

【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2年1月23日(2020.1.23)

【公表番号】特表2019-505486(P2019-505486A)

【公表日】平成31年2月28日(2019.2.28)

【年通号数】公開・登録公報2019-008

【出願番号】特願2018-530079(P2018-530079)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/22	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	9/19	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/573	(2006.01)
A 6 1 K	31/728	(2006.01)
C 0 7 K	14/575	(2006.01)
C 1 2 N	15/16	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	38/22	Z N A
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	9/19	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/573	
A 6 1 K	31/728	
C 0 7 K	14/575	
C 1 2 N	15/16	

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月6日(2019.12.6)

【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】

C N P変異体を含む、i)対象において骨関節炎を処置するための、i i)対象において軟骨成長を増大させるための、i i i)対象において軟骨変性を遅延させるための、i v)骨関節炎を患う対象において骨関節炎の症候を改善するための、v)骨関節炎患者において運動技術(または運動能)を向上させるための、v i)骨関節炎患者において運動能の退化を阻害するための、v i i)骨関節炎を患う対象の罹患関節において可動域を拡大させるための、v i i i)骨関節炎を患う対象の罹患関節において硬直を軽減するための、i x)対象において滑膜炎を軽減するための、x)対象において骨関節炎の開始を予防するための、または、x i)対象において骨増殖体の成長を減少させるための、薬学的

組成物。

【請求項 2】

前記 C N P 変異体は、  
PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP37) (SEQ ID NO: 1);

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 2);

GDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC  
(Gly-CNP53) (SEQ ID NO: 3);

PDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC  
(Pro-CNP53) (SEQ ID NO: 4);

MDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC  
(Met-CNP53) (SEQ ID NO: 5);

DLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC  
[CNP-53(M48N)] (SEQ ID NO: 6);

LRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC  
(CNP-52) (SEQ ID NO: 7);

RVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC  
(CNP-51) (SEQ ID NO: 8);

VDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-  
50) (SEQ ID NO: 9);

DTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-49)  
(SEQ ID NO: 10);

TKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-48)  
(SEQ ID NO: 11);

KSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-47)  
(SEQ ID NO: 12);

SRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-46)  
(SEQ ID NO: 13);

RAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-45) (SEQ  
ID NO: 14);

AAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-44) (SEQ  
ID NO: 15);

AWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-43) (SEQ ID  
NO: 16);

WARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-42) (SEQ ID NO: 17);  
ARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-41) (SEQ ID NO: 18);  
RLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-40) (SEQ ID NO: 19);  
LLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-39) (SEQ ID NO: 20);  
LQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-38) (SEQ ID NO: 21);  
QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-37) (SEQ ID NO: 22);  
EHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-36) (SEQ ID NO: 23);  
HPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-35) (SEQ ID NO: 24);  
PNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-34) (SEQ ID NO: 25);  
NARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-33) (SEQ ID NO: 26);  
ARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-32) (SEQ ID NO: 27);  
RKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-31) (SEQ ID NO: 28);  
KYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-30) (SEQ ID NO: 29);  
YKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-29) (SEQ ID NO: 30);  
KGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-28) (SEQ ID NO: 31);  
GANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-27) (SEQ ID NO: 32);  
ANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-26) (SEQ ID NO: 33);  
NKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-25) (SEQ ID NO: 34);  
KKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-24) (SEQ ID NO: 35);  
KGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-23) (SEQ ID NO: 36);  
LSKGFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-21) (SEQ ID NO: 38);  
SKGFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-20) (SEQ ID NO: 39);  
KGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-19) (SEQ ID NO: 40);  
GCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-18) (SEQ ID NO: 41);  
QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGNSGLGC [CNP-37(M32N)] (SEQ ID NO: 43);  
PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-CNP-37) (SEQ ID NO: 44);  
MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-CNP-37) (SEQ ID NO: 45);

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSNSGLGC [Gly-CNP-37(M32N)] (SEQ ID NO: 46);

MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 47);

GHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (HSA-CNP-27) (SEQ ID NO: 48);

GHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSNSGLGC [HSA-CNP-27(M22N)] (SEQ ID NO: 49);

PGHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-HSA-CNP-27) (SEQ ID NO: 50);

MGHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-HSA-CNP-27) (SEQ ID NO: 51);

GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 52);

GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSNSGLGC [CNP-27(K4,5,9R, M22N)] (SEQ ID NO: 53);

PGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [Pro-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 54);

MGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [Met-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 55);

PEGIK-GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEG1K-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 56);

PEGIK-GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSNSGLGC [PEG1K-CNP-27(K4,5,9R, M22N)] (SEQ ID NO: 57);

PEG1K-PGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEG1K-Pro-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 58);

PEG1K-MGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEG1K-Met-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 59); PE012-GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEO12-CNP-27(K4,5,9R)]

(SEQ ID NO: 60);

PE012-GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSNSGLGC [PEO12-CNP-27(K4,5,9R, M22N)] (SEQ ID NO: 61);

PEO12-PGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEO12-Pro-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 62);

PEO12-MGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEO12-Met-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 63);

PEO24-GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEO24-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 64);

PEO24-GANRRGLSRGCFGLKLDRIGNSNGLGC [PEO24-CNP-27(K4,5,9R, M22N)]

(SEQ ID NO: 65);

PEO24-PGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEO24-Pro-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 66); および

PEO24-MGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEO24-Met-CNP-27(K4,5,9R)]

(SEQ ID NO: 67)

からなる群より選択される、請求項 1に記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

前記 C N P 変異体は、

PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 1);

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 2);

QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGNSNGLGC [CNP-37(M32N)] (SEQ ID NO: 43);

MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-CNP-37) (SEQ ID NO: 45);

PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-CNP-37) (SEQ ID NO: 44);

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGNSNGLGC (Gly-CNP-37 (M32N)) (SEQ ID NO: 46); および

MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 47)

からなる群より選択される、請求項 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

前記骨関節炎は、原発性骨関節炎または続発性骨関節炎である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

軟骨変性が生じた後に投与される、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

関節の損傷または外傷に応じて投与される、任意で、関節の損傷または外傷から 1 カ月以内に投与される、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

関節内にまたは皮下に投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

1 週間に 3 回、 1 週間に 2 回、 1 週間に 1 回、 または 2 週間に 1 回投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

軟骨成長の前記増大または軟骨変性の前記遅延は、前記対象の関節において観察され、任意で、前記関節は、膝、肩、肘、指、手、手首、股、首、脊柱、および背下部からなる群より選択される、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 10】**

軟骨の損傷または成長は、軟骨細胞の死／損失、プロテオグリカン（PG）の損失、またはコラーゲンの損失もしくはフィブリル化によって分析される、請求項1に記載の薬学的組成物。

**【請求項 11】**

薬学的に許容される賦形剤、キャリア、または希釈剤をさらに含む、請求項 1～10のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

**【請求項 12】**

pHが約4から約6であるクエン酸／クエン酸バッファーまたは酢酸／酢酸バッファーを含む調合物から調製された凍結乾燥剤である、請求項11に記載の薬学的組成物。

**【請求項 13】**

第2の剤とともに投与され、任意で、前記第2の剤は、抗炎症剤、NSAID、コルチコステロイド、およびヒアルロン酸からなる群より選択される、請求項1～12のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

**【請求項 14】**

前記罹患関節の可動域は、股関節の屈曲、股関節の伸展、股関節の外転、股関節の内転、膝の屈曲、または膝の伸展を測定することによって判定される、請求項1に記載の薬学的組成物。

**【請求項 15】**

前記対象は、少なくとも1つの軟骨関連バイオマーカーのレベルが増大していると同定されており、任意で、前記少なくとも1つの軟骨関連バイオマーカーは、CNP、cGM-P、コラーゲンII型のプロペプチドおよびそのフラグメント、コラーゲンII型およびそのフラグメント、オステオカルシン、増殖細胞核抗原（PCNA）、I型プロコラーゲンのプロペプチド（PINP）およびそのフラグメント、コラーゲンI型およびそのフラグメント、ならびにコンドロイチン硫酸アグリカンからなる群より選択される、請求項1～14のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

**【手続補正2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0041

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0041】**

本明細書中に記載される各特徴は、本開示の局面のいずれかの非限定的な解説用の例であり、したがって、本明細書中に記載される他のいかなる特徴とも組合せ可能であることが意図されていると理解される。例えば、特徴が、「一態様」、「特定の態様」、「一部の態様」、「更なる態様」、「特定の例示的な態様」、および／または「別の態様」等の文言と共に記載されている場合、これらの特徴はそれぞれ、本明細書中に記載される他のいかなる特徴とも組み合わせられてよく、考えられる組合せが全て一覧にされている必要はない。範囲に収まる値の例が開示されている場合、これらの例はいずれも、範囲の考えられるエンドポイントとして意図され、そのようなエンドポイント間のあらゆる全ての数値が意図され、そして上下のエンドポイントのあらゆる全ての組合せが想定されている。

**[本発明1001]**

対象において骨関節炎を処置する方法であって、CNP変異体を含む組成物をそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法。

**[本発明1002]**

対象において軟骨成長を増大させる方法であって、CNP変異体を含む組成物をそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法。

**[本発明1003]**

対象において軟骨変性を遅延させる方法であって、CNP変異体を含む組成物をそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法。

[本発明1004]

骨関節炎を患う対象において骨関節炎の症候を改善する方法であって、CNP変異体を含む組成物をそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法。

[本発明1005]

骨関節炎患者において運動技術（または運動能）を向上させる方法であって、CNP変異体を含む組成物をそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法。

[本発明1006]

骨関節炎患者において運動能の退化を阻害する方法であって、CNP変異体を含む組成物をそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法。

[本発明1007]

骨関節炎を患う対象の罹患関節において可動域を拡大させる方法であって、CNP変異体を含む組成物をそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法。

[本発明1008]

骨関節炎を患う対象の罹患関節において硬直を軽減する方法であって、CNP変異体を含む組成物をそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法。

[本発明1009]

対象において滑膜炎を軽減する方法であって、CNP変異体を含む組成物をそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法。

[本発明1010]

対象において骨関節炎の開始を予防する方法であって、CNP変異体を含む組成物をそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法。

[本発明1011]

対象において骨増殖体の成長を減少させる方法であって、CNP変異体を含む組成物をそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法。

[本発明1012]

前記CNP変異体は、

PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP37) (SEQ ID NO: 1);

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 2);

GDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Gly-CNP53) (SEQ ID NO: 3);

PDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-CNP53) (SEQ ID NO: 4);

MDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-CNP53) (SEQ ID NO: 5);

DLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC [CNP-53(M48N)] (SEQ ID NO: 6);

LRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-52) (SEQ ID NO: 7);

RVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-51) (SEQ ID NO: 8);

VDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-50) (SEQ ID NO: 9);

DTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-49) (SEQ ID NO: 10);

TKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-48) (SEQ ID NO: 11);

KSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-47) (SEQ ID NO: 12);

SRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-46) (SEQ ID NO: 13);

RAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-45) (SEQ ID NO: 14);

AAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-44) (SEQ ID NO: 15);

AWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-43) (SEQ ID NO: 16);

WARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-42) (SEQ ID NO: 17);  
ARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-41) (SEQ ID NO: 18);  
RLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-40) (SEQ ID NO: 19);  
LLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-39) (SEQ ID NO: 20);  
LQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-38) (SEQ ID NO: 21);  
QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-37) (SEQ ID NO: 22);  
EHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-36) (SEQ ID NO: 23);  
HPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-35) (SEQ ID NO: 24);  
PNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-34) (SEQ ID NO: 25);  
NARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-33) (SEQ ID NO: 26);  
ARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-32) (SEQ ID NO: 27);  
RKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-31) (SEQ ID NO: 28);  
KYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-30) (SEQ ID NO: 29);  
YKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-29) (SEQ ID NO: 30);  
KGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-28) (SEQ ID NO: 31);  
GANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-27) (SEQ ID NO: 32);  
ANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-26) (SEQ ID NO: 33);  
NKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-25) (SEQ ID NO: 34);  
KKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-24) (SEQ ID NO: 35);  
KGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-23) (SEQ ID NO: 36);  
LSKGFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-21) (SEQ ID NO: 38);  
SKGFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-20) (SEQ ID NO: 39);  
KGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-19) (SEQ ID NO: 40);  
GCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-18) (SEQ ID NO: 41);  
QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGNSGLGC [CNP-37(M32N)] (SEQ ID NO: 43);  
PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-CNP-37) (SEQ ID NO: 44);  
MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-CNP-37) (SEQ ID NO: 45);

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSNSGLGC [Gly-CNP-37(M32N)] (SEQ ID NO: 46);

MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 47);

GHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (HSA-CNP-27) (SEQ ID NO: 48);

GHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSNSGLGC [HSA-CNP-27(M22N)] (SEQ ID NO: 49);

PGHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-HSA-CNP-27) (SEQ ID NO: 50);

MGHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-HSA-CNP-27) (SEQ ID NO: 51);

GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 52);

GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSNSGLGC [CNP-27(K4,5,9R, M22N)] (SEQ ID NO: 53);

PGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [Pro-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 54);

MGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [Met-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 55);

PEGIK-GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEG1K-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 56);

PEGIK-GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSNSGLGC [PEG1K-CNP-27(K4,5,9R, M22N)] (SEQ ID NO: 57);

PEG1K-PGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEG1K-Pro-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 58);

PEG1K-MGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEG1K-Met-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 59); PE012-GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEO12-CNP-27(K4,5,9R)]

(SEQ ID NO: 60);

PE012-GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSNSGLGC [PEO12-CNP-27(K4,5,9R, M22N)] (SEQ ID NO: 61);

PEO12-PGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEO12-Pro-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 62);

PEO12-MGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEO12-Met-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 63);

PEO24-GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEO24-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 64);

PEO24-GANRRGLSRGCFGLKLDRIGNSNGLGC [PEO24-CNP-27(K4,5,9R, M22N)]

(SEQ ID NO: 65);

PEO24-PGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEO24-Pro-CNP-27(K4,5,9R)] (SEQ ID NO: 66); および

PEO24-MGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC [PEO24-Met-CNP-27(K4,5,9R)]

(SEQ ID NO: 67)

からなる群より選択される、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1013]

前記CNP変異体は、

PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP-37) (SEQ

ID NO: 1);

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 2);

QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGNSNGLGC [CNP-37(M32N)] (SEQ ID NO: 43);

MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-CNP-37) (SEQ ID NO: 45);

PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-CNP-37) (SEQ ID NO: 44);

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGNSNGLGC (Gly-CNP-37 (M32N)) (SEQ ID NO: 46); および

MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Met-Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 47)

からなる群より選択される、本発明1012の方法。

[本発明1014]

前記骨関節炎は、原発性骨関節炎である、本発明1001の方法。

[本発明1015]

前記骨関節炎は、続発性骨関節炎である、本発明1001の方法。

[本発明1016]

前記CNP変異体は、軟骨変性が生じた後に投与される、本発明1014の方法。

[本発明1017]

前記CNP変異体は、関節の損傷または外傷に応じて投与される、本発明1015の方法。

[本発明1018]

前記CNP変異体は、関節の損傷または外傷から1ヶ月以内に投与される、本発明1017の方法。

[本発明1019]

前記CNP変異体を含む組成物は、関節内に投与される、前記本発明のいずれかの方法。

。

[本発明1020]

前記CNP変異体を含む組成物は、皮下に投与される、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1021]

前記CNP変異体を含む組成物は、1週間に3回、1週間に2回、1週間に1回、または2週

間に1回投与される、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1022]

軟骨成長の前記増大または軟骨変性の前記遅延は、前記対象の関節において観察される、本発明1002または1003の方法。

[本発明1023]

前記関節は、膝、肩、肘、指、手、手首、股、首、脊柱、および背下部からなる群より選択される、本発明1022の方法。

[本発明1024]

軟骨の損傷または成長は、軟骨細胞の死／損失、プロテオグリカン（PG）の損失、またはコラーゲンの損失もしくはフィブリル化によって分析される、本発明1002または1003の方法。

[本発明1025]

前記CNP変異体を含む組成物は、薬学的に許容される賦形剤、キャリア、または希釈剤をさらに含む、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1026]

前記組成物は、pHが約4から約6であるクエン酸／クエン酸バッファーまたは酢酸／酢酸バッファーを含む調合物から調製された凍結乾燥剤である、本発明1025の方法。

[本発明1027]

第2の剤の投与をさらに含む、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1028]

前記第2の剤は、抗炎症剤、NSAID、コルチコステロイド、およびヒアルロン酸からなる群より選択される、本発明1027の方法。

[本発明1029]

前記罹患関節の可動域は、股関節の屈曲、股関節の伸展、股関節の外転、股関節の内転、膝の屈曲、または膝の伸展を測定することによって判定される、本発明1007の方法。

[本発明1030]

前記対象は、少なくとも1つの軟骨関連バイオマーカーのレベルが増大していると同定されている、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1031]

前記少なくとも1つの軟骨関連バイオマーカーは、CNP、cGMP、コラーゲンII型のプロペプチドおよびそのフラグメント、コラーゲンII型およびそのフラグメント、オステオカルシン、増殖細胞核抗原（PCNA）、I型プロコラーゲンのプロペプチド（PINP）およびそのフラグメント、コラーゲンI型およびそのフラグメント、ならびにコンドロイチン硫酸アグリカンからなる群より選択される、本発明1030の方法。