

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-531937
(P2018-531937A)

(43) 公表日 平成30年11月1日(2018.11.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 B 0 6 3
A 6 1 K 38/12 (2006.01)	A 6 1 K 38/12	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	4 H 0 4 5
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 218 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-517270 (P2018-517270)
 (86) (22) 出願日 平成28年9月29日 (2016.9.29)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年5月1日 (2018.5.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/054457
 (87) 国際公開番号 W02017/059076
 (87) 国際公開日 平成29年4月6日 (2017.4.6)
 (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 米国 (US)

(71) 出願人 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 02116, ポストン, ボイルストン ストリート 500, 11ティーエイチフロア
 (71) 出願人 509305088
 シャリテーユニベルジテーツメディツィンベルリン
 ドイツ連邦共和国 10117 ベルリン, シャリテプラッツ 1
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

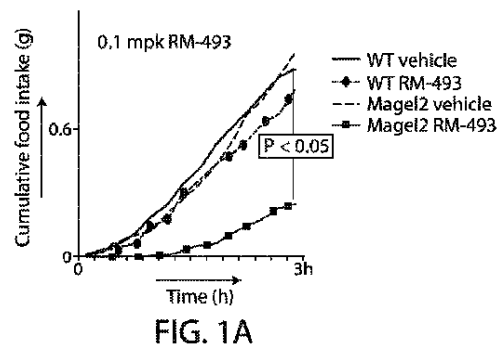
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】メラノコルチン4受容体経路関連障害を治療する方法

(57) 【要約】

本開示は、補充療法としてMC4Rアゴニストを使用することによるPOMC-MC4R経路の欠損の標的化、例えば、MC4Rの上流における欠損の標的化が、著しい体重減少、空腹感の減少につながったこと、及び/または、肥満の対象のエネルギー消費量の増加を明らかにすることの発見に少なくとも部分的に基づく。本開示は、メラノコルチン4受容体(MC4R)アゴニストを使用して対象のプラダー・ウィリー症候群(PWS)、肥満、または過食症などの障害を治療する方法に関する。また、プロオピオメラノコルチン(POMC)-MC4R経路の欠損症を有する対象、例えばPOMCヌルまたはPCSKヌルの対象を、MC4Rアゴニストを使用して治療する方法も記載される。

【選択図】図1A



【特許請求の範囲】

【請求項1】

ブラダー・ウィリー症候群 (P W S) の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、

約 0 . 1 m g (例えば 0 . 1 m g + / - 5 %) ~ 約 1 0 m g (例えば 1 0 m g + / - 5 %) の一日投与量でメラノコルチン 4 受容体 (M C 4 R) のアゴニストを投与することを含み、

前記アゴニストが、本明細書に記載の M C 4 R アゴニストであり、例えば、前記アゴニストが、

(R ² R ³) - A ¹ - c (A ² - A ³ - A ⁴ - A ⁵ - A ⁶ - A ⁷ - A ⁸ - A ⁹) - A ¹⁰ - R ¹ (I) 10

であり、式中、

A ¹ は、A c c、H N - (C H ₂) _m - C (O)、L - アミノ酸もしくは D - アミノ酸、または欠失であり、

A ² は、C y s、D - C y s、h C y s、D - h C y s、P e n、D - P e n、A s p、または G l u であり、

A ³ は、G l y、A l a、 - A l a、G a b a、A i b、D - アミノ酸、または欠失であり、

A ⁴ は、H i s、2 - P a l、3 - P a l、4 - P a l、T a z、2 - T h i、3 - T h i、または (X ¹ , X ² , X ³ , X ⁴ , X ⁵) P h e であり、 20

A ⁵ は、D - P h e、D - 1 - N a l、D - 2 - N a l、D - T r p、D - B a l、D - (X ¹ , X ² , X ³ , X ⁴ , X ⁵) P h e、L - P h e、または D - (E t) T y r であり、

A ⁶ は、A r g、h A r g、D a b、D a p、L y s、O r n、または H N - C H ((C H ₂) _n - N (R ⁴ R ⁵)) - C (O) であり、

A ⁷ は、T r p、1 - N a l、2 - N a l、B a l、B i p、D - T r p、D - 2 - N a l、D - B a l、または D - B i p であり、

A ⁸ は、G l y、D - A l a、A c c、A l a、1 3 - A l a、G a b a、A p n、A h x、A h a、H N - (C H ₂) _s - C (O)、または欠失であり、

A ⁹ は、C y s、D - C y s、h C y s、D - h C y s、P e n、D - P e n、D a b、D a p、O r n、または L y s であり、 30

A ¹⁰ は、A c c、H N - (C H ₂) _t - C (O)、L - アミノ酸もしくは D - アミノ酸、または欠失であり、

R ¹ は、O H または N H ₂ であり、

R ² 及び R ³ のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C ₁ - C ₃₀) アルキル、(C ₁ - C ₃₀) ヘテロアルキル、(C ₁ - C ₃₀) アシル、(C ₂ - C ₃₀) アルケニル、(C ₂ - C ₃₀) アルキニル、アリール (C ₁ - C ₃₀) アルキル、アリール (C ₁ - C ₃₀) アシル、置換 (C ₁ - C ₃₀) アルキル、置換 (C ₁ - C ₃₀) ヘテロアルキル、置換 (C ₁ - C ₃₀) アシル、置換 (C ₂ - C ₃₀) アルケニル、置換 (C ₂ - C ₃₀) アルキニル、置換アリール (C ₁ - C ₃₀) アルキル、及び置換アリール (C ₁ - C ₃₀) アシルからなる群から選択され、 40

R ⁴ 及び R ⁵ のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C ₁ - C ₄₀) アルキル、(C ₁ - C ₄₀) ヘテロアルキル、(C ₁ - C ₄₀) アシル、(C ₂ - C ₄₀) アルケニル、(C ₂ - C ₄₀) アルキニル、アリール (C ₁ - C ₄₀) アルキル、アリール (C ₁ - C ₄₀) アシル、置換 (C ₁ - C ₄₀) アルキル、置換 (C ₁ - C ₄₀) ヘテロアルキル、置換 (C ₁ - C ₄₀) アシル、置換 (C ₂ - C ₄₀) アルケニル、置換 (C ₂ - C ₄₀) アルキニル、置換アリール (C ₁ - C ₄₀) アルキル、置換アリール (C ₁ - C ₄₀) アシル、(C ₁ - C ₄₀) アルキルスルホニル、または - C (N H) - N H ₂ であり、

m は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または 7 であり、

n は、各事例で独立して、1、2、3、4、または 5 であり、 50

s は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、
 t は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、
 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^8 はそれぞれ、各事例で独立して、H、F、C1、B
 r、I、(C₁₋₁₀)アルキル、置換(C₁₋₁₀)アルキル、(C₂₋₁₀)アルケ
 ニル、置換(C₂₋₁₀)アルケニル、(C₂₋₁₀)アルキニル、置換(C₂₋₁₀)
 アルキニル、アリール、置換アリール、OH、NH₂、NO₂、またはCNであり、
 それによりPWSを治療する方法。

【請求項2】

前記対象が、15番染色体の15q11-q13領域に機能欠損変異を有するか、また
 は有するものとして特定される、請求項1に記載の方法。

10

【請求項3】

前記対象が、MAGEL2遺伝子に変異(例えば機能欠損変異)を有するか、または有
 するものとして特定される、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記一日投与量が0.1mg~10mgである、請求項1~3のいずれか1項に記載の
 方法。

【請求項5】

前記一日投与量が約0.1mg~約7.5mgである、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記一日投与量が約0.1mg~約5mgである、請求項4に記載の方法。

20

【請求項7】

前記一日投与量が約0.1mg~約2.5mgである、請求項4に記載の方法。

【請求項8】

前記一日投与量が約0.1mg~約2mgである、請求項4に記載の方法。

【請求項9】

前記一日投与量が約0.1mg~約1mgである、請求項4に記載の方法。

【請求項10】

前記一日投与量が約0.2mg~約10mgである、請求項1~3のいずれか1項に記
 載の方法。

30

【請求項11】

前記一日投与量が約0.2mg~約7.5mgである、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記一日投与量が約0.2mg~約5mgである、請求項10に記載の方法。

【請求項13】

前記一日投与量が約0.2mg~約2.5mgである、請求項10に記載の方法。

【請求項14】

前記一日投与量が約0.2mg~約2mgである、請求項10に記載の方法。

【請求項15】

前記一日投与量が約0.2mg~約1.5mgである、請求項10に記載の方法。

【請求項16】

前記一日投与量が約0.2mg~約1mgである、請求項10に記載の方法。

40

【請求項17】

前記一日投与量が約0.3mg~約10mgである、請求項1~3のいずれか1項に記
 載の方法。

【請求項18】

前記一日投与量が約0.3mg~約7.5mgである、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記一日投与量が約0.3mg~約5mgである、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

前記一日投与量が約0.3mg~約2.5mgである、請求項17に記載の方法。

50

- 【請求項 2 1】
前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 2 mg である、請求項 1 7 に記載の方法。
- 【請求項 2 2】
前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 1.5 mg である、請求項 1 7 に記載の方法。
- 【請求項 2 3】
前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 1 mg である、請求項 1 7 に記載の方法。
- 【請求項 2 4】
前記一日投与量が約 0.25 mg (例えば 0.25 mg) ~ 約 0.5 mg (例えば 0.5 mg) である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 2 5】 10
前記一日投与量が約 0.5 mg (例えば 0.5 mg) ~ 約 0.75 mg (例えば 0.75 mg) である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 2 6】
前記一日投与量が約 0.25 mg (例えば 0.25 mg) である、請求項 2 4 に記載の方法。
- 【請求項 2 7】
前記一日投与量が約 0.5 mg (例えば 0.5 mg) である、請求項 2 4 または 2 5 に記載の方法。
- 【請求項 2 8】 20
前記一日投与量が約 0.75 mg (例えば 0.75 mg) ~ 約 1.25 mg (1.25 mg) である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 2 9】
前記一日投与量が約 1 mg (例えば 1 mg) である、請求項 2 8 に記載の方法。
- 【請求項 3 0】
前記一日投与量が約 1.25 mg (例えば 1.25 mg) ~ 約 2 mg (例えば 2 mg) である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 3 1】
前記一日投与量が約 1.5 mg (例えば 1.5 mg) である、請求項 3 0 に記載の方法。
- 【請求項 3 2】 30
前記一日投与量が約 2 mg (例えば 2 mg) である、請求項 3 0 に記載の方法。
- 【請求項 3 3】
前記アゴニストを、注射、例えば皮下注射に好適な単位投与量で前記対象に投与することを含む、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 3 4】
前記単位投与量が、約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または 2 mg の前記アゴニストを含む、請求項 3 3 に記載の方法。
- 【請求項 3 5】 40
前記単位投与量が、送達デバイス、例えば、シリンジ (例えばプレフィルドシリンジ)、埋込式デバイス、無針皮下注射デバイス、注入ポンプ (例えば埋込式注入ポンプ)、または浸透圧送達システム内に配される、請求項 3 3 または 3 4 に記載の方法。
- 【請求項 3 6】
前記アゴニストが例えば皮下注射によって皮下投与される、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 3 7】
前記アゴニストが、少なくとも 3 週間、例えば、少なくとも 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、もしくは 40 週間以上、または少なくとも 1、2、3、4、5 50

、6、7、8、9、10、11、もしくは12か月以上、または少なくとも1、2、3、4年以上の期間にわたって毎日投与される、請求項1～36のいずれか1項に記載の方法。

【請求項38】

前記対象が肥満、例えば重度の肥満である、請求項1～37のいずれか1項に記載の方法。

【請求項39】

前記対象が早期発症重度肥満を有する、請求項1～38のいずれか1項に記載の方法。

【請求項40】

前記対象が食欲過剰である、請求項1～39のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項41】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 25 kg/m^2 超（例えば、25、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 50 kg/m^2 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する、請求項1～40のいずれか1項に記載の方法。

【請求項42】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 35 kg/m^2 超（例えば、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 50 kg/m^2 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する、請求項1～41のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項43】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 40 kg/m^2 超（例えば、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 55 kg/m^2 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する、請求項1～42のいずれか1項に記載の方法。

【請求項44】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 45 kg/m^2 超（例えば、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 55 kg/m^2 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する、請求項1～43のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項45】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、1つ以上の過去の療法、例えば、運動療法、食事療法、または行動療法に失敗したことがある、請求項1～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項46】

前記対象が前記アゴニストの投与後に前記アゴニストの投与前よりも低い体重を有する、請求項1～45のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項47】

前記アゴニストの投与が、前記対象の体重を治療前の前記対象の体重と比較して1週間の治療後に約 $1\text{ kg} \sim 3\text{ kg}$ 、または2週間の治療後に約 $1\text{ kg} \sim 6\text{ kg}$ 、または4週間の治療後に約 $2\text{ kg} \sim 12\text{ kg}$ 、または8週間の治療後に約 $4\text{ kg} \sim 24\text{ kg}$ 、または16週間の治療後に約 $8\text{ kg} \sim 48\text{ kg}$ 低減させる、請求項1～46のいずれか1項に記載の方法。

【請求項48】

前記アゴニストの投与が、例えば1～2週間以上の治療、2～4週間以上の治療、4～8週間以上の治療、8～16週間以上の治療、16～32週間以上の治療、または32～64週間以上の期間にわたり、約 $1 \sim 2\text{ kg/週}$ 、例えば約 2 kg/週 の割合で前記対象

50

の体重を減少させる、請求項 1 ~ 47 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 49】

前記アゴニストの投与が、例えば 1 ~ 2 週間以上の治療、2 ~ 4 週間以上の治療、4 ~ 8 週間以上の治療、または 8 ~ 16 週間以上の治療の後に、前記対象の空腹レベルを治療前の前記対象の空腹レベルと比較して低減させる（例えば、Likert 空腹感スケールのスコアを低下させる、例えば、スコアを少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 点低下させる）、例えば、前記対象の空腹感の消失（例えば、Likert 空腹感スケールで 0 のスコア）をもたらす、請求項 1 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 50】

前記アゴニストの投与が、例えば 24 時間、1 週間、または 30 日間以上の期間にわたり、前記対象の安静時エネルギー消費量（REE）を、例えば対照 REE（例えば治療前の前記対象の REE、または、例えば同様の治療前 BMI の対象の、例えば除脂肪体重 1 kg 当たりの REE として表されたときの所定の REE）と比較して検出可能 / 有意に減少させない、請求項 1 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 51】

前記アゴニストの投与が、例えば 24 時間、1 週間、または 30 日間以上の期間にわたり、前記対象の安静時エネルギー消費量（REE）を、例えば対照 REE と比較して（例えば治療前の前記対象の REE と比較して、または、例えば同様の治療前 BMI の対象の、例えば同様のレベルの体重減少が絶食により達成された後の除脂肪体重 1 kg 当たりの REE として表されたときの所定の REE と比較して）増加させる、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記アゴニストの投与が、前記対象による食物摂取量を対照（例えば治療前の前記対象の食物摂取量）と比較して低減させ、例えば、前記食物摂取量が一日の食物摂取量または 24 時間もしくは 1 週間にわたる食物摂取量である、請求項 1 ~ 51 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 53】

前記アゴニストの投与が、食物摂取量を対照（例えば治療前の前記対象の食物摂取量または所定の食物摂取量レベル）と比較して少なくとも 100 キロカロリー、例えば、少なくとも 100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、1000 キロカロリー、またはそれ以上低減させ、例えば、前記食物摂取量が一日の食物摂取量または 24 時間もしくは 1 週間にわたる食物摂取量である、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の胸囲を対照（例えば治療前の前記対象の胸囲）と比較して低減させる、請求項 1 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 55】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の胸囲を対照（例えば治療前の前記対象の胸囲）と比較して少なくとも 2 cm（例えば、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、10 cm、またはそれ以上）低減させる、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の血圧（例えば拡張期血圧及び / または収縮期血圧）を治療前の前記対象の血圧と比較して検出可能に上昇させない、請求項 1 ~ 55 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 57】

10

20

30

40

50

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の血圧（例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧）を治療前の前記対象の血圧と比較して低下させる、請求項1～56のいずれか1項に記載の方法。

【請求項58】

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の収縮期血液を治療前の前記対象の血圧と比較して少なくとも3 mmHg（例えば、少なくとも3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7 mmHg、またはそれ以上）低下させる、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の拡張期血圧を治療前の前記対象の血圧と比較して少なくとも4 mmHg（例えば、少なくとも4、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 mmHg、またはそれ以上）低下させる、請求項57に記載の方法。

【請求項60】

前記対象が哺乳動物、例えばヒトである、請求項1～59のいずれか1項に記載の方法。

【請求項61】

前記アゴニストが、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂（配列番号140）である、請求項1～60のいずれか1項に記載の方法。

【請求項62】

前記対象の遺伝子型の知識を取得すること、例えば、15番染色体の15q11-q13領域またはMAGEL2遺伝子の遺伝子型の知識を取得することを含む、請求項1～61のいずれか1項に記載の方法。

【請求項63】

前記アゴニストが、15番染色体の15q11-q13領域またはMAGEL2遺伝子における所定の配列、例えば変異の検出に応じて投与される、請求項62に記載の方法。

【請求項64】

障害の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、
約0.1 mg（例えば0.1 mg + / - 5%）～約10 mg（例えば10 mg + / - 5%）の一日投与量でメラノコルチン4受容体（MC4R）のアゴニストを投与することを含み、
前記障害が、

(i) プラダー・ウィリー症候群（PWS）、

(ii) POMC遺伝子における1つ以上の変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする障害、

(iii) PCSK1遺伝子における1つ以上の変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする障害、

(iv) MAGEL2遺伝子における1つ以上の変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする障害、

(v) レプチン受容体遺伝子における1つ以上の変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする障害、

(vi) レプチン遺伝子における1つ以上の変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする障害、

(vii) 5-HT_{2c}受容体遺伝子における1つ以上の変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする障害、

(viii) nescientヘリックス・ループ・ヘリックス2（NhHL2）遺伝子における1つ以上の変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする障害、

(ix) プロホルモン転換酵素遺伝子における1つ以上の変異（例えば機能欠損変異）

10

20

30

40

50

を特徴とする障害、

(x) カルボキシペプチダーゼ E (CPE) 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、

(xi) single-minded 1 (SIM1) 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、

(xii) 過剰メチル化 POMC 遺伝子 (例えば、POMC イントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、1 つ以上のメチル化シトシン、例えば 5' メチルシトシンを含む、例えば POMC 遺伝子の CpG アイランドにおいて過剰メチル化されているもの) を特徴とする障害、または

(xiii) POMC - MC4R 経路の欠損を特徴とする障害であって、

(e) 1 つの機能性 POMC アレル及び 1 つの非機能性 POMC アレルの存在を特徴とするヘテロ接合性 POMC 変異、

(f) 1 つの機能性 レプチン アレル及び 1 つの非機能性 レプチン アレルの存在を特徴とするヘテロ接合性 レプチン 変異、

(g) メラノコルチン 4 受容体 (MC4R) 変異 (例えば機能欠損変異)、

(h) プロホルモン 転換酵素 変異 (例えば機能欠損変異)、

(i) バルデ・ビードル 症候群に関連する遺伝子の変異 (例えば BBS1 ~ BBS20 の変異)、または

(j) アルストレーム 症候群に関連する遺伝子の変異以外の、POMC - MC4R 経路の欠損を特徴とする障害

から選択され、

前記アゴニストが、本明細書に記載の MC4R アゴニストであり、例えば、前記アゴニストが、

$(R^2 R^3) - A^1 - c(A^2 - A^3 - A^4 - A^5 - A^6 - A^7 - A^8 - A^9) - A^{10} - R^1(I)$

であり、式中、

A^1 は、Acc、HN - $(CH_2)_m - C(O)$ 、L - アミノ酸もしくは D - アミノ酸、または欠失であり、

A^2 は、Cys、D - Cys、hCys、D - hCys、Pen、D - Pen、Asp、または Glu であり、

A^3 は、Gly、Ala、-Ala、Gaba、Aib、D - アミノ酸、または欠失であり、

A^4 は、His、2 - Pal、3 - Pal、4 - Pal、Taz、2 - Thi、3 - Thi、または $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5) Phe$ であり、

A^5 は、D - Phe、D - 1 - Nal、D - 2 - Nal、D - Trp、D - Bal、D - $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5) Phe$ 、L - Phe、または D - (Et) Tyr であり、

A^6 は、Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn、または HN - $CH((CH_2)_n - N(R^4 R^5)) - C(O)$ であり、

A^7 は、Trp、1 - Nal、2 - Nal、Bal、Bip、D - Trp、D - 2 - Nal、D - Bal、または D - Bip であり、

A^8 は、Gly、D - Ala、Acc、Ala、13 - Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN - $(CH_2)_s - C(O)$ 、または欠失であり、

A^9 は、Cys、D - Cys、hCys、D - hCys、Pen、D - Pen、Dab、Dap、Orn、または Lys であり、

A^{10} は、Acc、HN - $(CH_2)_t - C(O)$ 、L - アミノ酸もしくは D - アミノ酸、または欠失であり、

R^1 は、OH または NH_2 であり、

R^2 及び R^3 のそれぞれは、各事例で独立して、H、 $(C_1 - C_{30})$ アルキル、 $(C_1 - C_{30})$ ヘテロアルキル、 $(C_1 - C_{30})$ アシル、 $(C_2 - C_{30})$ アルケニル、

10

20

30

40

50

($C_2 - C_{30}$) アルキニル、アリール ($C_1 - C_{30}$) アルキル、アリール ($C_1 - C_{30}$) アシル、置換 ($C_1 - C_{30}$) アルキル、置換 ($C_1 - C_{30}$) ヘテロアルキル、置換 ($C_1 - C_{30}$) アシル、置換 ($C_2 - C_{30}$) アルケニル、置換 ($C_2 - C_{30}$) アルキニル、置換アリール ($C_1 - C_{30}$) アルキル、及び置換アリール ($C_1 - C_{30}$) アシルからなる群から選択され、

R^4 及び R^5 のそれぞれは、各事例で独立して、H、($C_1 - C_{40}$) アルキル、($C_1 - C_{40}$) ヘテロアルキル、($C_1 - C_{40}$) アシル、($C_2 - C_{40}$) アルケニル、($C_2 - C_{40}$) アルキニル、アリール ($C_1 - C_{40}$) アルキル、アリール ($C_1 - C_{40}$) アシル、置換 ($C_1 - C_{40}$) アルキル、置換 ($C_1 - C_{40}$) ヘテロアルキル、置換 ($C_1 - C_{40}$) アシル、置換 ($C_2 - C_{40}$) アルケニル、置換 ($C_2 - C_{40}$)

アルキニル、置換アリール ($C_1 - C_{40}$) アルキル、置換アリール ($C_1 - C_{40}$) アシル、($C_1 - C_{40}$) アルキルスルホニル、または $-C(NH) - NH_2$ であり、

m は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

n は、各事例で独立して、1、2、3、4、または5であり、

s は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

t は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^8 はそれぞれ、各事例で独立して、H、F、Cl、Br、I、($C_1 - 1_0$) アルキル、置換 ($C_1 - 1_0$) アルキル、($C_2 - 1_0$) アルケニル、置換 ($C_2 - 1_0$) アルケニル、($C_2 - 1_0$) アルキニル、置換 ($C_2 - 1_0$)

アルキニル、アリール、置換アリール、OH、 NH_2 、 NO_2 、またはCNである、方法

【請求項65】

前記障害がプラダー・ウィリー症候群 (PWS) である、請求項64に記載の方法。

【請求項66】

前記対象が、15番染色体の15q11-q13領域の父方アレルに機能欠損変異を有するか、または有するものとして特定される、請求項64または65に記載の方法。

【請求項67】

前記対象が、MAGEL2遺伝子に変異、例えば機能欠損変異を有するか、または有するものとして特定される、請求項65または66に記載の方法。

【請求項68】

前記障害が、POMC遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする、請求項64に記載の方法。

【請求項69】

前記対象が、例えば、1つの機能性POMCアレル及び1つの非機能性POMCアレルを有する、変異 (複数可) のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項68に記載の方法。

【請求項70】

前記対象が、例えば、2つの異なる非機能性POMCアレルを有する、例えば、POMCヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項68に記載の方法。

【請求項71】

前記対象が、例えば、ホモ接合性POMCヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項68に記載の方法。

【請求項72】

前記障害が、PCSK1遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする、請求項64に記載の方法。

【請求項73】

前記対象が、例えば、1つの機能性PCSK1アレル及び1つの非機能性PCSK1アレルを有する、変異 (複数可) のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるもの

10

20

30

40

50

と特定される、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記対象が、例えば、2つの非機能性 P C S K 1 アレルを有する、例えば、P C S K 1 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記対象が、例えば、ホモ接合性 P C S K 1 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記障害が、M A G E L 2 遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記対象が、例えば、1つの機能性 M A G E L 2 アレル及び1つの非機能性 M A G E L 2 アレルを有し、残りの機能性アレルが母性刷り込みによって発現停止され、結果として対象が機能性 M A G E L 2 ヌル患者である対象を含む、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記対象が、例えば、2つの変異型非機能性 M A G E L 2 アレルを有する、例えば、M A G E L 2 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記対象が、例えば、M A G E L 2 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記障害が、レプチン受容体遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記対象が、例えば、1つの機能性レプチン受容体アレル及び1つの非機能性レプチン受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記対象が、例えば、2つの非機能性レプチン受容体アレルを有する、例えば、レプチン受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記対象が、例えば、レプチン受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記障害が、レプチン遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記対象が、例えば、1つの機能性レプチンアレル及び1つの非機能性レプチンアレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記対象が、例えば、2つの非機能性レプチンアレルを有する、例えば、レプチンヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 7】

10

20

30

40

50

前記対象が、例えば、レプチンヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記障害が、5 - H T 2 c 受容体遺伝子における 1 つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記対象が、例えば、1 つの機能性 5 - H T 2 c 受容体アレル及び 1 つの非機能性 5 - H T 2 c 受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記対象が、例えば、2 つの非機能性 5 - H T 2 c 受容体アレルを有する、例えば、5 - H T 2 c 受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記対象が、例えば、5 - H T 2 c 受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記障害が、n e s c i e n t ヘリックス・ループ・ヘリックス 2 (N h H L 2) 遺伝子における 1 つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記対象が、例えば、1 つの機能性 N h H L 2 アレル及び 1 つの非機能性 N h H L 2 受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記対象が、例えば、2 つの非機能性 N h H L 2 アレルを有する、例えば、N h H L 2 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記対象が、例えば、N h H L 2 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記障害が、プロホルモン転換酵素遺伝子における 1 つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記対象が、例えば、1 つの機能性プロホルモン転換酵素アレル及び 1 つの非機能性プロホルモン転換酵素アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記対象が、例えば、2 つの非機能性プロホルモン転換酵素アレルを有する、例えば、プロホルモン転換酵素ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 9 9】

前記対象が、例えば、プロホルモン転換酵素ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

前記障害が、カルボキシペプチダーゼ E (C P E) 遺伝子における 1 つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、請求項 6 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 101】

前記対象が、例えば、1つの機能性CPEアレル及び1つの非機能性CPEアレルを有する、変異(複数可)のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項100に記載の方法。

【請求項 102】

前記対象が、例えば、2つの非機能性CPEアレルを有する、例えば、CPEヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項100に記載の方法。

【請求項 103】

前記対象が、例えば、CPEヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項100に記載の方法。

10

【請求項 104】

前記障害が、single-minded 1(SIM1)遺伝子における1つまたは変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする、請求項64に記載の方法。

【請求項 105】

前記対象が、例えば、1つの機能性SIM1アレル及び1つの非機能性SIM1アレルを有する、変異(複数可)のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項104に記載の方法。

【請求項 106】

前記対象が、例えば、2つの非機能性SIM1アレルを有する、例えば、SIM1ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項104に記載の方法。

20

【請求項 107】

前記対象が、例えば、SIM1ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項104に記載の方法。

【請求項 108】

前記障害が、過剰メチル化POMC遺伝子(例えば、POMCイントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば5'メチルシトシンを含む、例えばPOMC遺伝子のCpGアイランドにおいて過剰メチル化されているもの)を特徴とする、請求項64に記載の方法。

30

【請求項 109】

前記障害が、

(e) 1つの機能性POMCアレル及び1つの非機能性POMCアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性POMC変異、

(f) 1つの機能性レプチンアレル及び1つの非機能性レプチンアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性レプチン変異、

(g) 1つの機能性MC4Rアレル及び1つの非機能性MC4Rアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性メラノコルチン4受容体(MC4R)変異、

(h) プロホルモン転換酵素変異(例えば機能欠損変異)、

(i) パルデ・ビードル症候群に関連する遺伝子の変異(例えばBBS1~BBS20の変異)、または

40

(j) アルストレーム症候群に関連する遺伝子の変異以外の、POMC-MC4R経路の欠損を特徴とする、請求項64に記載の方法。

【請求項 110】

前記一日投与量が0.1mg~10mgである、請求項64~109のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 111】

前記一日投与量が約0.1mg~約7.5mgである、請求項110に記載の方法。

【請求項 112】

前記一日投与量が約0.1mg~約5mgである、請求項110に記載の方法。

50

- 【請求項 1 1 3】
前記一日投与量が約 0.1 mg ~ 約 2.5 mg である、請求項 1 1 0 に記載の方法。
- 【請求項 1 1 4】
前記一日投与量が約 0.1 mg ~ 約 2 mg である、請求項 1 1 0 に記載の方法。
- 【請求項 1 1 5】
前記一日投与量が約 0.1 mg ~ 約 1 mg である、請求項 1 1 0 に記載の方法。
- 【請求項 1 1 6】
前記一日投与量が約 0.2 mg ~ 約 10 mg である、請求項 6 4 ~ 1 0 9 のいずれか 1 項に記載の方法。 10
- 【請求項 1 1 7】
前記一日投与量が約 0.2 mg ~ 約 7.5 mg である、請求項 1 1 6 に記載の方法。
- 【請求項 1 1 8】
前記一日投与量が約 0.2 mg ~ 約 5 mg である、請求項 1 1 6 に記載の方法。
- 【請求項 1 1 9】
前記一日投与量が約 0.2 mg ~ 約 2.5 mg である、請求項 1 1 6 に記載の方法。
- 【請求項 1 2 0】
前記一日投与量が約 0.2 mg ~ 約 2 mg である、請求項 1 1 6 に記載の方法。
- 【請求項 1 2 1】
前記一日投与量が約 0.2 mg ~ 約 1.5 mg である、請求項 1 1 6 に記載の方法。
- 【請求項 1 2 2】
前記一日投与量が約 0.2 mg ~ 約 1 mg である、請求項 1 1 6 に記載の方法。 20
- 【請求項 1 2 3】
前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 10 mg である、請求項 6 4 ~ 1 0 9 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 1 2 4】
前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 7.5 mg である、請求項 1 2 3 に記載の方法。
- 【請求項 1 2 5】
前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 5 mg である、請求項 1 2 3 に記載の方法。
- 【請求項 1 2 6】
前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 2.5 mg である、請求項 1 2 3 に記載の方法。 30
- 【請求項 1 2 7】
前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 2 mg である、請求項 1 2 3 に記載の方法。
- 【請求項 1 2 8】
前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 1.5 mg である、請求項 1 2 3 に記載の方法。
- 【請求項 1 2 9】
前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 1 mg である、請求項 1 2 3 に記載の方法。
- 【請求項 1 3 0】
前記一日投与量が約 0.25 mg (例えば 0.25 mg) ~ 約 0.5 mg (例えば 0.5 mg) である、請求項 6 4 ~ 1 0 9 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 1 3 1】
前記一日投与量が約 0.5 mg (例えば 0.5 mg) ~ 約 0.75 mg (例えば 0.75 mg) である、請求項 6 4 ~ 1 0 9 のいずれか 1 項に記載の方法。 40
- 【請求項 1 3 2】
前記一日投与量が約 0.25 mg (例えば 0.25 mg) である、請求項 1 3 0 に記載の方法。
- 【請求項 1 3 3】
前記一日投与量が約 0.5 mg (例えば 0.5 mg) である、請求項 1 3 0 または 1 3 1 に記載の方法。
- 【請求項 1 3 4】
前記一日投与量が約 0.75 mg (例えば 0.75 mg) ~ 約 1.25 mg (1.25 50

mg)である、請求項64~109のいずれか1項に記載の方法。

【請求項135】

前記一日投与量が約1mg(例えば1mg)である、請求項134に記載の方法。

【請求項136】

前記一日投与量が約1.25mg(例えば1.25mg)~約2mg(例えば2mg)である、請求項64~109のいずれか1項に記載の方法。

【請求項137】

前記一日投与量が約1.5mg(例えば1.5mg)である、請求項136に記載の方法。

【請求項138】

前記一日投与量が約2mg(例えば2mg)である、請求項136に記載の方法。

【請求項139】

前記アゴニストを、注射、例えば皮下注射に好適な単位投与量で前記対象に投与することを含む、請求項64~138のいずれか1項に記載の方法。

【請求項140】

前記単位投与量が、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または2mgの前記アゴニストを含む、請求項139に記載の方法。

【請求項141】

前記単位投与量が、送達デバイス、例えば、シリンジ(例えばプレフィルドシリンジ)、埋込式デバイス、無針皮下注射デバイス、注入ポンプ(例えば埋込式注入ポンプ)、または浸透圧送達システム内に配される、請求項139または140に記載の方法。

【請求項142】

前記アゴニストが例えば皮下注射によって皮下投与される、請求項64~141のいずれか1項に記載の方法。

【請求項143】

前記アゴニストが、少なくとも3週間、例えば、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、もしくは40週間以上、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12か月以上、または少なくとも1、2、3、4年以上の期間にわたって毎日投与される、請求項64~142のいずれか1項に記載の方法。

【請求項144】

前記対象が肥満、例えば重度の肥満である、請求項64~143のいずれか1項に記載の方法。

【請求項145】

前記対象が早期発症重度肥満を有する、請求項64~144のいずれか1項に記載の方法。

【請求項146】

前記対象が食欲過剰である、請求項64~145のいずれか1項に記載の方法。

【請求項147】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 25 kg/m^2 超(例えば、25、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 50 kg/m^2 、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、請求項64~146のいずれか1項に記載の方法。

【請求項148】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 35 kg/m^2 超(例えば、36、37、38、39、40

10

20

30

40

50

、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50 kg/m²、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、請求項64~147のいずれか1項に記載の方法。

【請求項149】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、40 kg/m²超(例えば、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55 kg/m²、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、請求項64~148のいずれか1項に記載の方法。

【請求項150】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、45 kg/m²超(例えば、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55 kg/m²、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、請求項64~149のいずれか1項に記載の方法。

【請求項151】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、1つ以上の過去の療法、例えば、運動療法、食事療法、または行動療法に失敗したことがある、請求項64~150のいずれか1項に記載の方法。

【請求項152】

前記対象が前記アゴニストの投与後に前記アゴニストの投与前よりも低い体重を有する、請求項64~151のいずれか1項に記載の方法。

【請求項153】

前記アゴニストの投与が、前記対象の体重を治療前の前記対象の体重と比較して1週間の治療後に約1 kg~3 kg、または2週間の治療後に約1 kg~6 kg、または4週間の治療後に約2 kg~12 kg、または8週間の治療後に約4 kg~24 kg、または16週間の治療後に約8 kg~48 kg低減させる、請求項64~152のいずれか1項に記載の方法。

【請求項154】

前記アゴニストの投与が、例えば1~2週間以上の治療、2~4週間以上の治療、4~8週間以上の治療、8~16週間以上の治療、16~32週間以上の治療、または32~64週間以上の期間にわたり、約1~2 kg/週、例えば約2 kg/週の割合で前記対象の体重を減少させる、請求項64~153のいずれか1項に記載の方法。

【請求項155】

前記アゴニストの投与が、例えば1~2週間以上の治療、2~4週間以上の治療、4~8週間以上の治療、または8~16週間以上の治療の後に、前記対象の空腹レベルを治療前の前記対象の空腹レベルと比較して低減させる(例えば、Likert空腹感スケールのスコアを低下させる、例えば、スコアを少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10点低下させる)、例えば、前記対象の空腹感の消失(例えば、Likert空腹感スケールで0のスコア)をもたらす、請求項64~154のいずれか1項に記載の方法。

【請求項156】

前記アゴニストの投与が、例えば24時間、1週間、または30日間以上の期間にわたり、前記対象の安静時エネルギー消費量(REE)を、例えば対照REE(例えば治療前の前記対象のREE、または、例えば同様の治療前BMIの対象の、例えば除脂肪体重1 kg当たりのREEとして表されたときの所定のREE)と比較して検出可能/有意に減少させない、請求項64~155のいずれか1項に記載の方法。

【請求項157】

前記アゴニストの投与が、例えば24時間、1週間、または30日間以上の期間にわたり、前記対象の安静時エネルギー消費量(REE)を、例えば対照REEと比較して(例えば治療前の前記対象のREEと比較して、または、例えば同様の治療前BMIの対象の

10

20

30

40

50

、例えば同様のレベルの体重減少が絶食により達成された後の、例えば除脂肪体重 1 k g 当たりの R E E として表されたときの所定の R E E と比較して) 増加させる、請求項 1 5 6 に記載の方法。

【請求項 1 5 8】

前記アゴニストの投与が、前記対象による食物摂取量を対照(例えば治療前の前記対象の食物摂取量)と比較して低減させ、例えば、前記食物摂取量が一日の食物摂取量または 2 4 時間もしくは 1 週間にわたる食物摂取量である、請求項 6 4 ~ 1 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

前記アゴニストの投与が、食物摂取量を対照(例えば治療前の前記対象の食物摂取量または所定の食物摂取量レベル)と比較して少なくとも 1 0 0 キロカロリー、例えば、少なくとも 1 0 0、1 2 5、1 5 0、1 7 5、2 0 0、2 2 5、2 5 0、2 7 5、3 0 0、3 2 5、3 5 0、3 7 5、4 0 0、4 2 5、4 5 0、4 7 5、5 0 0、5 2 5、5 5 0、5 7 5、6 0 0、1 0 0 0 キロカロリー、またはそれ以上低減させ、例えば、前記食物摂取量が一日の食物摂取量または 2 4 時間もしくは 1 週間にわたる食物摂取量である、請求項 1 5 8 に記載の方法。

10

【請求項 1 6 0】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の胸囲を対照(例えば治療前の前記対象の胸囲)と比較して低減させる、請求項 6 4 ~ 1 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 1 6 1】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の胸囲を対照(例えば治療前の前記対象の胸囲)と比較して少なくとも 2 c m (例えば、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 c m、またはそれ以上)低減させる、請求項 1 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 6 2】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の血圧(例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧)を治療前の前記対象の血圧と比較して検出可能に上昇させない、請求項 6 4 ~ 1 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 1 6 3】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の血圧(例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧)を治療前の前記対象の血圧と比較して低下させる、請求項 6 4 ~ 1 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6 4】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の収縮期血液を治療前の前記対象の血圧と比較して少なくとも 3 m m H g (例えば、少なくとも 3、3 . 5、4、4 . 5、5、5 . 5、6、6 . 5、7 m m H g、またはそれ以上)低下させる、請求項 1 6 3 に記載の方法。

40

【請求項 1 6 5】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の拡張期血圧を治療前の前記対象の血圧と比較して少なくとも 4 m m H g (例えば、少なくとも 4、7、7 . 5、8、8 . 5、9、9 . 5、1 0 m m H g、またはそれ以上)低下させる、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 6 6】

前記対象が哺乳動物、例えばヒトである、請求項 6 4 ~ 1 6 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6 7】

50

前記アゴニストが、Ac - Arg - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂ (配列番号 140) である、請求項 64 ~ 166 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 168】

前記対象の遺伝子型の知識を取得すること、例えば、例として、
 POMC 遺伝子、PCSK1 遺伝子を含むプロホルモン転換酵素遺伝子、
 MAGEL2 遺伝子、
 レプチン受容体遺伝子、
 レプチン遺伝子、
 5 - HT2c 受容体遺伝子、
 nescient ヘリックス・ループ・ヘリックス 2 (NhHL2) 遺伝子、
 カルボキシペプチダーゼ E (CPE) 遺伝子、
 single-minded 1 (SIM1) 遺伝子、
 POMC - MC4R 経路遺伝子、
 BBS1 ~ BBS20)、
 ALMS1、
 BDNF、MCH1R、MCH、NTRK2、SIM1、ENPP1、COH1、CNR1、NPC1、c - MAF、
 PTER、FTO、TMEM18 (小児期)、SDCCAG8、TNKS / MSRA、
 GNPDA2
 (小児期)、NEGr1、INSIG2、KCTD15、NROB2、及び 16p11.2 欠失
 (SH2B1 遺伝子を含む) の変異の遺伝子型の知識を取得することを含む、請求項 64 ~ 167 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

【請求項 169】

前記アゴニストが、請求項 168 に記載の遺伝子における所定の配列、例えば変異の検出に応じて投与される、請求項 168 に記載の方法。

【請求項 170】

障害の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記障害が、
 (i) PCSK1 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、
 (ii) MAGEL2 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、
 (iii) レプチン受容体遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、
 (iv) 5 - HT2c 受容体遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、
 (v) nescient ヘリックス・ループ・ヘリックス 2 (NhHL2) 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、
 (vi) カルボキシペプチダーゼ E (CPE) 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、
 (vii) single-minded 1 (SIM1) 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、
 (viii) 過剰メチル化 POMC 遺伝子 (例えば、POMC イントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば 5' メチルシトシンを含む、例えば POMC 遺伝子の CpG アイランドにおいて過剰メチル化されているもの) を特徴とする障害、
 (ix) POMC - MC4R 経路の欠損を特徴とする障害であって、
 (e) POMC 変異、例えば、1 つの機能性 POMC アレル及び 1 つの非機能性 POMC アレルの存在を特徴とするヘテロ接合性 POMC 変異、

30

40

50

(f) レプチン変異、例えば、1つの機能性レプチンアレル及び1つの非機能性レプチンアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性レプチン変異、

(g) メラノコルチン4受容体 (M C 4 R) 変異、または

(h) プロホルモン転換酵素変異以外の、P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする障害、

(x) ホモ接合性 P O M C 変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする、例えば、P O M C ヌル遺伝子型を特徴とする障害、

(x i) 複合ヘテロ接合性 P O M C 変異を特徴とする (例えば、2つの非機能性アレルの存在を特徴とする)、例えば、P O M C ヌル遺伝子型を特徴とする障害、

(x i i) ホモ接合性レプチン変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする、例えば、レプチンヌル遺伝子型を特徴とする障害、

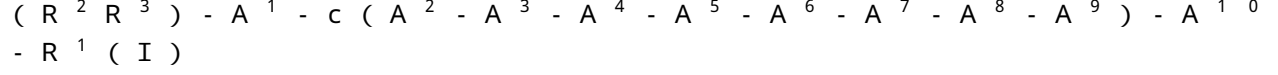
(x i i i) 複合ヘテロ接合性レプチン変異を特徴とする (例えば、2つの非機能性アレルの存在を特徴とする)、例えば、レプチンヌル遺伝子型を特徴とする障害、

(x i v) バルデ・ビードル症候群に関連する遺伝子の変異 (例えば B B S 1 ~ B B S 2 0 の変異) を特徴とする障害、または

(x v) アルストレーム症候群に関連する遺伝子の変異を特徴とする障害

から選択され、前記方法が、メラノコルチン4受容体 (M C 4 R) のアゴニストを投与することを含み、

前記アゴニストが、本明細書に記載の M C 4 R アゴニストであり、例えば、前記アゴニストが、



であり、式中、

A ¹ は、A c c、H N - (C H ₂) _m - C (O)、L - アミノ酸もしくは D - アミノ酸、または欠失であり、

A ² は、C y s、D - C y s、h C y s、D - h C y s、P e n、D - P e n、A s p、または G l u であり、

A ³ は、G l y、A l a、 - A l a、G a b a、A i b、D - アミノ酸、または欠失であり、

A ⁴ は、H i s、2 - P a l、3 - P a l、4 - P a l、T a z、2 - T h i、3 - T h i、または (X ¹、X ²、X ³、X ⁴、X ⁵) P h e であり、

A ⁵ は、D - P h e、D - 1 - N a l、D - 2 - N a l、D - T r p、D - B a l、D - (X ¹、X ²、X ³、X ⁴、X ⁵) P h e、L - P h e、または D - (E t) T y r であり、

A ⁶ は、A r g、h A r g、D a b、D a p、L y s、O r n、または H N - C H ((C H ₂) _n - N (R ⁴ R ⁵)) - C (O) であり、

A ⁷ は、T r p、1 - N a l、2 - N a l、B a l、B i p、D - T r p、D - 2 - N a l、D - B a l、または D - B i p であり、

A ⁸ は、G l y、D - A l a、A c c、A l a、13 - A l a、G a b a、A p n、A h x、A h a、H N - (C H ₂) _s - C (O)、または欠失であり、

A ⁹ は、C y s、D - C y s、h C y s、D - h C y s、P e n、D - P e n、D a b、D a p、O r n、または L y s であり、

A ¹⁰ は、A c c、H N - (C H ₂) _t - C (O)、L - アミノ酸もしくは D - アミノ酸、または欠失であり、

R ¹ は、O H または N H ₂ であり、

R ² 及び R ³ のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C ₁ - C ₃₀) アルキル、(C ₁ - C ₃₀) ヘテロアルキル、(C ₁ - C ₃₀) アシル、(C ₂ - C ₃₀) アルケニル、(C ₂ - C ₃₀) アルキニル、アリール (C ₁ - C ₃₀) アルキル、アリール (C ₁ - C ₃₀) アシル、置換 (C ₁ - C ₃₀) アルキル、置換 (C ₁ - C ₃₀) ヘテロアルキル、置換 (C ₂ - C ₃₀) アルケニル、置換 (C ₂ - C ₃₀)

10

20

30

40

50

アルキニル、置換アリール ($C_1 - C_{30}$) アルキル、及び置換アリール ($C_1 - C_{30}$) アシルからなる群から選択され、

R^4 及び R^5 のそれぞれは、各事例で独立して、 H 、($C_1 - C_{40}$) アルキル、($C_1 - C_{40}$) ヘテロアルキル、($C_1 - C_{40}$) アシル、($C_2 - C_{40}$) アルケニル、($C_2 - C_{40}$) アルキニル、アリール ($C_1 - C_{40}$) アルキル、アリール ($C_1 - C_{40}$) アシル、置換 ($C_1 - C_{40}$) アルキル、置換 ($C_1 - C_{40}$) ヘテロアルキル、置換 ($C_1 - C_{40}$) アシル、置換 ($C_2 - C_{40}$) アルケニル、置換 ($C_2 - C_{40}$) アルキニル、置換アリール ($C_1 - C_{40}$) アルキル、置換アリール ($C_1 - C_{40}$) アシル、($C_1 - C_{40}$) アルキルスルホニル、または $-C(NH) - NH_2$ であり、

m は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

n は、各事例で独立して、1、2、3、4、または5であり、

s は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

t は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^8 はそれぞれ、各事例で独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、($C_1 - 10$) アルキル、置換 ($C_1 - 10$) アルキル、($C_2 - 10$) アルケニル、置換 ($C_2 - 10$) アルケニル、($C_2 - 10$) アルキニル、置換 ($C_2 - 10$) アルキニル、アリール、置換アリール、 OH 、 NH_2 、 NO_2 、または CN である、方法

【請求項171】

前記障害が、ホモ接合性 $POMC$ 変異 (例えば、変異の喪失) を特徴とする、例えば、 $POMC$ ヌル遺伝子型を特徴とする、請求項170に記載の方法。

【請求項172】

前記障害が、複合ヘテロ接合性 $POMC$ 変異を特徴とする (例えば、2つの非機能性アレルの存在を特徴とする)、例えば、 $POMC$ ヌル遺伝子型を特徴とする、請求項170に記載の方法。

【請求項173】

前記変異が、 $p.Lys51Term$ $g.A6851>T$ 及び $p.Arg145ProfsX12$ $g.7134delG$ である、請求項172に記載の方法。

【請求項174】

前記障害が、 $PCSK1$ 遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする、請求項170に記載の方法。

【請求項175】

前記対象が、例えば、1つの機能性 $PCSK1$ アレル及び1つの非機能性 $PCSK1$ アレルを有する、変異 (複数可) のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項174に記載の方法。

【請求項176】

前記対象が、例えば、2つの非機能性 $PCSK1$ アレルを有する、例えば、 $PCSK1$ ヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項174に記載の方法。

【請求項177】

前記対象が、例えば、 $PCSK1$ ヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項174に記載の方法。

【請求項178】

前記障害が、 $MAGEL2$ 遺伝子における1つまたは変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする、請求項170に記載の方法。

【請求項179】

前記対象が、例えば、1つの機能性 $MAGEL2$ アレル及び1つの非機能性 $MAGEL2$ アレルを有する、変異 (複数可) のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項178に記載の方法。

【請求項180】

10

20

30

40

50

前記対象が、例えば、2つの非機能性MAGEL2アレルを有する、例えば、MAGEL2ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項178に記載の方法。

【請求項181】

前記対象が、例えば、MAGEL2ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項178に記載の方法。

【請求項182】

前記障害が、レプチン受容体遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、請求項170に記載の方法。

【請求項183】

前記対象が、例えば、1つの機能性レプチン受容体アレル及び1つの非機能性レプチン受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項182に記載の方法。

【請求項184】

前記対象が、例えば、2つの非機能性レプチン受容体アレルを有する、例えば、レプチン受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項182に記載の方法。

【請求項185】

前記対象が、例えば、レプチン受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項182に記載の方法。

【請求項186】

前記障害が、ホモ接合性レプチン変異（例えば、変異の喪失）を特徴とする、例えば、レプチンヌル遺伝子型を特徴とする、請求項170に記載の方法。

【請求項187】

前記障害が、複合ヘテロ接合性レプチン変異を特徴とする（例えば、2つの非機能性アレルの存在を特徴とする）、例えば、レプチンヌル遺伝子型を特徴とする、請求項170に記載の方法。

【請求項188】

前記障害が、5-HT2c受容体遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、請求項170に記載の方法。

【請求項189】

前記対象が、例えば、1つの機能性5-HT2c受容体アレル及び1つの非機能性5-HT2c受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項188に記載の方法。

【請求項190】

前記対象が、例えば、2つの非機能性5-HT2c受容体アレルを有する、例えば、5-HT2c受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項188に記載の方法。

【請求項191】

前記対象が、例えば、5-HT2c受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項188に記載の方法。

【請求項192】

前記障害が、nescientヘリックス・ループ・ヘリックス2（NhHL2）遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、請求項170に記載の方法。

【請求項193】

前記対象が、例えば、1つの機能性NhHL2アレル及び1つの非機能性NhHL2受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであ

10

20

30

40

50

るものと特定される、請求項 192 に記載の方法。

【請求項 194】

前記対象が、例えば、2つの非機能性 N h H L 2 アレルを有する、例えば、N h H L 2 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 192 に記載の方法。

【請求項 195】

前記対象が、例えば、N h H L 2 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 192 に記載の方法。

【請求項 196】

前記障害が、カルボキシペプチダーゼ E (C P E) 遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、請求項 170 に記載の方法。

10

【請求項 197】

前記対象が、例えば、1つの機能性 C P E アレル及び1つの非機能性 C P E アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 196 に記載の方法。

【請求項 198】

前記対象が、例えば、2つの非機能性 C P E アレルを有する、例えば、C P E ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 196 に記載の方法。

【請求項 199】

前記対象が、例えば、C P E ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 196 に記載の方法。

20

【請求項 200】

前記障害が、single-minded 1 (S I M 1) 遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、請求項 170 に記載の方法。

【請求項 201】

前記対象が、例えば、1つの機能性 S I M 1 アレル及び1つの非機能性 S I M 1 アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 200 に記載の方法。

【請求項 202】

前記対象が、例えば、2つの非機能性 S I M 1 アレルを有する、例えば、S I M 1 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 200 に記載の方法。

30

【請求項 203】

前記対象が、例えば、S I M 1 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 200 に記載の方法。

【請求項 204】

前記障害が、過剰メチル化 P O M C 遺伝子（例えば、P O M C イントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば 5'メチルシトシンを含む、例えば P O M C 遺伝子の C p G アイランドにおいて過剰メチル化されているもの）を特徴とする、請求項 170 に記載の方法。

40

【請求項 205】

前記対象が、例えば P O M C 遺伝子のイントロン 2 - エクソン 3 境界において、P O M C 遺伝子に過剰メチル化 C p G アイランドを有するか、または有するものとして特定される、請求項 204 に記載の方法。

【請求項 206】

前記障害が、P O M C 変異、例えば、1つの機能性 P O M C アレル及び1つの非機能性 P O M C アレルの存在を特徴とするヘテロ接合性 P O M C 変異以外の、P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする、請求項 170 に記載の方法。

【請求項 207】

50

前記障害が、レプチン変異、例えば、1つの機能性レプチンアレル及び1つの非機能性レプチンアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性レプチン変異以外の、POMC - MC4R経路の欠損を特徴とする、請求項170に記載の方法。

【請求項208】

前記障害が、MC4R変異、例えば、1つの機能性MC4Rアレル及び1つの非機能性MC4Rアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性メラノコルチン4受容体(MC4R)変異以外の、POMC - MC4R経路の欠損を特徴とする、請求項170に記載の方法。

【請求項209】

前記障害が、プロホルモン転換酵素変異以外の、POMC - MC4R経路の欠損を特徴とする、請求項170に記載の方法。

【請求項210】

前記アゴニストを、注射、例えば皮下注射に好適な単位投与量で前記対象に投与することを含む、請求項170～209のいずれか1項に記載の方法。

【請求項211】

前記単位投与量が、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または2mgの前記アゴニストを含む、請求項210に記載の方法。

【請求項212】

前記単位投与量が、送達デバイス、例えば、シリンジ(例えばプレフィルドシリンジ)、埋込式デバイス、無針皮下注射デバイス、注入ポンプ(例えば埋込式注入ポンプ)、または浸透圧送達システム内に配される、請求項210または211に記載の方法。

【請求項213】

前記アゴニストが例えば皮下注射によって皮下投与される、請求項170～211のいずれか1項に記載の方法。

【請求項214】

前記アゴニストが、少なくとも3週間、例えば、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、もしくは40週間以上、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12か月以上、または少なくとも1、2、3、4年以上の期間にわたって毎日投与される、請求項170～213のいずれか1項に記載の方法。

【請求項215】

前記対象が肥満、例えば重度の肥満である、請求項170～214のいずれか1項に記載の方法。

【請求項216】

前記対象が早期発症重度肥満を有する、請求項170～215のいずれか1項に記載の方法。

【請求項217】

前記対象が食欲過剰である、請求項170～216のいずれか1項に記載の方法。

【請求項218】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 $25 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超(例えば、25、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 $50 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、請求項170～217のいずれか1項に記載の方法。

【請求項219】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 $35 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超(例えば、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 $50 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそ

10

20

30

40

50

れ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、請求項170~218のいずれか1項に記載の方法。

【請求項220】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 40 kg/m^2 超(例えば、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 55 kg/m^2 、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、請求項170~219のいずれか1項に記載の方法。

【請求項221】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 45 kg/m^2 超(例えば、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 55 kg/m^2 、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、請求項170~220のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項222】

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、1つ以上の過去の療法、例えば、運動療法、食事療法、または行動療法に失敗したことがある、請求項170~221のいずれか1項に記載の方法。

【請求項223】

前記対象が前記アゴニストの投与後に前記アゴニストの投与前よりも低い体重を有する、請求項170~222のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項224】

前記アゴニストの投与が、前記対象の体重を治療前の前記対象の体重と比較して1週間の治療後に約 1 kg ~ 3 kg 、または2週間の治療後に約 1 kg ~ 6 kg 、または4週間の治療後に約 2 kg ~ 12 kg 、または8週間の治療後に約 4 kg ~ 24 kg 、または16週間の治療後に約 8 kg ~ 48 kg 低減させる、請求項170~223のいずれか1項に記載の方法。

【請求項225】

前記アゴニストの投与が、例えば1~2週間以上の治療、2~4週間以上の治療、4~8週間以上の治療、8~16週間以上の治療、16~32週間以上の治療、または32~64週間以上の期間にわたり、約 1 kg/週 、例えば約 2 kg/週 の割合で前記対象の体重を減少させる、請求項170~224のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項226】

前記アゴニストの投与が、例えば1~2週間以上の治療、2~4週間以上の治療、4~8週間以上の治療、または8~16週間以上の治療の後に、前記対象の空腹レベルを治療前の前記対象の空腹レベルと比較して低減させる(例えば、Likert空腹感スケールのスコアを低下させる、例えば、スコアを少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10点低下させる)、例えば、前記対象の空腹感の消失(例えば、Likert空腹感スケールで0のスコア)をもたらす、請求項170~225のいずれか1項に記載の方法。

【請求項227】

前記アゴニストの投与が、例えば24時間、1週間、または30日間以上の期間にわたり、前記対象の安静時エネルギー消費量(REE)を、例えば対照REE(例えば治療前の前記対象のREE、または、例えば同様の治療前BMIの対象の、例えば除脂肪体重 1 kg 当たりのREEとして表されたときの所定のREE)と比較して検出可能/有意に減少させない、請求項170~226のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項228】

前記アゴニストの投与が、例えば24時間、1週間、または30日間以上の期間にわたり、前記対象の安静時エネルギー消費量(REE)を、例えば対照REEと比較して(例えば治療前の前記対象のREEと比較して、または、例えば同様の治療前BMIの対象の、例えば同様のレベルの体重減少が絶食により達成された後の、例えば除脂肪体重 1 kg

50

当たりの R E E として表されたときの所定の R E E と比較して) 増加させる、請求項 2 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 2 9】

前記アゴニストの投与が、前記対象による食物摂取量を対照(例えば治療前の前記対象の食物摂取量)と比較して低減させ、例えば、前記食物摂取量が一日の食物摂取量または 2 4 時間もしくは 1 週間にわたる食物摂取量である、請求項 1 7 0 ~ 2 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3 0】

前記アゴニストの投与が、食物摂取量を対照(例えば治療前の前記対象の食物摂取量または所定の食物摂取量レベル)と比較して少なくとも 1 0 0 キロカロリー、例えば、少なくとも 1 0 0、1 2 5、1 5 0、1 7 5、2 0 0、2 2 5、2 5 0、2 7 5、3 0 0、3 2 5、3 5 0、3 7 5、4 0 0、4 2 5、4 5 0、4 7 5、5 0 0、5 2 5、5 5 0、5 7 5、6 0 0、1 0 0 0 キロカロリー、またはそれ以上低減させ、例えば、前記食物摂取量が一日の食物摂取量または 2 4 時間もしくは 1 週間にわたる食物摂取量である、請求項 2 2 9 に記載の方法。

10

【請求項 2 3 1】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の胸囲を対照(例えば治療前の前記対象の胸囲)と比較して低減させる、請求項 1 7 0 ~ 2 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3 2】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の胸囲を対照(例えば治療前の前記対象の胸囲)と比較して少なくとも 2 c m (例えば、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 c m、またはそれ以上)低減させる、請求項 2 3 1 に記載の方法。

20

【請求項 2 3 3】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の血圧(例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧)を治療前の前記対象の血圧と比較して検出可能に上昇させない、請求項 1 7 0 ~ 2 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3 4】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の血圧(例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧)を治療前の前記対象の血圧と比較して低下させる、請求項 1 7 0 ~ 2 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 2 3 5】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の収縮期血液を治療前の前記対象の血圧と比較して少なくとも 3 m m H g (例えば、少なくとも 3、3 . 5、4、4 . 5、5、5 . 5、6、6 . 5、7 m m H g、またはそれ以上)低下させる、請求項 2 3 4 に記載の方法。

40

【請求項 2 3 6】

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の拡張期血圧を治療前の前記対象の血圧と比較して少なくとも 4 m m H g (例えば、少なくとも 4、7、7 . 5、8、8 . 5、9、9 . 5、1 0 m m H g、またはそれ以上)低下させる、請求項 2 3 4 に記載の方法。

【請求項 2 3 7】

前記対象が哺乳動物、例えばヒトである、請求項 1 7 0 ~ 2 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3 8】

前記アゴニストが、A c - A r g - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A

50

r g - T r p - C y s) - N H ₂ (配列番号 1 4 0) である、請求項 1 7 0 ~ 2 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3 9】

前記対象の遺伝子型の知識を取得すること、例えば、例として、

P O M C 遺伝子、

P C S K 1 遺伝子、

M A G E L 2 遺伝子、

レプチン受容体遺伝子、

レプチン遺伝子、

5 - H T 2 c 受容体遺伝子、

n e s c i e n t ヘリックス・ループ・ヘリックス 2 (N h H L 2) 遺伝子、

カルボキシペプチダーゼ E (C P E) 遺伝子、

s i n g l e - m i n d e d 1 (S I M 1) 遺伝子、

B B S 1 ~ B B S 2 0 遺伝子のいずれか、

A L M S 1 遺伝子、

または B D N F、M C H 1 R、M C H、N T R K 2、S I M 1、E N P P 1、C O H 1、C N R 1、N P C 1、c - M A F、P T E R、F T O、T M E M 1 8 (小児期)、S D C C A G 8、T N K S / M S R A、G N P D A 2 (小児期)、N E G r 1、I N S I G 2、K C T D 1 5、もしくは N R O B 2 遺伝子の変異、または 1 6 p 1 1 . 2 欠失 (S H 2 B 1 遺伝子を含む) の遺伝子型の知識を取得することを含む、請求項 1 7 0 ~ 2 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

【請求項 2 4 0】

前記アゴニストが、請求項 2 3 9 に記載の遺伝子における所定の配列、例えば変異の検出に応じて投与される、請求項 2 3 9 に記載の方法。

【請求項 2 4 1】

P O M C 遺伝子 (例えば、P O M C イントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば 5 ' メチルシトシンを含む、例えば P O M C 遺伝子の C p G アイランドにおいて過剰メチル化されているもの) のメチル化の状態の知識を取得することを含む、請求項 1 7 0 ~ 2 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4 2】

前記アゴニストが、過剰メチル化の検出に応じて投与される、請求項 2 4 1 に記載の方法。

30

【請求項 2 4 3】

本明細書に記載のアゴニストの単位投与量であって、前記単位投与量が、0 . 1、0 . 2、0 . 3、0 . 4、0 . 5、0 . 6、0 . 7、0 . 8、0 . 9、1、1 . 1、1 . 2、1 . 3、1 . 4、1 . 5、1 . 6、1 . 7、1 . 8、1 . 9、または 2 m g の前記アゴニストを含む、単位投与量。

【請求項 2 4 4】

0 . 5 m g のアゴニストを含む、請求項 2 4 3 に記載の単位投与量。

【請求項 2 4 5】

1 . 0 m g のアゴニストを含む、請求項 2 4 3 に記載の単位投与量。

40

【請求項 2 4 6】

1 . 5 m g のアゴニストを含む、請求項 2 4 3 に記載の単位投与量。

【請求項 2 4 7】

注射、例えば皮下注射に好適な、請求項 2 4 3 ~ 2 4 6 のいずれか 1 項に記載の単位投与量。

【請求項 2 4 8】

注射、例えば皮下注射に好適な送達デバイス内に配された、請求項 2 4 3 ~ 2 4 7 のいずれか 1 項に記載の単位投与量。

【請求項 2 4 9】

50

注射、例えば皮下注射に好適なシリンジ内に配された、請求項 2 4 3 ~ 2 4 8 のいずれか 1 項に記載の単位投与量。

【請求項 2 5 0】

前記アゴニストが、Ac - Arg - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂ (配列番号 1 4 0) である、請求項 2 4 3 ~ 2 4 9 のいずれか 1 項に記載の単位投与量。

【請求項 2 5 1】

前記障害が、BBS 1 ~ 1 9 または 2 0 遺伝子における 1 つまたは変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 2 5 2】

前記対象が、例えば、1 つの機能性 BBS 1 ~ 1 9 または 2 0 アレル及び 1 つの非機能性 BBS 1 ~ 1 9 または 2 0 アレルを有する、変異 (複数可) のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 2 5 3】

前記対象が、例えば、2 つの非機能性 BBS 1 ~ 1 9 または 2 0 アレルを有する、例えば、BBS 1 ~ 1 9 または 2 0 ヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 2 5 4】

前記対象が、例えば、BBS 1 ~ 1 9 または 2 0 ヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 2 5 5】

前記障害が、ALMS 1 遺伝子における 1 つまたは変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 2 5 6】

前記対象が、例えば、1 つの機能性 ALMS 1 アレル及び 1 つの非機能性 ALM 1 アレルを有する、変異 (複数可) のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 2 5 5 に記載の方法。

【請求項 2 5 7】

前記対象が、例えば、2 つの非機能性 ALMS 1 アレルを有する、例えば、ALMS 1 ヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 2 5 6 に記載の方法。

【請求項 2 5 8】

前記対象が、例えば、ALMS 1 ヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 2 5 6 に記載の方法。

【請求項 2 5 9】

前記障害が、BDNF、MCH 1 R、MCH、NTRK 2、SIM 1、ENPP 1、COH 1、CNR 1、NPC 1、c - MAF、PTER、FTO、TMEM 1 8 (小児期)、SDCCAG 8、TNKS / MSRA、GNPDA 2 (小児期)、NEGr 1、INSIG 2、KCTD 1 5、もしくは NROB 2 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異)、または 1 6 p 1 1 . 2 欠失 (SH 2 B 1 遺伝子を含む) を特徴とする、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 2 6 0】

前記対象が、例えば、BDNF、MCH 1 R、MCH、NTRK 2、SIM 1、ENPP 1、COH 1、CNR 1、NPC 1、c - MAF、PTER、FTO、TMEM 1 8 (小児期)、SDCCAG 8、TNKS / MSRA、GNPDA 2 (小児期)、NEGr 1、INSIG 2、KCTD 1 5、もしくは NROB 2 遺伝子、または 1 6 p 1 1 . 2 欠失 (SH 2 B 1 遺伝子を含む) のうちの 1 つの機能性アレル及び 1 つの非機能性アレルを有する、変異 (複数可) のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項 2 5 0 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 261】

前記対象が、例えば、2つの非機能性アレルを有する、例えば、BDNF、MCH1R、MCH、NTRK2、SIM1、ENPP1、COH1、CNR1、NPC1、c-MAF、PTER、FTO、TMEM18（小児期）、SDCCAG8、TNKS/MSRA、GNPDA2（小児期）、NEGr1、INSIG2、KCTD15、もしくはNR0B2遺伝子、または16p11.2欠失（SH2B1遺伝子を含む）のヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、請求項250に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

10

【0001】

メラノコルチン4受容体（MC4R）は、アデニル酸シクラーゼを活性化させることによりシグナルを伝達するヘテロ三量体Gタンパク質共役型受容体である。視床下部核ならびに他の神経細胞及び非神経細胞の組織で発現し、摂食行動及びエネルギー恒常性を制御するMC4Rは、 α -メラニン細胞刺激ホルモン（ α -MSH）によりもたらされるアゴニスト（食欲抑制）シグナルと、アグーチ関連ペプチド（AGPR）によりもたらされるアンタゴニスト（食欲促進）シグナルとを統合する。

【0002】

MC4Rは、数ある中でもレプチン、レプチン受容体、プロオピオメラノコルチン（POMC）、PCSK1を含むプロホルモン転換酵素、及び α -MSHなどのいくつかのタンパク質を含む、レプチン-メラノコルチン経路またはPOMC-MC4R経路の一部である。MC4RへのAGPRの結合はMC4R活性を抑制し、 α -MSHの結合はMC4Rを刺激する。受容体活性の抑制は食欲促進シグナルを生成し、一方で受容体活性の刺激は食欲抑制シグナルを生成する。MC4Rからのシグナルは、二次的なエフェクターニューロンを通じて摂食行動を調節する。

20

【0003】

ヒトにおいて、視床下部のPOMC-MC4R経路は、食欲及び体重の制御ネットワークの一部である。この経路の一遺伝子欠損は重度の早期発症肥満につながると説明されている。例えば、POMC機能欠損変異を有する患者は、重度の早期発症肥満、過食症、及び副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）欠損症を患う。こうした患者はまた、低色素性の皮膚及び体毛を有する。プラダー・ウィリー症候群（PWS）は、ヒトの15番染色体、特に15q11-q13における、POMC-MC4R経路内の1つ以上の遺伝子を含むいくつかの遺伝子の機能欠損によって引き起こされると考えられている。PWS患者は、重度の肥満及び他の合併症につながる重度の過食症を患う。PWS及びPOMCヌル肥満などのPOMC-MC4R経路遺伝子欠損障害に関連した肥満及び過食症のための認可されている治療は現在存在しない。POMC及びMC4Rのリガンドの切断産物であるMSHの欠損症は、POMC-MC4R経路の欠損に関連したこれらの障害における早期発症肥満及び過食症に関与している。POMC-MC4R経路遺伝子欠損障害に関連した肥満及び過食症を効果的に治療し、安全性の問題が少ない、MSH補充療法などの療法が必要とされている。

30

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

一態様では、プラダー・ウィリー症候群（PWS）の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、

約0.1mg（例えば0.1mg + / - 5%）～約10mg（例えば10mg + / - 5%）の一日投与量でメラノコルチン4受容体（MC4R）のアゴニストを投与することを含み、

アゴニストが、本明細書に記載のMC4Rアゴニストであり、例えば、アゴニストが、 $(R^2R^3) - A^1 - c(A^2 - A^3 - A^4 - A^5 - A^6 - A^7 - A^8 - A^9) - A^{10}$

50

- R¹ (I)

であり、式中、

A¹ は、Acc、HN - (CH₂)_m - C(O)、L - アミノ酸もしくはD - アミノ酸、または欠失であり、

A² は、Cys、D - Cys、hCys、D - hCys、Pen、D - Pen、Asp、またはGluであり、

A³ は、Gly、Ala、-Ala、Gaba、Aib、D - アミノ酸、または欠失であり、

A⁴ は、His、2 - Pal、3 - Pal、4 - Pal、Taz、2 - Thi、3 - Thi、または(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Pheであり、

A⁵ は、D - Phe、D - 1 - Nal、D - 2 - Nal、D - Trp、D - Bal、D - (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、L - Phe、またはD - (Et)Tyrであり、

A⁶ は、Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn、またはHN - CH((CH₂)_n - N(R⁴R⁵)) - C(O)であり、

A⁷ は、Trp、1 - Nal、2 - Nal、Bal、Bip、D - Trp、D - 2 - Nal、D - Bal、またはD - Bipであり、

A⁸ は、Gly、D - Ala、Acc、Ala、13 - Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN - (CH₂)_s - C(O)、または欠失であり、

A⁹ は、Cys、D - Cys、hCys、D - hCys、Pen、D - Pen、Dab、Dap、Orn、またはLysであり、

A¹⁰ は、Acc、HN - (CH₂)_t - C(O)、L - アミノ酸もしくはD - アミノ酸、または欠失であり、

R¹ は、OHまたはNH₂であり、

R² 及びR³ のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C₁ - C₃₀)アルキル、(C₁ - C₃₀)ヘテロアルキル、(C₁ - C₃₀)アシル、(C₂ - C₃₀)アルケニル、(C₂ - C₃₀)アルキニル、アリール(C₁ - C₃₀)アルキル、アリール(C₁ - C₃₀)アシル、置換(C₁ - C₃₀)アルキル、置換(C₁ - C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₁ - C₃₀)アシル、置換(C₂ - C₃₀)アルケニル、置換(C₂ - C₃₀)アルキニル、置換アリール(C₁ - C₃₀)アルキル、及び置換アリール(C₁ - C₃₀)アシルからなる群から選択され、

R⁴ 及びR⁵ のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C₁ - C₄₀)アルキル、(C₁ - C₄₀)ヘテロアルキル、(C₁ - C₄₀)アシル、(C₂ - C₄₀)アルケニル、(C₂ - C₄₀)アルキニル、アリール(C₁ - C₄₀)アルキル、アリール(C₁ - C₄₀)アシル、置換(C₁ - C₄₀)アルキル、置換(C₁ - C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₁ - C₄₀)アシル、置換(C₂ - C₄₀)アルケニル、置換(C₂ - C₄₀)アルキニル、置換アリール(C₁ - C₄₀)アルキル、置換アリール(C₁ - C₄₀)アシル、(C₁ - C₄₀)アルキルスルホニル、または - C(NH) - NH₂であり、

mは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

nは、各事例で独立して、1、2、3、4、または5であり、

sは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

tは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

X¹、X²、X³、X⁴、及びX⁸ はそれぞれ、各事例で独立して、H、F、Cl、Br、I、(C₁ - 10)アルキル、置換(C₁ - 10)アルキル、(C₂ - 10)アルケニル、置換(C₂ - 10)アルケニル、(C₂ - 10)アルキニル、置換(C₂ - 10)アルキニル、アリール、置換アリール、OH、NH₂、NO₂、またはCNであり、

それによりPWSを治療する方法が、本明細書に提供される。

【0005】

諸実施形態において、対象は、15番染色体の15q11 - q13領域に機能欠損変異を有するか、または有するものとして特定される。

10

20

30

40

50

【0006】

諸実施形態において、対象は、MAGE L2 遺伝子に変異（例えば機能欠損変異）を有するか、または有するものとして特定される。

【0007】

諸実施形態において、一日投与量は 0.1 mg ~ 10 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.1 mg ~ 約 7.5 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.1 mg ~ 約 5 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.1 mg ~ 約 2.5 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.1 mg ~ 約 2 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.1 mg ~ 約 1 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.2 mg ~ 約 10 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.2 mg ~ 約 7.5 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.2 mg ~ 約 5 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.2 mg ~ 約 2.5 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.2 mg ~ 約 2 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.2 mg ~ 約 1.5 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.2 mg ~ 約 1 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.3 mg ~ 約 10 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.3 mg ~ 約 7.5 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.3 mg ~ 約 5 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.3 mg ~ 約 2.5 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.3 mg ~ 約 2 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.3 mg ~ 約 1.5 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.3 mg ~ 約 1 mg である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.25 mg（例えば 0.25 mg）~ 約 0.5 mg（例えば 0.5 mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.5 mg（例えば 0.5 mg）~ 約 0.75 mg（例えば 0.75 mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.25 mg（例えば 0.25 mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.5 mg（例えば 0.5 mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約 0.75 mg（例えば 0.75 mg）~ 約 1.25 mg（1.25 mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約 1 mg（例えば 1 mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約 1.25 mg（例えば 1.25 mg）~ 約 2 mg（例えば 2 mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約 1.5 mg（例えば 1.5 mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約 2 mg（例えば 2 mg）である。

10

20

30

【0008】

諸実施形態において、本方法は、アゴニストを、注射、例えば皮下注射に好適な単位投与量で対象に投与することを含む。

【0009】

諸実施形態において、単位投与量は、約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または 2 mg のアゴニストを含む。

【0010】

諸実施形態において、単位投与量は、送達デバイス、例えば、シリンジ（例えばプレフィルドシリンジ）、埋込式デバイス、無針皮下注射デバイス、注入ポンプ（例えば埋込式注入ポンプ）、または浸透圧送達システム内に配される。

40

【0011】

諸実施形態において、アゴニストは例えば皮下注射によって皮下投与される。

【0012】

諸実施形態において、アゴニストは、少なくとも 3 週間、例えば、少なくとも 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、もしくは 40 週間以上、または少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは 12 か月以上、または少なくとも 1、2、3、4 年以上の期間にわたって毎日投与される。

50

【0013】

諸実施形態において、対象は肥満、例えば重度の肥満である。

【0014】

諸実施形態において、対象は早期発症重度肥満を有する。

【0015】

諸実施形態において、対象は食欲過剰である。

【0016】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 25 kg/m^2 超（例えば、25、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 50 kg/m^2 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する。

10

【0017】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 35 kg/m^2 超（例えば、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 50 kg/m^2 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する。

【0018】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 40 kg/m^2 超（例えば、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 55 kg/m^2 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する。

20

【0019】

諸実施形態において、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 45 kg/m^2 超（例えば、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 55 kg/m^2 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する。

【0020】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、85～95パーセントイルより高いBMIを有する。

30

【0021】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、1つ以上の過去の療法、例えば、運動療法、食事療法、または行動療法に失敗したことがある。

【0022】

諸実施形態において、対象はアゴニストの投与後にアゴニストの投与前よりも低い体重を有する。

【0023】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、対象の体重を治療前の対象の体重と比較して1週間の治療後に約 $1\text{ kg} \sim 3\text{ kg}$ 、または2週間の治療後に約 $1\text{ kg} \sim 6\text{ kg}$ 、または4週間の治療後に約 $2\text{ kg} \sim 12\text{ kg}$ 、または8週間の治療後に約 $4\text{ kg} \sim 24\text{ kg}$ 、または16週間の治療後に約 $8\text{ kg} \sim 48\text{ kg}$ 低減させる。

40

【0024】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、例えば1～2週間以上の治療、2～4週間以上の治療、4～8週間以上の治療、8～16週間以上の治療、16～32週間以上の治療、または32～64週間以上の期間にわたり、約 $1 \sim 2\text{ kg/週}$ 、例えば約 2 kg/週 の割合で対象の体重を減少させる。

【0025】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、例えば1～2週間以上の治療、2～4週間以上の治療、4～8週間以上の治療、または8～16週間以上の治療の後に、対象の空腹

50

レベルを治療前の対象の空腹レベルと比較して低減させる（例えば、Likert 空腹感スケールのスコアを低下させる、例えば、スコアを少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 点低下させる）、例えば、対象の空腹感の消失（例えば、Likert 空腹感スケールで 0 のスコア）をもたらす。

【0026】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、例えば 24 時間、1 週間、または 30 日間以上の期間にわたり、対象の安静時エネルギー消費量 (REE) を、例えば対照 REE（例えば治療前の対象の REE、または、例えば同様の治療前 BMI の対象の、例えば除脂肪体重 1 kg 当たりの REE として表されたときの所定の REE）と比較して検出可能 / 有意に減少させない。

10

【0027】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、例えば 24 時間、1 週間、または 30 日間以上の期間にわたり、対象の安静時エネルギー消費量 (REE) を、例えば対照 REE と比較して（例えば治療前の対象の REE と比較して、または、例えば同様の治療前 BMI の対象の、例えば同様のレベルの体重減少が絶食により達成された後の除脂肪体重 1 kg 当たりの REE として表されたときの所定の REE と比較して）増加させる。

【0028】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、対象による食物摂取量を対照（例えば治療前の対象の食物摂取量）と比較して低減させ、例えば、食物摂取量は一日の食物摂取量または 24 時間もしくは 1 週間にわたる食物摂取量である。

20

【0029】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、食物摂取量を対照（例えば治療前の対象の食物摂取量または所定の食物摂取量レベル）と比較して少なくとも 100 キロカロリー、例えば、少なくとも 100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、1000 キロカロリー、またはそれ以上低減させ、例えば、食物摂取量は一日の食物摂取量または 24 時間もしくは 1 週間にわたる食物摂取量である。

【0030】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、食物摂取量を少なくとも 5 kcal / kg / 日、例えば、5、10、20、30、40、50、60、70、80、もしくは 90 kcal / kg / 日、またはそれ以上低減させる。諸実施形態において、食物摂取量の低減は、ベースラインの食物摂取量に対して相対的である。諸実施形態において、ベースラインの食物摂取量は、例えば約 1 歳の小児対象で少なくとも 100 kcal / kg / 日である。諸実施形態において、ベースラインの食物摂取量は、例えば青年期後期の小児対象で例えば少なくとも 40 kcal / kg / 日である。

30

【0031】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の胴囲を対照（例えば治療前の対象の胴囲）と比較して低減させる。

40

【0032】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の胴囲を対照（例えば治療前の対象の胴囲）と比較して少なくとも 2 cm（例えば、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、10 cm、またはそれ以上）低減させる。

【0033】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の血圧（例えば拡張期血圧及び / または収縮期血圧）を治療前の対象の血圧と比較して検出可能に上昇させない。

【0034】

50

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の血圧（例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧）を治療前の対象の血圧と比較して低下させる。

【0035】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の収縮期血液を治療前の対象の血圧と比較して少なくとも3 mmHg（例えば、少なくとも3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7 mmHg、またはそれ以上）低下させる。

【0036】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の拡張期血圧を治療前の対象の血圧と比較して少なくとも4 mmHg（例えば、少なくとも4、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 mmHg、またはそれ以上）低下させる。

【0037】

諸実施形態において、対象は哺乳動物、例えばヒトである。

【0038】

諸実施形態において、アゴニストは、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂（配列番号140）である。

【0039】

諸実施形態において、本方法は、対象の遺伝子型の知識を取得すること、例えば、15番染色体の15q11-q13領域またはMAGEL2遺伝子の遺伝子型の知識を取得することをさらに含む。

【0040】

諸実施形態において、アゴニストは、15番染色体の15q11-q13領域またはMAGEL2遺伝子における所定の配列、例えば変異の検出に応じて投与される。

【0041】

諸実施形態において、該知識は、例えば、対象由来の試料（例えば、血液、血清、尿、または組織（例えば、生検）試料）から直接取得される。

【0042】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異は、核酸ハイブリダイゼーションアッセイ、増幅ベースのアッセイ、PCR-RFLPアッセイ、リアルタイムPCR、配列決定、スクリーニング分析、FISH、スペクトル核型決定またはMFISH、比較ゲノムハイブリダイゼーション、インサイトハイブリダイゼーション、SSP、HPLC、または質量分析遺伝子型判定のうちの1つ以上から選択される方法により、核酸内で検出される。

【0043】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異は、対象において検出される。

【0044】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異は、対象由来の試料中の核酸分子またはポリペプチドにおいて検出される。

【0045】

諸実施形態において、試料は、対象由来の血液、血清、尿、または組織（例えば、生検）からの細胞を含む。

【0046】

諸実施形態において、該知識は別の当事者から取得され、例えばこの当事者は、対象、介護者、医師、内分泌学者、病院、クリニック、第三者支払人、保険会社、または行政機関である。

【0047】

諸実施形態において、本方法は、対象における所定の配列、例えば変異の存在または非存在の判定に応じて、

10

20

30

40

50

(1) プラダー・ウィリー症候群 (PWS) を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、及び/または

(2) アゴニストに応答する可能性が高いまたは低いものとして対象を特定もしくは選択すること

のうちの1つ以上を含む。

【0048】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、プラダー・ウィリー症候群 (PWS) を有するものとして対象を特定することを含む。

【0049】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、アゴニストに応答する可能性が高いものとして対象を特定することを含む。

【0050】

諸実施形態において、対象はPWSを有するか、または有するものとして特定される。

【0051】

一態様では、障害の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、

約0.1mg (例えば0.1mg + / - 5%) ~ 約10mg (例えば10mg + / - 5%) の一日投与量でメラノコルチン4受容体 (MC4R) のアゴニストを投与することを含み、

該障害が、

(i) プラダー・ウィリー症候群 (PWS)、

(ii) POMC遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、

(iii) PCSK1遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、

(iv) MAGE L2遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、

(v) レプチン受容体遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、

(vi) レプチン遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、

(vii) 5-HT2c受容体遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、

(viii) nescientヘリックス・ループ・ヘリックス2 (NHL2) 遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、

(ix) プロホルモン転換酵素遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、

(x) カルボキシペプチダーゼE (CPE) 遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、

(xi) single-minded 1 (SIM1) 遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、

(xii) 過剰メチル化POMC遺伝子 (例えば、POMCイントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、1つ以上のメチル化シトシン、例えば5'メチルシトシンを含む、例えばPOMC遺伝子のCpGアイランドにおいて過剰メチル化されているもの) を特徴とする障害、または

(xiii) POMC-MC4R経路の欠損を特徴とする障害であって、

(a) 1つの機能性POMCアレル及び1つの非機能性POMCアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性POMC変異、

(b) 1つの機能性レプチンアレル及び1つの非機能性レプチンアレルの存在を特徴

10

20

30

40

50

とするヘテロ接合性レプチン変異、

(c)メラノコルチン4受容体(MC4R)変異(例えば機能欠損変異)、または

(d)プロホルモン転換酵素変異(例えば機能欠損変異)

から選択され、

アゴニストが、本明細書に記載のMC4Rアゴニストであり、例えば、アゴニストが、
(R²R³) - A¹ - c(A² - A³ - A⁴ - A⁵ - A⁶ - A⁷ - A⁸ - A⁹) - A¹⁰
- R¹(I)

であり、式中、

A¹は、Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L-アミノ酸もしくはD-アミノ酸、または欠失であり、

A²は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp、またはGluであり、

A³は、Gly、Ala、-Ala、Gaba、Aib、D-アミノ酸、または欠失であり、

A⁴は、His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi、または(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Pheであり、

A⁵は、D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、L-Phe、またはD-(Et)Tyrであり、

A⁶は、Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn、またはHN-CH(C(CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O)であり、

A⁷は、Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-2-Nal、D-Bal、またはD-Bipであり、

A⁸は、Gly、D-Ala、Acc、Ala、13-Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN-(CH₂)_s-C(O)、または欠失であり、

A⁹は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn、またはLysであり、

A¹⁰は、Acc、HN-(CH₂)_t-C(O)、L-アミノ酸もしくはD-アミノ酸、または欠失であり、

R¹は、OHまたはNH₂であり、

R²及びR³のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C₁-C₃₀)アルキル、(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₃₀)アシル、(C₂-C₃₀)アルケニル、(C₂-C₃₀)アルキニル、アリール(C₁-C₃₀)アルキル、アリール(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₂-C₃₀)アルケニル、置換(C₂-C₃₀)アルキニル、置換アリール(C₁-C₃₀)アルキル、及び置換アリール(C₁-C₃₀)アシルからなる群から選択され、

R⁴及びR⁵のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C₁-C₄₀)アルキル、(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₄₀)アシル、(C₂-C₄₀)アルケニル、(C₂-C₄₀)アルキニル、アリール(C₁-C₄₀)アルキル、アリール(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₂-C₄₀)アルケニル、置換(C₂-C₄₀)アルキニル、置換アリール(C₁-C₄₀)アルキル、置換アリール(C₁-C₄₀)アシル、(C₁-C₄₀)アルキルスルホニル、または-C(NH)-NH₂であり、

mは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

nは、各事例で独立して、1、2、3、4、または5であり、

sは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

tは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

X¹、X²、X³、X⁴、及びX⁸はそれぞれ、各事例で独立して、H、F、Cl、Br、I、(C₁-10)アルキル、置換(C₁-10)アルキル、(C₂-10)アルケ

10

20

30

40

50

ニル、置換 (C_{2-10}) アルケニル、(C_{2-10}) アルキニル、置換 (C_{2-10}) アルキニル、アリール、置換アリール、OH、 NH_2 、 NO_2 、またはCNである方法が、本明細書に提供される。

【0052】

諸実施形態において、対象は、例えば、本明細書に記載の1つ以上の遺伝子の、1つ以上の変異を含む。

【0053】

諸実施形態において、該障害はプラダー・ウィリー症候群 (PWS) である。

【0054】

諸実施形態において、対象は、15番染色体の15q11-q13領域の父方アレルに機能欠損変異を有するか、または有するものとして特定される。

10

【0055】

諸実施形態において、対象は、MAGEL2遺伝子に変異、例えば機能欠損変異を有するか、または有するものとして特定される。

【0056】

諸実施形態において、該障害は、POMC遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする。

【0057】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性POMCアレル及び1つの非機能性POMCアレルを有する、変異 (複数可) のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

20

【0058】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの異なる非機能性POMCアレルを有する、例えば、POMCヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0059】

諸実施形態において、対象は、例えば、ホモ接合性POMCヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0060】

諸実施形態において、該障害は、PCSK1遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする。

30

【0061】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性PCSK1アレル及び1つの非機能性PCSK1アレルを有する、変異 (複数可) のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0062】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性PCSK1アレルを有する、例えば、PCSK1ヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0063】

諸実施形態において、対象は、例えば、ホモ接合性PCSK1ヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

40

【0064】

諸実施形態において、該障害は、MAGEL2遺伝子における1つまたは変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする。

【0065】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性MAGEL2アレル及び1つの非機能性MAGEL2アレルを有し、残りの機能性アレルが母性刷り込みによって発現停止され、結果として対象が機能性MAGEL2ヌル患者である対象を含む、変異 (複数可) のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

50

【0066】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの変異型非機能性MAGEL2アレルを有する、例えば、MAGEL2ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0067】

諸実施形態において、対象は、例えば、MAGEL2ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0068】

諸実施形態において、該障害は、レプチン受容体遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする。

10

【0069】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性レプチン受容体アレル及び1つの非機能性レプチン受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0070】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性レプチン受容体アレルを有する、例えば、レプチン受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0071】

諸実施形態において、対象は、例えば、レプチン受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

20

【0072】

諸実施形態において、該障害は、レプチン遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする。

【0073】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性レプチンアレル及び1つの非機能性レプチンアレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0074】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性レプチンアレルを有する、例えば、レプチンヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

30

【0075】

諸実施形態において、対象は、例えば、レプチンヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0076】

諸実施形態において、該障害は、5-HT_{2c}受容体遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする。

【0077】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性5-HT_{2c}受容体アレル及び1つの非機能性5-HT_{2c}受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

40

【0078】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性5-HT_{2c}受容体アレルを有する、例えば、5-HT_{2c}受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0079】

諸実施形態において、対象は、例えば、5-HT_{2c}受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0080】

50

諸実施形態において、該障害は、*n e s c i e n t*ヘリックス・ループ・ヘリックス2 (N h H L 2) 遺伝子における1つまたは変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする。

【0081】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性N h H L 2アレル及び1つの非機能性N h H L 2受容体アレルを有する、変異(複数可)のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0082】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性N h H L 2アレルを有する、例えば、N h H L 2ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0083】

諸実施形態において、対象は、例えば、N h H L 2ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0084】

諸実施形態において、該障害は、プロホルモン転換酵素遺伝子における1つまたは変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする。

【0085】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性プロホルモン転換酵素アレル及び1つの非機能性プロホルモン転換酵素アレルを有する、変異(複数可)のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0086】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性プロホルモン転換酵素アレルを有する、例えば、プロホルモン転換酵素ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0087】

諸実施形態において、対象は、例えば、プロホルモン転換酵素ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0088】

諸実施形態において、該障害は、カルボキシペプチダーゼE (C P E) 遺伝子における1つまたは変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする。

【0089】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性C P Eアレル及び1つの非機能性C P Eアレルを有する、変異(複数可)のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0090】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性C P Eアレルを有する、例えば、C P Eヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0091】

諸実施形態において、対象は、例えば、C P Eヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0092】

諸実施形態において、該障害は、*s i n g l e - m i n d e d 1* (S I M 1) 遺伝子における1つまたは変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする。

【0093】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性S I M 1アレル及び1つの非機能性S I M 1アレルを有する、変異(複数可)のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0094】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性S I M 1アレルを有する、例え

10

20

30

40

50

ば、S I M 1ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0095】

諸実施形態において、対象は、例えば、S I M 1ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0096】

諸実施形態において、該障害は、過剰メチル化P O M C遺伝子（例えば、P O M Cイントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば5'メチルシトシンを含む、例えばP O M C遺伝子のC p Gアイランドにおいて過剰メチル化されているもの）を特徴とする。

10

【0097】

諸実施形態において、該障害は、

(a) 1つの機能性P O M Cアレル及び1つの非機能性P O M Cアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性P O M C変異、

(b) 1つの機能性レプチンアレル及び1つの非機能性レプチンアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性レプチン変異、

(c) 1つの機能性M C 4 Rアレル及び1つの非機能性M C 4 Rアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性メラノコルチン4受容体（M C 4 R）変異、または

(d) プロホルモン転換酵素変異（例えば機能欠損変異）以外の、P O M C - M C 4 R経路の欠損を特徴とする。

20

【0098】

諸実施形態において、一日投与量は0.1mg~10mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.1mg~約7.5mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.1mg~約5mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.1mg~約2.5mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.1mg~約2mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.1mg~約1mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.2mg~約10mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.2mg~約7.5mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.2mg~約5mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.2mg~約2.5mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.2mg~約2mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.2mg~約1.5mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.2mg~約1mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.3mg~約10mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.3mg~約7.5mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.3mg~約5mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.3mg~約2.5mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.3mg~約1.5mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.3mg~約1mgである。諸実施形態において、一日投与量は約0.25mg（例えば0.25mg）~約0.5mg（例えば0.5mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約0.5mg（例えば0.5mg）~約0.75mg（例えば0.75mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約0.25mg（例えば0.25mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約0.5mg（例えば0.5mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約0.75mg（例えば0.75mg）~約1.25mg（1.25mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約1mg（例えば1mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約1.25mg（例えば1.25mg）~約2mg（例えば2mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約1.5mg（例えば1.5mg）である。諸実施形態において、一日投与量は約2mg（例えば2mg）である。

30

40

【0099】

諸実施形態において、本方法は、アゴニストを、注射、例えば皮下注射に好適な単位投与量で対象に投与することを含む。

50

【0100】

諸実施形態において、単位投与量は、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または2mgのアゴニストを含む。

【0101】

諸実施形態において、単位投与量は、送達デバイス、例えば、シリンジ（例えばプレフィルドシリンジ）、埋込式デバイス、無針皮下注射デバイス、注入ポンプ（例えば埋込式注入ポンプ）、または浸透圧送達システム内に配される。

【0102】

諸実施形態において、アゴニストは例えば皮下注射によって皮下投与される。

10

【0103】

諸実施形態において、アゴニストは、少なくとも3週間、例えば、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、もしくは40週間以上、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12か月以上、または少なくとも1、2、3、4年以上の期間にわたって毎日投与される。

【0104】

諸実施形態において、対象は肥満、例えば重度の肥満である。

【0105】

諸実施形態において、対象は早期発症重度肥満を有する。

20

【0106】

諸実施形態において、対象は食欲過剰である。

【0107】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 $25 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超（例えば、25、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 $50 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する。

【0108】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 $35 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超（例えば、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 $50 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する。

30

【0109】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 $40 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超（例えば、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 $55 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する。

【0110】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 $45 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超（例えば、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 $55 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する。

40

【0111】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、85～95パーセントイルより高いBMIを有する。

【0112】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、1つ以上の過去の療法、例えば、運動療法、食事療法

50

、または行動療法に失敗したことがある。

【0113】

諸実施形態において、対象はアゴニストの投与後にアゴニストの投与前よりも低い体重を有する。

【0114】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、対象の体重を治療前の対象の体重と比較して1週間の治療後に約1kg~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低減させる。

【0115】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、例えば1~2週間以上の治療、2~4週間以上の治療、4~8週間以上の治療、8~16週間以上の治療、16~32週間以上の治療、または32~64週間以上の期間にわたり、約1~2kg/週、例えば約2kg/週の割合で対象の体重を減少させる。

【0116】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、例えば1~2週間以上の治療、2~4週間以上の治療、4~8週間以上の治療、または8~16週間以上の治療の後に、対象の空腹レベルを治療前の対象の空腹レベルと比較して低減させる(例えば、Likert空腹感スケールのスコアを低下させる、例えば、スコアを少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10点低下させる)、例えば、対象の空腹感の消失(例えば、Likert空腹感スケールで0のスコア)をもたらす。

【0117】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、例えば24時間、1週間、または30日間以上の期間にわたり、対象の安静時エネルギー消費量(REE)を、例えば対照REE(例えば治療前の対象のREE、または、例えば同様の治療前BMIの対象の、例えば除脂肪体重1kg当たりのREEとして表されたときの所定のREE)と比較して検出可能/有意に減少させない。

【0118】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、例えば24時間、1週間、または30日間以上の期間にわたり、対象の安静時エネルギー消費量(REE)を、例えば対照REEと比較して(例えば治療前の対象のREEと比較して、または、例えば同様の治療前BMIの対象の、例えば同様のレベルの体重減少が絶食により達成された後の除脂肪体重1kg当たりのREEとして表されたときの所定のREEと比較して)増加させる。

【0119】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、対象による食物摂取量を対照(例えば治療前の対象の食物摂取量)と比較して低減させ、例えば、食物摂取量は一日の食物摂取量または24時間もしくは1週間にわたる食物摂取量である。

【0120】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、食物摂取量を対照(例えば治療前の対象の食物摂取量または所定の食物摂取量レベル)と比較して少なくとも100キロカロリー、例えば、少なくとも100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、1000キロカロリー、またはそれ以上低減させ、例えば、食物摂取量は一日の食物摂取量または24時間もしくは1週間にわたる食物摂取量である。

【0121】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、食物摂取量を少なくとも5kcal/kg/日、例えば、5、10、20、30、40、50、60、70、80、もしくは90kcal/kg/日、またはそれ以上低減させる。諸実施形態において、食物摂取量の低減は、ベースラインの食物摂取量に対して相対的である。諸実施形態において、ベースライ

10

20

30

40

50

ンの食物摂取量は、例えば約1歳の小児対象で少なくとも100 kcal/kg/日である。諸実施形態において、ベースラインの食物摂取量は、例えば青年期後期の小児対象で例えば少なくとも40 kcal/kg/日である。

【0122】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の胸囲を対照（例えば治療前の対象の胸囲）と比較して低減させる。

【0123】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の胸囲を対照（例えば治療前の対象の胸囲）と比較して少なくとも2 cm（例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10 cm、またはそれ以上）低減させる。

10

【0124】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の血圧（例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧）を治療前の対象の血圧と比較して検出可能に上昇させない。

【0125】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の血圧（例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧）を治療前の対象の血圧と比較して低下させる。

20

【0126】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の収縮期血液を治療前の対象の血圧と比較して少なくとも3 mmHg（例えば、少なくとも3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7 mmHg、またはそれ以上）低下させる。

【0127】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の拡張期血圧を治療前の対象の血圧と比較して少なくとも4 mmHg（例えば、少なくとも4、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 mmHg、またはそれ以上）低下させる。

30

【0128】

諸実施形態において、対象は哺乳動物、例えばヒトである。

【0129】

諸実施形態において、アゴニストは、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂（配列番号140）である。

【0130】

諸実施形態において、本方法は、対象の遺伝子型の知識を取得すること、例えば、例として、

POMC遺伝子、

PCSK1遺伝子、

40

MAGEL2遺伝子、

レプチン受容体遺伝子、

レプチン遺伝子、

5-HT_{2c}受容体遺伝子、

nescientヘリックス・ループ・ヘリックス2(NhHL2)遺伝子、

プロホルモン転換酵素遺伝子、

カルボキシペプチダーゼE(CPE)遺伝子、

single-minded 1(SIM1)遺伝子、または

POMC-MC4R経路遺伝子の変異の遺伝子型の知識を取得することを含む。

【0131】

50

諸実施形態において、アゴニストは、本明細書に記載の遺伝子における所定の配列、例えば変異の検出に応じて投与される。

【0132】

諸実施形態において、本方法は、POMC遺伝子（例えば、POMCイントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば5'メチルシトシンを含む、例えばPOMC遺伝子のCpGアイランドにおいて過剰メチル化されているもの）のメチル化の状態の知識を取得することを含む。

【0133】

諸実施形態において、アゴニストは、過剰メチル化の検出に応じて投与される。

【0134】

諸実施形態において、該知識は、例えば、対象由来の試料（例えば、血液、血清、尿、または組織（例えば、生検）試料）から直接取得される。

【0135】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異は、核酸ハイブリダイゼーションアッセイ、増幅ベースのアッセイ、PCR-RFLPアッセイ、リアルタイムPCR、配列決定、スクリーニング分析、FISH、スペクトル核型決定またはMFISH、比較ゲノムハイブリダイゼーション、インサイツハイブリダイゼーション、SSP、HPLC、または質量分析遺伝子型判定のうちの一つ以上から選択される方法により、核酸内で検出される。

【0136】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異は、対象において検出される。

【0137】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異は、対象由来の試料中の核酸分子またはポリペプチドにおいて検出される。

【0138】

諸実施形態において、メチル化、例えば過剰メチル化、例えばメチル化シトシンの状態は、質量分析、メチル化特異的PCR、亜硫酸水素塩処理したDNAの配列決定、ライゲーション媒介PCRアッセイによるHpaiI小断片濃縮、ChIP-on-chipアッセイ、制限酵素ランドマークゲノムスキニング、メチル化DNA免疫沈降法、DNAアデニンメチルトランスフェラーゼ活性の分子切断光アッセイ、メチル感受性サザンプロ

【0139】

諸実施形態において、過剰メチル化、例えばメチル化シトシンは、対象において検出される。

【0140】

諸実施形態において、過剰メチル化、例えばメチル化シトシンは、対象由来の試料中の核酸分子において検出される。

【0141】

諸実施形態において、試料は、対象由来の血液、血清、尿、または組織（例えば、生検）からの細胞を含む。

【0142】

諸実施形態において、該知識は別の当事者から取得され、例えばこの当事者は、対象、介護者、医師、内分泌学者、病院、クリニック、第三者支払人、保険会社、または行政機関である。

【0143】

諸実施形態において、所定の配列の検出は、別の当事者との協力から生じる。

【0144】

諸実施形態において、本方法は、

対象における（a）所定の配列、例えば変異、及び/または（b）過剰メチル化の存在

10

20

30

40

50

または非存在の判定に応じて、

(1) プラダー・ウィリー症候群 (PWS) を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(2) POMC 遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えば POMC 欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(3) PCSK1 遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えば PCSK1 欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(4) MAGEL2 遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えば MAGEL2 欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(5) レプチン受容体遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばレプチン受容体欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(6) レプチン遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばレプチン欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(7) 5-HT2c 受容体遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えば 5-HT2c 受容体欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(8) NHHL2 遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えば NHHL2 欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(9) プロホルモン転換酵素遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばプロホルモン転換酵素欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(10) CPE 遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えば CPE 欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(11) SIM1 遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えば SIM1 欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(12) 過剰メチル化 POMC 遺伝子を特徴とする障害、例えば POMC 欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(13) POMC-MC4R 経路遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えば POMC-MC4R 経路欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、及び/または

(14) アゴニストに応答する可能性が高いまたは低いものとして対象を特定もしくは選択すること

のうちの1つ以上を含む。

【0145】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異(例えば、MAGEL2の変異及び/または15番染色体の15q11-q13領域の父方アレルの変異)の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、プラダー・ウィリー症候群(PWS)を有するものとして対象を特定することを含む。

【0146】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異(例えば、POMC 遺伝子の変異)の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、POMC 遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えば POMC 欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

【0147】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異(例えば、PCSK1 遺伝子の変異)の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、PCSK1 遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えば PCSK1 欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

【0148】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異(例えば、レプチン受容体遺伝子の変異)の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、レプチン受容体遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばレプチン受容体欠損症を有するものと

10

20

30

40

50

して対象を特定することを含む。

【0149】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、レプチン遺伝子の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、レプチン遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばレプチン欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

【0150】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、5-HT2c受容体遺伝子の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、5-HT2c受容体遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えば5-HT2c受容体欠損症を

10

【0151】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、Nhlh2遺伝子の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、Nhlh2遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばNhlh2欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

【0152】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、プロホルモン転換酵素遺伝子の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、プロホルモン転換酵素遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばプロホルモン転換酵素欠

20

【0153】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、CPE遺伝子の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、CPE遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばCPE欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

【0154】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、SIM1遺伝子の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、SIM1遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばSIM1欠損症を有するものとして対象を特定する

30

【0155】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、本明細書に記載の遺伝子の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、POMC-MC4R経路遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばPOMC-MC4R経路欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

【0156】

諸実施形態において、POMC遺伝子における過剰メチル化の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、過剰メチル化POMC遺伝子を特徴とする障害、例えばPOMC欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

40

【0157】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異、または過剰メチル化の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、アゴニストに应答する可能性が高いものとして対象を特定することを含む。

【0158】

諸実施形態において、対象は、PWS、または、POMC、PCSK1、MAGEL2、レプチン受容体、レプチン、5-HT2c受容体、Nhlh2、プロホルモン転換酵素、CPE、SIM1、もしくは他のPOMC-MC4R経路遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばPOMC-MC4R経路欠損症を有するか、または有するものとして特定される。

50

【 0 1 5 9 】

- 一態様では、障害の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、該障害が、
- (i) P C S K 1 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、
 - (i i) M A G E L 2 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、
 - (i i i) レプチン受容体遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、
 - (i v) 5 - H T 2 c 受容体遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、
 - (v) n e s c i e n t ヘリックス・ループ・ヘリックス 2 (N h H L 2) 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、
 - (v i) カルボキシペプチダーゼ E (C P E) 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、
 - (v i i) s i n g l e - m i n d e d 1 (S I M 1) 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする障害、
 - (v i i i) 過剰メチル化 P O M C 遺伝子 (例えば、 P O M C イントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば 5 ' メチルシトシンを含む、例えば P O M C 遺伝子の C p G アイランドにおいて過剰メチル化されているもの) を特徴とする障害、
 - (i x) P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする障害であって、
 - (a) P O M C 変異、例えば、1 つの機能性 P O M C アレル及び 1 つの非機能性 P O M C アレルの存在を特徴とするヘテロ接合性 P O M C 変異、
 - (b) レプチン変異、例えば、1 つの機能性レプチンアレル及び 1 つの非機能性レプチンアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性レプチン変異、
 - (c) メラノコルチン 4 受容体 (M C 4 R) 変異、または
 - (d) プロホルモン転換酵素変異以外の、 P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする障害、
 - (x) ホモ接合性 P O M C 変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする、例えば、 P O M C ヌル遺伝子型を特徴とする障害、
 - (x i) 複合ヘテロ接合性 P O M C 変異を特徴とする (例えば、2 つの非機能性アレルの存在を特徴とする)、例えば、 P O M C ヌル遺伝子型を特徴とする障害、
 - (x i i) ホモ接合性レプチン変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする、例えば、レプチンヌル遺伝子型を特徴とする障害、
 - (x i i i) 複合ヘテロ接合性レプチン変異を特徴とする (例えば、2 つの非機能性アレルの存在を特徴とする)、例えば、レプチンヌル遺伝子型を特徴とする障害、
- から選択され、該方法が、メラノコルチン 4 受容体 (M C 4 R) のアゴニストを投与することを含み、
- 該アゴニストが、本明細書に記載の M C 4 R アゴニストであり、例えば、該アゴニストが、
- $$(R^2 R^3) - A^1 - c (A^2 - A^3 - A^4 - A^5 - A^6 - A^7 - A^8 - A^9) - A^{10} - R^1 (I)$$
- であり、式中、
- A¹ は、A c c、H N - (C H ₂)_m - C (O)、L - アミノ酸もしくは D - アミノ酸、または欠失であり、
- A² は、C y s、D - C y s、h C y s、D - h C y s、P e n、D - P e n、A s p、または G l u であり、
- A³ は、G l y、A l a、 - A l a、G a b a、A i b、D - アミノ酸、または欠失であり、

A⁴ は、His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi、または (X¹, X², X³, X⁴, X⁵) Phe であり、

A⁵ は、D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵) Phe、L-Phe、または D-(Et) Tyr であり、

A⁶ は、Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn、または HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O) であり、

A⁷ は、Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-2-Nal、D-Bal、または D-Bip であり、

A⁸ は、Gly、D-Ala、Acc、Ala、13-Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN-(CH₂)_s-C(O)、または 欠失 であり、

A⁹ は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn、または Lys であり、

A¹⁰ は、Acc、HN-(CH₂)_t-C(O)、L-アミノ酸もしくは D-アミノ酸、または 欠失 であり、

R¹ は、OH または NH₂ であり、

R² 及び R³ のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C₁-C₃₀) アルキル、(C₁-C₃₀) ヘテロアルキル、(C₁-C₃₀) アシル、(C₂-C₃₀) アルケニル、(C₂-C₃₀) アルキニル、アリール (C₁-C₃₀) アルキル、アリール (C₁-C₃₀) アシル、置換 (C₁-C₃₀) アルキル、置換 (C₁-C₃₀) ヘテロアルキル、置換 (C₁-C₃₀) アシル、置換 (C₂-C₃₀) アルケニル、置換 (C₂-C₃₀) アルキニル、置換アリール (C₁-C₃₀) アルキル、及び置換アリール (C₁-C₃₀) アシル からなる群から選択され、

R⁴ 及び R⁵ のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C₁-C₄₀) アルキル、(C₁-C₄₀) ヘテロアルキル、(C₁-C₄₀) アシル、(C₂-C₄₀) アルケニル、(C₂-C₄₀) アルキニル、アリール (C₁-C₄₀) アルキル、アリール (C₁-C₄₀) アシル、置換 (C₁-C₄₀) アルキル、置換 (C₁-C₄₀) ヘテロアルキル、置換 (C₁-C₄₀) アシル、置換 (C₂-C₄₀) アルケニル、置換 (C₂-C₄₀) アルキニル、置換アリール (C₁-C₄₀) アルキル、置換アリール (C₁-C₄₀) アシル、(C₁-C₄₀) アルキルスルホニル、または -C(NH)-NH₂ であり、

m は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または 7 であり、

n は、各事例で独立して、1、2、3、4、または 5 であり、

s は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または 7 であり、

t は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または 7 であり、

X¹、X²、X³、X⁴、及び X⁸ はそれぞれ、各事例で独立して、H、F、Cl、Br、I、(C₁-10) アルキル、置換 (C₁-10) アルキル、(C₂-10) アルケニル、置換 (C₂-10) アルケニル、(C₂-10) アルキニル、置換 (C₂-10) アルキニル、アリール、置換アリール、OH、NH₂、NO₂、または CN である方法が、本明細書に提供される。

【0160】

諸実施形態において、該障害は、ホモ接合性 POMC 変異 (例えば、変異の喪失) を特徴とする、例えば、POMC ヌル遺伝子型を特徴とする。

【0161】

諸実施形態において、該障害は、複合ヘテロ接合性 POMC 変異を特徴とする (例えば、2つの非機能性アレルの存在を特徴とする)、例えば、POMC ヌル遺伝子型を特徴とする。

【0162】

諸実施形態において、変異は、本明細書に記載の変異、例えば、p.Lys51Ter
m g.A6851>T 及び p.Arg145Prof s X12 g.7134delG
である。

10

20

30

40

50

【0163】

諸実施形態において、該障害は、PCSK1遺伝子における1つ以上の変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする。

【0164】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性PCSK1アレル及び1つの非機能性PCSK1アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0165】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性PCSK1アレルを有する、例えば、PCSK1ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

10

【0166】

諸実施形態において、対象は、例えば、PCSK1ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0167】

諸実施形態において、該障害は、MAGEL2遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする。

【0168】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性MAGEL2アレル及び1つの非機能性MAGEL2アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

20

【0169】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性MAGEL2アレルを有する、例えば、MAGEL2ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0170】

諸実施形態において、対象は、例えば、MAGEL2ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0171】

諸実施形態において、該障害は、レプチン受容体遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする。

30

【0172】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性レプチン受容体アレル及び1つの非機能性レプチン受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0173】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性レプチン受容体アレルを有する、例えば、レプチン受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0174】

諸実施形態において、対象は、例えば、レプチン受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

40

【0175】

諸実施形態において、該障害は、ホモ接合性レプチン変異（例えば、変異の喪失）を特徴とする、例えば、レプチンヌル遺伝子型を特徴とする。

【0176】

諸実施形態において、該障害は、複合ヘテロ接合性レプチン変異を特徴とする（例えば、2つの非機能性アレルの存在を特徴とする）、例えば、レプチンヌル遺伝子型を特徴とする。

【0177】

50

諸実施形態において、該障害は、5 - H T 2 c 受容体遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする。

【0178】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性5 - H T 2 c 受容体アレル及び1つの非機能性5 - H T 2 c 受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0179】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性5 - H T 2 c 受容体アレルを有する、例えば、5 - H T 2 c 受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

10

【0180】

諸実施形態において、対象は、例えば、5 - H T 2 c 受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0181】

諸実施形態において、該障害は、n e s c i e n t ヘリックス・ループ・ヘリックス2 (N h H L 2) 遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする。

【0182】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性N h H L 2 アレル及び1つの非機能性N h H L 2 受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

20

【0183】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性N h H L 2 アレルを有する、例えば、N h H L 2 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0184】

諸実施形態において、対象は、例えば、N h H L 2 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0185】

諸実施形態において、該障害は、カルボキシペプチダーゼE (C P E) 遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする。

30

【0186】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性C P E アレル及び1つの非機能性C P E アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0187】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性C P E アレルを有する、例えば、C P E ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0188】

諸実施形態において、対象は、例えば、C P E ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

40

【0189】

諸実施形態において、該障害は、s i n g l e - m i n d e d 1 (S I M 1) 遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする。

【0190】

諸実施形態において、対象は、例えば、1つの機能性S I M 1 アレル及び1つの非機能性S I M 1 アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0191】

諸実施形態において、対象は、例えば、2つの非機能性S I M 1 アレルを有する、例え

50

ば、S I M 1ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0192】

諸実施形態において、対象は、例えば、S I M 1ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される。

【0193】

諸実施形態において、該障害は、過剰メチル化P O M C遺伝子（例えば、P O M Cイントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば5'メチルシトシンを含む、例えばP O M C遺伝子のC p Gアイランドにおいて過剰メチル化されているもの）を特徴とする。

10

【0194】

諸実施形態において、対象は、例えばP O M C遺伝子のイントロン2 - エクソン3境界において、P O M C遺伝子に過剰メチル化C p Gアイランドを有するか、または有するものとして特定される。

【0195】

諸実施形態において、該障害は、P O M C変異、例えば、1つの機能性P O M Cアレル及び1つの非機能性P O M Cアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性P O M C変異以外の、P O M C - M C 4 R経路の欠損を特徴とする。

【0196】

諸実施形態において、該障害は、レプチン変異、例えば、1つの機能性レプチンアレル及び1つの非機能性レプチンアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性レプチン変異以外の、P O M C - M C 4 R経路の欠損を特徴とする。

20

【0197】

諸実施形態において、該障害は、M C 4 R変異、例えば、1つの機能性M C 4 Rアレル及び1つの非機能性M C 4 Rアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性メラノコルチン4受容体（M C 4 R）変異以外の、P O M C - M C 4 R経路の欠損を特徴とする。

【0198】

諸実施形態において、該障害は、プロホルモン転換酵素変異以外の、P O M C - M C 4 R経路の欠損を特徴とする。

【0199】

諸実施形態において、本方法は、アゴニストを、注射、例えば皮下注射に好適な単位投与量で対象に投与することを含む。

30

【0200】

諸実施形態において、単位投与量は、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または2mgのアゴニストを含む。

【0201】

諸実施形態において、単位投与量は、送達デバイス、例えば、シリンジ（例えばプレフィルドシリンジ）、埋込式デバイス、無針皮下注射デバイス、注入ポンプ（例えば埋込式注入ポンプ）、または浸透圧送達システム内に配される。

40

【0202】

諸実施形態において、アゴニストは例えば皮下注射によって皮下投与される。

【0203】

諸実施形態において、アゴニストは、少なくとも3週間、例えば、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、もしくは40週間以上、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12か月以上、または少なくとも1、2、3、4年以上の期間にわたって毎日投与される。

【0204】

50

諸実施形態において、対象は肥満、例えば重度の肥満である。

【0205】

諸実施形態において、対象は早期発症重度肥満を有する。

【0206】

諸実施形態において、対象は食欲過剰である。

【0207】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 $25 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超（例えば、25、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 $50 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する。

10

【0208】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 $35 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超（例えば、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 $50 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する。

【0209】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 $40 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超（例えば、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 $55 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する。

20

【0210】

諸実施形態において、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 $45 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超（例えば、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 $55 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する。

【0211】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、85～95パーセントイルより高いBMIを有する。

【0212】

諸実施形態において、対象は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、1つ以上の過去の療法、例えば、運動療法、食事療法、または行動療法に失敗したことがある。

30

【0213】

諸実施形態において、対象はアゴニストの投与後にアゴニストの投与前よりも低い体重を有する。

【0214】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、対象の体重を治療前の対象の体重と比較して1週間の治療後に約 $1 \text{ kg} \sim 3 \text{ kg}$ 、または2週間の治療後に約 $1 \text{ kg} \sim 6 \text{ kg}$ 、または4週間の治療後に約 $2 \text{ kg} \sim 12 \text{ kg}$ 、または8週間の治療後に約 $4 \text{ kg} \sim 24 \text{ kg}$ 、または16週間の治療後に約 $8 \text{ kg} \sim 48 \text{ kg}$ 低減させる。

40

【0215】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、例えば1～2週間以上の治療、2～4週間以上の治療、4～8週間以上の治療、8～16週間以上の治療、16～32週間以上の治療、または32～64週間以上の期間にわたり、約 $1 \sim 2 \text{ kg} / \text{週}$ 、例えば約 $2 \text{ kg} / \text{週}$ の割合で対象の体重を減少させる。

【0216】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、例えば1～2週間以上の治療、2～4週間以上の治療、4～8週間以上の治療、または8～16週間以上の治療の後に、対象の空腹レベルを治療前の対象の空腹レベルと比較して低減させる（例えば、Likert空腹感

50

スケールのスコアを低下させる、例えば、スコアを少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10点低下させる)、例えば、対象の空腹感の消失(例えば、Likert空腹感スケールで0のスコア)をもたらす。

【0217】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、例えば24時間、1週間、または30日間以上の期間にわたり、対象の安静時エネルギー消費量(REE)を、例えば対照REE(例えば治療前の対象のREE、または、例えば同様の治療前BMIの対象の、例えば除脂肪体重1kg当たりのREEとして表されたときの所定のREE)と比較して検出可能/有意に減少させない。

【0218】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、例えば24時間、1週間、または30日間以上の期間にわたり、対象の安静時エネルギー消費量(REE)を、例えば対照REEと比較して(例えば治療前の対象のREEと比較して、または、例えば同様の治療前BMIの対象の、例えば同様のレベルの体重減少が絶食により達成された後の除脂肪体重1kg当たりのREEとして表されたときの所定のREEと比較して)増加させる。

【0219】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、対象による食物摂取量を対照(例えば治療前の対象の食物摂取量)と比較して低減させ、例えば、食物摂取量は一日の食物摂取量または24時間もしくは1週間にわたる食物摂取量である。

【0220】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、食物摂取量を対照(例えば治療前の対象の食物摂取量または所定の食物摂取量レベル)と比較して少なくとも100キロカロリー、例えば、少なくとも100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、1000キロカロリー、またはそれ以上低減させ、例えば、食物摂取量は一日の食物摂取量または24時間もしくは1週間にわたる食物摂取量である。

【0221】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、食物摂取量を少なくとも5kcal/kg/日、例えば、5、10、20、30、40、50、60、70、80、もしくは90kcal/kg/日、またはそれ以上低減させる。諸実施形態において、食物摂取量の低減は、ベースラインの食物摂取量に対して相対的である。諸実施形態において、ベースラインの食物摂取量は、例えば約1歳の小児対象で少なくとも100kcal/kg/日である。諸実施形態において、ベースラインの食物摂取量は、例えば青年期後期の小児対象で例えば少なくとも40kcal/kg/日である。

【0222】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の胴囲を対照(例えば治療前の対象の胴囲)と比較して低減させる。

【0223】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の胴囲を対照(例えば治療前の対象の胴囲)と比較して少なくとも2cm(例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10cm、またはそれ以上)低減させる。

【0224】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の血圧(例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧)を治療前の対象の血圧と比較して検出可能に上昇させない。

【0225】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、

10

20

30

40

50

8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の血圧（例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧）を治療前の対象の血圧と比較して低下させる。

【0226】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の収縮期血圧を治療前の対象の血圧と比較して少なくとも3 mmHg（例えば、少なくとも3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7 mmHg、またはそれ以上）低下させる。

【0227】

諸実施形態において、アゴニストの投与は、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の拡張期血圧を治療前の対象の血圧と比較して少なくとも4 mmHg（例えば、少なくとも4、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 mmHg、またはそれ以上）低下させる。

10

【0228】

諸実施形態において、対象は哺乳動物、例えばヒトである。

【0229】

諸実施形態において、アゴニストは、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂（配列番号140）である。

【0230】

諸実施形態において、本方法は、対象の遺伝子型の知識を取得すること、例えば、例として、

20

POMC遺伝子、

PCSK1遺伝子、

MAGEL2遺伝子、

レプチン受容体遺伝子、

レプチン遺伝子、

5-HT_{2c}受容体遺伝子、

nescientヘリックス・ループ・ヘリックス2(NhHL2)遺伝子、

カルボキシペプチダーゼE(CPE)遺伝子、または

single-minded 1(SIM1)遺伝子の変異の遺伝子型の知識を取得することを含む。

30

【0231】

諸実施形態において、アゴニストは、本明細書に記載の遺伝子における所定の配列、例えば変異の検出に応じて投与される。

【0232】

諸実施形態において、本方法は、POMC遺伝子（例えば、POMCイントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば5'メチルシトシンを含む、例えばPOMC遺伝子のCpGアイランドにおいて過剰メチル化されているもの）のメチル化の状態の知識を取得することを含む。

【0233】

諸実施形態において、アゴニストは、過剰メチル化の検出に応じて投与される。

40

【0234】

諸実施形態において、該知識は、例えば、対象由来の試料（例えば、血液、血清、尿、または組織（例えば、生検）試料）から直接取得される。

【0235】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異は、核酸ハイブリダイゼーションアッセイ、増幅ベースのアッセイ、PCR-RFLPアッセイ、リアルタイムPCR、配列決定、スクリーニング分析、FISH、スペクトル核型決定またはMFISH、比較ゲノムハイブリダイゼーション、インサイトハイブリダイゼーション、SSP、HPLC、または質量分析遺伝子型判定のうちの1つ以上から選択される方法により、核酸内で検出される。

50

【 0 2 3 6 】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異は、対象において検出される。

【 0 2 3 7 】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異は、対象由来の試料中の核酸分子またはポリペプチドにおいて検出される。

【 0 2 3 8 】

諸実施形態において、メチル化、例えば過剰メチル化、例えばメチル化シトシンの状態は、質量分析、メチル化特異的PCR、亜硫酸水素塩処理したDNAの配列決定、ライゲーション媒介PCRアッセイによるHpaI小断片濃縮、ChIP-on-chipアッセイ、制限酵素ランダムマークゲノムスキニング、メチル化DNA免疫沈降法、DNAアデニンメチルトランスフェラーゼ活性の分子切断光アッセイ、メチル感受性サザンプロットティング、または高分解能融解分析のうちの1つ以上から選択される方法によって検出される。

10

【 0 2 3 9 】

諸実施形態において、過剰メチル化、例えばメチル化シトシンは、対象において検出される。

【 0 2 4 0 】

諸実施形態において、過剰メチル化、例えばメチル化シトシンは、対象由来の試料中の核酸分子において検出される。

【 0 2 4 1 】

諸実施形態において、試料は、対象由来の血液、血清、尿、または組織（例えば、生検）からの細胞を含む。

20

【 0 2 4 2 】

諸実施形態において、該知識は別の当事者から取得され、例えばこの当事者は、対象、介護者、医師、内分泌学者、病院、クリニック、第三者支払人、保険会社、または行政機関である。

【 0 2 4 3 】

諸実施形態において、所定の配列の検出は、別の当事者との協力から生じる。

【 0 2 4 4 】

諸実施形態において、過剰メチル化の検出は、別の当事者との協力から生じる。

30

【 0 2 4 5 】

諸実施形態において、本方法は、

対象における（a）所定の配列、例えば変異、及び/または（b）過剰メチル化の存在または非存在の判定に応じて、

（1）PCSK1遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばPCSK1欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

（2）MAGEL2遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばMAGEL2欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

（3）レプチン受容体遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばレプチン受容体欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

40

（4）5-HT2c受容体遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えば5-HT2c受容体欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

（5）NHLH2遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばNHLH2欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

（6）CPE遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばCPE欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

（7）SIM1遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばSIM1欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

（8）過剰メチル化POMC遺伝子の特徴とする障害、例えばPOMC欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

50

(9) P O M C - M C 4 R 経路遺伝子における 1 つ以上の変異を特徴とする障害、例えば P O M C - M C 4 R 経路欠損症を有するものとして対象を特定もしくは選択すること

(1 0) P O M C 変異以外の、P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする障害を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(1 1) レプチン変異以外の、P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする障害を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(1 2) M C 4 R 変異以外の、P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする障害を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(1 3) プロホルモン転換酵素変異以外の、P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする障害を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(1 4) ホモ接合性 P O M C 変異を特徴とする障害を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(1 5) 複合ヘテロ接合性 P O M C 変異を特徴とする障害を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(1 6) ホモ接合性レプチン変異を特徴とする障害を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、

(1 7) 複合ヘテロ接合性レプチン変異を特徴とする障害を有するものとして対象を特定もしくは選択すること、及び/または

(1 8) アゴニストに応答する可能性が高いまたは低いものとして対象を特定もしくは選択すること

のうちの 1 つ以上を含む。

【 0 2 4 6 】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、M A G E L 2 の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、プラダー・ウィリー症候群（P W S）を有するものとして対象を特定することを含む。

【 0 2 4 7 】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、P C S K 1 遺伝子の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、P C S K 1 遺伝子における 1 つ以上の変異を特徴とする障害、例えば P C S K 1 欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

【 0 2 4 8 】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、レプチン受容体遺伝子の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、レプチン受容体遺伝子における 1 つ以上の変異を特徴とする障害、例えばレプチン受容体欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

【 0 2 4 9 】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、5 - H T 2 c 受容体遺伝子の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、5 - H T 2 c 受容体遺伝子における 1 つ以上の変異を特徴とする障害、例えば 5 - H T 2 c 受容体欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

【 0 2 5 0 】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、N h H L 2 遺伝子の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、N h H L 2 遺伝子における 1 つ以上の変異を特徴とする障害、例えば N h H L 2 欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

【 0 2 5 1 】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、C P E 遺伝子の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、C P E 遺伝子における 1 つ以上の変異を特徴とする障害、例えば C P E 欠損症を有するものとして対象を特定することを

10

20

30

40

50

含む。

【0252】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、SIM1遺伝子の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、SIM1遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばSIM1欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

【0253】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、本明細書に記載の遺伝子の変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、POMC-MC4R経路遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばPOMC-MC4R経路欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

10

【0254】

諸実施形態において、POMC遺伝子における過剰メチル化の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、過剰メチル化POMC遺伝子を特徴とする障害、例えばPOMC欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

【0255】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、ホモ接合性POMC変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、ホモ接合性POMC変異を特徴とする障害、例えばPOMC欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

【0256】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、複合ヘテロ接合性POMC変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、複合ヘテロ接合性POMC変異を特徴とする障害、例えばPOMC欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

20

【0257】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、ホモ接合性レプチン変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、ホモ接合性レプチン変異を特徴とする障害、例えばレプチン欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

【0258】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異（例えば、複合ヘテロ接合性レプチン変異）の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、複合ヘテロ接合性レプチン変異を特徴とする障害、例えばレプチン欠損症を有するものとして対象を特定することを含む。

30

【0259】

諸実施形態において、所定の配列、例えば変異、または過剰メチル化の存在が対象において検出され、その判定に応じて、本方法は、アゴニストに応答する可能性が高いものとして対象を特定することを含む。

【0260】

諸実施形態において、対象は、PCSK1、MAGEL2、レプチン受容体、5-HT_{2c}受容体、NHLH2、プロホルモン転換酵素、CPE、SIM1、もしくは他のPOMC-MC4R経路遺伝子における1つ以上の変異を特徴とする障害、例えばPOMC-MC4R経路欠損症を有するか、または有するものとして特定される。

40

【0261】

諸実施形態において、対象は、POMCまたはレプチン遺伝子のうちの1つ以上におけるホモ接合性または複合ヘテロ接合性変異を特徴とする障害、例えば、POMC欠損症またはレプチン欠損症を有するか、または有するものとして特定される。

【0262】

一態様では、本明細書に記載のアゴニストの単位投与量であって、該単位投与量が、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または2mgの

50

アゴニストを含む単位投与量が、本明細書に提供される。

【0263】

諸実施形態において、単位投与量は、0.5 mgのアゴニストを含む。

【0264】

諸実施形態において、単位投与量は、1.0 mgのアゴニストを含む。

【0265】

諸実施形態において、単位投与量は、1.5 mgのアゴニストを含む。

【0266】

諸実施形態において、単位投与量は、注射、例えば皮下注射に好適である。

【0267】

諸実施形態において、単位投与量は、注射、例えば皮下注射に好適な送達デバイス内に配される。

【0268】

諸実施形態において、単位投与量は、注射、例えば皮下注射に好適なシリンジまたはペン型注射器内に配される。

【0269】

諸実施形態において、アゴニストは、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (配列番号140)である。

【0270】

一態様では、対象を評価する方法であって、

15番染色体の15q11-q13領域またはMAGEL2遺伝子に所定の配列、例えば変異を有するものまたは有しないものとして対象を特定する情報を取得することを含み、

変異を有するものとしての対象の特定が、MC4Rアゴニスト(例えば、本明細書に記載のMC4Rアゴニスト)での治療後に症状の改善を有する可能性がより高いものとして患者を特定し、15番染色体の15q11-q13領域またはMAGEL2遺伝子に変異を有しないものとしての対象の特定が、MC4Rアゴニスト、例えば、本明細書に記載のMC4Rアゴニストでの治療後に症状の改善を有する可能性がより低いものとして患者を特定する方法が、本明細書に提供される。

【0271】

別の態様では、対象を評価する方法であって、

POMC遺伝子、

PCSK1遺伝子、

MAGEL2遺伝子、

レプチン受容体遺伝子、

レプチン遺伝子、

5-HT_{2c}受容体遺伝子、

nescientヘリックス・ループ・ヘリックス2(NhHL2)遺伝子、

カルボキシペプチダーゼE(CPE)遺伝子、または

single-minded 1(SIM1)遺伝子

のうちの1つ以上に所定の配列、例えば変異を有するものまたは有しないものとして対象を特定する情報を取得することを含み、

所定の配列、例えば変異を有するものとしての対象の特定が、MC4Rアゴニスト(例えば、本明細書に記載のMC4Rアゴニスト)での治療後に症状の改善を有する可能性がより高いものとして患者を特定し、所定の配列、例えば変異を有しないものとしての対象の特定が、MC4Rアゴニスト、例えば、本明細書に記載のMC4Rアゴニストでの治療後に症状の改善を有する可能性がより低いものとして患者を特定する方法が、本明細書に提供される。

【0272】

本明細書に記載のいずれかの方法によれば、諸実施形態において、症状の改善は、

10

20

30

40

50

- (a) 体重の減少、
- (b) 胸囲の減少、
- (c) 空腹レベルの低下、
- (d) 食物摂取量レベルの低下、及び/または
- (e) 安静時エネルギー消費量の減少がないこと、または増加

のうちの1つ以上を含む。

【 0 2 7 3 】

諸実施形態において、変異は、機能欠損変異である。

【 0 2 7 4 】

諸実施形態において、変異は、ホモ接合性変異、例えばホモ接合性機能欠損変異である

10

【 0 2 7 5 】

諸実施形態において、変異は、ヘテロ接合性変異である。

【 0 2 7 6 】

諸実施形態において、ヘテロ接合性変異は、複合ヘテロ接合性変異（例えば、2つの非機能性アレルの存在を特徴とするもの）である。

【 0 2 7 7 】

諸実施形態において、ヘテロ接合性変異は、1つの機能性アレル及び1つの非機能性アレルの存在を特徴とする。

【 0 2 7 8 】

諸実施形態において、本方法は、別の当事者に報告書を提供することをさらに含み、例えばこの当事者は、対象、介護者、医師、腫瘍学者、病院、クリニック、第三者支払人、保険会社、または行政機関である。

20

【 0 2 7 9 】

諸実施形態において、該報告書は、電子的、ウェブベース、または紙形態である。

【 0 2 8 0 】

諸実施形態において、該報告書は、対象における変異の存在または非存在を特定し、場合により、情報が得られた対象の識別子を含む。

【 0 2 8 1 】

諸実施形態において、該報告書は、

対象の遺伝子型（例えば、所定の配列、例えば変異の存在または非存在）に関する情報

30

、
 予後、または提案される治療選択肢、例えばMC4Rアゴニストに関する情報、
 治療選択肢、例えばMC4Rアゴニストの有効性の見込み、治療選択肢の許容性、もしくは治療選択肢を対象に適用することの推奨度に関する情報、及び/または
 治療選択肢（例えば、MC4Rアゴニスト）の投与に関する情報または勧告
 を含む。

【 0 2 8 2 】

諸実施形態において、アゴニストは、Ac - Arg - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂ (配列番号140) である。

40

【 0 2 8 3 】

一態様では、プラダー・ウィリー症候群 (PWS) を有する対象を選択する方法であって、

対象の遺伝子型の知識を取得すること、例えば、15番染色体の15q11 - q13領域の父方アレルまたはMAGEL2遺伝子の遺伝子型の知識を取得することを含み、

該取得ステップが、15番染色体の15q11 - q13領域の父方アレルまたはMAGEL2遺伝子における所定の配列、例えば変異の存在または非存在を判定することを含み、

、
 所定の配列、例えば変異の存在が、PWSを有するものとして対象を特定する方法が、本明細書に提供される。

50

【0284】

一態様では、POMC-MC4R経路欠損症を有する対象を選択する方法が本明細書に提供され、本方法は、

(i) 対象の遺伝子型の知識を取得すること、例えば、例として、

POMC遺伝子、

PCSK1遺伝子、

MAGEL2遺伝子、

レプチン受容体遺伝子、

レプチン遺伝子、

5-HT2c受容体遺伝子、

nescientヘリックス・ループ・ヘリックス2(NhHL2)遺伝子、

カルボキシペプチダーゼE(CPE)遺伝子、または

single-minded 1(SIM1)遺伝子の変異の遺伝子型の知識を取得することであって、

変異の存在が、POMC-MC4R経路欠損症を有するものとして対象を特定する、取得すること、または、

(ii) POMC遺伝子(例えば、POMCイントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば5'メチルシトシンを含む、例えばPOMC遺伝子のCpGアイランドにおいて過剰メチル化されているもの)のメチル化の状態の知識を取得することであって、

POMCイントロンにおける過剰メチル化の存在が、POMC-MC4R経路欠損症を有するものとして対象を特定する、取得することを含む。

【0285】

本明細書に記載のいずれかの方法によれば、諸実施形態において、本方法は、メラノコルチン4受容体(MC4R)のアゴニスト、例えば、本明細書に記載のアゴニスト、例えば、セトメラノチド(setmelanotide)を対象に投与することをさらに含む。

【0286】

諸実施形態において、変異は、機能欠損変異である。

【0287】

諸実施形態において、変異は、ホモ接合性変異、例えばホモ接合性機能欠損変異である。

【0288】

諸実施形態において、変異は、ヘテロ接合性変異である。

【0289】

諸実施形態において、ヘテロ接合性変異は、複合ヘテロ接合性変異(例えば、2つの異なる非機能性アレルの存在を特徴とするもの)である。

【0290】

諸実施形態において、ヘテロ接合性変異は、1つの機能性アレル及び1つの非機能性アレルの存在を特徴とする。

【0291】

諸実施形態において、アゴニストは、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂(配列番号140)である。

【0292】

本明細書では、プラダー・ウィリー症候群(PWS)の治療、またはその治療のための医薬の製造における、MC4Rアゴニスト、例えば本明細書に記載のMC4Rアゴニストの使用も提供され、MC4Rアゴニストは、約0.1mg(例えば、0.1mg+/-5%)~約10mg(例えば、10mg+/-5%)の一日投与量で投与される。

【0293】

また、障害の治療、またはその治療のための医薬の製造における、MC4Rアゴニスト

10

20

30

40

50

、例えば本明細書に記載のMC4Rアゴニストの使用であって、該障害が、

(i) プラダー・ウィリー症候群 (PWS)、

(ii) POMC遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、

(iii) PCSK1遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、

(iv) MAGEL2遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、

(v) レプチン受容体遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、

(vi) レプチン遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、

(vii) 5-HT_{2c}受容体遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、

(viii) nescientヘリックス・ループ・ヘリックス2 (NhHL2) 遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、

(ix) プロホルモン転換酵素遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、

(x) カルボキシペプチダーゼE (CPE) 遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、

(xi) single-minded 1 (SIM1) 遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、

(xii) 過剰メチル化POMC遺伝子(例えば、POMCイントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、1つ以上のメチル化シトシン、例えば5'メチルシトシンを含む、例えばPOMC遺伝子のCpGアイランドにおいて過剰メチル化されているもの)を特徴とする障害、または

(xiii) POMC-MC4R経路の欠損を特徴とする障害であって、

(a) 1つの機能性POMCアレル及び1つの非機能性POMCアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性POMC変異、

(b) 1つの機能性レプチンアレル及び1つの非機能性レプチンアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性レプチン変異、

(c) メラノコルチン4受容体(MC4R)変異(例えば機能欠損変異)、または

(d) プロホルモン転換酵素変異(例えば機能欠損変異)

から選択され、

場合により、アゴニストが、約0.1mg(例えば、0.1mg + / - 5%) ~ 約10mg(例えば、10mg + / - 5%)の一日投与量で投与される使用も、本明細書に提供される。

【0294】

本明細書に記載のいずれかの方法に従うさらなる実施形態としては、次のものが挙げられる。

【0295】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、式Iの化合物であって、式中、

A¹ は、A6c、Arg、D-Arg、Cha、D-Cha、hCha、Chg、D-Chg、Gaba、Ile、Leu、hLeu、Met、-hMet、2-Nal、D-2-Nal、Nip、Nle、Oic、Phe、D-Phe、hPhe、hPro、Val、または欠失であり、

A² は、Asp、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Glu、Pen、またはD-Penであり、

A³ は、D-Abu、Aib、Ala、-Ala、D-Ala、D-Cha、Gaba、D-Glu、Gly、D-Ile、D-Leu、D-Tle、D-Val、または欠

10

20

30

40

50

失であり、

A⁴ は、His または 3 - Pal であり、

A⁵ は、D - Bal、D - 1 - Nal、D - 2 - Nal、D - Phe、D - Trp、または D - (Et) Tyr であり、

A⁶ は、Arg または hArg であり、

A⁷ は、Bal、Bip、1 - Nal、2 - Nal、Trp、D - Trp であり、

A⁸ は、A6c、D - Ala、Aha、Ahx、Ala、 - Ala、Apn、Gaba、Gly、または欠失であり、

A⁹ は、Cys、D - Cys、hCys、D - hCys、Lys、Pen、または D - Pen であり、

A¹⁰ は、Thr または欠失であり、

A³ ~ A⁸ のうちの少なくとも 1 つは欠失だが両方とも欠失ではない、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0296】

諸実施形態において、MC4R アゴニストは、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) ではない。

【0297】

諸実施形態において、MC4R アゴニストは、メラノタン - II (MT - II) (Ac - Nle - シクロ [Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys] - NH₂) (配列番号 562) ではない。

【0298】

諸実施形態において、MC4R アゴニストは、8 つ以上のアミノ酸を含む。

【0299】

諸実施形態において、MC4R アゴニストは、Ac - Arg - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂ (配列番号 140) またはその薬学的に許容される塩である。

【0300】

諸実施形態において、MC4R アゴニストは、ヒダントイン (C (O) - (Arg - Gly)) - c (Cys - Glu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂ (配列番号 500) またはその薬学的に許容される塩である。

【0301】

諸実施形態において、MC4R アゴニストは、トリペプチド D - Phe - Arg - Trp (配列番号 560) またはその薬学的な塩である。

【0302】

諸実施形態において、MC4R アゴニストは、D - Phe - Arg - Trp (配列番号 560) を含むペプチドまたはその薬学的な塩である。

【0303】

諸実施形態において、MC4R アゴニストは、アセチル化トリペプチド Ac - D - Phe - Arg - Trp - NH₂ (配列番号 561) を含むペプチドまたはその薬学的な塩である。

【0304】

諸実施形態において、MC4R アゴニストは、c [ヒダントイン (C (O) - (Glu - D - Ala)) - His - D - Phe - Arg - Trp - Dap] - NH₂ (配列番号 496) またはその薬学的に許容される塩である。

【0305】

諸実施形態において、MC4R アゴニストは、ヒダントイン (C (O) - (Nle - Gly)) - c (Cys - Glu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂ (配列番号 501) またはその薬学的に許容される塩である。

【0306】

諸実施形態において、MC4R アゴニストは、ヒダントイン (C (O) - (Gly - G

10

20

30

40

50

ly)) - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - P e n) - N H ₂ (配列番号506) またはその薬学的に許容される塩である。

【0307】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、ヒダントイン (C (O) - (A l a - G l y)) - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂ (配列番号507) またはその薬学的に許容される塩である。

【0308】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、ヒダントイン (C (O) - (D - A r g - G l y)) - c (C y s - G l u - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂ (配列番号515) またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0309】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、ヒダントイン (C (O) - (G l y - D - A r g)) - c (C y s - G l u - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂ (配列番号535) またはその薬学的に許容される塩である。

【0310】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、ヒダントイン (C (O) - (G l y - A r g)) - c (C y s - G l u - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂ (配列番号531) またはその薬学的に許容される塩である。

【0311】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - N H ₂ (配列番号468) またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0312】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - N H ₂ (配列番号470) またはその薬学的に許容される塩である。

【0313】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - N H ₂ (配列番号471) またはその薬学的に許容される塩である。

30

【0314】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - N H ₂ (配列番号472) またはその薬学的に許容される塩である。

【0315】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A i b - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - N H ₂ (配列番号473) またはその薬学的に許容される塩である。

【0316】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、c [ヒダントイン (C (O) - (A s p - A i c)) - D - 2 - N a l - A r g - T r p - L y s] - N H ₂ (配列番号492) またはその薬学的に許容される塩である。

40

【0317】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、c [ヒダントイン (C (O) - (A s p - A 6 c)) - D - 2 - N a l - A r g - T r p - L y s] - N H ₂ (配列番号489) またはその薬学的に許容される塩である。

【0318】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、Ac - A r g - c (C y s - D - A l a - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - C y s) - N H ₂ (配列番号139) またはその薬学的に許容される塩である。

50

【0319】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂(配列番号36)またはその薬学的に許容される塩である。

【0320】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip--Ala-D-Cys)-Thr-NH₂(配列番号81)またはその薬学的に許容される塩である。

【0321】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip--Ala-D-Cys)-Thr-NH₂(配列番号83)またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0322】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip--Ala-D-Cys)-Thr-NH₂(配列番号84)またはその薬学的に許容される塩である。

【0323】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp--Ala-D-Cys)-Thr-NH₂(配列番号82)またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0324】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、参照により本明細書に援用されるUS 2014/0329743 A1に記載されるいずれかのMC4Rアゴニストである。

【0325】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、参照により本明細書に援用されるWO 2014/144260 A1に記載されるいずれかのMC4Rアゴニストである。

【0326】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語は全て、本発明が属する技術分野の当業者により一般的に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または同等の方法及び材料を本発明の実践または試験に使用することができるが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書で言及される公開文献、特許出願、特許、及び他の参考文献は全て、参照によりその全体が援用される。加えて、材料、方法、及び実施例は単なる例証であり、限定を意図するものではない。見出し、小見出し、または番号もしくは文字の付いた要素、例えば(a)、(b)、(i)などは、読み易さのために提示されるものに過ぎない。本文書における見出しまたは番号もしくは文字の付いた要素の使用は、そのステップもしくは要素がアルファベット順で行われること、またはそのステップもしくは要素が必然的に互いから分離していることを必要とするものではない。本発明の他の特徴、目的、及び利点は、本明細書及び図面、ならびに請求項から明らかになるであろう。

30

【図面の簡単な説明】

40

【0327】

以下の本発明の好ましい実施形態の詳細な説明は、添付の図面と併せて読むとより深く理解されるであろう。本発明の例証を目的として、現在のところ好ましい実施形態が図面に示されている。しかしながら、本発明は図面に示される実施形態の厳密な構成及び手段に限定されないことを理解されたい。

【0328】

【図1A】Magle 2ヌル(Magle 2)及び野生型(WT)マウスにおけるピヒクルと対比したセトメラノチド(0.1mg/kg(mpk)のRM-493)での治療後の累積的な食物摂取量の抑制に対する効果を示すグラフである。図1Aは、図1Bの挿入図の拡大版であり、投薬後3時間にわたる累積的な食物摂取量を示す。図1Bは、一晩に

50

わたる累積的な食物摂取量を示す。

【図1B】Magel2ヌル(Magel2)及び野生型(WT)マウスにおけるビヒクルと対比したセトメラノチド(0.1mg/kg(mpk)のRM-493)での治療後の累積的な食物摂取量の抑制に対する効果を示すグラフである。図1Aは、図1Bの挿入図の拡大版であり、投薬後3時間にわたる累積的な食物摂取量を示す。図1Bは、一晚にわたる累積的な食物摂取量を示す。

【図2】セトメラノチドを用いた2週間または4週間の治療後の野生型肥満のヒトにおける体重の変化を示す一式のグラフである。

【図3A】ビヒクルまたはセトメラノチドを投与した野生型マウス及びdb/dbマウスの経時的な食物摂取量を示す。様々なセトメラノチド濃度における野生型マウス及びdb/dbマウスの食物摂取量を時間の関数として示すグラフである。

【図3B】ビヒクルまたはセトメラノチドを投与した野生型マウス及びdb/dbマウスの経時的な食物摂取量を示す。

【図3C】ビヒクルまたはセトメラノチドを投与した野生型マウス及びdb/dbマウスの経時的な食物摂取量を示す。

【図3D】ビヒクルまたはセトメラノチドを投与した野生型マウス及びdb/dbマウスの経時的な食物摂取量を示す。様々なセトメラノチド濃度における野生型マウス及びdb/dbマウスの食物摂取量を時間の関数として示すグラフである。

【図3E】様々なセトメラノチド濃度における野生型マウス及びdb/dbマウスの食物摂取量を時間の関数として示すグラフである。

【図3F】様々なセトメラノチド濃度における野生型マウス及びdb/dbマウスの食物摂取量を時間の関数として示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0329】

本開示は、補充療法としてMC4Rアゴニストを使用することによるPOMC-MC4R経路の欠損の標的化、例えば、MC4Rの上流における欠損の標的化が、著しい体重減少、空腹感の減少につながったこと、及び/または、肥満の対象のエネルギー消費量の増加を明らかにすることの発見に少なくとも部分的に基づく。本開示は、POMC-MC4R経路におけるMC4Rの上流の1つ以上の遺伝子の欠損(例えば遺伝子欠損)を有する肥満の対象が、MC4Rアゴニストに対してそのような欠損を有しない肥満の対象よりも著しく大きな応答(例えば、体重及び/もしくは空腹感の減少ならびに/またはエネルギー消費量の増加)を呈する可能性が高いという発見にも部分的に基づく。例えば、本明細書に記載されるように、非機能性Magel2遺伝子を有する対象(例えば、Magel2ヌル肥満)は、MC4Rアゴニストへの曝露後の応答性(例えば、食物摂取量の減少)がそのような遺伝性障害を有しない肥満の対象(例えば、野生型肥満)よりも大幅に高い場合がある。

【0330】

また、本明細書に記載されるように、非機能性POMC遺伝子を有する対象(例えば、POMCヌル肥満)は、MC4Rアゴニストに対してそのような遺伝性障害を有しない肥満の対象(例えば、野生型肥満)よりも著しく大きな応答(例えば、体重及び/もしくは空腹感の減少ならびに/またはエネルギー消費量の増加)を呈した。特に、MC4Rアゴニストは、26週間の治療過程にわたって1週間当たり約2~2.5kgの体重減少(26週間後に約36kgの全体重減少、初期体重の約23%に相当)につながった。POMC欠損対象のこの体重減少は、野生型肥満の対象(MC4Rアゴニスト処置後に2~4週間にわたり1週間当たり約0.6~0.9kgの体重減少を呈した)において観察されたものと比較して2倍超である。また、POMC欠損対象で見られたより高い体重減少は、長期間持続し、脱感作しないようであった。

【0331】

POMC欠損対象で観察された劇的な体重減少及び体重減少の持続期間は、MC4Rアゴニストで処置された野生型肥満の対象に関して観察されたものより著しく大きいだけで

10

20

30

40

50

なく、現在市販されている治療薬で処置された肥満の対象に見られる体重減少よりも著しく大きい。臨床研究において、処方用量におけるBelviiq（登録商標）（ロルカセリンHCl錠剤）、Qsymia（登録商標）（フェンテルミン及びトピラマートの持続放出カプセル）、Contrave（登録商標）（ナルトレキソンHCl及びプロピオンHClの持続放出錠剤）、及びSaxenda（登録商標）（リラグルチド注射）などの市販の治療薬が1年間の治療後にもたらした、肥満の対象のプラセボ補正した体重減少は5kg未満であった。対象が脱感作し療法の効果に順応したように思われると、肥満の対象の体重減少は、対象の体重減少に伴うエネルギー消費量の減少を含む生理的かつ代償的な変化に起因して約5%で限界に達すると考えられているため、MC4Rアゴニスト、例えば本明細書に記載のMC4Rアゴニストに対するPOMC-MC4R経路欠損対象（例えば、POMC欠損対象）の過反応性は驚異的である。驚くべきことに、継続的な体重減少におけるこの限界は、13～26週間の治療後でさえも5%を優に超えて体重が減少し続けたPOMC欠損対象では観察されなかった。

10

20

30

40

50

【0332】

理論に束縛されるものではないが、セトメラノチドなどのMC4Rアゴニストは、POMC-MC4R経路における遺伝子欠損（例えば、PWS及びPOMCヌル肥満などの遺伝性障害）を有する対象において欠けているMC4Rシグナル伝達ステップに取って代わるように作用し得る。そのため、セトメラノチドなどのMC4Rアゴニストは、これらの患者集団において、一般的な（例えば野生型の）肥満を有する患者集団よりもさらに高い効力をもたらし得ると考えられる。したがって、本明細書に記載の方法及び組成物は、PWS、POMCヌル、及びPCSKヌル肥満などの遺伝性障害（例えば、POMC-MC4R経路の1つ以上の遺伝子における遺伝子欠損症）を有する対象のMC4R経路機能を修復し、それにより、これらの対象に見られる極度の過食症及び肥満を減少させるための、最適化された手法を提供する。本明細書では、POMC-MC4R経路の1つ以上の遺伝子に遺伝子欠損を有する対象を治療するための方法、ならびに、そのような欠損を有し、かつ/またはMC4Rアゴニストに応答する可能性の高い（例えば、野生型肥満の対象よりもMC4Rアゴニストに応答する可能性の高い）対象を特定/選択する方法が提供される。

【0333】

定義

本明細書で使用される場合、「約」及び「およそ」は概して、測定の性質または精度を所与として測定される分量に関して許容される誤差の程度を意味する。例示的な誤差の程度は、所与の値または値の範囲の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。

【0334】

本明細書で使用される用語としての「取得する」または「取得すること」は、遺伝子型または核酸もしくはポリペプチドの物理的実体、または値、例えば数値、または知識（例えば、配列または変異状態の知識）を「直接的に取得すること」または「間接的に取得すること」によって、その物理的実体、値、または知識の所有権を得ることを指す。「直接的に取得すること」とは、物理的実体、値、または知識を得るために物理的プロセスを行うこと（例えば、合成法または分析法を行うこと）を意味する。「間接的に取得すること」とは、別の当事者または供給源（例えば、物理的実体、値、または知識を直接的に取得した第三者研究所）から物理的実体、値、または知識を受領することを指す。物理的実体を直接的に取得することには、物理的物質、例えば出発材料の物理的変化を含むプロセスを行うことが含まれる。例示的な変化としては、2つ以上の出発材料から物理的実体を作製すること、物質をせん断または断片化すること、物質を分離または精製すること、2つ以上の別々の実体を合わせて混合物にすること、共有結合もしくは非共有結合の切断または形成を含む化学反応を行うことが挙げられる。値または知識を直接的に取得することには、試料または別の物質の物理的変化を含むプロセスを行うことが含まれる。例としては、物質、例えば試料、分析物、または試薬の物理的変化を含む分析プロセス（本明細書で

は「物理分析」と称されることがある)を行うこと、分析法、例えば、次のうちの1つ以上を含む方法を行うことが挙げられる：ある物質、例えば分析物またはその断片もしくは他の誘導体を、別の物質から分離または精製すること；分析物またはその断片もしくは他の誘導体を、別の物質、例えば緩衝液、溶媒、または反応物質と合わせること；あるいは、例えば分析物の第1の原子と第2の原子との間の共有結合もしくは非共有結合の切断または形成により、または、例えば試薬の第1の原子と第2の原子との間の共有結合もしくは非共有結合の切断または形成により試薬またはその断片もしくは他の誘導体の構造を変化させることによって、分析物またはその断片もしくは他の誘導体の構造を変化させること。

【0335】

本明細書で使用される場合、「肥満」という用語は、「肥満」としてCenter for Disease Controlによって定義されている(例えば、URL: cdc.gov/obesity/defining.html及びwww.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html(最終アクセス日2015年8月19日)を参照されたい)またはNational Institutes of Healthの「Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults」によって定義されている範囲内の肥満度指数(BMI)を有する対象を指す。BMIは、例えばキログラム(kg)単位の対象の体重を例えばメートル(m)単位の対象の身長²で除すことによって得られる。例えば、 30 kg/m^2 以上のBMIを有する成人は肥満とみなされる。例えば、 $25.0 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$ のBMIを有する成人は過体重とみなされ、 $18.5 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$ のBMIを有する成人は正常または健康な体重範囲を有するとみなされ、 18.5 kg/m^2 未満のBMIを有する成人は低体重とみなされる。例えば、5フィート9インチの身長を有し体重が203ポンド以上の成人は肥満とみなされる。小児及び十代に関しては、肥満とは、同じ年齢及び性別の小児及び十代の85～95パーセンタイル以上のBMIを有する対象を指す。

【0336】

「重度の肥満」の対象または「重度肥満」を有する対象とは、 35 kg/m^2 以上、例えば 40 kg/m^2 以上のBMIを有する対象を指す。例えば、重度の肥満の対象は、理想(正常、健康な)体重の100%超過多である。

【0337】

本明細書で使用される場合、例えば早期発症肥満などにおける「早期発症」は、成人期前、例えば小児期中の対象、例えば対象が18歳以下であるとき(例えば、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、もしくは1歳以下、または青年期中、例えば小児が12歳未満であるとき、または小児が6歳未満であるとき)に生じる発症(例えば、障害、例えば本明細書に記載の障害、例えば肥満、PWS、POMCヌル肥満の1つ以上の症状の第1の発生)を指す。

【0338】

本明細書で使用される場合、「メタボリックシンドローム」という用語は、同時に発生し、冠動脈疾患、卒中、及び2型糖尿病のリスクを増加させる症状の一群を指す。American Heart Association及びNational Heart, Lung, and Blood Instituteによると、シンドロームXとも称されるメタボリックシンドロームは、対象が次の兆候のうちの3つ以上を有する場合に存在する。

- 1) $130 / 85 \text{ mmHg}$ 以上の血圧、
- 2) 100 mg/dL 以上の空腹時血糖(グルコース)、
- 3) 大きな胸囲(胸回りの長さ)：
 - 男性 - 40インチ以上、
 - 女性 - 35インチ以上、

10

20

30

40

50

4) 低HDLコレステロール:

- 男性 - 40 mg / dL 未満、
- 女性 - 50 mg / dL 未満、

5) 150 mg / dL 以上のトリグリセリド。

メタボリックシンドロームは、対象の血圧、血中グルコースレベル、HDLコレステロールレベル、LDLコレステロールレベル、全コレステロールレベル、及びトリグリセリドレベルを試験することによって診断することができる。

【0339】

本明細書で使用される場合、「アゴニスト」という用語は、天然に存在するか合成かにかかわらず、その標的、例えばMC4Rと相互作用すると(例えば、それに結合すると)MC4Rのシグナル伝達活性をその基底レベルより上に上昇させる、あらゆる化学化合物を指す。アゴニストは、スーパーアゴニスト(すなわち、標的受容体に対して内因性アゴニストよりも高い最大応答をもたらすことができ、したがって100%超の効力を有する化合物)、完全アゴニスト(すなわち、受容体の占有及び活性化後に最大応答を誘起する化合物)、または部分アゴニスト(すなわち、受容体を活性化することはできるが受容体系の最大応答を誘起することはできない化合物)であってもよい。

10

【0340】

本明細書で使用される場合、「治療すること」は、次の結果のうちの1つ以上を達成することを含む: 例えば対照(例えば治療前の体重または所定の体重)と比較した体重の低減(例えば、肥満度指数(BMI)及び/または体重によって測定される); 対照(例えば治療前の胸囲または所定の胸囲)と比較した胸囲の低減; 対照(例えば治療前の空腹レベルまたは所定の空腹レベル)と比較した空腹レベルの低下; 対照(例えば治療前のREEまたは所定のREE)と比較した安静時エネルギー消費量(REE)の増加; 対照レベル(例えば治療前または所定の食物摂取量)と比較した食物摂取量の減少; 本明細書に記載の障害、例えば肥満、PWS、POMCヌル肥満、例えばI型糖尿病、前糖尿病性状態、6%超の血中ヘモグロビンA1C(Hb1Ac)レベル、高インスリン血症(hyperinsulinemia)、高脂血症、インスリン非感受性、またはグルコース不耐性に関連する臨床症状または指標の寛解または改善; 肥満及び/もしくは肥満に関連した徴候の進行の遅延、阻害、または防止; あるいは肥満もしくは肥満に関連した徴候の発症もしくは発達の部分的もしくは完全な遅延、阻害、または防止。肥満の進行の遅延、阻害、または防止には、例えば、正常な体重を有する対象の肥満への進行の遅延、阻害、または防止が含まれる。諸実施形態において、対照とは、本明細書に記載のMC4Rアゴニストによる治療前に測定されたパラメータ値、または所定の値である。「治療すること」という用語には、メタボリックシンドロームに関連する冠動脈疾患、卒中、及び2型糖尿病のリスクを部分的または完全に低減させること、ならびに、メタボリックシンドロームに関連する臨床症状またはメタボリックシンドロームの兆候、例えば上に列記した5つの指標のうちのいずれか1つ以上を寛解または改善することがさらに含まれる。例えば、「治療すること」という用語には、インスリン耐性、グルコースクリアランス、ならびに心拍数及び血圧を含む循環器疾患のパラメータを含む、メタボリックシンドロームに関連するパラメータの進行の遅延、阻害、または防止が含まれる。

20

30

40

【0341】

本明細書で使用される場合、「阻害」または「阻害する」は、本明細書に記載のパラメータなどの特定のパラメータの低減を含み得る。例えば、パラメータ、例えば活性の阻害は、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、またはそれ以上であり得、この用語に含まれる。したがって、阻害は100%である必要はない。

【0342】

「予防的処置」とは、肥満の発生を防止、阻害、または低減するための肥満の発症前の処置を指す。

【0343】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、哺乳動物、例えばヒトを指す。対

50

象は、獣医学的処置を必要とする動物、例えば、伴侶動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）、及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）を指す場合もある。

【0344】

本明細書で使用される場合、「変異」という用語は、遺伝子またはその断片の野生型配列と比較して変化した核酸配列を指す場合がある。例えば、変異は、点変異、フレームシフト変異、ミスセンス変異、逆位、欠失、挿入、短縮化、染色体転座を含み得る。諸実施形態において、変異は、遺伝子またはその断片が、非機能性タンパク質、活性が低減したタンパク質（または部分的に機能性のタンパク質）、または活性が変化したタンパク質をコードすることをもたらし得る。例えば、「機能欠損」変異は、遺伝子またはその断片が、野生型の対応物と比較して実質的に低減した活性を有する非機能性タンパク質をコードすることをもたらす変異を指す（例えば、非機能性タンパク質は、その野生型の対応物の10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%未満、またはそれより低い活性を有する）。例えば、「部分的機能欠損」変異は、遺伝子またはその断片が、野生型の対応物と比較して低減した活性を有する部分的に機能性のタンパク質をコードすることをもたらす変異を指す（例えば、部分的に機能性のタンパク質は、その野生型の対応物の50%未満及び10%超の活性を有する）。

10

【0345】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ接合性」とは、対象における所与の遺伝子に対する2つの異なるアレル（異なる核酸配列を有するもの）の存在を指す。いくつかの実施形態では、「ヘテロ接合性変異」は、対象において所与の遺伝子の1つのアレルに変異が存在し、同じ遺伝子の他方のアレルに変異がないこと（例えば、所与の遺伝子に対して1つの変異体アレル及び1つの野生型アレル）を指す場合がある。他の実施形態では、「ヘテロ接合性変異」は「複合ヘテロ接合性」変異であり得、これは、所与の遺伝子の1つのアレルに変異（例えば、機能欠損変異または部分的機能欠損変異）が存在し、同じ遺伝子の他方のアレルに異なる（例えば、機能欠損変異または部分的機能欠損変異）が存在すること（例えば、両方とも変異している2つの異なるアレル、例えば、非機能性または部分的に機能性）を指す。諸実施形態において、複合ヘテロ接合性変異が2つの非機能性アレルを含む場合、その遺伝子型は、ヌル遺伝子型または機能性欠損遺伝子型であり得る。

20

【0346】

本明細書で使用される場合、「ホモ接合性」とは、所与の遺伝子に対する2つの同一のアレルの存在を指す。いくつかの実施形態では、「ホモ接合性変異」とは、所与の遺伝子に対して2つの変異体アレルが存在し、この2つの変異体アレルが同一であることを指す。

30

【0347】

本明細書で使用される場合、「ヌル遺伝子型」とは、対象における遺伝子の2つの非機能性アレルの存在を指す。

【0348】

本明細書で使用される場合、「単位投与量」とは、治療される対象のための単位用量に適した物理的に分離した単位を指す。各単位が、必要とされる薬学的キャリアとの関連で所望の治療効果をもたらすように計算された所定分量の活性化合物を含む。

40

【0349】

本明細書で使用される場合、「投与量」とは、治療剤の分量または量を指す。いくつかの実施形態では、投与量は、単回投与、例えば1つ以上の単位投与量の単回注射、単回注入、または単回投与で対象に投与される量である。諸実施形態において、投与量は、複数回投与、例えば1つ以上の単位投与量の複数回注射、複数回注入、または複数回投与で対象に投与される量である。他の実施形態では、投与量は、特定の期間、例えば1日当たりを対象に投与される総量を指す場合がある。そのような例において、投与量は、典型的には「一日投与量」または1日当たりの分量の観点からの投与量と称される。

【0350】

50

本明細書で使用される場合、「空腹感」または「空腹レベル」とは、対象の食欲、食物を摂取する欲求、または食物の必要性の知覚を指す。諸実施形態において、対象の空腹感または空腹レベルは、空腹感スコアを得るためのスケールを使用することによって数量化することができる。諸実施形態において、空腹感のスケールは、耐え難い空腹感をより高頻度で（例えば、しばしばまたは常に）感じる対象により高いスコアを割り当て、耐え難い空腹感をより低頻度で感じる（例えば、時折感じるまたは決して感じない）対象により低いスコアを割り当てる。例えば、S i b i l i a . P s y c h o l o g i c o l T o p i c s 19 (2010), 2, 341-354を参照されたい。例えば、0~10点（0 = 空腹感なし、10 = 重度の空腹感）を割り当てるL i k e r tの空腹感スケールを使用することができる。他の例では、1~4点のスコアを割り当てるL i k e r tの空腹感スケールが使用されてもよく、その場合、耐え難い空腹感を決して感じない対象には1のスコアが割り当てられ、耐え難い空腹感を時折感じる対象には2のスコアが割り当てられ、耐え難い空腹感をしばしば感じる対象には3のスコアが割り当てられ、耐え難い空腹感を常に感じる対象には4のスコアが割り当てられる。同上参照。

10

20

30

40

50

【0351】

P O M C - M C 4 R 経路

メラノコルチン（MC）、アグーチ、アグーチ関連タンパク質、及びそれらの受容体を含むメラノコルチン系は、エネルギー恒常性を制御し、食欲、エネルギー消費量、及び体重を制御するために、ホルモンシグナル、代謝シグナル、及び神経シグナルを統合する。アルファ-メラニン細胞刺激ホルモン（ α -MSH）、 β -MSH、 γ -MSH、及びA C T Hを含むMCは、プロオピオメラノコルチン（P O M C）と呼ばれる前駆体タンパク質に由来するペプチドホルモンのファミリーである。P O M C - M C 4 R 経路におけるM C 4 受容体（M C 4 R）の活性化はエネルギー消費量を増加させ、食物摂取量を減少させる。例えば、F a n e t a l . N a t u r e 1997; 385: 165-68を参照されたい。P O M C - M C 4 R 経路には、例えば食欲及びエネルギー消費量を制御することにより、共にエネルギー恒常性の制御に寄与する、メラノコルチン（MC）、M C 4 受容体（M C 4 R）、P O M C、プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン1型（P C S K 1、別称P C 1 / 3）、M A G E - l i k e - 2（M A G E L 2）、レプチン受容体（レプチン-R）、レプチン、5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）受容体2 C、Gタンパク質共役型（5-HT2c受容体）、n e s c i e n tヘリックス・ループ・ヘリックス2（N h H L 2、別称N S C L 2）、プロホルモン転換酵素、カルボキシペプチダーゼE（C P E）、及びs i n g l e - m i n d e d 1（S i m 1）といった、いくつかのタンパク質が含まれる。M C 4 R及びP O M C - M C 4 R 経路の他の成分は、体重制御において重要な役割を有する。M C 4 R 遺伝子の変異は、早期発症及び重度の肥満をもたらすことが報告された。P O M C - M C 4 R 経路における他の遺伝子欠損も早期発症及び重度の肥満につながる可能性が高いと考えられている。

【0352】

M C 4 R

h M C 4 R は、G e n B a n k 受入番号C H 4 7 1 0 7 7 . 2 を有するゲノム配列によってコードされるタンパク質である。

【0353】

M C 4 R 受容体の変異は、重度の小児期肥満に関連付けられる原因である。若年発症型肥満集団におけるM C 4 R 変異のキャリア有症率は約2.5%であり、最大保有率は重度肥満の小児において6%であることが認められている。M C 4 R 変異を有するヒトは、M C 4 R 遺伝子に変異を有するマウスで説明されているものと大体同様の表現型を示す。M C 4 R 欠損患者は、除脂肪体重、骨ミネラル密度、及び線形成長率の増加に伴う過食症、高インスリン血症、体脂肪量の増加を示し、コルチゾールレベル、ゴナドトロピン、甲状腺及び性ステロイドレベルの変化はない。M C 4 R 欠失とは対照的に、ヒト対象における過食症及び高インスリン血症は、年齢と共に鎮静する傾向がある。M C 4 R ノックアウトマウスと同様に、ヘテロ接合体キャリアにおける表現型は、ホモ接合体キャリアと比較し

て中等度である。試験食に当たって観察される過食症の呈示は、レプチン欠損症を有する人々で観察されるものよりも重症度が低い。インビトロのアッセイで見られるMC4R機能不全の重症度は、その特定の変異を保有する対象により試験食において摂取される食物の量を予測することができ、肥満表現型の発症及び重症度と相関する。少なくとも90個の異なるMC4R変異が肥満と関連付けられており、同様の肥満表現型につながるMC4Rのさらなる変異が発見される可能性が高い。

【0354】

ヒトにおいて肥満を引き起こすMC4R変異の例は、例えば、Farooqi et al., The Journal of Clinical Investigation, July 2000, vol. 106 (2), pp. 271 - 279及びVaisse et al., The Journal of Clinical Investigation, July 2000, vol. 106 (2), pp. 253 - 262に記載されており、これらの関連性のある部分は、参照により本明細書に援用される。

10

【0355】

ヒトにおいて肥満を引き起こす可能性のあるさらなる変異としては、関連性のある部分が参照により本明細書に援用されるXiangらの「Pharmacological characterization of 30 human melanocortin-4 receptor polymorphisms with the endogenous proopiomelanocortin-derived agonists, synthetic agonists, and the endogenous agouti-related protein antagonist.」Biochemistry, 2010 Jun 8; 49 (22): 4583 - 600に記載されている、R18H、R18L、S36Y、P48S、V50M、F51L、E61K、I69T、D90N、S94R、G98R、I121T、A154D、Y157S、W174C、G181D、F202L、A219V、I226T、G231S、G238D、N240S、C271R、S295P、P299L、E308K、I317V、L325F、及び750DelGAが挙げられる。

20

【0356】

ヒトにおいて肥満を引き起こす可能性ある変異のさらなる例は、ヒト遺伝子及び遺伝性障害のデータベースであるOnline Mendelian Inheritance in Man (OMIM)において、URL <http://omim.org/entry/155541>にて、受入番号155541 (MC4R) (より厳密には、受入番号155541.0001~155541.0023)で列記されているものである。代表例としては、4-BP DEL、NT631; 4-BP INS、NT732; TYR35TER; ASP37VAL; SER58CYS; ILE102SER; ASN274SER; 1-BP INS、112A; 4-BP DEL、211CTCT; ILE125LYS; ALA175THR; ILE316SER; TYR287TER; ASN97ASP; 15-BP DEL (デルタ88-92コドン); 及びSER127LEUが挙げられる。OMIMデータベースの関連性のある部分は、参照により本明細書に援用される。

30

40

【0357】

MC4Rのさらなる例示的な変異は、Lee. Annals Acad. Med. 38. 1 (2009): 34 - 44に記載されている。

【0358】

例となる実施形態では、MC4R変異は、MC4Rシグナル伝達活性の保持をもたらす。

【0359】

MC4Rをコードするゲノム配列の変異は、当業者に知られる方法によって検出することができる。例えば、ヌクレオチドプライマー、例えば、Farooqi et al., The Journal of Clinical Investigation, J

50

uly 2000, vol. 106 (2), pp. 271 - 279 及び Vaisse et al., The Journal of Clinical Investigation, July 2000, vol. 106 (2), pp. 253 - 262 に記載のプライマーなどを使用してゲノム配列をクローン化し、市販の配列決定装置及びソフトウェアを使用してクローン化配列を分析してもよい。

【0360】

MC4Rの活性は、当業者に知られる方法によって測定することができる。例えば、クローン化したMC4R DNAを細胞に一過性にトランスフェクトし、このトランスフェクト細胞をMC4Rのアゴニスト（例えば - MSH）に接触させ、MC4Rの二次メッセンジャーであるcAMPの細胞内レベルを、例えば、Roubert et al., Journal of Endocrinology (2010) 207, pp. 177 - 183 に記載の電気化学発光アッセイによって測定してもよい。MC4Rシグナル伝達の低減は、所与のアゴニストに応答して野生型MC4Rにより産生されたcAMPの細胞内レベルを、変異体MC4Rにより産生されたものと比較することによって確認することができる。

10

【0361】

POMC

POMCは、MC4Rの上流で作用するPOMC - MC4R経路の成分である。POMCは、プロホルモン転換酵素によって切断されて複数のペプチドホルモン（例えば、アルファ - MSH、ACTH、ベータ - エンドルフィン、及びエンケファリン）を生成する前駆体タンパク質である。POMCポリペプチドをプロセッシングする転換酵素としては、プロホルモン転換酵素1（PC1、別称PC1/3またはPCSK1）、プロホルモン転換酵素2（PC2）、カルボキシペプチダーゼE（CPE）、ペプチジル - アミド化モノオキシゲナーゼ（PAM）、N - アセチルトランスフェラーゼ（N - AT）、及びプロリルカルボキシペプチダーゼ（PRCP）が挙げられる。

20

【0362】

POMC遺伝子はヒト染色体2p23.3に位置し、遺伝子配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NG_008997.1に提供されている。ヒトPOMC mRNA転写物バリエーションX1の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号XM_011532917.1に提供されている。ヒトPOMCアイソフォームX1の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号XP_011531219.1に提供されている。ヒトPOMC mRNA転写物バリエーション1の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NM_001035256.1に提供されている。ヒトPOMCプレ - プロタンパク質の例示的なアミノ酸配列は、GenBank受入番号NP_001030333.1に提供されている。ヒトPOMC mRNA転写物バリエーション2の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NM_000939.2に提供されている。ヒトPOMCプレ - プロタンパク質の例示的なアミノ酸配列は、GenBank受入番号NP_000930.1に提供されている。

30

【0363】

POMCを発現するPOMCニューロンは、POMCニューロンからのPOMCニューロペプチドの分泌が体重及び食物摂取量を減少させる食欲抑制効果をもたらす。POMC遺伝子の機能欠損変異は、肥満、赤毛、及び副腎不全をもたらすことが報告されている。例えば、POMCの欠損（例えば、機能欠損変異（複数可）または過剰メチル化）は、肥満及びACTH欠損症と関連付けられている。例えば、Mendiratta et al. Intl. J. Ped. Endocrinol. 2011: 5、及びKuehnen et al. PLoS Genetics. 8.3 (2012): e1002543を参照されたい。POMCにおけるホモ接合性コドン231シトシンのアデノシンへの（c. 231C > A）変化は、中途終止コドンをもたらす、極度の体重増加、先天性副腎不全、及び低血糖と関連付けられたPOMCの機能欠損を引き起こすことが報告されている。

40

50

例えば、Mendiratta et al. Intl. J. Ped. Endocrinol. 2011: 5を参照されたい。諸実施形態において、POMCの例示的な変異は、Lee. Annals Acad. Med. 38.1 (2009): 34-44に記載されている。

【0364】

諸実施形態において、POMCの例示的な変異は、以下の表1に記載されている。諸実施形態において、表1のホモ接合性及び/またはヘテロ接合性(例えば、複合ヘテロ接合性)変異が想定される。

【表1】

表1

機能欠損POMCヘテロ接合体 (POMC+/-) バリエーションの例*	参考文献	機能
Cys28Phe	J Clin Endo 2008; 93; 4494	
Leu37Phe	J Clin Endo 2008; 93; 4494 Cell Met. 2006; 3; 135	
His143Glu	Cell Met. 2006; 3; 135	アルファ-MSH機能欠損
Phe144Leu	Ped Res. 2008; 63; 2; 211	アルファ-MSH機能欠損
Tyr221Cys	Cell Met. 2006; 3; 135 Cell Met. 2006; 3; 135 Cell met. 2006; 3; 141	ベータ-MSH機能欠損
Pro231Leu	Clin Chem 2005; 51(8); 1358	ベータ-MSH機能欠損の可能性
Arg236Gly	Hum Mol Gen. 2002; 11; 1997 Hum Mol Gen. 2002; 11; 1997	ベータ-エンドルフィン機能欠損
Glu244X	Clin Chem 2005; 51(8); 1358	
*アミノ酸付番は、Takahashi, et al. 1981 Febs Letters 135 (1) 97に記載のシグナルペプチドを含むタンパク質の付番に対応する。 Xは、早期終止を示す。		

【0365】

特定の実施形態では、例えば、表1で参照されるPOMCアミノ酸配列は、以下にコピ

10

20

30

40

50

—した Takahashi, et al. 1981 Febs Letters 135 (1) 97 に記載のものである (26 アミノ酸シグナルペプチドには下線が引かれている)。

【化 1】

MPRSCCSRSG ALLLALLLQA SMEVRG WCLE SSQCQDLTTE SNLLECTIRAC
KPDLSAETPM FPGNGDEQPL TENPRKYVMG HFRWDRFGRR NSSSSGSSGA
GQKREDVSAG EDCGPLPEGG PEPRSDGAKP GPREGKRSYS MEHFRWGKPV
GKKRRPVKVY PNGAEDESAE AFPLEFKREL TGQRLREGDG PDGPADDGAG
AQADLEHSL L VAAEKKDEGP YRMEHFRWGS PPKDKRYGGF MTSEKSQTPL
VTLFKNAIIK NAYKKGE (配列番号 563)

10

【0366】

特定の実施形態では、例えば、表 1 で参照される POMC 遺伝子ヌクレオチド配列は、例えば、GenBank 受入番号 V01510.1 に提供され、以下にコピーした Takahashi et al. Nucl Acids Res. 1983, 11 (19) 6847 に記載のものである。

【化 2】

```

1 ctgctcttca cagcatcacc ctctccccat ttaatggttt aggttaacag gactttttcc
61 ttgaggcttg ggacacggaa gggagcctcc cctaaaaccag gcccttggag agcaggcccc
121 aggggagcag tgcaactcac ctccacaccc acaagacggc tcctgacttc tgctccctcc
181 tccccctccc aaagtggaaac agagagaata tgattcccca cgaactccac atcacagttt
241 ccaaaacaatg gggaaatcgg aggcctcccc gtgtgcagac ggtgatattt accgcocaaat
301 gogaaccagg cagatgccag ccccagcacg cacgcaggta acttcacccct cgcctcaaacg
361 acctcagagg ctgcccggcc tgccccacac ggggggtgcta agcctcccgc ccgttctaaag
421 cggagaccca acgccatcca taattaagtt ctctctgagg gcgagcggcc aggtgcgccct
481 tcggcaggac agtgctaatt ccagcccctt tcagcgcggt ctccccgcgc tcgtcccccg
541 tctggaagcc ccctccccc gccccgcggc cccccctccc ctggcccggg gagctgctcc
601 ttgtgctgcc ggaaggtca aagtccccgc cccaccaggga gagctcggca agtatataag
661 gacagaggag cgcgggacca agcggcggcg aaggagggga agaagagccg cgaccgagag
721 tcggcggcga gctccccgc cctcagagag cagcctcccg agacaggtaa gggcgcagcg
781 tgggggaccc gtgctcttcc cccgggatcc cctgtccccc tcctcgcgat gcagtggcc
841 ggcctccggt ccgaagcggc acctggcgcc ctctggctct ccgcggctcc gagttctcga
901 caaactttct ggcgcgactg cggcatgaga agcccgccagt agctgagctg gaggggccac
961 gtcocggccc ggggggacg gcgcggaagc tgcaggcgct gtcccagggg agccggcggc
1021 ctctctctcc ccaggggctc gcggcggctc ggaggctccg agagcttgcct aggggctct
1081 gggacaaccc ggtctttttt ttttttttg agacggagtt tcgctcttgt tgcccatgct
1141 ggagagcaaa ggygtgatct ctgctcaccg caaccttcgc ctcccgggtt caagcgattc
1201 tcctgcttca aaaccccgag tagctgggat tacaggcatg ccaccaaccag cccgctaata
1261 ttttgtattt ttagtagtga cggagtctct ccatgttggc caggctggtc tcaaacctcc
1321 gacaacaggt gatccgcccg ccttggcccc ccaaagttct ggcattacag gcgagagcca
1381 ccgccccggg ccagcccggg ctcttagtat ctcttgcctc cagtttccag gataggtgct
1441 acatctttaa agtcaaatcc catacaagct atcgcaaat aatgttggaa acggggcagc
1501 agagaaaagg ataaaagtca taatgaacgc cctgccttcc ggatttttcc ggattcagac
1561 ccctgaatcc ttgtttcctt gccacaccta gcgcacccga ggtggcgcgc ctatgataat
1621 tacatgataa ctgggtcaat tacaatgcag aatagttggg tctctctctc ccaagacctc
1681 gctgggggta aaaacaggtg gcggggcgag gagctgctct agatcctgaa acgcaactgc
1741 tagtttcgga tgccctcaac agaaccgggg tggacggttt atggcgcaga tcctggggtg
1801 agggcacggg cagccatttg gaatgatcaa ggtcagggta aggggcggtt ccagcgaagg
1861 agagacagtc cacttggcat ttggattccc caaattcttc atgtttaaata ggggcaggga
1921 ggttctttac agaattgctg gaaggagcca aggaaaataa aagtgtgtgt ggattttttt
1981 tgtgtgtgtg tcagtttata aactctgcac agattatggc cactttaatg acttactggt
2041 cctttgatgc ttttggttata ggactcgatg catgtatgct atggtgtaag gacaaaactc
2101 ggcccctgtg ctctctaat ctttacaaaa ggtcatggcc agcgtgcagt tttacagtaa
2161 caagcaaaat gctcatagag gctcatagag agcccctcac acctatgaag ttctaataag
2221 ttagtattct ctataaagtt aatctcagga tgagcaaat tcaagtttct atttttccag
2281 agctttccat ttttggatta taatactttc cctacttaaa aaagcacaac atttgatatt
2341 tccccataaa tttgttgcct taaaaatgac acaaaaaggta ctatttgctc attgtagaga
2401 actgaaaaata cacataagca aatacacata cacataagca aaatatacaa tacaacaca
2461 agaccatctt tcagggaaga atctgaagtt ttagcaatag cagccatcta accagtttag
2521 caacagaata taagctctga gagggtggga gtgaatatgt taccacattg tacaacacag
2581 cacatagggc ataaggaggg gaaatgctct ctggggcttt ccagggaagg ctgaagtcac
2641 tgcttctagc aaatggaaat cactccagag tagttatctt tgacaagaat tgaaatataa
2701 ttgagggaac taccagacct gtaagatttt gtttttctct ttactaataat gttactttac
2761 atttgcattt ggtgacatac gtaactacca ttttctgtg actgtaacat ctgggcattt
2821 ttcagagcta aatgtgctat ggtcaacttg gagctttaat ctaattgcct ggtccacca
2881 gttctgctg tgtacttgaa tagatcactg gcagggtaca atgggaacag cctgtccctt
2941 ggagccagga gaggacacca aggttgacca aagctcgctc agttgcccct ttagccgag
3001 cgcacctggg ccagtcactg gctgccagtg ccatctaatg gctgctctga aaatgctcag
3061 ccttgcgggg caacccttca gaagctagca ccgtgcaggc ccagcgcctg gggaaataggg
3121 cgagggtggg gttagagayaa ggaagtggcc tctgaaagta gaaatcagcg cttcagagga
3181 ctttcaactc gaaaagcctcc cctatataaa aaagatttgg cccacgcctc cccaaatgag
3241 agatttattt taggcaaacct tattttaaaa tgccagcggt cattaggagt gacaagacac
3301 ttagtcatcc acgctttaat gtgaattact tttctcatct aattacattt ctttctagca
3361 gctggctgag aagatctctt gaaatccaaa atgattgtag ggttggcggt gagctgatct

```

10

20

30

40

【化 3】

3421 ccggcctcga ggtggettca gggggocccac ctgggtaagg gaaatttggc agtgogaggg
3481 tagtgctgga gagaggggtg ggtacagggg gctaggggca ccatggatgc cccctcctta
3541 ctgtccctcg gtgtcttgac ctcagcttct gcccacaggc acttgctgga ttctccaaaa
3601 gtatctgcag tggctgttcc acccaggaggt aattcccttc tggctctctt cccctccaca
3661 tctgcatcct cttcaaatcc tgcatttca gaccacattt gagagctcta gagaacaaga
3721 catctgacac gtgacgtgct cagaagatga gccagatttc aaagaactga gatctgcttt
3781 aaaaacgaa gctctccaaa ttactggagt ctgggtaata gtgatccca gagtaatttg
3841 tgtgcaggac atcaaatcag gctgctcgaa atgctgccta aattggccag tggttttatt
3901 tgctttctcg tcaacctaat attcatagga aatagagttt cagaggaatg ataggatcct
3961 ggtggaataa aaagggaaaa gaccatcttg agcaggagtt tcagggctct cctgttttcc
4021 caagttactt tcactcctga gatcttgcct gttagaacta cagcttaatg tagtgaaata
4081 ggaaagttct ctgttaggag cttagocctta ccttgcctag gacattaag taattgtctc
4141 tctttgggct tcaattttcc catctctcat ggggaaggct gaaccaagca atccccaaaa
4201 tagcttccag ccttaacott tttaggggct togtttaaat agaagataac agggaaatgg
4261 tcacagttta cccaggtcca ttccctcctc cttatocaaa cttataccac cgtgtactg
4321 cacacctcct ttctcagcat tgcctgctgc cttaaaatgc ctttaactcc acaagagagt
4381 ctgtttgtaac gtgggccatg aggtccttcc tgggtgagtg ccaacattgt tttgctcctt
4441 gcaggggtcc caccaatctt gtttgcctct goagagcctc agcctgctcg gaagatgccg
4501 agatcgtgct gcagccgctc gggggccctg ttgctggcct tgcctctcca ggccctccatg
4561 gaagtgcgtg gctgggctct ggagagcagc cagtgtcagg acctcaccac ggaaagcaac
4621 ctgttcggcca ttttttttgg actgcoctct tggcttagac attagatggg actggagctg
4681 ggaaagctca aaagaaaagg gtgtggggaa agggaaaattc attcccagtg ataggcgtga
4741 ttcaatccag ggcaggagca aaactttgca gtgaagtaag aaatgggaga agaaatcagg
4801 gaaggaagca gcttcaggya gaggggttga gtccacaatt tctgcttggg tatccttact
4861 tcttgcocca ttttttttgg agaccctgaa ccoctttagc tagagatggg gctataagag
4921 caataatgga cccctcaatc tattctgtac tttacatctt tagcttccca aactattcct
4981 ttttaagaag ctcataatcc ttgccatttt cattccatat ttcttaccct tttatctact
5041 accggttgca aaaccagcca ggtagttctt caaatcatct ctggaagaag gaaaaaccag
5101 gggccctttt ttttttttct ttaattggtg ccaaatgtct catgttttatt ctggaggact
5161 ggccttctgc tgtgttctcc tacagctctt ccagagctag tgaaggcctt tgcacaggcc
5221 aggagctccc tccaggtcac cacagggtgt atgtatctgc ctgtgggggg tgtgtgtgtg
5281 tgtgtgttgg ggggcataaa tgagtaatga tgcocaaatc agagattaaa aggcacactg
5341 agaccaggcg agatggtcca tggctgtaat cccagocact ttagatgcta aggtggggagg
5401 attgcttgag cccagggatt caagacaagc ctgggcaaca tagtgagacc tccacttcta
5461 caaaaaataa aaaagttagc cagatgtggg ggcattgtgc tgtagtctca gctacttggg
5521 aggttcaact gagggcagga gtctgacgac acagtaagct atgatcacac cattgcactc
5581 cagtctgggt aacagaatga gacctgtct caaaaacaaa caaaatgaaa caaacaacaa
5641 aacaaaacccc catactgtta gtgtcagtgga coggaatttt aatcttggttg ccatacctg
5701 gcaggtgctg aggggtggaat gtacataact acattctgtg tattttgtca atgcagaagc
5761 tgagttaagg tgaagataga atgaggtcct caaagacaca gaccagtttt catgtgtaat
5881 gtctcttgac tttgagacac ccaggggatt ctgtgagttc cagtttggaa agaccaaga
5941 aggacctatg ggttctagac ccagtttga ggtgtgggac cttgaccagg tctatcacc
6001 tctctgagtc tctgttcca ctatctgtcc acgggagggg agtgtaaatt agtttttcc
6061 attgttaacg ttccacagag ttgtaattct gaacaocctg agtaggcaat gtcocagctca
6121 acagagtggg taggatcctt ttattttctc ctttgctatt cccaagaaag agagcagcca
6181 gtgagctttt catcttttta tcaactgaaa ctcaaggctg cagcctatgc agccattttc
6241 ctaagctaata atgtaccaca atagagctct ctagggacaa ggagcagaga cacaggttcc
6301 acagacggtg caatggaat aacgctagct ttccacccct cctccagtc agaatgagat
6361 tacaggaaaa taagcttgcc ccagagctca ctgggggattc tctcagaaat cagctcagaa
6421 tgcgtgaaag aaccaagggt cagttttgga ggcttagtgc agagatggag ctggggtagg
6481 gcataaagta ggttttccat cactgaggta aggttgaggc attatttttt atttttggt
6541 tatttatatta tttttttgag acggagtctc gctctatcac ccaggctgga gtgcagtggc
6601 gcgatctccc ctaactgcaa gctccacctc ccaggttcac acaggttgaa gcattattaa
6661 aaatatgttt aaaaatattg gccctagtag ccagacttct atcactgga gagattatcc
6721 cccaaatttc agcccoactc ccctcctgga cttgaattaa accatattga tttattcaat
6781 attcttttta tttatttatt tatttttttg agacggagtc ttgctctgtt gccctggctg
6841 gagtgtggag tgcagtggtg tgactttggc tcactgcaac ctctacctcc caggttcaag
6901 eggttctcct gcctcaggct ccagagttag tgggattaca ggcgcccgcc accacacca
6961 gcttatttat ttatttatc tagagatgg atttcaccat agttggccag gctgtcttg
7021 aactcctgac ctcagtgtat ctgcoctgct tggccctccc aagtctggg attatagggtg
7081 tgagccacca tgcccggccc tcaatattca ttaagtcca acaactacca cccgtctgcc
7141 tttcttggag ccactccttt atgtcaggca tatgacagta agactttggg cctgttcaca

10

20

30

40

【化4】

```

7201 aaagctaggg gtggctagat ggctagacaa accatggaat gggatgggaa gtgtgttgca
7261 gttgccagca gaagcatgaa ggggatggga caaaagaggg ggtggcaaga tcttagatgc
7321 ccacgagtgcc caagaaagca ggtgggcaga cctgctctgt agggaggcct cgacgcttga
7381 cacgcccagc actgtgccct gtgtcctcgg cacgtggcga gggcgccag ggcttagggc
7441 cagtgcaggg cgcggcagcc gggcgggggt gcggggcag gctgcccctc atgccctcgc
7501 gtcttcccc aggagtgcac cggggcctgc aagcccagcc tctgggccga gactcccatg
7561 ttcccgggaa atggcgacga gcagcctctg accgagaacc cccggaagta cgtcatgggc
7621 cacttccgct gggaccgatt cggccgccgc aacagcagca gcagcggcag cagcggcgca
7681 gggcagaagc gcgaggacgt ctcagcgggc gaagactgcg gcccgctgcc tgaggcgggc
7741 cccgagcccc gcagcgatgg tgccaagccg ggcggcgcg agggcaagcg ctctactcc
7801 atggagcaact tccgctgggg caagccggtg gcgaagaagc ggcggccagt gaagggttac
7861 cctaaccggc ccgaggacga gtcgccgag gccttcccc tggagttaa gagggagctg
7921 actggccagc gactccggga gggagatggc ccgacggcc ctgcccgatga cggcgcaggg
7981 gccagggccg acctggagca cagcctgctg gtggcggccg agaagaagga cgagggcccc
8041 tacaggatgg agcacttccg ctggggcagc ccgcccagg acaagcgcta cggcggtttc
8101 atgacctccg agaagagcca gacgcccctg gtgacgctgt tcaaaaacgc catcatcaag
8161 aacgcctaca agaagggcga gtgaggcac agcgggcccc agggctacc tccccagga
8221 ggtcgacccc aaagcccctt gctctcccct gccctgctgc cgcctcccag cctgggggggt
8281 cgtggcagat aatcagctc ttaaagctg ctgtagttag gaaataaac cttcaaatt
8341 tcacatccac ctctgacttt gaatgtaaac tgtgtgaata aagtaaaaat acgtagccgt
8401 caaataacag cagcatggat cggaggagca cagtggtttc catgcccgtag gatattcac
8461 aggacttagt gagcgtgaaa ggaaaatgtg ctctctgcc ccaccccaa atggatcttc
8521 gagggatcag atagtttggg tgaaggcaca ggtggctcc agcacctcta ggatggccgt
8581 atttccaca cactccactg agtgggagac tgctcagcta gcacacgtgt aaaggcagga
8641 ttctgcaag agtgacc (配列番号564)

```

10

【0367】

いくつかの実施形態では、例えばホモ接合性POMC欠損症につながるPOMCの例示的な変異は、例えば、表2の参考文献に記載されており、各参考文献は、参照により本明細書に援用される。

20

【表2-1】

表2

参考文献
Aslan et al. International Journal of Obesity (2014) 38, 148-151
Krude et al. J Clin Endocrinol Metab 88: 4633-4640, 2003)
Krude et al. Nature genetics volume 19 (june) 1998; 155-157.
Darcas S et al. Transient Salt Wasting in POMC-deficiency. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010; 118: 281-283
Mendiratta et al. International Journal of Pediatric Endocrinology 2011, 2011: 5
Farooqi et al. Diabetes 2006; 55 (9) : 2549-2553
Clement et al. JCEM 2008; 93 (12) : 4955-4962.

30

40

【表 2 - 2】

Krude H, Gruters A: Implications of Proopiomelanocortin (POMC) mutations in humans: the POMC deficiency syndrome. Trends in Endocrinology and Metabolism 2000, 11 (1) : 15-22.
Hung et al. J Ped Endocrinol Metabol 2012; 25 (1-2) : 175-179
Ozen et al. J Ped Endocrinol Metabol 2015; 28 (5-6) : 691-694
Cirillo G, et al., Br J Dermatol. 2012; 167: 1393-5
Samuels J Clin End Met, 2013, 98 (2) ; 736-742

10

【0368】

さらに、POMC遺伝子の過剰メチル化は、小児期肥満と関連付けられている。例えば、Kuehnen et al. PLoS Genetics . 8 . 3 (2012) : e1002543を参照されたい。POMC遺伝子のイントロン2 - エクソン3境界のCpGアイランドにおける過剰メチル化バリエーションは、正常体重の小児と比較して肥満と有意に関連していた。同上参照。POMCのエクソン3は転写エンハンサーP300への結合に関与し、エクソン3の過剰メチル化はPOMC転写物の発現を低減させると考えられている。同上参照。

20

【0369】

さらに他の実施形態では、POMCの例示的な変異には、次のうちの1つ以上に記載される1つ以上の変異が含まれる: Aslan, Int J Obes (Lond) . 2014 Jan; 38 (1) : 148 - 51、Krude, Nature 1998; 19; 155 - 157、Krude, J clin Res Metab 2003, 88 (10) ; 4633 - 4640、Samuels, J Clin Endocrin Metab, 2013; 98 (2) ; 736 - 742、Clement, J Clin Endocrin Metab . , 2008; 93 (12) ; 4955 - 4962、Creemers, J Clin Endocr Metab, 2008, 93 (11) ; 4494 - 4499、Cirillo, British Assoc Derm, 2012, 167; 1390 - 1400、ESPE poster Barcelona 2015, R Marina et al.、Farooqi, Diabetes 2006; 55; 2549 - 2553、Mendiratta, Int J Pediatr Endocrinol . 2011; 2011: 5、A Meloni, et al. , ESPE Poster Barcelona 2015、Hinney, J Clin Endocrin Metab, 1998, 10; 3737 - 3741、Lee, Cell Metabol . , 2006; 3; 135 - 140 (PLOF)、Dubern, Pediatric Res . 2008; 63 (2) ; 211 - 216、Philippe et al. Int. J. Obes . 39 . 2 . (2015) : 295 - 302、Bieberman, 2006; 3; 141 - 146、またはBuono, Clin Chem, 2005; 51 (8) ; 1358 - 1364、Challis, Hum. Mol. Genet . 11 (17) : 1997、Hum. Mol. Genet . 11 (17) : 1998 (各文献は参照によりその全体が本明細書に援用される)。

30

40

【0370】

PCSK1

50

プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン1型(PCSK1、別称PC1/3)は、POMCなどのプロホルモンをプロセシング(切断)して成熟形態にすることによってPOMC-MC4R経路においてMC4Rの上流で作用する酵素である。

【0371】

14個中2個未満のエクソンに短縮化されたプロペプチドをコードする、PCSK1におけるヘテロ接合性ナンセンスバリエーション(p.Arg80*)は、ヒトの肥満に関連していることが報告されている。例えば、Philippe et al. Intl. J. Obesity 39.2(2015):295-302を参照されたい。

【0372】

PCSK1遺伝子は、ヒトにおいて細胞遺伝学的位置5q15-q21に位置する。ヒトPCSK1遺伝子配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NG_021161.1に提供されている。ヒトPCSK1転写物バリエーション1の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NM_000439.4に提供されている(例えば、Hsiao et al. Gene 533(1), 32-37(2014)を参照されたい)。ヒトPCSK1アイソフォーム1の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NP_000430.3に提供されている。ヒトPCSK1転写物バリエーション2の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NM_001177875.1に提供されている。ヒトPCSK1アイソフォーム2の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NP_001171346.1に提供されている。

10

20

【0373】

いくつかの実施形態では、例えばホモ接合性PCSK1欠損症につながるPCSK1の例示的な変異は、例えば、表3の参考文献に記載されており、各参考文献は、参照により本明細書に援用される。

【表3-1】

表3

参考文献

【表3-2】

Jackson et al (Cambridge). Nature Genetics 1997;16 (June) :303-306
O' Rahilly et al. NEJM 1995;333:1386-1390
Jackson et al. J. Clin. Invest. 112:1550-1560 (2003). doi:10.1172/JCI200318784
Farooqi et al. J Clin Endocrinol Metab. 92:3369-3373, 2007
Martin et al. Gastroenterology 2013;145:138-148
Yourshaw et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 December;57(6):759-767
Frank et al (Farooqi). Molecular Genetics and Metabolism 110(2013)191-194
Wilschanski et al. PLOS One Oct 2014;DOI:10.1371/Journal.pone.0108878

30

40

50

【0374】

いくつかの実施形態では、例えばヘテロ接合性PCSK1欠損症につながるPCSK1の例示的な変異は、例えば、表4の参考文献に記載されており、各参考文献は、参照により本明細書に援用される。

【表4-1】

表4

機能欠損PCSK1ヘテロ接合体(PCSK1+/-)バリエーションの例	参考文献	機能
Met125Ile Thr175Met Asn180Ser Tyr181His Gly262Arg	Diabetes 2012, Vol 61:383	全て機能欠損

10

20

【表4-2】

Ser325Asn Thr558Ala		
Asn221Asp Gln665E- S690Thr	Nature genetics 2008, 40(8):943	PCSK1 Ca ²⁺ 結合に影響する

30

【0375】

さらに他の実施形態では、PCSK1の例示的な変異には、次のうちの1つ以上に記載される1つ以上の変異が含まれる：Martin, Gastroenterology 145:138-48, 2013、Creemers, Diabetes 61:383, 2012、Jackson, Nature Gen.: July 16, 1997, p. 303、Martin, Gastroenterology 145:138-48, 2013、Blanco et al. Endocrinology 156:3625-37, 2015、Jackson, J. Clin. Investigation 112:1550-51, 2003、Benzinou, Nat. Genetics 8:943, 2008、Yourshaw, Gastroenterology 57(6):759, 2013、Faroqi, J. Clin. Endocrinol. and Metab. 92:3369-73, 2007、Pickett, PLoS One 8:e55065, 2013、Bohours-Nouet, EXPE Poster at Barcelona 2015 PWS meeting、Graeme et al., Mol. Gen. Metabol. 110:191-94, 2013、Blanco

40

50

et al. *Endocrinology* 155:3434-47, 2014、Wiltschansky *PLoS ONE* 9:108878, 2014、Frank, *Mol. Gen. Metabol.* 2013、及び Harter *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015 (各文献は参照によりその全体が本明細書に援用される)。

【0376】

MAGE L2

MAGE L2 (メラノーマ抗原 (MAGE) ファミリー L2、または MAGE 様タンパク質 2) は、ジンクフィンガー含有 E3 ユビキチンタンパク質リガーゼのユビキチンリガーゼ活性、そしておそらく概日時計の制御に関与していると考えられている。MAGE L2 は、タンパク質分解、タンパク質修飾、転写、及び細胞骨格再配列を調節する経路に関与するタンパク質の MAGE ファミリーのメンバーである。例えば、Mercer et al. *PLoS Genetics* 9.1 (2013): e1003207 を参照されたい。

10

【0377】

マウスにおいて、MAGE L2 は、エネルギー恒常性を制御する弓状核を含む視床下部で発現する。MAGE L2 遺伝子の発現が欠如しているマウス (MAGE L2 ノルマウス) は、初期は体重増加が乏しく、体脂肪蓄積の増加及び体重増加が続くことが報告されている。例えば、Mercer et al. *PLoS Genetics* 9.1 (2013): e1003207 を参照されたい。MAGE L2 が欠如している成体マウス (MAGE L2 ノルマウス) は、レプチンに対する食欲抑制応答不全及びレプチンに対する POMC ニューロンの応答不全を呈することが報告されている。例えば、Pravdivy et al. *Hum. Mol. Genet.* 2015, 1-8 を参照されたい。MAGE L2 が欠如しているマウス (MAGE L2 ノルマウス) はまた、視床下部室傍核においてより低いレベルのアルファ-MSH を有した。同上参照。諸実施形態において、例示的な MAGE L2 変異、例えば機能欠損 MAGE L2 変異は、Schaaf et al. *Nat. Genet.* 2013 Nov; 45(11): 1405-8. doi: 10.1038/ng.2776. Epub 2013 Sep 29、及び Soden et al. *Sci Transl Med.* 2014 Dec 3; 6(265): 265ra168 に記載されており、これらはそれぞれ、参照により本明細書に援用される。

20

30

【0378】

MAGE L2 は、プラダー・ウィリー症候群 (PWS) において不活性化されるいくつかの遺伝子のうちの 1 つである。MAGE L2 の不活性化変異は、PWS の特徴を有する小児において見出されている。同上参照。MAGE L2 (NM_019066.4) のヘテロ接合性 c.1652delT (p.Val551fs) 変異が 13 歳のヒト対象で報告された。例えば、Schaaf et al. *Nat. Genet.* 45.11 (2013): 1405-09 を参照されたい。ヘテロ接合性 c.1802delC (p.Pro601fs) 変異も 8 歳のヒト対象で報告された。同上参照。また、ヘテロ接合性 c.3181_3182delAT (p.Ile1061fs) 変異が 5 歳のヒト対象で報告された。同上参照。19 歳のヒト対象では c.3124C>T (p.Gln1024*) 変異も報告された。同上参照。PWS は、以下でさらに詳述する。

40

【0379】

ヒト MAGE L2 遺伝子配列は、参照により本明細書に援用される NG_016776.1 である。ヒト MAGE L2 転写物の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用される NM_019066.4 である。ヒト MAGE L2 の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用される NP_061939.3 である。

【0380】

レプチン及びレプチン-R

レプチンは、エネルギー恒常性 - 食物摂取量、体重、及びグルコース恒常性を制御するために空腹感を阻害するよう作用する、脂肪細胞によって産生されるホルモンである。レ

50

プチンは、レプチン受容体（レプチン - R、別称 LEP - R、OB - R、または CD295）に結合することにより、POMC - MC4 経路において MC4R の上流で作用する。POMC ニューロンは脳内の媒介性レプチン活性に関与し、レプチンがレプチン - R に結合することの効果の 1 つが POMC 発現の刺激である。例えば、Varela et al. *EMBO Reports* 13.12 (2012) : 1079 - 86 を参照されたい。POMC ニューロンにおけるレプチン - R の欠失は、これらのレプチン - R ヌルマウスではレプチン - R の過剰発現によって部分的に救出可能な効果である肥満につながる。同上参照。レプチンの変異 (Lep^{ob/ob}) またはレプチン - R の変異 (Lep^{db/db}) は、マウスにおいてグルコース恒常性異常及び体重の増加に関連していると報告されている。同上参照。加えて、fa/fa ラットはレプチン - R 欠損であることが説明されている。例えば、Cettour - Rose et al. *Endocrinology* : 2002 ; 143 (6) ; 2277 - 2283 を参照されたい。

10

【0381】

ヒトにおけるレプチンの変異体（例えば、非機能性）バージョンの例は、肥満に関連していることが説明されている。レプチン遺伝子のコドン 133 におけるグアニンヌクレオチドを欠失したホモ接合性フレームシフト変異は、何名かの重度肥満の小児で重度肥満に関連付けられた。例えば、Montague et al. *Nature* 387.6636 (1997) : 903 - 8 を参照されたい。レプチンにおけるホモ接合性トランスバージョン (c.298G>T) は、アミノ酸 100 位 (p.D100Y) におけるアスパラギン酸からチロシンへの変化につながり、早期発症極度肥満に関連付けられた（例えば、Wabitsch et al. *N. Engl. J. Med.* 372.1 (2015) : 47 - 54 を参照されたい）。レプチン - R におけるホモ接合性 Gln223Arg 及びホモ接合性 Lys656Asn 変異は、ヒトの肥満に関連付けられている。例えば、Masuo et al. *Hypertens. Res.* 31.6 (2008) : 1093 - 100 を参照されたい。レプチン/レプチン - R のさらなる例示的な変異は、Lee. *Annals Acad. Med.* 38.1 (2009) : 34 - 44 に記載されている。

20

【0382】

いくつかの実施形態では、例えばホモ接合性レプチン受容体欠損症につながるレプチン受容体 (LEPR) の例示的な変異は、例えば、表 5 の参考文献に記載されており、各参考文献は、参照により本明細書に援用される。

30

【表 5 - 1】

表 5

参考文献
Farooqi et al., <i>New Engl J Med</i> , 356: 237-247; 2007

【表 5 - 2】

Clement et al., Nature 392:398-401, 1998.
Montague et al., Nature 387:903-908, 1997
Farooqi et al., J. Clin. Invest. 110:1093-1103, 2002
Gibson et al., J. Clin. Endocr. Metab. 89:4821-4826, 2004
Wabitsch et al., New Eng. J. Med. 372:48-54, 2015.
Saeed et al., Obesity 2014;22;1112-1117
Huvenne et al., J Clin Endocrinol Metab. 2015 Vol 100;issue 5:E757-766

10

【0383】

いくつかの実施形態では、例えばホモ接合性レプチン受容体欠損症につながるレプチン受容体の例示的な変異は、例えば、表6の参考文献に記載されており、各参考文献は、参照により本明細書に援用される。

20

【表 6 - 1】

表6

機能欠損LEPRホモ接合体 (LEPR-/-) バリエーションの例	参考文献	機能
c. 2396-1 G>T	Obesity 2014; 22 (4); 1112	エクソン15スプライシング欠損
c. 1675 G>A	Obesity 2014; 22 (4); 1112	ナンセンス変異
p. Cys604Gly p. Leu786Pro p. His800_Asn831del p. Tyr422His p. Thr711NfsX18 P. 535-1G>A p. 166CfsX7	J Clin Endocrinol Metab; 2015; 100 (5): E757	LEPR機能欠損の可能性

30

40

【表 6 - 2】

4-bp del コドン 22	N Eng J Med. 2 007;356 (3) :23	LEPRシグナル伝達異常
11-bp del コド ン70	7	
66-bp del コド ン514		
Trp31X		
Ala409Glu		
Trp664Arg		
His684Pro		
1-bp del コドン 15/Arg612Hi s		

10

【0384】

ヒトレプチン転写物の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるNM__000230.2及びBC060830.1に提供されている。ヒトレプチン前駆体の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるNP__000221.1、AAH69452.1、AAH69527.1、AAH69323.1、AAH60830.1に提供されている。ヒトレプチン受容体の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号U66497.1、U66496.1、U66495.1、U43168.1、NM__001198689.1、NM__001198688.1、NM__001198687.1、NM__001003679.3、NM__002303.5、NM__001003680.3に提供されている。ヒトレプチン受容体の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号P48357.2、AAB09673.1、AAC23650.1、AAB07497.1、AAB07496.1、AAB07495.1、AAA93015.1に提供されている。

20

30

【0385】

さらに他の実施形態では、LEPRの例示的な変異には、次のうちの1つ以上に記載される変異のうち1つ以上が含まれる：Faroqui et al., N Engl J Med 356:237-24, 2007、Gill et al., Obesity 22:576-84, 2014、Kimber et al., Endocrinol. 149:6043-52, 2008、Huvenne et al. J. Clin. Endo Metab. 100:E757-66, 2015、及びMammes et al., Eur. J. Clin. Inv. 31:398-4004, 2015 (各文献は参照によりその全体が本明細書に援用される)。

【0386】

5HT_{2c}受容体

5-ヒドロキシトリプタミン(セロトニン)受容体2C、Gタンパク質共役型(5-HT_{2c}受容体)は、神経伝達物質セロトニンに結合するGタンパク質共役型受容体(GPCR)である。5HT_{2c}受容体は、いくつかある生理的機能の中でもとりわけ摂食の制御に関与している。5HT_{2c}受容体は、POMC-MC4R経路においてMC4Rの上流で作用する。5-HT_{2c}受容体の刺激は、下垂体前葉におけるPOMCの増加をもたらす。5HT_{2c}受容体を含むセロトニン受容体に結合することにより、セロトニンは、POMC活性を増加させ、摂食行動を低減させる。例えば、Roepke et al. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 302.11(2012):E1399-406を参照されたい。5HT_{2c}受容体アゴニストは、ラット及び

40

50

マウスの摂食を低減させることが報告されている。例えば、Bickerdike . Curr . Top . Med . Chem . 3 . 8 (2003) : 885 - 97を参照されたい。5 - HT2C受容体の選択的スプライシングは、snoRNAであるSNORD115によって制御されている。SNORD115は、PWSでは不活性化されている。理論に束縛されることを望むものではないが、5HT2c多型は肥満に関連していると考えられている。

【0387】

ヒト5 - HT2c受容体遺伝子配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NG__012082.2に提供されている(例えば、Jahnsen J A et al . Eur . J . Pharmacol . 684 (1 - 3) , 44 - 50 (2012)を参照されたい)。ヒト5 - HT2c受容体の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NM__001256761.2、NM__001256760.2、NM__000868.3に提供されている。ヒト5 - HT2c受容体の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NP__001243690.1、NP__001243689.1、NP__000859.1に提供されている。

10

【0388】

NhLH2

NhLH2は、POMC - MC4R経路においてMC4Rの上流で作用する神経転写因子である。NhLH2は、転写因子のベーシック・ヘリックス・ループ・ヘリックス(bHLH)ファミリーのメンバーである。NhLH2は、POMCニューロン及びMC4Rニューロンを含む、いくつかの分化した成体ニューロンで発現する。NhLH2の発現は、食物摂取量及びレプチンレベルによって制御することができる。例えば、Good et al . Trends Endocrinol . Metab . 24 . 8 (2013) : 385 - 90を参照されたい。この遺伝子の欠失が成人発症肥満をもたらしたNhLH2ノックアウトマウス研究に基づくと、NhLH2は体重制御及び受精能を媒介することが報告されている。例えば、Good et al . Nat . Genet . 15 (1997) : 397 - 401を参照されたい。諸実施形態において、例えばヘテロ接合性NhLH2欠損症につながる例示的な変異は、例えば、参照により本明細書に援用されるRayyan et al . Gene . 2013 ; 512 (1) : 134 - 42に記載されている。

20

30

【0389】

NhLH2は、レプチン制御された転写因子であるシグナル伝達活性化因子3(Stat-3)に結合して、レプチンまたは食物摂取量に応じてPCSK1を制御する。NhLH2ノックアウトマウスでは、野生型マウスよりも低いレベルのPCSK1が存在する。これは、PCSK1によりプロセシングされたペプチド、例えば成熟POMCのレベルの低下をもたらす。例えば、Good et al . Trends Endocrinol . Metab . 24 . 8 (2013) : 385 - 90を参照されたい。

【0390】

ヒトNhLH2の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号XM__006710666.2、XR__946659.1、NM__001111061.1、NM__005599.3に提供されている(例えば、Al Rayyan et al . Gene 512 (1) , 134 - 142 (2013)を参照されたい)。ヒトNhLH2の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号XP__006710729.1、NP__001104531.1、NP__005590.1に提供されている。

40

【0391】

プロホルモン転換酵素

プロホルモン転換酵素は、ペプチドホルモン及びニューロペプチドの前駆体をプロセシングするセリンプロテアーゼである。プロホルモン転換酵素には、PCSK1(別称PC

50

1、PC3、及びPC1/3)、PCSK2(別称PC2)、PCSK3(別称フェーリン、pace、及びPC1)、PCSK4(別称PC4)、PCSK5(別称PC5、PC6、及びPC5/6)、PCSK6(別称PACE4)、PCSK7(別称PC7、PC8)、PCSK8(別称サイト1プロテアーゼ、S1P、SKI)、及びPCSK9(別称NARC-1)といった複数の種類がある。プロホルモン転換酵素は、POMCを切断してアルファ-MSHを生成する要因である。例えば、PC1がPOMCを切断してプロACTHを生成し、次にプロACTHがPC2により切断されてACTH1-17が生成される。例えば、Pritchard et al. J. Endocrinol. 172(2002): 411-21を参照されたい。

【0392】

不完全なPOMCのプロセッシングは肥満につながり得ると考えられている。PC1遺伝子に複合ヘテロ接合性変異を有する患者は、極度の小児期肥満、異常なグルコース恒常性、低コルチゾール血症(hypocorticism)、及び低ゴナドトロピン性性腺機能低下症(hypogonadotropic hypogonadism)を有した。同上参照。別の肥満患者は不完全なPOMCのプロセッシングを有すると報告された。同上参照。

【0393】

PCSK1の例示的な配列は上述の通りである。ヒトPCSK2の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NM_002594.4(例えば、van Wamelen et al. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 72(12), 1126-1134(2013)を参照されたい)、NM_001201529.2、NM_001201528.1に提供されている。ヒトPCSK2の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NP_001188458.1、NP_001188457.1、NP_002585.2に提供されている。ヒトPCSK3の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NM_001289824.1、NM_001289823.1、NM_002569.3に提供されている。ヒトPCSK3の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NP_001276753.1(例えば、Dahms et al. ACS Chem. Biol. 9(5), 1113-1118(2014)を参照されたい)、NP_001276752.1、NP_002560.1に提供されている。ヒトPCSK4の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NM_017573.4に提供されている(例えば、Seidah et al. J. Biol. Chem. 288(30), 21473-21481(2013)を参照されたい)。ヒトPCSK4の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NP_060043.2に提供されている。ヒトPCSK5遺伝子配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NG_029445.1に提供されている。ヒトPCSK5の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NR_120409.1、NM_006200.5、NM_001190482.1に提供されている(例えば、Mbikay et al. Genomics 26(1), 123-129(1995)を参照されたい)。ヒトPCSK5の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NP_001177411.1、NP_006191.2に提供されている。ヒトPCSK6遺伝子配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NG_030047.3に提供されている。ヒトPCSK6の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NM_138325.3、NM_001291309.1、NM_138323.2、NM_138324.2、NM_138322.3、NM_138319.3、NM_002570.4に提供されている(例えば、Tsuji et al. J. Biochem. 122(2), 438-452(1997)を参照されたい)。ヒトPCSK7の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NM_

10

20

30

40

50

004716.3に提供されている(例えば、Stickel et al. Hum. Mol. Genet. 23(14), 3883-3890(2014)を参照されたい)。ヒトPCSK7の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NP_004707.2に提供されている。ヒトPCSK8遺伝子配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NG_033017.1に提供されている。ヒトPCSK8の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NM_003791.3に提供されている(例えば、Weiss et al. J. Invest. Dermatol. 134(1), 168-175(2014)を参照されたい)。ヒトPCSK8の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NP_003782.1に提供されている。ヒトPCSK9遺伝子配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NG_009061.1に提供されている。ヒトPCSK9の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号XM_011541193.1、NR_110451.1、及びNM_174936.3に提供されている(例えば、Brouwers et al. Clin. Sci. 126(9), 679-684(2014)を参照されたい)。ヒトPCSK9の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号XP_011539495.1及びNP_777596.2に提供されている。

10

【0394】

いくつかの実施形態では、例えばホモ接合性欠損症につながる、プロホルモン転換酵素、例えばPCSK1の例示的な変異は、例えば、表3の参考文献に記載されており、各参考文献は、参照により本明細書に援用される。

20

【0395】

いくつかの実施形態では、例えばヘテロ接合性欠損症につながる、プロホルモン転換酵素、例えばPCSK1の例示的な変異は、例えば、表4の参考文献に記載されており、各参考文献は、参照により本明細書に援用される。

【0396】

CPE

カルボキシペプチダーゼE(CPE)、別称カルボキシペプチダーゼH(CPH)または転換酵素は、ポリペプチドからのC末端リジンまたはアルギニン残基の放出を触媒する酵素である。CPEは、多くのニューロペプチド及びペプチドホルモンのプロセッシングに参与している。例えば、CPEは、中間のペプチド前駆体を生成するプロホルモン転換酵素の下流で、成熟ペプチドを生成するために、ポリペプチドをさらにプロセッシングしてC末端の塩基性残基を除去するように作用する。例えば、CPEは、POMCのプロセッシングに参与している。CPEの変異は、肥満に関連付けられている。例えば、病的に肥満の女性患者は、CPE遺伝子の短縮型変異(c.76_98del;p.E26RfsX68)を有すると説明された。例えば、Alsters et al. PLoS ONE. 10.6(2015):e0131417を参照されたい。諸実施形態において、例えばホモ接合性CPE欠損症につながるCPEの例示的な変異は、例えば、参照により本明細書に援用されるAlsters et al. PLoS One. 10.6(2015):e0131417に記載されている。

30

40

【0397】

CPEの例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NM_001873.2に提供されている(Skalka et al. Oncogene 32(23), 2836-2847(2013))。CPEの例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NP_001864.1に提供されている。

【0398】

Sim1

Single-minded 1(Sim1)は、体重、エネルギー消費量、及び食欲

50

を制御する視床下部の室傍核の発達に關与する転写因子である。Sim1は、POMC-MC4R経路のMC4Rに作用する。Sim1の機能欠損(例えば、Sim1+/-マウス及びSim1-/-マウスにおけるもの)は、過食症、肥満、及び食事性肥満の易罹患性の増加を引き起こすと報告されている。例えば、Xiet al. PLoS One. 7.4(2012): e36453を参照されたい。また、マウスにおけるSim1ニューロンの切除は、食物摂取量の増加及びエネルギー消費量の低減によって引き起こされた肥満につながった。同上参照。諸実施形態において、例えばヘテロ接合性Sim1欠損症につながるSim1の例示的な変異は、例えば、参照により本明細書に援用されるBonnefond et al. J. Clin. Invest. 123.7(2013): 3037-41に記載されている。

10

【0399】

ヒトSIM1遺伝子配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号NG_008230.1に提供されている。ヒトSIM1の例示的な核酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号XM_011536073.1(例えば、Ramachandrapa et al. J. Clin. Invest. 123(7), 3042-3050(2013)を参照されたい)、XM_011536072.1、XM_005267100.2、NM_005068.2に提供されている。ヒトSIM1の例示的なアミノ酸配列は、参照により本明細書に援用されるGenBank受入番号XP_011534375.1、XP_011534374.1、XP_005267157.1、NP_005059.2に提供されている。

20

【0400】

BBS1~20

BBS1~BBS20は、バルデ・ビードル症候群に關連する20個の遺伝子である。BBS遺伝子のうちの1つ以上における変異(複数可)は、肥満、盲目、及び聴覚の喪失に關連付けられている。神経系のBBS1遺伝子が欠如しているマウスは、肥満を発症することが示されている。例えば、Guo et al. PLoS Genetics 12.2(2016): e1005890を参照されたい。また、BBS遺伝子の変異のヘテロ接合性キャリアは、対照対象よりも高い肥満傾向を有すると説明されている。例えば、Gupta et al. J. Endocrinol. 203(2009): 327-36を参照されたい。

30

【0401】

本明細書に記載されるいずれかの方法の諸実施形態において、本方法は、遺伝子BBS1~BBS20のうちの1つ以上に1つ以上の変異を有する対象を治療することを含む。諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、遺伝子BBS1~BBS20のうちの1つ以上に1つ以上の変異を有する対象を治療するための本明細書に記載のMC4Rアゴニストの使用を含む。例示的な変異は、BBS遺伝子のうちの1つ以上、例えば、BBS2、BBS4、及び/またはBBS6におけるノンコーディングバリエーションを含む。例えば、BBS6及びBBS4におけるSNPは、いくつかの報告により成人及び小児期の肥満に關連していることが示されている。例えば、Gupta et al. J. Endocrinol. 203(2009): 327-36を参照されたい。

40

【0402】

ALMS1

アルストレーム症候群(ALMS)は、罹患した対象において若年での2型糖尿病の発症につながり得る、盲目、聴覚消失、糖尿病、及び肥満、高インスリン血症、及びグルコース代謝異常に關連した常染色体劣性遺伝疾患である。ALMSは、染色体2p13にマッピングされている遺伝子であるALMS1の変異によって引き起こされる。早期発症肥満から空腹時血糖異常または耐糖能障害及び顕性糖尿病への進行は、体重減少の存在においても年齢に伴うインスリン耐性のさらなる悪化を伴わない細胞インスリン分泌の進行性不全が主な原因で起こると考えられている(Bettini et al. Pediatrics 13:59-67, 2012)。織毛タンパク質としてのAL

50

MS1の特定は、観察される表現型のうちのいくつか、及びバルデ・ビードル症候群を含む他の織毛関連疾患とのそれらの類似性を説明する。

【0403】

アルストレーム症候群に関係する核酸配列、その核酸配列のパリアント、その核酸配列により産生されるタンパク質、及び個体がアルストレーム症候群のキャリアであるかを判定するために個体を試験するためのスクリーニング方法は、例えば、米国特許第7,196,171号に開示されている。

【0404】

本明細書に記載されるいずれかの方法の諸実施形態において、本方法は、ALMS1遺伝子の1つ以上のアレルに1つ以上の変異を有する対象を治療することを含む。諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、この遺伝子に1つ以上の変異を有する対象を治療するための本明細書に記載のMC4Rアゴニストの使用を含む。

10

【0405】

アルストレーム症候群に関係する核酸配列、その核酸配列のパリアント、その核酸配列により産生されるタンパク質、及び個体がアルストレーム症候群のキャリアであるかを判定するために個体を試験するためのスクリーニング方法は、例えば、米国特許第7,196,171号に開示されている。

【0406】

偽性副甲状腺機能低下症 (GNAS1)

偽性副甲状腺機能低下症において、身体は副甲状腺ホルモンに応答することができず、肥満及び低身長に関連する臨床症状のうちの1つである。主な症状は、低いカルシウムレベル及び高い血中リン酸レベルである。罹患した個体は、白内障、歯科疾患、発作、しびれ、及び/または筋強縮 (筋攣縮及び手足の痙攣) を有する。症状は、典型的には初めに小児期に観察される。この障害を有する人々は、甲状腺刺激ホルモン及びゴナドトロピンといった他のホルモンにも抵抗性である。1A型は、低身長、丸顔、肥満、及び短い手骨を含む、オールブライト遺伝性骨異栄養症と称される一群の症状にも関連している。偽性副甲状腺機能低下症1A型は、GNAS1遺伝子の変異によって引き起こされ、常染色体優性様式で遺伝する。GNAS1遺伝子は例えば、US20060147936に記載されている。

20

【0407】

本明細書に記載されるいずれかの方法の諸実施形態において、本方法は、GNAS1遺伝子の1つ以上のアレルに1つ以上の変異を有する対象を治療することを含む。諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、この遺伝子に1つ以上の変異を有する対象を治療するための本明細書に記載のMC4Rアゴニストの使用を含む。

30

【0408】

さらなる遺伝子

本明細書に開示される方法において有用なさらなる遺伝子には、BDNF、MCH1R、MCH、NTRK2、SIM1 (J Clin Invest. 2013; 123(7): 3042-3050. doi: 10.1172/JCI68016)、ENPP1、COH1、CNR1、NPC1、c-MAF、PTER、FTO、TMEM18 (小児期)、SDCCAG8、TNKS/MSRA、GNPDA2 (小児期)、NEGr1、INSIG2、KCTD15、NROB2、及び16p11.2欠失 (SH2B1遺伝子を含む) が含まれる。

40

【0409】

本明細書に記載されるいずれかの方法の諸実施形態において、本方法は、これらの遺伝子のうちの1つ以上のうちの1つ以上に1つ以上の変異を有する対象を治療することを含む。諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、これらの遺伝子のうちの1つ以上に変異を有する対象を治療するための本明細書に記載のMC4Rアゴニストの使用を含む。

【0410】

障害

50

本明細書に記載の方法及び組成物によると、いくつかの実施形態では、MC4Rアゴニスト、例えば本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチドは、代謝障害、例えば肥満、過食症、またはメタボリックシンドロームなどの障害を治療するために使用される。

【0411】

諸実施形態において、MC4Rアゴニスト、例えば本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチドは、POMC-MC4R経路の1つ以上の成分の欠損症によって引き起こされる遺伝性障害を治療するために使用される。諸実施形態において、MC4Rアゴニスト、例えば本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチドは、ブラダー・ウィリー症候群(PWS)またはPOMCヌル肥満などの遺伝性障害を治療するために使用される。諸実施形態において、MC4Rアゴニスト、例えば本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチドは、次の遺伝子：POMC、PCSK1、MAGEL2、レプチン-R、レプチン、5-HT2c受容体、NhhL2、プロホルモン転換酵素、CPE、MC4R、またはSim1のうちの1つ以上の欠損に関連する遺伝性障害を治療するために使用される。諸実施形態において、MC4Rアゴニスト、例えば本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチドは、例えばPOMCイントロンにおけるPOMC遺伝子の過剰メチル化に関連する遺伝性障害を治療するために使用される。

10

【0412】

諸実施形態において、遺伝性障害は、肥満、例えば重度の肥満、及び/または過食症に関連する。

20

【0413】

ブラダー・ウィリー症候群(PWS)

ブラダー・ウィリー症候群(PWS)は、米国ではおよそ8,000人に1人から25,000人に1人の患者に及ぶ有症率の希少な遺伝性疾患である。PWSの特徴は、重度の肥満及び他の合併症につながる重度の過食症、すなわち他の全てに優先する生理学的な摂食欲求である。肥満は、PWS患者にとって最大の健康上の脅威のうちの1つであり、過食症は、過食を防止するために高コストかつ常時の監督を必要とし、PWS患者の独立して生活する能力を損なう。監督が行われなければ、これらの患者は、窒息、胃破裂の結果として、または病的肥満により引き起こされる合併症から、時期尚早に死亡する可能性が高い。現在、PWSに関連した肥満及び過食症のための認可されている治療は存在しない。

30

【0414】

PWSの症状としては、成長障害を伴う乳児の筋緊張低下、小児期の急速な体重増加及び過食、ならびに知的障害、発育遅延、低身長、性腺機能低下症が挙げられる。PWSの診断基準は、例えばHolm et al. *Pediatrics* 91(1993): 398-402に記載されている。

【0415】

PWSの根底にある遺伝学には、ヒトの15番染色体、特に15q11-q13における、いくつかの遺伝子の機能欠損が関与すると考えられている。例えば、Schaaf et al. *Nat. Genet.* 45, 11(2013): 1405-09を参照されたい。15番染色体のこの区域におけるタンパク質コード遺伝子は、MKRN3、MAGEL2、NDN、NPAP1、及びSNURF-SNRPNを含む。同上参照。MAGEL2ヌル欠損症の例は、例えば、参照により本明細書に援用されるSchaaf et al. 及びSoden et al. *Sci Transl Med.* 2014 Dec 3; 6(265): 265ra168に記載されている。PWS患者の約70%は、父方の15q11-q13染色体領域に大きな欠失(約4Mb)を有する。例えば、Bervini et al. *Front. Neuroendocrinol.* 34(2014): 107-119を参照されたい。PWS患者の約25%は、母性片親性ダイソミーを有する。同上参照。MAGEL2遺伝子発現が欠如しているマウスはPOMCニューロン

40

50

障害を有し、PWSを有するヒトにより呈されるものと同じ症状のうちのいくつかを発症する。MAGEL2遺伝子(ヒトの15番染色体で見出される)の欠損は、通常は下流MC4受容体を活性化することにより満腹感を促進するMC4経路の主要な成分であるプロオピオメラノコルチン(POMC)ニューロンの機能を損ない得ると考えられている。この機能障害は、MC4経路における遮断物を作り出し得る。

【0416】

理論に束縛されることを望むものではないが、本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチドは、欠陥のあるPOMCニューロンを迂回し、MC4経路の遮断物下のMC4経路を活性化させることにより、PWS対象の体重及び食欲の制御を復元し得ると考えられる。例えば、本明細書に記載のメラノコルチン受容体アゴニスト、例えばセトメラノチドは、MSHのための補充療法として作用することができる。

10

【0417】

POMCヌル肥満

POMC欠損症候群としても説明される、POMCヌル肥満を有する患者は、プロオピオメラノコルチン(POMC)遺伝子のホモ接合性機能欠損を有し、これは、早期発症型の重度の肥満をもたらす。POMCヌル変異を有する患者は、BMIが40を超え、制御されない食欲(重度過食症)が小児期に始まる、重度の肥満を有する。この遺伝性障害は副腎機能低下症などのホルモン欠損症にも関連する場合があります、赤毛及び色白の皮膚が一般的である。この障害は早期死亡にもつながり得る。POMCヌル肥満は極めて希少な遺伝性障害であり、この状態に関連した肥満及び過食症のための認可されている治療は存在しない。世界的には推定50~500人のPOMCヌル患者が存在する。

20

【0418】

バルデ・ビードル症候群(BBS)

諸実施形態において、本明細書に記載のMC4Rアゴニストは、バルデ・ビードル症候群(BBS)を治療するために使用される。BBSは、遺伝的に異質な障害である。BBSはローレンス・ムーン・ビードル症候群の一形態であり、肥満、網膜症、学習障害、多指症、及び性器形成不全を特徴とする。例えば、Green et al. New Engl. J. Med. 321(1989):1002-9を参照されたい。理論に束縛されることを望むものではないが、BBSは、20個の遺伝子(BBS1~BBS20)のうちの一つ以上における一つ以上の変異(複数可)を特徴とすると考えられている。BBS遺伝子のほとんどは、繊毛の機能、形成、及び安定性に重要であると考えられるタンパク質をコードする。8つのBBSタンパク質(BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、BBS8、BBS9、及びBBS18)は、繊毛膜への輸送を媒介するBBSomeと呼ばれる複合体を形成すると考えられている。BBS6、BBS10、及びBBS12は、CCT/TRICファミリーのII型シャペロニンと複合体を形成すると考えられている。

30

【0419】

BBS遺伝子(複数可)の変異(複数可)は、繊毛、例えば神経繊毛の欠損、または繊毛制御機能異常につながると考えられている。繊毛機能異常は、レプチンシグナル伝達異常及び高レプチン血症を引き起こすと考えられている。エネルギー恒常性及び肥満関連障害における一次繊毛及び繊毛タンパク質の役割は、例えば、Gupta et al. J. Endocrinol. 203(2009):327-36、及びOh et al. Cell Metab. 21.1(2015):21-31に記載されている。BBS患者は、レプチン耐性を示唆する高レプチン血症を有し、BBS患者のトリグリセリド、レプチン、拡張期BP-Z、及び内臓脂肪量は、対照よりも著しく高いことが見出されている。例えば、Feuillan et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 96.3(2011)を参照されたい。例えば、BBS変異体マウスの肥満は、レプチン耐性及びレプチン受容体輸送の欠損によって引き起こされると考えられている。例えば、Berbari et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 110.19(2013):7796-7801を参照されたい。BBS2、BB4

40

50

、及びBB6変異体マウスは高レプチン血症性であることが示されており、レプチンに应答してその食物摂取量を低減させることができなかつた。例えば、Berbari et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 110.19(2013): 7796-7801を参照されたい。

【0420】

アルストレーム症候群

アルストレーム症候群(ALMS)は、罹患した対象において若年での2型糖尿病の発症につながり得る、重度の肥満、高インスリン血症、及びグルコース代謝異常を含む臨床症状を伴う常染色体劣性遺伝疾患である。ALMSは、染色体2p13にマッピングされている遺伝子であるALMS1の変異によって引き起こされる。

10

【0421】

早期発症肥満から空腹時血糖異常または耐糖能障害及び顕性糖尿病への進行は、体重減少の存在においても年齢に伴うインスリン耐性のさらなる悪化を伴わない細胞インスリン分泌の進行性不全が主な原因で起こると考えられている(Bettini et al. Pediatr. Diabetes 13:59-67, 2012)。

【0422】

転帰

諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、重量(例えば体重)の低減、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)の検出可能な減少の非存在、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、1日/1週間/1か月の食物摂取量の低減、胴囲の低減、血圧の検出可能な上昇の非存在、または、例えば対照と比べた、対象の血圧の低下を含む、1つ以上の転帰をもたらす。

20

【0423】

諸実施形態において、対照は、MC4Rアゴニストの投与(それを用いた治療)前の対象のパラメータの測定値である。諸実施形態において、対照は、所定値、例えば、平均的な肥満ヒト集団、例えば対象と同様の年齢及び性別の集団におけるパラメータの値、または過去のある時点(例えば、過去の、例えば医師、医療施設、または研究所への訪問時)に測定された対象のパラメータの値である。

【0424】

諸実施形態において、この転帰(例えば、所与のパラメータの低減、増加、検出可能な減少の非存在、または検出可能な増加の非存在)は、MC4Rアゴニストを用いた治療の開始から1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後の対象において測定される。他の実施形態では、この転帰(例えば、所与のパラメータの低減、増加、検出可能な減少の非存在、または検出可能な増加の非存在)は、治療過程のある期間にわたり(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週間の期間にわたり)対象において測定される。

30

【0425】

諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、対照(例えば、治療前の対象の体重、または所定値、例えば、対象と同様の年齢及び性別の、治療介入を受けていない肥満のヒト集団の平均体重、または過去の測定時、例えば過去の訪問時の対象の体重)と比較して、対象の重量(例えば体重)を低減させる。諸実施形態において、この低減は、1週間の治療後に約1kg~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。諸実施形態において、この低減は、例えば、1~2週間以上の治療、2~4週間以上の治療、4~8週間以上の治療、8~16週間の治療、または16~32週間以上の治療の期間にわたり、約1~2kg/週、例えば約2kg/週の減少率におけるものである。

40

【0426】

重量、例えば体重の測定は、当該技術分野において標準的な方法を使用して行うことができる。

50

【0427】

諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、対照（例えば、治療前の対象の空腹レベル、または所定の空腹レベル、例えば、対象と同様の年齢及び性別の肥満のヒト集団の平均空腹レベル、または過去の測定時、例えば過去の訪問時の対象の空腹レベル）と比較して、対象の空腹レベルを低下させる。諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、対象の空腹感の消失をもたらす。

【0428】

諸実施形態において、空腹感は、0～10の範囲であり本明細書に記載される Likert 空腹感スケールなどのスケールによって測定される。諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、対照（例えば、治療前の対象の空腹レベル、または所定の空腹レベル、例えば、対象と同様の年齢及び性別の肥満のヒト集団の平均空腹レベル、または過去の測定時、例えば過去の訪問時の対象の空腹レベル）と比較して、対象の空腹スコアを低減させる。諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、対照（例えば、治療前の対象の空腹レベル、または所定の空腹レベル、例えば、対象と同様の年齢及び性別の肥満のヒト集団の平均空腹レベル、または過去の測定時、例えば過去の訪問時の対象の空腹レベル）と比較して、Likert 空腹感スケールのスコアを低下させる、例えば、スコアを少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10点低下させる。諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、治療後に Likert 空腹感スケールで0のスコアをもたらす。

10

【0429】

諸実施形態において、空腹レベルの低下は、1～2週間以上の治療、2～4週間以上の治療、4～8週間以上の治療、または8～16週間以上の治療の後に測定/観察される。

20

【0430】

REEは、対象の基礎代謝率の尺度であり、Chen et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 100.4 (2015) : 1639 - 45に記載されるものなどの方法を使用して判定することができる。諸実施形態において、REEは、治療後の特定の時点（例えば、3、4、5、6、7日、もしくは1、2、3、4週間、またはそれ以上後）において、間接熱量測定室（whole-room indirect calorimeter）（別称、代謝チャンバ）に対象を入れることによって判定することができる。諸実施形態において、REEは30分の測定期間で測定され、いくつかの場合では、いくつかの30分期間からのREE値が平均されて、平均REEが生成される。諸実施形態において、REEは、対象が心理的または身体的なストレスなしで覚醒している熱中性（例えば約25℃）で10～12時間の絶食期間の後に判定されてもよい。諸実施形態において、REEは、単位時間当たりのエネルギー（例えば、kcal/時またはkcal/日）の単位で測定される。諸実施形態において、REEは、例えば実施例に記載されるように、対象のkg除脂肪体重に対して測定される（例えば、REE/kg除脂肪量）。

30

【0431】

諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、例えば、治療の3、4、5、6、7日、もしくは1、2、3、4週間、またはそれ以上後に測定したとき、1時間、1日（例えば、24時間）、1週間（例えば、7日間）、または1か月（例えば、30日間）の期間にわたる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）を、対照REE（例えば治療前の対象のREE、または所定のREE、例えば、対象と同様の年齢及び性別であり体重について正規化された肥満のヒト集団の平均REE、または過去の測定時、例えば過去の訪問時の対象のREE）と比較して変化または減少させない。

40

【0432】

諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、例えば、治療の3、4、5、6、7日、もしくは1、2、3、4週間、またはそれ以上後に測定したとき、1時間、1日（例えば、24時間）、1週間（例えば、7日間）、または1か月（例えば、30日間）の期間にわたる対象のエネルギー消費量、例えば除脂肪体重1kg当たりの安静時エネルギー消

50

費量 (R E E) を、対照 R E E (例えば治療前の対象の R E E、または所定の R E E、例えば、対象と同様の年齢及び性別の肥満のヒト集団の平均 R E E、または過去の測定時、例えば過去の訪問時の対象の R E E) と比較して検出可能に変化または減少させない。

【 0 4 3 3 】

諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、例えば、治療の 3、4、5、6、7 日、もしくは 1、2、3、4 週間、またはそれ以上後に測定したとき、1 時間、1 日 (例えば、24 時間)、1 週間 (例えば、7 日間)、または 1 か月 (例えば、30 日間) の期間にわたる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 (R E E) を、対照 R E E (例えば治療前の対象の R E E、または所定の R E E、例えば、対象と同様の年齢及び性別であり体重について正規化された肥満のヒト集団の平均 R E E、または過去の測定時、例えば過去の訪問時の対象の R E E) と比較して増加させる。

10

【 0 4 3 4 】

諸実施形態において、例えば、治療の 3、4、5、6、7 日、もしくは 1、2、3、4 週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の R E E の増加は、少なくとも 20 k c a l / 日 (例えば、少なくとも 20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150 k c a l / 日、またはそれ以上) である。

【 0 4 3 5 】

諸実施形態において、例えば、治療の 3、4、5、6、7 日、もしくは 1、2、3、4 週間、またはそれ以上後に測定したときの、治療前の対象の R E E と比較した対象の R E E の増加は、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) である。

20

【 0 4 3 6 】

諸実施形態において、例えば成人対象に関する、M C 4 R アゴニストでの治療後 (例えば、治療の 3、4、5、6、7 日、もしくは 1、2、3、4 週間、またはそれ以上後) の対象 (例えば成人対象) の R E E は、少なくとも 1800 k c a l / 日 (例えば、少なくとも 1800、1825、1850、1875、1900、1925、1950、1975、2000、2025、2050、2100、2150、2200、2250、2300、2400 k c a l / 日、またはそれ以上) である。諸実施形態において、例えば小児患者に関する、M C 4 R アゴニストでの治療後 (例えば、治療の 3、4、5、6、7 日、

30

【 0 4 3 7 】

諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、対象による食物摂取量を対照 (例えば、治療前の対象の食物摂取量、または所定の食物摂取量レベル、例えば、平均的なヒト肥満集団の食物摂取量、または過去の測定時、例えば過去の訪問時の対象の食物摂取量) と比較して低減させ、例えば、食物摂取量は、一日の食物摂取量または 24 時間もしくは 1 週間にわたる食物摂取量として測定される。諸実施形態において、この低減は、例えば成人対象に関する、例えば一日の食物摂取量、または 24 時間、もしくは 1 週間、もしくは 30 日間、もしくはそれより長い期間にわたる食物摂取量で、少なくとも 100 キロカロリー、例えば、少なくとも 100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、1000 キロカロリー、またはそれ以上である。諸実施形態において、平均食物摂取量は、例えば約 1 歳の小児対象において、M C 4 R アゴニスト、例えばセトメラノチドでの治療後に、約 100 k c a l / k g / 日以上ベースラインから、約 90、80、70、60、50、40、30、20、または 10 k c a l / k g / 日以下に減少し得る。諸実施形態において、平均食物摂取量は、例えば青年期後期の小児対象において、M C 4 R アゴニスト、例えばセトメラノチドでの治療後に、約 40

40

50

kcal/kg/日以上 of ベースラインから、約 35、30、20、または 10 kcal/kg/日以下に減少し得る。

【0438】

食物摂取量は、例えば Rutishauser, Pub. Health Nutr. 87A (2005): 1100-07 に記載されている標準的な方法によって判定することができる。

【0439】

諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の胴囲を対照（例えば、治療前の対象の胴囲、または過去の測定時、例えば過去の訪問時の対象の胴囲）と比較して低減させる。

10

【0440】

諸実施形態において、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの、対照（例えば、治療前の対象の胴囲、または所定の胴囲、例えば、同様の年齢及び性別の平均的な肥満のヒト集団の胴囲、または過去の測定時、例えば過去の訪問時の対象の胴囲）と比較した対象（例えば成人対象）の胴囲の低減は、少なくとも 2 cm（例えば、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、10 cm、またはそれ以上）である。

【0441】

諸実施形態において、胴囲は、標準的な方法を使用して測定される。諸実施形態において、胴囲は、対象の中央部周囲、例えば、対象の腹部周囲の、最大周径である。他の実施形態では、胴囲は、自然な胴回り（例えば、一番下の肋骨と寛骨頂部との間）、臍回り、または中央部の最も狭い点で測定される。

20

【0442】

諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の血圧（例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧）を、対照血圧（例えば、治療前の対象の血圧、または所定の血圧、例えば、同様の年齢及び性別の平均的な肥満のヒト集団の血圧、または過去の測定時、例えば過去の訪問時の対象の血圧）と比較して検出可能に上昇させない。

【0443】

諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの対象の血圧（例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧）対照血圧（例えば、治療前の対象の血圧、または所定の血圧、例えば、同様の年齢及び性別の平均的な肥満のヒト集団の血圧、または過去の測定時、例えば過去の訪問時の対象の血圧）を低下させる。

30

【0444】

諸実施形態において、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの、治療前の対象の血圧と比較した血圧、例えば収縮期血圧の低下は、少なくとも 3 mmHg（例えば、少なくとも 3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7 mmHg、またはそれ以上）である。

40

【0445】

諸実施形態において、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの、治療前の対象の血圧と比較した血圧、例えば拡張期血圧の低下は、少なくとも 4 mmHg（例えば、少なくとも 4、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 mmHg、またはそれ以上）である。

【0446】

諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、心拍数または血圧に有害作用をもたらさない。

【0447】

対象

50

本明細書に記載のいずれかの方法によれば、特定の実施形態では、対象は、例えば本明細書に記載のアゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、またはアゴニストの第1の投与の時点で肥満である。諸実施形態において、対象は、例えば、本明細書に記載のアゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、またはアゴニストの第1の投与の時点で、重度肥満の小児または成人患者である。諸実施形態において、対象は、例えば本明細書に記載のアゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、またはアゴニストの第1の投与の時点で食欲過剰である。

【0448】

諸実施形態において、対象（例えば成人対象）は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 $25 \text{ kg} / \text{m}^2$ または $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超（例えば、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 $50 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する。

10

【0449】

諸実施形態において、対象（例えば小児対象）は、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、85～95パーセントイルより高い肥満度指数（BMI）を有する。

【0450】

諸実施形態において、対象は、例えば、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、少なくとも約 5 kg 、例えば、少なくとも約 5 kg 、 10 kg 、 20 kg 、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、205、210、215、 220 kg 、またはそれ以上の体重を有する。諸実施形態において、対象は、例えば、アゴニストの投与前、例えば、アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、少なくとも 20 kg 、少なくとも 60 kg 、または少なくとも 100 kg の体重を有する。

20

【0451】

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

30

【0452】

諸実施形態において、対象は、小児対象、例えば、18歳以下（例えば、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または1歳以下）である。

【0453】

諸実施形態において、対象は、POMC - MC4R経路の1つ以上の遺伝子の欠損、例えば遺伝子欠損、もしくは変異を有するか、または有するものとして特定される。諸実施形態において、対象は、POMC、PCSK1、MAGEL2、レプチン受容体、レプチン、5-HT2c受容体、NHLH2、プロホルモン転換酵素、CPE、MC4R、もしくはSim1遺伝子、またはPOMC - MC4R経路の機能を損なう他の遺伝子における1つ以上の変異を有するか、または有するものとして特定される。諸実施形態において、対象は、過剰メチル化POMC遺伝子（例えば、POMCイントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば5'メチルシトシンを含む、例えばPOMC遺伝子のCpGアイランドにおいて過剰メチル化されているもの）を有するか、または有するものとして特定される。

40

【0454】

諸実施形態において、対象は、プラダー・ウィリー症候群を有する。

50

【0455】

諸実施形態において、対象は、15番染色体の15q11-q13領域、例えば父方アレルに機能欠損変異を有するか、または有するものとして特定される。

【0456】

諸実施形態において、対象は、MAGEL2遺伝子に変異（例えば機能欠損変異）を有するか、または有するものとして特定される。

【0457】

諸実施形態において、対象は、POMCヌル、PCSK1ヌル遺伝子型、MAGEL2ヌル遺伝子型、レプチン受容体ヌル遺伝子型、レプチンヌル遺伝子型、5-HT2c受容体ヌル遺伝子型、NHLH2ヌル遺伝子型、プロホルモン転換酵素ヌル遺伝子型、CPEヌル遺伝子型、MC4Rヌル遺伝子型、及び/もしくはSIM1ヌル遺伝子型を有するか、または有するものとして特定される。例えば、対象は、POMCヌル、PCSK1ヌル肥満、MAGEL2ヌル肥満、レプチン受容体ヌル肥満、レプチンヌル肥満、5-HT2c受容体ヌル肥満、NHLH2ヌル肥満、プロホルモン転換酵素ヌル遺伝子型、CPEヌル肥満、MC4Rヌル肥満、及び/もしくはSIM1ヌル肥満を有するか、または有するものとして特定される。

10

【0458】

諸実施形態において、対象は、本明細書に記載のPOMC変異、例えば表1に記載のPOMC変異を有するか、または有するものとして特定される。諸実施形態において、対象は、Cys28Phe、Leu37Phe、His143Glu、Phe144Leu、Tyr221Cys、Pro231Leu、Arg236Gly、またはGlu244Xのうちの一つ以上から選択されるPOMCアミノ酸配列に変異を有するか、または有するものとして特定され、このアミノ酸配列の付番は、Takahashi, et al. 1981 *Febs Letters* 135(1)97に記載されており（また配列番号563として示されており）、シグナルペプチドを含むタンパク質の付番と対応し、Xは、早期終止を示す。

20

【0459】

諸実施形態において、対象は、表2の参考文献に記載のPOMC変異（例えば、ホモ接合性POMC変異）を有するか、または有するものとして特定される。諸実施形態において、対象は、表1の参考文献に記載のPOMC変異（例えば、ヘテロ接合性POMC変異）を有するか、または有するものとして特定される。

30

【0460】

諸実施形態において、POMC変異は、ホモ接合性変異である。諸実施形態において、POMC変異は、ヘテロ接合性変異（例えば、複合ヘテロ接合性変異）である。諸実施形態において、POMC変異は、機能欠損変異である。諸実施形態において、POMC変異は、部分的機能欠損変異である。

【0461】

諸実施形態において、対象は、POMC遺伝子における過剰メチル化、例えば、POMC遺伝子のエクソン3における過剰メチル化、またはPOMC遺伝子のイントロン2-エクソン3境界における過剰メチル化、例えば、POMC遺伝子のイントロン2-エクソン3境界のCpGアイランドにおける過剰メチル化を有するか、または有するものとして特定される。

40

【0462】

諸実施形態において、対象は、本明細書に記載のPCSK1変異、例えば、ヘテロ接合性ナンセンスバリエーション（p.Arg80*）、表3の参考文献に記載されるPCSK1変異（例えば、ホモ接合性変異）、または表4の参考文献に記載のPCSK1変異（例えば、ヘテロ接合性変異）を有するか、または有するものとして特定される。諸実施形態において、対象は、Met125Ile、Thr175Met、Asn180Ser、Tyr181His、Gly262Arg、Ser325Asn、Thr558Ala、Asn221Asp、Gln665E、またはS690Thrから選択されるPCSK1アミ

50

ノ酸配列に変異を有するか、または有するものとして特定される。

【0463】

諸実施形態において、PCSK1変異は、ホモ接合性変異である。諸実施形態において、PCSK1変異は、ヘテロ接合性変異（例えば、複合ヘテロ接合性変異）である。諸実施形態において、PCSK1変異は、機能欠損変異である。諸実施形態において、PCSK1変異は、部分的機能欠損変異である。

【0464】

諸実施形態において、対象は、本明細書に記載のMAGEL2変異、例えば、c.1652delT(p.Val551fs)、c.1802delC(p.Pro601fs)、c.3181_3182delAT(p.Ile1061fs)、c.3124C>T(p.Gln1024*)、またはSchaaf et al. Nat. Genet. 45.11(2013):1405-09もしくはSoden et al. Sci Transl Med. 2014 Dec 3;6(265):265ra168に記載の変異を有するか、または有するものとして特定される。諸実施形態において、MAGEL2変異は、ホモ接合性変異である。諸実施形態において、MAGEL2変異は、ヘテロ接合性変異（例えば、複合ヘテロ接合性変異）である。諸実施形態において、MAGEL2変異は、機能欠損変異である。諸実施形態において、MAGEL2変異は、機能/活性の減少を引き起こす。

10

【0465】

諸実施形態において、対象は、本明細書に記載のレプチン変異またはレプチン-R変異を有するか、または有するものとして特定される。諸実施形態において、対象は、本明細書に記載のレプチン変異、例えば、レプチン遺伝子のコドン133におけるグアニンヌクレオチドを欠失させるホモ接合性フレームシフト変異、またはアミノ酸100位(p.D100Y)におけるアスパラギン酸からチロシンへの変化につながるホモ接合性トランスバージョン(c.298G>T)を有するか、または有するものとして特定される。諸実施形態において、対象は、本明細書に記載のレプチン-R変異、例えば、Gln223ArgもしくはLys656Asn変異、または表5の参考文献に記載の変異（例えば、ホモ接合性変異）を有するか、または有するものとして特定される。諸実施形態において、対象は、表6に記載のレプチン-R変異（例えば、ホモ接合性レプチン-R変異）を有するか、または有するものとして特定される。いくつかの実施形態では、対象は、c.2396-1G>T、c.1675G>A、p.Cys604Gly、p.Leu786Pro、p.His800_Asn831del、p.Tyr422His、p.Thr711NfsX18、P.535-1G>A、p.166CfsX7、4-bp delコドン22、11-bp delコドン70、66-bp delコドン514、Trp31X、Ala409Glu、Trp664Arg、His684Pro、1-bp delコドン15、またはArg612Hisから選択されるレプチン-R変異を有するか、または有するものとして特定される。

20

30

【0466】

諸実施形態において、レプチン変異またはレプチン-R変異は、ホモ接合性変異である。諸実施形態において、レプチン変異またはレプチン-R変異は、ヘテロ接合性変異（例えば、複合ヘテロ接合性変異）である。諸実施形態において、レプチン変異またはレプチン-R変異は、機能欠損変異である。諸実施形態において、レプチン変異またはレプチン-R変異は、部分的機能欠損変異である。

40

【0467】

諸実施形態において、対象は、本明細書に記載の5-HT2c受容体変異を有するか、または有するものとして特定される。諸実施形態において、5-HT2c受容体変異は、ホモ接合性変異である。諸実施形態において、5-HT2c受容体変異は、ヘテロ接合性変異（例えば、複合ヘテロ接合性変異）である。諸実施形態において、5-HT2c受容体変異は、機能欠損変異である。諸実施形態において、5-HT2c受容体変異は、部分的機能欠損変異である。

50

【0468】

諸実施形態において、対象は、本明細書に記載のNhLH2変異、例えばGood et al. Nat. Genet. 15 (1997) : 397 - 401に記載のものを有するか、または有するものとして特定される。諸実施形態において、NhLH2変異は、ホモ接合性変異である。諸実施形態において、NhLH2変異は、ヘテロ接合性変異（例えば、複合ヘテロ接合性変異）である。諸実施形態において、NhLH2変異は、機能欠損変異である。諸実施形態において、NhLH2変異は、部分的機能欠損変異である。

【0469】

諸実施形態において、対象は、本明細書に記載のプロホルモン転換酵素変異、例えば、Pritchard et al. J. Endocrinol. 172 (2002) : 411 - 21に記載のもの、または表3もしくは表4の参考文献に記載のものを有するか、または有するものとして特定される。諸実施形態において、プロホルモン転換酵素変異は、ホモ接合性変異である。諸実施形態において、プロホルモン転換酵素変異は、ヘテロ接合性変異（例えば、複合ヘテロ接合性変異）である。諸実施形態において、プロホルモン転換酵素変異は、機能欠損変異である。諸実施形態において、プロホルモン転換酵素変異は、部分的機能欠損変異である。

10

【0470】

諸実施形態において、対象は、本明細書に記載のCPE変異、例えば、(c. 76__98 del ; p. E26RfsX68)、またはAlsters et al. PLoS ONE. 10. 6 (2015) : e0131417に記載のものを有するか、または有するものとして特定される。諸実施形態において、CPE変異は、ホモ接合性変異である。諸実施形態において、CPE変異は、ヘテロ接合性変異（例えば、複合ヘテロ接合性変異）である。諸実施形態において、CPE変異は、機能欠損変異である。諸実施形態において、CPE変異は、部分的機能欠損変異である。

20

【0471】

諸実施形態において、対象は、本明細書に記載のSIM1変異、例えば、Bonnet et al. J. Clin. Invest. 123. 7 (2013) : 3037 - 41に記載のものを有するか、または有するものとして特定される。諸実施形態において、SIM1変異は、ホモ接合性変異である。諸実施形態において、SIM1変異は、ヘテロ接合性変異（例えば、複合ヘテロ接合性変異）である。諸実施形態において、SIM1変異は、機能欠損変異である。諸実施形態において、SIM1変異は、部分的機能欠損変異である。

30

【0472】

諸実施形態において、本明細書における方法は、POMC - MC4R経路の1つ以上の遺伝子の欠損、例えば遺伝子欠損、もしくは変異を有する対象を特定または選択することを含み得る。諸実施形態において、本明細書における方法は、遺伝子型、所定の配列、または変異の知識を取得することを含み得る。諸実施形態において、本明細書における方法は、例えば、POMC、PCSK1、MAGEL2、レプチン受容体、レプチン、5-HT2c受容体、NhHL2、プロホルモン転換酵素、CPE、MC4R、Sim1、及び/または他のPOMC - MC4R経路遺伝子のうちの1つ以上における変異の遺伝子型の知識を取得することを含み得る。諸実施形態において、アゴニストは、本明細書に記載の遺伝子、POMC、PCSK1、MAGEL2、レプチン受容体、レプチン、5-HT2c受容体、NhHL2、プロホルモン転換酵素、CPE、MC4R、Sim1、または他のPOMC - MC4R経路遺伝子のうちの1つ以上における所定の配列、例えば変異の知識の取得、例えば検出または特定に応じて投与される。

40

【0473】

諸実施形態において、本明細書における方法は、POMC遺伝子（例えば、POMCイントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば5'メチルシトシンを含む、例えばPOMC遺伝子のCpGアイランドにおいて過剰メチル化されているもの）のメチル化の状態の知識を取得することを含み得る。諸実施形態におい

50

て、アゴニストは、過剰メチル化の検出に応じて投与される。

【0474】

諸実施形態において、本明細書における方法は、対象の遺伝子型の知識を取得すること、例えば、15番染色体の15q11-q13領域（例えば、父方アレル）またはMAGE L2遺伝子の遺伝子型の知識を取得することを含み得る。諸実施形態において、アゴニストは、15番染色体の15q11-q13領域（例えば、父方アレル）またはMAGE L2遺伝子における所定の配列、例えば変異の検出に応じて投与される。

【0475】

諸実施形態において、遺伝子に特定の遺伝子型または所定の配列、例えば変異を有するものとしての対象の特定または選択は、特定の遺伝子型または所定の配列、例えば変異の知識を取得することを含み得る。そのような知識は、「定義」の節に詳述したように、いくつかの方法で取得することができる。

10

【0476】

いくつかの実施形態では、配列は、例えば、その配列を「直接的に取得すること」または「間接的に取得すること」によりヌクレオチド配列の所有権を得ることによって取得される。「配列を直接的に取得すること」とは、配列を得るためのプロセスを行うこと（例えば、合成法または分析法を行うこと）、例えば配列決定法（例えば、次世代配列決定（NGS）法）を行うことを意味する。「配列を間接的に取得すること」とは、別の当事者または供給源（例えば、その配列を直接的に取得した第三者研究所）から、その配列の情報もしくは知識を受領すること、またはその配列を受領することを指す。取得される配列は完全な配列である必要はなく、例えば、少なくとも1つのヌクレオチドの配列決定、または、本明細書に開示される遺伝子型もしくは所定の配列、例えば変異が対象に存在するものとして特定する情報もしくは知識を得ることは、配列を取得することに相当する。

20

【0477】

諸実施形態において、配列は、直接的に取得されてもよい。配列を直接的に取得することには、物理的物質、例えば出発材料、例えば組織試料、例えば血液試料もしくは組織生検の物理的変化を含むプロセス、または単離核酸（例えばDNAまたはRNA）試料の分析を行うことが含まれる。例示的な変化としては、2つ以上の出発材料から物理的実体を作製すること、ゲノムDNA断片などの物質をせん断または断片化すること、物質を分離または精製すること（例えば、組織から核酸試料を単離すること）、2つ以上の別々の実体を合わせて混合物にすること、共有結合もしくは非共有結合の切断または形成を含む化学反応を行うことが挙げられる。値を直接的に取得することには、上述のように、試料または別の物質の物理的変化を含むプロセスを行うことが含まれる。

30

【0478】

いくつかの実施形態では、特定の遺伝子型または所定の配列、例えば変異の知識を取得することは、例えば、遺伝子型または所定の配列、例えば変異が判定される試料を取得することを含み得る。「試料を取得すること」とは、この用語が本明細書で使用される場合、試料、例えば組織試料もしくは核酸試料を「直接的に取得すること」または「間接的に取得すること」によって、その試料の所有権を得ることを指す。「試料を直接的に取得すること」とは、試料を得るためのプロセスを行うこと（例えば、手術または抽出などの物理的方法を行うこと）を意味する。「試料を間接的に取得すること」とは、別の当事者または供給源（例えば、その試料を直接的に取得した第三者研究所）から、その試料を受領することを指す。試料を直接的に取得することには、物理的物質、例えば出発材料、例えば組織、例えばヒト患者の組織、または患者から過去に単離された組織の物理的変化を含むプロセスを行うことが含まれる。例示的な変化としては、出発材料から物理的実体を作製すること、組織を解剖または剥離すること、物質（例えば、試料組織または核酸試料）を分離または精製すること、2つ以上の別々の実体を合わせて混合物にすること、共有結合もしくは非共有結合の切断または形成を含む化学反応を行うことが挙げられる。試料を直接的に取得することには、例えば、上述のように、試料または別の物質の物理的変化を含むプロセスを行うことが含まれる。

40

50

【0479】

いくつかの態様では、例えば、MC4Rアゴニスト、例えば本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチドに対する応答性の見込みについて、対象を評価する方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、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。諸実施形態において、本方法は、対象のPOMC-MC4R経路の1つ以上の遺伝子の欠損、例えば遺伝子欠損の存在または非存在に関する情報を取得することを含む。

【0480】

諸実施形態において、対象は、本明細書に記載の方法を使用して、POMC-MC4R経路の1つ以上の遺伝子の欠損、例えば遺伝子欠損、例えば変異を有するものとして特定され得る。

10

【0481】

諸実施形態において、欠損、例えば遺伝子欠損、例えば変異を有するものとしての対象の特定は、その対象が、MC4Rアゴニスト、例えば本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチドに（例えば、1つ以上の症状の改善と共に）応答する可能性が高いことを示す。諸実施形態において、症状の改善は、本明細書に記載の転帰を含み得る。例えば、症状の改善は、重量（例えば体重）の低減、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）の検出可能な減少の非存在、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、1日/1週間/1か月の食物摂取量の低減、または、例えば対照と比べた、胴囲の低減を含み得る。

20

【0482】

諸実施形態において、欠損、例えば遺伝子欠損、例えば変異を有するものとしての対象の特定は、その対象が、POMC-MC4R経路の遺伝子欠損がない対象（例えば、肥満の対象、例えば同様の年齢及び/または治療前の体重の対象）、例えば野生型肥満の対象よりも、MC4Rアゴニスト、例えば本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチドに応答する可能性が高い（またはより大きな応答を有する可能性が高い）ことを示す。諸実施形態において、応答する可能性がより高い対象は、例えば、対照、例えば、POMC-MC4R経路の遺伝子欠損がない対象（例えば、肥満の対象、例えば、同様の年齢及び/または治療前の体重の対象）、例えば野生型肥満の対象と比較して、1つ以上の症状、例えば本明細書に記載の症状の改善を有する可能性がより高い。諸実施形態において、より大きな応答を有する可能性が高い対象は、例えば、対照、例えば、POMC-MC4R経路の遺伝子欠損がない対象（例えば、肥満の対象、例えば、同様の年齢及び/または治療前の体重の対象）、例えば野生型肥満の対象と比較して、症状、例えば本明細書に記載の症状のより大きな改善、例えば、より大きな体重減少、より大きな胴囲減少、より大きな安静時エネルギー消費量増加、より大きな食物摂取量減少、より大きな空腹レベル低下を有する可能性が高い。

30

【0483】

諸実施形態において、本明細書に記載の方法は、遺伝子欠損の存在または非存在を特定する報告書、そしていくつかの場合では対象の識別子を提供することをさらに含む。諸実施形態において、該報告書は、可能性のある治療選択肢に関する勧告、治療選択肢の有効性の見込み、及び/または治療選択肢（例えば、MC4Rアゴニスト、例えば本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチド）の投与に関する勧告/指示を提供する。

40

【0484】

MC4Rアゴニスト

天然に存在するMC4Rアゴニストの例としては、 α -MSH、 β -MSH、 γ -MSH、及び副腎皮質刺激ホルモン（adenocorticotrophic hormone）（ACTH）またはその機能性断片が挙げられる。合成MC4Rアゴニストの例は、以下に詳述する。

【0485】

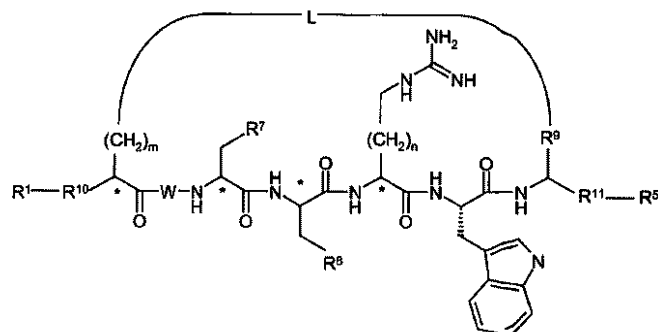
50

例となる実施形態では、本発明の方法により用いられるアゴニストは、MC4Rの既知のアゴニストのいずれでもよい。いくつかの例となる実施形態では、MC4Rアゴニストは、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）またはその断片ではない。

【0486】

例となる実施形態では、MC4Rアゴニストは、参照により本明細書に援用されるWO 2005/000339として公開されている国際出願に開示されているペプチドのうちのいずれかである。特に、例としては、次の構造式のペプチド：

【化5】



10

が挙げられ、

式中、

Wは、Glu、Gln、Asp、Asn、Ala、Gly、Thr、Ser、Pro、Met、Ile、Val、Arg、His、Tyr、Trp、Phe、Lys、Leu、Cya、または非存在であり、

R¹は、-H、-C(O)CH₃、-C(O)(CH₂)₁₋₄CH₃、-C(O)(CH₂)₁₋₄NHC(NH)NH₂、

Tyr-Arg-、Ac-Tyr-、-hArg-、グルコニル-Tyr-Arg-、Ac-ジアミノブチリル-、

Ac-ジアミノプロピオニル-、N-プロピオニル-、N-ブチリル-、N-バレリル-

N-メチル-Tyr-Arg-、N-グルタリル-Tyr-Arg-、N-サクシニル-Tyr-Arg-、

R⁶-SO₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)-、R⁶-SO₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)Arg-、

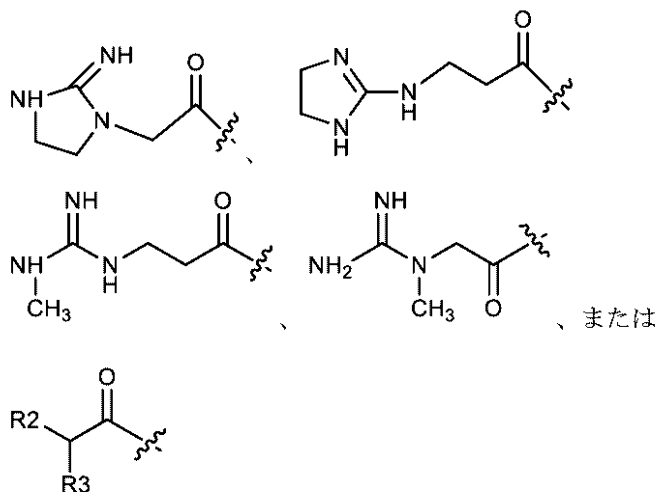
R⁶-SO₂NHCH₂CH₂CH₂C(O)-、C₃-C₇シクロアルキルカルボニル、フェイルスルホニル(pheylsulfonyl)、

C₈-C₁₄二環式アリールスルホニル、フェニル-(CH₂)_qC(O)-、C₈-C₁₄二環式アリール-(CH₂)_qC(O)-、

20

30

【化6】



10

(式中、

R^2 は、 $-H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)(CH_2)_{1-4}CH_3$ 、

$-NH-TyrC(O)CH_3$ 、 R^6SO_2NH- 、 $Ac-Cya-NH-$ 、 $Tyr-NH-$ 、

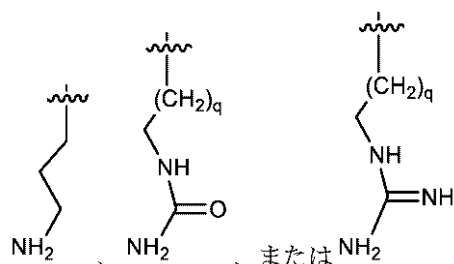
20

$HO-(C_6H_5)-CH_2CH_2C(O)NH-$ 、または $CH_3-(C_6H_5)-C(O)CH_2CH_2C(O)NH-$ であり、

R^3 は、 C_1-C_4 直鎖もしくは分岐アルキル、 $NH_2-CH_2-(CH_2)_q-$ 、 $HO-CH_2-$ 、

$(CH_3)_2CHNH(CH_2)_4-$ 、 $R^6(CH_2)_q-$ 、 R^6SO_2NH- 、 Ser 、 Ile 、

【化7】



30

であり、

q は、 0 、 1 、 2 、または 3 である) であり、

R^6 は、フェニルまたは C_8-C_{14} 二環式アリールであり、

m は、 1 または 2 であり、

n は、 1 、 2 、 3 、または 4 であり、

40

R^9 は、 $(CH_2)_p$ または $(CH_3)_2C-$ であり、

p は、 1 または 2 であり、

R_{10} は、 $NH-$ または非存在であり、

R^7 は、 5 員もしくは 6 員のヘテロアリール、または R^4 で場合により置換されている 5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環であり、

R^4 は、 H 、 C_1-C_4 直鎖もしくは分岐アルキル、フェニル、ベンジル、または $(C_6H_5)-CH_2-O-CH_2-$ であり、

R^8 は、フェニル、 X で場合により置換されているフェニル環、またはシクロヘキシルであり、

X は、 H 、 Cl 、 F 、 Br 、メチル、またはメトキシであり、

50

R^{11} は、 $-C(O)$ または $-CH_2$ であり、

R^5 は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、グリシノール、 $NH_2-Pro-Ser-$ 、 $NH_2-Pro-Lys-$ 、 $HO-Ser-$ 、

$HO-Pro-Ser-$ 、 $HO-Lys-$ 、Ser アルコール、 $-Ser-Pro$ アルコール、 $-Lys-Pro$ アルコール、

$HOCH_2CH_2-O-CH_2CH_2NH-$ 、 $NH_2-Phe-Arg-$ 、 NH_2-Glu- 、

$NH_2CH_2RCH_2NH-$ 、 $RHN-$ 、 $RO-$ （ここで R は C_1-C_4 直鎖もしくは分岐アルキルである）であり、

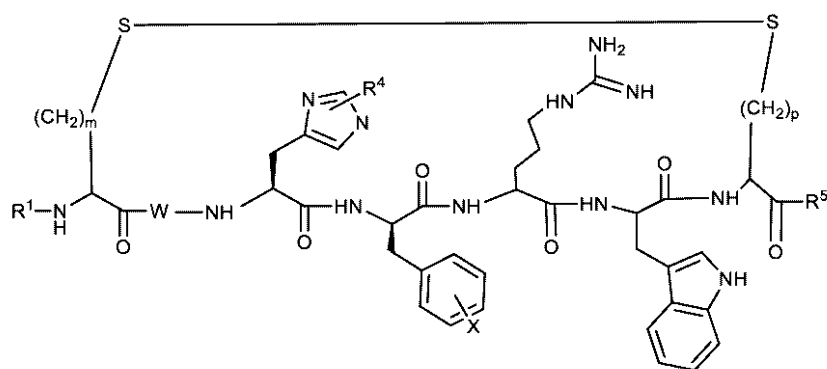
L は、 $-S-S-$ または $-S-CH_2-S-$ である。

10

【0487】

MC4R アゴニストの他の例としては、次の構造式のペプチド：

【化8】



20

が挙げられ、式中、

W は、単結合、Glu、Gln、Asp、Asn、Ala、Gly、Thr、Ser、Pro、Met、Ile、Val、Arg、His、Tyr、Trp、または Phe であり、

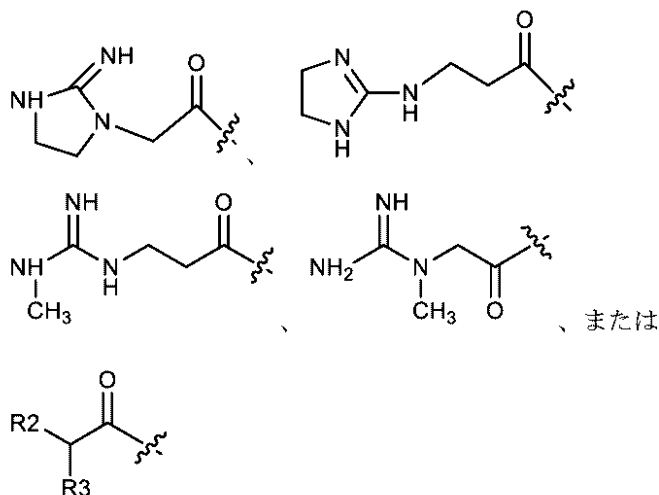
R^1 は、 $-H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-4}CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-4}-NHC(NH)NH_2$ 、

30

Tyr-Arg、グルコニル-Tyr-Arg、Ac-Dab、Ac-Dap、N-サクシニル-Tyr-Arg、

N-プロピオニル、N-バレリル、N-グルタリル-Tyr-Arg、N-ブチリル、

【化9】

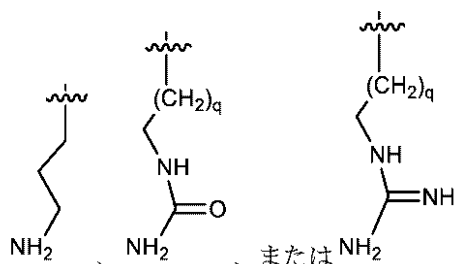


40

（式中、

50

R^2 は、 $-H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)(CH_2)_{1-4}CH_3$ 、または $-NH-TyrC(O)CH_3$ であり、
 R^3 は、 $C_1 - C_4$ 直鎖もしくは分岐アルキル、Ser、Ile、
 【化10】



10

であり、

q は、0、1、2、または3である)であり、

m は、1または2であり、

p は、1または2であり、

R^4 は、Hまたは $C_1 - C_4$ 直鎖もしくは分岐アルキルであり、

X は、H、Cl、F、Br、メチル、またはメトキシであり、

R^5 は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、グリシノール、 $-Ser-Pro-NH_2$ 、 $-Lys-Pro$ 20
 $-NH_2$ 、 $-Ser-OH$ 、

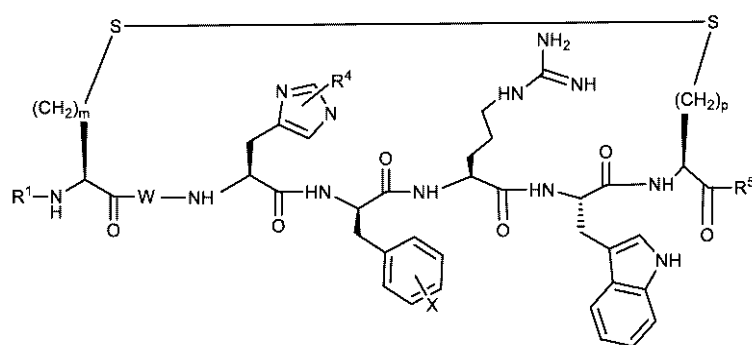
$-Ser-Pro-OH$ 、 $-Lys-Pro-OH-Arg-Phe-NH_2$ 、 $-Glu$
 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、または $-OR$

(ここでRは $C_1 - C_4$ 直鎖もしくは分岐アルキルである)である。

【0488】

さらに別の例となる実施形態では、MC4Rアゴニストは、次の構造式によって表す
 ことができ、

【化11】



30

式中、

Wは、Glu、Gln、Asp、Ala、Gly、Thr、Ser、Pro、Met、Ile、Val、Arg、His、Tyr、Trp、Phe、Lys、Leu、Cya、または非存在であり、

R^1 は、 $-H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-4}CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-4}NHC(NH)NH_2$ 、

Tyr-Arg-、Ac-Tyr-、hArg-、グルコノイル-Tyr-Arg-、Ac-ジアミノブチリル-、

Ac-ジアミノプロピオニル-、N-プロピオニル-、N-ブチリル-、N-バレリル-

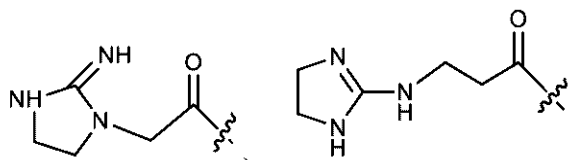
N-メチル-Tyr-Arg-、N-グルタリル-Tyr-Arg-、N-サクシニル

40

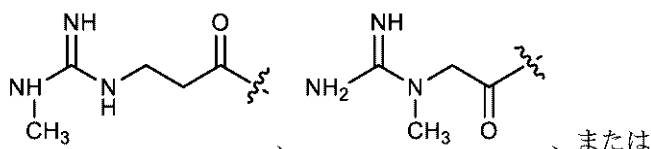
50

- Tyr - Arg - 、
 $R^6 - SO_2 NHC(O)CH_2CH_2C(O) -$ 、 $R^6 - SO_2 NHC(O)CH_2CH_2C(O)Arg -$ 、
 $R^6 - SO_2 NHCH_2CH_2CH_2C(O) -$ 、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルカルボニル、フェニルスルホニル、
 $C_8 - C_{14}$ 二環式アリールスルホニル、フェニル - $(CH_2)_q C(O) -$ 、 $C_8 - C_{14}$ 二環式アリール - $(CH_2)_q C(O) -$ 、

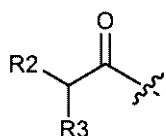
【化12】



10



、または



20

(式中、

R^2 は、 $-H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)(CH_2)_{1-4}CH_3$ 、

$-NH-TyrC(O)CH_3$ 、 R^6SO_2NH- 、 $Ac-Cya-NH-$ 、 $Tyr-NH-$ 、

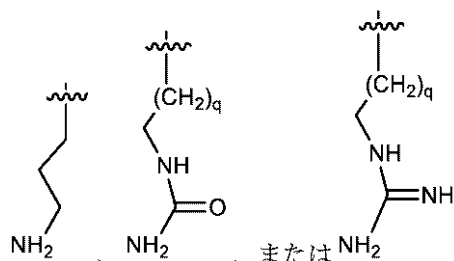
$HO-(C_6H_5)-CH_2CH_2C(O)NH-$ 、または $CH_3-(C_6H_5)-C(O)CH_2CH_2C(O)NH-$ であり、

R^3 は、 $C_1 - C_4$ 直鎖もしくは分岐アルキル、 $NH_2-CH_2-(CH_2)_q-$ 、 $HO-CH_2-$ 、

30

$(CH_3)_2CHNH(CH_2)_4-$ 、 $R^6(CH_2)_q-$ 、 R^6SO_2NH- 、 Ser 、 Ile 、

【化13】



40

であり、

q は、 0 、 1 、 2 、または 3 である) であり、

R^6 は、フェニルまたは $C_8 - C_{14}$ 二環式アリールであり、

m は、 1 または 2 であり、

p は、 1 または 2 であり、

R^4 は、 H 、 $C_1 - C_4$ 直鎖もしくは分岐アルキル、フェニル、ベンジル、または

$(C_6H_5)-CH_2-O-CH_2-$ であり、

X は、 H 、 Cl 、 F 、 Br 、メチル、またはメトキシであり、

50

R⁵は、-NH₂、-OH、グリシノール、NH₂-Pro-Ser-、NH₂-Pro-Lys-、HO-Ser-、HO-Pro-Ser-、HO-Lys-、-Serアルコール、-Ser-Proアルコール、-Lys-Proアルコール、HOCH₂CH₂-O-CH₂CH₂NH-、NH₂-Phe-Arg-、NH₂-Glu-、NH₂CH₂RCH₂NH-、またはRO-（ここでRはC₁-C₄直鎖もしくは分岐アルキルである）である。

【0489】

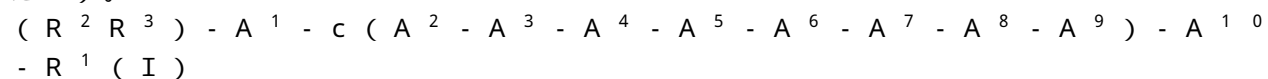
本発明を實踐するのに有用なMC4Rアゴニストのさらなる例は、WO2011104378、WO2011104379、WO201060901、WO200887189、WO200887188、WO200887187、WO200887186、US20110065652、WO2010144341、WO2010144344、WO201065799、WO201065800、WO201065801、WO201065802、WO201037081、WO2009152079、WO2009151383、US20100311648、US20100280079、WO201081666、WO201034500、WO200910299、WO2008116665、WO201052256、WO201052255、WO201126015、US20100120783、WO201096854、US20100190793、WO201025142、及びWO201015972に見出される。本発明を實踐するのに有用なMC4Rアゴニストのさらなる例は、米国特許第8,263,608号、米国特許第8,247,530号、米国特許第8,114,844号、及び米国特許第7,968,548号に見出される。これらの公開文献の教示は全て、参照により本明細書に援用される。

【0490】

一例となる実施形態において、MC4Rのアゴニストは、トリペプチドD-Phe-Arg-Trp（配列番号560）またはその薬学的な塩である。別の例では、アゴニストは、配列番号560を含む任意のペプチドまたはその薬学的な塩である。さらに別の例では、MC4Rアゴニストは、アセチル化トリペプチドAc-D-Phe-Arg-Trp-NH₂（配列番号561）またはその薬学的な塩である。

【0491】

例となる実施形態では、MC4Rのアゴニストは、式(I)のもの、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和化合物、もしくはプロドラッグである（参照により全体が本明細書に援用される国際特許出願公開第WO 2007/008704号を参照されたい）。



式(I)中、

A¹は、Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L-アミノ酸もしくはD-アミノ酸、または欠失であり、

A²は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp、またはGluであり、

A³は、Gly、Ala、-Ala、Gaba、Aib、D-アミノ酸、または欠失であり、

A⁴は、His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi、または(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Pheであり、

A⁵は、D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、L-Phe、またはD-(Et)Tyrであり、

A⁶は、Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn、またはHN-CH((

$\text{CH}_2)_n - \text{N}(\text{R}^4 \text{R}^5) - \text{C}(\text{O})$ であり、

A^7 は、Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-2-Nal、D-Bal、または D-Bip であり、

A^8 は、Gly、D-Ala、Acc、Ala、13-Ala、Gaba、Apn、Aha、Hha、 $\text{HN} - (\text{CH}_2)_s - \text{C}(\text{O})$ 、または欠失であり、

A^9 は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn、または Lys であり、

A^{10} は、Acc、 $\text{HN} - (\text{CH}_2)_t - \text{C}(\text{O})$ 、L-アミノ酸もしくは D-アミノ酸、または欠失であり、

R^1 は、OH または NH_2 であり、

10

R^2 及び R^3 のそれぞれは、各事例で独立して、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ ヘテロアルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アシル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_{30})$ アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_{30})$ アルキニル、アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アルキル、アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アシル、置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アルキル、置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ ヘテロアルキル、置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アシル、置換 $(\text{C}_2 - \text{C}_{30})$ アルケニル、置換 $(\text{C}_2 - \text{C}_{30})$ アルキニル、置換アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アルキル、及び置換アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アシルからなる群から選択され、

R^4 及び R^5 のそれぞれは、各事例で独立して、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ ヘテロアルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アシル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_{40})$ アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_{40})$ アルキニル、アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アルキル、アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アシル、置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アルキル、置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ ヘテロアルキル、置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アシル、置換 $(\text{C}_2 - \text{C}_{40})$ アルケニル、置換 $(\text{C}_2 - \text{C}_{40})$ アルキニル、置換アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アルキル、置換アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アシル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アルキルスルホニル、または $-\text{C}(\text{NH}) - \text{NH}_2$ であり、

20

m は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または 7 であり、

n は、各事例で独立して、1、2、3、4、または 5 であり、

s は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または 7 であり、

t は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または 7 であり、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^8 はそれぞれ、各事例で独立して、H、F、Cl、Br、I、 $(\text{C}_1 - 10)$ アルキル、置換 $(\text{C}_1 - 10)$ アルキル、 $(\text{C}_2 - 10)$ アルケニル、置換 $(\text{C}_2 - 10)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 - 10)$ アルキニル、置換 $(\text{C}_2 - 10)$ アルキニル、アリール、置換アリール、OH、 NH_2 、 NO_2 、または CN である。

30

【0492】

式 (I) のアゴニストの例示的な実施形態において、

(I) R^4 が $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アシル、アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アシル、置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アシル、置換アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アシル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アルキルスルホニル、または $-\text{C}(\text{NH}) - \text{NH}_2$ であるとき、 R^5 は、H、または $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ ヘテロアルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_{40})$ アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_{40})$ アルキニル、アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アルキル、置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アルキル、置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ ヘテロアルキル、置換 $(\text{C}_2 - \text{C}_{40})$ アルケニル、置換 $(\text{C}_2 - \text{C}_{40})$ アルキニル、もしくは置換アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{40})$ アルキルであり、

40

(II) R^2 が $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アシル、アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アシル、置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アシル、または置換アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アシルであるとき、 R^3 は、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ ヘテロアルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_{30})$ アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_{30})$ アルキニル、アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アルキル、置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アルキル、置換 $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ ヘテロアルキル、置換 $(\text{C}_2 - \text{C}_{30})$ アルケニル、置換 $(\text{C}_2 - \text{C}_{30})$ アルキニル、または置換アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_{30})$ アルキルであり、

(III) A^3 もしくは A^8 のいずれかまたはその両方が該化合物中に存在しなければならず、

50

(IV) A²がCys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、またはD-Penであるとき、A⁹は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、またはD-Penであり、

(V) A²がAspまたはGluであるとき、A⁹は、Dab、Dap、Orn、またはLysであり、

(VI) A⁸がAlaまたはGlyであるとき、A¹はNleではなく、

(VII) A¹が欠失であるとき、R²及びR³が両方Hであることはできない。

【0493】

例となる実施形態では、本明細書に記載の方法により用いられるアゴニストは、式Iの化合物であって、式中、

A¹は、A6c、Arg、D-Arg、Cha、D-Cha、hCha、Chg、D-Chg、Gaba、Ile、Leu、hLeu、Met、-hMet、2-Nal、D-2-Nal、Nip、Nle、Oic、Phe、D-Phe、hPhe、hPro、Val、または欠失であり、

A²は、Asp、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Glu、Pen、またはD-Penであり、

A³は、D-Abu、Aib、Ala、-Ala、D-Ala、D-Cha、Gaba、D-Glu、Gly、D-Ile、D-Leu、D-Tle、D-Val、または欠失であり、

A⁴は、Hisまたは3-Palであり、

A⁵は、D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、D-Trp、またはD-(Et)Tyrであり、

A⁶は、ArgまたはhArgであり、

A⁷は、Bal、Bip、1-Nal、2-Nal、Trp、D-Trpであり、

A⁸は、A6c、D-Ala、Aha、Ahx、Ala、-Ala、Apn、Gaba、Gly、または欠失であり、

A⁹は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Lys、Pen、またはD-Penであり、

A¹⁰は、Thrまたは欠失であり、

A³～A⁸のうちの少なくとも1つは欠失だが両方とも欠失ではない、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0494】

例となる実施形態では、本明細書に記載される本発明を實踐するのに有用な式(I)のアゴニストは、次式の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

配列番号1

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp--Ala-Lys)-NH₂、

配列番号2

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂、

配列番号3

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂、

配列番号4

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂、

配列番号5

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp--Ala-D-Cys)-Thr-NH₂、

配列番号6

10

20

30

40

50

- D - P h e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - D - C y s) - T h r - N H ₂、
配列番号 7
- A c - N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - N H ₂、
配列番号 8
- A c - N l e - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - L y s) - N H ₂、
配列番号 9
- A c - A 6 c - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - N H ₂、
配列番号 10
- A c - D - 2 - N a l - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - N H ₂、
配列番号 11
- A c - C h a - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - N H ₂、
配列番号 12
- A c - N l e - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - N H ₂、
配列番号 13
- A c - N l e - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、
配列番号 14
- A c - N l e - c (C y s - - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、
配列番号 15
- A c - N l e - c (C y s - G a b a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、
配列番号 16
- A c - N l e - c (C y s - A i b - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、
配列番号 17
- A c - N l e - c (C y s - G l y - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、
配列番号 18
- A c - N l e - c (D - C y s - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、
配列番号 19
- A c - N l e - c (D - C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、
配列番号 20
- A c - N l e - c (D - C y s - - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、
配列番号 21
- A c - N l e - c (D - C y s - G a b a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、
配列番号 22
- A c - N l e - c (D - C y s - A i b - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、

- 配列番号 23
Ac - Nle - c (D - Cys - Gly - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂、
- 配列番号 24
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - D - Cys) - NH₂、
- 配列番号 25
Ac - Nle - c (Cys - - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - D - Cys) - NH₂、
- 配列番号 26 10
Ac - Nle - c (Cys - Gaba - His - D - Phe - Arg - Trp - D - Cys) - NH₂、
- 配列番号 27
Ac - Nle - c (Cys - Aib - His - D - Phe - Arg - Trp - D - Cys) - NH₂、
- 配列番号 28
Ac - Nle - c (Cys - Gly - His - D - Phe - Arg - Trp - D - Cys) - NH₂、
- 配列番号 29 20
Ac - Nle - c (D - Cys - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - D - Cys) - NH₂、
- 配列番号 30
Ac - Nle - c (D - Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - D - Cys) - NH₂、
- 配列番号 31
Ac - Nle - c (D - Cys - - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - D - Cys) - NH₂、
- 配列番号 32 30
Ac - Nle - c (D - Cys - Gaba - His - D - Phe - Arg - Trp - D - Cys) - NH₂、
- 配列番号 33
Ac - Nle - c (D - Cys - Aib - His - D - Phe - Arg - Trp - D - Cys) - NH₂、
- 配列番号 34
Ac - Oic - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - NH₂、
- 配列番号 35
Ac - Chg - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - NH₂、
- 配列番号 36 40
Ac - hCha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - NH₂、
- 配列番号 37
Ac - D - Cha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - NH₂、
- 配列番号 38
Ac - D - hCha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - NH₂、
- 配列番号 39 50
Ac - Nip - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys

-) - NH₂、
配列番号 40
Ac - h P r o - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - NH₂、
配列番号 41
Ac - h L e u - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - NH₂、
配列番号 42
Ac - P h e - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - NH₂、
配列番号 43
Ac - D - P h e - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - NH₂、
配列番号 44
Ac - D - C h g - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - NH₂、
配列番号 45
n - b u t a n o y l - C h a - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - NH₂、
配列番号 46
n - ブチリル - C h a - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - NH₂、
配列番号 47
Ac - h P h e - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - NH₂、
配列番号 48
Ac - - h M e t - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - NH₂、
配列番号 49
Ac - G a b a - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - NH₂、
配列番号 50
Ac - C h a - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - D - T r p - A l a - L y s) - NH₂、
f l 配列番号 51
Ac - h C h a - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - D - T r p - A l a - L y s) - NH₂、
配列番号 52
Ac - L e u - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - D - T r p - A l a - L y s) - NH₂、
配列番号 53
Ac - h L e u - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - D - T r p - A l a - L y s) - NH₂、
配列番号 54
Ac - P h e - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - D - T r p - A l a - L y s) - NH₂、
配列番号 55
Ac - N l e - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - D - T r p - D - A l a - L y s) - NH₂、
配列番号 56

10

20

30

40

50

- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - D - Trp - - Ala -
Lys) - NH₂、
配列番号 57
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - D - Trp - Gaba - L
ys) - NH₂、
配列番号 58
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - D - Trp - Aha - Ly
s) - NH₂、
配列番号 59
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - D - Trp - Apn - Ly
s) - NH₂、 10
配列番号 60
- Ac - Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - D - Trp - Apn - Cy
s) - NH₂、
配列番号 61
- Ac - Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - D - Trp - Gaba - C
ys) - NH₂、
配列番号 62
- Ac - Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - D - Trp - Ahx - Cy
s) - NH₂、 20
配列番号 63
- Ac - Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - D - Trp - - Ala -
Cys) - NH₂、
配列番号 64
- Ac - Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - D - Trp - D - Ala -
Cys) - NH₂、
配列番号 65
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp -
Cys) - NH₂、 30
配列番号 66
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - 2 - Nal - Arg - 2 - Na
l - Cys) - NH₂、
配列番号 67
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - 2 - Nal - Arg - 1 - Na
l - Cys) - NH₂、
配列番号 68
- n - butanoyl - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Ar
g - 2 - Nal - Cys) - NH₂、
配列番号 69
- n - butanoyl - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Ar
g - Trp - Cys) - NH₂、 40
配列番号 70
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - 2 - Nal -
Cys) - NH₂、
配列番号 71
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - 1 - Nal -
Cys) - NH₂、
配列番号 72
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Bal - Cy
s) - NH₂、 50

配列番号 73	
Ac - Nle - c (Cys - D - Glu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 74	
Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - D - Ala - Lys) - NH ₂ 、	
配列番号 75	
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - 2 - Nal - Arg - Bal - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 76	10
Ac - Nle - c (Pen - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 77	
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH ₂ 、	
配列番号 78	
Ac - Nle - c (Pen - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH ₂ 、	
配列番号 79	20
D - Phe - c (Cys - His - D - Phe - hArg - Trp - - Ala - D - Cys) - Thr - NH ₂ 、	
配列番号 80	
D - Phe - c (Cys - His - D - (Et) Tyr - Arg - Trp - - Ala - D - Cys) - Thr - NH ₂ 、	
配列番号 81	
D - Phe - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Bip - - Ala - D - Cys) - Thr - NH ₂ 、	
配列番号 82	30
D - Phe - c (Cys - His - D - (Et) Tyr - hArg - Trp - - Ala - D - Cys) - Thr - NH ₂ 、	
配列番号 83	
D - Phe - c (Cys - His - D - Phe - hArg - Bip - - Ala - D - Cys) - Thr - NH ₂ 、	
配列番号 84	
D - Phe - c (Cys - His - D - (Et) Tyr - hArg - Bip - - Ala - D - Cys) - Thr - NH ₂ 、	
配列番号 85	
Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Apn - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 86	40
Ac - Nle - c (Asp - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - NH ₂ 、	
配列番号 87	
Ac - Nle - c (Asp - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Bal - Lys) - NH ₂ 、	
配列番号 88	
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - OH、	
配列番号 89	50
Ac - Nle - c (Cys - D - Abu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH ₂ 、	

s) - NH ₂ 、 配列番号 9 0 Ac - Nle - c (Cys - D - Val - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 9 1 Ac - Nle - c (Cys - D - Ile - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 9 2 Ac - Nle - c (Cys - D - Leu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 9 3 Ac - Nle - c (Cys - D - Tle - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH ₂ 、	10
配列番号 9 4 Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 9 5 Ac - Nle - c (Pen - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 9 6 Ac - Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Pen) - NH ₂ 、	20
配列番号 9 7 Ac - Nle - c (Pen - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Pen) - NH ₂ 、	
配列番号 9 8 Ac - Leu - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 9 9 Ac - Cha - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - NH ₂ 、	30
配列番号 1 0 0 Ac - Ile - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 1 0 1 Ac - Phe - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 1 0 2 Ac - Val - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - NH ₂ 、	40
配列番号 1 0 3 Ac - 2 - Nal - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 1 0 4 Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 1 0 5 Phe - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - NH ₂ 、	
配列番号 1 0 6	50

- Ac - Nle - c (Cys - 3 - Pal - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - NH₂、
配列番号 107
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - OH、
配列番号 108
- Ac - Nle - c (Cys - His - Phe - Arg - D - Trp - Gaba - Cys) - NH₂、
配列番号 109
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Ala - Lys) - NH₂、 10
配列番号 110
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - - Ala - Lys) - NH₂、
配列番号 111
- Ac - Nle - c (Cys - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Gaba - Cys) - NH₂、
配列番号 112
- Ac - Nle - c (Cys - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Ahx - Cys) - NH₂、 20
配列番号 113
- Ac - hPhe - c (Asp - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Gaba - Lys) - NH₂、
配列番号 114
- Ac - Cha - c (Asp - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Gaba - Lys) - NH₂、
配列番号 115
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - - Ala - Lys) - OH、 30
配列番号 116
- Ac - Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Ahx - Cys) - OH、
配列番号 117
- D - Phe - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Ala - D - Cys) - Thr - OH、
配列番号 118
- D - Phe - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - - Ala - D - Cys) - Thr - OH、
配列番号 119
- D - Phe - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - D - Cys) - Thr - OH、 40
配列番号 120
- Ac - Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Apn - Cys) - OH、
配列番号 121
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Apn - Lys) - OH、
配列番号 122
- Ac - Cha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - OH、 50

配列番号 1 2 3	
Ac - N l e - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - O H、	
配列番号 1 2 4	
Ac - C h g - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - O H、	
配列番号 1 2 5	
Ac - D - C h a - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - O H、	
配列番号 1 2 6	10
Ac - h C h a - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - O H、	
配列番号 1 2 7	
Ac - D - C h g - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - O H、	
配列番号 1 2 8	
Ac - h P h e - c (A s p - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - L y s) - O H、	
配列番号 1 2 9	20
Ac - N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - D - T r p - G a b a - C y s) - O H、	
配列番号 1 3 0	
Ac - N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - D - T r p - A h x - C y s) - O H、	
配列番号 1 3 1	
Ac - N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - D - T r p - - A l a - C y s) - O H、	
配列番号 1 3 2	30
Ac - N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - D - T r p - D - A l a - C y s) - O H、	
配列番号 1 3 3	
Ac - N l e - c (C y s - D - A l a - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - C y s) - O H、	
配列番号 1 3 4	
Ac - N l e - c (C y s - D - A l a - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - C y s) - O H、	
配列番号 1 3 5	
Ac - N l e - c (C y s - D - A l a - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - C y s) - O H、	
配列番号 1 3 6	40
Ac - N l e - c (C y s - D - A l a - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - C y s) - O H、	
配列番号 1 3 7	
Ac - N l e - c (P e n - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - O H、	
配列番号 1 3 8	
Ac - N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G a b a - P e n) - O H、	
配列番号 1 3 9	50
Ac - A r g - c (C y s - D - A l a - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p -	

Cys) - NH₂、

配列番号140

Ac - Arg - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂、

配列番号141

Ac - D - Arg - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂、

配列番号142

Ac - D - Arg - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH₂、

配列番号143

Ac - D - Arg - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Pen) - NH₂、

配列番号144

Ac - Arg - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Pen) - NH₂、

配列番号145

Ac - Arg - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH₂、

配列番号146

Ac - D - Arg - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Ala - Lys) - NH₂、

または

配列番号147

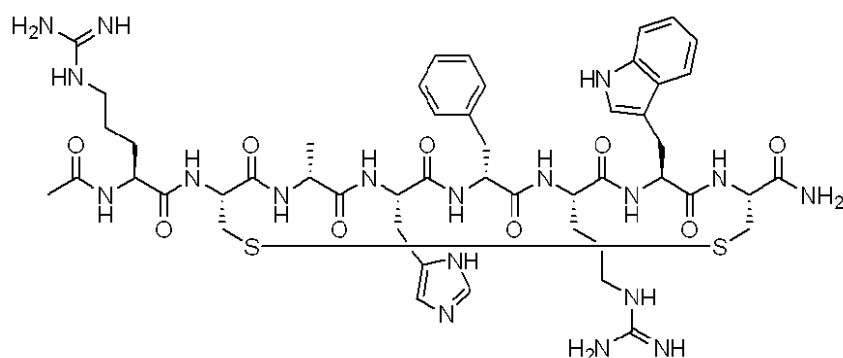
Ac - Arg - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Ala - Lys) - NH₂、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0495】

諸実施形態において、MC4Rアゴニストは、Ac - Arg - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂ (配列番号140)の配列を有するセトメラノチド(別称RM-493)である。セトメラノチドは、MC4Rを活性化する天然に存在するホルモンの特異性及び機能性を保持するペプチドであり、臨床治験において血圧への有害作用は示されていない。例えば、Chen et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015; 100(4): 1639-45を参照されたい。セトメラノチドの構造を以下に示す。

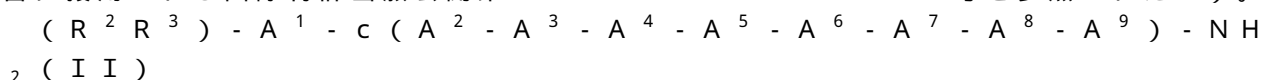
【化14】



セトメラノチドは、MC4Rを活性化するのに効率的な8アミノ酸の環状ペプチドである。例えば、参照により本明細書に援用されるUS 8,039,435B2を参照されたい。セトメラノチドは一般に耐容性良好であり、血圧上昇の兆候はあるとしてもわずかであり、性行為への影響は稀にしか生じない。

【0496】

例となる実施形態では、本明細書に記載の方法を実践するのに有用なMC4R受容体のアゴニストは、式(II)に記載の化合物のうちのいずれか、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和化合物、もしくはプロドラッグである(参照により全体が本明細書に援用される国際特許出願公開第WO 2007/008704号を参照されたい)。



式(II)中、

A¹は、Nleまたは欠失であり、

A²は、CysまたはAspであり、

A³は、GluまたはD-Alaであり、

A⁴は、Hisであり、

A⁵は、D-Pheであり、

A⁶は、Argであり、

A⁷は、Trp、2-Nal、またはBalであり、

A⁸は、Gly、Ala、D-Ala、(3-Ala、Gaba、またはApnであり、

A⁹は、CysまたはLysであり、

R²及びR³のそれぞれは、独立して、Hまたは(C₁-C₆)アシルからなる群から選択される。

【0497】

式(II)の例示的な実施形態において、

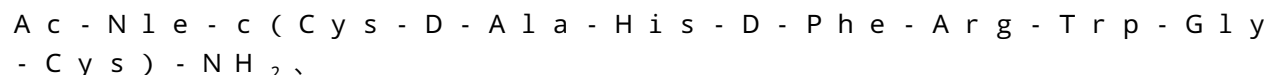
(I) R²が(C₁-C₆)アシルであるとき、R³はHであり、

(II) A²がCysであるとき、A⁹はCysである。

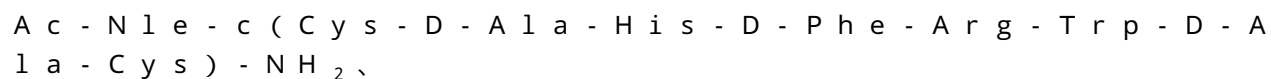
【0498】

本発明の代替的な例となる実施形態では、本明細書に開示される方法を実践するのに有用な化合物は、

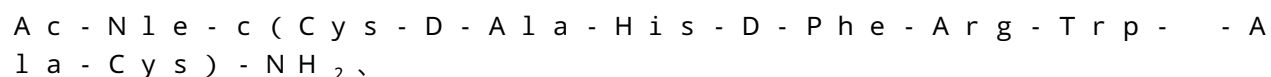
配列番号148



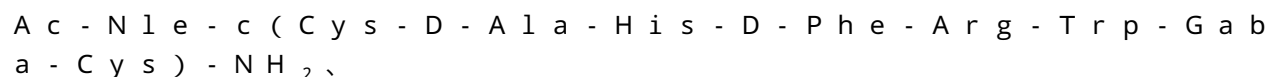
配列番号149



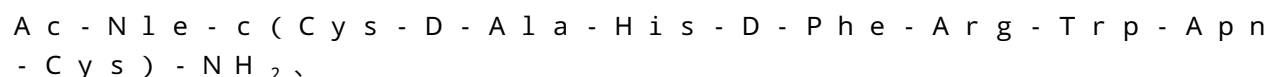
配列番号150



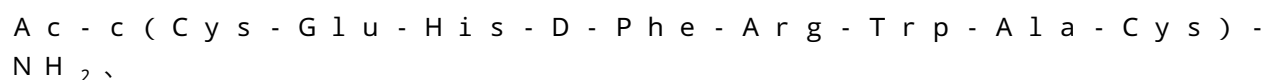
配列番号151



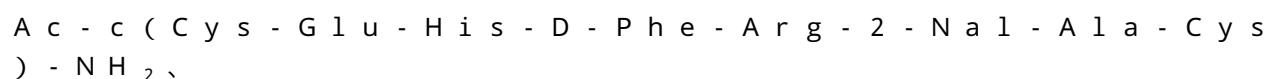
配列番号152



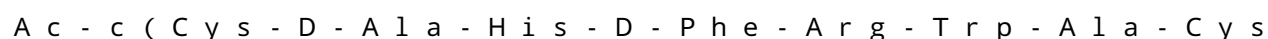
配列番号153



配列番号154



配列番号155



) - NH₂、

配列番号 156

Ac - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - 2 - Nal - Ala - Cys) - NH₂、

配列番号 157

Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Ala - Cys) - NH₂、

または

配列番号 158

Ac - Nle - c (Asp - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Bal - Ala - Lys) - NH₂、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0499】

例示的な実施形態において、本明細書に記載の方法を実践するのに有用な MC4R のアゴニストは、式 (III) の化合物のうちのいずれか、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和化合物、もしくはプロドラッグ (参照により全体が本明細書に援用される国際出願公開第 WO 2007/008684 号を参照されたい) :

(R² R³) - B¹ - A¹ - c (A² - A³ - A⁴ - A⁵ - A⁶ - A⁷ - A⁸ - A⁹) - A¹⁰ - A¹¹ - A¹² - A¹³ - B² - B³ - R¹ (III)

【0500】

[式 (III) 中、

B¹ は、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、もしくは15個のアミノ酸を含むペプチド部分 (ここで、少なくとも5個のアミノ酸は、独立して、L - Arg、D - Arg、L - hArg、及び D - hArg からなる群から選択される) であるか、または B¹ は、場合により欠失であり、

A¹ は、Acc、HN - (CH₂)_m - C (O)、L - アミノ酸もしくは D - アミノ酸、または欠失であり、

A² は、Cys、D - Cys、hCys、D - hCys、Pen、D - Pen、Asp、または Glu であり、

A³ は、Gly、Glu、Ala、 - Ala、Gaba、Aib、D - アミノ酸、または欠失であり、

A⁴ は、His、2 - Pal、3 - Pal、4 - Pal、Taz、2 - Thi、3 - Thi、または (X¹、X²、X³、X⁴、X⁵) Phe であり、

A⁵ は、D - Phe、D - 1 - Nal、D - 2 - Nal、D - Trp、D - Bal、D - (X¹、X²、X³、X⁴、X⁵) Phe、D - (Et) Tyr、D - Dip、D - Bip、または D - Bpa であり、

A⁶ は、Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn、または HN - CH ((CH₂)_n - N (R⁴ R⁵)) - C (O) であり、

A⁷ は、Trp、1 - Nal、2 - Nal、Bal、Bip、Dip、Bpa、D - Trp、D - 1 - Nal、D - 2 - Nal、D - Bal、D - Bip、D - Dip、または D - Bpa であり、

A⁸ は、Gly、D - Ala、Acc、Ala、 - Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN - (CH₂)_s - C (O)、または欠失であり、

A⁹ は、Cys、D - Cys、hCys、D - hCys、Pen、D - Pen、Dab、Dap、Orn、または Lys であり、

A¹⁰ は、Acc、HN - (CH₂)_t - C (O)、Pro、hPro、3 - Hyp、4 - Hyp、Thr、L - アミノ酸もしくは D - アミノ酸、または欠失であり、

A¹¹ は、Pro、hPro、3 - Hyp、4 - Hyp、または欠失であり、

A¹² は、Lys、Dab、Dap、Arg、hArg、または欠失であり、

A¹³ は、Asp、Glu、または欠失であり、

10

20

30

40

50

B² は、1、2、3、4、もしくは5個のアミノ酸を含むペプチド部分、または欠失であり、

B³ は、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、もしくは15個のアミノ酸を含むペプチド部分（ここで、少なくとも5個のアミノ酸は、独立して、L-Arg、D-Arg、L-hArg、及びD-hArgからなる群から選択される）であるか、または欠失であり、

R¹ は、OHまたはNH₂であり、

R² 及びR³ はそれぞれ、各事例で独立して、H、(C₁-C₃₀)アルキル、(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₃₀)アシル、(C₂-C₃₀)アルケニル、(C₂-C₃₀)アルキニル、アリール(C₁-C₃₀)アルキル、アリール(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₂-C₃₀)アルケニル、置換(C₂-C₃₀)アルキニル、置換アリール(C₁-C₃₀)アルキル、及び置換アリール(C₁-C₃₀)アシルからなる群から選択され、

R⁴ 及びR⁵ はそれぞれ、各事例で独立して、H、(C₁-C₄₀)アルキル、(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₄₀)アシル、(C₂-C₄₀)アルケニル、(C₂-C₄₀)アルキニル、アリール(C₁-C₄₀)アルキル、アリール(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₂-C₄₀)アルケニル、置換(C₂-C₄₀)アルキニル、置換アリール(C₁-C₄₀)アルキル、置換アリール(C₁-C₄₀)アシル、(C₁-C₄₀)アルキルスルホニル、または-C(NH)-NH₂であり、

n は、各事例で独立して、1、2、3、4、または5であり、

m は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

s は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

t は、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

X¹、X²、X³、X⁴、及びX⁵ はそれぞれ、各事例で独立して、H、F、Cl、Br、I、(C₁-10)アルキル、置換(C₁-10)アルキル、(C₂-10)アルケニル、置換(C₂-10)アルケニル、(C₂-10)アルキニル、置換(C₂-10)アルキニル、アリール、置換アリール、OH、NH₂、NO₂、またはCNである。

【0501】

式(III)の例となる実施形態において、

(I) R⁴ が(C₁-C₄₀)アシル、アリール(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₁-C₄₀)アシル、置換アリール(C₁-C₄₀)アシル、(C₁-C₄₀)アルキルスルホニル、またはC(NH)-NH₂であるとき、R⁵ は、H、(C₁-C₄₀)アルキル、(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、(C₂-C₄₀)アルケニル、(C₂-C₄₀)アルキニル、アリール(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₂-C₄₀)アルケニル、置換(C₂-C₄₀)アルキニル、または置換アリール(C₁-C₄₀)アルキルであり、

(II) R² が(C₁-C₃₀)アシル、アリール(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₁-C₃₀)アシル、または置換アリール(C₁-C₃₀)アシルであるとき、R³ は、H、(C₁-C₃₀)アルキル、(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、(C₂-C₃₀)アルケニル、(C₂-C₃₀)アルキニル、アリール(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₂-C₃₀)アルケニル、置換(C₂-C₃₀)アルキニル、または置換アリール(C₁-C₃₀)アルキルであり、

(III) B¹ もB² も、次のアミノ酸配列：Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃、Tyr-Ala-Arg-Lys-Ala-(Arg)₂-Gln-Ala-(Arg)₂、Tyr-Ala-Arg-(Ala)₂-(Arg)₂-(Ala)₂-(Arg)₂、Tyr-Ala-(Arg)₉、Tyr-(Ala)₃-(Arg)₇、Tyr-Ala-Arg-Ala-Pro-(Arg)₂-Ala-(Ar

10

20

30

40

50

g)₃、または Tyr - Ala - Arg - Ala - Pro - (Arg)₂ - Pro - (Arg)₂ のうちの1つ以上を含まず、

(IV) B¹ もしくは B² のいずれかまたはその両方が該化合物中に存在しなければならず、

(V) A² が Cys、D - Cys、hCys、D - hCys、Pen、または D - Pen であるとき、A⁹ は、Cys、D - Cys、hCys、D - hCys、Pen、または D - Pen であり、

(VI) A² が Asp または Glu であるとき、A⁹ は、Dab、Dap、Orn、または Lys である。

【0502】

式(III)の例示的な実施形態において、

B¹ は、Arg - Lys - Gln - Lys - (Arg)₅、Arg - (Lys)₂ - Arg - Gln - (Arg)₄、Arg - (Lys)₂ - (Arg)₃ - Gln - (Arg)₂、Arg - (Lys)₂ - (Arg)₄ - Gln - Arg、Arg - (Lys)₂ - (Arg)₅ - Gln、Arg - (Lys)₂ - Gln - (Arg)₅、Arg - Gln - (Lys)₂ - (Arg)₅、Arg - Gln - (Arg)₇、Arg - Gln - (Arg)₈、(Arg)₂ - Gln - (Arg)₆、(Arg)₂ - Gln - (Arg)₇、(Arg)₃ - Gln - (Arg)₅、(Arg)₃ - Gln - (Arg)₆、(Arg)₄ - Gln - (Arg)₄、(Arg)₄ - Gln - (Arg)₅、(Arg)₅、(Arg)₅ - Gln - (Arg)₃、(Arg)₅ - Gln - (Arg)₄、(Arg)₆、(Arg)₆ - Gln - (Arg)₃、(Arg)₇、(Arg)₇ - Gln - (Arg)₂、(Arg)₈、(Arg)_s - Gln - Arg、(Arg)₉、(Arg)₉ - Gln、(D - Arg)₅、(D - Arg)₆、(D - Arg)₇、(D - Arg)₈、(D - Arg)₉、Gln - Arg - (Lys)₂ - (Arg)₅、Gln - (Arg)₈、Gln - (Arg)₉、Tyr - Gly - Arg - (Lys)₂ - (Arg)₂ - Gln - (Arg)₃、Tyr - Gly - Arg - (Lys)₂ - (Arg)₂ - Gln - (Arg)₃ - Doc、または欠失であり、

B² は、- Ala、- Ala - Gly、- Ala - Tyr、- Ala - Tyr - Gly、(- Ala)₂、(- Ala)₂ - Gly、(- Ala)₂ - Tyr、(- Ala)₂ - Tyr - Gly、Doc、Doc - Gly、Doc - Tyr、Doc - Tyr - Gly、(Doc)₂、(Doc)₂ - Gly、(Doc)₂ - Tyr、(Doc)₂ - Tyr - Gly、または欠失であり、

B³ は、Arg - Lys - Gln - Lys - (Arg)₅、Arg - Lys - (Arg)₃ - Gln - (Arg)₃、Arg - (Lys)₂ - Arg - Gln - (Arg)₄、Arg - (Lys)₂ - Gln - (Arg)₅、Arg - (Lys)₂ - (Arg)₂ - Gln - (Arg)₃、Arg - (Lys)₂ - (Arg)₃ - Gln - (Arg)₂、Arg - (Lys)₂ - (Arg)₄ - Gln - Arg、Arg - (Lys)₂ - (Arg)₅ - Gln、Arg - Gln - (Lys)₂ - (Arg)₅、Arg - Gln - (Arg)₇、Arg - Gln - (Arg)_s、(Arg)₂ - Lys - (Arg)₂ - Gln - (Arg)₃、(Arg)₂ - Gln - (Arg)₆、(Arg)₂ - Gln - (Arg)₇、(Arg)₃ - Gln - (Arg)₅、(Arg)₃ - Gln - (Arg)₆、(Arg)₄ - Gln - (Arg)₄、(Arg)₄ - Gln - (Arg)₅、(Arg)₅、(Arg)_s - Gln - (Arg)₃、(Arg)₅ - Gln - (Arg)₄、(Arg)₆、(Arg)₆ - Gln - (Arg)₃、(Arg)₇、(Arg)₇ - Gln - (Arg)₂、(Arg)₈、(Arg)_s - Gln - Arg、(Arg)₉、(Arg)₉ - Gln、(D - Arg)₅、(D - Arg)₆、(D - Arg)₇、(D - Arg)₈、(D - Arg)₉、Gln - Arg - (Lys)₂ - (Arg)₅、Gln - (Arg)₈、Gln - (Arg)₉、または欠失であり、

A¹ は、A6c、Cha、hCha、Chg、D - Chg、hChg、Gaba、hLeu、Met、- hMet、D - 2 - Nal、Nip、Nle、Oic、Phe、D -

10

20

30

40

50

Phe、hPhe、hPro、または欠失であり、

A² は、Cysであり、

A³ は、D-Abu、Aib、Ala、 β -Ala、D-Ala、D-Cha、Gaba、Glu、Gly、D-Ile、D-Leu、D-Met、D-Nle、D-Phe、D-Tle、D-Trp、D-Tyr、D-Val、または欠失であり、

A⁴ は、Hであり、

A⁵ は、D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、D-Trp、またはD-(Et)Tyrであり、

A⁶ は、ArgまたはhArgであり、

A⁷ は、Bal、Bip、1-Nal、2-Nal、Trp、またはD-Trpであり

10

A⁸ は、A5c、A6c、Aha、Ahx、Ala、 β -Ala、Apn、Gaba、Gly、または欠失であり、

A⁹ は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Lys、Pen、またはD-Penであり、

A¹⁰ は、Pro、Thr、または欠失であり、

A¹¹ は、Proまたは欠失であり、

A¹² は、arg、Lys、または欠失であり、

A¹³ は、Aspまたは欠失であり、

R² 及びR³ のそれぞれは、独立して、Hまたはアシルである]、

20

またはその薬学的に許容される塩である。

【0503】

例示的な実施形態において、本発明の方法を実践するのに有用なMC4Rアゴニストは、次の化合物のうちの少なくとも1つ：

(配列番号159)

Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂、

(配列番号160)

Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Doc-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂

30

(配列番号161)

Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂、

(配列番号162)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂、

(配列番号163)

Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂、

40

(配列番号164)

Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂、

(配列番号165)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Ar

50

g) ₂ - Gln - (Arg) ₃ - NH₂、
(配列番号166)

Ac - Nle - c (Asp - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Lys) - (Ala) ₂ - Tyr - Gly - Arg - (Lys) ₂ - (Arg) ₂ - Gln - (Arg) ₃ - NH₂、
(配列番号167)

Ac - Nle - c (Asp - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Lys) - (Pro) ₂ - Lys - Asp - Doc - Tyr - Gly - Arg - (Lys) ₂ - (Arg) ₂ - Gln - (Arg) ₃ - NH₂、
(配列番号168)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Gly - Cys) - (Pro) ₂ - Lys - Asp - Doc - Tyr - Gly - Arg - (Lys) ₂ - (Arg) ₂ - Gln - (Arg) ₃ - NH₂、
(配列番号169)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Ala - Cys) - (Pro) ₂ - Lys - Asp - Ala - Tyr - Gly - Arg - (Lys) ₂ - (Arg) ₂ - Gln - (Arg) ₃ - NH₂、
(配列番号170)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Ala - Cys) - (Pro) ₂ - Lys - Asp - Doc - Tyr - Gly - Arg - (Lys) ₂ - (Arg) ₂ - Gln - (Arg) ₃ - NH₂、
(配列番号171)

Ac - Nle - c (Asp - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Lys) - (Doc) ₂ - Tyr - Gly - Arg - (Lys) ₂ - (Arg) ₂ - Gln - (Arg) ₃ - NH₂、
(配列番号172)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - 2 - Nal - Ala - Cys) - (Pro) ₂ - Lys - Asp - Ala - Tyr - Gly - Arg - (Lys) ₂ - (Arg) ₂ - Gln - (Arg) ₃ - NH₂、
(配列番号173)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - Bal - Ala - Cys) - (Pro) ₂ - Lys - Asp - Ala - (Arg) ₅ - Gln - (Arg) ₃ - NH₂、
(配列番号174)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - Bal - Ala - Cys) - (Pro) ₂ - Lys - Asp - Ala - Gly - (Arg) ₅ - Gln - (Arg) ₃ - NH₂、
(配列番号175)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - Bal - Ala - Cys) - (Pro) ₂ - Lys - Asp - Ala - Tyr - Gly - (Arg) ₅ - Gln - (Arg) ₃ - NH₂、
(配列番号176)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Ala - Cys) - (Pro) ₂ - Lys - Asp - Ala - Tyr - Gly - Arg - (Lys) ₂ - Arg - Gln - (Arg) ₄ - NH₂、
(配列番号177)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Ala - Cys) - (Pro) ₂ - Lys - Asp - Ala - Tyr - Gly - Arg - (Lys) ₂ - Gln - (Arg) ₅ - NH₂、
(配列番号178)

10

20

30

40

50

- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - A r g - L y s - G l n - L y s - (A r g) ₅ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 1 7 9)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - A r g - (L y s) ₂ - (A r g) ₄ - G l n - A r g - N H ₂ 、
(配 列 番 号 1 8 0)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - A i b - A r g - (L y s) ₂ - (A r g) ₂ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 1 8 1) 10
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - A r g - A s p - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 1 8 2)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 1 8 3) 20
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - (A r g) ₆ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 1 8 4)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - A r g - A s p - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 1 8 5)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 1 8 6) 30
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - (A r g) ₆ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 1 8 7)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - A r g - A s p - - A l a - (A r g) ₆ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 1 8 8) 40
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - A r g - A s p - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 1 8 9)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - (A r g) ₆ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 1 9 0)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - A r g - (L y s) 50

)₂ - (Arg)₃ - Gln - (Arg)₂ - NH₂、
(配列番号191)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Ala - Cys)
s) - (Pro)₂ - Lys - Asp - Ala - Tyr - Gly - Arg - Gln -
(Lys)₂ - (Arg)₅ - NH₂、
(配列番号192)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Ala - Cys)
s) - (Pro)₂ - Lys - Asp - Ala - Tyr - Gly - Arg - (Lys)
)₂ - (Arg)₅ - Gln - NH₂、
(配列番号193)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - 1 - Nal - Ala -
Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - Ala - Tyr - Gly - Arg - (Lys)
)₂ - (Arg)₂ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号194)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - Bal - Ala - Cys)
s) - (Pro)₂ - Lys - Asp - Ala - Tyr - Gly - Arg - (Lys)
)₂ - (Arg)₂ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号195)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - 1 - Nal - Ala -
Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - Ala - (Arg)₂ - Lys - (Arg)
)₂ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号196)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - 1 - Nal - Ala -
Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - Ala - Arg - Lys - (Arg)₃
- Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号197)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - 2 - Nal - Ala -
Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - Ala - (Arg)₂ - Lys - (Arg)
)₂ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号198)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - 2 - Nal - Ala -
Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₂
- Lys - (Arg)₂ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号199)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - 2 - Nal - Ala -
Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - Ala - Gly - (Arg)₂ - Lys
- (Arg)₂ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号200)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - 2 - Nal - Ala -
Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - Ala - Gly - Arg - Lys - (Arg)
)₃ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号201)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - 1 - Nal - Ala -
Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₂
- Lys - (Arg)₂ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号202)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - 1 - Nal - Ala -
Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - Ala - Tyr - Gly - Arg - Lys
s - (Arg)₃ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号203)

10

20

30

40

50

- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - G l y - (A r g) ₂ - L y s - (A r g) ₂ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 0 4)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - G l y - A r g - L y s - (A r g) ₃ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 0 5)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - (A r g) ₂ - L y s - (A r g) ₂ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、 10
(配 列 番 号 2 0 6)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - A r g - L y s - (A r g) ₃ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 0 7)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - A r g - L y s - (A r g) ₃ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、 20
(配 列 番 号 2 0 8)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - (A r g) ₂ - L y s - (A r g) ₂ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 0 9)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - A r g - L y s - (A r g) ₃ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 1 0)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₂ - L y s - (A r g) ₂ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、 30
(配 列 番 号 2 1 1)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - A r g - L y s - (A r g) ₃ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 1 2)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - G l y - (A r g) ₂ - L y s - (A r g) ₂ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、 40
(配 列 番 号 2 1 3)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - G l y - A r g - L y s - (A r g) ₃ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 1 4)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 1 5)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - A r g - A s p - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) 50

- ₃ - NH₂、
 (配列番号216)
 Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - A l a - C y s) - (P r o)₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₃ - NH₂、
 (配列番号217)
 Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - A l a - C y s) - (P r o)₂ - A r g - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₃ - NH₂、
 (配列番号218) 10
 Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - A l a - C y s) - (P r o)₂ - L y s - A s p - - A l a - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₄ - NH₂、
 (配列番号219)
 Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - A l a - C y s) - (P r o)₂ - A r g - A s p - - A l a - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₄ - NH₂、
 (配列番号220) 20
 Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - A l a - C y s) - (P r o)₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₄ - NH₂、
 (配列番号221)
 Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - A l a - C y s) - (P r o)₂ - A r g - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₄ - NH₂、
 (配列番号222)
 Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o)₂ - L y s - A s p - - A l a - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₄ - NH₂、
 (配列番号223) 30
 Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o)₂ - A r g - A s p - - A l a - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₄ - NH₂、
 (配列番号224)
 Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o)₂ - A r g - A s p - - A l a - (A r g)₆ - G l n - (A r g)₃ - NH₂、
 (配列番号225)
 Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o)₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₃ - NH₂、
 (配列番号226) 40
 Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o)₂ - A r g - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₃ - NH₂、
 (配列番号227)
 Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o)₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₄ - NH₂、
 (配列番号228) 50

- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - A r g - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 2 9)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₆ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 3 0)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 1 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - A r g - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₆ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、 10
(配 列 番 号 2 3 1)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - A r g - A s p - - A l a - (A r g) ₆ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 3 2)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂ 、 20
(配 列 番 号 2 3 3)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - A r g - A s p - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 3 4)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 3 5)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - A r g - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、 30
(配 列 番 号 2 3 6)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₆ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 3 7)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - A r g - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₆ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、 40
(配 列 番 号 2 3 8)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 3 9)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - 2 - N a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - A r g - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂ 、
(配 列 番 号 2 4 0)
- Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o) ₂ - L y s - A s p - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) 50

- 4 - NH₂、
(配列番号241)
Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o)₂ - A r g - A s p - - A l a - (A r g)₅ - G l n - (A r g)
- 4 - NH₂、
(配列番号242)
Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o)₂ - A r g - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₃ - NH₂、
- (配列番号243) 10
Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o)₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₄ - NH₂、
- (配列番号244)
Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o)₂ - A r g - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₄ - NH₂、
- (配列番号245)
Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o)₂ - L y s - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g)₆ - G l n - (A r g)₃ - NH₂、
- (配列番号246) 20
Ac - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - B a l - A l a - C y s) - (P r o)₂ - A r g - A s p - - A l a - T y r - G l y - (A r g)₆ - G l n - (A r g)₃ - NH₂、
- (配列番号247)
Ac - N l e - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - (D o c)₂ - T y r - G l y - A r g - (L y s)₂ - (A r g)₂ - G l n - (A r g)₃ - NH₂、
- (配列番号248) 30
Ac - N l e - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - - A l a - T y r - G l y - A r g - (L y s)₂ - A r g - G l n - (A r g)₄ - NH₂、
- (配列番号249)
Ac - N l e - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - D o c - T y r - G l y - A r g - (L y s)₂ - (A r g)₂ - G l n - (A r g)₃ - NH₂、
- (配列番号250)
Ac - N l e - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - - A l a - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₃ - NH₂、
- (配列番号251) 40
Ac - N l e - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - - A l a - G l y - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₃ - NH₂、
- (配列番号252)
Ac - N l e - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - - A l a - T y r - G l y - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₃ - NH₂、
- (配列番号253)
Ac - N l e - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - - A l a - G l y - (A r g)₅ - G l n - (A r g)₄ - NH₂、
- (配列番号254) 50

- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₂ - Lys - (Arg)₂ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 255)
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - - Ala - Tyr - Gly - Arg - Lys - (Arg)₃ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 256)
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - - Ala - Gly - (Arg)₂ - Lys - (Arg)₂ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 257)
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - - Ala - Gly - Arg - Lys - (Arg)₃ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 258)
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - - Ala - (Arg)₂ - Lys - (Arg)₂ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 259)
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - - Ala - Arg - Lys - (Arg)₃ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 260)
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - (- Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 261)
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - (- Ala)₂ - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 262)
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - (- Ala)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 263)
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - Doc - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 264)
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - Doc - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 265)
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - Doc - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 266)
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - (Doc)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 267)
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - (Doc)₂ - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 268)
- Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - (Doc)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、

- (配列番号269)
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号270)
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号271)
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - (- Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号272) 10
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - (- Ala)₂ - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号273)
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - (- Ala)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号274)
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - Doc - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号275) 20
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - Doc - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号276)
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - Doc - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号277)
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - (Doc)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号278)
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - (Doc)₂ - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号279) 30
Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - (Doc)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号280)
Ac - Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
- (配列番号281)
Ac - Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
- (配列番号282) 40
Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Ala - Lys) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
- (配列番号283)
Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Ala - Lys) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
- (配列番号284)
Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
- (配列番号285) 50

- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - - A
 Ala - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号 286)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - - A
 Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号 287)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - (-
 Ala)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号 288)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - (- 10
 Ala)₂ - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号 289)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - (-
 Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号 290)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - Doc
 - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号 291)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - Doc
 - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、 20
 (配列番号 292)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - Doc
 - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号 293)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - (Do
 c)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号 294)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - (Do
 c)₂ - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、 30
 (配列番号 295)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - (Do
 c)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号 296)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - - A
 Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
 (配列番号 297)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - - A
 Ala - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
 (配列番号 298)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - - A 40
 Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
 (配列番号 299)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - (-
 Ala)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
 (配列番号 300)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - (-
 Ala)₂ - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
 (配列番号 301)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - (-
 Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、 50

- (配列番号302)
Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - Doc
- Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号303)
Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - Doc
- Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号304)
Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - Doc
- (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号305) 10
Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - (Do
c)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号306)
Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - (Do
c)₂ - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号307)
Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys) - (Do
c)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
- (配列番号308)
Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - - Ala - Ly
s) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
- (配列番号309) 20
Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - - Ala - Ly
s) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
- (配列番号310)
Ac - Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Ahx - Cys)
- - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
- (配列番号311)
Ac - Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Ahx - Cys)
- - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
- (配列番号312) 30
D - Phe - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - - Ala - D - C
ys) - Thr - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ -
NH₂、
- (配列番号313)
D - Phe - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - - Ala - D - C
ys) - Thr - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
- (配列番号314)
Ac - Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Apn - Cys)
- - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
- (配列番号315) 40
Ac - Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Apn - Cys)
- - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
- (配列番号316)
Ac - Cha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys
) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
- (配列番号317)
Ac - Cha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys
) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
- (配列番号318) 50

- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 319)
- Ac - Nle - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 320)
- Ac - Chg - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 321)
- Ac - Chg - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 322)
- Ac - hCha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 323)
- Ac - hCha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 324)
- Ac - hCha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - (Ala)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 325)
- Ac - hCha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - (Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 326)
- Ac - hCha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - Doc - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 327)
- Ac - hCha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - Doc - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 328)
- Ac - hCha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - (Doc)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 329)
- Ac - hCha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - (Doc)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 330)
- Ac - hCha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号 331)
- Ac - hCha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号 332)
- Ac - hCha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - (Ala)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号 333)
- Ac - hCha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - (Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号 334)

10

20

30

40

50

- Ac-hCha-c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - Doc - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号 335)
- Ac-hCha-c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - Doc - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号 336)
- Ac-hCha-c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - (Doc)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号 337)
- Ac-hCha-c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - (Doc)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号 338)
- Ac-D-Chg-c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 339)
- Ac-D-Chg-c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 340)
- Ac-hPhe-c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 341)
- Ac-hPhe-c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Lys) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 342)
- Ac-Nle-c (Cys - His - D - Phe - Arg - D - Trp - Apn - Cys) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 343)
- Ac-Nle-c (Cys - His - D - Phe - Arg - D - Trp - Apn - Cys) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 344)
- Ac-Nle-c (Cys - His - D - Phe - Arg - D - Trp - Ahx - Cys) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 345)
- Ac-Nle-c (Cys - His - D - Phe - Arg - D - Trp - Ahx - Cys) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 346)
- Ac-Nle-c (Cys - His - D - Phe - Arg - D - Trp - - Ala - Cys) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 347)
- Ac-Nle-c (Cys - His - D - Phe - Arg - D - Trp - - Ala - Cys) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 348)
- Ac-Nle-c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 349)
- Ac-Nle-c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - - Ala - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号 350)
- Ac-Nle-c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pe

- n) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号351)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen
 n) - (- Ala)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH
 2、
 (配列番号352)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen
 n) - (- Ala)₂ - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号353)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen 10
 n) - (- Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号354)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen
 n) - Doc - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号355)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen
 n) - Doc - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号356)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen
 n) - Doc - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、 20
 (配列番号357)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen
 n) - (Doc)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号358)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen
 n) - (Doc)₂ - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号359)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen
 n) - (Doc)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、 30
 (配列番号360)
 D - Phe - c (Cys - His - D - (Et) Tyr - Arg - Trp - - Ala
 - D - Cys) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ -
 NH₂、
 (配列番号361)
 D - Phe - c (Cys - His - D - (Et) Tyr - Arg - Trp - - Ala
 - D - Cys) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号362)
 D - Phe - c (Cys - His - D - (Et) Tyr - Arg - Trp - - Ala
 - D - Cys) - - Ala - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、 40
 (配列番号363)
 D - Phe - c (Cys - His - D - (Et) Tyr - Arg - Trp - - Ala
 - D - Cys) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
 (配列番号364)
 D - Phe - c (Cys - His - D - (Et) Tyr - Arg - Trp - - Ala
 - D - Cys) - (- Ala)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg
)₃ - NH₂、
 (配列番号365)
 D - Phe - c (Cys - His - D - (Et) Tyr - Arg - Trp - - Ala
 - D - Cys) - (- Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、 50
 (配列番号366)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - A r g - T r p - - A l a
 - D - C y s) - (- A l a) ₂ - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N
 H ₂ 、

(配 列 番 号 3 6 7)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - A r g - T r p - - A l a
 - D - C y s) - (- A l a) ₂ - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂ 、

(配 列 番 号 3 6 8)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - A r g - T r p - - A l a
 - D - C y s) - D o c - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H
₂ 、

(配 列 番 号 3 6 9)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - A r g - T r p - - A l a
 - D - C y s) - D o c - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、

(配 列 番 号 3 7 0)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - A r g - T r p - - A l a
 - D - C y s) - D o c - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、

(配 列 番 号 3 7 1)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - A r g - T r p - - A l a
 - D - C y s) - D o c - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂ 、

(配 列 番 号 3 7 2)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - A r g - T r p - - A l a
 - D - C y s) - (D o c) ₂ - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃
 - N H ₂ 、

(配 列 番 号 3 7 3)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - A r g - T r p - - A l a
 - D - C y s) - (D o c) ₂ - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂ 、

(配 列 番 号 3 7 4)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - A r g - T r p - - A l a
 - D - C y s) - (D o c) ₂ - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂

、

(配 列 番 号 3 7 5)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - A r g - T r p - - A l a
 - D - C y s) - (D o c) ₂ - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂ 、

(配 列 番 号 3 7 6)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l
 a - D - C y s) - T h r - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A
 r g) ₃ - N H ₂ 、

(配 列 番 号 3 7 7)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l
 a - D - C y s) - T h r - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂

、

(配 列 番 号 3 7 8)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l
 a - D - C y s) - T h r - (- A l a) ₂ - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n
 - (A r g) ₃ - N H ₂ 、

(配 列 番 号 3 7 9)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l
 a - D - C y s) - T h r - (- A l a) ₂ - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ -
 N H ₂ 、

(配 列 番 号 3 8 0)

10

20

30

40

50

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l a - D - C y s) - T h r - D o c - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

(配列番号 3 8 1)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l a - D - C y s) - T h r - D o c - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

(配列番号 3 8 2)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l a - D - C y s) - T h r - (D o c) ₂ - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

10

(配列番号 3 8 3)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l a - D - C y s) - T h r - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、

(配列番号 3 8 4)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l a - D - C y s) - T h r - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂

、

(配列番号 3 8 5)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l a - D - C y s) - T h r - (- A l a) ₂ - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、

20

(配列番号 3 8 6)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l a - D - C y s) - T h r - (- A l a) ₂ - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、

(配列番号 3 8 7)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l a - D - C y s) - T h r - D o c - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、

30

(配列番号 3 8 8)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l a - D - C y s) - T h r - D o c - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、

(配列番号 3 8 9)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l a - D - C y s) - T h r - (D o c) ₂ - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、

(配列番号 3 9 0)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - T r p - - A l a - D - C y s) - T h r - (D o c) ₂ - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、

40

(配列番号 3 9 1)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - B i p - - A l a - D - C y s) - T h r - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

(配列番号 3 9 2)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - B i p - - A l a - D - C y s) - T h r - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、

(配列番号 3 9 3)

50

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - B i p - - A l a - D - C y s) - T h r - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂

(配列番号 394)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - B i p - - A l a - D - C y s) - T h r - (- A l a) ₂ - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

(配列番号 395)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - B i p - - A l a - D - C y s) - T h r - (- A l a) ₂ - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

10

(配列番号 396)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - B i p - - A l a - D - C y s) - T h r - D o c - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

(配列番号 397)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - B i p - - A l a - D - C y s) - T h r - D o c - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、

(配列番号 398)

20

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - B i p - - A l a - D - C y s) - T h r - D o c - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

(配列番号 399)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - B i p - - A l a - D - C y s) - T h r - (D o c) ₂ - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

(配列番号 400)

D - P h e - c (C y s - H i s - D - (E t) T y r - h A r g - B i p - - A l a - D - C y s) - T h r - (D o c) ₂ - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

30

(配列番号 401)

A c - N l e - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G l y - C y s) - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

(配列番号 402)

A c - N l e - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - G l y - C y s) - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

(配列番号 403)

N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

40

(配列番号 404)

N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

(配列番号 405)

N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - (- A l a) ₂ - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

(配列番号 406)

N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - (- A l a) ₂ - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、

(配列番号 407)

50

- N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - -
 A l a - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、
 (配 列 番 号 4 0 8)
- N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - -
 A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、
 (配 列 番 号 4 0 9)
- N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - (-
 A l a) ₂ - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、
 (配 列 番 号 4 1 0)
- N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - (10
 - A l a) ₂ - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、
 (配 列 番 号 4 1 1)
- N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - D o
 c - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、
 (配 列 番 号 4 1 2)
- N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - D o
 c - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、
 (配 列 番 号 4 1 3)
- N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - (D
 o c) ₂ - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、 20
 (配 列 番 号 4 1 4)
- N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - (D
 o c) ₂ - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、
 (配 列 番 号 4 1 5)
- N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - D o
 c - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、
 (配 列 番 号 4 1 6)
- N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - D o
 c - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、 30
 (配 列 番 号 4 1 7)
- N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - (D
 o c) ₂ - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、
 (配 列 番 号 4 1 8)
- N l e - c (C y s - H i s - D - P h e - A r g - T r p - A p n - C y s) - (D
 o c) ₂ - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₄ - N H ₂、
 (配 列 番 号 4 1 9)
- A c - N l e - c (C y s - D - L e u - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y
 s) - - A l a - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、
 (配 列 番 号 4 2 0)
- A c - N l e - c (C y s - D - L e u - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y 40
 s) - - A l a - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、
 (配 列 番 号 4 2 1)
- A c - N l e - c (C y s - D - L e u - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y
 s) - (- A l a) ₂ - T y r - G l y - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H
 2、
 (配 列 番 号 4 2 2)
- A c - N l e - c (C y s - D - L e u - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y
 s) - (- A l a) ₂ - (A r g) ₅ - G l n - (A r g) ₃ - N H ₂、
 (配 列 番 号 4 2 3)
- A c - N l e - c (C y s - D - L e u - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y 50

- s) - Doc - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号424)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Leu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - Doc - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号425)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Leu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - (Doc)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号426)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Leu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - (Doc)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号427) 10
 Ac - Nle - c (Cys - D - Leu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
 (配列番号428)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Leu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
 (配列番号429)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Leu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - (- Ala)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH
 2、
 (配列番号430) 20
 Ac - Nle - c (Cys - D - Leu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - (- Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
 (配列番号431)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Leu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - Doc - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
 (配列番号432)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Leu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - Doc - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
 (配列番号433) 30
 Ac - Nle - c (Cys - D - Leu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - (Doc)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
 (配列番号434)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Leu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - (Doc)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
 (配列番号435)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号436)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号437) 40
 Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - (- Ala)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH
 2、
 (配列番号438)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
 s) - (- Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
 (配列番号439)
 Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) 50

- s) - Doc - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号440)
Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
s) - Doc - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号441)
Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
s) - (Doc)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号442)
Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
s) - (Doc)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号443) 10
Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
s) - - Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号444)
Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
s) - - Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号445)
Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
s) - (- Ala)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH
2、
(配列番号446) 20
Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
s) - (- Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号447)
Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
s) - Doc - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号448)
Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
s) - Doc - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号449) 30
Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
s) - (Doc)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号450)
Ac - Nle - c (Cys - D - Cha - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)
s) - (Doc)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
(配列番号451)
Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) -
- Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号452)
Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) -
- Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号453) 40
Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - (- Ala)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号454)
Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - (- Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、
(配列番号455)
Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) -
- Ala - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、
50

(配列番号456)

Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) -
- Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、

(配列番号457)

Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - (- Ala)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、

(配列番号458)

Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - (- Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、

(配列番号459)

Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - D
oc - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、

(配列番号460)

Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - D
oc - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、

(配列番号461)

Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - (D
oc)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、

(配列番号462)

Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - (D
oc)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂、

(配列番号463)

Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - D
oc - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、

(配列番号464)

Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - D
oc - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、

(配列番号465)

Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - (D
oc)₂ - Tyr - Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、

または

(配列番号466)

Nle - c (Cys - His - D - Phe - Arg - Trp - Gaba - Cys) - (D
oc)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0504】

例となる実施形態では、本明細書に記載の方法を実践するのに有用な化合物は、式(IV)の化合物:

Ac - c (Cys - Glu - His - A¹ - Arg - A² - A³ - Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - NH₂ (IV)

またはその薬学的に許容される塩である。式(IV)中、

A¹は、X - Pheまたは2 - NaI (Xはハロゲンである) のD異性体であり、

A²は、Bal、1 - NaI、2 - NaI、またはTrpであり、

A³は、Aib、Ala、 - Ala、またはGlyである。

例となる実施形態では、次の化合物のうちの少なくとも1つ:

(配列番号467)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 4 - Br - Phe - Arg - Trp - Gly - Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - NH₂、

(配列番号468)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - NaI - Arg - Trp - Ala - Cys

10

20

30

40

50

) - (Pro)₂ - Lys - Asp - NH₂、

(配列番号469)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - 2 - Nal - Ala - Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - NH₂、

(配列番号470)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - 1 - Nal - Ala - Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - NH₂、

(配列番号471)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - Bal - Ala - Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - NH₂、

10

(配列番号472)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - 2 - Nal - - Ala - Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - NH₂、

または

(配列番号473)

Ac - c (Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - 2 - Nal - Aib - Cys) - (Pro)₂ - Lys - Asp - NH₂、

またはその薬学的に許容される塩が使用される。

【0505】

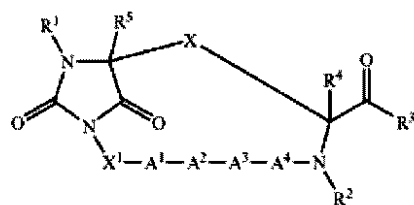
例となる実施形態では、本明細書に記載の方法を実践するのに有用なMC4Rアゴニストは、式(V)、(VI)、もしくは(VII)によるヒダントイン部分で修飾されている少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和化合物、もしくはプロドラッグである。

20

【0506】

式(V)を以下に記載する(参照により全体が本明細書に援用されるWO2008/147556または国際特許出願第PCT/US08/06675号を参照されたい)。

【化15】



(V)

30

【0507】

式(V)中、

Xは、-CH₂-S-S-CH₂-、-C(CH₃)₂-S-S-CH₂-、-CH₂-S-S-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-S-S-C(CH₃)₂-、-(CH₂)₂-S-S-CH₂-、-CH₂-S-S-(CH₂)₂-、-(CH₂)₂-S-S-(CH₂)₂-、-C(CH₃)₂-S-S-(CH₂)₂-、-(CH₂)₂-S-S-C(CH₃)₂-、-(CH₂)_t-C(O)-NR⁸-(CH₂)_r-、及び-(CH₂)_r-NR⁸-C(O)-(CH₂)_t-からなる群から選択され、

40

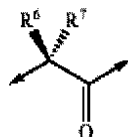
R²はそれぞれ独立して、H、(C₁-C₁₀)アルキル、または置換(C₁-C₁₀)アルキルであり、

R³は、-OHまたは-NH₂であり、

R⁴及びR⁵はそれぞれ独立して、H、(C₁-C₁₀)アルキル、または置換(C₁-C₁₀)アルキルであり、

X¹は、

【化16】



であり、

A¹ は、His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、Taz、2-Thi、3-Thi、または欠失であり、

A² は、D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、またはD-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Pheであり、

A³ は、Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、またはOrnであり、

A⁴ は、Bal、1-Nal、2-Nal、(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、またはTrpであり、

R⁶ 及び R⁷ はそれぞれ、その各事例で独立して、H、(C₁-C₁₀)ヘテロアルキル、アリール(C₁-C₅)アルキル、置換(C₁-C₁₀)アルキル、置換(C₁-C₁₀)ヘテロアルキル、または置換アリール(C₁-C₅)アルキルであるが、ただし、R⁶ 及び R⁷ が共に結合して環を形成し得ることを条件とし、

R⁸ は、H、(C₁-C₁₀)アルキル、または置換(C₁-C₁₀)アルキルであり、

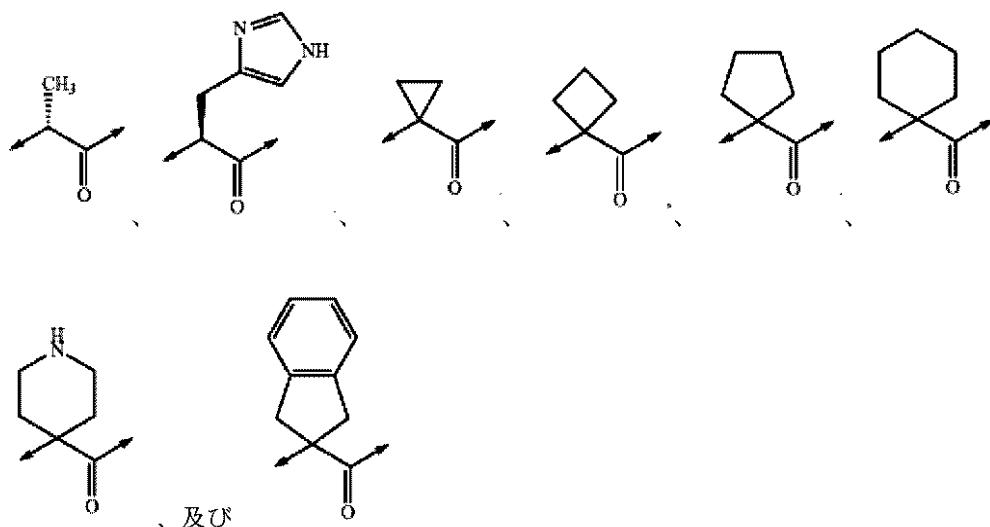
r は、その各事例で独立して、1、2、3、4、または5であり、

t は、その各事例で独立して、1または2である。

【0508】

前述の式による化合物は、X¹ が、

【化17】



からなる群から選択される化合物を含み得る。

【0509】

前述の種類の化合物の代表的な実施形態は次の通りである。

(配列番号474)

c[ヒダントイン(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂、

(配列番号475)

c[ヒダントイン(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂、

(配列番号476)

- c [ヒダントイン (C(O) - (Cys - D - Ala)) - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Cys] - NH₂、
(配列番号477)
- c [ヒダントイン (C(O) - (hCys - D - Ala)) - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Cys] - NH₂、
(配列番号478)
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - D - Ala)) - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys] - NH₂、
(配列番号479)
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - D - Ala)) - His - D - Phe - Arg - Trp - Orn] - NH₂、
(配列番号480) 10
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - D - Ala)) - His - D - Phe - Arg - Trp - Dab] - NH₂、
(配列番号481)
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - D - Ala)) - His - D - Phe - Arg - Trp - Dap] - NH₂、
(配列番号482)
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - His)) - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Lys] - NH₂、
(配列番号483) 20
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - His)) - D - Phe - Arg - Trp - Lys] - NH₂、
(配列番号484)
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - A3c)) - D - Phe - Arg - Trp - Lys] - NH₂、
(配列番号485)
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - A5c)) - D - Phe - Arg - Trp - Lys] - NH₂、
(配列番号486) 30
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - A6c)) - D - Phe - Arg - Trp - Lys] - NH₂、
(配列番号487)
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - A3c)) - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Lys] - NH₂、
(配列番号488)
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - A5c)) - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Lys] - NH₂、
(配列番号489)
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - A6c)) - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Lys] - NH₂、
(配列番号490) 40
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - Aic)) - D - Phe - Arg - Trp - Lys] - NH₂、
(配列番号491)
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - Apc)) - D - Phe - Arg - Trp - Lys] - NH₂、
(配列番号492)
- c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - Aic)) - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Lys] - NH₂、
50

(配列番号493)

c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - Apc)) - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Lys] - NH₂、

(配列番号494)

c [ヒダントイン (C(O) - (Glu - D - Ala)) - His - D - Phe - Arg - Trp - Orn] - NH₂、

(配列番号495)

c [ヒダントイン (C(O) - (Glu - D - Ala)) - His - D - Phe - Arg - Trp - Dab] - NH₂、

(配列番号496)

c [ヒダントイン (C(O) - (Glu - D - Ala)) - His - D - Phe - Arg - Trp - Dap] - NH₂、

(配列番号497)

c [ヒダントイン (C(O) - (Glu - D - Ala)) - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys] - NH₂、

(配列番号498)

c [ヒダントイン (C(O) - (Glu - His)) - D - Phe - Arg - Trp - Dap] - NH₂、

または

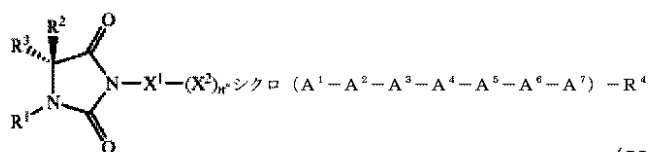
(配列番号499)

c [ヒダントイン (C(O) - (Glu - His)) - D - Phe - Arg - Trp - Lys] - NH₂。

【0510】

例となる実施形態では、本明細書に記載の方法を実践するのに有用なMC4Rアゴニストは、少なくとも1つの式(VI)の化合物、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和化合物、及び/またはプロドラッグ(参照により全体が本明細書に援用されるWO2008/147556または国際特許出願第PCT/US08/06675号を参照されたい)：

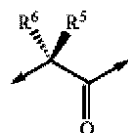
【化18】



[式(VI)中、

X¹は

【化19】



であり、

X²は

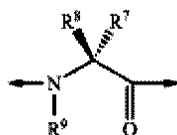
10

20

30

40

【化20】



であり、

A¹ は、Asp、Cys、D-Cys、Dab、Dap、Glu、Lys、Orn、Pen、またはD-Penであり、

A² は、L-アミノ酸もしくはD-アミノ酸であり、

A³ は、His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、(X¹、X²、X³、X⁴、X⁵)Phe、Taz、2-Thi、または3-Thiであり、

A⁴ は、D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、またはD-(X¹、X²、X³、X⁴、X⁵)Pheであり、

A⁵ は、Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、またはOrnであり、

A⁶ は、Bal、1-Nal、2-Nal、(X¹、X²、X³、X⁴、X⁵)Phe、またはTrpであり、

A⁷ は、Asp、Cys、D-Cys、Dab、Dap、Glu、Lys、Orn、Pen、またはD-Penであり、

R¹ は、H、(C₁-C₁₀)アルキル、または置換(C₁-C₁₀)アルキルであり、

R² 及びR³ はそれぞれ独立して、H、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₁₀)ヘテロアルキル、アリール(C₁-C₅)アルキル、置換(C₁-C₁₀)アルキル、置換(C₁-C₁₀)ヘテロアルキル、もしくは置換アリール(C₁-C₅)アルキルであるか、またはR² 及びR³ は共に縮合して環状部分を形成してもよく、

R⁴ は、OH、NH₂、CO₂H、またはC(O)NH₂であり、

R⁵ 及びR⁶ はそれぞれ独立して、H、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₁₀)ヘテロアルキル、アリール(C₁-C₅)アルキル、置換(C₁-C₁₀)アルキル、置換(C₁-C₁₀)ヘテロアルキル、もしくは置換アリール(C₁-C₅)アルキルであるか、またはR⁵ 及びR⁶ は共に縮合して環状部分を形成してもよく、

R⁷ 及びR⁸ はそれぞれ独立して、H、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₁₀)ヘテロアルキル、アリール(C₁-C₅)アルキル、置換(C₁-C₁₀)アルキル、置換(C₁-C₁₀)ヘテロアルキル、もしくは置換アリール(C₁-C₅)アルキルであるか、またはR⁷ 及びR⁸ は共に縮合して環状部分を形成してもよく、

R⁹ は、H、(C₁-C₁₀)アルキル、または置換(C₁-C₁₀)アルキルであり、

n は、その各事例で独立して、0、1、2、3、4、5、6、または7である]、またはその薬学的に許容される塩である。

【0511】

式(VI)の化合物の例示的な実施形態は、

A¹ がCysであり、

A² がD-Ala、Asn、Asp、Gln、Glu、またはD-Pheであり、

A³ がHisであり、

A⁴ がD-2-NalまたはD-Pheであり、

A⁵ がArgであり、

A⁶ がTrpであり、

A⁷ がCysまたはPenであり、

R¹、R²、R³、及びR⁹のそれぞれが、独立して、Hであり、

R⁴ がC(O)NH₂であり、

R⁵ 及び R⁶ のそれぞれが、独立して、H、(C₁ - C₁₀)ヘテロアルキル、置換(C₁ - C₁₀)アルキル、もしくは置換(C₁ - C₁₀)ヘテロアルキルであるか、または R⁵ 及び R⁶ が共に縮合して環状部分を形成してもよく、R⁷ 及び R⁸ のそれぞれが、独立して、H、(C₁ - C₁₀)アルキル、(C₁ - C₁₀)ヘテロアルキル、置換(C₁ - C₁₀)アルキル、または置換(C₁ - C₁₀)ヘテロアルキルである、化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0512】

直前の式(VI)の例となる化合物には、

- (配列番号500)
ヒダントイン(C(O) - (Arg - Gly)) - c(Cys - Glu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂、 10
- (配列番号501)
ヒダントイン(C(O) - (Nle - Gly)) - c(Cys - Glu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂、
- (配列番号502)
ヒダントイン(C(O) - (Gly - Gly)) - c(Cys - Glu - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂、
- (配列番号503)
ヒダントイン(C(O) - (Nle - Gly)) - c(Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂、 20
- (配列番号504)
ヒダントイン(C(O) - (Gly - Gly)) - c(Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂、
- (配列番号505)
ヒダントイン(C(O) - (Nle - Gly)) - c(Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH₂、
- (配列番号506)
ヒダントイン(C(O) - (Gly - Gly)) - c(Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Pen) - NH₂、 30
- (配列番号507)
ヒダントイン(C(O) - (Ala - Gly)) - c(Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂、
- (配列番号508)
ヒダントイン(C(O) - (D - Ala - Gly)) - c(Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂、
- (配列番号509)
ヒダントイン(C(O) - (Aib - Gly)) - c(Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂、
- (配列番号510)
ヒダントイン(C(O) - (Val - Gly)) - c(Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂、 40
- (配列番号511)
ヒダントイン(C(O) - (Ile - Gly)) - c(Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂、
- (配列番号512)
ヒダントイン(C(O) - (Leu - Gly)) - c(Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂、
- (配列番号513)
ヒダントイン(C(O) - (Gly - Gly)) - c(Cys - Glu - His - D - 2 - Nal - Arg - Trp - Cys) - NH₂、 50

(配列番号514)

ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号515)

ヒダントイン(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号516)

ヒダントイン(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号517)

ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号518)

ヒダントイン(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号519)

ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号520)

ヒダントイン(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号521)

ヒダントイン(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号522)

ヒダントイン(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号523)

ヒダントイン(C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号524)

ヒダントイン(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号525)

ヒダントイン(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号526)

ヒダントイン(C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号527)

ヒダントイン(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号528)

ヒダントイン(C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号529)

ヒダントイン(C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号530)

ヒダントイン(C(O)-(Aib-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D

10

20

30

40

50

- P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、

(配列番号 5 3 1)

ヒダントイン (C (O) - (G l y - A r g)) - c (C y s - G l u - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、

(配列番号 5 3 2)

ヒダントイン (C (O) - (G l y - A r g)) - c (C y s - G l u - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、

(配列番号 5 3 3)

ヒダントイン (C (O) - (G l y - A r g)) - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、

(配列番号 5 3 4)

ヒダントイン (C (O) - (G l y - A r g)) - c (C y s - D - A l a - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、

(配列番号 5 3 5)

ヒダントイン (C (O) - (G l y - D - A r g)) - c (C y s - G l u - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、

(配列番号 5 3 6)

ヒダントイン (C (O) - (G l y - D - A r g)) - c (C y s - D - A l a - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、

(配列番号 5 3 7)

ヒダントイン (C (O) - (G l y - D - A r g)) - c (C y s - D - A l a - H i s - D - 2 - N a l - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、

または

(配列番号 5 3 8)

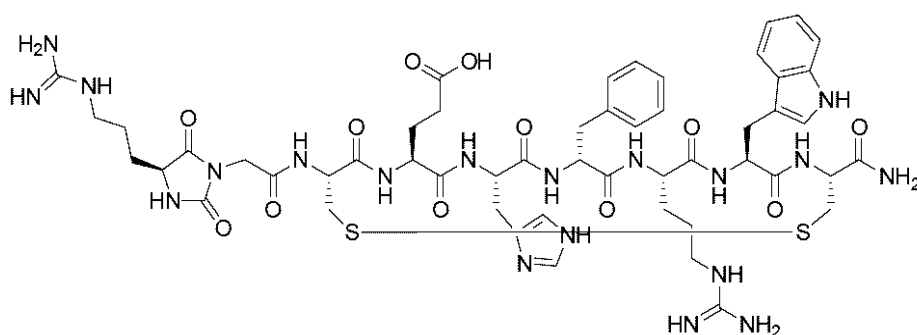
ヒダントイン (C (O) - (N l e - A l a)) - c (C y s - G l u - H i s - D - P h e - A r g - T r p - C y s) - N H ₂、

またはその薬学的に許容される塩が含まれる。

【 0 5 1 3 】

いくつかの実施形態では、M C 4 R アゴニストは、次式のものを含む / 次式のものである。

【 化 2 1 】



【 0 5 1 4 】

例となる実施形態では、本明細書に記載の方法を実践するのに有用なM C 4 R アゴニストは、以下に示される式 (V I I) による構造を有する化合物 (参照により全体が本明細書に援用されるW O 2 0 0 8 / 1 4 7 5 5 6 または国際特許出願第 P C T / U S 0 8 / 0 6 6 7 5 号を参照されたい) :

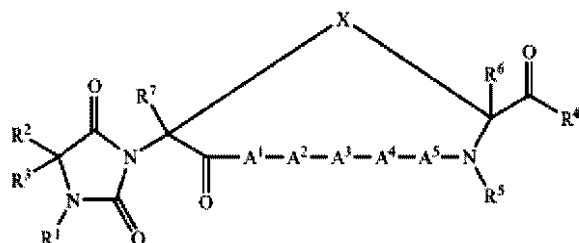
10

20

30

40

【化 2 2】



(VII)

(式中、

10

Xは、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SSCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_t-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_r-$ 、及び $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t-$ からなる群から選択され、

R^1 及び R^5 のそれぞれは、独立して、 H 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、または置換 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキルであり、

R^2 及び R^3 のそれぞれは、独立して、 H 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 (C_1-00) ヘテロアルキル、アリール (C_1-C_5) アルキル、置換 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、置換 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ ヘテロアルキル、もしくは置換アリール (C_1-C_5) アルキルであるか、または R^2 及び R^3 は共に縮合して環を形成してもよく、

20

R^4 は、 OH または NH_2 であり、

R^6 及び R^7 のそれぞれは、独立して、 H 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、または置換 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキルであり、

A^1 は、 L -アミノ酸もしくは D -アミノ酸、または欠失であり、

A^2 は、 His 、 $2-\text{Pal}$ 、 $3-\text{Pal}$ 、 $4-\text{Pal}$ 、 $(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)$ Phe 、 Taz 、 $2-\text{Thi}$ 、または $3-\text{Thi}$ であり、

A^3 は、 D-Bal 、 D-1-Nal 、 D-2-Nal 、 D-Phe 、または $\text{D}-(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)$ Phe であり、

30

A^4 は、 Arg 、 hArg 、 Dab 、 Dap 、 Lys 、または Orn であり、

A^5 は、 Bal 、 $1-\text{Nal}$ 、 $2-\text{Nal}$ 、 $(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)$ Phe 、または Trp であり、

r は、その各事例で独立して、1、2、3、4、または5であり、

t は、その各事例で独立して、1または2である)、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0515】

式(VII)の化合物の例となる実施形態において、

A^1 は、 Ala 、 D-Ala 、 Asn 、 Asp 、 Gln 、 Glu 、または Gly である。

【0516】

40

式(VII)による例となる化合物には、次の化合物：

(配列番号539)

$c[\text{ヒダントイン}(\text{C}(\text{O})-(\text{Nle}-\text{Cys}))-\text{D-Ala}-\text{His}-\text{D-Phe}-\text{Arg}-\text{Trp}-\text{Cys}]-\text{NH}_2$ 、

(配列番号540)

$c[\text{ヒダントイン}(\text{C}(\text{O})-(\text{Ala}-\text{Cys}))-\text{D-Ala}-\text{His}-\text{D-Phe}-\text{Arg}-\text{Trp}-\text{Cys}]-\text{NH}_2$ 、

(配列番号541)

$c[\text{ヒダントイン}(\text{C}(\text{O})-(\text{D-Ala}-\text{Cys}))-\text{D-Ala}-\text{His}-\text{D-Phe}-\text{Arg}-\text{Trp}-\text{Cys}]-\text{NH}_2$ 、

50

(配列番号542)

c [ヒダントイン(C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂、

(配列番号543)

c [ヒダントイン(C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂、

(配列番号544)

c [ヒダントイン(C(O)-(Abu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂、

(配列番号545)

c [ヒダントイン(C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂、

(配列番号546)

c [ヒダントイン(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂、

(配列番号547)

c [ヒダントイン(C(O)-(Cha-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂、

(配列番号548)

c [ヒダントイン(C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂、

(配列番号549)

c [ヒダントイン(C(O)-(Phe-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂、

(配列番号550)

c [ヒダントイン(C(O)-(Gly-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂、

または

(配列番号551)

c [ヒダントイン(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂、

またはその薬学的に許容される塩が含まれる。

【0517】

例となる実施形態では、本明細書に記載の方法を実践するのに有用なMC4Rアゴニストは、式(VIII)による少なくとも1つの化合物(参照により全体が本明細書に援用される国際特許出願第PCT/US08/07411号を参照されたい)：

(R²R³)-A⁰-A¹-c(A²-A³-A⁴-A⁵-A⁶-A⁷-A⁸-A⁹)-A¹⁰-R¹(VIII)

[式(VIII)中、

A⁰は、芳香族アミノ酸であり、

A¹は、Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L-アミノ酸もしくはD-アミノ酸であり、

A²は、Asp、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Glu、Pen、またはD-Penであり、

A³は、Aib、Ala、-Ala、Gaba、Gly、またはD-アミノ酸であり、

A⁴は、His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、Taz、2-Thi、または3-Thiであり、

A⁵は、D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、L-Phe、D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、L-Phe、D-Trp、またはD-(E

10

20

30

40

50

t) Tyrであり、

A⁶は、Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn、またはHN-CH(CH₂)_n-N(R⁴R⁵)-C(O)であり、

A⁷は、Bal、D-Bal、Bip、D-Bip、1-Nal、D-1-Nal、2-Nal、D-2-Nal、またはD-Trpであり、

A⁸は、Acc、Aha、Ahx、Ala、D-Ala、-Ala、Apn、Gaba、Gly、HN-(CH₂)_s-C(O)、または欠失であり、

A⁹は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Dab、Dap、Lys、Orn、Pen、またはD-Penであり、

A¹⁰は、Acc、HN-(CH₂)_t-C(O)、L-アミノ酸もしくはD-アミノ酸、または欠失であり、

R¹は、OHまたはNH₂であり、

R²及びR³のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C₁-C₃₀)アルキル、(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₃₀)アシル、(C₂-C₃₀)アルケニル、(C₂-C₃₀)アルキニル、アリール(C₁-C₃₀)アルキル、アリール(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₂-C₃₀)アルケニル、置換(C₂-C₃₀)アルキニル、置換アリール(C₁-C₃₀)アルキル、及び置換アリール(C₁-C₃₀)アシルからなる群から選択され、

R⁴及びR⁵のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C₁-C₄₀)アルキル、(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₄₀)アシル、(C₂-C₄₀)アルケニル、(C₂-C₄₀)アルキニル、アリール(C₁-C₄₀)アルキル、アリール(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₂-C₄₀)アルケニル、置換(C₂-C₄₀)アルキニル、置換アリール(C₁-C₄₀)アシル、置換アリール(C₁-C₄₀)アシル、(C₁-C₄₀)アルキルスルホニル、または-C(NH)-NH₂であり、

mは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

nは、各事例で独立して、1、2、3、4、または5であり、

sは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

tは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

X¹、X²、X³、X⁴、及びX⁵はそれぞれ、各事例で独立して、H、F、Cl、Br、I、(C₁-10)アルキル、置換(C₁-10)アルキル、(C₂-10)アルケニル、置換(C₂-10)アルケニル、(C₂-10)アルキニル、置換(C₂-10)アルキニル、アリール、置換アリール、OH、NH₂、NO₂、またはCNである。

【0518】

式(VIII)の例となる実施形態において、

(I) R⁴が(C₁-C₄₀)アシル、アリール(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₁-C₄₀)アシル、置換アリール(C₁-C₄₀)アシル、(C₁-C₄₀)アルキルスルホニル、または-C(NH)-NH₂であるとき、R⁵は、H、または(C₁-C₄₀)アルキル、(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、(C₂-C₄₀)アルケニル、(C₂-C₄₀)アルキニル、アリール(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₂-C₄₀)アルケニル、置換(C₂-C₄₀)アルキニル、もしくは置換アリール(C₁-C₄₀)アルキルであり、

(II) R²が(C₁-C₃₀)アシル、アリール(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₁-C₃₀)アシル、または置換アリール(C₁-C₃₀)アシルであるとき、R³は、H、(C₁-C₃₀)アルキル、(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、(C₂-C₃₀)アルケニル、(C₂-C₃₀)アルキニル、アリール(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₂-C₃₀)アルケニル、置換(C₂-C₃₀)アルキニル、または置換アリール(C₁-C₃₀)アルキルであり、

10

20

30

40

50

(III) A²がCys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、またはD-Penであるとき、A⁹は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、またはD-Penであり、

(IV) A²がAspまたはGluであるとき、A⁹は、Dab、Dap、Orn、またはLysであり、

(V) A⁸がAlaまたはGlyであるとき、A¹はNleではない]、またはその薬学的に許容される塩である。

【0519】

式(VIII)の化合物の例となる実施形態において、

A⁰は、1-Nal、2-Nal、His、Pff、Phe、Trp、またはTyrであり、

10

A¹は、Argであり、

A²は、Cysであり、

A³は、D-Alaであり、

A⁴は、Hisであり、

A⁵は、D-Pheであり、

A⁶は、Argであり、

A⁷は、Trpであり、

A⁸は、欠失であり、

A⁹は、Cysであり、

20

A¹⁰は、欠失である、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0520】

直前の化合物群の特定の化合物は、次式のもの：

(配列番号552)

Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号553)

Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

30

(配列番号554)

Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号555)

Ac-Phe-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号556)

Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

40

(配列番号557)

Ac-Pff-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

(配列番号558)

H-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

または

(配列番号559)

Ac-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、

またはその薬学的に許容される塩である。

50

【0521】

一例となる実施形態において、MC4Rアゴニストは、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (配列番号140) またはその薬学的に許容される塩である。別の例となる実施形態において、MC4Rアゴニストは、ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (配列番号500) またはその薬学的に許容される塩である。

【0522】

いくつかの実施形態では、MC4Rアゴニストは、参照により本明細書に援用されるWO2014/144260 A1に記載されるアゴニストである。本明細書に記載の方法を実践するのに有用な化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本発明の化合物もしくは化合物の薬学的な塩を含む組成物の投与は、連続的、1時間毎、1日4回、1日3回、1日2回、1日1回、2日毎に1回、週2回、週1回、2週間毎に1回、月に1回、もしくは2か月毎に1回、またはそれより長い、または何らかの他の間欠的な投薬レジメンであり得る。

10

【0523】

本発明の化合物または化合物もしくは化合物の薬学的な塩を含む組成物の投与の例としては、末梢投与が挙げられる。末梢投与の例としては、経口、皮下、腹腔内、筋肉内、静脈内、直腸、経皮、または鼻腔内の投与形態が挙げられる。

【0524】

本明細書で使用される場合、末梢投与は、本発明の化合物または化合物を含む組成物の投与形態のうち頭蓋内投与を除いた全てを含み得る。末梢投与の例としては、経口、非経口(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、または皮下注射、持続放出、徐放インプラント、デポーなど)、経鼻、腔式、直腸、舌下、または経皮パッチの適用などを含む局所の投与経路が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0525】

ペプチドを定義するために使用される命名法は、N末端のアミノ基が左側に表され、C末端のカルボキシル基が右側に表される、当該技術分野で典型的に使用されているものである。アミノ酸がD及びLの異性型を有する場合、別段の明示的な指示がない限り、表されるのはアミノ酸のL形態である。

30

【0526】

本明細書に記載の方法を実践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てもよく、したがって、いくつかの立体異性型で存在してもよい。全ての立体異性体及びそれらの混合物が、本発明の範囲に含まれる。ラセミ化合物は、分取HPLC及びキラル固定相を含むカラムを使用して分離してもよいし、当業者に知られる方法を利用して個々の鏡像異性体を得るために分解してもよい。加えて、キラル中間体化合物を分解して本発明のキラル化合物を調製するために使用してもよい。

【0527】

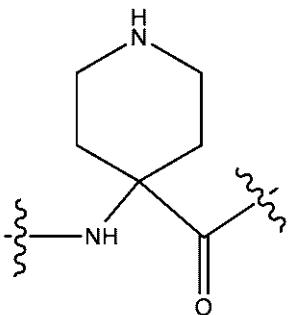
本明細書に記載の化合物は、1つ以上の互変異性型で存在してもよい。全ての互変異性体及びそれらの混合物が、本発明の範囲に含まれる。例えば、2-ヒドロキシピリジニルの請求は、その互変異性型である -ピリドニルも対象とする。

40

【0528】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語は全て、本発明が属する技術分野の当業者により一般的に理解されているものと同じ意味を有する。また、本明細書で言及される公開文献、特許出願、特許、及び他の参考文献は全て、参照によりその全体が援用される。

【表 7 - 1】

記号	意味	
A b u	α -アミノ酪酸	
A c	アシル基	
A c c	1-アミノ-1-シクロ (C ₃ -C ₉) アルキルカルボン酸	
A 3 c	1-アミノ-1シクロプロパンカルボン酸	
A 4 c	1-アミノ-1-シクロブタンカルボン酸	
A 5 c	1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸	
A 6 c	1-アミノ-1-シクロヘキサンカルボン酸	10
A h a	7-アミノヘプタン酸	
A h x	6-アミノヘキサン酸	
A i b	α -アミノイソ酪酸	
A i c	2-アミノインダン-2-カルボン酸	
A l a また は A	アラニン	
β -A l a	β -アラニン	
A p c	以下の構造を表す	20
		
A p n	5-アミノペンタン酸 (HN-(CH ₂) ₄ -C(O))	
A r g また は R	アルギニン	30
h A r g	ホモアルギニン	
A s n また は N	アスパラギン	

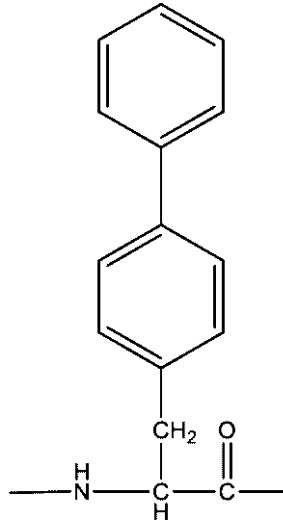
【表 7 - 2】

A s p また アスパラギン酸

は D

B a l 3-ベンゾチエニルアラニン

B i p 4, 4'-ビフェニルアラニン、以下の構造により表される



10

20

B p a 4-ベンゾイルフェニルアラニン

4-Br- 4-ブロモフェニルアラニン

P h e

C h a β -シクロヘキシルアラニン

h C h a ホモシクロヘキシルアラニン

C h g シクロヘキシルグリシン

C y s また システイン

は C

h C y s ホモシステイン

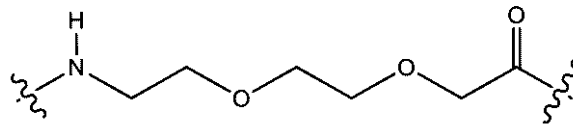
30

D a b 2, 4-ジアミノ酪酸

D a p 2, 3-ジアミノプロピオン酸

D i p β, β -ジフェニルアラニン

D o c 以下の構造を有する 8-アミノ-3, 6-ジオキサオクタン酸

2-F u a β -(2-フリル)-アラニン

G a b a 4-アミノ酪酸

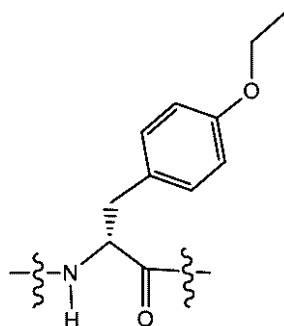
40

【表 7 - 3】

G l n	また	グルタミン	
はQ			
G l u	また	グルタミン酸	
はE			
G l y	また	グリシン	
はG			
H i s	また	ヒスチジン	
はH			10
3-Hyp		トランス-3-ヒドロキシ-L-プロリン、すなわち、(2S, 3S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸	
4-Hyp		4-ヒドロキシプロリン、すなわち、(2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸	
I l e	また	イソロイシン	
はI			
L e u	また	ロイシン	
はL			20
h L e u		ホモロイシン	
L y s	また	リジン	
はK			
M e t	また	メチオニン	
はM			
β -hMe		β -ホモメチオニン	
t			
1-Nal		β -(1-ナフチル)アラニン	
2-Nal		β -(2-ナフチル)アラニン	
N i p		ニペコ酸	30
N l e		ノルロイシン	
O l e		オクタヒドロインドール-2-カルボン酸	
O r n		オルニチン	
2-Pal		β -(2-ピリジイル)アラニン	
3-Pal		β -(3-ピリジイル)アラニン	
4-Pal		β -(4-ピリジイル)アラニン	
P e n		ペニシラミン	
P f f		(S)-ペンタフルオロフェニルアラニン	40
P h e	また	フェニルアラニン	
はF			

【表 7 - 4】

h P h e	ホモフェニルアラニン	
P r o	また	プロリン
はP		
h P r o P	ホモプロリン	
S e r	また	セリン
はS		
T l e	t e r t	-ロイシン
T a z	β -	(4-チアゾリル) アラニン
2-Th i	β -	(2-チエニル) アラニン
3-Th i	β -	(3-チエニル) アラニン
T h r	また	スレオニン
はT		
T r p	また	トリプトファン
はW		
T y r	また	チロシン
はY		
D- (E t)	以下の構造を有する	
T y r		



V a l	また	バリン	
はV			

【表 8 - 1】

本明細書で使用される特定の他の略語は次の定義の通りである：

B o c :	t e r t	-ブチルオキシカルボニル	
B z l :		ベンジル	
D C M :		ジクロロメタン	
D I C :		N, N-ジイソプロピルカルボジイミド	
D I E A :		ジイソプロピルエチルアミン	
D m a b :		4- {N- (1- (4, 4-ジメチル-2, 6-ジオキソシクロヘキシルイデン) -3-メチルブチル) -アミノ} ベンジル	40
D M A P :		4- (ジメチルアミノ) ピリジン	

【表 8 - 2】

DMF :	ジメチルホルムアミド	
DNP :	2, 4-ジニトロフェニル	
Fm :	フルオレニルメチル	
Fmoc :	フルオレニルメチルオキシカルボニル	
For :	ホルミル	
HBUTU :	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テ トラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
cHex	シクロヘキシル	10
HOAT :	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3- テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HOBt :	1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール	
MBNA	4-メチルベンズヒドリルアミン	
Mmt :	4-メトキシトリチル	
NMP :	N-メチルピロリドン	
O-tBu	オキシ-tert-ブチル	
Pbf :	2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5-スルホ ニル	20
PyBro	ブロモ-トリス-ピロリジノー-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェー ト	
tBu :	tert-ブチル	
TIS :	トリイソプロピルシラン	
TOS :	トシル	
Trt	トリチル	
TFA :	トリフルオロ酢酸	
TFFH :	テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート	
Z :	ベンジルオキシカルボニル	30

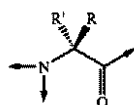
【0529】

別段の指示がない限り、N末端アミノ酸を例外として、本開示におけるアミノ酸の全ての略語（例えばAla）は、-NH-C(R)(R')-CO-の構造を表し、式中、R及びR'はそれぞれ独立して、水素、またはアミノ酸の側鎖（例えば、AlaではR=CH₃及びR'=H）であるか、またはR及びR'は結合して環系を形成してもよい。

【0530】

N末端アミノ酸については、略語は次の構造を表す。

【化23】



例えば、Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂（配列番号13）における「NH₂」という表記は、ペプチドのC末端がアミド化されていることを示す。Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)（配列番号107）、あるいはAc-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH（配列番号107）は、C末端が遊離酸であることを示す。

10

20

30

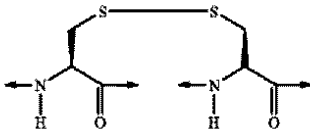
40

50

【 0 5 3 1 】

「 - c (C y s - C y s) - 」または「 - シクロ (C y s - C y s) - 」は、次の構造を表す。

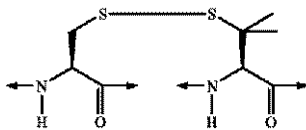
【 化 2 4 】



「 - c (C y s - P e n) - 」または「 - シクロ (C y s - P e n) - 」は、次の構造を表す。

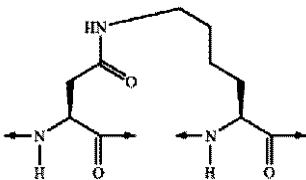
10

【 化 2 5 】



「 - c (A s p - L y s) - 」または「 - シクロ (A s p - L y s) - 」は、次の構造を表す。

【 化 2 6 】



20

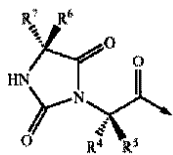
【 0 5 3 2 】

本出願者らは、特定の実施形態及び/または種の命名に使用される次の省略表現を考案した。

「ヒダントイン - (C (O) - (A ^a - A ^b))」は、

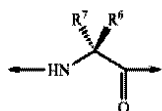
【 化 2 7 】

30



の構造を表し、式中、アミノ酸「 A ^a 」は、次の構造を有し、

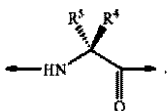
【 化 2 8 】



40

アミノ酸「 A ^b 」は、次の構造を有する。

【 化 2 9 】



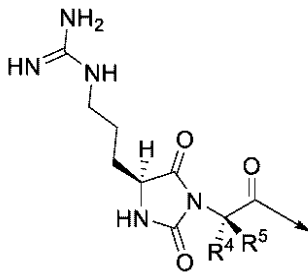
【 0 5 3 3 】

例えば、「ヒダントイン - (C (O) - A r g - A ^b))」は、次の構造を有すること

50

になる。

【化30】

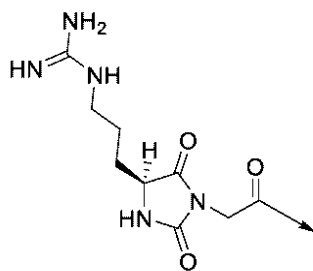


10

【0534】

例えば、「ヒダントイン - (C(O) - (Arg - Gly))」は、次の構造を有することになる。

【化31】

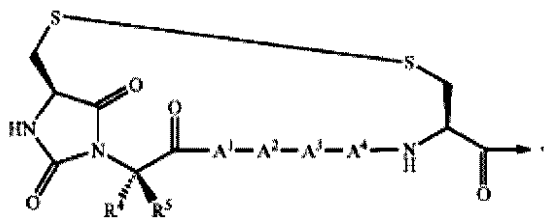


20

【0535】

例えば、「c [ヒダントイン (C(O) - (Cys - A^b)) - A¹ - A² - A³ - A⁴ - Cys] - 」と表される化合物は、次の構造を有することになり、

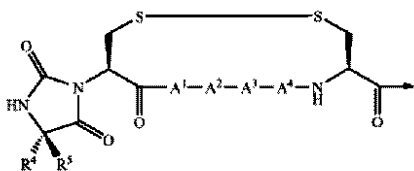
【化32】



30

一方、「c [ヒダントイン (C(O) - (A^b - Cys)) - A¹ - A² - A³ - A⁴ - Cys] - 」と表される化合物は、次の構造を有することになる。

【化33】

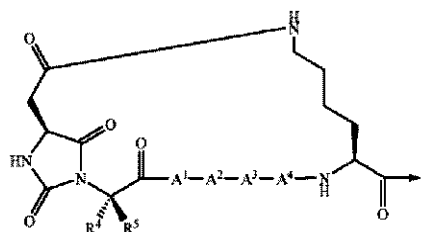


40

【0536】

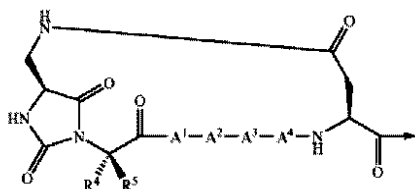
さらなる指針として、「c [ヒダントイン (C(O) - (Asp - A^b)) - A¹ - A² - A³ - A⁴ - Lys] - 」は、次の化合物を表し、

【化34】



一方、「c [ヒダントイン(C(O) - (Dap - A^b)) - A¹ - A² - A³ - A⁴ - Asp] -」は、次の式を有する。 10

【化35】



【0537】

「アシル」は、R - C(O) - (ここでR は、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、アルキルアリール、または置換アルキルアリールである)を指し、特定の実施形態の一般式では「Ac」と示される。 20

【0538】

「アルキル」とは、1つ以上の炭素原子を含み、複数の炭素原子が存在する場合は単結合で結合している炭化水素基を指す。アルキル炭化水素基は直鎖であってもよく、または1つ以上の分岐部もしくは環状基を含んでいてもよい。

【0539】

「ヒドロキシアルキル」とは、炭化水素基の1つ以上の水素原子が1つ以上のヒドロキシラジカル、例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシルなどで置換されているアルキル基を指す。 30

【0540】

「置換アルキル」とは、炭化水素基の1つ以上の水素原子が、ハロゲン(すなわち、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素)、-OH、-CN、-SH、アミン(例えば、-NH₂、-NHCH₃)、-NO₂、 Guanidino、尿素、アミジン、及び-C₁₋₂₀アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置き換えられているアルキルを指し、ここで該-C₁₋₂₀アルキルは、各事例で独立して、ハロゲン、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、及び-(CH₂)₀₋₂₀-COOHからなる群から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されていてもよい。異なる実施形態では、1、2、3、または4つの置換基が存在する。-(CH₂)₀₋₂₀-COOHの存在は、アルキル酸の生成をもたらす。-(CH₂)₀₋₂₀-COOHを含む、またはそれからなる、アルキル酸の非限定的な例としては、2-ノルボルネン酢酸、tert-酪酸、3-シクロペンチルプロピオン酸などが挙げられる。 40

【0541】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードを包含する。

【0542】

グアニジンは、一般構造(R¹R²N)(R³R⁴N)C=N-R⁵を有する共通の官能基を共有する有機化合物の一群である。この群における中心結合はイミンであり、この基はアミジン及び尿素に構造的に関連している。 50

【0543】

「ヘテロアルキル」とは、炭化水素基の炭素原子のうちの一つ以上が次の基：アミノ、アミド、 $-O-$ 、 $-S-$ 、またはカルボニルのうちの一つ以上で置き換えられているアルキルを指す。異なる実施形態では、1または2つのヘテロ原子が存在する。

【0544】

「置換ヘテロアルキル」とは、炭化水素基の一つ以上の水素原子が、ハロゲン（すなわち、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素）、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、及び $-C_{1-20}$ アルキルからなる群から選択される一つ以上の置換基で置き換えられているヘテロアルキルを指し、ここで該 $-C_{1-20}$ アルキルは、各事例で独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、及び $-(CH_2)_{0-20}$ $-COOH$ からなる群から選択される一つ以上の置換基で場合により置換されていてもよい。異なる実施形態では、1、2、3、または4つの置換基が存在する。

10

【0545】

「アルケニル」とは、2つ以上の炭素から構成され、一つ以上の炭素-炭素二重結合が存在する炭化水素基を指す。アルケニル炭化水素基は直鎖であってもよく、または一つ以上の分岐部もしくは環状基を含んでいてもよい。

【0546】

「置換アルケニル」とは、一つ以上の水素が、ハロゲン（すなわち、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素）、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、及び $-C_{1-20}$ アルキルからなる群から選択される一つ以上の置換基で置き換えられているアルケニルを指し、ここで該 $-C_{1-20}$ アルキルは、各事例で独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、及び $-(CH_2)_{0-20}$ $-COOH$ からなる群から選択される一つ以上の置換基で場合により置換されていてもよい。異なる実施形態では、1、2、3、または4つの置換基が存在する。

20

【0547】

「アリール」とは、最大3つの共役環系または縮合環系を含む共役電子系を有する少なくとも一つの環を含む、場合により置換されている芳香族基を指す。アリールは、炭素環式アリール、複素環式アリール、及びピアリール基を含む。好ましくはアリールは、5員環または6員環である。複素環式アリールの好ましい原子は、一つ以上の硫黄、酸素、及び/または窒素である。アリールの非限定的な例としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インドール、キノリン、2-イミダゾール、9-アントラセンなどが挙げられる。アリール置換基は、 $-C_{1-20}$ アルキル、 $-C_{1-20}$ アルコキシ、ハロゲン（すなわち、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素）、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲンで置換された $-C_{1-20}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、及び $-(CH_2)_{0-20}$ $-COOH$ からなる群から選択される。異なる実施形態では、アリールは、0、1、2、3、または4つの置換基を含む。

30

【0548】

「アルキルアリール」とは、「アリール」に結合した「アルキル」を指す。

【0549】

「 (C_{1-12}) 炭化水素部分」という用語は、アルキル、アルケニル、及びアルキニルを包含し、アルケニル及びアルキニルの場合、 C_2-C_{12} が存在する。

40

【0550】

疑義を避けるために付言すると、別段の指示がない限り、「置換されている」という用語は、一つ以上の定義された基によって置換されていることを意味する。いくつかの代替的な基から基が選択され得る場合では、選択される基は同じであっても異なってもよい。疑義を避けるために付言すると、「独立して」という用語は、2つ以上の置換基がいくつかの可能性のある置換基から選択される場合、それらの置換基が同じであっても異なってもよいことを意味する。

【0551】

塩基性中心を含む本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、例えば、塩酸、臭化水素

50

酸、ヨウ化水素酸、硫酸、及びリン酸などの無機酸と、カルボン酸またはオルガノスルホン酸とから形成される、無毒性の酸付加塩である。例としては、HCl、HBr、HI、硫酸塩または重硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩またはリン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、サッカレート塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、カンシル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩が挙げられる。本発明の化合物は、塩基と共に、薬学的に許容される金属塩、特に無毒性のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩を提供することもできる。例としては、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、及びジエタノールアミン塩が挙げられる (Berge, S. M. et al., J. Pharm. Sci., 66: 1-19 (1977)、Gould, P. L., Int'l J. Pharmaceutics, 33: 201-17 (1986)、及び Bighley, L. D. et al., Encyclo. Pharma. Tech., Marcel Dekker Inc, New York, 13: 453-97 (1996))。

10

【0552】

本発明の化合物の薬学的に許容される溶媒和化合物は、その水和物を含む。本発明の範囲及び本発明の様々な塩には、それらの多形も含まれる。以降、本発明のいずれかの態様に定義された化合物、それらの薬学的に許容される塩、それらの溶媒和化合物、または多形は (化学プロセスにおける中間体化合物を除いて) 「本発明の化合物」と称される。

【0553】

「(アミノ酸)_n」という表記は、アミノ酸がn回繰り返されることを意味する。例えば、「(Pro)₂」または「(Arg)₃」という表記は、プロリンまたはアルギニン残基がそれぞれ2回または3回繰り返されることを意味する。

20

【0554】

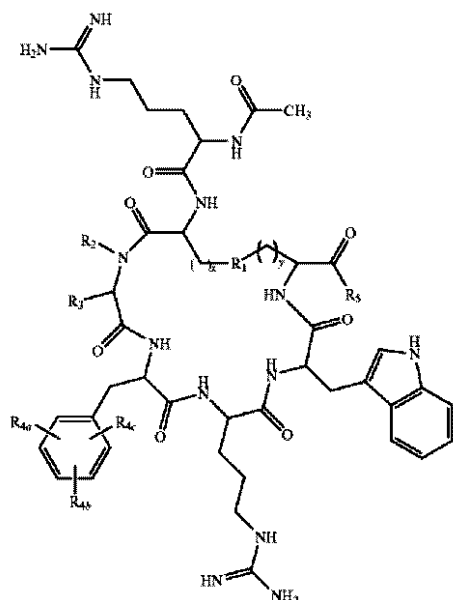
本明細書に記載のMC4Rアゴニスト及びその薬学的に許容される塩は、MC4Rの上流の変異/欠損に起因するメラノコルチン受容体シグナル伝達不全のヒト対象を含む個体を治療するために使用することもできる。本明細書に記載のMC4Rアゴニスト及びその薬学的に許容される塩は、プロオピオメラノコルチン(POMC)及びレプチンをコードする遺伝子に変異を有し、その結果これらの変異がPOMCのハプロ不全もしくはハプロ欠損症及び/またはレプチンのハプロ不全もしくはハプロ欠損症をもたらす、ヒト対象を含む個体を治療するために使用することもできる。

30

【0555】

一例となる実施形態において、MC4Rアゴニストは、構造式(X)により表される化合物、

【化 3 6】



(X)

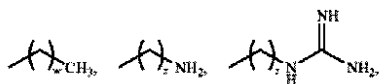
またはその薬学的に許容される塩である。構造式 (X) 中、化学置換基は次の定義の通りである：

R_1 は、 $-NH-C(O)-$ または $-C(O)-NH-$ であり、

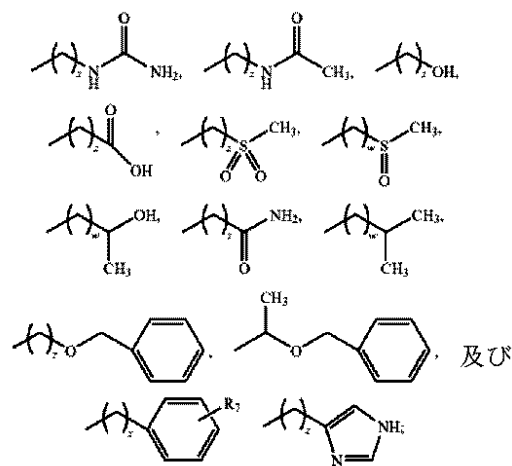
R_2 は、 $-H$ 、 $-CH_2-$ であるか、または R_2 は R_3 と共に、 $-OH$ で場合により置換されているピロリジン環を形成し、

R_2 が $-CH_2-$ である場合、 R_3 は $-(CH_2)_2-$ であり、さもなければ R_3 は、

【化 3 7】



【化 3 8】



か

から選択され、

R_{4a} 、 R_{4b} 、及び R_{4c} はそれぞれ独立して、水素、ハロ、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル - ハロ、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル - ジハロ、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル - トリハロ、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $(C_1 - C_{10})$ アルコキシ、 $(C_1 - C_{10})$ アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ニトロ、ニトリル、スルホニアミド (sulfonyl)

10

20

30

40

50

amide)、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシ、及びアコキシ (alkoxy) - カルボニルから選択される。一例となる実施形態において、 R_{4a} 、 R_{4b} 、及び R_{4c} は水素ではない。

R_5 は、 $-OH$ または $-N(R_{6a})(R_{6b})$ であり、

R_{6a} 及び R_{6b} はそれぞれ独立して、 H 、または $C_1 \sim C_4$ の直線状、分岐状、もしくは環状のアルキル鎖であり、

R_7 は、 $-H$ または $-C(O)-NH_2$ であり、

w は、各事例で独立して、 $0 \sim 5$ であり、

x は、 $1 \sim 5$ であり、

y は、 $1 \sim 5$ であり、

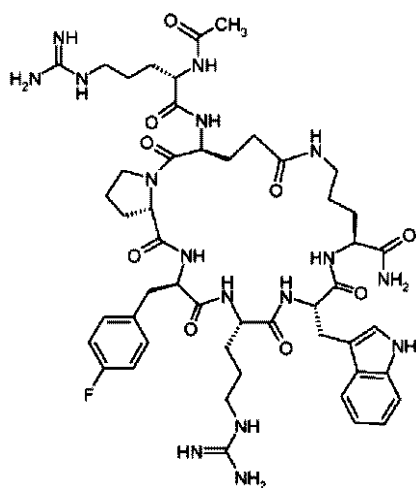
z は、各事例で独立して、 $1 \sim 5$ である。

10

【0556】

構造式(X)の化合物の一例は、構造式(XI)により定義される環状ペプチド：

【化39】



(XI)、

20

またはその薬学的に許容される塩である。

30

【0557】

薬学的組成物 / 投与

本明細書に記載のいずれかの方法または組成物によれば、諸実施形態において、本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチドの単位投与量が本明細書に提供される。諸実施形態において、単位投与量は、 0.1 、 0.2 、 0.3 、 0.4 、 0.5 、 0.6 、 0.7 、 0.8 、 0.9 、 1 、 1.1 、 1.2 、 1.3 、 1.4 、 1.5 、 1.6 、 1.7 、 1.8 、 1.9 、または 2 mg のアゴニストを含む。諸実施形態において、単位投与量は、注射、例えば皮下注射に好適である。諸実施形態において、単位投与量は、注射、例えば皮下注射に好適な送達デバイス内に配される。諸実施形態において、単位投与量は、注射、例えば皮下注射に好適なシリンジ、またはペン型注射器内に配される。例示的なペン型注射器は、例えば、参照により本明細書に援用されるUS 8512297 B2、US 5688251 A、US 5820602 A、US 2014/0163526 A1、及びUS 5226895 Aに記載されている。

40

【0558】

また、諸実施形態では、本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチドを含む薬学的組成物が、本明細書に提供される。諸実施形態において、本薬学的組成物は、治療有効量の明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチドを含む。アゴニストの治療有効量は、個体の病態、年齢、性別、及び体重、ならびに、個体において所望の応答、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の寛解、または、障害、例えば、肥満、過食症、プラダー・ウィリー症候群(P

50

WS)、もしくは他の肥満関連遺伝性障害(例えば、数ある中でもPOMCヌルまたはPCSK1ヌル肥満)の少なくとも1つの症状の寛解を誘起するアゴニストの能力などの要因によって、様々であり得る。諸実施形態において、治療有効量はまた、治療上有益な作用が組成物の毒性作用または有害作用を上回るものである。

【0559】

特定の実施形態において、アゴニストは、インプラントを含む制御放出製剤、及びマイクロカプセル化送達システムといった、アゴニストを急速な放出から保護するキャリアと共に調製されてもよい。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの生分解性・生体適合性ポリマーが使用され得る。そのような製剤を調製するための多くの方法が特許取得済みまたは公知である。

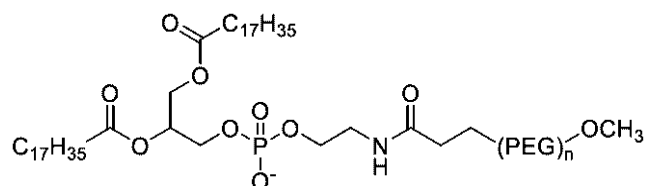
10

【0560】

他の実施形態では、アゴニストは、参照により本明細書に援用されるWO2014/144842に記載のように調製されてもよい。諸実施形態において、アゴニストは、アニオン性賦形剤、例えば、PEG-カルボン酸、10個以上の炭素原子を有する脂肪酸、及び/またはアニオン性リン脂質を含む製剤において調製される。諸実施形態において、アニオン性リン脂質は、WO2014/144842(例えば7~9ページ)に記載のものである。いくつかの実施形態では、アニオン性リン脂質は、ポリエチレングリコール(PEG)に場合により共役した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(DSPE)であり、その構造は、

20

【化40】



であり、「n」の値は分子量によって異なる。諸実施形態において、脂肪酸は、WO2014/144842(例えば9ページ)に記載のものである。諸実施形態において、PEG-カルボン酸は、WO2014/144842(例えば9~11ページ)に記載のものである。諸実施形態において、アニオン性賦形剤に対するアゴニストのモル比は、約1:1~約1:10の範囲である。

30

【0561】

諸実施形態において、アゴニストは、製剤の他の成分とイオン性錯体を形成し、例えば、アゴニストに望ましい薬物動態プロファイルを提供する(例えば、薬物作用の持続時間を延長し、かつ/または有害作用を最小限に抑える)。諸実施形態において、本製剤は、持続性放出製剤である。諸実施形態において、本製剤は、投与後のアゴニストの濃度の変動を低減させる。

40

【0562】

本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチドは、対象、例えばヒト対象に、様々な方法によって投与することができる。諸実施形態において、投与経路は、静脈内注射もしくは注入、皮下注射、または筋肉内注射のうちの一つである。諸実施形態において、投与経路は皮下注射である。

【0563】

諸実施形態において、例えば本明細書に記載のMC4Rアゴニストを含む薬学的組成物は、医療デバイスを用いて投与されてもよい。例えば、アゴニストを含む組成物は、無針皮下注射デバイス、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、

50

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を用いて投与されてもよい。インプラント及びモジュールの例としては、制御された速度で薬を分注するための埋込式微量注入ポンプを開示する米国特許第4, 487, 603号；皮膚を通して医薬を投与するための治療用デバイスを開示する米国特許第4, 486, 194号；厳密な注入速度で薬を送達するための薬注入ポンプを開示する米国特許第4, 447, 233号；連続的薬物送達のための変流量埋込式注入装置を開示する米国特許第4, 447, 224号；マルチチャンバコンパートメントを有する浸透圧性薬物送達システムを開示する米国特許第4, 439, 196号；及び浸透圧性薬物送達システムを開示する米国特許第4, 475, 196号が挙げられる。他のかかるインプラント、送達システム、及びモジュールを使用することもできる。

10

【0564】

諸実施形態において、連続投与は、例えば、皮下ポンプによって指示され得る。諸実施形態において、アゴニストは、シリンジ（例えばプレフィルドシリンジ）、埋込式デバイス、無針皮下注射デバイス、注入ポンプ（例えば埋込式注入ポンプ）、または浸透圧送達システムによって投与される。

【0565】

諸実施形態において、アゴニストは、例えば、0.1~10mgを含む、例えば、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、または10mgのアゴニストを含む単位投与量で、例えば皮下投与される。

20

【0566】

諸実施形態において、アゴニストは、アゴニスト0.1~10mg、例えば、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、または10mgの用量におけるボーラスで、例えば皮下投与される。

【0567】

諸実施形態において、アゴニストは、例えばポンプ、例えば皮下ポンプにより、連続投与される。

30

【0568】

諸実施形態において、アゴニスト、例えば、アゴニストの単位投与量は、送達デバイス、例えば、シリンジ（例えばプレフィルドシリンジ）、埋込式デバイス、無針皮下注射デバイス、注入ポンプ（例えば埋込式注入ポンプ）、または浸透圧送達システム内に配される。

【0569】

諸実施形態において、アゴニストの一日投与量が、対象の例えば皮下に投与される。諸実施形態において、アゴニストの一日投与量は、約0.1mg~約10mg、例えば、0.1~0.2、0.2~0.4、0.4~0.6、0.6~0.8、0.8~1、1~1.2、1.2~1.5、1.5~2、2~2.5、2.5~3、3~3.5、3.5~4、4~4.5、4.5~5、5~5.5、5.5~6、6~6.5、6.5~7、7~7.5、7.5~8、8~8.5、8.5~9、9~9.5、9.5~10mgの、例えば皮下投与である。

40

【0570】

諸実施形態において、アゴニスト、例えばセトメラノチドは、例えば1回または複数回の投与により、少なくとも3週間、例えば、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、もしくは40週間以上、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、8、9、10、11、もしくは12か月以上、または少なくとも1、2、3、4

50

年以上の期間にわたって投与される。諸実施形態において、アゴニストの複数回投与が提供される場合、いずれか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、2週、3週、4週、またはそれ以上である。諸実施形態において、いずれか2回の投与間の間隔は1日である。

【0571】

キット

本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、例えばセトメラノチドは、キットで提供されてもよい。本キットは、本明細書に記載のMC4Rアゴニスト、そして場合により、容器、薬学的に許容されるキャリア、及び/または情報資料を含む。情報資料は、説明資料、指導資料、販促資料、または本明細書に記載の方法及び/もしくは本明細書に記載の方法のためのアゴニストの使用に関する他の資料であり得る。

【0572】

本キットの情報資料は、その形態が限定されない。一実施形態において、情報資料は、アゴニストの生産、アゴニストの物理的特性、濃度、有効期限、バッチ、または生産現場情報などに関する情報を含み得る。一実施形態において、情報資料は、例えば、本明細書に記載の投与経路により、かつ/または本明細書に記載の用量及び/もしくは投薬スケジュールで、アゴニストを投与するための方法に関する。

【0573】

一実施形態において、情報資料は、本明細書に記載の方法を行うのに好適な様式で、例えば好適な用量、剤形、または投与形態（例えば、本明細書に記載の用量、剤形、または投与形態）で、本明細書に記載のアゴニストを投与するための指示書を含み得る。別の実施形態では、情報資料は、好適な対象、例えばヒト、例えば肥満のヒト、例えば重度の肥満のヒト、例えばPWSまたはPOMC-MC4R経路の1つ以上の遺伝子の遺伝子欠損を有するものに、アゴニストを投与するための指示書を含み得る。

【0574】

本キットの情報資料は、その形態が限定されない。多くの場合、情報資料、例えば指示書は、印刷物、例えば印刷された文章、図面、及び/または写真、例えばラベルまたは印刷されたシートで提供される。しかしながら、情報資料は、例えば点字、コンピュータ可読資料、映像録画、または音声録音といった他の形式で提供されてもよい。別の実施形態では、本キットの情報資料は、本キットの使用者が本明細書に記載のアゴニスト及び/または本明細書に記載の方法におけるその使用に関する実質的な情報を得ることができる連絡先情報、例えば物理的アドレス、電子メールアドレス、ウェブサイト、または電話番号である。情報資料は、任意の組み合わせの形式で提供されてもよい。

【0575】

アゴニストに加えて、本キットの組成物は、界面活性剤、リオプロテクタントもしくは安定剤、抗酸化剤、抗菌剤、増量剤、キレート剤、不活性ガス、等張化剤及び/もしくは粘性剤、溶媒もしくは緩衝液、安定剤、防腐剤、薬学的に許容されるキャリア、及び/または本明細書に記載の状態もしくは障害を治療するための第2の薬剤といった他の成分を含むことができる。あるいは、他の成分は、本明細書に記載のアゴニストとは異なる組成物または容器で本キットに含まれてもよい。

【0576】

いくつかの実施形態では、本キットの成分は、例えばゴムまたはシリコンの閉鎖具（例えば、ポリブタジエンまたはポリイソプレンの閉鎖具）を備えた、密封バイアル内に保管される。いくつかの実施形態では、本キットの成分は、不活性条件下（例えば窒素またはアルゴンなどの別の不活性ガス下）で保管される。いくつかの実施形態では、本キットの成分は、無水条件下で（例えば乾燥剤と共に）保管される。いくつかの実施形態では、本キットの成分は、アンバーバイアルなどの遮光容器で保管される。

【0577】

本明細書に記載のアゴニストは、任意の形態、例えば液体形態、凍結形態、乾燥形態、

10

20

30

40

50

または凍結乾燥形態で提供され得る。本明細書に記載のアゴニストを含む組成物は実質的に純粋かつ/または無菌であることが好ましい。本明細書に記載のアゴニスト、例えばセトメラノチドが液体溶液で提供される場合、この液体溶液は好ましくは水溶液であり、無菌水溶液が好ましい。一実施形態において、アゴニストは、希釈剤または希釈のための指示書と共に供給される。希釈剤は、例えば、塩もしくは食塩水溶液、例えば、6～9のpHを有する塩化ナトリウム溶液、乳酸リンゲル注射液、D5W、またはPLASMA-LYTE A Injection pH 7.4（登録商標）（Baxter, Deerfield, IL）を含み得る。

【0578】

本キットは、本明細書に記載のアゴニストを含む組成物のための1つ以上の容器を含んでもよい。いくつかの実施形態では、本キットは、組成物及び情報資料のための別々の容器、仕切り、またはコンパートメントを含む。例えば、組成物は、ボトル、バイアル、IV混和バッグ、IV注入セット、ピギーバックセット、またはシリンジ（例えばプレフィルドシリンジ）に含まれてもよく、情報資料は、プラスチックスリーブまたはパケットに含まれてもよい。他の実施形態では、本キットの別々の要素は、単一の分割されていない容器内に含まれる。例えば、組成物は、情報資料がラベルの形態で取り付けられているボトル、バイアル、またはシリンジに含まれる。諸実施形態において、組成物は、注射器デバイス、例えばペン型注射器に含まれる。本キットの容器は、気密性、防水性（例えば、水分の変化または蒸発に対して不透過性）、かつ/または遮光性（light-tight）であり得る。

【実施例】

【0579】

以下の実験的実施例を参照することにより、本発明をさらに詳細に説明する。これらの実施例は例示のみを目的として提供されるものであり、別段の規定がない限り限定を意図するものではない。したがって、本発明は、決して以下の実施例に限定されるものと解釈されてはならず、むしろ、本明細書に提供される教示の結果として明白になるありとあらゆる変化形態を包含するものと解釈されるべきである。

【0580】

さらなる説明がなくとも、当業者であれば、前述の説明及び以下の例証となる実施例を使用して、本発明の化合物を作製及び利用し、特許請求される方法を実践することができると考えられる。以下の作業実施例は、本発明の様々な態様を具体的に取り上げるものであり、本開示の残部をいかにようにも限定するものと解釈されないものとする。

【0581】

実施例1：重度の肥満及び過食症を有するPOMC欠損患者のメラノコルチン4受容体（MC4R）アゴニストによる処置

POMC遺伝子欠損、例えばPOMC機能欠損変異を有する患者は、重度の早期発症肥満、過食症、赤毛、副腎不全、及びACTH欠損症を患う。早期発症肥満及び過食症は、メラノコルチン受容体に対するリガンドであるMSH及びACTHなどのPOMC由来ペプチドの欠損症によって引き起こされると考えられている。POMCの切断産物であるMSHは、摂食行動及びエネルギー恒常性を制御するために重要な視床下部MC4Rのリガンドである。レプチン-メラノコルチン経路の遺伝子欠損を有する患者、例えばPOMC機能欠損変異を有する患者のための標的補充療法が必要とされている。

【0582】

この実施例では、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂（配列番号140）の配列を有するMC4Rアゴニストであるセトメラノチド（別称RM-493）を成人POMC欠損患者に投与した研究を説明する。例えば、Chen et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015; 100: 1639-45を参照されたい。この研究は、研究前評価、主研究（約13週間）、及び短い休薬期間後の長期延長期の3部を含む、医師主導型・非盲検・第2相・非ランダム化概念実証研究（EudraCT番号2014-002392-2

10

20

30

40

50

8、臨床治験識別番号NCT02507492)であった。

【0583】

研究前期間では、OGTT、GnRH試験、空腹時血中グルコース、レプチン測定、ならびに生体インピーダンス分析(BIA、標準的プロトコルによる; Data-in、Nutrigoard-MS)、間接熱量測定(CareFusion、VMAX(登録商標)Encore system)、心拍数及び血圧の監視(第1の注射の後、また各投与量漸増の後、血圧を12時間にわたって定期的に測定し、加えて、1日3回自宅で血液を測定した)、ならびに皮膚科学的及び心理学的な検査を含む、代謝パラメータの分析を含む、ベースライン検査を行った。インスリン耐性を反映する空腹時インスリンの増大を例外とする全てのパラメータが正常範囲内であった。これらの測定を13週間及び26週間の処置後に繰り返した。ベースライン検査には、身体検査、例えば身長及び体重の測定も含まれた。セトメラノチド処置は、皮下(s.c.)に1日1回0.25mgの用量で開始した。用量は、安全性及び体重減少を注意深く評価した後、1~2週間毎に漸増した。第1の注射後、また各投与量漸増の後、血圧を12時間にわたって定期的に測定した。加えて、1日3回血液を測定した。セトメラノチド注射は1日1回与えた。

10

【0584】

約90日間の処置(主研究)の後、代謝パラメータの評価を含む評価、例えば、血液検査、皮膚検査、及び心理学的評価を繰り返した。セトメラノチド処置を終了したところ、処置休止中の急速かつ大きな体重増加が観察された。その後、継続的な(代謝パラメータの)評価と併せて、セトメラノチド処置をさらに3か月(延長期)継続した。0~10点(0=空腹感なし、10=重度の空腹感)のLikert空腹感スケールを使用し、空腹感スコアを評価した。例えば、Sibilia.Psychological Topics 19(2010), 2, 341-354を参照されたい。

20

【0585】

生体インピーダンス分析(BIA)及び間接熱量測定分析を、例えばBarak et al. JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. 27.1(2003): 43-6、及びCompher et al. J. Am. Diet Assoc. 106.6(2006): 881-903に記載の標準的プロトコルに従って行った。

【0586】

統計分析: 収縮期血圧及び拡張期血圧ならびに心拍数の値をノンパラメトリックスチューデントt検定で分析した。

30

【0587】

MAINTAIN対照群: Maintain-Z-Projectは、マルチモーダルな生活様式への介入が小児及び青年の体重減少後の体重維持に及ぼす効果を分析するランダム化対照試験(ClinicalTrials.gov: NCT00850629)である。一次的成果は、思春期及び青年期中の持続的な体重減少と均衡するホルモン及び代謝機序の動態を説明することであった。147人の参加者が-0.2BMI-標準偏差スコア(SDS)の初期体重減少を達成した(体重減少期は平均して15.7±5.2標準偏差(SD)週にわたって持続する)。この研究コホートのうち、極度だが単生的ではない肥満を有する12人の女兒(年齢16.5±0.6SD歳; BMI 38.8±2.5SDkg/m²)を、同じ研究プロトコル(GnRH試験を除く)を使用した体重減少の対照群として選択した。

40

【0588】

結果

POMC欠損発端患者の表現型

患者は、複合ヘテロ接合性機能欠損POMC遺伝子変異(p.Lys51Termg.A6851>T、p.Arg145ProfsX12g.7134delG)を有する21歳の女性であった。例えば、Krude et al. Nat. Genet. 1998; 19: 155-7を参照されたい。患者の兄は、同様に複合ヘテロ接合性変異のキャリアと遊及的に特定され、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の不足により引き起こさ

50

れた副腎不全に起因する肝不全のために生後7か月で死亡した。この患者は生後早期に副腎不全と診断されたため、患者は生後3週間からヒドロコルチゾンで処置された。生後3か月を過ぎて、肥満及び重度の過食症の発症が患者に観察された。4歳のとき、患者のPOMC遺伝子の遺伝学的分析によりPOMC遺伝子欠損が特定された。ヒトのPOMC機能欠損変異が説明されたのはこれが初めてであった。

【0589】

多大な努力がなされ、患者が副腎不全のための薬物療法を受け、また食事、運動、及び行動学的な食欲制御のための懸命なカウンセリングを受けたにもかかわらず、患者は短い体重安定化期間を除いて体重を安定化させることができず、体重安定化期間中も、患者は決して相当量の体重を減少させることができなかった。短期体重減少の全ての事例において、患者の即時の体重再増加が起こった。極度の肥満は中程度の代謝障害及び患者下肢の進行性変形をもたらし、数回の整形外科的介入が必要となった。レプチン欠損患者¹（例えば、Farooqi et al. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 879-84を参照されたい）と同様に、彼女の思春期の発育はタナー第2段階で停止し、21歳の時点で未だ初経がなかった。患者は、上昇したTSH血清レベル（範囲：6~15 mU/l）のためにL-チロキシン（175 µg/日）で、またヒドロコルチゾン補充（12.7 mg/m² BSA）の用量）で処置された。

10

【0590】

体重、身体組成、及び空腹感スコア

ベースライン（セトメラノチドでの処置前）において、患者の体重は155 kgであり、身長は176.5 cmであった（BMI 49.8 kg/m²；BMI標準偏差スコア（SDS）+4.52）。ベースラインにおいて、患者は重度に食欲過剰であり、彼女のLikert空腹感スケールスコアは10点中9点（極度の空腹感）であった。心理学的評価は、極度の肥満に起因する生活の質に関する極度の不快感を常に明示した。

20

【0591】

体重減少及び空腹感スコアの変化

セトメラノチドを0.25 mgの低用量から始めて週毎に0.5 mg、1.0 mg、そして最終的に1.5 mgまで増大させる用量漸増により皮下に週1回与えた。初期の低い投与量では、体重減少は中程度であり、空腹感の変化はわずかしかなかった。しかしながら、投与量を漸増させると、患者は1 mgのセトメラノチドで空腹感の明らかな低減（10点中5点）に気づき、1.5 mg用量で患者の食欲はほぼ完全に消失した（10点中0~1点、空腹感なし）。この満腹感の変化により、患者は1.5 mg用量で1週間当たり2~3 kgの一定割合の体重減少を達成し、初めの13週間の処置後に25.8 kgの全体重減少（患者の初期体重の16.7%；最終体重129.2 kg；BMI 41.5 kg/m²；BMI SDS +3.86）がもたらされた。

30

【0592】

規制義務のため、セトメラノチド処置を用いた臨床治験は13週間後に停止された。その後間もなく、患者は空腹感の著しい増加を認識し（Likert空腹感スコア7点）、体重が再増加した（4.8 kg）。患者はこの臨床経過の逆転の結果として急性の状況的な鬱を発症し、この理由のために療法が再開された（休薬3週間後）。セトメラノチドの再開（4週間にわたり1 mg、その後1.5 mg）の直後、空腹感は再び減少し、体重減少が再開した。この第2の処置段階中に、患者は1週間当たりおよそ1~2 kgを減少させ、26週間の処置後に合計35.9 kg（初期体重の23.2%）の体重減少を達成した。患者はそれ以来体重を減少させ続けており、処置の86週時点で60.5 kgの体重を減少させている。患者はセトメラノチド処置への応答性を維持している。

40

【0593】

代謝

代謝パラメータ及び血圧を監視した。研究開始前、13週間後、及び延長期中に経口グルコース負荷試験を行った。研究中、患者の血中グルコース値は常に正常範囲内に留まった（空腹時及びグルコース負荷後）。著しいインスリン耐性を示す研究前の高いインスリ

50

ンレベルは、セトメラノチド処置下で著しく改善した。

【0594】

重度の体重減少にもかかわらず、除脂肪体重1kg当たりの安静時エネルギー消費量（REE）は比較的安定したままであった。これは、通常の肥満患者の体重の再増加の1つの要因と考えられている、一般的な肥満患者における体重減少後のREEの著しい低減と対照的である（例えば、Leibel et al. N Engl J Med 1995; 332: 621-8、Johannsen et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2489-96、Ebbeling et al. JAMA 2012; 307: 2627-34、及びde Jonge et al. Obesity (Silver Spring) 2012; 20: 2384-9を参照されたい）。また、POMC欠損対象において、除脂肪体重は大幅に変化せず、体重の低減は主に、血清レプチン濃度の著しい低下に伴う体脂肪量の減少に起因した。血糖値は全ての試験で比較的安定であり、インスリン感受性はセトメラノチド処置期間中に著しく改善した。

10

【0595】

コレステロール、HDL、LDL、及びトリグリセリド（triglyceride）のレベルも13週目に測定し、ベースラインと比較した。13週間のセトメラノチド処置後、HDLコレステロール及びトリグリセリドは変化しなかったが、LDLコレステロール及び全コレステロールは低減した。トリグリセリド、LDL、及び全コレステロールは、26週間の処置後にさらに低減した。

20

【0596】

血圧

研究中の血圧（BP）及び心拍数（HR）を評価した。この研究では、血圧（BP）及び心拍数（HR）を1日当たり3回、及び療法の開始後12時間、及び各投与量漸増後に測定した。

【0597】

用量漸増の全てのステップ中で血圧の上昇はなかった（ノンパラメトリックステューデントt検定で分析した）。収縮期及び拡張期のBPならびにHRは著しく減少した。

【0598】

セトメラノチド処置の安全性及び耐容性

概して、セトメラノチド処置は耐容性良好であった。患者は稀な口渇を報告した。概して、臨床的関心事項である安全性研究所の変化はなかった。

30

【0599】

結論

本明細書において示したように、セトメラノチドは体重の実質的な低減をもたらし、有害事象を伴わずに空腹感を減少させた。この研究は、セトメラノチドを用いた標的補充療法（MSH補充療法）でのPOMC欠損患者の治療の初めての成功例となる。セトメラノチドを使用した療法は、過食症を完全に逆転させ、POMC欠損患者における視床下部のレプチン-メラノコルチン経路の障害によって引き起こされるインスリン耐性を正常化した。セトメラノチドでの処置は、異例かつ持続性の体重減少、及び生涯にわたって存在する過食症の終止をもたらした。重度の肥満の完全な可逆性を示す、治療中の体重の著しく連続的な低減は、レプチン欠損の個体へのレプチン投与後に観察された変化より大きくはなくとも、それと比較可能であった。セトメラノチドを使用した処置により、処置前は重度の併存疾患及び低減した平均余命のリスクがあった患者の正常な長期転帰及び生活の質の改善が可能になり得る。

40

【0600】

この研究では、処置前の体重増加及び重度過食症の長い経歴により、強力な治療効果が強く裏付けられた。加えて、用量漸増段階において空腹感と体重減少との両方で強い用量応答があった。主研究（初めの13週間）と延長期との間の処置の停止は、患者が自身の「対照」となることを可能にした。短期の離脱後に空腹感及び体重が即時かつ急速に増加

50

し、再処置に対する急速な応答があったため、セトメラノチドの強力な効果を実証された。生活の質はセトメラノチド処置開始後に劇的に改善した。セトメラノチド下の体重減少の持続は驚異的であった。一般的な肥満患者の食事性体重減少は通常、過半数の患者において体重の再増加につながる安静時エネルギー消費量 (REE) の低減及び空腹感の増加を含む、著しい対抗制御作用を伴う。例えば、Johannsen et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97: 2489-96を参照されたい。MC4Rアゴニストであるセトメラノチドでの処置下のこの患者で観察された体重減少は、26週間を超える療法及び多大な体重の低減の後でさえも対抗制御的応答をもたらさなかった。これらのデータは、セトメラノチド (RM-493) 処置が、著しい体重減少期間後の体重の再増加を回避することでも肥満の個体に役立つことを示す。これは、レプチン-メラノコルチンシグナル伝達カスケードが、例えば食事介入により引き起こされる重度の体重減少期間後の体重再増加及びエネルギー消費量の制御において重要な役割を果たすことを示す報告 (Rosenbaum et al. JCI, 2005、Kissileff et al. Am J Clin Nutr 2012) と一致している。

10

【0601】

セトメラノチドを投与された野生型肥満患者と比較すると、POMC欠損患者に見られた体重減少は大幅に大きかった。例えば、実施例3に記載されるように、セトメラノチドを与えられた野生型肥満患者は、1週間当たり約0.6~約0.9kgの体重減少を呈した。この実施例では、セトメラノチドで処置されたPOMC欠損患者は、1週間当たり約2~2.5kgの体重減少を呈した。このデータは、POMC欠損 (例えばPOMCヌル遺伝子型) の対象が、例えばPOMC欠損症 (例えばPOMCヌル遺伝子型) を有しない野生型肥満患者と比較して、セトメラノチドなどのMC4Rアゴニストに対して過反応性であることを示す。POMCはMC4Rの上流で作動するため、POMC-MC4R経路におけるMC4Rの上流の他の遺伝子の欠損はまた、野生型肥満患者と比較して、セトメラノチドなどのMC4Rアゴニストへの過反応性を伝える可能性が高い。

20

【0602】

POMC欠損症は、およそ15~20人の小児でしか報告されておらず、そのうち成人期に達したのは今までのところ3人しかいない、小児期発症型の「超希少疾患」である。成人で診断された患者は今まで報告されていない。この研究で実証された成人のPOMC欠損のヒトに関する効力及び安全性は、小児対象、及び/あるいは、例えば、レプチン受容体遺伝子に変異を有する対象において、ブラダー・ウィリー症候群もしくはPCSK1欠損症などの機能性視床下部症候群を有する対象において、またはMC4R変異もしくはPOMC-MC4R経路の機能に影響する他の欠損を有する対象において、POMC機能もしくはシグナル伝達の低減もしくは異常、POMCプロセッシングの変化、視床下部のPOMC発現の低減 (例えば、POMCヘテロ接合性パリアントキャリアなどのPOMC遺伝子の遺伝的及びエピジェネティックな変異により引き起こされ得るもの) につながる、視床下部のレプチン-メラノコルチン経路の他の欠損症を有する対象に適用可能である可能性が高い。

30

【0603】

実施例2: メラノコルチン4受容体 (MC4R) アゴニストはブラダー・ウィリー症候群 (PWS) のマウスモデル (Magle2ヌル) において効果的である

PWSは、PWS領域として知られる15番染色体の約2Mbの領域 (15q11.2-13) におけるいくつかの父性遺伝の遺伝子の発現の喪失から生じる隣接遺伝子障害である。この遺伝子座における母性遺伝子は通常不活性である。例えば、Elena et al. J. of Obesity (2012) を参照されたい。PWS領域は、長鎖非コードRNA、多数の核小体低分子RNA (snRNA)、及びアンチセンス転写物を生成するDNA領域と併せて、いくつかのタンパク質コード遺伝子を含む。通常はいくつかの遺伝子産物を発現するこの2Mb領域の不活性化は、PWS症状を引き起こす。PWSに関連する症状は本明細書に記載される。

40

50

【0604】

2 Mb PWS 遺伝子座に位置する MAGE L 2 遺伝子の機能の欠損は、PWS 患者のいくつかの兆候及び症状の原因である可能性が高い。M a g e l 2 ヌルマウスは、PWS 表現型の多くの態様を再現する (B i s c h o f e t . a l . , H u m M o l G e n , 2 0 0 7 , V o l 1 6 , n o 2 2 , 2 7 1 3 - 2 7 1 9) 。 M a g e l 2 ヌルマウスは、新生仔期の成長障害表現型 (発達遅滞及び食物摂取量の低減を含む) から始まり、中程度にしか増加しない食物摂取量に関連した離乳後の過剰な体重増加が続く。こうしたエネルギー代謝の進行性変化はヒト PWS で観察されるものに似ており、成体期を通じた体脂肪蓄積の著しい増加につながる。M a g e l 2 ヌルマウスは、生殖腺発育遅延、不安の増加を伴う行動変化、及び視床下部下垂体軸の欠損も呈し、これらは全て PWS の欠損を暗示する特徴である。機構的に、M a g e l 2 ヌルマウスの成長障害期は、食欲抑制ホルモンであるレプチンに P O M C ニューロンが依然として正常に应答する期間と一致する。しかしながら、M a g e l 2 ヌルマウスの P O M C ニューロンは約 8 週齢でレプチンに应答する能力を失い、次第に、身体組成の著しい変化及び体脂肪量の著明な増加につながる (P r a v d i v y i e t . a l . , H u m M o l G e n , 2 0 1 5 , M a y 1 4 , 1 - 8) 。したがって、M a g e l 2 ヌルマウスの P O M C ニューロンに認められる機能欠損は、若年期の成長障害表現型から後期の代謝障害及び肥満への進行に似た、PWS 表現型の重要な態様を再現し得る。M a g e l 2 ヌルマウスは、PWS の適切な齧歯類モデルである。

10

【0605】

20

方法

M C 4 R アゴニストであるセトメラノチドが M a g e l 2 ヌルマウスに及ぼす効果を決定するために実験を行った。セトメラノチドは、野生型マウス及び M a g e l 2 ヌルマウスにおいて評価した。成体マウス (1 群当たり N = 6) を代謝チャンバに順応させ、食物摂取量及びエネルギー消費量 (k c a l / 時) を経時的に測定した。マウスは 8 週齢であった。この週齢では、M a g e l 2 ヌルマウスは、この動物モデルで高齢期に認められる中程度の過食症を未だ示さない。ビヒクル及び薬物 (セトメラノチド) を腹腔内 (i . p .) 投与した (各処置につき n = 6) 。マウスの暗期開始前に 0 . 1 m g / k g 用量のセトメラノチドを腹腔内注射した。

30

【0606】

投薬後 3 時間にわたる食物摂取量 (グラム (g) 単位の累積量) 及び一晩の累積食物摂取量を評価した。投薬後のエネルギー消費量も測定した。セトメラノチド処置後のデータを、同じマウス群におけるビヒクル注射後のデータと比較した。統計分析は、二元配置 A N O V A 、続いてボンフェローニ事後検定によって行った。

40

【0607】

結果

0 . 1 m g / k g 用量のセトメラノチドは、M a g e l 2 ヌルマウスの自発的食物摂取量を有意に抑制した (初めの 3 時間で約 7 5 % の減少 ; P < 0 . 0 5) (図 1 A) 。この食物摂取量の抑制は、暗期を通じて持続した (図 1 B) 。セトメラノチドはまた、投薬後 3 時間の M a g e l 2 ヌルマウスにおいて、ビヒクルを投薬した M a g e l 2 ヌルマウスと比較してエネルギー消費量を 1 1 % 増加させた。このように、セトメラノチドは、M a g e l 2 ヌルマウスの食物摂取量を減少させ、エネルギー消費量を増加させた。

40

【0608】

加えて、0 . 1 m g / k g を投薬した野生型マウスは正常レベルの食物摂取量を保持し、この用量のセトメラノチドに应答しなかったため、M a g e l 2 ヌルマウスは、セトメラノチドへの感受性が野生型マウスより大幅に高かった (図 1 A ~ B) 。これらのデータは、ヒトにおける PWS のモデルである M a g e l 2 ヌルマウスに、セトメラノチドを用いた M S H 「 補充療法 」 に対する驚くべき感受性があったことを示す。これは、部分的には、P O M C 視床下部ニューロン機能異常に起因する PWS 患者における食欲抑制ホルモン M S H の発現の欠如による可能性が高い (P r a v d i v y i e t . a l . , H u m

50

M o l G e n , 2 0 1 5 , M a y 1 4 , 1 - 8)。ここで観察される、野生型マウスと比較してM a g e l 2ヌルマウスに認められる食物摂取量の抑制に対する大きな影響は、欠けているM S Hシグナル伝達の補充物としてのセトメラノチド処置が、例えば、欠陥のあるP O M Cニューロンの下流のシグナル伝達を修復することにより、P W S患者における主要な効力評価項目に影響し得ることを示す。

【0609】

結論

M a g e l 2ヌルマウスは、P W Sの堅実かつ適切なモデルである。0.1 mg / k gのセトメラノチドを用いたM a g e l 2ヌルマウスの処置は、累積食物摂取量の統計的に有意な減少を示した ($P < 0.05$)。これらのデータは、M C 4 RアゴニストであるセトメラノチドがP W Sのマウスモデルにおいて効果的であることを実証し、セトメラノチドが、P W Sの治療、例えば、P W S患者の体重を調節することに加えて食欲及び過食症行動を低減させることに有効であり得ることを示唆する。また、M a g e l 2ヌルマウスは、セトメラノチドへの感受性(例えば、食物摂取量の減少)が野生型肥満マウスよりも大幅に高かった。

【0610】

実施例3：野生型肥満患者に対するM C 4 Rアゴニストの効果

M C 4 Rアゴニストであるセトメラノチドが野生型肥満ヒト患者に及ぼす効果を評価した。0.01 mg / k gまたは0.015 mg / k gのプラセボまたはセトメラノチドを用い、患者を1日2回(B I D)処置した。各処置群における患者は9人であった(セトメラノチド6人、プラセボ3人)。

【0611】

処置の2週間後または4週間後に体重減少の量を決定した。図2は、様々な用量のセトメラノチドを投与した後、2または4週間後の野生型肥満患者のプラセボを差し引いた体重差を示す。野生型肥満患者間での体重減少は、1週間当たり約0.6~約0.9 k gであった。

【0612】

実施例4：P W Sの治療

P W Sは、生死に関わる肥満を引き起こす希少な遺伝性障害である。M C 4経路の欠損が、P W Sにおける体重及び食欲の異常の原因であると考えられている。

【0613】

第2相臨床治験を実施して、プラダー・ウィリー症候群(P W S)を有する肥満患者におけるセトメラノチドの安全性ならびに体重及び摂食行動(定住低減及び食物関連行動)に対する効力を評価する。この治験は、ランダム化プラセボ対照離脱期及び非盲検継続実薬治療(a c t i v e t r e a t m e n t e x t e n s i o n)を用いた二重盲検プラセボ対照並行群間試験である。この治験は、M C 4シグナル伝達経路の欠損により引き起こされると考えられる機能喪失を修復するために個別化医療手法を使用して、P W Sにおける重度の肥満及び過食症の治療のための補充療法としてのセトメラノチドの効果を評価する。

【0614】

この治験には、約36人の肥満の青年及び成人のP W S患者が参加する。最長10週間の処置期間にわたり、セトメラノチドを皮下注射によって1日1回投与する。2週間のプラセボ対照ベースライン期間の後、次の3つの処置群：1)毎日0.5 mgのセトメラノチド、2)毎日1.5 mgのセトメラノチド、及び3)毎日プラセボのうちの1つに患者をランダム化する。4週間にわたる処置の後、主要な効力の時点で患者の体重、過食症、及び身体組成を評価する。この4週間の後、患者は、患者の50%が二重盲検離脱期におかれる(50%の患者にセトメラノチドが与えられ、50%の患者がプラセボを与えられる)2週間のランダム化離脱期間に供される。この2週間の離脱期間の後、2週間の継続実薬投与期間で患者を処置する。

【0615】

10

20

30

40

50

PWS肥満患者は、PWSを有しない肥満患者よりも、セトメラノチドへの応答（例えばより大きな応答、例えばより高い効力）を呈し得る。

【0616】

実施例5：POMCヌル肥満（POMC欠損症）の治療

POMCヌル肥満は極めて希少な生死に関わる遺伝性障害であり、有効な治療はこれまで報告されていない。POMCヌル患者は、機能するPOMC遺伝子が欠如しており、重度の早期発症肥満及び極度の空腹感を有する。これらの症状はMC4経路の遺伝子欠損に起因すると考えられている。

【0617】

非盲検第2相臨床試験を実施して、POMCヌル患者におけるセトメラノチドの安全性ならびに体重及び食欲に対する効力を評価する。

【0618】

この試験には、約6人の肥満の青年及び成人のPOMCヌル遺伝子欠損患者が参加することが期待される。最長13週間にわたり、セトメラノチドを皮下注射によって1日1回投与する。

【0619】

治療過程の前、その間、及びその後に、患者の体重、空腹レベル、胴囲、一日の食物摂取量、血圧（収縮期及び拡張期）、及び心拍数を監視する。安全性を評価するため、治療過程の間及び後に有害事象も監視する。

【0620】

POMCヌル肥満患者は、POMCヌルではない肥満患者よりも、セトメラノチドへの応答、例えばより大きな応答、例えば効力を呈し得る。

【0621】

実施例6．様々な濃度のセトメラノチドが野生型マウス及びdb/dbマウス（レプチン受容体欠損マウス）の食物摂取量に及ぼす効果

db/db変異を有するマウスは、レプチン（leptin）受容体遺伝子が欠如している。これらのマウスは、MC4Rアゴニストであるセトメラノチドに特に感受性があると仮定した。

【0622】

これを断定するために、野生型マウス及びdb/dbマウスをビヒクルまたは様々な濃度のセトメラノチド（0.0554mpk、0.137mpk、0.344mpk、または1.37mpk）に曝露し、それらの食物摂取量を4時間にわたり測定した。

【0623】

その結果を図3A～Fに示す。例えば、0.0544mpk用量において、野生型マウス及びビヒクル処置マウスは4時間の時点で同一の食物摂取量を示したが、db/dbマウスの食物摂取量は、4時間の期間終了時に約80%有意に抑制されていた（図3A）。この薬物用量において、1時間及び2時間の時点では野生型マウスの食物摂取量の減少が観察されたが、食物摂取量は3時間後に野生型（wt）の量に近づき、4時間においてはビヒクル処置した野生型マウス及びDB/DVマウスと区別不能であった。ビヒクル。

【0624】

食物摂取量の抑制は、より高いセトメラノチド用量において、さらにより顕著であった（図3B～3D）。より高いセトメラノチド用量（0.137mpk、0.344mpk、及び1.37mpk）は、ビヒクル処置した野生型マウス及びdb/dbマウスと比較したとき、野生型マウスならびにdb/dbマウスの食物摂取量の著しい減少につながる。試験したセトメラノチド濃度に対する野生型マウス及びdb/dbマウスの用量応答は、それぞれ図3E及び3Fに示されている。全ての濃度に対し、db/dbマウスは、セトメラノチドで処置した野生型マウスよりも著明な食物摂取量の抑制を常に示す。

【0625】

これらの結果は、野生型マウスが、漸増濃度のセトメラノチドに曝露されたとき、より少ない食物を摂取したことを実証する。加えて、これらの結果は、db/dbマウスがこ

10

20

30

40

50

のMC4Rアゴニストの効果に対して高感受性であることを示す。

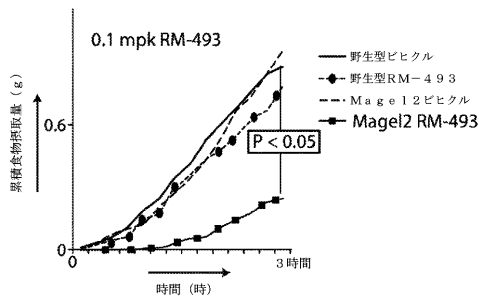
【0626】

等価物

本明細書で引用されるあらゆる特許、特許出願、及び公開文献の開示内容は、参照によりその全体が本明細書に援用される。特定の態様を参照して本発明を開示したが、本発明の他の態様及び変化形態が本発明の真の趣旨及び範囲を逸脱することなく当業者によって考案され得ることは明らかである。添付の「特許請求の範囲」はそのような態様及び等価の変化形態を全て含むよう解釈されることが意図される。

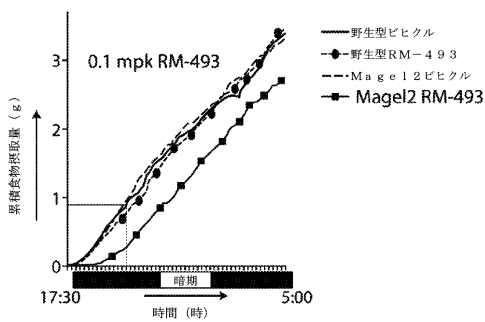
【図1A】

【図1A】



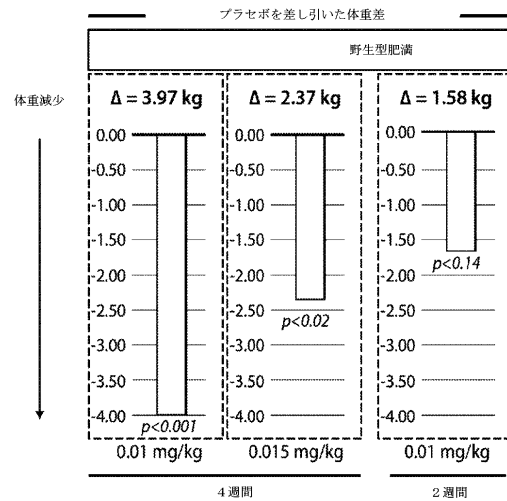
【図1B】

【図1B】



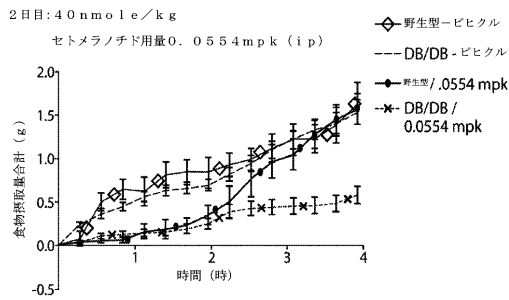
【図2】

【図2】



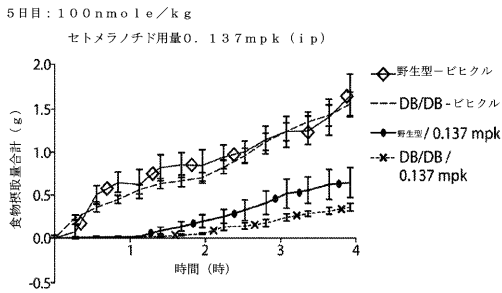
【 図 3 A 】

【図3A】



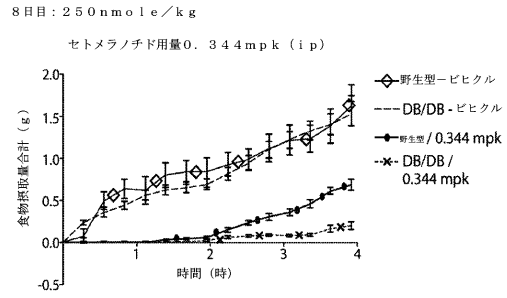
【 図 3 B 】

【図3B】



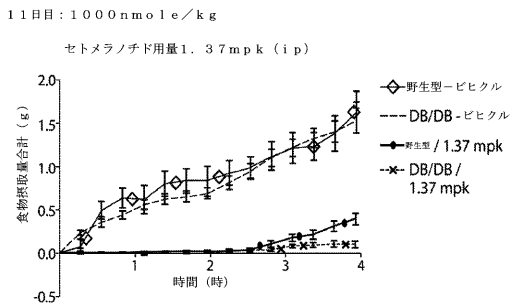
【 図 3 C 】

【図3C】



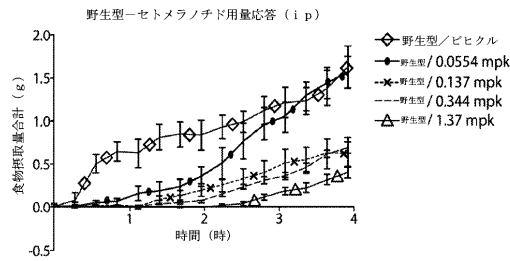
【 図 3 D 】

【図3D】



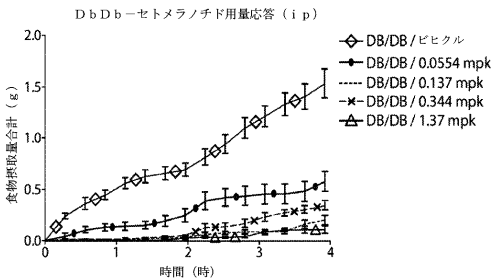
【 図 3 E 】

【図3E】



【 図 3 F 】

【図3F】



【手続補正書】

【提出日】平成30年7月31日(2018.7.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0326

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0326】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語は全て、本発明が属する技術分野の当業者により一般的に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または同等の方法及び材料を本発明の実践または試験に使用することができるが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書で言及される公開文献、特許出願、特許、及び他の参考文献は全て、参照によりその全体が援用される。加えて、材料、方法、及び実施例は単なる例証であり、限定を意図するものではない。見出し、小見出し、または番号もしくは文字の付いた要素、例えば(a)、(b)、(i)などは、読み易さのために提示されるものに過ぎない。本文書における見出しまたは番号もしくは文字の付いた要素の使用は、そのステップもしくは要素がアルファベット順で行われること、またはそのステップもしくは要素が必然的に互いから分離していることを必要とするものではない。本発明の他の特徴、目的、及び利点は、本明細書及び図面、ならびに請求項から明らかになるであろう。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

プラダー・ウィリー症候群(PWS)の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、

約0.1mg(例えば0.1mg+/-5%)~約10mg(例えば10mg+/-5%)の一日投与量でメラノコルチン4受容体(MC4R)のアゴニストを投与することを含み、

前記アゴニストが、本明細書に記載のMC4Rアゴニストであり、例えば、前記アゴニストが、

$(R^2R^3) - A^1 - c(A^2 - A^3 - A^4 - A^5 - A^6 - A^7 - A^8 - A^9) - A^{10} - R^1(I)$

であり、式中、

A^1 は、Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L-アミノ酸もしくはD-アミノ酸、または欠失であり、

A^2 は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp、またはGluであり、

A^3 は、Gly、Ala、-Ala、Gaba、Aib、D-アミノ酸、または欠失であり、

A^4 は、His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi、または(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Pheであり、

A^5 は、D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、L-Phe、またはD-(Et)Tyrであり、

A^6 は、Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn、またはHN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O)であり、

A^7 は、Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-2-Nal、D-Bal、またはD-Bipであり、

A^8 は、Gly、D-Ala、Acc、Ala、13-Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN-(CH₂)_s-C(O)、または欠失であり、

A^9 は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab

、Dap、Orn、またはLysであり、

A¹⁰は、Acc、HN-(CH₂)_t-C(O)、L-アミノ酸もしくはD-アミノ酸、または欠失であり、

R¹は、OHまたはNH₂であり、

R²及びR³のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C₁-C₃₀)アルキル、(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₃₀)アシル、(C₂-C₃₀)アルケニル、(C₂-C₃₀)アルキニル、アリーール(C₁-C₃₀)アルキル、アリーール(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₂-C₃₀)アルケニル、置換(C₂-C₃₀)アルキニル、置換アリーール(C₁-C₃₀)アルキル、及び置換アリーール(C₁-C₃₀)アシルからなる群から選択され、

R⁴及びR⁵のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C₁-C₄₀)アルキル、(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₄₀)アシル、(C₂-C₄₀)アルケニル、(C₂-C₄₀)アルキニル、アリーール(C₁-C₄₀)アルキル、アリーール(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₂-C₄₀)アルケニル、置換(C₂-C₄₀)アルキニル、置換アリーール(C₁-C₄₀)アルキル、置換アリーール(C₁-C₄₀)アシル、(C₁-C₄₀)アルキルスルホニル、または-C(NH)-NH₂であり、

mは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

nは、各事例で独立して、1、2、3、4、または5であり、

sは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

tは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

X¹、X²、X³、X⁴、及びX⁸はそれぞれ、各事例で独立して、H、F、Cl、Br、I、(C₁₋₁₀)アルキル、置換(C₁₋₁₀)アルキル、(C₂₋₁₀)アルケニル、置換(C₂₋₁₀)アルケニル、(C₂₋₁₀)アルキニル、置換(C₂₋₁₀)アルキニル、アリーール、置換アリーール、OH、NH₂、NO₂、またはCNであり、

それによりPWSを治療する方法。

(項目2)

前記対象が、15番染色体の15q11-q13領域に機能欠損変異を有するか、または有するものとして特定される、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記対象が、MAGEL2遺伝子に変異(例えば機能欠損変異)を有するか、または有するものとして特定される、項目2に記載の方法。

(項目4)

前記一日投与量が0.1mg~10mgである、項目1~3のいずれか1項に記載の方法。

(項目5)

前記一日投与量が約0.1mg~約7.5mgである、項目4に記載の方法。

(項目6)

前記一日投与量が約0.1mg~約5mgである、項目4に記載の方法。

(項目7)

前記一日投与量が約0.1mg~約2.5mgである、項目4に記載の方法。

(項目8)

前記一日投与量が約0.1mg~約2mgである、項目4に記載の方法。

(項目9)

前記一日投与量が約0.1mg~約1mgである、項目4に記載の方法。

(項目10)

前記一日投与量が約0.2mg~約10mgである、項目1~3のいずれか1項に記載の方法。

(項目11)

- 前記一日投与量が約 0.2 mg ~ 約 7.5 mg である、項目 10 に記載の方法。
(項目 12)
- 前記一日投与量が約 0.2 mg ~ 約 5 mg である、項目 10 に記載の方法。
(項目 13)
- 前記一日投与量が約 0.2 mg ~ 約 2.5 mg である、項目 10 に記載の方法。
(項目 14)
- 前記一日投与量が約 0.2 mg ~ 約 2 mg である、項目 10 に記載の方法。
(項目 15)
- 前記一日投与量が約 0.2 mg ~ 約 1.5 mg である、項目 10 に記載の方法。
(項目 16)
- 前記一日投与量が約 0.2 mg ~ 約 1 mg である、項目 10 に記載の方法。
(項目 17)
- 前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 10 mg である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。
(項目 18)
- 前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 7.5 mg である、項目 17 に記載の方法。
(項目 19)
- 前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 5 mg である、項目 17 に記載の方法。
(項目 20)
- 前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 2.5 mg である、項目 17 に記載の方法。
(項目 21)
- 前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 2 mg である、項目 17 に記載の方法。
(項目 22)
- 前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 1.5 mg である、項目 17 に記載の方法。
(項目 23)
- 前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 1 mg である、項目 17 に記載の方法。
(項目 24)
- 前記一日投与量が約 0.25 mg (例えば 0.25 mg) ~ 約 0.5 mg (例えば 0.5 mg) である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。
(項目 25)
- 前記一日投与量が約 0.5 mg (例えば 0.5 mg) ~ 約 0.75 mg (例えば 0.75 mg) である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。
(項目 26)
- 前記一日投与量が約 0.25 mg (例えば 0.25 mg) である、項目 24 に記載の方法。
(項目 27)
- 前記一日投与量が約 0.5 mg (例えば 0.5 mg) である、項目 24 または 25 に記載の方法。
(項目 28)
- 前記一日投与量が約 0.75 mg (例えば 0.75 mg) ~ 約 1.25 mg (1.25 mg) である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。
(項目 29)
- 前記一日投与量が約 1 mg (例えば 1 mg) である、項目 28 に記載の方法。
(項目 30)
- 前記一日投与量が約 1.25 mg (例えば 1.25 mg) ~ 約 2 mg (例えば 2 mg) である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。
(項目 31)
- 前記一日投与量が約 1.5 mg (例えば 1.5 mg) である、項目 30 に記載の方法。
(項目 32)
- 前記一日投与量が約 2 mg (例えば 2 mg) である、項目 30 に記載の方法。

(項目33)

前記アゴニストを、注射、例えば皮下注射に好適な単位投与量で前記対象に投与することを含む、項目1～32のいずれか1項に記載の方法。

(項目34)

前記単位投与量が、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または2mgの前記アゴニストを含む、項目33に記載の方法。

(項目35)

前記単位投与量が、送達デバイス、例えば、シリンジ(例えばプレフィルドシリンジ)、埋込式デバイス、無針皮下注射デバイス、注入ポンプ(例えば埋込式注入ポンプ)、または浸透圧送達システム内に配される、項目33または34に記載の方法。

(項目36)

前記アゴニストが例えば皮下注射によって皮下投与される、項目1～35のいずれか1項に記載の方法。

(項目37)

前記アゴニストが、少なくとも3週間、例えば、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、もしくは40週間以上、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12か月以上、または少なくとも1、2、3、4年以上の期間にわたって毎日投与される、項目1～36のいずれか1項に記載の方法。

(項目38)

前記対象が肥満、例えば重度の肥満である、項目1～37のいずれか1項に記載の方法。

(項目39)

前記対象が早期発症重度肥満を有する、項目1～38のいずれか1項に記載の方法。

(項目40)

前記対象が食欲過剰である、項目1～39のいずれか1項に記載の方法。

(項目41)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 25 kg/m^2 超(例えば、25、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 50 kg/m^2 、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、項目1～40のいずれか1項に記載の方法。

(項目42)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 35 kg/m^2 超(例えば、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 50 kg/m^2 、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、項目1～41のいずれか1項に記載の方法。

(項目43)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 40 kg/m^2 超(例えば、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 55 kg/m^2 、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、項目1～42のいずれか1項に記載の方法。

(項目44)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 45 kg/m^2 超(例えば、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 55 kg/m^2 、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、項目1～43のいずれか1項に記載の方法。

(項目45)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、1つ以上の過去の療法、例えば、運動療法、食事療法、または行動療法に失敗したことがある、項目1～44のいずれか1項に記載の方法。

(項目46)

前記対象が前記アゴニストの投与後に前記アゴニストの投与前よりも低い体重を有する、項目1～45のいずれか1項に記載の方法。

(項目47)

前記アゴニストの投与が、前記対象の体重を治療前の前記対象の体重と比較して1週間の治療後に約1kg～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低減させる、項目1～46のいずれか1項に記載の方法。

(項目48)

前記アゴニストの投与が、例えば1～2週間以上の治療、2～4週間以上の治療、4～8週間以上の治療、8～16週間以上の治療、16～32週間以上の治療、または32～64週間以上の期間にわたり、約1～2kg/週、例えば約2kg/週の割合で前記対象の体重を減少させる、項目1～47のいずれか1項に記載の方法。

(項目49)

前記アゴニストの投与が、例えば1～2週間以上の治療、2～4週間以上の治療、4～8週間以上の治療、または8～16週間以上の治療の後に、前記対象の空腹レベルを治療前の前記対象の空腹レベルと比較して低減させる(例えば、Likert空腹感スケールのスコアを低下させる、例えば、スコアを少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10点低下させる)、例えば、前記対象の空腹感の消失(例えば、Likert空腹感スケールで0のスコア)をもたらす、項目1～48のいずれか1項に記載の方法。

(項目50)

前記アゴニストの投与が、例えば24時間、1週間、または30日間以上の期間にわたり、前記対象の安静時エネルギー消費量(REE)を、例えば対照REE(例えば治療前の前記対象のREE、または、例えば同様の治療前BMIの対象の、例えば除脂肪体重1kg当たりのREEとして表されたときの所定のREE)と比較して検出可能/有意に減少させない、項目1～49のいずれか1項に記載の方法。

(項目51)

前記アゴニストの投与が、例えば24時間、1週間、または30日間以上の期間にわたり、前記対象の安静時エネルギー消費量(REE)を、例えば対照REEと比較して(例えば治療前の前記対象のREEと比較して、または、例えば同様の治療前BMIの対象の、例えば同様のレベルの体重減少が絶食により達成された後の除脂肪体重1kg当たりのREEとして表されたときの所定のREEと比較して)増加させる、項目50に記載の方法。

(項目52)

前記アゴニストの投与が、前記対象による食物摂取量を対照(例えば治療前の前記対象の食物摂取量)と比較して低減させ、例えば、前記食物摂取量が一日の食物摂取量または24時間もしくは1週間にわたる食物摂取量である、項目1～51のいずれか1項に記載の方法。

(項目53)

前記アゴニストの投与が、食物摂取量を対照(例えば治療前の前記対象の食物摂取量または所定の食物摂取量レベル)と比較して少なくとも100キロカロリー、例えば、少なくとも100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、1000キロカロリー、またはそれ以上低減させ、例えば、前記食物摂取量が一日の食物摂取量または24時間もしくは1週間にわたる食物摂取量である、項目5

2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の胸囲を対照（例えば治療前の前記対象の胸囲）と比較して低減させる、項目 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 5)

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の胸囲を対照（例えば治療前の前記対象の胸囲）と比較して少なくとも 2 cm（例えば、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、10 cm、またはそれ以上）低減させる、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の血圧（例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧）を治療前の前記対象の血圧と比較して検出可能に上昇させない、項目 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 7)

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の血圧（例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧）を治療前の前記対象の血圧と比較して低下させる、項目 1 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 8)

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の収縮期血液を治療前の前記対象の血圧と比較して少なくとも 3 mmHg（例えば、少なくとも 3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7 mmHg、またはそれ以上）低下させる、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記アゴニストの投与が、治療開始の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の拡張期血圧を治療前の前記対象の血圧と比較して少なくとも 4 mmHg（例えば、少なくとも 4、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 mmHg、またはそれ以上）低下させる、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記対象が哺乳動物、例えばヒトである、項目 1 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 1)

前記アゴニストが、Ac - Arg - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂（配列番号 140）である、項目 1 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 2)

前記対象の遺伝子型の知識を取得すること、例えば、15 番染色体の 15q11 - q13 領域または MAGE L 2 遺伝子の遺伝子型の知識を取得することを含む、項目 1 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 3)

前記アゴニストが、15 番染色体の 15q11 - q13 領域または MAGE L 2 遺伝子における所定の配列、例えば変異の検出に応じて投与される、項目 6 2 に記載の方法。

(項目 6 4)

障害の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、
約 0.1 mg（例えば 0.1 mg + / - 5%）~ 約 10 mg（例えば 10 mg + / - 5%）の一日投与量でメラノコルチン 4 受容体（MC4R）のアゴニストを投与することを
含み、
前記障害が、
(i) プラダー・ウィリー症候群（PWS）、

(i i) P O M C 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えは機能欠損変異) を特徴とする障害、

(i i i) P C S K 1 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えは機能欠損変異) を特徴とする障害、

(i v) M A G E L 2 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えは機能欠損変異) を特徴とする障害、

(v) レプチン受容体遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えは機能欠損変異) を特徴とする障害、

(v i) レプチン遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えは機能欠損変異) を特徴とする障害、

(v i i) 5 - H T 2 c 受容体遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えは機能欠損変異) を特徴とする障害、

(v i i i) n e s c i e n t ヘリックス・ループ・ヘリックス 2 (N h H L 2) 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えは機能欠損変異) を特徴とする障害、

(i x) プロホルモン転換酵素遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えは機能欠損変異) を特徴とする障害、

(x) カルボキシペプチダーゼ E (C P E) 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えは機能欠損変異) を特徴とする障害、

(x i) s i n g l e - m i n d e d 1 (S I M 1) 遺伝子における 1 つ以上の変異 (例えは機能欠損変異) を特徴とする障害、

(x i i) 過剰メチル化 P O M C 遺伝子 (例えは、 P O M C イントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えは、 1 つ以上のメチル化シトシン、例えは 5 ' メチルシトシンを含む、例えは P O M C 遺伝子の C p G アイランドにおいて過剰メチル化されているもの) を特徴とする障害、または

(x i i i) P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする障害であって、

(e) 1 つの機能性 P O M C アレル及び 1 つの非機能性 P O M C アレルの存在を特徴とするヘテロ接合性 P O M C 変異、

(f) 1 つの機能性レプチンアレル及び 1 つの非機能性レプチンアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性レプチン変異、

(g) メラノコルチン 4 受容体 (M C 4 R) 変異 (例えは機能欠損変異)、

(h) プロホルモン転換酵素変異 (例えは機能欠損変異)、

(i) バルデ・ビードル症候群に関連する遺伝子の変異 (例えは B B S 1 ~ B B S 2 0 の変異)、または

(j) アルストレーム症候群に関連する遺伝子の変異以外の、 P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする障害

から選択され、

前記アゴニストが、本明細書に記載の M C 4 R アゴニストであり、例えは、前記アゴニストが、

(R ² R ³) - A ¹ - c (A ² - A ³ - A ⁴ - A ⁵ - A ⁶ - A ⁷ - A ⁸ - A ⁹) - A ¹⁰ - R ¹ (I)

であり、式中、

A ¹ は、 A c c、 H N - (C H ₂) _m - C (O)、 L - アミノ酸もしくは D - アミノ酸、または欠失であり、

A ² は、 C y s、 D - C y s、 h C y s、 D - h C y s、 P e n、 D - P e n、 A s p、または G l u であり、

A ³ は、 G l y、 A l a、 - A l a、 G a b a、 A i b、 D - アミノ酸、または欠失であり、

A ⁴ は、 H i s、 2 - P a l、 3 - P a l、 4 - P a l、 T a z、 2 - T h i、 3 - T h i、または (X ¹、 X ²、 X ³、 X ⁴、 X ⁵) P h e であり、

A ⁵ は、 D - P h e、 D - 1 - N a l、 D - 2 - N a l、 D - T r p、 D - B a l、 D

- (X¹, X², X³, X⁴, X⁵) Phe、L-Phe、またはD-(Et)Tyrであり、

A⁶は、Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn、またはHN-CH(CH₂)_n-N(R⁴R⁵)-C(O)であり、

A⁷は、Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-2-Nal、D-Bal、またはD-Bipであり、

A⁸は、Gly、D-Ala、Acc、Ala、13-Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN-(CH₂)_s-C(O)、または欠失であり、

A⁹は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn、またはLysであり、

A¹⁰は、Acc、HN-(CH₂)_t-C(O)、L-アミノ酸もしくはD-アミノ酸、または欠失であり、

R¹は、OHまたはNH₂であり、

R²及びR³のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C₁-C₃₀)アルキル、(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₃₀)アシル、(C₂-C₃₀)アルケニル、(C₂-C₃₀)アルキニル、アリール(C₁-C₃₀)アルキル、アリール(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₂-C₃₀)アルケニル、置換(C₂-C₃₀)アルキニル、置換アリール(C₁-C₃₀)アルキル、及び置換アリール(C₁-C₃₀)アシルからなる群から選択され、

R⁴及びR⁵のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C₁-C₄₀)アルキル、(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₄₀)アシル、(C₂-C₄₀)アルケニル、(C₂-C₄₀)アルキニル、アリール(C₁-C₄₀)アルキル、アリール(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₂-C₄₀)アルケニル、置換(C₂-C₄₀)アルキニル、置換アリール(C₁-C₄₀)アルキル、置換アリール(C₁-C₄₀)アシル、(C₁-C₄₀)アルキルスルホニル、または-C(NH)-NH₂であり、

mは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

nは、各事例で独立して、1、2、3、4、または5であり、

sは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

tは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

X¹、X²、X³、X⁴、及びX⁸はそれぞれ、各事例で独立して、H、F、Cl、Br、I、(C₁-₁₀)アルキル、置換(C₁-₁₀)アルキル、(C₂-₁₀)アルケニル、置換(C₂-₁₀)アルケニル、(C₂-₁₀)アルキニル、置換(C₂-₁₀)アルキニル、アリール、置換アリール、OH、NH₂、NO₂、またはCNである、方法。

(項目65)

前記障害がブラダー・ウィリー症候群(PWS)である、項目64に記載の方法。

(項目66)

前記対象が、15番染色体の15q11-q13領域の父方アレルに機能欠損変異を有するか、または有するものとして特定される、項目64または65に記載の方法。

(項目67)

前記対象が、MAGEL2遺伝子に変異、例えば機能欠損変異を有するか、または有するものとして特定される、項目65または66に記載の方法。

(項目68)

前記障害が、POMC遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする、項目64に記載の方法。

(項目69)

前記対象が、例えば、1つの機能性POMCアレル及び1つの非機能性POMCアレルを有する、変異(複数可)のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特

定される、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記対象が、例えば、2つの異なる非機能性 P O M C アレルを有する、例えば、P O M C ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記対象が、例えば、ホモ接合性 P O M C ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 2)

前記障害が、P C S K 1 遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記対象が、例えば、1つの機能性 P C S K 1 アレル及び1つの非機能性 P C S K 1 アレルを有する、変異(複数可)のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記対象が、例えば、2つの非機能性 P C S K 1 アレルを有する、例えば、P C S K 1 ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記対象が、例えば、ホモ接合性 P C S K 1 ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 6)

前記障害が、M A G E L 2 遺伝子における1つまたは変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 7 7)

前記対象が、例えば、1つの機能性 M A G E L 2 アレル及び1つの非機能性 M A G E L 2 アレルを有し、残りの機能性アレルが母性刷り込みによって発現停止され、結果として対象が機能性 M A G E L 2 ヌル患者である対象を含む、変異(複数可)のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 7 6 に記載の方法。

(項目 7 8)

前記対象が、例えば、2つの変異型非機能性 M A G E L 2 アレルを有する、例えば、M A G E L 2 ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 7 6 に記載の方法。

(項目 7 9)

前記対象が、例えば、M A G E L 2 ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 7 6 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記障害が、レプチン受容体遺伝子における1つまたは変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記対象が、例えば、1つの機能性レプチン受容体アレル及び1つの非機能性レプチン受容体アレルを有する、変異(複数可)のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記対象が、例えば、2つの非機能性レプチン受容体アレルを有する、例えば、レプチン受容体ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 83)

前記対象が、例えば、レプチン受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 80 に記載の方法。

(項目 84)

前記障害が、レプチン遺伝子における 1 つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、項目 64 に記載の方法。

(項目 85)

前記対象が、例えば、1 つの機能性レプチンアレル及び 1 つの非機能性レプチンアレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 84 に記載の方法。

(項目 86)

前記対象が、例えば、2 つの非機能性レプチンアレルを有する、例えば、レプチンヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 84 に記載の方法。

(項目 87)

前記対象が、例えば、レプチンヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 84 に記載の方法。

(項目 88)

前記障害が、5 - HT2c 受容体遺伝子における 1 つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、項目 64 に記載の方法。

(項目 89)

前記対象が、例えば、1 つの機能性 5 - HT2c 受容体アレル及び 1 つの非機能性 5 - HT2c 受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 88 に記載の方法。

(項目 90)

前記対象が、例えば、2 つの非機能性 5 - HT2c 受容体アレルを有する、例えば、5 - HT2c 受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 88 に記載の方法。

(項目 91)

前記対象が、例えば、5 - HT2c 受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 88 に記載の方法。

(項目 92)

前記障害が、n e s c i e n t ヘリックス・ループ・ヘリックス 2 (N h H L 2) 遺伝子における 1 つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、項目 64 に記載の方法。

(項目 93)

前記対象が、例えば、1 つの機能性 N h H L 2 アレル及び 1 つの非機能性 N h H L 2 受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 92 に記載の方法。

(項目 94)

前記対象が、例えば、2 つの非機能性 N h H L 2 アレルを有する、例えば、N h H L 2 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 92 に記載の方法。

(項目 95)

前記対象が、例えば、N h H L 2 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 92 に記載の方法。

(項目 96)

前記障害が、プロホルモン転換酵素遺伝子における 1 つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、項目 64 に記載の方法。

(項目97)

前記対象が、例えば、1つの機能性プロホルモン転換酵素アレル及び1つの非機能性プロホルモン転換酵素アレルを有する、変異(複数可)のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目96に記載の方法。

(項目98)

前記対象が、例えば、2つの非機能性プロホルモン転換酵素アレルを有する、例えば、プロホルモン転換酵素ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目96に記載の方法。

(項目99)

前記対象が、例えば、プロホルモン転換酵素ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目96に記載の方法。

(項目100)

前記障害が、カルボキシペプチダーゼE(CPE)遺伝子における1つまたは変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする、項目64に記載の方法。

(項目101)

前記対象が、例えば、1つの機能性CPEアレル及び1つの非機能性CPEアレルを有する、変異(複数可)のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目100に記載の方法。

(項目102)

前記対象が、例えば、2つの非機能性CPEアレルを有する、例えば、CPEヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目100に記載の方法。

(項目103)

前記対象が、例えば、CPEヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目100に記載の方法。

(項目104)

前記障害が、single-minded 1(SIM1)遺伝子における1つまたは変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする、項目64に記載の方法。

(項目105)

前記対象が、例えば、1つの機能性SIM1アレル及び1つの非機能性SIM1アレルを有する、変異(複数可)のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目104に記載の方法。

(項目106)

前記対象が、例えば、2つの非機能性SIM1アレルを有する、例えば、SIM1ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目104に記載の方法。

(項目107)

前記対象が、例えば、SIM1ヌル遺伝子型を有する、変異(複数可)のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目104に記載の方法。

(項目108)

前記障害が、過剰メチル化POMC遺伝子(例えば、POMCイントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば5'メチルシトシンを含む、例えばPOMC遺伝子のCpGアイランドにおいて過剰メチル化されているもの)を特徴とする、項目64に記載の方法。

(項目109)

前記障害が、

(e) 1つの機能性POMCアレル及び1つの非機能性POMCアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性POMC変異、

(f) 1つの機能性レプチンアレル及び1つの非機能性レプチンアレルの存在を特徴と

するヘテロ接合性レプチン変異、

(g) 1つの機能性MC4Rアレル及び1つの非機能性MC4Rアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性メラノコルチン4受容体(MC4R)変異、

(h) プロホルモン転換酵素変異(例えば機能欠損変異)、

(i) パルデ・ビードル症候群に関連する遺伝子の変異(例えばBBS1~BBS20の変異)、または

(j) アルストレーム症候群に関連する遺伝子の変異以外の、POMC-MC4R経路の欠損を特徴とする、項目64に記載の方法。

(項目110)

前記一日投与量が0.1mg~10mgである、項目64~109のいずれか1項に記載の方法。

(項目111)

前記一日投与量が約0.1mg~約7.5mgである、項目110に記載の方法。

(項目112)

前記一日投与量が約0.1mg~約5mgである、項目110に記載の方法。

(項目113)

前記一日投与量が約0.1mg~約2.5mgである、項目110に記載の方法。

(項目114)

前記一日投与量が約0.1mg~約2mgである、項目110に記載の方法。

(項目115)

前記一日投与量が約0.1mg~約1mgである、項目110に記載の方法。

(項目116)

前記一日投与量が約0.2mg~約10mgである、項目64~109のいずれか1項に記載の方法。

(項目117)

前記一日投与量が約0.2mg~約7.5mgである、項目116に記載の方法。

(項目118)

前記一日投与量が約0.2mg~約5mgである、項目116に記載の方法。

(項目119)

前記一日投与量が約0.2mg~約2.5mgである、項目116に記載の方法。

(項目120)

前記一日投与量が約0.2mg~約2mgである、項目116に記載の方法。

(項目121)

前記一日投与量が約0.2mg~約1.5mgである、項目116に記載の方法。

(項目122)

前記一日投与量が約0.2mg~約1mgである、項目116に記載の方法。

(項目123)

前記一日投与量が約0.3mg~約10mgである、項目64~109のいずれか1項に記載の方法。

(項目124)

前記一日投与量が約0.3mg~約7.5mgである、項目123に記載の方法。

(項目125)

前記一日投与量が約0.3mg~約5mgである、項目123に記載の方法。

(項目126)

前記一日投与量が約0.3mg~約2.5mgである、項目123に記載の方法。

(項目127)

前記一日投与量が約0.3mg~約2mgである、項目123に記載の方法。

(項目128)

前記一日投与量が約0.3mg~約1.5mgである、項目123に記載の方法。

(項目129)

前記一日投与量が約 0.3 mg ~ 約 1 mg である、項目 123 に記載の方法。

(項目 130)

前記一日投与量が約 0.25 mg (例えば 0.25 mg) ~ 約 0.5 mg (例えば 0.5 mg) である、項目 64 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 131)

前記一日投与量が約 0.5 mg (例えば 0.5 mg) ~ 約 0.75 mg (例えば 0.75 mg) である、項目 64 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 132)

前記一日投与量が約 0.25 mg (例えば 0.25 mg) である、項目 130 に記載の方法。

(項目 133)

前記一日投与量が約 0.5 mg (例えば 0.5 mg) である、項目 130 または 131 に記載の方法。

(項目 134)

前記一日投与量が約 0.75 mg (例えば 0.75 mg) ~ 約 1.25 mg (1.25 mg) である、項目 64 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 135)

前記一日投与量が約 1 mg (例えば 1 mg) である、項目 134 に記載の方法。

(項目 136)

前記一日投与量が約 1.25 mg (例えば 1.25 mg) ~ 約 2 mg (例えば 2 mg) である、項目 64 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 137)

前記一日投与量が約 1.5 mg (例えば 1.5 mg) である、項目 136 に記載の方法

。

(項目 138)

前記一日投与量が約 2 mg (例えば 2 mg) である、項目 136 に記載の方法。

(項目 139)

前記アゴニストを、注射、例えば皮下注射に好適な単位投与量で前記対象に投与することを含む、項目 64 ~ 138 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 140)

前記単位投与量が、約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または 2 mg の前記アゴニストを含む、項目 139 に記載の方法。

(項目 141)

前記単位投与量が、送達デバイス、例えば、シリンジ (例えばプレフィルドシリンジ)、埋込式デバイス、無針皮下注射デバイス、注入ポンプ (例えば埋込式注入ポンプ)、または浸透圧送達システム内に配される、項目 139 または 140 に記載の方法。

(項目 142)

前記アゴニストが例えば皮下注射によって皮下投与される、項目 64 ~ 141 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 143)

前記アゴニストが、少なくとも 3 週間、例えば、少なくとも 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、もしくは 40 週間以上、または少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは 12 か月以上、または少なくとも 1、2、3、4 年以上の期間にわたって毎日投与される、項目 64 ~ 142 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 144)

前記対象が肥満、例えば重度の肥満である、項目 64 ~ 143 のいずれか 1 項に記載の

方法。

(項目145)

前記対象が早期発症重度肥満を有する、項目64～144のいずれか1項に記載の方法。

(項目146)

前記対象が食欲過剰である、項目64～145のいずれか1項に記載の方法。

(項目147)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 25 kg/m^2 超(例えば、25、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 50 kg/m^2 、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、項目64～146のいずれか1項に記載の方法。

(項目148)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 35 kg/m^2 超(例えば、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 50 kg/m^2 、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、項目64～147のいずれか1項に記載の方法。

(項目149)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 40 kg/m^2 超(例えば、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 55 kg/m^2 、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、項目64～148のいずれか1項に記載の方法。

(項目150)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、 45 kg/m^2 超(例えば、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 55 kg/m^2 、またはそれ以上)の肥満度指数(BMI)を有する、項目64～149のいずれか1項に記載の方法。

(項目151)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第1の投与の時点で、1つ以上の過去の療法、例えば、運動療法、食事療法、または行動療法に失敗したことがある、項目64～150のいずれか1項に記載の方法。

(項目152)

前記対象が前記アゴニストの投与後に前記アゴニストの投与前よりも低い体重を有する、項目64～151のいずれか1項に記載の方法。

(項目153)

前記アゴニストの投与が、前記対象の体重を治療前の前記対象の体重と比較して1週間の治療後に約 1 kg ～ 3 kg 、または2週間の治療後に約 1 kg ～ 6 kg 、または4週間の治療後に約 2 kg ～ 12 kg 、または8週間の治療後に約 4 kg ～ 24 kg 、または16週間の治療後に約 8 kg ～ 48 kg 低減させる、項目64～152のいずれか1項に記載の方法。

(項目154)

前記アゴニストの投与が、例えば1～2週間以上の治療、2～4週間以上の治療、4～8週間以上の治療、8～16週間以上の治療、16～32週間以上の治療、または32～64週間以上の期間にわたり、約 1 kg/週 ～ 2 kg/週 、例えば約 2 kg/週 の割合で前記対象の体重を減少させる、項目64～153のいずれか1項に記載の方法。

(項目155)

前記アゴニストの投与が、例えば1～2週間以上の治療、2～4週間以上の治療、4～8週間以上の治療、または8～16週間以上の治療の後に、前記対象の空腹レベルを治療

前の前記対象の空腹レベルと比較して低減させる（例えば、L i k e r t 空腹感スケールのスコアを低下させる、例えば、スコアを少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10点低下させる）、例えば、前記対象の空腹感の消失（例えば、L i k e r t 空腹感スケールで0のスコア）をもたらず、項目64～154のいずれか1項に記載の方法。

（項目156）

前記アゴニストの投与が、例えば24時間、1週間、または30日間以上の期間にわたり、前記対象の安静時エネルギー消費量（R E E）を、例えば対照R E E（例えば治療前の前記対象のR E E、または、例えば同様の治療前B M Iの対象の、例えば除脂肪体重1k g当たりのR E Eとして表されたときの所定のR E E）と比較して検出可能/有意に減少させない、項目64～155のいずれか1項に記載の方法。

（項目157）

前記アゴニストの投与が、例えば24時間、1週間、または30日間以上の期間にわたり、前記対象の安静時エネルギー消費量（R E E）を、例えば対照R E Eと比較して（例えば治療前の前記対象のR E Eと比較して、または、例えば同様の治療前B M Iの対象の、例えば同様のレベルの体重減少が絶食により達成された後の、例えば除脂肪体重1k g当たりのR E Eとして表されたときの所定のR E Eと比較して）増加させる、項目156に記載の方法。

（項目158）

前記アゴニストの投与が、前記対象による食物摂取量を対照（例えば治療前の前記対象の食物摂取量）と比較して低減させ、例えば、前記食物摂取量が一日の食物摂取量または24時間もしくは1週間にわたる食物摂取量である、項目64～157のいずれか1項に記載の方法。

（項目159）

前記アゴニストの投与が、食物摂取量を対照（例えば治療前の前記対象の食物摂取量または所定の食物摂取量レベル）と比較して少なくとも100キロカロリー、例えば、少なくとも100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、1000キロカロリー、またはそれ以上低減させ、例えば、前記食物摂取量が一日の食物摂取量または24時間もしくは1週間にわたる食物摂取量である、項目158に記載の方法。

（項目160）

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の胸囲を対照（例えば治療前の前記対象の胸囲）と比較して低減させる、項目64～159のいずれか1項に記載の方法。

（項目161）

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の胸囲を対照（例えば治療前の前記対象の胸囲）と比較して少なくとも2c m（例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10c m、またはそれ以上）低減させる、項目160に記載の方法。

（項目162）

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の血圧（例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧）を治療前の前記対象の血圧と比較して検出可能に上昇させない、項目64～161のいずれか1項に記載の方法。

（項目163）

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の血圧（例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧）を治療前の前記対象の血圧と比較して低下させる、項目64～162のいずれか1項に記載の方法。

(項目164)

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の収縮期血液を治療前の前記対象の血圧と比較して少なくとも3 mmHg (例えば、少なくとも3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7 mmHg、またはそれ以上) 低下させる、項目163に記載の方法。

(項目165)

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の拡張期血圧を治療前の前記対象の血圧と比較して少なくとも4 mmHg (例えば、少なくとも4、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 mmHg、またはそれ以上) 低下させる、項目163に記載の方法。

(項目166)

前記対象が哺乳動物、例えばヒトである、項目64~165のいずれか1項に記載の方法。

(項目167)

前記アゴニストが、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (配列番号140)である、項目64~166のいずれか1項に記載の方法。

(項目168)

前記対象の遺伝子型の知識を取得すること、例えば、例として、
POMC遺伝子、PCSK1遺伝子を含むプロホルモン転換酵素遺伝子、
MAGEL2遺伝子、
レプチン受容体遺伝子、
レプチン遺伝子、
5-HT2c受容体遺伝子、
nescientヘリックス・ループ・ヘリックス2(NHL2)遺伝子、
カルボキシペプチダーゼE(CPE)遺伝子、
single-minded 1(SIM1)遺伝子、
POMC-MC4R経路遺伝子、
BBS1~BBS20)、
ALMS1、
BDNF、MCH1R、MCH、NTRK2、SIM1、ENPP1、COH1、CN
R1、NPC1、c-MAF、
PTER、FTO、TMEM18(小児期)、SDCCAG8、TNKS/MSRA、
GNPDA2
(小児期)、NEGr1、INSIG2、KCTD15、NROB2、及び16p11
.2欠失

(SH2B1遺伝子を含む)の変異の遺伝子型の知識を取得することを含む、項目64~167のいずれか1項に記載の方法。

(項目169)

前記アゴニストが、項目168に記載の遺伝子における所定の配列、例えば変異の検出に応じて投与される、項目168に記載の方法。

(項目170)

障害の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記障害が、
 (i) PCSK1遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、
 (ii) MAGEL2遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、
 (iii) レプチン受容体遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、
 (iv) 5-HT2c受容体遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を

特徴とする障害、

(v) n e s c i e n tヘリックス・ループ・ヘリックス2 (N h H L 2) 遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、

(v i) カルボキシペプチダーゼE (C P E) 遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、

(v i i) s i n g l e - m i n d e d 1 (S I M 1) 遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする障害、

(v i i i) 過剰メチル化P O M C 遺伝子(例えば、P O M Cイントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば5'メチルシトシンを含む、例えばP O M C 遺伝子のC p Gアイランドにおいて過剰メチル化されているもの)を特徴とする障害、

(i x) P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする障害であって、

(e) P O M C 変異、例えば、1つの機能性P O M Cアレル及び1つの非機能性P O M Cアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性P O M C 変異、

(f) レプチン変異、例えば、1つの機能性レプチンアレル及び1つの非機能性レプチンアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性レプチン変異、

(g) メラノコルチン4受容体(M C 4 R) 変異、または

(h) プロホルモン転換酵素変異以外の、P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする障害、

(x) ホモ接合性P O M C 変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする、例えば、P O M Cヌル遺伝子型を特徴とする障害、

(x i) 複合ヘテロ接合性P O M C 変異を特徴とする(例えば、2つの非機能性アレルの存在を特徴とする)、例えば、P O M Cヌル遺伝子型を特徴とする障害、

(x i i) ホモ接合性レプチン変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする、例えば、レプチンヌル遺伝子型を特徴とする障害、

(x i i i) 複合ヘテロ接合性レプチン変異を特徴とする(例えば、2つの非機能性アレルの存在を特徴とする)、例えば、レプチンヌル遺伝子型を特徴とする障害、

(x i v) パルデ・ビードル症候群に関連する遺伝子の変異(例えばB B S 1 ~ B B S 2 0の変異)を特徴とする障害、または

(x v) アルストレーム症候群に関連する遺伝子の変異を特徴とする障害

から選択され、前記方法が、メラノコルチン4受容体(M C 4 R)のアゴニストを投与することを含み、

前記アゴニストが、本明細書に記載のM C 4 Rアゴニストであり、例えば、前記アゴニストが、

$(R^2 R^3) - A^1 - c(A^2 - A^3 - A^4 - A^5 - A^6 - A^7 - A^8 - A^9) - A^{10} - R^1(I)$

であり、式中、

A¹は、A c c、H N - (C H₂)_m - C(O)、L - アミノ酸もしくはD - アミノ酸、または欠失であり、

A²は、C y s、D - C y s、h C y s、D - h C y s、P e n、D - P e n、A s p、またはG l uであり、

A³は、G l y、A l a、 - A l a、G a b a、A i b、D - アミノ酸、または欠失であり、

A⁴は、H i s、2 - P a l、3 - P a l、4 - P a l、T a z、2 - T h i、3 - T h i、または(X¹, X², X³, X⁴, X⁵) P h eであり、

A⁵は、D - P h e、D - 1 - N a l、D - 2 - N a l、D - T r p、D - B a l、D - (X¹, X², X³, X⁴, X⁵) P h e、L - P h e、またはD - (E t) T y rであり、

A⁶は、A r g、h A r g、D a b、D a p、L y s、O r n、またはH N - C H ((C H₂)_n - N (R⁴ R⁵)) - C(O)であり、

A^7 は、Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-2-Nal、D-Bal、またはD-Bipであり、

A^8 は、Gly、D-Ala、Acc、Ala、13-Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN-(CH₂)_s-C(O)、または欠失であり、

A^9 は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn、またはLysであり、

A^{10} は、Acc、HN-(CH₂)_t-C(O)、L-アミノ酸もしくはD-アミノ酸、または欠失であり、

R^1 は、OHまたはNH₂であり、

R^2 及び R^3 のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C₁-C₃₀)アルキル、(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₃₀)アシル、(C₂-C₃₀)アルケニル、(C₂-C₃₀)アルキニル、アリール(C₁-C₃₀)アルキル、アリール(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₂-C₃₀)アルケニル、置換(C₂-C₃₀)アルキニル、置換アリール(C₁-C₃₀)アルキル、及び置換アリール(C₁-C₃₀)アシルからなる群から選択され、

R^4 及び R^5 のそれぞれは、各事例で独立して、H、(C₁-C₄₀)アルキル、(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₄₀)アシル、(C₂-C₄₀)アルケニル、(C₂-C₄₀)アルキニル、アリール(C₁-C₄₀)アルキル、アリール(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₂-C₄₀)アルケニル、置換(C₂-C₄₀)アルキニル、置換アリール(C₁-C₄₀)アルキル、置換アリール(C₁-C₄₀)アシル、(C₁-C₄₀)アルキルスルホニル、または-C(NH)-NH₂であり、

mは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

nは、各事例で独立して、1、2、3、4、または5であり、

sは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

tは、各事例で独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^8 はそれぞれ、各事例で独立して、H、F、Cl、Br、I、(C₁-10)アルキル、置換(C₁-10)アルキル、(C₂-10)アルケニル、置換(C₂-10)アルケニル、(C₂-10)アルキニル、置換(C₂-10)アルキニル、アリール、置換アリール、OH、NH₂、NO₂、またはCNである、方法

(項目171)

前記障害が、ホモ接合性POMC変異(例えば、変異の喪失)を特徴とする、例えば、POMCヌル遺伝子型を特徴とする、項目170に記載の方法。

(項目172)

前記障害が、複合ヘテロ接合性POMC変異を特徴とする(例えば、2つの非機能性アレルの存在を特徴とする)、例えば、POMCヌル遺伝子型を特徴とする、項目170に記載の方法。

(項目173)

前記変異が、p.Lys51Term g.A6851>T及びp.Arg145ProfsX12 g.7134delGである、項目172に記載の方法。

(項目174)

前記障害が、PCSK1遺伝子における1つ以上の変異(例えば機能欠損変異)を特徴とする、項目170に記載の方法。

(項目175)

前記対象が、例えば、1つの機能性PCSK1アレル及び1つの非機能性PCSK1アレルを有する、変異(複数可)のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目174に記載の方法。

(項目176)

前記対象が、例えば、2つの非機能性PCSK1アレルを有する、例えば、PCSK1ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目174に記載の方法。

（項目177）

前記対象が、例えば、PCSK1ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目174に記載の方法。

（項目178）

前記障害が、MAGEL2遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、項目170に記載の方法。

（項目179）

前記対象が、例えば、1つの機能性MAGEL2アレル及び1つの非機能性MAGEL2アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目178に記載の方法。

（項目180）

前記対象が、例えば、2つの非機能性MAGEL2アレルを有する、例えば、MAGEL2ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目178に記載の方法。

（項目181）

前記対象が、例えば、MAGEL2ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目178に記載の方法。

（項目182）

前記障害が、レプチン受容体遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、項目170に記載の方法。

（項目183）

前記対象が、例えば、1つの機能性レプチン受容体アレル及び1つの非機能性レプチン受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目182に記載の方法。

（項目184）

前記対象が、例えば、2つの非機能性レプチン受容体アレルを有する、例えば、レプチン受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目182に記載の方法。

（項目185）

前記対象が、例えば、レプチン受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目182に記載の方法。

（項目186）

前記障害が、ホモ接合性レプチン変異（例えば、変異の喪失）を特徴とする、例えば、レプチンヌル遺伝子型を特徴とする、項目170に記載の方法。

（項目187）

前記障害が、複合ヘテロ接合性レプチン変異を特徴とする（例えば、2つの非機能性アレルの存在を特徴とする）、例えば、レプチンヌル遺伝子型を特徴とする、項目170に記載の方法。

（項目188）

前記障害が、5-HT2c受容体遺伝子における1つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、項目170に記載の方法。

（項目189）

前記対象が、例えば、1つの機能性5-HT2c受容体アレル及び1つの非機能性5-HT2c受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目188に記載の方法。

（項目190）

前記対象が、例えば、2つの非機能性5-HT2c受容体アレルを有する、例えば、5

- H T 2 c 受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 1 8 8 に記載の方法。

（項目 1 9 1）

前記対象が、例えば、5 - H T 2 c 受容体ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 1 8 8 に記載の方法。

（項目 1 9 2）

前記障害が、n e s c i e n t ヘリックス・ループ・ヘリックス 2 (N h H L 2) 遺伝子における 1 つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、項目 1 7 0 に記載の方法。

（項目 1 9 3）

前記対象が、例えば、1 つの機能性 N h H L 2 アレル及び 1 つの非機能性 N h H L 2 受容体アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 1 9 2 に記載の方法。

（項目 1 9 4）

前記対象が、例えば、2 つの非機能性 N h H L 2 アレルを有する、例えば、N h H L 2 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 1 9 2 に記載の方法。

（項目 1 9 5）

前記対象が、例えば、N h H L 2 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 1 9 2 に記載の方法。

（項目 1 9 6）

前記障害が、カルボキシペプチダーゼ E (C P E) 遺伝子における 1 つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、項目 1 7 0 に記載の方法。

（項目 1 9 7）

前記対象が、例えば、1 つの機能性 C P E アレル及び 1 つの非機能性 C P E アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 1 9 6 に記載の方法。

（項目 1 9 8）

前記対象が、例えば、2 つの非機能性 C P E アレルを有する、例えば、C P E ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 1 9 6 に記載の方法。

（項目 1 9 9）

前記対象が、例えば、C P E ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 1 9 6 に記載の方法。

（項目 2 0 0）

前記障害が、s i n g l e - m i n d e d 1 (S I M 1) 遺伝子における 1 つまたは変異（例えば機能欠損変異）を特徴とする、項目 1 7 0 に記載の方法。

（項目 2 0 1）

前記対象が、例えば、1 つの機能性 S I M 1 アレル及び 1 つの非機能性 S I M 1 アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 2 0 0 に記載の方法。

（項目 2 0 2）

前記対象が、例えば、2 つの非機能性 S I M 1 アレルを有する、例えば、S I M 1 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 2 0 0 に記載の方法。

（項目 2 0 3）

前記対象が、例えば、S I M 1 ヌル遺伝子型を有する、変異（複数可）のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 2 0 0 に記載の方法。

（項目 2 0 4）

前記障害が、過剰メチル化 P O M C 遺伝子（例えば、P O M C イントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば 5'メチルシトシンを含む、例えば P O M C 遺伝子の C p G アイランドにおいて過剰メチル化されているもの）を特徴とする、項目 170 に記載の方法。

（項目 205）

前記対象が、例えば P O M C 遺伝子のイントロン 2 - エクソン 3 境界において、P O M C 遺伝子に過剰メチル化 C p G アイランドを有するか、または有するものとして特定される、項目 204 に記載の方法。

（項目 206）

前記障害が、P O M C 変異、例えば、1つの機能性 P O M C アレル及び1つの非機能性 P O M C アレルの存在を特徴とするヘテロ接合性 P O M C 変異以外の、P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする、項目 170 に記載の方法。

（項目 207）

前記障害が、レプチン変異、例えば、1つの機能性レプチンアレル及び1つの非機能性レプチンアレルの存在を特徴とするヘテロ接合性レプチン変異以外の、P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする、項目 170 に記載の方法。

（項目 208）

前記障害が、M C 4 R 変異、例えば、1つの機能性 M C 4 R アレル及び1つの非機能性 M C 4 R アレルの存在を特徴とするヘテロ接合性メラノコルチン 4 受容体（M C 4 R）変異以外の、P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする、項目 170 に記載の方法。

（項目 209）

前記障害が、プロホルモン転換酵素変異以外の、P O M C - M C 4 R 経路の欠損を特徴とする、項目 170 に記載の方法。

（項目 210）

前記アゴニストを、注射、例えば皮下注射に好適な単位投与量で前記対象に投与することを含む、項目 170 ~ 209 のいずれか 1 項に記載の方法。

（項目 211）

前記単位投与量が、約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または 2 mg の前記アゴニストを含む、項目 210 に記載の方法。

（項目 212）

前記単位投与量が、送達デバイス、例えば、シリンジ（例えばプレフィルドシリンジ）、埋込式デバイス、無針皮下注射デバイス、注入ポンプ（例えば埋込式注入ポンプ）、または浸透圧送達システム内に配される、項目 210 または 211 に記載の方法。

（項目 213）

前記アゴニストが例えば皮下注射によって皮下投与される、項目 170 ~ 211 のいずれか 1 項に記載の方法。

（項目 214）

前記アゴニストが、少なくとも 3 週間、例えば、少なくとも 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、もしくは 40 週間以上、または少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは 12 か月以上、または少なくとも 1、2、3、4 年以上の期間にわたって毎日投与される、項目 170 ~ 213 のいずれか 1 項に記載の方法。

（項目 215）

前記対象が肥満、例えば重度の肥満である、項目 170 ~ 214 のいずれか 1 項に記載の方法。

（項目 216）

前記対象が早期発症重度肥満を有する、項目 170 ~ 215 のいずれか 1 項に記載の方

法。

(項目 2 1 7)

前記対象が食欲過剰である、項目 1 7 0 ~ 2 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 1 8)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第 1 の投与の時点で、 $25 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超 (例えば、25、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 $50 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそれ以上) の肥満度指数 (BMI) を有する、項目 1 7 0 ~ 2 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 1 9)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第 1 の投与の時点で、 $35 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超 (例えば、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 $50 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそれ以上) の肥満度指数 (BMI) を有する、項目 1 7 0 ~ 2 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 2 0)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第 1 の投与の時点で、 $40 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超 (例えば、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 $55 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそれ以上) の肥満度指数 (BMI) を有する、項目 1 7 0 ~ 2 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 2 1)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第 1 の投与の時点で、 $45 \text{ kg} / \text{m}^2$ 超 (例えば、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 $55 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、またはそれ以上) の肥満度指数 (BMI) を有する、項目 1 7 0 ~ 2 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 2 2)

前記対象が、前記アゴニストの投与前、例えば、前記アゴニストが処方された時点、または第 1 の投与の時点で、1 つ以上の過去の療法、例えば、運動療法、食事療法、または行動療法に失敗したことがある、項目 1 7 0 ~ 2 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 2 3)

前記対象が前記アゴニストの投与後に前記アゴニストの投与前よりも低い体重を有する、項目 1 7 0 ~ 2 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 2 4)

前記アゴニストの投与が、前記対象の体重を治療前の前記対象の体重と比較して 1 週間の治療後に約 $1 \text{ kg} \sim 3 \text{ kg}$ 、または 2 週間の治療後に約 $1 \text{ kg} \sim 6 \text{ kg}$ 、または 4 週間の治療後に約 $2 \text{ kg} \sim 12 \text{ kg}$ 、または 8 週間の治療後に約 $4 \text{ kg} \sim 24 \text{ kg}$ 、または 16 週間の治療後に約 $8 \text{ kg} \sim 48 \text{ kg}$ 低減させる、項目 1 7 0 ~ 2 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 2 5)

前記アゴニストの投与が、例えば 1 ~ 2 週間以上の治療、2 ~ 4 週間以上の治療、4 ~ 8 週間以上の治療、8 ~ 16 週間以上の治療、16 ~ 32 週間以上の治療、または 32 ~ 64 週間以上の期間にわたり、約 $1 \sim 2 \text{ kg} / \text{週}$ 、例えば約 $2 \text{ kg} / \text{週}$ の割合で前記対象の体重を減少させる、項目 1 7 0 ~ 2 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 2 6)

前記アゴニストの投与が、例えば 1 ~ 2 週間以上の治療、2 ~ 4 週間以上の治療、4 ~ 8 週間以上の治療、または 8 ~ 16 週間以上の治療の後に、前記対象の空腹レベルを治療前の前記対象の空腹レベルと比較して低減させる (例えば、Likert 空腹感スケールのスコアを低下させる、例えば、スコアを少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 点低下させる)、例えば、前記対象の空腹感の消失 (例えば、Likert

t 空腹感スケールで0のスコア)をもたらす、項目170~225のいずれか1項に記載の方法。

(項目227)

前記アゴニストの投与が、例えば24時間、1週間、または30日間以上の期間にわたり、前記対象の安静時エネルギー消費量(R E E)を、例えば対照R E E(例えば治療前の前記対象のR E E、または、例えば同様の治療前B M Iの対象の、例えば除脂肪体重1 k g当たりのR E Eとして表されたときの所定のR E E)と比較して検出可能/有意に減少させない、項目170~226のいずれか1項に記載の方法。

(項目228)

前記アゴニストの投与が、例えば24時間、1週間、または30日間以上の期間にわたり、前記対象の安静時エネルギー消費量(R E E)を、例えば対照R E Eと比較して(例えば治療前の前記対象のR E Eと比較して、または、例えば同様の治療前B M Iの対象の、例えば同様のレベルの体重減少が絶食により達成された後の、例えば除脂肪体重1 k g当たりのR E Eとして表されたときの所定のR E Eと比較して)増加させる、項目227に記載の方法。

(項目229)

前記アゴニストの投与が、前記対象による食物摂取量を対照(例えば治療前の前記対象の食物摂取量)と比較して低減させ、例えば、前記食物摂取量が一日の食物摂取量または24時間もしくは1週間にわたる食物摂取量である、項目170~228のいずれか1項に記載の方法。

(項目230)

前記アゴニストの投与が、食物摂取量を対照(例えば治療前の前記対象の食物摂取量または所定の食物摂取量レベル)と比較して少なくとも100キロカロリー、例えば、少なくとも100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、1000キロカロリー、またはそれ以上低減させ、例えば、前記食物摂取量が一日の食物摂取量または24時間もしくは1週間にわたる食物摂取量である、項目229に記載の方法。

(項目231)

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の胸囲を対照(例えば治療前の前記対象の胸囲)と比較して低減させる、項目170~230のいずれか1項に記載の方法。

(項目232)

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の胸囲を対照(例えば治療前の前記対象の胸囲)と比較して少なくとも2 c m(例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10 c m、またはそれ以上)低減させる、項目231に記載の方法。

(項目233)

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の血圧(例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧)を治療前の前記対象の血圧と比較して検出可能に上昇させない、項目170~232のいずれか1項に記載の方法。

(項目234)

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の血圧(例えば拡張期血圧及び/または収縮期血圧)を治療前の前記対象の血圧と比較して低下させる、項目170~233のいずれか1項に記載の方法。

(項目235)

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の収縮期血液を治療前の前記対象の血圧と

比較して少なくとも3 mmHg (例えば、少なくとも3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7 mmHg、またはそれ以上) 低下させる、項目234に記載の方法。

(項目236)

前記アゴニストの投与が、治療開始の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間、またはそれ以上後に測定したときの前記対象の拡張期血圧を治療前の前記対象の血圧と比較して少なくとも4 mmHg (例えば、少なくとも4、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 mmHg、またはそれ以上) 低下させる、項目234に記載の方法。

(項目237)

前記対象が哺乳動物、例えばヒトである、項目170~236のいずれか1項に記載の方法。

(項目238)

前記アゴニストが、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (配列番号140)である、項目170~237のいずれか1項に記載の方法。

(項目239)

前記対象の遺伝子型の知識を取得すること、例えば、例として、

POMC遺伝子、

PCSK1遺伝子、

MAGEL2遺伝子、

レプチン受容体遺伝子、

レプチン遺伝子、

5-HT_{2c}受容体遺伝子、

nescientヘリックス・ループ・ヘリックス2(NhHL2)遺伝子、

カルボキシペプチダーゼE(CPE)遺伝子、

single-minded 1(SIM1)遺伝子、

BBS1~BBS20遺伝子のいずれか、

ALMS1遺伝子、

またはBDNF、MCH1R、MCH、NTRK2、SIM1、ENPP1、COH1、CNR1、NPC1、c-MAF、PTER、FTO、TMEM18(小児期)、SDCCAG8、TNKS/MSRA、GNPDA2(小児期)、NEGr1、INSIG2、KCTD15、もしくはNROB2遺伝子の変異、または16p11.2欠失(SH2B1遺伝子を含む)の遺伝子型の知識を取得することを含む、項目170~238のいずれか1項に記載の方法。

(項目240)

前記アゴニストが、項目239に記載の遺伝子における所定の配列、例えば変異の検出に応じて投与される、項目239に記載の方法。

(項目241)

POMC遺伝子(例えば、POMCイントロンにおいて過剰メチル化されているもの、例えば、メチル化シトシン、例えば5'メチルシトシンを含む、例えばPOMC遺伝子のCpGアイランドにおいて過剰メチル化されているもの)のメチル化の状態の知識を取得することを含む、項目170~238のいずれか1項に記載の方法。

(項目242)

前記アゴニストが、過剰メチル化の検出に応じて投与される、項目241に記載の方法。

(項目243)

本明細書に記載のアゴニストの単位投与量であって、前記単位投与量が、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または2 mgの前記アゴニストを含む、単位投与量。

(項目244)

0.5 mg のアゴニストを含む、項目 2 4 3 に記載の単位投与量。

(項目 2 4 5)

1.0 mg のアゴニストを含む、項目 2 4 3 に記載の単位投与量。

(項目 2 4 6)

1.5 mg のアゴニストを含む、項目 2 4 3 に記載の単位投与量。

(項目 2 4 7)

注射、例えば皮下注射に好適な、項目 2 4 3 ~ 2 4 6 のいずれか 1 項に記載の単位投与量。

(項目 2 4 8)

注射、例えば皮下注射に好適な送達デバイス内に配された、項目 2 4 3 ~ 2 4 7 のいずれか 1 項に記載の単位投与量。

(項目 2 4 9)

注射、例えば皮下注射に好適なシリンジ内に配された、項目 2 4 3 ~ 2 4 8 のいずれか 1 項に記載の単位投与量。

(項目 2 5 0)

前記アゴニストが、Ac - Arg - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂ (配列番号 1 4 0) である、項目 2 4 3 ~ 2 4 9 のいずれか 1 項に記載の単位投与量。

(項目 2 5 1)

前記障害が、BBS 1 ~ 1 9 または 2 0 遺伝子における 1 つまたは変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 2 5 2)

前記対象が、例えば、1 つの機能性 BBS 1 ~ 1 9 または 2 0 アレル及び 1 つの非機能性 BBS 1 ~ 1 9 または 2 0 アレルを有する、変異 (複数可) のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 2 5 3)

前記対象が、例えば、2 つの非機能性 BBS 1 ~ 1 9 または 2 0 アレルを有する、例えば、BBS 1 ~ 1 9 または 2 0 ヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 2 5 4)

前記対象が、例えば、BBS 1 ~ 1 9 または 2 0 ヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 2 5 5)

前記障害が、ALMS 1 遺伝子における 1 つまたは変異 (例えば機能欠損変異) を特徴とする、項目 6 4 に記載の方法。

(項目 2 5 6)

前記対象が、例えば、1 つの機能性 ALMS 1 アレル及び 1 つの非機能性 ALM 1 アレルを有する、変異 (複数可) のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 2 5 5 に記載の方法。

(項目 2 5 7)

前記対象が、例えば、2 つの非機能性 ALMS 1 アレルを有する、例えば、ALMS 1 ヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 2 5 6 に記載の方法。

(項目 2 5 8)

前記対象が、例えば、ALMS 1 ヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) のホモ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目 2 5 6 に記載の方法。

(項目 2 5 9)

前記障害が、BDNF、MCH 1 R、MCH、NTRK 2、SIM 1、ENPP 1、COH 1、CNR 1、NPC 1、c - MAF、PTER、FTO、TMEM 1 8 (小児期)

、SDCCAG8、TNKS/MSRA、GNPDA2 (小児期)、NEGr1、INSIG2、KCTD15、もしくはNROB2 遺伝子における1つ以上の変異 (例えば機能欠損変異)、または16p11.2 欠失 (SH2B1 遺伝子を含む) を特徴とする、項目64に記載の方法。

(項目260)

前記対象が、例えば、BDNF、MCH1R、MCH、NTRK2、SIM1、ENPP1、COH1、CNR1、NPC1、c-MAF、PTER、FTO、TMEM18 (小児期)、SDCCAG8、TNKS/MSRA、GNPDA2 (小児期)、NEGr1、INSIG2、KCTD15、もしくはNROB2 遺伝子、または16p11.2 欠失 (SH2B1 遺伝子を含む) のうちの1つの機能性アレル及び1つの非機能性アレルを有する、変異 (複数可) のヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目250に記載の方法。

(項目261)

前記対象が、例えば、2つの非機能性アレルを有する、例えば、BDNF、MCH1R、MCH、NTRK2、SIM1、ENPP1、COH1、CNR1、NPC1、c-MAF、PTER、FTO、TMEM18 (小児期)、SDCCAG8、TNKS/MSRA、GNPDA2 (小児期)、NEGr1、INSIG2、KCTD15、もしくはNROB2 遺伝子、または16p11.2 欠失 (SH2B1 遺伝子を含む) のヌル遺伝子型を有する、変異 (複数可) の複合ヘテロ接合性キャリアであるか、またはそうであるものと特定される、項目250に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0501

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0501】

式(III)の例となる実施形態において、

(I) R^4 が $(C_1 - C_{40})$ アシル、アリール $(C_1 - C_{40})$ アシル、置換 $(C_1 - C_{40})$ アシル、置換アリール $(C_1 - C_{40})$ アシル、 $(C_1 - C_{40})$ アルキルスルホニル、または $C(NH) - NH_2$ であるとき、 R^5 は、H、 $(C_1 - C_{40})$ アルキル、 $(C_1 - C_{40})$ ヘテロアルキル、 $(C_2 - C_{40})$ アルケニル、 $(C_2 - C_{40})$ アルキニル、アリール $(C_1 - C_{40})$ アルキル、置換 $(C_1 - C_{40})$ アルキル、置換 $(C_1 - C_{40})$ ヘテロアルキル、置換 $(C_2 - C_{40})$ アルケニル、置換 $(C_2 - C_{40})$ アルキニル、または置換アリール $(C_1 - C_{40})$ アルキルであり、

(II) R^2 が $(C_1 - C_{30})$ アシル、アリール $(C_1 - C_{30})$ アシル、置換 $(C_1 - C_{30})$ アシル、または置換アリール $(C_1 - C_{30})$ アシルであるとき、 R^3 は、H、 $(C_1 - C_{30})$ アルキル、 $(C_1 - C_{30})$ ヘテロアルキル、 $(C_2 - C_{30})$ アルケニル、 $(C_2 - C_{30})$ アルキニル、アリール $(C_1 - C_{30})$ アルキル、置換 $(C_1 - C_{30})$ アルキル、置換 $(C_1 - C_{30})$ ヘテロアルキル、置換 $(C_2 - C_{30})$ アルケニル、置換 $(C_2 - C_{30})$ アルキニル、または置換アリール $(C_1 - C_{30})$ アルキルであり、

(III) B^1 も B^2 も、次のアミノ酸配列：Arg - (Lys)₂ - (Arg)₂ - Gln - (Arg)₃ (配列番号565)、Tyr - Ala - Arg - Lys - Ala - (Arg)₂ - Gln - Ala - (Arg)₂ (配列番号566)、Tyr - Ala - Arg - (Ala)₂ - (Arg)₂ - (Ala)₂ - (Arg)₂、(配列番号567)、Tyr - Ala - (Arg)₉ (配列番号568)、Tyr - (Ala)₃ - (Arg)₇ (配列番号569)、Tyr - Ala - Arg - Ala - Pro - (Arg)₂ - Ala - (Arg)₃ (配列番号570)、または Tyr - Ala - Arg - Ala - Pro - (Arg)₂ - Pro - (Arg)₂ (配列番号571) のうちの1つ以上を含まず、
(IV) B^1 もしくは B^2 のいずれかまたはその両方が該化合物中に存在しなければな

らず、

(V) A^2 が Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、または D-Pen であるとき、 A^9 は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、または D-Pen であり、

(VI) A^2 が Asp または Glu であるとき、 A^9 は、Dab、Dap、Orn、または Lys である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0502

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0502】

式(III)の例示的な実施形態において、

B^1 は、Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅ (配列番号572)、Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄ (配列番号573)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂ (配列番号574)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg (配列番号575)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln (配列番号576)、Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅ (配列番号577)、Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅ (配列番号578)、Arg-Gln-(Arg)₇ (配列番号579)、Arg-Gln-(Arg)₈ (配列番号580)、(Arg)₂-Gln-(Arg)₆ (配列番号581)、(Arg)₂-Gln-(Arg)₇ (配列番号582)、(Arg)₃-Gln-(Arg)₅ (配列番号583)、(Arg)₃-Gln-(Arg)₆ (配列番号584)、(Arg)₄-Gln-(Arg)₄ (配列番号585)、(Arg)₄-Gln-(Arg)₅ (配列番号586)、(Arg)₅ (配列番号587)、(Arg)₅-Gln-(Arg)₃ (配列番号588)、(Arg)₅-Gln-(Arg)₄ (配列番号589)、(Arg)₆ (配列番号590)、(Arg)₆-Gln-(Arg)₃ (配列番号591)、(Arg)₇ (配列番号592)、(Arg)₇-Gln-(Arg)₂ (配列番号593)、(Arg)₈ (配列番号594)、(Arg)_s-Gln-Arg (配列番号595)、(Arg)₉ (配列番号596)、(Arg)₉-Gln (配列番号597)、(D-Arg)₅ (配列番号598)、(D-Arg)₆ (配列番号599)、(D-Arg)₇ (配列番号600)、(D-Arg)₈ (配列番号601)、(D-Arg)₉ (配列番号602)、Gln-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅ (配列番号603)、Gln-(Arg)₈ (配列番号604)、Gln-(Arg)₉ (配列番号605)、Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃ (配列番号606)、Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Doc (配列番号607)、または欠失であり、

B^2 は、-Ala、-Ala-Gly、-Ala-Tyr、-Ala-Tyr-Gly、(-Ala)₂、(-Ala)₂-Gly、(-Ala)₂-Tyr、(-Ala)₂-Tyr-Gly (配列番号608)、Doc、Doc-Gly、Doc-Tyr、Doc-Tyr-Gly、(Doc)₂、(Doc)₂-Gly、(Doc)₂-Tyr-(Doc)₂-Tyr-Gly (配列番号609)、または欠失であり、

B^3 は、Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅ (配列番号572)、Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃ (配列番号610)、Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄ (配列番号573)、Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅ (配列番号577)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃ (配列番号565)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂ (配列番号574)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg (配列番号575)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln (配列番号576)、Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅ (配列番号578)、Arg-Gln-(

Arg)₇ (配列番号579)、Arg-Gln-(Arg)₅ (配列番号612)、(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃ (配列番号611)、(Arg)₂-Gln-(Arg)₆ (配列番号581)、(Arg)₂-Gln-(Arg)₇ (配列番号582)、(Arg)₃-Gln-(Arg)₅ (配列番号583)、(Arg)₃-Gln-(Arg)₆ (配列番号584)、(Arg)₄-Gln-(Arg)₄ (配列番号585)、(Arg)₄-Gln-(Arg)₅ (配列番号586)、(Arg)₅ (配列番号587)、(Arg)₅-Gln-(Arg)₃ (配列番号613)、(Arg)₅-Gln-(Arg)₄ (配列番号589)、(Arg)₆ (配列番号590)、(Arg)₆-Gln-(Arg)₃ (配列番号591)、(Arg)₇ (配列番号592)、(Arg)₇-Gln-(Arg)₂ (配列番号593)、(Arg)₈ (配列番号594)、(Arg)₅-Gln-Arg (配列番号595)、(Arg)₉ (配列番号596)、(Arg)₉-Gln (配列番号597)、(D-Arg)₅ (配列番号598)、(D-Arg)₆ (配列番号599)、(D-Arg)₇ (配列番号600)、(D-Arg)₈ (配列番号601)、(D-Arg)₉ (配列番号602)、Gln-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅ (配列番号603)、Gln-(Arg)₈ (配列番号604)、Gln-(Arg)₉ (配列番号605)、または欠失であり、

A¹は、A6c、Cha、hCha、Chg、D-Chg、hChg、Gaba、hLeu、Met、-hMet、D-2-Nal、Nip、Nle、Oic、Phe、D-Phe、hPhe、hPro、または欠失であり、

A²は、Cysであり、

A³は、D-Abu、Aib、Ala、-Ala、D-Ala、D-Cha、Gaba、Glu、Gly、D-Ile、D-Leu、D-Met、D-Nle、D-Phe、D-Tle、D-Trp、D-Tyr、D-Val、または欠失であり、

A⁴は、Hであり、

A⁵は、D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、D-Trp、またはD-(Et)Tyrであり、

A⁶は、ArgまたはhArgであり、

A⁷は、Bal、Bip、1-Nal、2-Nal、Trp、またはD-Trpであり、

A⁸は、A5c、A6c、Aha、Ahx、Ala、-Ala、Apn、Gaba、Gly、または欠失であり、

A⁹は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Lys、Pen、またはD-Penであり、

A¹⁰は、Pro、Thr、または欠失であり、

A¹¹は、Proまたは欠失であり、

A¹²は、arg、Lys、または欠失であり、

A¹³は、Aspまたは欠失であり、

R²及びR³のそれぞれは、独立して、Hまたはアシルである]、

またはその薬学的に許容される塩である。

【**手続補正4**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0504

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【**0504**】

例となる実施形態では、本明細書に記載の方法を実践するのに有用な化合物は、式(I V)の化合物：

Ac-c(Cys-Glu-His-A¹-Arg-A²-A³-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ (配列番号614) (I V)

またはその薬学的に許容される塩である。式(IV)中、

A¹は、X-Pheまたは2-Nal(Xはハロゲンである)のD異性体であり、

A²は、Bal、1-Nal、2-Nal、またはTrpであり、

A³は、Aib、Ala、-Ala、またはGlyである。

例となる実施形態では、次の化合物のうちの少なくとも1つ：

(配列番号467)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-4-Br-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂、

(配列番号468)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂、

(配列番号469)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂、

(配列番号470)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂、

(配列番号471)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂、

(配列番号472)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal--Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂、

または

(配列番号473)

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂、

またはその薬学的に許容される塩が使用される。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2018531937000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2016/054457

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K38/12 A61P3/04 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Keith Gottesdiener: "2014 FPWR Research Conference", 16 November 2014 (2014-11-16), pages 1-15, XP055319604, Retrieved from the Internet: URL:https://www.fpwr.org/wp-content/uploads/2014/11/Rhythm.ppt [retrieved on 2016-11-15] page 2 ----- -/--	1-67, 76-79, 110-170, 210-240
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
22 November 2016	14/02/2017	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Hars, Jesko	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2016/054457

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>Anonymous: "2014 FPWR Research Conference Foundation for Prader-Willi Research", ¹ November 2014 (2014-11-01), pages 1-8, XP055319658, Retrieved from the Internet: URL:https://www.fpwr.org/events/2014-fpwr-research-conference/ [retrieved on 2016-11-15] page 3</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p>1-67, 76-79, 110-170, 178-181, 210-240</p>
A	<p>Anonymous: "Index of /wp-content/uploads/2014/11", ² 22 November 2014 (2014-11-22), pages 1-23, XP055319662, Retrieved from the Internet: URL:https://www.fpwr.org/wp-content/uploads/2014/11/ [retrieved on 2016-11-15] page 23</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p>1-67, 76-79, 110-170, 178-181, 210-240</p>
X	<p>Anonymous: "Rhythm Initiates Two Phase 2 Clinical Trials of Setmelanotide (RM-493) in Rare Genetic Disorders of Obesity Caused by MC4 Pathway Deficiencies - Rhythm Pharmaceuticals", ³ 4 June 2015 (2015-06-04), pages 1-2, XP055319670, Retrieved from the Internet: URL:http://www.rhythmtx.com/news-resources/press-releases/rhythm-initiates-two-phase-2-clinical-trials-of-setmelanotide-rm-493-in-rare-genetic-disorders-of-obesity-caused-by-mc4-pathway-deficiencies/ [retrieved on 2016-11-15] page 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p>1-67, 76-79, 110-170, 178-181, 210-240</p>
X,P	<p>PETER KÜHNEN ET AL: "RM-493, a Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist, is Being Therapeutically Evaluated in Patients with Deficiencies in the Leptin - Proopiomelanocortin (POMC) - MC4R Hypothalamic Pathway, Including Prader-Willi Syndrome (PWS)", 54TH ANNUAL ESPE, 1 October 2015 (2015-10-01), page 58, XP055319732, page 58</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1-67, 76-79, 110-170, 178-181, 210-240</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/054457

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/102047 A1 (RHYTHM PHARMACEUTICALS INC [US]) 4 July 2013 (2013-07-04) page 2 -----	1-67, 76-79, 110-170, 178-181, 210-240
A	Anonymous: "Setmelanotide - Wikipedia", 29 September 2015 (2015-09-29), pages 1-3, XP055319744, Retrieved from the Internet: URL:https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Setmelanotide&oldid=683313790 [retrieved on 2016-11-15] page 2 -----	1-67, 76-79, 110-170, 178-181, 210-240
X	WO 2014/144260 A1 (RHYTHM METABOLIC INC [US]) 18 September 2014 (2014-09-18) page 2 -----	1-67, 76-79, 110-170, 178-181, 210-240
X	Anonymous: "Rhythm: MC4/RM-493", 17 August 2015 (2015-08-17), page 1, XP055319771, Retrieved from the Internet: URL:http://web.archive.org/web/20150817060354/http://www.rhythmtx.com/PROGRAMS/RM493.html [retrieved on 2016-11-15] page 1 -----	1-67, 76-79, 110-170, 178-181, 210-240
X	REBECCA E. MERCER ET AL: "Magel2 Is Required for Leptin-Mediated Depolarization of POMC Neurons in the Hypothalamic Arcuate Nucleus in Mice", PLOS GENETICS, vol. 9, no. 1, 17 January 2013 (2013-01-17), page e1003207, XP055321378, US ISSN: 1553-7390, DOI: 10.1371/journal.pgen.1003207 page e1003207 ----- -/--	1-67, 76-79, 110-170, 178-181, 210-240

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2016/054457

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>Anonymous: "Melanotan II - Wikipedia", ³ 15 March 2015 (2015-03-15), pages 1-3, XP055321390, Retrieved from the Internet: URL:https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Melanotan+II&oldid=139806007 [retrieved on 2016-11-21] page 1</p>	<p>1-67, 76-79, 110-170, 178-181, 210-240</p>
X	<p>Anonymous: "NCT02311673 on 2015_08_03: ClinicalTrials.gov Archive", ³ 3 August 2015 (2015-08-03), pages 1-5, XP055321396, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02311673/2015_08_03 [retrieved on 2016-11-21] page 1</p>	<p>1-67, 76-79, 110-170, 178-181, 210-240</p>
A	<p>CHRISTIAN P SCHAAF ET AL: "Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism", NATURE GENETICS., vol. 45, no. 11, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 1405-1408, XP055321420, NEW YORK, US ISSN: 1061-4036, DOI: 10.1038/ng.2776 page 1406</p>	<p>1-67, 76-79, 110-170, 178-181, 210-240</p>
X	<p>Keith Gottesdiener: "Project Information 1R01FD005094-01A1", ³ 10 July 2015 (2015-07-10), pages 1-2, XP055321431, Retrieved from the Internet: URL:https://projectreporter.nih.gov/project_info_description.cfm?aid=8948091&icde=31996156 [retrieved on 2016-11-21] page 1</p>	<p>1-67, 76-79, 110-170, 178-181, 210-240</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2016/054457**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-63, 65-67, 76-79, 178-181(completely); 64, 110-170, 210-240(partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2016/ 054457

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-63, 65-67, 76-79, 178-181(completely); 64, 110-170, 210-240(partially)

A method of treating Prader Willi Syndrome (PWS) in a subject in need thereof, comprising: administering an agonist of the melanocortin-4 receptor (MC4R), optionally (compare claim 170) at a daily dosage of about 0.1 mg to about 10 mg, wherein the agonist has the formula (I) of claim 1.

- 2-33. claims: 68-75, 80-109, 171-177, 182-209, 241, 242, 251-261(completely); 64, 110-170, 210-240(partially)

A method of treating a disorder in a subject in need thereof, comprising: administering an agonist of the melanocortin-4 receptor (MC4R), optionally (compare claim 170) at a daily dosage of about 0.1 mg to about 10 mg, wherein the agonist has the formula (I) of claims 64 or 170, wherein the disorder is (invention number in brackets):

(2) a disorder characterized by one or more mutations in the POMC gene or by a hypermethylated POMC gene;

(3) a disorder characterized by one or more mutations in the PCSK1 gene;

(4) a disorder characterized by one or more mutations in the leptin receptor gene;

(5) a disorder characterized by one or more mutations in the leptin gene;

(6) a disorder characterized by one or more mutations in the 5-HT2c receptor gene;

(7) a disorder characterized by one or more mutations in the nescient helix loop helix 2 (NHLH2) gene;

(8) a disorder characterized by one or more mutations in the pro-hormone convertase gene;

(9) a disorder characterized by one or more mutations in the carboxypeptidase E (CPE) gene;

(10) a disorder characterized by one or more mutations in the single-minded 1 (SIM1) gene;

a disorder characterized by one or more mutations in one of the following genes: BDNF (11), MCH1R (12), MCH (13), NTRK2 (14), ENPP1 (15), COH1 (16), CNR1 (17), NPC1 (18), c-MAF (19), PTER (20), FTO (21), TMEM18 (childhood) (22), SDCCAG8 (23), TNKS/MSRA (24), GNPDA2 (childhood) (25), NEGR1 (26), INSIG2 (27), KCTD15 (28), NROB2 (29), or 16p11.2 deletions (including the SH2B 1 gene) (30);

(31) a disorder characterized by a defect in the POMC-MC4R pathway other than:

- any of inventions 1-30, 32, 33,

(e) a heterozygous POMC mutation characterized by the presence of one functional POMC allele and one non-functional POMC allele,

(f) a heterozygous leptin mutation characterized by the

International Application No. PCT/ US2016/ 054457

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

presence of one functional leptin allele and one non-functional leptin allele,
(g) a melanocortin-4 receptor (MC4R) mutation (e.g., loss of function mutation),
(h) a pro-hormone convertase mutation (e.g., loss of function mutation);
(i) a mutation in a gene associated with Bardet-Biedl syndrome (e.g., a mutation in BBS1-BBS20);
(j) a mutation in a gene associated with Alström syndrome;
(32) a disorder characterized by one or more mutations in a gene associated with Bardet-Biedl syndrome;
(33) a disorder characterized by one or more mutations in a gene associated with Alström syndrome.

34. claims: 243-250

A unit dosage of an agonist described herein, wherein the unit dosage contains 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, or 2 mg of the agonist [supposedly the agonist of formula (I) of claim 1].

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/054457

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013102047 A1	04-07-2013	CA 2862444 A1	04-07-2013
		EP 2797615 A1	05-11-2014
		US 2014329743 A1	06-11-2014
		WO 2013102047 A1	04-07-2013

WO 2014144260 A1	18-09-2014	AU 2014227712 A1	01-10-2015
		CA 2906694 A1	18-09-2014
		CN 105492456 A	13-04-2016
		EP 2970388 A1	20-01-2016
		JP 2016516719 A	09-06-2016
		US 2016017001 A1	21-01-2016
		WO 2014144260 A1	18-09-2014

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 K 7/06 (2006.01)	C 0 7 K 7/06	Z N M
C 1 2 N 15/11 (2006.01)	C 1 2 N 15/11	Z
C 1 2 Q 1/68 (2018.01)	C 1 2 Q 1/68	
C 1 2 Q 1/6869 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6869	Z
C 0 7 K 14/575 (2006.01)	C 0 7 K 14/575	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA

(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

(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 02467, ニュートン, ハーモンド ストリート 101

(72) 発明者 ヘンダーソン, パート

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02478, ベルモント, プレンティス レーン 48

(72) 発明者 クーネン, ベーター

ドイツ国 13465 ベルリン, シェーンフリーサー シュトラッセ 3ベ

F ターム(参考) 4B063 QA01 QA13 QA17 QA19 QQ42

4C076 AA11 AA16 BB11 BB16 CC01 CC16 FF11

4C084 AA02 AA03 AA17 BA01 BA09 BA17 BA26 MA16 MA17 MA21

MA66 NA14 ZA03 ZA70

4H045 BA15 CA40 DA30 EA20