

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7638973号

(P7638973)

(45)発行日 令和7年3月4日(2025.3.4)

(24)登録日 令和7年2月21日(2025.2.21)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 229/12 (2006.01)

C 0 7 C 229/12

C S P

A 6 1 K 9/51 (2006.01)

A 6 1 K 9/51

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/7105(2006.01)

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00

請求項の数 28 (全128頁)

(21)出願番号 特願2022-518191(P2022-518191)

(86)(22)出願日 令和2年9月18日(2020.9.18)

(65)公表番号 特表2022-549253(P2022-549253
A)

(43)公表日 令和4年11月24日(2022.11.24)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/051613

(87)国際公開番号 WO2021/055835

(87)国際公開日 令和3年3月25日(2021.3.25)

審査請求日 令和5年9月15日(2023.9.15)

(31)優先権主張番号 62/902,929

(32)優先日 令和1年9月19日(2019.9.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 513084469

モデルナティエックス インコーポレイ
テッド
ModernaTX, Inc.
アメリカ合衆国02142マサチューセ
ッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリー
ト325

(74)代理人 100105957

弁理士 恩田 誠

(74)代理人 100068755

弁理士 恩田 博宣

(74)代理人 100142907

弁理士 本田 淳

(74)代理人 100152489

弁理士 中村 美樹

最終頁に続く

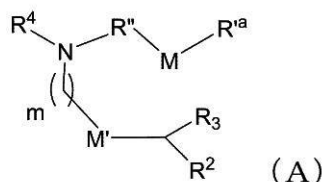
(54)【発明の名称】 治療薬の細胞内送達のためのカーボネート含有脂質化合物及び組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(A)：

【化1】

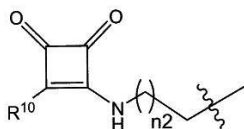


の化合物、もしくはそのN-オキシド、またはその塩であって、式中、

mが、5、6、7、8、及び9から選択され、

R²及びR³が、各々独立して、H、非置換C₁₋₁₄アルキル、及び非置換C₂₋₁₄アルケニルからなる群から選択され、R⁴が、-(CH₂)_nOH (nが、1、2、3、4、及び5から選択される)、及び

【化 2】



(n_2 が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択される)から選択され、 R^{10} が、 $-N(R)_2$ であり、各Rが、独立して、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され、

M及びM'が、各々独立して、 $-OC(O)O-$ 及び $-C(O)O-$ から選択され、

M及びM'のうちの少なくとも1つが、 $-OC(O)O-$ であり、

R^a が、非置換 C_{1-18} アルキルまたは非置換 C_{2-18} アルケニルであり、

R'' が C_3-C_{13} アルキレンである、化合物、もしくはそのN-オキシド、またはその塩。

【請求項 2】

R'' が、

【化 3】



から選択され、

【化 4】



が、Nとの結合点を示し、

【化 5】

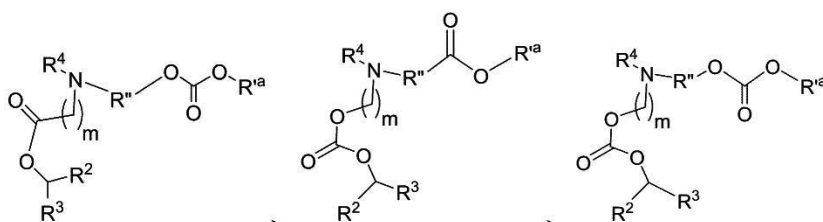


が、Mとの結合点を示す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物が、以下の構造：

【化 6】



のうちの1つを有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^a が、

10

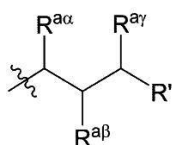
20

30

40

50

【化 7】



であり、

【化 8】



が、結合点を示し、

$R^{\alpha\alpha}$ 、 $R^{\alpha\beta}$ 、及び $R^{\alpha\gamma}$ が、各々独立して、H、非置換 C_{1-12} アルキル、及び非置換 C_{2-12} アルケニルからなる群から選択され、 $R^{\alpha\alpha}$ 、 $R^{\alpha\beta}$ 、及び $R^{\alpha\gamma}$ のうちの少なくとも1つが、非置換 C_{1-12} アルキル及び非置換 C_{2-12} アルケニルからなる群から選択され、

R' が、非置換 C_{1-12} アルキルまたは非置換 C_{2-12} アルケニルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

$R^{\alpha\beta}$ 及び $R^{\alpha\gamma}$ が、各々 H であり、 $R^{\alpha\alpha}$ が、非置換 C_{1-6} アルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

$R^{\alpha\alpha}$ 及び $R^{\alpha\gamma}$ が、各々 H であり、 $R^{\alpha\beta}$ が、非置換 C_{1-6} アルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^{\alpha\beta}$ が、非置換 C_2 アルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^{\alpha\alpha}$ 及び $R^{\alpha\beta}$ が、各々 H であり、 $R^{\alpha\gamma}$ が、非置換 C_{1-6} アルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^{\alpha\gamma}$ が、非置換 C_5 または非置換 C_6 アルキルである、請求項 8 に記載の化合物。

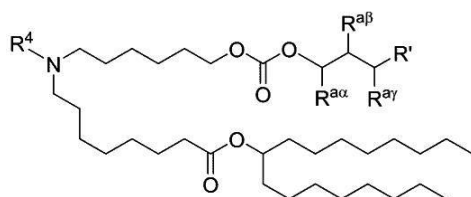
【請求項 10】

R' が、非置換 C_5 または非置換 C_6 アルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記化合物が、以下の構造：

【化 9】



を有する、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 12】

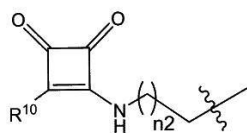
R^4 が、 $-(CH_2)_nOH$ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^4 が、 $-(CH_2)_2OH$ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 14】

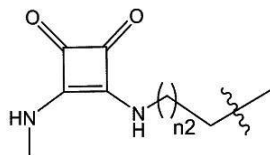
R^4 が、
【化 1 0】



である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^4 が、
【化 1 1】



である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

n_2 が、2 または 4 である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

10

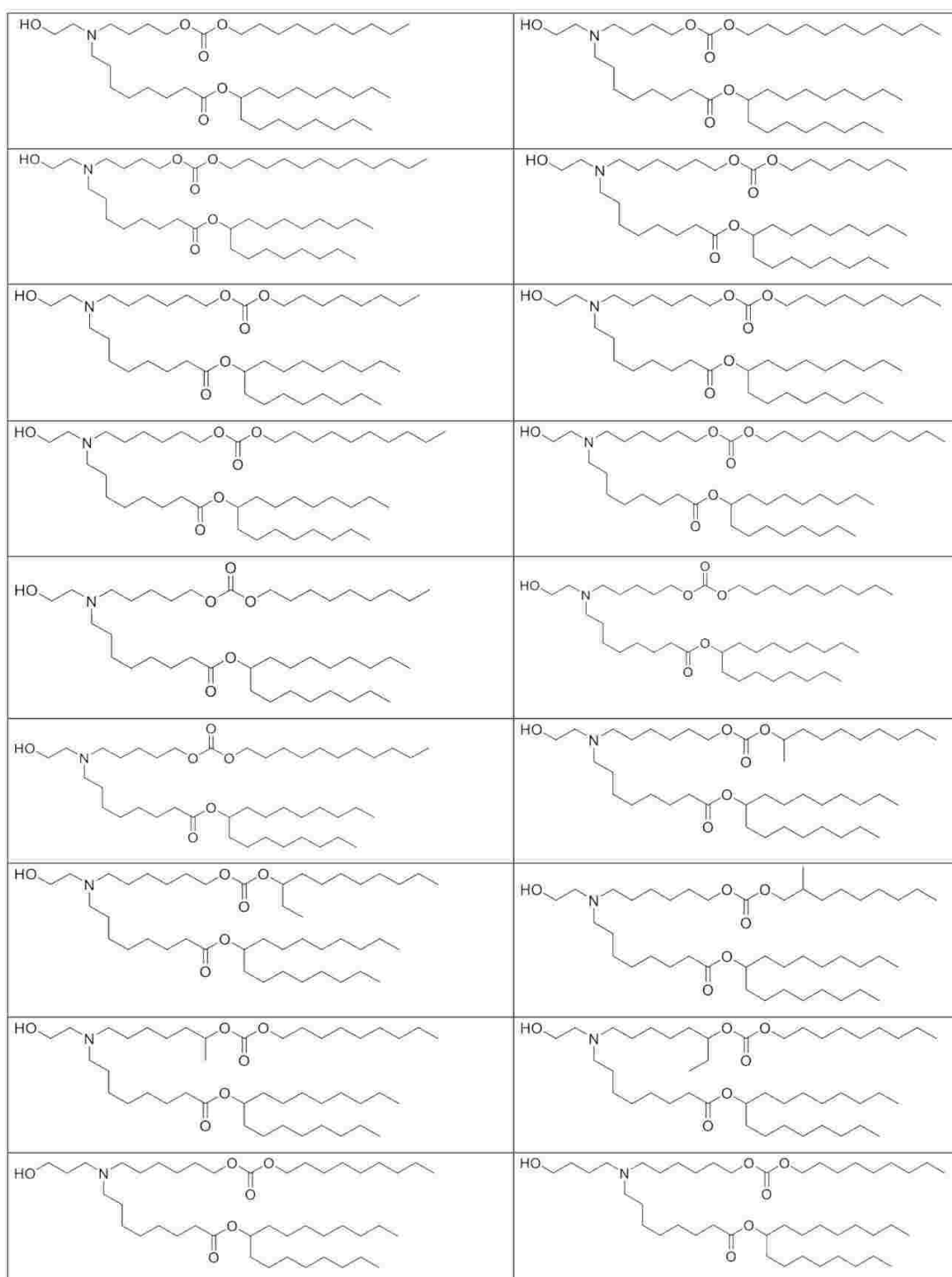
20

30

40

50

【化 1 2 - 1】



10

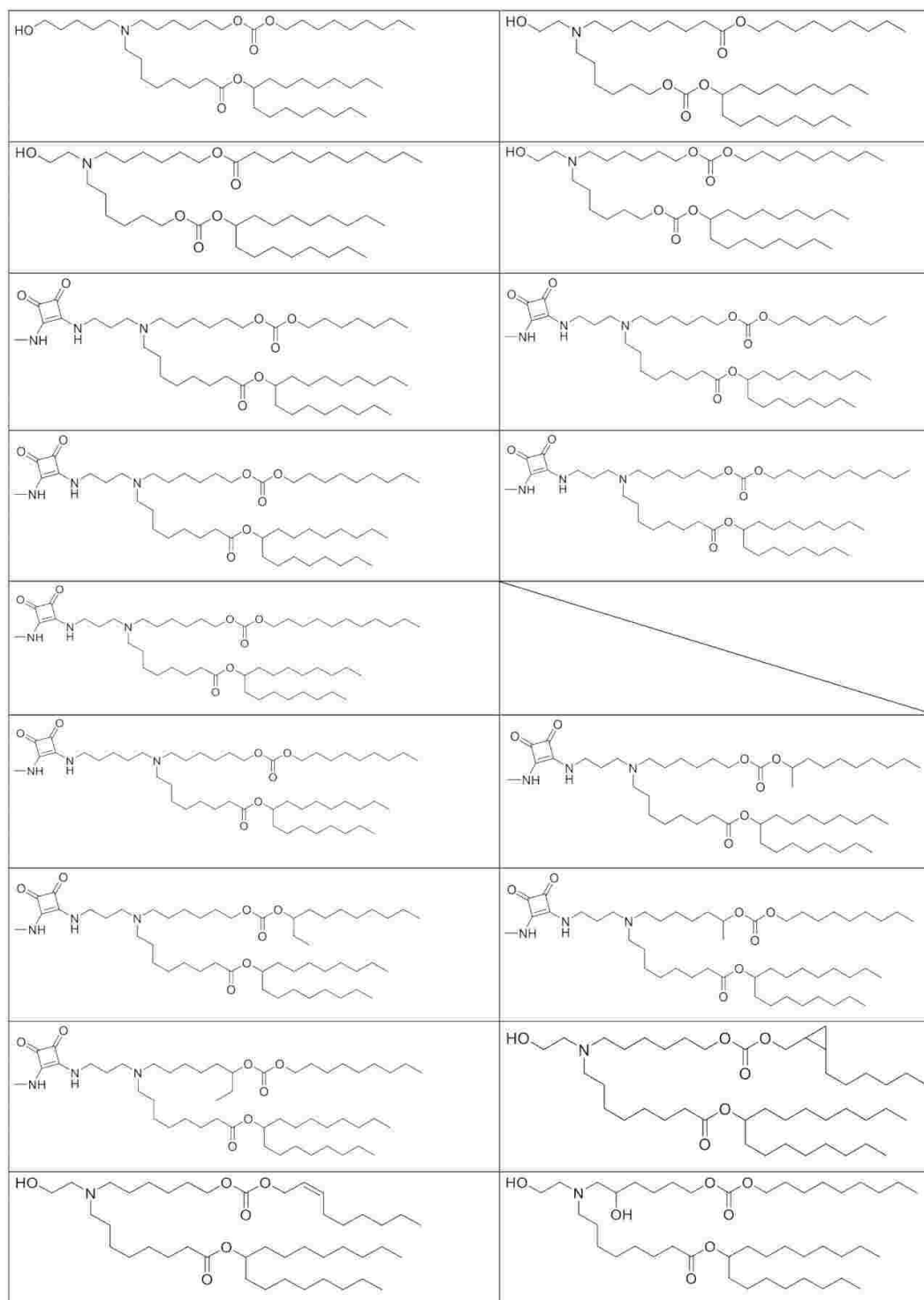
20

30

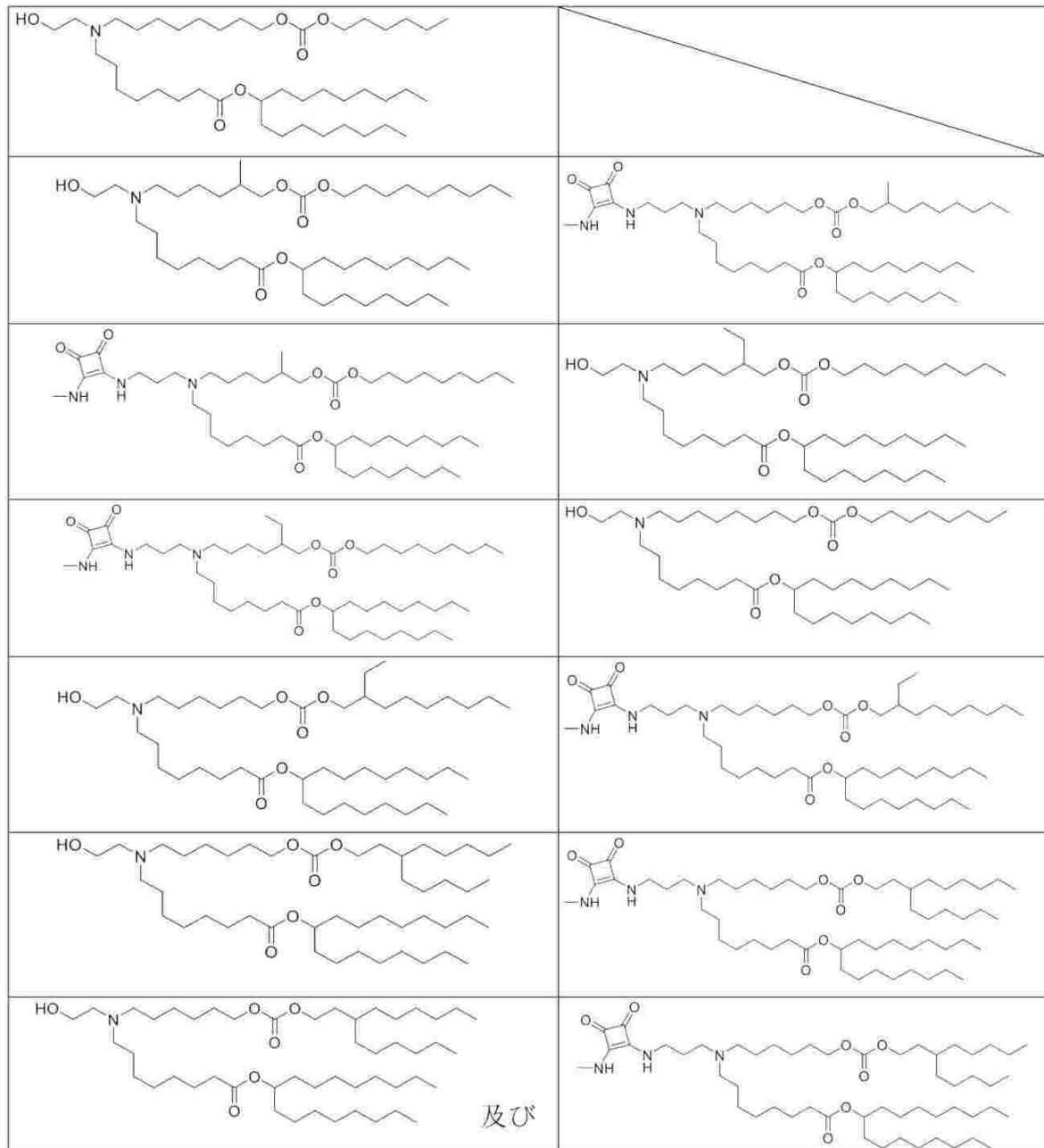
40

50

【化 1 2 - 2】



【化 1 2 - 3】



から選択される、化合物。

【請求項 1 8】

請求項 1 または 2 に記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG 脂質と、を含む、空の脂質ナノ粒子（空の LNP）。

【請求項 1 9】

（a）約 40 mol % ～ 約 60 mol % の前記化合物と、約 0 mol % ～ 約 20 mol % のリン脂質と、約 30 mol % ～ 約 50 mol % の構造的脂質と、約 0 mol % ～ 約 5 mol % の PEG 脂質と、を含み、

（b）前記リン脂質が、以下：

- 1, 2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DLPC）、
- 1, 2-ジミリストイル-sn-グリセロ-ホスホコリン（DMPC）、
- 1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DOPC）、
- 1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DPPC）、
- 1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC）、

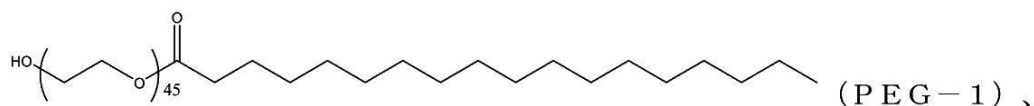
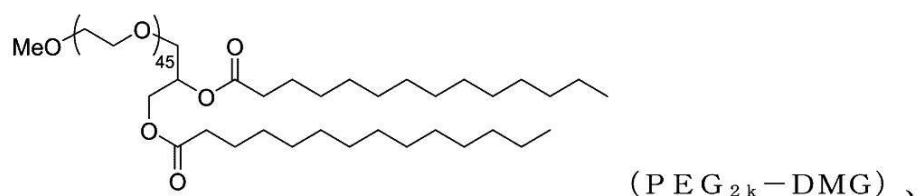
1, 2-ジウンデカノイル-s n-グリセロ-ホスホコリン (DUPC)、
 1-パルミトイル-2-オレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (POPC)、
 1, 2-ジ-*O*-オクタデセニル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (18:0 Diether PC)、
 1-オレオイル-2-コレステリルヘミスクシノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (OChemSPC)、
 1-ヘキサデシル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (C16 Lyso PC)、
 1, 2-ジリノレノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、
 1, 2-ジアラキドノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、
 1, 2-ジドコサヘキサエノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、
 1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DOPE)、
 1, 2-ジフィタノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (ME 16.0 PE)、
 1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、
 1, 2-ジリノレノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、
 1, 2-ジリノレノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、
 1, 2-ジアラキドノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、
 1, 2-ジドコサヘキサエノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、
 1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-rac-(1-グリセロール)ナトリウム塩 (DOPG)、
 スフィンゴミエリン、及びそれらの混合物
 からなる群から選択され、

(c) 前記構造的脂質が、コレステロール、フェコステロール、シトステロール、エルゴステロール、カンペステロール、スチグマステロール、ブラジカステロール、及びそれらの混合物からなる群から選択され、

(d) 前記PEG脂質が、PEG修飾ホスファチジルエタノールアミン、PEG修飾ホスファチジン酸、PEG修飾セラミド、PEG修飾ジアルキルアミン、PEG修飾ジアシルグリセロール、PEG修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物からなる群から選択され、および／または

(e) 前記PEG脂質が、PEG_{2k}-DMG及びPEG-1:

【化13】



及びそれらの混合物から選択される、請求項18に記載の空のLNP。

【請求項20】

請求項18に記載の空のLNPと、1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、充填された脂質ナノ粒子（充填されたLNP）。

【請求項21】

前記1つ以上の治療薬及び／または予防薬が、核酸である、請求項20に記載の充填されたLNP。

【請求項22】

前記核酸が、RNAであり、前記RNAが、短い干渉RNA (siRNA)、非対称干

10

20

30

40

50

渉RNA (a i RNA)、RNA干渉 (RNA i) 分子、マイクロRNA (m i RNA)、アンタゴミル、アンチセンスRNA、リボザイム、ダイサー基質RNA (d s RNA)、小さいヘアピンRNA (s h RNA)、メッセンジャーRNA (m RNA)、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の充填されたLNP。

【請求項 2 3】

前記RNAが、mRNAである、請求項 2 2 に記載の充填されたLNP。

【請求項 2 4】

請求項 2 0 に記載の充填されたLNPと、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 2 5】

対象内の細胞および／または対象の臓器に治療薬及び／または予防薬を送達するための薬学的組成物であって、請求項 2 0 に記載の充填されたLNPを含む、薬学的組成物。

【請求項 2 6】

対象の臓器に治療薬及び／または予防薬を特異的に送達するための薬学的組成物であって、請求項 2 0 に記載の充填されたLNPを含む、薬学的組成物。

【請求項 2 7】

対象内の細胞において目的のポリペプチドを生成するための薬学的組成物であって、請求項 2 0 に記載の充填されたLNPを含む、薬学的組成物。

【請求項 2 8】

疾患または障害の治療を必要とする対象における疾患または障害を治療するための薬学的組成物であって、請求項 2 0 に記載の充填されたLNPを含む、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2019年9月19日出願の米国仮出願第62／902,929号の優先権及び利益を主張し、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、哺乳類の細胞または臓器に1つ以上の治療剤及び／または予防剤を送達する及び／またはポリペプチドを生成するための新規化合物、かかる化合物を含む組成物、及び脂質ナノ粒子組成物に関与する方法を提供する。新規の脂質に加えて、開示の脂質ナノ粒子組成物は、特定の分率で1つ以上のカチオン性及び／またはイオン性アミノ脂質、多価不飽和脂質を含むリン脂質、PEG脂質、構造的脂質、及び／または治療剤及び／または予防剤を含み得る。

【背景技術】

【0003】

低分子薬物、タンパク質、及び核酸などの生物学的活性物質の効果的な標的送達は、継続的な医学的課題の代表である。特に、細胞への核酸の送達は、かかる種の相対的不安定性及び低い細胞透過性によって困難になる。したがって、細胞への核酸などの治療剤及び／または予防剤の送達を促進する方法及び組成物を開発する必要性が存在する。

【0004】

脂質含有ナノ粒子組成物、リボソーム、及びリボプレックスは、細胞及び／または細胞内区画への小分子薬物、タンパク質、及び核酸などの生物学的活性物質の輸送ビヒクルとして効果的であることが証明されている。かかる組成物は、概して、1つ以上の「カチオン性」及び／またはアミノ（イオン性）脂質、多価不飽和脂質を含むリン脂質、構造的脂質（例えば、ステロール）、及び／またはポリエチレングリコールを含有する脂質（PEG脂質）を含む。カチオン性及び／またはイオン性脂質としては、例えば、容易にプロトン化することができるアミン含有脂質が挙げられる。かかる様々な脂質含有ナノ粒子組成物が実証されているが、安全性、有効性、及び特異性の改善は依然として欠如している。

【発明の概要】

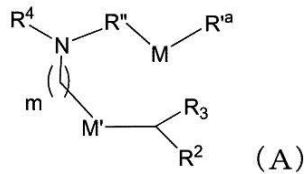
【0005】

本開示は、新規の化合物、組成物、及びそれらに關与する方法を提供する。

【0006】

いくつかの態様では、本開示は、式（A）：

【化1】



10

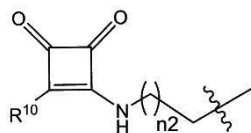
の化合物、もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体であって、式中、

mが、5、6、7、8、及び9から選択され、

R²及びR³が、各々独立して、H、C₁₋₁₄アルキル、及びC₂₋₁₄アルケニルからなる群から選択され、

R⁴が、-(CH₂)_nOH（nが、1、2、3、4、及び5から選択される）、及び

【化2】



20

（n₂が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択される）から選択され、R¹⁰が、-N(R)₂であり、各Rが、独立して、C₁₋₆アルキル、C₂₋₃アルケニル、及びHからなる群から選択され、

M及びM'が、各々独立して、-OC(O)O-及び-C(O)O-から選択され、

M及びM'のうちの少なくとも1つが、-OC(O)O-であり、

R^aが、C₁₋₁₈アルキルまたはC₂₋₁₈アルケニルであり、

R''が、任意にOHで置換されたC₃₋₁₃アルキルである、式（A）の化合物、もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体に関する。

30

【発明を実施するための形態】

【0007】

本開示は、新規の脂質及び新規の脂質を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）に関する。開示はまた、治療剤及び／または予防剤を哺乳類の細胞に送達する方法、治療剤及び／または予防剤を哺乳類の臓器に特異的に送達する方法、哺乳類の細胞において目的のポリペプチドを生成する方法、他の脂質を含むLNPと比較して哺乳類の細胞において生成されるタンパク質のレベルを改善する方法、ならびに疾患または障害の治療を必要とする哺乳類における疾患または障害を治療する方法を提供する。例えば、細胞において目的のポリペプチドを生成する方法は、mRNAを含むナノ粒子を哺乳類の細胞と接触させることに關与し、それによってmRNAを翻訳して目的のポリペプチドを生成させることができる。哺乳類の細胞または臓器に治療剤及び／または予防剤を送達する方法は、治療剤及び／または予防剤を含むナノ粒子組成物を対象に投与することに関与し得、投与が、細胞または臓器を組成物と接触させることに關与し、それによって治療剤及び／または予防剤が細胞または臓器に送達される。かかる送達する方法は、インビトロまたはインビボであり得る。

40

【0008】

本開示は、中央アミン部分及び少なくとも1つの生分解性基を含む脂質を提供する。本明細書に記載の脂質は、哺乳類の細胞または臓器に治療剤及び／または予防剤を送達する

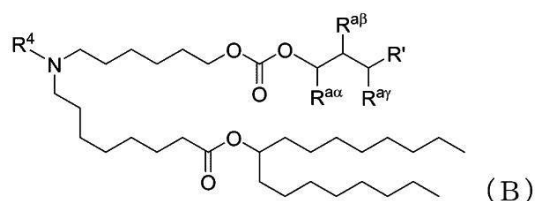
50

ために、脂質ナノ粒子組成物で有利に使用され得る。例えば、本明細書に記載の脂質は、ほとんどまたは全く免疫原性を有さない。例えば、式 (A)、(A 1)、(A 2)、(A 3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Y a) (I A)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I I)、(I I a)、または (I I b) の脂質化合物は、参照脂質 (例えば、MC 3、KC 2、または DL i n DMA) と比較して、低い免疫原性を有する。例えば、本明細書に開示の脂質及び治療薬または予防薬を含む製剤は、参照脂質 (例えば、MC 3、KC 2、または DL i n DMA) 及び同じ治療薬または予防薬を含む対応する製剤と比較して、増加した治療指数を有する。

【0009】

いくつかの態様では、開示は、式 (B) :

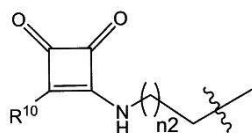
【化3】



の化合物であって、式中、

R^4 が、 $-(CH_2)_nOH$ (n が、1、2、3、4、及び 5 から選択される)、及び

【化4】



(n_2 が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 から選択される) から選択され、 R^{10} が、 $-N(R)_2$ であり、各 R が、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択され、

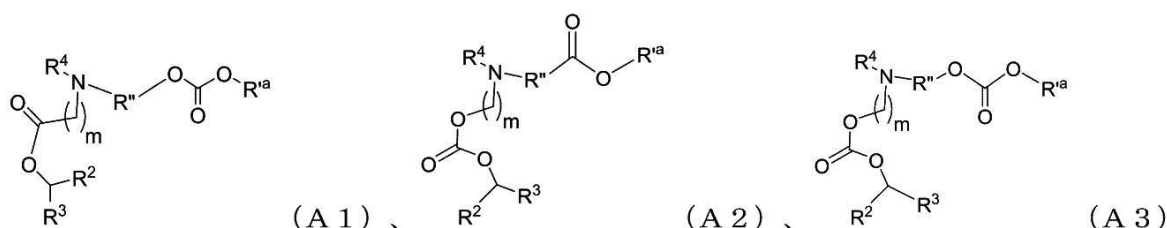
$R^{\alpha\alpha}$ 、 $R^{\alpha\beta}$ 、及び $R^{\gamma\gamma}$ が、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、及び C_{2-12} アルケニルからなる群から選択され、 $R^{\alpha\alpha}$ 、 $R^{\alpha\beta}$ 、及び $R^{\gamma\gamma}$ のうちの少なくとも 1 つが、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルからなる群から選択され、

R' が、 C_{1-12} アルキルまたは C_{2-12} アルケニルである、式 (B) の化合物に関する。

【0010】

いくつかの態様では、開示は、式 (A 1)、(A 2)、または (A 3) :

【化5】



の化合物であって、式中、

10

20

30

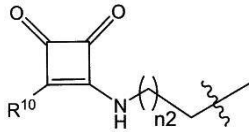
40

50

m が、5、6、7、8、及び9から選択され、

R^2 及び R^3 が、各々独立して、 H 、 C_{1-14} アルキル、及び C_{2-14} アルケニルからなる群から選択され、

R^4 が、 $-(CH_2)_nOH$ (n が、1、2、3、4、及び5から選択される)、及び【化6】

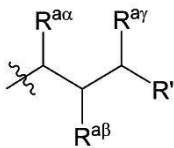


10

(n_2 が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択される)から選択され、 R^{10} が、 $-N(R)_2$ であり、各 R が、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択され、

R^a が、

【化7】



20

であり、

$R^{a\alpha}$ 、 $R^{a\beta}$ 、及び $R^{a\gamma}$ が、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、及び C_{2-12} アルケニルからなる群から選択され、 $R^{a\alpha}$ 、 $R^{a\beta}$ 、及び $R^{a\gamma}$ のうちの少なくとも1つが、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルからなる群から選択され、

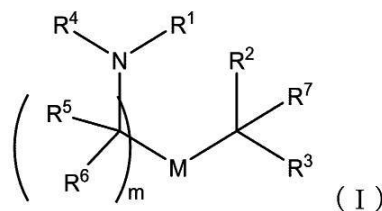
R'' が、任意に OH で置換された C_3-C_{13} アルキルであり、

R' が、 C_{1-12} アルキルまたは C_{2-12} アルケニルである、式(A1)、(A2)、または(A3)の化合物に関する。

【0011】

いくつかの態様では、開示は、式(I)：

【化8】



(I)

の化合物、もしくはその N -オキシド、

またはその塩もしくは異性体であって、式中、

R^1 が、 C_{5-30} アルキル、 C_{5-20} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R''M'R'$ からなる群から選択され、

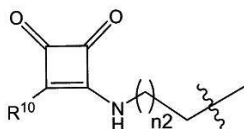
R^2 及び R^3 が、独立して、 H 、 C_{1-14} アルキル、 C_{2-14} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R^*OR^*$ からなる群から選択されるか、または R^2 及び R^3 が、それらが結合している原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し、

R^4 が、 $-(CH_2)_nOH$ (n が、1、2、3、4、及び5から選択される)、及び

40

50

【化 9】



(n_2 が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択される) から選択され、 R^{10} が、 $-N(R)_2$ であり、各 R が、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択され、

各 R^5 が、独立して、 OH 、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択され、

各 R^6 が、独立して、 OH 、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択され、

M が、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)-NR^M-C(O)O-$ 、 $-O-M''-O-$ 、 $-OC(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)O-$ 、 $-NR^M C(O)NR^M-$ 、 $-O-N=C(R^M)-$ 、 $SO-$ 、 $-OS-$ 、 $-S(R^M)_2O-$ 、 $-O-S(R^M)_2-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ から選択され、 M'' が、結合、 $-(CH_2)_z C(O)-$ 、 C_{1-13} アルキル、 C_{2-13} アルケニル、 $-B(R^{**})-$ 、 $-Si(R^{**})_2-$ 、 $-S(R^{**})_2-$ 、または $-S(O)-$ であり、 z が、1、2、3、または4であり、

M' が、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-M''-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-NR^M-C(O)O-$ 、 $-O-M''-O-$ 、 $-C(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)O-$ 、 $-NR^M C(O)NR^M-$ 、 $-O-N=C(R^M)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR^M)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-OS-$ 、 $S(R^M)_2O-$ 、 $-O-S(R^M)_2-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、 M'' が、結合、 $-(CH_2)_z C(O)-$ 、 C_{1-13} アルキル、 C_{2-13} アルケニル、 $-B(R^{**})-$ 、 $-Si(R^{**})_2-$ 、 $-S(R^{**})_2-$ 、または $-S(O)-$ であり、 z が、1、2、3、または4であり、

R^7 が、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択され、

各 R が、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキル-アリール、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択され、

各 R' が、独立して、 C_{1-18} アルキル、 C_{2-18} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、 $(CH_2)_q OR^*$ 、及び H からなる群から選択され、

各 q が、独立して、1、2、及び3から選択され、

各 R^M が、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-6} アルケニルからなる群から選択され、

各 R'' が、独立して、 C_{3-15} アルキル及び C_{3-15} アルケニルからなる群から選択され、

各 $R^{*''}$ が、 C_{1-15} アルキル、及び C_{2-15} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^* が、独立して、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^{**} が、独立して、 H 、 OH 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 $(CH_2)_q OR^*$ 、及び $(CH_2)_q OH$ からなる群から選択され、

各 Y が、独立して、 C_{3-6} 炭素環であり、

m が、5、6、7、8、9、10、11、12、及び13から選択される、式 (I) の化合物、もしくはその N -オキシド、またはその塩もしくは異性体に関する。

【0012】

いくつかの態様では、開示は、式 (I') :

10

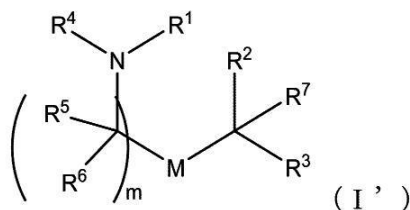
20

30

40

50

【化10】



の化合物、もしくはそのN-オキシド、

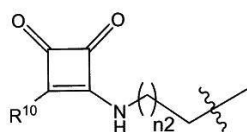
またはその塩もしくは異性体であって、式中、

R^1 が、 C_5-30 アルキル、 C_5-20 アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R^*M'R^*$ からなる群から選択され、

R^2 及び R^3 が、独立して、H、 C_1-14 アルキル、 C_2-14 アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R^*OR^*$ からなる群から選択されるか、また R^3 が、それらが結合している原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し、

R^4 が、 $-(CH_2)_nOH$ (n が、1、2、3、4、及び5から選択される)、及び

【化11】



(n_2 が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択される)から選択され、 R^{10} が、 $-N(R)_2$ であり、各Rが、独立して、 C_1-6 アルキル、 C_2-3 アルケニル、及びHからなる群から選択され、

各 R^5 が、独立して、OH、 C_1-3 アルキル、 C_2-3 アルケニル、及びHからなる群から選択され、

各 R^6 が、独立して、OH、 C_1-3 アルキル、 C_2-3 アルケニル、及びHからなる群から選択され、

Mが、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-M''-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-NR^M-C(O)O-$ 、 $-O-M''-O-$ 、 $-C(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)O-$ 、 $-NR^MC(O)NR^M-$ 、 $-O-N=C(R^M)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR^M)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-OS-$ 、 $S(R^M)_2O-$ 、 $-O-S(R^M)_2-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、 M'' が、結合、 $-(CH_2)_zC(O)-$ 、 C_1-13 アルキル、 C_2-13 アルケニル、 $-B(R^{**})-$ 、 $-Si(R^{**})_2-$ 、 $-S(R^{**})_2-$ 、または $-S(O)-$ であり、 z が、1、2、3、または4であり、

M' が、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)-NR^M-C(O)O-$ 、 $-O-M''-O-$ 、 $-OC(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)O-$ 、 $-NR^MC(O)NR^M-$ 、 $-O-N=C(R^M)-$ 、 $SO-$ 、 $-OS-$ 、 $-S(R^M)_2O-$ 、 $-O-S(R^M)_2-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ から選択され、 M'' が、結合、 $-(CH_2)_zC(O)-$ 、 C_1-13 アルキル、 C_2-13 アルケニル、 $-B(R^{**})-$ 、 $-Si(R^{**})_2-$ 、 $-S(R^{**})_2-$ 、または $-S(O)-$ であり、 z が、1、2、3、または4であり、

R^7 が、 C_1-3 アルキル、 C_2-3 アルケニル、及びHからなる群から選択され、

各 R' が、独立して、 C_1-18 アルキル、 C_2-18 アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、 $(CH_2)_qOR^*$ 、及びHからなる群から選択され、

各 q が、独立して、1、2、及び3から選択され、

各 R^M が、独立して、H、 C_1-6 アルキル、及び C_2-6 アルケニルからなる群から選

10

20

30

40

50

択され、

各 R'' が、独立して、 C_3-15 アルキル及び C_3-15 アルケニルからなる群から選択され、

各 R^* が、 C_1-15 アルキル、及び C_2-15 アルケニルからなる群から選択され、

各 R^* が、独立して、 C_1-12 アルキル及び C_2-12 アルケニルからなる群から選択され、

各 R^{**} が、独立して、 H 、 OH 、 C_1-12 アルキル、 C_2-12 アルケニル、 $(CH_2)_q OR^*$ 、及び $(CH_2)_q OH$ からなる群から選択され、

各 Y が、独立して、 C_3-6 炭素環であり、

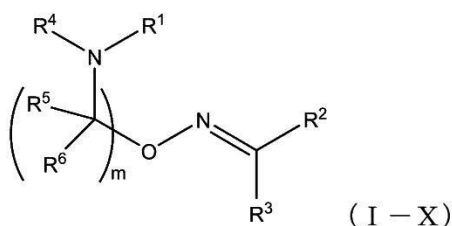
m が、5、6、7、8、9、10、11、12、及び13から選択される、式 (I') の化合物、もしくはその N -オキシド、またはその塩もしくは異性体に関する。

10

【0013】

いくつかの態様では、開示は、式 (I-X) :

【化12】



20

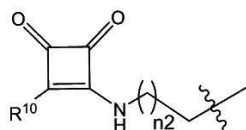
の化合物、もしくはその N -オキシド、またはその塩もしくは異性体であって、式中、

R^1 が、 C_5-30 アルキル、 C_5-20 アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R''M'R'$ からなる群から選択され、

R^2 及び R^3 が、独立して、 H 、 C_1-14 アルキル、 C_2-14 アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R^*OR^*$ からなる群から選択されるか、または R^3 が、それらが結合している原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し、

R^4 が、 $-(CH_2)_n OH$ (n が、1、2、3、4、及び5から選択される)、及び

【化13】



30

(n_2 が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択される) から選択され、 R^{10} が、 $-N(R)_2$ であり、各 R が、独立して、 C_1-6 アルキル、 C_2-3 アルケニル、及び H からなる群から選択され、

各 R^5 が、独立して、 OH 、 C_1-3 アルキル、 C_2-3 アルケニル、及び H からなる群から選択され、

40

各 R^6 が、独立して、 OH 、 C_1-3 アルキル、 C_2-3 アルケニル、及び H からなる群から選択され、

M' が、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-M''-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-NR^M-C(O)O-$ 、 $-O-M''-O-$ 、 $-C(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)O-$ 、 $-NR^MC(O)NR^M-$ 、 $-O-N=C(R^M)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR^M)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-OS-$ 、 $S(R^M)_2O-$ 、 $-O-S(R^M)_2-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、 M'' が、結合、 $-(CH_2)_z C(O)-$ 、 C_1-13 アルキル、 C_2-13 アルケニル、 $-B$

50

(R**)、 $-\text{Si}(\text{R}^*)_2-$ 、 $-\text{S}(\text{R}^*)_2-$ 、または $-\text{S}(\text{O})-$ であり、
 z が、1、2、3、または4であり、

各 R' が、独立して、 C_{1-18} アルキル、 C_{2-18} アルケニル、 $-\text{R}^*\text{YR}^*$ 、 $-\text{YR}^*$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{OR}^*$ 、及びHからなる群から選択され、

各 q が、独立して、1、2、及び3から選択され、

各 R^M が、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-6} アルケニルからなる群から選択され、

各 R'' が、独立して、 C_{3-15} アルキル及び C_{3-15} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^* が、 C_{1-15} アルキル、及び C_{2-15} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^* が、独立して、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^{**} が、独立して、H、OH、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 $(\text{CH}_2)_q\text{OR}^*$ 、及び $(\text{CH}_2)_q\text{OH}$ からなる群から選択され、

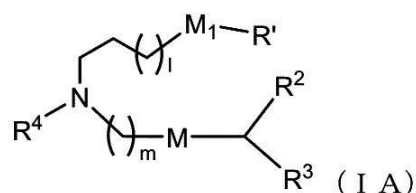
各 Y が、独立して、 C_{3-6} 炭素環であり、

m が、5、6、7、8、9、10、11、12、及び13から選択される、式(I-X)の化合物、もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体に関する。

【0014】

ある特定の実施形態では、式(I)または(I')の化合物のサブセットとしては、式(IA)：

【化14】



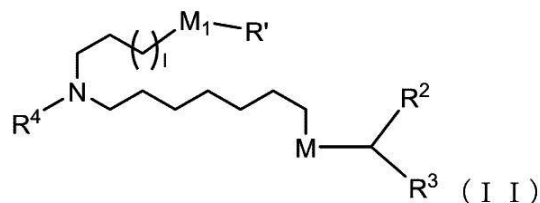
ものの、

もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体が挙げられ、式中、 l が、1、2、3、4、及び5から選択され、 m が5、6、7、8、及び9から選択され、 R^2 及び R^3 が、独立して、H、 C_{1-14} アルキル、及び C_{2-14} アルケニルからなる群から選択される。

【0015】

ある特定の実施形態では、式(I)または(I')の化合物のサブセットとしては、式(II)：

【化15】



ものの、

もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体が挙げられ、式中、 l が、1、2、3、4、及び5から選択され、 R^2 及び R^3 が、独立して、H、 C_{1-14} アルキル、及び C_{2-14} アルケニルからなる群から選択される。

【0016】

他の実施形態では、式(II)の化合物のサブセットとしては、式(IIa)：

10

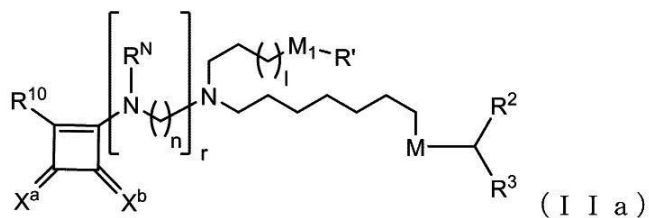
20

30

40

50

【化 1 6】



のもの、

もしくはその N-オキシド、またはその塩もしくは異性体が挙げられ、式中、

l が、1、2、3、4、及び 5 から選択され、

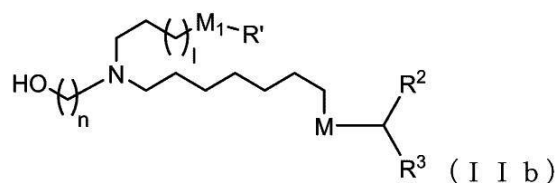
M₁ が、M' であり、

各 R² 及び R³ が、独立して、H、C₁₋₁₄ アルキル、及び C₂₋₁₄ アルケニルからなる群から選択される。

【0017】

他の実施形態では、式 (I I) の化合物のサブセットとしては、式 (I I b) :

【化 1 7】



のもの、

もしくはその N-オキシド、またはその塩もしくは異性体が挙げられ、式中、

l が、1、2、3、4、及び 5 から選択され、

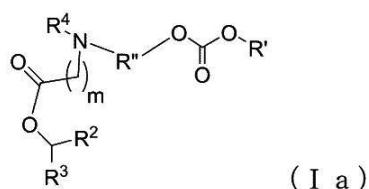
M₁ が、M' であり、

各 R² 及び R³ が、独立して、H、C₁₋₁₄ アルキル、及び C₂₋₁₄ アルケニルからなる群から選択される。

【0018】

他の実施形態では、式 (I) または (I') の化合物のサブセットとしては、式 (I a) :

【化 1 8】



のもの、もしくはその N-オキシド、またはその塩もしくは異性体が挙げられ、式中、R'' が、任意に OH で置換された線状または分岐状 C₃₋₁₃ アルキルであり、m が、5、6、7、8、及び 9 から選択される。

【0019】

他の実施形態では、式 (I) または (I') の化合物のサブセットとしては、式 (I b) :

10

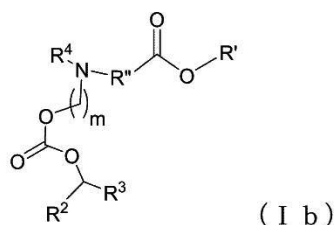
20

30

40

50

【化 19】



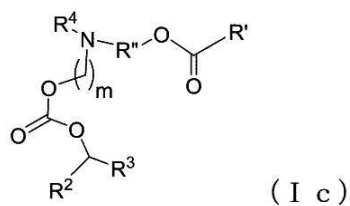
のもの、もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体が挙げられ、式中、 R'' が、任意にOHで置換された線状または分岐状 C_3-C_{13} アルキルであり、 m が、5、6、7、8、及び9から選択される。

10

【0020】

他の実施形態では、式(I)または(I')の化合物のサブセットとしては、式(Ic)：

【化 20】



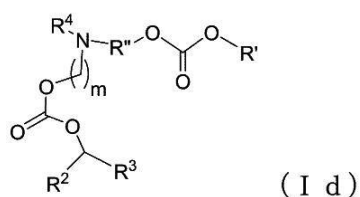
20

のもの、もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体が挙げられ、式中、 R'' が、任意にOHで置換された線状または分岐状 C_3-C_{13} アルキルであり、 m が、5、6、7、8、及び9から選択される。

【0021】

他の実施形態では、式(I)または(I')の化合物のサブセットとしては、式(Id)：

【化 21】



30

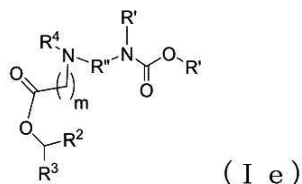
のもの、もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体が挙げられ、式中、 R'' が、任意にOHで置換された線状または分岐状 C_3-C_{13} アルキルであり、 m が、5、6、7、8、及び9から選択される。

40

【0022】

他の実施形態では、式(I)または(I')の化合物のサブセットとしては、式(Ie)：

【化 22】



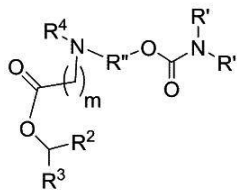
50

のもの、もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体が挙げられ、式中、R^{''}が、任意にOHで置換された線状または分岐状C₃ - C₁₃アルキルであり、mが、5、6、7、8、及び9から選択される。

【0023】

他の実施形態では、式(I)または(I')の化合物のサブセットとしては、式(I f) :

【化23】



(I f)

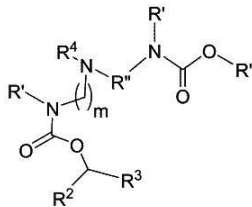
10

のもの、もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体が挙げられ、式中、R^{''}が、任意にOHで置換された線状または分岐状C₃ - C₁₃アルキルであり、mが、5、6、7、8、及び9から選択される。

【0024】

他の実施形態では、式(I)または(I')の化合物のサブセットとしては、式(I g) :

【化24】



(I g)

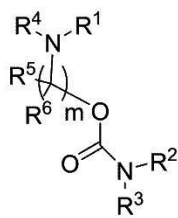
20

のもの、もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体が挙げられ、式中、R^{''}が、任意にOHで置換された線状または分岐状C₃ - C₁₃アルキルであり、mが、5、6、7、8、及び9から選択される。

【0025】

いくつかの態様では、開示は、式(I - Y) :

【化25】



(I - Y)

30

40

の化合物、もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体であって、式中、

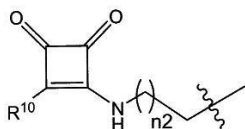
R¹が、C₅ - C₃₀アルキル、C₅ - C₂₀アルケニル、-R*YR*^{''}、-YR*^{''}、及び-R^{''}M'R'からなる群から選択され、

R²及びR³が、独立して、H、C₁ - C₁₄アルキル、C₂ - C₁₄アルケニル、-R*YR*^{''}、-YR*^{''}、及び-R*OR*^{''}からなる群から選択されるか、または及びR³が、それらが結合している原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し、

R⁴が、-(CH₂)_nOH (nが、1、2、3、4、及び5から選択される)、及び

50

【化 2 6】



(n_2 が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択される)から選択され、 R^{10} が、 $-N(R)_2$ であり、各Rが、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され、

各 R^5 が、独立して、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され、

各 R^6 が、独立して、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され、

M' が、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-M''-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-NR^M-C(O)O-$ 、 $-O-M''-O-$ 、 $-C(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)O-$ 、 $-NR^MC(O)NR^M-$ 、 $-O-N=C(R^M)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR^M)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-OS-$ 、 $S(R^M)_2O-$ 、 $-O-S(R^M)_2-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、 M'' が、結合、 $-(CH_2)_zC(O)-$ 、 C_{1-13} アルキル、 C_{2-13} アルケニル、 $-B(R^{**})-$ 、 $-Si(R^{**})_2-$ 、 $-S(R^{**})_2-$ 、または $-S(O)-$ であり、 z が、1、2、3、または4であり、

各 R' が、独立して、 C_{1-18} アルキル、 C_{2-18} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、 $(CH_2)_qOR^*$ 、及びHからなる群から選択され、

各 q が、独立して、1、2、及び3から選択され、

各 R^M が、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-6} アルケニルからなる群から選択され、

各 R'' が、独立して、 C_{3-15} アルキル及び C_{3-15} アルケニルからなる群から選択され、

各 $R^{*''}$ が、 C_{1-15} アルキル、及び C_{2-15} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^* が、独立して、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^{**} が、独立して、H、OH、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 $(CH_2)_qOR^*$ 、及び $(CH_2)_qOH$ からなる群から選択され、

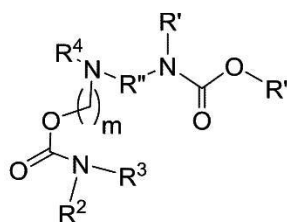
各Yが、独立して、 C_{3-6} 炭素環であり、

m が、5、6、7、8、9、10、11、12、及び13から選択される、式(I-Y)の化合物、もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体に関する。

【0026】

いくつかの実施形態では、式(I-Y)の化合物のサブセットとしては、式(I-Ya)：

【化 2 7】



(I-Ya)

10

20

30

40

50

のもの、もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体が挙げられ、各R''が、独立して、H、OH、及びC₁–6アルキルから選択され、lが、2、3、4、5、及び6から選択され、mが、5、6、7、8、及び9から選択される。

【0027】

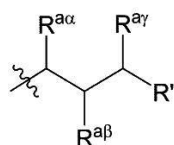
式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)、(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)のうちのいずれか1つの化合物は、該当する場合、以下の特徴のうちの1つ以上を含む。

【0028】

いくつかの実施形態では、R^aは、

10

【化28】



であり、

【化29】



20

が、結合点を示し、

R^{aα}、R^{aβ}、及びR^{aγ}が、各々独立して、H、C₁–12アルキル、及びC₂–12アルケニルからなる群から選択され、R^{aα}、R^{aβ}、及びR^{aγ}のうちの少なくとも1つが、C₁–12アルキル及びC₂–12アルケニルからなる群から選択され、

R'が、C₁–12アルキルまたはC₂–12アルケニルである。

【0029】

いくつかの実施形態では、M及びM'は、各々、–OC(O)O–である。いくつかの実施形態では、Mは、–C(O)O–であり、M'は、–OC(O)O–である。いくつかの実施形態では、Mは、–OC(O)O–であり、M'は、–C(O)O–である。

30

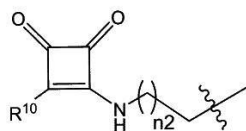
【0030】

いくつかの実施形態では、lは、1、3、または5である。いくつかの実施形態では、lは、1、3、または4である。いくつかの実施形態では、lは、5である。

【0031】

いくつかの実施形態では、R⁴は、

【化30】



40

である。

【0032】

いくつかの実施形態では、R⁴は、–(CH₂)₂OHである。

【0033】

いくつかの実施形態では、R²及びR³は、独立して、C₃–14アルキルまたはC₃–14アルケニルである。

【0034】

いくつかの実施形態では、R^aは、C₄アルキル、C₄アルケニル、C₅アルキル、C₅アルケニル、C₆アルキル、C₆アルケニル、C₇アルキル、C₇アルケニル、C₉アルキ

50

ル、 C_9 アルケニル、 C_{11} アルキル、 C_{11} アルケニル、 C_{17} アルキル、 C_{17} アルケニル、 C_{18} アルキル、及び C_{18} アルケニルから選択され、それらの各々は、線状または分岐状のいずれかである。

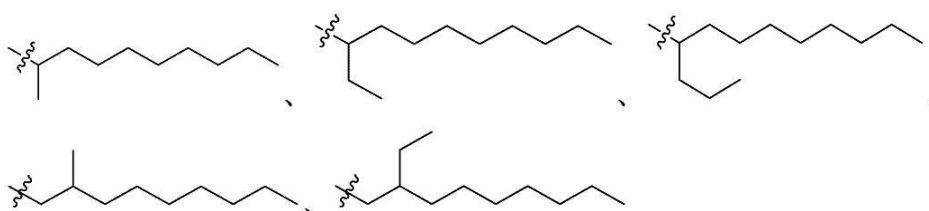
【0035】

いくつかの実施形態では、 R' は、 C_4 アルキルまたは C_4 アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R' は、 C_5 アルキルまたは C_5 アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R' は、 C_6 アルキルまたは C_6 アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R' は、 C_7 アルキルまたは C_7 アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R' は、 C_8 アルキルまたは C_8 アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R' は、 C_9 アルキルまたは C_9 アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R' は、 C_{10} アルキルまたは C_{10} アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R' は、 C_{11} アルキルまたは C_{11} アルケニルである。

10

【0036】

ある特定の実施形態では、 R'' は、分岐状 C_{1-18} アルキルである。例えば、 R'' は、



20

である。

【0037】

いくつかの実施形態では、 R'' は、 C_3-15 アルキル及び C_3-15 アルケニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R'' は、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキル、 C_6 アルキル、 C_7 アルキル、または C_8 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R'' は、 C_9 アルキル、 C_{10} アルキル、 C_{11} アルキル、 C_{12} アルキル、 C_{13} アルキル、 C_{14} アルキル、または C_{15} アルキルである。

【0038】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、独立して、 C_5-14 アルキルまたは C_5-14 アルケニルである。

30

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、同じである。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_8 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_2 アルキルである。他の実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_4 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_5 アルキルである。他の実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_7 アルキルである。

【0040】

他の実施形態では、 R^2 及び R^3 は異なる。ある特定の実施形態では、 R^2 は、 C_8 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_{1-7} （例えば、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、または C_7 アルキル）または C_9 アルキルである。

40

【0041】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_1 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_2 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_5 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_7 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_9 アルキルである。

50

【0042】

いくつかの実施形態では、 m は、5、6、7、8、または9である。いくつかの実施形態では、 m は、5、7、または9である。例えば、いくつかの実施形態では、 m は、5である。例えば、いくつかの実施形態では、 m は、7である。例えば、いくつかの実施形態では、 m は、9である。

【0043】

いくつかの実施形態では、 n は2、3、または4である。いくつかの実施形態では、 n は、2である。いくつかの実施形態では、 n は、4である。いくつかの実施形態では、 n は、3ではない。

【0044】

いくつかの実施形態では、 n_2 は、2、3、または4である。いくつかの実施形態では、 n_2 は、2である。いくつかの実施形態では、 n_2 は、4である。いくつかの実施形態では、 n_2 は、3ではない。

【0045】

いくつかの実施形態では、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)、(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物は、表1から選択される。

10

20

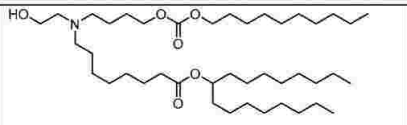
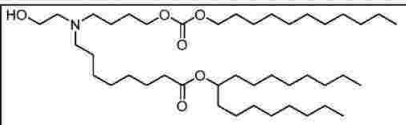
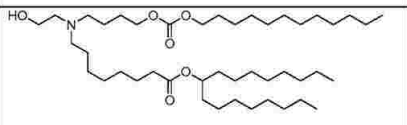
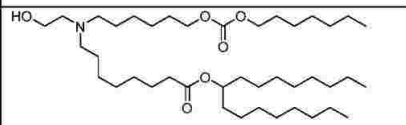
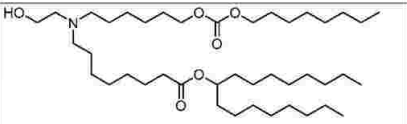
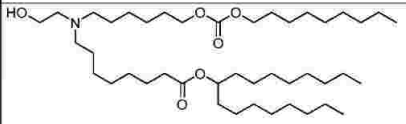
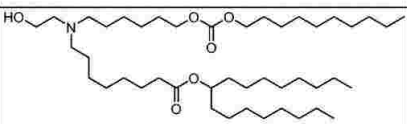
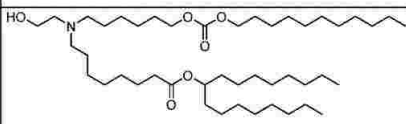
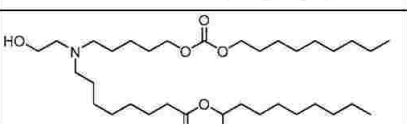
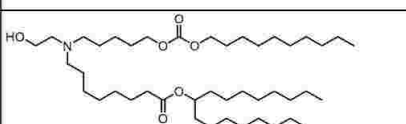
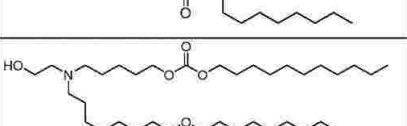
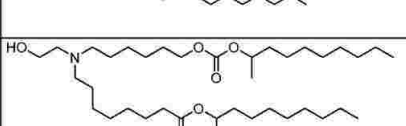
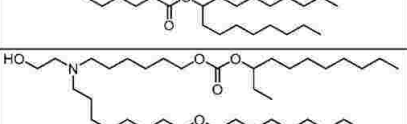
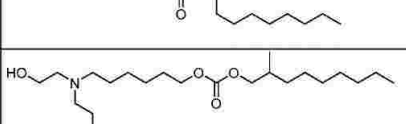
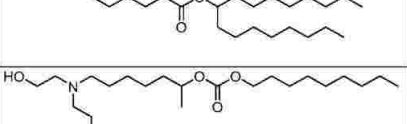
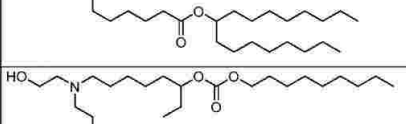
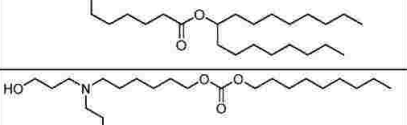
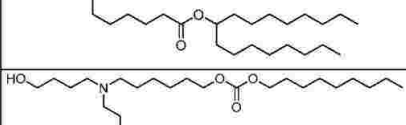
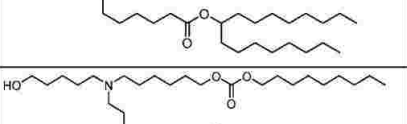
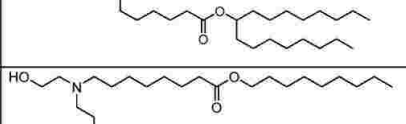
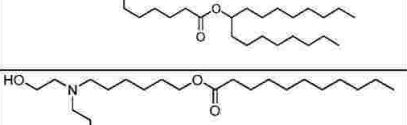
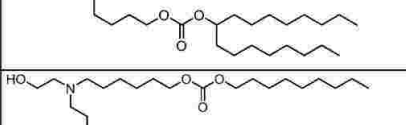
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1 : アミノ脂質

1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

10

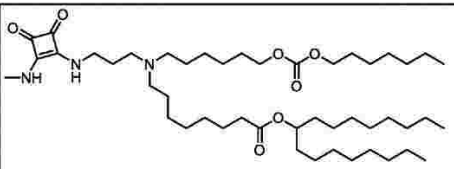
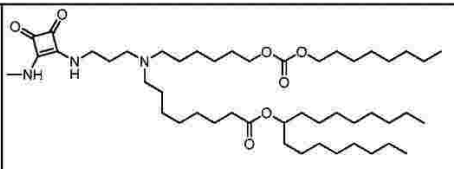
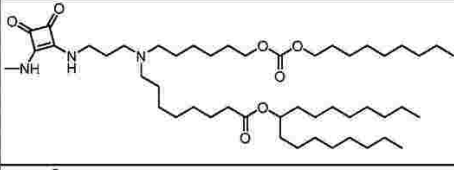
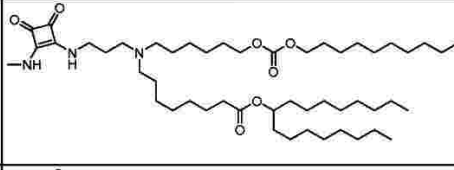
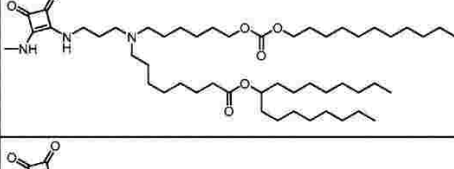
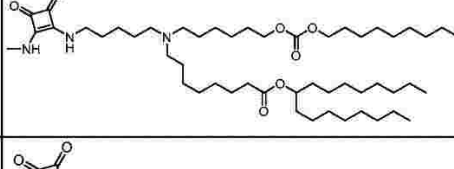
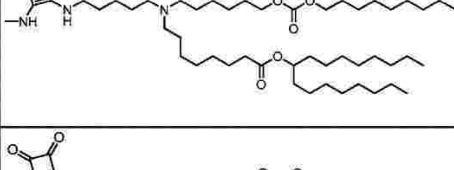
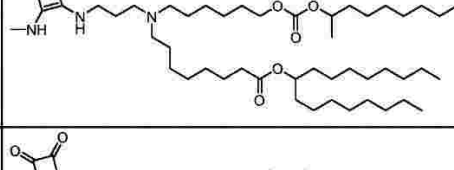
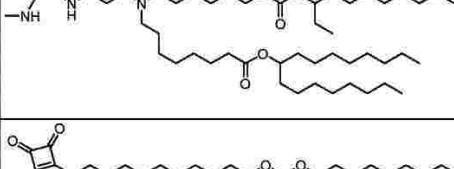
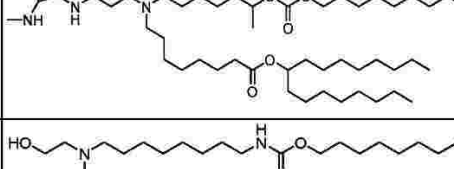
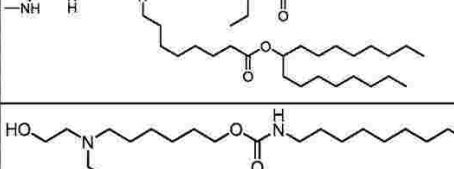
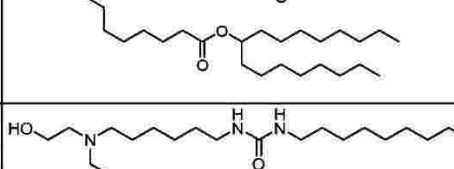
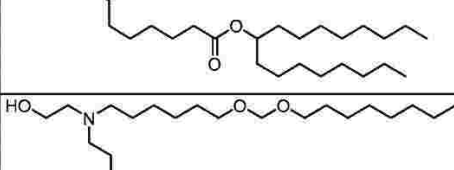
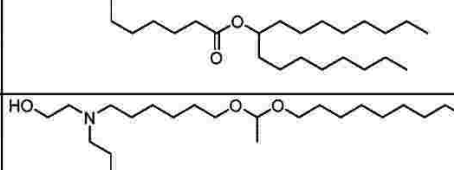
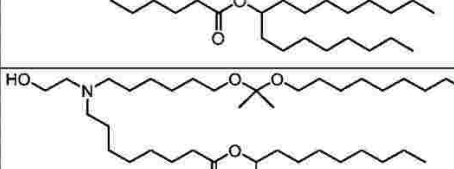
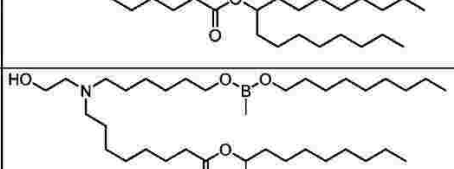
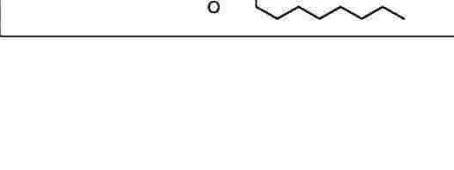
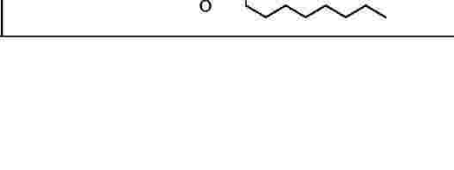
20

30

40

50

【表 1 - 2】

23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

10

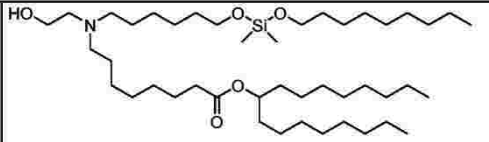
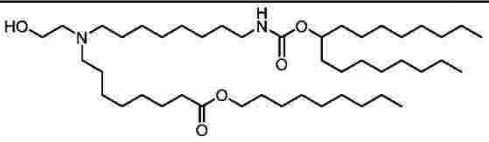
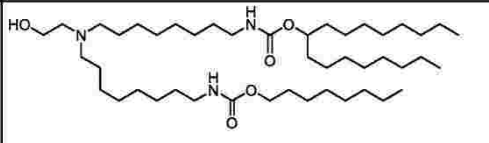
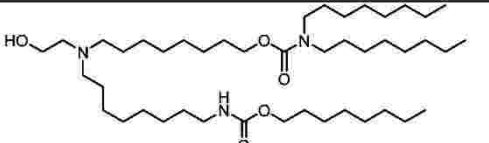
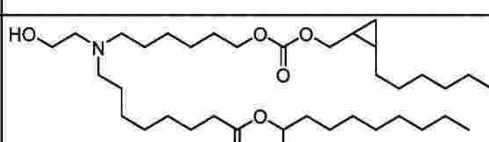
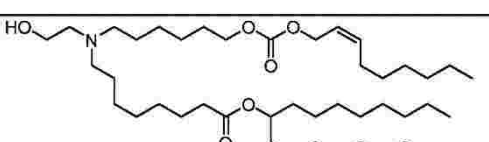
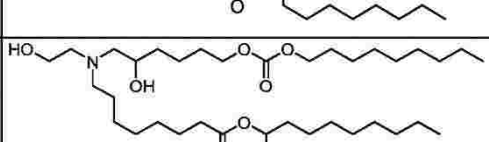
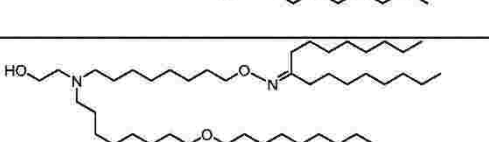
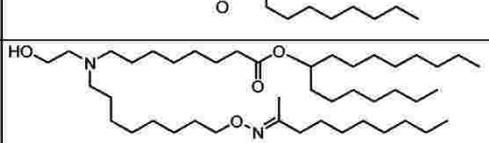
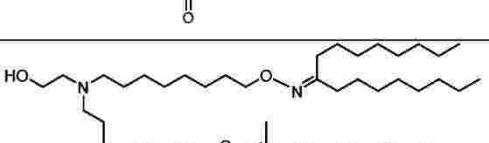
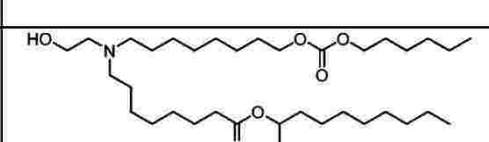
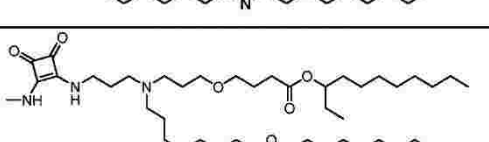
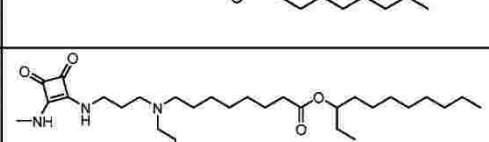
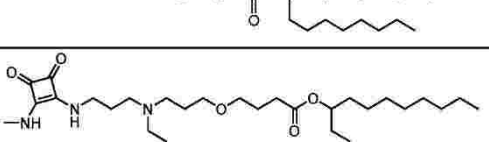
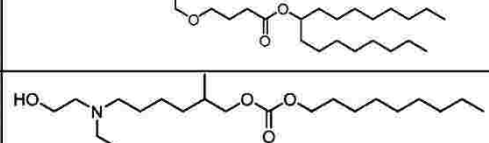
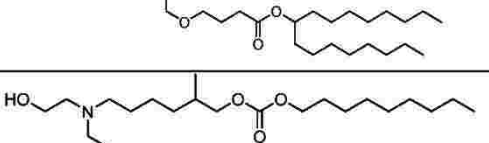
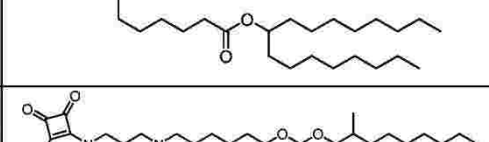
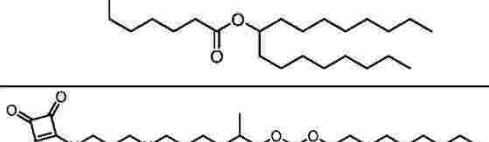
20

30

40

50

【表 1 - 3】

41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

10

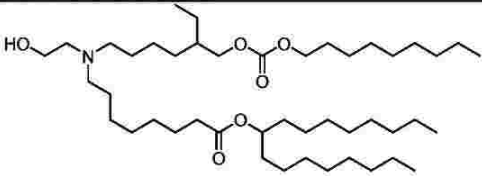
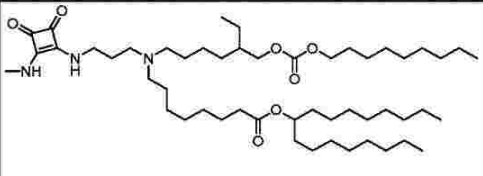
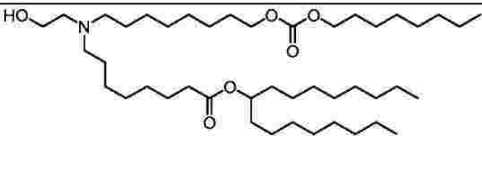
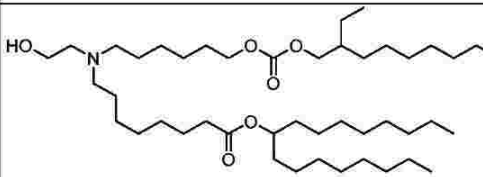
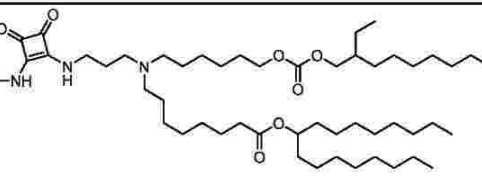
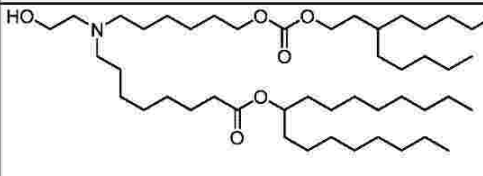
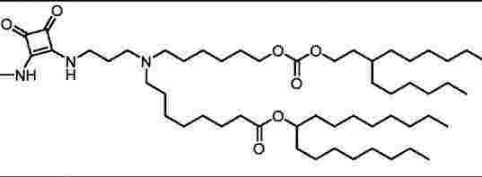
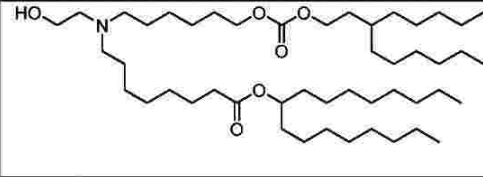
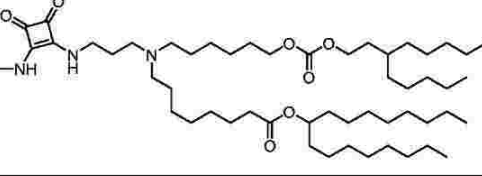
20

30

40

50

【表 1 - 4】

59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67			

【0046】

式 (A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または (IIb) による脂質の中央アミン部分は、生理的 pH でプロトン化され得る。したがって、脂質は、生理的 pH で正または部分的正電荷を有し得る。かかる脂質は、カチオン性またはイオン性 (アミノ) 脂質と称される場合がある。脂質はまた、双性イオン性、すなわち、正電荷及び負電荷の両方を有する中性分子であってもよい。

【0047】

定義

本明細書で使用する場合、「アルキル」または「アルキル基」という用語は、任意に置換された1つ以上の炭素原子 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、またはそれよりも多くの炭素原子) を含む、線状または分岐状の飽和炭化水素を意味する。「C₁₋₁₄アルキル」という表記は、1~14個の炭素原子を含む、任意に置換された線状または分岐状の飽和炭化水素を意味する。別段の指定がない限り、本明細書に記載のアルキル基は、非置換及び置換アルキル基の両方を指す。

【0048】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」または「アルケニル基」という用語は、2つ以上の炭素原子 (例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはそれよりも多くの炭素原子) 及び任意に置換された少なくとも1つの二重結合を含む、線状または分岐状の炭化水素を意味する。「C₂₋₁₄アルケニル」という表記は、2~14個の炭素原子及び少なくとも1つ

の炭素－炭素二重結合を含む、任意に置換された線状または分岐状の炭化水素を意味する。アルケニル基は、1、2、3、4つ、またはそれよりも多くの炭素－炭素二重結合を含み得る。例えば、 C_{18} アルケニルは、1つ以上の二重結合を含み得る。2つの二重結合を含む C_{18} アルケニル基は、リノレイル基であり得る。別段の指定がない限り、本明細書に記載のアルケニル基は、非置換及び置換アルケニル基の両方を指す。

【0049】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」または「アルキニル基」という用語は、2つ以上の炭素原子（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはそれよりも多くの炭素原子）及び任意に置換された少なくとも1つの炭素－炭素三重結合を含む、線状または分岐状の炭化水素を意味する。「 C_{2-14} アルキニル」という表記は、2～14個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素－炭素三重結合を含む、任意に置換された線状または分岐状の炭化水素を意味する。アルキニル基は、1、2、3、4つ、またはそれよりも多くの炭素－炭素三重結合を含み得る。例えば、 C_{18} アルキニルは、1つ以上の炭素－炭素三重結合を含み得る。別段の指定がない限り、本明細書に記載のアルキニル基は、非置換及び置換アルキニル基の両方を指す。

【0050】

本明細書で使用する場合、「炭素環」または「炭素環式基」という用語は、炭素原子の1つ以上の環を含む任意に置換された単環式系または多環式系を意味する。環は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20員環であり得る。「 C_{3-6} 炭素環」という表記は、3～6つの炭素原子を有する単一の環を含む炭素環を意味する。炭素環は、1つ以上の炭素－炭素二重または三重結合を含み得、非芳香族または芳香族（例えば、シクロアルキルまたはアリール基）であり得る。炭素環の例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、及び1，2－ジヒドロナフチル基が挙げられる。本明細書で使用する「シクロアルキル」という用語は、非芳香族炭素環を意味し、二重または三重結合を含んでも含まなくてもよい。別段の指定がない限り、本明細書に記載の炭素環は、非置換炭素環基、及び置換炭素環基、すなわち、任意に置換された炭素環の両方を指す。いくつかの実施形態では、炭素環は、 C_{3-8} シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、炭素環は、 C_{3-6} シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、炭素環は、 C_{6-10} アリールである。

【0051】

「アリール」としては、「共役」を含む芳香族性を有する基、または少なくとも1つの芳香環を有し、環構造にヘテロ原子を含有しない、多環式系が挙げられる。例としては、フェニル、ベンジル、1，2，3，4－テトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、「アリール」は、芳香族性を有する C_{6-10} 炭素環である（例えば、「アリール」は、 C_{6-10} アリールである）。

【0052】

本明細書で使用する場合、「複素環」または「複素環式基」という用語は、少なくとも1つの環が少なくとも1つのヘテロ原子を含む、1つ以上の環を含む任意に置換された単環式系または多環式系を意味する。ヘテロ原子は、例えば、窒素、酸素、または硫黄原子であり得る。環は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14員環であり得る。複素環は、1つ以上の二重または三重結合を含み得、非芳香族または芳香族（例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基）であり得る。複素環の例としては、イミダゾリル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、チアゾリル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、イソオキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、モルホリニル、ピロリル、ピロリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チオフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、キノリル、及びイソキノリル基が挙げられる。本明細書で使用する「ヘテロシクロアルキル」という用語は、非芳香族複素環を意味し、二重または三重結合を含んでも含まなくてもよい。

別段の指定がない限り、本明細書に記載の複素環は、非置換複素環基、及び置換複素環基、すなわち、任意に置換された複素環の両方を指す。いくつかの実施形態では、複素環は、4～12員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、複素環は、5または6員ヘテロアリールである。

【0053】

「ヘテロアリール」基は、環構造に1～4つのヘテロ原子を有することを除いて、上に定義されるアリール基であり、「アリール複素環」または「複素芳香族」とも称され得る。本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子、及び例えば、窒素、酸素硫黄、及びホウ素からなる群から独立して選択される、1つ以上のヘテロ原子、例えば、1つ、もしくは1～2、もしくは1～3、もしくは1～4、もしくは1～5、もしくは1～6つのヘテロ原子、または1、2、3、4、5、もしくは6つのヘテロ原子からなる、安定な5、6、もしくは7員単環式、または7、8、9、10、11、もしくは12員二環式芳香族複素環式環を含むことが意図される。窒素原子は、置換または非置換（すなわち、N、またはRが、Hもしくは定義されるような他の置換基であるNR）であり得る。窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化され得る（すなわち、 $N \rightarrow O$ 及び $S(O)_p$ であり、 $p = 1$ または2）。芳香族複素環のS及びO原子の総数は、1以下であることに留意されたい。

【0054】

ヘテロアリール基の例としては、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどが挙げられる。

【0055】

さらに、「アリール」及び「ヘテロアリール」という用語としては、多環式アリール及びヘテロアリール基、例えば、三環式、二環式、例えば、ナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、ナフトリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、インドリジンが挙げられる。

【0056】

本明細書で使用する場合、「生分解性基」は、哺乳類実体における脂質のより速い代謝を促進し得る基である。生分解性基は、限定されないが、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR')O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選択され得る。本明細書で使用する場合、「アリール基」は、1つ以上の芳香族環を含む任意に置換された炭素環式基である。アリール基の例としては、フェニル及びナフチル基が挙げられる。本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール基」は、1つ以上の芳香族環を含む任意に置換された複素環式基である。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、フリル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、及びチアゾリルが挙げられる。アリール及びヘテロアリール基の両方は、任意に置換され得る。例えば、M及びM'は、任意に置換されたフェニル、オキサゾール、及びチアゾールからなる非限定的な群から選択され得る。本明細書の式において、M及びM'は、独立して、上の生分解性基のリストから選択され得る。別段の指定がない限り、本明細書に記載のアリールまたはヘテロアリール基は、非置換基、及び置換基、すなわち、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール基の両方を指す。

【0057】

アルキル、アルケニル、及びシクリル（例えば、カルボシクリル及びヘテロシクリル）基は、別段の指定がない限り、任意に置換され得る。任意の置換基は、限定されないが、ハロゲン原子（例えば、塩化物、臭化物、フッ化物、またはヨウ化物基）、カルボン酸（例えば、 $-C(O)OH$ ）、アルコール（例えば、ヒドロキシル、 $-OH$ ）、エステル（例えば、 $-C(O)OR$ または $-OC(O)R$ ）、アルデヒド（例えば、 $-C(O)H$ ）、カルボニル（例えば、 $-C(O)R$ 、代替的に $C=O$ によって表される）、ハロゲン化

アシル（例えば、Xが臭化物、フッ化物、塩化物、及びヨウ化物から選択されるハロゲン化物である $-C(O)X$ ）、カーボネート（例えば、 $-OC(O)OR$ ）、アルコキシ（例えば、 $-OR$ ）、アセタール（例えば、各ORが同じかまたは異なり得るアルコキシ基であり、 R'' がアルキルまたはアルケニル基である $-C(OR)_2R''$ ）、ホスフェート（例えば、 $P(O)_4^{3-}$ ）、チオール（例えば、 SH ）、スルホキッド（例えば、 $-S(O)R$ ）、スルフィン酸（例えば、 $-S(O)OH$ ）、スルホン酸（例えば、 $-S(O)_2OH$ ）、チアル（例えば、 $-C(S)H$ ）、スルフェート（例えば、 $S(O)_4^{2-}$ ）、スルホニル（例えば $-S(O)_2-$ ）、アミド（例えば $-C(O)NR_2$ 、または $-N(R)C(O)R$ ）、アジド（例えば、 $-N_3$ ）、ニトロ（例えば、 $-NO_2$ ）、シアノ（例えば、 $-CN$ ）、イソシアノ（例えば、 $-NC$ ）、アシルオキシ（例えば、 $-OC(O)R$ ）、アミノ（例えば、 $-NR_2$ 、 $-NRH$ 、または $-NH_2$ ）、カルバモイル（例えば、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-OC(O)NRH$ 、または $-OC(O)NH_2$ ）、スルホンアミド（例えば、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)_2NRH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N(H)S(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2H$ 、または $-N(H)S(O)_2H$ ）、アルキル基、アルケニル基、及びシクリル（例えば、カルボシクリルまたはヘテロシクリル）基からなる群から選択され得る。前述のいずれにおいても、Rは、本明細書に定義されるアルキルまたはアルケニル基である。いくつかの実施形態では、置換基自体は、例えば、1、2、3、4、5、または6つの本明細書に定義される置換基でさらに置換され得る。例えば、 C_{1-6} アルキル基は、1、2、3、4、5、または6つの本明細書に記載の置換基でさらに置換され得る。

10

20

【0058】

窒素を含有する開示の化合物を、酸化剤（例えば、3-クロロペルオキシ安息香酸（mCPBA）及び／または過酸化水素）で処理することによってN-オキシドに変換して、開示の他の化合物を得ることができる。したがって、示され、特許請求されるすべての窒素含有化合物は、価数及び構造によって許容される場合、示される化合物及びそのN-オキシド誘導体（ $N \rightarrow O$ または N^+-O^- として指定され得る）の両方を含むとみなされる。さらに、他の事例では、開示の化合物中の窒素は、N-ヒドロキシまたはN-アルコキシ化合物に変換され得る。例えば、N-ヒドロキシ化合物は、mCPBAなどの酸化剤による親アミンの酸化によって調製され得る。示され、特許請求されるすべての窒素含有化合物はまた、価数及び構造によって許容される場合、示される化合物、及びそのN-ヒドロキシ（すなわち、 $N-OH$ ）、及びN-アルコキシ（すなわち、Rが、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、3～14員炭素環、または3～14員複素環である $N-OR$ ）誘導体の両方を網羅するとみなされる。

30

【0059】

約、およそ：本明細書で使用する場合、「およそ」及び「約」という用語は、1つ以上の目的の値に適用される場合、記載の参照値に類似する値を指す。ある特定の実施形態では、「およそ」または「約」という用語は、別段の記載がない限り、または文脈から明らかでない限り（かかる数値が可能な値の100%を超える場合を除く）、記載された参照値のいずれかの方向（よりも大きい、よりも小さい）で25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%またはそれ未満に収まる値の範囲を指す。例えば、ナノ粒子組成物の脂質成分中の所与の化合物の量の文脈で使用される場合、「約」は、列挙された値の $\pm 10\%$ を意味し得る。例えば、約40%の所与の化合物を有する脂質成分を含むナノ粒子組成物は、30～50%の化合物を含み得る。

40

【0060】

本明細書で使用する場合、「化合物」という用語は、示される構造のすべての異性体及び同位体を含むことを意味する。「同位体」は、核内の異なる数の中性子から生じる、同じ原子数であるが、異なる質量数を有する原子を指す。例えば、水素の同位体としては、トリチウム及び重水素が挙げられる。さらに、本開示の化合物、塩、または複合体を、通常の方法によって溶媒または水分子と組み合わせて調製して、溶媒和物及び水和物を形成

50

することができる。

【0061】

本明細書で使用する場合、「接触させること」という用語は、2つ以上の実体間の物理的接続を確立することを意味する。例えば、哺乳類の細胞をナノ粒子組成物と接触させることは、哺乳類の細胞及びナノ粒子が物理的接続を共有するように作製されることを意味する。細胞を、インビボ及びエキスビボの両方で外部実体と接触させる方法は、生物学分野で周知である。例えば、ナノ粒子組成物と哺乳類内に配置された哺乳類の細胞とを接触させることは、様々な投与経路（例えば、静脈内、筋肉内、皮内、及び皮下）によって実施することができ、様々な量の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）に関与し得る。さらに、2つ以上の哺乳類の細胞を、ナノ粒子組成物と接触させてもよい。

10

【0062】

本明細書で使用する場合、「送達すること」という用語は、実体を目的地に提供することを意味する。例えば、治療剤及び／または予防剤を対象に送達することは、治療剤及び／または予防剤を含むナノ粒子組成物を対象に（例えば、静脈内、筋肉内、皮内、または皮下経路によって）投与することに関与し得る。哺乳類または哺乳類の細胞へのナノ粒子組成物の投与は、1つ以上の細胞をナノ粒子組成物と接触させることに関与し得る。

【0063】

本明細書で使用する場合、「向上された送達」という用語は、目的の標的細胞（例えば、MC3、KC2、またはDLi nDMA）への対照ナノ粒子による治療剤及び／または予防剤の送達レベルと比較して、目的の標的細胞（例えば、哺乳類の肝臓）へのナノ粒子による治療剤及び／または予防剤の送達がより多く（例えば、少なくとも1.5倍以上、少なくとも2倍以上、少なくとも3倍以上、少なくとも4倍以上、少なくとも5倍以上、少なくとも6倍以上、少なくとも7倍以上、少なくとも8倍以上、少なくとも9倍以上、少なくとも10倍以上）であることを意味する。特定の組織へのナノ粒子の送達レベルは、組織内で生成されたタンパク質の量を当該組織の重量と比較すること、組織内の治療剤及び／または予防剤の量を当該組織の重量と比較すること、組織内で生成されたタンパク質の量を当該組織内のタンパク質の総量と比較すること、または組織内の治療剤及び／または予防剤の量を当該組織内の治療剤及び／または予防剤の総量と比較することによって、測定され得る。ナノ粒子の標的細胞への向上された送達は、治療される対象において決定される必要はなく、動物モデル（例えば、ラットモデル）などの代理において決定されることが理解されるであろう。ある特定の実施形態では、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)による化合物を含むナノ粒子組成物は、投与経路に関係なく、実質的に同じレベルの送達向上を有する。例えば、本明細書に開示のある特定の化合物は、治療剤及び／または予防剤を静脈内または筋肉内のいずれかで送達するために使用される場合、同様の送達向上を呈する。他の実施形態では、本明細書に開示のある特定の化合物は、治療剤及び／または予防剤を静脈内ではなく筋肉内で送達するために使用される場合、より高いレベルの送達向上を呈する。

20

30

40

【0064】

本明細書で使用する場合、「特異的送達」、「特異的に送達する」、または「特異的に送達すること」という用語は、標的外細胞（例えば、哺乳類の脾臓）と比較して、目的の標的組織（例えば、哺乳類の肝臓）へのナノ粒子による治療剤及び／または予防剤のより多く（例えば、少なくとも1.5倍以上、少なくとも2倍以上、少なくとも3倍以上、少なくとも4倍以上、少なくとも5倍以上、少なくとも6倍以上、少なくとも7倍以上、少なくとも8倍以上、少なくとも9倍以上、少なくとも10倍以上）の送達を意味する。特定の組織へのナノ粒子の送達レベルは、組織内で生成されたタンパク質の量を当該組織の重量と比較すること、組織内の治療剤及び／または予防剤の量を当該組織の重量と比較すること、組織内で生成されたタンパク質の量を当該組織内のタンパク質の総量と比較する

50

こと、または組織内の治療剤及び／または予防剤の量を当該組織内の治療剤及び／または予防剤の総量と比較することによって、測定され得る。例えば、治療剤及び／または予防剤の全身投与に続いて肝臓または脾臓に送達されるものと比較して、組織 1 g 当たり 1.5、2 倍、3 倍、5 倍、10 倍、15 倍、または 20 倍以上の治療剤及び／または予防剤が腎臓に送達される場合、腎血管標的化では、治療剤及び／または予防剤は、肝臓及び脾臓と比較して、哺乳類の腎臓に特異的に提供される。標的組織に特異的に送達されるナノ粒子の能力は、治療される対象において決定される必要はなく、動物モデル（例えば、ラットモデル）などの代理において決定され得ることが理解されるであろう。

【0065】

本明細書で使用する場合、「封入効率」は、ナノ粒子組成物の調製に使用される治療剤及び／または予防剤の初期総量に対する、ナノ粒子組成物の一部となる治療剤及び／または予防剤の量を指す。例えば、組成物に最初に提供される合計 100 mg の治療剤及び／または予防剤のうちの 97 mg の治療剤及び／または予防剤がナノ粒子組成物に封入される場合、封入効率は、97 % となり得る。本明細書で使用する場合、「封入」は、完全な、実質的な、または部分的な密閉、閉じ込め、包囲、または包装 (encasement) を指し得る。

【0066】

本明細書で使用する場合、「封入」、「封入された」、「充填された」、及び「会合した」は、完全な、実質的な、または部分的な密閉、閉じ込め、包囲、または包装 (encasement) を指し得る。本明細書で使用する場合、「封入」または「会合」は、個々の核酸分子をナノ粒子内に閉じ込めるプロセス、及び／または個々の核酸分子とナノ粒子との間の生理化学的関係を確立するプロセスを指し得る。本明細書で使用する場合、「空のナノ粒子」は、治療薬または予防薬を実質的に含まないナノ粒子を指し得る。本明細書で使用する場合、「空のナノ粒子」または「空の脂質ナノ粒子」は、核酸を実質的に含まないナノ粒子を指し得る。本明細書で使用する場合、「空のナノ粒子」または「空の脂質ナノ粒子」は、ヌクレオチドまたはポリペプチドを実質的に含まないナノ粒子を指し得る。本明細書で使用する場合、「空のナノ粒子」または「空の脂質ナノ粒子」は、実質的に脂質成分のみからなるナノ粒子を指し得る。本明細書で使用する場合、「充填されたナノ粒子」または「充填された脂質ナノ粒子」（「完全なナノ粒子」または「完全な脂質ナノ粒子」とも称される）は、空のナノ粒子の成分と、治療薬または予防薬とを含む、ナノ粒子を指し得る。本明細書で使用する場合、「充填されたナノ粒子」または「充填された脂質ナノ粒子」（「完全なナノ粒子」または「完全な脂質ナノ粒子」とも称される）は、空のナノ粒子の成分と、核酸とを含む、ナノ粒子を指し得る。

【0067】

本明細書で使用する場合、核酸配列の「発現」は、ポリペプチドもしくはタンパク質への mRNA の翻訳、及び／またはポリペプチドもしくはタンパク質の翻訳後修飾を指す。

【0068】

本明細書で使用する場合、「インビトロ」という用語は、生物（例えば、動物、植物、または微生物）の中ではなく、人工環境において、例えば、試験管もしくは反応容器中、細胞培養中、ペトリ皿中などで生じる事象を指す。

【0069】

本明細書で使用する場合、「インビボ」という用語は、生物（例えば、動物、植物、もしくは微生物、またはそれらの細胞もしくは組織）内で生じる事象を指す。

【0070】

本明細書で使用する場合、「エクスビボ」という用語は、生物（例えば、動物、植物、もしくは微生物、またはそれらの細胞もしくは組織）の外で生じる事象を指す。エクスビボ事象は、天然（例えば、インビボ）環境から最小限に変更された環境で生じ得る。

10

20

30

40

50

【0071】

本明細書で使用する場合、「異性体」という用語は、化合物の任意の幾何異性体、互変異性体、両性イオン、立体異性体、エナンチオマー、またはジアステレオマーを意味する。化合物は、1つ以上のキラル中心及び／または二重結合を含み得、したがって、二重結合異性体（すなわち、幾何学的E／Z異性体）、またはジアステレオマー（例えば、エナンチオマー（すなわち、（+）または（-））、またはシス／トランス異性体）などの立体異性体として存在し得る。本開示は、立体異性体的に純粋な形態（例えば、幾何学的に純粋な、エナンチオマー的に純粋な、またはジアステレオマー的に純粋な）、ならびにエナンチオマーの混合物及び立体異性体の混合物、例えばラセミ体を含む、本明細書に記載の化合物の任意かつすべての異性体を包含する。化合物のエナンチオマーの混合物及び立体異性体の混合物、ならびにそれらをそれらのエナンチオマー成分または立体異性体成分に分割する手段は、周知である。

10

【0072】

「互変異性体」は、平衡で存在する2つ以上の構造異性体のうちの1つであり、1つの異性形態から別の異性形態に容易に変換される。この変換は、隣接する共役二重結合の切り換えを伴う水素原子の形式的な移動を生じる。互変異性体は、溶液中の互変異性体の組の混合物として存在する。互変異性化が可能である溶液中では、互変異性体の化学的平衡に到達するであろう。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒、及びpHを含む、いくつかの要因に依存する。互変異性化によって相互変換可能である互変異性体の概念は、互変異性性と呼ばれる。

20

【0073】

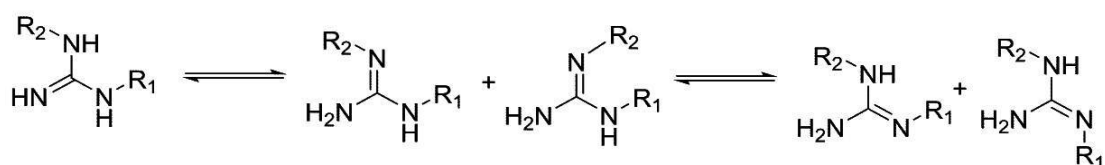
可能である様々な種類の互変異性のうち、2つが一般的に観察されている。ケト-エノール互変異性では、電子及び水素原子の同時シフトが生じる。環鎖互変異性は、糖鎖分子のアルデヒド基（-CHO）が同じ分子のヒドロキシ基（-OH）のうちの1つと反応する結果として生じて、グルコースによって呈される環式（環形状）形態をもたらす。

【0074】

一般的な互変異性ペアは、複素環式環の（例えば、グアニン、チミン、及びシトシンなどの核酸塩基の）ケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、アミド-イミド酸互変異性、イミン-エナミン、及びエナミン-エナミンである。二置換グアニジンにおける互変異性の例を以下に示す。

30

【化32】



【0075】

開示の化合物が異なる互変異性体として示され得ることを理解されたい。また、化合物が互変異性形態を有する場合、すべての互変異性形態が開示の範囲に含まれることを意図し、化合物の命名が、いかなる互変異性形態をも排除しないことが理解されるべきである。

40

【0076】

本明細書で使用する場合、「脂質成分」は、1つ以上の脂質を含むナノ粒子組成物のその成分である。例えば、脂質成分としては、1つ以上のカチオン性／イオン性脂質、PEG化脂質、構造的脂質、またはリン脂質などの他の脂質が挙げられ得る。

【0077】

本明細書で使用する場合、「リンカー」は、2つの部分を接続する部分、例えば、カップ種の2つのヌクレオシド間の結合である。リンカーとしては、限定されないが、ホスフェート基（例えば、ホスフェート、ボラノホスフェート、チオホスフェート、セレノホスフェート、及びホスホネート）、アルキル基、アミデート、またはグリセロールを含む

50

1つ以上の基が挙げられ得る。例えば、キャップ類似体の2つのヌクレオシドは、三リン酸塩基によって、または2つのホスフェート部分及びボラノホスホネート部分を含む鎖によって、それらの5'位で結合され得る。

【0078】

本明細書で使用する場合、「投与方法」としては、組成物を対象に送達する静脈内、筋肉内、皮内、皮下、または他の方法が挙げられ得る。投与方法は、身体の特定の領域または系への送達を標的とする（例えば、特異的に送達する）ように選択され得る。

【0079】

本明細書で使用する場合、「修飾された」は、非天然を意味する。例えば、RNAは、修飾RNAであり得る。すなわち、RNAは、非天然に存在する1つ以上の核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド、またはリンカーを含み得る。「修飾」種は、本明細書では、「変更」種とも称され得る。種は、化学的、構造的、または機能的に修飾または変更され得る。例えば、修飾核酸塩基種は、天然に存在しない1つ以上の置換を含み得る。

【0080】

本明細書で使用する場合、「N:P比」は、RNA中の、例えば、脂質成分及びRNAを含むナノ粒子組成物中の、脂質中の（生理的pH範囲で）イオン性の窒素原子対ホスフェート基のモル比である。

【0081】

本明細書で使用する場合、「ナノ粒子組成物」は、1つ以上の脂質を含む組成物である。ナノ粒子組成物は、典型的には、およそ数マイクロメートル以下のサイズにされ、脂質二重層を含み得る。ナノ粒子組成物は、脂質ナノ粒子（LNP）、リポソーム（例えば、脂質小胞）、及びリポプレックスを包含する。例えば、ナノ粒子組成物は、500nm以下の直径を有する脂質二重層を有するリポソームであり得る。

【0082】

本明細書で使用する場合、「天然に存在する」は、人工的に補助することなく、天然で存在することを意味する。

【0083】

本明細書で使用する場合、「患者」は、治療を求め得るか、または必要とされ得るか、治療を必要とするか、治療を受けているか、治療を受けるか、または特定の疾患もしくは状態について訓練された専門家によって治療されている対象を指す。

【0084】

本明細書で使用する場合、「PEG脂質」または「PEG化脂質」は、ポリエチレングリコール成分を含む脂質を指す。

【0085】

「薬学的に許容される」という語句は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または合理的な利益／リスク比に見合った他の問題もしくは複雑な事柄を伴わずに、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適な化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指すために本明細書で使用する。

【0086】

「薬学的に許容される賦形剤」という語句は、本明細書で使用する場合、本明細書に記載の化合物以外の任意の成分（例えば、活性化合物を懸濁、複合体化、または溶解させることが可能なビヒクル）を指し、患者において実質的に非毒性であり、非炎症性である特性を有する。賦形剤としては、例えば、接着防止剤、酸化防止剤、結合剤、コーティング剤、圧縮助剤、崩壊剤、染料（着色剤）、軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、フィルム形成剤またはコーティング剤、香料、香料、流動促進剤（流動促進剤）、潤滑剤、防腐剤、印刷インク、吸着剤、懸濁剤または分散剤、甘味剤、及び水和水が挙げられ得る。例示的な賦形剤としては、限定されないが、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース

10

20

30

40

50

、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、ゼラチン化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、ショ糖、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE（アルファートコフェロール）、ビタミンC、キシリトール、及び本明細書に開示の他の種が挙げられる。

【0087】

本明細書における化合物の構造式は、場合によっては便宜上ある特定の異性体を表すが、本開示は、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などのすべての異性体を含み、すべての異性体が同じレベルの活性を有し得るわけではないことが理解される。加えて、式によって表される化合物には、結晶多形が存在し得る。任意の結晶形態、結晶形態混合物、またはそれらの無水物もしくは水和物は、本開示の範囲に含まれることに留意されたい。

【0088】

「結晶多形」、「多形」、または「結晶形態」という用語は、化合物（またはその塩もしくは溶媒和物）が、異なる結晶充填配置で結晶化し得る結晶構造を意味し、それらのすべてが同じ元素組成を有する。異なる結晶形態は、通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性及び溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、保管温度、及び他の要因は、1つの結晶形態の優勢を生じ得る。化合物の結晶多形は、異なる条件下での結晶化によって調製され得る。

【0089】

組成物はまた、1つ以上の化合物の塩を含み得る。塩は、薬学的に許容される塩であり得る。本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって（例えば、遊離塩基を好適な有機酸と反応させることによって）、親化合物が変更されている、開示の化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、限定されないが、アミンなどの塩基性残基の鉱物塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩（camphorate）、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシルスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサ酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクツビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸、吉草酸塩などが挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含むが、これらに限定されない無毒アンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。本開示の薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性の無機または有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩を含む。本開示の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含む親化合物から、従来の化学方法によって合成され得る。一般に、かかる塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、水または有機溶媒、または2つの混合物中の適切な量の化学量論的塩基または酸と反応させることによって調製することができ、一般に、

10

20

30

40

50

エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水媒体が好ましい。

【0090】

本明細書で使用する場合、「リン脂質」は、リン酸部分と、不飽和脂肪酸鎖などの1つ以上の炭素鎖と、を含む脂質である。リン脂質は、1つ以上の複数（例えば、2重または3重）結合（例えば、1つ以上の不飽和）を含み得る。特定のリン脂質は、膜への融合を促進し得る。例えば、カチオン性リン脂質は、膜（例えば、細胞膜または細胞内膜）の1つ以上の負に帯電したリン脂質と相互作用し得る。リン脂質を膜に融合させることで、脂質含有組成物の1つ以上の要素が膜を通過し、例えば、1つ以上の要素の細胞への送達を可能にし得る。

10

【0091】

本明細書で使用する場合、「多分散性指数」または「PDI」は、ある系の粒径分布の均質性を説明する比である。例えば0.3未満の小さい値は、狭い粒径分布を示す。

【0092】

本明細書で使用する場合、「ポリペプチド」または「目的のポリペプチド」という用語は、典型的には、天然に（例えば、単離または精製）または合成的に生成され得るペプチド結合によって接合されるアミノ酸残基のポリマーを指す。「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書では、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指すために同義的に使用される。ポリマーは、修飾アミノ酸を含み得る。この用語はまた、天然に、または介入、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または標識成分とのコンジュゲーションなどの任意の他の操作もしくは修飾によって修飾されたアミノ酸ポリマーを包含する。また定義に含まれるのは、例えば、（例えば、ホモシステイン、オルニチン、p-アセチルフェニルアラニン、D-アミノ酸、及びクレアチンなどの非天然アミノ酸を含む）アミノ酸の1つ以上の類似体、ならびに当該技術分野で既知の他の修飾を含有するポリペプチドである。この用語は、本明細書で使用する場合、任意のサイズ、構造、または機能のタンパク質、ポリペプチド、及びペプチドを指す。ポリペプチドとしては、コードされたポリペプチド生成物、天然に存在するポリペプチド、合成ポリペプチド、ホモログ、オルソログ、パラログ、断片、及び他の同等物、バリエーション、及び前述の類似体が挙げられる。ポリペプチドは、モノマーであり得るか、または二量体、三量体、もしくは四量体などの多分子複合体であり得る。これらはまた、一本鎖または多鎖ポリペプチドを含み得る。最も一般的に、ジスルフィド結合は、多鎖ポリペプチドに見られる。ポリペプチドという用語はまた、1つ以上のアミノ酸残基が対応する天然に存在するアミノ酸の人工化学的類似体である、アミノ酸ポリマーに適用され得る。いくつかの実施形態では、「ペプチド」は、50アミノ酸長以下、例えば、約5、10、15、20、25、30、35、40、45、または50アミノ酸長であり得る。

20

30

【0093】

本明細書で使用する場合、「RNA」は、天然または非天然であり得るリボ核酸を指す。例えば、RNAは、1つ以上の核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド、またはリンカーなどの修飾及び／または非天然に存在する成分を含み得る。RNAは、キャップ構造、鎖終結ヌクレオシド、ステムループ、ポリA配列、及び／またはポリアデニル化シグナルを含み得る。RNAは、目的のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有し得る。

40

【0094】

本明細書で使用する場合、「DNA」は、天然または非天然に存在し得るデオキシリボ核酸を指す。例えば、DNAは、合成分子、例えば、インビトロで生成される合成DNA分子であり得る。いくつかの実施形態では、DNA分子は、組換え分子である。本明細書で使用する場合、「組換えDNA分子」は、天然生成物としては存在しないが、分子生物学的技法を使用して生成されるDNA分子を指す。

【0095】

本明細書で使用する場合、「単一単位用量」は、1つの用量／1回／単一経路／単一接

50

触点、すなわち単一投与事象で投与される任意の治療剤の用量である。

【0096】

本明細書で使用する場合、「分割用量」は、単一単位用量または1日総用量を2つ以上の用量に分割することである。

【0097】

本明細書で使用する場合、「1日総用量」は、24時間の期間に与えられるか、または処方される量である。これは、単一単位用量として投与してもよい。

【0098】

本明細書で使用する場合、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）の文脈での「サイズ」または「平均サイズ」は、ナノ粒子組成物の平均直径を指す。

10

【0099】

本明細書で使用する場合、「対象」または「患者」という用語は、例えば、実験、診断、予防、及び／または治療目的で、開示による組成物が投与され得る任意の生物を指す。典型的な対象としては、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及びヒトなどの哺乳類）及び／または植物が挙げられる。

【0100】

本明細書で使用する場合、「標的細胞」は、任意の1つ以上の目的の細胞を指す。細胞は、インビトロ、インビボ、インサイチュ、または生物の組織もしくは器官に見出され得る。生物は、動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒト、及び最も好ましくは患者であり得る。

20

【0101】

本明細書で使用する場合、「標的組織」は、治療剤及び／または予防剤の送達、所望の生物学的及び／または薬理学的効果を生じるであろう、任意の1つ以上の目的の組織の種類を指す。目的の標的組織の例としては、特定の組織、臓器、及びそれらの系または群が挙げられる。特定の用途では、標的組織は、腎臓、肺、脾臓、血管（例えば、冠状動脈または大腿動脈）内の血管内皮、または（例えば、腫瘍内注射を介した）腫瘍組織であり得る。「標的外組織」は、コードされるタンパク質の発現が所望の生物学的及び／または薬理学的効果を生じない任意の1つ以上の組織の種類を指す。特定の用途では、標的外組織としては、肝臓及び脾臓が挙げられ得る。

【0102】

「治療薬」または「予防薬」という用語は、対象に投与されると、治療、診断、及び／または予防効果を有し、及び／または所望の生物学的及び／または薬理学的効果を誘発する、任意の薬剤を指す。治療薬はまた、「活性剤」または「活性剤」と称される。かかる薬剤としては、限定されないが、細胞毒素、放射性イオン、化学療法剤、小分子薬物、タンパク質、及び核酸が挙げられる。

30

【0103】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」という用語は、感染、疾患、障害、及び／または状態に罹患しているかまたはそれに罹患しやすい対象に投与されると、感染、疾患、障害、及び／または状態を治療し、それらの症状を改善、診断、防止し、及び／またはそれらの発症を遅延させるのに十分である、送達される薬剤（例えば、核酸、薬物、組成物、治療薬、診断薬剤、予防薬など）の量を意味する。

40

【0104】

本明細書で使用する場合、「トランスフェクション」は、細胞に種（例えば、RNA）を導入することを指す。トランスフェクションは、例えば、インビトロ、エクスピボ、またはインビボで行われ得る。

【0105】

本明細書で使用する場合、「治療すること」という用語は、特定の感染症、疾患、障害、及び／または状態の1つ以上の症状または特徴を部分的にまたは完全に緩和、改善、改善、緩和、発症の遅延、進行の阻害、重症度の低減、及び／または発生率の低減を指す。例えば、がんを「治療する」とは、腫瘍の生存、成長、及び／または拡散を阻害すること

50

を指し得る。治療は、疾患、障害、及び／または状態の兆候を呈さない対象、及び／または疾患、障害、及び／または状態に関連する病理を発症するリスクを低減する目的で、疾患、障害、及び／または状態の早期兆候のみを呈する対象に投与され得る。

【0106】

本明細書で使用する場合、「ゼータ電位」は、例えば、粒子組成物における脂質の電気運動電位である。

【0107】

ナノ粒子組成物

開示はまた、本明細書に記載の (A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)、(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb) による化合物を含む、脂質ナノ粒子を特徴とする。

【0108】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の最大寸法は、例えば、動的光散乱(DLS)、透過型電子顕微鏡法、走査型電子顕微鏡法、または別の方法によって測定すると、1 μm以下(例えば、1 μm、900 nm、800 nm、700 nm、600 nm、500 nm、400 nm、300 nm、200 nm、175 nm、150 nm、125 nm、100 nm、75 nm、50 nm、またはそれ以下)である。ナノ粒子組成物としては、例えば、脂質ナノ粒子(LNP、例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)、リポソーム、脂質小胞、及びリポプレックスが挙げられる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、1つ以上の脂質二重層を含む小胞である。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物は、水性区画によって分離された2つ以上の同心二重層を含む。脂質二重層は、官能化及び／または互いに架橋され得る。脂質二重層は、1つ以上のリガンド、タンパク質、またはチャンネルを含み得る。

【0109】

ナノ粒子組成物は、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)、(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb) による少なくとも1つの化合物を含む脂質成分を含む。例えば、ナノ粒子組成物の脂質成分は、表1の化合物のうちの1つ以上を含み得る。ナノ粒子組成物はまた、様々な他の成分を含み得る。例えば、ナノ粒子組成物の脂質成分は、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)、(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb) による脂質に加えて、1つ以上の他の脂質を含み得る。

【0110】

カチオン性／イオン性脂質

脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)は、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)、(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb) による脂質に加えて、1つ以上のカチオン性及び／またはイオン性脂質(例えば、生理的pHで正電荷または部分正電荷を有し得る脂質)を含み得る。カチオン性及び／またはイオン性脂質は、3-(ジドデシルアミノ)-N1, N1, 4-トリドデシル-1-ピペラジンエタンアミン(KL10)、N1-[2-(ジドデシルアミノ)エチル]-N1, N4, N4-トリドデシル-1, 4-ピペラジンエタンアミン(KL22)、14, 25-ジトリドデシル-15, 18, 21, 24-テトラアザ-オクタトリアコンタン(KL25)、1, 2-ジリノレイルオキシ-N, N-ジメチルアミノプロパン(DLin-DMA)、2, 2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノメチル-[1, 3]-ジオキソラン(DLin-K-DMA)、オクタトリアコンタン-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル4-(ジメチルアミノ)ブタノエート(DLin-MC3-DMA)、2, 2-ジリノレイル-4-(2-ジメチルアミノエ

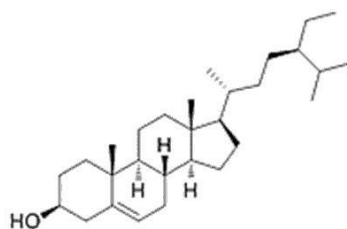
チル) - [1, 3] - ジオキサラン (DLin-KC2-DMA)、1, 2 - ジオレイル
 オキシ-N, N - ジメチルアミノプロパン (DODMA)、2 - ({8 - [(3β) - コ
 レスト-5-エン-3-イルオキシ] オクチル} オキシ) - N, N - ジメチル-3 - [(9Z、12Z) - オクタデカ-9, 12 - ジエン-1-イルオキシ] プロパン-1-アミ
 ン (Octyl-CLinDMA)、(2R) - 2 - ({8 - [(3β) - コレスト-5
 -エン-3-イルオキシ] オクチル} オキシ) - N, N - ジメチル-3 - [(9Z、12
 Z) - オクタデカ-9, 12 - ジエン-1-イルオキシ] プロパン-1-アミン (Oct
 yl-CLinDMA (2R))、及び (2S) - 2 - ({8 - [(3β) - コレスト-5
 -エン-3-イルオキシ] オクチル} オキシ) - N, N - ジメチル-3 - [(9Z、12
 Z) - オクタデカ-9, 12 - ジエン-1-イルオキシ] プロパン-1-アミン (オク
 チル-CLinDMA (2S)) からなる非限定的な群から選択され得る。これらに加え
 て、カチオン性脂質はまた、環式アミン基を含む脂質であり得る。

【0111】

構造的脂質

脂質ナノ粒子 (例えば、空の LNP または充填された LNP) は、1つ以上の構造的脂
 質を含み得る。構造的脂質は、限定されないが、コレステロール、フェコステロール、シ
 トステロール、エルゴステロール、カンペステロール、スチグマステロール、ブラジカス
 テロール、トマチジン、トマチン、ウルソール酸、アルファートコフェロール、及びそれ
 らの混合物からなる群から選択され得る。いくつかの実施形態では、構造的脂質は、コレ
 ステロールである。いくつかの実施形態では、構造的脂質としては、コレステロール及び
 (プレドニゾン、デキサメタゾン、プレドニゾン、及びヒドロコルチゾンなどの) コル
 チコステロイド、またはそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、構
 造的脂質は、

【化33】



(SL-1)

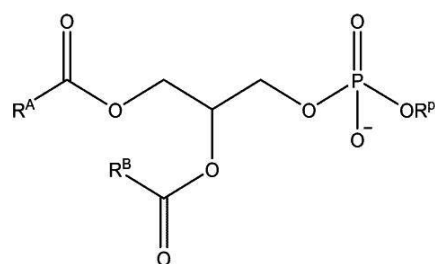
である。

【0112】

リン脂質

脂質ナノ粒子 (例えば、空の LNP または充填された LNP) は、1つ以上の (ポリ)
 不飽和脂質などの1つ以上のリン脂質を含み得る。リン脂質は、1つ以上の脂質二重層に
 組み立てられていてもよい。一般に、リン脂質は、リン脂質部分と、1つ以上の脂肪酸部
 分と、を含み得る。例えば、リン脂質は、式 (IV) :

【化34】



(IV)

による脂質であり得、式中、 R_p が、リン脂質部分を表し、 R^A 及び R^B が、同じでも異なっているか、またはよい不飽和を有するか、または有さない脂肪酸部分を表す。リン脂質部分は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、2-リゾホスファチジルコリン、及びスフィンゴミエリンからなる非限定的な群から選択され得る。脂肪酸部分は、ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ-リノレン酸、エルシン酸、フィタン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ベヘン酸、ドコサペンタエン酸、及びドコサヘキサエン酸からなる非限定的な群から選択され得る。分岐、酸化、環化、及びアルキンを含む修飾及び置換を有する天然種を含む非天然種も企図される。例えば、リン脂質は、1つ以上のアルキン（例えば、1つ以上の二重結合が三重結合で置き換えられたアルケニル基）で官能化され得るか、または架橋され得る。適切な反応条件下で、アルキン基は、アジドに曝露されると、銅触媒付加環化を受け得る。かかる反応は、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）の脂質二重層を官能化して、膜貫通もしくは細胞認識を容易にするか、または脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）を標的化もしくはイメージング部分（例えば、色素）などの有用な成分にコンジュゲートするのに有用であり得る。

【0113】

組成物及び方法に有用なリン脂質は、1,2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)、1,2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DOPE)、1,2-ジリノレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン(DLPC)、1,2-ジミリスチル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン(DMPC)、1,2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン(DOPC)、1,2-ジパルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC)、1,2-ジウンデカノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン(DUPC)、1-パルミトイル-2-オレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン(POPC)、1,2-ジオ-オクタデセニル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン(18:0 Diether PC)、1-オレオイル-2-コレステリルヘミスクシノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン(OChemSPC)、1-ヘキサデシル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン(C16 Lyso PC)、1,2-ジリノレノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジアラキドノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジドコサヘキサエノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジフィタノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(ME 16.0 PE)、1,2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジリノレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジリノレノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジアラキドノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジドコサヘキサエノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-rac-(1-グリセロール)ナトリウム塩(DOPG)、ジパルミトイルホスホチジルグリセロール(DPPG)、パルミトイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン(POPE)、ジステアロイル-ホスファチジールエタノールアミン(DSPE)、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン(DPPE)、ジミリスチルホスホエタノールアミン(DMPE)、1-ステアロイル-2-オレオイル-ホスファチジエタノールアミン(phosphatidylethanolamine)(SOPE)、1-ステアロイル-2-オレオイル-ホスファチジルコリン(SOPC)、スフィンゴミエリン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジイノシトール、ホスファチジン酸、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン(LPE)、及びそれらの混合物からなる非限定的な群から選択され得る。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、DSPCを含む。ある特定の実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLN

10

20

30

40

50

P または充填された LNP) は、DOPE を含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子 (例えば、空の LNP または充填された LNP) は、DSPC 及び DOPE の両方を含む。

【0114】

PEG 脂質

脂質ナノ粒子 (例えば、空の LNP または充填された LNP) は、1 つ以上の PEG または PEG 修飾脂質を含み得る。かかる種は、代替的に PEG 化脂質と称され得る。PEG 脂質は、ポリエチレングリコールで修飾された脂質である。PEG 脂質は、PEG 修飾ホスファチジルエタノールアミン、PEG 修飾ホスファチジン酸、PEG 修飾セラミド (PEG-CER)、PEG 修飾ジアルキルアミン、PEG 修飾ジアシルグリセロール (PEG-DEG)、PEG 修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物からなる非限定的な群から選択され得る。例えば、PEG 脂質は、PEG-c-DOMG、PEG-DMG、PEG-DLPE、PEG-DMPE、PEG-DPPC、または PEG-DSPC 脂質であり得る。

10

【0115】

ある特定の実施形態では、PEG 脂質は、PEG 修飾ホスファチジルエタノールアミン、PEG 修飾ホスファチジン酸、PEG 修飾セラミド、PEG 修飾ジアルキルアミン、PEG 修飾ジアシルグリセロール、及び PEG 修飾ジアルキルグリセロールからなる群から選択される。

【0116】

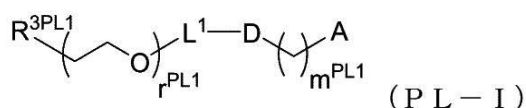
ある特定の実施形態では、PEG 脂質は、1, 2-ジミリストイル-sn-グリセロールメトキシポリエチレングリコール (PEG-DMG)、1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[アミノ (ポリエチレングリコール)] (PEG-DSPC)、PEG-ジステルグリセロール (PEG-DSG)、PEG-ジパルメトレイル、PEG-ジオレイル、PEG-ジステアリル、PEG-ジアシルグリカミド (PEG-DAG)、PEG-ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン (PEG-DPPE)、または PEG-1, 2-ジミリスチルオクスプロピル (dimyristyloxpropyl)-3-アミン (PEG-c-DMA) からなる群から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、PEG 脂質は、PEG-DMG である。

20

【0117】

ある特定の実施形態では、PEG 脂質は、式 (PL-I) :

【化35】



30

の化合物、

またはその塩であり、式中、

$\text{R}^{3\text{PL1}}$ が、 $-\text{OR}^{\text{OPL1}}$ であり、

R^{OPL1} が、水素、任意に置換されたアルキル、または酸素保護基であり、

40

r^{PL1} が、1~100を含む整数であり、

L^1 が、任意に置換された C_{1-10} アルキレンであり、任意に置換された C_{1-10} アルキレンの少なくとも1つのメチレンが、独立して、任意に置換されたカルボシクリレン、任意に置換されたヘテロシクリレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、 O 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{NPL1}})$ 、 S 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL1}})$ 、 $\text{NR}^{\text{NPL1}}\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL1}})$ 、 $\text{NR}^{\text{NPL1}}\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、または $\text{NR}^{\text{NPL1}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL1}})$ で置き換えられ、

D が、クリックケミストリーによって得られる部分、または生理学的条件下で切断可能な部分であり、

50

A が、式：

$$\begin{array}{c} \text{L}^2 - \text{R}^{2\text{SL}} \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ \text{L}^2 - \text{R}^{2\text{SL}} \end{array} \quad \text{または} \quad \begin{array}{c} \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ \text{B} \text{---} (\text{R}^{2\text{SL}})_{\text{pSL}} \end{array}$$

10

20

30

p^{SL} が、1 または 2 である。

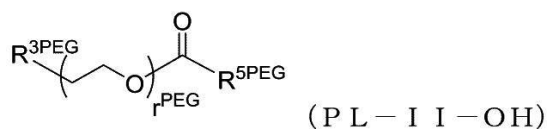
ある特定の実施形態では、PEG脂質は、式（PL-I-OH）：

$$\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{r^{\text{PL1}}}-\text{L}^1-\text{D}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{m^{\text{PL1}}}-\text{A} \quad (\text{PL-I-OH})$$

40

【 0 1 1 9 】

【化 3 8】



50

の化合物、またはその塩もしくは異性体であり、式中、

R^{3PEG} が、 $-OR^O$ であり、

R^O が、水素、 C_1-6 アルキル、または酸素保護基であり、

r^{PEG} が、 $1\sim100$ の整数であり、

R^{5PEG} が、 $C_{10}-40$ アルキル、 $C_{10}-40$ アルケニル、または $C_{10}-40$ アルキニルであり、任意に、 R^{5PEG} の1つ以上のメチレン基が、独立して、 C_3-10 カルボシクリレン、 $4\sim10$ 員ヘテロシクリレン、 C_6-10 アリーレン、 $4\sim10$ 員ヘテロアリーレン、 $-N(R^{NPEG})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{NPEG})-$ 、 $-NR^{NPEG}C(O)-$ 、 $-NR^{NPEG}C(O)N(R^{NPEG})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{NPEG})-$ 、 $-NR^{NPEG}C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^{NPEG})-$ 、 $-C(=NR^{NPEG})N(R^{NPEG})-$ 、 $-NR^{NPEG}C(=NR^{NPEG})-$ 、 $-NR^{NPEG}C(=NR^{NPEG})N(R^{NPEG})-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^{NPEG})-$ 、 $-NR^{NPEG}C(S)-$ 、 $-NR^{NPEG}C(S)N(R^{NPEG})-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)_2O-$ 、 $-N(R^{NPEG})S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^{NPEG})-$ 、 $-N(R^{NPEG})S(O)N(R^{NPEG})-$ 、 $-OS(O)N(R^{NPEG})-$ 、 $-N(R^{NPEG})S(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{NPEG})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{NPEG})-$ 、 $-N(R^{NPEG})S(O)_2N(R^{NPEG})-$ 、 $-OS(O)_2N(R^{NPEG})-$ 、または $-N(R^{NPEG})S(O)_2O-$ で置き換えられ、

R^{NPEG} の各事例が、独立して、水素、 C_1-6 アルキル、または窒素保護基である。

【0120】

ある特定の実施形態では、式(PL-II-OH)のPEG脂質では、 r は、 $40\sim50$ の整数である。例えば、 r は、 40 、 41 、 42 、 43 、 44 、 45 、 46 、 47 、 48 、 49 、及び 50 からなる群から選択される。例えば、 r は、 45 である。

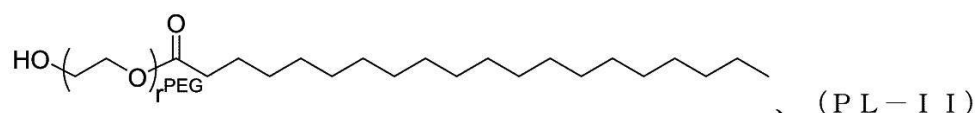
【0121】

ある特定の実施形態では、式(PL-II-OH)のPEG脂質では、 R^5 は、 C_{17} アルキルである。

【0122】

ある特定の実施形態では、PEG脂質は、式(PL-II)：

【化39】

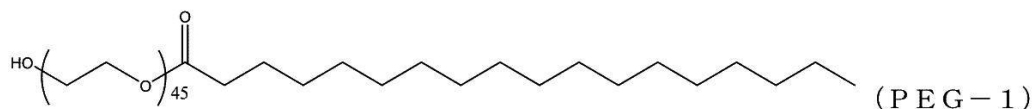


の化合物であり、式中、 r^{PEG} が、 $1\sim100$ の整数である。

【0123】

ある特定の実施形態では、PEG脂質は、式(PEG-1)：

【化40】



の化合物である。

【0124】

ある特定の実施形態では、PEG脂質は、式(PL-III)：

10

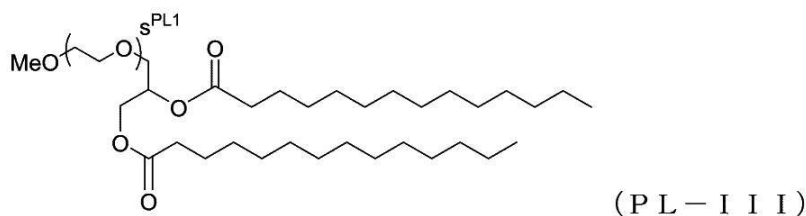
20

30

40

50

【化 4 1】

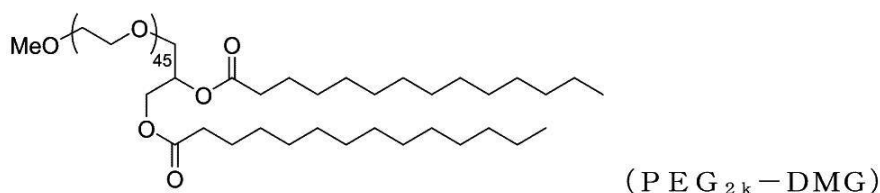


の化合物、またはその塩もしくは異性体であり、式中、 s^{PL1} が、1～100の整数である。

【0125】

ある特定の実施形態では、PEG脂質は、以下の式：

【化 4 2】



の化合物である。

【0126】

ある特定の実施形態では、式 (P L - I)、P L - I - O H)、(P L - I I)、(P L - I I - O H)、(P L - I I I)、P E G_{2k}-DMG、またはPEG-1のうちの1つの脂質をナノ粒子製剤中に組み込むことは、脂質ナノ粒子製剤の薬物動態及び／または生体内分布を改善し得る。例えば、式 (P L - I I - O H)、(P L - I I a - O H)、(P L - I I)、またはPEG-1のうちの1つの脂質をナノ粒子製剤に組み込むことは、加速血液クリアランス (A B C) 効果を低減し得る。

【0127】

アジュバント

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の1つ以上の脂質を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、1つ以上のアジュバント、例えば、グルコピラノシル脂質アジュバント (G L A)、C p Gオリゴデオキシヌクレオチド（例えば、クラスAまたはB）、ポリ (I : C)、水酸化アルミニウム、及びP a m 3 C S K 4をさらに含み得る。

【0128】

治療薬

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、1つ以上の治療剤及び／または予防剤を含み得る。開示は、治療剤及び／または予防剤を哺乳類の細胞または臓器に送達する方法、哺乳類の細胞において目的のポリペプチドを生成する方法、ならびに疾患または障害の治療を必要とする哺乳類における疾患または障害を治療する方法であって、治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）を哺乳類に投与すること、及び／または哺乳類の細胞を治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）と接触させることを含む、方法を特徴とする。

【0129】

治療剤及び／または予防剤は、生物学的活性物質を含み、代替的に「活性薬剤」と称される。治療剤及び／または予防剤は、一旦細胞または臓器に送達されると、細胞、臓器、または他の身体組織もしくは系に望ましい変化をもたらす物質であり得る。かかる種は、1つ以上の疾患、障害、または状態の治療に有用であり得る。いくつかの実施形態では、

治療剤及び／または予防剤は、特定の疾患、障害、または状態の治療に有用な小分子薬物である。

【0130】

いくつかの実施形態では、治療剤及び／または予防剤は、免疫応答を誘発するワクチン、化合物（例えば、タンパク質もしくはポリペプチドもしくはペプチドをコードするポリヌクレオチドもしくは核酸分子、またはタンパク質もしくはポリペプチドもしくはタンパク質）、及び／または別の治療剤及び／または予防剤である。ワクチンは、感染症に関連する1つ以上の状態に対する免疫を提供することが可能である化合物及び調製物を含み、感染症に由来する抗原及び／またはエピトープをコードするmRNAを含み得る。ワクチンはまた、がん細胞に対する免疫応答を誘導する化合物及び調製物を含み、腫瘍細胞に由来する抗原、エピトープ、及び／またはネオエピトープをコードするmRNAを含み得る。いくつかの実施形態では、免疫応答を誘発することが可能なワクチン及び／または化合物は、開示の組成物を介して筋肉内投与される。

10

【0131】

他の実施形態では、治療剤及び／または予防剤は、タンパク質、例えば、目的の天然に存在するタンパク質を増強または置き換えるのに必要とされるタンパク質である。かかるタンパク質またはポリペプチドは、天然に存在し得るか、または当該技術分野で既知の方法を使用して、例えば、半減期を増加させるように修飾され得る。例示的なタンパク質は、細胞内、膜貫通、または分泌タンパク質である。

20

【0132】

ポリヌクレオチド及び核酸

いくつかの実施形態では、治療薬は、タンパク質発現を向上（すなわち、増加、刺激、上方制御）する薬剤である。タンパク質発現を向上するために使用することができる治療薬の種類の非限定的な例としては、RNA、mRNA、dsRNA、CRISPR/Cas9技術、ssDNA及びDNA（例えば、発現ベクター）が挙げられる。タンパク質発現を上方制御する薬剤は、天然に存在するかまたは非天然に存在するタンパク質（例えば、半減期を改善するように修飾されたキメラタンパク質、または所望のアミノ酸変化を含むもの）の発現を上方制御し得る。例示的なタンパク質としては、細胞内、膜貫通、または分泌タンパク質、ペプチド、またはポリペプチドが挙げられる。

30

【0133】

いくつかの実施形態では、治療薬は、DNA治療薬である。DNA分子は、二本鎖DNA、一本鎖DNA（ssDNA）、または部分的に二本鎖DNAである、すなわち、二本鎖である部分と一本鎖である部分とを有する分子であり得る。場合によっては、DNA分子は、三本鎖であるか、または部分的に三本鎖である、すなわち、三本鎖である部分と二本鎖である部分とを有する。DNA分子は、環状DNA分子または線状DNA分子であり得る。

【0134】

DNA治療薬は、遺伝子を細胞に転写することが可能である、例えば、転写物をコードし、発現することができるDNA分子であり得る。他の実施形態では、DNA分子は、合成分子、例えば、インビトロで生成される合成DNA分子である。いくつかの実施形態では、DNA分子は、組換え分子である。非限定的な例示的なDNA治療薬としては、プラスミド発現ベクター及びウイルス発現ベクターが挙げられる。

40

【0135】

本明細書に記載のDNA治療薬、例えばDNAベクターは、様々な異なる特徴を含み得る。本明細書に記載のDNA治療薬、例えばDNAベクターは、非コードDNA配列を含み得る。例えば、DNA配列としては、遺伝子の少なくとも1つの調節要素、例えば、プロモーター、エンハンサー、終結要素、ポリアデニル化シグナル要素、スプライシングシグナル要素などが挙げられ得る。いくつかの実施形態では、非コードDNA配列は、イントロンである。いくつかの実施形態では、非コードDNA配列は、トランスポゾンである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のDNA配列は、転写活性である遺伝子に操

50

作可能に結合された非コードDNA配列を有し得る。他の実施形態では、本明細書に記載のDNA配列は、遺伝子に結合されていない非コードDNA配列を有し得、すなわち、非コードDNAは、DNA配列上の遺伝子を調節しない。

【0136】

いくつかの実施形態では、開示の充填されたLNPでは、1つ以上の治療薬及び／または予防薬は、核酸である。いくつかの実施形態では、1つ以上の治療薬及び／または予防薬は、リボ核酸（RNA）及びデオキシリボ核酸（DNA）からなる群から選択される。

【0137】

例えば、いくつかの実施形態では、治療薬及び／または予防薬がDNAである場合、DNAは、二本鎖DNA、一本鎖DNA（ssDNA）、部分的二本鎖DNA、三本鎖DNA、及び部分的三本鎖DNAからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、DNAは、環状DNA、線状DNA、及びそれらの混合物からなる群から選択される。

【0138】

いくつかの実施形態では、開示の充填されたLNPでは、1つ以上の治療薬及び／または予防薬は、プラスミド発現ベクター、ウイルス発現ベクター、及びそれらの混合物からなる群から選択される。

【0139】

例えば、いくつかの実施形態では、治療薬及び／または予防薬がRNAである場合、RNAは、一本鎖RNA、二本鎖RNA（dsRNA）、部分的二本鎖RNA、及びそれらの混合物からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、RNAは、環状RNA、線状RNA、及びそれらの混合物からなる群から選択される。

【0140】

例えば、いくつかの実施形態では、治療薬及び／または予防薬がRNAである場合、RNAは、短い干渉RNA（siRNA）、非対称干渉RNA（aiRNA）、RNA干渉（RNAi）分子、マイクロRNA（miRNA）、アンタゴミル、アンチセンスRNA、リボザイム、ダイサー基質RNA（dsRNA）、小さいヘアピンRNA（shRNA）、メッセンジャーRNA（mRNA）、ロック核酸（LNA）、及びCRISPR/Cas9技術、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される。

【0141】

例えば、いくつかの実施形態では、治療薬及び／または予防薬がRNAである場合、RNAは、小分子干渉RNA（siRNA）、非対称干渉RNA（aiRNA）、マイクロRNA（miRNA）、ダイサー基質RNA（dsRNA）、小さいヘアピンRNA（shRNA）、メッセンジャーRNA（mRNA）、及びそれらの混合物からなる群から選択される。

【0142】

いくつかの実施形態では、1つ以上の治療薬及び／または予防薬は、mRNAである。いくつかの実施形態では、1つ以上の治療薬及び／または予防薬は、修飾mRNA（mmRNA）である。

【0143】

いくつかの実施形態では、1つ以上の治療薬及び／または予防薬は、マイクロRNA結合部位（miR結合部位）を組み込むmRNAである。さらに、いくつかの実施形態では、mRNAは、ステムループ、鎖終結ヌクレオシド、ポリA配列、ポリAデニル化シグナル、及び／または5'キャップ構造のうちの1つ以上を含む。

【0144】

mRNAは、天然または非天然に存在するmRNAであり得る。mRNAは、以下に記載の1つ以上の修飾核酸塩基、ヌクレオシド、またはヌクレオチドを含み得、その場合、「修飾mRNA」または「mmRNA」と称され得る。本明細書に記載の「ヌクレオシド」は、有機塩基（例えば、プリンまたはピリミジン）またはその誘導体（本明細書では「核酸塩基」とも称される）と組み合わせた、糖分子（例えば、ペントースまたはリボース）またはその誘導体を含有する化合物として定義される。本明細書に記載の「ヌクレオチ

10

20

30

40

50

ド」は、ホスフェート基を含むヌクレオシドとして定義される。

【0145】

mRNAは、5'非翻訳領域(5'-UTR)、3'非翻訳領域(3'-UTR)、及び／またはコード領域(例えば、オープンリーディングフレーム)を含み得る。mRNAは、数十(例えば、10、20、30、40、50、60、70、80、90、または100)、数百(例えば、200、300、400、500、600、700、800、または900)、または数千(例えば、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10,000)の塩基対を含む、任意の好適な数の塩基対を含み得る。任意の数(例えば、すべて、いくつか、またはなし)の核酸塩基、ヌクレオシド、またはヌクレオチドは、正準種、置換、修飾、またはそれ以外の非天然に存在するものの類似体であり得る。ある特定の実施形態では、特定の核酸塩基のすべての種類が修飾され得る。いくつかの実施形態では、すべてのウラシルまたはウリジンは修飾される。すべての核酸塩基、ヌクレオシド、またはヌクレオチドが、例えば、すべてのウラシルまたはウリジンが修飾される場合、mRNAは、例えば、「完全修飾された」ウラシルまたはウリジンと称され得る。

10

【0146】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のmRNAは、5'キャップ構造、鎖終結ヌクレオチド、任意にKozak配列(Kozakコンセンサス配列としても知られる)、ステムループ、ポリA配列、及び／またはポリアデニル化シグナルを含み得る。

【0147】

5'キャップ構造またはキャップ種は、リンカーによって接合された2つのヌクレオシド部分を含む化合物であり、天然に存在するキャップ、非天然に存在するキャップもしくはキャップ類似体、または逆転防止キャップ類似体(ARCA)から選択され得る。CAP種は、1つ以上の修飾ヌクレオシド及び／またはリンカー部分を含み得る。例えば、天然のmRNAキャップは、グアニンヌクレオチド、及び5'位で三リン酸結合によって接合された7位でメチル化されたグアニン(G)ヌクレオチド、例えば、一般にm7GpppGと書かれるm7G(5')ppp(5')Gを含み得る。キャップ種はまた、逆転防止キャップ類似体であり得る。可能なキャップ種の非限定的な列举としては、m7GpppG、m7Gpppm7G、m73'dGpppG、m27, O3'GpppG、m27, O3'GpppppG、m27, O2'GpppppG、m7Gppppm7G、m73'dGppppG、m27, O3'GppppG、及びm27, O2'GpppppGが挙げられる。

20

30

【0148】

mRNAは、代わりに、または加えて、鎖終結ヌクレオシドを含み得る。例えば、鎖終結ヌクレオシドは、それらの糖基の2'及び／または3'位で脱酸素化されたヌクレオシドが挙げられ得る。かかる種としては、3'デオキシアデノシン(コルジセピン)、3'デオキシウリジン、3'デオキシシトシン、3'デオキシグアノシン、3'デオキシチミン、ならびに2', 3'ジデオキシアデノシン、2', 3'ジデオキシウリジン、2', 3'ジデオキシシトシン、2', 3'ジデオキシグアノシン、及び2', 3'ジデオキシチミンなどの2', 3'ジデオキシヌクレオシドが挙げられ得る。いくつかの実施形態では、例えば3'末端でのmRNAへの鎖終結ヌクレオチドの組み込みは、mRNAの安定化を生じ得る。

40

【0149】

mRNAは、代わりに、または加えて、ヒストンステムループなどのステムループを含み得る。ステムループは、2、3、4、5、6、7、8つ、またはそれよりも多くのヌクレオチド塩基対を含み得る。例えば、ステムループは、4、5、6、7、または8つのヌクレオチド塩基対を含み得る。ステムループは、mRNAの任意の領域に位置し得る。例えば、ステムループは、非翻訳領域(5'非翻訳領域または3'非翻訳領域)、コード領域、またはポリA配列、または尾部の中に、前に、または後に位置し得る。いくつかの実施形態では、ステムループは、翻訳の開始、翻訳効率、及び／または転写終結などのmRNAの1つ以上の機能(複数可)に影響を及ぼし得る。

50

【0150】

mRNAは、代わりに、または加えて、ポリA配列及び／またはポリアデニル化シグナルを含み得る。ポリA配列は、全体または大部分がアデニンヌクレオチドまたはその類似体もしくは誘導体で構成され得る。ポリA配列はまた、安定化ヌクレオチドまたは類似体を含み得る。例えば、ポリA配列は、安定化ヌクレオチドまたは類似体として、デオキシチミジン、例えば、反転（または逆結合）デオキシチミジン（dT）を含み得る。反転dT及び他の安定化ポリA配列修飾の使用に関する詳細は、例えば、WO2017/049275A2に見出すことができ、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。ポリA配列は、mRNAの3'非翻訳領域に隣接して位置する尾部であり得る。いくつかの実施形態では、ポリA配列は、mRNAの核輸出、翻訳、及び／または安定性に影響を及ぼし得る。

10

【0151】

mRNAは、代わりに、または加えて、マイクロRNA結合部位を含み得る。マイクロRNA結合部位（またはmiR結合部位）を使用して、様々な組織または細胞の種類のmRNA発現を調節することができる。例示的な実施形態では、miR結合部位は、mRNAの3'UTR配列に操作されて、同族miRを発現する細胞または組織のmRNAの分解を調節、例えば向上する。かかる調節は、「標的外」発現ir mRNA、すなわち、望ましくない細胞または組織におけるインビボでの発現を調節または制御するのに有用である。miR結合部位の使用に関する詳細は、例えば、WO2017/062513A2に見出すことができ、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0152】

いくつかの実施形態では、mRNAは、第1のコード領域と、第2のコード領域と、を含み、第1と第2のコード領域との間の内部翻訳開始を可能にする内部リボソームエンターリー部位（IRES）配列を含む介在配列を有するか、または2Aペプチドなどの自己切断ペプチドをコードする介在配列を有する、バイシストロニックmRNAである。IRES配列及び2Aペプチドは、典型的には、同じベクターに由来する複数のタンパク質の発現を向上するために使用される。例えば、脳筋炎ウイルスIRESを含む様々なIRES配列は、当該技術分野で既知かつ利用可能であり、使用され得る。

【0153】

いくつかの実施形態では、開示のmRNAは、1つ以上の修飾核酸塩基、ヌクレオシド、またはヌクレオチド（「修飾mRNA」または「mmRNA」と称される）を含む。いくつかの実施形態では、修飾RNAは、参照非修飾mRNAと比較して、安定性の向上、細胞内保持、翻訳の向上、及び／またはmRNAが導入される細胞の自然免疫応答の実質的な誘導の欠如を含む有用な特性を有し得る。したがって、修飾mRNAの使用は、タンパク質生成の効率、核酸の細胞内保持を向上し得、ならびに低減された免疫原性を有し得る。

30

【0154】

いくつかの実施形態では、mRNAは、1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）の異なる修飾核酸塩基、ヌクレオシド、またはヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、またはそれよりも多く）の異なる修飾核酸塩基、ヌクレオシド、またはヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、修飾mRNAは、対応する非修飾mRNAと比較して、mRNAが導入される細胞の分解を低減し得る。

40

【0155】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾ウラシルである。修飾ウラシルを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、シュードウリジン（ψ）、ピリジン-4-オンリボヌクレオシド、5-アザウリジン、6-アザウリジン、2-チオ-5-アザウリジン、2-チオウリジン（s2U）、4-チオウリジン（s4U）、4-チオ-シュードウリジン、2-チオ-シュードウリジン、5-ヒドロキシウリジン（ho

50

5 U)、5-アミノアリル-ウリジン、5-ハロ-ウリジン(例えば、5-ヨード-ウリジンまたは5-ブロモ-ウリジン)、3-メチル-ウリジン(m3 U)、5-メトキシ-ウリジン(mo 5 U)、ウリジン5-オキシ酢酸(cmo 5 U)、ウリジン5-オキシ酢酸メチルエステル(mcmo 5 U)、5-カルボキシメチル-ウリジン(cm 5 U)、1-カルボキシメチル-シュードウリジン、5-カルボキシヒドロキシメチル-ウリジン(chm 5 U)、5-カルボキシヒドロキシメチル-ウリジンメチルエステル(mchm 5 U)、5-メトキシカルボニルメチル-ウリジン(mcm 5 U)、5-メトキシカルボニルメチル-2-チオ-ウリジン(mcm 5 s 2 U)、5-アミノメチル-2-チオ-ウリジン(nm 5 s 2 U)、5-メチルアミノメチル-ウリジン(mnm 5 U)、5-メチルアミノメチル-2-チオ-ウリジン(mnm 5 s 2 U)、5-メチルアミノメチル-2-セレノ-ウリジン(mnm 5 se 2 U)、5-カルバモイルメチル-ウリジン(ncm 5 U)、5-カルボキシメチルアミノメチル-ウリジン(cnm 5 U)、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオ-ウリジン(cnm 5 s 2 U)、5-プロピニル-ウリジン、1-プロピニル-シュードウリジン、5-タウリノメチル-ウリジン(τm 5 U)、1-タウリノメチル-シュードウリジン、5-タウリノメチル-2-チオ-ウリジン(τm 5 s 2 U)、1-タウリノメチル-4-チオ-シュードウリジン、5-メチル-ウリジン(m 5 U、すなわち、核酸塩基デオキシチミンを有する)、1-メチル-シュードウリジン(m 1 ψ)、5-メチル-2-チオ-ウリジン(m 5 s 2 U)、1-メチル-4-チオ-シュードウリジン(m 1 s 4 ψ)、4-チオ-1-メチル-シュードウリジン、3-メチル-シュードウリジン(m 3 ψ)、2-チオ-1-メチル-シュードウリジン、1-メチル-1-デアザ-シュードウリジン、2-チオ-1-メチル-1-デアザ-シュードウリジン、ジヒドロウリジン(D)、ジヒドロシュードウリジン、5,6-ジヒドロウリジン、5-メチル-ジヒドロウリジン(m 5 D)、2-チオ-ジヒドロウリジン、2-チオ-ジヒドロシュードウリジン、2-メトキシ-ウリジン、2-メトキシ-4-チオ-ウリジン、4-メトキシ-シュードウリジン、4-メトキシ-2-チオ-シュードウリジン、N1-メチル-シュードウリジン、3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ウリジン(acp 3 U)、1-メチル-3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)シュードウリジン(acp 3 ψ)、5-(イソペンテニルアミノメチル)ウリジン(inm 5 U)、5-(イソペンテニラミノメチル)-2-チオ-ウリジン(inm 5 s 2 U)、α-チオ-ウリジン、2'-O-メチル-ウリジン(Um)、5,2'-O-ジメチル-ウリジン(m 5 Um)、2'-O-メチル-シュードウリジン(ψm)、2-チオ-2'-O-メチル-ウリジン(s 2 Um)、5-メトキシカルボニルメチル-2'-O-メチル-ウリジン(mcm 5 Um)、5-カルバモイルメチル-2'-O-メチル-ウリジン(ncm 5 Um)、5-カルボキシメチルアミノメチル-2'-O-メチル-ウリジン(cnm 5 Um)、3,2'-O-ジメチル-ウリジン(m 3 Um)、及び5-(イソペンテニルアミノメチル)-2'-O-メチル-ウリジン(inm 5 Um)、1-チオ-ウリジン、デオキシチミジン、2'-F-アラ-ウリジン、2'-F-ウリジン、2'-OH-アラ-ウリジン、5-(2-カルボメトキシビニル)ウリジン、及び5-[3-(1-E-プロペニルアミノ)]ウリジンが挙げられる。

【0156】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾シトシンである。修飾シトシンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、5-アザ-シチジン、6-アザ-シチジン、シュードイソシチジン、3-メチル-シチジン(m 3 C)、N4-アセチル-シチジン(ac 4 C)、5-ホルミル-シチジン(f 5 C)、N4-メチル-シチジン(m 4 C)、5-メチル-シチジン(m 5 C)、5-ハロ-シチジン(例えば、5-ヨード-シチジン)、5-ヒドロキシメチル-シチジン(hm 5 C)、1-メチル-シュードイソシチジン、ピロロ-シチジン、ピロロ-シュードイソシチジン、2-チオ-シチジン(s 2 C)、2-チオ-5-メチル-シチジン、4-チオ-シュードイソシチジン、4-チオ-1-メチル-シュードイソシチジン、4-チオ-1-メチル-1-デアザ-シュードイソシチジン、1-メチル-1-デアザ-シュードイソシチジン、ゼブラリン、5-アザ-ゼブ

ラリン、5-メチル-ゼブラリン、5-アザ-2-チオ-ゼブラリン、2-チオ-ゼブラリン、2-メトキシ-シチジン、2-メトキシ-5-メチル-シチジン、4-メトキシ-シュードイソシチジン、4-メトキシ-1-メチル-シュードイソシチジン、リシジン (k2C)、 α -チオ-シチジン、2'-O-メチル-シチジン (Cm)、5, 2'-O-ジメチル-シチジン (m5Cm)、N4-アセチル-2'-O-メチル-シチジン (ac4Cm)、N4, 2'-O-ジメチル-シチジン (m4Cm)、5-ホルミル-2'-O-メチル-シチジン (f5Cm)、N4, N4, 2'-O-トリメチル-シチジン (m42Cm)、1-チオ-シチジン、2'-F-アラ-シチジン、2'-F-シチジン、及び2'-OH-アラ-シチジンが挙げられる。

【0157】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾アデニンである。修飾アデニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、 α -チオ-アデノシン、2-アミノ-プリン、2, 6-ジアミノプリン、2-アミノ-6-ハロ-プリン (例えば、2-アミノ-6-クロロ-プリン)、6-ハロ-プリン (例えば、6-クロロ-プリン)、2-アミノ-6-メチル-プリン、8-アジド-アデノシン、7-デアザ-アデニン、7-デアザ-8-アザ-アデニン、7-デアザ-2-アミノ-プリン、7-デアザ-8-アザ-2-アミノ-プリン、7-デアザ-2, 6-ジアミノプリン、7-デアザ-8-アザ-2, 6-ジアミノプリン、1-メチル-アデノシン (m1A)、2-メチル-アデニン (m2A)、N6-メチル-アデノシン (m6A)、2-メチルチオ-N6-メチル-アデノシン (ms2m6A)、N6-イソペンテニル-アデノシン (i6A)、2-メチルチオ-N6-イソペンテニル-アデノシン (ms2i6A)、N6-(cis-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン (io6A)、2-メチルチオ-N6-(cis-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン (ms2io6A)、N6-グリシニルカルバモイル-アデノシン (g6A)、N6-スレオニルカルバモイル-アデノシン (t6A)、N6-メチル-N6-スレオニルカルバモイル-アデノシン (m6t6A)、2-メチルチオ-N6-スレオニルカルバモイル-アデノシン (ms2g6A)、N6, N6-ジメチル-アデノシン (m62A)、N6-ヒドロキシノルバリルカルバモイル-アデノシン (hn6A)、2-メチルチオ-N6-ヒドロキシノルバリルカルバモイル-アデノシン (ms2hn6A)、N6-アセチル-アデノシン (ac6A)、7-メチル-アデニン、2-メチルチオ-アデノシン、2-メトキシ-アデノシン、 α -チオ-アデノシン、2'-O-メチル-アデノシン (Am)、N6, 2'-O-ジメチル-アデノシン (m6Am)、N6, N6, 2'-O-トリメチル-アデノシン (m62Am)、1, 2'-O-ジメチル-アデノシン (m1Am)、2'-O-リボシルアデノシン (リン酸) (Ar(p))、2-アミノ-N6-メチル-プリン、1-チオ-アデノシン、8-アジド-アデノシン、2'-F-アラ-アデノシン、2'-F-アデノシン、2'-OH-aar-アデノシン、及びN6-(19-アミノ-ペンタオキサノナデシル)-アデノシンが挙げられる。

【0158】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾グアニンである。修飾グアニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、 α -チオ-グアノシン、イノシン (I)、1-メチル-イノシン (m1I)、ワイオシン (imG)、メチルワイオシン (mimG)、4-デメチル-ワイオシン (imG-14)、イソワイオシン (imG2)、ウィプトシン (yW)、ペルオキシウィプトシン (o2yW)、ヒドロキシウィプトシン (OhyW)、低修飾ヒドロキシウィプトシン (OhyW*)、7-デアザ-グアノシン、クエオシン (Q)、エポキシクエオシン (oQ)、ガラクトシル-クエオシン (galQ)、マンノシル-クエオシン (manQ)、7-シアノ-7-デアザ-グアノシン (preQ0)、7-アミノメチル-7-デアザ-グアノシン (preQ1)、アルカエオシン (G+)、7-デアザ-8-アザ-グアノシン、6-チオ-グアノシン、6-チオ-7-デアザ-グアノシン、6-チオ-7-デアザ-8-アザ-グアノシン、7-メチル-グアノシン (m7G)、6-チオ-7-メチル-グアノシン、7-メチル-イノシン、6-メトキシ-グアノシン、1-メチル-グアノシン (m1G)、N2-メチル-グアノシン (m

2 G)、N 2, N 2-ジメチル-グアノシン (m 2 2 G)、N 2, 7-ジメチル-グアノシン (m 2, 7 G)、N 2, N 2, 7-ジメチル-グアノシン (m 2, 2, 7 G)、8-オキソ-グアノシン、7-メチル-8-オキソ-グアノシン、1-メチル-6-チオ-グアノシン、N 2-メチル-6-チオ-グアノシン、N 2, N 2-ジメチル-6-チオ-グアノシン、 α -チオ-グアノシン、2'-O-メチル-グアノシン (Gm)、N 2-メチル-2'-O-メチル-グアノシン (m 2 Gm)、N 2, N 2-ジメチル-2'-O-メチル-グアノシン (m 2 2 Gm)、1-メチル-2'-O-メチル-グアノシン (m 1 Gm)、N 2, 7-ジメチル-2'-O-メチル-グアノシン (m 2, 7 Gm)、2'-O-メチル-イノシン (Im)、1, 2'-O-ジメチル-イノシン (m 1 Im)、2'-O-リボシルグアノシン (リン酸) (Gr (p))、1-チオ-グアノシン、O 6-メチル-グアノシン、2'-F-アラ-グアノシン、及び2'-F-グアノシンが挙げられる。

10

【0159】

いくつかの実施形態では、開示のmRNAは、前述の修飾核酸塩基のうちの1つ以上の組み合わせ（例えば、前述の修飾核酸塩基のうちの2、3、または4つの組み合わせ）を含む。

【0160】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、シュードウリジン (ψ)、N 1-メチルシュードウリジン (m 1 ψ)、2-チオウリジン、4'-チオウリジン、5-メチルシトシン、2-チオ-1-メチル-1-デアザ-シュードウリジン、2-チオ-1-メチル-シュードウリジン、2-チオ-5-アザ-ウリジン、2-チオ-ジヒドロシュードウリジン、2-チオ-ジヒドロウリジン、2-チオ-シュードウリジン、4-メトキシ-2-チオ-シュードウリジン、4-メトキシ-シュードウリジン、4-チオ-1-メチル-シュードウリジン、4-チオ-シュードウリジン、5-アザ-ウリジン、ジヒドロシュードウリジン、5-メトキシウリジン、または2'-O-メチルウリジンである。いくつかの実施形態では、開示のmRNAは、前述の修飾核酸塩基のうちの1つ以上の組み合わせ（例えば、前述の修飾核酸塩基のうちの2、3、または4つの組み合わせ）を含む。いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、N 1-メチルシュードウリジン (m 1 ψ) であり、開示のmRNAは、N 1-メチルシュードウリジン (m 1 ψ) で完全に修飾される。いくつかの実施形態では、N 1-メチルシュードウリジン (m 1 ψ) は、mRNA中のウラシルの75~100%に相当する。いくつかの実施形態では、N 1-メチルシュードウリジン (m 1 ψ) は、mRNA中のウラシルの100%に相当する。

20

30

【0161】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾シトシンである。修飾シトシンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、N 4-アセチル-シチジン (ac 4 C)、5-メチル-シチジン (m 5 C)、5-ハロ-シチジン（例えば、5-ヨード-シチジン）、5-ヒドロキシメチル-シチジン (hm 5 C)、1-メチル-シュードイソシチジン、2-チオ-シチジン (s 2 C)、2-チオ-5-メチル-シチジンが挙げられる。いくつかの実施形態では、開示のmRNAは、前述の修飾核酸塩基のうちの1つ以上の組み合わせ（例えば、前述の修飾核酸塩基のうちの2、3、または4つの組み合わせ）を含む。

【0162】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾アデニンである。修飾アデニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、7-デアザ-アデニン、1-メチル-アデノシン (m 1 A)、2-メチル-アデニン (m 2 A)、N 6-メチル-アデノシン (m 6 A) が挙げられる。いくつかの実施形態では、開示のmRNAは、前述の修飾核酸塩基のうちの1つ以上の組み合わせ（例えば、前述の修飾核酸塩基のうちの2、3、または4つの組み合わせ）を含む。

40

【0163】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾グアニンである。修飾グアニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、イノシン (I)、1-メチル-イノシン (m 1 I)、ワイオシン (im G)、メチルワイオシン (m im G)、7-デアザ-グア

50

ノシン、7-シアノ-7-デアザ-グアノシン (preQ0)、7-アミノメチル-7-デアザ-グアノシン (preQ1)、7-メチル-グアノシン (m7G)、1-メチル-グアノシン (m1G)、8-オキソ-グアノシン、7-メチル-8-オキソ-グアノシンが挙げられる。いくつかの実施形態では、開示のmRNAは、前述の修飾核酸塩基のうちの1つ以上の組み合わせ（例えば、前述の修飾核酸塩基のうちの2、3、または4つの組み合わせ）を含む。

【0164】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、1-メチル-シュードウリジン (m1ψ)、5-メトキシ-ウリジン (mo5U)、5-メチル-シチジン (m5C)、シュードウリジン (ψ)、α-チオ-グアノシン、またはα-チオ-アデノシンである。いくつかの実施形態では、開示のmRNAは、前述の修飾核酸塩基のうちの1つ以上の組み合わせ（例えば、前述の修飾核酸塩基のうちの2、3、または4つの組み合わせ）を含む。

10

【0165】

いくつかの実施形態では、mRNAは、シュードウリジン (ψ) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、シュードウリジン (ψ) 及び5-メチル-シチジン (m5C) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、1-メチル-シュードウリジン (m1ψ) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、1-メチル-シュードウリジン (m1ψ) 及び5-メチル-シチジン (m5C) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、2-チオウリジン (s2U) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、2-チオウリジン及び5-メチル-シチジン (m5C) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、5-メトキシ-ウリジン (mo5U) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、5-メトキシ-ウリジン (mo5U) 及び5-メチル-シチジン (m5C) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、2'-O-メチルウリジンを含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、2'-O-メチルウリジン及び5-メチル-シチジン (m5C) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、N6-メチル-アデノシン (m6A) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、N6-メチル-アデノシン (m6A) 及び5-メチル-シチジン (m5C) を含む。

20

【0166】

ある特定の実施形態では、開示のmRNAは、特定の修飾のために均一に修飾される（すなわち、完全に修飾される、配列全体を通して修飾される）。例えば、mRNAは、N1-メチルシュードウリジン (m1ψ) または5-メチル-シチジン (m5C) で均一に修飾され得、このことは、mRNA配列中のすべてのウリジンまたはすべてのシトシンヌクレオシドが、N1-メチルシュードウリジン (m1ψ) または5-メチル-シチジン (m5C) で置き換えられることを意味する。同様に、配列に存在する任意の種類のヌクレオシド残基についての開示のmRNAは、上記のものなどの修飾残基での置換によって、均一に修飾され得る。

30

【0167】

いくつかの実施形態では、開示のmRNAは、コード領域（例えば、ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレーム）が修飾され得る。他の実施形態では、mRNAは、コード領域以外の領域が修飾され得る。例えば、いくつかの実施形態では、5'-UTR及び／または3'-UTRが提供され、いずれかまたは両方が、独立して、1つ以上の異なるヌクレオシド修飾を含有し得る。かかる実施形態では、ヌクレオシド修飾はまた、コーディング領域にも存在し得る。

40

【0168】

開示のmmRNAは、糖、核酸塩基、及び／またはヌクレオシド間の結合に対する修飾の組み合わせを含み得る。これらの組み合わせは、本明細書に記載される任意の1つ以上の修飾を含み得る。

【0169】

単一修飾が列挙される場合、列挙されるヌクレオシドまたはヌクレオチドは、修飾されたそのA、U、G、またはCヌクレオチドまたはヌクレオシドの100%に相当する。パ

50

ーセンテージが列挙される場合、これらは、存在するA、U、G、またはC三リン酸の総量の、その特定のA、U、G、またはC三リン酸核塩基のパーセンテージを表す。例えば、組み合わせ：25%の5-アミノアリル-CTP+75%のCTP/25%の5-メトキシ-UTP+75%のUTPは、シトシン三リン酸の25%が5-アミノアリル-CTPであり、シトシンの75%がCTPであるが、ウラシルの25%が5-メトキシUTPであり、ウラシルの75%がUTPであるポリヌクレオチドを指す。修飾UTPが列挙されていない場合、天然に存在するATP、UTP、GTP、及び/またはCTPは、ポリヌクレオチド中に見出されるそれらのヌクレオチドの部位の100%で使用される。この例では、GTP及びATPヌクレオチドのすべてが非修飾のままである。

【0170】

本開示のmRNAまたはその領域は、コドン最適化され得る。コドン最適化方法は、当該技術分野で既知であり、以下の様々な目的：適切な折り畳みが確実となるように、宿主生物におけるコドン頻度を一致させる目的、mRNA安定性を増加させるかもしくは二次構造を低減するようにG/C含量を偏向させる目的；遺伝子構築もしくは発現を損ない得る縦列型反復コドンもしくは塩基の連なりを最小化する目的、転写及び翻訳制御領域をカスタマイズする目的、タンパク質輸送配列を挿入もしくは除去する目的、コードされたタンパク質における翻訳後修飾部位（例えば、グリコシル化部位）を除去/付加する目的；タンパク質ドメインを追加、除去、もしくはシャッフルする目的、制限部位を挿入もしくは欠失する目的、リボソーム結合部位及びmRNA分解部位を修飾する目的、タンパク質の様々なドメインが適切に折り畳まれることを可能にするように翻訳率を調整する目的、またはポリヌクレオチド内の問題の二次構造を低減もしくは排除する目的に有用であり得る。コドン最適化ツール、アルゴリズム、及びサービスは、当該技術分野で既知であり、非限定的な例としては、GeneArt (Life Technologies)、DNA2.0 (Menlo Park, CA) からのサービス及び/または専有の方法が挙げられる。いくつかの実施形態では、mRNA配列は、最適化アルゴリズムを使用して、例えば、哺乳類の細胞内での発現を最適化するか、またはmRNA安定性を向上させるように最適化される。

【0171】

ある特定の実施形態では、本開示は、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の、本明細書に記載のポリヌクレオチド配列のうちのいずれかとの配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む。

【0172】

本開示のmRNAは、限定されないが、インビトロ転写(IVT)及び合成方法を含む、当該技術分野で利用可能な手段によって生成され得る。酵素的(IVT)、固相、液相、組み合わせた合成方法、小領域合成、及びライゲーション方法を利用することができる。いくつかの実施形態では、mRNAは、IVT酵素合成方法を使用して作製される。したがって、本開示はまた、本明細書に記載のmRNAをインビトロで転写するために使用され得るポリヌクレオチド、例えば、DNA、構築物、及びベクターを含む。

【0173】

非天然修飾核酸塩基は、合成中または合成後に、ポリヌクレオチド、例えば、mRNAに導入され得る。ある特定の実施形態では、修飾は、ヌクレオシド間結合、プリンもしくはピリミジン塩基、または糖上に存在し得る。特定の実施形態では、修飾は、ポリヌクレオチド鎖の末端に、またはポリヌクレオチド鎖内の任意の他の場所に、化学合成を用いてまたはポリメラーゼ酵素を用いて導入され得る。

【0174】

酵素または化学的ライゲーション方法のいずれかを使用して、ポリヌクレオチドまたはそれらの領域を、標的または送達剤、蛍光標識、液体、ナノ粒子などの異なる機能部分とコンジュゲートすることができる。タンパク質発現を低減するための治療薬

【0175】

いくつかの実施形態では、治療薬は、タンパク質発現を低減する（すなわち、低減する、阻害する、下方制御する）治療薬である。タンパク質発現を低減するために使用され得る治療薬の種類の非限定的な例としては、マイクロRNA結合部位（複数可）（miR結合部位）、マイクロRNA（miRNA）、アンタゴミル、（ショートマー及びダイサー基質RNAを含む）小さい（短い）干渉RNA（siRNA）、RNA干渉（RNAi）分子、アンチセンスRNA、リボザイム、小さいヘアピンRNA（shRNA）、ロック核酸（LNA）、及びCRISPR/Cas9技術を組み込んだmRNAが挙げられる。

【0176】

ペプチド／ポリペプチド治療薬

いくつかの実施形態では、治療薬は、ペプチド治療薬である。いくつかの実施形態では、治療薬は、ポリペプチド治療薬である。

【0177】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたはポリペプチドは、天然由来であり、例えば、天然源から単離される。他の実施形態では、ペプチドまたはポリペプチドは、合成分子、例えば、インビトロで生成される合成ペプチドまたはポリペプチドである。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはポリペプチドは、組換え分子である。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはポリペプチドは、キメラ分子である。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはポリペプチドは、融合分子である。いくつかの実施形態では、組成物のペプチドまたはポリペプチド治療薬は、天然に存在するペプチドまたはポリペプチドである。いくつかの実施形態では、組成物のペプチドまたはポリペプチド治療薬は、天然に存在するペプチドまたはポリペプチドの修飾されたバージョンである（例えば、その野生型の天然に存在するペプチドまたはポリペプチドの対応物と比較して、3未満、5未満、10未満、15未満、20未満、または25未満のアミノ置換、欠失、または付加を含有する）。

【0178】

いくつかの実施形態では、開示の充填されたLNPでは、1つ以上の治療薬及び／または予防薬は、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドである。

【0179】

他の構成要素

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、前述のセクションに記載のものに加えて1つ以上の成分を含み得る。例えば、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、ビタミン（例えば、ビタミンAまたはビタミンE）またはステロールなどの1つ以上の小さい疎水性分子を含み得る。

【0180】

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）はまた、1つ以上の透過性向上分子、炭水化物、ポリマー、表面改質剤、または他の成分を含み得る。炭水化物は、単糖（例えば、グルコース）及び多糖類（例えば、グリコーゲンならびにその誘導体及び類似体）を含んでもよい。

【0181】

ナノ粒子組成物を封入または部分的に封入するために、ポリマーが含まれ得る、及び／または使用され得る。ポリマーは、生分解性及び／または生体適合性であってもよい。ポリマーは、ポリアミン、ポリエーテル、ポリアミド、ポリエステル、ポリカルバメート、ポリ尿素、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリイミド、ポリスルホン、ポリウレタン、ポリアセチレン、ポリエチレン、ポリエチレンイミン、ポリイソシアネート、ポリアクリレート、ポリエタクリレート、ポリアクリロニトリル、及びポリアリレートから選択され得るが、これらに限定されない。例えば、ポリマーとしては、ポリ（カプロラクトン）（PCL）、エチレン酢酸ビニルポリマー（EVA）、ポリ（乳酸）（PLA）、ポリ（L-乳酸）（PLLA）、ポリ（グリコール酸）（PGA）、ポリ（乳酸-グリコール酸）（PLGA）、ポリ（L-乳酸-グリコール酸）（PLPGA）、ポリ（D，L-ラクチド）（PDLA）、ポリ（L-ラクチド）（PLLA）、ポリ（D，L-ラクチド-コ-カプロラクトン）、ポリ（D，L-ラクチド-コ-カプロラクトン-コ-グリコリド）

、ポリ（D，L－ラクチド－コ－PEO－コ－D，L－ラクチド）、ポリ（D，L－ラクチド－コ－PPO－コ－D，L－ラクチド）、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリウレタン、ポリ－L－リジン（PLL）、ヒドロキシプロピルメタクリレート（HPMA）、ポリエチレングリコール、ポリ－L－グルタミン酸、ポリ（ヒドロキシ酸）、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリ（エステルアミド）、ポリアミド、ポリ（エステルエーテル）、ポリカーボネート、ポリエチレン及びポリプロピレンなどのポリアルキレン、ポリ（エチレングリコール）（PEG）などのポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキシド（PEO）、ポリ（エチレンテレフタレート）などのポリアルキレントレフタレート、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルエーテル、ポリ（ビニルアセテート）などのポリビニルエステル、ポリ（ビニルクロリド）（PVC）などのポリビニルハライド、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリシロキサン、ポリスチレン（PS）、ポリウレタン、アルキルセルロースなどの誘導体化セルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリ（メチル（メタ）アクリレート）（PMA）、ポリ（エチル（メタ）アクリレート）、ポリ（ブチル（メタ）アクリレート）、ポリ（イソブチル（メタ）アクリレート）、ポリ（ヘキシル（メタ）アクリレート）、ポリ（イソデシル（メタ）アクリレート）、ポリ（ラウリル（メタ）アクリレート）、ポリ（フェニル（メタ）アクリレート）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（イソプロピルアクリレート）、ポリ（イソブチルアクリレート）、ポリ（オクタデシルアクリレート）ならびにそれらのコポリマー及び混合物などのアクリル酸のポリマー、ポリジオキサノン及びそれらのコポリマー、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリプロピレンフマレート、ポリオキシメチレン、ポロキサマー、ポロキサミン、ポリ（オルト）エステル、ポリ（酪酸）、ポリ（吉草酸）、ポリ（ラクチド－コ－カプロラクトン）、トリメチレンカーボネート、ポリ（N－アクリロイルモルホリン）（PACM）、ポリ（2－メチル－2－オキサゾリン）（PMOX）、ポリ（2－エチル－2－オキサゾリン）（PEOZ）、ならびにポリグリコールが挙げられ得る。

【0182】

表面改変剤としては、限定されないが、陰イオン性タンパク質（例えば、ウシ血清アルブミン）、界面活性剤（例えば、ジメチルジオクタデシル－臭化アンモニウムなどのカチオン性界面活性剤）、糖または糖誘導体（例えば、シクロデキストリン）、核酸、ポリマー（例えば、ヘパリン、ポリエチレングリコール、及びポロキサマー）、粘液溶解剤（例えば、アセチルシステイン、マグワート、ブロメラン、パパイン、クレロデンドラム、ブロメキシム、カルボシステイン、エブラジノン、メスナ、アンブロキシソール、ソブレロール、ドミオドール、レトステイン、ステップロニン、チオプロリン、ゲルリン、チモシン、β4、ドルナーゼ、アルファ、ネルテネキシン、及びエルドステイン）、ならびにDNアーゼ（例えば、rhDNアーゼ）が挙げられ得る。表面改変剤は、ナノ粒子内及び／または脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）の表面上に（例えば、コーティング、吸着、共有結合、または他のプロセスによって）配置され得る。

【0183】

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）はまた、1つ以上の官能化脂質を含み得る。例えば、脂質は、適切な反応条件下でアジドに曝露されたときに、付加環化反応を受け得るアルキン基で官能化されてもよい。特に、脂質二重層は、膜貫通、細胞認識、またはイメージングを促進するのに有用な1つ以上の基でこの方法で官能化されてもよい。脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）の表面はまた、1つ以上の有用な抗体とコンジュゲートされてもよい。標的細胞送達、イメージング、及び膜貫通において有用な官能基及びコンジュゲートは、当該技術分野で周知である。

【0184】

これらの成分に加えて、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、薬学的組成物に有用な任意の物質を含み得る。例えば、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、限定されないが、1つ以上の溶媒、分散媒、希釈剤

10

20

30

40

50

、分散補助剤、懸濁液補助剤、造粒補助剤、崩壊剤、充填剤、流動体、液体ビヒクル、結合剤、表面活性剤、等張剤、増粘または乳化剤、緩衝剤、潤滑剤、油、保存剤、及び他の種などの1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または付属成分を含み得る。また、ワックス、バター、着色剤、コーティング剤、香料、及び芳香剤などの賦形剤を含んでもよい。

【0185】

希釈剤の例としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウムラクトース、スクロース、セルロース、微結晶セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、トウモロコシデンプン、粉末糖、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられ得るが、これらに限定されない。造粒剤及び分散剤は、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、グリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、柑橘類パルプ、寒天、ベントナイト、セルロース及び木材製品、天然スポンジ、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、シリケート、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスポビドン）、カルボキシメチルデンプンナトリウム（グリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、プレゲラチン化デンプン（デンプン1500）、微結晶性デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（VEEGUM（登録商標））、ラウジル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム化合物、及び／またはそれらの組み合わせからなる非限定的なリストから選択され得る。

【0186】

表面活性剤及び／または乳化剤としては、限定されないが、天然乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドルックス、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、ウール脂肪、コレステロール、ワックス、及びレシチン）、コロイド粘土（例えば、ベントナイト〔珪酸アルミニウム〕及びVEEGUM（登録商標）〔珪酸マグネシウムアルミニウム〕）、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリアセチンモノステアレート、エチレングリコールジステアレート、グリセリルモノステアレート、及びプロピレングリコールモノステアレート、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、及びカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート〔TWEEN（登録商標）20〕、ポリオキシエチレンソルビタン〔TWEEN（登録商標）60〕、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート〔TWEEN（登録商標）80〕、ソルビタンモノパルミチエート〔SPAN（登録商標）40〕、ソルビタンモノステアレート〔SPAN（登録商標）60〕、ソルビタントリスステアレート〔SPAN（登録商標）65〕、グリセリルモノオレエート、ソルビタンモノオレエート〔SPAN（登録商標）80〕）、ポリオキシエチレンエステル（例えば、ポリオキシエチレンモノステアレート〔MYRJ（登録商標）45〕、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレート、及びSOLUTOL（登録商標））、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、CREMOPHOR（登録商標））、ポリオキシエチレンエーテル（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル〔BRJ（登録商標）30〕）、ポリ（ビニルピロリドン）、ジエチレングリコールモノラウレート、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、PLURONIC（登録商標）F 68、POLOX AMER（登録商標）188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウム、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられ得る。

【0187】

結合剤は、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン及びデンプンペースト）、ゼラチン、糖類（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール）、天然及び合成ガム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンワーガム（panwar gum）、ガティガム（ghattigum）、イサポールハスク（isapol husks）の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニルピロリドン）、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（VEEGUM（登録商標）、及びカラマツ属のアラピノガラクトン）、アルギネート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、ならびにそれらの組み合わせ、または任意の好適な結合剤であってもよい。

10

【0188】

防腐剤の例には、抗酸化剤、キレート剤、抗菌防腐剤、抗真菌防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤、及び／または他の防腐剤が含まれ得るが、これらに限定されない。抗酸化物質の例としては、限定されないが、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、ギ酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、及び／または亜硫酸ナトリウムが挙げられる。キレート剤の例としては、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、クエン酸一水和物、エデト酸二ナトリウム、エデト酸二カリウム、エデト酸、フマル酸、リン酸、エデト酸ナトリウム、酒石酸、及び／またはエデト酸三ナトリウムが挙げられる。抗菌保存剤の例としては、限定されないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ブロナポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、及び／またはチメロサールが挙げられる。抗真菌剤の例としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、及び／またはソルビン酸が挙げられるが、これらに限定されない。アルコール保存剤の例としては、エタノール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾエート、及び／またはフェニルエチルアルコールが挙げられるが、これらに限定されない。酸性保存剤の例としては、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベーターカロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロアスコルビン酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、及び／またはフィチン酸が挙げられるが、これらに限定されない。他の防腐剤としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸ジストキシム、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（SLES）、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、GLYDANT PLUS（登録商標）、PHENONIP（登録商標）、メチルパラベン、GERMALL（登録商標）115、GERMABEN（登録商標）II、NEOLONE（商標）、KATHON（商標）、及び／またはEUXYL（登録商標）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

【0189】

緩衝剤の例としては、限定されないが、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、d-グルコン酸、グリ

50

セロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、ラクトビオン酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、水酸化カルシウムリン酸、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、アミノスルホン酸緩衝液（例えば、H E P E S）、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張食塩水、リンガー液、エチルアルコール、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられる。潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの組み合わせからなる非限定的な群から選択され得る。

【0190】

油の例としては、アーモンド、アプリコットカーネル、アボカド、ババス、ベルガモット、ブラックカレント（black current）シード、ボリジ（borage）、カデ（cade）、カモミール、カノーラ、キャラウェイ、カルナウバ、ヒマシ、シナモン、ココアバター、ココナッツ、タラ肝、コーヒー、トウモロコシ、綿実、エミュー、ユーカリ、イブニングプリムローズ、魚、亜麻仁、セラニオール、ヒョウタン、グレープシード、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイナッツ、ラバンディン、ラベンダー、レモン、litsea cubeba、マカデミアナッツ、ゼニアオイ、マンゴーシード、メドウフォームシード、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレンジラフィー、パーム、パーム核、トウニン、ピーナッツ、ポピーシード、パンプキンシード、ナタネ、米ぬか、ローズマリー、ベニバナ、サンダルウッド、サスクアナ（sasquana）、セイボリー、シーバックソーン、ゴマ、シアバター、シリコーン、大豆、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、ツバキ、ベチバー、クルミ、及び小麦胚芽油、ならびにステアリン酸ブチル、トリカプリルグリセリル（caprylic triglyceride）、トリカプリン酸グリセリル（capric triglyceride）、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン360、シメチコン、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーンオイル、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0191】

製剤

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、脂質成分と、治療剤及び／または予防剤などの1つ以上の追加の成分を含み得る。脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、1つ以上の特定の用途または標的のために設計され得る。脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）の要素は、特定の用途もしくはは標的に基づいて、及び／または1つ以上の要素の有効性、毒性、費用、使用の容易さ、可用性、もしくはは他の特徴に基づいて選択され得る。同様に、ナノ粒子組成物の特定の製剤は、例えば、要素の特定の組み合わせの有効性及び毒性に応じて、特定の用途または標的のために選択され得る。

【0192】

ナノ粒子組成物の脂質成分は、例えば、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、（B）、（I）、（I'）、（I-X）、（I-Y）、（I-Ya）（IA）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（II）、（IIa）、または（IIb）による脂質と、（例えば、不飽和脂質、例えば、DOPEまたはDSPCなどの）リン脂質と、PEG脂質と、構造的脂質と、を含み得る。脂質成分の要素は、特定の分率で提供され得る。

【0193】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質成分は、式（A）、（A1）、（A2

10

20

30

40

50

)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)による脂質と、リン脂質と、PEG脂質と、構造的脂質と、を含む。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質成分は、総mol%が100%を超えないことを条件として、約30mol%~約60mol%の式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、約0mol%~約30mol%のリン脂質と、約18.5mol%~約48.5mol%の構造的脂質と、約0mol%~約10mol%のPEG脂質と、を含む。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質成分は、約35mol%~約55mol%の式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、約5mol%~約25mol%のリン脂質と、約30mol%~約40mol%の構造的脂質と、約0mol%~約10mol%のPEG脂質と、を含む。特定の実施形態では、脂質成分は、約50mol%の当該化合物と、約10mol%のリン脂質と、約38.5mol%の構造的脂質と、約1.5mol%のPEG脂質と、を含む。別の特定の実施形態では、脂質成分は、約40mol%の当該化合物と、約20mol%のリン脂質と、約38.5mol%の構造的脂質と、約1.5mol%のPEG脂質と、を含む。いくつかの実施形態では、リン脂質は、DOPEまたはDSPCであり得る。他の実施形態では、PEG脂質は、PEG-1またはPEG_{2k}-DMGであり得、及び/または構造的脂質は、コレステロールであり得る。

10

20

【0194】

いくつかの実施形態では、空の脂質ナノ粒子(空のLNP)は、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含む。

【0195】

いくつかの実施形態では、充填された脂質ナノ粒子(充填されたLNP)は、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、1つ以上の治療薬及び/または予防薬と、を含む。

30

【0196】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物を、約40%~約60%の量で含む。

【0197】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、リン脂質を約0%~約20%の量で含む。例えば、いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、DSPCを約0%~約20%の量で含む。

40

【0198】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、構造的脂質を約30%~約50%の量で含む。例えば、いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、コレステロールを約30%~約50%の量で含む。

【0199】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、PEG脂質を約0%~約5%の量で含む。例えば、いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたL

50

N Pは、PEG-1またはPEG_{2k}-DMGを約0%～約5%の量で含む。

【0200】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、約40mol%～約60mol%の式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、約0mol%～約20mol%のリン脂質と、約30mol%～約50mol%の構造的脂質と、約0mol%～約5mol%のPEG脂質と、を含む。

【0201】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、約40mol%～約60mol%の式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、約0mol%～約20mol%のDSPCと、約30mol%～約50mol%のコレステロールと、約0mol%～約5mol%のPEG_{2k}-DMGと、を含む。いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、約40mol%～約60mol%の表1の化合物と、約0mol%～約20mol%のDSPCと、約30mol%～約50mol%のコレステロールと、約0mol%～約5mol%のPEG_{2k}-DMGと、を含む。

【0202】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、約40mol%～約60mol%の式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、約0mol%～約20mol%のDSPCと、約30mol%～約50mol%のコレステロールと、約0mol%～約5mol%のPEG-1と、を含む。いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、約40mol%～約60mol%の表1の化合物と、約0mol%～約20mol%のDSPCと、約30mol%～約50mol%のコレステロールと、約0mol%～約5mol%のPEG-1と、を含む。

【0203】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、リン脂質が、DSPCであり、構造的脂質が、コレステロールである。いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、表1の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、リン脂質が、DSPCであり、構造的脂質が、コレステロールである。

【0204】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、構造的脂質が、コレステロールであり、PEG脂質が、PEG_{2k}-DMGである。いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、表1の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、構造的脂質が、コレステロールであり、PEG脂質が、PEG_{2k}-DMGである。

【0205】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)

10

20

30

40

50

) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、構造的脂質が、コレステロールであり、PEG脂質が、PEG-1である。いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、表1の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、構造的脂質が、コレステロールであり、PEG脂質が、PEG-1である。

【0206】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)、(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、リン脂質が、DSPCであり、PEG脂質が、PEG_{2k}-DMGである。いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、表1の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、構造的脂質が、DSPCであり、PEG脂質が、PEG_{2k}-DMGである。

10

【0207】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)、(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、リン脂質が、DSPCであり、PEG脂質が、PEG-1である。いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、表1の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、リン脂質が、DSPCであり、PEG脂質が、PEG-1である。

20

【0208】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)、(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、リン脂質が、DSPCであり、構造的脂質が、コレステロールであり、PEG脂質が、PEG_{2k}-DMGである。いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、表1の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、リン脂質が、DSPCであり、構造的脂質が、コレステロールであり、PEG脂質が、PEG_{2k}-DMGである。

30

【0209】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは式(A)の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、リン脂質が、DSPCであり、構造的脂質が、コレステロールであり、PEG脂質が、PEG_{2k}-DMGである。いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、表1の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、リン脂質が、DSPCであり、構造的脂質が、コレステロールであり、PEG脂質が、PEG_{2k}-DMGである。

40

【0210】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)、(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、リン脂質が、DSPCであり、構造的脂質が、コレステロールであり、PEG脂質が、PEG-1である。

【0211】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは式(A)の化合物と、

50

リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、リン脂質が、DSPCであり、構造的脂質が、コレステロールであり、PEG脂質が、PEG-1である。いくつかの実施形態では、空のLNPまたは充填されたLNPは、表1の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含み、リン脂質が、DSPCであり、構造的脂質が、コレステロールであり、PEG脂質が、PEG-1である。

【0212】

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、1つ以上の特定の用途または標的のために設計され得る。例えば、ナノ粒子組成物は、哺乳類の体内の特定の細胞、組織、臓器、またはそれらの系もしくは群にRNAなどの治療剤及び／または予防剤を送達するように設計され得る。脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）の理化学的特性は、特定の身体標的に対する選択性を増加させるために変更され得る。例えば、粒径は、異なる臓器の小孔サイズに基づいて調整され得る。ナノ粒子組成物に含まれる治療剤及び／または予防剤はまた、所望の送達標的または複数の標的に基づいて選択され得る。例えば、治療剤及び／または予防剤は、特定の適応症、状態、疾患、もしくは障害に対して、及び／または特定の細胞、組織、臓器、もしくはその系もしくは群への送達に対して選択され得る（例えば、局所的または特異的送達）。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物は、細胞において翻訳されて目的のポリペプチドを生成することが可能である目的のポリペプチドをコードするmRNAを含み得る。かかる組成物は、特定の臓器に特異的に送達されるように設計され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、哺乳類の肝臓に特異的に送達されるように設計され得る。

【0213】

ナノ粒子組成物中の治療剤及び／または予防剤の量は、サイズ、組成物、所望の標的及び／または用途、またはナノ粒子組成物の他の特性、ならびに治療剤及び／または予防剤の特性に依存し得る。例えば、ナノ粒子組成物に有用なRNAの量は、RNAのサイズ、配列、及び他の特徴に依存し得る。ナノ粒子組成物中の治療剤及び／または予防剤及び他の要素（例えば、脂質）の相対量もまた変動し得る。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物中の、脂質成分対治療剤及び／または予防剤の重量／重量比は、5：1、6：1、7：1、8：1、9：1、10：1、11：1、12：1、13：1、14：1、15：1、16：1、17：1、18：1、19：1、20：1、25：1、30：1、35：1、40：1、45：1、50：1、及び60：1などの約5：1～約60：1であり得る。例えば、脂質成分対治療剤及び／または予防剤の重量／重量比は、約10：1～約40：1であり得る。ある特定の実施形態では、重量／重量比は、約20：1である。

【0214】

ナノ粒子組成物中の治療剤及び／または予防剤の量は、例えば、吸収分光法（例えば、紫外線可視分光法）を使用して測定することができる。

【0215】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、1つ以上のRNAと、1つ以上のRNAと、脂質と、を含み、それらの量は、特定のN：P比を提供するように選択され得る。組成物のN：P比は、RNA中のリン酸基の数に対する、1つ以上の脂質中の窒素原子のモル比を指す。一般に、より低いN：P比が好ましい。1つ以上のRNA、脂質、及びその量は、約2：1～約30：1、例えば2：1、3：1、4：1、5：1、6：1、7：1、8：1、9：1、10：1、12：1、14：1、16：1、18：1、20：1、22：1、24：1、26：1、28：1、または30：1のN：P比となるように選択され得る。ある特定の実施形態では、N：P比は、約2：1～約8：1であってもよい。他の実施形態では、N：P比は、約5：1～約8：1である。例えば、N：P比は、約5.0：1、約5.5：1、約5.67：1、約6.0：1、約6.5：1、または約7.0：1であり得る。例えば、N：P比は、約5.67：1であってもよい。

【0216】

物理的特性

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）の特徴は、その成分に依

存し得る。例えば、構造的脂質としてコレステロールを含む脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）は、異なる構造的脂質を含む脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）とは異なる特徴を有し得る。同様に、脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）の特徴は、その成分の絶対量または相対量に依存し得る。例えば、より高いモル分率のリン脂質を含む脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）は、より低いモル分率のリン脂質を含む脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）とは異なる特徴を有し得る。特徴はまた、ナノ粒子組成物の調製方法及び条件に応じて変動し得る。

【0217】

脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）は、様々な方法によって特徴評価され得る。例えば、顕微鏡法（例えば、透過型電子顕微鏡法または走査型電子顕微鏡法）を使用して、ナノ粒子組成物の形態及びサイズ分布を検査することができる。動的光散乱法または電位差測定法（例えば、電位差滴定）を用いて、ゼータ電位を測定してもよい。また、動的光散乱法をまた利用して、粒径を決定してもよい。また、Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd, Malvern, Worcestershire, UK) などの機器を使用して、粒子サイズ、多分散性指数、及びゼータ電位などの、ナノ粒子組成物の複数の特性を測定してもよい。

【0218】

脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）の平均サイズは、例えば、動的光散乱 (DLS) によって測定して、数十 nm～数百 nm であり得る。例えば、平均サイズは、約 40 nm～約 150 nm、例えば、約 40 nm、45 nm、50 nm、55 nm、60 nm、65 nm、70 nm、75 nm、80 nm、85 nm、90 nm、95 nm、100 nm、105 nm、110 nm、115 nm、120 nm、125 nm、130 nm、135 nm、140 nm、145 nm、または 150 nm であり得る。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）の平均サイズは、約 50 nm～約 100 nm、約 50 nm～約 90 nm、約 50 nm～約 80 nm、約 50 nm～約 70 nm、約 50 nm～約 60 nm、約 60 nm～約 100 nm、約 60 nm～約 90 nm、約 60 nm～約 80 nm、約 60 nm～約 70 nm、約 70 nm～約 150 nm、約 70 nm～約 130 nm、約 70 nm～約 100 nm、約 70 nm～約 90 nm、約 70 nm～約 80 nm、約 80 nm～約 150 nm、約 80 nm～約 130 nm、約 80 nm～約 100 nm、約 80 nm～約 90 nm、約 90 nm～約 150 nm、約 90 nm～約 130 nm、または約 90 nm～約 100 nm であり得る。ある特定の実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）の平均サイズは、約 70 nm～約 130 nm であり得るか、または約 70 nm～約 100 nm であり得る。特定の実施形態では、平均サイズは、約 80 nm であり得る。他の実施形態では、平均サイズは、約 100 nm であり得る。他の実施形態では、平均サイズは、約 120 nm であり得る。

【0219】

脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）は、比較的均質であり得る。多分散性指数を使用して、ナノ粒子組成物の均質性、例えば、脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）の粒径分布を示すことができる。小さい（例えば、0.3 未満）多分散性指数は、一般に、狭い粒径分布を示す。脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）は、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20、0.21、0.22、0.23、0.24、または 0.25 などの約 0～約 0.25 の多分散性指数を有し得る。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）の多分散性指数は、約 0.10～約 0.20 であり得る。

【0220】

脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）のゼータ電位を使用して

、組成物の電気運動電位を示すことができる。例えば、ゼータ電位は、ナノ粒子組成物の表面電荷を説明し得る。より高い荷電種は、体内の細胞、組織、及び他の要素と望ましくない相互作用をし得るので、正または負の比較的低い荷電を有する脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）が一般に望ましい。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）のゼータ電位は、約 -10 mV ～約 $+20\text{ mV}$ 、約 -10 mV ～約 $+15\text{ mV}$ 、約 -10 mV ～約 $+10\text{ mV}$ 、約 -10 mV ～約 $+5\text{ mV}$ 、約 -10 mV ～約 0 mV 、約 -10 mV ～約 -5 mV 、約 -5 mV ～約 $+20\text{ mV}$ 、約 -5 mV ～約 $+15\text{ mV}$ 、約 -5 mV ～約 $+10\text{ mV}$ 、約 -5 mV ～約 $+5\text{ mV}$ 、約 -5 mV ～約 0 mV 、約 0 mV ～約 $+20\text{ mV}$ 、約 0 mV ～約 $+15\text{ mV}$ 、約 0 mV ～約 $+10\text{ mV}$ 、約 0 mV ～約 $+5\text{ mV}$ 、約 $+5\text{ mV}$ ～約 $+20\text{ mV}$ 、約 $+5\text{ mV}$ ～約 $+15\text{ mV}$ 、または約 $+5\text{ mV}$ ～約 $+10\text{ mV}$ であり得る。

10

【0221】

治療剤及び／または予防剤の封入の効率は、提供される初期量と比較して、調製後に脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）に封入されるか、会合される治療剤及び／または予防剤の量を説明する。封入効率は、望ましくは高い（例えば、 100% に近い）。封入効率は、例えば、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）が分解される前及び後の、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）を含有する溶液中の治療剤及び／または予防剤の量を1つ以上の有機溶媒または洗剤と比較することによって測定することができる。蛍光を使用して、溶液中の遊離治療剤及び／または予防剤（例えば、RNA）の量を測定してもよい。本明細書に記載の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）では、治療剤及び／または予防剤の封入効率は、少なくとも 50% 、例えば、 50% 、 55% 、 60% 、 65% 、 70% 、 75% 、 80% 、 85% 、 90% 、 91% 、 92% 、 93% 、 94% 、 95% 、 96% 、 97% 、 98% 、 99% 、または 100% であり得る。いくつかの実施形態では、封入効率は、少なくとも 80% であり得る。ある特定の実施形態では、封入効率は、少なくとも 90% であり得る。いくつかの実施形態では、治療薬及び／または予防薬の封入効率は、 80% ～ 100% である。

20

【0222】

薬学的組成物

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、薬学的組成物として全体的にまたは部分的に製剤化され得る。薬学的組成物は、1つ以上の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）を含み得る。一実施形態では、薬学的組成物は、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）の集団を含む。例えば、薬学的組成物は、1つ以上の異なる治療剤及び／または予防剤を含む1つ以上の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）を含み得る。薬学的組成物は、本明細書に記載されるものなどの1つ以上の薬学的に許容される賦形剤または付属成分をさらに含み得る。薬学的組成物及び薬剤の製剤化及び製造のための一般的なガイドラインは、例えば、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro; Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006において入手可能である。従来の賦形剤及び付属成分は、任意の従来の賦形剤または付属成分が、ナノ粒子組成物の1つ以上の成分と不適合であり得る場合を除き、任意の薬学的組成物で使用され得る。賦形剤または付属成分は、成分とのその組み合わせが任意の望ましくない生物学的影響またはその他の有害な影響を生じ得る場合、ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）の成分と不適合であり得る。

30

40

【0223】

いくつかの実施形態では、1つ以上の賦形剤または付属成分は、ナノ粒子組成物を含む薬学的組成物の総質量または体積の 50% 超を構成してもよい。例えば、1つ以上の賦形剤または付属成分は、薬学的規則の 50% 、 60% 、 70% 、 80% 、 90% 、またはそれ以上を構成してもよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、少な

50

くとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%純粋である。いくつかの実施形態では、賦形剤は、ヒトでの使用及び獣医学的使用が承認されている。いくつかの実施形態では、賦形剤は、米国食品医薬品局によって承認される。いくつかの実施形態では、賦形剤は、医薬品グレードである。いくつかの実施形態では、賦形剤は、米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）、英国薬局方、及び／または国際薬局方の基準を満たす。

【0224】

薬学的組成物中の、本開示による1つ以上の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、及び／または任意の追加の成分の相対量は、治療される対象の独自性、サイズ、及び／または状態に応じて、さらに組成物が投与される経路に応じて変動するであろう。例として、薬学的組成物は、0.1%～100%（重量／重量）の1つ以上の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）を含み得る。

【0225】

ある特定の実施形態では、開示の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）及び／または薬学的組成物は、保管及び／または出荷のために冷蔵または凍結される（例えば、4℃以下の温度、約-150℃～約0℃、または約-80℃～約-20℃の温度など（例えば、約-5℃、-10℃、-15℃、-20℃、-25℃、-30℃、-40℃、-50℃、-60℃、-70℃、-80℃、-90℃、-130℃、または-150℃）で保管される。例えば、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、（B）、（I）、（I'）、（I-X）、（I-Y）、（I-Ya）（IA）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（II）、（IIa）、または（IIb）のいずれかの化合物を含む薬学的組成物は、例えば、約-20℃、-30℃、-40℃、-50℃、-60℃、-70℃、または-80℃で保管及び／または出荷するために冷蔵される溶液である。ある特定の実施形態では、開示はまた、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）及び／または薬学的組成物を約-150℃～約0℃または約-80℃～約-20℃の温度、例えば、約-5℃、-10℃、-15℃、-20℃、-25℃、-30℃、-40℃、-50℃、-60℃、-70℃、-80℃、-90℃、-130℃、または-150℃）などの4℃以下の温度で保管することによって、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）及び／または式（1-1）、（2-1）、（I-a）、（A）、（B）、（A-1）、（A-2）、（A-3）、（IA）、（IB）、（B-1）、（B-2）、（B-3）、（A-a）、（A-a1）、（A-a2）、（A-a3）、（A-b）、（A-b1）、（A-b2）、（A-b3）、（A-c）、及び（B-c）のうちのいずれかの化合物を含む薬学的組成物の安定性を増加させる方法に関する。例えば、本明細書に開示の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）及び／または薬学的組成物は、少なくとも約1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも12ヶ月、少なくとも14ヶ月、少なくとも16ヶ月、少なくとも18ヶ月、少なくとも20ヶ月、少なくとも22ヶ月、または少なくとも24ヶ月の間、例えば、4℃以下の温度（例えば、約4℃～-20℃）で安定である。いくつかの実施形態では、製剤は、少なくとも4週間、約4℃で安定化される。ある特定の実施形態では、開示の薬学的組成物は、本明細書に開示の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）と、トリス、アセテート（例えば、酢酸ナトリウム）、シトレート（例えば、クエン酸ナトリウム）、生理食塩水、PBS、及びスクロースのうちの1つ以上から選択される薬学的に許容される担体と、を含む。ある特定の実施形態では、開示の薬学的組成物は、約7～8（例えば、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、もしくは8.0、または7.5～8、または7～7.8）のpH値を有する。例えば、開示の薬学的組成物は、本明細書に開示の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP

10

20

30

40

50

）と、トリスと、生理食塩水と、スクロースと、を含み、例えば、約 -20°C での保管及び／または出荷に好適である約 $7.5\sim 8$ の pH を有する。例えば、開示の薬学的組成物は、本明細書に開示の脂質ナノ粒子（例えば、空の LNPs または充填された LNPs ）と、 PBS と、を含み、例えば、約 4°C 以下での保管及び／または出荷に好適な約 $7\sim 7.8$ の pH を有する。本開示の文脈における「安定性」、「安定化された」、及び「安定な」は、所与の製造、調製、輸送、保管、及び／または使用中の条件下で、例えば、せん断力、凍結／解凍ストレスなどのストレスが印加された場合の、本明細書に開示の脂質ナノ粒子（例えば、空の LNPs または充填された LNPs ）及び／または薬学的組成物の、（例えば、分解、粒径変化、凝集、封入の変化などの）化学的または物理的变化に対する耐性を指す。

10

【0226】

いくつかの実施形態では、開示の薬学的組成物は、空の LNPs または充填された LNPs 、凍結保護剤、緩衝液、またはそれらの組み合わせを含む。

【0227】

いくつかの実施形態では、凍結保護剤は、1つ以上の凍結保護剤を含み、1つ以上の凍結保護剤の各々は、独立して、ポリオール（例えば、プロピレングリコール（すなわち、1,2-プロパンジオール）、1,3-プロパンジオール、グリセロール、(+/-)-2-メチル-2,4-ペンタンジオール、1,6-ヘキサジオール、1,2-ブタンジオール、2,3-ブタンジオール、エチレングリコール、またはジエチレングリコールなどのジオールまたはトリオール）、非洗剤スルホベタイン（例えば、 NDSB-201 （3-(1-ピリジノ)-1-プロパンスルホネート）、オスモライト（例えば、 L- プロリンまたはトリメチルアミン N- オキシド二水和物）、ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール 200 （ $\text{PEG } 200$ ）、 $\text{PEG } 400$ 、 $\text{PEG } 600$ 、 $\text{PEG } 1000$ 、 $\text{PEG } 2k\text{-DMG}$ 、 $\text{PEG } 3350$ 、 $\text{PEG } 4000$ 、 $\text{PEG } 8000$ 、 $\text{PEG } 10000$ 、 $\text{PEG } 20000$ 、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル 550 （ $\text{mPEG } 550$ ）、 $\text{mPEG } 600$ 、 $\text{mPEG } 2000$ 、 $\text{mPEG } 3350$ 、 $\text{mPEG } 4000$ 、 $\text{mPEG } 5000$ 、ポリビニルピロリドン（例えば、ポリビニルピロリドン K15 ）、ペンタエリスリトールプロポキシレート、またはポリプロピレングリコール P400 ）、有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド（ DMSO ）またはエタノール）、糖（例えば、 D- （+）-スクロース、 D- ソルビトール、トレハロース、 D- （+）-マルトース水和物、メソ-エリスリトール、キシリトール、ミオイノシトール、 D- （+）-ラフィノース五水和物、 D- （+）-トレハロース二水和物、または D- （+）-グルコース水和物）、または塩（例えば、酢酸リチウム、塩化リチウム、ギ酸リチウム、硝酸リチウム、硫酸リチウム、酢酸マグネシウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ギ酸ナトリウム、マロン酸ナトリウム、硝酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、またはそれらの任意の水和物）、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、凍結保護剤は、スクロースを含む。いくつかの実施形態では、凍結保護剤及び／または賦形剤は、スクロースである。いくつかの実施形態では、凍結保護剤は、酢酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、凍結保護剤及び／または賦形剤は、酢酸ナトリウムである。いくつかの実施形態では、凍結保護剤は、スクロース及び酢酸ナトリウムを含む。

20

30

40

【0228】

いくつかの実施形態では、緩衝液は、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、トリス緩衝液、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0229】

脂質ナノ粒子（例えば、空の LNPs または充填された LNPs ）及び／または1つ以上の脂質ナノ粒子（例えば、空の LNPs または充填された LNPs ）を含む薬学的組成物は、1つ以上の特定の細胞、組織、臓器、またはそれらの系もしくは群への治療剤及び／または予防剤の送達によって提供される治療効果から利益を得ることができる患者または対象を含む、任意の患者または対象に投与され得る。脂質ナノ粒子（例えば、空の LNPs または充填された LNPs ）及び脂質ナノ粒子（例えば、空の LNPs または充填された LNPs ）を

50

含む薬学的組成物の本明細書で提供される説明は、主に、ヒトへの投与に好適な組成物を対象とするが、かかる組成物が、一般に、任意の他の哺乳類への投与に好適であることが当業者によって理解されるであろう。様々な動物への投与に好適な組成物を作製するために、ヒトへの投与に好適な組成物の修飾が十分に理解されており、通常の知識を有する獣医薬理学者であれば、かかる修飾を、単なる普通の実験（もしあれば）で設計及び／または実施することができる。組成物の投与が企図される対象としては、限定されないが、ヒト、他の霊長類、及び他の哺乳類、例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、イヌ、マウス、及び／またはラットなどの商業的に関連する哺乳類が挙げられる。主題の脂質ナノ粒子はまた、インビトロ及びエクスピボでの使用に使用され得る。

【0230】

1つ以上の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）を含む薬学的組成物は、薬理学の分野で既知であるか、または今後開発される任意の方法によって調製され得る。一般に、かかる調製方法は、活性成分を賦形剤及び／または1つ以上の他の付属成分と会合させることと、次いで、望ましいか、必要な場合、生成物を所望の単一または複数回投与単位に分割、成形、及び／または包装することを含む。

【0231】

本開示による薬学的組成物は、単一の単位用量として、及び／または複数の単位用量として、バルクで調製、包装、及び／または販売してもよい。本明細書で使用する場合、「単位用量」は、所定量の活性成分（例えば、脂質ナノ粒子）を含む薬学的組成物の別個の量である。活性成分の量は、概して、対象に投与される活性成分の投薬量及び／またはかかる投薬量の好都合な部分、例えば、かかる投薬量の2分の1または3分の1に等しい。

【0232】

薬学的組成物は、様々な経路及び投与方法に好適な様々な形態で調製され得る。例えば、薬学的組成物は、液体剤形（例えば、エマルション、マイクロエマルション、ナノエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル）、注射剤形、固体剤形（例えば、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、及び顆粒）、局所及び／または経皮投与用の剤形（例えば、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、及びパッチ）、懸濁液、粉末、ならびに他の形態で調製され得る。

【0233】

経口及び非経口投与のための液体剤形としては、限定されないが、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、ナノエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、及び／またはエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実、落花生、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシ、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤以外に、経口組成物は、追加の治療剤及び／または予防剤、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、及び／または芳香剤などの追加の薬剤を含み得る。非経口投与のためのある特定の実施形態では、組成物は、可溶化剤、例えば、Cremophor（登録商標）、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、及び／またはそれらの組み合わせと混合される。

【0234】

注射用調製物、例えば、滅菌の注射用水性または油性懸濁液は、好適な分散剤、湿潤剤、及び／または懸濁剤を使用して、公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌の注射用調製物は、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤及び／または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液、及び／またはエマルションであり得る。使用され得る許容されるビヒクル及び溶媒には、水、リンガー溶液、U.S.P.、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として従来

10

20

30

40

50

使用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性（b l a n d）固定油を使用することができる。オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製に使用することができる。

【0235】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することによって、及び／または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。

【0236】

活性成分の効果を延長するために、多くの場合、皮下または筋肉内注射からの活性成分の吸収を遅くすることが望ましい。これは、水溶性が低い結晶性または非晶質材料の液体懸濁液を使用することによって達成され得る。次いで、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、次いで、その溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。注射用デポ形態は、ポリラクチドーポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で薬物のマイクロ封入マトリックスを形成することによって作製される。薬物対ポリマーの比及び使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポ注射用製剤は、薬物を、身体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョンに封入することによって調製される。

【0237】

直腸または腔投与のための組成物は、典型的には、周囲温度では固体であるが、体温では液体である、好適な非刺激性賦形剤、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、または座薬ワックスと、組成物を混合することによって調製することができ、したがって、直腸または腔腔内で融解し、活性成分を放出する。

【0238】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル、錠剤、丸剤、フィルム、粉末、及び顆粒が挙げられる。かかる固体剤形の活性成分は、少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウムなどの賦形剤、及び／または充填剤もしくは増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸）、結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシア）、保湿剤（例えば、グリセロール）、崩壊剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、及び炭酸ナトリウム）、溶液遅延剤（例えば、パラフィン）、吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）、湿潤剤（例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート）、吸収剤（例えば、カオリン及びベントナイト粘土、シリケート）、及び滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル酸硫酸ナトリウム）、ならびにそれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含み得る。

【0239】

類似の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中で充填剤として使用され得る。錠剤、糖衣剤、カプセル、丸剤、及び顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング及び薬学的製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルとともに調製され得る。それらは、任意に、乳白剤を含み得、任意に遅延様式で、腸管のある特定の部分で、活性成分（複数可）のみを放出するか、または優先的に活性成分（複数可）を放出する組成物のものであり得る。使用され得る埋封組成物の例としては、ポリマー性物質及びワックスが挙げられる。類似の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中で充填剤として使用され得る。

【0240】

組成物の局所及び／または経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、及び／またはパッチが挙げられ得る。一般に、活性成分は、必要に応じて、薬学的に許容される賦形剤及び／または任意の必要な防腐剤及び／または緩衝剤と滅菌条件下で混合される。加えて、本開示は、多くの場合、化合物の身体への制御された送達を提供する追加の利点を有する経皮パッチの使用を企図する。かかる剤形は、例えば、化合物を適切な培地に溶解及び／または分配することによって調製され得る。代替的または追加的に、速度は、速度制御膜を提供すること、及び／またはポリマーマトリックス及び／またはゲル中に化合物を分散させることのいずれかによって制御され得る。

10

【0241】

本明細書に記載の薬学的組成物の皮内送達に使用するのに好適なデバイスとしては、短い針デバイスが挙げられる。皮内組成物は、皮膚への針の実効貫通長を制限するデバイスによって投与され得る。液体ジェット注入器を介して、及び／または角質層を貫通し、真皮に到達するジェットを生成する針を介して、液体組成物を真皮に送達するジェット注入デバイスが好適である。圧縮ガスを使用して、皮膚の外層を通して真皮に至る粉末形態のワクチンを加速する弾道送達粉末／粒子送達デバイスが好適である。代替的または追加的に、従来の注射器は、皮内投与の古典的なマントー法で使用され得る。

【0242】

局所投与に好適な製剤としては、限定されないが、塗布剤、ローション、水中油型及び／または油中水型エマルジョン（例えば、クリーム、軟膏及び／またはペースト）、及び／または溶液、及び／または懸濁液などの液体及び／または半液体調製物が挙げられる。局所投与可能な製剤は、例えば、約1%～約10%（重量／重量）の活性成分を含んでもよいが、活性成分の濃度は、溶媒中の活性成分の溶解限界と同程度であり得る。局所投与用の製剤は、本明細書に記載される追加の成分のうちの1つ以上をさらに含んでもよい。

20

【0243】

薬学的組成物は、頬腔を介した肺投与に好適な製剤で調製、包装、及び／または販売され得る。かかる製剤は、活性成分を含む乾燥粒子を含んでもよい。かかる組成物は、好都合には、推進剤の流れが粉末を分散させるように向けられ得る乾燥粉末貯蔵器を含むデバイスを使用して、及び／または密封された容器内の低沸騰推進剤に溶解及び／または懸濁された活性成分を含むデバイスなどの自己推進溶媒／粉末分注容器を使用して、投与するための乾燥粉末の形態である。乾燥粉末組成物は、砂糖などの固体微細粉末希釈剤を含み得、単位用量形態で便宜的に提供される。

30

【0244】

低沸騰推進剤は、一般に、大気圧で65°F未満の沸点を有する液体推進剤を含む。一般に、推進剤は組成物の50%～99.9%（重量／重量）を構成してもよく、活性成分は組成物の0.1%～20%（重量／重量）を構成してもよい。推進剤は、液体非イオン性及び／または固体アニオン性界面活性剤及び／または固体希釈剤（活性成分を含む粒子と同じ程度の粒径を有し得る）などの追加の成分をさらに含み得る。

【0245】

肺送達のために製剤化された薬学的組成物は、溶液及び／または懸濁液の液滴の形態の活性成分を提供し得る。かかる製剤は、有効成分を含む、任意に滅菌した、水性及び／または希釈アルコール溶液及び／または懸濁液として、調製、包装、及び／または販売されてもよく、任意の噴霧及び／または噴霧装置を使用して好都合に投与されてもよい。かかる製剤は、限定されないが、サッカリンナトリウムなどの香味剤、揮発性油、緩衝剤、表面活性剤、及び／またはヒドロキシ安息香酸メチルなどの防腐剤を含む1つ以上の追加の成分をさらに含んでもよい。この投与経路によって提供される液滴は、約1nm～約200nmの範囲の平均直径を有し得る。

40

【0246】

肺送達に有用であると本明細書に記載される製剤は、薬学的組成物の鼻腔内送達に有用

50

である。鼻腔内投与に好適な別の製剤は、活性成分を含み、約 $0.2\ \mu\text{m}$ ~ $500\ \mu\text{m}$ の平均粒子を有する粗製粉末である。このような製剤は、スナッフが服用される方法、すなわち、鼻の近くに保持される粉末の容器から鼻通路を通して急速に吸入することによって投与される。

【0247】

経鼻投与に好適な製剤は、例えば、約 0.1% (重量/重量) 及び約 100% (重量/重量) の活性成分を含んでよく、本明細書に記載される追加の成分のうちの1つ以上を含んでもよい。薬学的組成物は、頬側投与に好適な製剤で調製、包装、及び/または販売され得る。かかる製剤は、例えば、従来の方法を使用して作製される錠剤及び/またはロゼンジの形態であり得、例えば、 $0.1\sim 20\%$ (重量/重量) の活性成分であり得、残りは、経口的に溶解可能及び/または分解可能な組成物、ならびに任意に本明細書に記載の追加の成分のうちの1つ以上を含む。あるいは、頬側投与に好適な製剤は、活性成分を含む粉末及び/またはエアロゾル化及び/または噴霧化溶液及び/または懸濁液を含んでもよい。かかる粉末状、エアロゾル化、及び/またはエアロゾル化製剤は、分散されるとき、約 $0.1\ \text{nm}$ ~ 約 $200\ \text{nm}$ の範囲の平均粒子及び/または液滴サイズを有してよく、本明細書に記載される任意の追加の成分のうちの1つ以上をさらに含んでもよい。

【0248】

薬学的組成物は、眼科投与に好適な製剤で調製、包装、及び/または販売され得る。かかる製剤は、例えば、 $0.1/1.0\%$ (重量/重量) の溶液、及び/または活性成分の水性もしくは油性液体賦形剤中の懸濁液を含む点眼剤の形態であってもよい。かかる点眼剤は、緩衝剤、塩、及び/または本明細書に記載される任意の追加成分の1つ以上の他の成分をさらに含み得る。有用な他の眼科投与可能な製剤としては、微結晶形態及び/またはリポソーム調製物中の活性成分を含むものが挙げられる。点耳剤及び/または点眼剤は、本開示の範囲内にあるものとして企図される。

【0249】

mRNA療法

薬物モダリティとしてのmRNAは、分泌されたタンパク質、ならびに細胞内タンパク質及び膜貫通タンパク質を送達する潜在性を有する。薬物モダリティとしてのmRNAは、タンパク質、すなわち、タンパク質形態で送達される場合、標準的な生物学的製剤が細胞膜を横断する能力を有さないことに起因してアクセスすることが不可能である標的を、膜貫通させ細胞内に送達する潜在性を有する。mRNAに基づく療法を実現するための1つの主要な課題は、最適な送達ビヒクルの同定である。ビヒクルの大きさ、化学的不安定性、及び潜在的な免疫原性に起因して、mRNAは、エンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼからの保護を提供することができる送達ビヒクル、ならびに免疫センチネルからカーゴを防護することを必要とする。脂質ナノ粒子(LNP)は、この点において先進的選択肢として同定されている。

【0250】

脂質ナノ粒子送達系の重要な性能基準は、細胞取り込みを最大化し、エンドソームからのmRNAの効率的な放出が可能であることである。一実施形態では、本明細書に開示の新規の脂質を含む主題のLNPは、細胞取り込み及びエンドソーム放出のうちの少なくとも1つにおける改善を示す。同時に、LNPは、安定した薬物製品を提供し、治療に関連するレベルで安全に投与されることが可能である必要がある。LNPは、典型的には、アミノ脂質、リン脂質、コレステロール、及びPEG脂質からなる多成分系である。各成分は、核酸カーゴの効率的な送達及び粒子の安定性の態様に必要である。細胞取り込み、エンドソーム脱出、及び忍容性を推進すると考えられる重要な成分は、アミノ脂質である。コレステロール及びPEG脂質は、インビボ及び貯蔵時の両方での薬物製品の安定性に寄与するが、リン脂質は、LNPに追加の融合性を提供し、したがってエンドソーム脱出の推進を助け、核酸を細胞の細胞質中で生体利用可能にする。

【0251】

オリゴヌクレオチド送達のために、アミノ脂質MC3(DLin-MC3-DMA)を

含むいくつかのアミノ脂質シリーズが過去数十年にわたり開発されてきた。MC3系LNPは、mRNAの送達に有効であることが示されている。このクラスのLNPは、静脈内に送達されると、低密度リポタンパク質受容体(LDLR)による細胞取り込みを可能にするアポリポタンパク質E(ApoE)によって速やかにオプソニン化される。しかしながら、MC3の長い組織半減期が長期的療法へのその使用を妨げる好ましくない副作用に寄与し得る、という懸念が残る。加えて、広範な文献証拠は、脂質ナノ粒子の長期的投与が、補体活性化関連偽アレルギー(CARPA)及び肝障害を含むいくつかの毒性副作用を生じ得ることを示唆している。したがって、ヒトに対するmRNA及び他の核酸、ヌクレオチドまたはペプチドに基づく療法の潜在的制限を解放するために、ヒトにおける長期的投与を可能にするであろう代謝プロファイル及び毒性プロファイルとともに送達効率が増加したLNPのクラスが必要である。

10

【0252】

広範囲の疾患を治療する能力は、変動する用量レベルで長期的に安全に投与する柔軟性を必要とする。アミノ脂質構造の系統的最適化を通じて、開示の化合物は、化学的安定性、改善されたエンドソーム脱出に起因する送達の改善された効率、急速なインビボ代謝、及びクリーンな毒性プロファイルのバランスがよい化合物として同定された。これらの特徴の組み合わせは、免疫系を活性化することなく、長期的に投与することができる薬物候補を提供する。初期のげっ歯類スクリーニングによって、良好な送達効率及び薬物動態を有する先進的脂質の同定がもたらされた。単回及び反復投与後の送達効率について、非ヒト霊長類で先進的LNPをさらにプロファイリングした。最後に、ラット及び非ヒト霊長類における1ヶ月反復用量毒性研究で、最適化されたLNPを評価した。理論に拘束されることを望まないが、本開示の新規のイオン性脂質は、改善された細胞送達、改善されたタンパク質発現、及び改善された生分解性特性を有し、発明の脂質が欠如しているLNPと比較して、細胞におけるmRNA発現の2倍、5倍、10倍、15倍、または20倍超の増加をもたらし得る。別の実施形態では、発明の脂質を含むLNPは、他の細胞の種類と比較して、ある特定の細胞の種類または複数の種類への特異的(例えば、優先的)送達を生じ得、それによって、発明の脂質が欠如しているLNPと比較して、ある特定の細胞または組織におけるmRNA発現の2倍、5倍、10倍、15倍、または20倍超の増加を生じる。従来技術を上回るこれらの改善は、急性及び慢性疾患におけるmRNAに基づく療法の安全かつ有効な使用を可能にする。

20

【0253】

方法

いくつかの態様では、開示は、治療剤及び／または予防剤を細胞(例えば、哺乳類の細胞)に送達する方法を提供する。本方法は、開示の充填されたLNPまたは薬学的組成物と細胞を接触させ、それによって治療剤及び／または予防剤が細胞に送達されるステップを含む。いくつかの実施形態では、細胞は、対象内にあり、接触は、細胞を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む脂質ナノ粒子を対象に投与し、それによって、治療剤及び／または予防剤が細胞に送達されるステップを含む。

30

40

【0254】

いくつかの実施形態では、開示は、対象内の細胞に治療剤及び／または予防剤を送達する方法であって、方法が、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸(例えば、RNA)から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

50

例えば、いくつかの実施形態では、開示は、対象内の細胞に治療剤及び／または予防剤を送達する方法であって、方法が、式（A）の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0255】

いくつかの実施形態では、開示は、対象内の細胞に治療剤及び／または予防剤を送達する方法であって、方法が、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、（B）、（I）、（I'）、（I-X）、（I-Y）、（I-Ya）（IA）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（II）、（IIa）、または（IIb）の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、対象内の細胞に治療剤及び／または予防剤を送達する方法であって、方法が、式（A）の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

10

【0256】

いくつかの態様では、開示は、治療剤及び／または予防剤を哺乳類の臓器または組織（例えば、肝臓、腎臓、脾臓、または肺）に送達する（例えば、特異的に送達する）方法を提供する。本方法は、開示の充填されたLNPまたは薬学的組成物と細胞を接触させ、それによって治療剤及び／または予防剤が標的臓器または組織に送達されるステップを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、（B）、（I）、（I'）、（I-X）、（I-Y）、（I-Ya）（IA）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（II）、（IIa）、または（IIb）の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む脂質ナノ粒子を対象に投与し、それによって、治療剤及び／または予防剤が標的臓器または組織に送達されるステップを含む。

20

【0257】

いくつかの実施形態では、開示は、対象の臓器に治療剤及び／または予防剤を特異的に送達する方法であって、方法が、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、（B）、（I）、（I'）、（I-X）、（I-Y）、（I-Ya）（IA）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（II）、（IIa）、または（IIb）の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えばRNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、対象の臓器に治療剤及び／または予防剤を特異的に送達する方法であって、方法が、式（A）の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

30

40

【0258】

いくつかの実施形態では、開示は、対象の臓器に治療剤及び／または予防剤を特異的に送達する方法であって、方法が、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、（B）、（I）、（I'）、（I-X）、（I-Y）、（I-Ya）（IA）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（II）、（IIa）、または（IIb）の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例

50

例えば、いくつかの実施形態では、開示は、対象の臓器に治療剤及び／または予防剤を特異的に送達する方法であって、方法が、式（A）の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0259】

いくつかの態様では、開示は、標的組織（例えば肝臓、脾臓、または肺）への治療剤及び／または予防剤（例えばmRNA）の向上された送達のための方法の特徴とする。本方法は、開示の充填されたLNPまたは薬学的組成物と細胞を接触させ、それによって治療剤及び／または予防剤が標的組織（例えば、肝臓、腎臓、脾臓、または肺）に送達されるステップを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、（B）、（I）、（I'）、（I-X）、（I-Y）、（I-Ya）（IA）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（II）、（IIa）、または（IIb）の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む脂質ナノ粒子を対象に投与し、それによって、治療剤及び／または予防剤が標的組織（例えば、肝臓、腎臓、脾臓、または肺）に送達されるステップを含む。

【0260】

いくつかの実施形態では、開示は、標的組織への治療剤及び／または予防剤の向上された送達のための方法であって、方法が、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、（B）、（I）、（I'）、（I-X）、（I-Y）、（I-Ya）（IA）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（II）、（IIa）、または（IIb）の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、標的組織への治療剤及び／または予防剤の向上された送達のための方法であって、方法が、式（A）の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0261】

いくつかの実施形態では、開示は、標的組織への治療剤及び／または予防剤の向上された送達のための方法であって、方法が、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、（B）、（I）、（I'）、（I-X）、（I-Y）、（I-Ya）（IA）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（II）、（IIa）、または（IIb）の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、標的組織への治療剤及び／または予防剤の向上された送達のための方法であって、方法が、式（A）の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0262】

いくつかの態様では、開示は、細胞（例えば、哺乳類の細胞）において目的のポリペプチドを生成する方法を提供する。本方法は、開示の充填されたLNPまたは薬学的組成物と細胞を接触させるステップを含み、充填されたLNPまたは薬学的組成物が、mRNAを含み、それによって、mRNAが細胞内で翻訳されて、ポリペプチドが生成されることが可能である。いくつかの実施形態では、細胞は、対象内にあり、接触は、細胞を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式（A）、（A1）、（A2）

、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、mRNAと、を含む脂質ナノ粒子を対象に投与し、それによって、mRNAが細胞内で翻訳されて、ポリペプチドが生成されることが可能であるステップを含む。

【0263】

いくつかの実施形態では、開示は、細胞において目的のポリペプチドを生成する方法であって、方法が、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、mRNAと、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、細胞において目的のポリペプチドを生成する方法であって、方法が、表1の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、mRNAと、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、細胞において目的のポリペプチドを生成する方法であって、方法が、式(A)の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、mRNAと、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0264】

いくつかの実施形態では、開示は、細胞において目的のポリペプチドを生成する方法であって、方法が、(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、mRNAと、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、細胞において目的のポリペプチドを生成する方法であって、方法が式(A)の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、mRNAと、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、細胞において目的のポリペプチドを生成する方法であって、方法が、表1の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、mRNAと、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0265】

いくつかの態様では、開示は、疾患または障害の治療を必要とする哺乳類（例えば、ヒト）における疾患または障害を治療する方法を提供する。方法は、治療有効量の開示の充填されたLNPまたは薬学的組成物を哺乳類に投与するステップを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む脂質ナノ粒子を対象に投与し、それによって、治療剤及び／または予防剤が細胞に送達されるステップを含む。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、機能不全、または異常なタンパク質もしくはポリペプチド活性を特徴とする。例えば、疾患または障害は、希少疾患、感染症、がん及び増殖性疾患、遺伝性疾患、自己免疫疾患、糖尿病、神経変性疾患、心及び腎血管疾患、ならびに代謝性疾患からなる群から選択される。

【0266】

いくつかの実施形態では、開示は、対象における疾患または障害を治療する方法であって、方法が、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、ヌクレオチド、ポリペプチド

、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、対象における疾患または障害を治療する方法であって、方法が、式（A）の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、対象における疾患または障害を治療する方法であって、方法が、表1の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

10

【0267】

いくつかの実施形態では、開示は、対象における疾患または障害を治療する方法であって、方法が、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、（B）、（I）、（I'）、（I-X）、（I-Y）、（I-Ya）（IA）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（II）、（IIa）、または（IIb）の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、対象における疾患または障害を治療する方法であって、方法が、式（A）の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、対象における疾患または障害を治療する方法であって、方法が、表1の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

20

【0268】

さらに別の態様では、開示は、開示の充填されたLNPまたは薬学的組成物を細胞に導入することを含む、免疫原性を低下させる方法であって、充填されたLNPまたは薬学的組成物が、参照組成物によって誘導される細胞における細胞免疫応答の誘導と比較して、充填されたLNPまたは薬学的組成物に対する細胞の細胞免疫応答の誘導を低減する、方法の特徴とする。いくつかの実施形態では、細胞は、対象内にあり、接触は、細胞を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、（B）、（I）、（I'）、（I-X）、（I-Y）、（I-Ya）（IA）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（II）、（IIa）、または（IIb）の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含み、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、（B）、（I）、（I'）、（I-X）、（I-Y）、（I-Ya）（IA）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（II）、（IIa）、または（IIb）の化合物を含む脂質ナノ粒子が、参照組成物によって誘導される細胞における細胞免疫応答の誘導と比較して、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、（B）、（I）、（I'）、（I-X）、（I-Y）、（I-Ya）（IA）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（II）、（IIa）、または（IIb）の化合物を含む脂質ナノ粒子に対する細胞の細胞免疫応答の誘導を低減する。例えば、細胞免疫応答は、自然免疫応答、獲得免疫応答、またはそれらの両方である。

30

40

【0269】

50

いくつかの実施形態では、開示は、対象における免疫原性を低下させる方法であって、方法が、式 (A)、(A 1)、(A 2)、(A 3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、対象における免疫原性を低下させる方法であって、方法が、式 (A) の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、対象における免疫原性を低下させる方法であって、方法が、表1の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG_{2k}-DMGと、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0270】

いくつかの実施形態では、開示は、対象における免疫原性を低下させる方法であって、方法が、式 (A)、(A 1)、(A 2)、(A 3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、対象における免疫原性を低下させる方法であって、方法が、式 (A) の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、開示は、対象における免疫原性を低下させる方法であって、方法が、表1の化合物と、DSPCと、コレステロールと、PEG-1と、ヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、脂質ナノ粒子を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0271】

開示はまた、式 (A)、(A 1)、(A 2)、(A 3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物を合成する方法、及び式 (A)、(A 1)、(A 2)、(A 3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya) (IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)の化合物を含む脂質成分を含む、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）を作製する方法を含む。

【0272】

細胞においてポリペプチドを生成する方法

本開示は、哺乳類の細胞において目的のポリペプチドを生成する方法を提供する。ポリペプチドを生成する方法は、目的のポリペプチドをコードするmRNAを含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）と細胞を接触させることに関与する。ナノ粒子組成物と細胞を接触させると、細胞内にmRNAが取り込まれ、翻訳されて目的のポリペプチドが生成され得る。

【0273】

一般に、目的のポリペプチドをコードするmRNAを含む脂質ナノ粒子（例えば、空の

LNPまたは充填されたLNP)と哺乳類の細胞を接触させるステップは、インビボ、エクスピボ、培養中、またはインビトロで実施され得る。細胞と接触させる脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)の量、及び／またはその中のmRNAの量は、接触させる細胞または組織の種類、投与手段、脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)及びその中のmRNAの生理化学的特徴(例えば、サイズ、電荷、及び化学組成)、ならびに他の要因に依存し得る。一般に、有効量の脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)は、細胞における効率的なポリペプチド生成を可能にするであろう。効率のためのメトリックは、ポリペプチド翻訳(ポリペプチド発現によって示される)、mRNA分解レベル、及び免疫応答インジケータを含み得る。

【0274】

mRNAを含む脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)を細胞と接触させるステップは、トランスフェクションに関与し得るか、またはトランスフェクションを引き起こし得る。脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)の脂質成分に含まれるリン脂質は、例えば、細胞膜または細胞内膜と相互作用及び／または融合することによって、トランスフェクションを促進し、及び／またはトランスフェクション効率を増加させ得る。トランスフェクションは、細胞内でのmRNAの翻訳を可能にし得る。

【0275】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)は、治療的に使用され得る。例えば、脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)に含まれるmRNAは、治療用ポリペプチドを(例えば、翻訳可能な領域に)コードし、細胞に接触及び／または進入(例えば、トランスフェクション)すると、治療用ポリペプチドを生成し得る。他の実施形態では、脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)に含まれるmRNAは、対象の免疫を改善または増加させ得るポリペプチドをコードし得る。例えば、mRNAは、顆粒球コロニー刺激要因またはトラスツズマブをコードし得る。

【0276】

ある特定の実施形態では、脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)に含まれるmRNAは、接触した細胞内では実質的に不在であり得る1つ以上のポリペプチドをナノ粒子組成物と置き換えられ得る、組換えポリペプチドをコードし得る。1つ以上の実質的に不在のポリペプチドは、コード遺伝子またはその調節経路の遺伝的変異に起因して欠如している場合がある。代替的に、mRNAの翻訳によって生成される組換えポリペプチドは、細胞内に存在する、細胞表面上の、または細胞から分泌される内因性タンパク質の活性に拮抗し得る。拮抗性組換えポリペプチドは、変異によって引き起こされる活性の変更または局在化などの内因性タンパク質の活性によって引き起こされる有害作用に対抗するために望ましい場合がある。別の代替では、mRNAの翻訳によって生成される組換えポリペプチドは、細胞内に存在する、細胞表面上の、または細胞から分泌される生物学的部分の活性に間接的または直接的に拮抗し得る。拮抗される生物学的部分としては、限定されないが、脂質(例えば、コレステロール)、リボタンパク質(例えば、低密度リボタンパク質)、核酸、炭水化物、及び小分子毒素が挙げられ得る。mRNAの翻訳によって生成される組換えポリペプチドは、核などの特定の区画内などの細胞内での局在化のために操作され得るか、または細胞からの分泌のために、もしくは細胞の形質膜への転座のために操作され得る。

【0277】

いくつかの実施形態では、mRNAを含む脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)と細胞を接触させることは、外因性核酸に対する細胞の自然免疫応答を低減し得る。細胞は、翻訳可能領域を含む、第1の量の第1の外因性mRNAを含む第1の脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)と接触され得、第1の外因性mRNAに対する細胞の自然免疫応答のレベルが決定され得る。その後、細胞は、第2の量の第1の外因性mRNAを含む第2の組成物と接触され得、第2の量は、第1の量

10

20

30

40

50

と比較して、第1の外因性mRNAの量が少ない。代替的に、第2の組成物は、第1の量の、第1の外因性mRNAとは異なる第2の外因性mRNAを含み得る。第1及び第2の組成物と細胞を接触させるステップは、1回以上繰り返され得る。加えて、細胞内のポリペプチド生成（例えば、翻訳）の効率は、任意に決定され得、細胞は、標的タンパク質生成効率が達成されるまで、第1及び／または第2の組成物と繰り返し再接触され得る。

【0278】

治療薬を細胞及び臓器に送達する方法

本開示は、治療剤及び／または予防剤を哺乳類の細胞または臓器に送達する方法を提供する。治療剤及び／または予防剤を細胞に送達することは、治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）を対象に投与すること
10
に
関
与
し、組成物の投与が、組成物と細胞を接触させることに関与する。例えば、タンパク質、細胞傷害性剤、放射性イオン、化学療法剤、または核酸（RNA、例えばmRNAなど）は、細胞または臓器に送達され得る。治療剤及び／または予防剤がmRNAである場合、ナノ粒子組成物と細胞を接触させると、翻訳可能なmRNAが細胞内で翻訳されて、目的のポリペプチドが生成され得る。しかしながら、実質的に翻訳可能でないmRNAもまた、細胞に送達され得る。実質的に非翻訳可能なmRNAは、ワクチンとして有用であり得、及び／または細胞の翻訳成分を封鎖して、細胞内の他の種の発現を低減し得る。

【0279】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、特定の種類またはクラスの細胞（例えば、特定の器官またはその系の細胞）を標的にし得る。例えば、目的の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、哺乳類の肝臓、腎臓、脾臓、または肺に特異的に送達され得る。特定のクラスの細胞、臓器、またはそれらの系もしくは群への特異的送達は、治療剤及び／または予防剤を含むより高い割合の脂質ナノ粒子（例えば、充填されたLNP）が、他の目的地と比較して目的の目的地（例えば、組織）に送達されることを意味する。いくつかの実施形態では、mRNAを含む充填されたLNPの特異的送達は、別の目的地（例えば、脾臓）の細胞と比較して、標的目的地の細胞（例えば、肝臓などの目的の組織）におけるmRNA発現の2倍、5倍、10倍、15倍、または20倍超の増加を生じ得る。いくつかの実施形態では、目的の組織は、肝臓、腎臓、肺、脾臓、及び（例えば、腫瘍内注射を介した）腫瘍組織からなる群から選択される。
20
30

【0280】

いくつかの実施形態では、開示の充填されたLNP（すなわち、開示の化合物とともに製剤化された脂質ナノ粒子）に含まれるmRNAの特異的送達は、別の脂質（すなわち、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、（B）、（I）、（I'）、（I-X）、（I-Y）、（I-Ya）（IA）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（II）、（IIa）、または（IIb）の脂質のうちのいずれも含まれない）で製剤化されたLNPに含まれるmRNAの送達と比較して、mRNA発現の2倍、5倍、10倍、15倍、または20倍超の増加を生じ得る。

【0281】

標的送達または特異的送達の別の例として、タンパク質結合パートナー（例えば、抗体またはその機能的断片、骨格タンパク質、またはペプチド）または細胞表面上の受容体をコードするmRNAが、ナノ粒子組成物中に含まれ得る。mRNAは、脂質、炭水化物、または他の生物学的部分の合成及び細胞外局在化を誘導するために、加えて、または代わりに使用され得る。代替的に、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）の他の治療剤及び／または予防薬または要素（例えば、脂質またはリガンド）は、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）が、受容体を含む標的細胞集団とより容易に相互作用し得るように、特定の受容体（例えば、低密度リボタンパク質受容体）に対するそれらの親和性に基づいて選択され得る。例えば、リガンドとしては、限定されないが、特異的結合対のメンバー、抗体、モノクローナル抗体、Fv断片、一本鎖Fv（scFv）断片、Fab'断片、F(ab')₂断片、単一ドメイン抗体、ラクダ化
40
50

抗体及びそれらの断片、ヒト化抗体及びそれらの断片、及びそれらの多価バージョン；ジスルフィド安定化 Fv 断片、sc Fv タンデム、ダイアボディ、トリボディ、またはテトラボディなどの単一または二重特異的抗体を含む多価結合試薬；ならびにアプタマー、受容体、及び融合タンパク質が挙げられ得る。

【0282】

いくつかの実施形態では、リガンドは、細胞標的化特異性の調整を可能にし得る表面結合抗体であり得る。これは、非常に特異的な抗体を、所望の標的化部位の目的のエピトープに対して高めることができるので、特に有用である。いくつかの実施形態では、複数の抗体が細胞の表面上で発現され、各抗体は、所望の標的に対する異なる特異性を有し得る。かかるアプローチは、標的化相互作用の親和性及び特異性を増加させることができる。

10

【0283】

リガンドは、例えば、生物学的技術分野の当業者によって、細胞の所望の局在化または機能に基づいて選択され得る。

【0284】

標的細胞としては、限定されないが、肝細胞、上皮細胞、造血細胞、上皮細胞、内皮細胞、肺細胞、骨細胞、幹細胞、間葉細胞、神経細胞、心細胞、脂肪細胞、血管平滑筋細胞、心筋細胞、骨格筋細胞、ベータ細胞、下垂体細胞、滑膜裏細胞、卵巣細胞、精巣細胞、線維芽細胞、B 細胞、T 細胞、網赤血球、白血球、顆粒球、及び腫瘍細胞が挙げられ得る。

【0285】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）は、肝細胞を標的とし得る。アポリポタンパク質 E（apo E）などのアポリポタンパク質は、体内で中性またはほぼ中性の脂質を含有する脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）と会合することが示されており、肝細胞の表面に見出される低密度リポタンパク質受容体（LDLR）などの受容体と会合することが知られている。したがって、対象に投与される中性またはほぼ中性の電荷を有する脂質成分を含む脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）は、対象の体内で apo E を獲得し得、その後、標的化した様式で、LDLR を含む肝細胞に治療剤及び／または予防剤（例えば、RNA）を送達し得る。

20

【0286】

疾患及び障害を治療する方法

30

脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）は、疾患、障害、または状態を治療するために有用であり得る。特に、かかる組成物は、欠損または異常なタンパク質またはポリペプチド活性を特徴とする疾患、障害、または状態の治療に有用であり得る。例えば、欠損または異常なポリペプチドをコードする mRNA を含む脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）は、細胞に投与または送達され得る。mRNA のその後の翻訳は、ポリペプチドを生成し得、それによって、ポリペプチドの不在またはポリペプチドが引き起こす異常な活性によって引き起こされる問題を低減または排除し得る。翻訳は急速に生じ得るので、方法及び組成物は、敗血症、脳卒中、及び心筋梗塞などの急性疾患、障害、または状態の治療に有用であり得る。脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または充填された LNP）に含まれる治療剤及び／または予防剤はまた、所与の種の転写速度を変更することが可能であり得、それによって遺伝子発現に影響を及ぼし得る。

40

【0287】

組成物が投与され得る機能不全または異常なタンパク質またはポリペプチド活性を特徴とする疾患、障害、及び／または状態としては、限定されないが、希少疾患、感染症（ワクチン及び治療剤の両方として）、がん及び増殖性疾患、遺伝性疾患、自己免疫疾患、糖尿病、神経変性疾患、心及び腎血管疾患、ならびに代謝性疾患が挙げられる。複数の疾患、障害、及び／または状態は、タンパク質活性が欠損している（または実質的に減少しているので適切なタンパク質機能が生じない）ことを特徴とし得る。かかるタンパク質は、存在しない場合もあれば、本質的に機能しない場合もある。本開示は、RNA と、式（A

50

)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)による脂質、リン脂質(任意に不飽和)、PEG脂質、及び構造的脂質を含む脂質成分と、を含む脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)を投与することによって、対象におけるかかる疾患、障害及び／または状態を治療するための方法であって、RNAが、対象の細胞内に存在する異常なタンパク質活性に拮抗するかまたは克服するポリペプチドをコードするmRNAであり得る、方法を提供する。

【0288】

開示は、1つ以上の治療薬及び／または予防薬を含む脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは充填されたLNP)、ならびにそれらを含む薬学的組成物を投与することに関与する方法を提供する。治療剤及び予防剤という用語は、本明細書では、本開示の特徴及び実施形態に関して同義的に使用され得る。治療組成物、またはそれらのイメージング、診断、もしくは予防組成物は、疾患、障害、及び／または状態、及び／または任意の他の目的を防止、治療、診断、またはイメージングするのに有効な任意の合理的な量及び任意の投与経路を使用して、対象に投与され得る。所与の対象に投与される特定の量は、対象の種、年齢、及び全身状態、投与の目的、特定の組成物、投与様式などに応じて変動し得る。本開示による組成物は、投与の簡便性及び投薬量の均一性のために、単位剤形で製剤化され得る。しかしながら、本開示の組成物の1日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されるであろうことが理解されるであろう。任意の特定の患者に対する特定の治療的に有効な、予防的に有効な、またはその他の適切な(例えば、イメージングのための)用量レベルは、(存在する場合)治療される障害の重症度及び同定；使用される1つ以上の治療剤及び／または予防剤；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、総合的健康状態、性別、及び食事；使用される特定の薬学的組成物の投与時間、投与経路、及び排泄速度；治療期間；使用される特定の薬学的組成物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物；ならびに医学分野で周知の同様の要因を含む様々な要因に依存するであろう。

【0289】

充填されたLNPは、任意の経路によって投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の1つ以上の充填されたLNPを含む、予防、診断、またはイメージング組成物を含む組成物は、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、皮下、経皮または皮内、皮間、腹腔内、粘膜、鼻、腫瘍内、鼻腔内；吸入；経口スプレー及び／または粉末、鼻スプレー、及び／またはエアロゾルとして、及び／または門脈カテーテルを通じてを含む、様々な経路のうちの1つ以上によって投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、静脈内、筋肉内、皮内、動脈内、腫瘍内、皮下、または任意の他の非経口投与経路によって、または吸入によって投与され得る。しかしながら、本開示は、薬物送達科学における可能性のある進歩を考慮した任意の適切な経路による本明細書に記載の組成物の送達または投与を包含する。一般に、最も適切な投与経路は、1つ以上の治療剤及び／または予防剤を含む充填されたLNPの性質(例えば、血流及び胃腸管などの様々な身体環境におけるその安定性)、患者の状態(例えば、患者が特定の投与経路に耐えることが可能であるかどうか)などを含む様々な要因に依存するであろう。

【0290】

ある特定の実施形態では、本開示による組成物は、所与の用量で、約0.0001mg/kg～約10mg/kg、約0.001mg/kg～約10mg/kg、約0.005mg/kg～約10mg/kg、約0.01mg/kg～約10mg/kg、約0.05mg/kg～約10mg/kg、約0.1mg/kg～約10mg/kg、約1mg/kg～約10mg/kg、約2mg/kg～約10mg/kg、約5mg/kg～約10mg/kg、約0.0001mg/kg～約5mg/kg、約0.001mg/kg～約5mg/kg、約0.005mg/kg～約5mg/kg、約0.01mg/kg～約5mg/kg、約0.05mg/kg～約5mg/kg、約0.1mg/kg～約5mg/kg

10

20

30

40

50

g、約1mg/kg～約5mg/kg、約2mg/kg～約5mg/kg、約0.0001mg/kg～約2.5mg/kg、約0.001mg/kg～約2.5mg/kg、約0.005mg/kg～約2.5mg/kg、約0.01mg/kg～約2.5mg/kg、約0.05mg/kg～約2.5mg/kg、約0.1mg/kg～約2.5mg/kg、約1mg/kg～約2.5mg/kg、約2mg/kg～約2.5mg/kg、約0.0001mg/kg～約1mg/kg、約0.001mg/kg～約1mg/kg、約0.005mg/kg～約1mg/kg、約0.01mg/kg～約1mg/kg、約0.05mg/kg～約1mg/kg、約0.1mg/kg～約1mg/kg、約0.0001mg/kg～約0.25mg/kg、約0.001mg/kg～約0.25mg/kg、約0.005mg/kg～約0.25mg/kg、約0.01mg/kg～約0.25mg/kg、約0.05mg/kg～約0.25mg/kg、または約0.1mg/kg～約0.25mg/kgの治療剤及び／または予防剤（例えば、mRNA）を送達するのに十分な投薬レベルで投与され得、1mg/kg（mpk）の用量が、対象の体重1kg当たり1mgの治療剤及び／または予防剤を提供する。いくつかの実施形態では、充填されたLNPの約0.001mg/kg～約10mg/kgの用量の治療剤及び／または予防剤が投与され得る。他の実施形態では、約0.005mg/kg～約2.5mg/kgの用量の治療剤及び／または予防剤が投与され得る。ある特定の実施形態では、約0.1mg/kg～約1mg/kgの用量が投与され得る。他の実施形態では、約0.05mg/kg～約0.25mg/kgの用量が投与され得る。用量は、所望のレベルのmRNA発現、及び／または治療、診断、予防、もしくはイメージング効果を得るために、同じかまたは異なる量で1日に1回以上投与され得る。所望の投薬量は、例えば、1日3回、1日2回、1日1回、隔日、3日毎、毎週、2週間毎、3週間毎、または4週間毎に送達され得る。ある特定の実施形態では、所望の投薬量は、複数の投与（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14回、またはそれよりも多くの投与）を使用して送達され得る。いくつかの実施形態では、単回用量は、例えば、外科的処置の前または後、または急性疾患、障害、もしくは状態の場合に投与されてもよい。

【0291】

1つ以上の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、1つ以上の他の治療剤、予防剤、診断剤、またはイメージング剤と組み合わせて使用され得る。「と組み合わせる」ことによって、これらの送達方法は本開示の範囲内であるが、薬剤が同時に投与されなければならないこと、及び／または送達のために一緒に製剤化されなければならないことを暗示することは意図されない。例えば、1つ以上の異なる治療剤及び／または予防剤を含む1つ以上の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、組み合わせて投与され得る。組成物は、1つ以上の他の所望の治療薬または医療処置と同時に、その前に、またはその後に投与され得る。概して、各薬剤は、その薬剤について決定された用量及び／または時間スケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、本開示は、バイオアベイラビリティを改善し、代謝を低減及び／または変更し、排泄を阻害し、及び／または体内での分布を変更する薬剤と組み合わせた、組成物、またはそれらのイメージング、診断、もしくは予防組成物の送達を包含する。

【0292】

組み合わせて利用される治療、予防、診断、またはイメージング活性剤は、単一の組成物中で一緒に投与され得るか、または異なる組成物中で別々に投与され得ることがさらに理解されるであろう。一般に、組み合わせて利用される薬剤は、それらが個々に利用されるレベルを超えないレベルで利用されるであろうことが予想される。いくつかの実施形態では、組み合わせて利用されるレベルは、個々に利用されるレベルよりも低い場合がある。

【0293】

併用レジメンで使用する療法（治療薬または手順）の特定の組み合わせは、所望の治療薬及び／または手順と、達成される所望の治療効果との適合性を考慮に入れるであろう。また、使用される療法は、同じ障害に対して所望の効果を達成し得る（例えば、がんを治

10

20

30

40

50

療するのに有用な組成物は、化学療法剤と同時に投与され得る）か、またはそれらは、異なる効果（例えば、注入に関連する反応などの任意の有害な効果の制御）を達成し得ることが理解されるであろう。

【0294】

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、組成物の有効性及び／または治療時間枠を増加させるために薬剤と組み合わせて使用され得る。かかる薬剤は、例えば、抗炎症性化合物、ステロイド（例えば、コルチコステロイド）、スタチン、エストラジオール、BTK阻害剤、S1P1アゴニスト、グルココルチコイド受容体調節剤（GRM）、または抗ヒスタミンであり得る。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）は、デキサメタゾン、メトトレキサート、アセトアミノフェン、H1受容体遮断薬、またはH2受容体遮断薬と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、疾患もしくは障害の治療を必要とする対象を治療するか、または治療剤及び／または予防剤を対象（例えば、哺乳類）に送達する方法は、ナノ粒子組成物を投与する前に、対象を1つ以上の薬剤で予め治療することに関与し得る。例えば、対象は、有用な量（例えば、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、または任意の他の有用な量）のデキサメタゾン、メトトレキサート、アセトアミノフェン、H1受容体遮断薬、またはH2受容体遮断薬で予め治療され得る。予めの治療は、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは充填されたLNP）の投与の24時間前またはそれよりも少ない時間（例えば、24時間、20時間、16時間、12時間、8時間、4時間、2時間、1時間、50分、40分、30分、20分、または10分）で行われ得、例えば、増加させた投薬量で1回、2回、またはそれよりも多く行われ得る。

【0295】

当業者であれば、ほんの日常的な実験を用いて、本明細書に記載される本開示による具体的な実施形態に対する多くの均等物を認識するか、またはそれを確認することができよう。本開示の範囲は、上の発明を実施するための形態に限定されることを意図しておらず、添付の特許請求の範囲に記載されるものを意図する。

【0296】

特許請求の範囲において、「a」、「an」、及び「the」などの冠詞は、反対の指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、1つ以上を意味し得る。グループの1つ以上のメンバー間の「または（or）」を含む請求項または説明は、反対の指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、グループのメンバーのうちの1つ、2つ以上、またはすべてが所与の生成物もしくはプロセスにおいて存在するか、使用されるか、または他の方法でそれと関連する場合に満たされるとみなされる。本開示は、グループの正確に1つのメンバーが、所与の生成物もしくはプロセスにおいて存在するか、使用されるか、または他の方法でそれと関連する実施形態を含む。開示は、グループメンバーのうちの2つ以上またはすべてが、所与の生成物またはプロセスにおいて存在するか、使用されるか、またはそれと関連する実施形態を含む。本明細書で使用する場合、「A、B、またはCのうちの1つ以上」、「1つ以上のA、B、またはC」、「A、B、及びCのうちの1つ以上」、「1つ以上のA、B、及びC」、「A、B、及びCから選択される」、「A、B、及びCからなる群から選択される」などの表現は、同義的に使用され、すべて、別段の指定がない限り、A、B、及び／またはC、すなわち、1つ以上のA、1つ以上のB、1つ以上のC、またはそれらの任意の組み合わせからなる群からの選択を指す。

【0297】

「含む（comprising）」という用語は、開放的であることを意図し、追加の要素またはステップの包含を許容するが、それを必要としないことにも留意されたい。したがって、「含む（comprising）」という用語が本明細書で使用される場合、「から本質的になる（consisting essentially of）」及び「からなる（consisting of）」という用語も包含され、開示される。本明細書全体を通して、組成物が特定の成分を有する、含む、または含むと記載される場合、組成物

はまた、列挙された成分から本質的になるか、またはそれからなることが企図される。同様に、方法またはプロセスが、特定のプロセスステップを有する、含む、または含むと記載される場合、プロセスはまた、列挙された処理ステップから本質的になるか、またはそれからなる。さらに、ある特定の行為を実施するためのステップの順序または順序は、発明が動作可能であり続ける限り重要ではないことが理解されるべきである。さらに、2つ以上のステップまたは行為を同時に実行することができる。

【0298】

範囲が与えられている場合、終点が含まれる。さらに、別段の指示がない限り、または文脈及び当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表現される値は、文脈が別段明らかに指示しない限り、開示の異なる実施形態に記載の範囲内の任意の特定の値または部分範囲を、範囲の下限の単位の10分の1に想定することができることを理解されたい。

【0299】

開示の合成プロセスは、多種多様な官能基を許容することができ、したがって様々な置換された出発物質が使用され得る。プロセスは、一般に、プロセス全体の終了時またはほぼ終了時に所望の最終化合物を提供するが、ある特定の事例では、化合物をその薬学的に許容される塩にさらに変換することが望ましい場合がある。

【0300】

本開示の化合物は、当業者に既知であるか、または本明細書の教示を考慮して当業者には明らかであろう、標準的な合成方法及び手順を使用することによって、市販の出発物質、文献で既知である化合物を使用して、または容易に調製された中間体から、様々な方式で調製することができる。有機分子の調製ならびに官能基変換及び操作のための標準的な合成方法及び手順は、関連する科学文献または当該分野における標準的な教科書から入手することができる。任意の1つまたはいくつかの供給源に限定されないが、参照により本明細書に組み込まれる、Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001、Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)、L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994)、及びL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)は、当業者に既知の有機合成の有用かつ認識された参照教科書である。合成方法の以下の説明は、本開示の化合物の調製のための一般手順を、限定するのではなく、説明するために設計されている。

【0301】

本明細書に記載の式のうちのいずれかを有する本開示の化合物は、市販の出発物質、または文献の手順を使用して調製され得る出発物質から、以下のスキーム1、2、及び3に示される手順に従って調製され得る。スキームにおける変数（例えば、R¹、R²、及びR³などは、本明細書に定義されるとおりである）。当業者であれば、本明細書に記載の反応順序及び合成スキーム中の、保護基の導入及び除去などのある特定のステップの順序を変更してもよいことを留意するであろう。

【0302】

当業者であれば、ある特定の基が、保護基の使用を介した反応条件からの保護を必要とし得ることを認識するであろう。また、保護基を使用して、分子内の同様の官能基を改変することができる。保護基のリスト、ならびにこれらの基を導入及び除去する方法は、Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups

10

20

30

40

50

in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999に見出すことができる。

【0303】

好ましい保護基としては、限定されないが、以下が挙げられる。

ヒドロキシル部分には、TBS、ベンジル、THP、Ac；

カルボン酸には、ベンジルエステル、メチルエステル、エチルエステル、アリルエステル；

アミンには、Fmoc、Cbz、BOC、DMB、Ac、Bn、Tr、Ts、トリフルオロアセチル、フタルイミド、ベンジリデンアミン；

ジオールには、Ac (x2) TBS (x2)、またはアセトニドと一緒にする場合；

チオールには、AC、

ベンズイミダゾールには、SEM、ベンジル、PMB、DMB；

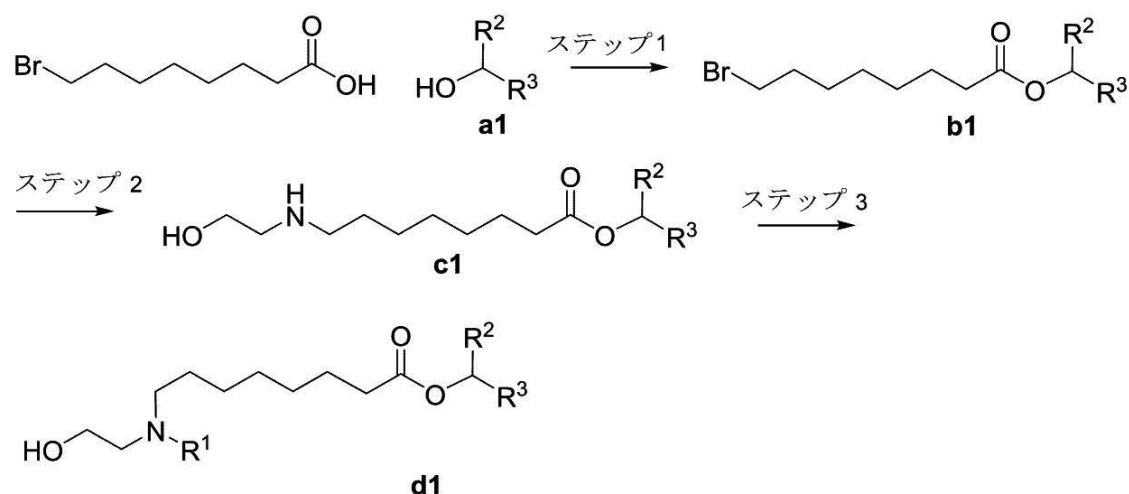
アルデヒドには、ジメトキシアセタールまたはジエチルアセチルなどのジエーアルキルアセタール。

【0304】

本明細書に記載の反応スキームでは、複数の立体異性体が生成され得る。特定の立体異性体が見られない場合、反応から生成され得るすべての可能性のある立体異性体を意味することが理解される。当業者であれば、反応が、1つの異性体を優先的に与えるように最適化され得るか、または単一の異性体を生成するように新しいスキームが考案され得ることを認識するであろう。混合物が生成される場合、分取薄層クロマトグラフィー、分取HPLC、分取キラルHPLC、または分取SFCなどの技法を使用して、異性体を分離してもよい。

【化43】

スキーム1



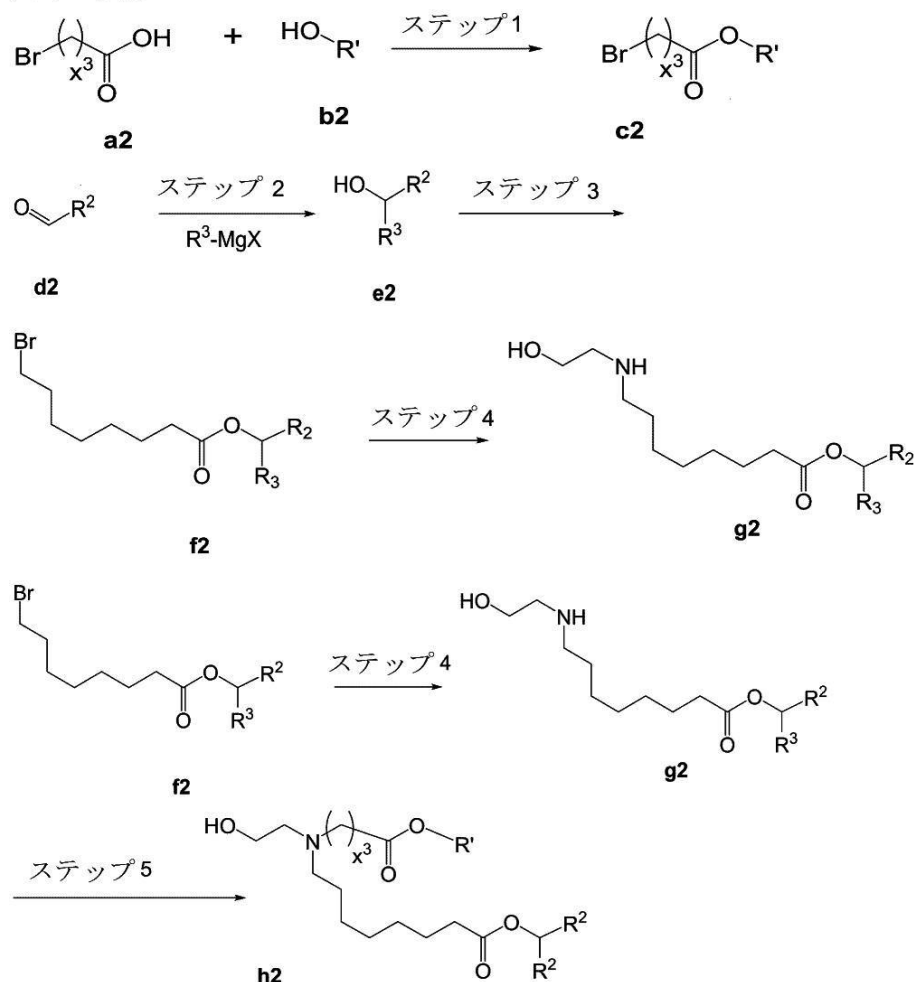
【0305】

上のスキーム1に示されるように、8-ブロモオクタン酸をアルコール a1 (例えば、ヘプタデカン-9-オール) と反応させて、エステル b1 (例えば、ヘプタデカン-9-イル 8-ブロモオクタノエート) を得る。ステップ1は、例えば、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、及びDMA Pの存在下で、有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中で行うことができる。ステップ1は、室温で18時間行われ得る。次に、エステル b1 を2-アミノエタノールと反応させて、アミン c1 (例えば、ヘプタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエート) を得る。ステップ2は、例えば、約60℃の温度のエタノール中で行うことができる。次いで、アミン c1 をブロモアルキル R¹-Br (例えば1-ブロモテトラデカン) と反応させて、化合物 d1 (例えば、ヘプタデカ

ン-9-イル8-((2-ヒドロキシエチル)(テトラデシル)アミノ)オクタノエート)を得る。ステップ3は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下、エタノール中で行うことができる。

【化44】

スキーム2



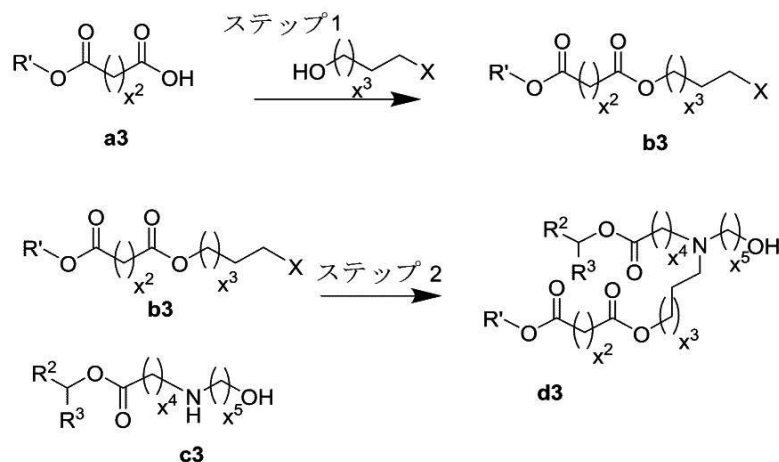
【0306】

上のスキーム2に示されるように、酸a2 (x^3 は、1~7の整数であり、例えば、8-ブロモオクタン酸)をアルコールb2 (例えば、ノナン-1-オール)と反応させて、エステルc2 (例えば、ノニル-8-ブロモオクタノエート)を得る。ステップ1は、例えば、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、及びDMAPの存在下で、有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中に行うことができる。アルコールe2 (例えば、ヘプタデカン-9-オール)は、ステップ2を介してアルデヒドd2 (例えば、ノナノール)をグリニャール試薬R³-MgX (例えば、n-C₈H₁₇MgBr)と反応させることから得ることができる。次に、8-ブロモオクタン酸をアルコールe2 (例えば、ヘプタデカン-9-オール)と反応させて、エステルf2 (例えば、ヘプタデカン-9-イル8-ブロモオクタノエート)を得る。ステップ3は、例えば、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、及びDMAPの存在下で、有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中に行うことができる。次に、エステルf2を2-アミノエタン-1-オールと反応させて、アミンg2 (例えば、ヘプタデカン-9-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート)を得る。ステップ4は、i-Pr₂EtNの存在下、エタノール中に行うことができる。次いで、アミンg2をエステルc2 (例えば、ノニル-8-ブロモオクタノエート)と反応させて、化合物h2 (例えば

、ヘプタデカン-9-イル8-((2-ヒドロキシエチル)(8-(ノニルオキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート)を得る。ステップ5は、例えば、高温(約70~90℃など、例えば、約80℃)で、塩基(無機塩基(例えば、 K_2CO_3)または非求核性有機塩基(例えば、 $i-Pr_2EtN$)など)、及び触媒(例えば、 KI または NaI などのヨウ化物)の存在下で、有機溶媒(例えば、 $CPME$ 及び $MeCN$ の混合物)中で行うことができる。

【化45】

スキーム3



【0307】

上のスキーム3に示されるように、ハロアルカノール(x^3 は、1~12の整数であり、例えば、6-ブロモヘキサン-1-オール)を出発物質a3(x^2 は、1~6の整数であり、例えば、4-(ヘキシルオキシ)-4-オキソブタン酸)と反応させて、ハロゲン化ジエステルb3(例えば、6-ブロモヘキシルヘキシルスクシネート)を得る。化合物a3は、アルコール(例えば、ヘキサン-1-オール)と酸無水物(例えば、無水コハク酸、ジヒドロ-2H-ピラン-2,6(3H)-ジオン、3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロパン酸、4-(tert-ブトキシ)-3-メチル-4-オキソブタン酸、または4-(tert-ブトキシ)-2-メチル-4-オキソブタン酸)との反応によって得ることができる。ステップ1は、例えば、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、及びDMA Pの存在下で、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン)中で行うことができる。次に、ハロゲン化ジエステルb3をアミンc3(x^4 は、5~13の整数であり、 x^5 は、1~5の整数であり、例えば、ヘプタデカン-9-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート)と反応させて、生成物d3を得る。ステップ2は、高温(例えば、約90℃)で、塩基(無機塩基(例えば、 K_2CO_3)、及び触媒(例えば、 KI などのヨウ化物)、及びエーテル溶媒(例えば、シクロペンチルメチルエーテル)などの存在下で、有機溶媒(例えば、 $CPME$ 及び $MeCN$ の混合物)中で行うことができる。

【0308】

当業者であれば、上のスキームのある特定のステップの順序が交換可能であり得ることを認識するであろう。

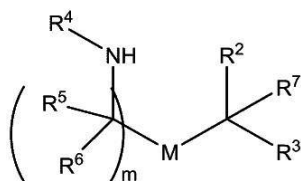
【0309】

ある特定の態様では、開示はまた、式(1-1)、(2-1)、(I-a)、(A)、(B)、(A-1)、(A-2)、(A-3)、(IA)、(IB)、(B-1)、(B-2)、(B-3)、(A-a)、(A-a1)、(A-a2)、(A-a3)、(A-b)、(A-b1)、(A-b2)、(A-b3)、(A-c)、及び(B-c)のうちのいずれかの化合物、及び化合物を合成するための中間体(複数可)を合成する方法を含む。

【0310】

いくつかの実施形態では、開示の化合物を合成する方法は、式（X2）：

【化46】

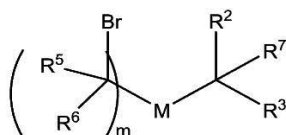


の化合物を R^1-Br と反応させて、開示の化合物を得ることを含み、式中、各変数が、
本明細書に定義されるとおりである。例えば、 m は、5、6、7、8、または9、好ましくは、5、7、または9である。例えば、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の各々は、Hである。例えば、 M は、 $-C(O)O-$ または $-OC(O)-$ である。例えば、 R^4 は、非置換 C_{1-3} アルキルまたは $-(CH_2)_nQ$ であり、 n が、2、3、または4であり、 Q が、OH、
10 $-NHC(S)N(R)_2$ 、 $-NHC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ である。例えば、式（X2）の化合物と R^1-Br との反応は、
塩基（無機塩基（例えば、 K_2CO_3 ）、または非求核性有機塩基（例えば、 $i-Pr_2EtN$ ）など）の存在下で行われる。例えば、反応は、無機塩基（例えば、 K_2CO_3 ）及び触媒（例えば、 KI または NaI などのヨウ化物）の存在下で行われる。例えば、反応は、高温、例えば、約 $50 \sim 100^\circ C$ 、 $70 \sim 90^\circ C$ 、または約 $80^\circ C$ ）で行われる。
20

【0311】

方法はまた、式（X1）：

【化47】

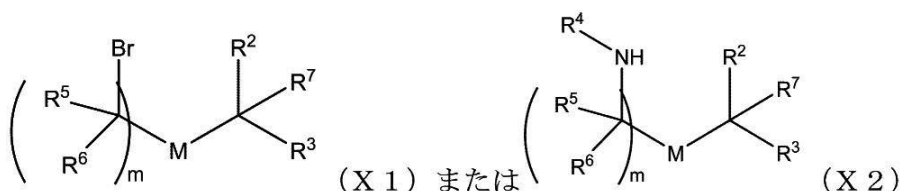


の化合物を R^4NH_2 と反応させて、式（X2）の化合物を得ることを含み得、式中、各変数が、本明細書に定義されるとおりである。
30

【0312】

いくつかの実施形態では、中間体（複数可）は、式（X1）及び（X2）：

【化48】



のいずれかを有するものを含み、式中、各変数が、本明細書に定義されるとおりである。
例えば、中間体としては、ヘプタデカン-9-イル8-ブロモオクタノエート、及びヘプ
タデカン-9-イル8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート、ならびに
それらの構造形態（例えば、結晶形態）が挙げられる。
40

【0313】

加えて、従来技術に該当する本開示の任意の特定の実施形態は、特許請求の範囲のいずれか1つ以上から明示的に除外され得ることを理解されたい。かかる実施形態は、当業者に既知であるとみなされるので、それらは、除外が本明細書に明示的に記載されていない場合さえも除外され得る。

【0314】

引用文献に明示的に記載されていないにもかかわらず、すべての引用文献、例えば、参考文献、刊行物、データベース、データベースエントリー、及び本明細書に引用される技術分野は、参照により本出願に組み込まれる。引用元及び本出願の記述が相反する場合、本出願の記述を優先するものとする。

【実施例】

【0315】

実施例1：表1の化合物の合成

A. 一般考慮事項

使用されるすべての溶媒及び試薬は、別段の記載がない限り、市販されており、そのまま使用した。¹H NMRスペクトルは、300KのBruker Ultrashield 300MHz機器を使用して、CDCl₃で記録した。化学シフトは、¹HでのTMS (0.00)と比較した100万分率 (ppm) として報告する。シリカゲルクロマトグラフィーは、ISCO RediSep Rf Gold Flash Cartridges (粒径：20～40ミクロン) を使用するISCO CombiFlash Rf+Lumen Instrumentsで実施した。逆相クロマトグラフィーは、RediSep Rf Gold C18 High Performanceカラムを使用するISCO CombiFlash Rf+Lumen Instrumentsで実施した。DAD及びELSDを備えたWaters Acquity UPLC機器、ならびにZORBAX Rapid Resolution High Definition (RRHD) SB-C18 LCカラム、2.1mm、50mm、1.8µm、及び0.1%のTFAを含む水中65～100%のアセトニトリルの勾配を5分間、1.2mL/分で使用して、逆相UPLC-MS (保持時間、RT、分単位) による分析を介して、すべての最終化合物が、85%超の純度であることを決定した。注入体積は5µLであり、カラム温度は80℃であった。検出は、Waters SQD質量分析計 (Milford, MA, USA) 及び蒸発光散乱検出器を使用する、正のモードでのエレクトロスプレーイオン化 (ESI) に基づいた。

【0316】

以下に記載の手順は、表1の化合物の合成に有用である。

【0317】

以下の略語を本明細書では使用する：

THF：テトラヒドロフラン

MeCN：アセトニトリル

LAH：水素化リチウムアルミニウム

DCM：ジクロロメタン

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

LDA：リチウムジイソプロピルアミド

rt：室温

DME：1,2-ジメトキシエタン

n-BuLi：n-ブチルリチウム

CPME：シクロペンチルメチルエーテル

i-Pr₂EtN：N,N-ジイソプロピルエチルアミン

AA. 化合物6：ヘプタデカン-9-イル8-((2-ヒドロキシエチル)(6-((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタノエート

10

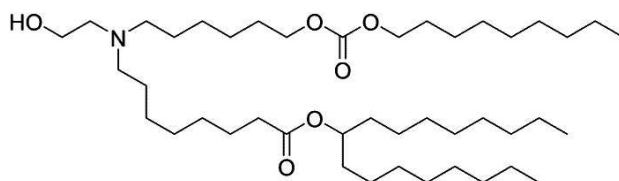
20

30

40

50

【化 4 9】

化学式：C₄₃H₈₅NO₆

分子量：712.15

【0318】

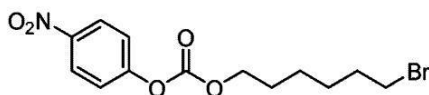
UPLC/ELSD：RT=3.12分、MS(ES)：m/z(MH⁺) C₄₃H₈₅NO₆に対して713.191

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ: ppm 4.89(p, 1H); 4.17(t, 4H); 3.56(bm, 2H); 2.75-2.36(m, 6H); 2.30(t, 2H); 1.77-1.20(m, 61H); 0.90(m, 9H).

AB. 化合物25：ヘプタデカン-9-イル8-((3-((2-(メチルアミノ)-3,4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)プロピル)(6-((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル(4-ニトロフェニル)カーボネート

【化 5 0】

化学式：C₁₃H₁₆BrNO₅

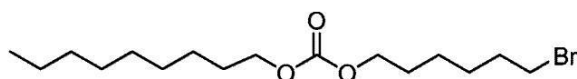
分子量：346.18

【0319】

室温で、磁気攪拌バーを充填した丸底フラスコ内のDCM(100mL)中の6-ブロモ-1-ヘキサノール(7g、38.658mmol)の溶液に、4-ニトロフェニルクロロホルメート(9.35g、46.39mmol)を一度に添加した。反応物をN₂下に保持し、ピリジン(4.69mL、57.988mmol)を10分かけて滴加し、その後、室温で16時間攪拌を続けた。反応物を、水及びDCMで希釈した。有機層を分離し、水層をDCMで洗浄した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%の酢酸エチル)によって残留物を精製して、6-ブロモヘキシル(4-ニトロフェニル)カーボネート(10.3g、38.7mmol、77%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.29(d, 2H); 7.43(d, 2H); 4.33(t, 2H); 3.43(t, 2H); 2.02-1.69(m, 4H); 1.53(m, 4H).

6-ブロモヘキシルノニルカーボネート

【化 5 1】

化学式：C₁₆H₃₁BrO₃

分子量：351.33

【0320】

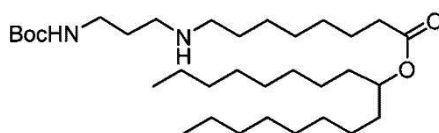
N₂下の室温で、磁気攪拌バーを充填した丸底フラスコ内のDCM(15mL)中の6

6-ブロモヘキシル 4-ニトロフェニルカーボネート (5 g、14.443 mmol) の溶液に、ノナン-1-オール (8.334 g、57.774 mmol) を滴加した。反応物を N_2 下に保持し、ピリジン (1.46 mL、18.054 mmol) を 10 分かけて滴加し、続いて 4-ジメチルアミノピリジン (0.353 g、2.889 mmol) を一度に添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、水及び DCM で希釈した。有機層を分離し、水層を DCM で洗浄した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~100% の酢酸エチル) によって残留物を精製して、6-ブロモヘキシルノニルカーボネート (1.3 g、3.7 mmol、26%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 4.15 (m, 4H); 3.43 (t, 2H); 1.89 (m, 2H); 1.71 (m, 4H); 1.58-1.18 (m, 16H); 0.90 (m, 3H).

10

ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)オクタノエート

【化 5 2】



化学式: $C_{33}H_{66}N_2O_4$

分子量: 554.90

20

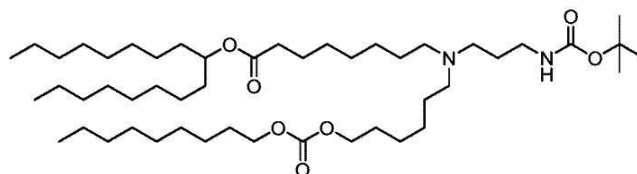
【0321】

500 mL のエタノール中のヘプタデカン-9-イル 8-ブロモオクタノエート (69.2 g、0.15 mol) 及び tert-ブチル (3-アミノプロピル) カルバメート (130.6 g、0.75 mol) の溶液を、65°C に一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 : メタノール/ジクロロメタン 0~20%) によって粗製物を精製して、ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)オクタノエート (62 g、74%) を淡黄色の油として得た。MS (CI): m/z (MH^+) $C_{33}H_{66}N_2O_4$ に対して 555.5 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5.15 (bs, 1H); 4.85 (四重線, 1H, $J=6.0$ Hz); 3.17 (m, 2H); 2.65 (t, 2H, $J=6.6$ Hz); 2.56 (t, 2H, $J=6.8$ Hz); 2.26 (t, 2H, $J=7.6$ Hz); 1.68-1.56 (m, 6H); 1.46 (m, 5H); 1.43 (s, 9H); 1.24 (m, 30H); 0.86 (t, 6H, $J=6.6$ Hz).

30

ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)オクタノエート (6-((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタノエート

【化 5 3】



化学式: $C_{49}H_{96}N_2O_7$

分子量: 825.31

40

【0322】

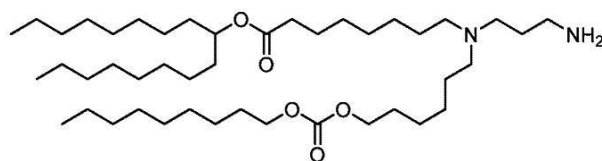
シクロペンチルメチルエーテル及びアセトニトリルの 1:1 混合物 40 mL 中の 6-ブ

50

ロモヘキシルノニルカーボネート（0.633 g、1.802 mmol）及びヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（1 g、1.802 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（0.996 g、7.208 mmol）及びヨウ化カリウム（0.329 g、1.982 mmol）を添加した。反応物を、77℃に加熱し、16時間撹拌した。反応物を冷却し、濾過し、揮発物を真空下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー（DCM中0～100%（20%のMeOH、80%のDCM、1%のNH₄OH）の溶液）によって残留物を精製して、ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（6-（（（ノニルオキシ）カルボニル）オキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（0.32 g、0.39 mmol、22%）を得た。UPLC/ELSD：RT=3.02分、MS（ES）：m/z（MH⁺）C₄₉H₉₆N₂O₇に対して826.300¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）δ：ppm 5.65（bm，1H）；4.88（m，1H）；4.14（t，4H）；3.19（bm，2H）；3.00（bm，1H）；2.52-2.22（m，7H）；1.76-1.17（m，71H）；0.90（m，9H）。

10

ヘプタデカン-9-イル8-（（3-アミノプロピル）（6-（（（ノニルオキシ）カルボニル）オキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート
【化54】



20

化学式：C₄₄H₈₈N₂O₅

分子量：725.20

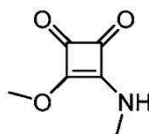
【0323】

3 mLのDCM中のヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（6-（（（ノニルオキシ）カルボニル）オキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（320 mg、0.39 mmol）の溶液に、トリフルオロ酢酸（0.6 mL，7.8 mmol）を添加し、溶液を室温で16時間撹拌した。0℃の飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加することによって、反応をクエンチした。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を真空下で除去して、ヘプタデカン-9-イル8-（（3-アミノプロピル）（6-（（（ノニルオキシ）カルボニル）オキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（283 mg、定量）を得た。UPLC/ELSD：RT=2.39分、MS（ES）：m/z（MH⁺）C₄₄H₈₈N₂O₅に対して726.142¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）δ：ppm 4.87（m，1H）；4.14（m，4H）；3.21-2.97（m，4H）；2.78（m，4H）；2.30（m，2H）；2.04（m，2H）；1.80-1.17（m，60H）；0.90（m，9H）。

30

40

3-メトキシ-4-（メチルアミノ）シクロブターエン-1，2-ジオン
【化55】



化学式：C₆H₇NO₃

分子量：141.13

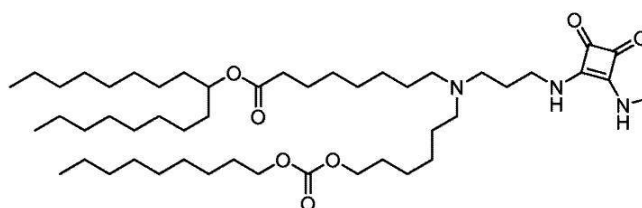
【0324】

50

100 mL のジエチルエーテル中の 3, 4-ジメトキシ-3-シクロブテン-1, 2-ジオン (1 g、7 mmol) の溶液に、THF 中の 2 M メチルアミン溶液 (3.8 mL、7.6 mmol) 及びほぼ直ちに形成された ppt. を添加した。混合物を室温で 24 時間攪拌し、次いで濾過し、濾過固体をジエチルエーテルで洗浄し、空気乾燥した。濾過固体を高温の EtOAc に溶解し、濾過し、濾液を室温まで冷却させ、次いで 0℃ まで冷却して ppt を得た。これを濾過により単離し、冷 EtOAc で洗浄し、空気乾燥させ、次いで真空下で乾燥させて、3-メトキシ-4-(メチルアミノ)シクロブタ-3-エン-1, 2-ジオン (0.70 g、5 mmol、73%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: ppm 8.50 (br. d, 1H, J = 6.9 Hz); 4.27 (s, 3H); 3.02 (sdd, 3H, J = 4.2 Hz, 4.5 Hz)。

ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((2-(メチルアミノ)-3, 4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)プロピル)(6-(((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタノエート

【化 56】



化学式: C₄₉H₉₁N₃O₇
分子量: 834.28

【0325】

THF (2 mL) 及び水 (0.4 mL) 中のヘプタデカン-9-イル 8-((3-アミノプロピル)(6-(((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタノエート (0.2 g、0.28 mmol) の溶液に、3-メトキシ-4-(メチルアミノ)シクロブタ-3-エン-1, 2-ジオン (0.06 g、0.41 mmol) を添加し、反応物を 67℃ に加熱し、20 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、その間に透明な溶液が濁った混合物となった。無水 MgSO₄ を添加し、反応物を濾過し、濾液濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 0~100% (20% の MeOH、80% の DCM、1% の NH₄OH) の溶液) によって残留物を精製して、ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((2-メチルアミノ)-3, 4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)プロピル)(6-(((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタノエート (120 mg、0.14 mmol、50%) を得た。UPLC/ELSD: RT = 2.81 分、MS (ES): m/z (MH⁺) C₄₉H₉₁N₃O₇ に対して 835.058 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 4.88 (p, 1H); 4.14 (m, 4H); 3.74 (m, 2H); 3.40-2.90 (m, 9H); 2.31 (m, 2H); 2.12 (m, 2H); 1.80-1.20 (m, 62H); 0.90 (m, 9H)。

AC. 化合物 64: ヘプタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)(6-(((3-ペンチルオクチル)オキシ)カルボニル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタノエート

10

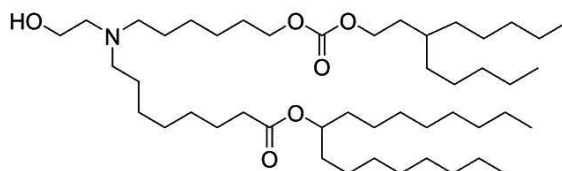
20

30

40

50

【化57】

化学式: $C_{47}H_{93}NO_6$

分子量: 768.26

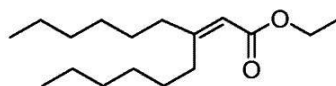
【0326】

UPLC/ELSD: RT=3.04分、MS(ES): m/z (MH⁺) $C_{47}H_{93}NO_6$ に対して769.313

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: ppm 4.89 (p, 1H); 4.14 (m, 4H); 3.54 (bm, 2H); 2.66–2.37 (m, 6H); 2.30 (m, 2H); 1.77–1.17 (m, 66H); 0.91 (m, 12H).

AD. 化合物65: ヘプタデカン-9-イル8-((6-((3-ヘキシルノニル)オキシ)カルボニル)オキシ)ヘキシル)(3-((2-(メチルアミノ)-3,4-ジオキソシクロブタン-1-エン-1-イル)アミノ)プロピル)アミノ)オクタノエート
エチル3-ヘキシルノナ-2-エノエート

【化58】

化学式: $C_{17}H_{32}O_2$

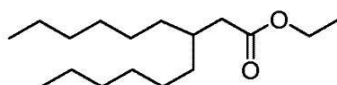
分子量: 268.44

【0327】

THF (294 mL) 中の水素化ナトリウム (4.697 g、117.4 mmol) の懸濁液に、ホスホノ酢酸トリエチル (26.33 g、117.4 mmol) を20分かけて滴加し、気体発生が停止するまで (およそ30分) 室温で、混合物を攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、7-トリデカノン (10 g、58.7 mmol) を添加した。反応物を徐々に室温まで温め、次いで加熱還流し、一晚攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応をクエンチした。水相をジエチルエーテルで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~20% のEtOAc:ヘキサン) によって粗物質を精製して、エチル3-ヘキシルノナ-2-エノエート (6.7 g、27.9 mmol、47.5%) を透明な油として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.63 (s, 1H); 4.15 (q, 2H); 2.61 (t, 2H); 2.15 (t, 2H); 1.53–1.20 (m, 19H); 0.91 (m, 6H).

エチル3-ヘキシルノナノエート

【化59】

化学式: $C_{17}H_{34}O_2$

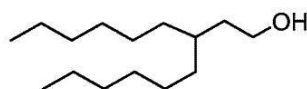
分子量: 270.46

【0328】

N₂下のエタノール (20 mL) 中のPearlman's触媒 (0.73 g、5.2 mmol) のスラリーを含有するフラスコに、エタノール (5 mL) 中のエチル3-ヘキシ

ルノナー２－エノエート（６．９７５ｇ、２５．９ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。Ｈ₂（バルーン）下で１６時間、反応物を撹拌した。Ｃｅｌｌｉｔｅのプラグに通して反応物を濾過し、濾液を真空下で蒸発させて、エチル３－ヘキシルノナノエート（６．７ｇ、２４．７ｍｍｏｌ、９５％）を得た。さらに精製することなく、残留物を次のステップに移した。¹H NMR（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）δ：ppm ４．１６（q，２H）；２．２３（d，２H）；１．８６（bs，１H）；１．２８（m，２３H）；０．９０（m，６H）。

３－ヘキシルノナン－１－オール
【化６０】



化学式：C₁₅H₃₂O

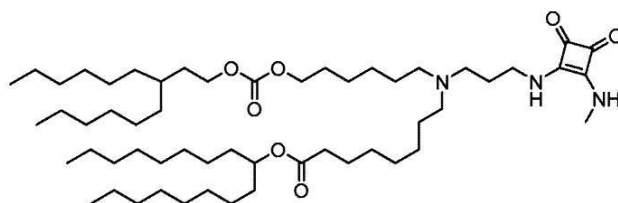
分子量：２２８．４２

【０３２９】

ＴＨＦ中の水素化アルミニウムリチウム（ＴＨＦ中１Ｍの溶液４９．５ｍＬ、４９．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のエチル３－ヘキシルノナノエート（６．７ｇ、２４．７ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。室温で１６時間、反応物を撹拌した。硫酸ナトリウム十水和物の飽和溶液で反応をクエンチした。Ｃｅｌｌｉｔｅのプラグに通して濾過することによって白色固体を除去し、濾液を真空下で蒸発させた。ヘキサン中０～１００％の酢酸エチルによるフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ）によって残留物を精製して、３－ヘキシルノナン－１－オール（５．６２ｇ、２４．６ｍｍｏｌ、９９％）を得た。¹H NMR（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）δ：ppm ３．６９（t，２H）；１．６１－１．１９（m，２４H）；０．９１（m，６H）。

ヘプタデカン－９－イル８－（（６－（（（３－ヘキシルノニル）オキシ）カルボニル）オキシ）ヘキシル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化６１】



化学式：C₅₅H₁₀₃N₃O₇

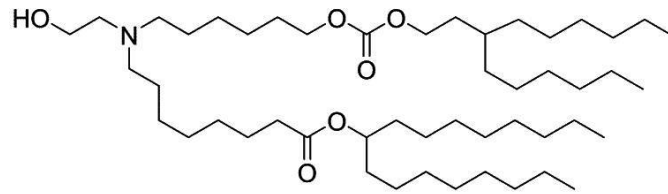
分子量：９１８．４４

【０３３０】

ノナン－１－オールの代わりに３－ヘキシルノナン－１－オールを使用して、化合物２５と同様に化合物６５を調製した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１３分、ＭＳ（ＥＳ）：m/z（MH⁺）C₅₅H₁₀₃N₃O₇に対して９１９．４２９¹H NMR（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）δ：ppm ４．８７（p，１H）；４．１７（m，４H）；３．６８（bm，２H）；３．３０（m，３H）；２．６５－２．４１（m，６H）；２．３１（m，２H）；１．８７－１．１９（m，７３H）；０．９０（m，１２H）。

ＡＥ．化合物６６：ヘプタデカン－９－イル８－（（６－（（（３－ヘキシルノニル）オキシ）カルボニル）オキシ）ヘキシル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

【化 6 2】

化学式：C₄₉H₉₇NO₆

分子量：796.32

10

【0331】

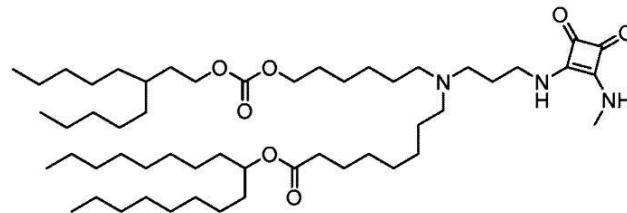
UPLC/ELSD: RT=3.16分、MS(ES): m/z (MH⁺) C₄₉H₉₇NO₆に対して797.683

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: ppm 4.89 (p, 1H); 4.14 (m, 4H); 3.54 (bm, 2H); 2.68-2.38 (m, 6H); 2.30 (m, 2H); 1.77-1.17 (m, 70H), 0.90 (m, 12H).

AF. 化合物67: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((2-(メチルアミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)プロピル)(6-(((3-ペンチルオクチル)オキシ)カルボニル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタノエート

20

【化 6 3】

化学式：C₅₃H₉₉N₃O₇

分子量：890.39

30

【0332】

7-トリデカノンの代わりに6-ウンデカノンを使用して、化合物65と同様に化合物67を調製した。UPLC/ELSD: RT=3.04分、MS(ES): m/z (MH⁺) C₅₃H₉₉N₃O₇に対して891.552¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: ppm 4.87 (p, 1H); 4.17 (m, 4H); 3.67 (bm, 2H); 3.28 (m, 3H); 2.68-2.38 (m, 6H); 2.31 (m, 2H); 1.86-1.18 (m, 69H); 0.90 (m, 12H).

【0333】

実施例2: 試料製剤によって誘導されるマウスにおけるhEPOの発現及び肝臓における残存脂質レベル

40

開示の脂質の発現の効力及び代謝安定性を評価するために、開示のナノ粒子(例えば、充填されたLNP)をマウスに投与した後の肝細胞タンパク質発現(hEPO)を測定した。

【0334】

リン脂質としてDSPC、構造的脂質としてコレステロール、PEG脂質としてPEG-1、式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(B)、(I)、(I')、(I-X)、(I-Y)、(I-Ya)(IA)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II)、(IIa)、または(IIb)による化合物、及びhEPOをコードするmRNAを含む脂質ナノ粒子(LNP)を、CD-1マウスに静脈内投与した。血清中のhEPOの濃度を、注射6時間後に試験した。試験した粒子は、

50

約 0.1 ~ 0.4 の PDI、約 82 ~ 99 % の封入効率、及び約 56 ~ 145 nm の粒子直径を有した。様々な量の脂質を含む試験したすべての LNP は、24 時間後にマウスの肝臓に残存する肝細胞への mRNA の有効な送達を実証した。

【0335】

表 2. 開示の脂質を含む LNP の投与によって誘導されるマウスにおける hEPO の発現及び肝臓における残存脂質レベル。

【表 2】

イオン性 脂質化合 物番号	平均 6 時間の hEPO 濃度 (mIU/mL)	hEPO AUC	24 時間 で残存す る親脂質 量 (nmol/肝 臓組織 g)	24 時間 で残存す る親脂質 の総用量 のおよそ のパーセ ント
6	509181.4	8.19E +06	3 ± 1	2 %
64	735556.2	1.11E +07	72 ± 1 7	51 %
66	641899.1	9.77E +06	67 ± 8	48 %
67	891982.2	1.31E +07	94 ± 1 5	> 95 %
65	521341.6	7.76E +06	364 ± 58	> 95 %

^a総用量パーセントの計算は、25 g のマウスが 1.5 g の肝臓を有することを想定している。

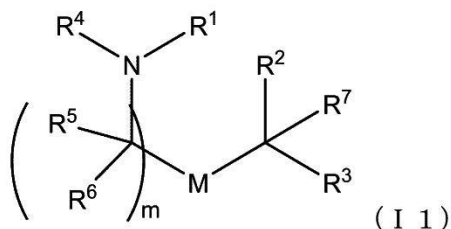
^b> 95 % は、脂質の非常にゆっくりとした代謝に等しい

【0336】

実施形態の列挙

実施形態 1. 式 (I1) :

【化 64】



の化合物、もしくはその N-オキシド、

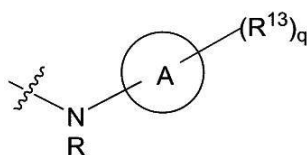
またはその塩もしくは異性体であって、式中、

R¹ が、C₅-30 アルキル、C₅-20 アルケニル、-R*YR*”、-YR*”、及び -R”M’R’ からなる群から選択され、

R² 及び R³ が、独立して、H、C₁-14 アルキル、C₂-14 アルケニル、-R*YR*”、-YR*”、及び -R*OR*” からなる群から選択されるか、または R³ が、それらが結合している原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し、

R^4 が、水素、 C_3-6 炭素環、 $-(CH_2)_nQ$ 、 $-(CH_2)_nCHQR$ 、 $-(CH_2)_oC(R^{12})_2(CH_2)_{n-o}Q$ 、 $-CHQR$ 、 $-CQ(R)_2$ 、 $-C(O)NQR$ 、及び非置換 C_1-6 アルキルからなる群から選択され、 Q が、炭素環、複素環、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-CX_3$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(R)R^8$ 、 $-N(R)S(O)_2R^8$ 、 $-O(CH_2)_nOR$ 、 $-N(R)C(=NR^9)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(=CHR^9)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(OR)C(O)R$ 、 $-N(OR)S(O)_2R$ 、 $-N(OR)C(O)OR$ 、 $-N(OR)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(=NR^9)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(=CHR^9)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^9)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^9)R$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-C(R)N(R)_2C(O)OR$ 、 $NC(R)=R^{11}$ 、 $N(C=NR^{15})R^{11}$ 、 $NRC(C(O)NR^{14}R^{14'})_2$ 、 $-NRC(O)(CH_2)_pC(O)NR^{14}R^{14'}$ 、及び

【化65】

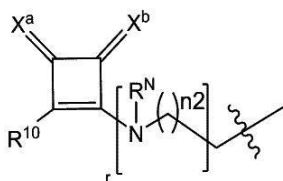


から選択され、 A が、 C_6-10 アリールもしくは複素環であり、

各 o が、独立して、1、2、3、及び4から選択され、 p が、0、1、2、3、もしくは4であり、 q が、1、2、3、もしくは4であり、各 n が、独立して、1、2、3、4、及び5から選択されるか、または

R^4 が、

【化66】



であり、

X^a 及び X^b が、各々独立して、 O または S であり、

R^{10} が、 H 、ハロ、 $-OH$ 、 R 、 $-N(R)_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-NH(CH_2)_{t1}N(R)_2$ 、 $-NH(CH_2)_{p1}O(CH_2)_{q1}N(R)_2$ 、 $-NH(CH_2)_{s1}OR$ 、 $-N((CH_2)_{s1}OR)_2$ 、 $-N(R)-$ 炭素環、 $-N(R)-$ 複素環、 $-N(R)-$ アリール、 $-N(R)-$ ヘテロアリール、 $-N(R)(CH_2)_{t1}-$ 炭素環、 $-N(R)(CH_2)_{t1}-$ 複素環、 $-N(R)(CH_2)_{t1}-$ アリール、 $-N(R)(CH_2)_{t1}-$ ヘテロアリール、炭素環、複素環、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択され、

n_2 が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択され、

r が、0または1であり、

t^1 が、1、2、3、4、及び5から選択され、

p^1 が、1、2、3、4、及び5から選択され、

q^1 が、1、2、3、4、及び5から選択され、

s^1 が、1、2、3、4、及び5から選択され、

各 R^5 が、独立して、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され、

各 R^6 が、独立して、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され、

M が、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)-NR^M-C(O)O-$ 、 $-O-M''-O-$ 、 $-OC(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)O-$ 、 $-NR^MC(O)NR^M-$ 、 $-O-N=C(R^M)-$ 、 $-SO-$ 、 $-OS-$ 、 $-S(R^M)_2O-$ 、 $-O-S(R^M)_2-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ から選択され、M'' が、結合、 $-(CH_2)_zC(O)-$ 、 C_{1-13} アルキル、 C_{2-13} アルケニル、 $-B(R^{**})-$ 、 $-Si(R^{**})_2-$ 、 $-S(R^{**})_2-$ 、または $-S(O)-$ であり、z が、1、2、3、または4であり、

M' が、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-M''-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-NR^M-C(O)O-$ 、 $-O-M''-O-$ 、 $-C(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)O-$ 、 $-NR^MC(O)NR^M-$ 、 $-O-N=C(R^M)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR^M)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-OS-$ 、 $S(R^M)_2O-$ 、 $-O-S(R^M)_2-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、M'' が、結合、 $-(CH_2)_zC(O)-$ 、 C_{1-13} アルキル、 C_{2-13} アルケニル、 $-B(R^{**})-$ 、 $-Si(R^{**})_2-$ 、 $-S(R^{**})_2-$ 、または $-S(O)-$ であり、z が、1、2、3、または4であり、

R^7 が、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され、

R^8 が、 C_{3-6} 炭素環及びヘテロ環からなる群から選択され、

R^9 は、H、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} 炭素環及びヘテロ環からなる群から選択され、

R^{11} が、 C_{3-6} 炭素環及び複素環からなる群から選択され、 C_{3-6} 炭素環及び複素環が、各々任意に、1つ以上の R^{13} で置換され、

R^{12} が、H、OH、 C_{1-3} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^{13} が、OH、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジー(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ、アミド、シアノ、及びニトロからなる群から選択され、

各 R^{14} が、独立して、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から選択され、

各 $R^{14'}$ が、独立して、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から選択され、

R^{15} が、独立して、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から選択され、

各 R が、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキル-アリール、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され、

R^N が、H、または C_{1-3} アルキルであり、

各 R' が、独立して、 C_{1-18} アルキル、 C_{2-18} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、 $(CH_2)_qOR^*$ 、及びHからなる群から選択され、

各 q が、独立して、1、2、及び3から選択され、

各 R^M が、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-6} アルケニルからなる群から選択され、

各 R'' が、独立して、 C_{3-15} アルキル及び C_{3-15} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^* が、 C_{1-15} アルキル、及び C_{2-15} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^* が、独立して、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルからなる群から選択

10

20

30

40

50

され、

各 R^{**} が、独立して、 H 、 OH 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 $(CH_2)_q OR^*$ 、及び $(CH_2)_q OH$ からなる群から選択され、

各 Y が、独立して、 C_{3-6} 炭素環であり、

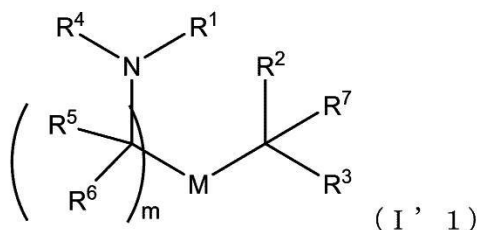
各 X が、独立して、 F 、 Cl 、 Br 、及び I からなる群から選択され、

m が、5、6、7、8、9、10、11、12、及び13から選択される、式 (I 1) の化合物 (I 1)、またはその N -オキシド、またはその塩もしくは異性体。

【0337】

実施形態 2. 式 (I' 1) :

【化 6 7】



の化合物、もしくはその N -オキシド、

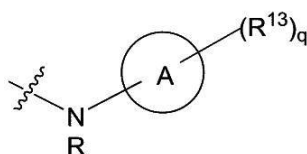
またはその塩もしくは異性体であって、式中、

R^1 が、 C_{5-30} アルキル、 C_{5-20} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R^*M'R^*$ からなる群から選択され、

R^2 及び R^3 が、独立して、 H 、 C_{1-14} アルキル、 C_{2-14} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R^*OR^*$ からなる群から選択されるか、または R^3 が、それらが結合している原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し、

R^4 が、水素、 C_{3-6} 炭素環、 $-(CH_2)_nQ$ 、 $-(CH_2)_nCHQR$ 、 $-(CH_2)_oC(R^{12})_2(CH_2)_{n-o}Q$ 、 $-CHQR$ 、 $-CQ(R)_2$ 、 $-C(O)NQR$ 、及び非置換 C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 Q が、炭素環、複素環、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-CX_3$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(R)R^8$ 、 $-N(R)S(O)_2R^8$ 、 $-O(CH_2)_nOR$ 、 $-N(R)C(=NR^9)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(=CHR^9)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(OR)C(O)R$ 、 $-N(OR)S(O)_2R$ 、 $-N(OR)C(O)OR$ 、 $-N(OR)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(=NR^9)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(=CHR^9)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^9)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^9)R$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-C(R)N(R)_2C(O)OR$ 、 $NC(R)=R^{11}$ 、 $N(C=NR^{15})R^{11}$ 、 $NRC(C(O)NR^{14}R^{14'})_2$ 、 $-NRC(O)(CH_2)_pC(O)NR^{14}R^{14'}$ 、及び

【化 6 8】



から選択され、 A が、 C_{6-10} アリールもしくは複素環であり、

各 o が、独立して、1、2、3、及び4から選択され、 p が、0、1、2、3、もしくは4であり、 q が、1、2、3、もしくは4であり、各 n が、独立して、1、2、3、4

R^{11} が、 C_{3-6} 炭素環及び複素環からなる群から選択され、 C_{3-6} 炭素環及び複素環が、各々任意に、1つ以上の R^{13} で置換され、

R^{12} が、H、OH、 C_{1-3} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^{13} が、OH、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ、アミド、シアノ、及びニトロからなる群から選択され、

各 R^{14} が、独立して、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から選択され、

各 $R^{14'}$ が、独立して、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から選択され、

R^{15} が、独立して、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から選択され、

各Rが、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキル-アリアル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され、

R^N が、H、または C_{1-3} アルキルであり、

各 R' が、独立して、 C_{1-18} アルキル、 C_{2-18} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、 $(CH_2)_qOR^*$ 、及びHからなる群から選択され、

各qが、独立して、1、2、及び3から選択され、

各 R^M が、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-6} アルケニルからなる群から選択され、

各 R'' が、独立して、 C_{3-15} アルキル及び C_{3-15} アルケニルからなる群から選択され、

各 $R^{*''}$ が、 C_{1-15} アルキル、及び C_{2-15} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^* が、独立して、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^{**} が、独立して、H、OH、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 $(CH_2)_qOR^*$ 、及び $(CH_2)_qOH$ からなる群から選択され、

各Yが、独立して、 C_{3-6} 炭素環であり、

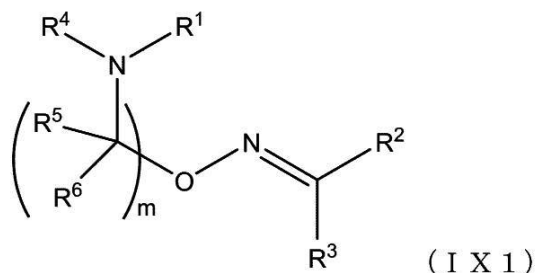
各Xが、独立して、F、Cl、Br、及びIからなる群から選択され、

mが、5、6、7、8、9、10、11、12、及び13から選択される、式(I'1)の化合物、またはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体。

【0338】

実施形態3. 式(I X 1) :

【化70】



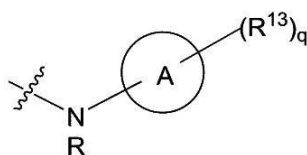
の化合物、もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体であって、式中、

R^1 が、 C_{5-30} アルキル、 C_{5-20} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R''M'R'$ からなる群から選択され、

R^2 及び R^3 が、独立して、H、 C_{1-14} アルキル、 C_{2-14} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R^*OR^*$ からなる群から選択されるか、または R^3 が、それらが結合している原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し、

R^4 が、水素、 C_3-6 炭素環、 $-(CH_2)_nQ$ 、 $-(CH_2)_nCHQR$ 、 $-(CH_2)_oC(R^{12})_2(CH_2)_{n-o}Q$ 、 $-CHQR$ 、 $-CQ(R)_2$ 、 $-C(O)NQR$ 、及び非置換 C_1-6 アルキルからなる群から選択され、 Q が、炭素環、複素環、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-CX_3$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(R)R^8$ 、 $-N(R)S(O)_2R^8$ 、 $-O(CH_2)_nOR$ 、 $-N(R)C(=NR^9)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(=CHR^9)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(OR)C(O)R$ 、 $-N(OR)S(O)_2R$ 、 $-N(OR)C(O)OR$ 、 $-N(OR)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(=NR^9)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(=CHR^9)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^9)N(R)_2$ 、 $-C(=NR^9)R$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-C(R)N(R)_2C(O)OR$ 、 $NC(R)=R^{11}$ 、 $N(C=NR^{15})R^{11}$ 、 $NRC(C(O)NR^{14}R^{14'})_2$ 、 $-NRC(O)(CH_2)_pC(O)NR^{14}R^{14'}$ 、及び

【化71】

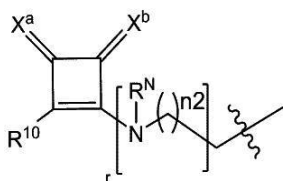


から選択され、 A が、 C_6-10 アリールもしくは複素環であり、

各 o が、独立して、1、2、3、及び4から選択され、 p が、0、1、2、3、もしくは4であり、 q が、1、2、3、もしくは4であり、各 n が、独立して、1、2、3、4、及び5から選択されるか、または

R^4 が、

【化72】



であり、

X^a 及び X^b が、各々独立して、OまたはSであり、

R^{10} が、H、ハロ、 $-OH$ 、 R 、 $-N(R)_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-NH(CH_2)_{t1}N(R)_2$ 、 $-NH(CH_2)_{p1}O(CH_2)_{q1}N(R)_2$ 、 $-NH(CH_2)_{s1}OR$ 、 $-N((CH_2)_{s1}OR)_2$ 、 $-N(R)-$ 炭素環、 $-N(R)-$ 複素環、 $-N(R)-$ アリール、 $-N(R)-$ ヘテロアリール、 $-N(R)(CH_2)_{t1}-$ 炭素環、 $-N(R)(CH_2)_{t1}-$ 複素環、 $-N(R)(CH_2)_{t1}-$ アリール、 $-N(R)(CH_2)_{t1}-$ ヘテロアリール、炭素環、複素環、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択され、

n_2 が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択され、

r が、0または1であり、

t^1 が、1、2、3、4、及び5から選択され、

p^1 が、1、2、3、4、及び5から選択され、

q^1 が、1、2、3、4、及び5から選択され、

s^1 が、1、2、3、4、及び5から選択され、

各 R^5 が、独立して、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され、

各 R^6 が、独立して、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され、

M' が、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-M''-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-NR^M-C(O)O-$ 、 $-O-M''-O-$ 、 $-C(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)O-$ 、 $-NR^MC(O)NR^M-$ 、 $-O-N=C(R^M)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR^M)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-OS-$ 、 $S(R^M)_2O-$ 、 $-O-S(R^M)_2-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、 M'' が、結合、 $-(CH_2)_zC(O)-$ 、 C_{1-13} アルキル、 C_{2-13} アルケニル、 $-B(R^{**})-$ 、 $-Si(R^{**})_2-$ 、 $-S(R^{**})_2-$ 、または $-S(O)-$ であり、 z が、1、2、3、または4であり、

R^7 が、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され、

R^8 は、 C_{3-6} 炭素環及びヘテロ環からなる群から選択され、

R^9 は、H、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} 炭素環及びヘテロ環からなる群から選択され、

R^{11} が、 C_{3-6} 炭素環及び複素環からなる群から選択され、 C_{3-6} 炭素環及び複素環が、各々任意に、1つ以上の R^{13} で置換され、

R^{12} が、H、OH、 C_{1-3} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^{13} が、OH、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ、アミド、シアノ、及びニトロからなる群から選択され、

各 R^{14} が、独立して、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から選択され、

各 $R^{14'}$ が、独立して、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から選択され、

R^{15} が、独立して、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から選択され、

各 R が、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキル-アリール、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され、

R^N が、H、または C_{1-3} アルキルであり、

各 R' が、独立して、 C_{1-18} アルキル、 C_{2-18} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、 $(CH_2)_qOR^*$ 、及びHからなる群から選択され、

各 q が、独立して、1、2、及び3から選択され、

各 R^M が、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-6} アルケニルからなる群から選択され、

各 R'' が、独立して、 C_{3-15} アルキル及び C_{3-15} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^* が、 C_{1-15} アルキル、及び C_{2-15} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^* が、独立して、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルからなる群から選択され、

各 R^{**} が、独立して、H、OH、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 $(CH_2)_qOR^*$ 、及び $(CH_2)_qOH$ からなる群から選択され、

各 Y が、独立して、 C_{3-6} 炭素環であり、

各 X が、独立して、F、Cl、Br、及びIからなる群から選択され、

m が、5、6、7、8、9、10、11、12、及び13から選択される、式 (IX 1

10

20

30

40

50

) の化合物、もしくはその N-オキシド、またはその塩もしくは異性体。

【0339】

実施形態 4. M 及び M' のうちの少なくとも 1 つが、 $-OC(O)O-$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0340】

実施形態 5. M 及び M' のうちの少なくとも 1 つが、 $-OC(O)N(R^M)-$ または $-N(R^M)C(O)O-$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0341】

実施形態 6. M 及び M' のうちの少なくとも 1 つが、 $-NR^M C(O)NR^M-$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0342】

実施形態 7. M 及び M' のうちの少なくとも 1 つが、 $-O-N=C(R^M)-$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0343】

実施形態 8. M 及び M' のうちの少なくとも 1 つが、 $-O-M''-O-$ であり、各 M'' が、独立して、 C_{1-13} アルキル、 C_{2-13} アルケニル、 $-B(R^{**})-$ 、及び $-Si(R^{**})_2-$ から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0344】

実施形態 9. M 及び M' のうちの少なくとも 1 つが、 $-O-M''-O-$ であり、M'' が、 C_{1-3} アルキルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0345】

実施形態 10. M'' が、メチルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0346】

実施形態 11. M'' が、分岐状 C_{1-3} アルキルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0347】

実施形態 12. M 及び M' のうちの少なくとも 1 つが、 $-O-M''-O-$ であり、M'' が、 $-(CH_2)_z C(O)-$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

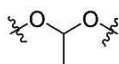
【0348】

実施形態 13. Z が、3 である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0349】

実施形態 14. M 及び M' のうちの少なくとも 1 つが、

【化 73】

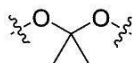


である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0350】

実施形態 15. M 及び M' のうちの少なくとも 1 つが、

【化 74】



である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0351】

実施形態 16. M 及び M' のうちの少なくとも 1 つが、 $-O-M''-O-$ であり、各 M'' が、独立して、 $-B(R^{**})-$ 及び $-Si(R^{**})_2-$ から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0352】

実施形態 17. 各 R^{**} が、 C_{1-3} アルキルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記

10

20

30

40

50

載の化合物。

【0353】

実施形態18. 各R**が、メチルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0354】

実施形態19. M及びM'のうちの1つが、 $-N^M C(O)NR^M-$ である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0355】

実施形態20. 各R^Mが、Hである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0356】

実施形態21. R¹が、R''M'R'であり、R'が、分岐状アルキルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0357】

実施形態22. R¹が、R''M'R'であり、R'が、アルケニルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0358】

実施形態23. R¹が、R''M'R'であり、R''が、分岐状アルキルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0359】

実施形態24. R¹が、R''M'R'であり、R''が、OHで置換されたアルキルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0360】

実施形態25. R'が、R*YR*''であり、Yが、シクロプロピル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

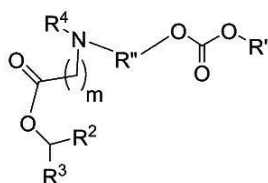
【0361】

実施形態26. R'が、R*YR*''であり、R*''が、₂アルキル、C₃-アルキル、またはC₄アルキルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0362】

実施形態27. 前記化合物が、以下の構造：

【化75】

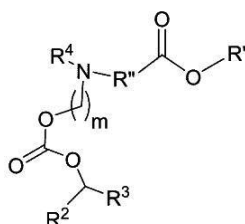


を有し、R''が、任意にOHで置換された線状または分岐状C₃-C₁₃アルキルであり、mが、5、6、7、8、及び9から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0363】

実施形態28. 前記化合物が、以下の構造：

【化76】



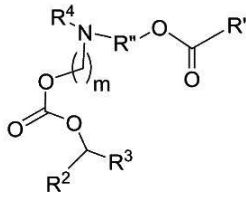
を有し、R''が、任意にOHで置換された線状または分岐状C₃-C₁₃アルキルであり、

mが、5、6、7、8、及び9から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0364】

実施形態29．前記化合物が、以下の構造：

【化77】



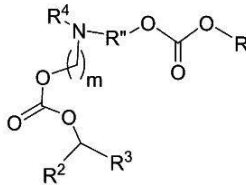
10

を有し、R''が、任意にOHで置換された線状または分岐状C₃ - C₁₃アルキルであり、mが、5、6、7、8、及び9から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0365】

実施形態30．前記化合物が、以下の構造：

【化78】



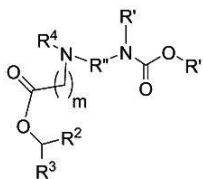
20

を有し、R''が、任意にOHで置換された線状または分岐状C₃ - C₁₃アルキルであり、mが、5、6、7、8、及び9から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0366】

実施形態31．前記化合物が、以下の構造：

【化79】



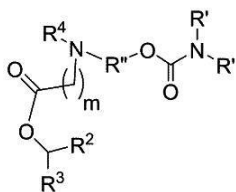
30

を有し、R''が、任意にOHで置換された線状または分岐状C₃ - C₁₃アルキルであり、mが、5、6、7、8、及び9から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0367】

実施形態32．前記化合物が、以下の構造：

【化80】



40

を有し、R''が、任意にOHで置換された線状または分岐状C₃ - C₁₃アルキルであり、

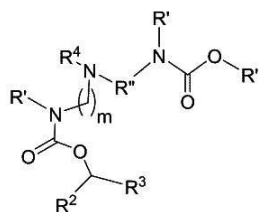
50

mが、5、6、7、8、及び9から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0368】

実施形態33．前記化合物が、以下の構造：

【化81】



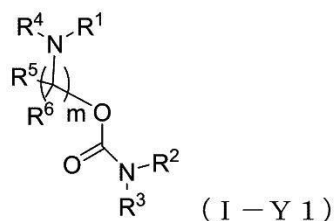
10

を有し、R''が、任意にOHで置換された線状または分岐状C₃ - C₁₃アルキルであり、mが、5、6、7、8、及び9から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0369】

実施形態34．式(I-Y1)：

【化82】



20

の化合物、もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体であって、式中、

R¹が、C₅-30アルキル、C₅-20アルケニル、-R*YR*''、-YR*''、及び-R''M'R'からなる群から選択され、

R²及びR³が、独立して、H、C₁-14アルキル、C₂-14アルケニル、-R*YR*''、-YR*''、及び-R*OR*''からなる群から選択されるか、またはR²及びR³が、それらが結合している原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し、

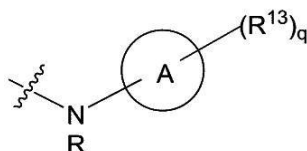
30

R⁴が、水素、C₃-6炭素環、-(CH₂)_nQ、-(CH₂)_nCHQR、-(CH₂)_nC(R¹²)₂(CH₂)_n-Q、-CHQR、-CQ(R)₂、-C(O)NQR、及び非置換C₁-6アルキルからなる群から選択され、Qが、炭素環、複素環、-OR、-O(CH₂)_nN(R)₂、-C(O)OR、-OC(O)R、-CX₃、-CX₂H、-CXH₂、-CN、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)S(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(S)N(R)₂、-N(R)R⁸、-N(R)S(O)₂R⁸、-O(CH₂)_nOR、-N(R)C(=NR⁹)N(R)₂、-N(R)C(=CHR⁹)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-N(OR)C(O)R、-N(OR)S(O)₂R、-N(OR)C(O)OR、-N(OR)C(O)N(R)₂、-N(OR)C(S)N(R)₂、-N(OR)C(=NR⁹)N(R)₂、-N(OR)C(=CHR⁹)N(R)₂、-C(=NR⁹)N(R)₂、-C(=NR⁹)R、-C(O)N(R)OR、-(CH₂)_nN(R)₂、-C(R)N(R)₂C(O)OR、NC(R)=R¹¹、N(C=NR¹⁵)R¹¹、NRC(C(O)NR¹⁴R^{14'})₂、-NRC(O)(CH₂)_pC(O)NR¹⁴R^{14'}、及び

40

50

【化 8 3】

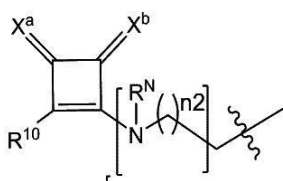


から選択され、Aが、C₆–10アリールもしくは複素環であり、

各oが、独立して、1、2、3、及び4から選択され、pが、0、1、2、3、もしくは4であり、qが、1、2、3、もしくは4であり、各nが、独立して、1、2、3、4、及び5から選択されるか、または

R⁴が、

【化 8 4】



であり、

X^a及びX^bが、各々独立して、OもしくはSであり、

R¹⁰が、H、ハロ、-OH、R、-N(R)₂、-CN、-N₃、-C(O)OH、-C(O)OR、-OC(O)R、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O)OR、-S(O)₂OR、-NO₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-NH(CH₂)_{t1}N(R)₂、-NH(CH₂)_{p1}O(CH₂)_{q1}N(R)₂、-NH(CH₂)_{s1}OR、-N((CH₂)_{s1}OR)₂、-N(R)-炭素環、-N(R)-複素環、-N(R)-アリール、-N(R)-ヘテロアリール、-N(R)(CH₂)_{t1}-炭素環、-N(R)(CH₂)_{t1}-複素環、-N(R)(CH₂)_{t1}-アリール、-N(R)(CH₂)_{t1}-ヘテロアリール、炭素環、複素環、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択され、

n₂が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択され、

rが、0もしくは1であり、

t¹が、1、2、3、4、及び5から選択され、

p¹が、1、2、3、4、及び5から選択され、

q¹が、1、2、3、4、及び5から選択され、

s¹が、1、2、3、4、及び5から選択され、

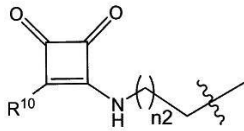
各R⁵が、独立して、OH、C₁–3アルキル、C₂–3アルケニル、及びHからなる群から選択され、

各R⁶が、独立して、OH、C₁–3アルキル、C₂–3アルケニル、及びHからなる群から選択され、

M'が、-OC(O)O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)-M''-C(O)O-、-OC(O)-NR^M-C(O)O-、-O-M''-O-、-C(O)N(R^M)-、-N(R^M)C(O)-、-OC(O)N(R^M)-、-N(R^M)C(O)O-、-NR^MC(O)NR^M-、-O-N=C(R^M)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(S)S-、-SC(S)-、-CH(OH)-、-P(O)(OR^M)O-、-S(O)₂-、-S-S-、-SO-、-OS-、S(R^M)₂O-、-O-S(R^M)₂-、-S(O)O-、-OS(O)-、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、M''が、結合、-(CH₂)_zC(O)-、C₁–13アルキル、C₂–13アルケニル、-B(R**)、-Si(R**)₂-、-S(R**)₂-、または-S(O)-であり、zが、1、2、3、または4であり、

実施形態 36. R^4 が、 $-(CH_2)_nOH$ (n が、1、2、3、4、及び 5 から選択される)、及び

【化 86】

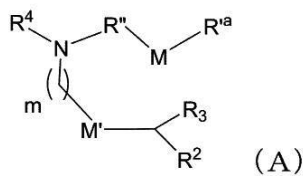


(n_2 が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 から選択される) から選択され、 R^{10} が、 $-N(R)_2$ であり、各 R が、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0372】

実施形態 37. 式 (A) :

【化 87】

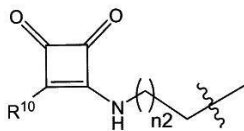


の化合物、もしくはその N -オキシド、またはその塩もしくは異性体であって、式中、 m が、5、6、7、8、及び 9 から選択され、

R^2 及び R^3 が、各々独立して、 H 、 C_{1-14} アルキル、及び C_{2-14} アルケニルからなる群から選択され、

R^4 が、 $-(CH_2)_nOH$ (n が、1、2、3、4、及び 5 から選択される)、及び

【化 88】



(n_2 が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 から選択される) から選択され、 R^{10} が、 $-N(R)_2$ であり、各 R が、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択され、

M 及び M' が、各々独立して、 $-OC(O)O-$ 及び $-C(O)O-$ から選択され、

M 及び M' のうちの少なくとも 1 つが、 $-OC(O)O-$ であり、

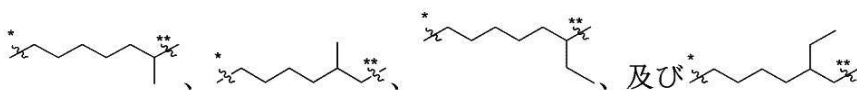
$R^{a'}$ が、 C_{1-18} アルキル または C_{2-18} アルケニル であり、

R'' が、任意に OH で置換された C_3-C_{13} アルキル である、式 (A) の化合物、もしくはその N -オキシド、またはその塩もしくは異性体。

【0373】

実施形態 38. R'' が、

【化 89】



から選択され、

10

20

30

40

50

【化 9 0】



が、Nとの結合点を示し、

【化 9 1】



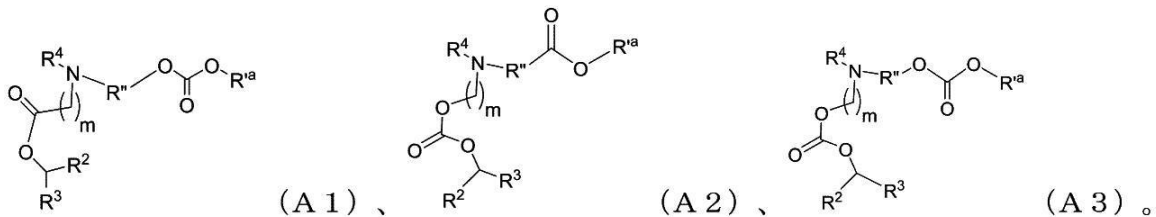
10

が、Mとの結合点を示す、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 3 7 4】

実施形態 39. 前記化合物が、以下の構造のうちの 1 つを有する、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物：

【化 9 2】

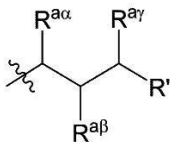


20

【0 3 7 5】

実施形態 40. $R^{a\alpha}$ が、

【化 9 3】



30

であり、

【化 9 4】



が、結合点を示し、

$R^{a\alpha}$ 、 $R^{a\beta}$ 、及び $R^{a\gamma}$ が、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、及び C_{2-12} アルケニルからなる群から選択され、 $R^{a\alpha}$ 、 $R^{a\beta}$ 、及び $R^{a\gamma}$ のうちの少なくとも 1 つが、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルからなる群から選択され、

40

R' が、 C_{1-12} アルキルまたは C_{2-12} アルケニルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 3 7 6】

実施形態 41. $R^{a\beta}$ 及び $R^{a\gamma}$ が、各々 H であり、 $R^{a\alpha}$ が、 C_{1-6} アルキルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 3 7 7】

実施形態 42. $R^{a\alpha}$ 及び $R^{a\gamma}$ が、各々 H であり、 $R^{a\beta}$ が、 C_{1-6} アルキルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 3 7 8】

実施形態 43. $R^{a\beta}$ が、 C_2 アルキルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化

50

合物。

【0379】

実施形態44. $R^{a\alpha}$ 及び $R^{a\beta}$ が、各々Hであり、 $R^{a\gamma}$ が、 $C_1 - 6$ アルキルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0380】

実施形態45. $R^{a\gamma}$ が、 C_5 または C_6 アルキルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

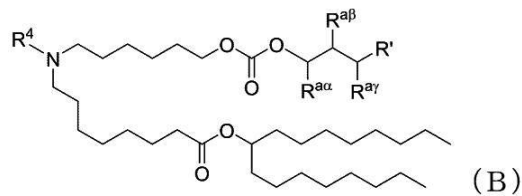
【0381】

実施形態46. R' が、 C_6 または C_6 アルキルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0382】

実施形態47. 前記化合物が、以下の構造：

【化95】



を有する、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0383】

実施形態48. R^4 が、 $-(CH_2)_nOH$ である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

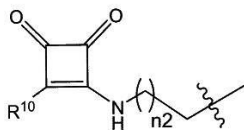
【0384】

実施形態49. R^4 が、 $-(CH_2)_2OH$ である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0385】

実施形態50. R^4 が、

【化96】

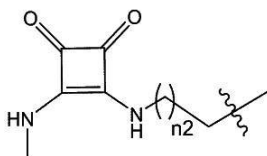


である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0386】

実施形態51. R^4 が、

【化97】



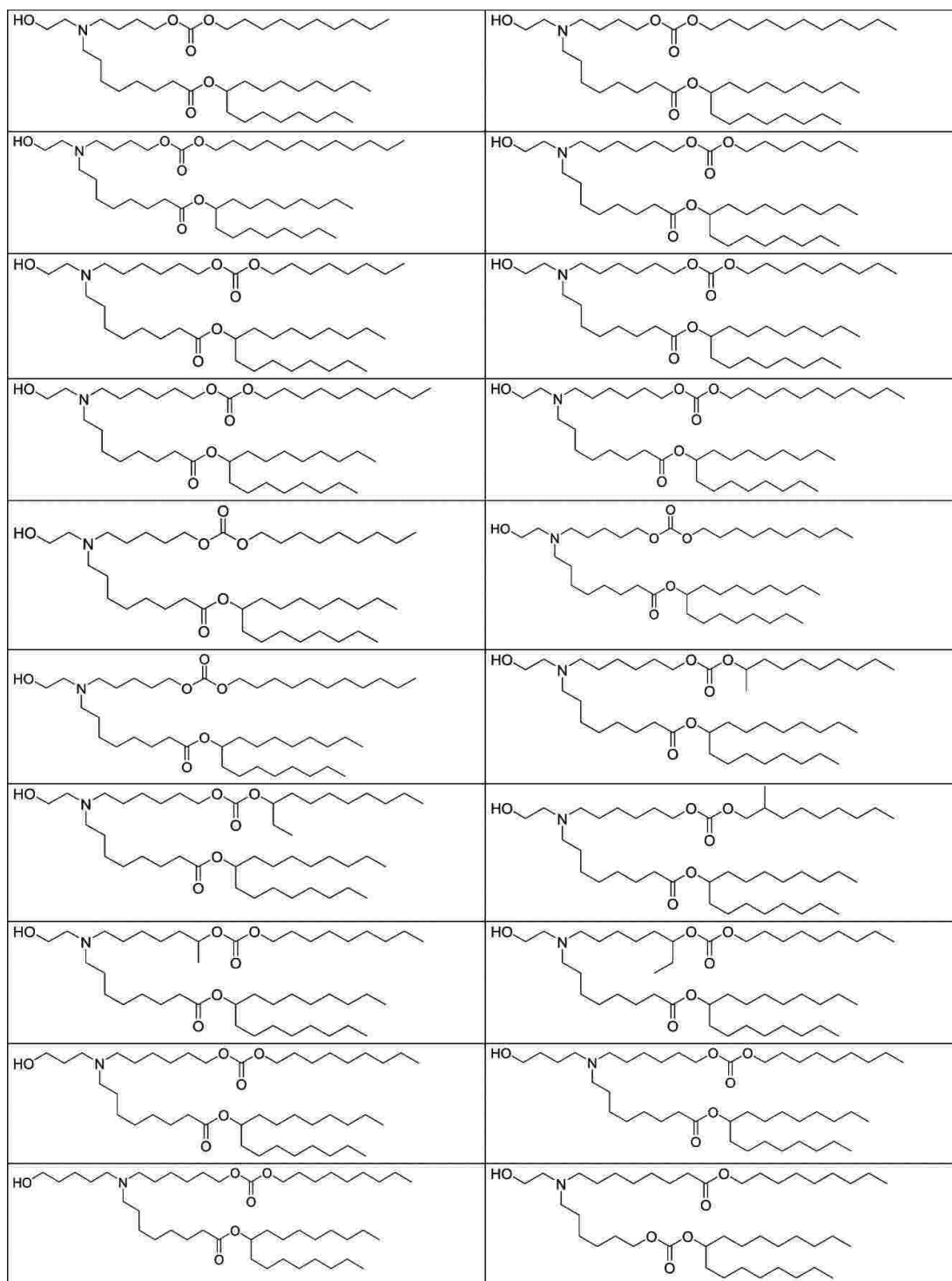
である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0387】

実施形態52. n_2 が、2 または 4 である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0388】

実施形態 53 . 以下から選択される、化合物：
【化 98 - 1】



10

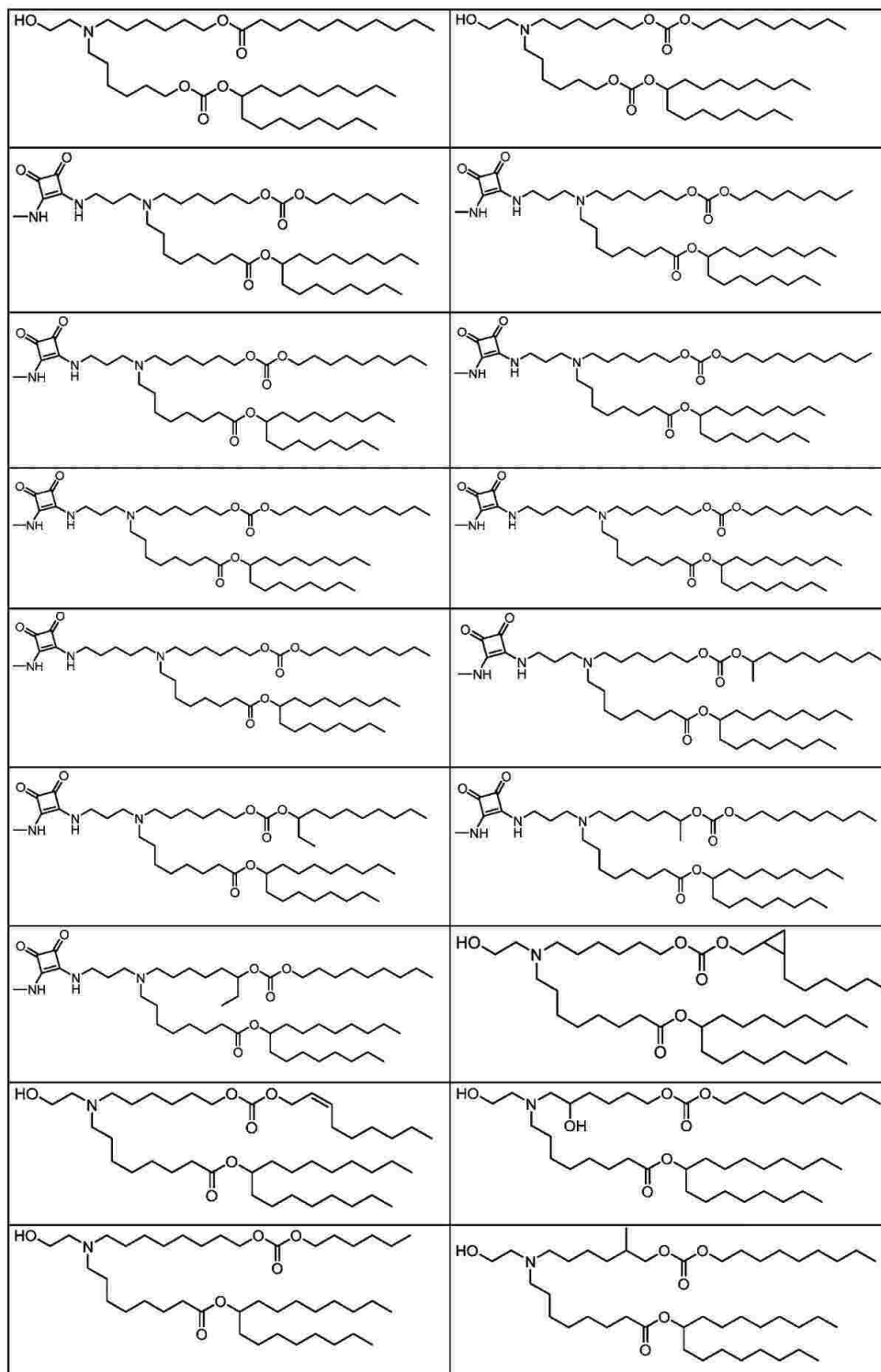
20

30

40

50

【化 9 8 - 2】



10

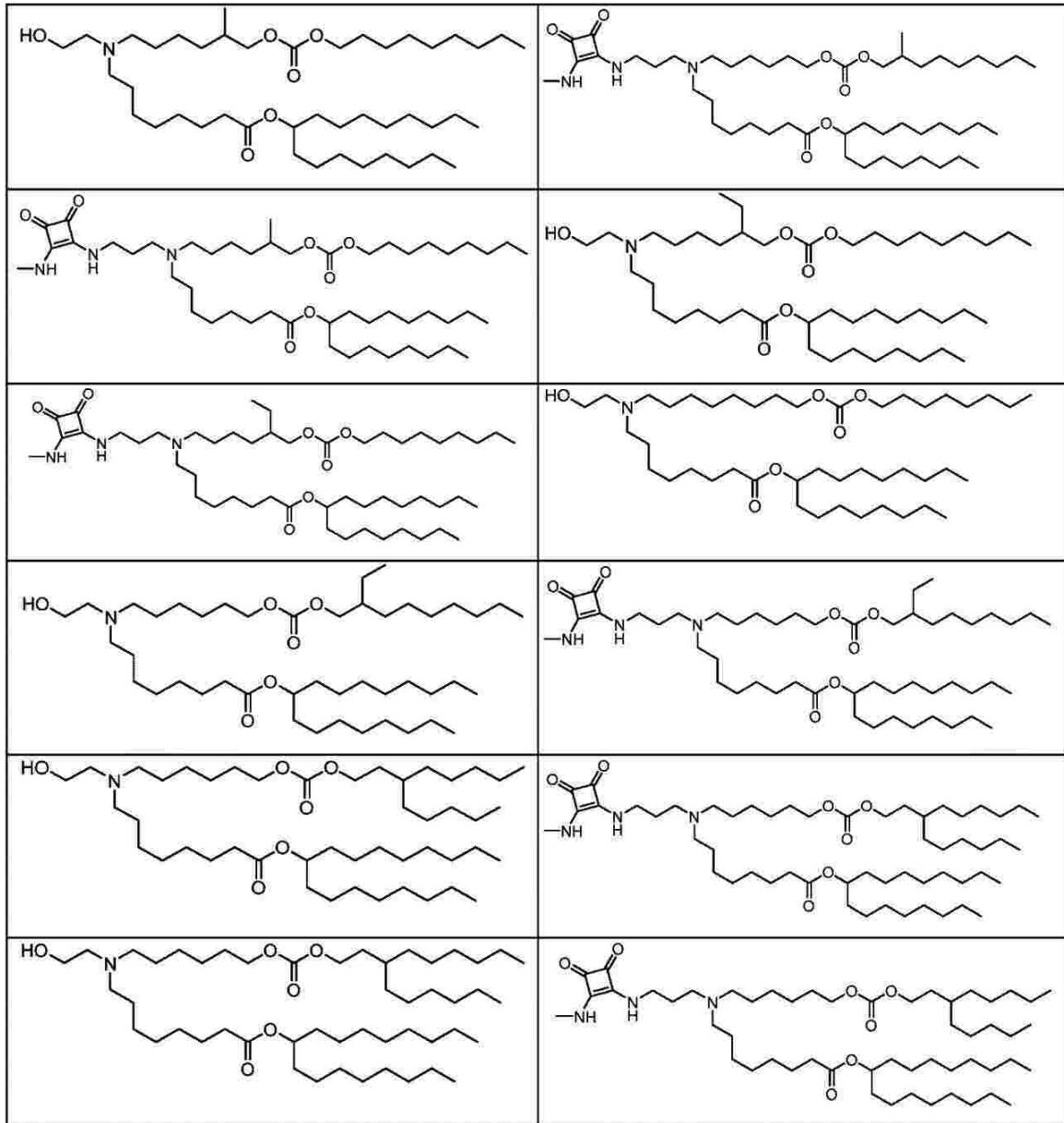
20

30

40

50

【化 9 8 - 3】



10

20

30

【0 3 8 9】

実施形態 5 4 . 先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG 脂質と、を含む、空の脂質ナノ粒子（空の LNP）。

【0 3 9 0】

実施形態 5 5 . 先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG 脂質と、1 つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、充填された脂質ナノ粒子（充填された LNP）。

40

【0 3 9 1】

実施形態 5 6 . 前記化合物を約 4 0 % ～ 約 6 0 % の量で含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または 充填された LNP。

【0 3 9 2】

実施形態 5 7 . 前記リン脂質を約 0 % ～ 約 2 0 % の量で含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または 充填された LNP。

【0 3 9 3】

実施形態 5 8 . 前記構造的脂質を約 3 0 % ～ 約 5 0 % の量で含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または 充填された LNP。

50

【0394】

実施形態59. 前記PEG脂質を約0%～約5%の量で含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0395】

実施形態60. 約40mol%～約60mol%の先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、約0mol%～約20mol%のリン脂質と、約30mol%～約50mol%の構造的脂質と、約0mol%～約5mol%のPEG脂質と、を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0396】

実施形態61. 約30mol%～約60mol%の先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、約0mol%～約30mol%のリン脂質と、約18.5mol%～約48.5mol%の構造的脂質と、約0mol%～約10mol%のPEG脂質と、を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0397】

実施形態62. 前記1つ以上の治療薬及び／または予防薬が、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドである、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0398】

実施形態63. 前記1つ以上の治療薬及び／または予防薬が、核酸である、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0399】

実施形態64. 前記1つ以上の治療薬及び／または予防薬が、リボ核酸(RNA)及びデオキシリボ核酸(DNA)からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0400】

実施形態65. 前記DNAが、二本鎖DNA、一本鎖DNA(ssDNA)、部分的二本鎖DNA、三本鎖DNA、及び部分的三本鎖DNAからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0401】

実施形態66. 前記DNAが、環状DNA、線状DNA、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0402】

実施形態67. 前記1つ以上の治療薬及び／または予防薬が、プラスミド発現ベクター、ウイルス発現ベクター、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0403】

実施形態68. 前記1つ以上の治療薬及び／または予防薬が、RNAである、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0404】

実施形態69. 前記RNAが、一本鎖RNA、二本鎖RNA(dsRNA)、部分的二本鎖RNA、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0405】

実施形態70. 前記RNAが、環状RNA、線状RNA、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0406】

実施形態71. 前記RNAが、短い干渉RNA(siRNA)、非対称干渉RNA(asiRNA)、RNA干渉(RNAi)分子、マイクロRNA(miRNA)、アンタゴミル、アンチセンスRNA、リボザイム、ダイサー基質RNA(dsRNA)、小さいヘアピンRNA(shRNA)、メッセンジャーRNA(mRNA)、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0407】

実施形態72．前記RNAが、mRNAである、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0408】

実施形態73．前記mRNAが、修飾mRNA（mmRNA）である、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0409】

実施形態74．前記mRNAが、マイクロRNA結合部位（miR結合部位）を組み込む、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0410】

実施形態75．前記mRNAが、ステムループ、鎖終結ヌクレオシド、ポリA配列、ポリアデニル化シグナル、及び／または5'キャップ構造のうちの1つ以上を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0411】

実施形態76．前記リン脂質が、以下からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP：

- 1，2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DLPC）、
- 1，2-ジミリストイル-sn-グリセロ-ホスホコリン（DMPC）、
- 1，2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DOPC）、
- 1，2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DPPC）、
- 1，2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC）、
- 1，2-ジウンデカノイル-sn-グリセロ-ホスホコリン（DUPC）、
- 1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（POPC）、
- 1，2-ジオ-オクタデセニル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（18:0 Diether PC）、
- 1-オレオイル-2-コレステリルヘミスクシノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（OChemSPC）、
- 1-ヘキサデシル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（C16 Lyso PC）、
- 1，2-ジリノレノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、
- 1，2-ジアラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、
- 1，2-ジドコサヘキサエノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1，2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン（DOPE）、1，2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン（ME 16.0 PE）、
- 1，2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、
- 1，2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、
- 1，2-ジリノレノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、
- 1，2-ジアラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、
- 1，2-ジドコサヘキサエノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、
- 1，2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-rac-（1-グリセロール）ナトリウム塩（DOPG）、スフィンゴミエリン、及びそれらの混合物。

【0412】

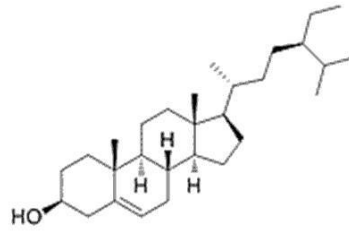
実施形態77．前記リン脂質が、1，2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC）である、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0413】

実施形態78．前記構造的脂質が、コレステロール、フェコステロール、シトステロール、エルゴステロール、カンペステロール、スチグマステロール、ブラジカステロール、トマチジン、ウルソール酸、アルファートコフェロール、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0414】

実施形態79．前記構造的脂質が、
【化99】



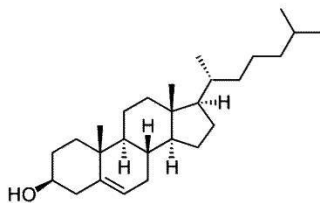
(SL-1)

10

またはその塩である、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0415】

実施形態80．前記構造的脂質が、コレステロール：
【化100】



20

またはその塩である、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0416】

実施形態81．前記PEG脂質が、PEG修飾ホスファチジルエタノールアミン、PEG修飾ホスファチジン酸、PEG修飾セラミド、PEG修飾ジアルキルアミン、PEG修飾ジアシルグリセロール、及びPEG修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

30

【0417】

実施形態82．前記PEG脂質が、1,2-ジミリスチル-s n-グリセロールメトキシポリエチレングリコール(PEG-DMG)、1,2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[アミノ(ポリエチレングリコール)](PEG-DSPE)、PEG-ジステルグリセロール(PEG-DSG)、PEG-ジパルメトレイル、PEG-ジオレイル、PEG-ジステアリル、PEG-ジアシルグリカミド(PEG-DAG)、PEG-ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン(PEG-DPPE)、またはPEG-1,2-ジミリスチルオクスプロピル(dimyristyloxylpropyl)-3-アミン(PEG-c-DMA)からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

40

【0418】

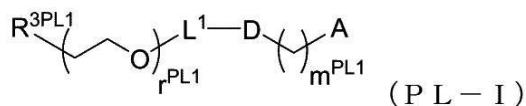
実施形態83．前記PEG脂質が、PEG-DMGである、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0419】

実施形態84．前記PEG脂質が、式(PL-I)：

50

【化101】



の化合物、

またはその塩であり、式中、

R^{3PL1} が、 ---OR^{OPL1} であり、

R^{OPL1} が、水素、任意に置換されたアルキル、または酸素保護基であり、

r^{PL1} が、1～100を含む整数であり、

L^1 が、任意に置換された C_{1-10} アルキレンであり、任意に置換された C_{1-10} アルキレンの少なくとも1つのメチレンが、独立して、任意に置換されたカルボシクリレン、任意に置換されたヘテロシクリレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、 O 、 $N(R^{NPL1})$ 、 S 、 $C(O)$ 、 $C(O)N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(O)O$ 、または $NR^{NPL1}C(O)N(R^{NPL1})$ で置き換えられ、

D が、クリックケミストリーによって得られる部分、または生理学的条件下で切断可能な部分であり、

m^{PL1} が、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、

A が、式：

【化102】



のものであり、

L^2 の各事例が、独立して、結合または任意に置換された C_{1-6} アルキレンであり、任意に置換された C_{1-6} アルキレンの1つのメチレン単位が、任意に、 O 、 $N(R^{NPL1})$ 、 S 、 $C(O)$ 、 $C(O)N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(O)O$ 、または $NR^{NPL1}C(O)N(R^{NPL1})$ で置き換えられ、

R^{2SL} の各事例が、独立して、任意に置換された C_{1-30} アルキル、任意に置換された C_{1-30} アルケニル、または任意に置換された C_{1-30} アルキニルであり、任意に、 R^{2SL} の1つ以上のメチレン単位が、独立して、任意に置換されたカルボシクリレン、任意に置換されたヘテロシクリレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、 $N(R^{NPL1})$ 、 O 、 S 、 $C(O)$ 、 $C(O)N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(O)$ 、 $NR^{NPL1}C(O)N(R^{NPL1})$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(O)O$ 、 $C(O)S$ 、 $SC(O)$ 、 $C(=NR^{NPL1})$ 、 $C(=NR^{NPL1})N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(=NR^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(=NR^{NPL1})N(R^{NPL1})$ 、 $C(S)$ 、 $C(S)N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(S)$ 、 $NR^{NPL1}C(S)N(R^{NPL1})$ 、 $S(O)$ 、 $OS(O)$ 、 $S(O)O$ 、 $OS(O)O$ 、 $OS(O)_2$ 、 $S(O)_2O$ 、 $OS(O)_2O$ 、 $N(R^{NPL1})S(O)$ 、 $S(O)N(R^{NPL1})$ 、 $N(R^{NPL1})S(O)N(R^{NPL1})$ 、 $OS(O)N(R^{NPL1})$ 、 $N(R^{NPL1})S(O)O$ 、 $S(O)_2$ 、 $N(R^{NPL1})S(O)_2$ 、 $S(O)_2N(R^{NPL1})$ 、 $N(R^{NPL1})S(O)_2N(R^{NPL1})$ 、 $OS(O)_2N(R^{NPL1})$ 、または $N(R^{NPL1})S(O)_2O$ で置き換えられ、

R^{NPL1} の各事例が、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、または窒素保護基

であり、

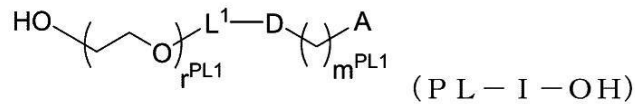
環 B が、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり、

p^{SL} が、1 または 2 である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または充填された LNP。

【0420】

実施形態 85．前記 PEG 脂質が、式 (PL-I-OH)：

【化103】



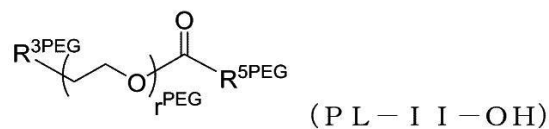
10

を有する化合物、またはその塩である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または充填された LNP。

【0421】

実施形態 86．前記 PEG 脂質が、式 (PL-II-OH)：

【化104】



20

の化合物、またはその塩もしくは異性体であり、式中、

$\text{R}^{3\text{PEG}}$ が、 $-\text{OR}^0$ であり、

R^0 が、水素、 C_1-6 アルキル、または酸素保護基であり、

r^{PEG} が、1~100 の整数であり、

$\text{R}^{5\text{PEG}}$ が、 $\text{C}_{10}-40$ アルキル、 $\text{C}_{10}-40$ アルケニル、または $\text{C}_{10}-40$ アルキニルであり、任意に、 $\text{R}^{5\text{PEG}}$ の 1 つ以上のメチレン基が、独立して、 C_3-10 カルボシクリレン、4~10 員ヘテロシクリレン、 C_6-10 アリーレン、4~10 員ヘテロアリーレン、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPEG}}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPEG}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPEG}}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{NPEG}})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPEG}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPEG}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{NPEG}})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPEG}}\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPEG}}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})\text{S}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ で置き換えられ、

30

R^{NPEG} の各事例が、独立して、水素、 C_1-6 アルキル、または窒素保護基である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または充填された LNP。

【0422】

実施形態 87．式 (PL-II-OH) の前記 PEG 脂質では、 r が、40~50 の整数である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または充填された LNP。

【0423】

実施形態 88．式 (PL-II-OH) の前記 PEG 脂質では、 r が、45 である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または充填された LNP。

50

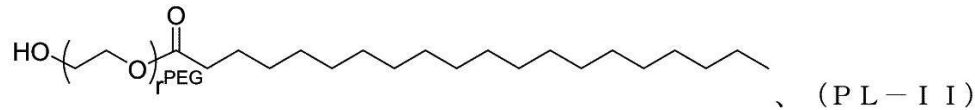
【0424】

実施形態89．式（PL-I I-OH）の前記PEG脂質では、 R^5 が、 C_{17} アルキルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0425】

実施形態90．前記PEG脂質が、式（PL-I I）：

【化105】



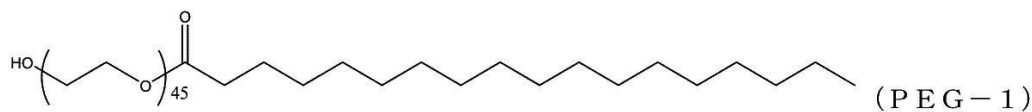
10

の化合物であり、式中、 r^{PEG} が、1～100の整数である、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0426】

実施形態91．前記PEG脂質が、式（PEG-1）：

【化106】



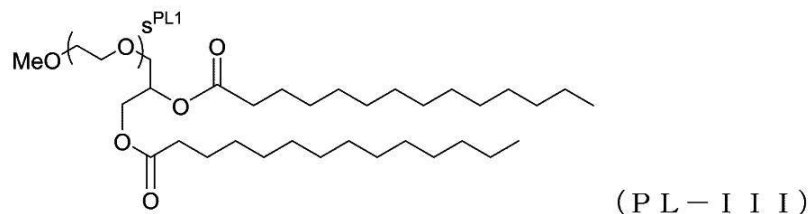
20

の化合物である、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0427】

実施形態92．前記PEG脂質が、式（PL-I I I）：

【化107】



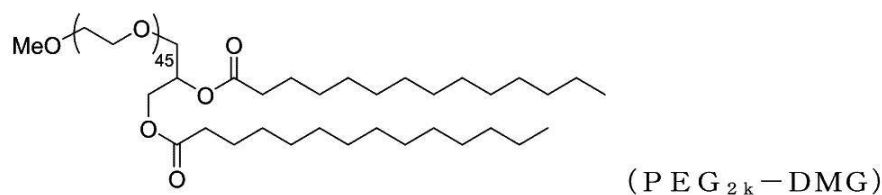
30

の化合物、またはその塩もしくは異性体であり、式中、 s^{PL1} が、1～100の整数である、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0428】

実施形態93．前記PEG脂質が、以下の式：

【化108】



40

の化合物である、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0429】

実施形態94．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含む、空の脂質ナノ粒子（空のLNP）であって、前記リン脂質

50

が、DSPCであり、前記構造的脂質が、コレステロールである、空の脂質ナノ粒子。

【0430】

実施形態95．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含む、空の脂質ナノ粒子（空のLNP）であって、前記構造的脂質が、コレステロールであり、前記PEG脂質が、PEG_{2k}-DMGである、空の脂質ナノ粒子。

【0431】

実施形態96．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含む、空の脂質ナノ粒子（空のLNP）であって、前記構造的脂質が、コレステロールであり、前記PEG脂質が、PEG-1である、空の脂質ナノ粒子。

10

【0432】

実施形態97．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含む、空の脂質ナノ粒子（空のLNP）であって、前記リン脂質が、DSPCであり、前記PEG脂質が、PEG_{2k}-DMGである、空の脂質ナノ粒子。

【0433】

実施形態98．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含む、空の脂質ナノ粒子（空のLNP）であって、前記リン脂質が、DSPCであり、前記PEG脂質が、PEG-1である、空の脂質ナノ粒子。

【0434】

実施形態99．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含む、空の脂質ナノ粒子（空のLNP）であって、前記リン脂質が、DSPCであり、前記構造的脂質が、コレステロールであり、前記PEG脂質が、PEG_{2k}-DMGである、空の脂質ナノ粒子。

20

【0435】

実施形態100．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と、を含む、空の脂質ナノ粒子（空のLNP）であって、前記リン脂質が、DSPCであり、前記構造的脂質が、コレステロールであり、前記PEG脂質が、PEG-1である、空の脂質ナノ粒子。

【0436】

実施形態101．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と（前記リン脂質が、DSPCであり、前記構造的脂質が、コレステロールである）、1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、充填された脂質ナノ粒子（充填されたLNP）。

30

【0437】

実施形態102．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と（前記構造的脂質が、コレステロールであり、前記PEG脂質が、PEG_{2k}-DMGである）、1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、充填された脂質ナノ粒子（充填されたLNP）。

【0438】

実施形態103．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と（前記構造的脂質が、コレステロールであり、前記PEG脂質が、PEG-1である）、1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、充填された脂質ナノ粒子（充填されたLNP）。

40

【0439】

実施形態104．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と（前記リン脂質が、DSPCであり、前記PEG脂質が、PEG_{2k}-DMGである）、1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、充填された脂質ナノ粒子（充填されたLNP）。

【0440】

実施形態105．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的

50

脂質と、PEG脂質と（前記リン脂質が、DSPCであり、前記PEG脂質が、PEG-1である）、1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、充填された脂質ナノ粒子（充填されたLNP）。

【0441】

実施形態106．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と（前記リン脂質が、DSPCであり、前記構造的脂質が、コレステロールであり、前記PEG脂質が、PEG_{2k}-DMGである）、1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、充填された脂質ナノ粒子（充填されたLNP）。

【0442】

実施形態107．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、リン脂質と、構造的脂質と、PEG脂質と（前記リン脂質が、DSPCであり、前記構造的脂質が、コレステロールであり、前記PEG脂質が、PEG-1である）、1つ以上の治療薬及び／または予防薬と、を含む、充填された脂質ナノ粒子（充填されたLNP）。

10

【0443】

実施形態108．DSPCを約0%～約20%の量で含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0444】

実施形態109．コレステロールを約30%～約50%の量で含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0445】

20

実施形態110．PEG_{2k}-DMGを約0%～約5%の量で含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0446】

実施形態111．PEG-1を約0%～約5%の量で含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0447】

実施形態112．約40mol%～約60mol%の先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、約0mol%～約20mol%のDSPCと、約30mol%～約50mol%のコレステロールと、約0mol%～約5mol%のPEG_{2k}-DMGと、を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

30

【0448】

実施形態113．約40mol%～約60mol%の先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物と、約0mol%～約20mol%のDSPCと、約30mol%～約50mol%のコレステロールと、約0mol%～約5mol%のPEG-1と、を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは充填されたLNP。

【0449】

実施形態114．前記治療薬及び／または予防薬の封入効率が、80%～100%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0450】

実施形態115．前記脂質成分対前記mRNAの重量／重量比が、約10：1～約60：1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

40

【0451】

実施形態116．前記脂質成分対前記mRNAの重量／重量比が、約20：1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0452】

実施形態117．N：P比が、約5：1～約8：1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNP。

【0453】

実施形態118．先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNPと、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

50

【0454】

実施形態119. 凍結保護剤、緩衝液、またはそれらの組み合わせをさらに含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0455】

実施形態120. 前記凍結保護剤が、スクロースを含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0456】

実施形態121. 前記凍結保護剤が、酢酸ナトリウムを含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0457】

実施形態122. 前記凍結保護剤が、スクロース及び酢酸ナトリウムを含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0458】

実施形態123. 前記緩衝液が、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、及びトリス緩衝液からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0459】

実施形態124. 対象内の細胞に治療薬及び／または予防薬を送達する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNPを前記対象に投与することを含む、方法。

【0460】

実施形態125. 対象の臓器に治療薬及び／または予防薬を特異的に送達する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNPを前記対象に投与することを含む、方法。

【0461】

実施形態126. 対象の標的組織への治療剤及び／または予防剤の向上された送達のための方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNPを前記対象に投与することを含む、方法。

【0462】

実施形態127. 対象内の細胞において目的のポリペプチドを生成する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNPを前記対象に投与することを含む、方法。

【0463】

実施形態128. 疾患または障害の治療を必要とする対象における疾患または障害を治療する方法であって、前記方法が、治療有効量の先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNPを前記対象に投与することを含む、方法。

【0464】

実施形態129. 治療薬及び／または予防薬を対象内の細胞に送達するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNPの使用。

【0465】

実施形態130. 治療薬及び／または予防薬を対象の臓器に特異的に送達するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNPの使用。

【0466】

実施形態131. 対象の標的組織への治療剤及び／または予防剤の向上された送達のための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNPの使用。

【0467】

実施形態132. 対象内の細胞において目的のポリペプチドを生成するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか1つに記載の充填されたLNPの使用。

【0468】

10

20

30

40

50

実施形態 133. 疾患または障害の治療を必要とする対象における疾患または障害を治療するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の充填された LNP の使用。

【0469】

実施形態 134. 対象内の細胞への治療薬及び／または予防薬の送達に使用するための、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の充填された LNP であって、前記送達が、治療有効量の前記充填された LNP を前記対象に投与することを含む、充填された LNP。

【0470】

実施形態 135. 対象の臓器への治療薬及び／または予防薬の特異的な送達に使用するための、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の充填された LNP であって、前記送達が、治療有効量の前記充填された LNP を前記対象に投与することを含む、充填された LNP。

10

【0471】

実施形態 136. 対象の標的組織への治療剤及び／または予防剤の向上された送達に使用するための、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の充填された LNP であって、前記使用が、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の充填された LNP を前記対象に投与することを含む、充填された LNP。

【0472】

実施形態 137. 対象内の細胞における目的のポリペプチドの生成に使用するための、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の充填された LNP であって、前記使用が、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の充填された LNP を前記対象に投与することを含む、充填された LNP。

20

【0473】

実施形態 138. 疾患または障害の治療を必要とする対象における疾患または障害の治療に使用するための、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の充填された LNP であって、前記治療が、治療有効量の前記充填された LNP を前記対象に投与することを含む、充填された LNP。

【0474】

実施形態 139. 対象内の細胞に治療薬及び／または予防薬を送達する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

30

【0475】

実施形態 140. 対象の臓器に治療薬及び／または予防薬を特異的に送達する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【0476】

実施形態 141. 対象の標的組織への治療剤及び／または予防剤の向上された送達のための方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【0477】

実施形態 142. 対象内の細胞において目的のポリペプチドを生成する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の充填された LNP を前記対象に投与することを含む、方法。

40

【0478】

実施形態 143. 疾患または障害の治療を必要とする対象における疾患または障害を治療する方法であって、前記方法が、治療有効量の先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【0479】

実施形態 144. 治療薬及び／または予防薬を対象内の細胞に送達するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物の使用。

【0480】

50

実施形態 145. 治療薬及び／または予防薬を対象の臓器に特異的に送達するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物の使用。

【0481】

実施形態 146. 対象の標的組織への治療剤及び／または予防剤の向上された送達のための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物の使用であって、前記方法が、前記先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、使用。

【0482】

実施形態 147. 対象内の細胞において目的のポリペプチドを生成するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物の使用。

10

【0483】

実施形態 148. 疾患または障害の治療を必要とする対象における疾患または障害を治療するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物の使用。

【0484】

実施形態 149. 対象内の細胞への治療薬及び／または予防薬の送達に使用するための、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物であって、前記送達、治療有効量の前記薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、薬学的組成物。

【0485】

実施形態 150. 対象の臓器への治療薬及び／または予防薬の特異的な送達に使用するための、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物であって、前記送達、治療有効量の前記薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、薬学的組成物。

20

【0486】

実施形態 151. 対象の標的組織への治療剤及び／または予防剤の向上された送達に使用するための、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物であって、前記使用が、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、薬学的組成物。

【0487】

実施形態 152. 対象内の細胞における目的のポリペプチドの生成に使用するための、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物であって、前記使用が、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、薬学的組成物。

30

【0488】

実施形態 153. 疾患または障害の治療を必要とする対象における疾患または障害の治療に使用するための、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物であって、前記治療が、治療有効量の前記薬学的組成物を対象に投与することを含む、薬学的組成物。

【0489】

実施形態 154. 前記臓器が、肝臓、腎臓、肺、及び脾臓からなる群から選択される、使用のための、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の方法、使用、または充填された LNP、または薬学的組成物。

【0490】

40

実施形態 155. 前記標的組織が、肝臓、腎臓、肺、及び脾臓からなる群から選択される、使用のための、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の方法、使用、または充填された LNP、または薬学的組成物。

【0491】

実施形態 156. 前記投与が、非経口で実施される、使用のための、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の方法、または充填された LNP、または薬学的組成物。

【0492】

実施形態 157. 前記投与が、筋肉内、皮内、皮下、及び／または静脈内で実施される、使用のための、方法、または充填された LNP、または薬学的組成物。

【0493】

50

実施形態 158. 前記医薬品が、非経口投与用である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の使用。

【0494】

実施形態 159. 前記医薬品が、筋肉内、皮内、皮下、及び／または静脈内投与用である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の使用。

【0495】

実施形態 160. 前記対象が、ヒトである、使用のための、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の方法、使用、または充填された LNP、または薬学的組成物。

【0496】

同等物

本開示は、その詳細な説明とともに説明されているが、前述の説明は、添付の特許請求の範囲によって定義される本開示の範囲を例示することを意図し、限定するものではないことを理解されたい。他の態様、利点、及び変更は、以下の特許請求の範囲の範囲内にある。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (72)発明者 ベネナート、ケリー イー。
 アメリカ合衆国 01776 マサチューセッツ州 サドベリー リンカーン ロード 415
- (72)発明者 ビスワス、スーヴィク
 アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州 ケンブリッジ テクノロジー スクエア 200
 モデルナティエックス インコーポレイテッド内
- (72)発明者 コーネバイス、マーク
 アメリカ合衆国 02474 マサチューセッツ州 アーリントン ロナルド ロード 15
- (72)発明者 ヘネシー、エドワード
 アメリカ合衆国 02090 マサチューセッツ州 ウェストウッド オルダー ロード 266
- (72)発明者 クマラシング、エララヘワゲ エス。
 アメリカ合衆国 01451 マサチューセッツ州 ハーバード リトルトン ロード 15 4ビー
- 審査官 神谷 昌克
- (56)参考文献 特表2018-532721 (JP, A)
 国際公開第2018/170306 (WO, A1)
 特表2018-533573 (JP, A)
 国際公開第2018/232120 (WO, A1)
 国際公開第2015/095346 (WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
 C07C
 A61K
 CAplus/REGISTRY (STN)