

【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12月19日(2019.12.19)

【公表番号】特表2019-507724(P2019-507724A)
 【公表日】平成31年3月22日(2019.3.22)
 【年通号数】公開・登録公報2019-011
 【出願番号】特願2018-535304(P2018-535304)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 47/56 (2017.01)
 A 6 1 K 47/60 (2017.01)
 A 6 1 P 19/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)
 A 6 1 K 38/16 (2006.01)
 C 0 7 K 14/58 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/56 Z N A
 A 6 1 K 47/60
 A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 K 38/16
 C 0 7 K 14/58

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月11日(2019.11.11)

【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】

- CNP部分 - D ; 及び

- 部分 - L² - を介して可逆的プロドラッグリンカー部分 - L¹ - に結合しているキャリア部分 - Z、ここで該可逆的プロドラッグリンカー部分 - L¹ - は、共有結合的に及び可逆的に - Dに結合している ;

[式中、

- L² - は、化学結合又はスペーサーであり ;

- Zは、少なくとも10kDaの分子量を有するポリマーである。]

を含むCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項2】

- Zが、直鎖、分岐、多分岐又は樹状ポリマー部分である、請求項1に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項3】

- Zが分岐ポリマーである、請求項1又は2に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項4】

- Zが、1個、2個、3個、4個、5個又は6個の分岐点を有する分岐ポリマーである、請求項1から3のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

³、 $-N(R^3)S(O)_2N(R^{3a}R^{3b})$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^3R^{3a})$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^3)S(O)_2R^{3a}$ 、 $-N(R^3)S(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^3)C(O)OR^{3a}$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^{3a}R^{3b})$ 、 $-OC(O)N(R^3R^{3a})$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； C_{1-6} アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各 $-R^2$ 、 $-R^{2a}$ 、 $-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 及び $-R^{3b}$ は、独立に $-H$ 、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

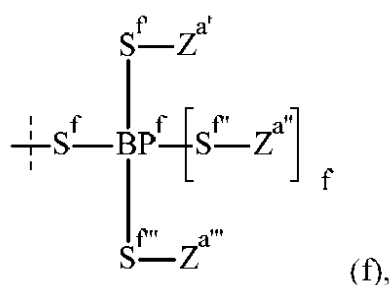
$-P^a$ 、 $-P^a$ 及び $-P^a$ は、独立にポリマー部分である。]

の部分を含む、請求項1から8のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項10】

$-Z$ が下記式(f)、

【化3】



[式中、

破線は、 $-L^2-$ への結合を示し；

BP^f は $-N<$ 、 $-CR<$ 及び $>C<$ からなる群より選択される分岐点である；

$-R$ は、 $-H$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群より選択され；

f は、 BP^f が $-N<$ 又は $-CR<$ である場合は0であり、 f は BP^f が $>C<$ である場合は1であり；

$-S^f-$ 、 $-S^f-$ 、 $-S^f-$ 、及び $-S^f-$ は独立に化学結合であるか、又は独立に、 C_{1-50} アルキル、 C_{2-50} アルケニル、及び C_{2-50} アルキニルからなる群から選択され； C_{1-50} アルキル、 C_{2-50} アルケニル及び C_{2-50} アルキニルは、1以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く、 C_{1-50} アルキル、 C_{2-50} アルケニル及び C_{2-50} アルキニルは、 $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-S(O)_2N(R^2)-$ 、 $-S(O)N(R^2)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^2)S(O)_2N(R^{2a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-OC(OR^2)(R^{2a})-$ 、 $-N(R^2)C(O)N(R^{2a})-$ 、及び $-OC(O)N(R^2)-$ からなる群から選択される1以上の基が場合により割り込んでいても良く；

各 $-T-$ は、独立にフェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、テトラリニル、 C_3-10 シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、8~11員ヘテロビシクリル、8~30員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各 $-T-$ は独立に、1以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く；

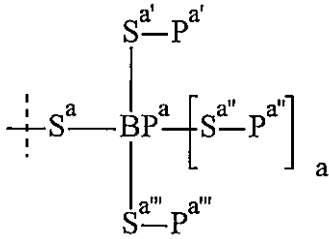
各 $-R^1$ は、独立にハロゲン、 $-CN$ 、オキソ(=O)、 $-COOR^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)_2N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-N(R^3)S(O)_2N(R^{3a}R^{3b})$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^3R^{3a})$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^3)S(O)_2R^{3a}$ 、 $-N(R^3)S(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^3)C(O)OR^{3a}$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^{3a}R^{3b})$ 、 $-OC(O)N(R^3R^{3a})$ 、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； C_{1-6} アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各 $-R^2$ 、 $-R^{2a}$ 、 $-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 及び $-R^{3b}$ は、独立に $-H$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されてい

ても良く；

-Z^{a'}、-Z^{a''}、及び-Z^{a'''}は、独立に

【化4】



であり、

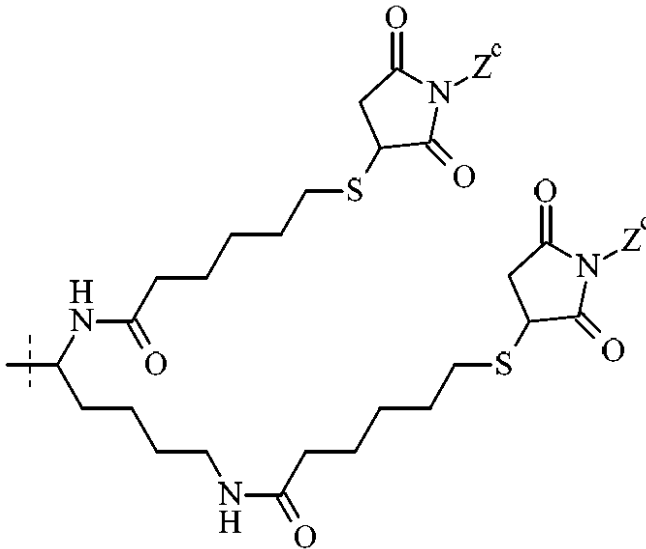
BP^a、-S^a-、-S^a-、-S^a-、-S^a-、-P^a、-P^a、-P^a 及びaは、式(a)で定義のように使用される。]

のものである、請求項1から9のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項11】

-Zが式(h)

【化5】



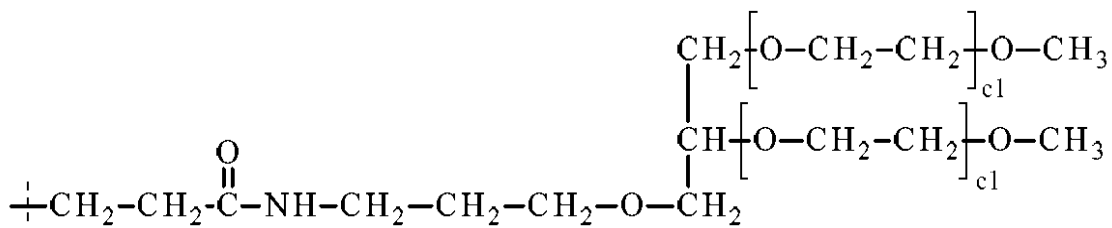
(h),

式中、

破線は、-L²-への結合を示し；

各-Z^cは下記部分：

【化6】



であり、

式中、

各c1は、独立に約200~250の範囲である整数である、請求項1から10のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項12】

- Dが、配列番号24、配列番号25又は配列番号30の配列を有する、請求項1から11のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項13】

- Dが、配列番号24の配列を有する、請求項1から12のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項14】

- L¹- が、- Dの環部分のアミノ酸残基の側鎖に又は- Dの環部分の骨格に結合している、請求項1から13のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項15】

- L¹- が、配列番号24の位置26のリジンの側鎖に連結されている、請求項1から14のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項16】

少なくとも一つの、請求項1から15のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩、及び、少なくとも一つの賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項17】

医薬として使用される、請求項1から15のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記医薬が軟骨形成不全の治療に用いられる、請求項17に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

【請求項19】

CNPにより治療可能な疾患の治療方法に使用される、請求項1から15のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記CNPにより治療可能な疾患が、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死性の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト異形成症、線維性軟骨発生症、ロバーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コストロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症、指症、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常骨異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフエ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される、請求項19に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

【請求項21】

前記CNPにより治療可能な疾患が軟骨形成不全である、請求項19又は20に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0568

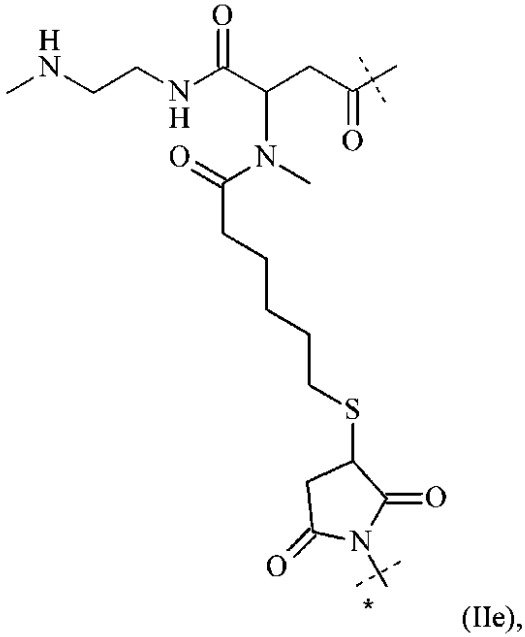
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0568】

好ましい実施形態は、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe)を有する：

【化100】

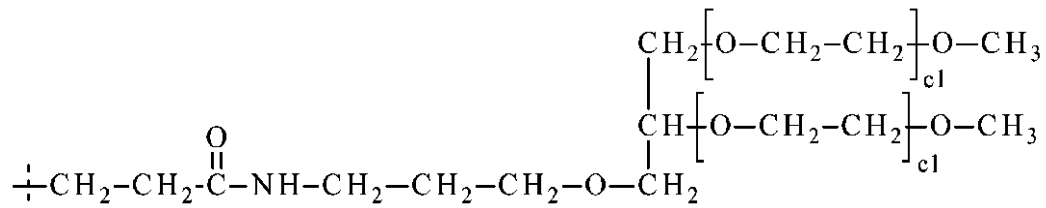


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分である-Dの窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、部分：

【化101】



への結合を示し、式中、

各c1は、独立して400～500の範囲の整数である)。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0570

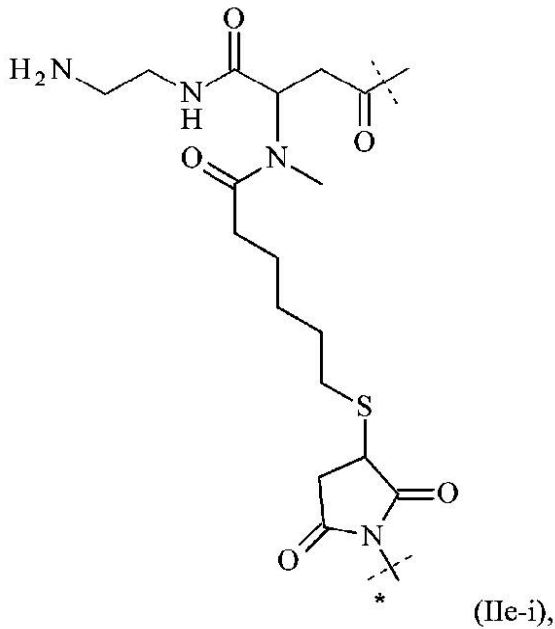
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0570】

同様に好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-i)を有する：

【化 1 0 2】

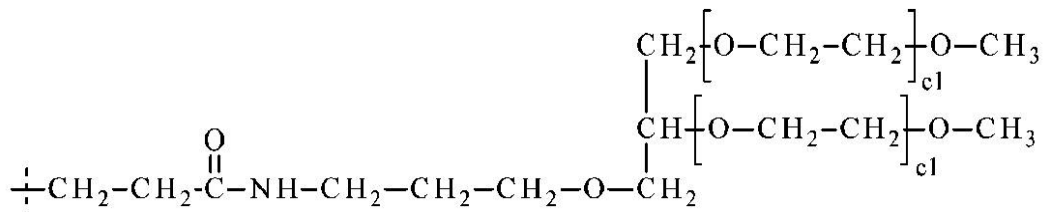


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分である-Dの窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、部分：

【化 1 0 3】



への結合を示し、式中、

各c1は、独立して400～500の範囲の整数である)。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0572

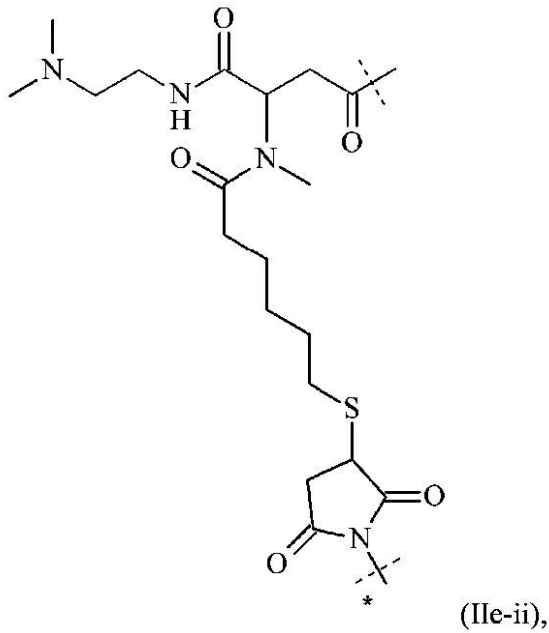
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0572】

別の同様に好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-ii)を有する：

【化104】

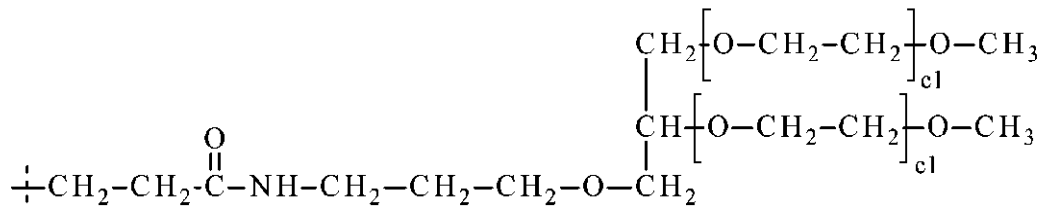


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分である-Dの窒素
への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、部分：

【化105】



への結合を示し、式中、

各c1は、独立して400~500の範囲の整数である)。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0600

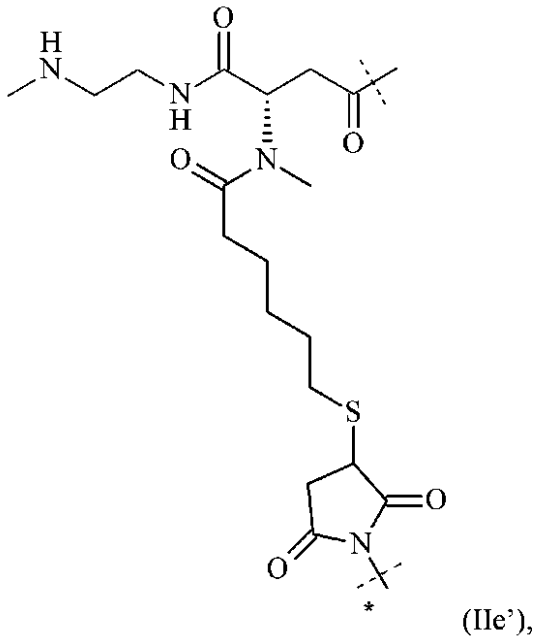
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0600】

したがって、好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(Ile')を有する：

【化106】

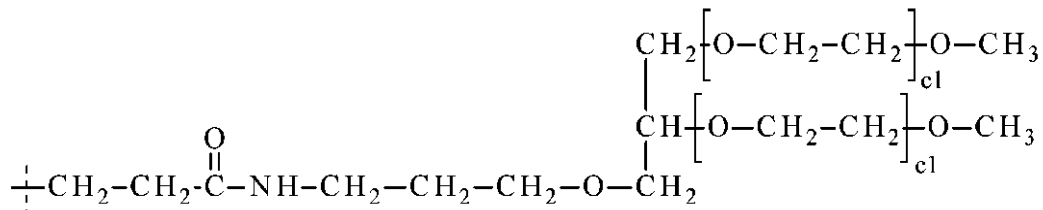


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、配列番号24のCNP部分の26位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、部分：

【化107】



への結合を示し、式中、

各c1は、独立して400~500の範囲の整数である)。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0602

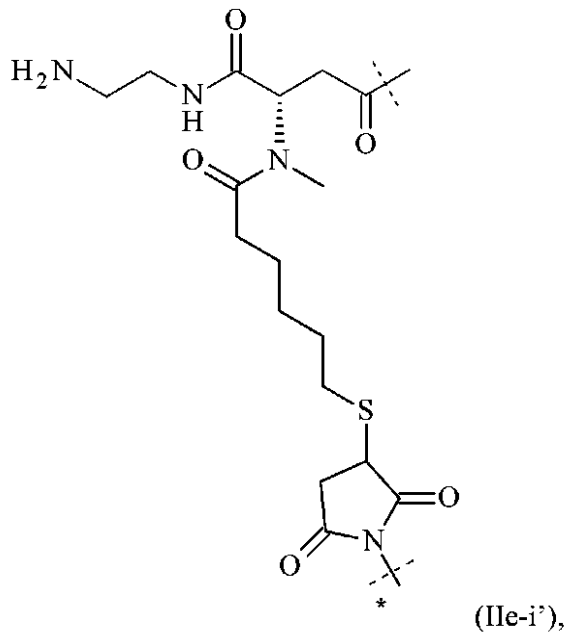
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0602】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-i')を有する：

【化108】

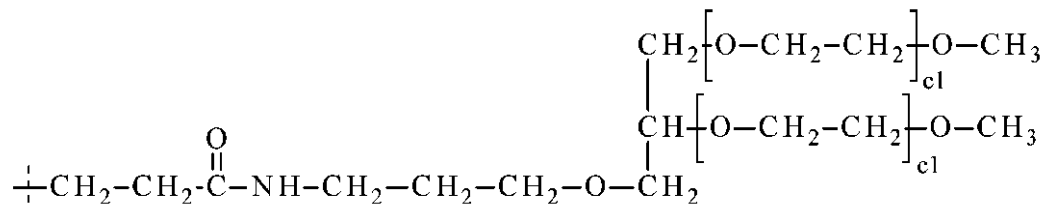


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、配列番号24のCNP部分の26位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、部分：

【化109】



への結合を示し、式中、

各c1は、独立して400～500の範囲の整数である)。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0604

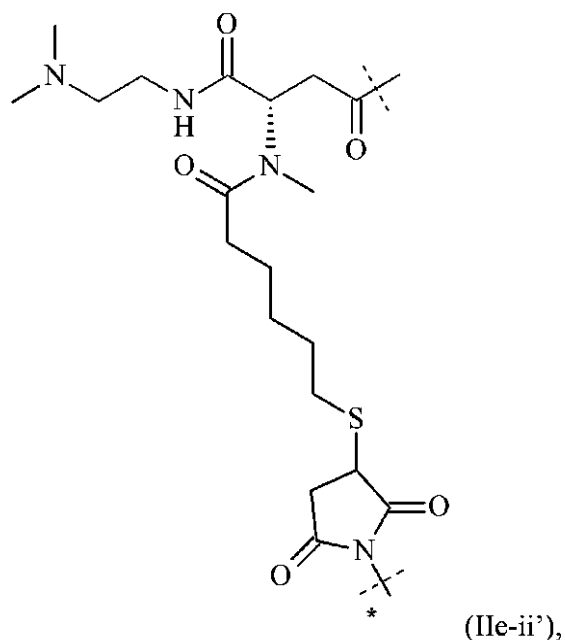
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0604】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(Ile-ii')を有する：

【化 1 1 0】

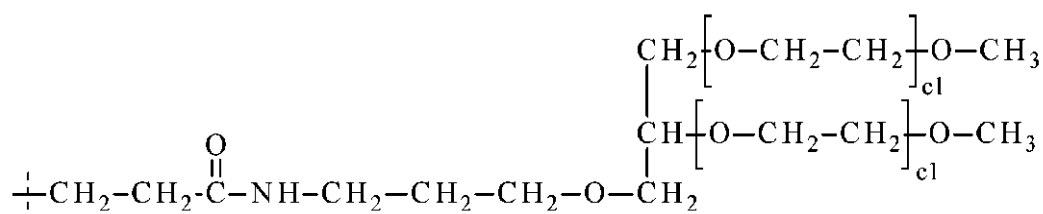


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、配列番号24のCNP部分の26位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、部分：

【化 1 1 1】



への結合を示し、式中、

各 $c1$ は、独立して400~500の範囲の整数である)。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0606

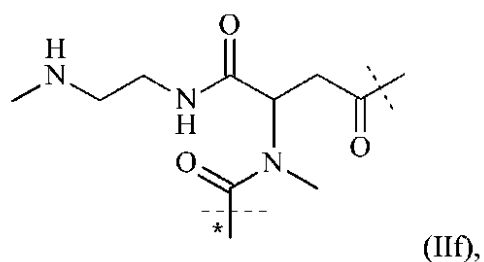
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0606】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(II f)を有する：

【化 1 1 2】

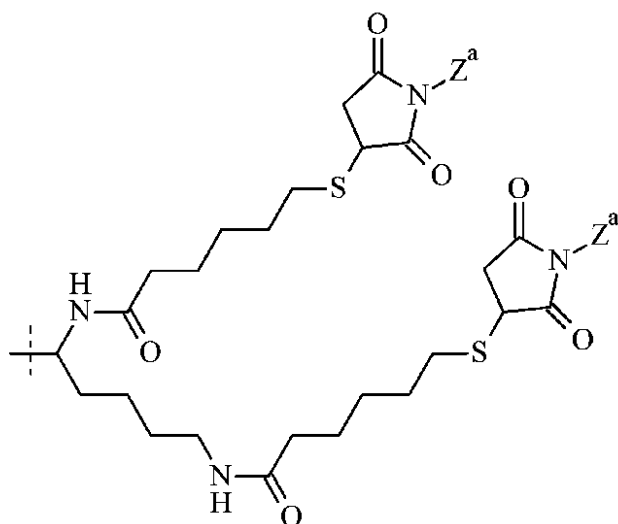


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分である-Dの窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、構造：

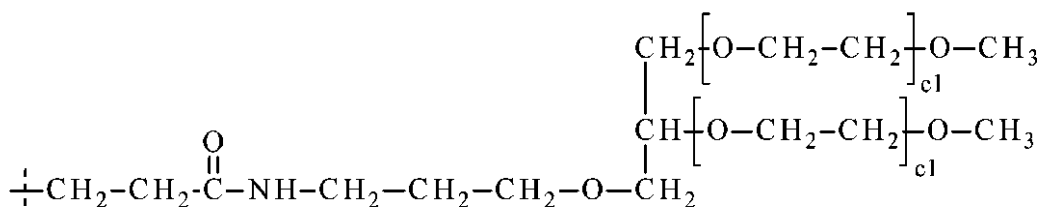
【化 1 1 3】



を有する-Zへの結合を示し、式中、

各-Z^aは、

【化 1 1 4】



であり、式中各c1は、独立して200～250の範囲の整数である)。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0608

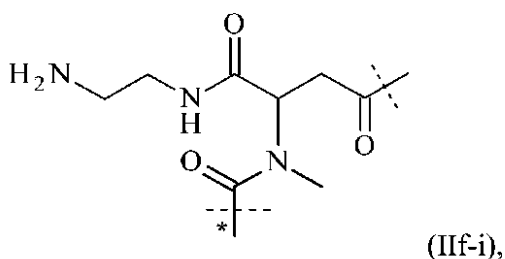
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0608】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(II f-i)を有する：

【化 1 1 5】

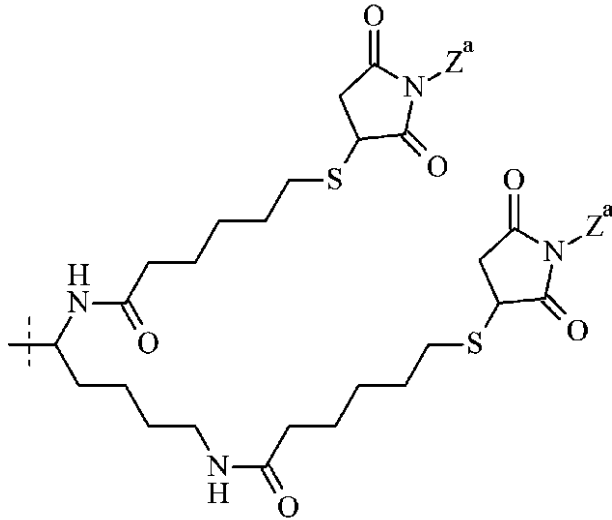


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分である-Dの窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、構造：

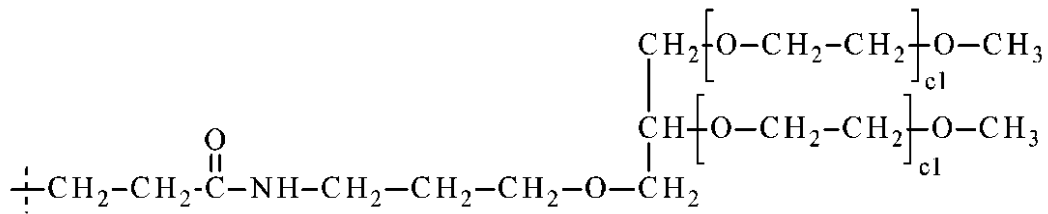
【化 1 1 6】



を有する-Zへの結合を示し、式中、

各-Z^aは、

【化 1 1 7】



であり、この式中の各c1は、独立して200～250の範囲の整数である)。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0610

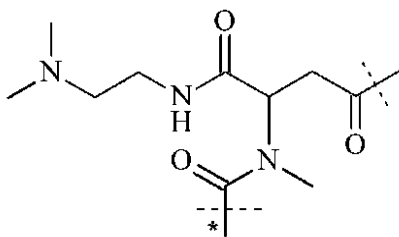
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0610】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(II f-ii)を有する：

【化 1 1 8】



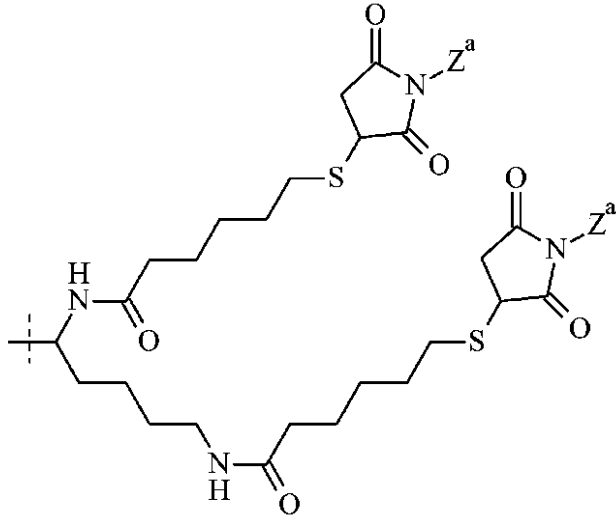
(II f-ii),

(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分である-Dの窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、構造：

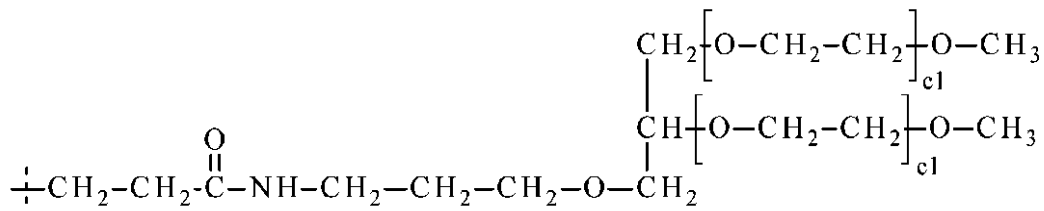
【化 1 1 9】



を有する-Zへの結合を示し、式中、

各-Z^aは、

【化 1 2 0】



であり、この式中の各c1は、独立して200～250の範囲の整数である)。

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0620

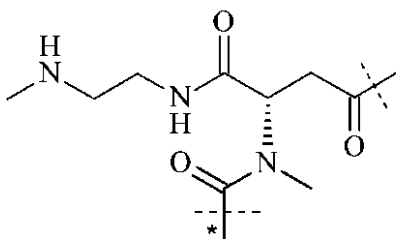
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0620】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(II f')を有する：

【化 1 2 1】



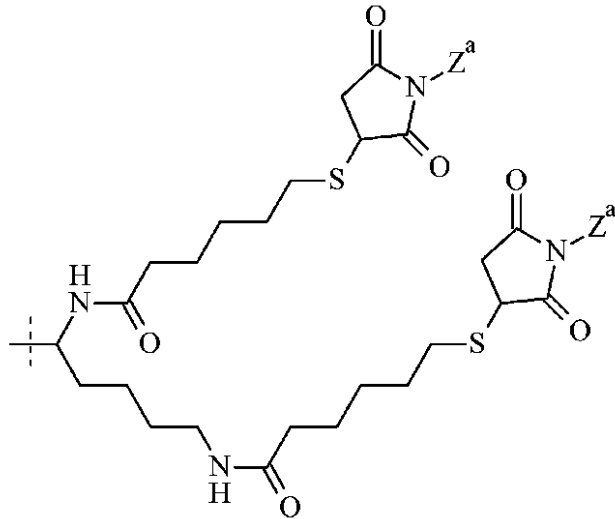
(II f'),

(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、配列番号24のCNP部分の26位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、構造：

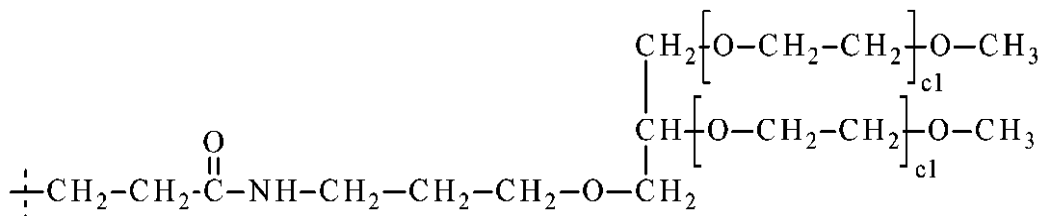
【化 1 2 2】



を有する-Zへの結合を示し、式中、

各Z^aは、

【化 1 2 3】



であり、式中各c1は、独立して200～250の範囲の整数である)。

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 6 2 2

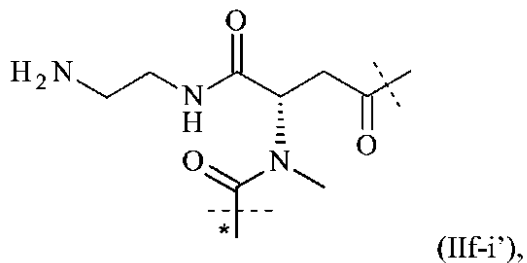
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 2 2】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(II f-i')を有する：

【化 1 2 4】

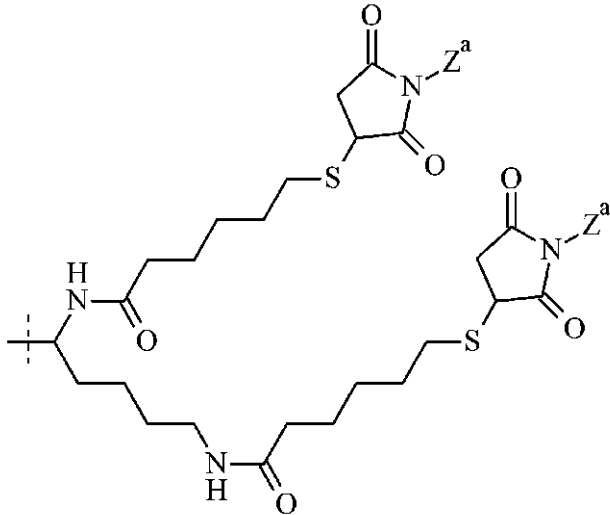


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、配列番号24のCNP部分の26位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

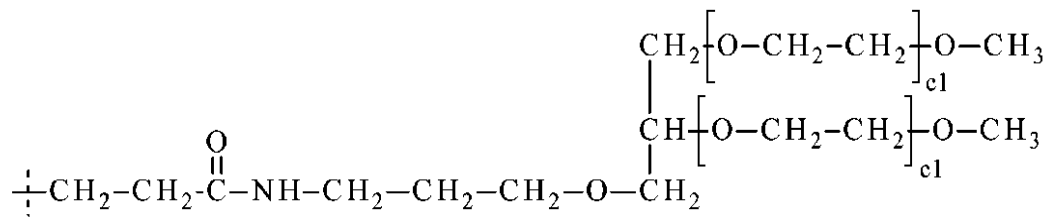
アスタリスクが付いている破線は、構造：

【化 1 2 5】



を有する-Zへの結合を示し、式中、
各Z^aは、

【化 1 2 6】



であり、この式中の各c1は、独立して200～250の範囲の整数である)。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 6 2 4

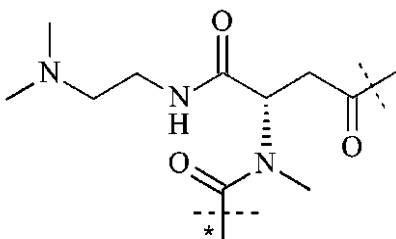
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 2 4】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(II f-ii')を有する：

【化 1 2 7】



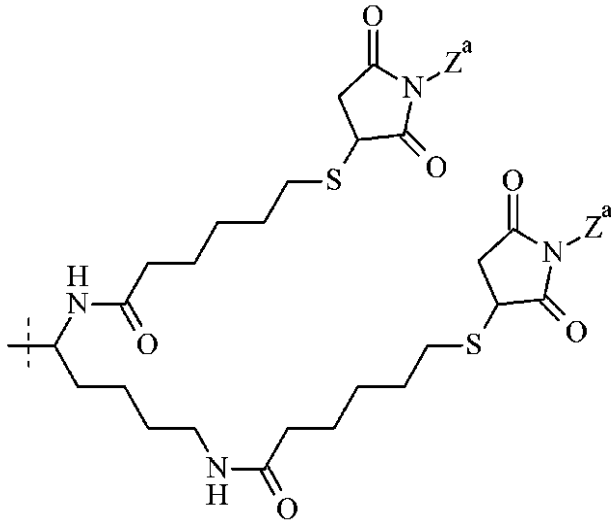
(II f-ii'),

(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、配列番号24のCNP部分の26位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、構造：

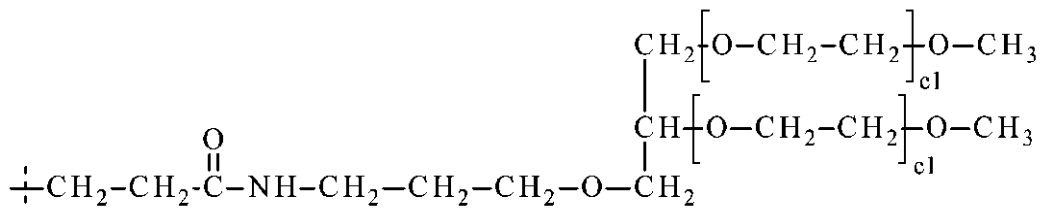
【化 1 2 8】



を有する-Zへの結合を示し、式中、

各Z^aは、

【化 1 2 9】



であり、この式中の各c1は、独立して200～250の範囲の整数である)。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0704

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0704】

そのような液体又は乾燥医薬組成物は、少なくとも1つの賦形剤を含む。非経口製剤に使用される賦形剤は、例えば、緩衝剤、等張性調節剤、保存薬、安定化剤、吸着抑制剤、酸化防御剤、増粘剤/粘度増加剤、又は他の助剤として分類されうる。しかし、場合によっては、1つの賦形剤が二重又は三重機能を有することもある。好ましくは、本発明の医薬組成物に含まれる少なくとも1つの賦形剤は、以下のものからなる群から選択される：

【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0709

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0709】

(v) 吸着抑制剤：主としてイオン性若しくは非イオン性界面活性剤又は他のタンパク質若しくは可溶性ポリマー、例えば、ポロキサマー(Pluronic F-68)、PEGドデシルエーテル(Brij 35)、ポリソルベート20及び80、デキストラン、ポリエチレングリコール、PEG-ポリヒスチジン、BSA及びHSA並びにゼラチンが、製剤容器の内面の被覆又は該内面への競合的吸着のために使用される。選択される賦形剤濃度及びタイプは、回避すべき作用に依存するが、典型的には、CMC値直上で界面活性剤の単層が界面に形成される；

【手続補正 16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0715

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0715】

好ましくは、前記医薬は、軟骨形成不全(軟骨無形成症)、低軟骨形成症(軟骨低形成症)、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常(軟骨骨異形成症)、致死性異形成(タナトフォリック異形成症)、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症(近位肢節短縮型の点状軟骨異形成症)、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト骨異形成症、線維性軟骨発生症、ロバーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コストロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症(例えば、ムエンケ症候群、クルーゾン症候群、アペルト症候群、ジャクソン-ワイス症候群、ファイファー症候群、又はクルーゾン皮膚骨格症候群(Crouzonodermoskeletal syndrome))、指症(dactyly)、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフエ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される疾患の治療に使用される。

【手続補正 17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0723

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0723】

好ましくは、前記疾患は、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト骨異形成症、線維性軟骨発生症、ロバーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コストロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症(例えば、ムエンケ症候群、クルーゾン症候群、アペルト症候群、ジャクソン-ワイス症候群、ファイファー症候群、又はクルーゾン皮膚骨格症候群、指症(指の異常)、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフエ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される。

【手続補正 18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0732

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0732】

好ましくは、前記疾患は、軟骨無形成症、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト骨異形成症、線維性軟骨発生症、ロパーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コストロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症(例えば、ムエンケ症候群、クルーゾン症候群、アペルト症候群、ジャクソン-ワイス症候群、ファイファー症候群、又はクルーゾン皮膚骨格症候群)、指症、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフェ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0741

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0741】

好ましくは、前記CNPで治療することができる1つ以上の疾患は、軟骨無形成症、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト骨異形成症、線維性軟骨発生症、ロパーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コストロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症(例えば、ムエンケ症候群、クルーゾン症候群、アペルト症候群、ジャクソン-ワイス症候群、ファイファー症候群、又はクルーゾン皮膚骨格症候群)、指症、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフェ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0883

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 8 8 3 】

好ましくは、成長刺激が有効であるそのような障害は、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト異形成症、線維性軟骨発生症、ロパーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、及び脊椎骨端骨幹端異形成を含む群から選択される。最も好ましくは、成長刺激が有効である障害は、軟骨形成不全である。

【 手 続 補 正 2 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 8 8 6

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 8 8 6 】

好ましくは、成長刺激が有効であるそのような障害は、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト異形成症、線維性軟骨発生症、ロパーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、及び脊椎骨端骨幹端異形成を含む群から選択される。最も好ましくは、成長刺激が有効である障害は、軟骨形成不全である。

【 手 続 補 正 2 2 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 1 0 5 1

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 1 0 5 1 】

略号：

ACH	軟骨形成不全
ACN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
AUC _{t last}	最終定量時点までの濃度曲線下面積
Bn	ベンジル
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
BSA	ウシ血清アルブミン
cGMP	環状グアノシンーリン酸
C _{max}	最高濃度
CMV	サイトメガロウイルス
CNP	C型利尿ペプチド
COMU	(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ
-モルホリノ-	カルベニウム ヘキサフルオロフォスファート
conc.	濃
d	日
CTC	クロロトリチルクロリド ポリスチロール

DAP	拡張期動脈圧
DBU	1,3-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン
DCC	N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCM	ジクロロメタン
DIC	N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	ジメチルアミノ-ピリジン
DMEM	ダルベッコ改変イーグル培地
Dmb	2,4-ジメチルベンジル
DMEM	ダルベッコ改変イーグル培地
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DTT	ジチオスレイトール
EC50	50%有効濃度
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法
eq	化学量論的に相当する
ESI-MS	エレクトロスプレーイオン化質量分析
Et	エチル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
FBS	ウシ胎仔血清
FGFR3	線維芽細胞増殖因子受容体3
FITC	フルオレセインイソチシアネート
Fmoc	9-フルオレニルメチルオキシカルボニル
h	時間
HATU	0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニ
ウム	ヘキサフルオロホスファート
HCH	低軟骨形成症
HFIP	ヘキサフルオロイソプロパノール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HOBt	N-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HR	心拍数
IBMX	3-イソブチル-1-メチルキサンチン
iPrOH	2-プロパノール
iv	静脈内
ivDde	4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン)-3-メチルブチル
LC	液体クロマトグラフィー
LTQ	リニアトラップ四重極
Mal	3-マレイミドプロピル
MAP	平均動脈圧
Me	メチル
MeOH	メタノール
min	分
Mmt	モノメトキシトリチル
MS	質量スペクトル / 質量分析法
MSA	メタンサルホン酸
MTBE	メチル-tert-ブチルエーテル

Mtt	メチルトリチル
MW	分子量
m/z	質量対電荷比
NEP	中性エンドペプチダーゼ
NHS	N-ヒドロキシスクシンイミド
NPR	ナトリウム利尿ペプチド受容体
OtBu	tert-ブチルオキシ
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
PEG	ポリ(エチレングリコール)
PFP	ペンタフルオロフェノール
pH	水素イオン指数
Pr	プロピル
PyBOP	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファート
Q-TOF	四重極飛行時間型
qRT-PCR	定量的リアルタイムPCR
RP-HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー
rpm	毎分回転数
rt	室温
SIM	シングルイオンモニタリング
SAP	収縮期動脈圧
SEC	サイズ排除クロマトグラフィー
sc	皮下
Su	スクシンイミジル
T ₃ P	2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド
TCEP	トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン
TCP	トリチルクロリド ポリスチロ
TD	致死性異形成
TES	トリエチルシラン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TIPS	トリスプロピルシラン
T _{max}	最高血中濃度到達時間
TMEDA	N,N,N',N'-テトラメチルエチレン ジアミン
Tmob	2,4,6-トリメトキシベンジル
TR-FRET	時間分解蛍光エネルギー移動
Trt	トリフェニルメチル、トリチル
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー
UV	紫外線
vs.	対
ZQ	シングル四重極

本発明は以下の実施形態を包含する。

[1] - CNP部分 - D ; 及び

- 部分 - L² - を介して可逆的プロドラッグリンカー部分 - L¹ - に結合しているキャリア部分 - Z、ここで該可逆的プロドラッグリンカー部分 - L¹ - は、共有結合的に及び可逆的に - Dに結合している ;

[式中、

- L² - は、化学結合又はスペーサーであり ;

- Zは、少なくとも10kDaの分子量を有するポリマーである。]

を含むCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[2] -Zが、直鎖、分岐、多分岐又は樹状ポリマー部分である、実施形態1に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

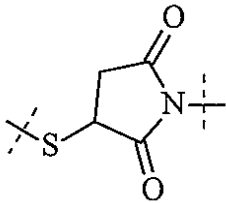
[3] -Zが分岐ポリマーである、実施形態1又は2に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[4] -Zが、1個、2個、3個、4個、5個又は6個の分岐点を有する分岐ポリマーである、実施形態1から3のいずれかに記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[5] 各分岐点が独立に、-N<、-CH<及び>C<からなる群から選択される、実施形態4に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

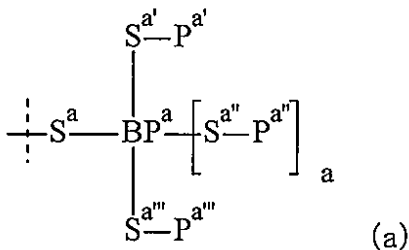
[6] -Zが10kDa~80kDaの範囲(両端を含む)の分子量を有する、実施形態1から5のいずれかに記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[7] -Zが、下記の部分



を含む、実施形態1から6のいずれかに記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[8] -Zが、下記式(a)



[式中、

破線は、-L²-への又は-Zの残部への結合を示し；

BP^aは、-N<、-CR<及び>C<からなる群から選択される分岐点であり；

-Rは、-H及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され；

BP^aが-N<又は-CR<である場合、aは0であり、BP^aが>C<である場合、aは1であり；

-S^a-、-S^a-、-S^a-及び-S^a-は互いに独立に、化学結合であるか、C_{1-5.0}アルキル、C_{2-5.0}アルケニル、及びC_{2-5.0}アルキニルからなる群から選択され；C_{1-5.0}アルキル、C_{2-5.0}アルケニル及びC_{2-5.0}アルキニルは、1以上の同一であるか異なっている-R¹で置換されていても良く、C_{1-5.0}アルキル、C_{2-5.0}アルケニル及びC_{2-5.0}アルキニルは、-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R²)-、-S(O)₂N(R²)-、-S(O)N(R²)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R²)S(O)₂N(R^{2a})-、-S-、-N(R²)-、-OC(OR²)(R^{2a})-、-N(R²)C(O)N(R^{2a})-、及び-OC(O)N(R²)-からなる群から選択される1以上の基が場合により割り込んでいても良く；

各-T-は、独立にフェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、テトラリニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、8~11員ヘテロピシクリル、8~30員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各-T-は独立に、1以上の同一であるか異なっている-R¹で置換されていても良く；

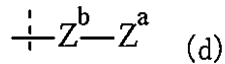
各-R¹は、独立にハロゲン、-CN、オキソ(=O)、-COOR³、-OR³、-C(O)R³、-C(O)N(R³R^{3a})、-S(O)₂N(R³R^{3a})、-S(O)N(R³R^{3a})、-S(O)₂R³、-S(O)R³、-N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b})、-SR³、-N(R³R^{3a})、-NO₂、-OC(O)R³、-N(R³

) C(O)R^{3a}、 -N(R³)S(O)₂R^{3a}、 -N(R³)S(O)R^{3a}、 -N(R³)C(O)OR^{3a}、 -N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b})、 -OC(O)N(R³R^{3a}) 及び C₁₋₆アルキルからなる群から選択され； C₁₋₆アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各 -R²、 -R^{2a}、 -R³、 -R^{3a} 及び -R^{3b} は、 独立に -H、 及び C₁₋₆アルキルからなる群から選択され、 C₁₋₆アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

-P^a、 -P^a 及び -P^a は、 独立にポリマー部分である。]
の部分を含む、 実施形態 1 から 7 のいずれかに記載の CNP プロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[9] -Z が下記式 (d)、



[式中、

破線は、 -L²- への結合を示し；

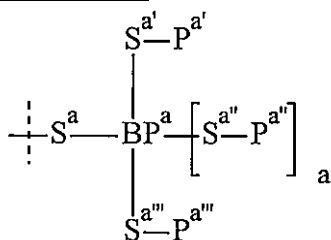
-Z^b- は、 C₁₋₅₀アルキル、 C₂₋₅₀アルケニル、 及び C₂₋₅₀アルキニルからなる群から選択され； C₁₋₅₀アルキル、 C₂₋₅₀アルケニル及び C₂₋₅₀アルキニルは、 1以上の同一であるか異なっている -R¹ で置換されていても良く、 C₁₋₅₀アルキル、 C₂₋₅₀アルケニル及び C₂₋₅₀アルキニルは、 -T-、 -C(O)O-、 -O-、 -C(O)-、 -C(O)N(R²)-、 -S(O)₂N(R²)-、 -S(O)N(R²)-、 -S(O)₂-、 -S(O)-、 -N(R²)S(O)₂N(R^{2a})-、 -S-、 -N(R²)-、 -OC(OR²)(R^{2a})-、 -N(R²)C(O)N(R^{2a})-、 及び -OC(O)N(R²)- からなる群から選択される1以上の基が場合により割り込んでいても良く；

各 -T- は、 独立にフェニル、 ナフチル、 インデニル、 インダニル、 テトラリニル、 C₃₋₁₀シクロアルキル、 3~10員ヘテロシクリル、 8~11員ヘテロピシクリル、 8~30員炭素多環、 及び 8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され； 各 -T- は独立に、 1以上の同一であるか異なっている -R¹ で置換されていても良く；

各 -R¹ は、 独立にハロゲン、 -CN、 オキソ (=O)、 -COOR³、 -OR³、 -C(O)R³、 -C(O)N(R³R^{3a})、 -S(O)₂N(R³R^{3a})、 -S(O)N(R³R^{3a})、 -S(O)₂R³、 -S(O)R³、 -N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b})、 -SR³、 -N(R³R^{3a})、 -NO₂、 -OC(O)R³、 -N(R³)C(O)R^{3a}、 -N(R³)S(O)₂R^{3a}、 -N(R³)S(O)R^{3a}、 -N(R³)C(O)OR^{3a}、 -N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b})、 -OC(O)N(R³R^{3a})、 及び C₁₋₆アルキルからなる群から選択され； C₁₋₆アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各 -R²、 -R^{2a}、 -R³、 -R^{3a} 及び -R^{3b} は、 独立に -H 及び C₁₋₆アルキルからなる群から選択され、 C₁₋₆アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

-Z^a は、



であり、

BP^a、 -S^a-、 -S^a-、 -S^a-、 -S^a-、 -P^a、 -P^a、 -P^a 及び a は、 実施形態 5 で定義のように使用される。]

のものである、 実施形態 1 から 8 のいずれかに記載の CNP プロドラッグ又は該プロドラッグ

グの製薬上許容される塩。

[10] -Dが、配列番号24、配列番号25又は配列番号30の配列を有する、実施形態1から9のいずれかに記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[11] -L¹-が、-Dの環部分のアミノ酸残基の側鎖に又は-Dの環部分の骨格に結合している、実施形態1から10のいずれかに記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[12] 少なくとも一つの、実施形態1から11のいずれかに記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩、及び、少なくとも一つの賦形剤を含む、医薬組成物。

[13] 医薬として使用される、実施形態1から11のいずれかに記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は実施形態12に記載の医薬組成物。

[14] 前記医薬が軟骨形成不全の治療に用いられる、実施形態13に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

[15] CNPにより治療可能な疾患の治療方法に使用される、実施形態1から11のいずれかに記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は実施形態13に記載の医薬組成物。

[16] 前記CNPにより治療可能な疾患が、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト異形成症、線維性軟骨発生症、ロパーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コストロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症、指症、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常骨異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフェ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される、実施形態15に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

[17] 前記CNPにより治療可能な疾患が軟骨形成不全である、実施形態15又は16に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

[18] CNPにより治療可能な1以上の疾患の治療を必要とする哺乳動物患者における、治療、管理、遅延又は予防方法であって、処置を必要とする前記患者に対して、治療上有効量の実施形態1から11のいずれかに記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は実施形態12に記載のCNPプロドラッグを含む医薬組成物を投与する工程を含む方法。

[19] 前記CNPにより治療可能な1以上の疾患が、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト異形成症、線維性軟骨発生症、ロパーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候

群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コステロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症（例：ムエンケ症候群、クルゾン症候群、アペール症候群、ジャクソン-ワイス症候群、パイフェル症候群又はクルーゾン皮膚骨格症候群）、指症、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常骨異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフェ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される、実施形態15に記載の方法。

[20] 前記CNPにより治療可能な1以上の疾患が軟骨形成不全である、実施形態15又は16に記載の方法。