 또는 의료 관리 종사자에게 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상의 증가된 위험을 유발할 수 있다는 것을 통지하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 76

제58항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 임의의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 의료 관리 종사자에게 보고하도록 통지하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 77

제58항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 투여되는 VMAT2 억제제의 양을 감소시킨 후에 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 견디는 환자의 능력에 기초하여 VMAT2 억제제의 투여를 중단하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 78

제58항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상 중 적어도 1종이 VMAT2 억제제의 투여의 중단 후에 해소되는 것인 방법.

청구항 79

1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링 중인, 질환 또는 장애를 갖는 환자를 치료하기 위한, 발베나진인 (+)- α -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 VMAT2 억제제의 치료 유효량을 포함하는 조성물.

청구항 80

제79항에 있어서, 질환 또는 장애가 신경계 또는 정신 질환 또는 장애인 조성물.

청구항 81

제80항에 있어서, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애가 과다운동성 운동 장애, 기분 장애, 양극성 장애, 정신분열증, 분열정동 장애, 기분 장애에서의 조증, 기분 장애에서의 우울증, 치료-불응성 강박 장애, 레쉬-니한 증후군과 연관된 신경계 기능장애, 알츠하이머병과 연관된 초조, 유약 X 증후군 또는 유약 X-연관 진전-운동실조 증후군, 자폐증 스펙트럼 장애, 레트 증후군 또는 무도병-유극적혈구증가증인 조성물.

청구항 82

제80항 또는 제81항에 있어서, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애가 과다운동성 운동 장애인 조성물.

청구항 83

제82항에 있어서, 과다운동성 운동 장애가 지연성 이상운동증인 조성물.

청구항 84

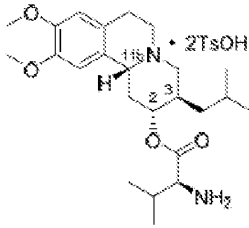
제82항에 있어서, 과다운동성 운동 장애가 틱 장애, 투렛 증후군, 헌팅톤병 및 헌팅톤병과 연관된 무도병으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 85

제82항에 있어서, VMAT2 억제제가 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 86

제79항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, VMAT2 억제제가 하기 화학식에 의해 나타내어지는 발베나진의 디토실레이트 염인 조성물.



청구항 87

제86항에 있어서, 발베나진의 디토실레이트 염이 실질적으로 결정질인 조성물.

청구항 88

제79항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 20 mg 내지 약 120 mg인 조성물.

청구항 89

제79항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg인 조성물.

청구항 90

제79항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가인 조성물.

청구항 91

제79항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가인 조성물.

청구항 92

제79항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상이 운동 곤란, 수의적 근육 운동 능력의 상실, 진전, 보행 장애 및 침흘림으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 93

제79항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상이 무운동증, 중증 진전, 보행 장애 (서플링, 가속보행) 및 침흘림으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 94

제79항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상이 낙상, 보행 장애, 진전, 침흘림 및 과소운동증으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 95

제79항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상이 환자에게 투여되는 VMAT2 억제제의 양을 증가시킨지 처음 2주 내에 발생하는 것인 조성물.

청구항 96

제79항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 또는 의료 관리 종사자에게 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 유발할 수 있다는 것을 통지하는 것을 추가

로 포함하는 조성물.

청구항 97

제79항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 환자 또는 의료 관리 종사자에게 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상의 증가된 위험을 유발할 수 있다는 것을 통지하는 것을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 98

제79항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 임의의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 의료 관리 종사자에게 보고하도록 통지하는 것을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 99

제79항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는지를 결정하는 것을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 100

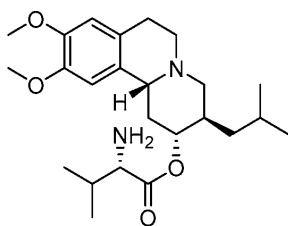
제99항에 있어서, 치료 유효량이 발베나진 유리 염기 약 20 mg 내지 약 100 mg인 조성물.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

- [0001] 신경계 및 정신 질환 및 장애를 포함한 여러 중추 신경계 (CNS) 장애에서 도파민성 시스템의 조절 이상은 필요불가결하다. 이들 신경계 및 정신 질환 및 장애는 파다운동성 운동 장애, 및 정신분열증 및 기분 장애와 같은 상태를 포함한다. 수송체 단백질인 소포성 모노아민 수송체-2 (VMAT2)는 시냅스전 도파민 방출에서 중요한 역할을 하고, 저장 및 방출을 위해 세포질로부터 시냅스 소포로의 모노아민 흡수를 조절한다.
- [0002] 이러한 분야에서 이루어진 진보에도 불구하고, 신경계 및 정신 질환 및 장애 및 본원에 기재된 다른 관련 질환 또는 상태의 치료에 유용한 새로운 치료 제품에 대한 필요가 남아있다. 하나의 이러한 작용제는 하기 화학 구조를 갖는 발베나진이다:



- [0003]
- [0004] VMAT2 억제제인 발베나진:4-톨루엔술포네이트 (1:2) (본원에서 "발베나진 디토실레이트" 또는 "발베나진의 디토실레이트 염"으로 지칭됨)의 제제는 FDA 승인된 약물 라벨 인그레자(INGREZZA)® (이하 인그레자로 지칭됨)로 이전에 보고되었다. 인그레자는 지연성 이상운동증 (TD)을 갖는 성인의 치료를 위한 것으로 2017년 4월 11일에 미국에서 승인되었다.
- [0005] 감소된 유해 사건, 예컨대 파킨슨증을 갖는, VMAT2 억제제, 예컨대 발베나진 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체의 투여를 필요로 하는 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법에 대한 유의한 미충족 필요가 존재한다. 본 개시내용은 하기 개시내용과 관련하여 명백한 바와 같이 이들 및 다른 필요를 충족시킨다.

발명의 내용

- [0006] 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여

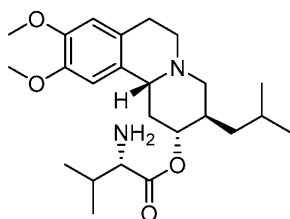
하는 단계;

- [0007] 환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및
- [0008] 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 환자에게 감소된 양의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계
- [0009] 를 포함하며, 여기서 VMAT2 억제제가 테트라베나진 또는 듀테트라베나진인 경우에 VMAT2 억제제는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애를 치료하기 위해 투여되는 것인, 상기 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.
- [0010] 또한, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있는, 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 감소된 양의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 투여되는 VMAT2의 감소된 양은 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있지 않는 환자에게 투여될 치료 유효량보다 더 적고, 여기서 VMAT2 억제제가 테트라베나진 또는 듀테트라베나진인 경우에 VMAT2 억제제는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애를 치료하기 위해 투여되는 것인, 상기 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.
- [0011] 일부 실시양태에서, 방법은 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 및 증상을 건디는 환자의 능력에 기초하여 VMAT2 억제제의 투여를 중단하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0012] 또한, 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계;
- [0013] 환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및
- [0014] 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여를 중단하는 단계
- [0015] 를 포함하며, 여기서 VMAT2 억제제가 테트라베나진 또는 듀테트라베나진인 경우에 VMAT2 억제제는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애를 치료하기 위해 투여되는 것인, 상기 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.
- [0016] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 토실레이트 염이다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 디토실레이트 염이다. 일부 추가 실시양태에서, 발베나진의 디토실레이트 염은 실질적으로 결정질이다.
- [0017] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 L-발린, (2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디(메톡시-d3)-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-일 에스테르인 동위원소 변형체 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0018] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 테트라베나진 (9,10-디메톡시-3-이소부틸-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-온) 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체이다. 일부 실시양태에서, 테트라베나진은 테트라베나진의 RR, SS, RS 및 SR 이성질체 및 그의 혼합물로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 테트라베나진은 RR 및 SS 이성질체의 혼합물이다.
- [0019] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 듀테트라베나진이다.
- [0020] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 디히드로테트라베나진 (2-히드록시-3-(2-메틸프로필)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디메톡시-벤조(a)퀴놀리진) 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 디히드로테트라베나진은 디히드로테트라베나진의 RRR, SSS, SSRR, RSS, SSR, RRS, RSR 및 SRS 이성질체 및 그의 혼합물로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 RRR 이성질체 ((+)- α -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올) 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체이다.
- [0021] 또한, 과다운동성 운동 장애, 예컨대 지연성 이상운동증을 갖는 환자에게 치료 유효량의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 2주 이하의 기간 동안 경구로 투여하는 단계; 및

- [0022] 환자가 2주 이하의 기간 동안 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 경우에 치료 유효 용량의 VMAT2 억제제의 투여를 계속하거나 또는 증가된 용량의 VMAT2 억제제의 투여를 개시하는 단계
- [0023] 를 포함하는, 과다운동성 운동 장애, 예컨대 지연성 이상운동증을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0024] 또한, 과다운동성 운동 장애, 예컨대 지연성 이상운동증을 갖는 환자에게 치료 유효량의 발베나진 및 그의 제약 상 허용되는 염으로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 2주 이하의 기간 동안 경구로 투여하는 단계; 및
- [0025] 환자가 2주 이하의 기간 동안 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 치료 유효 용량의 VMAT2 억제제의 투여를 중단하거나 또는 감소된 용량의 VMAT2 억제제의 투여를 개시하는 단계
- [0026] 를 포함하는, 과다운동성 운동 장애, 예컨대 지연성 이상운동증을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0027] 일부 실시양태에서, 방법은 환자에게 투여되는 VMAT2 억제제의 용량을 시작하거나 증가시킨 후 처음 2주 내에 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않은 경우에 VMAT2 억제제를 사용한 계속되는 치료를 위한 환자를 선택하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0028] 본 발명의 이들 및 다른 측면은 하기 상세한 설명의 참조시에 분명해질 것이다. 이러한 목적을 위해, 특정 배경 정보, 절차, 화합물 및/또는 조성물을 보다 상세히 기재하는 다양한 참고문헌이 본원에 제시되고, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

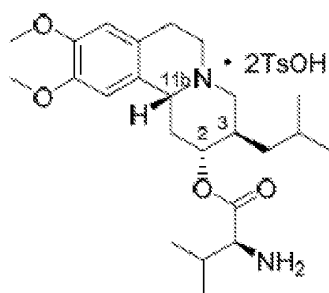
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] 하기 설명에서, 특정 구체적 상세 설명이 다양한 실시양태의 완전한 이해를 제공하기 위해 제시된다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명이 이들 상세 설명 없이 실시될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 다른 경우에, 실시양태의 설명을 불필요하게 모호하게 하는 것을 피하기 위해 널리-공지된 구조는 상세히 제시 또는 기재되지 않았다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 명세서 및 후속 청구범위 전반에 걸쳐, 용어 "포함하다" 및 그의 변형어, 예컨대 "포함한다" 및 "포함하는"은 개방된 포괄적 의미로, 즉 "포함하나 이에 제한되지는 않는" 것으로 해석되어야 한다. 추가로, 본원에 제공된 표제는 단지 편의를 위한 것이고, 청구된 발명의 범주 또는 의미로 해석되지 않는다.
- [0030] 본 명세서 전반에 걸쳐 "하나의 실시양태" 또는 "한 실시양태" 또는 "일부 실시양태" 또는 "특정 실시양태"에 대한 언급은 실시양태와 관련하여 기재된 특정한 특색, 구조 또는 특징이 적어도 하나의 실시양태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서의 어구 "하나의 실시양태에서" 또는 "한 실시양태에서" 또는 "일부 실시양태에서" 또는 "특정 실시양태에서"의 출현은 반드시 모두 동일한 실시양태를 지칭하는 것은 아니다. 추가로, 특정한 특색, 구조 또는 특징은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.
- [0031] 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 내용이 달리 명확하게 나타내지 않는 한 복수 지시 대상을 포함한다.
- [0032] 본원에 사용된 "발베나진" 또는 "발베나진 유리 염기"는 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르로; 또는 L-발린, (2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-9,10-디메톡시-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-일 에스테르 또는 NBI-98854로 지칭될 수 있으며, 하기 구조를 갖는다:



- [0033]
- [0034] 인그레자는 화학 명칭 L-발린, (2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-9,10-디메톡시-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-일 에스테르, 4-메틸벤젠설포네이트 (1:2)를 갖는, 발베나진 디토실레이트 염으로서 존재하는

발베나진을 함유한다. 발베나진 디토실레이트는 물 중에 약간 가용성이다. 그의 분자식은 C₃₈H₅₄N₂O₁₀S₂이고, 그의 분자량은 762.97/mol (디토실레이트 염)이며, 하기 구조를 갖는다:



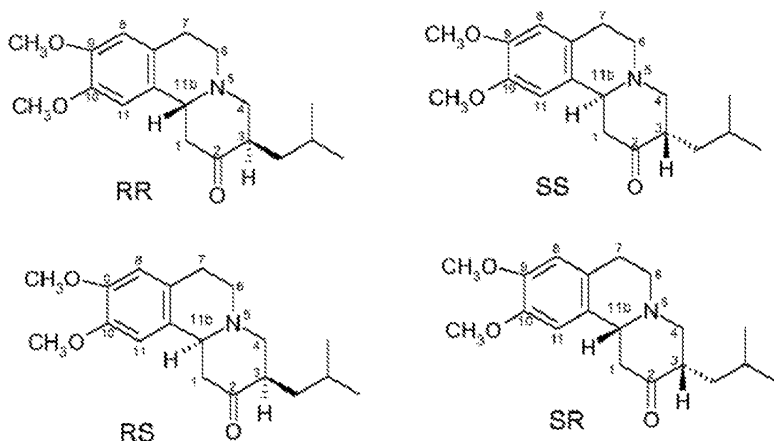
[0035]

[0036]

발베나진 디토실레이트는 무정형 형태 및 결정질 형태 I-VI으로서 존재할 수 있다. 발베나진 디토실레이트의 무정형 형태 및 결정질 형태 I-VI의 합성 및 특징화는 미국 특허 10,065,952에 기재되어 있으며, 이는 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0037]

본원에 사용된 "테트라베나진"은 1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디메톡시-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조(a)퀴놀리진-2-온으로 지칭될 수 있다. 화합물은 3 및 11b 탄소 원자에 키랄 중심을 갖고, 따라서 이론적으로 하기 제시된 바와 같이 총 4종의 이성질체 형태로 존재할 수 있다:



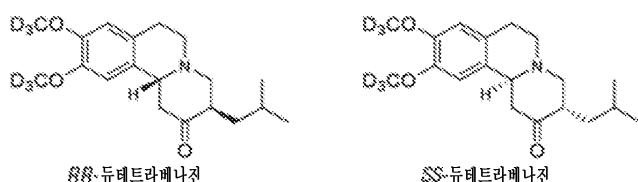
[0038]

[0039]

상업적으로 입수가 가능한 테트라베나진은 RR 및 SS 이성질체의 라세미 혼합물이다. 예를 들어, 문헌 [XENAZINE (tetrabenazine) US Prescribing Information, September 13, 2017]을 참조하며, 이는 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0040]

본원에 사용된 "듀테트라베나진"은 (RR,SS)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디(메톡시d3)-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-온으로 지칭될 수 있다. 듀테트라베나진은 하기 화합물을 함유하는 라세미 혼합물이다:



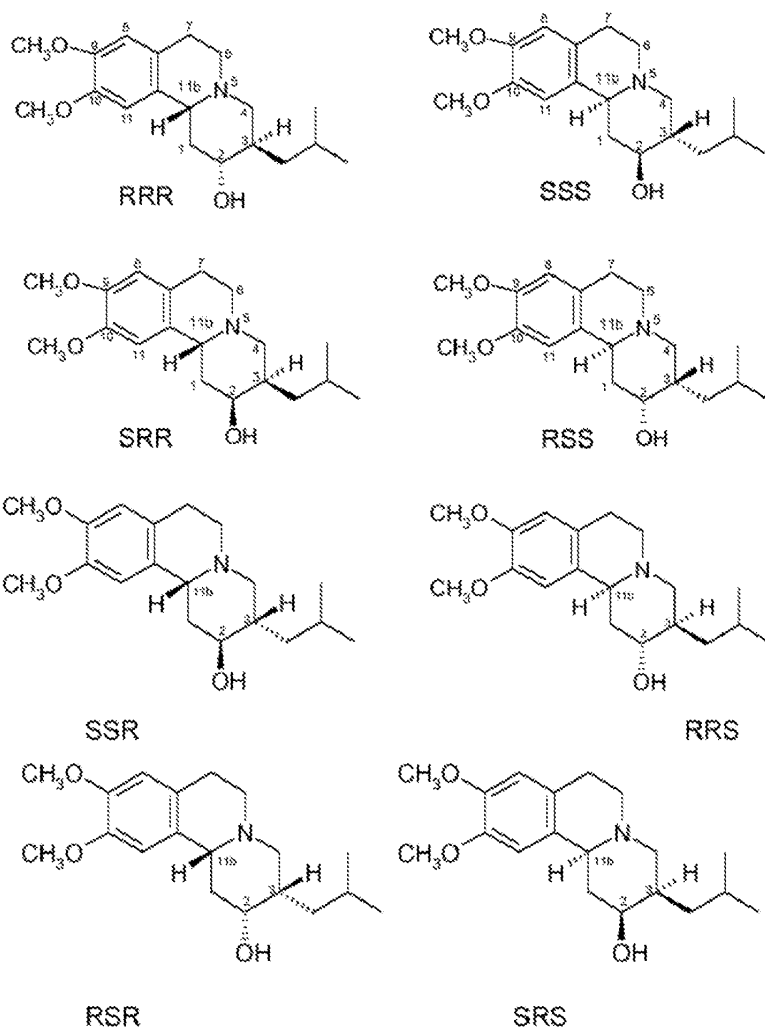
[0041]

[0042]

예를 들어, 문헌 [AUSTEDO (deutetetrabenazine) US Prescribing Information, June 6, 2018]을 참조하며, 이는 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0043]

본원에 사용된 "디히드로테트라베나진"은 2-히드록시-3-(2-메틸프로필)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디메톡시-벤조(a)퀴놀리진으로 지칭될 수 있다. 화합물은 3개의 키랄 중심을 갖고, 따라서 이론적으로 하기 제시된 바와 같이 총 8종의 이성질체 형태로 존재할 수 있다:



[0044]

[0045]

8종의 이성질체의 합성 및 특징화는 문헌 [Sun et al. (2011) Eur. J. Med. Chem. 1841-1848]에 기재되어 있으며, 이는 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0046]

본원에 사용된 "동위원소 변형체"는 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 1개 이상에서 비천연 비율의 동위원소를 함유하는 화합물을 의미한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 수소 (¹H), 중수소 (²H), 삼중수소 (³H), 탄소-11 (¹¹C), 탄소-12 (¹²C), 탄소-13 (¹³C), 탄소-14 (¹⁴C), 질소-13 (¹³N), 질소-14 (¹⁴N), 질소-15 (¹⁵N), 산소-14 (¹⁴O), 산소-15 (¹⁵O), 산소-16 (¹⁶O), 산소-17 (¹⁷O), 산소-18 (¹⁸O), 플루오린-17 (¹⁷F), 플루오린-18 (¹⁸F), 인-31 (³¹P), 인-32 (³²P), 인-33 (³³P), 황-32 (³²S), 황-33 (³³S), 황-34 (³⁴S), 황-35 (³⁵S), 황-36 (³⁶S), 염소-35 (³⁵Cl), 염소-36 (³⁶Cl), 염소-37 (³⁷Cl), 브로민-79 (⁷⁹Br), 브로민-81 (⁸¹Br), 아이오딘-123 (¹²³I), 아이오딘-125 (¹²⁵I), 아이오딘-127 (¹²⁷I), 아이오딘-129 (¹²⁹I) 및 아이오딘-131 (¹³¹I)를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 비천연 비율의 1개 이상의 동위원소를 함유한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 안정한 형태, 즉 비-방사성이다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 수소 (¹H), 중수소 (²H), 탄소-12 (¹²C), 탄소-13 (¹³C), 질소-14 (¹⁴N), 질소-15 (¹⁵N), 산소-16 (¹⁶O), 산소-17 (¹⁷O) 및 산소-18 (¹⁸O)를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 비천연 비율의 1개 이상의 동위원소를 함유한다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 불안정한 형태, 즉 방사성이다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 삼중수소 (³H), 탄소-11 (¹¹C), 탄소-14 (¹⁴C), 질소-13 (¹³N), 산소-14 (¹⁴O) 및 산소-15 (¹⁵O)를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 비천연 비율의 1개 이상의 동위원소를 함유한다. 본원에 제공된 바와 같은 화합물에서, 관련 기술분야의 통상의 기술자의 판단에 따라 실행가능한 경우에, 임의의 수소는 예로서 ²H일 수 있거나,

또는 임의의 탄소는 예로서 ^{13}C 일 수 있거나, 또는 임의의 질소는 예로서 ^{15}N 일 수 있고, 임의의 산소는 예로서 ^{18}O 일 수 있는 것으로 이해될 것이다. 특정 실시양태에서, 화합물의 "동위원소 변형체"는 비천연 비율의 중수소를 함유한다.

[0047] 본원에 제공된 화합물과 관련하여, 특정한 원자 위치가 중수소 또는 "D" 또는 "d"를 갖는 것으로 지정되는 경우, 그 위치에서 중수소의 존재비는 약 0.015%인 중수소의 천연 존재비보다 실질적으로 더 큰 것으로 이해된다. 중수소를 갖는 것으로 지정된 위치는 전형적으로 각각의 지정된 중수소 위치에서 최소 동위원소 농축 계수가, 특정 실시양태에서, 적어도 1000 (15% 중수소 혼입율), 적어도 2000 (30% 중수소 혼입율), 적어도 3000 (45% 중수소 혼입율), 적어도 3500 (52.5% 중수소 혼입율), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입율), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입율), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입율), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입율), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입율), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입율), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입율), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입율) 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입율)이다. 본원에 제공된 화합물의 동위원소 농축은 질량 분광측정법, 핵 자기 공명 분광분석법 및 결정학을 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 분석 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0048] 본원에 사용된 "약"은 언급된 값의 $\pm 20\%$ 를 의미하고, 보다 구체적으로 언급된 값의 $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ 및 $\pm 1\%$ 의 값을 포함한다.

[0049] 본원에 사용된 "공-투여하다" 및 "공-투여" 및 그의 변형어는 환자에게 적어도 2종의 약물을 후속적으로, 동시에 또는 결과적으로 서로 시간상 근접하게 (예를 들어, 동일한 날 또는 주 또는 30일의 기간 안에, 또는 적어도 2종의 약물 각각이 혈장에서 동시에 검출될 수 있도록 충분히 근접하게) 투여하는 것을 의미한다. 공-투여되는 경우에, 2종 이상의 활성제는 동일한 조성물의 일부로서 공동-제제화되거나 또는 개별 제제로서 투여될 수 있다. 이는 또한 본원에서 "병용" 투여 또는 그의 변형어로 지칭될 수 있다.

[0050] 본원에 사용된 "투여를 조정하는", "투여를 변경시키는", "투약을 조정하는" 또는 "투약을 변경시키는"은 모두 동등하고, 물질의 용량을 점감, 감소 또는 증가시키는 것, 환자에 대한 물질 투여를 중지하는 것, 또는 물질을 상이한 활성제로 대체하는 것을 의미한다.

[0051] 본원에 사용된 "환자에게 투여하는"은 환자에게 관련 기술분야-인식된 도입 수단을 통해 조성물 또는 투여 형태를 도입하는 과정을 지칭한다.

[0052] 본원에 사용된 "임상적으로 안정한"은 환자가 즉각적인 변화가 있다 하더라도 거의 예상되지 않는 건강 또는 질환의 상태에 있음을 의미한다. 예를 들어, 환자가 적어도 1개월 동안 의약의 일관된 투여량을 받고 있는 경우에 환자는 임상적으로 안정한 것으로 간주된다. 임상적으로 안정한 환자는 증후성일 수 있지만; 증상은 유형 및 증증도의 관점에서 일관된 수준이어야 한다.

[0053] 본원에 사용된 "임상적으로 유의한"은 대상체를 치료하는 의사가 중요한 것으로 간주할 대상체의 임상 상태, 예컨대 부작용의 수준의 변화를 지칭한다.

[0054] 본원에 사용된 "용량"은 환자에 의해 한 번에 취해질 활성제의 측정된 양을 의미한다. 활성제가 발베나진 유리 염기가 아닌 특정 실시양태에서, 양은 발베나진 유리 염기의 상응하는 양에 대한 몰 당량이다. 예를 들어, 종종 약물은 제약상 허용되는 염 형태, 예를 들어 발베나진 디토실레이트로 패키징되고, 강도에 대한 투여량은 상응하는 유리 염기인 발베나진의 몰 당량의 질량을 지칭한다. 예로서, 73 mg의 발베나진 디토실레이트는 40 mg의 발베나진 유리 염기의 몰 당량이다.

[0055] 본원에 사용된 "투여 요법"은 환자에 의해 제1 시점에 취해진 활성제의 용량 및 활성제의 임의의 후속 용량이 환자에 의해 취해지는 간격 (시간 또는 대증적), 예컨대 약 20 내지 약 160 mg 1일 1회, 예를 들어 약 20, 약 40, 약 60, 약 80, 약 100, 약 120 또는 약 160 mg 1일 1회를 의미한다. 활성제의 추가의 용량은 제1 시점에 취해진 용량과 상이할 수 있다.

[0056] 본원에 사용된, 작용제, 화합물, 약물, 조성물 또는 조합물의 "유효량" 및 "치료 유효량"은 대상체 또는 환자 (예를 들어, 인간 대상체 또는 환자)에 대한 투여시 비독성이고, 내약성이 있으며, 일부 목적하는 치료 효과를 가져오기에 효과적인 양이다. 대상체에 대한 정확한 치료 유효량은, 예를 들어 대상체의 크기 및 건강, 상태의 성질 및 정도, 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합물, 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 변수에 좌우될 수 있다. 주어진 상황에 대한 유효량은 상용 실험에 의해 결정되고, 임상상의 판단 내에 있다.

- [0057] 본원에 사용된 "통지"는 공개된 자료를 참조하거나 제공하는 것, 예를 들어 사용자에게 공개된 자료와 함께 활성제를 제공하는 것; 또는 구두로, 예를 들어 세미나, 회의 또는 다른 교육 발표회에서의 프레젠테이션에 의해, 제약 판매 대리인과 의료 관리 종사자 사이의 대화에 의해, 또는 의료 관리 종사자와 환자 사이의 대화에 의해 정보를 제시하는 것; 또는 이해를 돕기 위한 목적으로 사용자에게 의도된 정보를 입증하는 것을 의미한다.
- [0058] 본원에 사용된 "라벨링"은 제약 제품 또는 투여 형태 상에 존재하거나 또는 이러한 제약 제품 또는 투여 형태에 첨부되는 모든 라벨 또는 다른 서면, 인쇄, 그래픽, 전자, 구두 또는 입증적 소통 수단을 의미한다.
- [0059] 본원에 사용된 "의료 관리 종사자"는 안전성, 효능, 투약, 투여 또는 약동학에 대한 정보를 포함한, 활성제 (그의 투여 형태 포함)에 관한 정보를 필요로 하거나 이용할 수 있는 건강 관리 분야에서의 종사자를 의미한다. 의료 관리 종사자의 예는 의사, 약사, 의사의 조수, 간호사, 보조원, 관리자 (이는 가족 구성원 또는 보호자를 포함할 수 있음), 응급 의료 종사자 및 수의사를 포함한다.
- [0060] 본원에 사용된 "복약 안내서"는 21 CFR 208에 제시된 설명 및 제약 제품을 안전하게 사용하는 방법에 관한 환자를 위한 정보를 함유하는 다른 적용가능한 규정에 따른 제약 제품에 대한 FDA-승인된 환자 라벨링을 의미한다. 복약 안내서는 과학적으로 정확하고, 21 CFR 201.57 하에 제약 제품에 대한 승인된 전문 라벨링에 기초하며 그와 상충되지 않지만, 언어는 그에 상응하는 승인된 라벨링의 섹션과 동일할 필요는 없다. 복약 안내서는 특수 위험 관리 정보를 갖는 제약 제품에 대해 전형적으로 이용가능하다.
- [0061] 본원에 사용된 "파킨슨-유사 징후 또는 증상" 또는 "파킨슨증"은 파킨슨병에서 보이는 것과 유사하지만 파킨슨병 이외의 상태에 의해 유발될 수 있는 운동 기능과 관련된 신경계 상태 또는 장애의 군을 지칭하는 일반적 용어이다. 심슨-안구스 척도(Simpson-Angus Scale; SAS)가 파킨슨증을 평가하는데 이용될 수 있다. 문헌 [Simpson et al. (1970) Acta Psychiatrica Scand Suppl 212:11-19]을 참조한다. 이 척도는 10가지 항목을 함유한다: 보행, 팔 처짐, 어깨 떨림, 팔꿈치 강직, 손목 강직, 다리 대롱대롱 매달림, 머리 처짐, 미간 두드림, 진전 및 타액분비. 각각의 항목은 0 내지 4로 등급화된다. 총 점수는 항목을 더하고 10으로 나눔으로써 얻어진다. 0.3 이하의 점수는 정상 범위 내에 있는 것으로 간주된다.
- [0062] 본원에 사용된 "환자" 또는 "개체" 또는 "대상체"는 요법이 요구되는 인간을 포함한 포유동물을 의미하고, 일반적으로 요법의 수용자를 지칭한다.
- [0063] 본원에 사용된 "환자 패키지 삽입물"은 FDA-승인된 라벨링의 일부인, 제약 제품을 안전하게 사용하는 방법에 대한 환자를 위한 정보를 의미한다. 이는 제품에 관한 소비자-지향적 정보를 일반 언어로 제공하는, 제품이 분배될 때 환자에게 배포될 수 있는 제약 제품에 대한 전문가 라벨링의 확장이며, 예를 들어 이는 이익, 위험, 위험 인식 방법, 투여량 또는 투여를 기재할 수 있다.
- [0064] 본원에 사용된 "제약상 허용되는"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 물질을 지칭하며, 즉 이러한 물질은 제약 조성물 내로 혼입되어 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하지 않으면서 또는 그것이 함유되어 있는 조성물의 다른 성분들 중 어느 것보다도 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 환자에게 투여될 수 있다. 용어 "제약상 허용되는"이 제약 담체 또는 부형제를 지칭하는데 사용되는 경우, 이는 담체 또는 부형제가 독성학 및 제조 시험의 필수 표준을 충족시킨다는 것 또는 담체 또는 부형제가 미국 식품 의약품국의 불활성 성분 안내서에 포함된다는 것을 암시한다. "약리학상 활성" (또는 "활성") 유도체 또는 유사체에서와 같은 "약리학상 활성" (또는 간단히 "활성")은 모 화합물과 동일한 유형의 약리학적 활성을 대략 동등한 정도로 갖는 유도체 또는 유사체를 지칭한다.
- [0065] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 그의 생물학적 특성을 보유하고 독성이 아니거나 또는 달리 제약 용도에 바람직하지 않은 것이 아닌 본원에 제공된 화합물의 임의의 염을 의미한다. 이러한 염은 관련 기술분야에 널리 공지된 다양한 유기 및 무기 반대-이온으로부터 유래될 수 있다. 이러한 염은 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: (1) 유기 또는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로헥실프로피온산, 글리콜산, 글루타르산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 소르브산, 아스코르브산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 피크르산, 신남산, 만델산, 프탈산, 라우르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포르산, 캄포르술폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, tert-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 벤조산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 시클로헥실술폰산, 퀴산, 묜콘산 등의 산과 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모

화합물에 존재하는 산성 양성자가 (a) 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온, 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 수산화리튬, 수산화아연 및 수산화바륨, 암모니아에 의해 대체되거나, 또는 (b) 유기 염기, 예컨대 지방족, 지환족 또는 방향족 유기 아민, 예컨대 암모니아, 메틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 피콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질페네틸아민, N-메틸글루카민 피페라진, 트리스(히드록시메틸)-아미노메탄, 테트라메틸암모늄 히드록시드 등과 배위되는 경우에 형성되는 염. 제약상 허용되는 염은, 단지 예로서 및 비제한적으로, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등 및 화합물이 염기성 관능기를 함유하는 경우에, 비-독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 히드로할라이드, 예를 들어 히드로클로라이드 및 히드로브로마이드, 술페이트, 포스페이트, 술파메이트, 니트레이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 프로피오네이트, 헥사노에이트, 시클로헥실프로피오네이트, 글리콜레이트, 글루타레이트, 피루베이트, 락테이트, 말로네이트, 숙시네이트, 소르베이트, 아스코르베이트, 말레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 벤조에이트, 3-(4-히드록시벤조일)벤조에이트, 피크레이트, 신나메이트, 만델레이트, 프탈레이트, 라우레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 에탄술포네이트, 1,2-에탄-디술포네이트, 2-히드록시에탄술포네이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 4-클로로벤젠술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 4-톨루엔술포네이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실레이트, 글루코헵토네이트, 3-페닐프로피오네이트, 트리메틸아세테이트, tert-부틸아세테이트, 라우릴 술페이트, 글루코네이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 히드록시나프토에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 시클로헥실술파메이트, 퀴네이트, 뮤코네이트 등을 추가로 포함한다.

[0066] 본원에 사용된 "결정질"은 구성성분 원자, 분자 또는 이온이 규칙적으로 정렬된 반복 3차원 패턴으로 패킹된 고체를 지칭한다. 특히, 결정질 화합물 또는 염은 1종 이상의 결정질 형태로서 생성될 수 있다. 상이한 결정질 형태는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴에 의해 구별될 수 있다.

[0067] 본원에 사용된 "실질적으로 결정질"은 적어도 특정한 중량 퍼센트 결정질인 화합물 또는 염을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 화합물 또는 염은 실질적으로 결정질이다. 결정질 형태 또는 실질적으로 결정질 형태의 예는 단일 결정질 형태 또는 상이한 결정질 형태의 혼합물을 포함한다. 특정한 중량 백분율은 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 99.9%를 포함한다. 일부 실시양태에서, 실질적으로 결정질은 적어도 70% 결정질인 화합물 또는 염을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 실질적으로 결정질은 적어도 80% 결정질인 화합물 또는 염을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 실질적으로 결정질은 적어도 85% 결정질인 화합물 또는 염을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 실질적으로 결정질은 적어도 90% 결정질인 화합물 또는 염을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 실질적으로 결정질은 적어도 95% 결정질인 화합물 또는 염을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 실질적으로 결정질은 적어도 98% 결정질인 화합물 또는 염을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 실질적으로 결정질은 적어도 99% 결정질인 화합물 또는 염을 지칭한다.

[0068] 본원에 사용된 "제품" 또는 "제약 제품"은 활성제의 투여 형태 플러스 공개된 자료 및 임의로 패키징을 의미한다.

[0069] 본원에 사용된 "제품 삽입물"은 제약 제품에 대한 전문가 라벨링 (처방 정보), 제약 제품에 대한 환자 패키지 삽입물, 또는 제약 제품에 대한 복약 안내서를 의미한다.

[0070] 본원에 사용된 "전문가 라벨링" 또는 "처방 정보"는 약물의 안전하고 효과적인 사용에 필요한 필수 과학 정보, 예컨대, 예를 들어 적응증 및 용법; 투여량 및 투여; 그것을 취할 자; 유해 사건 (부작용); 특수 집단 (임신 여성, 소아, 노인 등)에서의 사용에 대한 지침서; 환자에 대한 안전성 정보 등의 요약물을 포함하는, 제약 제품의 시판을 규제하는 규제 기관 (예를 들어, FDA 또는 EMEA)에 의해 승인된 제약 제품의 공식적 기재물을 의미한다.

[0071] 본원에 사용된 "공개된 자료"는 인쇄, 오디오, 시각적 또는 전자 매체, 예를 들어 전단, 광고, 제품 삽입물, 인쇄 라벨링, 인터넷 웹 사이트, 인터넷 웹 페이지, 인터넷 팝-업 윈도우, 라디오 또는 텔레비전 방송, 콤팩트 디스크, DVD, 오디오 기록, 또는 다른 기록 또는 전자 매체를 포함한, 정보를 제공하는 매체를 의미한다.

[0072] 본원에 사용된 "위험"은 의학적 치료로부터 발생하는 유해 반응, 손상 또는 다른 바람직하지 않은 결과의 확률 또는 가능성을 의미한다. "허용되는 위험"은 개체 또는 군에 의해 용인될, 의학적 치료로부터 발생하는 손해, 손상 또는 질환의 위험의 척도를 의미한다. 위험이 "허용되는"지 여부는, 개체 또는 군이 위험을 감수하는 대가로 얻을 수 있다고 인지하는 이점, 이들이 위험의 정도에 관해 제공되는 과학적 조건 및 다른 조건을 수용할지 여부, 및 정치적 및 사회적 인자 둘 다의 수많은 다른 인자에 좌우될 것이다. 유해 반응의 "허용되는 위

험"은 사회 내의 개체 또는 군이, 유해 반응의 발생 확률이 작거나 그의 결과가 매우 경미한 것이거나 또는 활성제의 이익 (인지된 이익 또는 실제 이익)이 매우 크기 때문에, 유해 반응이 발생할 수 있는 위험을 감수하거나 받아들일 의향이 있는 것을 의미한다. 유해 반응의 "허용되지 않는 위험"은 사회 내의 개체 또는 군이, 유해 반응의 발생 확률, 유해 반응의 결과 및 활성제의 이익 (인지된 이익 또는 실제 이익)을 저울질하였을 때 유해 반응이 발생할 수 있는 위험을 감수하거나 받아들일 의향이 없는 것을 의미한다. "위험이 있는"은 높은 수준의 위험 또는 감수성으로 표시되는 상태 또는 상황을 의미한다. 위험 평가는 제품의 사용과 연관된 위험의 성질, 빈도 및 중증도를 확인하고 특징화하는 것으로 이루어진다.

[0073] 본원에 사용된 "안전성"은 환자-관련 인자 (예를 들어, 연령, 성별, 민족, 인종, 표적 질병, 신장 또는 간 기능 이상, 동반질환 질병, 유전적 특징, 예컨대 대사 상태, 또는 환경) 및 활성제-관련 인자 (예를 들어, 용량, 혈장 수준, 노출 지속기간 또는 병용 의약)와 연관된 유해 효과를 포함한, 활성제의 투여와 연관된 유해 사건의 발생률 또는 중증도를 의미한다.

[0074] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 장애의 진행을 둔화 또는 정지시키는 치료적 적용, 장애의 발생을 예방하는 예방적 적용, 및/또는 장애의 역전을 지칭한다. 장애의 역전은, 역전 방법으로 장애의 진행이 완전히 정지될 뿐만 아니라, 세포 거동이 장애의 부재 하에서 관찰되는 정상 상태를 향해 어느 정도 이동한다는 점에서, 장애를 둔화 또는 정지시키는 치료적 적용과는 상이하다.

[0075] 본원에 사용된 "VMAT2"는 모노아민, 특히 신경전달물질, 예컨대 도파민, 노르에피네프린, 세로토닌 및 히스타민을 세포 시토플라زم에서 시냅스 소포 내로 수송하는 작용을 하는 내재성 막 단백질인, 인간 소포성 모노아민 수송체 이소형 2를 지칭한다.

[0076] 본원에 사용된 용어 "VMAT2 억제제", "VMAT2를 억제하다" 또는 "VMAT2의 억제"는 VMAT2의 기능을 변경시키는 본원에 개시된 화합물의 능력을 지칭한다. VMAT2 억제제는 억제제와 VMAT2 사이의 가역적 또는 비가역적 공유 결합을 형성함으로써 또는 비공유적으로 결합된 복합체의 형성을 통해 VMAT2의 활성을 차단 또는 감소시킬 수 있다. 이러한 억제는 단지 특정한 세포 유형에서만 나타날 수 있거나 또는 특정한 생물학적 사건에 따라 달라질 수 있다. 용어 "VMAT2 억제제", "VMAT2를 억제하다" 또는 "VMAT2의 억제"는 또한 VMAT2와 천연 기질 사이에 복합체가 형성되는 확률을 감소시킴으로써 VMAT2의 기능을 변경시키는 것을 지칭한다.

[0077] 본원에 사용된 "경험하다"는 "발생하다" 및 "일어나다"와 동일한 의미를 갖는다.

[0078] 본원에 사용된 "과민성" 또는 "과민성 반응"은 약물 및/또는 그의 대사물로 인한 면역학적 감작을 지칭한다. 일반적으로, 4가지 유형의 과민성이 있다:

[0079] 제I형, IgE 매개 - 즉시형 과민성, 예컨대 전신 과민성 (예를 들어, 아나필락시스 및 두드러기) 및 호흡기 과민성 (예를 들어, 천식);

[0080] 제II형, IgG 또는 IgM 매개 - 항체-매개 세포독성 반응 및 제III형, IgG 매개 - 면역 복합체 반응, 이들은 종종 동시에 발생하고, 전신 또는 기관 과민성 반응과 공통적으로 연관됨. 제II형 및 제III형 면역병증, 이는 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 폐장염, 혈관염, 루푸스-유사 반응 또는 사구체신염을 포함함; 및

[0081] 제IV형, T 림프구 매개 - 지연형 과민성 반응, 이는 가장 흔하게는 지연형 과민성 피부 반응으로서 발생함.

[0082] 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있는, 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에 대한 VMAT2의 억제제의 투여를 중단하는 단계를 포함하는, 상기 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 본원에 제공된다.

[0083] 또한, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있는, 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 감소된 양의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 감소된 양은 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있지 않는 환자에게 투여될 치료 유효량보다 더 적은 것인, 상기 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.

[0084] 또한, 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계; 환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및 환자에 대한 VMAT2 억제제의

투여를 중단하는 단계를 포함하는, 상기 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.

- [0085] 또한, 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계; 환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및 환자에게 감소된 양의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.
- [0086] 또한, 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 제1 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계; 환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있는 경우에 환자에게 제2 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 VMAT2 억제제가 테트라베나진 또는 듀테트라베나진인 경우에 VMAT2 억제제는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애를 치료하기 위해 투여되는 것인, 상기 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.
- [0087] 또한, 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계; 환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있지 않는 경우에 환자에게 동일한 치료 유효량 또는 증가된 양의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 VMAT2 억제제가 테트라베나진 또는 듀테트라베나진인 경우에 VMAT2 억제제는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애를 치료하기 위해 투여되는 것인, 상기 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.
- [0088] 일부 실시양태에서, 용량은 치료 유효량으로부터 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 적어도 60%만큼 증가된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg이고, 증가된 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg이고, 증가된 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg이고, 증가된 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg이다.
- [0089] 또한, 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 제1 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계; 환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있지 않는 경우에 환자에게 제2 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 VMAT2 억제제가 테트라베나진 또는 듀테트라베나진인 경우에 VMAT2 억제제는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애를 치료하기 위해 투여되는 것인, 상기 환자에게 VMAT2 억제제를 투여하는 방법이 제공된다.
- [0090] 또한, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 치료 유효량의 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 투여하는 단계; 환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 환자에 대한 VMAT2 억제제의 양을 조정하는 단계를 포함하며, 여기서 VMAT2 억제제가 테트라베나진 또는 듀테트라베나진인 경우에 VMAT2 억제제는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애를 치료하기 위해 투여되는 것인, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0091] 일부 실시양태에서, 양을 조정하는 단계는 치료를 중단하는 것이다. 일부 실시양태에서, 양을 조정하는 단계는 감소된 양을 투여하는 것이다.
- [0092] 또한, 과다운동성 운동 장애를 갖는 환자에게 유효량의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 경구로 투여하는 단계; 환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 환자에게 감소된 양의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 과다운동성 운동 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0093] 또한, 과다운동성 운동 장애를 갖는 환자에게 유효량의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 경구로 투여하는 단계; 환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 환자에 대한 VMAT2 억제제의 치료를 중단하는 단계를 포함하는, 과다운동성 운동 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0094] 또한, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 갖는 환자에게 감소된 양의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및

/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 투여되는 VMAT2의 감소된 양은 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있지 않는 환자에게 투여될 치료 유효량보다 더 적은 것인, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

- [0095] 또한, 과다운동성 운동 장애를 갖는 환자에게 치료 유효량의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 경구로 투여하는 단계; 환자를 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링하는 단계; 및 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 환자에게 감소된 양의 VMAT2 억제제를 투여하거나 또는 환자에 대한 VMAT2 억제제의 치료를 중단하는 단계를 포함하는, 과다운동성 운동 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0096] 또한, 과다운동성 운동 장애, 예컨대 지연성 이상운동증을 갖는 환자에게 치료 유효량의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 2주 이하의 기간 동안 경구로 투여하는 단계; 및
- [0097] 환자가 2주 이하의 기간 동안 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 경우에 동일한 치료 유효 용량의 VMAT2 억제제의 투여를 계속하거나 또는 증가된 용량의 VMAT2 억제제의 투여를 개시하는 단계
- [0098] 를 포함하는, 과다운동성 운동 장애, 예컨대 지연성 이상운동증을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0099] 일부 실시양태에서, 용량은 치료 유효량으로부터 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 적어도 60%만큼 증가된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg이고, 증가된 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg이고, 증가된 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg이고, 증가된 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg이다.
- [0100] 또한, 과다운동성 운동 장애, 예컨대 지연성 이상운동증을 갖는 환자에게 치료 유효량의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 2주 이하의 기간 동안 경구로 투여하는 단계; 및
- [0101] 환자가 2주 이하의 기간 동안 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 환자에게 감소된 양의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계
- [0102] 를 포함하는, 과다운동성 운동 장애, 예컨대 지연성 이상운동증을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0103] 또한, 과다운동성 운동 장애, 예컨대 지연성 이상운동증을 갖는 환자에게 치료 유효량의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제를 2주 이하의 기간 동안 경구로 투여하는 단계; 및
- [0104] 환자가 2주 이하의 기간 동안 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 VMAT2 억제제의 투여를 중단하는 단계
- [0105] 를 포함하는, 과다운동성 운동 장애, 예컨대 지연성 이상운동증을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0106] 또한, 환자에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 용도가 제공되며, 여기서 의약은 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 포함하고; 환자는 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링되고; 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 환자에게 투여되는 VMAT2 억제제의 양은 감소되거나 또는 VMAT2 억제제의 투여는 중단되고, VMAT2 억제제가 테트라베나진 또는 듀테트라베나진인 경우에 질환 또는 장애는 헌팅톤병이 아닌 것인 용도가 제공된다.
- [0107] 또한, 환자에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 용도이며, 여기서 의약은 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 포함하고; 환자는 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링되고; 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 환자에게 투여되는 VMAT2 억제제의 양은 감소되거나 또는 VMAT2 억제제의 투여는 중단되는 것인 용도가 제공된다.
- [0108] 또한, 환자에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/

또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 용도이며, 여기서 의약은 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 포함하고; 환자는 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링되고; 환자가 2주 이하의 기간 동안 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 경우에 동일한 치료 유효 용량의 VMAT2 억제제의 투여를 계속하거나 또는 증가된 용량의 VMAT2 억제제의 투여를 개시하는 것인 용도가 제공된다.

[0109] 또한, 환자에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 용도이며, 여기서 의약은 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 포함하고; 환자는 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링되고; 환자가 2주 이하의 기간 동안 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 VMAT2 억제제의 투여를 중단하는 것인 용도가 제공된다.

[0110] 또한, 환자에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 소포성 모노아민 수송체 2 (VMAT2) 억제제의 용도이며, 여기서 의약은 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 포함하고; 환자는 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링되고; 환자가 2주 이하의 기간 동안 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우에 감소된 양의 VMAT2 억제제를 투여하는 것인 용도가 제공된다.

[0111] 일부 실시양태에서, 환자는 성인이다.

[0112] 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 감소된 양 또는 용량의 VMAT2 억제제가 투여된 후에 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 견디는 환자의 능력에 기초하여 VMAT2 억제제의 투여를 중단하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여는 제1 기간, 예컨대 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4주 동안 중단되고, 이어서 투여는 감소된 용량으로 계속된다.

[0113] 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 환자 또는 의료 관리 종사자에게 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 유발할 수 있다는 것을 통지하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 환자 또는 의료 관리 종사자에게 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상의 증가된 위험을 유발할 수 있다는 것을 통지하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 환자 또는 의료 관리 종사자에게 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 기존 파킨슨증 또는 파킨슨-유사 징후 또는 증상의 악화를 유발할 수 있다는 것을 통지하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 환자에게 임의의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 의료 관리 종사자에게 보고하도록 통지하는 단계를 추가로 포함한다.

[0114] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 기존 파킨슨증을 갖는 환자에게 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 VMAT2 억제제를 사용한 치료의 개시 전에 환자가 기존 파킨슨증을 갖는지 여부를 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0115] 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있는 환자에게 파킨슨병을 치료하는데 사용되는 1종 이상의 의약을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 의약은 도파민 전구체와 조합된 도파민 데카르복실라제 억제제, 예를 들어 도파민 전구체 레보도파와 조합된 도파민 데카르복실라제 억제제 카르비도파 또는 벤세라지드이다. 일부 실시양태에서, 의약은 카테콜-o-메틸트랜스퍼라제 (COMT) 억제제, 예컨대 엔타카폰, 톨카폰 또는 오피카폰이다. 일부 실시양태에서, 의약은 도파민 전구체와 조합되고 COMT 억제제와 추가로 조합된 도파민 데카르복실라제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 의약은 도파민 효능제, 예컨대 프라미펙솔, 로피니롤, 아포모르핀, 브로모크립틴 또는 로티고틴이다. 일부 실시양태에서, 의약은 모노아민 옥시다제 B 억제제, 예컨대 셀레길린, 라사길린 또는 사피나미드이다. 일부 실시양태에서, 의약은 아만타딘이다. 일부 실시양태에서, 의약은 항콜린성 약물, 예컨대 트리헥시페니딜 또는 벤즈트로핀이다. 일부 실시양태에서, 의약은 레보도파, 카르비도파 및 오피카폰으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 의약은 레보도파, 카르비도파 및 엔타카폰으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 의약은 카르비도파 및 오피카폰과 조합된 레보도파이다. 일부 실시양태에서, 의약은 리바스티그민, 카리프라진 및 팔리페리돈으로부터 선택된다.

[0116] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 VMAT2 억제제의 투여 전에, 환자는 < 0.3의 심슨-안구스 척도 점수를 가졌다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 VMAT2 억제제의 투여 후에, 환자는 > 1의 심슨-안구스 척도 점수의 변화를 가졌다.

- [0117] 일부 실시양태에서, 투여 전에, 환자는 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 환자는 1종 이상의 항정신병제, 항우울제, 항간질제 또는 파킨슨증을 유발할 가능성이 있는 것으로 공지된 다른 약물을 공-투여받고 있는 환자이다. 일부 실시양태에서, 환자는 암로디핀, 아트로핀, 벤즈트로핀, 클로나제팜, 클로자핀, 플루옥세틴, 가바펜틴, 라믹탈, 리시노프릴, 리튬, 루라시돈, 올란자핀, 옥시코돈, 팔리페리돈, 프레가발린, 프라조신, 퀘티아핀, 티오티센, 티자니딘, 발프로산 및 발프로에이트로부터 선택된 1종 이상의 약물을 공-투여받고 있다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 다른 약물을 공-투여받고 있는 환자는 임상적으로 안정하다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 환자는 1종 이상의 항정신병제를 공-투여받고 있는 환자이다. 일부 실시양태에서, 항정신병 약물은 정형 항정신병 약물이다. 일부 실시양태에서, 정형 항정신병 약물은 플루페나진, 할로페리돌, 록사핀, 몰린돈, 페르페나진, 피모지드, 술퍼리드, 티오리다진 또는 트리플루오페라진이다. 일부 실시양태에서, 항정신병 약물은 비정형 항정신병 약물이다. 일부 실시양태에서, 비정형 항정신병 약물은 아리피프라졸, 아세나핀, 클로자핀, 일로페리돈, 올란자핀, 팔리페리돈, 퀘티아핀, 리스페리돈 또는 지프라시돈이다. 일부 실시양태에서, 비정형 항정신병 약물은 클로자핀이다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 환자는 기존 파킨슨증을 갖는 환자이다. 일부 실시양태에서, 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 환자는 기존 파킨슨병 (특발성 파킨슨병으로도 지칭됨)을 갖는 환자이다. 일부 실시양태에서, 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 환자는 피질기저 변성, 루이 소체 치매, 약물-유발 파킨슨증, 본태성 진전, 다계통 위축, 진행성 핵상 마비 및 혈관 파킨슨증으로부터 선택된 기존 상태를 갖는 환자이다. 일부 실시양태에서, 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 환자는 기존 보행 장애를 갖는 환자이다. 일부 실시양태에서, 기존 상태를 갖는 환자는 임상적으로 안정하다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 VMAT2 억제제의 투여 전에, 환자는 ≥ 0.3 의 심슨-안구스 척도 점수를 가졌다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 VMAT2 억제제의 투여 후에, 환자는 > 1 의 심슨-안구스 척도 점수의 변화를 가졌다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상은 운동 곤란 또는 수의적 근육 운동 능력의 상실, 진전, 보행 장애 및 침흘림으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상은 무운동증, 중증 진전, 보행 장애 (서플링, 가속보행) 및 침흘림으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상은 낙상, 보행 장애, 진전, 침흘림 및 과소운동증으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상은 떨림, 신체 강직, 운동 또는 보행 곤란 및 균형 유지 곤란으로부터 선택된다.
- [0123] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상은 환자에게 투여되는 VMAT2 억제제의 용량을 시작하거나 증가시킨 후 처음 2주 내에 발생한다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 방법은 환자에게 투여되는 VMAT2 억제제의 용량을 시작하거나 증가시킨 후 처음 2주 내에 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않은 경우에 VMAT2 억제제를 사용한 계속되는 치료를 위한 환자를 선택하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상은 VMAT2 억제제를 투여한지 처음 2주 내에 발생한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상은 환자에게 투여되는 VMAT2 억제제의 양을 증가시킨지 처음 2주 내에 발생한다.
- [0126] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상 중 적어도 1종의 중증도는 VMAT2 억제제의 투여를 중단한 후에 감소된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상 중 적어도 1종은 VMAT2 억제제의 투여를 중단한 후에 해소된다. 추가 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 디토실레이트이다.
- [0127] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서,

VMAT2 억제제는 발베나진 염이다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 토실레이트 염이다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진의 디토실레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 발베나진의 디토실레이트 염은 무정형이다.

[0128] 일부 실시양태에서, 발베나진의 디토실레이트 염은 실질적으로 무정형이다. 일부 실시양태에서, 발베나진의 디토실레이트 염은 실질적으로 결정질이다. 일부 실시양태에서, 발베나진의 결정질 디토실레이트 염은 $6.3, 17.9$ 및 $19.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2-세타 각에서의 X선 회절 피크를 포함하는 XRPD 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 발베나진의 결정질 디토실레이트 염은 6.3 및 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2-세타 각에서의 X선 회절 피크를 포함하는 XRPD 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 발베나진의 결정질 디토실레이트 염은 $6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2-세타 각에서의 X선 회절 피크를 포함하는 XRPD 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 240°C 의 개시 온도 및 약 243°C 에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 포함하는 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0129] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 디히드로테트라베나진 (2-히드록시-3-(2-메틸프로필)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디메톡시-벤조(a)퀴놀리진) 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 디히드로테트라베나진은 디히드로테트라베나진의 RRR, SSS, SSRR, RSS, SSR, RRS, RSR 및 SRS 이성질체 및 그의 혼합물로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 RRR 이성질체 ((+)- α -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올) 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체이다.

[0130] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 정제 또는 캡슐의 형태로 투여된다.

[0131] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여된다.

[0132] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 20 mg 내지 약 160 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 20 mg 내지 약 140 mg, 약 20 mg 내지 약 130 mg, 약 20 mg 내지 120 mg, 약 30 mg 내지 120 mg 또는 약 40 mg 내지 약 120 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 20 mg 내지 약 100 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 20 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 40 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 50 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 60 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 70 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 80 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 100 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 120 mg에 등가인 양으로 투여된다.

[0133] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 20 mg 내지 약 160 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 20 mg 내지 약 140 mg, 약 20 mg 내지 약 130 mg, 약 20 mg 내지 120 mg, 약 30 mg 내지 120 mg 또는 약 40 mg 내지 약 120 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 20 mg 내지 약 100 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 20 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 40 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 50 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 60 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 70 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 80 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 100 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 120 mg에 등가인 양으로 투여된다.

[0134] 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 20 mg 내지 약 160 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 20 mg 내지 약 140 mg, 약 20 mg 내지 약 130 mg, 약 20 mg 내지 120 mg, 약 20 mg 내지 110 mg, 약 20 mg 내지 100 mg, 약 30 mg 내지 120 mg 또는 약 40 mg 내지 약 120 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 20 mg 내지 약 100 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 20 mg 내지 약 120 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 20 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 50 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 70 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 100 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 120 mg에 등가인 양이다.

부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 100 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 120 mg에 등가인 양이다.

[0135] 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 20 mg 내지 약 160 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 20 mg 내지 약 140 mg, 약 20 mg 내지 약 130 mg, 약 20 mg 내지 120 mg, 약 20 mg 내지 110 mg, 약 20 mg 내지 100 mg, 약 30 mg 내지 120 mg 또는 약 40 mg 내지 약 120 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 20 mg 내지 약 100 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 20 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 50 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 70 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 100 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 120 mg에 등가인 양이다.

[0136] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 치료 유효량의 적어도 약 10%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 20%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 30%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 40%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 50%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 60%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 70%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 80%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 90%만큼 감소된다.

[0137] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양보다 10-90% 더 적다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양보다 20-80% 더 적다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양보다 30-70% 더 적다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양보다 40-60% 더 적다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양보다 약 50% 더 적다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양은 1일에 약 20 mg 내지 약 120 mg이다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양은 1일 1회 약 40 mg, 약 60 mg 또는 80 mg이다.

[0138] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 1일에 발베나진 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 10 mg 내지 약 70 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 10 mg 내지 약 40 mg, 약 10 mg 내지 약 30 mg, 약 20 mg 내지 약 80 mg, 약 20 mg 내지 약 70 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 50 mg, 약 20 mg 내지 약 40 mg, 약 20 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 80 mg, 약 30 mg 내지 약 70 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 50 mg, 약 30 mg 내지 약 40 mg이다. 추가 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 투여된다.

[0139] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양 또는 용량은 1일에 발베나진 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg 또는 약 60 mg이다. 일부 실시양태에서, 감소된 양은 1일에 발베나진 약 40 mg이다. 일부 실시양태에서, 감소된 양은 1일에 발베나진 약 60 mg이다. 추가 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 투여된다.

[0140] 예를 들어, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양이 1일에 약 40 mg인 경우, 개체는 1일에 약 36, 35, 32, 30, 28, 25, 24, 20, 16, 12, 8 또는 4 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 마찬가지로, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양이 1일에 약 60 mg인 경

우, 개체는 1일에 약 56, 50, 48, 45, 40, 32, 30, 24, 16 또는 8 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 마찬가지로, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양이 1일에 약 80 mg인 경우, 개체는 1일에 약 72, 64, 60, 56, 50, 48, 45, 40, 32, 30, 24, 20, 16 또는 8 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 추가 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 투여된다.

[0141] 예를 들어, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 40 mg인 경우, 개체는 1일에 약 4-36 mg, 1일에 약 8-32 mg, 1일에 약 12-28 mg, 1일에 약 16-24 mg 또는 특정 실시양태에서 1일에 약 20 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 80 mg인 경우, 개체는 1일에 약 8-72 mg, 1일에 약 16-64 mg, 1일에 약 24-56 mg, 1일에 약 32-48 mg 또는 특정 실시양태에서 1일에 약 24 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 추가 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 투여된다.

[0142] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 40 mg인 경우, 개체는 1일에 약 5-35 mg, 1일에 약 10-30 mg, 1일에 약 15-30 mg, 1일에 약 15-25 mg 또는 특정 실시양태에서 1일에 약 20 mg 또는 1일에 약 30 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 40 mg인 경우, 개체는 격일로 약 40 mg의 동일한 투여량, 격일로 약 5-35 mg, 격일로 약 10-30 mg, 격일로 약 15-30 mg, 격일로 약 15-25 mg 또는 특정 실시양태에서 격일로 약 20 mg 또는 격일로 약 30 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다.

[0143] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 60 mg인 경우, 개체는 1일에 약 5-75 mg, 1일에 약 10-70 mg, 1일에 약 15-65 mg, 1일에 약 20-60 mg, 1일에 약 25-55 mg, 1일에 약 30-50 mg 또는 특정 실시양태에서 1일에 약 40 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 60 mg인 경우, 개체는 격일로 약 60 mg의 동일한 투여량, 격일로 약 5-75 mg, 격일로 약 10-70 mg, 격일로 약 15-65 mg, 격일로 약 20-60 mg, 격일로 약 25-55 mg, 격일로 약 30-50 mg 또는 특정 실시양태에서 격일로 약 40 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다.

[0144] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 80 mg인 경우, 개체는 1일에 약 5-75 mg, 1일에 약 10-70 mg, 1일에 약 15-65 mg, 1일에 약 20-60 mg, 1일에 약 25-55 mg, 1일에 약 30-50 mg 또는 특정 실시양태에서 1일에 약 40 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 80 mg인 경우, 개체는 격일로 약 80 mg의 동일한 투여량, 격일로 약 5-75 mg, 격일로 약 10-70 mg, 격일로 약 15-65 mg, 격일로 약 20-60 mg, 격일로 약 25-55 mg, 격일로 약 30-50 mg 또는 특정 실시양태에서 격일로 약 40 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다.

[0145] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 80 mg인 경우, 개체는 1일에 약 10-75 mg, 1일에 약 20-70 mg, 1일에 약 30-65 mg, 1일에 약 40-65 mg, 1일에 약 45-45 mg 또는 특정 실시양태에서 1일에 약 60 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 80 mg인 경우, 개체는 격일로 약 80 mg의 동일한 투여량, 격일로 약 10-75 mg, 격일로 약 20-70 mg, 격일로 약 30-65 mg, 격일로 약 40-65 mg, 격일로 약 45-45 mg 또는 특정 실시양태에서 격일로 약 60 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다.

[0146] 일부 실시양태에서, 환자가 제1 치료 유효량의 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 경우, 환자는 제2 치료 유효량을 받을 수 있으며, 여기서 제2 치료 유효량은 제1 치료 유효량과 비교하여 동일하거나 더 높은 양일 수 있다. 일부 추가 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 약 30 내지 100 mg의 양이고, 제2 치료 유효량은 약 40 mg 내지 약 120 mg의 양이다. 일부 실시양

태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg 및 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg 및 약 120 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 40 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 40 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 40 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 60 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 40 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 80 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 60 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 60 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 80 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 80 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 80 mg이다.

[0147] 일부 실시양태에서, 환자가 제1 치료 유효량의 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우, 환자는 제2 치료 유효량을 받을 수 있으며, 여기서 제2 치료 유효량은 제1 치료 유효량에서의 양보다 더 적다. 일부 추가 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 약 30 내지 100 mg의 양이고, 제2 치료 유효량은 약 40 mg 내지 약 120 mg의 양이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg 및 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg 또는 약 60 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 40 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 30 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 60 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 40 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 80 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 40 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 80 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 60 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 60 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 30 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 60 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 20 mg이다.

[0148] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 혈장 mL당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)- α -DHTBZ의 최대 혈장 농도 (Cmax) 및 12시간 기간에 걸쳐 Cmax의 대략 약 적어도 33%-50%의 최소 혈장 농도 (Cmin)를 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 (i) 혈장 mL당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)- α -DHTBZ의 치료 농도 범위; 및 (ii) 약 8시간 내지 약 24시간의 기간에 걸쳐 혈장 mL당 적어도 15 ng의 (+)- α -DHTBZ의 한계 농도를 달성하기에 충분한 양으로 투여된다.

[0149] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 제1 기간 동안 제1 양으로 투여되고, 이어서 양은 제2 양으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1주이다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1주 초과, 예컨대 2주, 3주 또는 4주이다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1개월, 2개월, 3개월 또는 그 초과이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제2 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제2 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가이다.

[0150] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 제1 기간 동안 제1 양으로 투여되고, 이어서 양은 제2 양으로 감소된다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1주이다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1주 초과, 예컨대 2주, 3주 또는 4주이다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1개월, 2개월, 3개월 또는 그 초과이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제2 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제2 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가이고, 제2 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가이고, 제2 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가이고, 제2 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가이다.

[0151] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 제1 기간 동안 제1 양으로 투여되고, VMAT 억제제의 투여는 중단된다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1주이다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1주 초과, 예컨대 2주, 3주 또는 4주이

다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1개월, 2개월, 3개월 또는 그 초과이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가이다.

[0152] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 치료하기 위해 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애는 과다운동성 운동 장애, 기분 장애, 양극성 장애, 정신분열증, 분열정동 장애, 기분 장애에서의 조증, 기분 장애에서의 우울증, 치료-불응성 강박 장애, 레쉬-니한 증후군과 연관된 신경계 기능장애, 알츠하이머병과 연관된 초조, 유약 X 증후군 또는 유약 X-연관 진전-운동실조 증후군, 자폐증 스펙트럼 장애, 레트 증후군 또는 무도병-유극적혈구증가증이다.

[0153] 일부 실시양태에서, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애는 과다운동성 운동 장애이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지연성 이상운동증이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 틱 장애이다. 일부 실시양태에서, 틱 장애는 투렛 증후군이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 헌팅톤병이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 무도병형 운동, 전신 이상긴장증, 초점성 이상긴장증 및 근간대성경련 운동이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 헌팅톤병과 연관된 무도병이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 운동실조, 무도병, 이상긴장증, 헌팅톤병, 근간대성경련, 하지 불안 증후군 또는 진전이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애이고, VMAT2 억제제는 듀테트라베나진 또는 테트라베나진이다.

[0154] 일부 실시양태에서, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 과다운동성 운동 장애이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 지연성 이상운동증이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 틱 장애이다. 일부 실시양태에서, 틱 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 투렛 증후군이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 헌팅톤병이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 무도병형 운동, 전신 이상긴장증, 초점성 이상긴장증 및 근간대성경련 운동이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 헌팅톤병과 연관된 무도병이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 운동실조, 무도병, 이상긴장증, 헌팅톤병, 근간대성경련, 하지 불안 증후군 또는 진전이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애이고, VMAT2 억제제는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 듀테트라베나진 또는 테트라베나진이다.

[0155] 일부 실시양태에서, 지적 및 발달 장애 (IDD)는 지적 장애 및 발달 장애를 포함한다. 일부 실시양태에서, 지적 및 발달 장애 (IDD)는 지적 장애이다. 일부 실시양태에서, 지적 및 발달 장애 (IDD)는 발달 장애이다. 일부 실시양태에서, 지적 및 발달 장애 (IDD)는 신체 일부 또는 계가 이환되는 것을 특징으로 한다. 추가 실시양태에서, 신체 일부 또는 계는 신경계, 감각계, 대사 및 변성계로부터 선택된다.

[0156] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 하기로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하기 위해 환자에게 투여된다:

[0157] 운동실조 또는 척수성 근육 위축, 예컨대 척수소뇌성 운동실조 유형 17 (SCA17) / HDL4, 운동실조, 척수성 근육 위축, 근위축성 측삭 경화증, 가족성 근위축성 측삭 경화증, 선천성 연수척수성 근육 위축, 치상핵적핵-담창구 시상하핵 위축, 유전성 운동 뉴런 질환 및 유전성 경직성 하반신마비;

[0158] 무도병, 예컨대 양성 유전성 무도병, 무도병, 미토콘드리아 질환/원인과 연관된 무도병, 윌슨병과 연관된 무도병, 임신성 무도병, 무도병-유극적혈구증가증, 약물-유발 무도병, 편측발리즘, 류마티스/시데남 무도병 및 갑상선중독성 무도병/갑상선기능항진 무도병;

[0159] 선천성 기형, 변형 또는 이상, 예컨대 안젤만 증후군, 선천성 신경계 장애, 에카르디 증후군, 신경섬유종증, 선천성 안면 신경 저형성증, 피비우스 II 증후군, 코케인 증후군, 쇼그렌-라르손 증후군, 로렌스-문-바르데-비들 증후군, 유약 X 증후군 및 프라더-윌리 증후군;

[0160] 치매, 예컨대 AIDS-관련 치매, 알츠하이머병, 선천성 신경계 변성, 루이 소체 치매, 미세경색 치매, 초로기 치매, 노인성 치매 및 혈관성 치매;

- [0161] 구강, 타액선 및 턱의 질환, 예컨대 설통 / 구강 작열감 증후군 및 측두하악 관절 장애;
- [0162] 이상운동증, 예컨대 인두 이상운동증, 이상운동증, 이상운동증 (신생아), 이상운동증 (식도), 레보도파-유발 이상운동증, 발작성 운동유발 이상운동증, 발작성 비운동유발 이상운동증 및 호흡기 이상운동증;
- [0163] 이상긴장증, 예컨대 안검연축, 협측설 증후군, 약물-유발 급성 이상긴장증, 조기 발병 원발성 이상긴장증, 유전적 염전 이상긴장증, 손 이상긴장증/서경, 특발성 비가족성 이상긴장증, 특발성 구강안면 이상긴장증/메이지병, 후두 이상긴장증, 구강하악 이상긴장증 및 연축성 사경/경부 이상긴장증;
- [0164] 내분비, 영양 및 대사 질환, 예컨대 월경병, 당뇨병, 비만, 증후군 X 및 레쉬-니한 증후군;
- [0165] 간질, 예컨대 발틱 근간대성 간질, 양성 가족성 신생아 경련, 간질, 선천성 간질, 라포라 근간대성 간질, 영아기의 중증 근간대성 간질 및 경련;
- [0166] 습관 및 충동 장애, 예컨대 폭식 장애, 절도벽, 충동 조절 장애, 발모벽, 간헐성 폭발 장애, 병적 도박 및 방화벽;
- [0167] 헌팅톤병 또는 관련 장애, 예컨대 헌팅톤병, 헌팅톤병-유사 증후군 1-3, 헌팅톤 무도병 및 X-연관 맥레오드 신경유극적혈구증가증 증후군;
- [0168] 기분 또는 정신분열 장애, 예컨대 정신분열증, 정신병, 조증, 양극성 장애, 우울증 및 기분 장애;
- [0169] 다른 질환 또는 장애, 예컨대 손더름, 과소운동증, 과소운동증 (신생아), 운동 장애, 토끼 증후군, 경직, 업 앤 다운 현상, 천식, 압, 선천성 안진, 가족성 편마비성 편두통, 태아 운동 장애 및 류마티스 관절염;
- [0170] 신경성, 스트레스-관련 및 신체형 장애, 예컨대 사회 불안 장애, 공황 장애, 범불안 장애, 강박 장애, 외상후 스트레스 장애 및 심인성 운동 장애;
- [0171] 기저 신경절의 다른 변성 질환, 예컨대 판토테네이트 키나제-연관 신경변성, 진행성 핵상 마비, 다계통 위축, 난독증, 기저 신경절 변성 및 신경페리틴병증;
- [0172] 다른 추체외로 및 운동 장애, 예컨대 편측발리스무스, 추체외로 장애, 본태성 진전, 이근연축, 과도놀람증, 정좌불능, 발리스무스 / 편측발리증, 근간대성경련 및 하지 불안 증후군 / 윌리스-에크봄 증후군;
- [0173] 다른 신경계 또는 운동 기능, 예컨대 수면-관련 이갈이, 비정상적 불수의 운동 장애, 외계인 사지 증후군, 알츠하이머병 (초조), 어둔함, 간대성 편측안면 연축, 후각 신경 무발생증, 선천성 두개 신경 마비, 운동 운동실조 증후군, 가족성 주기성 마비, 선천성 반부전마비, 미세 운동 지연, 미세 운동 기능 기능장애, 대운동 지연, 다발성 경화증, 선천성 이완성 마비, 선천성 호르너 증후군, 소아기 교대성 편마비, 운동 발달 지연, 뇌성 마비, 아테토이드 뇌성 마비, 자세, 가성마비, 정신운동 과잉행동, 운동완만, 연합운동, 무운동증, 릴리-데이 증후군 및 무정위운동증;
- [0174] 파킨슨 / 파킨슨증, 예컨대 파킨슨증, 약물-유발 파킨슨증, 소자증 및 파킨슨병;
- [0175] 사기저하 및 주관적 무능력을 포함한 사기저하;
- [0176] 소아-발병 행동 및 정서 장애, 예컨대 주의력 결핍 과잉행동 장애, 주의력 결핍 장애, 과다운동증, 과다운동증 (신생아), 적대적 반항 장애, 감정적 틱 장애, 지속성 (만성) 운동 또는 음성 틱 장애, 상동증적 운동 장애, 상동증 및 투렛 증후군;
- [0177] 전반적 발달 장애, 예컨대 자폐증 스펙트럼 장애, 레트 증후군, 아스퍼거 증후군, 전반적 발달 장애 NOS 및 난독증; 및
- [0178] 물질 남용 또는 의존, 예컨대 중독 장애, 알콜중독, 코카인 의존, 불법 약물 남용, 메탐페타민 남용, 메탐페타민 중독/의존, 메탐페타민 사용 장애, 모르핀 남용, 모르핀-유사체 남용, 니코틴 의존, 다물질 남용 및 처방 약물 남용.
- [0179] 일부 실시양태에서, 환자는 22q11.2 결실 증후군을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 환자는 22q11.2 결실 증후군을 갖는 것으로 인해 환자는 정신 장애가 발생할 소인이 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 COMT 반수체기능부전을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 환자는 COMT 반수체기능부전을 갖는 것으로 인해 환자는 정신 장애가 발생할 소인이 있다.
- [0180] 일부 실시양태에서, 환자는 구개심장안면 증후군 (VCFS)을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 구개

심장안면 증후군을 갖는 환자는 3Mb 결실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 3Mb 결실은 COMT 및 TBX1의 결실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 구개심장안면 증후군을 갖는 환자는 1.5 Mb 결실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 1.5 Mb 결실은 TBX1 및 COMT의 결실을 포함한다.

- [0181] 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 환자를 1종 이상의 노출-관련 유해 반응에 대해 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 과민성 반응으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 피부과적 반응을 동반하거나 동반하지 않은 과민성 반응으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 피부과적 반응을 동반한 과민성 반응으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 피부과적 반응을 동반하지 않은 과민성 반응으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 알레르기성 피부염, 혈관부종, 소양증 및 두드러기로부터 선택된다.
- [0182] 일부 실시양태에서, 과민성은 제I형 과민성이다. 일부 실시양태에서, 과민성은 제IV형 과민성이다.
- [0183] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 두드러기, 소양증, 알레르기성 피부염 및 혈관부종으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 두드러기, 알레르기성 피부염 및 혈관부종으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 과민성 반응 및 발진으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 발진, 두드러기 및 혈관부종과 일치하는 반응으로부터 선택된다.
- [0184] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 혈관부종과 일치하는 반응으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 혈관부종과 일치하는 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 얼굴, 입술 및 입의 종창 및 호흡곤란으로부터 선택된다.
- [0185] 일부 실시양태에서, 그를 필요로 하는, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응의 증가된 위험이 있는 환자는 알레르기의 병력을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 약물, 예를 들어 페니실린 또는 파록세틴; 1종 이상의 유형의 음식물, 예를 들어 계란, 우유, 땅콩, 각과류, 어류, 패류, 밀 또는 대두; 및/또는 고양이에 대한 알레르기의 병력을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 심마진의 병력을 갖는다.
- [0186] 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 1종 이상의 노출-관련 유해 반응을 경험하고 있는 환자에게 스테로이드 및 항히스타민제로부터 선택된 1종 이상의 의약을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 전신 글루코코르티코이드, 예컨대 프레드니손이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 히드로코르티손 크림이다. 일부 실시양태에서, 항히스타민제는 디펜히드라민이다.
- [0187] 일부 실시양태에서, 환자는 또한 디곡신을 투여받고 있고, 방법은 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 디곡신의 용량은 감소된다.
- [0188] 일부 실시양태에서, 환자는 또한 디곡신을 투여받고 있고, 방법은 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계, 후속적으로 환자가 디곡신을 사용한 치료를 시작할 것인지 결정하는 단계 및 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 계속 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 디곡신의 용량은 감소된다.
- [0189] 일부 실시양태에서, 환자는 또한 디곡신을 투여받고 있고, 방법은 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 투여는 디곡신 단독을 투여받은 환자에 대한 평균 디곡신 C_{max} 보다 약 1.5 내지 2.5배 더 높은 평균 디곡신 C_{max} 및/또는 디곡신 단독을 투여받은 환자에 대한 평균 디곡신 $AUC_{0-\infty}$ 보다 약 1 내지 약 2배 더 높은 평균 디곡신 $AUC_{0-\infty}$ 를 생성한다.
- [0190] 일부 실시양태에서, 환자는 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6)의 저 대사자이다. 특정 실시양태에서, 환자는 CYP2D6 저 대사자 유전자형을 갖는다. 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6G1846A 유전자형 또는 CYP2D6C100T 유전자형으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6G1846A (AA) 유전자형 또는 CYP2D6G1846A (AG) 유전자형 중 하나이다. 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6G1846A (AA) 유전자형이다. 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6C100T (TT) 유전자형 또는 CYP2D6C100T (CT) 유전자형 중 하나이다. 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6C100T (TT) 유전자형이다. 일부 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형을 갖는 환자는 약 40 mg의 양의 발베나진 유리 염기를 1일 1회 투여받는다.
- [0191] 일부 실시양태에서, CYP2D6의 저 대사자인 환자에 대한 투여는 (+)- α -3-이소부틸-9,10-디메톡시-

1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올의 증가된 노출을 유발한다. 일부 실시양태에서, CYP2D6의 저 대사자인 환자에 대한 투여는 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상의 증가된 위험을 유발한다. 일부 실시양태에서, CYP2D6의 저 대사자인 환자에 대한 투여는 환자의 QT 간격의 연장을 유발한다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여되는 양보다 더 적다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여되는 것과 동일한 양이다.

- [0192] 또한, 활성 제약 성분으로서의 VMAT2 억제제를 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다.
- [0193] 또한, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상에 대해 모니터링 중인, 질환 또는 장애를 갖는 환자를 치료하기 위한, 발베나진인 (+)-α-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된 VMAT2 억제제의 치료 유효량을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.
- [0194] 일부 실시양태에서, 환자는 성인이다.
- [0195] 일부 실시양태에서, 조성물은 감소된 양 또는 용량의 VMAT2 억제제가 투여된 후에 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 견디는 환자의 능력에 기초하여 조성물의 투여를 중단하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여는 제1 기간, 예컨대 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4주 동안 중단되고, 이어서 투여는 감소된 용량의 VMAT2 억제제의 조성물로 계속된다.
- [0196] 일부 실시양태에서, 조성물은 환자 또는 의료 관리 종사자에게 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 유발할 수 있다는 것을 통지하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 환자 또는 의료 관리 종사자에게 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상의 증가된 위험을 유발할 수 있다는 것을 통지하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 환자 또는 의료 관리 종사자에게 환자에 대한 VMAT2 억제제의 투여가 기존 파킨슨증 또는 파킨슨-유사 징후 또는 증상의 악화를 유발할 수 있다는 것을 통지하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 환자에게 임의의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 의료 관리 종사자에게 보고하도록 통지하는 것을 추가로 포함한다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 조성물은 기존 파킨슨증을 갖는 환자에게 투여되지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 VMAT2 억제제를 사용한 치료의 개시 전에 환자가 기존 파킨슨증을 갖는지 여부를 결정하는 것을 추가로 포함한다.
- [0198] 일부 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하고 있는 환자에게 파킨슨병을 치료하는데 사용되는 1종 이상의 의약을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 의약은 도파민 전구체와 조합된 도파민 데카르복실라제 억제제, 예를 들어 도파민 전구체 레보도파와 조합된 도파민 데카르복실라제 억제제 카르비도파 또는 벤세라지드이다. 일부 실시양태에서, 의약은 카테콜-o-메틸트랜스퍼라제 (COMT) 억제제, 예컨대 엔타카폰, 톨카폰 또는 오피카폰이다. 일부 실시양태에서, 의약은 도파민 전구체와 조합되고 COMT 억제제와 추가로 조합된 도파민 데카르복실라제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 의약은 도파민 효능제, 예컨대 프라미펙솔, 로피니롤, 아포모르핀, 브로모크립틴 또는 로티고틴이다. 일부 실시양태에서, 의약은 모노아민 옥시다제 B 억제제, 예컨대 셀레길린, 라사길린 또는 사피나미드이다. 일부 실시양태에서, 의약은 아만타딘이다. 일부 실시양태에서, 의약은 항콜린성 약물, 예컨대 트리헥시페니딜 또는 벤즈트로핀이다. 일부 실시양태에서, 의약은 레보도파, 카르비도파 및 오피카폰으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 의약은 레보도파, 카르비도파 및 엔타카폰으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 의약은 카르비도파 및 오피카폰과 조합된 레보도파이다. 일부 실시양태에서, 의약은 리바스티그민, 카리프라진 및 팔리페리돈으로부터 선택된다.
- [0199] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 VMAT2 억제제의 투여 전에, 환자는 < 0.3의 심슨-안구스 척도 점수를 가졌다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 VMAT2 억제제의 투여 후에, 환자는 > 1의 심슨-안구스 척도 점수의 변화를 가졌다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 투여 전에, 환자는 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있다.
- [0201] 일부 실시양태에서, 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 환자는 1종 이상의 항진정병제, 항우울제, 항간질제 또는 파킨슨증을 유발할 가능성이 있는 것으로 공지된 다른 약물을 공-투여받고 있는 환자이다. 일부 실시양태에서, 환자는 암로디핀, 아트로핀, 벤즈트로핀, 클로나제팜, 클로자핀,

플루옥세틴, 가바펜틴, 라믹탈, 리시노프릴, 리튬, 루라시돈, 올란자핀, 옥시코돈, 팔리페리돈, 프레가발린, 프라조신, 퀘티아핀, 티오티센, 티자니딘, 발프로산 및 발프로에이트로부터 선택된 1종 이상의 약물을 공-투여받고 있다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 다른 약물을 공-투여받고 있는 환자는 임상적으로 안정하다.

[0202] 일부 실시양태에서, 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 환자는 1종 이상의 항정신병제를 공-투여받고 있는 환자이다. 일부 실시양태에서, 항정신병 약물은 정형 항정신병 약물이다. 일부 실시양태에서, 정형 항정신병 약물은 플루페나진, 할로페리돌, 록사핀, 몰린돈, 페르페나진, 피모지드, 술피리드, 티오리다진 또는 트리플루오페라진이다. 일부 실시양태에서, 항정신병 약물은 비정형 항정신병 약물이다. 일부 실시양태에서, 비정형 항정신병 약물은 아리피프라졸, 아세나핀, 클로자핀, 일로페리돈, 올란자핀, 팔리페리돈, 퀘티아핀, 리스페리돈 또는 지프라시돈이다. 일부 실시양태에서, 비정형 항정신병 약물은 클로자핀이다.

[0203] 일부 실시양태에서, 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 환자는 기존 파킨슨증을 갖는 환자이다. 일부 실시양태에서, 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 환자는 기존 파킨슨병 (특발성 파킨슨병으로도 지칭됨)을 갖는 환자이다. 일부 실시양태에서, 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 환자는 피질기저 변성, 루이 소체 치매, 약물-유발 파킨슨증, 본태성 진전, 다계통 위축, 진행성 핵상 마비 및 혈관 파킨슨증으로부터 선택된 기존 상태를 갖는 환자이다. 일부 실시양태에서, 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험할 증가된 위험이 있는 환자는 기존 보행 장애를 갖는 환자이다. 일부 실시양태에서, 기존 상태를 갖는 환자는 임상적으로 안정하다.

[0204] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 VMAT2 억제제의 투여 전에, 환자는 ≥ 0.3 의 심슨-안구스 척도 점수를 가졌다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 VMAT2 억제제의 투여 후에, 환자는 > 1 의 심슨-안구스 척도 점수의 변화를 가졌다.

[0205] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상은 운동 곤란 또는 수의적 근육 운동 능력의 상실, 진전, 보행 장애 및 침흘림으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상은 무운동증, 중증 진전, 보행 장애 (서플링, 가속보행) 및 침흘림으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상은 낙상, 보행 장애, 진전, 침흘림 및 파소운동증으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상은 떨림, 신체 강직, 운동 또는 보행 곤란 및 균형 유지 곤란으로부터 선택된다.

[0206] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상은 환자에게 투여되는 VMAT2 억제제의 용량을 시작하거나 증가시킨 후 처음 2주 내에 발생한다.

[0207] 일부 실시양태에서, 조성물은 환자에게 투여되는 VMAT2 억제제의 용량을 시작하거나 증가시킨 후 처음 2주 내에 환자가 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않은 경우에 VMAT2 억제제를 사용한 계속되는 치료를 위한 환자를 선택하는 것을 추가로 포함한다.

[0208] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상은 VMAT2 억제제를 투여한지 처음 2주 내에 발생한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상은 환자에게 투여되는 VMAT2 억제제의 양을 증가시킨지 처음 2주 내에 발생한다.

[0209] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상 중 적어도 1종의 중증도는 VMAT2 억제제의 투여를 중단한 후에 감소된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상 중 적어도 1종은 VMAT2 억제제의 투여를 중단한 후에 해소된다. 추가 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 디토실레이트이다.

[0210] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 동위원소 변형체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 염이다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진 토실레이트 염이다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 발베나진의 디토실레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 발베나진의 디토실레이트 염은 무정형이다.

[0211] 일부 실시양태에서, 발베나진의 디토실레이트 염은 실질적으로 무정형이다. 일부 실시양태에서, 발베나진의 디토실레이트 염은 실질적으로 결정질이다. 일부 실시양태에서, 발베나진의 결정질 디토실레이트 염은 6.3 , 17.9 및 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 2-세타 각에서의 X선 회절 피크를 포함하는 XRPD 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에

서, 발베나진의 결정질 디토실레이트 염은 6.3° 및 $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 2-세타 각에서의 X선 회절 피크를 포함하는 XRPD 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 발베나진의 결정질 디토실레이트 염은 $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 2-세타 각에서의 X선 회절 피크를 포함하는 XRPD 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 240°C 의 개시 온도 및 약 243°C 에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 포함하는 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0212] 일부 실시양태에서, 조성물은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정제 또는 캡슐의 형태로 투여된다.

[0213] 일부 실시양태에서, 조성물은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여된다.

[0214] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 20 mg 내지 약 160 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 20 mg 내지 약 140 mg, 약 20 mg 내지 약 130 mg, 약 20 mg 내지 120 mg, 약 30 mg 내지 120 mg 또는 약 40 mg 내지 약 120 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 20 mg 내지 약 100 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 20 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 40 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 50 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 60 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 70 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 80 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 100 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 약 120 mg에 등가인 양으로 투여된다.

[0215] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 20 mg 내지 약 160 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 20 mg 내지 약 140 mg, 약 20 mg 내지 약 130 mg, 약 20 mg 내지 120 mg, 약 30 mg 내지 120 mg 또는 약 40 mg 내지 약 120 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 20 mg 내지 약 100 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 20 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 40 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 50 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 60 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 70 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 80 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 100 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 약 120 mg에 등가인 양으로 투여된다.

[0216] 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 20 mg 내지 약 160 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 20 mg 내지 약 140 mg, 약 20 mg 내지 약 130 mg, 약 20 mg 내지 120 mg, 약 30 mg 내지 120 mg 또는 약 40 mg 내지 약 120 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 20 mg 내지 약 100 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 20 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 50 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 70 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 100 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 120 mg에 등가인 양이다.

[0217] 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 20 mg 내지 약 160 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 20 mg 내지 약 140 mg, 약 20 mg 내지 약 130 mg, 약 20 mg 내지 120 mg, 약 30 mg 내지 120 mg 또는 약 40 mg 내지 약 120 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 20 mg 내지 약 100 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 20 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 50 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 70 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 100 mg에 등가인 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 발베나진 유리 염기 약 120 mg에 등가인 양이다.

[0218] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의

한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 치료 유효량의 적어도 약 10%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 20%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 30%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 40%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 50%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 60%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 70%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 80%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 치료 유효량의 적어도 약 90%만큼 감소된다.

[0219] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양보다 10-90% 더 적다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양보다 20-80% 더 적다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양보다 30-70% 더 적다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양보다 40-60% 더 적다. 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양보다 약 50% 더 적다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양은 1일에 약 20 mg 내지 약 120 mg이다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양은 1일 1회 약 40 mg, 약 60 mg 또는 80 mg이다.

[0220] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양은 1일에 발베나진 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 10 mg 내지 약 70 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 10 mg 내지 약 40 mg, 약 10 mg 내지 약 30 mg, 약 20 mg 내지 약 80 mg, 약 20 mg 내지 약 70 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 50 mg, 약 20 mg 내지 약 40 mg, 약 20 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 80 mg, 약 30 mg 내지 약 70 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 50 mg, 약 30 mg 내지 약 40 mg이다. 추가 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 투여된다.

[0221] 특정 실시양태에서, VMAT2 억제제의 감소된 양 또는 용량은 1일에 발베나진 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg이다. 추가 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 투여된다.

[0222] 예를 들어, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양이 1일에 약 40 mg인 경우, 개체는 1일에 약 36, 35, 32, 30, 28, 25, 24, 20, 16, 12, 8 또는 4 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 마찬가지로, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양이 1일에 약 60 mg인 경우, 개체는 1일에 약 56, 50, 48, 45, 40, 32, 30, 24, 16 또는 8 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 마찬가지로, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여될 양이 1일에 약 80 mg인 경우, 개체는 1일에 약 72, 64, 60, 56, 50, 48, 45, 40, 32, 30, 24, 20, 16 또는 8 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 추가 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 투여된다.

[0223] 예를 들어, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 40 mg인 경우, 개체는 1일에 약 4-36 mg, 1일에 약 8-32 mg, 1일에 약 12-28 mg, 1일에 약 16-24 mg 또는 특정 실시양태에서 1일에 약 20 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 80 mg인 경우, 개체는 1일에 약 8-72 mg, 1일에 약 16-64 mg, 1일에 약 24-56 mg, 1일에 약 32-48 mg 또는 특정 실시양태에서 1일에 약 24 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 추가 실시양태에서, VMAT2 억제제는 1일 1회 투여된다.

[0224] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 40 mg인 경우, 개체는 1일에 약 5-35 mg, 1일에 약

10-30 mg, 1일에 약 15-30 mg, 1일에 약 15-25 mg 또는 특정 실시양태에서 1일에 약 20 mg 또는 1일에 약 30 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 40 mg인 경우, 개체는 격일로 약 40 mg의 동일한 투여량, 격일로 약 5-35 mg, 격일로 약 10-30 mg, 격일로 약 15-30 mg, 격일로 약 15-25 mg 또는 특정 실시양태에서 격일로 약 20 mg 또는 격일로 약 30 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다.

[0225] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 60 mg인 경우, 개체는 1일에 약 5-75 mg, 1일에 약 10-70 mg, 1일에 약 15-65 mg, 1일에 약 20-60 mg, 1일에 약 25-55 mg, 1일에 약 30-50 mg 또는 특정 실시양태에서 1일에 약 40 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 60 mg인 경우, 개체는 격일로 약 60 mg의 동일한 투여량, 격일로 약 5-75 mg, 격일로 약 10-70 mg, 격일로 약 15-65 mg, 격일로 약 20-60 mg, 격일로 약 25-55 mg, 격일로 약 30-50 mg 또는 특정 실시양태에서 격일로 약 40 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다.

[0226] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 80 mg인 경우, 개체는 1일에 약 5-75 mg, 1일에 약 10-70 mg, 1일에 약 15-65 mg, 1일에 약 20-60 mg, 1일에 약 25-55 mg, 1일에 약 30-50 mg 또는 특정 실시양태에서 1일에 약 40 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 80 mg인 경우, 개체는 격일로 약 80 mg의 동일한 투여량, 격일로 약 5-75 mg, 격일로 약 10-70 mg, 격일로 약 15-65 mg, 격일로 약 20-60 mg, 격일로 약 25-55 mg, 격일로 약 30-50 mg 또는 특정 실시양태에서 격일로 약 40 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다.

[0227] 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 80 mg인 경우, 개체는 1일에 약 10-75 mg, 1일에 약 20-70 mg, 1일에 약 30-65 mg, 1일에 약 40-65 mg, 1일에 약 45-45 mg 또는 특정 실시양태에서 1일에 약 60 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 환자에게 투여되는 투여량이 1일에 약 80 mg인 경우, 개체는 격일로 약 80 mg의 동일한 투여량, 격일로 약 10-75 mg, 격일로 약 20-70 mg, 격일로 약 30-65 mg, 격일로 약 40-65 mg, 격일로 약 45-45 mg 또는 특정 실시양태에서 격일로 약 60 mg의 감소된 투여량을 받을 수 있다.

[0228] 일부 실시양태에서, 환자가 제1 치료 유효량의 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하지 않는 경우, 환자는 제2 치료 유효량을 받을 수 있으며, 여기서 제2 치료 유효량은 제1 치료 유효량과 비교하여 동일하거나 더 높은 용량일 수 있다. 일부 추가 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 약 30 내지 100 mg의 양이고, 제2 치료 유효량은 약 40 mg 내지 약 120 mg의 양이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg 및 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg 및 약 120 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 40 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 40 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 40 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 60 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 40 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 80 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 60 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 60 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 60 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 80 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 80 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 80 mg이다.

[0229] 일부 실시양태에서, 환자가 제1 치료 유효량의 VMAT2 억제제의 투여의 결과로서 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상을 경험하는 경우, 환자는 제2 치료 유효량을 받을 수 있으며, 여기서 제2 치료 유효량은 제1 치료 유효량에서의 양보다 더 적다. 일부 추가 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 약 30 내지 100 mg의 양이고, 제2 치료 유효량은 약 40 mg 내지 약 120 mg의 양이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1

일에 발베나진 유리 염기 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg 및 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg 또는 약 60 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 40 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 30 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 60 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 40 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 80 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 40 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 60 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 30 mg이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 60 mg이고, 제2 치료 유효량은 1일에 발베나진 유리 염기 약 20 mg이다.

[0230] 일부 실시양태에서, 조성물은 혈장 mL당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)- α -DHTBZ의 최대 혈장 농도 (Cmax) 및 12시간 기간에 걸쳐 Cmax의 대략 약 적어도 33%-50%의 최소 혈장 농도 (Cmin)를 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, VMAT2 억제제는 (i) 혈장 mL당 약 15 ng 내지 약 60 ng의 (+)- α -DHTBZ의 치료 농도 범위; 및 (ii) 약 8시간 내지 약 24시간의 기간에 걸쳐 혈장 mL당 적어도 15 ng의 (+)- α -DHTBZ의 한계 농도를 달성하기에 충분한 양으로 투여된다.

[0231] 일부 실시양태에서, 조성물은 제1 기간 동안 제1 양으로 투여되고, 이어서 양은 제2 양으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1주이다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1주 초과, 예컨대 2주, 3주 또는 4주이다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1개월, 2개월, 3개월 또는 그 초과이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제2 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제2 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가이다.

[0232] 일부 실시양태에서, 조성물은 제1 기간 동안 제1 양으로 투여되고, 이어서 양은 제2 양으로 감소된다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1주이다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1주 초과, 예컨대 2주, 3주 또는 4주이다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1개월, 2개월, 3개월 또는 그 초과이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제2 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제2 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가이고, 제2 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가이고, 제2 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가이고, 제2 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가이다.

[0233] 일부 실시양태에서, 조성물은 제1 기간 동안 제1 양으로 투여되고, VMAT 억제제의 투여는 중단된다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1주이다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1주 초과, 예컨대 2주, 3주 또는 4주이다. 일부 실시양태에서, 제1 기간은 1개월, 2개월, 3개월 또는 그 초과이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 40 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 60 mg에 등가이다. 일부 실시양태에서, 제1 양은 1일 1회 발베나진 유리 염기 약 80 mg에 등가이다.

[0234] 일부 실시양태에서, 조성물은 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 치료하기 위해 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애는 과다운동성 운동 장애, 기분 장애, 양극성 장애, 정신분열증, 분열정동 장애, 기분 장애에서의 조증, 기분 장애에서의 우울증, 치료-불응성 강박 장애, 레쉬-니한 증후군과 연관된 신경계 기능장애, 알츠하이머병과 연관된 초조, 유약 X 증후군 또는 유약 X-연관 진전-운동실조 증후군, 자폐증 스펙트럼 장애, 레트 증후군 또는 무도병-유극적혈구증가증이다.

[0235] 일부 실시양태에서, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애는 과다운동성 운동 장애이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지연성 이상운동증이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 틱 장애이다. 일부 실시양태에서, 틱 장애는 투렛 증후군이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 헌팅톤병이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 무도병형 운동, 전신 이상긴장증, 초점성 이상긴장증 및 근간대성경련 운동이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 헌팅톤병과 연관된 무도병이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 운동실조, 무도병, 이상긴장증, 헌팅톤병, 근간대성경련, 하지 불안 증후군 또는 진전

이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애이고, VMAT2 억제제는 듀테트라베나진 또는 테트라베나진이다.

- [0236] 일부 실시양태에서, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 과다운동성 운동 장애이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 지연성 이상운동증이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 틱 장애이다. 일부 실시양태에서, 틱 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 투렛 증후군이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 헌팅톤병이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 무도병형 운동, 전신 이상긴장증, 초점성 이상긴장증 및 근간대성경련 운동이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 헌팅톤병과 연관된 무도병이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 운동실조, 무도병, 이상긴장증, 헌팅톤병, 근간대성경련, 하지 불안 증후군 또는 진전이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, 과다운동성 운동 장애는 헌팅톤병 이외의 질환 또는 장애이고, VMAT2 억제제는 지적 및 발달 장애 (IDD)를 갖는 환자에서의 듀테트라베나진 또는 테트라베나진이다.
- [0237] 일부 실시양태에서, 지적 및 발달 장애 (IDD)는 지적 장애 및 발달 장애를 포함한다. 일부 실시양태에서, 지적 및 발달 장애 (IDD)는 지적 장애이다. 일부 실시양태에서, 지적 및 발달 장애 (IDD)는 발달 장애이다. 일부 실시양태에서, 지적 및 발달 장애 (IDD)는 신체 일부 또는 계가 이환되는 것을 특징으로 한다. 추가 실시양태에서, 신체 일부 또는 계는 신경계, 감각계, 대사 및 변성계로부터 선택된다.
- [0238] 일부 실시양태에서, 조성물은 하기로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하기 위해 환자에게 투여된다:
- [0239] 운동실조 또는 척수성 근육 위축, 예컨대 척수소뇌성 운동실조 유형 17 (SCA17) / HDL4, 운동실조, 척수성 근육 위축, 근위축성 측삭 경화증, 가족성 근위축성 측삭 경화증, 선천성 연수척수성 근육 위축, 치상핵적핵-담창구 시상하핵 위축, 유전성 운동 뉴런 질환 및 유전성 경직성 하반신마비;
- [0240] 무도병, 예컨대 양성 유전성 무도병, 무도병, 미토콘드리아 질환/원인과 연관된 무도병, 윌슨병과 연관된 무도병, 임신성 무도병, 무도병-유극적혈구증가증, 약물-유발 무도병, 편측발리즘, 류마티스/시데남 무도병 및 갑상선중독성 무도병/갑상선기능항진 무도병;
- [0241] 선천성 기형, 변형 또는 이상, 예컨대 안젤만 증후군, 선천성 신경계 장애, 에카르디 증후군, 신경섬유종증, 선천성 안면 신경 저형성증, 뢰비우스 II 증후군, 코케인 증후군, 쇼그렌-라르손 증후군, 로렌스-문-바르데-비들 증후군, 유약 X 증후군 및 프라더-윌리 증후군;
- [0242] 치매, 예컨대 AIDS-관련 치매, 알츠하이머병, 선천성 신경계 변성, 루이 소체 치매, 미세경색 치매, 초로기 치매, 노인성 치매 및 혈관성 치매;
- [0243] 구강, 타액선 및 턱의 질환, 예컨대 설통 / 구강 작열감 증후군 및 측두하악 관절 장애;
- [0244] 이상운동증, 예컨대 인두 이상운동증, 이상운동증, 이상운동증 (신생아), 이상운동증 (식도), 레보도파-유발 이상운동증, 발작성 운동유발 이상운동증, 발작성 비운동유발 이상운동증 및 호흡기 이상운동증;
- [0245] 이상긴장증, 예컨대 안검연축, 협측설 증후군, 약물-유발 급성 이상긴장증, 조기 발병 원발성 이상긴장증, 유전적 염전 이상긴장증, 손 이상긴장증/서경, 특발성 비가족성 이상긴장증, 특발성 구강안면 이상긴장증/메이지병, 후두 이상긴장증, 구강하악 이상긴장증 및 연축성 사경/경부 이상긴장증;
- [0246] 내분비, 영양 및 대사 질환, 예컨대 윌슨병, 당뇨병, 비만, 증후군 X 및 레쉬-니한 증후군;
- [0247] 간질, 예컨대 발틱 근간대성 간질, 양성 가족성 신생아 경련, 간질, 선천성 간질, 라포라 근간대성 간질, 영아기의 중증 근간대성 간질 및 경련;
- [0248] 습관 및 충동 장애, 예컨대 폭식 장애, 절도벽, 충동 조절 장애, 발모벽, 간헐성 폭발 장애, 병적 도박 및 방화벽;
- [0249] 헌팅톤병 또는 관련 장애, 예컨대 헌팅톤병, 헌팅톤병-유사 증후군 1-3, 헌팅톤 무도병 및 X-연관 맥레오드 신경유극적혈구증가증 증후군;

- [0250] 기분 또는 정신병적 장애, 예컨대 정신분열증, 정신병, 조증, 양극성 장애, 우울증 및 기분 장애;
- [0251] 다른 질환 또는 장애, 예컨대 손더름, 과소운동증, 과소운동증 (신생아), 운동 장애, 토끼 증후군, 경직, 업 앤 다운 현상, 천식, 암, 선천성 안진, 가족성 편마비성 편두통, 태아 운동 장애 및 류마티스 관절염;
- [0252] 신경성, 스트레스-관련 및 신체형 장애, 예컨대 사회 불안 장애, 공황 장애, 범불안 장애, 강박 장애, 외상후 스트레스 장애 및 심인성 운동 장애;
- [0253] 기저 신경절의 다른 변성 질환, 예컨대 판토테네이트 키나제-연관 신경변성, 진행성 핵상 마비, 다계통 위축, 난독증, 기저 신경절 변성 및 신경페리틴병증;
- [0254] 다른 추체외로 및 운동 장애, 예컨대 편측발리스무스, 추체외로 장애, 본태성 진전, 이근연축, 과도놀람증, 정좌불능, 발리스무스 / 편측발리증, 근간대성경련 및 하지 불안 증후군 / 윌리스-에크보 증후군;
- [0255] 다른 신경계 또는 운동 기능, 예컨대 수면-관련 이갈이, 비정상적 불수의 운동 장애, 외계인 사지 증후군, 알츠하이머병 (초조), 어둔함, 간대성 편측안면 연축, 후각 신경 무발생증, 선천성 두개 신경 마비, 운동 운동실조 증후군, 가족성 주기성 마비, 선천성 반부전마비, 미세 운동 지연, 미세 운동 기능 기능장애, 대운동 지연, 다발성 경화증, 선천성 이완성 마비, 선천성 호르너 증후군, 소아기 교대성 편마비, 운동 발달 지연, 뇌성 마비, 아테토이드 뇌성 마비, 자세, 가성마비, 정신운동 과잉행동, 운동완만, 연합운동, 무운동증, 릴리-데이 증후군 및 무정위운동증;
- [0256] 파킨슨 / 파킨슨증, 예컨대 파킨슨증, 약물-유발 파킨슨증, 소자증 및 파킨슨병;
- [0257] 사기저하 및 주관적 무능력을 포함한 사기저하;
- [0258] 소아-발병 행동 및 정서 장애, 예컨대 주의력 결핍 과잉행동 장애, 주의력 결핍 장애, 과다운동증, 과다운동증 (신생아), 적대적 반항 장애, 잠정적 틱 장애, 지속성 (만성) 운동 또는 음성 틱 장애, 상동증적 운동 장애, 상동증 및 투렛 증후군;
- [0259] 전반적 발달 장애, 예컨대 자폐증 스펙트럼 장애, 레트 증후군, 아스퍼거 증후군, 전반적 발달 장애 NOS 및 난독증; 및
- [0260] 물질 남용 또는 의존, 예컨대 중독 장애, 알콜중독, 코카인 의존, 불법 약물 남용, 메탐페타민 남용, 메탐페타민 중독/의존, 메탐페타민 사용 장애, 모르핀 남용, 모르핀-유사체 남용, 니코틴 의존, 다물질 남용 및 처방 약물 남용.
- [0261] 일부 실시양태에서, 환자는 22q11.2 결실 증후군을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 환자는 22q11.2 결실 증후군을 갖는 것으로 인해 환자는 정신 장애가 발생할 소인이 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 COMT 반수체기능부전을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 환자는 COMT 반수체기능부전을 갖는 것으로 인해 환자는 정신 장애가 발생할 소인이 있다.
- [0262] 일부 실시양태에서, 환자는 구개심장안면 증후군 (VCFS)을 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 구개심장안면 증후군을 갖는 환자는 3Mb 결실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 3Mb 결실은 COMT 및 TBX1의 결실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 구개심장안면 증후군을 갖는 환자는 1.5 Mb 결실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 1.5 Mb 결실은 TBX1 및 COMT의 결실을 포함한다.
- [0263] 본원에 기재된 각각의 및 모든 방법, 조성물 또는 용도는 또한 임의로 다음 제한을 포함한다: "VMAT2 억제제가 듀테트라메나진 또는 테트라메나진인 경우에 VMAT2 억제제는 헌팅톤병 이외의 신경계 또는 정신 질환 또는 장애를 치료하기 위해 환자에게 투여된다".
- [0264] 일부 실시양태에서, 조성물은 환자를 1종 이상의 노출-관련 유해 반응에 대해 모니터링하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 과민성 반응으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 피부과적 반응을 동반하거나 동반하지 않은 과민성 반응으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 피부과적 반응을 동반한 과민성 반응으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 알레르기성 피부염, 혈관부종, 소양증 및 두드러기로부터 선택된다.
- [0265] 일부 실시양태에서, 과민성은 제I형 과민성이다. 일부 실시양태에서, 과민성은 제IV형 과민성이다.

- [0266] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 두드러기, 소양증, 알레르기성 피부염 및 혈관부종으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 두드러기, 알레르기성 피부염 및 혈관부종으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 과민성 반응 및 발진으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 발진이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 발진, 두드러기 및 혈관부종과 일치하는 반응으로부터 선택된다.
- [0267] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 혈관부종과 일치하는 반응으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 혈관부종과 일치하는 1종 이상의 노출-관련 유해 반응은 얼굴, 입술 및 입의 종창 및 호흡곤란으로부터 선택된다.
- [0268] 일부 실시양태에서, 그를 필요로 하는, 1종 이상의 노출-관련 유해 반응의 증가된 위험이 있는 환자는 알레르기의 병력을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 약물, 예를 들어 페니실린 또는 파록세틴; 1종 이상의 유형의 음식물, 예를 들어 계란, 우유, 땅콩, 각과류, 어류, 패류, 밀 또는 대두; 및/또는 고양이에 대한 알레르기의 병력을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 심마진의 병력을 갖는다.
- [0269] 일부 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 노출-관련 유해 반응을 경험하고 있는 환자에게 스테로이드 및 항히스타민제로부터 선택된 1종 이상의 의약을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 전신 글루코코르티코이드, 예컨대 프레드니손이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 히드로코르티손 크림이다. 일부 실시양태에서, 항히스타민제는 디펜히드라민이다.
- [0270] 일부 실시양태에서, 환자는 또한 디곡신을 투여받고 있고, 방법은 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 디곡신의 용량은 감소된다.
- [0271] 일부 실시양태에서, 환자는 또한 디곡신을 투여받고 있고, 방법은 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계, 후속적으로 환자가 디곡신을 사용한 치료를 시작할 것인지 결정하는 단계 및 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 계속 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 디곡신의 용량은 감소된다.
- [0272] 일부 실시양태에서, 환자는 또한 디곡신을 투여받고 있고, 방법은 환자에게 치료 유효량의 VMAT2 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 투여는 디곡신 단독을 투여받은 환자에 대한 평균 디곡신 C_{max} 보다 약 1.5 내지 2.5배 더 높은 평균 디곡신 C_{max} 및/또는 디곡신 단독을 투여받은 환자에 대한 평균 디곡신 $AUC_{0-\infty}$ 보다 약 1 내지 약 2배 더 높은 평균 디곡신 $AUC_{0-\infty}$ 를 생성한다.
- [0273] 일부 실시양태에서, 환자는 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6)의 저 대사자이다. 특정 실시양태에서, 환자는 CYP2D6 저 대사자 유전자형을 갖는다. 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6G1846A 유전자형 또는 CYP2D6C100T 유전자형으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6G1846A (AA) 유전자형 또는 CYP2D6G1846A (AG) 유전자형 중 하나이다. 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6G1846A (AA) 유전자형이다. 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6C100T (TT) 유전자형 또는 CYP2D6C100T (CT) 유전자형 중 하나이다. 특정 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형은 CYP2D6C100T (TT) 유전자형이다. 일부 실시양태에서, CYP2D6 저 대사자 유전자형을 갖는 환자는 약 40 mg의 양의 발베나진 유리 염기를 1일 1회 투여받는다.
- [0274] 일부 실시양태에서, CYP2D6의 저 대사자인 환자에 대한 투여는 (+)- α -3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올의 증가된 노출을 유발한다. 일부 실시양태에서, CYP2D6의 저 대사자인 환자에 대한 투여는 1종 이상의 임상적으로 유의한 파킨슨-유사 징후 또는 증상의 증가된 위험을 유발한다. 일부 실시양태에서, CYP2D6의 저 대사자인 환자에 대한 투여는 환자의 QT 간격의 연장을 유발한다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여되는 양보다 더 적다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 CYP2D6 저 대사자가 아닌 환자에게 투여되는 것과 동일한 양이다.
- [0275] 부형제의 선택은 특정한 투여 방식, 활성 성분의 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 투여 형태의 성질과 같은 인자에 크게 좌우된다.
- [0276] 본원에 제공된 제약 조성물은 단위 투여 형태 또는 다중-투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 단위-투여 형태는, 인간 및 동물 대상체에 대한 투여에 적합하며 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 개별적으로 패키징된 물리적 이산 단위를 지칭한다. 각각의 단위-용량은 필요한 제약 담체 또는 부형제와 함께 목적하는 치료 효과를 제공하는데 충분한 미리 결정된 양의 활성 성분(들)을 함유한다. 단위-투여 형태의 예는 앰플, 시린지 및 개별적으로 패키징된 정제 및 캡슐을 포함한다. 단위 투여 형태는 그의 분획으로 또는 다중으로 투여될 수 있

다. 다중-투여 형태는 분리된 단위-투여 형태로 투여될, 단일 용기 내에 패키징된 복수의 동일한 단위-투여 형태이다. 다중-투여 형태의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병, 또는 파인트 또는 갤런의 병을 포함한다.

[0277] 본원에 제공된 제약 조성물은 단독으로, 또는 본원에 제공된 1종 이상의 다른 화합물, 1종 이상의 다른 활성 성분과 조합되어 투여될 수 있다. 본원에 제공된 제약 조성물은 경구, 비경구 및 국소 투여를 위한 다양한 투여 형태로 제제화될 수 있다. 제약 조성물은 또한 지연-, 연장-, 장기-, 지속-, 펄스형-, 제어-, 가속- 및 신속-, 표적화-, 프로그램화-방출을 포함한 변형 방출 투여 형태, 및 위 체류 투여 형태로서 제제화될 수 있다. 이들 투여 형태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다. 본원에 제공된 제약 조성물은 1회 또는 시간 간격을 두고 다수회 투여될 수 있다. 정확한 투여량 및 치료 지속기간은 치료될 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라 달라질 수 있고, 공지된 시험 프로토콜을 사용하여 실험적으로 또는 생체내 또는 시험관내 시험 또는 진단 데이터로부터의 외삽에 의해 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 임의의 특정한 개체의 경우, 구체적 투여 요법이 개체의 필요에 따라 및 제제를 투여하거나 또는 투여를 감독하는 자의 전문적인 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 한다는 것이 추가로 이해된다.

[0278] 경구 투여

[0279] 본원에 제공된 제약 조성물은 경구 투여를 위해 고체, 반고체 또는 액체 투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 경구 투여는 또한 협착, 설측 및 설하 투여를 포함한다. 적합한 경구 투여 형태는 정제, 캡슐, 환제, 트로키, 로젠지, 파스틸, 카세, 펠릿, 약물첨가 추잉 검, 과립, 벌크 분말, 발포성 또는 비-발포성 분말 또는 과립, 용액, 에멀전, 현탁액, 용액, 웨이퍼, 스프링클, 엘릭시르 및 시럽을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 활성 성분(들)에 추가로, 제약 조성물은 결합제, 충전제, 희석제, 봉해제, 습윤제, 윤활제, 활택제, 착색제, 염료-이동 억제제, 감미제 및 향미제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다.

[0280] 결합제 또는 과립화제는 정제에 응집력을 부여하여, 정제가 압축 후에도 그대로 유지되는 것을 보장한다. 적합한 결합제 또는 과립화제는 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비-젤라틴화 전분 (예를 들어, 스타치 (STARCH) 1500); 젤라틴; 당, 예컨대 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 당밀 및 락토스; 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 알긴산, 알기네이트, 아이리쉬 모스의 추출물, 판위 검, 가티 검, 차전자피의 점액, 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 비검, 라치 아라보갈락탄, 분말화 트라가칸트 및 구아 검; 셀룰로스, 예컨대 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스 (HEC), 히드록시프로필셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC); 미세결정질 셀룰로스, 예컨대 아비셀(AVICEL)-PH-101, 아비셀-PH-103, 아비셀 RC-581, 아비셀-PH-105 (에프엠씨 코퍼레이션(FMC Corp.), 펜실베이니아주 마르쿠스 후크); 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 충전제는 활석, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비젤라틴화 전분 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 결합제 또는 충전제는 본원에 제공된 제약 조성물 중에 약 50 내지 약 99 중량%로 존재할 수 있다.

[0281] 적합한 희석제는 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토스, 소르비톨, 수크로스, 이노시톨, 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 건조 전분 및 분말화 당을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 희석제, 예컨대 만니톨, 락토스, 소르비톨, 수크로스 및 이노시톨은, 충분한 양으로 존재하는 경우, 저작에 의해 입에서 봉해되도록 하는 특성을 일부 압축 정제에 부여할 수 있다. 이러한 압축 정제는 저작성 정제로서 사용될 수 있다.

[0282] 적합한 봉해제는 한천; 벤토나이트; 셀룰로스, 예컨대 메틸셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스; 목재 제품; 천연 스폰지; 양이온-교환 수지; 알긴산; 검, 예컨대 구아 검 및 비검 HV; 시트러스 펄프; 가교 셀룰로스, 예컨대 크로스카르멜로스; 가교 중합체, 예컨대 크로스포비돈; 가교 전분; 탄산칼슘; 미세결정질 셀룰로스, 예컨대 소듐 스타치 글리콜레이트; 폴라크릴린 포타슘; 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분 및 예비-젤라틴화 전분; 점토; 알긴; 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 제공된 제약 조성물 중 봉해제의 양은 제제의 유형에 따라 달라지며, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 식별가능하다. 본원에 제공된 제약 조성물은 약 0.5 내지 약 15 중량% 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 봉해제를 함유할 수 있다.

[0283] 적합한 윤활제는 스테아르산칼슘; 스테아르산마그네슘; 미네랄 오일; 경질 미네랄 오일; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리콜, 예컨대 글리세롤 베헤네이트 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 스테아르산; 소듐 라우릴 술페이트; 활석; 수소화 식물성 오일, 예컨대 팜콩 오일, 목화씨 오일, 해바라기 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; 스테아르산아연; 에틸 올레에이트; 에틸 라우레이트; 한천; 전분; 석송; 실리카 또는 실리카 겔, 예컨대 에어로실(AEROSIL)®200 (더블유.알. 그레이스 캄파니(W.R. Grace Co.), 메릴랜드주 볼티모어)

및 캡-오-실(CAB-O-SIL)® (매사추세츠주 보스턴의 캐보트 캄파니(Cabot Co.)); 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 제공된 제약 조성물은 약 0.1 내지 약 5 중량%의 윤활제를 함유할 수 있다. 적합한 활택제는 콜로이드성 이산화규소 캡-오-실® (매사추세츠주 보스턴의 캐보트 캄파니) 및 석면-무함유 활택을 포함한다. 착색제는 임의의 승인되고 공인된 수용성 FD&C 염료 및 알루미늄 수화물에 현탁된 수불용성 FD&C 염료 및 착색 레이크 및 그의 혼합물을 포함한다. 착색 레이크는 수용성 염료를 중금속의 수화 산화물에 흡착시켜 불용성 형태의 염료를 생성하는 조합물이다. 향미제는 식물, 예컨대 과일로부터 추출된 천연 향미제 및 유쾌한 미각을 제공하는 화합물의 합성 블렌드, 예컨대 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트를 포함한다. 감미제는 수크로스, 락토스, 만니톨, 시럽, 글리세린 및 인공 감미제, 예컨대 사카린 및 아스파르탐을 포함한다. 적합한 유화제는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트 및 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 (트윈(TWEEN)® 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 80 (트윈® 80) 및 트리에탄올아민 올레에이트를 포함한다. 현탁화제 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 펙틴, 트라가칸트, 비검, 아카시아, 소듐 카르보메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 보존제는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 벤조산나트륨 및 알콜을 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함한다. 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알콜 및 시럽을 포함한다. 에멀전에서 이용되는 비-수성 액체의 예는 미네랄 오일 및 목화씨 오일을 포함한다. 유기 산은 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 공급원은 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 포함한다.

[0284] 다수의 담체 및 부형제가 심지어 동일한 제제 중에서도 여러 기능을 제공할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 제공된 제약 조성물은 압축 정제, 습제 정제, 저작성 로젠지, 급속 용해 정제, 다중 압축 정제, 또는 장용-코팅 정제, 당-코팅 또는 필름-코팅 정제로서 제공될 수 있다. 장용 코팅 정제는 위산의 작용에는 견디지만 장에서는 용해 또는 분해되어, 위의 산성 환경으로부터 활성 성분을 보호하는 물질로 코팅된 압축 정제이다. 장용-코팅은 지방산, 지방, 페닐살리실레이트, 왁스, 셀락, 암모니아화 셀락 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 당-코팅 정제는 거부할만한 맛 또는 냄새를 차폐시키기고 정제를 산화로로부터 보호하는데 유익할 수 있는 당 코팅으로 둘러싸인 압축 정제이다. 필름-코팅 정제는 수용성 물질의 얇은 층 또는 필름으로 덮힌 압축 정제이다. 필름 코팅은 히드록시에틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 필름 코팅은 당 코팅과 동일한 일반적인 특징을 부여한다. 다중 압축 정제는 1회 초과 압축 주기에 의해 제조된 압축 정제, 예컨대 층상 정제 및 프레스-코팅 또는 건조-코팅 정제이다.

[0285] 정제 투여 형태는 분말화, 결정질 또는 과립 형태의 활성 성분 단독으로부터 또는 본원에 기재된 1종 이상의 담체 또는 부형제, 예컨대 결합제, 붕해제, 제어-방출 중합체, 윤활제, 희석제 및/또는 착색제와의 조합으로부터 제조될 수 있다. 향미제 및 감미제는 저작성 정제 및 로젠지의 형성에 특히 유용하다.

[0286] 본원에 제공된 제약 조성물은 젤라틴, 메틸셀룰로스, 전분 또는 알긴산칼슘으로 제조될 수 있는 연질 또는 경질 캡슐로서 제공될 수 있다. 건식-충전 캡슐 (DFC)로서 또한 공지된 경질 젤라틴 캡슐은 2개의 섹션으로 이루어지며, 한 섹션이 나머지 섹션 위로 미끄러져, 활성 성분을 완전히 봉입한다. 연질 탄성 캡슐 (SEC)은 글리세린, 소르비톨 또는 유사한 폴리올의 첨가에 의해 가소화되는 연질 구상 셀, 예컨대 젤라틴 셀이다. 연질 젤라틴 셀은 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는 본원에 기재된 것, 예컨대 메틸- 및 프로필-파라벤 및 소르브산이다. 본원에 제공된 액체, 반고체 및 고체 투여 형태는 캡슐에 캡슐화될 수 있다. 적합한 액체 및 반고체 투여 형태는 프로필렌 카르보네이트, 식물성 오일 또는 트리고리세리드 중의 용액 및 현탁액을 포함한다. 캡슐은 또한 활성 성분의 용해를 변형 또는 지속시키기 위해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다.

[0287] 본원에 제공된 제약 조성물은 액체 및 반고체 투여 형태, 예컨대 에멀전, 용액, 현탁액, 엘릭시르 및 시럽으로 제공될 수 있다. 에멀전은 한 액체가 또 다른 액체 전반에 걸쳐 작은 방울의 형태로 분산되어 있는 2-상 시스템이며, 이는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 에멀전은 제약상 허용되는 비-수성 액체 또는 용매, 유화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 현탁액은 제약상 허용되는 현탁화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 수성 알콜성 용액은 제약상 허용되는 아세탈, 예컨대 저급 알킬 알데히드의 디(저급 알킬) 아세탈 (용어 "저급"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미함), 예를 들어 아세트알데히드 디에틸 아세탈; 및 1개 이상의 히드록실기를 갖는 수산화성 용매, 예컨대 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함할 수 있다. 엘릭시르는 투명한, 감미된 및 히드로알콜성 용액이다. 시럽은 당, 예를 들어 수크로스의 농축 수용액이며, 이는 또한 보존제를 함유할 수 있다. 액체 투여 형태의 경우, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액은 투여를 위해 편리하게 측정되도록 충

분한 양의 제약상 허용되는 액체 담체, 예를 들어 물로 희석될 수 있다.

- [0288] 다른 유용한 액체 및 반고체 투여 형태는 본원에 제공된 활성 성분(들) 및 디알킬화 모노- 또는 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대 1,2-디메톡시메탄, 디글림, 트리글림, 테트라글림, 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르를 함유하는 것을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 350, 550 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 지칭한다. 이들 제제는 추가로 1종 이상의 항산화제, 예컨대 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 히드로퀴논, 히드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 소르비톨, 인산, 비술과이트, 메타중아황산나트륨, 티오티프로피온산 및 그의 에스테르 및 디티오키르바메이트를 포함할 수 있다.
- [0289] 경구 투여를 위해 본원에 제공된 제약 조성물은 또한 리포솜, 미셀, 마이크로스피어 또는 나노시스템의 형태로 제공될 수 있다.
- [0290] 본원에 제공된 제약 조성물은 액체 투여 형태로 재구성되는 비발포성 또는 발포성 과립 및 분말로서 제공될 수 있다. 비-발포성 과립 또는 분말에 사용되는 제약상 허용되는 담체 및 부형제는 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말에 사용되는 제약상 허용되는 담체 및 부형제는 유기 산 및 이산화탄소 공급원을 포함할 수 있다. 착색제 및 향미제는 상기 투여 형태 모두에서 사용될 수 있다. 본원에 제공된 제약 조성물은 즉시 또는 변형 방출 투여 형태, 예컨대 지연-, 지속, 펄스-, 제어, 표적화- 및 프로그램화-방출 형태로 제제화될 수 있다.
- [0291] 본원에 제공된 제약 조성물은 목적하는 치료 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 성분 또는 목적하는 작용을 보충하는 물질, 예컨대 제산제, 양성자 펌프 억제제 및 H₂-수용체 길항제와 공동-제제화될 수 있다.
- [0292] 투여량
- [0293] 장애 또는 다른 상태, VMAT2 억제와 연관된 장애 또는 질환의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 호전에서, 적절한 투여량 수준은 일반적으로 1일에 환자 체중 kg당 약 0.001 내지 100 mg (1일에 mg/kg), 1일에 약 0.01 내지 약 80 mg/kg, 1일에 약 0.1 내지 약 50 mg/kg, 1일에 약 0.5 내지 약 25 mg/kg 또는 1일에 약 1 내지 약 20 mg/kg이며, 이는 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 이 범위 내에서 투여량은 1일에 0.005 내지 0.05, 0.05 내지 0.5 또는 0.5 내지 5.0, 1 내지 15, 1 내지 20 또는 1 내지 50 mg/kg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.001 내지 100 mg/kg이다.
- [0294] 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 25 내지 100 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.01 내지 약 40 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.1 내지 약 80 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.1 내지 약 50 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.1 내지 약 40 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.5 내지 약 80 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 0.5 내지 약 40 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 1 내지 약 80 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 1 내지 약 75 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 1 내지 약 50 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 1 내지 약 40 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 1 내지 약 25 mg/kg이다.
- [0295] 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 5.0 내지 150 mg이고, 특정 실시양태에서 1일에 10 내지 100 mg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 80 mg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일에 약 40 mg이다.
- [0296] 경구 투여의 경우, 제약 조성물은 치료될 환자에 대한 투여량의 대중적 조정을 위해 1.0 내지 1,000 mg의 활성 성분, 특히 약 1, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 40, 약 45, 약 50, 약 75, 약 80, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 400, 약 500, 약 600, 약 750, 약 800, 약 900 및 약 1,000 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 100 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 80 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 75 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 50 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 40 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 25 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다.

조성물은 1일에 1회, 2회, 3회 및 4회를 포함한, 1일에 1 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있다.

- [0297] 그러나, 임의의 특정한 환자를 위한 구체적 용량 수준 및 투여 빈도는 사용되는 구체적 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합물, 특정한 상태의 중증도, 및 요법을 겪는 숙주를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있고 그에 좌우될 것임이 이해될 것이다.
- [0298] 본원에 제공된 화합물은 또한 본원에 제공된 화합물이 유용한 질환 또는 상태 및 통상적으로 항정신병 약을 사용하여 치료되는 다른 상태의 1종 이상의 증상의 치료, 예방 또는 호전에 유용한 다른 작용제와 조합되거나 또는 그와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0299] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 또한 정형 항정신병 약물과 조합되거나 또는 그와 조합되어 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 정형 항정신병 약물은 플루페나진, 할로페리돌, 록사핀, 몰린돈, 페르페나진, 피모지드, 술피리드, 티오리다진 또는 트리플루오페라진이다. 특정 실시양태에서, 항정신병 약물은 비정형 항정신병 약물이다. 특정 실시양태에서, 비정형 항정신병 약물은 아리피프라졸, 아세나핀, 클로자핀, 일로페리돈, 올란자핀, 팔리페리돈, 퀘티아핀, 리스페리돈 또는 지프라시돈이다. 특정 실시양태에서, 비정형 항정신병 약물은 클로자핀이다.
- [0300] 이러한 다른 작용제 또는 약물은 그의 통상적으로 사용되는 경로에 의해 및 양으로, 본원에 제공된 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본원에 제공된 화합물이 1종 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우에, 본원에 제공된 화합물에 추가로 이러한 다른 약물을 함유하는 제약 조성물이 이용될 수 있으나, 요구되지는 않는다. 따라서, 본원에 제공된 제약 조성물은 본원에 제공된 화합물에 추가로, 1종 이상의 다른 활성 성분 또는 치료제를 또한 함유하는 것을 포함한다.
- [0301] 본원에 제공된 화합물 대 제2 활성 성분의 중량비는 각각의 성분의 유효 용량에 따라 달라질 수 있고, 그에 좌우될 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어, 본원에 제공된 화합물이 제2 약물 또는 이러한 다른 약물을 함유하는 제약 조성물과 조합되어 사용되는 경우에, 미립자 대 제2 약물의 중량비는 약 1,000:1 내지 약 1:1,000 또는 약 200:1 내지 약 1:200의 범위일 수 있다.
- [0302] 본원에 제공된 미립자 및 다른 활성 성분의 조합은 일반적으로 상기 언급된 범위 내에 있을 것이나, 각각의 경우에서 각각의 활성 성분의 유효 용량이 사용되어야 한다.
- [0303] 본 개시내용의 실시양태의 예가 하기 실시예에 제공된다. 하기 실시예는 단지 예시로서 제시되고, 본 개시내용을 사용하는데 있어서 관련 기술분야의 통상의 기술자를 보조한다. 실시예는 어떤 방식으로든 본 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0304] 실시예
- [0305] 실시예 1.
- [0306] 1. 추정된 노출
- [0307] 인그레자 처방 이행의 1차 경로인 특수 약국을 통한 인그레자의 분배에 기초하여 환자 노출을 추정하였다. 환자-개월 단위의 추정된 총 노출은 인그레자가 분배된 환자의 수 및 각각의 환자가 2018년 4월 10일까지 받은 공급 일수에 기초하여 계산하였다. 인그레자 분배된 모든 환자는 라벨링된 사용에 대한 지침에 따라 약물을 복용한 것으로 가정하였다. 인그레자의 승인 (2017년 4월 11일) 이래 2018년 4월 10일까지, 총 대략 10,269명의 환자가 대략 31,248 환자 개월의 추정된 노출로 적어도 1회의 인그레자 배분을 받았다.
- [0308] 2. 방법론
- [0309] 이 안전성 분석은 의뢰자의 안전성 데이터베이스로부터의 모든 관련 시판후 사례의 평가를 포함한다. 의뢰자의 안전성 데이터베이스는 자발적 보고 및 요청된 보고 둘 다를 포함한다. 의뢰자의 환자 지원 프로그램 및 특수 약국으로부터 받은 보고서는 요청된 자료로 간주된다.
- [0310] 2.1. 시판후 유해 반응 분석 방법론
- [0311] 파킨슨-유사 사건 (광범위)에 대한 표준화된 규제 활동을 위한 의학 사전 (MedDRA) 질의 (SMQ, MedDRA 버전 20.1)를 사용하여, SAE가 이 SMQ의 바람직한 용어 (PT)에 맵핑되는 사례를 확인하였다. 검색 기간은 2017년 4월 11일 (인그레자 승인일)부터 2018년 5월 10일까지였다.

- [0312] 3. 데이터 제시
- [0313] 3.1. 시판후 데이터
- [0314] 검색 기준에서 1개 이상의 PT를 갖는 총 19건의 사례 보고가 시판후 안전성 데이터베이스에서 확인되었다. 이들 19건의 사례 보고는 추가의 의학적 검토를 받았고, 파킨슨-유사 사례의 의뢰자 인과관계 평가에 기초하여 카테고리화되었다.
- [0315] 19건의 사례 중 10건 (7건은 요청된 것, 3건은 자발적인 것)에서, 보고된 파킨슨 유사 사건 중 적어도 1건이 인그레자와 관련되었을 가능성이 있는 것으로 평가되었다.
- [0316] 나머지 9건 (7건은 요청된 것, 2건은 자발적인 것) 사례 보고에서, 파킨슨-유사 사건은 인그레자와의 인과 관계를 확립하기에 불충분한 증거를 갖는 것으로 평가되었다. 여러 사례에서, 파킨슨-유사 사건에 대한 대안적 설명이 보고되었다. 사례 2017NBI01466에서의 사건 운동 기능장애는 항-파킨슨 의약을 중단한 후에 인그레자를 시작함과 동시에 발생하였다. 사례 2018NBI01364에서의 진전은 기존 진전을 갖는 환자에서 발생하였다. 사례 2018NBI01365에서, 진전은 동반 불안에 의해 설명되었고, 사례 2017NBI00717에서, 진전은 파킨슨병의 병력에 의해 설명되었다. 사례 2017NBI01590 및 2018NBI00975에서 인그레자 시작 후 사건의 지연된 발병 (발병까지의 시간 >3개월)은 인과 관계를 덜 가능성 있는 것으로 만들었다. 환자가 사례 2017NBI01732 및 가능하게는 사례 2018NBI00674에서 USPI에서 권장되는 것보다 더 높은 용량을 복용한 후에 파킨슨-유사 사건이 보고되었다.
- [0317] 지연성 이상운동증을 갖는 성인에서의 2상 및 3상 대조 연구 (6주 이하의 치료)에서, 발베나진을 사용한 장기간 치료 (48주 이하) 동안 파킨슨-유사 유해 사건 (AE)의 발생률은 3% (위약의 경우 <1%에 비해) 및 4%였다. 심각한 파킨슨-유사 AE는 지연성 이상운동증 환자에서의 NBI 임상 연구로부터 보고되었다.
- [0318] 이 보고서에 제시된 관련 SAE를 갖는 19건의 시판후 사례 중에서, 10건의 사례가 의뢰자에 의해 인그레자와 관련되었을 가능성이 있는 것으로 평가된 심각한 파킨슨-유사 사건을 보고하였고, 상세한 검토를 받았다. 7건의 요청된 사건은 통상적으로 환자가 "굳은", "거의 움직일 수 없는", "걸을 수 없는", "보행이 불안정한" 또는 "진전이 악화된" 것으로 기재되었다. 사건은 사례 중 6건에서 입원으로 이어졌고, 다른 4건의 사건은 중요한 의학적 사건으로서 평가되었다. 결과는 7건의 사례에서 해소되었거나 해소 중인 것으로, 1건의 사례에 대해서는 해소되지 않은 것으로 보고되었다. 나머지 2건의 사례에서 결과에 관한 정보는 제공되지 않았다.
- [0319] 이들 10건의 사례에서 보고된 정보에 비추어, 파킨슨증 사건과 인그레자 사이에 가능한 인과 관계가 존재한다. 가능한 인과 관계는 하기에 의해 지지된다:
- [0320] ● 타당한 시간적 관계; 인그레자 시작부터 사건의 발병까지의 시간은 1일 내지 2개월의 범위였음 (대부분의 사례에서 인그레자 시작으로부터 2주 내);
- [0321] ● 여러 사례에서 양성 탈-켈링지가 보고되었음 (사례 2017NBI00265, 2017NBI00642, 2018NBI00355 및 2018NBI00781);
- [0322] ● 시냅스전 인간 소포성 모노아민 수송체 유형 2의 가역적 억제를 통한 도파민 방출 감소라는 약물의 약리학적 작용.
- [0323] 상기 기재된 다양한 실시양태는 조합되어 추가의 실시양태를 제공할 수 있다. 본 명세서에 언급되고/거나 출원 데이터 시트에 열거된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 미국 특허 출원, 해외 특허, 해외 특허 출원 및 비-특허 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 실시양태의 측면은, 필요에 따라 추가 실시양태를 제공하기 위해 다양한 특허, 출원 및 공개의 개념을 채용하도록 변형될 수 있다.
- [0324] 상기 상세한 설명에 비추어 실시양태에 대해 이들 및 다른 변화가 이루어질 수 있다. 일반적으로, 하기 청구범위에서 사용된 용어는 청구범위를 명세서 및 청구범위에 개시된 구체적인 실시양태로 제한하는 것으로 해석되어서는 안되며, 이러한 청구범위가 부여하는 전체 범주의 등가물과 함께 모든 가능한 실시양태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 청구범위는 본 개시내용에 의해 제한되지 않는다.