

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7051106号
(P7051106)

(45)発行日 令和4年4月11日(2022.4.11)

(24)登録日 令和4年4月1日(2022.4.1)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K	7/06 (2006.01)	C 0 7 K	7/06	Z N A
A 6 1 K	38/08 (2019.01)	A 6 1 K	38/08	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	

請求項の数 26 (全49頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-517274(P2018-517274)

(86)(22)出願日 平成28年9月29日(2016.9.29)

(65)公表番号 特表2018-531938(P2018-531938
A)

(43)公表日 平成30年11月1日(2018.11.1)

(86)国際出願番号 PCT/US2016/054455

(87)国際公開番号 WO2017/059075

(87)国際公開日 平成29年4月6日(2017.4.6)

審査請求日 令和1年9月27日(2019.9.27)

(31)優先権主張番号 62/235,003

(32)優先日 平成27年9月30日(2015.9.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 518110327

リズム ファーマシューティカルズ, イ
ンコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
1 1 6, ポストン, ボイルストン ス
トリート 5 0 0, 1 1 ティーエイチ
フロア

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

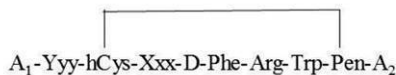
(54)【発明の名称】 メラノコルチン - 4 受容体経路関連障害の治療方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物であって、

【化 6】



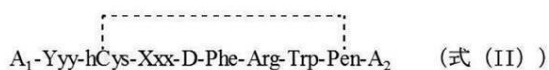
式中、X x x は A s n、G l n、S e r、または T h r であり、

A₁ は H または A c であり、A₂ は O H または N H₂ であり、且つ、Y y y は L y s、A r g、D - L y s もしくは D - A r g である化合物、あるいは、
これらの医薬的に許容される塩、単一の立体異性体、立体異性体の混成物、または、互変
体。

【請求項 2】

前記化合物が式 I I

【化 7】



(式中、XxxはAsn、Gln、Ser、またはThrであり、
A₁はHまたはAcであり、
A₂はOHまたはNH₂であり、且つ、
YyyはLys、Arg、D-LysもしくはD-Arg)
の化合物である、請求項1に記載の化合物またはこれらの医薬的に許容される塩、単一の
立体異性体、立体異性体の混成物、もしくは、互変体。

【請求項3】

前記化合物が、配列

001554C: Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂(配列ID番号:1)、

10

001555C: Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂(配列ID番号:2)、

001556C: Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂(配列ID番号:3)、

001574C: Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂(配列ID番号:4)、

Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH(配列ID番号:6)、

H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂(配列ID番号:7)、

20

H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH(配列ID番号:8)、

Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂(配列ID番号:9)、

H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂(配列ID番号:10)、

Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH(配列ID番号:11)、

H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH(配列ID番号:12)、

30

Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂(配列ID番号:13)、

Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH(配列ID番号:14)、

H-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂(配列ID番号:15)、

H-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH(配列ID番号:16)、

Ac-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂(配列ID番号:17)、

40

H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂(配列ID番号:18)、

Ac-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH(配列ID番号:19)、

H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH(配列ID番号:20)、

Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH(配列ID番号:21)、

H-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂(配列ID番号:22)、

50

H - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番 号 : 2 3) 、

A c - D - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配 列 I D 番 号 : 2 4) 、

H - D - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配 列 I D 番 号 : 2 5) 、

A c - D - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列 I D 番 号 : 2 6) 、

H - D - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列 I D 番 号 : 2 7) 、

10

A c - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配 列 I D 番 号 : 2 8) 、

A c - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列 I D 番 号 : 2 9) 、

H - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配 列 I D 番 号 : 3 0) 、

H - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列 I D 番 号 : 3 1) 、

A c - D - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配 列 I D 番 号 : 3 2) 、

20

H - D - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配 列 I D 番 号 : 3 3) 、

A c - D - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列 I D 番 号 : 3 4) 、

H - D - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列 I D 番 号 : 3 5) 、

A c - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列 I D 番 号 : 3 6) 、

H - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配 列 I D 番 号 : 3 7) 、

30

H - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列 I D 番 号 : 3 8) 、

A c - D - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配 列 I D 番 号 : 3 9) 、

H - D - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配 列 I D 番 号 : 4 0) 、

A c - D - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列 I D 番 号 : 4 1) 、

H - D - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列 I D 番 号 : 4 2) 、

40

A c - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配 列 I D 番 号 : 4 3) 、

A c - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列 I D 番 号 : 4 4) 、

H - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配 列 I D 番 号 : 4 5) 、

H - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列 I D 番 号 : 4 6) 、

A c - D - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配 列 I D 番 号 : 4 7) 、

50

H - D - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
 (配列 I D 番号 : 4 8)、
A c - D - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
 (配列 I D 番号 : 4 9)、
H - D - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 5 0)、
A c - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 5 1)、
H - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 5 2)、
H - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 5 3)、
A c - D - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 5 4)、
H - D - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 5 5)、
A c - D - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 5 6)、
H - D - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 5 7)、
A c - L y s - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 5 8)、
A c - L y s - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 5 9)、
H - L y s - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 6 0)、
H - L y s - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 6 1)、
A c - D - L y s - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 6 2)、
H - D - L y s - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 6 3)、
A c - D - L y s - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 6 4) または
H - D - L y s - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 6 5)

を含む、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはこれらの医薬的に許容される塩、単一の立体異性体、立体異性体の混成物、もしくは、互変体。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはこれらの医薬的に許容される塩、単一の立体異性体、立体異性体の混成物、もしくは、互変体と医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 3 に記載のいずれかの化合物またはこれらの医薬的に許容される塩、単一の立体異性体、立体異性体の混成物、もしくは、互変体を含む組成物であって、前記組成物は、前記化合物として換算するとき 0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1 mg、1.1 mg、1.2 mg、1.3 mg、1.4 mg、1.5 mg、1.6 mg、1.7 mg、1.8 mg、1.9 mg、2.0 mg、2.5 mg、3 mg、3.5 mg、4 mg、4.5 mg、5 mg、5.5 mg、6 mg、6.5 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、8.5 mg、9

10

20

30

40

50

mg、9.5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 または 100 mg の前記化合物またはこれらの医薬的に許容される塩、単一の立体異性体、立体異性体の混成物、もしくは、互変体が含有されている、単位投薬量において投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 6】

前記化合物として換算するとき 0.5 mg、1.0 mg、または 1.5 mg の前記化合物またはこれらの医薬的に許容される塩、単一の立体異性体、立体異性体の混成物、もしくは、互変体が含有されている、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

注射（例えば、皮下注射）に適した、請求項 5 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 8】

注射（例えば、皮下注射）に適した送達デバイス内に配置される、請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

病態または障害の治療を必要とする対象における前記病態または障害を治療するための組成物であって、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはこれらの医薬的に許容される塩、単一の立体異性体、立体異性体の混成物、もしくは、互変体を含み、治療有効量の化合物またはこれらの医薬的に許容される塩、単一の立体異性体、立体異性体の混成物、もしくは、互変体が投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 10】

20

前記対象においてメラノコルチン受容体から作動薬効果が導き出される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記障害が、肥満、摂食障害またはプラダー・ウィリー症候群等の、体重増加を伴う代謝疾患もしくは医学的状態である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記対象において食物摂取量を減らすか、体重を減らすか、またはその両方に十分な量の前記組成物が投与されることを特徴とする、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記対象において体重を損なうことなしに食欲を低減するのに十分な量の前記組成物が投与されることを特徴とする、請求項 9 に記載の組成物。

30

【請求項 14】

肥満、II 型糖尿病、前糖尿病性の病態、ヘモグロビン A1C (Hb1Ac) 血中濃度 6 % 超、高インシュリン血症、高脂血症、インシュリン非感受性もしくはグルコース不耐症の臨床症状または適応症を、寛解あるいは改善すること；代謝性症候群の態様、肥満および/もしくは肥満に関連する適応症の進行を遅延させるか、阻害するか、または予防すること；あるいは、肥満もしくは肥満に関連する適応症の発症または進展を幾分かまたは完全に遅延させるか、阻害するか、または予防することを目的として、十分な量の前記組成物が投与されることを特徴とする、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 15】

40

前記病態または障害が、肥満または肥満に関連する障害、例えば、プラダー・ウィリー症候群、それを必要とする対象における食物摂取量の減少、または体重の減少である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記組成物が、前記対象に注射（例えば、皮下注射）するのに適した単位投薬量の形態である、請求項 9 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記単位投薬量を送達デバイス、例えば、シリンジ（例えば、薬剤充填済シリンジ）、植込み型デバイス、針無皮下注射デバイス、輸液ポンプ（例えば、植込み型輸液ポンプ）、または浸透圧送達系内に配置する、請求項 16 に記載の組成物。

50

【請求項 18】

前記組成物が例えば皮下注射で、皮下に投与されることを特徴とする、請求項 9 ~ 17 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記組成物が、少なくとも 3 週間、例えば、少なくとも 3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、7 週間、8 週間、9 週間、10 週間、11 週間、12 週間、13 週間、14 週間、15 週間、16 週間、17 週間、18 週間、19 週間、20 週間、21 週間、22 週間、23 週間、24 週間、25 週間、26 週間、27 週間、28 週間、29 週間、30 週間、31 週間、32 週間、33 週間、34 週間、35 週間、36 週間、37 週間、38 週間、39 週間もしくは 40 週間またはそれを超える期間にわたって、あるいは少なくとも 1 か月、2 か月、3 か月、4 か月、5 か月、6 か月、7 か月、8 か月、9 か月、10 か月、11 か月もしくは 12 か月またはそれを超える期間にわたって、あるいは少なくとも 1 年間、2 年間、3 年間、4 年間、またはそれを超える期間にわたって毎日投与されることを特徴とする、請求項 9 ~ 18 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 20】

前記組成物の投与によって前記対象の体重が減少する、請求項 9 ~ 19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記対象が肥満（例えば、重度の肥満）である、請求項 9 ~ 20 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 22】

前記対象が早発性の重度肥満症を有する、請求項 9 ~ 21 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記対象が摂食亢進状態にある、請求項 9 ~ 22 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記組成物を投与する前の（例えば、前記組成物を処方した時点での、または最初に投与した時点での）前記対象の肥満度指数（BMI）が、 25 kg/m^2 超（例えば、 25 kg/m^2 以上、 30 kg/m^2 以上、 31 kg/m^2 以上、 32 kg/m^2 以上、 33 kg/m^2 以上、 34 kg/m^2 以上、 35 kg/m^2 以上、 36 kg/m^2 以上、 37 kg/m^2 以上、 38 kg/m^2 以上、 39 kg/m^2 以上、 40 kg/m^2 以上、 41 kg/m^2 以上、 42 kg/m^2 以上、 43 kg/m^2 以上、 44 kg/m^2 以上、 45 kg/m^2 以上、 46 kg/m^2 以上、 47 kg/m^2 以上、 48 kg/m^2 以上、 49 kg/m^2 以上、 50 kg/m^2 以上、またはそれより大きい値）である、請求項 9 ~ 23 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 25】

前記対象が前記組成物を投与する前に（例えば、前記組成物を処方した時点で、または最初に投与した時点で）1 つ以上の以前の療法（例えば、運動、食餌療法、肥満手術もしくは垂直帯胃形成術、または行動療法）に失敗している、請求項 9 ~ 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

例えば、前記食物摂取量を、24 時間もしくは 1 週間の期間にわたる、毎日の食物摂取量とした場合に、前記組成物を投与することによって、対照（例えば、治療前の前記対象の食物摂取量）と比べて、前記対象の食物摂取量に減少が認められる、請求項 9 ~ 25 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

発明の背景

メラノコルチン 4 受容体（MC4R）はヘテロ三量体 G タンパク質共役型受容体の一種であり、アデニル酸シクラーゼを含んでなる二次メッセンジャー系を活性化することによっ

50

て信号を形質導入する。視床下部核および他の神経組織および非神経組織において発現し、且つ摂食行動およびエネルギーホメオスタシスの制御を行うMC4Rは、メラノサイト刺激ホルモン(-MSH)が供給する作動薬(食欲不振誘発性)信号とアグーチ関連ペプチド(AGPR)が供給する拮抗薬(食欲促進性)信号とを統合する。MC4Rから出された信号によって、二次エフェクターニューロンを介して、摂食行動が調節されることになる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

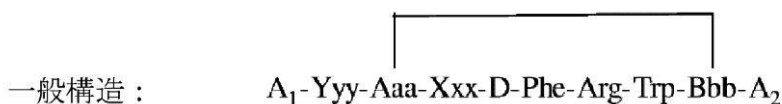
【0002】

本発明は、幾分かは、新規なMC4R作動薬の発見に基礎を置いたものである。これらのMC4R作動薬は、例えば、肥満に関連する障害を治療するうえで有用である。肥満障害としては、例えば、病的肥満を含む多遺伝子性および一遺伝子性肥満障害が挙げられる。肥満の治療によって体重が減少するのは、主として体脂肪量が減少するためであり、この体脂肪量の減少は、食欲減退、およびエネルギー消費量の増加もしくは正常化に関連する薬物療法に起因する場合が多い。共存症の改善には、血圧および/または心拍数の低下によるインシュリン耐性の低下、および心血管パラメータの改善が含まれる場合がある。

【0003】

したがって、一態様において、本発明は、式IまたはIIの化合物(またはその医薬的に許容される塩)を特徴とする。式Iは、次式において規定されている構造を有する。

【化1】



式中、

Aaa、Bbb = ジスルフィド架橋を確立できるCys、hCys、Pen;

または、

ラクタム架橋を確立できるGlu、Asp、Lys、Om、Dpr、Dbuから選択される。

Xxx = Asn、Gln、Ser、Thr

Yyy = Lys、Arg、D-Lys、D-Arg

A₁ = H、Ac

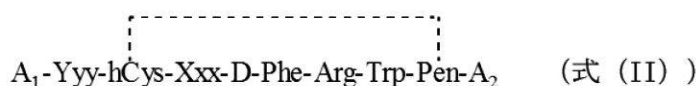
A₂ = OH、NH₂

Acは、アシル(例えば、アセチル)である。

【0004】

実施形態において、MC4R作動薬は、下記構造(式II)の化合物またはその医薬的に許容される塩である。

【化2】



式中、

XxxはAsn、Gln、Ser、またはThrであり、

A₁はHまたはAcであり、

A₂はOHまたはNH₂であり、且つ、

YyyはLys、Arg、D-LysもしくはD-Argである。

【0005】

実施形態において、MC4R作動薬は下記化合物(またはその医薬的に許容される塩)のうちの1つ以上から選択される。

001554C: Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 1)
001555C: Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 2)、
001556C: Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 3)、
001574C: Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 4)、
001576C: Ac-Arg-(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Apr)-NH₂ (配列ID番号: 5)、
Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (配列ID番号: 6)、
H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 7)、
H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (配列ID番号: 8)、
Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 9)、
H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 10)、
Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (配列ID番号: 11)、
H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (配列ID番号: 12)、
Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 13)、
Ac-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (配列ID番号: 14)、
H-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 15)、
H-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (配列ID番号: 16)、
Ac-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 17)、
H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 18)、
Ac-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (配列ID番号: 19)、
H-D-Lys-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (配列ID番号: 20)、
Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (配列ID番号: 21)、
H-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 22)、
H-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (配列ID番号: 23)、
Ac-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 24)、
H-D-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 25)、

10

20

30

40

50

Ac - D - Arg - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列 I D 番号 : 2 6)、
H - D - Arg - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 2 7)、
Ac - Lys - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 2 8)、
Ac - Lys - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 2 9)、
H - Lys - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 3 0)、
H - Lys - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 3 1)、
Ac - D - Lys - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 3 2)、
H - D - Lys - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 3 3)、
Ac - D - Lys - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 3 4)、
H - D - Lys - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 3 5)、
Ac - Arg - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 3 6)、
H - Arg - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 3 7)、
H - Arg - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 3 8)、
Ac - D - Arg - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 3 9)、
H - D - Arg - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 4 0)、
Ac - D - Arg - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 4 1)、
H - D - Arg - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 4 2)、
Ac - Lys - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 4 3)、
Ac - Lys - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 4 4)、
H - Lys - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 4 5)、
H - Lys - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 4 6)、
Ac - D - Lys - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 4 7)、
H - D - Lys - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 4 8)、
Ac - D - Lys - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 4 9)、
H - D - Lys - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 5 0)、

10

20

30

40

50

Ac - Arg - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - OH (配列ID番号: 51)、

H - Arg - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH₂ (配列ID番号: 52)、

H - Arg - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - OH (配列ID番号: 53)、

Ac - D - Arg - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH₂ (配列ID番号: 54)、

H - D - Arg - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH₂ (配列ID番号: 55)、

Ac - D - Arg - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - OH (配列ID番号: 56)、

H - D - Arg - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - OH (配列ID番号: 57)、

Ac - Lys - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH₂ (配列ID番号: 58)、

Ac - Lys - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - OH (配列ID番号: 59)、

H - Lys - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH₂ (配列ID番号: 60)、

H - Lys - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - OH (配列ID番号: 61)、

Ac - D - Lys - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH₂ (配列ID番号: 62)、

H - D - Lys - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH₂ (配列ID番号: 63)、

Ac - D - Lys - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH₂ (配列ID番号: 64)または

H - D - Lys - (hCys - Thr - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH₂ (配列ID番号: 65)。

【0006】

別の態様において、本発明は、それを必要とする対象において、メラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出す方法を提供するものであり、前記対象上に定義されている式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与する工程を含む。

【0007】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式(I)もしくは式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することによって、病態または障害(例えば、肥満に関連する病態)を治療する方法を提供するものである。

【0008】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することによって、体重増加を伴う代謝疾患もしくは医学的状態(例えば、肥満、摂食障害およびプラダー・ウィリー症候群等)の治療方法を提供する。理論に束縛されるものではないが、作動薬の抗肥満効果は、メラノコルチン受容体から導き出されることが考えられる。上述の方法の更なる態様において、治療される疾患または病態は、肥満である。上述の方法のなお更なる態様において、治療される疾患または病態は、摂食障害である。

【0009】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することによって、食物摂取量の減少

、体重の減少、またはこれらの組み合わせ方法を提供するものである。

好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) もしくは式 (I I) の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果または拮抗薬効果を導き出すことによって、食物摂取量の減少、体重の減少、またはこれらを組み合わせた方法を提供する。

【 0 0 1 0 】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式 (I) もしくは式 (I I) の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することによって、体重を損なうことなしに食欲を低減する方法を提供する。別の態様において、本発明は、上に定義されている式 (I) もしくは式 (I I) の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することによって、食物消費を減らすと同時に体重を減らす方法を提供する。別の態様において、本発明は、対象における体脂肪量の減少によりエネルギー消費量を増加または正常化する (例えば、減量を促進し且つ / あるいは達成する) 方法を提供する。

10

【 0 0 1 1 】

実施形態において、病態または障害は、肥満 (例えば、プラダー・ウィリー症候群) である。実施形態において、作動薬は、それを必要とする対象において食物摂取量を減らすか、または体重を減らすために投与される。

【 0 0 1 2 】

或る実施形態において、本明細書中に記載されている方法は、例えば、肥満、I I 型糖尿病、前糖尿病性の病態、ヘモグロビン A 1 C (H b 1 A c) 血中濃度 6 % 超、高インシュリン血症、高脂血症、インシュリン非感受性もしくはグルコース不耐症等の、本明細書中に記載されている障害に関連する臨床症状または適応症を、寛解あるいは改善すること；肥満および / もしくは肥満に関連する適応症の進行を遅延させるか、阻害するか、または予防すること；あるいは、肥満もしくは肥満に関連する適応症の発症もしくは進展を幾分かまたは完全に遅延させるか、阻害するか、または予防することを含む。

20

【 0 0 1 3 】

実施形態において、本方法は、注射 (例えば、皮下注射) に適した単位投薬量の作動薬を、対象に対し、例えば、化合物を経口投与するか、座薬媒介投与するか、皮膚から吸収させて投与するか、鼻腔内投与するか、または舌下投与することを含む。

【 0 0 1 4 】

実施形態において一日投薬量は 0 . 1 m g ~ 1 0 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 1 m g ~ 約 7 . 5 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 1 m g ~ 約 5 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 1 m g ~ 約 2 . 5 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 1 m g ~ 約 2 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 1 m g ~ 約 1 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 2 m g ~ 約 1 0 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 2 m g ~ 約 7 . 5 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 2 m g ~ 約 5 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 2 m g ~ 約 2 . 5 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 2 m g ~ 約 2 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 2 m g ~ 約 1 . 5 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 2 m g ~ 約 1 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 3 m g ~ 約 1 0 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 3 m g ~ 約 7 . 5 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 3 m g ~ 約 5 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 3 m g ~ 約 2 . 5 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 3 m g ~ 約 2 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 3 m g ~ 約 1 . 5 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 3 m g ~ 約 1 m g であることもあれば、実施形態において一日投薬量は約 0 . 2 5 m g (例えば、0 . 2 5 m g) ~ 約 0 . 5 m g (例えば、0 . 5 m g) であることもある。実施形態において 1 日投薬量は約 0 . 5 m g (例え

30

40

50

ば、0.5 mg) ~ 約0.75 mg (例えば、0.75 mg) であることもあれば、実施形態において1日投薬量は約0.25 mg (例えば、0.25 mg) であることもあれば、実施形態において1日投薬量は約0.5 mg (例えば、0.5 mg) であることもあれば、実施形態において1日投薬量は約0.75 mg (例えば、0.75 mg) ~ 約1.25 mg (1.25 mg) であることもあれば、実施形態において1日投薬量は約1 mg (例えば、1 mg) であることもあれば、実施形態において1日投薬量は約1.25 mg (例えば、1.25 mg) ~ 約2 mg (例えば、2 mg) であることもあれば、実施形態において1日投薬量は約1.5 mg (例えば、1.5 mg) であることもあれば、実施形態において1日投薬量は約2 mg (例えば、2 mg) であることもある。

【0015】

実施形態において、本方法は、注射 (例えば、皮下注射) するのに適した単位投薬量の作動薬を対象に投与することを含む。

【0016】

実施形態において、単位投薬量は、約0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1 mg、1.1 mg、1.2 mg、1.3 mg、1.4 mg、1.5 mg、1.6 mg、1.7 mg、1.8 mg、1.9 mg、または2 mgの作動薬を含む。

【0017】

実施形態において、単位投薬量は、送達デバイス、例えば、シリンジ (例えば、薬剤充填済シリンジ)、植込み型デバイス、針無皮下注射デバイス、輸液ポンプ (例えば、植込み型輸液ポンプ)、または浸透圧送達系内に配置される。

【0018】

実施形態において、作動薬は、例えば皮下注射で、皮下に投与される。

【0019】

実施形態において、作動薬は、効果的な治療濃度が達成されるように、例えば、経口投与または他の経路を介して、例えば、0.1 mg ~ 100 mg、1 mg ~ 500 mg、または10 mg ~ 1000 mgの用量範囲で、全身的に投与される。

【0020】

実施形態において、効果的な治療濃度が達成されるように、例えば、経口投与または他の経路を介して、0.1 mg ~ 100 mg、1 mg ~ 500 mg、10 mg ~ 1000 mgの用量範囲で、作動薬を全身的に投与する。

【0021】

実施形態において、作動薬は、少なくとも3週間、例えば、少なくとも3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間もしくは40週間またはそれを超える期間にわたって、あるいは少なくとも1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月もしくは12か月またはそれを超える期間にわたって、あるいは少なくとも1年間、2年間、3年間、4年間、またはそれを超える期間にわたって毎日投与される。

【0022】

実施形態において、対象は、肥満 (例えば、重度の肥満) である。

【0023】

実施形態において、対象は早発性の重度肥満症を有する。

【0024】

実施形態において、対象は摂食亢進状態にある。

【0025】

実施形態において、作動薬を投与する前の (例えば、作動薬を処方した時点での、または

10

20

30

40

50

最初に投与した時点での)対象の肥満度指数(BMI)は、25kg/m²超(例えば、25kg/m²以上、30kg/m²以上、31kg/m²以上、32kg/m²以上、33kg/m²以上、34kg/m²以上、35kg/m²以上、36kg/m²以上、37kg/m²以上、38kg/m²以上、39kg/m²以上、40kg/m²以上、41kg/m²以上、42kg/m²以上、43kg/m²以上、44kg/m²以上、45kg/m²以上、46kg/m²以上、47kg/m²以上、48kg/m²以上、49kg/m²以上、50kg/m²以上、またはそれより大きい値)である。

【0026】

実施形態において、作動薬を投与する前の(例えば、作動薬を処方した時点での、または最初に投与した時点での)対象の肥満度指数(BMI)は、35kg/m²超(例えば、36kg/m²以上、37kg/m²以上、38kg/m²以上、39kg/m²以上、40kg/m²以上、41kg/m²以上、42kg/m²以上、43kg/m²以上、44kg/m²以上、45kg/m²以上、46kg/m²以上、47kg/m²以上、48kg/m²以上、49kg/m²以上、50kg/m²以上、またはそれより大きい値)である。

10

【0027】

実施形態において、作動薬を投与する前の(例えば、作動薬を処方した時点での、または最初に投与した時点での)対象の肥満度指数(BMI)は、40kg/m²超(例えば、41kg/m²以上、42kg/m²以上、43kg/m²以上、44kg/m²以上、45kg/m²以上、46kg/m²以上、47kg/m²以上、48kg/m²以上、49kg/m²以上、50kg/m²以上、51kg/m²以上、52kg/m²以上、53kg/m²以上、54kg/m²以上、55kg/m²以上、またはそれより大きい値)である。

20

【0028】

実施形態において、作動薬を投与する前の(例えば、作動薬を処方した時点での、または最初に投与した時点での)対象の肥満度指数(BMI)は、45kg/m²超(例えば、46kg/m²以上、47kg/m²以上、48kg/m²以上、49kg/m²以上、50kg/m²以上、51kg/m²以上、52kg/m²以上、53kg/m²以上、54kg/m²以上、55kg/m²以上、またはそれより大きい値)である。

【0029】

実施形態において、作動薬を投与する前の(例えば、作動薬を処方した時点での、または最初に投与した時点での)対象のBMIは、85~95パーセントイルを上回る。

30

【0030】

実施形態において、対象は、作動薬を投与する前に(例えば、作動薬を処方する時点で、または第1の投与の時点で)、1つ以上の以前の療法、例えば、運動、食餌療法、帯胃形成術(例えば、垂直帯胃形成術)または肥満手術等の手術、あるいは行動療法に失敗している。

【0031】

実施形態において、対象の体重は、作動薬を投与する前よりも作動薬を投与した後の方が減少する。

40

【0032】

実施形態において、対象の体重は、作動薬を投与することによって、治療前の対象の体重と比べて、1週間の治療後に約0.5kg~3kg、または2週間の治療後に約1kg~6kg、または4週間の治療後に約2kg~12kg、または8週間の治療後に約4kg~24kg、または16週間の治療後に約8kg~48kg減少する。

【0033】

実施形態において、対象の体重は、作動薬を投与することによって、例えば、1~2週間の治療またはそれより長期の期間にわたって、2~4週間の治療またはそれより長期の期間にわたって、4~8週間の治療またはそれより長期の期間にわたって、8~16週間の治療またはそれより長期の期間にわたって、16~32週間またはそれより長期の期間に

50

わたって、または32～64週間またはそれより長期の期間にわたって、約0.5～1kg/週、1～2kg/週（例えば、約2kg/週）の速度で減少する。

【0034】

実施形態において、対象の空腹レベルは、作動薬を投与することによって、治療前の対象の空腹レベルに比べて、低下し（例えば、リッカート空腹尺度に対するスコアが低下し、例えば、スコアが少なくとも1ポイント、2ポイント、3ポイント、4ポイント、5ポイント、6ポイント、7ポイント、8ポイント、9ポイントまたは10ポイント低下して）、例えば、1～2週間またはそれより長期の治療を経た後、2～4週間またはそれより長期の治療を経た後、4～8週間またはそれより長期の治療を経た後、または8～16週間またはそれより長期の治療を経た後に、対象の空腹感が消失する（例えば、リッカート空腹尺度に対するスコア=0になる）。

10

【0035】

実施形態において、対象の安静時エネルギー消費量（REE）は、作動薬を投与することによって、例えば、24時間、1週間もしくは30日、またはそれより長期の期間にわたって、例えば、対照のREE（例えば、治療前の対象のREE、または事前定義済のREE、例えば、類似の治療前のBMIの対象において、例えば、REE/除脂肪体重のkg数として表した場合）と比べて、検出可能な/有意な低下が認められなくなる。

【0036】

実施形態において、対象における安静時エネルギー消費量（REE）は、作動薬を投与することによって、例えば、24時間、1週間もしくは30日間またはそれより長期にわたって、例えば、対照のREE（治療前の対象のREE、あるいは事前定義済のREE等（例えば、絶食によって同様なレベルの体重減少が達成された後のREE/除脂肪体重のkg数として表したときの、類似の治療前のBMIを有する対象におけるREE等）と比べて、増加する。

20

【0037】

実施形態において、対象の食物摂取量は、作動薬を投与することによって、例えば、食物摂取量を、毎日の食物摂取量、あるいは24時間もしくは1週間の期間にわたる食物摂取量とした場合に、対照（例えば、治療前の対象の食物摂取量）と比べて、減少が認められる。

【0038】

実施形態において、食物摂取量は、作動薬を投与することによって、例えば、食物摂取量を、毎日の食物摂取量、または24時間もしくは1週間の期間にわたる食物摂取量とした場合、対照（例えば、治療前の対象の食物摂取量、または事前定義済の食物摂取量レベル）と比べて、少なくとも100キロカロリー、例えば、少なくとも100キロカロリー、125キロカロリー、150キロカロリー、175キロカロリー、200キロカロリー、225キロカロリー、250キロカロリー、275キロカロリー、300キロカロリー、325キロカロリー、350キロカロリー、375キロカロリー、400キロカロリー、425キロカロリー、450キロカロリー、475キロカロリー、500キロカロリー、525キロカロリー、550キロカロリー、575キロカロリー、600キロカロリー、1000キロカロリー、またはそれより多く減少する。

30

40

【0039】

実施形態において、食物摂取量は、作動薬を投与することによって、少なくとも5kcal/kg/日、例えば、5kcal/kg、10kcal/kg、20kcal/kg、30kcal/kg、40kcal/kg、50kcal/kg、60kcal/kg、70kcal/kg、80kcal/kg/日、または90kcal/kg/日、またはそれより多く減少する。実施形態において、食物摂取量の減少は、ベースラインでの食物摂取量を基準とした相対的な値である。実施形態において、例えば、約1歳の小児の対象の場合、ベースラインの食物摂取量は、少なくとも100kcal/kg/日である。実施形態において、例えば、青年期後期等の小児の対象におけるベースラインの食物摂取量は、少なくとも40kcal/kg/日である。

50

【0040】

実施形態において、対象の胴囲は、作動薬を投与することによって、治療開始後1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間またはそれより長期を経て測定されたときに、対照（例えば、治療前の対象の胴囲）と比べて、減少が認められる。

【0041】

実施形態において、対象の胴囲は、作動薬を投与することによって、治療開始後1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間またはそれより長期を経て測定されたときに、対照（例えば、治療前の対象の胴囲）と比べて、少なくとも2cm（例えば、少なくとも2cm、3cm、4cm、5cm、6cm、7cm、8cm、9cm、10cmまたはそれより多く）の減少が認められる。

10

【0042】

実施形態において、対象の血圧（例えば、拡張期圧および/または収縮期圧）は、作動薬を投与したとしても、治療開始後1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間またはそれより長期を経て測定されたときに、治療前の対象の血圧と比べて、検出可能な上昇は認められない。

【0043】

実施形態において、対象の血圧（例えば、拡張期圧および/または収縮期圧）は、作動薬を投与することによって、治療開始後1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間またはそれより長期を経て測定されたときに、治療前の対象の血圧と比べて、低下が認められる。

20

【0044】

実施形態において、対象の収縮期圧は、作動薬を投与することによって、治療開始後1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間またはそれより長期を経て測定されたときに、治療前の対象の血圧と比べて、少なくとも1~3mmHg（例えば、少なくとも1mmHg、2mmHg、3mmHg、3.5mmHg、4mmHg、4.5mmHg、5mmHg、5.5mmHg、6mmHg、6.5mmHg、7mmHg、またはそれ以上）の低下が認められる。

【0045】

実施形態において、作動薬を投与することによって、対象の拡張期圧は、治療開始後1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間またはそれより長期を経て測定されたときに、治療前の対象の血圧と比べて、少なくとも4mmHg（例えば、少なくとも4mmHg、7mmHg、7.5mmHg、8mmHg、8.5mmHg、9mmHg、9.5mmHg、10mmHg以上）の低下が認められる。

30

【0046】

実施形態において、対象は、哺乳動物（例えば、ヒト）である。

【0047】

或る実施形態において、作動薬は、植込み型デバイス、針無皮下注射デバイス、輸液ポンプ（例えば、植込み型輸液ポンプ）、または浸透圧送達系を介して投与される。

【0048】

実施形態において、作動薬は、例えば皮下注射で、皮下に投与される。

40

【0049】

或る態様において、本明細書に提供されている作動薬は、本明細書中に記載されている単位投薬量のものであり、その単位投薬量には0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、または5mgの作動薬が含有されている。

【0050】

実施形態において、単位投薬量には、0.5mgの作動薬が含有されている。

50

【 0 0 5 1 】

実施形態において、単位投薬量には、1.0 mg の作動薬が含有されている。

【 0 0 5 2 】

実施形態において、単位投薬量には、1.5 mg の作動薬が含有されている。

【 0 0 5 3 】

実施形態において、単位投薬量は、注射（例えば、皮下注射）に適する。

【 0 0 5 4 】

実施形態において、単位投薬量は、注射（例えば、皮下注射）に適した送達デバイス内に配置される。

【 0 0 5 5 】

実施形態において、単位投薬量は、注射（例えば、皮下注射）に適したシリンジ、またはペンタイプ注入器内に配置される。

【 0 0 5 6 】

本明細書中に記載されている任意の方法によれば、実施形態において、症状の改善は下記の1つ以上を含む。

- (a) 体重の減少；
- (b) 胴囲の減少；
- (c) 空腹レベルの減少；
- (d) 食物摂取量レベルの減少；
- (e) 安静時エネルギー消費量の減少または増加の不足；
- (f) インシュリン耐性の低下；
- (g) 睡眠時無呼吸の減少；あるいは
- (h) 代謝症候群に関連する症状の減少。

【 0 0 5 7 】

別途規定されていない限り、本明細書中に用いられている全ての技術用語および科学用語は、本発明が帰属する当業者に一般的に理解されているのと同じ意味を有する。本発明を実施または試験する際に用いる方法および材料は、本明細書中に記載されているものと同様なものまたは等価なもので差し支えないが、好適な方法および材料については以下に記載する。本明細書において言及されている全ての公報、特許出願、特許および他の参考文献は、その全容が参照により援用されている。加えて、材料、方法および実施例は、あくまで例証を目的としたものであって、制限することを意図したものではない。見出し、小見出し、または番号もしくは文字付きの要素（ a ） 、 （ b ） 、 （ i ） 等は、単に判読を容易にすることを目的に表してある。本文献中の見出しまたは番号もしくは文字付きの要素を使用するにあたって、工程または要素をアルファベット順で実行する必要もないし、あるいは該当の工程または要素を必ずしも互いに分散させる必要はない。本発明の他の特徴、目標および利点は、明細書および図面ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 5 8 】

定義

本明細書において「約（ a b o u t ）」および「およそ（ a p p r o x i m a t e l y ）」は概して、測定値の性質または精度を想定し、測定された量に対する許容可能度の誤差を意味する。例示的な誤差の度合いは、所定の値または値の範囲 20 パーセント（ % ）以内、典型的には 10 % 以内、より典型的には 5 % 以内である。

【 0 0 5 9 】

本明細書において用いられている「取得する（ A c q u i r e ）」または「取得（ a c q u i r i n g ）」という用語は、物理的な実体、値またはナレッジ（ k n o w l e d g e ）を「直接的に取得することによって」あるいは「間接的に取得することによって」、物理的な実体、または値（例えば、数値、あるいは遺伝子型もしくは核酸またはポリペプチドについてのナレッジ（例えば、配列または突然変異状態についてのナレッジ）の所有権

10

20

30

40

50

を得ることを指す。「直接的に取得する」とは、物理的なプロセスを実施して（例えば、合成方法または分析方法を実施して）、物理的な実体、値またはナレッジを得ることを意味する。「間接的に取得する」とは、別の当事者または供給元（例えば、物理的な実体、値もしくはナレッジを直接的に取得するサードパーティの実験室）から物理的な実体、値またはナレッジを受け取ることを指す。

物理的な実体を直接的に取得する工程は、開始材料等の物理的な物質における物理的な変化を伴うプロセスを実施することを含む。例示的な変化としては、2種以上の開始材料から物理的な実体を作製し、物質を切断または断片化し、物質を分離または精製し、2つ以上の別々の実体を組み合わせて混合物を生じさせ、共有結合もしくは非共有結合を破壊または形成することを含む化学反応を実行することを含む。値またはナレッジを直接的に取得する工程は、試料もしくは別の物質における物理的な変化を伴うプロセスを実施することを含む。

例としては、例えば、試料、検体または試薬等の物質における物理的な変化を含む分析プロセス（時には本明細書中で「物理的な分析」と呼ばれる）を実施すること；分析方法（例えば、下記工程のいずれか1つ以上を含む方法）を実施することが挙げられる。

・或る物質（検体もしくは断片またはこれらの他の誘導体等）を別の物質から分離あるいは精製する工程；

・検体もしくは断片またはこれらの他の誘導体を、別の物質（例えば、緩衝液、溶媒、または反応物）と結合する工程；

・あるいは、例えば、検体の第1および第2の原子間の共有結合もしくは非共有結合を破壊または形成することによって、あるいは試薬もしくは断片またはこれらの他の誘導体の構造を変更（例えば、試薬の第1および第2の原子間の共有結合もしくは非共有結合を破壊または形成）することによって、検体もしくは断片またはこれらの他の誘導体の構造を変更する工程。

【0060】

本明細書において、用語「肥満」とは、肥満度指数（BMI）が、連邦防疫センター（Center for Disease Control）が「肥満」として規定した範囲内にある対象（例えば、URL cdc.gov/obesity/defining.html、および www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html（最終アクセス日付：2015年8月19日）参照）、あるいは「米国国立保健研究所（National Institutes of Health）が制定した「成人の体重過多および肥満の認定、評価、治療に関する臨床ガイドライン（Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults）」により規定された対象を指す。BMIは、対象の体重（例えばキログラム（kg）数）を、対象の身長（例えばメートル（m）数）の2乗で除算することによって得られる。例えば、成人においてBMIが 30 kg/m^2 またはそれ以上の場合、肥満と見なされる。例えば、成人においてBMIが $25.0 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$ なら体重過多と見なされ；成人においてBMIが $18.5 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$ なら正常または健康体重の範囲と見なされ；成人においてBMIが 18.5 kg/m^2 未満なら低体重と見なされる。例えば、成人で身長が5フィート9インチ（約 175.26 cm ）、体重が203ポンド（約 92.07 kg ）以上の場合、肥満と見なされる。子供および10代における肥満とは、同じ年齢および性別の子供ならびに10代においては、対象のBMIが85～95パーセントイルまたはそれを超える値を指す。

【0061】

「重度の肥満」である対象、または「重度肥満症」を有する対象とは、対象のBMIが 35 kg/m^2 もしくはそれ以上（例えば、 40 kg/m^2 ）、またはそれを超える値であることを指す。例えば、重度肥満の対象は、理想体重（正常体重、健康体重）を基準としたときにその100%を超える。

【0062】

10

20

30

40

50

本明細書において、例えば早発性肥満における「早期発症 (early onset)」とは、例えば、成人前 (例えば、小児期、対象が18歳未満のとき、またはそれより年少期に (例えば、18歳、17歳、16歳、15歳、14歳、13歳、12歳、11歳、10歳、9歳、8歳、7歳、6歳、5歳、4歳、3歳、2歳もしくは1歳またはそれ未満のとき、あるいは青年期に (例えば、子供が12歳未満のとき、または子供が6歳未満のとき等) の対象において起こる、或る障害の発症 (本明細書中に記載されている肥満等の障害における、1以上の症状の初発等) を指す。

【0063】

本明細書において、用語「代謝症候群」とは、一群の症状が併発して、冠状動脈疾患、発作、およびII型糖尿病のリスクが増大することを指す。米国心臓協会 (American Heart Association) および米国心肺血液研究所 (National Heart, Lung, and Blood Institute) によれば、代謝症候群 (別称: 症候群 X) を呈するのは、対象が下記徴候のうちの3つ以上を有する場合である。

- 1) 血圧が130/85 mmHg に等しいかまたはそれより高いこと;
- 2) 空腹時血糖が100 mg/dL に等しいかまたはそれより高いこと;
- 3) 胴囲 (ウエスト周囲長) が大きい、すなわち
 - 男性の場合、40 インチ (約101.6 cm) に等しいかまたはそれより大きいこと;
 - 女性の場合、35 インチ (約88.9 cm) に等しいかまたはそれより大きいこと;
- 4) HDL コレステロールが低い、すなわち
 - 男性の場合、40 mg/dL 未満であること;
 - 女性の場合、50 mg/dL 未満であること;
- 5) トリグリセリドが150 mg/dL に等しいかまたはそれより高いこと。代謝症候群は、対象の血圧、血中グルコース値、HDL コレステロール値、LDL コレステロール値、総コレステロール値、およびトリグリセリド値を試験することによって、診断できる。

【0064】

本明細書において、用語「作動薬」とは、その標的 (例えばMC4R) と相互作用 (例えば、結合) した際に、MC4R のシグナル伝達活性を、その基底レベルを超えるように上昇させる、天然起源もしくは合成の任意の化学化合物を指す。作動薬は、超作動薬 (すなわち、標的受容体の内在性作動薬を超越する最大の応答を生ずる能力があり、それゆえ効力が100%を上回る化合物)、全的作動薬 (すなわち、受容体の占有および活性化に続いて、最大応答を誘発する化合物)、あるいは部分作動薬 (すなわち、受容体を活性化できるが、受容体系の最大応答を誘発できない化合物) でありうる。

【0065】

本明細書において「治療 (treating)」は、下記成果:

例えば、対照 (治療前の体重または事前定義済の体重等) と比べて、体重 (例えば、肥満度指数 (BMI) および/または体重を基準に測定) を減少させること;

例えば、対照 (胴囲、治療前のまたは事前定義済の胴囲等) と比べて、胴囲を減少させること; 例えば、対照 (治療前の空腹レベルまたは事前定義済の空腹レベル) と比べて、空腹レベルを低下させること;

例えば、対照 (治療前のREEまたは事前定義済のREE等) と比べて、安静時エネルギー消費量 (REE) を上昇させること; 例えば、対照レベル (治療前のまたは事前定義済の食物摂取量等) と比べて、食物摂取量を減少させること;

本明細書中に記載されている障害 (肥満、II型糖尿病、前糖尿病性の病態、ヘモグロビンA1C (Hb1Ac) 血中濃度6%超、高インシュリン血症、高脂血症、インシュリン非感受性もしくはグルコース不耐症等の、本明細書中に記載されている障害に関連する臨床症状または適応症を、寛解あるいは改善すること;

肥満および/もしくは肥満に関連する適応症の進行を遅延させるか、阻害するか、または予防すること;

あるいは肥満もしくは肥満に関連する適応症の発症または進展を幾分かまたは全面的に遅

10

20

30

40

50

延させるか、阻害するか、または予防すること；
 のうちの1つ以上を達成する工程を含む。

肥満の進行を遅延させるか、阻害するかまたは予防する工程は、例えば、対象が正常体重から肥満へと進行するのを遅延させるか、阻害するか、または予防することを含む。実施形態において、対照とは、本明細書中に記載されているMC4R作動薬で治療する前に測定されたパラメータの値または事前定義済の値である。用語「治療 (treating)」とは、代謝症候群に関連する冠状動脈疾患、発作およびII型糖尿病に対するリスクを幾分かまたは全面的に低減すること、ならびに、代謝症候群（例えば、上記5つの適応症のうちのいずれか1つ以上に関連する代謝症候群）の臨床症状もしくは徴候を寛解または改善することを更に含む。例えば、用語「治療 (treating)」は、代謝症候群に関連するパラメータ（インシュリン耐性、グルコースクリアランス等）の進行を遅延させるか、阻害するか、または予防する、ならびに心血管疾患のパラメータ（心拍数および血圧等）を含む。

10

【0066】

本明細書において「阻害 (inhibition)」または「阻害する (inhibits)」には、本明細書中に記載されているパラメータ等の、或るパラメータにおける低減が包含される場合がある。例えば、この用語によって包含されるパラメータ（例えば活性）の阻害率は、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、またはそれ以上でありうる。したがって、阻害は必ずしも100%であるとは限らない。

【0067】

「予防治療 (Prophylactic treatment)」とは、肥満が発症する前に、肥満の発生を予防、阻害、または低減する治療を指す。

20

【0068】

本明細書において、用語「対象」とは、例えば、ヒト等の哺乳動物のことを指す。また、対象は、獣医学的治療を必要とする動物、例えば、伴侶動物（例えば、イヌ、ネコ、およびこれらに類するもの）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、およびこれらに類するもの）、ならびに実験室動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、およびこれらに類するもの）を指す場合もある。

【0069】

本明細書において、用語「突然変異」とは、野生型配列とは比較対照的に、遺伝子の改変核酸配列、またはこれらの断片のことを指す場合がある。例えば、突然変異には、点突然変異、フレームシフト変異、ミスセンス変異、反転、欠失、挿入、短縮、染色体転位が包含される場合がある。実施形態において、突然変異によって、非機能性タンパク質、活性が低減されたタンパク質（または部分機能性タンパク質）、または活性が改変されたタンパク質をコードする遺伝子もしくはこれらの断片が生ずる場合がある。例えば、「機能欠損 (loss of function)」突然変異とは、その野生型の対応物に比べて（例えば、非機能性タンパク質の活性が、その野生型の対応物に比べて、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満またはそれより低い値に）活性が実質的に低減された、非機能性タンパク質をコードする遺伝子またはこれらの断片を生ずる、突然変異を指す。例えば、「部分的な機能欠損 (partial loss of function)」突然変異とは、その野生型の対応物に比べて（例えば、部分機能性タンパク質が、その野生型の対応物の活性の50%未満ないし10%超に）活性が低下した、部分機能性タンパク質をコードする遺伝子またはこれらの断片を生ずる、突然変異を指す。

30

40

【0070】

本明細書において「単位投薬量」とは、治療の対象となる対象向けの単位用量として適した、物理的な離散単位を指す。各単位には、必要な医薬担体に関連する所望の治療効果を生ずるように計算された所定量の活性化合物が含まれる。

【0071】

50

本明細書において「投薬量」とは、治療剤の分量または量のことを指す。

一部の実施形態において、投薬量とは、単回投与（例えば、単回注射、単回注入または1以上の単位投薬量の単回投与）で、対象に投与される量のことを言う。実施形態において、投薬量とは、複数回の投与（例えば、複数回注射、複数回注入または1以上の単位投薬量の複数回投与）で、対象に投与される量のことを言う。

他の実施形態において、投薬量とは、或る期間（例えば、1日当たり）を単位よして対象に投与された総量のことを指す場合がある。そのような実施例において投薬量は、典型的には「1日投薬量」と呼ばれ、つまり、1日当たりの量に換算された投薬量のことを言う。

【0072】

本明細書において「空腹」または「空腹レベル」とは、対象の食欲、食物消費に対する欲求、または食物の必要性を感知することを指す。実施形態において、空腹スコアを得る尺度を使用することによって、対象の空腹または空腹レベルを定量化することが可能である。実施形態において、空腹の尺度を基準に、対象が耐え難い空腹感を感じる頻度が高いほど（例えば、頻繁または常時である場合）、高いスコアが割り当てられるのに対して、対象が耐え難い空腹感を感じる頻度が低いほど（例えば、時折または皆無である場合）、低いスコアが割り当てられる。例えば、Sibilia著「Psychological Topics」19（2010年）、第2巻、341～354頁を参照のこと。例えば、リックカート空腹尺度を使用して、0～10ポイント（0＝空腹感無し；10＝深刻な空腹感）のスコアを割り当てることもできる。他の実施例において、リックカート空腹尺度を使用して、1～4ポイントのスコアを割り当てることもできる。このリックカート空腹尺度において、対象が耐え難い空腹を感じる頻度が皆無である場合には、スコア＝1が割り当てられ、対象が耐え難い空腹を感じる頻度が時折である場合には、スコア＝2が割り当てられ、対象が耐え難い空腹を感じる頻度が頻繁である場合には、スコア＝3が割り当てられ、且つ対象が耐え難い空腹を感じる頻度が常時である場合には、スコア＝4が割り当てられる。同文献参照。

【0073】

障害

一部の実施形態では、本明細書中に記載されている本方法および組成物に従って、MC4R作動薬（例えば、本明細書中に記載されているMC4R作動薬を使用して、障害（例えば、代謝障害、例えば、肥満、過食症、または代謝症候群を治療する。

プラダー・ウィリー症候群（PWS）

【0074】

プラダー・ウィリー症候群（PWS）は、稀な遺伝性疾患であり、米国における罹患率は概ね、患者8,000例中1例、ないし25,000例中1例である。PWSは、生理的に食べたいという衝動に駆られ、ひいては重度肥満症および他の合併症を招来する重度の過食症を、特質としている。肥満は、PWS患者にとって健康上最大の脅威の1つであり、過食症は、PWS患者が自立して生きる能力を損なってしまい、過食を予防するうえで高コスト且つ恒常的な監督を必要とする。これらの患者は、監督を受けない限り、病的な肥満によって引き起こされる窒息、胃破裂または合併症を起こし、時期尚早の死亡に帰結する可能性が高い。現在、PWSに関連する肥満および過食症に対しては、認可済の治療は存在しない。

【0075】

PWSの諸症状としては、乳児の低血圧症で成長障害を伴うもの、急速な体重増加、および小児期における過食のほか、知的障害、発達遅延、低身長、生殖機能不全が挙げられる。PWSに対する診断基準は、例えば、Holmら著「Pediatrics」91（1993）：398～402に記載されている。

【0076】

予後

実施形態において、本明細書中に記載されている方法を用いることによって、例えば、対照と比較して、対象における重量（例えば、体重）の減少、空腹レベルの低下、エネルギー

10

20

30

40

50

ー消費量（例えば、安静時エネルギー消費量）減少の非検出、エネルギー消費量（例えば、安静時エネルギー消費量）の増加、毎日/毎週/毎月食物摂取量の減少、対象の胴囲の減少、血圧上昇の非検出、または血圧の低下、のうちの1つの以上の予後に帰結する。

【0077】

実施形態において、対照とは、対象において、MC4R作動薬を投与（この作動薬で治療）する前のパラメータの測定値である。実施形態において、対照は、事前定義済の値、例えば、平均的な肥満の人の母集団におけるパラメータの値（例えば、対象と同じくらいの年齢および同じ性別；または以前の時点で（例えば、以前の来診時に、医師、医療施設または実験室等で）対象において測定されたパラメータの値）である。

【0078】

実施形態において、対象の予後（例えば、与えられたパラメータにおける減少、増加、減少の非検出、または増加の非検出）は、MC4R作動薬での治療開始後1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、またはそれ以上経過した時点で測定される。他の実施形態において、対象の予後（例えば、与えられたパラメータにおける減少、増加、減少の非検出、または増加の非検出）は、治療経過中の時間的期間にわたって（例えば、1～2週間、2～4週間、4～6週間、6～8週間、8～12週間、または12～16週間またはそれより長期の期間にわたって）測定される。

【0079】

実施形態において、本明細書中に記載されている方法を用いることによって、対象における体重（例えば、対象の治療前の体重または事前定義済の体重、例えば、治療的な介入を受けなかった対象と同じくらいの年齢および同じ性別の肥満のヒト母集団の平均体重、または以前の測定での（例えば、以前の来診時の）対象の体重）は、対照と比べて、減少が認められる。実施形態において、減量は、1週間の治療後に約0.5～1kgから0.5～3kg、2週間の治療後に約1kg～6kg、4週間の治療後に約2kg～12kg、8週間の治療後に約4kg～24kg、または16週間の治療後に約8kg～48kgである。実施形態において、減量は、例えば、1～2週間の治療またはそれより長期の期間にわたって、2～4週間の治療またはそれより長期の期間にわたって、4～8週間の治療またはそれより長期の期間にわたって、8～16週間の治療、または16～32週間の治療またはそれより長期にわたって約0.5～2kg/週（例えば、約2kg/週）の減量速度である。

【0080】

例えば体重等の重量の測定は、当該技術分野における標準の方法を用いて実施することが可能である。

【0081】

実施形態において、本明細書中に記載されている方法を用いることによって、対象における空腹レベル（例えば、対象の治療前の空腹レベルまたは事前定義済の空腹レベル、例えば、対象と同じくらいの年齢および同じ性別の肥満の人の母集団の平均空腹レベル、または以前の測定での（例えば、以前の来診時の）対象の空腹レベル）は、対照と比べて低下する。実施形態において、本明細書中に記載されている方法を用いることによって、対象における空腹感が消える。

【0082】

実施形態において、空腹は、本明細書中に記載されているリッカート空腹尺度（0～10の範囲）等の尺度で測定される。実施形態において、本明細書中に記載されている方法を用いることによって、対象における空腹スコア（例えば、対象の治療前の空腹レベルまたは事前定義済の空腹レベル、例えば、対象と同じくらいの年齢および同じ性別の肥満の人の母集団の平均空腹レベル、または以前の測定での（例えば、以前の来診時の）対象の空腹レベル）は、対照と比べて、低下が認められる。実施形態において、本明細書中に記載されている方法を用いることによって、リッカート空腹尺度に対するスコア（例えば、対象の治療前の空腹レベルまたは事前定義済の空腹レベル、例えば、対象と同じくらいの年齢および同じ性別の肥満の人の母集団の平均空腹レベル、または以前の測定での（例えば

10

20

30

40

50

、以前の来診時の)対象の空腹レベル)が、例えば、対照に比べて、スコアが少なくとも1ポイント、2ポイント、3ポイント、4ポイント、5ポイント、6ポイント、7ポイント、8ポイント、9ポイントまたは10ポイントの低下が認められる。実施形態において、本明細書中に記載されている方法を用いることによって、治療後にリッカート空腹尺度のスコア = 0 になる。

【0083】

実施形態において、空腹レベルの低下は、1～2週間またはそれより長期の治療を経た後、2～4週間またはそれより長期の治療を経た後、4～8週間またはそれより長期の治療を経た後、または8～16週間またはそれより長期の治療を経た後に、測定/観察される。

【0084】

REEは、対象の基礎代謝率の尺度であり(例えば、Chenら「The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism(J. Clin. Endocrinol. Metab)」100.4(2015年):1639～45頁に記載されている方法を用いて定量することが可能である。実施形態において、対象を治療後(例えば、3日、4日、5日、6日、7日、あるいは1週間、2週間、3週間、4週間、またはそれ以上を経た後)の或る時点で、全部屋の間接的熱量計(代謝室とも呼ばれる)に入れて、REEを定量する場合がある。実施形態において、REEは30分間の測定期間で測定され、幾つかの事例では、30分×数期間分から導き出されたREE値を平均化することによって、平均REEを算出する。実施形態において、REEは、10～12時間の絶食期間後に、熱的に中性な状態にて(例えば、25℃付近で)、対象が、心因性ストレスまたは身体的なストレスなしで覚醒しているときに定量できる。実施形態において、REEは、単位時間(例えば、kcal/時またはkcal/日)当たりのエネルギー単位で測定される。実施形態において、REEは、例えば、実施例に記載されている対象における除脂肪体重のkg数(例えば、REE/除脂肪量のkg数)を基準とした相対的な値として測定される。

【0085】

実施形態において、対象のエネルギー消費量(例えば、安静時エネルギー消費量(REE))は、本明細書中に記載されている方法を用いたとしても、毎時、毎日(例えば、24時間単位)、毎週(例えば、7日単位)、または毎月(例えば、30日単位)の期間にわたって、例えば、治療後3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、あるいは1週間、2週間、3週間、4週間、またはそれ以上を経て測定されたときに、対照のREE(例えば、対象の治療前のREEまたは事前定義済のREE、例えば、対象と同じくらいの年齢および同じ性別、且つ体重に関して正規化された肥満のヒト母集団の平均REE、または以前の測定での(例えば、以前の来診時の)対象のREE)と比べて、変化がないかまたは減少が認められない。

【0086】

実施形態において、対象のエネルギー消費量(例えば、除脂肪体重(kg)当たりの安静時エネルギー消費量(REE))は、本明細書中に記載されている方法を用いることによって、毎時、毎日(例えば、24時間単位)、毎週(例えば、7日単位)、または毎月(例えば、30日単位)の期間にわたって、例えば、治療後3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、あるいは1週間、2週間、3週間、4週間、またはそれ以上を経て測定されたときに、対照のREE(例えば、対象の治療前のREEまたは事前定義済のREE、例えば、対象と同じくらいの年齢および同じ性別の肥満のヒト母集団の平均REE、または以前の測定での(例えば、以前の来診時の)対象のREE)と比べて、検出可能な変化がない、あるいは検出可能な減少が認められない。

【0087】

実施形態において、対象のエネルギー消費量(例えば、安静時エネルギー消費量(REE))は、本明細書中に記載されている方法を用いることによって、毎時、毎日(例えば、24時間単位)、毎週(例えば、7日単位)、または毎月(例えば、30日単位)の期間にわたって、例えば、治療後3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、あるいは1週間

10

20

30

40

50

、2週間、3週間、4週間、またはそれ以上を経て測定されたときに、対照のR E E（例えば、対象の治療前のR E Eまたは事前定義済のR E E、例えば、対象と同じくらいの年齢および同じ性別で、且つ体重に関して正規化された肥満のヒト母集団の平均R E E、または以前の測定での（例えば、以前の来診時の）対象のR E E）と比べて、エネルギー消費量の増加が認められる。

【0088】

実施形態において、対象のR E Eは、3日、4日、5日、6日、7日、あるいは1週間、2週間、3週間、4週間、またはそれを超える治療を経た後に測定されたときに、少なくとも20kcal/日（例えば、少なくとも20kcal/日、30kcal/日、40kcal/日、50kcal/日、60kcal/日、70kcal/日、80kcal/日、90kcal/日、100kcal/日、110kcal/日、120kcal/日、130kcal/日、140kcal/日、150kcal/日以上）の増加が認められる。

10

【0089】

実施形態において、対象のR E Eは、例えば、治療後、3日、4日、5日、6日、7日、あるいは1週間、2週間、3週間、4週間、またはそれ以上を経た後に測定されたときに、治療前の対象のR E Eに比べて、少なくとも2%（例えば、少なくとも2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%またはそれ以上）の増加が認められる。

【0090】

実施形態において、例えば、成人の対象の場合、対象のR E E（例えば、成人の対象）は、MC4R作動薬で治療した後（例えば、3日、4日、5日、6日、7日、あるいは1週間、2週間、3週間、4週間、またはそれを超える治療後）に、少なくとも1800kcal/日（例えば、少なくとも1800kcal/日、1825kcal/日、1850kcal/日、1875kcal/日、1900kcal/日、1925kcal/日、1950kcal/日、1975kcal/日、2000kcal/日、2025kcal/日、2050kcal/日、2100kcal/日、2150kcal/日、2200kcal/日、2250kcal/日、2300kcal/日、2400kcal/日、またはそれ以上）の増加が認められる。実施形態において、例えば、小児の患者の場合、対象のR E E（例えば、小児の対象）は、MC4R作動薬で治療した後（例えば、3日、4日、5日、6日、7日、あるいは1週間、2週間、3週間、4週間、またはそれを超える治療後）に、少なくとも200kcal/日（例えば、少なくとも200kcal/日、225kcal/日、250kcal/日、275kcal/日、300kcal/日、325kcal/日、350kcal/日、375kcal/日、400kcal/日、450kcal/日、500kcal/日、またはそれ以上）の増加が認められる。

20

【0091】

実施形態において、対象の食物摂取量は、本明細書中に記載されている方法を用いることによって、例えば、食物摂取量を、毎日の食物摂取量、あるいは24時間もしくは1週間の期間にわたる食物摂取量として測定した場合に、対照（例えば、治療前の対象の食物摂取量、または事前定義済の食物摂取量レベル、例えば、平均的な肥満の人の母集団の食物摂取量、あるいは以前の測定での（例えば、以前の来診時の）対象の食物摂取量）と比べて、減少が認められる。実施形態において、例えば成人の対象の場合、例えば、毎日の食物摂取量、あるいは24時間もしくは1週間もしくは30日またはそれより長い期間にわたる食物摂取量は、少なくとも100キロカロリー（例えば、少なくとも100キロカロリー、125キロカロリー、150キロカロリー、175キロカロリー、200キロカロリー、225キロカロリー、250キロカロリー、275キロカロリー、300キロカロリー、325キロカロリー、350キロカロリー、375キロカロリー、400キロカロリー、425キロカロリー、450キロカロリー、475キロカロリー、500キロカロリー、525キロカロリー、550キロカロリー、575キロカロリー、600キロカロリー、1000キロカロリーまたはそれより多く）の減少が認められる。実施形態におい

30

40

50

て、約1歳の小児の対象における平均食物摂取量は、例えば、MC4R作動薬で治療した後に、ベースラインである約100kcal/kg/日またはそれ以上から、約90kcal/kg/日、80kcal/kg/日、70kcal/kg/日、60kcal/kg/日、50kcal/kg/日、40kcal/kg/日、30kcal/kg/日、20kcal/kg/日もしくは10kcal/kg/日、またはそれ未満に減らすことが可能である。実施形態において、青年期後期の小児の対象における平均食物摂取量は、例えば、MC4R作動薬で治療した後に、ベースラインである約40kcal/kg/日またはそれ以上から、約35kcal/kg/日、30kcal/kg/日、20kcal/kg/日もしくは10kcal/kg/日、またはそれ未満に減らすことが可能である。

10

【0092】

食物摂取量は、例えば、Rutishauser著「Public Health Nutrition」8.7A(2005):1100~07頁に記載されている標準の方法によって定量することができる。

【0093】

実施形態において、対象の胸囲は、本明細書中に記載されている方法を用いることによって、治療開始後1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間またはそれより長期を経て測定されたときに、対照（例えば、治療前の対象の胸囲、または以前の測定での（例えば、以前の来診時の）対象の胸囲と比べて、減少が認められる。

20

【0094】

実施形態において、対象（例えば、成人の対象）における胸囲は、治療開始後に1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間またはそれより長期を経て測定されたときに、対照（例えば、対象の治療前の胸囲または事前定義済の胸囲、例えば、同じくらいの年齢および同じ性別の肥満の人の母集団の胸囲、または以前の測定での（例えば、以前の来診時の）対象の胸囲）と比べて、少なくとも2cm（例えば、少なくとも2cm、3cm、4cm、5cm、6cm、7cm、8cm、9cm、10cmまたはそれ以上）の減少が認められる。

【0095】

実施形態において、胸囲は、標準の方法を使用して測定される。実施形態において、胸囲は、対象の胸体中央部周囲（例えば、対象の腹部の周囲）の最大周長である。他の実施形態において、胸囲は、自然なウエストの周囲（例えば、一番下の肋骨から寛骨の頂上まで）、臍、または胸体中央部の最も幅狭な箇所での測定である。

30

【0096】

実施形態において、対象の血圧（例えば、拡張期圧および/または収縮期圧）は、本明細書中に記載されている方法を用いたとしても、治療開始後1週間目、2週間目、3週間目、4週間目、5週間目、6週間目、7週間目、8週間目、9週間目、10週間目またはそれ以上を経て血圧を測定されたときに、対照の血圧（例えば、対象の治療前の血圧または事前定義済の血圧、例えば、同じくらいの年齢および同じ性別の肥満の人の母集団の平均血圧、または以前の測定での（例えば、以前の来診時の）対象の血圧）と比べて、検出可能な上昇は認められない。

40

【0097】

実施形態において、対象の血圧（例えば、拡張期圧および/または収縮期圧）は、本明細書中に記載されている方法を用いることによって、治療開始後1週間目、2週間目、3週間目、4週間目、5週間目、6週間目、7週間目、8週間目、9週間目、10週間目またはそれ以上を経て測定されたときに、対照の血圧（例えば、対象の治療前の血圧または事前定義済の血圧、例えば、同じくらいの年齢および同じ性別の肥満の人の母集団の平均血圧、または以前の測定での（例えば、以前の来診時の）対象の血圧）に比べて、低下が認められる。

【0098】

50

実施形態において、血圧の（例えば、収縮期圧）は、治療開始後1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間以上を経た時点で測定されたときに、治療前の対象の血圧と比べて、少なくとも1 mmHg、2 mmHgまたは3 mmHg（例えば、少なくとも3 mmHg、3.5 mmHg、4 mmHg、4.5 mmHg、5 mmHg、5.5 mmHg、6 mmHg、6.5 mmHg、7 mmHgまたはそれ以上）の減少が認められる。

【0099】

実施形態において、血圧（例えば、拡張期圧）は、治療開始後1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間以上を経た時点で測定されたときに、治療前の対象の血圧と比べて、少なくとも4 mmHg（例えば、少なくとも4 mmHg、7 mmHg、7.5 mmHg、8 mmHg、8.5 mmHg、9 mmHg、9.5 mmHg、10 mmHgまたはそれ以上）の減少が認められる。

10

【0100】

実施形態において、本明細書中に記載されている方法を用いたとしても、心拍数または血圧に有害な効果は及ばない。

【0101】

対象

本明細書中に記載されている任意の方法によれば、或る特定の実施形態において、対象（例えば、本明細書中に記載されている作動薬）を投与する前に（例えば、作動薬を処方した時点で、または最初に投与した時点で）肥満である。実施形態において、対象は、本明細書中に記載されている作動薬を投与する前に（例えば、作動薬を処方する時点で、または作動薬を初めて投与する時点で）、重度肥満の小児患者、または成人患者である。実施形態において、対象は、本明細書中に記載されている作動薬（例えば、本明細書中に記載されている作動薬）を投与する前に（例えば、作動薬を処方した時点で、または最初に投与した時点で）肥満である。

20

【0102】

実施形態において、作動薬を投与する前の（例えば、作動薬を処方した時点での、または最初に投与した時点での）対象（例えば、成人の対象）の肥満度指数（BMI）は、 25 kg/m^2 超または 30 kg/m^2 超（例えば、 25 kg/m^2 以上、 26 kg/m^2 以上、 27 kg/m^2 以上、 28 kg/m^2 以上、 29 kg/m^2 以上、 30 kg/m^2 以上、 31 kg/m^2 以上、 32 kg/m^2 以上、 33 kg/m^2 以上、 34 kg/m^2 以上、 35 kg/m^2 以上、 36 kg/m^2 以上、 37 kg/m^2 以上、 38 kg/m^2 以上、 39 kg/m^2 以上、 40 kg/m^2 以上、 41 kg/m^2 以上、 42 kg/m^2 以上、 43 kg/m^2 以上、 44 kg/m^2 以上、 45 kg/m^2 以上、 46 kg/m^2 以上、 47 kg/m^2 以上、 48 kg/m^2 以上、 49 kg/m^2 以上、 50 kg/m^2 以上、またはそれより大きい値）である。

30

【0103】

実施形態において、作動薬を投与する前の（例えば、作動薬を処方する時点での、または第1の投与の時点での）、対象（例えば、小児の対象）の肥満度指数（BMI）は、85～95パーセントイルより高い。

40

【0104】

実施形態において、作動薬を投与する前の（例えば、作動薬を処方した時点での、または最初に投与した時点での）対象の体重は、少なくとも約5 kg、例えば、少なくとも約5 kg、10 kg、20 kg、30 kg、40 kg、50 kg、60 kg、70 kg、80 kg、90 kg、100 kg、110 kg、120 kg、130 kg、140 kg、145 kg、150 kg、155 kg、160 kg、165 kg、170 kg、175 kg、180 kg、185 kg、190 kg、200 kg、205 kg、210 kg、215 kg、220 kg以上、またはそれより大きい値）である。実施形態において、作動薬を投与する前の（例えば、作動薬を処方した時点での、または最初に投与した時点での）対象の体重は、少なくとも20 kg、少なくとも60 kg、または少なくとも100 kgであ

50

る。

【0105】

実施形態において、対象は、成人、例えば、18歳、またはそれを超える年齢（例えば、18歳、19歳、20歳、21歳、22歳、23歳、24歳、25歳、26歳、27歳、28歳、29歳、30歳、31歳、32歳、33歳、34歳、35歳、36歳、37歳、38歳、39歳、40歳、41歳、42歳、43歳、44歳、45歳、46歳、47歳、48歳、49歳、50歳、51歳、52歳、53歳、54歳、55歳、56歳、57歳、58歳、59歳、60歳、61歳、62歳、63歳、64歳、65歳、66歳、67歳、68歳、69歳、70歳、またはそれを超える年齢）である。

【0106】

実施形態において、対象は、小児の対象、例えば、18歳またはそれ未満（例えば、18歳、17歳、16歳、15歳、14歳、13歳、12歳、11歳、10歳、9歳、8歳、7歳、6歳、5歳、4歳、3歳、2歳もしくは1歳、またはそれ未満）の年齢である。

【0107】

更に別の態様において、本発明は、それを必要とする対象におけるメラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出す方法を提供する。本方法は、上に定義されている式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を対象に投与する工程を含む。

【0108】

別の態様において、本発明は、それを必要とする対象におけるメラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出す方法を提供するものである。本方法は、上に定義されている式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を対象に投与する工程を含み、本化合物は、選択的なメラノコルチン4受容体作動薬である。

【0109】

更なる態様において、本発明は、それを必要とする対象におけるメラノコルチン受容体から作動薬効果または拮抗薬効果を導き出す方法を提供するものである。本方法は、上に定義されている式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を対象に投与する工程を含み、本化合物は、選択的なメラノコルチン4受容体作動薬である。

【0110】

更に別の態様において、本発明は、それを必要とする対象におけるメラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出す方法を提供する。本方法は、上に定義されている式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を対象に投与する工程を含み、本化合物は、選択的なメラノコルチン4受容体作動薬である。

【0111】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出すことによって、全身性炎症、炎症性腸疾患、脳炎、敗血症および敗血症性ショック等の急性もしくは慢性炎症性疾患もしくは医学的状態の治療方法を提供する。

【0112】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出すことによって、関節リウマチ、痛風性関節炎および多発性硬化症等の疾患もしくは医学的状態を、自己免疫要素で治療する方法を提供する。

【0113】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出すことによって、体重増加を伴う代謝疾患もしくは医学的状態、肥満、摂食障害およびブラダー・ウィリー症候群等の治療方法を提供する。上述の方法の更なる態様において、治療される疾患または病態は、肥満である。上述の方法のなお更なる態様

10

20

30

40

50

において、治療される疾患または病態は、過食症および/または肥満により特徴付けられる摂食障害である。

【0114】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出すことによって、食物摂取量の減少、体重の減少、またはこれらを組み合わせた方法を提供するものである。或る実施形態において、本発明は、式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を誘発することによって、食物摂取量の減少、体重の減少、またはこれらを組み合わせた方法を提供するものである。

10

【0115】

別の実施形態において、本発明は、式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を誘発することによって、食物摂取量の減少、体重の減少、またはこれらの組み合わせの方法を提供するものである。

【0116】

別の実施形態において、本発明は、式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出すことによって、食物摂取量の減少、体重の減少、またはこれらを組み合わせた方法を提供するものである。別の実施形態において、本発明は、式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体からアゴニス効果を導き出すことによって、食物摂取量の減少、体重の減少、またはこれらを組み合わせた方法を提供するものである。

20

【0117】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式(I)または式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与することによって、体重を損なうことなしに食欲を低減する方法を提供する。別の態様において、本発明は、上に定義されている式(I)または式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与することによって、食物消費を減らすと同時に体重を減らす方法を提供する。

【0118】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出すことによって、生殖的または性的な医学的状态(例えば、子宮内膜症、子宮出血、性的機能不全、勃起障害、および女性における性的応答の減退の治療方法)を提供する。

30

【0119】

別の態様において、本発明は、生物に対する治療もしくは侵襲に起因する疾患または医学的状态(例えば、臓器移植拒絶、虚血傷害、再灌流傷害、創傷および脊髄損傷、ならびに化学療法、放射線療法、一時的もしくは永続的な硬直化または透析による体重減少で、化学療法、放射線療法、一時的もしくは永続的な硬直化、および透析からなる群から選択される医学的手技に起因するもの)を、上に定義されている式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出すことによって、治療する方法を提供する。

40

【0120】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式(I)もしくは式(II)の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を誘発することによって、心血管疾患もしくは医学的状态(例えば、出血性ショック、心臓性ショック、血液量減少ショック、心血管障害および心臓性カヘキシー)の治療方法を提供する。

【0121】

50

別の態様において、本発明は、上に定義されている式 (I) もしくは式 (I I) の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出すことによって、肺疾患もしくは医学的状態 (例えば、急性呼吸困難症候群、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患および喘息の治療方法を提供する。

【 0 1 2 2 】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式 (I) もしくは式 (I I) の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出すことによって、免疫寛容を増強する方法、またはアレルギーを治療する方法を提供するものである。

【 0 1 2 3 】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式 (I) もしくは式 (I I) の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与することによって、皮膚科疾患もしくは医学的状態 (例えば、乾癬、赤芽球増殖性プロトポルフィリン症、皮膚色素沈着の枯渇、座瘡およびケロイド形成の治療方法を提供する。

【 0 1 2 4 】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式 (I) もしくは式 (I I) の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を誘発することによって、行動、中枢神経系もしくは神経性の疾患または医学的状態 (例えば、苦悶、憂鬱、記憶機能障害および神経障害性疼痛の治療方法を提供する。

【 0 1 2 5 】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式 (I) もしくは式 (I I) の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を誘発することによって、腎臓疾患もしくは医学的状態 (例えば、腎臓のカヘキシーおよびナトリウム尿排泄亢進の治療方法を提供する。

【 0 1 2 6 】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式 (I) もしくは式 (I I) の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出すことによって、正常化または恒常性の活性 (例えば、卵巣重量、胎盤発生、プロラクチン分泌、F S H分泌、子宮内胎児の発育、出産、精子形成、チロキシン放出、アルドステロンの合成および放出、生殖腺発達、体温、血圧、心拍数、血管緊張、脳血流、血糖値、皮脂分泌、フェロモン分泌、動機付け、学習および拳動、痛覚、神経保護および神経成長) の調節方法を提供するものである。

【 0 1 2 7 】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式 (I) もしくは式 (I I) の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出すことによって、正常化または恒常性の活性 (例えば、骨代謝、骨形成および骨発達) を調節する方法を提供する。

【 0 1 2 8 】

別の態様において、本発明は、上に定義されている式 (I) もしくは式 (I I) の有効量の化合物、またはその医薬的に許容される塩類を投与して、メラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出すことによって、アルコール消費の抑制、アルコール消費の低減、アルコール依存症の治療、または過度の飲酒の処置の方法を提供する。上述の方法の更なる態様において、本化合物は、選択的なメラノコルチン 4 受容体作動薬である。

【 0 1 2 9 】

更なる態様において、本発明は、急性および慢性炎症性疾患、例えば、全身性炎症、炎症性腸疾患、脳炎、敗血症および敗血症性ショック；自己免疫要素を有する疾患、例えば、関節リウマチ、痛風性関節炎および多発性硬化症；体重増加を伴う代謝疾患および医的障害、例えば、肥満、摂食障害およびプラダー・ウィリー症候群；重量減少を伴う代謝疾患および医的障害、例えば、食欲低下、食欲異常亢進、A I D S 衰弱、カヘキシー、癌性カヘキシーおよび虚弱高齢者における衰弱；糖尿病ならびに糖尿病学的に (d i a b e t a

10

20

30

40

50

logical) 関連する病気および糖尿病の合併症、例えば、網膜障害；新生物性増殖、例えば、皮膚癌および前立腺癌；生殖的または性的な医学的状态、例えば、女性における子宮内膜症および子宮出血、性的機能不全、勃起障害、ならびに女性における性反応の減退；生物に対する治療もしくは侵襲に起因する疾患または医学的状态、例えば、臓器移植拒絶、虚血傷害、再灌流傷害、脊髄損傷および創傷、ならびに化学療法、放射線療法、一時的もしくは永続的な硬直化または透析による体重減少；心血管疾患または病態、例えば、出血性ショック、心臓性ショック、血液量減少ショック、心血管障害および心臓性カヘキシー；肺疾患または病態、例えば、急性呼吸困難症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息および肺線維症；免疫寛容の増進、および免疫系に対する攻撃、例えば、或るアレルギーまたは臓器移植拒絶に関連するもの；皮膚科疾患および病態、例えば、乾癬、皮膚色素沈着の枯渇、座瘡、ケロイド形成および皮膚癌) の治療；行動障害、中枢神経系障害および神経障害、例えば、苦悶、憂鬱、記憶機能障害、および神経障害性疼痛；および腎臓の病態または疾患、例えば、腎臓のカヘキシーおよびナトリウム尿排泄亢進の治療；からなる群から選択される疾患および/または医学的状态の治療に有用な薬品を製造する目的で、上に定義されている式 (I) もしくは式 (II) による治療的有効量のメラノコルチン 4 受容体作動薬化合物、またはその医薬的に許容される塩類の使用法を、提供するものである。

10

【0130】

更なる態様において、本発明は、上に定義されている式 (I) もしくは式 (II) による治療的有効量のメラノコルチン 4 受容体作動薬化合物、またはその医薬的に許容される塩類の使用法を、正常化または恒常性の活性 (例えば、卵巣重量、胎盤発生、プロラクチン分泌、FSH 分泌、子宮内胎児の発育、出産、精子形成、生殖腺発達、チロキシン放出、アルドステロンの合成および放出、体温、血圧、心拍数、血管緊張、脳血流、血糖値、皮脂分泌、フェロモン分泌、動機付け、学習および拳動、痛覚、神経保護、神経成長、骨代謝、骨代謝、骨形成ならびに骨発達) の調節に有用な、薬品製造の用途に対応すべく提供する。

20

【0131】

当然のことながら、メラノコルチン受容体を利用する正常な生理学的プロセスおよび病態生理学的プロセスの両方を扱う治療的介入もまた、想到される。

【0132】

式 (I) もしくは式 (II) の化合物は、メラノコルチン受容体 (MC1-R、MC2-R、MC3-R、MC4-R および MC5-R) のうちの少なくとも 1 つに対するリガンドであり、これらメラノコルチン受容体のうち選択されたものを対象に、後述のインビトロアッセイでリガンドとして作用する能力を試験した。

30

【0133】

幾つかの態様において、本明細書にはまた、例えば、本明細書中に記載されている MC4R 作動薬に対して見込まれる対象の応答性の評価方法も提供されている。一部の実施形態において、本方法は、対象の遺伝子型に関する情報を取得することを含む。

【0134】

実施形態において、例えば、突然変異のような遺伝的欠陥等の欠陥がある対象を同定することによって、対象が (例えば、1 つ以上の症状の改善によって) MC4R 作動薬 (例えば、本明細書に記載されている MC4R 作動薬) に対して応答する可能性が高いことが示唆される。実施形態において、症状の改善は、本明細書中に記載されている予後が含まれる場合がある。例えば、症状の改善は、例えば、対照と比較して、重量 (例えば、体重) の減少、空腹レベルの低下、エネルギー消費量 (例えば、安静時エネルギー消費量) の減少の非検出、エネルギー消費量の増加 (例えば、安静時エネルギー消費量)、毎日/毎週/毎月の食物摂取量の減少、または対象の胴囲の減少が含まれる場合がある。

40

【0135】

実施形態において、本明細書中に記載されている方法は、遺伝的欠陥の存在または欠如 (幾つかの事例では対象に対する識別子) を同定するレポートを提供することを更に含む。実施形態において、本レポートは、考えうる治療選択肢に関する推奨事項、治療選択肢に

50

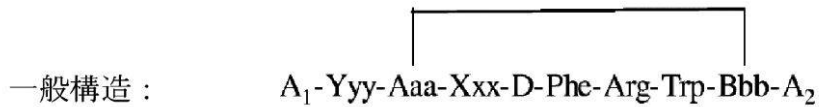
見込まれる効果、および/または治療選択肢（例えば、本明細書に記載されているMC4R作動薬）の投与に関する推奨事項/指示事項を提供するものである。

【0136】

MC4R作動薬

本発明は、式IによるMC4R作動薬を提供するものである。

【化3】



10

式中、

Aaa、Bbb = ジスルフィド架橋を確立できるCys、hCys、Pen；

または、

ラクタム架橋を確立できるGlu、Asp、Lys、Om、Dpr、Dbuから選択される。

Xxx = Asn、Gln、Ser、Thr

Yyy = Lys、Arg、D-Lys、D-Arg

A₁ = H、Ac

A₂ = OH、NH₂

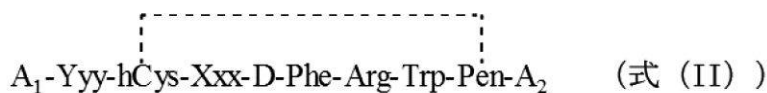
Acは、アシル（例えば、アセチル）である。

20

【0137】

実施形態において、MC4R作動薬は、式IIによる構造を有する。

【化4】



式中、XxxはAsn、Gln、Ser、またはThrであり、

A₁はHまたはAcであり、

A₂はOHまたはNH₂であり、且つ、

YyyはLys、Arg、D-LysもしくはD-Argである。

【0138】

実施形態において、MC4R作動薬は、下記化合物（またはその医薬的に許容される塩）のうちの一つ以上から選択される。

001554C: Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 1)

001555C: Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 2)、

001556C: Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 3)、

001574C: Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 4)、

001576C: Ac-Arg-(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Apr)-NH₂ (配列ID番号: 5)、

Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (配列ID番号: 6)、

H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列ID番号: 7)、

30

40

50

H - A r g - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 ID 番号 : 8)、
A c - D - A r g - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 ID 番号 : 9)、
H - D - A r g - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 ID 番号 : 10)、
A c - D - A r g - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 ID 番号 : 11)、
H - D - A r g - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 ID 番号 : 12)、
A c - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 ID 番号 : 13)、
A c - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 ID 番号 : 14)、
H - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 ID 番号 : 15)、
H - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 ID 番号 : 16)、
A c - D - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 ID 番号 : 17)、
H - D - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 ID 番号 : 18)、
A c - D - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 ID 番号 : 19)、
H - D - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 ID 番号 : 20)、
A c - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 ID 番号 : 21)、
H - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 ID 番号 : 22)、
H - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 ID 番号 : 23)、
A c - D - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 ID 番号 : 24)、
H - D - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 ID 番号 : 25)、
A c - D - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 ID 番号 : 26)、
H - D - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 ID 番号 : 27)、
A c - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 ID 番号 : 28)、
A c - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 ID 番号 : 29)、
H - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 ID 番号 : 30)、
H - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 ID 番号 : 31)、
A c - D - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 ID 番号 : 32)、

10

20

30

40

50

H - D - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
 (配 列 I D 番 号 : 3 3) 、
 A c - D - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
 (配 列 I D 番 号 : 3 4) 、
 H - D - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列
 配 列 I D 番 号 : 3 5) 、
 A c - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配
 列 I D 番 号 : 3 6) 、
 H - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配
 列 I D 番 号 : 3 7) 、
 H - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列
 I D 番 号 : 3 8) 、
 A c - D - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H
₂ (配 列 I D 番 号 : 3 9) 、
 H - D - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
 (配 列 I D 番 号 : 4 0) 、
 A c - D - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
 (配 列 I D 番 号 : 4 1) 、
 H - D - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列
 配 列 I D 番 号 : 4 2) 、
 A c - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配
 列 I D 番 号 : 4 3) 、
 A c - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配
 列 I D 番 号 : 4 4) 、
 H - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配
 列 I D 番 号 : 4 5) 、
 H - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列
 I D 番 号 : 4 6) 、
 A c - D - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H
₂ (配 列 I D 番 号 : 4 7) 、
 H - D - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
 (配 列 I D 番 号 : 4 8) 、
 A c - D - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
 (配 列 I D 番 号 : 4 9) 、
 H - D - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列
 配 列 I D 番 号 : 5 0) 、
 A c - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配
 列 I D 番 号 : 5 1) 、
 H - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配
 列 I D 番 号 : 5 2) 、
 H - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列
 I D 番 号 : 5 3) 、
 A c - D - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H
₂ (配 列 I D 番 号 : 5 4) 、
 H - D - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
 (配 列 I D 番 号 : 5 5) 、
 A c - D - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O
 H (配 列 I D 番 号 : 5 6) 、
 H - D - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配 列
 配 列 I D 番 号 : 5 7) 、

10

20

30

40

50

Ac - Lys - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 5 8)、

Ac - Lys - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 5 9)、

H - Lys - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 6 0)、

H - Lys - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (配列 I D 番号 : 6 1)、

Ac - D - Lys - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 6 2)、

H - D - Lys - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 6 3)、

Ac - D - Lys - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 6 4) または

H - D - Lys - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 6 5)

本発明の例示的な化合物の EC - 50 および選択比は、下記のとおりである。

0 0 1 5 5 4 C : Ac - Arg - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 1)、

0 0 1 5 5 5 C : Ac - Arg - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 2)、

0 0 1 5 5 6 C : Ac - Arg - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 3)、

0 0 1 5 7 4 C : Ac - Arg - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 4)、

0 0 1 5 7 6 C : Ac - Arg - (G l u - G l n - D - P h e - A r g - T r p - A p r) - N H ₂ (配列 I D 番号 : 5)

【 0 1 3 9 】

本明細書中に記載されている方法を実施するのに有用な化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは化合物または本発明の化合物の製薬塩を含む組成物を投与する工程は、連続的、1時間ごと、1日に4回、1日に3回、1日に2回、1日に1回、隔日、1週間に2回、1週間に1回、隔週、1か月に1回、隔月、またはそれより長期の期間にわたって、あるいは他の何らかの断続的な投与レジメンでありうる。

【 0 1 4 0 】

化合物、または化合物を含有してなる組成物、あるいは本発明の化合物の製薬塩を投与する例としては、末梢性投与が挙げられる。末梢性投与の例としては、経口投与、皮下投与、腹膜内投与、筋内投与、静脈投与、直腸投与、経皮投与または鼻腔内投与の形態が挙げられる。

【 0 1 4 1 】

本明細書において、末梢性投与は、化合物、または本発明の化合物を含有してなる組成物を投与する、頭蓋内投与以外の全ての形態が包含される場合がある。末梢性投与の例としては、限定されないが、経口、非経口（例えば、筋内、腹膜内、静脈または皮下注射、持続放出、徐放インプラント、デポおよびこれらに類するもの）、経鼻、膺、直腸、舌下または局所投与経路（経皮パッチ塗布およびこれらに類するものを含む）が挙げられる。

【 0 1 4 2 】

当該技術分野において典型的に使用されているペプチドを定義するために使用されるノメンクラチャ (n o m e n c l a t u r e) では、N末端のアミノ基が左側に現れ、C末端のカルボキシル基が右側に現れる。アミノ酸がDおよびL異性体型を有する場合、別途明示的に指示しない限り、L型アミノ酸を表す。

【 0 1 4 3 】

10

20

30

40

50

本明細書中に記載されている方法を実施するのに有用な本発明の化合物は1つ以上のキラル中心を有し、幾つかの立体異性形態の中にそのように存在しうる。全ての立体異性体およびこれらの混合物が、本発明の範囲に含まれる。ラセミ化合物は、分取用HPLCおよびキラル固定相を含むカラムを使用して分離することも可能であるし、あるいは、当業者に公知の方法を利用して分解によって個々のエナンチオマーを生成することも可能である。加えて、キラル中間体化合物を分解し、これを使用して、本発明のキラル化合物を調製することが可能である。

【0144】

本明細書中に記載されている化合物は、1種以上の互変異性型で存在する場合がある。全ての互変体およびこれらの混合物が、本発明の範囲に含まれる。例えば、2-ヒドロキシピリジニルに対して請求が為された場合は、同様にその互変異性型である -ピリジニルも請求の対象となる。

10

【0145】

別途規定されていない限り、本明細書中に用いられている全ての技術用語および科学用語は、本発明が帰属する当業者に一般的に理解されているのと同じ意味を有する。また、本明細書において言及されている全ての公報、特許出願、特許および他の参照文献は、その全容が参照により援用されている。

【表1】

記号 意味

20

Ac アシル基

hCys ホモシステイン

Dpr 2,3-ジアミノプロピオン酸

Dbu 2,4-ジアミノ酪酸

Orn オルニチン

30

【0146】

別段の記載がない限り、本開示において、N末端アミノ酸以外のアミノ酸の全ての略語（例えば、Ala）は、 $-NH-C(R)(R')-CO-$ の構造を表す。式中、RおよびR'はそれぞれ独立に水素であるかまたはアミノ酸の側鎖（例えば、アラニン（Ala）のR = CH₃およびR' = H）であり、あるいはRおよびR'の結合によって、環系を形成しうる。

【0147】

医薬組成物 / 投与

本明細書中に記載されている任意の方法または組成物によれば、実施形態において、本明細書には、本明細書中に記載されている単位投薬量のMC4R作動薬が提供されている。実施形態において、単位投薬量には、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1 mg、1.1 mg、1.2 mg、1.3 mg、1.4 mg、1.5 mg、1.6 mg、1.7 mg、1.8 mg、1.9 mg、または2 mgの作動薬が含まれている。実施形態において、単位投薬量は、注射（例えば、皮下注射）に適する。実施形態において、単位投薬量は、注射（例えば、皮下注射）に適した送達デバイス内に配置される。実施形態において、単位投薬量は、注射（例えば、皮下注射）に適したシリンジ、またはペンタイプ注入器内に配置される。例示的なペンタイプ注入器は、例えば、米国特許第8512297B2号、米国特許第5688251A号、米国特許第5820602A号、米国特許第2014/0163

40

50

526A1号、および米国特許第5226895A号に記載されており、これらの特許は本明細書中に参照により援用されている。

【0148】

実施形態において、本明細書中に記載されているMC4R作動薬を含む医薬組成物もまた、本明細書に提供されている。実施形態において、本医薬組成物には、本明細書中に記載されている治療的有效量のMC4R作動薬が含まれる。治療上有効量の作動薬は、例えば、個人の疾患状態、年齢、性、および体重、ならびに作動薬が個人において所望される応答を誘発する能力、例えば、少なくとも1つの障害パラメータ（例えば、肥満もしくは過食症のパラメータ）、または、例えば、肥満、過食症もしくはプラダー・ウィリー症候群（PWS）等の障害の少なくとも1つ症状の寛解等の要因に応じて変動する場合がある。また、実施形態において、治療上有効量とは、本組成物に何らかの毒性または有害効果がある場合に、それよりも治療的に有益な効果の方が高いときの量を言う。

10

【0149】

或る特定の実施形態では、速放を防ぐ担体（例えば、インプラントおよびマイクロカプセル化送達系等の、放出制御製剤）を用いて、作動薬を調製する場合がある。生物分解性のある生体適合性ポリマー（例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸）を使用してもよい。そのような製剤の調製方法の多くは、特許権を得ているか、または世間一般に公知である。例えば、「Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems」 J. R. Robinson 著 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1978年発行)を参照のこと。

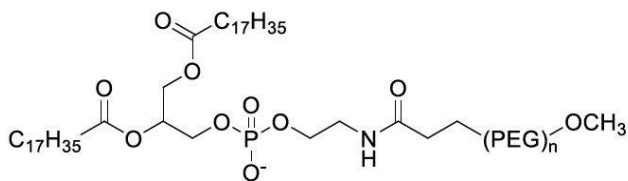
20

【0150】

他の実施形態において、作動薬は、本明細書中に参照により援用されている国際公開第2014/144842号に記載されている方法を用いて調製される場合がある。実施形態において、作動薬は、アニオン性賦形剤、例えば、PEGカルボン酸、炭素原子数が10個以上の脂肪酸、および/またはアニオン性リン脂質を含む製剤にて調製される。実施形態において、アニオン性リン脂質は、国際公開第2014/144842号（例えば、7～9頁）に記載されている。一部の実施形態において、アニオン性リン脂質は、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン（DSPЕ）であり、任意選択的にポリエチレングリコール（PEG）に接合される。その構造は、次式のとおりである。

30

【化5】



「n」の値は分子量に応じて異なる。実施形態において、脂肪酸は、国際公開第2014/144842号（例えば、9頁）に記載されている。実施形態において、PEGカルボン酸は、国際公開第2014/144842号（例えば、9～11頁）に記載されている。実施形態において、作動薬対アニオン性賦形剤のモル比率は、約1:1～約1:10の範囲である。

40

【0151】

実施形態において、作動薬は、製剤の他の構成要素と共にイオン結合型錯体を形成し、例えば、作動薬に対し所望の薬物動態学的プロファイルを提供する（例えば、薬物作用の持続期間を延長し、且つ/あるいは有害な効果を最小限に抑える）。実施形態において、製剤は、持続性放出製剤である。実施形態において、製剤の投与後に、作動薬の濃度の変動が低減する。

50

【 0 1 5 2 】

本明細書中に記載されているMC4R作動薬は、対象（例えば、ヒト対象）に投与する方法は多岐にわたる。実施形態において、投与経路は、静脈内注射、静脈内注入、皮下注射、または筋肉注射のいずれか1つである。実施形態において、投与経路は皮下注射である。

【 0 1 5 3 】

実施形態において、例えば、本明細書中に記載されているMC4R作動薬を含む医薬組成物は、医療デバイスを用いて投与される場合がある。例えば、作動薬を含む組成物は、針無皮下注射デバイス（例えば、米国特許第5,399,163号、同第5,383,851号、同第5,312,335号、同第5,064,413号、同第4,941,880号、同第4,790,824号、または同第4,596,556号に開示されているデバイス）で投与される場合がある。インプラントおよびモジュールの例としては、米国特許第4,487,603号に開示されているような、薬品を被制御速度で分取するための植込み型マイクロ輸液ポンプ；米国特許第4,486,194号に開示されているような、皮膚を通して薬品を投与するための治療用デバイス；米国特許第4,447,233号に開示されているような、精密な注入速度で薬品を送達するための薬注ポンプ；米国特許第4,447,224号に開示されているような、連続薬物送達のための可変流量植込み型注入装置；米国特許第4,439,196号に開示されているような、マルチチャンバ・コンパートメントを有する浸透圧薬物送達系；ならびに米国特許第4,475,196号に開示されているような、浸透圧薬物送達系が挙げられる。他のそのようなインプラント、送達系、およびモジュールもまた使用される場合がある。

10

20

【 0 1 5 4 】

実施形態において、例えば、皮下ポンプを介した連続投与を適応とする場合がある。実施形態において、作動薬は、シリンジ（例えば、薬剤充填済シリンジ）、植込み型デバイス、針無皮下注射デバイス、輸液ポンプ（例えば、植込み型輸液ポンプ）、または浸透圧送達系を介して投与される。

【 0 1 5 5 】

実施形態において、作動薬は、例えば、0.1~10mg（0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg、または10mgの作動薬を含む）の単位投薬量で、例えば、皮下に投与される。

30

【 0 1 5 6 】

実施形態において、作動薬は、0.1~10mg（0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg、または10mg等の作動薬）の用量で、例えば、皮下にボラス投与される。

40

【 0 1 5 7 】

実施形態において、作動薬は、例えば皮下ポンプ等のポンプを介して、継続的に投与される。

【 0 1 5 8 】

実施形態において、作動薬（例えば、単位投薬量の作動薬）は、送達デバイス、例えば、シリンジ（例えば、薬剤充填済シリンジ）、植込み型デバイス、針無皮下注射デバイス、輸液ポンプ（例えば、植込み型輸液ポンプ）、または浸透圧送達系内に配置される。

【 0 1 5 9 】

50

実施形態において、対象に対し、1日投薬量の作動薬が、例えば皮下に投与される。実施形態において、皮下に投与される1日投薬量の作動薬は、例えば、約0.1mg～約10mg（例えば、0.1～0.2mg、0.2～0.4mg、0.4～0.6mg、0.6～0.8mg、0.8～1mg、1～1.2mg、1.2～1.5mg、1.5～2mg、2～2.5mg、2.5～3mg、3～3.5mg、3.5～4mg、4～4.5mg、4.5～5mg、5～5.5mg、5.5～6mg、6～6.5mg、6.5～7mg、7～7.5mg、7.5～8mg、8～8.5mg、8.5～9mg、9～9.5mg、9.5～10mg）である。

【0160】

実施形態において、作動薬の投与頻度は、少なくとも3週間（例えば、少なくとも3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間、23週間、24週間、25週間、26週間、27週間、28週間、29週間、30週間、31週間、32週間、33週間、34週間、35週間、36週間、37週間、38週間、39週間、または40週間またはそれを超える期間にわたって、あるいは少なくとも1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、8か月、9か月、10か月、11か月、または12か月またはそれを超える期間にわたって、あるいは少なくとも1年間、2年間、3年間、4年間、またはそれを超える期間）にわたって、例えば、1回もしくは複数回投与される。実施形態において、作動薬の投与は複数回にわたって行われ、任意の2回の投与間の時間間隔は、少なくとも6時間（例えば、6時間、12時間、24時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、1週間、2週間、3週間、4週間、またはそれ以上）である。実施形態において、2回にわたる投与間隔はいずれも、1日である。

【0161】

キット

本明細書中に記載されているMC4R作動薬は、キットの中に付属させて提供することが可能である。本キットは、本明細書中に記載されているMC4R作動薬と、任意選択的に、容器と、医薬的に許容される担体および/または情報資料と、を具備する。情報資料は、本明細書中に記載されている方法、および/または本明細書中に記載されている方法に供せられる作動薬の使用に関する、説明資料、教育資料、マーケティング資料であってもよいし、あるいは他の資料であってもよい。

【0162】

本キットの情報資料は、その形態に限定されない。一実施形態において、情報資料としては、作動薬の産生、作動薬の物理的な特性、濃度、有効期限日、バッチもしくは産生部位情報等についての情報を挙げることができる。一実施形態において、情報資料は、例えば、本明細書中に記載されている投与経路、ならびに/あるいは本明細書中に記載されている用量にて且つ/あるいは投与スケジュールで、作動薬を投与する方法に関する。

【0163】

一実施形態では、本明細書中に記載されている方法を実施するための適した方策（例えば、好適な用量、投薬量形態、または投与様式（本明細書中に記載されている用量、投薬量形態もしくは投与様式等）で、本明細書中に記載されている作動薬を投与するための指示が、情報資料に記載される場合がある。別の実施形態では、ふさわしい対象、例えば、ヒト、例えば、肥満の人（重度肥満の人等）作動薬を投与するための指示が、情報資料に記載される場合がある。

【0164】

本キットの情報資料は、その形態に限定されない。多くの事例において、情報資料、例えば指示書は、印刷物、例えば（印刷されたテキスト）、図面、および/または写真（例えば、ラベルもしくは印刷されたシート）で提供されることもある。しかしながら、情報資料を、他のフォーマット、（例えば、ブライユ点字、コンピュータ可読の資料、ビデオ録画、またはオーディオ録音）で提供することもまた、可能である。別の実施形態において

、本キットの情報資料は連絡先情報（例えば、物理アドレス、電子メールアドレス、ウェブサイトを、または電話番号）であり、この連絡先情報で、本キットのユーザーが、本明細書中に記載されている作動薬に関する十分な情報、および/または本明細書中に記載されている方法で作動薬を用いる方法を手に入れることができる。また、情報資料を任意のフォーマットの組み合わせで提供することも可能である。

【0165】

作動薬に加えて、本キットの組成物は、他の成分（例えば、界面活性剤、凍結乾燥保護剤もしくは安定剤、酸化防止剤、抗菌薬、増量剤、キレート化剤、不活性ガス、強健剤、および/または粘度剤、溶媒または緩衝液、安定剤、防腐剤、医薬的に許容される担体および/または病態または本明細書中に記載されている障害を治療するための第2の薬剤が含まれる場合がある。代替的に、他の成分が、本明細書中に記載されている作動薬以外の組成物または容器中にはなく、本キット中に含まれる場合もある。

10

【0166】

一部の実施形態において、本キットの構成要素は、ゴム閉鎖部またはシリコン閉鎖部（例えば、ポリブタジエン閉鎖部もしくはポリイソプレン閉鎖部）で密封されたバイアル瓶の中に保管される。一部の実施形態において、本キットの構成要素は、不活性状態（例えば、窒素または別の不活性ガス（例えば、アルゴン））下で保管される。一部の実施形態において、本キットの構成要素は、例えば乾燥剤を用いて、無水状態で保管することができる。一部の実施形態において、本キットの構成要素は、琥珀バイアル瓶等の遮光容器の中に保管される。

20

【0167】

本明細書中に記載されている作動薬は、任意の形態、例えば、液体、冷凍、乾燥または凍結乾燥の形態で、提供することが可能である。本明細書中に記載されている作動薬を含む組成物は、実質的に純粋且つ/あるいは無菌であることが好ましい。本明細書中に記載されている作動薬が液体溶液中に提供されている場合、この液体溶液は、水性溶液（好ましくは無菌水性溶液）であることが好ましい。一実施形態において、作動薬は、希釈液または希釈の指示と共に提供される。この希釈液には、例えば、塩溶液もしくは食塩溶液（pH 6 ~ 9の塩化ナトリウム溶液など）、乳酸加リンゲル注射溶液、5%ブドウ糖液（D5W）、またはPLASMA-LYTE A Injection（登録商標）（pH 7.4）（Baxter、本拠：イリノイ州ディアフィールド）が含まれる場合がある。

30

【0168】

本明細書中に記載されている作動薬を含有する組成物用の容器が1つ以上、本キットに付属している場合がある。一部の実施形態において、本キットには、組成物および情報資料用の別個の容器、デバイダーまたはコンパートメントが付属している。例えば、本組成物をボトル、バイアル瓶、点滴静注（IV）用混和剤バッグ、静注セット、ピギーバックセットまたはシリンジ（例えば、薬剤充填済シリンジ）内に収容することもできるし、情報資料をプラスチック製スリーブまたはパッケージ内に収容することもできる。他の実施形態において、本キットの別個の要素は、分割されていない単一容器内に含まれている。例えば、本組成物を、ボトル、バイアル瓶またはシリンジ内に収容して、これに情報資料をラベルの形態で、添付することができる。実施形態において、本組成物は、インジェクタデバイス（例えば、ペンタイプ注入器）内に収容されている。本キットの容器は、気密、且つ耐水性（例えば、湿気または蒸発の変化に不透性且つ/あるいは耐光性でありうる。

40

【実施例】

【0169】

本発明は、下記実験例を参照することによって、更に詳細に記載されている。これらの実施例は、あくまで例証の目的に提供されたものであって、別途記載のない限り、制限を意図したものではない。ゆえに、本発明は、下記実施例だけに限定されるものと解釈すべきではなく、寧ろ、一部および全ての変形態様を包含するものとして解釈すべきである。これらの変形態様は、本明細書に記載されている教示により、明らかになるであろう。

【0170】

50

更なる説明なしに、当業者であれば、先行する説明および下記例証的实施例を用い、本発明の化合物を作製し利用して、請求された方法を実践できると考えられる。下記実施例では、本発明の様々な態様を具体的に指し示しているが、本開示の残りの部分如何なる方法によっても制限するものと解釈すべきではない。

【0171】

実施例1：式(IおよびII)のポリペプチドの合成

式(IおよびII)のポリペプチドを、従来の固相ペプチド合成によって調製した。最初に、そのC末端側終端のアミノ酸誘導体を、ペプチド合成に適することが公知の好適に選択された固体支持体樹脂に結合して、ペプチド鎖を段階的な方法で伸長する。C末端アミド官能基を有するペプチドを合成するため、固体支持体としてリンクアミドMBHA樹脂を用いた。C末端遊離のカルボキシル官能基を有するペプチドを合成するため、2-クロロトリチルクロリド樹脂、ワング樹脂またはメリフィールド樹脂等の樹脂類を利用して、Fmoc-アミノ酸とのエステル結合を形成する場合がある。これらのエステル結合Fmoc-アミノ酸樹脂タイプのほとんどは、様々な供給元から市販されており、汎用されている(可能な場合)。

【0172】

ジスルフィド環化ペプチドの合成

環状ジスルフィドペプチドアミドの線形誘導体は、Fmocケミストリを用いて、固相ペプチド合成剤上に集められたものである。Fmoc-Rinkアミド樹脂を反応槽に入れて、NMPで膨張させた。これを20%ピペリジンNMP溶液で15分間処理し、続いて、NMPで3回洗浄した。カイゼル試験で、樹脂の検査結果は陽性であった(Kaiser, E., Colescot, R. L., Bossinge, C. D. & Cook, P. I. 「分析 Biochemistry (Anal. Biochem.)」、1990年、34巻:595~598頁)。これをNMP中に再懸濁させて、必須の第1のC末端Fmoc-アミノ酸誘導体およびHOBtと混合した。HBTU試薬およびDIPEAを添加して、カップリング反応を開始した。2~3時間混合した後、反応混合物から回収された少量の樹脂のアリコートに対して陰性カイゼル試験を実施することによって、カップリングの完了が確認された。次いで、この樹脂をNMPで3回洗浄した後、上述されているようにしてFmoc基を除去し、記載されているとおり、第2のC末端Fmoc-アミノ酸誘導体を用いて、全サイクルを繰り返してから、引き続き、入ってくるアミノ酸をそれぞれ用いて同じ反応サイクルを繰り返した。N末端アセチル基を有するペプチドの事例では、Fmoc脱保護ペプチド樹脂を、無水酢酸およびピリジンで10分間処理した。カイゼル試験で試験結果が陰性であった樹脂を、NMPおよびジクロロメタンで洗浄し、減圧下で乾燥させた。これらのペプチドの合成に、Fmoc-アミノ酸誘導体を使用した。用いられた三官能性アミノ酸誘導体は、次式のものであった。Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-hCys(Trt)-OH、Fmoc-Pen(Trt)-OH、Fmoc-Glu(OBut)-OH、およびFmoc-D-Phe-OH。

【0173】

樹脂のペプチドを開裂させると共に側鎖の作用を脱保護することを目的として、ペプチド樹脂をTIS2%/水5%/DTT5%(w/v)/TFA88%中に取り込み、この溶液を、3.5時間混合してから濾過した。この濾液を、冷えた無水エチルエーテルと混合した。沈澱物を遠心分離により集めた。溶媒をデカントし、ペプチドペレットを新鮮なエーテル中に再懸濁させた。エーテルワークアップ作業(workup)をあと2回繰り返した。ペプチドを減圧下で乾燥させた。未加工の線形ペプチド生成物を、濃度2mg/mLになるまで5%酢酸で希釈し、0.5Mヨウ素/メタノールを滴下して添加し、永続的な淡黄色の溶液が得られるまで力強く攪拌した。溶液を更に10分間攪拌した。その後、1Mチオ硫酸ナトリウムを混合しながら添加して、過剰なヨウ素をクエンチした。環化ペプチド溶液を凍結乾燥させ、逆相C-18カラムを使用して分取用HPLCで未加工の粉

10

20

30

40

50

末を精製した。精製された生成物の画分を、プールして凍結乾燥させた。エレクトロスプレー・イオン化技法を使用して、ペプチドをマスマスペクトロメトリで分析し、その正確な質量を同定した。

【0174】

ラクタム環化ペプチドの合成

また、環状ラクタムペプチドを、標準の固相ペプチド合成方法で合成した。C末端にDprを有するペプチド用にFmoc-Dpr(Mtt)-BHA樹脂を、C末端にAbuを有するペプチド用にFmoc-Abu(Mtt)-BHA樹脂を、固相ペプチド・シンセサイザ・リアクタに移した。Fmoc基を上述されているようにして除去し、標準のカップリング手順によって、次のFmoc保護アミノ酸(例えば、Fmoc-Trp(Boc)-OHを樹脂にカップリングする。保護基を除去し、アミノ酸配列が完成するまでカップリング手順および脱保護手順を繰り返して、適切な配列中に残留アミノ酸を個々に追加した。グルタミン酸またはアスパラギン酸には、カップリングFmoc-Glu(OPip)またはFmoc-Asp(OPip)を用いた。続いて、先にペプチドのジスルフィド系列に関して述べた方法によって、N末端に完全に結合されたペプチドをアセチル化した。直交保護側鎖を除去した。例えば、2-フェニルイソプロピル(OPip)エステルとしてGluの直交保護側鎖、または4-メチルトリチル(Mtt)としてDprの直交保護側鎖を含むペプチド樹脂を、1%トリフルオロ酢酸(TFA)のジクロロメタン溶液で処置して開裂させた。保護ペプチド樹脂をNMP中に懸濁させて、HBTU/DIEAで処置した。環化(陰性カイゼル試験)後に、ペプチド樹脂をDCMで洗浄して、乾燥させた。水および1,2-エタンジチオール(EDT)の存在下、トリフルオロ酢酸(TFA)を使用して、残留している保護基と共に、環状ペプチドを樹脂から開裂した。冷えた無水エーテルを添加し、生成物を析出させて採取して、遠心分離して採取した。逆相C-18カラムを使用して、逆相HPLCで、最終的な精製を行った。エレクトロスプレー方法論を使用して、精製されたペプチドを凍結乾燥で集め、その質量をマスマスペクトロメトリで分析した。

【0175】

当業者であれば、本明細書中に記載されている式(IおよびII)の合成ポリペプチドを改質することができる。

【0176】

ラジオリガンド結合アッセイ:

式(IまたはII)の環状ペプチドの受容体から放射標識リガンドを変位させるための結合定数(K_d)または阻害濃度(IC_{50})を定量するにあたって、受容体結合アッセイを、当該技術分野において公知の任意の手段で実施することができる。

【0177】

一例として、結合アッセイ用の細胞膜の調製物は、hMC受容体亜種1、3、4または5を安定発現するようにトランスフェクトされたCHO-K1細胞から調製される。[125I](Tyr²)-(Nle⁴-D-Phe⁷)-MSH([125I]-NDP-MSH結合の拮抗阻害を、ポリプロピレン96ウェルプレート中で遂行する。概略説明すると、上述のようにして調製された細胞膜(1~10 μ gプロテイン/ウェル)を、0.2%BSAと5mMのMgCl₂と1mMのCaCl₂と0.1mg/mLバシトラシンとを含有する50mMのトリス塩酸(pH7.4)中で、試験化合物および0.1~0.3nMの[125I]-NDP-MSHの濃度を漸増させながら、37°Cでおよそ120分間インキュベートした。結合[125I]-NDP-MSHリガンドを遊離[125I]-NDP-MSHから分離し、予め0.1%(w/v)ポリエチレンイミン(PEI)に浸したGF/Cガラス繊維フィルタープレート(Unifilter(登録商標)、本拠:米国コネチカット州メリデン)を用いて、濾過した。濾過器を、およそ0~4°Cの温度にて50mMのトリス塩酸(pH7.4)で3回洗浄し、ラジオ活性に関してアッセイした。コンピュータ支援非線形回帰分析で結合データを分析する。

【0178】

10

20

30

40

50

環状AMP刺激アッセイ

機能アッセイでは、式(IおよびII)のポリペプチドの環状ペプチドの作動薬または拮抗薬状態の確認を、当該技術分野において公知の方法を用いて実施する。

【0179】

電気化学ルミネセンス(ECL)アッセイ

ペプチドを介した細胞内環状AMP(cAMP)レベルの刺激は、電気化学ルミネセンス(ECL)アッセイ(Meso Scale Discovery、本拠：米国メリーランド州ゲイザースバーグ)；以下、「MSD」と呼ぶ)を用いた用量依存的な方法で、定量される。概略説明すると、0.5mMのIBMXと0.2%タンパク質カクテル(MSD遮断剤A)とを含有するRMP1640(登録商標)アッセイ緩衝液(RMP1640緩衝液中に、hMC受容体亜種を安定発現するCHO-K1細胞を懸濁させた。hMC受容体亜種1、3、4または5を安定発現する約7,000細胞/ウェルのトランスジェニックCHO-K1細胞を、集積炭素電極を含む384ウェルマルチアレイプレート(MSD)内に分取し、抗cAMP抗体でコーティングする。高濃度の試験化合物を添加し、細胞を37で約40分間インキュベートする。0.2%タンパク質カクテルと2.5nMのTAG(商標)ルテニウム標識cAMP(MSD)とを含有する細胞溶解物緩衝液(MgCl₂含有のHEPES緩衝生理食塩溶液、およびTriton X-100(登録商標)(pH7.3))を添加して、細胞を室温で約90分間インキュベートする。2回目のインキュベーション時間の終了時に、読み取りバッファ(ECL共反応剤とTriton X-100(pH7.8)とを含有するトリス緩衝溶液)を添加し、Sector Imager 6000リーダー(登録商標)(MSD)を使用したECL検出を行うと、細胞溶解物中のcAMPレベルが即座に定量される。コンピュータ支援による非線形回帰分析(XLフィット；IDBS)でデータを分析し、いずれかのEC50値としてレポートする。EC50は、最大の反応応答の50%(例えば、上述のアッセイを使用して定量された最大のレベルのcAMPの50%)を得るために必要な作動薬化合物の濃度を表す。

【0180】

cAMP測定アッセイ

ヒトMC4-Rでトランスフェクトされた細胞を、96ウェルプレート内でコンフルエンスに達するまで(およそ250,000細胞/ウェルで平板培養して)生育させる。この細胞を3セットずつ0.2mMのイソブチルメチルキサンチン(IBMX)、および濃度勾配のあるペプチド、あるいは代替的に20nMのNDP-MSH存在下のペプチドで処理する。20nMのNDP-MSHのみを用いて同様に処理された細胞は、200μLの容積中で、陽性対照としての役目を果たす。また、陰性対照としての役目を果たすバッファブランクも含める。37で1時間インキュベーションした後、細胞溶解物緩衝液50μLを加えることによって、細胞を溶解させる。このインキュベーション培地250μL中に蓄積されたcAMPの総量を、市販の低pH cAMPアッセイキット(Amersham Biosciences)を用い、本キットの供給元の所定の手順に従って定量する。陽性対照としてのNDP-MSHと同じ範囲またはそれを超える範囲のcAMPの蓄積を示すペプチドを、作動薬であると見なす。作動薬のデータをプロットし、曲線をフィッティングし、EC50値を定量する。陰性対照(NDP-MSH非存在下のバッファブランク)と同じ範囲の蓄積を示すペプチドは、試験濃度では作用しない。本アッセイにNDP-MSHも存在するときにcAMPにおいて阻害が存在する場合、蓄積の減衰を示すペプチドを、拮抗薬であると見なす。類似のアッセイを、hMC-1R細胞、hMC-3R細胞およびhMC-5R細胞を用いて実施することもできる。

【0181】

ガラクトシダーゼ(β-Gal)レポーター・システムでのcAMP蓄積の測定

ガラクトシダーゼ(β-Gal)を含む酵素断片相補性(EFC)系を使用する化学発光読み出しシステムを、ファンクショナル・レポーター・システムとして使用した。このアッセイシステムは、多様なメラノコルチン受容体システムに対応しておりDiscov

10

20

30

40

50

erx Corp (本拠：カリフォルニア州フリーモント) から市販されている cAMP Hunter GPCR アッセイシステムである。このアッセイでは、酵素アクセプタの EA および酵素ドナーの ED の 2 つの相補的部分に分割される、 β -Gal 酵素を用いる。アッセイでは、cAMP 特異的抗体に結合するため、cAMP に融合した ED 部分を、細胞によって生成された cAMP と競合させる。続いて、EA を添加して、任意の非結合 ED-cAMP を有する活性な β -Gal を形成する。その後、この活性な酵素で、化学発光基板を変換して、出力信号を生成する。この出力信号は、標準のマイクロプレートリーダーで記録される。

【0182】

概略説明すると、10000 細胞/ウェルを一晩平板培養し、次いで、各ウェル(細胞をアッセイ緩衝液 10 μ l と共にインキュベートしたものを)、細胞アッセイ緩衝液(5 μ l) および cAMP 抗体試薬(5 μ l) に試験化合物の 4 倍段階希釈物を、37 $^{\circ}$ C にて 30 分間と共にインキュベートした。続いて、ED-cAMP 結合酵素断片とレポーター基板(Emerald II-Galacton Star、5:1) とを含有する細胞溶解物緩衝液(20 μ l) を添加し、室温にて 60 分間インキュベートした。続いて、EA-Gal 断片試薬 20 μ l を添加し、室温にて更に 120 分間インキュベートした後、化学発光をプレートリーダー(Envision) で測定する。

【0183】

構造式 I および II の例示的なポリペプチドの EC-50 データを、以下に示す。

【0184】

例：EC50 値および選択性。

【表 2】

化合物 ID	EC-50 (nM)				選択比		
	MC-1R	MC-3R	MC-4R	MC-5R	MC4R / MC1R	MC4R / MC3R	MC4R / MC5R
001554C 配列 ID 番号 1	235.06	>3000	1.60	735.47	146.75	>1872.97	459.17
001555C 配列 ID 番号 2	47.49	0.52	0.19	124.33	244.35	2.68	639.81
001556C 配列 ID 番号 3	228.52	>3000	1.86	1701.86	123.06	>1615.55	916.48
001574C 配列 ID 番号 4	516.38	>3000	1.11	2047.30	465.77	>2705.95	1846.64
001576C 配列 ID 番号 5	23.59	1.16	0.66	67.26	35.57	1.75	101.41
RM-493	1.80	1.06	0.94	1684.02	1.92	1.13	1799.06
メラノタン II	0.28	1.33	3.08	80.48	0.09	0.43	26.11

【0185】

等価物

本明細書中に引用されているあらゆる特許、特許出願および公報の開示は、その全体が、本明細書中に参照により援用されている。本発明は、特定の態様に関して開示されたものであるが、他の当業者は、本発明の本来の趣旨および範囲から逸脱することなしに、本発明の他の態様および変形態様を案出できることが、明らかである。添付の特許請求の範囲は、そのような全ての態様および等価な変形態様を含むものとして解釈されるように意図されている。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 I の化合物であって、

10

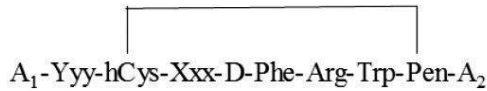
20

30

40

50

【化6】



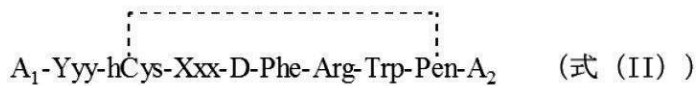
式中、XxxはAsn、Gln、Ser、またはThrであり、
 A₁はHまたはAcであり、
 A₂はOHまたはNH₂であり、且つ、
 YyyはLys、Arg、D-LysもしくはD-Argであるか、あるいは、
 医薬的に許容される塩、単一の立体異性体、立体異性体の混成物、エステル、互変体、
 またはこれらのプロドラッグである、化合物。

10

(項目2)

前記化合物が式II

【化7】



(式中、XxxはAsn、Gln、Ser、またはThrであり、
 A₁はHまたはAcであり、
 A₂はOHまたはNH₂であり、且つ、
 YyyはLys、Arg、D-LysもしくはD-Arg)
 の化合物である、項目1に記載の方法。

20

(項目3)

前記化合物が配列ID番号：1～64のいずれかからなる配列を含む、式1の化合物。

(項目4)

項目1～3のいずれか一項に記載の化合物と医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

(項目5)

項目1～3に記載のいずれかの化合物の単位投薬量であって、前記化合物0.1mg、
 0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、
 0.9mg、1mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、
 1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2.0mg、2.5mg、3mg、
 3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、
 7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg、10mg、15mg、20mg、
 25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50または100mgが含まれている、単位投薬量。

30

(項目6)

前記化合物0.5mg、1.0mg、または1.5mgが含まれている、項目5に記載の単位投薬量。

40

(項目7)

注射(例えば、皮下注射)に適した、項目5～6のいずれか一項に記載の単位投薬量。

(項目8)

注射(例えば、皮下注射)に適した送達デバイス内に配置される、項目5～7のいずれか一項に記載の単位投薬量。

(項目9)

それを必要とする対象における病態または障害を治療する方法であって、項目1～3のいずれか一項に記載の治療上有効量のMC4R作動薬を投与する工程を含む、方法。

(項目10)

前記対象におけるメラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出すことを含む、項目9

50

に記載の方法。

(項目 1 1)

前記 M C 4 R 作動薬の投与によって前記対象における前記メラノコルチン受容体から作動薬効果を導き出すことを含む、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 2)

前記障害が、肥満、摂食障害またはプラダー・ウィリー症候群等の、体重増加を伴う代謝疾患もしくは医学的状態である、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 3)

前記対象において食物摂取量を減らすか、体重を減らすか、またはその両方に十分な量の前記 M C 4 R 作動薬を投与する、項目 9 に記載の方法。

10

(項目 1 4)

前記対象において体重を損なうことなしに食欲を低減するのに十分な量の前記 M C 4 R 作動薬を投与する、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 5)

肥満、I I 型糖尿病、前糖尿病性の病態、ヘモグロビン A 1 C (H b 1 A c) 血中濃度 6 % 超、高インシュリン血症、高脂血症、インシュリン非感受性もしくはグルコース不耐症の臨床症状または適応症を、寛解あるいは改善すること；代謝性症候群の態様、肥満および/もしくは肥満に関連する適応症の進行を遅延させるか、阻害するか、または予防すること；あるいは、肥満もしくは肥満に関連する適応症の発症または進展を幾分かまたは完全に遅延させるか、阻害するか、または予防することを目的として、十分な量の前記 M C 4 R 作動薬を投与する、項目 9 に記載の方法。

20

(項目 1 6)

前記病態または障害が、肥満または肥満に関連する障害、例えば、プラダー・ウィリー症候群、それを必要とする対象における食物摂取量の減少、または体重の減少である、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 7)

注射（例えば、皮下注射）するのに適した単位投薬量の前記作動薬を前記対象に投与することを含む、項目 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8)

前記単位投薬量を送達デバイス、例えば、シリンジ（例えば、薬剤充填済シリンジ）、植込み型デバイス、針無皮下注射デバイス、輸液ポンプ（例えば、植込み型輸液ポンプ）、または浸透圧送達系内に配置する、項目 6 に記載の方法。

30

(項目 1 9)

前記作動薬を例えば皮下注射で、皮下に投与する、項目 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記作動薬を、少なくとも 3 週間、例えば、少なくとも 3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、7 週間、8 週間、9 週間、1 0 週間、1 1 週間、1 2 週間、1 3 週間、1 4 週間、1 5 週間、1 6 週間、1 7 週間、1 8 週間、1 9 週間、2 0 週間、2 1 週間、2 2 週間、2 3 週間、2 4 週間、2 5 週間、2 6 週間、2 7 週間、2 8 週間、2 9 週間、3 0 週間、3 1 週間、3 2 週間、3 3 週間、3 4 週間、3 5 週間、3 6 週間、3 7 週間、3 8 週間、3 9 週間もしくは 4 0 週間またはそれを超える期間にわたって、あるいは少なくとも 1 か月、2 か月、3 か月、4 か月、5 か月、6 か月、7 か月、8 か月、9 か月、1 0 か月、1 1 か月もしくは 1 2 か月またはそれを超える期間にわたって、あるいは少なくとも 1 年間、2 年間、3 年間、4 年間、またはそれを超える期間にわたって毎日投与する、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 2 1)

前記化合物の投与によって前記対象の体重が減少する、項目 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2)

50

前記対象が肥満（例えば、重度の肥満）である、項目 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記対象が早発性の重度肥満症を有する、項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記対象が摂食亢進状態にある、項目 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記作動薬を投与する前の（例えば、前記作動薬を処方した時点での、または最初に投与した時点での）前記対象の肥満度指数（BMI）が、25 kg / m² 超（例えば、25 kg / m² 以上、30 kg / m² 以上、31 kg / m² 以上、32 kg / m² 以上、33 kg / m² 以上、34 kg / m² 以上、35 kg / m² 以上、36 kg / m² 以上、37 kg / m² 以上、38 kg / m² 以上、39 kg / m² 以上、40 kg / m² 以上、41 kg / m² 以上、42 kg / m² 以上、43 kg / m² 以上、44 kg / m² 以上、45 kg / m² 以上、46 kg / m² 以上、47 kg / m² 以上、48 kg / m² 以上、49 kg / m² 以上、50 kg / m² 以上、またはそれより大きい値）である、項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 2 6)

前記対象が前記作動薬を投与する前に（例えば、前記作動薬を処方した時点で、または最初に投与した時点で）1 つ以上の以前の療法（例えば、運動、食餌療法、肥満手術もしくは垂直帯胃形成術、または行動療法）に失敗している、項目 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 2 7)

例えば、前記食物摂取量を、24 時間もしくは 1 週間の期間にわたる、毎日の食物摂取量とした場合に、前記作動薬を投与することによって、対照（例えば、治療前の前記対象の食物摂取量）と比べて、前記対象の食物摂取量に減少が認められる、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記作動薬が、配列

001554C: Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列 ID 番号: 1)、

30

001555C: Ac-Arg-(hCys-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列 ID 番号: 2)、

001556C: Ac-Arg-(hCys-Ser-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列 ID 番号: 3)、

001574C: Ac-Arg-(hCys-Thr-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列 ID 番号: 4)、

001576C: Ac-Arg-(Glu-Gln-D-Phe-Arg-Trp-Apr)-NH₂ (配列 ID 番号: 5)、

Ac-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (配列 ID 番号: 6)、

40

H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列 ID 番号: 7)、

H-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (配列 ID 番号: 8)、

Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列 ID 番号: 9)、

H-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ (配列 ID 番号: 10)、

Ac-D-Arg-(hCys-Asn-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH (配列 ID 番号: 11)、

50

H - D - A r g - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列ID番号：12)、

A c - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列ID番号：13)、

A c - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列ID番号：14)、

H - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列ID番号：15)、

H - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列ID番号：16)、

10

A c - D - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列ID番号：17)、

H - D - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列ID番号：18)、

A c - D - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列ID番号：19)、

H - D - L y s - (h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列ID番号：20)、

A c - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列ID番号：21)、

20

H - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列ID番号：22)、

H - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列ID番号：23)、

A c - D - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列ID番号：24)、

H - D - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列ID番号：25)、

A c - D - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列ID番号：26)、

30

H - D - A r g - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列ID番号：27)、

A c - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列ID番号：28)、

A c - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列ID番号：29)、

H - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列ID番号：30)、

H - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列ID番号：31)、

40

A c - D - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列ID番号：32)、

H - D - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列ID番号：33)、

A c - D - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列ID番号：34)、

H - D - L y s - (h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列ID番号：35)、

A c - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列ID番号：36)、

50

H - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (
配列 I D 番号 : 3 7)、
H - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (
配列 I D 番号 : 3 8)、
A c - D - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H
2 (配列 I D 番号 : 3 9)、
H - D - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列 I D 番号 : 4 0)、
A c - D - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O
H (配列 I D 番号 : 4 1)、
H - D - A r g - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列 I D 番号 : 4 2)、
A c - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列 I D 番号 : 4 3)、
A c - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (
配列 I D 番号 : 4 4)、
H - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (
配列 I D 番号 : 4 5)、
H - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (
配列 I D 番号 : 4 6)、
A c - D - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H
2 (配列 I D 番号 : 4 7)、
H - D - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列 I D 番号 : 4 8)、
A c - D - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O
H (配列 I D 番号 : 4 9)、
H - D - L y s - (h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列 I D 番号 : 5 0)、
A c - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (
配列 I D 番号 : 5 1)、
H - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (
配列 I D 番号 : 5 2)、
H - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (
配列 I D 番号 : 5 3)、
A c - D - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H
2 (配列 I D 番号 : 5 4)、
H - D - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列 I D 番号 : 5 5)、
A c - D - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O
H (配列 I D 番号 : 5 6)、
H - D - A r g - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H
(配列 I D 番号 : 5 7)、
A c - L y s - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂
(配列 I D 番号 : 5 8)、
A c - L y s - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (
配列 I D 番号 : 5 9)、
H - L y s - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (
配列 I D 番号 : 6 0)、
H - L y s - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - O H (
配列 I D 番号 : 6 1)、

10

20

30

40

50

Ac - D - Lys - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H₂
(配列 I D 番号 : 6 2)、

H - D - Lys - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H₂
(配列 I D 番号 : 6 3)、

Ac - D - Lys - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H₂
(配列 I D 番号 : 6 4) または

H - D - Lys - (h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H₂
(配列 I D 番号 : 6 5)

を含む、項目 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【配列表】

0007051106000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 3/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人

230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者

ファン デル プルーフ, レオナルドゥス エイチ . ティー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 6 7 , ニュートン , ハーモンド ストリート 1 0 1

(72)発明者

ヘンダーソン, バート

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 8 , ベルモント , プレンティス レーン 4 8

(72)発明者

シャーマ, シュブ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 1 2 , クランベリー , ペティー ロード 6

審査官 池上 京子

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 4 / 1 4 4 2 6 0 (W O , A 1)

(58)調査した分野

(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0

C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)