

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和6年10月2日(2024.10.2)

【国際公開番号】WO2022/067086  
 【公表番号】特表2023-542985(P2023-542985A)  
 【公表日】令和5年10月12日(2023.10.12)  
 【年通号数】公開公報(特許)2023-192  
 【出願番号】特願2023-518779(P2023-518779)  
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 45/00(2006.01)  
 A 6 1 P 3/04(2006.01)  
 A 6 1 P 43/00(2006.01)  
 A 6 1 K 38/08(2019.01)  
 A 6 1 K 47/10(2017.01)  
 A 6 1 K 47/24(2006.01)  
 C 0 7 K 7/06(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 K 38/08  
 A 6 1 K 47/10  
 A 6 1 K 47/24  
 C 0 7 K 7/06 Z N A

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年9月24日(2024.9.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

30

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象における疾患、障害、または病状の治療のための医薬組成物であって、前記医薬組成物がメラノコルチン-4受容体(MC4R)アゴニストを含み、前記疾患、障害、または病状が、ARL6、RAI1、SRC1、BBS19、BBS21、CEP290、IFT74、LZTFL1、MKS1、TRIM32、WDPCP、RPS6KA3、HTR2C、KSR2、PROK2、RAB23、MRAP2、AFF4、ADCY3、TUB、OTP、GPR101、TBX3、ACBD7、AGRP、CADM1、CADM2、CARTPT、CCDC28B、CCK、CNR1、CREBBP、CREBRF、CUL4B、DYRK1B、ENPP1、EP300、FMR1、FTO、GHRL、GIPR、GLP1R、INPP5E、INS、INSIG2、IRS1、IRS4、KCTD15、KIDINS220、MCHR1、MSRA、NDN、NEGR1、NLGN2、NPY、NR0B2、NTRK2、PCNT、PCSK2、PHF6、PMCH、PPARG、PYY、SDC3、SEC16B、SLC6A14、SNRPN、THRБ、TМEM18、TМEM67、TRAPPС9、UCP1、UCP3、VPS13B、NRP1、NRP2、PLXNA1、PLXNA2、PLXNA3、PLXNA4、SEMA3A、SEMA3B、SEMA3D、SEMA3E、SEMA3F、SEMA3G、DN

40

50

MT3A、RPGRIP1L、ISL1、TRPC5、PHIP、及びMeCP2から選択されるMC4R経路を作動させることができる遺伝子に関連する、前記医薬組成物。

【請求項2】

前記MC4Rを作動させることができる遺伝子が、PLXNA1、PLXNA2、PLXNA3、PLXNA4、SEMA3A、SEMA3B、SEMA3D、SEMA3E、SEMA3F、SEMA3G、BBS19、BBS21、CEP290、IFT74、TMEM67、ARL6、LZTFL1、MKS1、TRIM32、WDPCP、NRP1、NRP2、DNMT3A、HTR2C、RPGRIP1L、ISL1、TRPC5、PHIP、TBX3、TUB、CREBBP、MeCP2、KSR2、MRAP2、及びCCDC28Bから選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

10

【請求項3】

前記MC4Rを作動させることができる遺伝子が、PLXNA1、PLXNA2、PLXNA3、PLXNA4、SEMA3A、SEMA3B、SEMA3D、SEMA3E、SEMA3F、SEMA3G、NRP1、NRP2、DNMT3A、HTR2C、RPGRIP1L、ISL1、TRPC5、PHIP、TBX3、TUB、CREBBP、MeCP2、KSR2、及びMRAP2から選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記MC4Rを作動させることができる遺伝子が、BBS19、BBS21、CEP290、IFT74、TMEM67、ARL6、LZTFL1、MKS1、TRIM32、WDPCP、及びCCDC28Bから選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

20

【請求項5】

前記MC4Rを作動させることができる遺伝子が、NTRK2、PPARG、AGRP、OTP、SNRPN、CNR1、CREBRF、ADCY3、GPR101、ACBD7、CADM1、CADM2、CARTPT、CCK、CREBRF、GIPR、GLP1R、GHRL、INS、IRS4、KCTD15、MCHR1、NEGR1、NPY、NR0B2、PCSK2、PMCH、PYY、及びTHRβから選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記MC4Rを作動させることができる遺伝子が、MCHR1、NPY、PCSK2、及びPYYから選択される、請求項5に記載の医薬組成物。

30

【請求項7】

前記MC4Rを作動させることができる遺伝子が、RAI1、SRC1、RPS6KA3、PROK2、RAB23、AFF4、CUL4B、DYRK1B、FMR1、INPP5E、KIDINS220、NDN、NLGN2、NTRK2、PCNT、PHF6、TRAPPC9、及びVPS13Bから選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記MC4Rを作動させることができる遺伝子が、RAI1、及びSRC1から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記MC4Rを作動させることができる遺伝子が、UCP1、UCP3、FTO、PYY、ENPP1、EP300、INSIG2、IRS1、MSRA、SDC3、SEC16B、SLC6A14、及びTMEM18から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

40

【請求項10】

前記疾患、障害、または病状が、前記MC4R経路を作動させることができる遺伝子における変異（例えば、置換変異、欠失変異、または多形）を特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記対象が、前記MC4R経路を作動させることができる遺伝子における前記変異に対してホモ接合またはヘテロ接合である、請求項10に記載の医薬組成物。

50

## 【請求項 1 2】

前記対象が、前記変異（複数可）のヘテロ接合キャリアである、例えば、前記 M C 4 R 経路を作動させることができる遺伝子の、1 個の機能的アレル、及び 1 個の非機能的アレルを有する、または、有すると同定される、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

前記対象が、前記変異（複数可）の複合ヘテロ接合キャリアである、例えば、2 つの異なる非機能的アレルを有する、例えば、前記 M C 4 R 経路を作動させることができる遺伝子を有する、または、有すると同定される、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

前記対象が、前記変異（複数可）のホモ接合キャリアである、例えば、前記 M C 4 R 経路を作動させることができる遺伝子のホモ接合ヌル遺伝子型を有する、または、有すると同定される、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 5】

前記 M C 4 R 経路を作動させることができる遺伝子が R A I 1 である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 6】

前記 M C 4 R 経路を作動させることができる遺伝子が S R C である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 7】

前記疾患、障害、または病状が、前記 M C 4 R 経路を作動させることができる遺伝子において複数の変異（例えば、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 個の変異）を特徴とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 8】

前記複数の M C 4 R 経路を作動させることができる遺伝子が、S H H 2 をさらに含む、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 9】

前記疾患、障害、または病状が、前記 M C 4 R 経路を作動させることができる遺伝子の調節（例えば、上方制御または下方制御）を特徴とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 0】

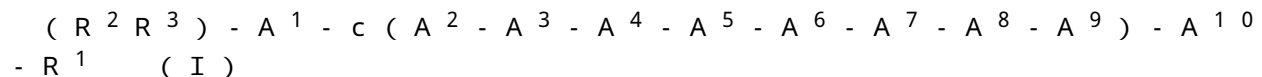
前記疾患、障害、または病状が、バルデー・ビードル症候群、アルストレーム症候群、プラダー・ウィリ症候群、視床下部肥満、またはスミス・マギニス症候群を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 1】

前記疾患、障害、または病状の症状が、肥満または過食症を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 2】

前記 M C 4 R アゴニストが以下の式 ( I ) の構造を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。



[式中、

A<sup>1</sup> は A c c、H N - ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - C ( O )、L - もしくは D - アミノ酸であるか、または欠失しており；

A<sup>2</sup> 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<sup>3</sup> は G l y、A l a、 - A l a、G a b a、A i b、D - アミノ酸であるか、または欠失しており；

A<sup>4</sup> 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<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup> ) P h e であり；

A<sup>5</sup> は D - P h e、P h e、D - 1 - N a l、D - 2 - N a l、D - T r p、D - B a l 50

、D - ( X <sup>1</sup> , X <sup>2</sup> , X <sup>3</sup> , X <sup>4</sup> , X <sup>5</sup> ) P h e、またはD - ( E t ) T y rであり；  
 A <sup>6</sup> 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 <sub>2</sub> )<sub>n</sub> - N ( R <sup>4</sup> R <sup>5</sup> ) ) - C ( O )であり；  
 A <sup>7</sup> 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 <sup>8</sup> 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 <sub>2</sub> )<sub>s</sub> - C ( O )であるか、または欠失しており；  
 A <sup>9</sup> 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 <sup>10</sup> はA c c、H N - ( C H <sub>2</sub> )<sub>t</sub> - C ( O )、L - もしくはD - アミノ酸であるか、  
 または欠失しており；  
 R <sup>1</sup> はO HまたはN H <sub>2</sub>であり；  
 R <sup>2</sup> 及びR <sup>3</sup> のそれぞれは、各出現に関して独立して、H、( C <sub>1</sub> - C <sub>30</sub> ) アルキル、  
 ( C <sub>1</sub> - C <sub>30</sub> ) ヘテロアルキル、( C <sub>1</sub> - C <sub>30</sub> ) アシル、( C <sub>2</sub> - C <sub>30</sub> ) アルケニル、  
 ( C <sub>2</sub> - C <sub>30</sub> ) アルキニル、アリール ( C <sub>1</sub> - C <sub>30</sub> ) アルキル、アリール ( C <sub>1</sub> - C <sub>30</sub> )  
 アシル、置換 ( C <sub>1</sub> - C <sub>30</sub> ) アルキル、置換 ( C <sub>1</sub> - C <sub>30</sub> ) ヘテロアルキル、置  
 換 ( C <sub>1</sub> - C <sub>30</sub> ) アシル、置換 ( C <sub>2</sub> - C <sub>30</sub> ) アルケニル、置換 ( C <sub>2</sub> - C <sub>30</sub> ) アル  
 キニル、置換アリール ( C <sub>1</sub> - C <sub>30</sub> ) アルキル、及び置換アリール ( C <sub>1</sub> - C <sub>30</sub> ) ア  
 シルからなる群から選択され；  
 R <sup>4</sup> 及びR <sup>5</sup> のそれぞれは、各出現に関して独立して、H、( C <sub>1</sub> - C <sub>40</sub> ) アルキル、  
 ( C <sub>1</sub> - C <sub>40</sub> ) ヘテロアルキル、( C <sub>1</sub> - C <sub>40</sub> ) アシル、( C <sub>2</sub> - C <sub>40</sub> ) アルケニル、  
 ( C <sub>2</sub> - C <sub>40</sub> ) アルキニル、アリール ( C <sub>1</sub> - C <sub>40</sub> ) アルキル、アリール ( C <sub>1</sub> - C <sub>40</sub> )  
 アシル、置換 ( C <sub>1</sub> - C <sub>40</sub> ) アルキル、置換 ( C <sub>1</sub> - C <sub>40</sub> ) ヘテロアルキル、置  
 換 ( C <sub>1</sub> - C <sub>40</sub> ) アシル、置換 ( C <sub>2</sub> - C <sub>40</sub> ) アルケニル、置換 ( C <sub>2</sub> - C <sub>40</sub> ) アル  
 キニル、置換アリール ( C <sub>1</sub> - C <sub>40</sub> ) アルキル、置換アリール ( C <sub>1</sub> - C <sub>40</sub> ) アシル  
 、( C <sub>1</sub> - C <sub>40</sub> ) アルキルスルホニル、または - C ( N H ) - N H <sub>2</sub>であり；  
 m は、各出現に関して独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり；  
 n は、各出現に関して独立して、1、2、3、4、または5であり；  
 s は、各出現に関して独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり；  
 t は、各出現に関して独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり；  
 X <sup>1</sup>、X <sup>2</sup>、X <sup>3</sup>、X <sup>4</sup>、及びX <sup>8</sup> はそれぞれ、各出現に関して独立して、H、F、C l、  
 B r、I、( C <sub>1</sub> - 10 ) アルキル、置換 ( C <sub>1</sub> - 10 ) アルキル、( C <sub>2</sub> - 10 ) アルケ  
 ニル、置換 ( C <sub>2</sub> - 10 ) アルケニル、( C <sub>2</sub> - 10 ) アルキニル、置換 ( C <sub>2</sub> - 10 ) アル  
 キニル、アリール、置換アリール、O H、N H <sub>2</sub>、N O <sub>2</sub>、またはC Nである。]

10

20

30

40

50

【請求項 2 3】

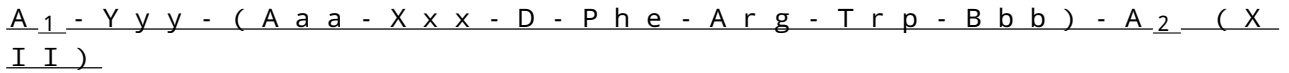
A <sup>1</sup> が L y s、D - L y s、A r g、及びD - A r g から選択される；  
A <sup>2</sup> 及びA <sup>9</sup> がそれぞれ独立して、C y s、h C y s、及びP e n から選択される；  
A <sup>3</sup> がA l aまたはD - A l aから選択される；  
A <sup>4</sup> がH i s及びD - H i sから選択される；  
A <sup>5</sup> がP h e、D - P h e、D - 1 - N a l、及びD - 2 - N a lから選択される；  
A <sup>6</sup> がA r gである；  
A <sup>7</sup> がT r pである；  
A <sup>8</sup> 及び/またはA <sup>10</sup> が欠失されている；  
R <sup>1</sup> がN H <sub>2</sub>である；かつ  
R <sub>2</sub> 及びR <sub>3</sub> の一方が独立して水素であり、R <sub>2</sub> 及びR <sub>3</sub> の他方が独立して( C <sub>1</sub> - C <sub>30</sub> )  
アシルである、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記M C 4 R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 r g - T r p - C y s ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 1 4 0 ) である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 25】

前記MC4Rアゴニストが、以下の式(XII)の構造を有する、請求項1に記載の医薬組成物。



[式中、

Aaa及びBbbはそれぞれ独立して、これらの対応する側鎖間でジスルフィド架橋、またはラクタム架橋を形成することができるCys、hCys、Pen、Glu、Asp、Lys、Orn、Dpr、またはDbuであり、

Xxxは、Asn、Gln、Ser、またはThrであり、

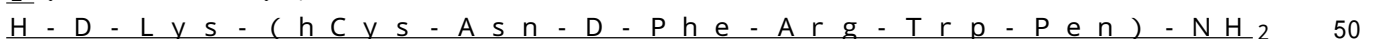
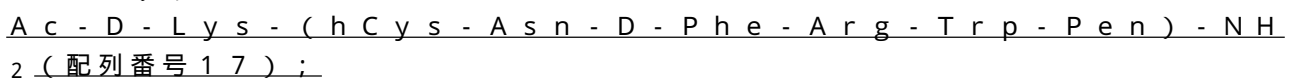
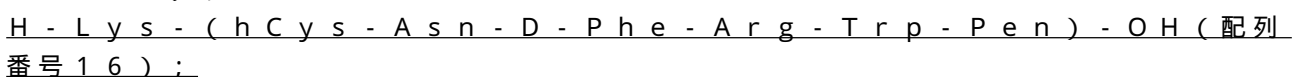
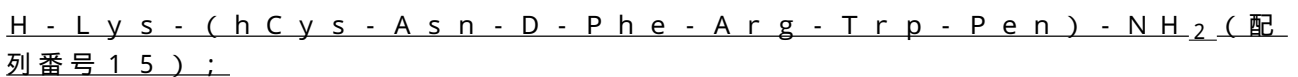
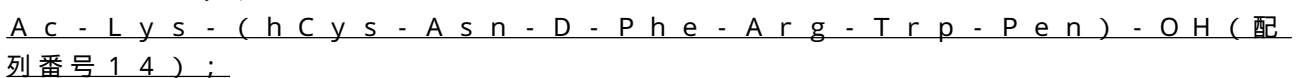
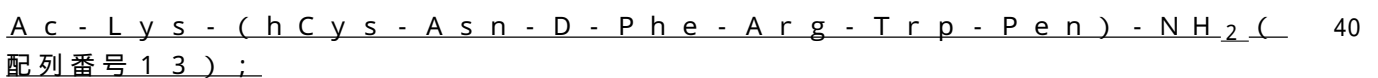
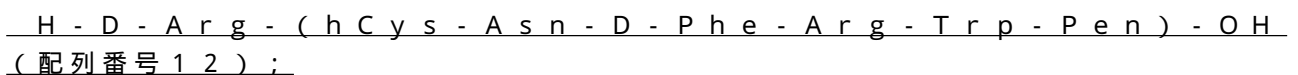
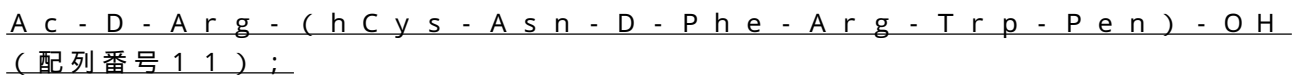
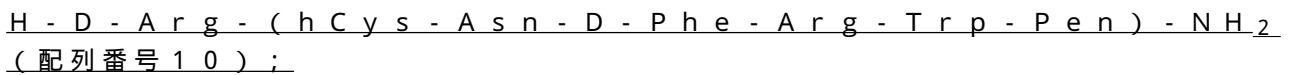
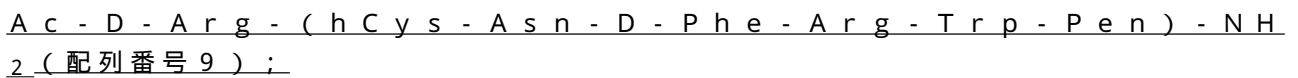
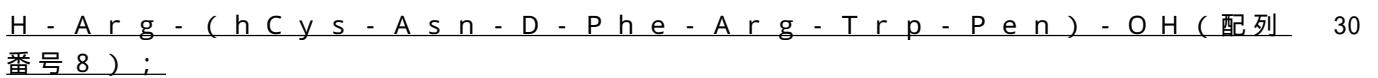
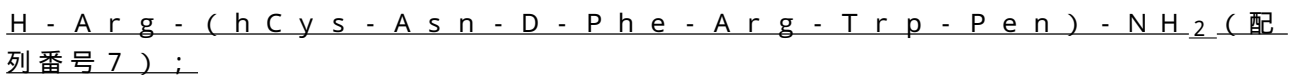
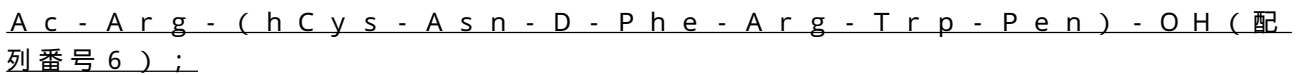
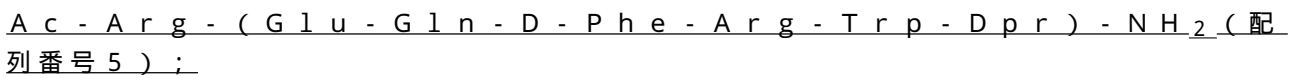
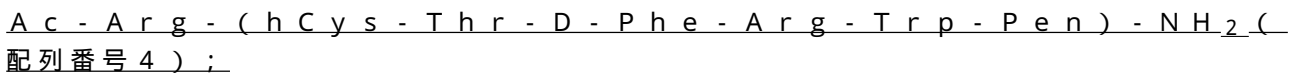
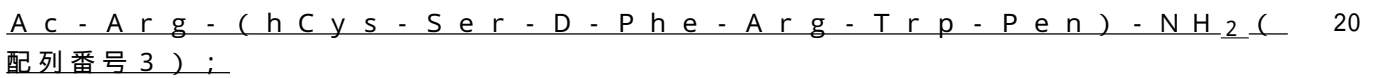
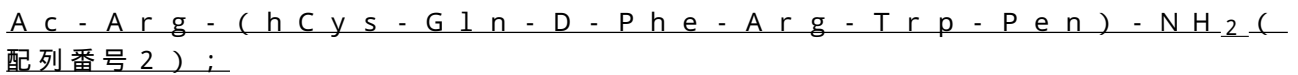
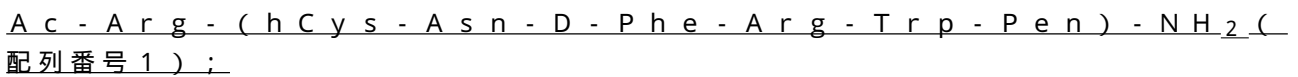
Yyyは、Lys、Arg、D-Lys、またはD-Argであり、

A<sub>1</sub>は、-H、またはAcであり、かつ

A<sub>2</sub>は、-OH、またはNH<sub>2</sub>である。]

## 【請求項 26】

前記MC4Rアゴニストが、以下の構造式：



- (配列番号18) ;  
A c - D - L y s - ( h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H  
 (配列番号19) ;  
H - D - L y s - ( h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H (配列番号20) ;  
A c - A r g - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H (配列番号21) ;  
H - A r g - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> (配列番号22) ;  
H - A r g - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H (配列番号23) ;  
A c - D - A r g - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> (配列番号24) ;  
H - D - A r g - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> (配列番号25) ;  
A c - D - A r g - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H (配列番号26) ;  
H - D - A r g - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H (配列番号27) ;  
A c - L y s - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> (配列番号28) ;  
A c - L y s - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H (配列番号29) ;  
H - L y s - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> (配列番号30) ;  
H - L y s - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H (配列番号31) ;  
A c - D - L y s - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> (配列番号32) ;  
H - D - L y s - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> (配列番号33) ;  
A c - D - L y s - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H (配列番号34) ;  
H - D - L y s - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H (配列番号35) ;  
A c - A r g - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H (配列番号36) ;  
H - A r g - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> (配列番号37) ;  
H - A r g - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H (配列番号38) ;  
A c - D - A r g - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> (配列番号39) ;  
H - D - A r g - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> (配列番号40) ;  
A c - D - A r g - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H (配列番号41) ;  
H - D - A r g - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H (配列番号42) ;  
A c - L y s - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> (配列番号43) ;

配列番号 43 ) ;

Ac - Lys - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H ( 配列番号 44 ) ;

H - Lys - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 45 ) ;

H - Lys - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H ( 配列番号 46 ) ;

Ac - D - Lys - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 47 ) ;

H - D - Lys - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 48 ) ; 10

Ac - D - Lys - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H ( 配列番号 49 ) ;

H - D - Lys - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H ( 配列番号 50 ) ;

Ac - Arg - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H ( 配列番号 51 ) ;

H - Arg - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 52 ) ;

H - Arg - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H ( 配列番号 53 ) ; 20

Ac - D - Arg - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 54 ) ;

H - D - Arg - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 55 ) ;

Ac - D - Arg - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H ( 配列番号 56 ) ;

H - D - Arg - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H ( 配列番号 57 ) ;

Ac - Lys - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 58 ) ; 30

Ac - Lys - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H ( 配列番号 59 ) ;

H - Lys - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 60 ) ;

H - Lys - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - O H ( 配列番号 61 ) ;

Ac - D - Lys - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 62 ) ;

H - D - Lys - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 63 ) ; 40

Ac - D - Lys - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 64 ) ; 及び

H - D - Lys - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 65 )

から選択される、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記 M C 4 R アゴニストが、以下の構造式：

Ac - Arg - ( h C y s - A s n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 1 ) ;

Ac - Arg - ( h C y s - G l n - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 2 ) ;

Ac - Arg - ( h C y s - S e r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 3 ) ;

Ac - Arg - ( h C y s - T h r - D - P h e - A r g - T r p - P e n ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 4 ) ; 及び

Ac - Arg - ( G l u - G l n - D - P h e - A r g - T r p - A p r ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 5 )

から選択される、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記医薬組成物が薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記医薬組成物がポリエチレングリコール（例えば、修飾ポリエチレングリコール、例えば、m P E G - D S P E、例えば、m P E G - 2 , 0 0 0 - D S P E）を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記医薬組成物が、中性脂質、リン脂質、またはアルコールを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記中性脂質がジアシルグリセロール（例えば、ジオレイン酸グリセロール（G D O））を含む、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記リン脂質がホスファチジルコリン（例えば、ダイズホスファチジルコリン）である、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記アルコールがエタノールである、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記 M C 4 R アゴニストを含む前記医薬組成物が、前記対象への注射、例えば、皮下注射に好適な単位剤形として製剤化されている、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記単位剤形が、送達デバイス、例えば、注射器（例えば、予充填シリンジ）、埋込型デバイス、無針皮下注射デバイス、輸液ポンプ（例えば、埋込型輸液ポンプ）、または、浸透性デリバリーシステムの中に配置される、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記 M C 4 R アゴニストの用量が、約 0 . 0 1 m g ~ 1 0 0 m g である、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

前記 M C 4 R アゴニストの用量が、約 1 m g ~ 2 0 m g である、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記 M C 4 R アゴニストが、毎日、毎週、または毎月投与されることを特徴とする、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

前記 M C 4 R アゴニストが、毎日 1、2、または 3 回投与されることを特徴とする、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

前記 M C 4 R アゴニストが、毎週 1、2、または 3 回投与されることを特徴とする、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

10

20

30

40

50

前記MC4Rアゴニストが、例えば、皮下注射により皮下投与されることを特徴とする、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項42】

(i)前記対象が肥満、例えば深刻な肥満である；

(ii)前記対象が過食症である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項43】

前記対象が、前記MC4Rアゴニストの投与前、例えば、前記MC4Rアゴニストが処方されるときに、または、最初の投与時に、 $40\text{ kg/m}^2$ を超える(例えば、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 $55\text{ kg/m}^2$ 以上の)ボディマスインデックス(BMI)を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

10

【請求項44】

前記対象が、前記MC4Rアゴニストの投与前、例えば、前記MC4Rアゴニストが処方されるとき、または、最初の投与時に、運動、ダイエット、または行動治療法を含む1つ以上の以前の治療法に失敗している、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項45】

前記対象が、前記MC4Rアゴニストの投与前よりも、前記MC4Rアゴニストの投与後に、低い体重を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

20

【補正対象項目名】0566

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0566】

均等物

本明細書で引用するそれぞれの、及び全ての特許、特許出願、及び出版物の開示は、それら全体が本明細書に参照として組み込まれる。本発明は特定の態様を参照して開示されてきたが、本発明の他の態様及び変化は、本発明の真の趣旨及び範囲を逸脱することなく、他の当業者により創案され得ることが明らかである。添付の特許請求の範囲は、このような全ての態様、及び均等な変化を含むように解釈されることを目的としている。

30

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

対象における疾患、障害、または病状の治療方法であって、前記対象にメラノコルチン-4受容体(MC4R)アゴニストを投与することを含み、前記疾患、障害、または病状が、ARL6、RAI1、SRC1、BBS19、BBS21、CEP290、IFT74、LZTFL1、MKS1、TRIM32、WDPCP、RPS6KA3、HTR2C、KSR2、PROK2、RAB23、MRAP2、AFF4、ADCY3、TUB、OTP、GPR101、TBX3、ACBD7、AGRP、CADM1、CADM2、CARTPT、CCDC28B、CCK、CNR1、CREBBP、CREBRF、CUL4B、DYRK1B、ENPP1、EP300、FMR1、FTO、GHRL、GIPR、GLP1R、INPP5E、INS、INSIG2、IRS1、IRS4、KCTD15、KIDINS220、MCHR1、MSRA、NDN、NEGR1、NLGN2、NPY、NR0B2、NTRK2、PCNT、PCSK2、PHF6、PMCH、PPARG、PYY、SDC3、SEC16B、SLC6A14、SNRPN、THRβ、TMEM18、TMEM67、TRAPP2、UCP1、UCP3、VPS13B、NRP1、NRP2、PLXNA1、PLXNA2、PLXNA3、PLXNA4、SEMA3A、SEMA3B、SEMA3D、SEMA3E、SEMA3F、SEMA3G、DNMT3A、RPGRIPL、ISL1、TRPC5、PHIP、及びMeCP2から選択されるMC4R経路を作動させることができる遺伝子に関連する、前記方法。

40

(項目2)

50

前記疾患、障害、または病状が、前記MC4R経路を作動させることができる遺伝子における変異（例えば、置換変異、欠失変異、または多形）を特徴とする、項目1に記載の方法。

（項目3）

前記対象が、前記MC4R経路を作動させることができる遺伝子における前記変異に対してホモ接合またはヘテロ接合である、項目2に記載の方法。

（項目4）

前記対象が、前記変異（複数可）のヘテロ接合キャリアである、例えば、前記MC4R経路を作動させることができる遺伝子の、1個の機能的アレル、及び1個の非機能的アレルを有する、または、有すると同定される、項目2に記載の方法。

10

（項目5）

前記対象が、前記変異（複数可）の複合ヘテロ接合キャリアである、例えば、2つの異なる非機能的アレルを有する、例えば、前記MC4R経路を作動させることができる遺伝子を有する、または、有すると同定される、項目2に記載の方法。

（項目6）

前記対象が、前記変異（複数可）のホモ接合キャリアである、例えば、前記MC4R経路を作動させることができる遺伝子のホモ接合ヌル遺伝子型を有する、または、有すると同定される、項目2に記載の方法。

（項目7）

前記MC4R経路を作動させることができる遺伝子がRAI1及びSRCから選択される、項目1に記載の方法。

20

（項目8）

前記MC4R経路を作動させることができる遺伝子がRAI1である、項目7に記載の方法。

（項目9）

前記MC4R経路を作動させることができる遺伝子がSRCである、項目7に記載の方法。

（項目10）

前記疾患、障害、または病状が、前記MC4R経路を作動させることができる遺伝子において複数の変異（例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の変異）を特徴とする、項目1に記載の方法。

30

（項目11）

前記複数のMC4R経路を作動させることができる遺伝子がRAI1及びSRCを含む、項目10に記載の方法。

（項目12）

前記複数のMC4R経路を作動させることができる遺伝子が、SHH2をさらに含む、項目10に記載の方法。

（項目13）

前記疾患、障害、または病状が、前記MC4R経路を作動させることができる遺伝子の調節（例えば、上方制御または下方制御）を特徴とする、項目1に記載の方法。

40

（項目14）

前記疾患、障害、または病状が、バルデー・ビードル症候群、アルストレーム症候群、プラダー・ウィリ症候群、視床下部肥満、またはスミス・マギニス症候群を含む、項目1に記載の方法。

（項目15）

前記疾患、障害、または病状がバルデー・ビードル症候群を含む、項目1に記載の方法。

（項目16）

前記疾患、障害、または病状がアルストレーム症候群を含む、項目1に記載の方法。

（項目17）

前記疾患、障害、または病状がプラダー・ウィリ症候群を含む、項目1に記載の方法。

50

(項目18)

前記疾患、障害、または病状がスミス・マギニス症候群を含む、項目1に記載の方法。

(項目19)

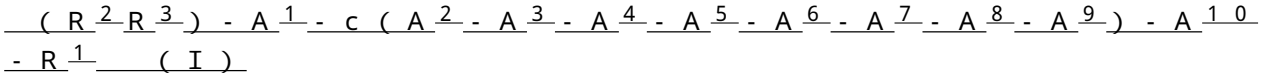
前記疾患、障害、または病状が視床下部肥満を含む、項目1に記載の方法。

(項目20)

前記疾患、障害、または病状の症状が、肥満または過食症を含む、項目1に記載の方法。

(項目21)

前記MCRARGONISTが以下の式(I)を有する、項目1に記載の方法。



[式中、

$A^1$ はAcc、HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)、L-もしくはD-アミノ酸であるか、または欠失しており；

$A^2$ 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-アミノ酸であるか、または欠失しており；

$A^4$ はHis、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi、または(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>)Pheであり；

$A^5$ はD-Phe、Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>)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<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>))-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<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(O)であるか、または欠失しており；

$A^9$ 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<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-C(O)、L-もしくはD-アミノ酸であるか、または欠失しており；

$R^1$ はOHまたはNH<sub>2</sub>であり；

$R^2$ 及び $R^3$ のそれぞれは、各出現に関して独立して、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)アシル、(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)アルキニル、アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)アシル、置換(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)アルキル、置換(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)ヘテロアルキル、置換(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)アシル、置換(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)アルケニル、置換(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)アルキニル、置換アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)アルキル、及び置換アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)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、各出現に関して独立して、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)アシル、(C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)アルキニル、アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)アシル、置換(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)アルキル、置換(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)ヘテロアルキル、置換(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)アシル、置換(C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)アルケニル、置換(C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>)アルキニル、置換アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)アルキル、置換アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)アシル、(C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>)アルキルスルホニル、または-C(NH)-NH<sub>2</sub>であり；mは、各出現に関して独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり；

nは、各出現に関して独立して、1、2、3、4、または5であり；

sは、各出現に関して独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり；

tは、各出現に関して独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり；

10

20

30

40

50

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、及びX<sup>8</sup>はそれぞれ、各出現に関して独立して、H、F、Cl、Br、I、(C<sub>1</sub>-10)アルキル、置換(C<sub>1</sub>-10)アルキル、(C<sub>2</sub>-10)アルケニル、置換(C<sub>2</sub>-10)アルケニル、(C<sub>2</sub>-10)アルキニル、置換(C<sub>2</sub>-10)アルキニル、アリール、置換アリール、OH、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、またはCNである。]

(項目22)

A<sup>1</sup>がLys、D-Lys、Arg、及びD-Argから選択される、項目21に記載の方法。

(項目23)

A<sup>2</sup>及びA<sup>9</sup>がそれぞれ独立して、Cys、hCys、及びPenから選択される、項目21に記載の方法。

(項目24)

A<sup>3</sup>がAlaまたはD-Alaから選択される、項目21に記載の方法。

(項目25)

A<sup>4</sup>がHis及びD-Hisから選択される、項目21に記載の方法。

(項目26)

A<sup>5</sup>がPhe、D-Phe、D-1-Nal、及びD-2-Nalから選択される、項目21に記載の方法。

(項目27)

A<sup>6</sup>がArgである、項目21に記載の方法。

(項目28)

A<sup>7</sup>がTrpである、項目21に記載の方法。

(項目29)

A<sup>8</sup>及び/またはA<sup>10</sup>が欠失されている、項目21に記載の方法。

(項目30)

R<sup>1</sup>がNH<sub>2</sub>である、項目21に記載の方法。

(項目31)

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の一方が独立して水素であり、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の他方が独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アシル(例えば、アセチル)である、項目21に記載の方法。

(項目32)

前記MCRアゴニストがAc-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>(配列番号140)である、項目1に記載の方法

—

(項目33)

前記MCRアゴニストが医薬組成物として製剤化される、項目1に記載の方法。

(項目34)

前記医薬組成物が薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、項目33に記載の方法。

(項目35)

前記医薬組成物がポリエチレングリコール(例えば、修飾ポリエチレングリコール、例えば、mPEG-DSPE、例えば、mPEG-2,000-DSPE)を含む、項目33に記載の方法。

(項目36)

前記MCRアゴニストを注射、例えば、皮下注射に好適な単位用量で前記対象に投与することを含む、項目1に記載の方法。

(項目37)

前記単位剤形が、送達デバイス、例えば、注射器(例えば、予充填シリンジ)、埋込型デバイス、無針皮下注射デバイス、輸液ポンプ(例えば、埋込型輸液ポンプ)、または、浸透性デリバリーシステムの中に配置される、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記MCRアゴニストが、例えば、皮下注射により皮下投与される、項目37に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 39)

前記対象が肥満、例えば深刻な肥満である、項目 1 に記載の方法。

(項目 40)

前記対象が過食症である、項目 1 に記載の方法。

(項目 41)

前記対象が、MC4R アゴニストの投与前、例えば、前記 MC4R アゴニストが処方されるときに、または、最初の投与時に、 $35 \text{ kg} / \text{m}^2$  を超える (例えば、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 $50 \text{ kg} / \text{m}^2$  以上の) ボディマスインデックス (BMI) を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 42)

前記対象が、前記 MC4R アゴニストの投与前、例えば、前記 MC4R アゴニストが処方されるときに、または、最初の投与時に、 $40 \text{ kg} / \text{m}^2$  を超える (例えば、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 $55 \text{ kg} / \text{m}^2$  以上の) ボディマスインデックス (BMI) を有する、項目 1 に記載の方法

(項目 43)

前記対象が、前記 MC4R アゴニストの投与前、例えば、前記 MC4R アゴニストが処方される時、または、最初の投与時に、1 つ以上の以前の治療法、例えば、運動、ダイエット、または行動治療法に失敗している、項目 1 に記載の方法。

(項目 44)

前記対象が、前記 MC4R アゴニストの投与前よりも、前記 MC4R アゴニストの投与後に、低い体重を有する、項目 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50