

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年3月22日(2018.3.22)

【公表番号】特表2017-505316(P2017-505316A)

【公表日】平成29年2月16日(2017.2.16)

【年通号数】公開・登録公報2017-007

【出願番号】特願2016-549493(P2016-549493)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4375	(2006.01)
A 6 1 K	31/5415	(2006.01)
A 6 1 K	31/4515	(2006.01)
A 6 1 K	31/553	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 K	31/454	(2006.01)
A 6 1 K	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/407	(2006.01)
A 6 1 K	31/551	(2006.01)
A 6 1 K	31/5513	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/554	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/4375	
A 6 1 K	31/5415	
A 6 1 K	31/4515	
A 6 1 K	31/553	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/407	
A 6 1 K	31/551	
A 6 1 K	31/5513	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/554	
A 6 1 K	45/00	

【手続補正書】

【提出日】平成30年2月5日(2018.2.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象における精神神経系障害を処置するための組み合わせ物であって、前記組み合わせ物は、(a)抗精神病薬物および(b)VMA T 2阻害剤を含み、前記対象に投与される前記抗精神病薬物の治療上有効な量が、前記VMA T 2阻害剤の非存在下で投与される場合の前記抗精神病薬物の治療上有効な量よりも少ないことを特徴とし、前記VMA T 2阻害剤は、(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルエステル、または(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オール(R,R,R-DHTBZ)、またはその前駆体である、組み合わせ物。

【請求項 2】

前記精神神経系障害が、統合失調症、統合失調性感情障害、双極性障害、大うつ病性障害(MDD)、または自閉症である、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項 3】

前記抗精神病薬物および前記VMA T 2阻害剤が、同時に投与される、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項 4】

前記抗精神病薬物および前記VMA T 2阻害剤が、同じ医薬組成物に製剤化されている、請求項3に記載の組み合わせ物。

【請求項 5】

前記抗精神病薬物が、第1の医薬組成物に製剤化されており、前記VMA T 2阻害剤が、第2の医薬組成物に製剤化されている、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項 6】

前記抗精神病薬物が、定型抗精神病薬物である、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項 7】

前記定型抗精神病薬物が、フルフェナジン、ハロペリドール、ロキサピン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、スルピリド、チオリダジン、またはトリフロペラジンである、請求項6に記載の組み合わせ物。

【請求項 8】

前記抗精神病薬物が、非定型抗精神病薬物である、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項 9】

前記非定型抗精神病薬物が、アリピラゾール、アセナピン、クロザピン、イロペリドン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、またはジプラシドンである、請求項8に記載の組み合わせ物。

【請求項 10】

前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量が、前記VMA T 2阻害剤の非存在下で投与される場合の前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量よりも10~90%少ないことを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項 11】

前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量が、前記VMA T 2阻害剤の非存在下で投与される場合の前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量よりも少なくとも25%少ないことを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項 12】

前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量が、前記VMA T 2阻害剤の非存在下で投与される場合の前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量よりも少なくとも50%少ないことを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項 13】

精神神経系障害の処置に使用するための、抗精神病薬物およびVMA T 2阻害剤を含む

医薬調製物であって、前記調製物は、前記V M A T 2 阻害剤の非存在下で使用される場合の治療量未満の量の前記抗精神病薬物を含み、前記V M A T 2 阻害剤は、(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルエステル、または(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オール(R,R,R-DHTBZ)、またはその前駆体である、医薬調製物。

【請求項14】

前記精神神経系障害が、統合失調症、統合失調性感情障害、双極性障害、大うつ病性障害(MDD)、または自閉症である、請求項1_3に記載の医薬調製物。

【請求項15】

前記抗精神病薬物が、定型抗精神病薬物である、請求項1_3に記載の医薬調製物。

【請求項16】

前記定型抗精神病薬物が、フルフェナジン、ハロペリドール、ロキサピン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、スルピリド、チオリダジン、またはトリフロペラジンである、請求項1_5に記載の医薬調製物。

【請求項17】

前記抗精神病薬物が、非定型抗精神病薬物である、請求項1_3に記載の医薬調製物。

【請求項18】

前記非定型抗精神病薬物が、アリピプラゾール、アセナピン、クロザピン、イロペリドン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、またはジプラシドンである、請求項1_7に記載の医薬調製物。

【請求項19】

前記抗精神病薬物が、第1の医薬組成物に製剤化されており、前記V M A T 2 阻害剤が、第2の医薬組成物に製剤化されている、請求項1_3に記載の医薬調製物。

【請求項20】

前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量が、前記V M A T 2 阻害剤の非存在下で投与される場合の前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量よりも10~90%少ない、請求項1_3に記載の医薬調製物。

【請求項21】

前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量が、前記V M A T 2 阻害剤の非存在下で投与される場合の前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量よりも少なくとも25%少ない、請求項1_3に記載の医薬調製物。

【請求項22】

前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量が、前記V M A T 2 阻害剤の非存在下で投与される場合の前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量よりも少なくとも50%少ない、請求項1_3に記載の医薬調製物。

【請求項23】

抗精神病薬物の有効性を増強するための組み合わせ物であって、前記組み合わせ物は、(a)前記抗精神病薬物および(b)V M A T 2 阻害剤を含み、前記V M A T 2 阻害剤は、(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルエステル、または(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オール(R,R,R-DHTBZ)、またはその前駆体である、組み合わせ物。

【請求項24】

前記抗精神病薬物の有効性の増強が、前記抗精神病薬物の治療上有効な量を低減することを含む、請求項2_3に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 5】

前記抗精神病薬物の治療上有効な量が、前記V M A T 2 阻害剤の非存在下で前記抗精神病薬物が投与される場合の前記抗精神病薬物の治療上有効な量よりも10~90%少ない、請求項2_3に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 6】

前記抗精神病薬物の治療上有効な量が、前記V M A T 2 阻害剤の非存在下で前記抗精神病薬物が投与される場合の前記抗精神病薬物の治療上有効な量よりも少なくとも25%少ない、請求項2_3に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 7】

前記抗精神病薬物の治療上有効な量が、前記V M A T 2 阻害剤の非存在下で前記抗精神病薬物が投与される場合の前記抗精神病薬物の治療上有効な量よりも少なくとも50%少ない、請求項2_3に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 8】

前記抗精神病薬物が、定型抗精神病薬物である、請求項2_3に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 9】

前記定型抗精神病薬物が、フルフェナジン、ハロペリドール、ロキサピン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、スルピリド、チオリダジン、またはトリフロペラジンである、請求項2_8に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 0】

前記抗精神病薬物が、非定型抗精神病薬物である、請求項2_3に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 1】

前記非定型抗精神病薬物が、アリピプラゾール、アセナピン、クロザピン、イロペリドン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、またはジプラシドンである、請求項3_0に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 2】

相乗的に有効な量の抗精神病薬物およびV M A T 2 阻害剤を含む、医薬調製物であって、前記V M A T 2 阻害剤は、(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルエステル、または(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オール(R,R,R-DHTBZ)、またはその前駆体である、医薬調製物。

【請求項 3 3】

前記抗精神病薬物が、定型抗精神病薬物である、請求項3_2に記載の医薬調製物。

【請求項 3 4】

前記定型抗精神病薬物が、フルフェナジン、ハロペリドール、ロキサピン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、スルピリド、チオリダジン、またはトリフロペラジンである、請求項3_3に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記抗精神病薬物が、非定型抗精神病薬物である、請求項3_2に記載の医薬調製物。

【請求項 3 6】

前記非定型抗精神病薬物が、アリピプラゾール、アセナピン、クロザピン、イロペリドン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、またはジプラシドンである、請求項3_5に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記抗精神病薬物および前記V M A T 2 阻害剤が、少なくとも1つの薬学的に許容される添加剤と共に、同じ医薬組成物に製剤化されている、請求項3_2に記載の医薬調製物。

【請求項 3 8】

前記抗精神病薬物が、少なくとも1つの薬学的に許容される添加剤と共に、第1の医薬組成物に製剤化されており、前記V M A T 2 阻害剤が、少なくとも1つの薬学的に許容さ

れる添加剤と共に、第2の医薬組成物に製剤化されている、請求項3_2に記載の医薬調製物。

【請求項3_9】

前記精神神経系障害が、統合失調症、統合失調性感情障害、双極性障害、大うつ病性障害（MDD）、または自閉症である、請求項3_2に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

また、単数形「1つの（a）」、「1つの（an）」および「その（the）」は、本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、内容が明らかに別のこと示さない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば「1匹の非ヒト動物」への言及は、1匹もしくは複数の非ヒト動物、または複数のこのようない動物を指すことができ、「1つの細胞」または「その細胞」への言及は、1つまたは複数の細胞、および当業者に公知のその等価物等（例えば複数の細胞）への言及を含む。方法のステップが、記載されまたは特許請求され、ステップが、特定の順序で起こるものとして記載される場合、第2のステップ「に先立って」（すなわち前に）生じる（または実施される）第1のステップの説明は、第2のステップが、第1のステップ「の後」に生じる（または実施される）ことを述べるように書き換えられるならば、同じ意味を有する。「約」という用語は、数または数値範囲に言及する場合、言及される数または数値範囲は、実験的変動性内（または統計的実験誤差内）の近似であることを意味し、したがって、数または数値範囲は、記載の数または数値範囲の1%～15%で変わり得る。「または」という用語は、内容が明らかに別のこと示さない限り、「および/または」を含むその意味で一般に用いられることにまた留意されたい。「少なくとも1つ」という用語は、例えば、少なくとも1つの化合物または少なくとも1つの組成物に言及する場合、「1つまたは複数の」という用語と同じ意味を有し、そのように理解される。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

対象における精神神経系障害を処置するための方法であって、前記対象に（a）抗精神病薬物および（b）VMAT2阻害剤を投与するステップを含み、ここで前記対象に投与される前記抗精神病薬物の治療上有効な量が、前記VMAT2阻害剤の非存在下で投与される場合の前記抗精神病薬物の治療上有効な量よりも少ない、方法。

（項目2）

前記精神神経系障害が、統合失調症、統合失調性感情障害、双極性障害、大うつ病性障害（MDD）、または自閉症である、項目1に記載の方法。

（項目3）

前記抗精神病薬物および前記VMAT2阻害剤が、同時に投与される、項目1に記載の方法。

（項目4）

前記抗精神病薬物および前記VMAT2阻害剤が、同じ医薬組成物に製剤化されている、項目3に記載の方法。

（項目5）

前記抗精神病薬物が、第1の医薬組成物に製剤化されており、前記VMAT2阻害剤が、第2の医薬組成物に製剤化されている、項目1に記載の方法。

（項目6）

前記抗精神病薬物が、定型抗精神病薬物である、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記定型抗精神病薬物が、フルフェナジン、ハロペリドール、ロキサピン、モリンダン、ペルフェナジン、ピモジド、スルピリド、チオリダジン、またはトリフロペラジンである、項目6に記載の方法。

(項目8)

前記抗精神病薬物が、非定型抗精神病薬物である、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記非定型抗精神病薬物が、アリピラゾール、アセナピン、クロザピン、イロペリドン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、またはジプラシドンである、項目8に記載の方法。

(項目10)

前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量が、前記VMAT2阻害剤の非存在下で投与される場合の前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量よりも10~90%少ない、項目1に記載の方法。

(項目11)

前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量が、前記VMAT2阻害剤の非存在下で投与される場合の前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量よりも少なくとも25%少ない、項目1に記載の方法。

(項目12)

前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量が、前記VMAT2阻害剤の非存在下で投与される場合の前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量よりも少なくとも50%少ない、項目1に記載の方法。

(項目13)

前記VMAT2阻害剤が、テトラベナジン(3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン)である、項目1から12のいずれか一項に記載の方法。

(項目14)

前記VMAT2阻害剤が、(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オール(R,R,R-DHTBZ)、またはその前駆体である、項目1から12のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

前記VMAT2阻害剤が、(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルエステルである、項目1から12のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記VMAT2阻害剤が、[(2R,3S,11bR)-9,10-ジメトキシ-3-(2-メチルプロピル)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イル]メタノール、またはその前駆体である、項目1から12のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

前記VMAT2阻害剤が、3-イソブチル-9,10-d₆-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン(d₆-HTBZ)である、項目1から12のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

精神神経系障害の処置に使用するための、抗精神病薬物およびVMAT2阻害剤を含む医薬調製物であって、前記VMAT2阻害剤の非存在下で使用される場合の治療量未満の量の前記抗精神病薬物を含む、医薬調製物。

(項目19)

前記精神神経系障害が、統合失調症、統合失調性感情障害、双極性障害、大うつ病性障害（MDD）、または自閉症である、項目18に記載の医薬調製物。

（項目20）

前記抗精神病薬物が、定型抗精神病薬物である、項目18に記載の医薬調製物。

（項目21）

前記定型抗精神病薬物が、フルフェナジン、ハロペリドール、ロキサピン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、スルピリド、チオリダジン、またはトリフロペラジンである、項目20に記載の医薬調製物。

（項目22）

前記抗精神病薬物が、非定型抗精神病薬物である、項目18に記載の医薬調製物。

（項目23）

前記非定型抗精神病薬物が、アリピプラゾール、アセナピン、クロザピン、イロペリドン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、またはジプラシドンである、項目22に記載の医薬調製物。

（項目24）

前記抗精神病薬物が、第1の医薬組成物に製剤化されており、前記VMAT2阻害剤が、第2の医薬組成物に製剤化されている、項目18に記載の医薬調製物。

（項目25）

前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量が、前記VMAT2阻害剤の非存在下で投与される場合の前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量よりも10～90%少ない、項目18に記載の医薬調製物。

（項目26）

前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量が、前記VMAT2阻害剤の非存在下で投与される場合の前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量よりも少なくとも25%少ない、項目18に記載の医薬調製物。

（項目27）

前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量が、前記VMAT2阻害剤の非存在下で投与される場合の前記抗精神病薬物の前記治療上有効な量よりも少なくとも50%少ない、項目18に記載の医薬調製物。

（項目28）

前記VMAT2阻害剤が、テトラベナジン（3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン）である、項目18から27のいずれか一項に記載の医薬調製物。

（項目29）

前記VMAT2阻害剤が、（2R,3R,11bR）-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オール（R,R,R-DHTBZ）、またはその前駆体である、項目18から27のいずれか一項に記載の医薬調製物。

（項目30）

前記VMAT2阻害剤が、（S）-2-アミノ-3-メチル-酪酸（2R,3R,11bR）-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルエステルである、項目18から27のいずれか一項に記載の医薬調製物。

（項目31）

前記VMAT2阻害剤が、[（2R,3S,11bR）-9,10-ジメトキシ-3-（2-メチルプロピル）-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イル]メタノール、またはその前駆体である、項目18から27のいずれか一項に記載の医薬調製物。

（項目32）

前記VMAT2阻害剤が、3-イソブチル-9,10-d₆-ジメトキシ-1,3,4

, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-オン
(d₆-TBZ)である、項目18から27のいずれか一項に記載の医薬調製物。

(項目33)

抗精神病薬物の有効性を増強するための方法であって、対象に(a)前記抗精神病薬物および(b)VMAT2阻害剤の組合せを投与するステップを含む、方法。

(項目34)

前記抗精神病薬物の有効性の増強が、前記抗精神病薬物の治療上有効な量を低減することを含む、項目33に記載の方法。

(項目35)

前記抗精神病薬物の治療上有効な量が、前記VMAT2阻害剤の非存在下で前記抗精神病薬物が投与される場合の前記抗精神病薬物の治療上有効な量よりも10~90%少ない、項目33に記載の方法。

(項目36)

前記抗精神病薬物の治療上有効な量が、前記VMAT2阻害剤の非存在下で前記抗精神病薬物が投与される場合の前記抗精神病薬物の治療上有効な量よりも少なくとも25%少ない、項目33に記載の方法。

(項目37)

前記抗精神病薬物の治療上有効な量が、前記VMAT2阻害剤の非存在下で前記抗精神病薬物が投与される場合の前記抗精神病薬物の治療上有効な量よりも少なくとも50%少ない、項目33に記載の方法。

(項目38)

前記抗精神病薬物が、定型抗精神病薬物である、項目33に記載の方法。

(項目39)

前記定型抗精神病薬物が、フルフェナジン、ハロペリドール、ロキサピン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、スルピリド、チオリダジン、またはトリフロペラジンである、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記抗精神病薬物が、非定型抗精神病薬物である、項目33に記載の方法。

(項目41)

前記非定型抗精神病薬物が、アリビプラゾール、アセナピン、クロザピン、イロペリドン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、またはジプラシドンである、項目40に記載の方法。

(項目42)

前記VMAT2阻害剤が、テトラベナジン(3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン)である、請求33から41のいずれか一項に記載の方法。

(項目43)

前記VMAT2阻害剤が、(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オール(R,R,R-DHTBZ)、またはその前駆体である、項目33から41のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

前記VMAT2阻害剤が、(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イルエステルである、項目33から41のいずれか一項に記載の方法。

(項目45)

前記VMAT2阻害剤が、[(2R,3S,11bR)-9,10-ジメトキシ-3-(2-メチルプロピル)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イル]メタノール、またはその前駆体である、項目33か

ら 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 46)

前記 V M A T 2 阻害剤が、3 - イソブチル - 9 , 10 - d₆ - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オン (d₆ - T B Z) である、項目 33 から 41 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 47)

精神神経系障害の処置に有効な、抗精神病薬物および V M A T 2 阻害剤を含む医薬調製物であって、前記抗精神病薬物の量が、前記 V M A T 2 阻害剤の非存在下で前記精神神経系障害を処置するために単独で使用される場合の前記抗精神病薬物の治療量と比較して治療量未満である、医薬調製物。

(項目 48)

相乗的に有効な量の抗精神病薬物および V M A T 2 阻害剤を含む、医薬調製物。

(項目 49)

前記抗精神病薬物が、定型抗精神病薬物である、項目 47 または 48 に記載の医薬調製物。

(項目 50)

前記定型抗精神病薬物が、フルフェナジン、ハロペリドール、ロキサピン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、スルピリド、チオリダジン、またはトリフロペラジンである、項目 49 に記載の医薬組成物。

(項目 51)

前記抗精神病薬物が、非定型抗精神病薬物である、項目 47 または 48 に記載の医薬調製物。

(項目 52)

前記非定型抗精神病薬物が、アリピラゾール、アセナピン、クロザピン、イロペリドン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、またはジプラシドンである、項目 51 に記載の医薬組成物。

(項目 53)

前記 V M A T 2 阻害剤が、テトラベナジン (3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オン) である、項目 47 または 48 に記載の医薬調製物。

(項目 54)

前記 V M A T 2 阻害剤が、(2R , 3R , 11bR) - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オール (R , R , R D H T B Z) 、またはその前駆体である、項目 47 または 48 に記載の医薬調製物。

(項目 55)

前記 V M A T 2 阻害剤が、(S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 (2R , 3R , 11bR) - 3 - イソブチル - 9 , 10 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - イルエステルである、項目 47 または 48 に記載の医薬調製物。

(項目 56)

前記 V M A T 2 阻害剤が、[(2R , 3S , 11bR) - 9 , 10 - ジメトキシ - 3 - (2 - メチルプロピル) - 1H , 2H , 3H , 4H , 6H , 7H , 11bH - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - イル] メタノール、またはその前駆体である、項目 47 または 48 に記載の医薬調製物。

(項目 57)

前記 V M A T 2 阻害剤が、3 - イソブチル - 9 , 10 - d₆ - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2 , 1 - a] イソキノリン - 2 - オン (d₆ - T B Z) である、項目 47 または 48 に記載の医薬調製物。

(項目 58)

前記抗精神病薬物および前記VMA T 2阻害剤が、少なくとも1つの薬学的に許容される添加剤と共に、同じ医薬組成物に製剤化されている、項目47または48に記載の医薬調製物。

(項目59)

前記抗精神病薬物が、少なくとも1つの薬学的に許容される添加剤と共に、第1の医薬組成物に製剤化されており、前記VMA T 2阻害剤が、少なくとも1つの薬学的に許容される添加剤と共に、第2の医薬組成物に製剤化されている、項目47または48に記載の医薬調製物。

(項目60)

前記精神神経系障害が、統合失調症、統合失調性感情障害、双極性障害、大うつ病性障害(MDD)、または自閉症である、項目47または48に記載の医薬組成物。