

【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】平成29年11月30日(2017.11.30)

【公表番号】特表2016-535729(P2016-535729A)

【公表日】平成28年11月17日(2016.11.17)

【年通号数】公開・登録公報2016-064

【出願番号】特願2016-523331(P2016-523331)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/44 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/50 Z N A

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 13/02

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/28

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月23日(2017.10.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

フェニルケトン尿症(PKU)の治療のための組成物であって、前記組成物は、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ(PAH)をコードするmRNAを含み、治療を必要とする被験体に、PKUの少なくとも1つの症状または特徴が、強度、重篤度、もしくは頻度において減少するか、または発症が遅延されるような有効用量及び投与間隔で投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項2】

前記mRNAが、リポソーム内に封入される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記リポソームが、1つ以上のカチオン性脂質、1つ以上の非カチオン性脂質、1つ以上のコレステロール系脂質、及び1つ以上のPEG修飾脂質を含む、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

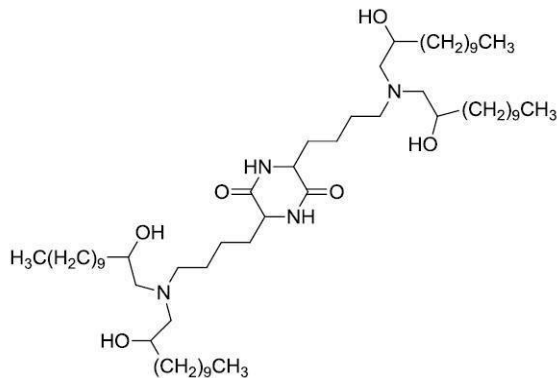
前記1つ以上のカチオン性脂質が、C12-200、MC3、DLinDMA、DLinKC2DMA、cKK-E12、ICE(イミダゾール系)、HGT5000、HGT

5001、DODAC、DDAB、DMRIE、DOSPA、DOGS、DODAP、DODMA、及びDMDMA、DODAC、DLenDMA、DMRIE、CLinDMA、CpLinDMA、DMOBA、DOcarbDAP、DLinDAP、DLincarbDAP、DLinCDAP、KLin-K-DMA、DLin-K-XTC2-DMA、HGT4003、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

前記1つ以上のカチオン性脂質が、以下のcKK-E12を含む、請求項4に記載の組成物。

【化10】



【請求項6】

前記1つ以上の非カチオン性脂質が、DSPC(1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)、DPPC(1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)、DOPE(1,2-ジオレイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン)、DOPC(1,2-ジオレイル-sn-グリセロ-3-ホスホチジルコリン)、DPPE(1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン)、DMPE(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)、DOPG(,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-(1'-rac-グリセロール))から選択される、請求項3~5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項7】

前記1つ以上のコレステロール系脂質が、コレステロールまたはPEG化コレステロールである、請求項3~6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】

前記1つ以上のPEG修飾脂質が、長さがC₆~C₂₀のアルキル鎖(複数可)を有する脂質に共有結合される、長さが最大5kDaのポリ(エチレン)グリコール鎖を含む、請求項3~7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

前記カチオン性脂質が、モル比で前記リポソームの約30~60%を構成する、請求項3~8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

前記カチオン性脂質が、モル比で前記リポソームの約30%、40%、50%、または60%を構成する、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール脂質：PEG化脂質の比率が、モル比でおよそ40:30:20:10である、請求項3~10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール脂質：PEG化脂質の比率が、モル比でおよそ40:30:25:5である、請求項3~10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール脂質：PEG化脂質の比率が、モル比でおよそ40：32：25：3である、請求項3～10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール脂質：PEG化脂質の比率が、モル比でおよそ50：25：20：5である、請求項3～10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記リポソームが、cKK-E12、DOPE、コレステロール、及びDMG-PEG2Kを含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記リポソームが、約100nm未満の大きさを有する、請求項2～15のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記mRNAが、約0.1～3.0mg/kg（体重）の範囲の有効用量で投与されることを特徴とする、請求項1～16のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記mRNAが、約0.1～1.0mg/kg（体重）の範囲の有効用量で投与されることを特徴とする、請求項1～17のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記組成物が、静脈内投与されることを特徴とする、請求項1～18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記組成物が、週に1回投与されることを特徴とする、請求項1～19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記組成物が、2週間に1回投与されることを特徴とする、請求項1～19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記組成物が、月に2回投与されることを特徴とする、請求項1～19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記組成物が、月に1回投与されることを特徴とする、請求項1～19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記組成物の前記投与が、肝臓、腎臓、脾臓、筋肉、及び血清において検出可能なPAHタンパク質の発現をもたらすことを特徴とする、請求項1～23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記組成物の前記投与が、約100ng/mg（前記肝臓中総タンパク質）以上のPAHタンパク質レベルの発現をもたらすことを特徴とする、請求項1～24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記組成物の前記投与が、血清PAHタンパク質レベルの増加をもたらすことを特徴とする、請求項1～25のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記組成物の前記投与が、前記治療前の基準フェニルアラニンレベルと比較して、前記血清中のフェニルアラニンレベルの減少をもたらすことを特徴とする、請求項1～26のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

前記組成物の前記投与が、前記血清中約 $1000 \mu\text{mol/L}$ 以下までフェニルアラニンレベルの減少をもたらすことを特徴とする、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記組成物の前記投与が、前記血清中約 $500 \mu\text{mol/L}$ 以下までフェニルアラニンレベルの減少をもたらすことを特徴とする、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記組成物の前記投与が、前記血清中約 $120 \mu\text{mol/L}$ 以下までフェニルアラニンレベルの減少をもたらすことを特徴とする、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記 mRNA がコドン最適化される、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 32】

前記コドン最適化 mRNA が、配列番号 3、配列番号 7、または配列番号 8 を含む、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記コドン最適化 mRNA が、配列番号 3 を含む、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記 mRNA が、配列番号 4 の 5' UTR 配列を含む、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記 mRNA が、配列番号 5 または配列番号 6 の 3' UTR 配列を含む、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記 mRNA が、1 つ以上の修飾ヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 35 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 37】

前記 1 つ以上の修飾ヌクレオチドが、プソイドウリジン、N - 1 - メチル - プソイドウリジン、2 - アミノアデノシン、2 - チオチミジン、イノシン、ピロロ - ピリミジン、3 - メチルアデノシン、5 - メチルシチジン、C - 5 プロピニル - シチジン、C - 5 プロピニル - ウリジン、2 - アミノアデノシン、C5 - プロモウリジン、C5 - フルオロウリジン、C5 - ヨードウリジン、C5 - プロピニル - ウリジン、C5 - プロピニル - シチジン、C5 - メチルシチジン、2 - アミノアデノシン、7 - デアザアデノシン、7 - デアザアノシン、8 - オキソアデノシン、8 - オキソグアノシン、O (6) - メチルグアニン、及び / または 2 - チオシチジンを含む、請求項 36 に記載の組成物。

【請求項 38】

前記 mRNA が、未修飾である、請求項 1 ~ 35 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 39】

フェニルケトン尿症 (PKU) を治療するための組成物であって、リボソーム内に封入された有効用量のフェニルアラニンヒドロキシラーゼ (PAH) をコードする mRNA を含む、前記組成物。

【請求項 40】

前記リボソームが、1 つ以上のカチオン性脂質、1 つ以上の非カチオン性脂質、1 つ以上のコレステロール系脂質、及び 1 つ以上の PEG 修飾脂質を含む、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

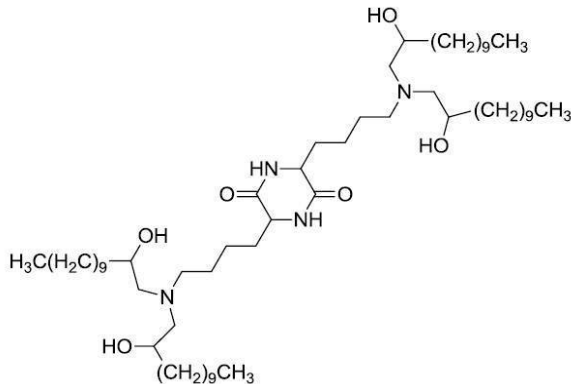
前記 1 つ以上のカチオン性脂質が、C12 - 200、DLinDMA、DLinKC2DMA、cKK - E12、ICE (イミダゾール系)、DODAC、DDAB、DMRIE、DOSPA、DOGS、DODAP、DODMA、及び DMDMA、DODAC、D

L e n D M A、D M R I E、C L i n D M A、C p L i n D M A、D M O B A、D O c a r b D A P、D L i n D A P、D L i n c a r b D A P、D L i n C D A P、K L i n - K - D M A、D L i n - K - X T C 2 - D M A、H G T 4 0 0 3、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 4 0 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記 1 つ以上のカチオン性脂質が、以下の c K K - E 1 2 を含む、請求項 4 0 または 4 1 に記載の組成物。

【化 1 1】



【請求項 4 3】

前記 1 つ以上の非カチオン性脂質が、D S P C (1 , 2 - ジステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホコリン)、D P P C (1 , 2 - ジパルミトイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホコリン)、D O P E (1 , 2 - ジオレイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン)、D O P C (1 , 2 - ジオレイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホチジルコリン)、D P P E (1 , 2 - ジパルミトイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン)、D M P E (1 , 2 - ジミリストイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン)、及び D O P G (, 2 - ジオレオイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホ - (1 ' - r a c - グリセロール)) から選択される、請求項 4 0 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記 1 つ以上のコレステロール系脂質が、コレステロールである、請求項 4 0 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記 1 つ以上の P E G 修飾脂質が、長さが C₆ ~ C₂₀ のアルキル鎖 (複数可) を有する脂質に共有結合される、長さが最大 5 k D a のポリ (エチレン) グリコール鎖を含む、請求項 4 0 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 6】

カチオン性脂質 : 非カチオン性脂質 : コレステロール系脂質 : P E G 修飾脂質の比率が、およそ 4 0 : 3 0 : 2 0 : 1 0 である、請求項 4 0 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 7】

カチオン性脂質 : 非カチオン性脂質 : コレステロール系脂質 : P E G 修飾脂質の比率が、およそ 4 0 : 3 0 : 2 5 : 5 である、請求項 4 0 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 8】

カチオン性脂質 : 非カチオン性脂質 : コレステロール系脂質 : P E G 修飾脂質の比率が、およそ 4 0 : 3 2 : 2 5 : 3 である、請求項 4 0 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 9】

カチオン性脂質 : 非カチオン性脂質 : コレステロール系脂質 : P E G 修飾脂質の比率が、およそ 5 0 : 2 5 : 2 0 : 5 である、請求項 4 0 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の組成物。

。

【請求項 50】

前記リポソームが、c K K - E 1 2、D O P E、コレステロール、及び D M G - P E G 2 K を含む、請求項 39 ~ 49 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 51】

前記リポソームが、約 100 nm 未満の大きさを有する、請求項 39 ~ 50 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 52】

前記組成物が、静脈内投与用に製剤化される、請求項 39 ~ 51 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 53】

前記 m R N A が、配列番号 3、配列番号 7、または配列番号 8 を含む、請求項 39 ~ 52 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 54】

前記 m R N A が、配列番号 3 を含む、請求項 39 ~ 52 のいずれか一項に記載の組成物

。

【請求項 55】

前記 m R N A が、配列番号 4 の 5' U T R 配列を含む、請求項 54 に記載の組成物。

【請求項 56】

前記 m R N A が、配列番号 5 または配列番号 6 の 3' U T R 配列を含む、請求項 54 に記載の組成物。

【請求項 57】

フェニルケトン尿症 (P K U) を治療するための組成物であって、リポソーム内に封入された有効用量のフェニルアラニンヒドロキシラーゼ (P A H) をコードする m R N A を含み、前記 m R N A が、配列番号 3 を含み、

さらに、前記リポソームが、カチオン性または非カチオン性脂質、コレステロール系脂質、及び P E G 修飾脂質を含む、前記組成物。

【請求項 58】

フェニルケトン尿症 (P K U) を治療するための組成物であって、リポソーム内に封入された有効用量のフェニルアラニンヒドロキシラーゼ (P A H) をコードする m R N A を含み、前記 m R N A が、配列番号 7 または配列番号 8 を含み、

さらに、前記リポソームが、カチオン性または非カチオン性脂質、コレステロール系脂質、及び P E G 修飾脂質を含む、前記組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

本発明の他の特徴、目的、及び利点は、以下の発明を実施するための形態、図面、及び特許請求の範囲において明らかである。しかしながら、発明を実施するための形態、図面、及び特許請求の範囲は、本発明の実施形態を示すが、単に例示のためであり、制限するものではないことを理解するべきである。本発明の範囲内の様々な変更及び修正は、当業者には明らかとなる。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

フェニルケトン尿症 (P K U) の治療方法であって、治療を必要とする被験体に、P K U の少なくとも 1 つの症状または特徴が、強度、重篤度、もしくは頻度において減少するか、または発症が遅延されるような有効用量及び投与間隔でフェニルアラニンヒドロキシ

ラーゼ (P A H) をコードする m R N A を含む組成物を投与することを含む、前記方法。

(項目 2)

前記 m R N A が、リポソーム内に封入される、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記リポソームが、1つ以上のカチオン性脂質、1つ以上の非カチオン性脂質、1つ以上のコレステロール系脂質、及び1つ以上の P E G 修飾脂質を含む、項目 2 に記載の方法

。

(項目 4)

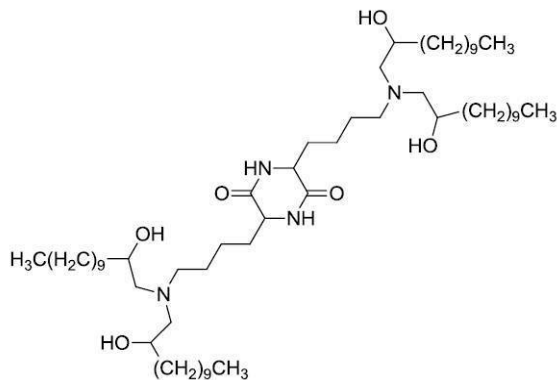
前記1つ以上のカチオン性脂質が、C 1 2 - 2 0 0、M C 3、D L i n D M A、D L i n k C 2 D M A、c K K - E 1 2、I C E (イミダゾール系)、H G T 5 0 0 0、H G T 5 0 0 1、D O D A C、D D A B、D M R I E、D O S P A、D O G S、D O D A P、D O D M A、及びD M D M A、D O D A C、D L e n D M A、D M R I E、C L i n D M A、C p L i n D M A、D M O B A、D O c a r b D A P、D L i n D A P、D L i n c a r b D A P、D L i n C D A P、K L i n - K - D M A、D L i n - K - X T C 2 - D M A、H G T 4 0 0 3、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記1つ以上のカチオン性脂質が、以下の c K K - E 1 2 を含む、項目 4 に記載の方法

。

【化 1 0】



(項目 6)

前記1つ以上の非カチオン性脂質が、D S P C (1 , 2 - ジステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホコリン)、D P P C (1 , 2 - ジパルミトイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホコリン)、D O P E (1 , 2 - ジオレイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン)、D O P C (1 , 2 - ジオレイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホチジルコリン)、D P P E (1 , 2 - ジパルミトイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン)、D M P E (1 , 2 - ジミリストイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン)、D O P G (, 2 - ジオレオイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホ - (1 ' - r a c - グリセロール))から選択される、項目 3 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7)

前記1つ以上のコレステロール系脂質が、コレステロールまたは P E G 化コレステロールである、項目 3 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記1つ以上の P E G 修飾脂質が、長さが C 6 ~ C 2 0 のアルキル鎖 (複数可) を有する脂質に共有結合される、長さが最大 5 k D a のポリ (エチレン) グリコール鎖を含む、項目 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記カチオン性脂質が、モル比で前記リポソームの約 3 0 ~ 6 0 % を構成する、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目10)

前記カチオン性脂質が、モル比で前記リポソームの約30%、40%、50%、または60%を構成する、項目9に記載の方法。

(項目11)

カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール脂質：PEG化脂質の比率が、モル比でおよそ40：30：20：10である、項目1～10のいずれか一項に記載の方法。

(項目12)

カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール脂質：PEG化脂質の比率が、モル比でおよそ40：30：25：5である、項目1～11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール脂質：PEG化脂質の比率が、モル比でおよそ40：32：25：3である、項目1～12のいずれか一項に記載の方法。

(項目14)

カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール脂質：PEG化脂質の比率が、モル比でおよそ50：25：20：5である、項目1～13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

前記リポソームが、cKK-E12、DOPE、コレステロール、及びDMG-PEG2Kを含む、項目1～14のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記リポソームが、約100nm未満の大きさを有する、項目2～15のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

前記mRNAが、約0.1～3.0mg/kg(体重)の範囲の有効用量で投与される、項目1～16のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

前記mRNAが、約0.1～1.0mg/kg(体重)の範囲の有効用量で投与される、項目1～17のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

前記組成物が、静脈内投与される、項目1～18のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記組成物が、週に1回投与される、項目1～19のいずれか一項に記載の方法。

(項目21)

前記組成物が、2週間に1回投与される、項目1～19のいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

前記組成物が、月に2回投与される、項目1～19のいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

前記組成物が、月に1回投与される、項目1～19のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

前記組成物の前記投与が、肝臓、腎臓、脾臓、筋肉、及び血清において検出可能なPAHタンパク質の発現をもたらす、項目1～23のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

前記組成物の前記投与が、約100ng/mg(前記肝臓中総タンパク質)以上のPAHタンパク質レベルの発現をもたらす、項目1～24のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

前記組成物の前記投与が、血清PAHタンパク質レベルの増加をもたらす、項目1～25のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記組成物の前記投与が、前記治療前の基準フェニルアラニンレベルと比較して、前記血清中のフェニルアラニンレベルの減少をもたらす、項目1～26のいずれか一項に記載

の方法。

(項目 28)

前記組成物の前記投与が、前記血清中約 1000 $\mu\text{mol/L}$ 以下までフェニルアラニンレベルの減少をもたらす、項目 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 29)

前記組成物の前記投与が、前記血清中約 500 $\mu\text{mol/L}$ 以下までフェニルアラニンレベルの減少をもたらす、項目 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 30)

前記組成物の前記投与が、前記血清中約 120 $\mu\text{mol/L}$ 以下までフェニルアラニンレベルの減少をもたらす、項目 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 31)

前記 mRNA がコドン最適化される、項目 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 32)

前記コドン最適化 mRNA が、配列番号 3、配列番号 7、または配列番号 8 を含む、項目 31 に記載の方法。

(項目 33)

前記コドン最適化 mRNA が、配列番号 3 を含む、項目 31 に記載の方法。

(項目 34)

前記 mRNA が、配列番号 4 の 5' UTR 配列を含む、項目 33 に記載の方法。

(項目 35)

前記 mRNA が、配列番号 5 または配列番号 6 の 3' UTR 配列を含む、項目 33 に記載の方法。

(項目 36)

前記 mRNA が、1 つ以上の修飾ヌクレオチドを含む、項目 1 ~ 35 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 37)

前記 1 つ以上の修飾ヌクレオチドが、プソイドウリジン、N-1-メチル-プソイドウリジン、2-アミノアデノシン、2-チオチミジン、イノシン、ピロロ-ピリミジン、3-メチルアデノシン、5-メチルシチジン、C-5プロピニル-シチジン、C-5プロピニル-ウリジン、2-アミノアデノシン、C5-プロモウリジン、C5-フルオロウリジン、C5-ヨードウリジン、C5-プロピニル-ウリジン、C5-プロピニル-シチジン、C5-メチルシチジン、2-アミノアデノシン、7-デアザアデノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソアデノシン、8-オキソグアノシン、O(6)-メチルグアニン、及び/または 2-チオシチジンを含む、項目 36 に記載の方法。

(項目 38)

前記 mRNA が、未修飾である、項目 1 ~ 35 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 39)

フェニルケトン尿症 (PKU) を治療するための組成物であって、リボソーム内に封入された有効用量のフェニルアラニンヒドロキシラーゼ (PAH) をコードする mRNA を含む、前記組成物。

(項目 40)

前記リボソームが、1 つ以上のカチオン性脂質、1 つ以上の非カチオン性脂質、1 つ以上のコレステロール系脂質、及び 1 つ以上の PEG 修飾脂質を含む、項目 39 に記載の組成物。

(項目 41)

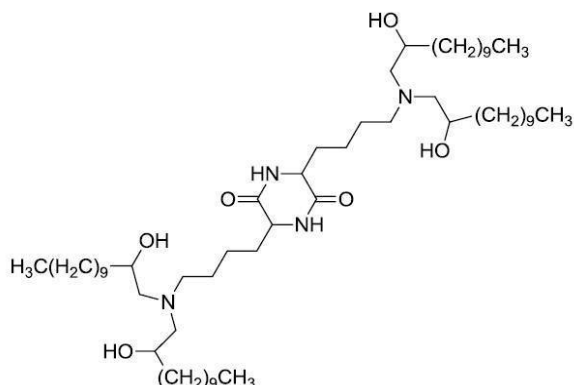
前記 1 つ以上のカチオン性脂質が、C12-200、DLiNDMA、DLiNC2DMA、cKK-E12、ICE (イミダゾール系)、DODAC、DDAB、DMRIE、DOSPA、DOGS、DODAP、DODMA、及び DMDMA、DODAC、DLiNDMA、DMRIE、CLiNDMA、CpLiNDMA、DMOBA、DOcarbDAP、DLiNDAP、DLiNCarbDAP、DLiNC DAP、KLin-

K - DMA、DLin - K - XTC2 - DMA、HGT4003、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される、項目40に記載の組成物。

(項目42)

前記1つ以上のカチオン性脂質が、以下のcKK-E12を含む、項目40または41に記載の組成物。

【化11】



(項目43)

前記1つ以上の非カチオン性脂質が、DSPC(1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)、DPPC(1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)、DOPE(1,2-ジオレイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン)、DOPC(1,2-ジオレイル-sn-グリセロ-3-ホスホチジルコリン)、DPPE(1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン)、DMPE(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)、及びDOPG(2-ジオレイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-(1'-rac-グリセロール))から選択される、項目39~42のいずれか一項に記載の組成物。

(項目44)

前記1つ以上のコレステロール系脂質が、コレステロールである、項目39~43のいずれか一項に記載の組成物。

(項目45)

前記1つ以上のPEG修飾脂質が、長さがC₆~C₂₀のアルキル鎖(複数可)を有する脂質に共有結合される、長さが最大5kDaのポリ(エチレン)グリコール鎖を含む、項目39~44のいずれか一項に記載の組成物。

(項目46)

カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール系脂質：PEG修飾脂質の比率が、およそ40：30：20：10である、項目39~45のいずれか一項に記載の方法。

(項目47)

カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール系脂質：PEG修飾脂質の比率が、およそ40：30：25：5である、項目39~45のいずれか一項に記載の方法。

(項目48)

カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール系脂質：PEG修飾脂質の比率が、およそ40：32：25：3である、項目39~45のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール系脂質：PEG修飾脂質の比率が、およそ50：25：20：5である、項目39~45のいずれか一項に記載の方法。

(項目50)

前記リポソームが、cKK-E12、DOPE、コレステロール、及びDMG-PEG2Kを含む、項目39~49のいずれか一項に記載の組成物。

(項目51)

前記リボソームが、約100nm未満の大きさを有する、項目39～50のいずれか一項に記載の組成物。

(項目52)

前記組成物が、静脈内投与用に製剤化される、項目39～51のいずれか一項に記載の組成物。

(項目53)

前記mRNAが、配列番号3、配列番号7、または配列番号8を含む、項目39～52のいずれか一項に記載の組成物。

(項目54)

前記mRNAが、配列番号3を含む、項目39～52のいずれか一項に記載の方法。

(項目55)

前記mRNAが、配列番号4の5'UTR配列を含む、項目54に記載の組成物。

(項目56)

前記mRNAが、配列番号5または配列番号6の3'UTR配列を含む、項目54に記載の組成物。

(項目57)

フェニルケトン尿症(PKU)を治療するための組成物であって、リボソーム内に封入された有効量のフェニルアラニンヒドロキシラーゼ(PAH)をコードするmRNAを含み、前記mRNAが、配列番号3を含み、

さらに、前記リボソームが、カチオン性または非カチオン性脂質、コレステロール系脂質、及びPEG修飾脂質を含む、前記組成物。

(項目58)

フェニルケトン尿症(PKU)を治療するための組成物であって、リボソーム内に封入された有効量のフェニルアラニンヒドロキシラーゼ(PAH)をコードするmRNAを含み、前記mRNAが、配列番号7または配列番号8を含み、

さらに、前記リボソームが、カチオン性または非カチオン性脂質、コレステロール系脂質、及びPEG修飾脂質を含む、前記組成物。