

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和7年4月28日(2025.4.28)

【国際公開番号】WO2022/226008
 【公表番号】特表2024-517644(P2024-517644A)
 【公表日】令和6年4月23日(2024.4.23)
 【年通号数】公開公報(特許)2024-075
 【出願番号】特願2023-564141(P2023-564141)
 【国際特許分類】

10

- C 0 7 C 2 2 9 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 4 7 / 1 8 (2 0 1 7 . 0 1)
- A 6 1 K 4 7 / 2 8 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 4 7 / 2 4 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 4 7 / 3 4 (2 0 1 7 . 0 1)
- A 6 1 K 9 / 5 6 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 4 8 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 3 1 / 7 1 1 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 1 / 1 6 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 3 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 7 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 7 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 9 / 1 4 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 1 7 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 2 1 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 2 5 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 2 5 / 1 4 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 2 5 / 1 6 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 2 5 / 2 8 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 2 7 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
- C 0 7 C 3 2 3 / 5 2 (2 0 0 6 . 0 1)
- C 1 2 N 1 5 / 1 1 3 (2 0 1 0 . 0 1)
- C 1 2 N 1 5 / 8 6 (2 0 0 6 . 0 1)

20

30

【 F I 】

- C 0 7 C 2 2 9 / 1 2 C S P
- A 6 1 K 4 7 / 1 8 Z N A
- A 6 1 K 4 7 / 2 8
- A 6 1 K 4 7 / 2 4
- A 6 1 K 4 7 / 3 4
- A 6 1 K 9 / 5 6
- A 6 1 K 4 8 / 0 0
- A 6 1 K 3 1 / 7 1 1
- A 6 1 P 1 / 1 6
- A 6 1 P 3 / 0 0
- A 6 1 P 3 / 0 6
- A 6 1 P 7 / 0 6

40

50

A 6 1 P 7 / 0 4
 A 6 1 P 9 / 0 0
 A 6 1 P 9 / 1 4
 A 6 1 P 1 7 / 0 0
 A 6 1 P 2 1 / 0 0
 A 6 1 P 2 5 / 0 2
 A 6 1 P 2 5 / 1 4
 A 6 1 P 2 5 / 1 6
 A 6 1 P 2 5 / 2 8
 A 6 1 P 2 7 / 0 2
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 A 6 1 P 4 3 / 0 0
 C 0 7 C 3 2 3 / 5 2
 C 1 2 N 1 5 / 1 1 3 Z
 C 1 2 N 1 5 / 8 6 Z

10

【手続補正書】

【提出日】令和7年4月18日(2025.4.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

20

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

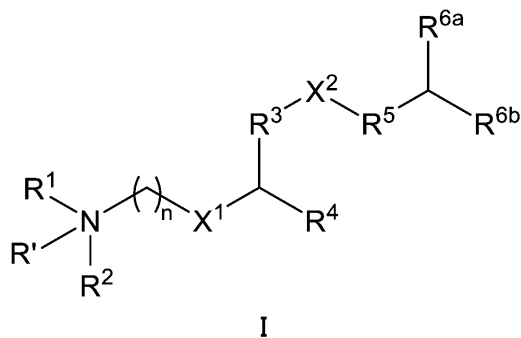
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iで表される脂質、

【化85】



30

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

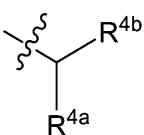
R' が、存在しないか、水素又はC₁ ~ C₆アルキルであり、但し、R' が水素又はC₁ ~ C₆アルキルである場合、R'、R¹、及びR²が全て結合している窒素原子はプロトン化されており、

40

R¹及びR²が、それぞれ独立して、水素、C₁ ~ C₆アルキル、又はC₂ ~ C₆アルケニルであり、

R³が、C₁ ~ C₁₂アルキレン又はC₂ ~ C₁₂アルケニレンであり、R⁴が、C₁ ~ C₁₆非分岐アルキル、C₂ ~ C₁₆非分岐アルケニル、又は

【化86】



50

であり、式中、

R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_{16}$ 非分岐アルキル又は $C_2 \sim C_{16}$ 非分岐アルケニルであり、

R^5 が、存在しないか、 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は $C_2 \sim C_8$ アルケニレンであり、

R^{6a} 及び R^{6b} が、それぞれ独立して、 $C_7 \sim C_{16}$ アルキル又は $C_7 \sim C_{16}$ アルケニルであり、但し、 R^{6a} 及び R^{6b} 中の合わせた炭素原子の総数が、15より大きく、

X^1 及び X^2 が、それぞれ独立して、 $-OC(=O)-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=S)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、

$-C(=O)S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-C(R^a)=N-$ 、 $-N=C(R^a)-$ 、 $-C(R^a)=NO-$ 、 $-O-N=C(R^a)-$ 、 $-C(=O)NR^a-$ 、

$-NR^aC(=O)-$ 、 $-NR^aC(=O)NR^a-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-OSi(R^a)_2O-$ 、 $-C(=O)(CR^a_2)C(=O)O-$ 、又は $OC(=O)(CR^a_2)C(=O)-$ であり、式中、

R^a が、各出現に対して、独立して、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

n が、1、2、3、4、5、及び6から選択される整数である、脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

X^1 及び X^2 が、同一である、請求項1に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

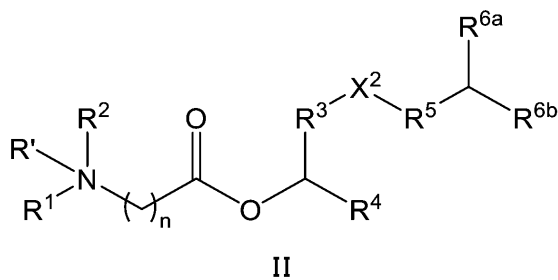
X^1 及び X^2 が、それぞれ独立して、 $-OC(=O)-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=S)-$ 、

$-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、又は $-S-S-$ である、請求項1に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

前記脂質が、式IIで表され、

【化87】

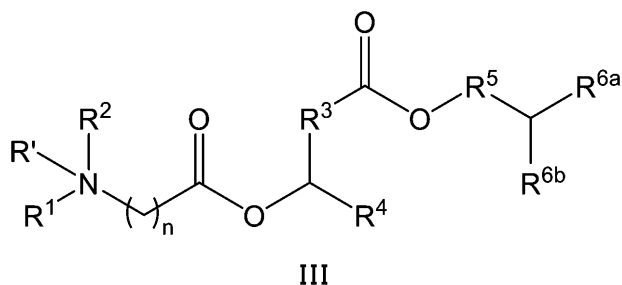


式中、 n が、1、2、3、及び4から選択される整数である、請求項1に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

前記脂質が、式IIIで表され、

【化88】



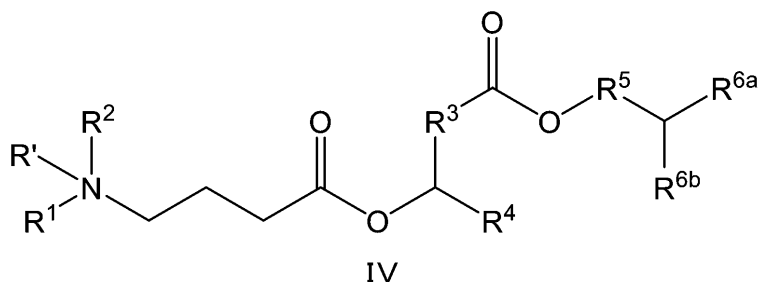
式中、 n が、1、2、及び3から選択される整数である、請求項1に記載の脂質、又はそ

の薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記脂質が、式 IV で表される、

【化 89】



10

請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R¹ 及び R² が、それぞれ独立して、水素、C₁ ~ C₃ アルキル、又は C₂ ~ C₃ アルケニルである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

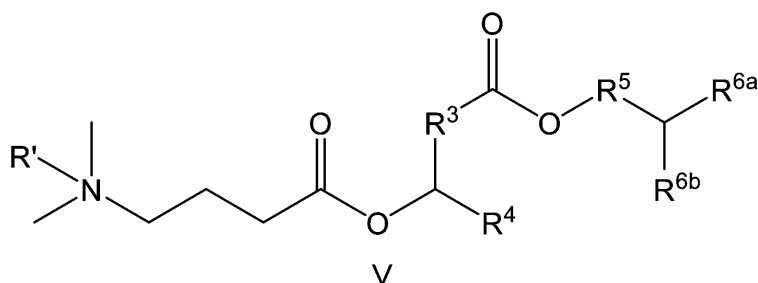
R¹ 及び R² が、それぞれ独立して、水素、C₁ ~ C₂ アルキルである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 9】

前記脂質が、式 V で表される、

【化 90】



30

請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R³ が、C₁ ~ C₉ アルキレン又は C₂ ~ C₉ アルケニレンである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R³ が、C₁ ~ C₇ アルキレンである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R³ が、C₇ アルキレン、C₆ アルキレン、C₅ アルキレン、C₄ アルキレン、及び C₃ アルキレンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 13】

R⁵ が、存在しないか、C₁ ~ C₄ アルキレン、又は C₂ ~ C₄ アルケニレンである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

R⁵ が、存在しない、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R⁵ が、C₁ アルキレン、C₂ アルキレン、C₃ アルキレン、及び C₄ アルキレンから

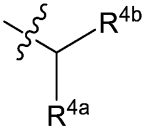
50

なる群から選択される、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

R⁴ が、C₁ ~ C₁₄ 非分岐アルキル、C₂ ~ C₁₄ 非分岐アルケニル、又は

【化 9 1】



であり、式中、R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ独立して、C₁ ~ C₁₂ 非分岐アルキル又は C₂ ~ C₁₂ 非分岐アルケニルである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 17】

R⁴ が、C₂ ~ C₁₂ 非分岐アルキル又は C₂ ~ C₁₂ 非分岐アルケニルである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

R⁴ が、C₅ ~ C₁₂ 非分岐アルキルである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

R⁴ が、C₆ 非分岐アルキル、C₇ 非分岐アルキル、C₈ 非分岐アルキル、及び C₉ 非分岐アルキルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 20】

R⁴ が、C₁₀ ~ C₁₂ 非分岐アルキルである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

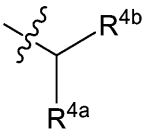
R⁴ が、C₂ ~ C₇ 非分岐アルキル又は C₂ ~ C₇ 非分岐アルケニルである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

R⁴ が、

30

【化 9 2】



であり、式中、R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ独立して、C₅ ~ C₉ 非分岐アルキルである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

R^{6a} 及び R^{6b} が、それぞれ独立して、C₇ ~ C₁₄ アルキル又は C₇ ~ C₁₄ アルケニルである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 24】

R^{6a} 及び R^{6b} が、それぞれ独立して、C₇ アルキル、C₈ アルキル、C₉ アルキル、C₁₀ アルキル、C₁₁ アルキル、C₁₂ アルキル、C₈ アルケニル、C₁₀ アルケニル、C₁₁ アルケニル、又は C₁₂ アルケニルである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

R^{6a} 及び R^{6b} が、それぞれ独立して、C₇ アルキル、C₈ アルキル、C₉ アルキル、C₁₀ アルキル、C₁₁ アルキル、又は C₁₂ アルキルである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 26】

R^{6a} 及び R^{6b} が、それぞれ独立して、C₉アルキル、C₁₀アルキル、C₁₁アルキル、C₁₂アルキル、C₁₃アルキル、C₁₄アルキル、C₁₅アルキル、C₁₆アルキル、C₉アルケニル、C₁₀アルケニル、C₁₁アルケニル、C₁₂アルケニル、C₁₃アルケニル、C₁₄アルケニル、C₁₅アルケニル、又はC₁₆アルケニルである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

R^{6a} 及び R^{6b} が、それぞれ独立して、C₉アルキル、C₁₀アルキル、C₁₁アルキル、C₁₂アルキル、C₁₃アルキル、C₁₄アルキル、C₁₅アルキル、及びC₁₆アルキルである、請求項 2.6 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 28】

R^{6a} 及び R^{6b} が、各々、同じ数の炭素原子を含有する、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

R^{6a} 及び R^{6b} が、同一である、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

R^{6a} 及び R^{6b} が、両方ともC₇アルキル、C₈アルキル、C₉アルキル、C₁₀アルキル、C₁₁アルキル又はC₁₂アルキルである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 31】

R^{6a} 及び R^{6b} が、各々、異なる数の炭素原子を含有する、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

R^{6a} が、C₉アルキルであり、R^{6b} が、C₈アルキルである；R^{6a} が、C₈アルキルであり、R^{6b} が、C₉アルキルである；R^{6a} が、C₉アルキルであり、R^{6b} が、C₁₀アルキルである；又はR^{6a} が、C₁₀アルキルであり、R^{6b} が、C₉アルキルである、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 33】

R' が、存在しない、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

30

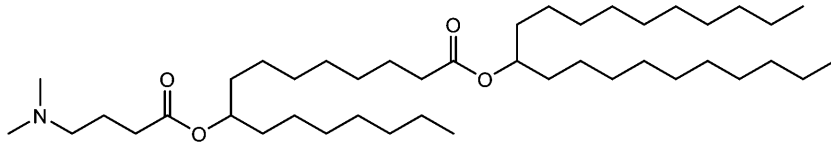
【請求項 34】

前記脂質が、

40

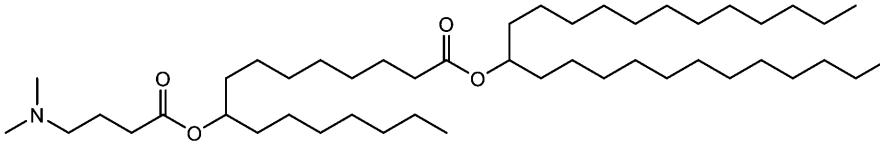
50

【化 9 3】



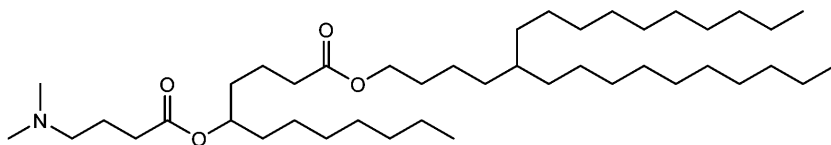
ヘニコサン-11-イル9-((4-ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシヘキサデカノエート ;

(脂質1)



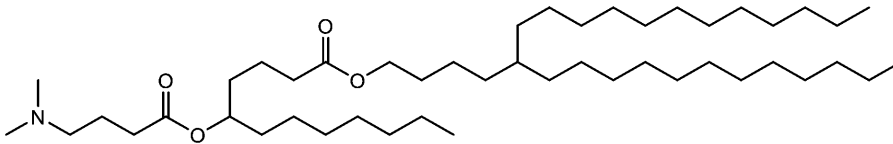
ペンタコサン-13-イル9-((4-ジメチルアミノ)ブタノイル)ヘキサデカノエート ;

(脂質2)



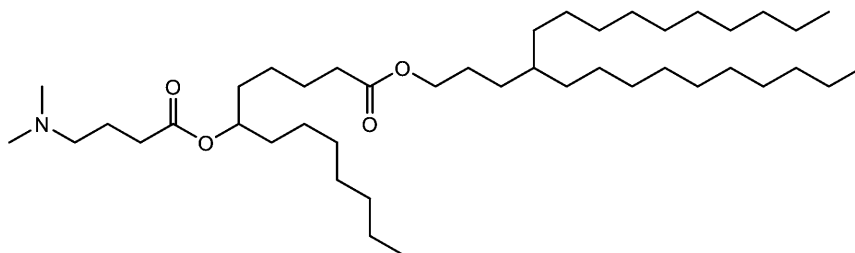
5-デシルペンタデシル5-((4-ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシドデカノエート ;

(脂質3)



5-ドデシルヘプタデシル5-((4-ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシドデカノエート ;

(脂質4)



4-デシルテトラデシル6-((4-ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシトリデカンノエート ;

(脂質5)

10

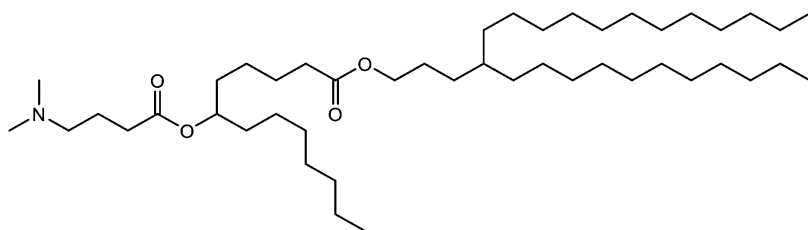
20

30

40

50

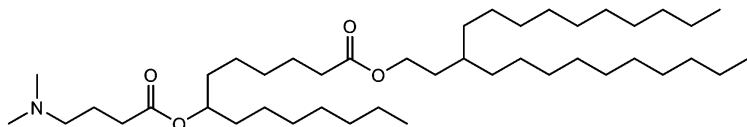
【化 9 4】



4-ドデシルヘキサデシル6-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)トリデカノエート ;

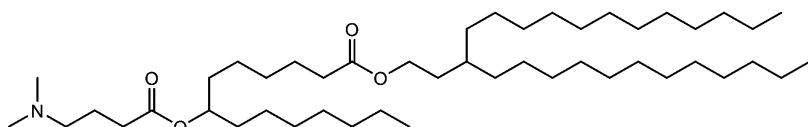
(脂質6)

10



3-ドデシルトリデシル7-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)テトラデカンデカノエート ;

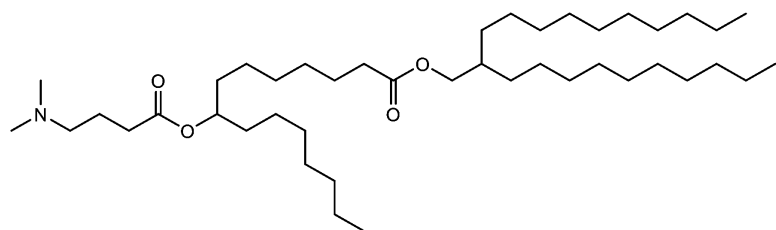
(脂質7)



3-ドデシルペンタデシル7-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)テトラデカノエート ;

(脂質8)

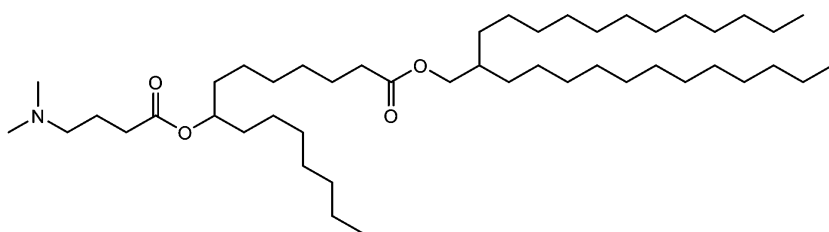
20



2-ドデシルドデシル8-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ペンタデカノエート ;

(脂質9)

30



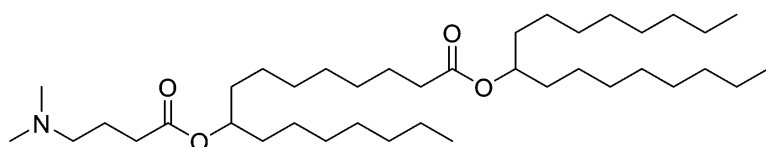
2-ドデシルテトラデシル8-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ペンタデカノエート ;

(脂質10)

40

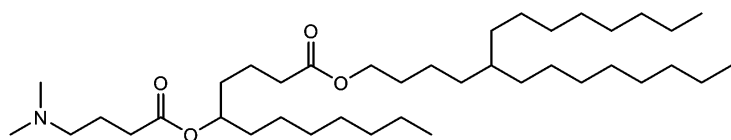
50

【化 9 5】



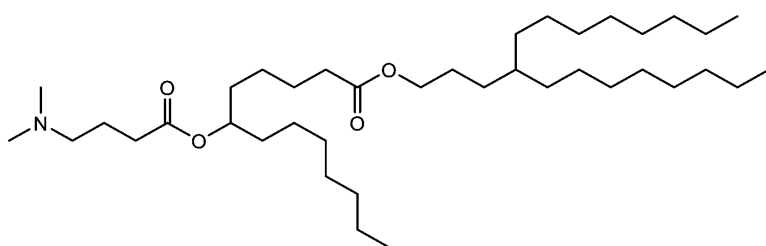
ヘプタデカン-9-イル9-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘキサデカノエート ;

(脂質11)



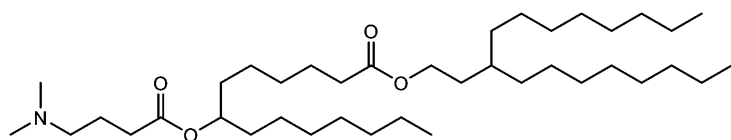
5-オクチルトリデシル5-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ドデカノエート ;

(脂質12)



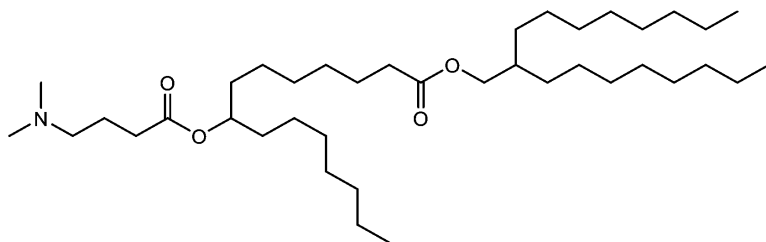
4-オクチルドデシル6-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)トリデカノエート ;

(脂質13)



3-オクチルウンデシル7-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)テトラデカノエート ;

(脂質14)



2-オクチルセシル8-((4-(ジメチルアミノ)ブタニオール(butanyol))オキシ)ペンタデカノエート ;

(脂質15)

10

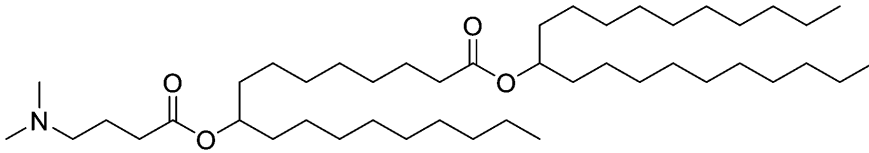
20

30

40

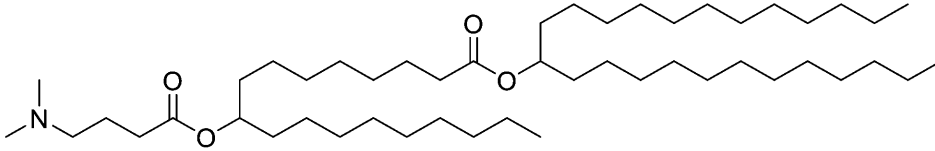
50

【化 9 6】



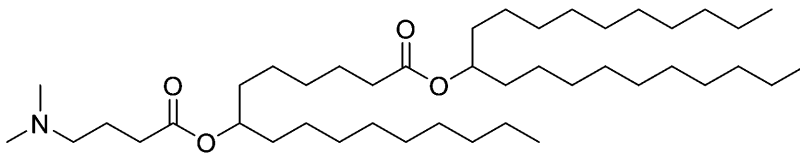
ヘニコサン-11-イル9-((4-ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)オクタデカノエート ;

(脂質16)



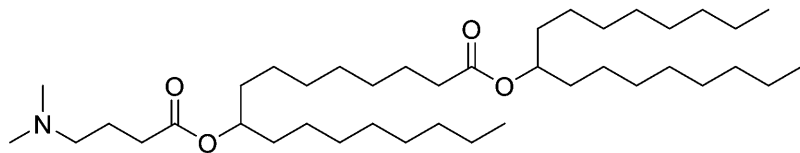
ペンタコサン-13-イル9-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)オクタデカノエート ;

(脂質17)



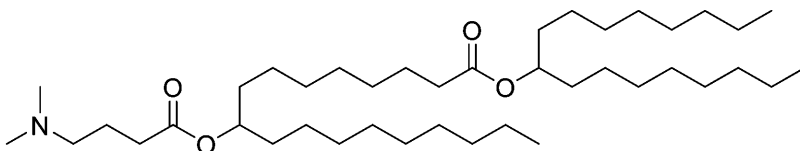
ヘニコサン-11-イル7-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘキサデカノエート ;

(脂質18)



ヘプタデカン-9-イル9-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘプタデカノエート ;

(脂質19)



ヘプタデカン-9-イル9-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)オクタデカノエート ;

(脂質20)

10

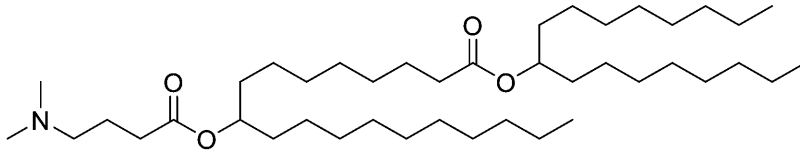
20

30

40

50

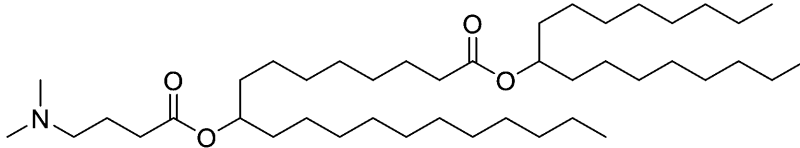
【化 9 7】



ヘプタデカン-9-イル9-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ノナデカノエート ;

(脂質21)

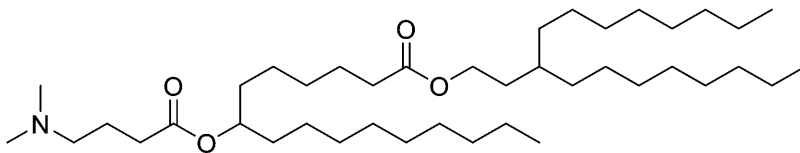
10



ヘプタデカン-9-イル9-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)イコサノエート ;

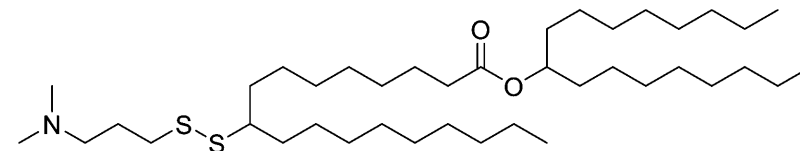
(脂質22)

20



3-オクチルウンデシル7-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘキサデカノエート ;

(脂質23)及び



ヘプタデカン-9-イル9-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)ジスルファニール)オクタデカノエート

30

(脂質25)

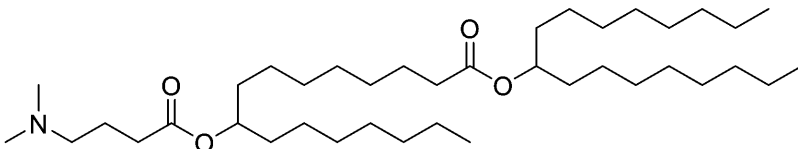
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

前記脂質が、

【化 1 0 1】

40



ヘプタデカン-9-イル9-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘキサデカノエート ;

(脂質11)

である、請求項 3 4 に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の脂質、又はその薬学的に許容される塩、及び治療用核酸を含む、脂質ナノ粒子 (LNP)。

50

【請求項 37】

前記治療用核酸が、前記脂質内に封入されている、請求項 36 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 38】

前記治療用核酸が、ミニ遺伝子、プラスミド、ミニサークル、低分子干渉 RNA (si RNA)、マイクロ RNA (mi RNA)、アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO)、リボザイム、ceDNA、ミニストリング、doggy bone (商標)、プロテロメア閉端 DNA、又はダンベル直鎖状 DNA、ダイサー基質 dsRNA、低分子ヘアピン RNA (shRNA)、非対称干渉 RNA (aiRNA)、mRNA、tRNA、rRNA、DNA ウイルスベクター、ウイルス RNA ベクター、非ウイルスベクター、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 36 に記載の脂質ナノ粒子。

10

【請求項 39】

前記治療用核酸が、閉端 DNA (ceDNA)、mRNA 又は siRNA である、請求項 36 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 40】

ステロールを更に含む、請求項 36 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 41】

前記ステロールが、コレステロール又はベータ - シトステロールである、請求項 40 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 42】

非カチオン性脂質を更に含む、請求項 36 に記載の脂質ナノ粒子。

20

【請求項 43】

前記非カチオン性脂質が、ジステアロイル - sn - グリセロ - ホスホエタノールアミン (DSPE)、ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC)、ジオレオイルホスファチジルコリン (DOPC)、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、ジオレオイルホスファチジルグリセロール (DOPG)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール (DPPG)、ジオレオイル - ホスファチジルエタノールアミン (DPE)、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン (POPC)、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)、ジオレオイル - ホスファチジルエタノールアミン 4 - (N - マレイミドメチル) - シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (DPE - mal)、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン (DPPE)、ジミリストイルホスホエタノールアミン (DMPE)、ジステアロイル - ホスファチジル - エタノールアミン (DSPE)、モノメチル - ホスファチジルエタノールアミン (16 - O - モノメチル PE など)、ジメチル - ホスファチジルエタノールアミン (16 - O - ジメチル PE など)、18 - 1 - トランス PE、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 (SOPE)、水素化ダイズホスファチジルコリン (HSPC)、卵ホスファチジルコリン (EPC)、ジオレオイルホスファチジルセリン (DOPS)、スフィンゴミエリン (SM)、ジミリストイルホスファチジルコリン (DMPC)、ジミリストイルホスファチジルグリセロール (DMPG)、ジステアロイルホスファチジルグリセロール (DSPG)、ジエルコイルホスファチジルコリン (DEPC)、パルミトイルオレオイルホスファチジルグリセロール (POPG)、ジェラドイル - ホスファチジルエタノールアミン (DEPE)、1, 2 - ジラウロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (DLPE) ; 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 (DPHYPE) ; レシチン、ホスファチジルエタノールアミン、リソレシチン、リソ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、ホスファチジリンシトール、スフィンゴミエリン、卵スフィンゴミエリン (ESM)、セファリン、カルジオリピン、ホスファチジカシド、セレブロシド、ジセチルホスフェート、リソホスファチジルコリン、ジリノレオイルホスファチジルコリン、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 42 に記載の脂質ナノ粒子。

30

40

【請求項 44】

前記非カチオン性脂質が、ジオレオイルホスファチジルコリン (DOPC)、ジステア

50

ロイルホスファチジルコリン (D S P C)、及びジオレオイル - ホスファチジルエタノールアミン (D O P E) からなる群から選択される、請求項 4 2 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 4 5】

少なくとも 1 つの P E G 化脂質を更に含む、請求項 3 6 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 4 6】

前記少なくとも 1 つの P E G 化脂質が、P E G - ジラウリルオキシプロピル；P E G - ジミリスチルオキシプロピル；P E G - ジパルミチルオキシプロピル、P E G - ジステア
 リルオキシプロピル；1 - (モノメトキシ - ポリエチレングリコール) - 2, 3 - ジミリス
 ストイルグリセロール (D M G - P E G)；P E G - ジラウリルグリセロール；P E G -
 ジパルミトイルグリセロール；P E G - ジステリルグリセロール；P E G - ジラウリルグ
 リカミド；P E G - ジミリスチルグリカミド；P E G - ジパルミトイルグリカミド；P E
 G - ジステリルグリカミド；(1 - [8 ' - (コレスト - 5 - エン - 3 [ベータ] - オキ
 シ) カルボキサミド - 3 ' , 6 ' - ジオキサオクタニル] カルバモイル - [オメガ] - メチ
 ル - ポリ (エチレングリコール) (P E G - コレステロール)；3, 4 - ジテトラデコキ
 シルベンジル - [オメガ] - メチル - ポリ (エチレングリコール) エーテル (P E G - D
 M B)、及び 1, 2 - ジミリスチル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン -
 N - [メトキシ (ポリエチレングリコール)] (D S P E - P E G) からなる群から選択
 される、請求項 4 5 に記載の脂質ナノ粒子。

10

【請求項 4 7】

組織特異的標的化リガンドを更に含む、請求項 3 6 に記載の脂質ナノ粒子。

20

【請求項 4 8】

前記組織特異的標的化リガンドが、N - アセチルガラクトサミン (G a l N A c)、G
 a l N A c 誘導体又は抗体である、請求項 4 7 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 4 9】

前記カチオン性脂質が、約 3 0 % ~ 約 8 0 % のモルパーセンテージで存在する；

前記ステロールが、約 2 0 % ~ 約 5 0 % のモルパーセンテージで存在する；

前記非カチオン性脂質が、約 2 % ~ 約 2 0 % のモルパーセンテージで存在する；

前記少なくとも 1 つの P E G 化脂質が、約 2 . 1 % ~ 約 1 0 % のモルパーセンテージで
 存在する；及び / 又は

前記 P E G 化脂質コンジュゲートが、約 0 . 1 % ~ 約 1 0 % のモルパーセンテージで存
 在する、請求項 3 6 に記載の脂質ナノ粒子。

30

【請求項 5 0】

請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の脂質と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む
 薬学的組成物。

【請求項 5 1】

対象における遺伝性障害を治療する方法における使用のための組成物であって、請求項
 3 6 に記載の脂質ナノ粒子を含む、使用のための組成物。

【請求項 5 2】

前記対象が、ヒトである、請求項 5 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 5 3】

前記遺伝性障害が、メラノーマ、血友病 A (凝固因子 V I I I (F V I I I) 欠損症)
 及び血友病 B (凝固因子 I X (F I X) 欠損症)、嚢胞性線維症 (C F T R 欠損)、家族
 性高コレステロール血症 (L D L 受容体欠損)、肝芽細胞腫、ウィルソン病、フェニルケ
 トン尿症 (P K U)、先天性肝性ポルフィリン症、遺伝性肝代謝障害、レッシュナイハン
 症候群、サラセミア、色素性乾皮症、ファンコニ貧血、網膜色素変性症、毛細血管拡張性
 運動失調症、ブルーム症候群、網膜芽細胞腫、ムコ多糖蓄積症 (例えば、ハーラー症候群
 (M P S I)、シャイエ症候群 (M P S I S)、ハーラー・シャイエ症候群 (M P
 S I H - S)、ハンター症候群 (M P S I I)、サンフィリップ症候群 A 型 (M P
 S I I I A)、サンフィリップ症候群 B 型 (M P S I I I B)、サンフィリップ症候
 群 C 型 (M P S I I I C)、サンフィリップ症候群 D 型 (M P S I I I D)、モルキ

40

50

オ症候群 A 型 (M P S I V A)、モルキオ症候群 B 型 (M P S I V B)、マロトー・ラミー症候群 (M P S V I)、スライ症候群 (M P S V I I)、ヒアルロニダーゼ欠損症 (M P S I X)、ニーマン・ピック病 A / B 型、ニーマン・ピック病 C 1 型、ニーマン・ピック病 C 2 型、ファブリー病、シンドラー病、GM2 - ガングリオシドーシス I I 型 (サンドホフ病)、テイ・サックス病、異染色性白質ジストロフィー、クラッペ病、ムコリピドーシス I 型、ムコリピドーシス I I / I I I 型、ムコリピドーシス I V 型、シアリドーシス I 型、シアリドーシス I I 型、グリコーゲン蓄積症 I 型、グリコーゲン蓄積症 I I 型 (ポンペ病)、ゴーシェ病 I 型、ゴーシェ病 I I 型、ゴーシェ病 I I I 型、システン症、バッテン病、アスパルチルグルコサミン尿症、サラ病、ダノン病 (L A M P - 2 欠損症)、リソソーム酸性リパーゼ (L A L) 欠損症、神経セロイドリポフスチン症 (C L N 1 - 8、I N C L、及び L I N C L)、スフィンゴリピドーシス、ガラクトシアリドーシス、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、脊髄小脳失調症、脊髄性筋萎縮症、フリードライヒ運動失調症、デュシェンヌ筋ジストロフィー (D M D)、ベッカー筋ジストロフィー (B M D)、ジストロフィー表皮水疱症 (D E B)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ 1 欠損症、乳児期の全身性動脈石灰化 (G A C I)、レーバー先天性黒内障、シュタルガルト黄斑ジストロフィー (A B C A 4 欠損症)、オルニチントランスカルバミラーゼ (O T C) 欠損症、アッシャー症候群、加齢黄斑変性 (A M D)、アルファ - 1 アンチトリプシン欠損症、進行性家族性肝内胆汁うっ滞 (P F I C) I 型 (A T P 8 B 1 欠損症)、進行性家族性肝内胆汁うっ滞 (P F I C) I I 型 (A B C B 1 1 欠損症)、進行性家族性肝内胆汁うっ滞 (P F I C) I I I 型 (A B C B 4 欠損症)、進行性家族性肝内胆汁うっ滞 (P F I C) I V 型 (T J P 2 欠損症)、並びにカテプシン A 欠損症からなる群から選択される、請求項 5 1 又は 5 2 に記載の使用のための組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 6 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 2 5】

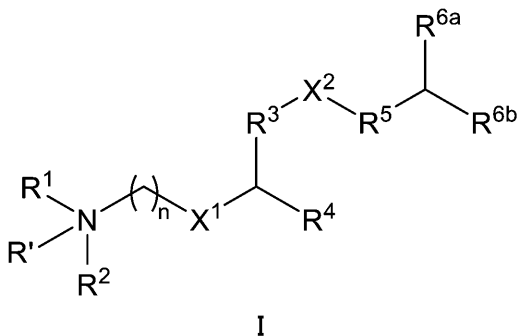
本明細書に記載される技術は、以下の実施例によって更に説明されており、決してこれらを更に限定するものと解釈されるべきではない。本発明は、本明細書に記載される特定の方法論、プロトコル、及び試薬等にいかなる様式でも限定されず、そのようなものとして変化し得ることを理解されたい。本明細書で使用される用語法は、特定の実施形態のみを説明する目的のためであり、単に特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲を限定することを意図されない。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 I で表されるカチオン性脂質、

【化 8 5】



I

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

10

20

30

40

50

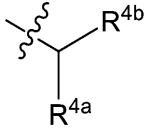
R' が、存在しないか、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルであり、但し、R' が水素又は C₁ ~ C₆ アルキルである場合、R'、R¹、及び R² が全て結合している窒素原子はプロトン化されており、

R¹ 及び R² が、それぞれ独立して、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、又は C₂ ~ C₆ アルケニルであり、

R³ が、C₁ ~ C₁₂ アルキレン又は C₂ ~ C₁₂ アルケニレンであり、

R⁴ が、C₁ ~ C₁₆ 非分岐アルキル、C₂ ~ C₁₆ 非分岐アルケニル、又は

【化 8 6】



10

であり、式中、

R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ独立して、C₁ ~ C₁₆ 非分岐アルキル又は C₂ ~ C₁₆ 非分岐アルケニルであり、

R⁵ が、存在しないか、C₁ ~ C₈ アルキレン、又は C₂ ~ C₈ アルケニレンであり、

R^{6a} 及び R^{6b} が、それぞれ独立して、C₇ ~ C₁₆ アルキル又は C₇ ~ C₁₆ アルケニルであり、但し、R^{6a} 及び R^{6b} 中の合わせた炭素原子の総数が、15 より大きく、

X¹ 及び X² が、それぞれ独立して、-OC(=O)-、-SC(=O)-、-OC(=S)-、-C(=O)O-

20

-C(=O)S-、-S-S-、-C(R^a)=N-、-N=C(R^a)-、-C(R^a)=NO-、-O-N=C(R^a)-、-C(=O)NR^a-、

-NR^aC(=O)-、-NR^aC(=O)NR^a-、-OC(=O)O-、-OSi(R^a)₂O-、-C(=O)(CR^a)₂C(=O)O-、又は OC(=O)(CR^a)₂C(=O)- であり、式中、

R^a が、各出現に対して、独立して、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルであり、

n が、1、2、3、4、5、及び 6 から選択される整数である、カチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 2)

30

X¹ 及び X² が、同一である、項目 1 に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3)

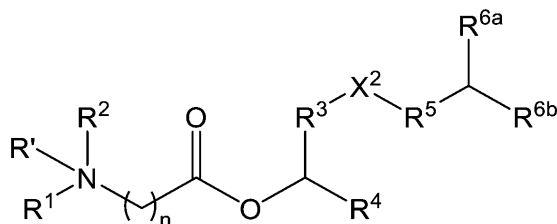
X¹ 及び X² が、それぞれ独立して、-OC(=O)-、-SC(=O)-、-OC(=S)-、

-C(=O)O-、-C(=O)S-、又は -S-S- である、項目 1 又は 2 に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 4)

前記脂質が、式 II で表されるか、

【化 8 7】



II

40

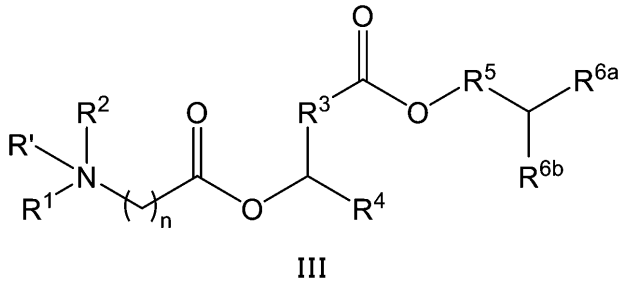
又はその薬学的に許容される塩であり、式中、n が、1、2、3、及び 4 から選択される整数である、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のカチオン性脂質。

50

(項目5)

前記脂質が、式IIIで表されるか、

【化88】



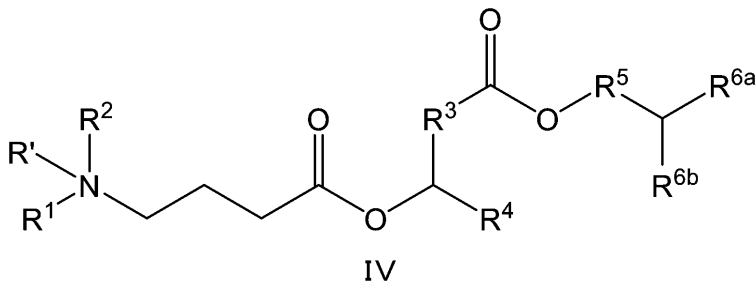
10

又はその薬学的に許容される塩であり、式中、nが、1、2、及び3から選択される整数である、項目1~4のいずれか一項に記載のカチオン性脂質。

(項目6)

前記脂質が、式IVで表されるか、

【化89】



20

又はその薬学的に許容される塩である、項目1~5のいずれか一項に記載のカチオン性脂質。

(項目7)

R¹及びR²が、それぞれ独立して、水素、C₁~C₃アルキル、又はC₂~C₃アルケニルである、項目1~6のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

30

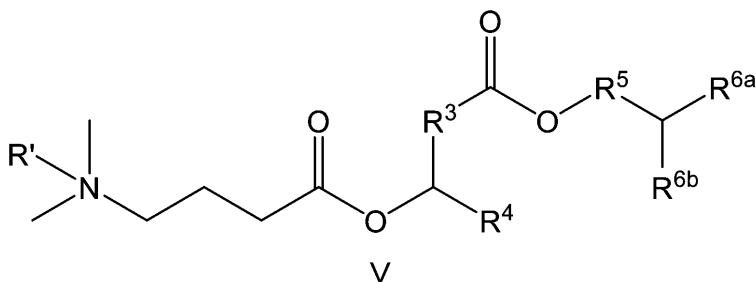
(項目8)

R¹及びR²が、それぞれ独立して、水素、C₁~C₂アルキルである、項目1~7のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目9)

前記脂質が、式Vで表されるか、

【化90】



40

又はその薬学的に許容される塩である、項目1~8のいずれか一項に記載のカチオン性脂質。

(項目10)

50

R³が、C₁~C₉アルキレン又はC₂~C₉アルケニレンである、項目1~9のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目11)

R³が、C₁~C₇アルキレンである、項目1~10のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目12)

R³が、C₇アルキレンである、項目1~10のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目13)

R³が、C₁~C₆アルキレンである、項目1~11のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

10

(項目14)

R³が、C₆アルキレンである、項目1~11及び13のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目15)

R³が、C₁~C₅アルキレンである、項目1~11及び13のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目16)

R³が、C₅アルキレンである、項目1~11、13、及び15のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

20

(項目17)

R³が、C₄アルキレンである、項目1~11、13、及び15のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目18)

R³が、C₃アルキレンである、項目1~11、13、及び15のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目19)

R⁵が、存在しないか、C₁~C₄アルキレン、又はC₂~C₄アルケニレンである、項目1~18のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目20)

R⁵が、存在しない、項目1~19のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

30

(項目21)

R⁵が、C₁アルキレンである、項目1~19のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目22)

R⁵が、C₂アルキレンである、項目1~19のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目23)

R⁵が、C₃アルキレンである、項目1~19のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

40

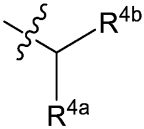
(項目24)

R⁵が、C₄アルキレンである、項目1~19のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目25)

R⁴が、C₁~C₁₄非分岐アルキル、C₂~C₁₄非分岐アルケニル、又は

【化 9 1】



であり、式中、 R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ独立して、 $C_{1} \sim C_{12}$ 非分岐アルキル又は $C_{2} \sim C_{12}$ 非分岐アルケニルである、項目1～24のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目26)

R^{4a} が、 $C_{2} \sim C_{12}$ 非分岐アルキル又は $C_{2} \sim C_{12}$ 非分岐アルケニルである、項目1～25のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目27)

R^{4a} が、 $C_{5} \sim C_{12}$ 非分岐アルキルである、項目1～26のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目28)

R^{4a} が、 C_{6} 非分岐アルキルである、項目1～27のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目29)

R^{4a} が、 C_{7} 非分岐アルキルである、項目1～27のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目30)

R^{4a} が、 C_{8} 非分岐アルキルである、項目1～27のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目31)

R^{4a} が、 C_{9} 非分岐アルキルである、項目1～27のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目32)

R^{4a} が、 $C_{10} \sim C_{12}$ 非分岐アルキルである、項目1～27のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

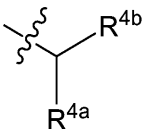
(項目33)

R^{4a} が、 $C_{2} \sim C_{7}$ 非分岐アルキル又は $C_{2} \sim C_{7}$ 非分岐アルケニルである、項目1～26のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目34)

R^{4a} が、

【化 9 2】



であり、式中、 R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ独立して、 $C_{5} \sim C_{9}$ 非分岐アルキルである、項目1～24のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目35)

R^{6a} 及び R^{6b} が、それぞれ独立して、 $C_{7} \sim C_{14}$ アルキル又は $C_{7} \sim C_{14}$ アルケニルである、項目1～34のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目36)

R^{6a} 及び R^{6b} が、それぞれ独立して、 C_{7} アルキル、 C_{8} アルキル、 C_{9} アルキル、

10

20

30

40

50

C₁₀アルキル、C₁₁アルキル、C₁₂アルキル、C₈アルケニル、C₁₀アルケニル、C₁₁アルケニル、又はC₁₂アルケニルである、項目1～35のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目37)

R^{6a}及びR^{6b}が、それぞれ独立して、C₇アルキル、C₈アルキル、C₉アルキル、C₁₀アルキル、C₁₁アルキル、又はC₁₂アルキルである、項目1～36のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目38)

R^{6a}及びR^{6b}が、それぞれ独立して、C₉アルキル、C₁₀アルキル、C₁₁アルキル、C₁₂アルキル、C₁₃アルキル、C₁₄アルキル、C₁₅アルキル、C₁₆アルキル、C₉アルケニル、C₁₀アルケニル、C₁₁アルケニル、C₁₂アルケニル、C₁₃アルケニル、C₁₄アルケニル、C₁₅アルケニル、又はC₁₆アルケニルである、項目1～34のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目39)

R^{6a}及びR^{6b}が、それぞれ独立して、C₉アルキル、C₁₀アルキル、C₁₁アルキル、C₁₂アルキル、C₁₃アルキル、C₁₄アルキル、C₁₅アルキル、及びC₁₆アルキルである、項目38に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目40)

R^{6a}及びR^{6b}が、互いに等しい数の炭素原子を含有する、項目1～39のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目41)

R^{6a}及びR^{6b}が、同一である、項目1～40のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目42)

R^{6a}及びR^{6b}が、両方ともC₇アルキルである、項目1～37、40、及び41のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目43)

R^{6a}及びR^{6b}が、両方ともC₈アルキルである、項目1～37、40、及び41のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目44)

R^{6a}及びR^{6b}が、両方ともC₉アルキルである、項目1～41のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目45)

R^{6a}及びR^{6b}が、両方ともC₁₀アルキルである、項目1～41のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目46)

R^{6a}及びR^{6b}が、両方ともC₁₁アルキルである、項目1～41のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目47)

R^{6a}及びR^{6b}が、両方ともC₁₂アルキルである、項目1～41のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目48)

R^{6a}及びR^{6b}が、各々、互いとは異なる数の炭素原子を含有する、項目1～39のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目49)

R^{6a}が、C₉アルキルであり、R^{6b}が、C₈アルキルである、項目1～39及び48のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目50)

R^{6a}が、C₈アルキルであり、R^{6b}が、C₉アルキルである、項目1～39及び48のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

(項目 5 1)

R^{6 a}が、C₉アルキルであり、R^{6 b}が、C₁₀アルキルである、項目 1 ~ 3 9 及び 4 8 のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 5 2)

R^{6 a}が、C₁₀アルキルであり、R^{6 b}が、C₉アルキルである、項目 1 ~ 3 9 及び 4 8 のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

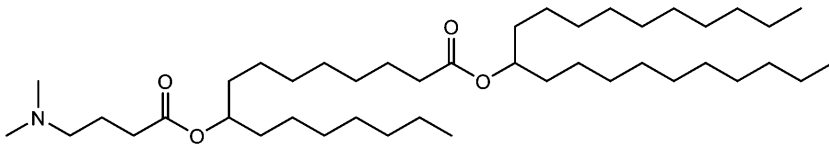
(項目 5 3)

R' が、存在しない、項目 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 5 4)

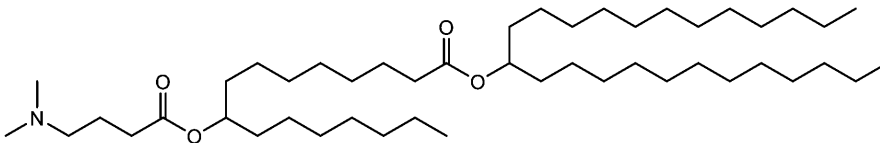
前記脂質が、以下から選択されるか、

【化 9 3】



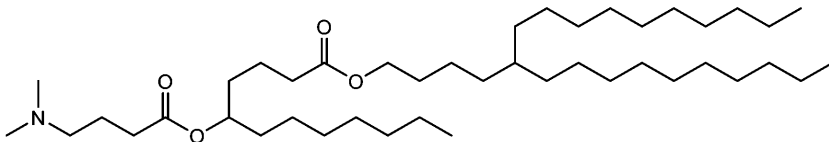
ヘニコサン-11-イル9-((4-ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘキサデカノエート ;

(脂質 1)



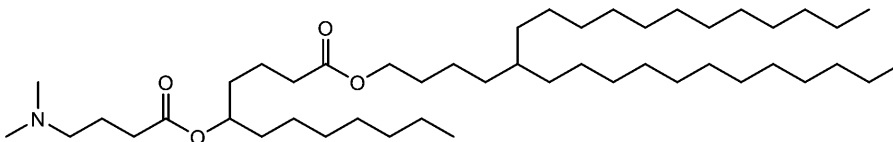
ペンタコサン-13-イル9-((4-ジメチルアミノ)ブタノイル)ヘキサデカノエート ;

(脂質 2)



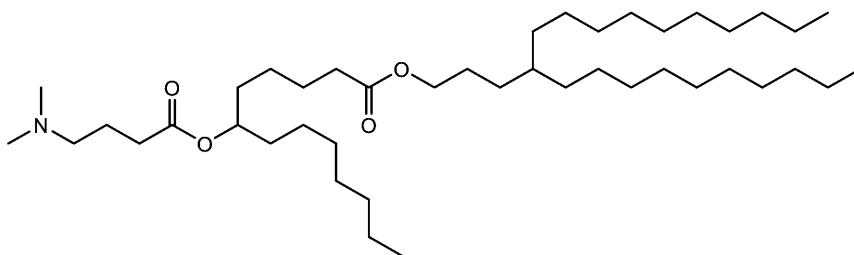
5-デシルペンタデシル5-((4-ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ドデカノエート ;

(脂質 3)



5-ドデシルヘプタデシル5-((4-ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ドデカノエート ;

(脂質 4)



4-デシルテトラデシル6-((4-ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)トリデカンノエート ;

(脂質 5)

10

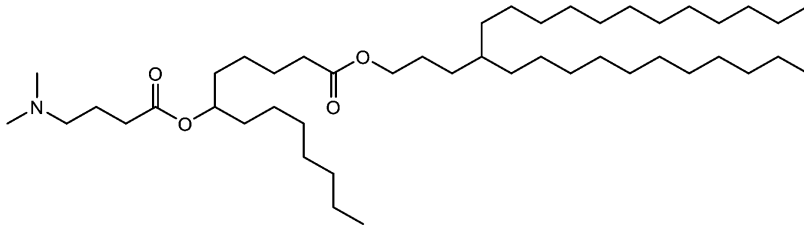
20

30

40

50

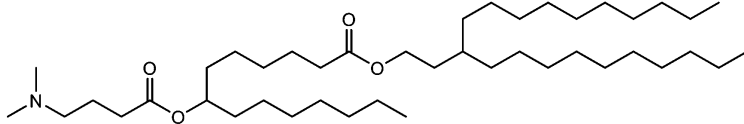
【化 9 4】



4-ドデシルヘキサデシル6-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)トリデカノエート ;

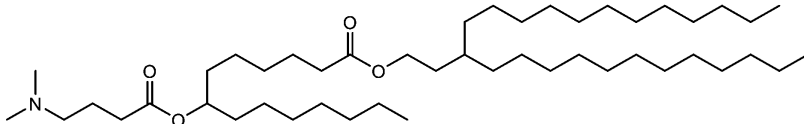
(脂質6)

10



3-ドデシルトリデシル7-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)テトラデカンデカノエート ;

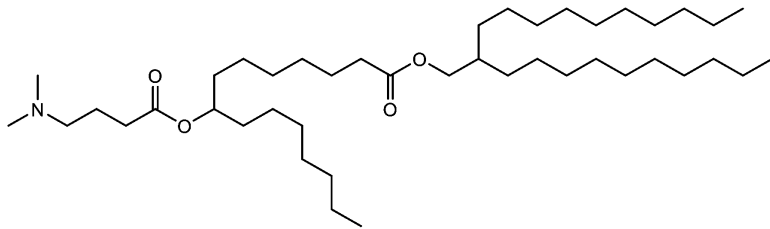
(脂質7)



3-ドデシルペンタデシル7-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)テトラデカノエート ;

(脂質8)

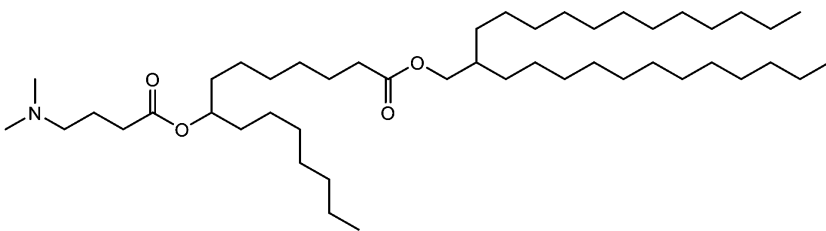
20



2-ドデシルドデシル8-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ペンタデカノエート ;

(脂質9)

30



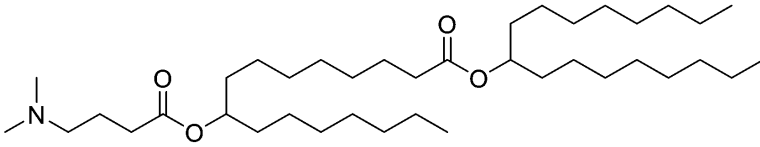
2-ドデシルテトラデシル8-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ペンタデカノエート ;

(脂質10)

40

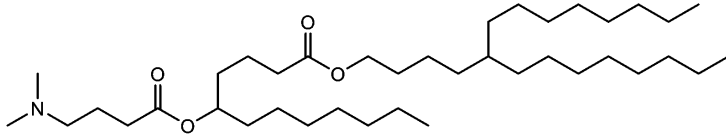
50

【化 9 5】



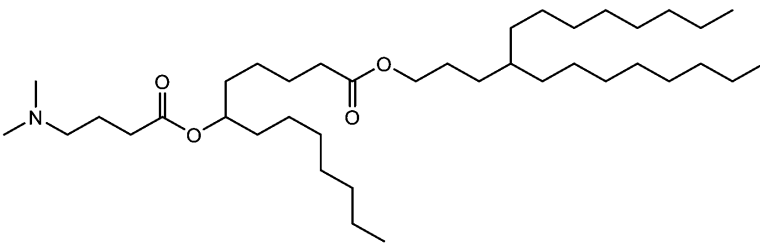
ヘプタデカン-9-イル9-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘキサデカノエート ;

(脂質11)



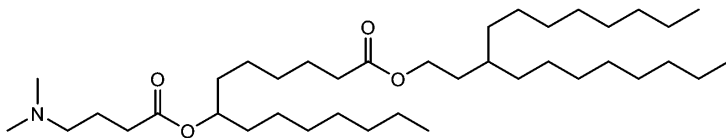
5-オクチルトリデシル5-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ドデカノエート ;

(脂質12)



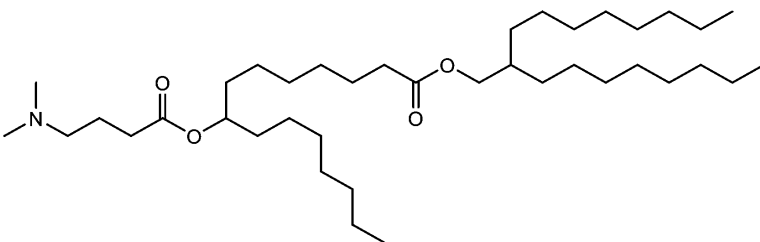
4-オクチルドデシル6-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)トリデカノエート ;

(脂質13)



3-オクチルウンデシル7-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)テトラデカノエート ;

(脂質14)



2-オクチルセシル8-((4-(ジメチルアミノ)ブタニオール(butanyol))オキシ)ペンタデカノエート ;

(脂質15)

10

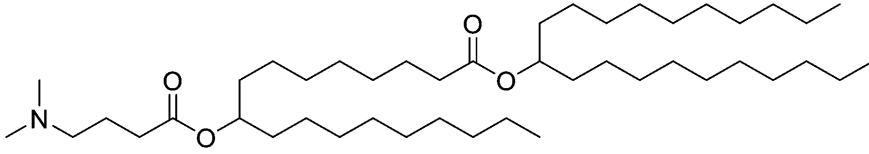
20

30

40

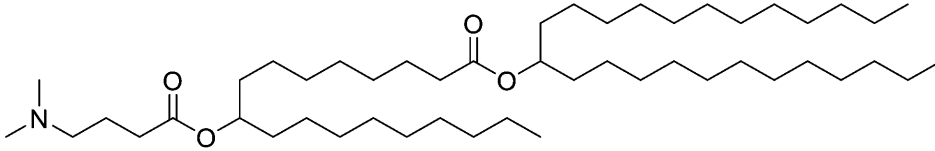
50

【化 9 6】



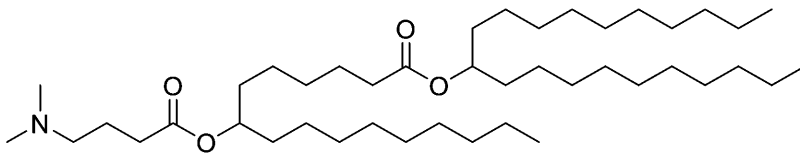
ヘニコサン-11-イル9-((4-ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)オクタデカノエート ;

(脂質16)



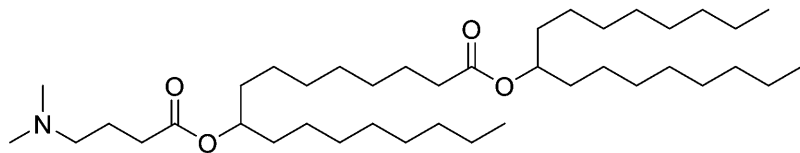
ペンタコサン-13-イル9-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)オクタデカノエート ;

(脂質17)



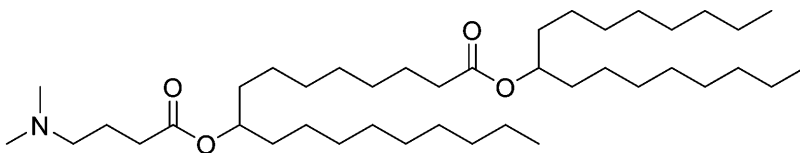
ヘニコサン-11-イル7-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘキサデカノエート ;

(脂質18)



ヘプタデカン-9-イル9-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘプタデカノエート ;

(脂質19)



ヘプタデカン-9-イル9-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)オクタデカノエート ;

(脂質20)

10

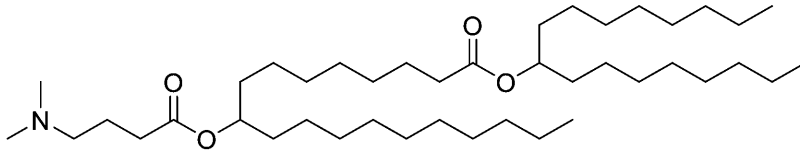
20

30

40

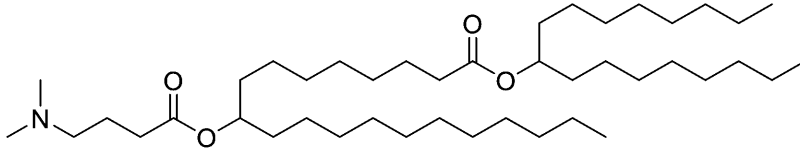
50

【化 9 7】



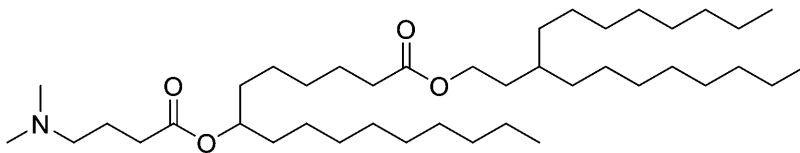
ヘプタデカン-9-イル9-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ノナデカノエート ;

(脂質21)



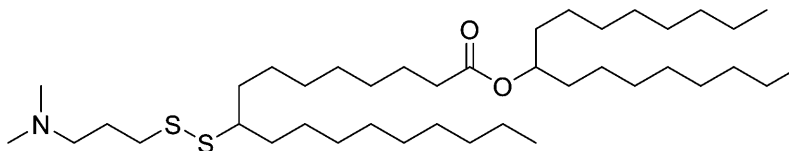
ヘプタデカン-9-イル9-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)イコサノエート ;

(脂質22)



3-オクチルウンデシル7-((4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘキサデカノエート ;

(脂質23)及び



ヘプタデカン-9-イル9-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)ジスルファニール)オクタデカノエート

(脂質25)

又はその薬学的に許容される塩である、項目1に記載のカチオン性脂質。

(項目55)

項目1～54のいずれか一項に記載のカチオン性脂質、又はその薬学的に許容される塩、及び治療用核酸を含む、脂質ナノ粒子(LNP)。

(項目56)

前記治療用核酸が、前記脂質内に封入されている、項目55に記載の脂質ナノ粒子。

(項目57)

前記治療用核酸が、ミニ遺伝子、プラスミド、ミニサークル、低分子干渉RNA(silRNA)、マイクロRNA(miRNA)、アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)、リボザイム、ceDNA、ミニストリング、doggybone(商標)、プロテロメア閉端DNA、又はダンベル直鎖状DNA、ダイサー基質dsRNA、低分子ヘアピンRNA(shRNA)、非対称干渉RNA(aiRNA)、マイクロRNA(miRNA)、mRNA、tRNA、rRNA、DNAウイルスベクター、ウイルスRNAベクター、非ウイルスベクター、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、項目55又は56に記載の脂質ナノ粒子。

(項目58)

前記治療用核酸が、閉端DNA(ceDNA)である、項目55～57のいずれか一項

10

20

30

40

50

に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 5 9)

ステロールを更に含む、項目 5 5 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 6 0)

前記ステロールが、コレステロール又はベータ - シトステロールである、項目 5 9 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 6 1)

非カチオン性脂質を更に含む、項目 5 5 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 6 2)

前記非カチオン性脂質が、ジステアロイル - sn - グリセロ - ホスホエタノールアミン (D S P E)、ジステアロイルホスファチジルコリン (D S P C)、ジオレオイルホスファチジルコリン (D O P C)、ジパルミトイルホスファチジルコリン (D P P C)、ジオレオイルホスファチジルグリセロール (D O P G)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール (D P P G)、ジオレオイル - ホスファチジルエタノールアミン (D O P E)、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン (P O P C)、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 (P O P E)、ジオレオイル - ホスファチジルエタノールアミン 4 - (N - マレイミドメチル) - シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (D O P E - m a l)、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン (D P P E)、ジミリストイルホスホエタノールアミン (D M P E)、ジステアロイル - ホスファチジル - エタノールアミン (D S P E)、モノメチル - ホスファチジルエタノールアミン (1 6 - O - モノメチル P E など)、ジメチル - ホスファチジルエタノールアミン (1 6 - O - ジメチル P E など)、1 8 - 1 - トランス P E、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 (S O P E)、水素化ダイズホスファチジルコリン (H S P C)、卵ホスファチジルコリン (E P C)、ジオレオイルホスファチジルセリン (D O P S)、スフィンゴミエリン (S M)、ジミリストイルホスファチジルコリン (D M P C)、ジミリストイルホスファチジルグリセロール (D M P G)、ジステアロイルホスファチジルグリセロール (D S P G)、ジエルコイルホスファチジルコリン (D E P C)、パルミトイルオレオイルホスファチジルグリセロール (P O P G)、ジエライドイル - ホスファチジルエタノールアミン (D E P E)、1 , 2 - ジラウロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (D L P E) ; 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 (D P H y P E) ; レシチン、ホスファチジルエタノールアミン、リソレシチン、リソ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、ホスファチジリンノシトール、スフィンゴミエリン、卵スフィンゴミエリン (E S M)、セファリン、カルジオリピン、ホスファチジカシド、セレプロシド、ジセチルホスフェート、リソホスファチジルコリン、ジリノレオイルホスファチジルコリン、及びそれらの混合物からなる群から選択される、項目 5 4 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 6 3)

前記非カチオン性脂質が、ジオレオイルホスファチジルコリン (D O P C)、ジステアロイルホスファチジルコリン (D S P C)、及びジオレオイル - ホスファチジルエタノールアミン (D O P E) からなる群から選択される、項目 6 1 又は 6 2 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 6 4)

少なくとも 1 つの P E G 化脂質を更に含む、項目 5 5 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 6 5)

前記少なくとも 1 つの P E G 化脂質が、P E G - ジラウリルオキシプロピル ; P E G - ジミリスチルオキシプロピル ; P E G - ジパルミチルオキシプロピル、P E G - ジステアロイルオキシプロピル ; 1 - (モノメトキシ - ポリエチレングリコール) - 2 , 3 - ジミリストイルグリセロール (D M G - P E G) ; P E G - ジラウリルグリセロール ; P E G - ジパルミトイルグリセロール ; P E G - ジステリルグリセロール ; P E G - ジラウリルグ

10

20

30

40

50

リカミド；PEG - ジミリスチルグリカミド；PEG - ジパルミトイルグリカミド；PEG - ジステリルグリカミド；(1 - [8' - (コレスト - 5 - エン - 3 [ベータ] - オキシ)カルボキサミド - 3', 6' - ジオキサオクタニル]カルバモイル - [オメガ] - メチル - ポリ(エチレングリコール)(PEG - コレステロール)；3, 4 - ジテトラデコキシルベンジル - [オメガ] - メチル - ポリ(エチレングリコール)エーテル(PEG - DM B)、及び1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン - N - [メトキシ(ポリエチレングリコール)](DSPE - PEG)からなる群から選択される、項目64に記載の脂質ナノ粒子。

(項目66)

前記少なくとも1つのPEG化脂質が、DMG - PEG、DSPE - PEG、又はその両方である、項目64又は65に記載の脂質ナノ粒子。

10

(項目67)

前記少なくとも1つのPEG化脂質が、DMG - PEG 2000、DSPE - PEG 2000、又はその両方である、項目64～66のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目68)

組織特異的標的化リガンドを更に含む、項目55～67のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目69)

前記組織特異的標的化リガンドが、N - アセチルガラクトサミン(GalNAc)又はGalNAc誘導体である、項目68に記載の脂質ナノ粒子。

20

(項目70)

前記組織特異的標的化リガンドが、前記少なくとも1つのPEG化脂質に共有結合して、PEG化脂質コンジュゲートを形成する、項目68又は69に記載の脂質ナノ粒子。

(項目71)

前記PEG化脂質コンジュゲートが、DSPE - PEG 2000に共有結合したテトラアンテナ型GalNAcを含む、項目70に記載の脂質ナノ粒子。

(項目72)

前記カチオン性脂質が、約30%～約80%のモルパーセンテージで存在する、項目55～71のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目73)

前記ステロールが、約20%～約50%のモルパーセンテージで存在する、項目59～71のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

30

(項目74)

前記非カチオン性脂質が、約2%～約20%のモルパーセンテージで存在する、項目59～73のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目75)

前記少なくとも1つのPEG化脂質が、約2.1%～約10%のモルパーセンテージで存在する、項目64～74のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目76)

前記PEG化脂質コンジュゲートが、約0.1%～約10%のモルパーセンテージで存在する、項目70～75のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

40

(項目77)

ステロール、非カチオン性脂質、PEG化脂質、及びPEG化脂質コンジュゲートを更に含む、項目55～76のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目78)

パルミチン酸デキサメタゾンを含み、項目55～77のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目79)

前記粒子が、約10:1～約40:1の全脂質対ceDNA比を有する、項目55～78のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

50

(項目 80)

前記ナノ粒子が、約 40 nm ~ 約 120 nm の範囲の直径を有する、項目 55 ~ 79 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 81)

前記ナノ粒子が、約 100 nm 未満の直径を有する、項目 55 ~ 80 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 82)

前記ナノ粒子が、約 60 nm ~ 約 80 nm の直径を有する、項目 55 ~ 81 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 83)

前記 ceDNA が、閉端直鎖状二重鎖 DNA である、項目 55 ~ 82 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 84)

前記 ceDNA が、発現カセットを含み、前記発現カセットが、プロモーター配列及び導入遺伝子を含む、項目 83 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 85)

前記発現カセットが、ポリアデニル化配列を含む、項目 84 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 86)

前記 ceDNA が、前記発現カセットの 5' 又は 3' 末端のいずれかに隣接する少なくとも 1 つの逆位末端反復 (ITR) を含む、項目 83 ~ 85 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 87)

前記発現カセットが、2 つの ITR に隣接し、前記 2 つの ITR が、1 つの 5' ITR 及び 1 つの 3' ITR を含む、項目 86 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 88)

前記発現カセットが、3' 末端で ITR (3' ITR) に連結している、項目 86 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 89)

前記発現カセットが、5' 末端で ITR (5' ITR) に連結している、項目 86 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 90)

前記少なくとも 1 つの ITR が、AAV 血清型に由来する ITR であり、ガチョウウイルスの ITR に由来し、B19 ウイルス ITR に由来し、パルボウイルスからの野生型 ITR である、項目 86 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 91)

前記 AAV 血清型が、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11 及び AAV12 を含む群から選択される、項目 90 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 92)

前記 5' ITR 及び前記 3' ITR のうちの少なくとも 1 つが、野生型 AAV ITR である、項目 87 ~ 91 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 93)

前記 5' ITR 及び前記 3' ITR のうちの少なくとも 1 つが、修飾型又は変異型 ITR である、項目 87 ~ 92 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 94)

前記 5' ITR 及び前記 3' ITR が、対称である、項目 87 ~ 93 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 95)

前記 5' ITR 及び前記 3' ITR が、非対称である、項目 87 ~ 94 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

10

20

30

40

50

(項目96)

前記ceDNAが、5'ITRと前記発現カセットとの間にスペーサー配列を更に含む、項目87~95のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目97)

前記ceDNAが、3'ITRと前記発現カセットとの間にスペーサー配列を更に含む、項目87~96のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目98)

前記スペーサー配列が、少なくとも5塩基対の長さである、項目96又は97に記載の脂質ナノ粒子。

(項目99)

前記ceDNAが、ニック又はギャップを有する、項目55~98のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目100)

前記ceDNAが、CELiD、DNAベースのミニサークル、MIDGE、ミニストリングDNA、発現カセットの5'及び3'末端にITRの2つのヘアピン構造を含むダンベル型の直鎖状二重鎖閉端DNA、又はdoggybone(商標)DNAである、項目55~99のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目101)

項目1~54のいずれか一項に記載のカチオン性脂質又は項目55~100のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

(項目102)

対象における遺伝性障害を治療する方法であって、有効量の項目55~100のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子、又は有効量の項目101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。

(項目103)

前記対象が、ヒトである、項目102に記載の方法。

(項目104)

前記遺伝性障害が、鎌状赤血球貧血症、メラノーマ、血友病A(凝固因子VIIII(FVIIII)欠損症)及び血友病B(凝固因子IX(FIX)欠損症)、嚢胞性線維症(CFTR)、家族性高コレステロール血症(LDL受容体欠損症)、肝芽細胞腫、ウィルソン病、フェニルケトン尿症(PKU)、先天性肝性ポルフィリン症、遺伝性肝代謝障害、レッシュナイハン症候群、鎌状赤血球貧血症、サラセミア、色素性乾皮症、ファンconi貧血、網膜色素変性症、毛細血管拡張性運動失調症、ブルーム症候群、網膜芽細胞腫、ムコ多糖蓄積症(例えば、ハーラー症候群(MPS I型)、シャイエ症候群(MPS IS型)、ハーラー・シャイエ症候群(MPS IH-S型)、ハンター症候群(MPS I I型)、サンフィリップA、B、C、及びD型(MPS I I I A、B、C、及びD型)、モルキオA及びB型(MPS I V A及びMPS I V B)、マロトー・ラミー症候群(MPS V I型)、スライ症候群(MPS V I I型)、ヒアルロニダーゼ欠損症(MPS I X型)、ニーマン・ピック病A/B、C1及びC2型、ファブリー病、シンドラー病、GM2-ガングリオシドーシスI I型(サンドホフ病)、テイ・サックス病、異染性白質ジストロフィー、クラッペ病、ムコリピドーシスI、I I/I I I及びI V型、シアリドーシスI及びI I型、グリコーゲン蓄積症I及びI I型(ポンペ病)、ゴーシェ病I、I I及びI I I型、シスチン症、パッテン病、アスパルチルグルコサミン尿症、サラ病、ダノン病(LAMP-2欠損症)、リソソーム酸性リパーゼ(LAL)欠損症、神経セロイドリポフスチン症(CLN1-8、INCL、及びLINCL)、スフィンゴリピドーシス、ガラクトシアリドーシス、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、脊髄小脳失調症、脊髄性筋萎縮症、フリードライヒ運動失調症、デュシェンヌ筋ジストロフィー(DMD)、ベッカー筋ジストロフィー(BMD)、ジストロフィー表皮水疱症(DEB)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ1欠損症、乳児期の全身性動脈石灰化(GACI)、レーバー先天性黒内障、シ

10

20

30

40

50

シュタルガルト黄斑ジストロフィー（A B C A 4）、オルニチントランスカルバミラーゼ（O T C）欠損症、アッシュャー症候群、加齢黄斑変性（A M D）、アルファ - 1 アンチトリプシン欠損症、進行性家族性肝内胆汁うっ滞（P F I C）I 型（A T P 8 B 1 欠損症）、I I 型（A B C B 1 1）、I I I 型（A B C B 4）、又は I V 型（T J P 2）、並びにカテプシン A 欠損症からなる群から選択される、項目 1 0 2 又は 1 0 3 に記載の方法。

（項目 1 0 5）

前記遺伝性障害が、血友病 A である、項目 1 0 4 に記載の方法。

（項目 1 0 6）

前記遺伝性障害が、血友病 B である、項目 1 0 4 に記載の方法。

（項目 1 0 7）

前記遺伝性障害が、フェニルケトン尿症（P K U）である、項目 1 0 4 に記載の方法。

（項目 1 0 8）

前記遺伝性障害が、ウィルソン病である、項目 1 0 4 に記載の方法。

（項目 1 0 9）

前記遺伝性障害が、ゴーシェ病 I、I I 又は I I I 型である、項目 1 0 4 に記載の方法。

（項目 1 1 0）

前記遺伝性障害が、シュタルガルト黄斑ジストロフィーである、項目 1 0 4 に記載の方法。

（項目 1 1 1）

前記遺伝性障害が、L C A 1 0 である、項目 1 0 4 に記載の方法。

（項目 1 1 2）

前記遺伝性障害が、アッシュャー症候群である、項目 1 0 4 に記載の方法。

（項目 1 1 3）

前記遺伝性障害が、滲出型 A M D である、項目 1 0 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50