

【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 1 年 11 月 7 日 (2019.11.7)

【公表番号】特表 2018-531937 (P2018-531937A)

【公表日】平成 30 年 11 月 1 日 (2018.11.1)

【年通号数】公開・登録公報 2018-042

【出願番号】特願 2018-517270 (P2018-517270)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/12 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 1 2 N 15/11 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

C 1 2 Q 1/6869 (2018.01)

C 0 7 K 14/575 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 38/12

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/10

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 25/00 1 0 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 K 7/06 Z N M

C 1 2 N 15/11 Z

C 1 2 Q 1/68

C 1 2 Q 1/6869 Z

C 0 7 K 14/575

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 9 月 27 日 (2019.9.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プラダー・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ための組成物であって、

メラノコルチン 4 受容体 ( M C 4 R ) のアゴニストを含み、前記組成物が約 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 % ) の一日投与量で投与されることを特徴とし、

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、

$A^1$  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<sub>2</sub>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、

$R^4$  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<sub>2</sub>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<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、またはCNであり、

それによりPWSを治療する組成物。

【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に記載の組成物。

【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に記載の組成物。

【請求項4】

前記一日投与量が0.1mg～10mg、または約0.1mg～約7.5mg、または約0.1mg～約5mg、または約0.1mg～約2.5mg、または約0.1mg～約2mg、または約0.1mg～約1mgである、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項5】

前記一日投与量が約0.2mg～約10mg、または約0.2mg～約7.5mg、または約0.2mg～約5mg、または約0.2mg～約2.5mg、または約0.2mg～約2mg、または約0.2mg～約1.5mg、または約0.2mg～約1mgである、請求項1～2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

前記一日投与量が約0.3mg～約10mg、または約0.3mg～約7.5mg、または約0.3mg～約5mg、または約0.3mg～約2.5mg、または約0.3mg～約2mg、または約0.3mg～約1.5mg、または約0.3mg～約1mgである、請求項1～2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項7】

前記一日投与量が約0.25mg（例えば0.25mg）～約0.5mg（例えば0.5mg）または約0.5mg（例えば0.5mg）～約0.75mg（例えば0.75mg）である、請求項1～2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項8】

前記一日投与量が約0.25mg（例えば0.25mg）または約0.5mg（例えば0.5mg）である、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

前記一日投与量が約0.75mg（例えば0.75mg）～約1.25mg（1.25mg）または約1mg（例えば1mg）である、請求項1～2のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項10】

前記一日投与量が約1.25mg（例えば1.25mg）～約2mg（例えば2mg）、または約1.5mg（例えば1.5mg）、または約2mg（例えば2mg）である、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項11】

前記組成物が、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されることを特徴とする、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項12】

前記単位投与量が以下の特徴：

(i) 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；および

(ii) 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

のうちの1つ以上含む、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

前記組成物が例えば皮下注射によって皮下投与されることを特徴とする、請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項14】

前記組成物が、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ことを特徴とする、請求項1～13のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項15】

前記対象が、

(i) 肥満、例えば重度の肥満であるか、

(ii) 早期発症重度肥満を有するか、

(iii) 食欲過剰であるか、

(iv) 前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、もしくは第1の投与の時点で、 $25 \text{ kg/m}^2$  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、 $50 \text{ kg/m}^2$ 、もしくはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有するか、

(v) 前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、もしくは第1の投与の時点で、 $35 \text{ kg/m}^2$  超（例えば、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 $50 \text{ kg/m}^2$ 、もしくはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有するか、

(vi) 前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、もしくは第1の投与の時点で、 $40 \text{ kg/m}^2$  超（例えば、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 $55 \text{ kg/m}^2$ 、もしくはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有するか、または

(vii) 前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、もしくは第1の投与の時点で、 $45 \text{ kg/m}^2$  超（例えば、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 $55 \text{ kg/m}^2$ 、もしくはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する請求項1～14のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項16】

前記対象が、前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、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1～15のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項17】

前記対象が前記組成物の投与後に前記組成物の投与前よりも低い体重を有する、請求項1～16のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項18】

前記組成物の投与が、以下、

(i) 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、

(ii) 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 $2 \text{ kg/週}$ の割合で前記対象の体重を減少させる、

(iii) 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) をもたらず、

( i v ) 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、

( v ) 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、

( v i ) 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、

( v i i ) 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、

( v i i i ) 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、

( i x ) 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、

( x ) 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、

( x i ) 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 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、および、

( x i i ) 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 m m H g ( 例えば、少なくとも 4、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 m m H g、またはそれ以上 ) 低下させる

のうちの 1 つ以上をもたらず、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記対象が哺乳動物、例えばヒトである、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

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 r g - T r p - C y s ) - N H <sub>2</sub> ( 配列番号 140 ) である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記対象の遺伝子型の知識が取得されていること、例えば、15 番染色体の 15 q 11 - q 13 領域または M A G E L 2 遺伝子の遺伝子型の知識が取得されていることを特徴とする、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記組成物が、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ことを特徴とする、請求項21に記載の組成物。

【請求項23】

障害の治療を必要とする対象においてそれを行うための組成物であって、

メラノコルチン4受容体(MC4R)のアゴニストを含み、前記組成物が約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ことを特徴とし、

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-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) nescent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)、

(d) プロホルモン転換酵素変異(例えば機能欠損変異)、

(e) 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

(f) 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<sup>2</sup>R<sup>3</sup>)-A<sup>1</sup>-c(A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>-A<sup>4</sup>-A<sup>5</sup>-A<sup>6</sup>-A<sup>7</sup>-A<sup>8</sup>-A<sup>9</sup>)-A<sup>10</sup>-R<sup>1</sup>(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 $HN-CH(CH_2)_n-N(R^4R^5)-C(O)$ 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、 $(C_2 - C_{30})$ 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、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $(C_1 - 10)$ 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、組成物。

#### 【請求項 24】

前記障害がブラダー・ウィリー症候群 (PWS) である、請求項 23 に記載の組成物。

#### 【請求項 25】

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 2 3 または 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記対象が、M A G E L 2 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 4 または 2 5 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記障害が、P O M C 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 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記対象が、

( i ) 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 アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリア、

( i i ) 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、および

( i i i ) 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

のうちの 1 つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

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、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

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、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記対象が、

( i ) 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、および

( i i ) 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

のうちの 1 つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

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 2 3 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記対象が、

( i ) 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、

( i i ) 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、および

( i i i ) 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

のうちの 1 つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

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 2 3 に記載の組成物。

【請求項 3 5】



前記対象が、

( i ) 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、

( i i ) 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、および

( i i i ) 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

のうちの 1 つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

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 2 3 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記対象が、

( i ) 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、

( i i ) 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、および

( i i i ) 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

のうちの 1 つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 3 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 2 3 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記対象が、

( i ) 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、

( i i ) 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、および

( i i i ) 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

のうちの 1 つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

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 2 3 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記対象が、

( i ) 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、

( i i ) 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、および

( i i i ) 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

のうちの 1 つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項 4 0 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

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23に記載の組成物。

【請求項43】

前記対象が、

(i) 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、

(ii) 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、および

(iii) 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

のうちの1つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項42に記載の組成物。

【請求項44】

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、請求項23に記載の組成物。

【請求項45】

前記対象が、

(i) 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、

(ii) 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、および

(iii) 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

のうちの1つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項44に記載の組成物。

【請求項46】

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23に記載の組成物。

【請求項47】

前記対象が、

(i) 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、

(ii) 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、および

(iii) 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

のうちの1つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項46に記載の組成物。

【請求項48】

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23に記載の組成物。

【請求項49】

前記障害が、

(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) 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、

(d) プロホルモン転換酵素変異(例えば機能欠損変異)、

(e) 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

(f) 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23に記載の組成物。

【請求項50】

前記一日投与量が0.1mg~10mg、または約0.1mg~約7.5mg、または約0.1mg~約5mg、または約0.1mg~約2.5mg、または約0.1mg~約2mg、または約0.1mg~約1mgである、請求項23~49のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項51】

前記一日投与量が約0.2mg~約10mg、または約0.2mg~約7.5mg、または約0.2mg~約5mg、または約0.2mg~約2.5mg、または約0.2mg~約2mg、または約0.2mg~約1.5mg、または約0.2mg~約1mgである、請求項23~49のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項52】

前記一日投与量が約0.3mg~約10mg、または約0.3mg~約7.5mg、または約0.3mg~約5mg、または約0.3mg~約2.5mg、または約0.3mg~約2mg、または約0.3mg~約1.5mg、または約0.3mg~約1mgである、請求項23~49のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項53】

前記一日投与量が約0.25mg(例えば0.25mg)~約0.5mg(例えば0.5mg)、または約0.5mg(例えば0.5mg)~約0.75mg(例えば0.75mg)である、請求項23~49のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項54】

前記一日投与量が約0.25mg(例えば0.25mg)または約0.5mg(例えば0.5mg)である、請求項53に記載の組成物。

【請求項55】

前記一日投与量が約0.75mg(例えば0.75mg)~約1.25mg(1.25mg)である、請求項23~49のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項56】

前記一日投与量が約1mg(例えば1mg)である、請求項55に記載の組成物。

【請求項57】

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23~49のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項58】

前記一日投与量が約1.5mg(例えば1.5mg)または約2mg(例えば2mg)である、請求項57に記載の組成物。

【請求項59】

前記組成物が、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されることを特徴とし、前記単位投与量が、

(i) 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、もしくは2mgの前記アゴニストを含むか、または

(ii) 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)、もしくは浸透圧送達システム内に配される、

請求項23~58のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項60】

前記組成物が例えば皮下注射によって皮下投与されることを特徴とする、請求項 23 ~ 59 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 61】

前記組成物が、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ことを特徴とする、請求項 23 ~ 60 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 62】

前記対象が、

(i) 肥満、例えば重度の肥満であるか、

(ii) 早期発症重度肥満を有するか、

(iii) 食欲過剰であるか、

(iv) 前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、もしくは第 1 の投与の時点で、 $25 \text{ kg/m}^2$  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、 $50 \text{ kg/m}^2$ 、もしくはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有するか、

(v) 前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、もしくは第 1 の投与の時点で、 $35 \text{ kg/m}^2$  超（例えば、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、 $50 \text{ kg/m}^2$ 、もしくはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有するか、

(vi) 前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、もしくは第 1 の投与の時点で、 $40 \text{ kg/m}^2$  超（例えば、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 $55 \text{ kg/m}^2$ 、もしくはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有するか、または

(vii) 前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、もしくは第 1 の投与の時点で、 $45 \text{ kg/m}^2$  超（例えば、46、47、48、49、50、51、52、53、54、 $55 \text{ kg/m}^2$ 、もしくはそれ以上）の肥満度指数（BMI）を有する

、  
請求項 23 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 63】

前記対象が、前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、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 23 ~ 62 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 64】

前記対象が前記組成物の投与後に前記組成物の投与前よりも低い体重を有する、請求項 23 ~ 63 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 65】

前記組成物の投与が、

(i) 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、

(ii) 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  $2 \text{ kg/週}$  の割合で前記対象の体重を減少させる

、  
(iii) 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）をもたらす、

（i v）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、

（v）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、

（v i）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、

（v i i）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、

（v i i i）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、

（i x）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、

（x）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、

（x i）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 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、および

（x i i）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 m m H g（例えば、少なくとも 4、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 m m H g、またはそれ以上）低下させる、

のうちの 1 つ以上をもたらす、請求項 23 ～ 64 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 66】

前記対象が哺乳動物、例えばヒトである、請求項 23 ～ 65 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 67】

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 r g - T r p - C y s ) - N H <sub>2</sub>（配列番号 140）である、請求項 23 ～ 66 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 68】

前記対象の遺伝子型の知識が取得されていること、例えば、例として、  
 P O M C 遺伝子、P C S K 1 遺伝子を含むプロホルモン転換酵素遺伝子、  
 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、  
 P O M C - M C 4 R 経路遺伝子、  
 B B S 1 ~ B B S 2 0 )、  
 A L M S 1、  
 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、N R O B 2、及び 1 6 p 1 1  
 . 2 欠失  
 ( S H 2 B 1 遺伝子を含む ) の変異の遺伝子型の知識が取得されていることを特徴とする、請求項 2 3 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 9】

前記組成物が、請求項 6 8 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ことを特徴とする、請求項 6 8 に記載の組成物。

【請求項 7 0】

障害の治療を必要とする対象においてそれを行うための組成物であって、前記障害が、  
 ( 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

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、メラノコルチン 4 受容体 (M C 4 R) のアゴニストを含み、

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、

$A^1$  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<sub>2</sub> 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、

$R^4$  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  $(C_1 - C_{40})$

$C_{40}$  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、( $C_1 - C_{10}$ ) アルキル、置換 ( $C_1 - C_{10}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{10}$ ) アルケニル、置換 ( $C_2 - C_{10}$ ) アルケニル、( $C_2 - C_{10}$ ) アルキニル、置換 ( $C_2 - C_{10}$ ) 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、組成物。

【請求項71】

前記障害が、

(i) 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、および

(ii) 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  
のうちの1つ以上を特徴とする、請求項70に記載の組成物。

【請求項72】

前記変異が、p.Lys51Term g.A6851>T及びp.Arg145ProfsX12 g.7134delGである、請求項71に記載の組成物。

【請求項73】

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70に記載の組成物。

【請求項74】

前記対象が、

(i) 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、

(ii) 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、および

(iii) 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

のうちの1つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項73に記載の組成物。

【請求項75】

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70に記載の組成物。

【請求項76】

前記対象が、

(i) 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、

(ii) 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、および

(iii) 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  
のうちの1つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項75に記載の組成物。

【請求項77】

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 7 0 に記載の組成物。

【請求項 7 8】

前記対象が、

( i ) 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、

( i i ) 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、および

( i i i ) 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

のうちの1つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項 7 7 に記載の組成物。

【請求項 7 9】

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 7 0 に記載の組成物。

【請求項 8 0】

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 7 0 に記載の組成物。

【請求項 8 1】

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 7 0 に記載の組成物。

【請求項 8 2】

前記対象が、

( i ) 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、

( i i ) 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、および

( i i i ) 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

のうちの1つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項 8 1 に記載の組成物。

【請求項 8 3】

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 7 0 に記載の組成物。

【請求項 8 4】

前記対象が、

( i ) 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、

( i i ) 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、および

( i i i ) 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

のうちの1つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項 8 3 に記載の組成物。

【請求項 8 5】

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 7 0 に記載の組成物。

【請求項 8 6】

前記対象が、

( i ) 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、

( i i ) 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、および

( i i i ) 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のうちの1つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項 8 5 に記載の組成物。

【請求項 8 7】

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、請求項 7 0 に記載の組成物。

【請求項 8 8】

前記対象が、

( i ) 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、

( i i ) 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、および

( i i i ) 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  
のうちの1つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項 8 7 に記載の組成物。

【請求項 8 9】

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 7 0 に記載の組成物。

【請求項 9 0】

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 8 9 に記載の組成物。

【請求項 9 1】

前記障害が、

( 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 ) 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、

( 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、

( d ) プロホルモン転換酵素変異（例えば機能欠損変異）、

( e ) 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）、または

( f ) 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、請求項 7 0 に記載の組成物。

【請求項 9 2】

前記組成物が、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されることを特徴とし、前記単位投与量が、

( i ) 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、もしくは 2 m g の前記アゴニストを含むか、または

( i i ) 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 7 0 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9 3】

前記組成物が例えば皮下注射によって皮下投与されることを特徴とする、請求項 7 0 ~ 9 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9 4】

前記組成物が、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ことを特徴とする、請求項 7 0 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9 5】

前記対象が

( i ) 肥満、例えば重度の肥満であるか、

( i i ) 早期発症重度肥満を有するか、

( i i i ) 食欲過剰であるか、

( i v ) 前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、もしくは第 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、 $50 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、もしくはそれ以上) の肥満度指数 ( B M I ) を有するか、

( v ) 前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、もしくは第 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、 $50 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、もしくはそれ以上) の肥満度指数 ( B M I ) を有するか、

( v i ) 前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、もしくは第 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、 $55 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、もしくはそれ以上) の肥満度指数 ( B M I ) を有するか、または

( v i i ) 前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、もしくは第 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、 $55 \text{ kg} / \text{m}^2$ 、もしくはそれ以上) の肥満度指数 ( B M I ) を有する

請求項 7 0 ~ 9 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9 6】

前記対象が、前記組成物の投与前、例えば、前記組成物が処方された時点、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 7 0 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9 7】

前記対象が前記組成物の投与後に前記組成物の投与前よりも低い体重を有する、請求項 7 0 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9 8】

前記組成物の投与が、

( i ) 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、

( i i ) 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 k g / 週、例えば約 2 k g / 週の割合で前記対象の体重を減少させる、

( i i i ) 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）をもたらす、

( i v ) 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、

( v ) 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、

( v i ) 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、

( v i i ) 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、

( v i i i ) 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胴囲を対照（例えば治療前の前記対象の胴囲）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、

( i x ) 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、

( x ) 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、

( x i ) 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 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、および

( x i i ) 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 m m H g（例えば、少なくとも 4、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 m m H g、またはそれ以上）低下させる、

のうちの 1 つ以上をもたらす、請求項 70 ~ 97 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 99】

前記対象が哺乳動物、例えばヒトである、請求項 70 ~ 98 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 100】

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

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 7 0 ~ 9 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 0 1】

前記対象の遺伝子型の知識が取得されていること、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) の遺伝子型の知識が取得されていることを特徴とする、請求項 7 0 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 0 2】

前記組成物が、請求項 1 0 1 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ことを特徴とする、請求項 1 0 1 に記載の組成物。

【請求項 1 0 3】

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が取得されていることを特徴とする、請求項 7 0 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 0 4】

前記組成物が、過剰メチル化の検出に応じて投与されることを特徴とする、請求項 1 0 3 に記載の組成物。

【請求項 1 0 5】

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 1 0 6】

注射、例えば皮下注射に好適な送達デバイス、例えば、シリンジ内に配された、請求項 1 0 5 に記載の単位投与量。

【請求項 1 0 7】

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 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 0 6 に記載の単位投与量。

【請求項 1 0 8】

前記障害が、B B S 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 2 3 に記載の組成物。

【請求項 1 0 9】

前記対象が、

( i ) 例えば、1 つの機能性 B B S 1 ~ 1 9 または 2 0 アレル及び 1 つの非機能性 B B S

1 ~ 19 または 20 アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリア、  
 ( i i ) 例えば、2つの非機能性 BBS1 ~ 19 または 20 アレルを有する、例えば、BBS1 ~ 19 または 20 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、および

( i i i ) 例えば、BBS1 ~ 19 または 20 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

のうちの1つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項 108 に記載の組成物。

【請求項 110】

前記障害が、ALMS1 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 23 に記載の組成物。

【請求項 111】

前記対象が、

( i ) 例えば、1つの機能性 ALMS1 アレル及び1つの非機能性 ALM1 アレルを有する、変異（複数可）のヘテロ接合性キャリア、

( i i ) 例えば、2つの非機能性 ALMS1 アレルを有する、例えば、ALMS1 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、および

( i i i ) 例えば、ALMS1 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

のうちの1つ以上であるか、またはそうであるものと特定される、請求項 110 に記載の組成物。

【請求項 112】

前記障害が、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、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 113】

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、請求項 107 に記載の組成物。

【請求項 114】

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、請求項 107 に記載の組成物。