

【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6年9月26日(2024.9.26)

【国際公開番号】WO2022/060871
 【公表番号】特表2023-549011(P2023-549011A)
 【公表日】令和5年11月22日(2023.11.22)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-220
 【出願番号】特願2023-517323(P2023-517323)
 【国際特許分類】

10

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

20

30

【 F I 】

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

40

50

C 1 2 N 1 5 / 0 9 Z
 C 0 7 C 2 7 1 / 2 2
 C 1 2 N 1 5 / 1 1 3 Z

【手続補正書】

【提出日】令和6年9月17日(2024.9.17)

【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

10

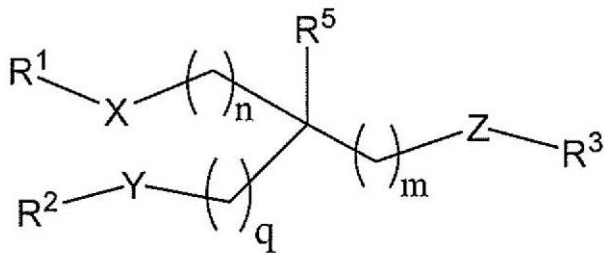
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I*):

【化1】



20

式(I*)

の構造を有し、

式中、

R¹ が、水素、C₃~C₃₀アルキル、C₃~C₃₀アルケニル、C₃~C₃₀アルキニル、C₃~C₃₀ヘテロアルキル、C₃~C₃₀ヘテロアルケニル、C₃~C₃₀ヘテロアルキニル、C₃~C₁₀シクロアルキル、-C₀~C₁₀アルキレン-L-R⁶、または-C₂~C₁₀アルケニレン-L-R⁶であり、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、およびシクロアルキルの各々が独立に置換されているか、または非置換であり、

30

R² が、水素、C₃~C₃₀アルキル、C₃~C₃₀アルケニル、C₃~C₃₀アルキニル、C₃~C₃₀ヘテロアルキル、C₃~C₃₀ヘテロアルケニル、C₃~C₃₀ヘテロアルキニル、C₃~C₁₀シクロアルキル、-C₀~C₁₀アルキレン-L-R⁶、または-C₂~C₁₀アルケニレン-L-R⁶であり、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、およびシクロアルキルの各々が独立に置換されているか、または非置換であり、

40

X、Y、およびZの各々が独立に、-C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-NR⁴C(=O)O-、-OC(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=NR⁴)NR⁴-、-C(=S)NR⁴-、-NR⁴C(=S)-、-C(=S)O-、-OC(=S)-、OC(=S)O-、-NR⁴C(=S)O-、-OC(=S)NR⁴-、-NR⁴C(=S)NR⁴-、-C(=O)S-、-SC(=O)-、-OC(=O)S-、-NR⁴C(=O)S-、-SC(=O)NR⁴-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=S)O-、-NR⁴C(=S)S-、-SC(=S)NR⁴-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=O)S-、-SC(=S)S-、-NR⁴C(=S)S

50

-、 - SC (= S) NR⁴ -、 - R¹¹ C (= O) N (R⁴) R⁹ -、 - NR⁷ C (= O) R⁹ -、 - C (= O) O -、 - OC (= O) -、 - R¹¹ C (= O) OR⁹ -、 - R¹¹ OC (= O) R⁹ -、 - R¹¹ OC (= O) OR⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= O) O R⁹ -、 - R¹¹ OC (= O) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= O) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= NR⁴) R⁹ -、 - R¹¹ C (= S) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= S) R⁹ -、 - R¹¹ C (= S) OR⁹ -、 - R¹¹ OC (= S) R⁹ -、 - R¹¹ OC (= S) OR⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= S) OR⁹ -、 - R¹¹ OC (= S) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= S) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ C (= O) SR⁹ -、 - R¹¹ SC (= O) R⁹ -、 - R¹¹ OC (= O) SR⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= O) SR⁹ -、 - R¹¹ SC (= O) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ C (= S) SR⁹ -、 - R¹¹ SC (= S) R⁹ -、 - R¹¹ SC (= S) OR⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= S) SR⁹ -、 - R¹¹ SC (= S) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ C (= S) SR⁹ -、 - R¹¹ SC (= S) R⁹ -、 - R¹¹ SC (= O) SR⁹ -、 - R¹¹ SC (= S) SR⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= S) SR⁹ -、 - R¹¹ SC (= S) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ OR⁹ -、 - R¹¹ SR⁹ -、 - O -、 - S -、または結合であり、

10

Lの各々が独立に、 - C (= O) NR⁴ -、 - NR⁴ C (= O) -、 - C (= O) O -、 - OC (= O) -、 - C (= O) -、 - OC (= O) O -、 - NR⁴ C (= O) O -、 - OC (= O) NR⁴ -、 - NR⁴ C (= O) NR⁴ -、 - NR⁴ C (= NR⁴) NR⁴ -、 - C (= S) NR⁴ -、 - NR⁴ C (= S) -、 - C (= S) O -、 - OC (= S) -、 OC (= S) O -、 - NR⁴ C (= S) O -、 - OC (= S) NR⁴ -、 - NR⁴ C (= S) NR⁴ -、 - C (= O) S -、 - SC (= O) -、 - OC (= O) S -、 - NR⁴ C (= O) S -、 - SC (= O) NR⁴ -、 - C (= S) S -、 - SC (= S) -、 - SC (= S) O -、 - NR⁴ C (= S) S -、 - SC (= S) NR⁴ -、 - C (= S) S -、 - SC (= S) S -、 - SC (= S) NR⁴ -、 - O - N = CR⁴ -、 - CR⁴ = N - O -、 - O -、 - S -、 - R¹¹ C (= O) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= O) R⁹ -、 - R¹¹ C (= O) OR⁹ -、 - R¹¹ OC (= O) R⁹ -、 - R¹¹ OC (= O) OR⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= O) OR⁹ -、 - R¹¹ OC (= O) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= O) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= NR⁴) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ C (= S) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= S) R⁹ -、 - R¹¹ C (= S) OR⁹ -、 - R¹¹ OC (= S) R⁹ -、 - R¹¹ OC (= S) OR⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= S) OR⁹ -、 - R¹¹ OC (= S) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= S) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ C (= O) SR⁹ -、 - R¹¹ SC (= O) R⁹ -、 - R¹¹ OC (= O) SR⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= O) SR⁹ -、 - R¹¹ SC (= O) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ C (= S) SR⁹ -、 - R¹¹ SC (= S) R⁹ -、 - R¹¹ SC (= S) OR⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= S) SR⁹ -、 - R¹¹ SC (= S) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ C (= S) SR⁹ -、 - R¹¹ SC (= S) R⁹ -、 - R¹¹ SC (= O) SR⁹ -、 - R¹¹ SC (= S) SR⁹ -、 - R¹¹ N (R⁴) C (= S) SR⁹ -、 - R¹¹ SC (= S) N (R⁴) R⁹ -、 - R¹¹ O - N = CR⁹ -、 - R¹¹ C (R¹⁰) = N - OR⁹ -、 - R¹¹ OR⁹ -、 - R¹¹ SR⁹ -、 - C₁ ~ C₁₀アルキレン - C (= O) O -、 - C₁ ~ C₁₀アルキレン - OC (= O) -、 - C₁ ~ C₁₀アルキレン - O -、 - C₁ ~ C₁₀アルキレン - C (= O) O -、 - C₁ ~ C₁₀アルキレン - OC (= O) -、または結合であり、アルキレンが置換されているか、または非置換であり、

20

30

40

R³が、 - C₀ ~ C₁₀アルキレン - NR⁷ R⁸、 - C₀ ~ C₁₀アルキレン - ヘテロシクロアルキル、 - C₀ ~ C₁₀アルキレン - シクロアルキル、または - C₀ ~ C₁₀アルキレン - ヘテロアリールであり、アルキレン、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロシクロアリールが独立に置換されているか、または非置換であり、

R⁴の各々が独立に、水素、置換もしくは非置換のC₁ ~ C₁₆アルキルまたは置換も

50

しくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ ヘテロアルキルであり、

R^5 が、水素または置換もしくは非置換の $-C_0 \sim C_{10}$ アルキレン $-L-R^4$ であり、
 R^6 の各々が独立に、水素、 $C_3 \sim C_{30}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{30}$ アルケニル、 $C_3 \sim C_{30}$ アルキニル、 $C_y - C_3 \sim 30$ アルキル、 $C_y - C_3 \sim 30$ アルケニル、または $C_y - C_3 \sim 30$ アルキニルであり、アルキル、アルケニル、およびアルキニルがそれぞれ独立に、置換されているか、または非置換であり、

C_y の各々が、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

R^7 および R^8 の各々が独立に、水素もしくは置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ ヘテロアルキルであるか、または R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_6$ ヘテロシクリルを形成し、

R^9 の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ アルキレンまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ ヘテロアルキレンであり、

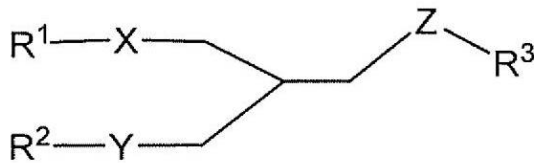
R^{10} の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ アルキレンまたは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ ヘテロアルキレンであり、 R^{11} の各々が独立に、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ アルキレンまたは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ ヘテロアルキレンであり、

n 、 m 、および q の各々が独立に、0、1、2、3、4、または5である、
 アミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

式(Ia)：

【化2】



式(Ia)

の構造を有し、

式中、

R^1 および R^2 の各々が独立に、 $C_3 \sim C_{30}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{30}$ アルケニル、 $C_3 \sim C_{30}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{30}$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_{30}$ ヘテロアルケニル、 $C_3 \sim C_{30}$ ヘテロアルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_0 \sim C_{10}$ アルキレン $-L-R^6$ 、または $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニレン $-L-R^6$ であり、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、およびシクロアルキルの各々が独立に置換されているか、または非置換であり、

X 、 Y 、および Z の各々が独立に、 $C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NR^4C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=NR^4)NR^4-$ 、 $-C(=S)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=S)-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-OC(=S)-$ 、 $OC(=S)O-$ 、 $-NR^4C(=S)O-$ 、 $-OC(=S)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=S)NR^4-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=O)S-$ 、 $-NR^4C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)NR^4-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、 $-SC(=S)O-$ 、 $-NR^4C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)NR^4-$ 、 $-C(=S)S-$ 、

10

20

30

40

50

- SC(=S)-、-SC(=O)S-、-SC(=S)S-、-NR⁴C(=S)S-、
 -SC(=S)NR⁴-、-O-、-S-、-C₁~C₁₀アルキレン-O-、または
 結合であり、アルキレンが置換されているか、または非置換であり、

Lの各々が独立に、-C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)-、-C(=O)O-
 -OC(=O)-、-OC(=O)O-、-NR⁴C(=O)O-、-OC(=O)NR⁴-、
 -NR⁴C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=NR⁴)NR⁴-、-C(=S)
 NR⁴-、-NR⁴C(=S)-、-C(=S)O-、-OC(=S)-、OC(=S)
 O-、-NR⁴C(=S)O-、-OC(=S)NR⁴-、-NR⁴C(=S)NR⁴-
 -C(=O)S-、-SC(=O)-、-OC(=O)S-、-NR⁴C(=O)S-
 -SC(=O)NR⁴-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=S)O-
 -NR⁴C(=S)S-、-SC(=S)NR⁴-、-C(=S)S-、-SC(=S)
)-、-SC(=O)S-、-SC(=S)S-、-NR⁴C(=S)S-、-SC(=S)
 NR⁴-、-O-N=CR⁴-、-CR⁴=N-O-、-O-、-S-、-C₁~C₁₀
 アルキレン-O-、-C₁~C₁₀アルキレン-C(=O)O-、-C₁~C₁₀アル
 キレン-OC(=O)-、または結合であり、アルキレンが置換されているか、または非
 置換であり、

10

R³が、-C₀~C₁₀アルキレン-NR⁷R⁸または-C₀~C₁₀アルキレン-ヘテ
 ロシクロアルキルであり、アルキレンおよびヘテロシクロアルキルがそれぞれ独立に、置
 換されているか、または非置換であり、

R⁴の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキルであり、

20

R⁶の各々が独立に、C₃~C₃₀アルキル、C₃~C₃₀アルケニル、C₃~C₃₀アル
 キニル、C_y-C₃~₃₀アルキル、C_y-C₃~₃₀アルケニル、またはC_y-C₃~₃₀
 アルキニルであり、アルキル、アルケニル、およびアルキニルがそれぞれ独立に、置
 換されているか、または非置換であり、

C_yの各々が、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシ
 クロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールで
 あり、

R⁷およびR⁸の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキル
 であるか、またはR⁷およびR⁸が、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換も
 しくは非置換のC₂~C₆ヘテロシクリルを形成する、

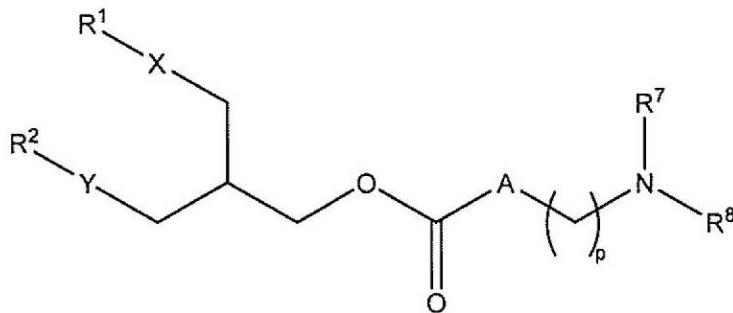
30

請求項1に記載のアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

式(Ib)：

【化3】



40

式(Ib)

の構造を有し、

50

式中、

XおよびYの各々が同一であり、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^4-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-OC(=S)-$ 、 $OC(=S)O-$ 、 $-NR^4C(=S)O-$ 、 $-OC(=S)NR^4-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=O)S-$ 、 $-SC(=S)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン $-O-$ 、および結合からなる群から選択され、アルキレンが置換されているか、または非置換であり、

R^1 および R^2 が、同一であり、水素、 $C_1 \sim C_{30}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{30}$ ヘテロアルキル、および $C_y - C_{3 \sim 30}$ アルキルからなる群から選択され、アルキルおよびヘテロアルキルがそれぞれ独立に、置換されているか、または非置換であり、

R^4 の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

10

C_y の各々が、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

R^7 および R^8 の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_6$ ヘテロシクリルを形成し、

Aが、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^{12}-$ であり、

R^{12} が、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、または $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルであり、アルキルおよびヘテロアルキルがそれぞれ独立に、置換されているか、または非置換であり、

20

pが、1、2、3、4、5、または6である、

請求項1に記載のアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項4】

Aが $-O$ である、請求項3に記載のアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項5】

XおよびYが、 $-C(=O)O-$ または $-OC(=O)-$ である、請求項1～4のいずれか1項に記載のアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項6】

R^1 および R^2 が、各々独立に $-C_0 \sim C_{10}$ アルキレン $-L-R^6$ から選択され；

30

L

Lが独立に $-C(=O)O-$ または $-OC(=O)-$ であり；および

R^6 が独立に $C_y - C_{3 \sim 30}$ アルキル、 $C_y - C_{3 \sim 30}$ アルケニル、または $C_y - C_{3 \sim 30}$ アルキニルである、請求項1～5のいずれか1項に記載のアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

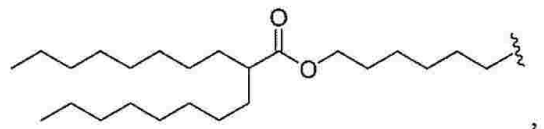
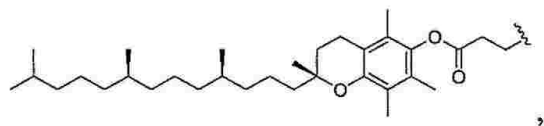
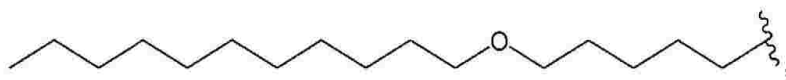
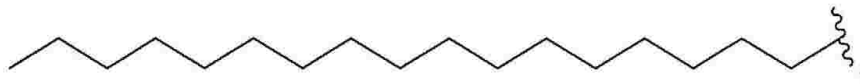
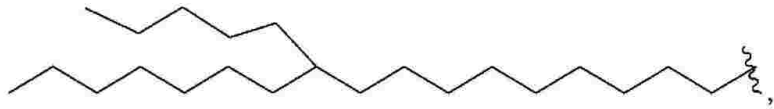
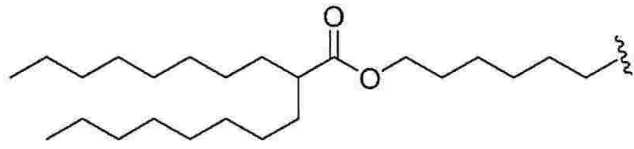
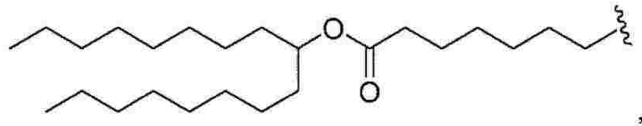
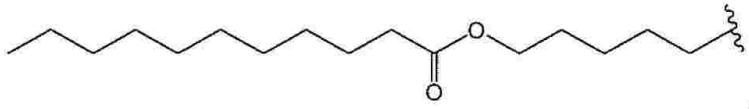
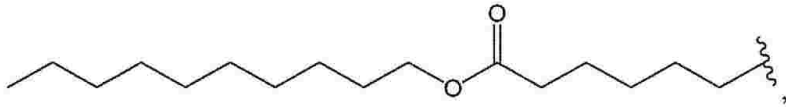
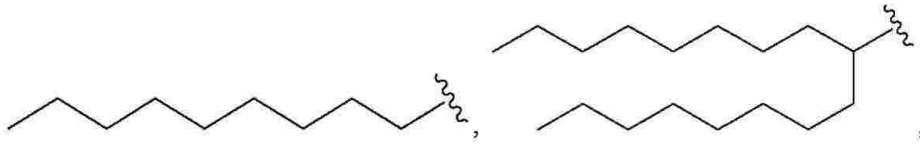
【請求項7】

R^1 および R^2 の各々が、

40

50

【化 4 - 1】



10

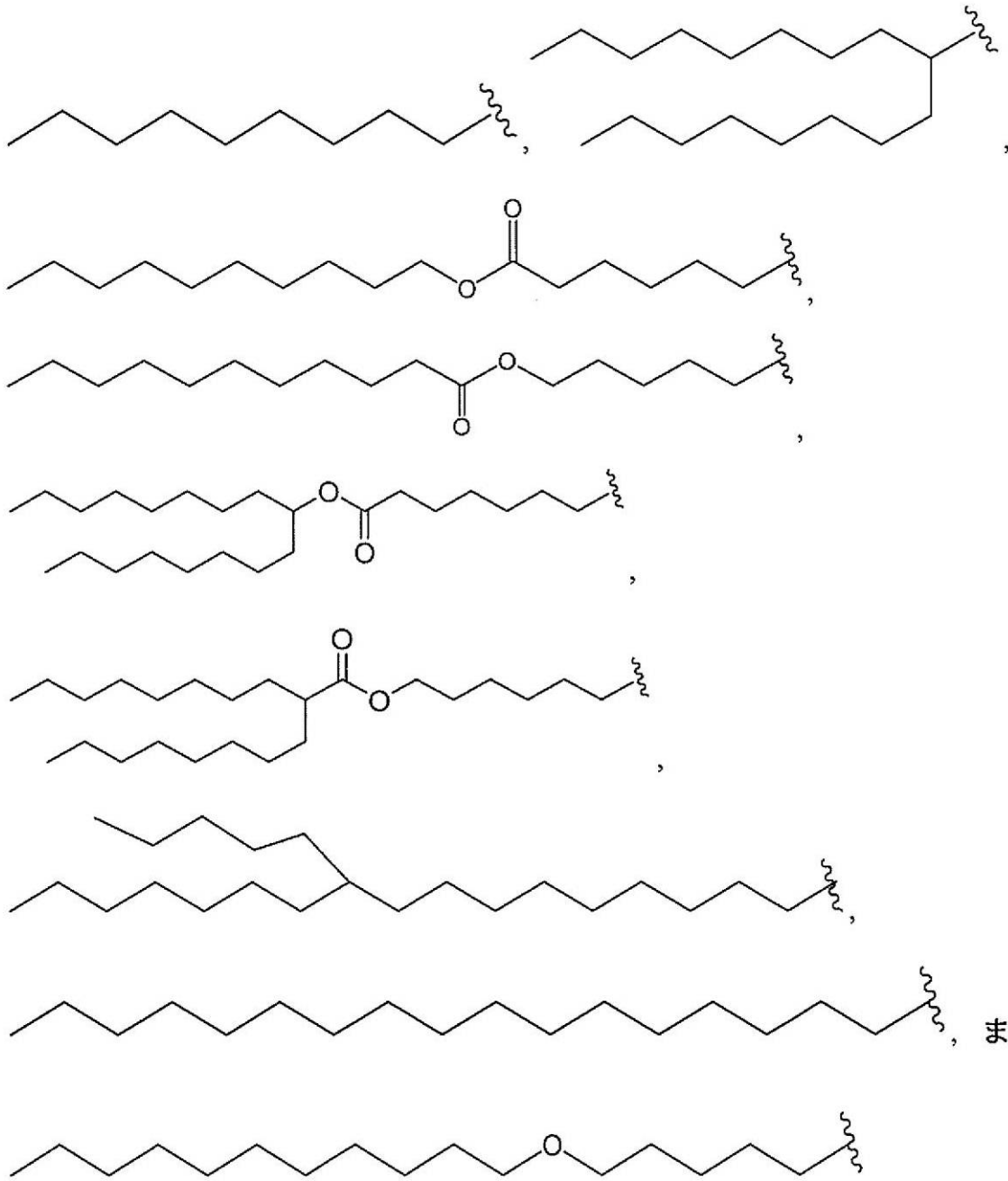
20

30

40

50

【化 4 - 2】



10

20

30

である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 8】

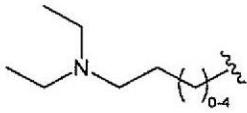
Z が、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)O-$ または $-OC(=O)-$ であり、 R^3 が $-C_1 \sim C_6$ アルキレン- NR^7R^8 である、請求項 1 ~ 2 または 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

R^3 が

50

【化 5】



である、請求項 1 ~ 2 または 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

アミノ脂質が

10

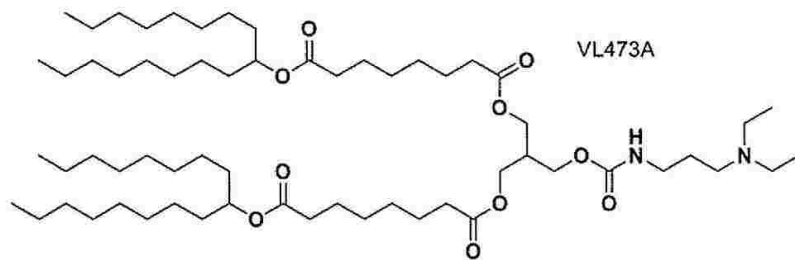
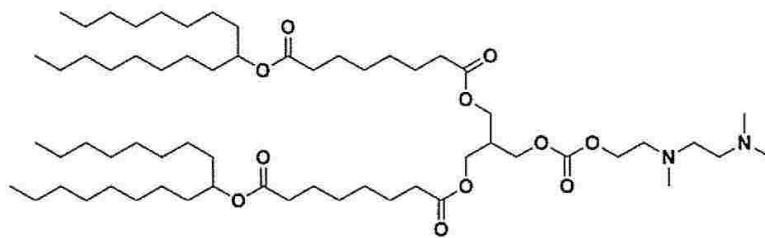
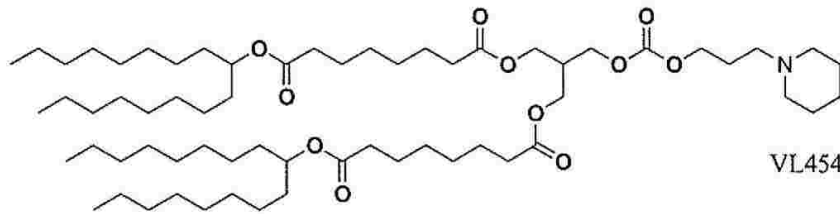
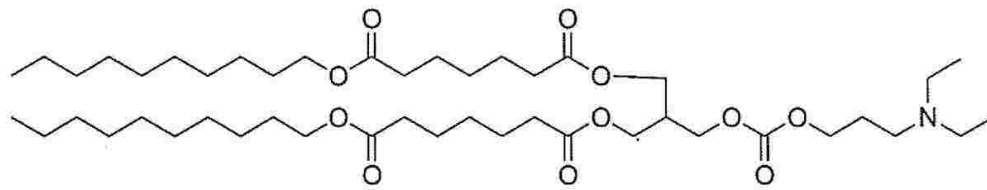
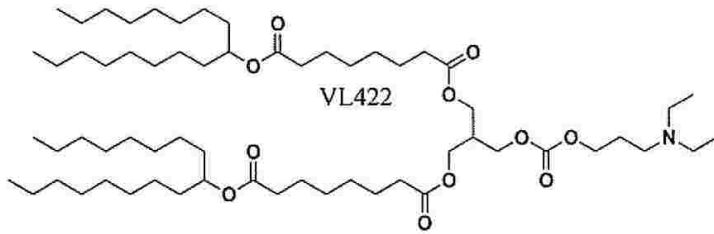
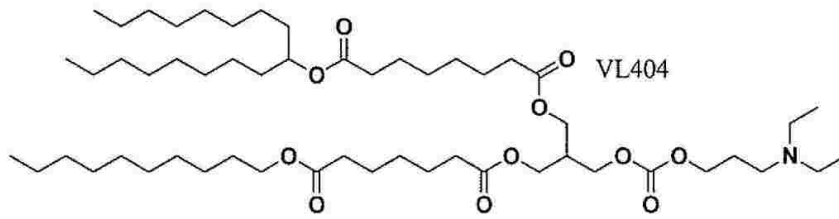
20

30

40

50

【化 6 - 1】



10

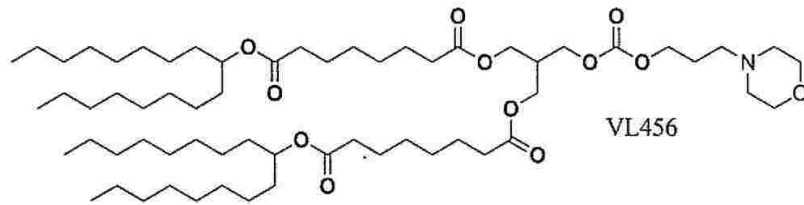
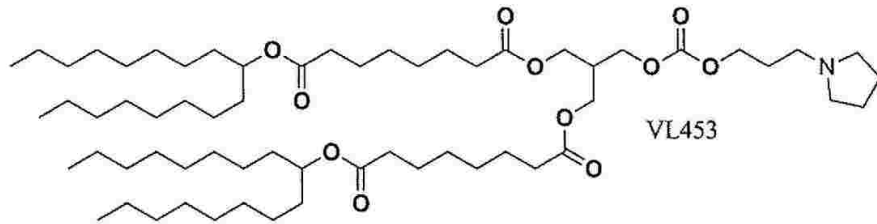
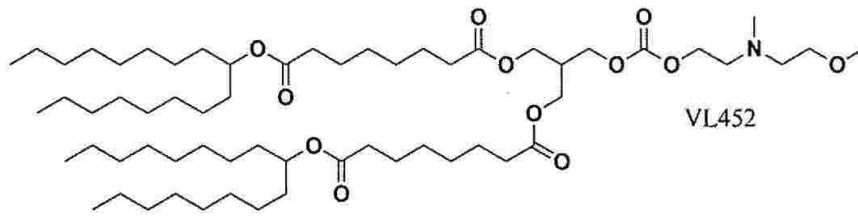
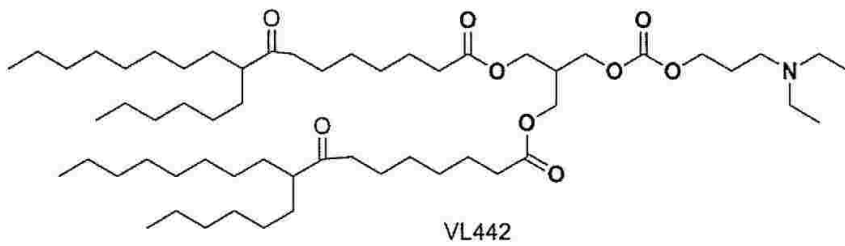
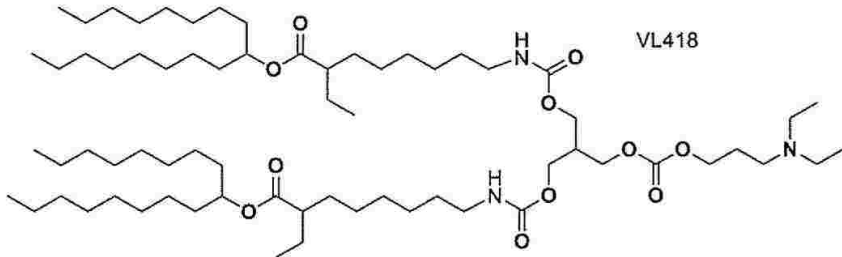
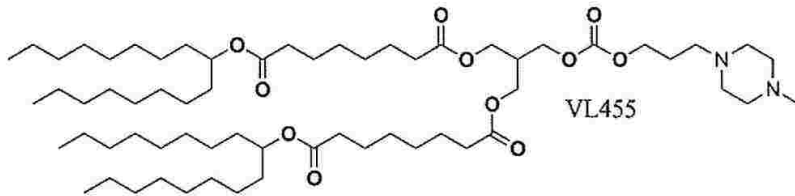
20

30

40

50

【化 6 - 2】



10

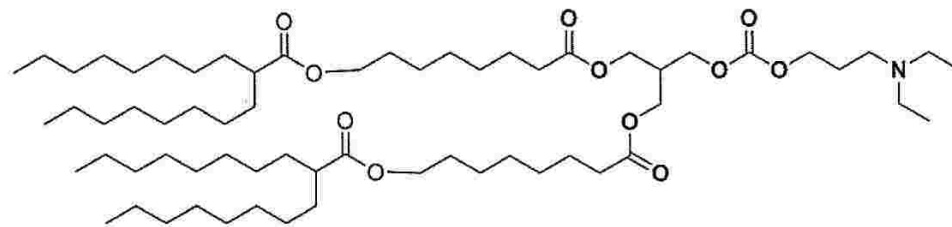
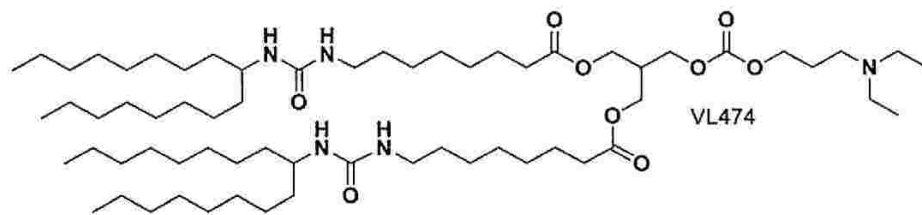
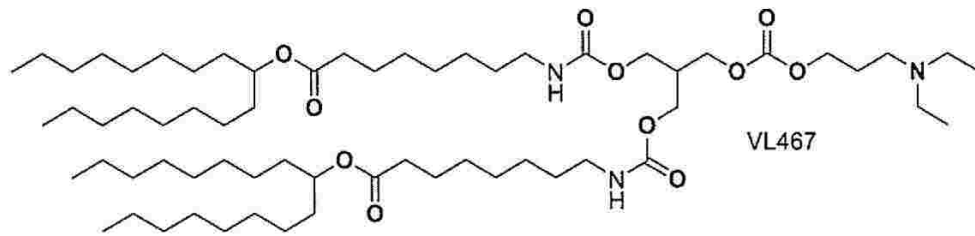
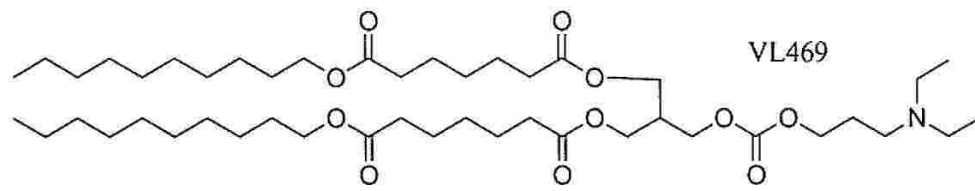
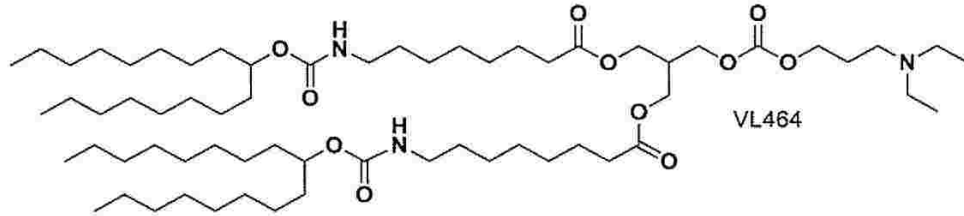
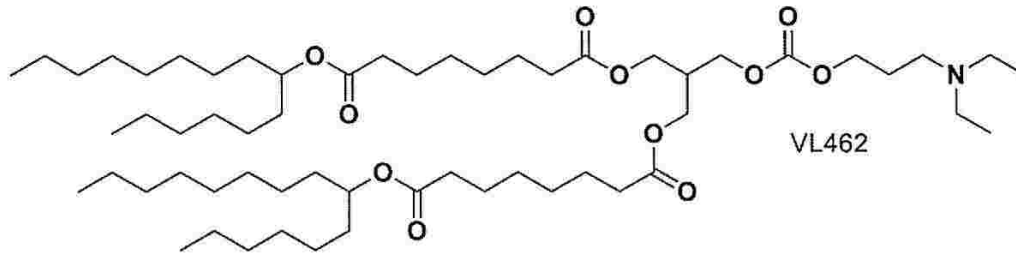
20

30

40

50

【化 6 - 3】



10

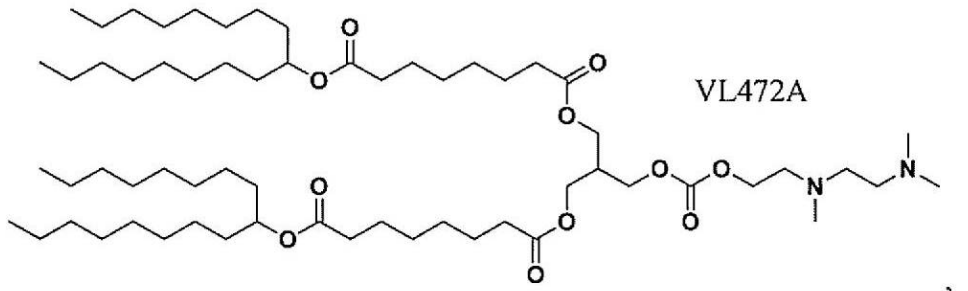
20

30

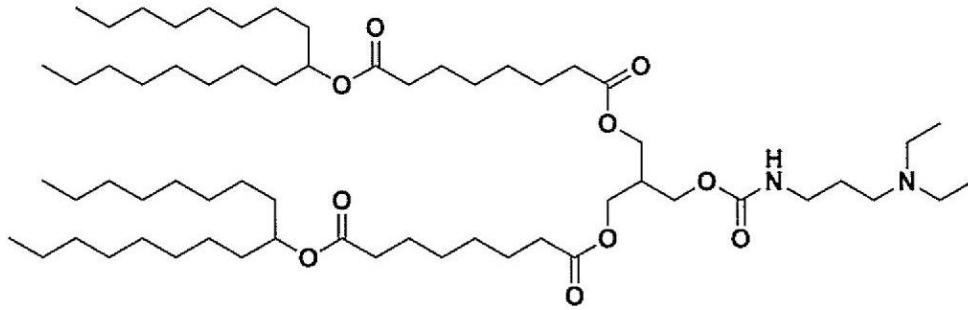
40

50

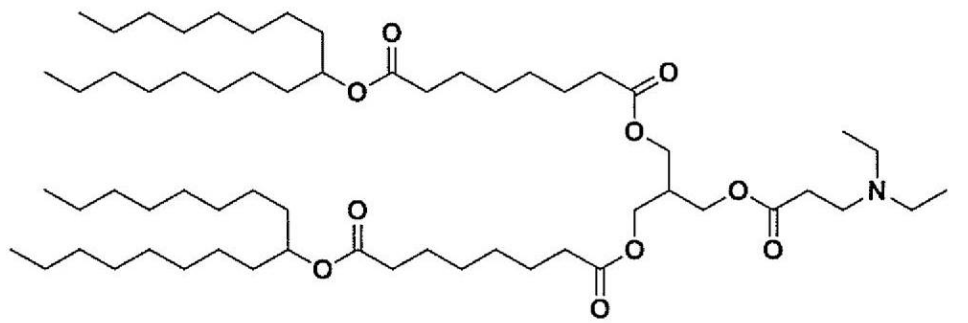
【化 6 - 4】



10



20



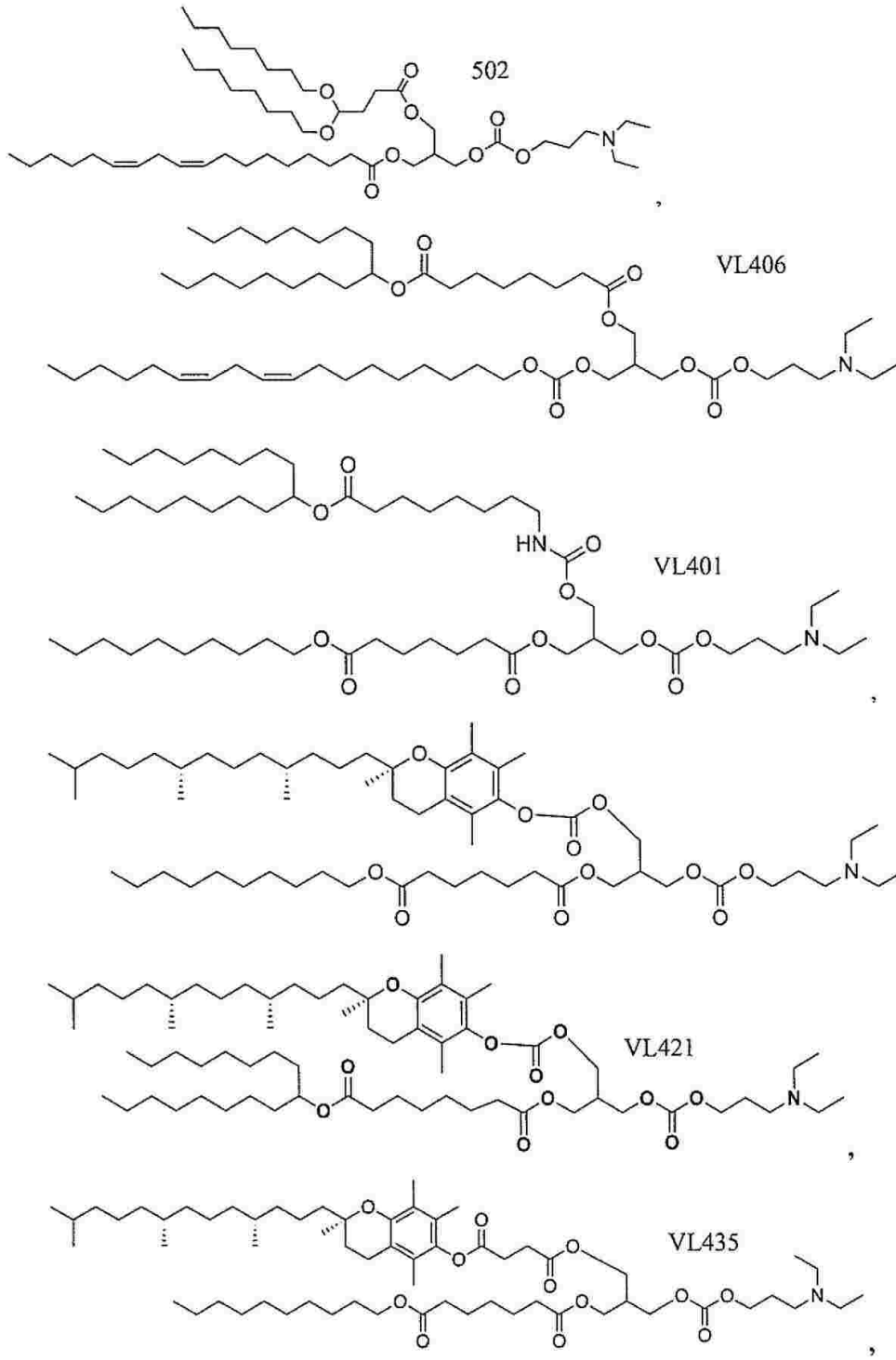
または

30

40

50

【化 7 - 1】



10

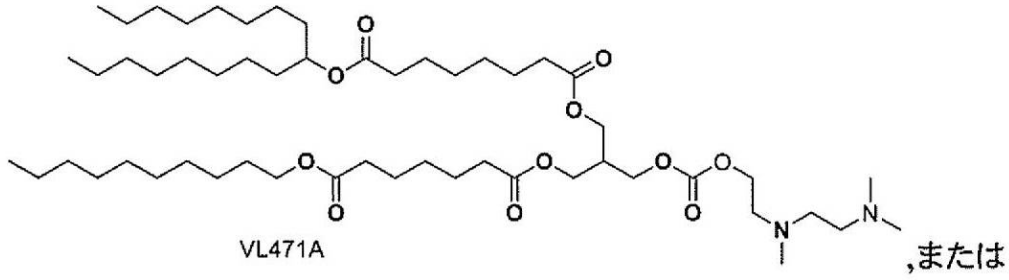
20

30

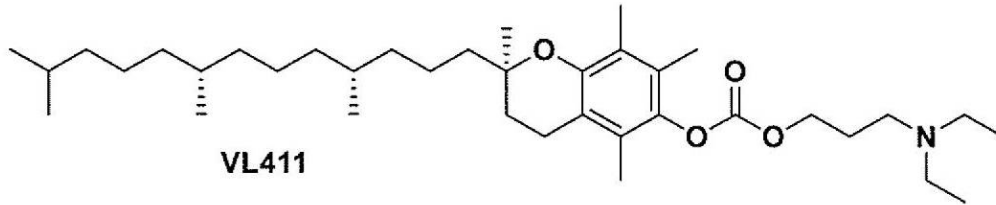
40

50

【化 7 - 3】



10



である、請求項 1 に記載のアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 1】

アミノ脂質が、

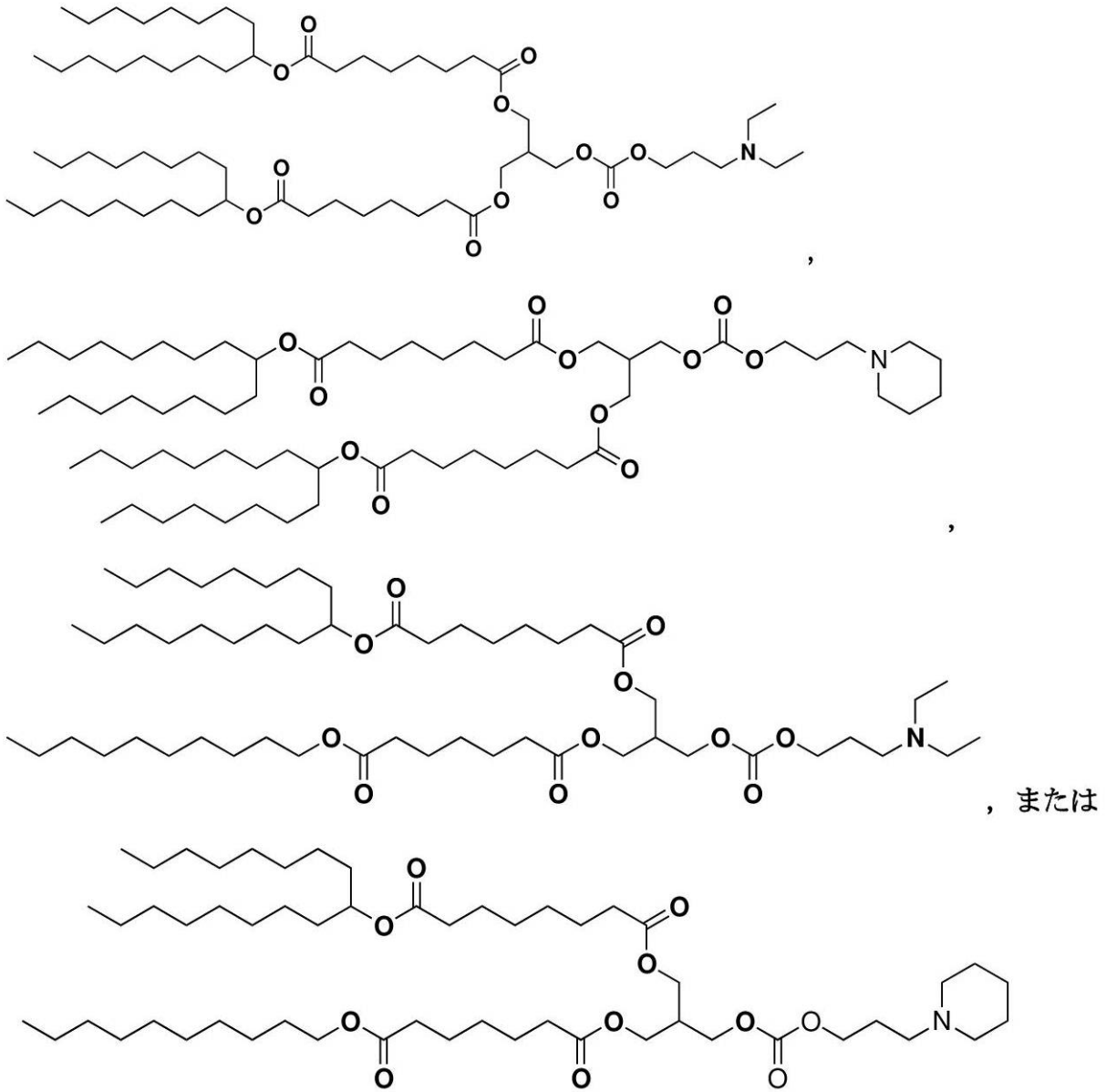
20

30

40

50

【化 8】



10

20

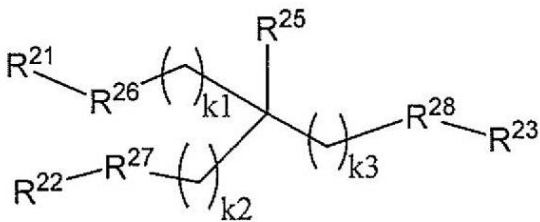
30

の構造を有する、請求項 1 に記載のアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 2】

式 (III*) :

【化 9】



式(III*)

40

50

の構造を有し、
式中、

R^{2 1} が、水素、置換もしくは非置換の C₁ ~ C₃₀ アルキル、置換もしくは非置換の C₃ ~ C₃₀ アルケニル、または置換もしくは非置換の C₃ ~ C₃₀ アルキニルであり、

R^{2 2} が、水素、置換もしくは非置換の C₁ ~ C₃₀ アルキル、置換もしくは非置換の C₃ ~ C₃₀ アルケニル、または置換もしくは非置換の C₃ ~ C₃₀ アルキニルであり、

R^{2 6}、R^{2 7}、および R^{2 8} の各々が独立に、- C(=O)NR⁴ -、- NR⁴C(=O) -、- C(=O)O -、- OC(=O) -、- OC(=O)O -、- NR⁴C(=O)O -、- OC(=O)NR⁴ -、- NR⁴C(=O)NR⁴ -、- NR⁴C(=NR⁴)NR⁴ -、- C(=S)NR⁴ -、- NR⁴C(=S) -、- C(=S)O -、- OC(=S) -、OC(=S)O -、- NR⁴C(=S)O -、- OC(=S)NR⁴ -、- NR⁴C(=S)NR⁴ -、- C(=O)S -、- SC(=O) -、- OC(=O)S -、- NR⁴C(=O)S -、- N(Ac) -、- OC(O)OCH₂C(O)O -、- OC(O)OCH₂C(O)NH -、- OC(O)NHCH₂C(O)O -、- OC(O)NHCH₂C(O)NH -、- OC(O)O(CH₂)₂C(O)O -、- OC(O)O(CH₂)₂C(O)NH -、- OC(O)NH(CH₂)₂C(O)O -、- OC(O)NH(CH₂)₂C(O)NH -、- OC(O)O(CH₂)₃C(O)O -、- OC(O)O(CH₂)₃C(O)NH -、- OC(O)NH(CH₂)₃C(O)O -、- OC(O)NH(CH₂)₃C(O)NH -、- C(O)OCH₂C(O)NH -、- C(O)NHCH₂C(O)O -、- C(O)NHCH₂C(O)NH -、- C(O)O(CH₂)₂C(O)O -、- C(O)NH(CH₂)₂C(O)NH -、- C(O)O(CH₂)₃C(O)O -、- C(O)O(CH₂)₃C(O)NH -、- C(O)NH(CH₂)₃C(O)O -、- C(O)NH(CH₂)₃C(O)NH -、- OC(=O)NR⁴(CH₂)₁₋₃C(=O)NH -、- OC(=O)NR⁴(CH₂)₁₋₃C(=O)O -、- C(=O)NR⁴(CH₂)₁₋₃C(=O)NH -、- SC(=O)NR⁴ -、- C(=S)S -、- SC(=S) -、- SC(=S)O -、- NR⁴C(=S)S -、- SC(=S)NR⁴ -、- C(=S)S -、- SC(=S) -、- SC(=O)S -、- SC(=S)S -、- NR⁴C(=S)S -、- SC(=S)NR⁴ -、- O(CH₂)₂C(O)O -、- O(CH₂)₂C(O)NH -、- OC(O)(CH₂)₂O -、- OC(O)(CH₂)₂NH -、- O(CH₂)₂C(O)N(CH₃) -、- O(CH₂)₂C(NH)O -、- O(CH₂)₂C(NAc)NH -、- O(CH₂)₂C(NH)N(CH₃) -、- O(CH₂)₂C(NH)NH -、- O(CH₂)₂C(NH)N(CH₃) -、- NH(CH₂)₂C(O)O -、- NH(CH₂)₂C(O)NH -、- NH(CH₂)₂C(NAc)NH -、- NH(CH₂)₂C(NH)N(CH₃) -、- NH(CH₂)₂C(NH)NH -、- NH(CH₂)₂C(NH)N(CH₃) -、- OC(O)(CH₂)₂N(CH₃) -、- OC(NH)(CH₂)₂O -、- OC(NMe)(CH₂)₂NH -、- O₂C(NH)(CH₂)N(CH₃) -、- O(CH₂)₂C(NH)NH -、- O -、- S -、または結合であり、

R⁴ の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換の C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R^{2 3} が、- C₀ ~ C₁₀ アルキレン (CH₂ - CH₂ - O)_{k4} - R^{2 4}、- C₁ ~ C₁₀ ヘテロアルキレン - (CH₂ - CH₂ - O)_{k4} - R^{2 4}、- C₀ ~ C₁₀ アルキレン - (O - CH₂ - CH₂)_{k4} - R^{2 4}、または - C₀ ~ C₁₀ ヘテロアルキレン - (O - CH₂ - CH₂)_{k4} - R^{2 4} であり、アルキレンおよびヘテロアルキレンがそれぞれ独立に、置換されているか、または非置換であり、

R^{2 4} が独立に、水素、置換もしくは非置換の C₁ ~ C₃ アルキル、- O - R⁴、- C(=O)OR⁴、または - C(=O)R⁴ であり、

R^{2 5} が、水素または置換もしくは非置換の C₁ ~ C₂₂ アルキルであり、

k₁、k₂、および k₃ の各々が独立に、0、1、2、3、4、または 5 であり、

k₁、k₂、および k₃ の各々が独立に、0、1、2、3、4、または 5 であり、

k₁、k₂、および k₃ の各々が独立に、0、1、2、3、4、または 5 であり、

k₁、k₂、および k₃ の各々が独立に、0、1、2、3、4、または 5 であり、

k₁、k₂、および k₃ の各々が独立に、0、1、2、3、4、または 5 であり、

k₁、k₂、および k₃ の各々が独立に、0、1、2、3、4、または 5 であり、

k₁、k₂、および k₃ の各々が独立に、0、1、2、3、4、または 5 であり、

k₁、k₂、および k₃ の各々が独立に、0、1、2、3、4、または 5 であり、

k₁、k₂、および k₃ の各々が独立に、0、1、2、3、4、または 5 であり、

k₁、k₂、および k₃ の各々が独立に、0、1、2、3、4、または 5 であり、

k₁、k₂、および k₃ の各々が独立に、0、1、2、3、4、または 5 であり、

k₁、k₂、および k₃ の各々が独立に、0、1、2、3、4、または 5 であり、

k₁、k₂、および k₃ の各々が独立に、0、1、2、3、4、または 5 であり、

10

20

30

40

50

k 4 が、1 ~ 100 から選択される整数である、PEG - 脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3】

R^{2 1} が、置換もしくは非置換の C₃ ~ C₃₀ アルキル、置換もしくは非置換の C₃ ~ C₃₀ アルケニル、または置換もしくは非置換の C₃ ~ C₃₀ アルキニルであり、

R^{2 2} が、水素、置換もしくは非置換の C₃ ~ C₃₀ アルキル、置換もしくは非置換の C₃ ~ C₃₀ アルケニル、または置換もしくは非置換の C₃ ~ C₃₀ アルキニルであり、

R^{2 6}、R^{2 7}、および R^{2 8} の各々が独立に、
 - C(=O)NR⁴ -、- NR⁴C(=O) -、- C(=O)O -、- OC(=O) -、- OC(=O)O -、- NR⁴C(=O)O -、- OC(=O)NR⁴ -、- NR⁴C(=O)NR⁴ -、- NR⁴C(=NR⁴)NR⁴ -、- C(=S)NR⁴ -、- NR⁴C(=S) -、- C(=S)O -、- OC(=S) -、- OC(=S)O -、- NR⁴C(=S)O -、- OC(=S)NR⁴ -、- NR⁴C(=S)NR⁴ -、- C(=O)S -、- SC(=O) -、- OC(=O)S -、- NR⁴C(=O)S -、- OC(=O)NR⁴(CH₂)_{1~3}C(=O)NH -、- OC(=O)NR⁴(CH₂)_{1~3}C(=O)O -、- C(=O)NR⁴(CH₂)_{1~3}C(=O)NH -、- SC(=O)NR⁴ -、- C(=S)S -、- SC(=S) -、- SC(=S)O -、- NR⁴C(=S)S -、- SC(=S)NR⁴ -、- C(=S)S -、- SC(=S) -、- SC(=O)S -、- SC(=S)S -、- NR⁴C(=S)S -、- SC(=S)NR⁴ -、- O(CH₂)₂C(O)O -、- O(CH₂)₂C(O)NH -、- OC(O)(CH₂)₂O -、- OC(O)(CH₂)₂NH -、- O(CH₂)₂C(O)N(CH₃) -、- O(CH₂)₂C(NH)O -、- O(CH₂)₂C(NAc)NH -、- O(CH₂)₂C(NH)N(CH₃) -、- O(CH₂)₂C(NH)NH -、- O(CH₂)₂C(NH)N(CH₃) -、- NH(CH₂)₂C(O)O -、- NH(CH₂)₂C(O)NH -、- NH(CH₂)₂C(O)N(CH₃) -、- NH(CH₂)₂C(NH)O -、- NH(CH₂)₂C(NAc)NH -、- NH(CH₂)₂C(NH)N(CH₃) -、- NH(CH₂)₂C(NH)NH -、- NH(CH₂)₂C(NH)N(CH₃) -、- OC(O)(CH₂)₂N(CH₃) -、- OC(NH)(CH₂)₂O -、- OC(NMe)(CH₂)₂NH -、- O₂C(NH)(CH₂)₂N(CH₃) -、- O(CH₂)₂C(NH)NH -、- O -、- S -、または結合であり、

R⁴ の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換の C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R^{2 3} が、- C₀ ~ C₁₀ アルキレン - (CH₂ - CH₂ - O)_{k 4} - R^{2 4} または - C₁ ~ C₁₀ ヘテロアルキレン - (CH₂ - CH₂ - O)_{k 4} - R^{2 4} であり、アルキレンおよびヘテロアルキレンがそれぞれ独立に、置換されているか、または非置換であり、

R^{2 4} が独立に、水素、置換もしくは非置換の C₁ ~ C₃ アルキル、- O - R⁴、- C(=O)OH、または - C(=O)R⁴ であり、

R^{2 5} が、水素または置換もしくは非置換の C₁ ~ C₆ アルキルであり、

k 1、k 2、および k 3 の各々が独立に、0、1、2、3、4、または 5 であり、および

k 4 が、1 ~ 100 から選択される整数である、

請求項 1 2 に記載の PEG - 脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

PEG - 脂質が

10

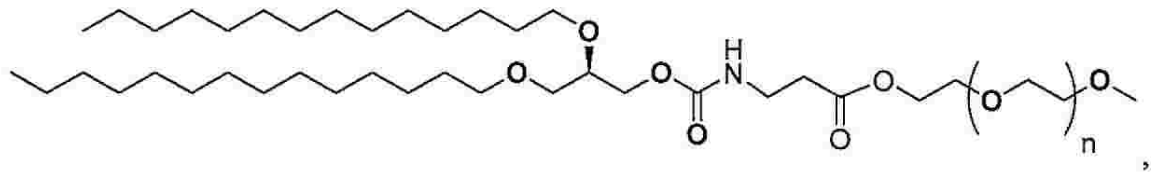
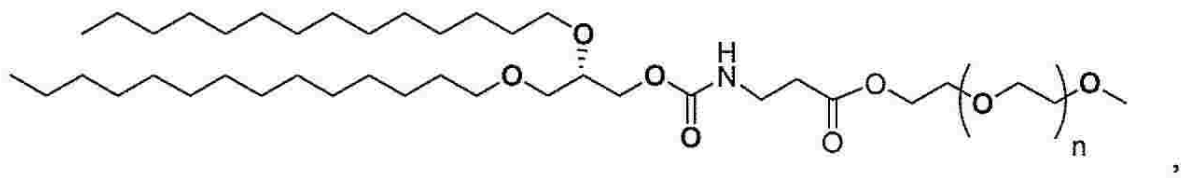
20

30

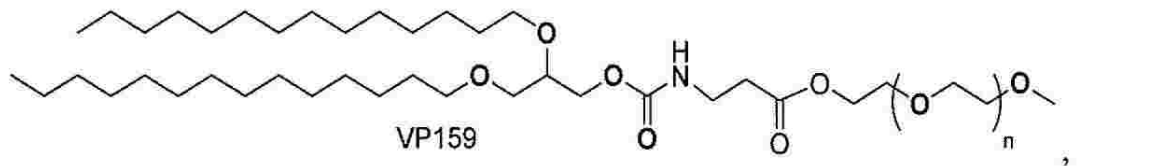
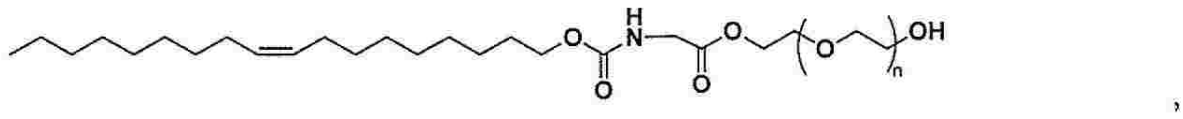
40

50

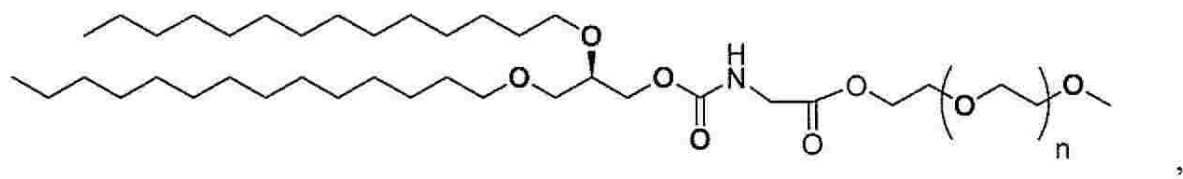
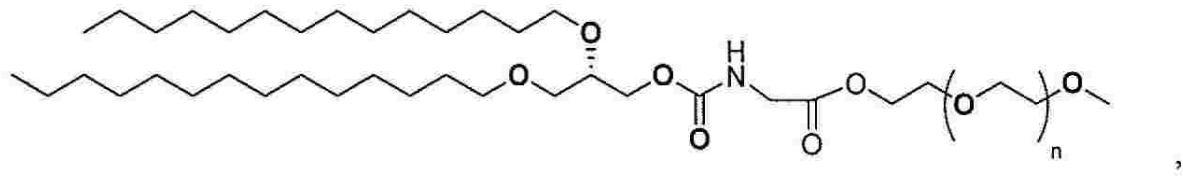
【化 1 0 - 1】



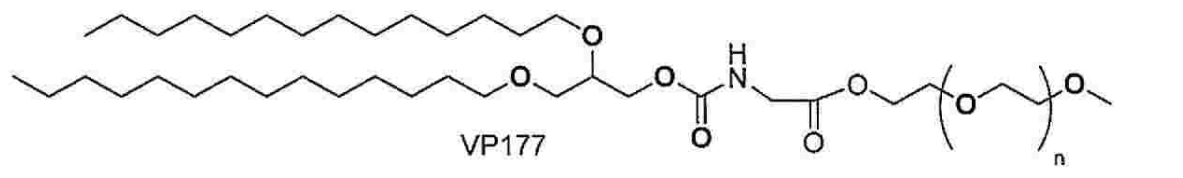
10



20



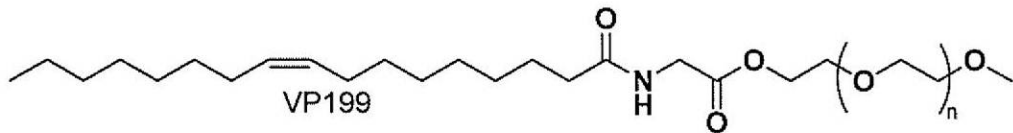
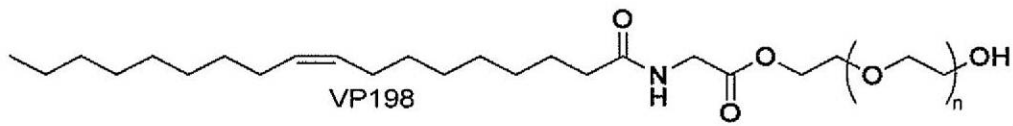
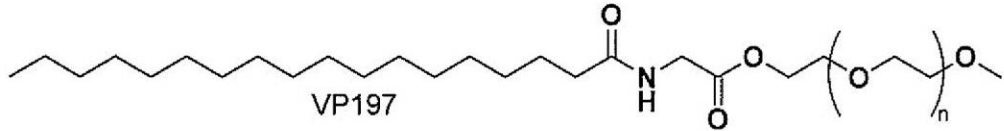
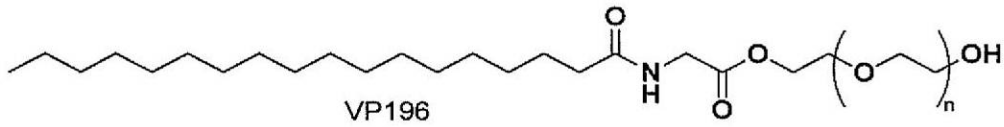
30



40

50

【化 1 0 - 2】



10

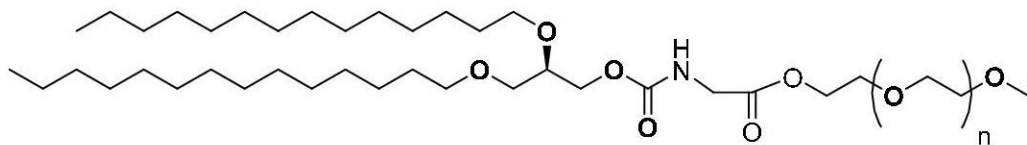
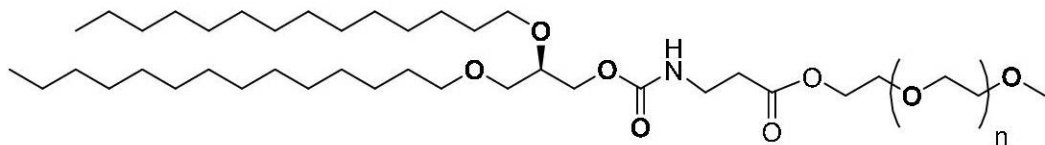
20

である、請求項 1 2 に記載の P E G - 脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 5】

P E G - 脂質が

【化 1 1】



30

40

であり、

n は 3 6 ~ 4 8 である、請求項 1 2 に記載の P E G - 脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載のアミノ脂質、請求項 1 2 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の P E G - 脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、ナノ粒子。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

50

【補正対象項目名】 0794

【補正方法】 変更

【補正の内容】

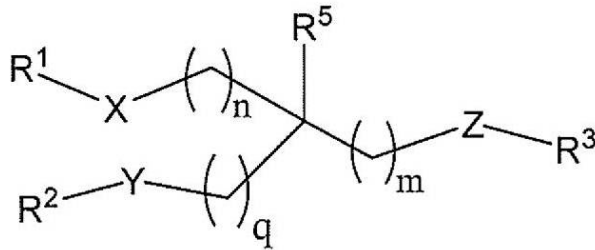
【0794】

145. 第1の溶液および第2の溶液がインラインミキサーで混合される、実施形態138~143のいずれか1つに記載の方法。

本明細書は以下の発明の開示を包含する。

[項目1] 式(I*):

【化100-1】



式(I*)

の構造を有し、

式中、

R¹ が、水素、C₃~C₃₀アルキル、C₃~C₃₀アルケニル、C₃~C₃₀アルキニル、C₃~C₃₀ヘテロアルキル、C₃~C₃₀ヘテロアルケニル、C₃~C₃₀ヘテロアルキニル、C₃~C₁₀シクロアルキル、-C₀~C₁₀アルキレン-L-R⁶、または-C₂~C₁₀アルケニレン-L-R⁶であり、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、およびシクロアルキルの各々が独立に置換されているか、または非置換であり、

R² が、水素、C₃~C₃₀アルキル、C₃~C₃₀アルケニル、C₃~C₃₀アルキニル、C₃~C₃₀ヘテロアルキル、C₃~C₃₀ヘテロアルケニル、C₃~C₃₀ヘテロアルキニル、C₃~C₁₀シクロアルキル、-C₀~C₁₀アルキレン-L-R⁶、または-C₂~C₁₀アルケニレン-L-R⁶であり、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、およびシクロアルキルの各々が独立に置換されているか、または非置換であり、

X、Y、およびZの各々が独立に、-C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-NR⁴C(=O)O-、-OC(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=NR⁴)NR⁴-、-C(=S)NR⁴-、-NR⁴C(=S)-、-C(=S)O-、-OC(=S)-、OC(=S)O-、-NR⁴C(=S)O-、-OC(=S)NR⁴-、-NR⁴C(=S)NR⁴-、-C(=O)S-、-SC(=O)-、-OC(=O)S-、-NR⁴C(=O)S-、-SC(=O)NR⁴-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=S)O-、-NR⁴C(=S)S-、-SC(=S)NR⁴-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=O)S-、-SC(=S)S-、-NR⁴C(=S)S-、-SC(=S)NR⁴-、-R¹¹C(=O)N(R⁴)R⁹-、-NR⁷C(=O)R⁹-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-R¹¹C(=O)OR⁹-、-R¹¹OC(=O)R⁹-、-R¹¹OC(=O)OR⁹-、-R¹¹N(R⁴)C(=O)OR⁹-、-R¹¹OC(=O)N(R⁴)R⁹-、-R¹¹(NR⁴)C(=O)N(R⁴)R⁹-、-R¹¹N(R⁴)C(=NR⁴)R⁹-、-R¹¹C(=S)N(R⁴)R⁹-、-R¹¹N(R⁴)C(=S)R⁹-、-R¹¹C(=S)OR⁹-、-R¹¹OC(=S)R⁹-、-R¹¹OC(=S)OR⁹-、-R¹¹N(R⁴)C(=S)OR⁹-、

- R¹OC(=S)N(R⁴)R⁹ -、 - R¹N(R⁴)C(=S)N(R⁴)R⁹ -、
 - R¹C(=O)SR⁹ -、 - R¹SC(=O)R⁹ -、 - R¹OC(=O)SR⁹ -、
 - R¹N(R⁴)C(=O)SR⁹ -、 - R¹SC(=O)N(R⁴)R⁹ -、
 - R¹C(=S)SR⁹ -、 - R¹SC(=S)R⁹ -、 - R¹SC(=S)OR⁹ -、
 - R¹N(R⁴)C(=S)SR⁹ -、 - R¹SC(=S)N(R⁴)R⁹ -、 - R¹C(=S)SR⁹ -、
 - R¹SC(=S)R⁹ -、 - R¹SC(=O)SR⁹ -、 - R¹SC(=S)SR⁹ -、 - R¹N(R⁴)C(=S)SR⁹ -、
 - R¹SC(=S)N(R⁴)R⁹ -、 - R¹OR⁹ -、 - R¹SR⁹ -、
 - O -、 - S -、または結合であり、

Lの各々が独立に、 - C(=O)NR⁴ -、 - NR⁴C(=O) -、 - C(=O)O -、
 - OC(=O) -、 - C(=O) -、 - OC(=O)O -、 - NR⁴C(=O)O -、
 - OC(=O)NR⁴ -、 - NR⁴C(=O)NR⁴ -、 - NR⁴C(=NR⁴)NR⁴ -、
 - C(=S)NR⁴ -、 - NR⁴C(=S) -、 - C(=S)O -、 - OC(=S) -、
 OC(=S)O -、 - NR⁴C(=S)O -、 - OC(=S)NR⁴ -、 - NR⁴C(=S)NR⁴ -、
 - C(=O)S -、 - SC(=O) -、 - OC(=O)S -、 - NR⁴C(=O)S -、
 - SC(=O)NR⁴ -、 - C(=S)S -、 - SC(=S) -、 - SC(=S)O -、
 - NR⁴C(=S)S -、 - SC(=S)NR⁴ -、 - C(=S)S -、 - SC(=S) -、
 - SC(=O)S -、 - SC(=S)S -、 - NR⁴C(=S)S -、 - SC(=S)NR⁴ -、
 - O - N = CR⁴ -、 - CR⁴ = N - O -、 - O -、 - S -、
 - R¹C(=O)N(R⁴)R⁹ -、 - R¹N(R⁴)C(=O)R⁹ -、 - R¹C(=O)OR⁹ -、
 - R¹OC(=O)R⁹ -、 - R¹OC(=O)OR⁹ -、 - R¹N(R⁴)C(=O)OR⁹ -、
 - R¹OC(=O)N(R⁴)R⁹ -、 - R¹N(R⁴)C(=NR⁴)N(R⁴)R⁹ -、
 - R¹C(=S)N(R⁴)R⁹ -、 - R¹N(R⁴)C(=S)R⁹ -、 - R¹C(=S)OR⁹ -、
 - R¹OC(=S)R⁹ -、 - R¹OC(=S)OR⁹ -、 - R¹N(R⁴)C(=S)OR⁹ -、
 - R¹OC(=S)N(R⁴)R⁹ -、 - R¹N(R⁴)C(=S)N(R⁴)R⁹ -、 - R¹C(=O)SR⁹ -、
 - R¹SC(=O)R⁹ -、 - R¹OC(=O)SR⁹ -、 - R¹N(R⁴)C(=O)SR⁹ -、
 - R¹SC(=O)N(R⁴)R⁹ -、 - R¹C(=S)SR⁹ -、 - R¹SC(=S)R⁹ -、
 - R¹SC(=S)OR⁹ -、 - R¹N(R⁴)C(=S)SR⁹ -、 - R¹SC(=S)N(R⁴)R⁹ -、
 - R¹C(=S)SR⁹ -、 - R¹SC(=S)R⁹ -、 - R¹SC(=O)SR⁹ -、
 - R¹SC(=S)SR⁹ -、 - R¹N(R⁴)C(=S)SR⁹ -、 - R¹SC(=S)N(R⁴)R⁹ -、
 - R¹O - N = CR⁹ -、 - R¹C(R¹⁰) = N - OR⁹ -、 - R¹OR⁹ -、 - R¹SR⁹ -、
 - C₁ ~ C₁₀アルキレン - C(=O)O -、 - C₁ ~ C₁₀アルキレン - OC(=O) -、
 - C₁ ~ C₁₀アルキレン - O -、 - C₁ ~ C₁₀アルキレン - C(=O)O -、
 - C₁ ~ C₁₀アルキレン - OC(=O) -、または結合であり、アルキレンが置換されているか、
 または非置換であり、

R³が、 - C₀ ~ C₁₀アルキレン - NR⁷R⁸、 - C₀ ~ C₁₀アルキレン - ヘテロシクロアルキル、
 - C₀ ~ C₁₀アルキレン - シクロアルキル、または - C₀ ~ C₁₀アルキレン - ヘテロアリアルであり、
 アルキレン、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロシクロアリアルが独立に置換されているか、
 または非置換であり、

R⁴の各々が独立に、水素、置換もしくは非置換のC₁ ~ C₁₆アルキルまたは置換もしくは非置換のC₁ ~ C₁₆ヘテロアルキルであり、

R⁵が、水素または置換もしくは非置換の - C₀ ~ C₁₀アルキレン - L - R⁴であり、
 R⁶の各々が独立に、水素、C₃ ~ C₃₀アルキル、C₃ ~ C₃₀アルケニル、C₃ ~ C₃₀アルキニル、
 C_y - C₃ ~ C₃₀アルキル、C_y - C₃ ~ C₃₀アルケニル、またはC_y - C₃ ~ C₃₀アルキニルであり、
 アルキル、アルケニル、およびアルキニルがそれぞれ独立に、置換されているか、
 または非置換であり、

C_yの各々が、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシ

クロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

R^7 および R^8 の各々が独立に、水素もしくは置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ ヘテロアルキルであるか、または R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_6$ ヘテロシクリルを形成し、

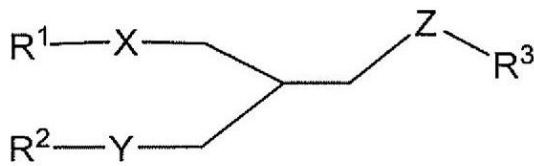
R^9 の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ アルキレンまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ ヘテロアルキレンであり、

R^{10} の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ アルキレンまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ ヘテロアルキレンであり、 R^{11} の各々が独立に、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ アルキレンまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{16}$ ヘテロアルキレンであり、

n 、 m 、および q の各々が独立に、0、1、2、3、4、または5である、
アミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[項目2]式(Ia)：

【化100-2】



式(Ia)

の構造を有し、

式中、

R^1 および R^2 の各々が独立に、 $C_3 \sim C_{30}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{30}$ アルケニル、 $C_3 \sim C_{30}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{30}$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_{30}$ ヘテロアルケニル、 $C_3 \sim C_{30}$ ヘテロアルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_0 \sim C_{10}$ アルキレン-L- R^6 、または $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニレン-L- R^6 であり、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、およびシクロアルキルの各々が独立に置換されているか、または非置換であり、

X、Y、およびZの各々が独立に、 $C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NR^4C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=NR^4)NR^4-$ 、 $-C(=S)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=S)-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-OC(=S)-$ 、 $OC(=S)O-$ 、 $-NR^4C(=S)O-$ 、 $-OC(=S)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=S)NR^4-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=O)S-$ 、 $-NR^4C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)NR^4-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、 $-SC(=S)O-$ 、 $-NR^4C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)NR^4-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、 $-SC(=O)S-$ 、 $-SC(=S)S-$ 、 $-NR^4C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)NR^4-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン-O-、または結合であり、アルキレンが置換されているか、または非置換であり、

Lの各々が独立に、 $-C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NR^4C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=NR^4)NR^4-$ 、 $-C(=S)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=S)-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-OC(=S)-$ 、 $OC(=S)O-$ 、 $-NR^4C(=S)O-$ 、 $-OC(=S)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=S)NR^4-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=O)S-$ 、 $-NR^4C(=O)S-$

、 - SC(=O)NR⁴ -、 - C(=S)S -、 - SC(=S) -、 - SC(=S)O -、
 - NR⁴C(=S)S -、 - SC(=S)NR⁴ -、 - C(=S)S -、 - SC(=S)
) -、 - SC(=O)S -、 - SC(=S)S -、 - NR⁴C(=S)S -、 - SC(=S)
)NR⁴ -、 - O-N=CR⁴ -、 - CR⁴=N-O -、 - O -、 - S -、 - C₁~C₁₀
 アルキレン - O -、 - C₁~C₁₀アルキレン - C(=O)O -、 - C₁~C₁₀アル
 キレン - OC(=O) -、または結合であり、アルキレンが置換されているか、または非
 置換であり、

R³が、 - C₀~C₁₀アルキレン - NR⁷R⁸または - C₀~C₁₀アルキレン - ヘテ
 ロシクロアルキルであり、アルキレンおよびヘテロシクロアルキルがそれぞれ独立に、置
 換されているか、または非置換であり、

10

R⁴の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキルであり、

R⁶の各々が独立に、C₃~C₃₀アルキル、C₃~C₃₀アルケニル、C₃~C₃₀アル
 キニル、C_y-C₃~₃₀アルキル、C_y-C₃~₃₀アルケニル、またはC_y-C₃~
 30アルキニルであり、アルキル、アルケニル、およびアルキニルがそれぞれ独立に、置
 換されているか、または非置換であり、

C_yの各々が、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシ
 クロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールで
 あり、

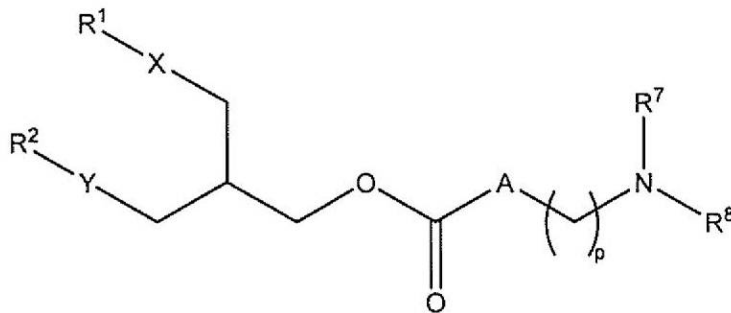
R⁷およびR⁸の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキル
 であるか、またはR⁷およびR⁸が、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換も
 しくは非置換のC₂~C₆ヘテロシクリルを形成する、

20

項目1に記載のアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[項目3]式(Ib)：

【化100-3】



30

式(Ib)

の構造を有し、
 式中、

40

XおよびYの各々が同一であり、 - OC(=O) -、 - OC(=O)O -、 - OC(=O)
)NR⁴ -、 - C(=S)O -、 - OC(=S) -、 OC(=S)O -、 - NR⁴C(=S)
)O -、 - OC(=S)NR⁴ -、 SC(=O) -、 - OC(=O)S -、 - SC(=S)
)O -、 - O -、 - C₁~C₁₀アルキレン - O -、および結合からなる群から選択
 され、アルキレンが置換されているか、または非置換であり、

R¹およびR²が、同一であり、水素、C₁~C₃₀アルキル、C₁~C₃₀ヘテロアル
 キル、およびC_y-C₃~₃₀アルキルからなる群から選択され、アルキルおよびヘテロ
 アルキルがそれぞれ独立に、置換されているか、または非置換であり、

R⁴の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキルであり、

50

C_yの各々が、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

R⁷およびR⁸の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキルであるか、またはR⁷およびR⁸が、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換もしくは非置換のC₂~C₆ヘテロシクリルを形成し、

Aが、-O-、-CH₂-、-S-、または-NR^{1 2}-であり、

R^{1 2}が、水素、C₁~C₁₀アルキル、またはC₁~C₁₀ヘテロアルキルであり、アルキルおよびヘテロアルキルがそれぞれ独立に、置換されているか、または非置換であり、

C_yが、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

pが、1、2、3、4、5、または6である、

項目1に記載のアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[項目4] Aが-Oである、項目3に記載のアミノ脂質。

[項目5] XおよびYが、-C(=O)O-または-OC(=O)-である、項目3または4に記載のアミノ脂質。

[項目6] XおよびYの各々が、-C(=O)O-、-OC(=O)O-、および-N(H)C(=O)O-である、項目3に記載のアミノ脂質。

[項目7] R¹およびR²の各々が、

10

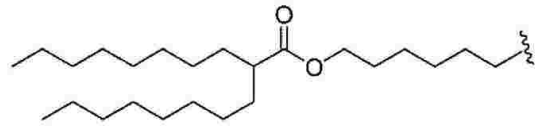
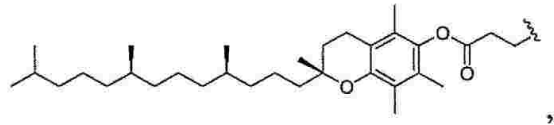
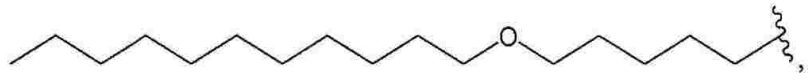
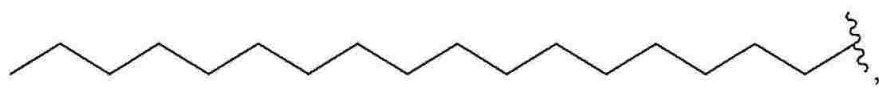
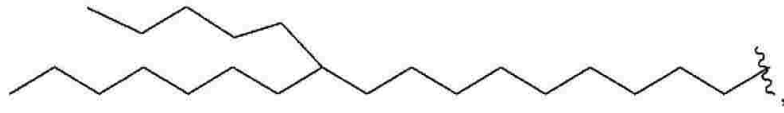
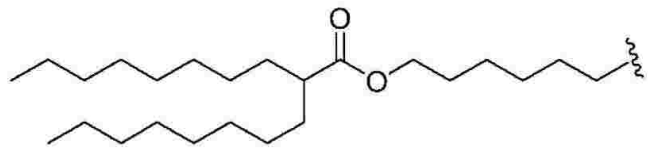
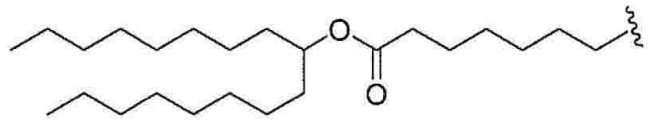
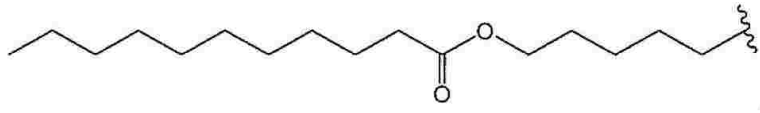
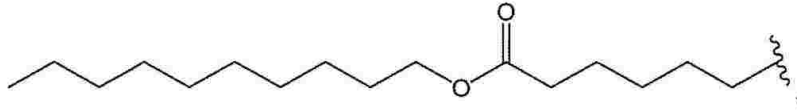
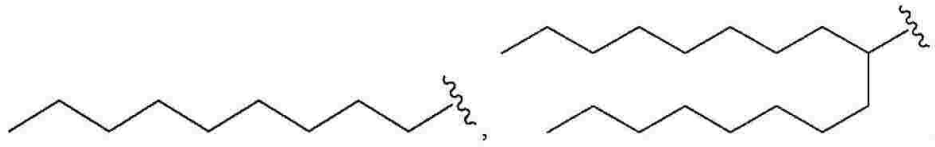
20

30

40

50

【化 1 0 0 - 4 - 1】



10

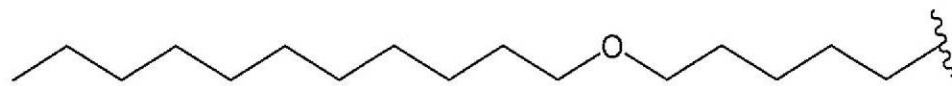
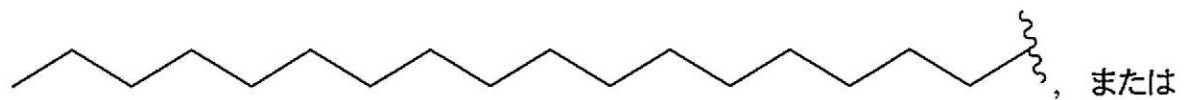
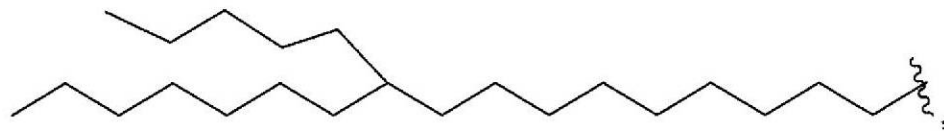
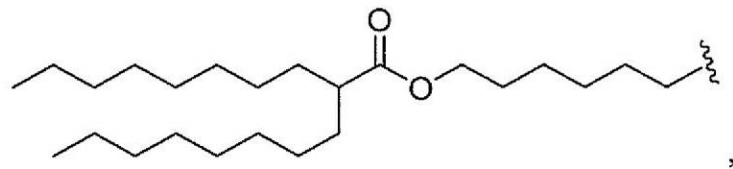
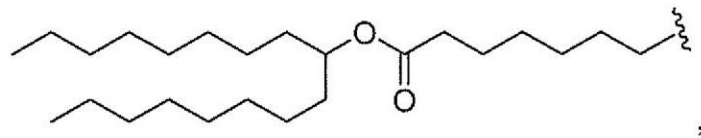
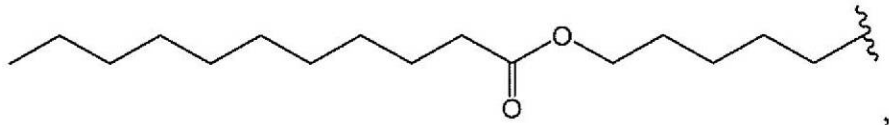
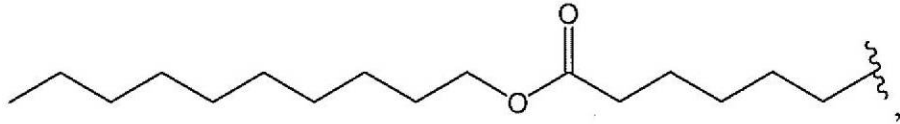
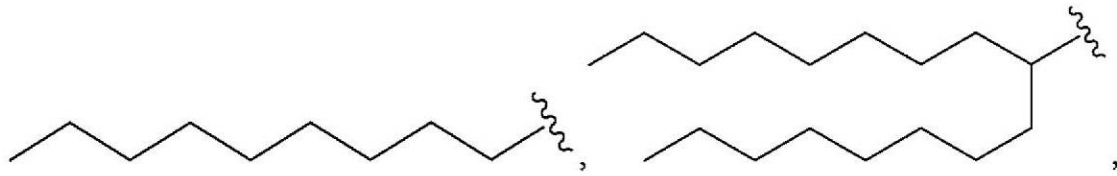
20

30

40

50

【化100-4-2】



10

20

30

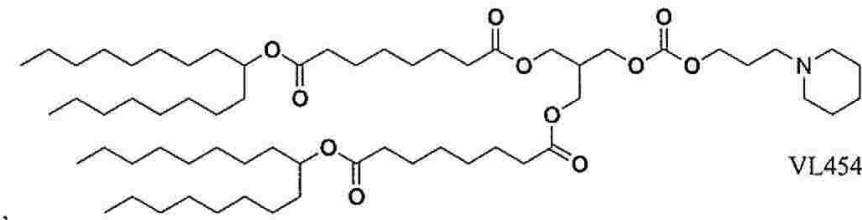
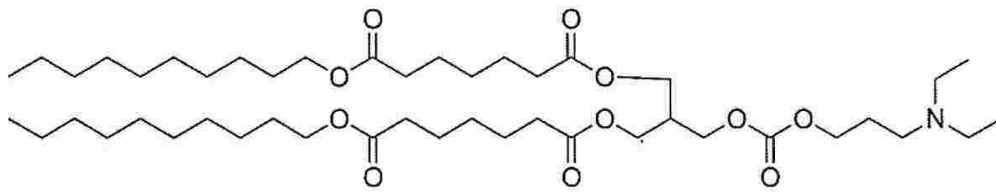
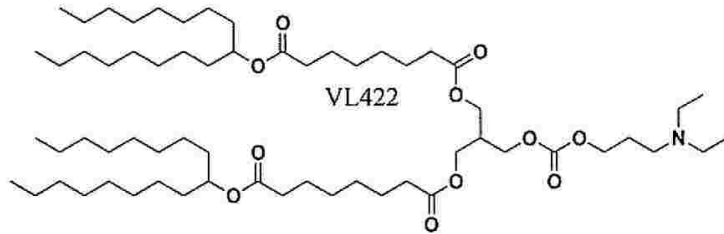
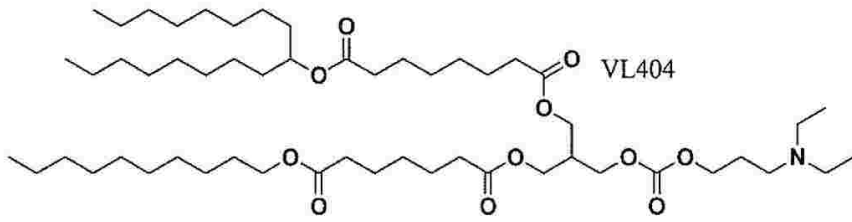
である、項目3、4、または6に記載のアミノ脂質。

[項目8]

40

50

【化 1 0 0 - 5 - 1】



10

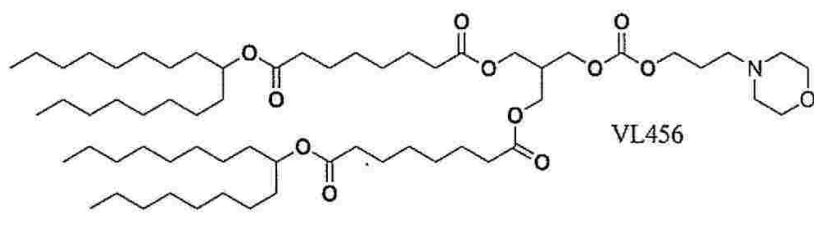
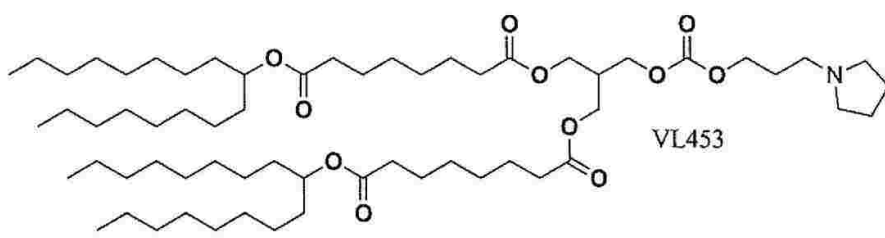
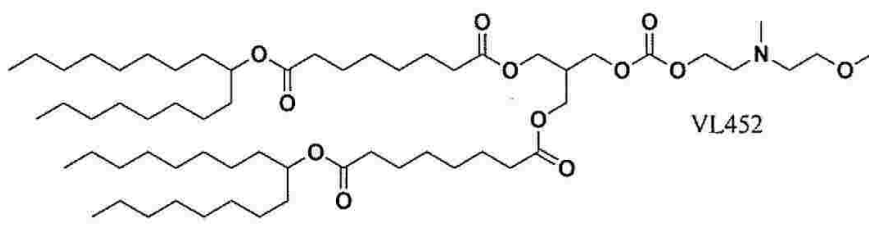
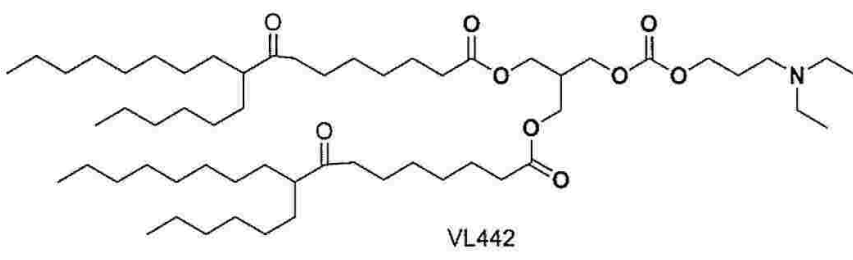
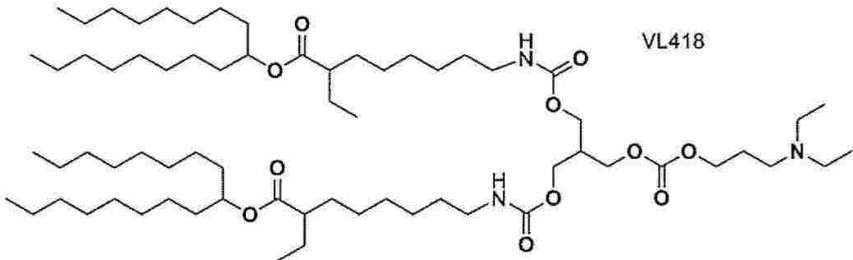
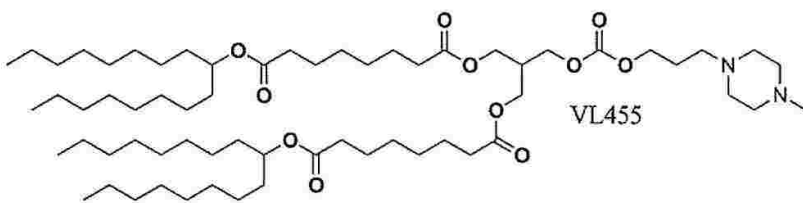
20

30

40

50

【化 1 0 0 - 5 - 2】



10

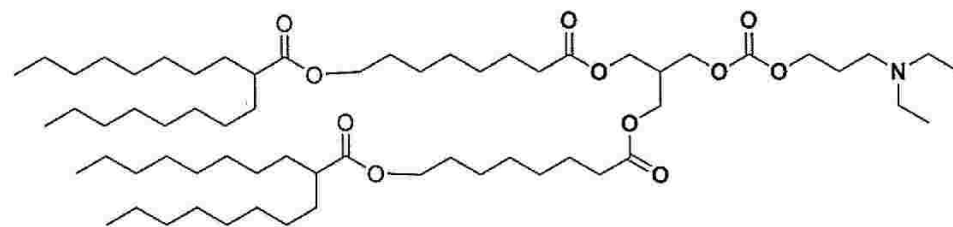
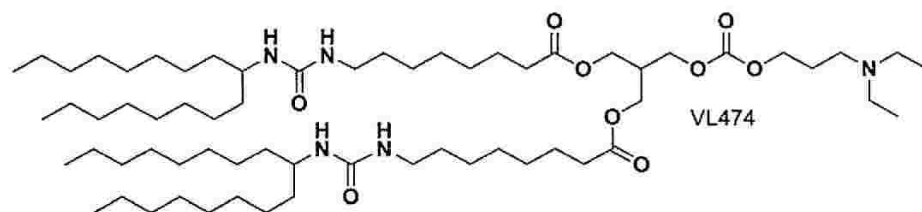
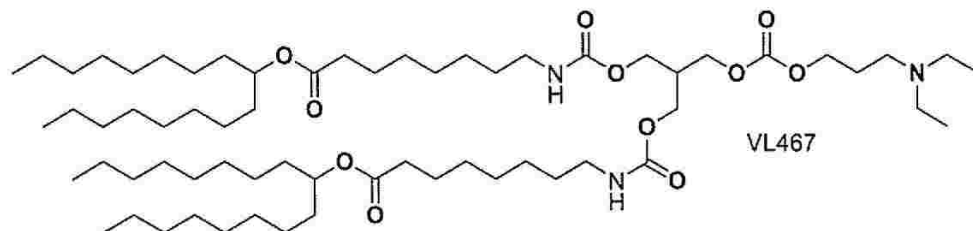
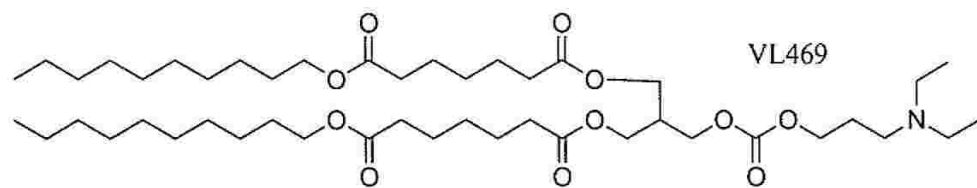
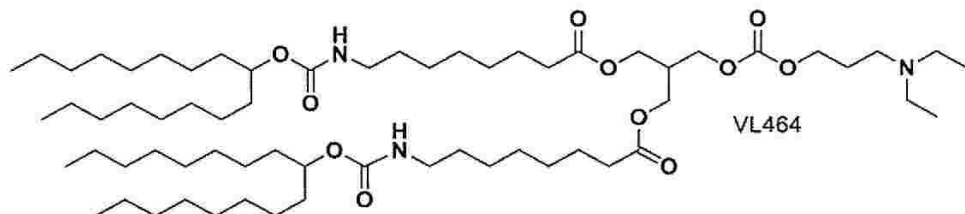
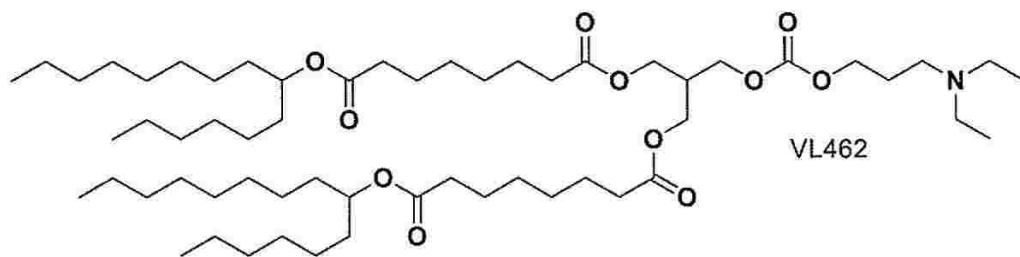
20

30

40

50

【化 1 0 0 - 5 - 3】



10

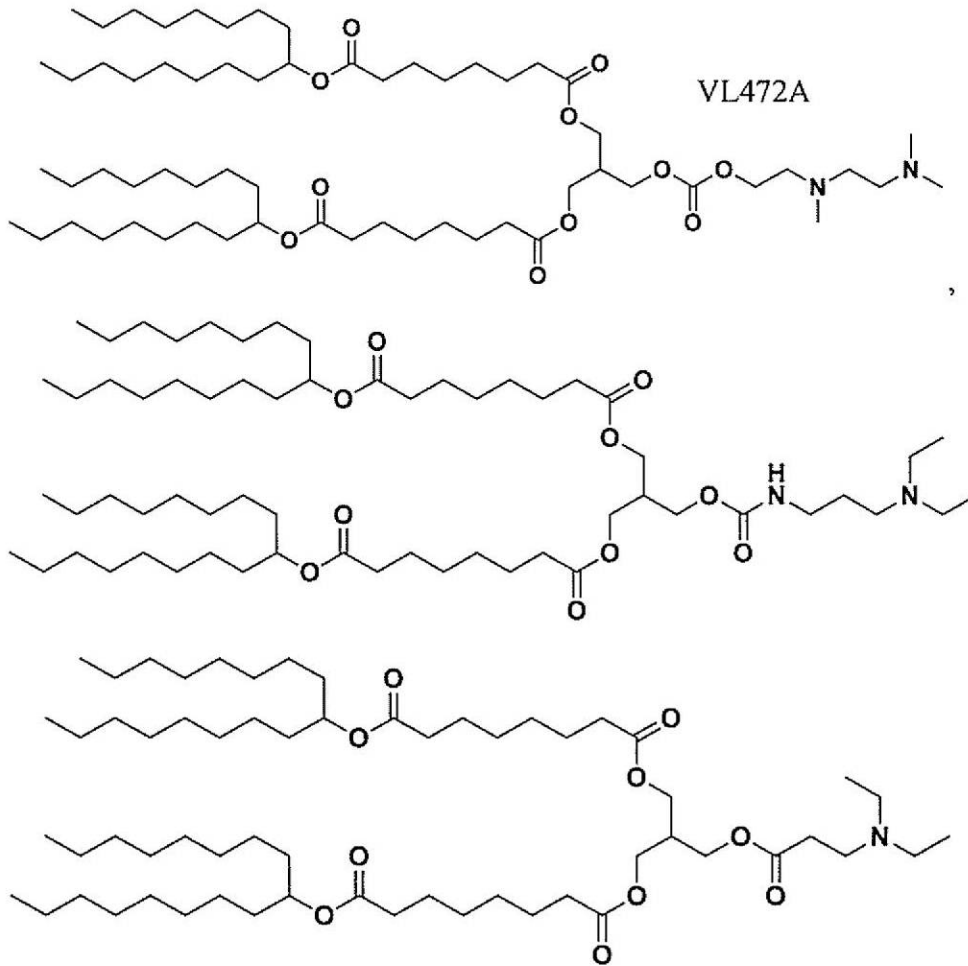
20

30

40

50

【化100-5-4】



10

20

である、項目3に記載のアミノ脂質。

30

[項目9] XおよびYがそれぞれ独立に、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-N(H)C(=O)O-$ 、および $-OC(=O)-$ から選択される、項目1または2に記載のアミノ脂質。

[項目10] R^1 および R^2 がそれぞれ独立に、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_{30}$ アルキルまたは置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_{30}$ アルケニルから選択される、項目1または2に記載のナノ粒子組成物。

[項目11] R^1 および R^2 がそれぞれ独立に、 $-C_0 \sim C_{10}$ アルキレン-L- R^6 から選択される、項目1または2に記載のアミノ脂質。

[項目12] Lが独立に、 $-C(=O)O-$ または $-OC(=O)-$ である、項目11に記載のアミノ脂質。

40

[項目13] R^6 が、直鎖状または分岐状の $C_6 \sim C_{20}$ アルキルである、項目11に記載のアミノ脂質。

[項目14] R^6 が、 $C_y \sim C_{30}$ アルキル、 $C_y \sim C_{30}$ アルケニル、または $C_y \sim C_{30}$ アルキニルである、項目11に記載のアミノ脂質。

[項目15] R^1 および/または R^2 が非対称ヘテロ原子を含む、項目1～14のいずれか1項に記載のアミノ脂質。

[項目16] Zが、 $-C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、または $-O-$ であり、 R^4 が、水素または CH_3 である、項目1～15のいずれか1項に記載のアミノ脂質。

[項目17] Zが、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)O-$ または $-OC(=O)-$ で

50

ある、項目 1 ~ 2 または 9 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のアミノ脂質。

[項目 18] R^3 が - $C_1 \sim C_6$ アルキレン - NR^7R^8 である、項目 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載のアミノ脂質。

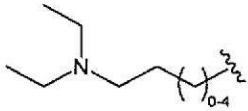
[項目 19] R^7 および R^8 それぞれが独立に、置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目 18 に記載のアミノ脂質。

[項目 20] R^7 および R^8 それぞれが - CH_2CH_3 である、項目 18 に記載のアミノ脂質。

[項目 21] R^7 および R^8 が、それらが結合している窒素と一緒に、置換または非置換の 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルを形成する、項目 18 に記載のアミノ脂質。

[項目 22] R^3 が

【化 100 - 6】



である、項目 1 ~ 2 または 9 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のアミノ脂質。

[項目 23]

10

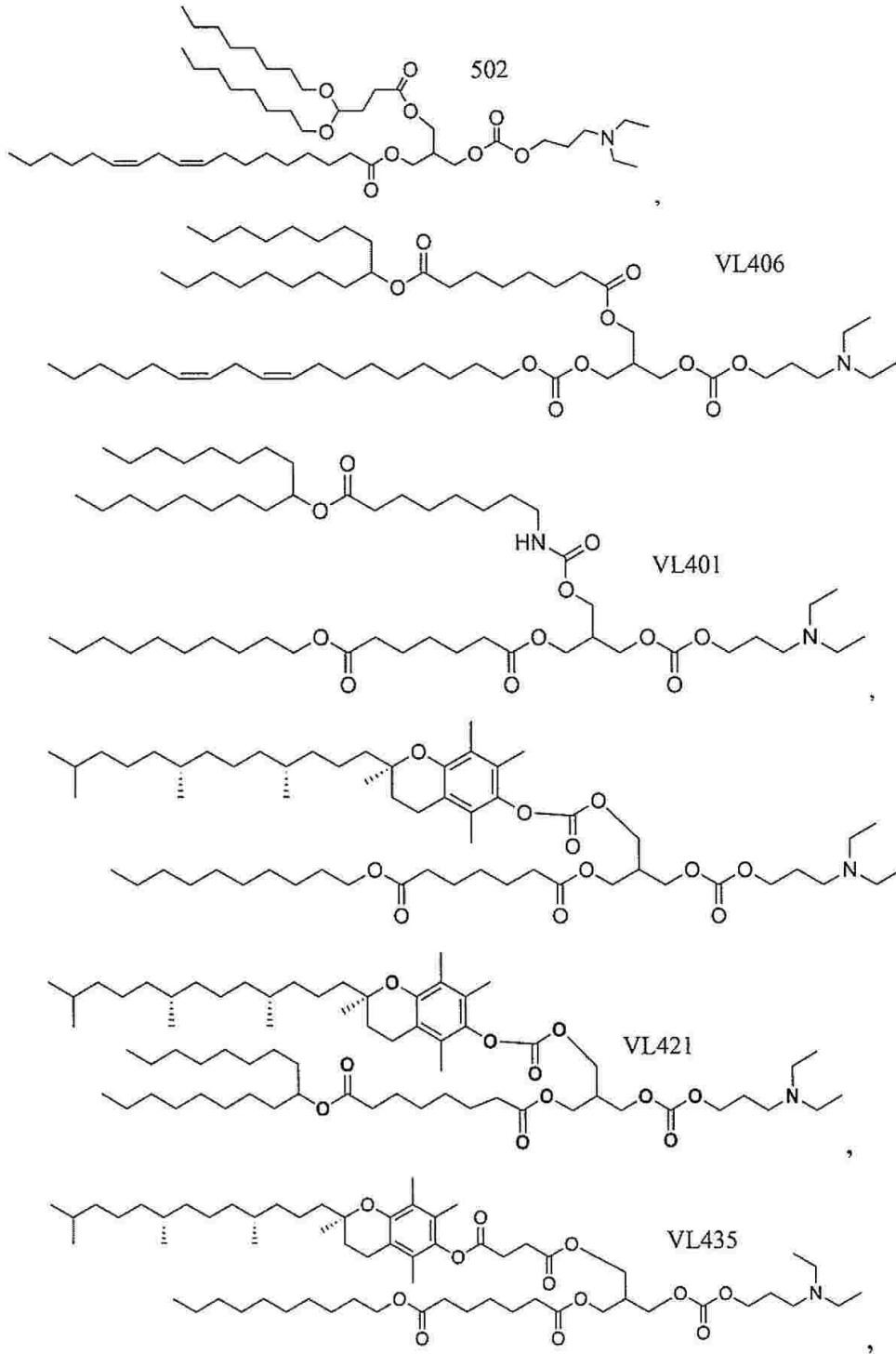
20

30

40

50

【化 1 0 0 - 7 - 1】



10

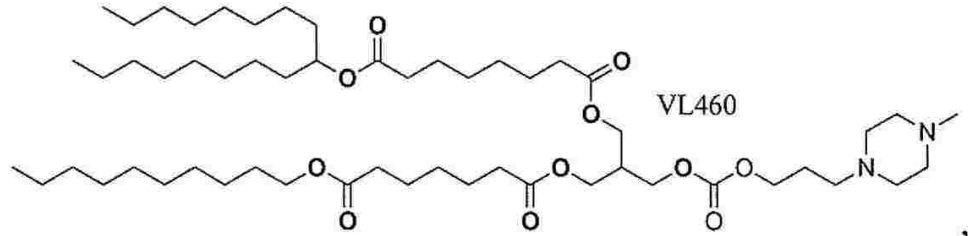
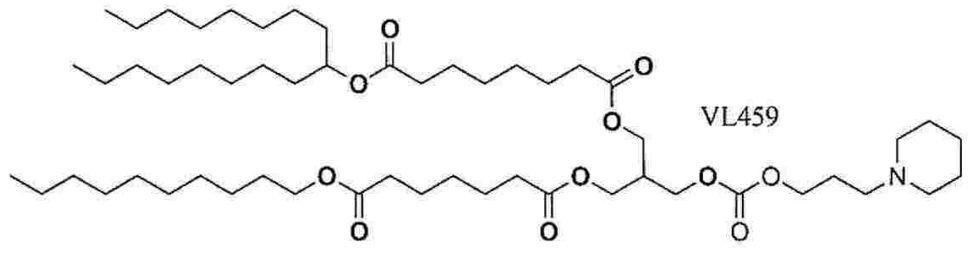
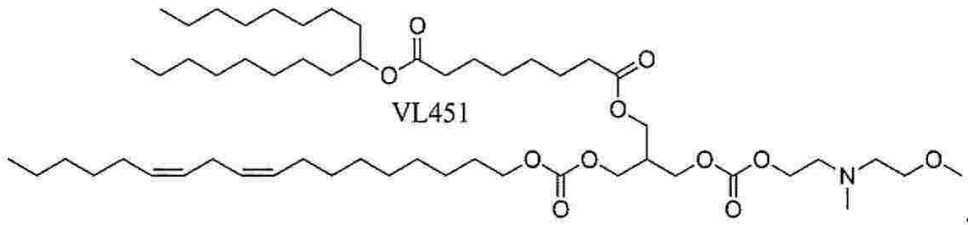
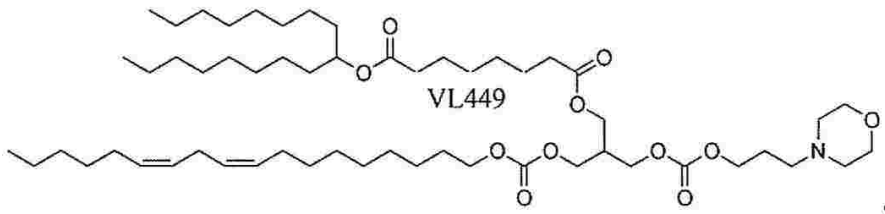
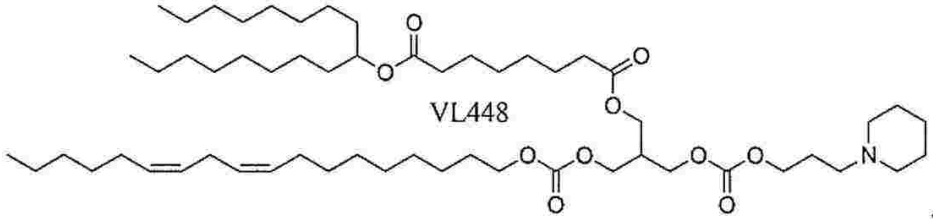
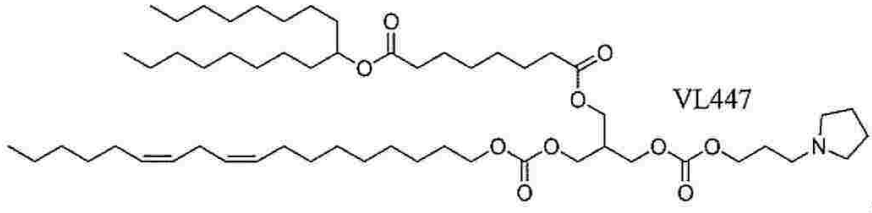
20

30

40

50

【化 1 0 0 - 7 - 2】



10

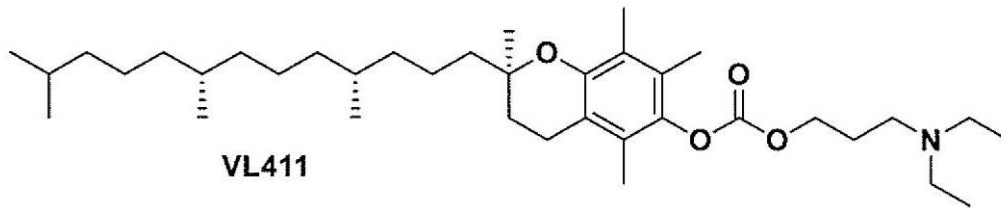
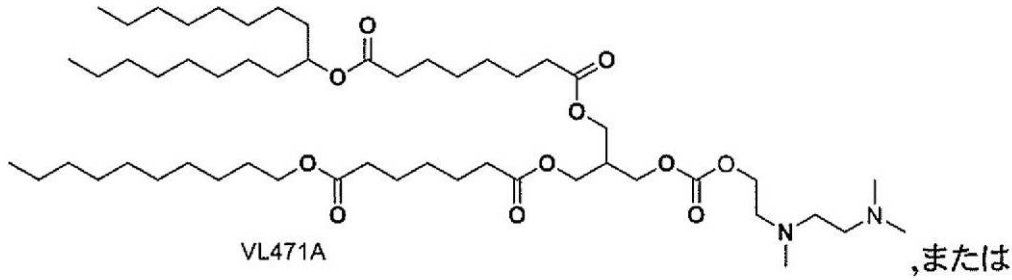
20

30

40

50

【化100-7-3】

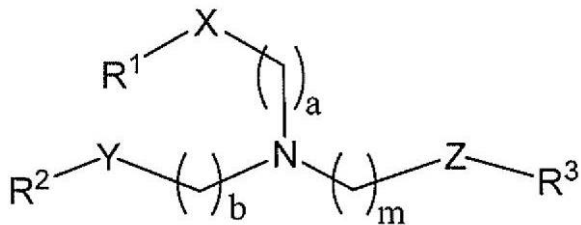


10

である、項目1に記載のアミノ脂質。

【項目24】式(II*)

【化100-8】



式(II*)

20

30

の構造を有し、
式中、

R¹ および R² の各々が独立に、水素、C₃ ~ C₃₀アルキル、C₃ ~ C₃₀アルケニル、C₃ ~ C₃₀アルキニル、C₃ ~ C₃₀ヘテロアルキル、C₃ ~ C₃₀ヘテロアルケニル、C₃ ~ C₃₀ヘテロアルキニル、C₃ ~ C₁₀シクロアルキル、-C₀ ~ C₁₀アルキレン-L-R⁶、または-C₁ ~ C₁₀アルケニレン-L-R⁶であり、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、およびシクロアルキルの各々が、独立に置換されているか、または非置換であり、

X、Y、およびZの各々が独立に、-C(=O)NR⁴-、-C(=O)-、-NR⁴C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-NR⁴C(=O)O-、-OC(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=NR⁴)NR⁴-、-C(=S)NR⁴-、-NR⁴C(=S)-、-C(=S)O-、-OC(=S)-、OC(=S)O-、-NR⁴C(=S)O-、-OC(=S)NR⁴-、-NR⁴C(=S)NR⁴-、-C(=O)S-、-SC(=O)-、-OC(=O)S-、-NR⁴C(=O)S-、-SC(=O)NR⁴-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=S)O-、-NR⁴C(=S)S-、-SC(=S)NR⁴-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=O)S-、-SC(=S)S-、-NR⁴C(=S)S-、-SC(=S)NR⁴-、-O-、-S-、または結合であり、

Lの各々が独立に、-C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)-、-C(=O)O-

40

50

、 - OC(=O)-、 - OC(=O)O-、 - NR⁴C(=O)O-、 - OC(=O)NR⁴-、 - NR⁴C(=O)NR⁴-、 - NR⁴C(=NR⁴)NR⁴-、 - C(=S)NR⁴-、 - NR⁴C(=S)-、 - C(=S)O-、 - OC(=S)-、 OC(=S)O-、 - NR⁴C(=S)O-、 - OC(=S)NR⁴-、 - NR⁴C(=S)NR⁴-、 - C(=O)S-、 - SC(=O)-、 - OC(=O)S-、 - NR⁴C(=O)S-、 - SC(=O)NR⁴-、 - C(=S)S-、 - SC(=S)-、 - SC(=S)O-、 - NR⁴C(=S)S-、 - SC(=S)NR⁴-、 - C(=S)S-、 - SC(=S)S-、 - SC(=O)S-、 - SC(=S)S-、 - NR⁴C(=S)S-、 - SC(=S)NR⁴-、 - O-N=CR⁴-、 - CR⁴=N-O-、 - O-、 - S-、 - C₁~C₁₀アルキレン-O-、 - C₁~C₁₀アルキレン-C(=O)O-、 - C₁~C₁₀アルキレン-OC(=O)-、または結合であり、アルキレンが置換されているか、または非置換であり、

R³が、水素、 - C₁~C₆アルキル、 - C₀~C₁₀アルキレン-NR⁷R⁸、 - C₀~C₁₀アルキレン-ヘテロシクロアルキル、または - C₀~C₁₀アルキレン-ヘテロシクロアリアルであり、アルキル、アルキレン、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロシクロアリアルが独立に、置換されているか、または非置換であり、

R⁴の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキルであり、

R⁶の各々が独立に、C₃~C₃₀アルキル、C₃~C₃₀アルケニル、C₃~C₃₀アルキニル、Cy-C₃~C₃₀アルキル、Cy-C₃~C₃₀アルケニル、またはCy-C₃~C₃₀アルキニルであり、アルキル、アルケニル、およびアルキニルがそれぞれ独立に、置換されているか、または非置換であり、

Cyの各々が、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリアル、または置換もしくは非置換のヘテロアリアルであり、

R⁷およびR⁸の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキルであるか、またはR⁷およびR⁸が、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換もしくは非置換のC₂~C₆ヘテロシクリルを形成し、

aおよびbの各々が独立に、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、

mが、0、1、2、3、4、または5である、
アミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[項目25] aおよびbの各々が独立に、3、4、5、6、7、8、9、または10である、項目24に記載のアミノ脂質。

[項目26] mが、0、1、2、3、4、または5である、項目24に記載のアミノ脂質。

[項目27] XおよびYがそれぞれ独立に、 - C(=O)O- および - OC(=O)- から選択される、項目24~26のいずれか1項に記載のアミノ脂質。

[項目28] Lが独立に、 - C(=O)O- または - OC(=O)- である、項目24に記載のアミノ脂質。

[項目29] R⁶が、直鎖状または分岐状のC₆~C₂₀アルキルである、項目24に記載のアミノ脂質。

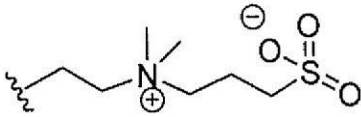
[項目30] R⁶が、Cy-C₃~C₃₀アルキル、Cy-C₃~C₃₀アルケニル、またはCy-C₃~C₃₀アルキニルである、項目24に記載のアミノ脂質。

[項目31] Zが、 - C(=O)NR⁴-、 - NR⁴C(=O)O-、 - OC(=O)O-、 - C(=O)O-、 - OC(=O)-、または - O- であり、R⁴が、水素またはCH₃である、項目24~30のいずれか1項に記載のアミノ脂質。

[項目32] R⁷およびR⁸それぞれが - CH₂CH₃ である、項目24に記載のアミノ脂質。

[項目33] R⁷およびR⁸が、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換または非置換の3~7員のヘテロシクロアルキルを形成する、項目24に記載のアミノ脂質。

[項目 3 4] R³ が、
【化 1 0 0 - 9】



である、項目 1 ~ 2 または 9 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載のアミノ脂質。

[項目 3 5] 表 1 A から選択される構造を有するアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。 10

[項目 3 6] 表 1 A から選択される構造を有するアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含むナノ粒子組成物。

[項目 3 7] 項目 8 に記載のアミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含むナノ粒子組成物。

[項目 3 8] 前記アミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の 2 0 m o l % ~ 8 0 m o l % を構成する、項目 1 ~ 3 4 または 3 6 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物。

[項目 3 9] 前記アミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の 4 0 m o l % ~ 6 0 m o l % を構成する、項目 1 ~ 3 4 または 3 6 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物。 20

[項目 4 0] 前記アミノ脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の 5 0 m o l % ~ 6 0 m o l % を構成する、項目 1 ~ 3 4 または 3 6 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物。

[項目 4 1] 前記アミノ脂質またはその塩もしくは溶媒和物が、1 つまたは複数のイオン化可能な窒素原子を含む、項目 1 ~ 3 4 または 3 6 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物。

[項目 4 2] 1 つまたは複数のアミノ脂質に由来する 1 つまたは複数のイオン化可能な窒素原子を含む、項目 1 または 3 6 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物。

[項目 4 3] 1 つのアミノ脂質またはその塩もしくは溶媒和物のみを含む、項目 1 または 3 6 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物。 30

[項目 4 4] 1 つまたは複数の核酸分子実体を含む、項目 1 または 3 6 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物。

[項目 4 5] 前記核酸分子実体中存在するリン酸基に対する前記イオン化可能な窒素原子のモル比 (P に対する N の比または N / P 比) が、約 2 ~ 2 0 である、項目 4 4 に記載のナノ粒子組成物。

[項目 4 6] 前記 N / P 比が、約 2 ~ 約 1 5 、約 2 ~ 約 1 0 、約 2 ~ 約 8 、約 2 ~ 約 6 、約 3 ~ 約 1 5 、約 3 ~ 約 1 0 、約 3 ~ 約 8 、約 3 ~ 6 、約 4 ~ 約 1 5 、約 4 ~ 約 1 0 、約 4 ~ 約 8 、または約 4 ~ 約 6 である、項目 4 5 に記載のナノ粒子組成物。 40

[項目 4 7] 前記 N / P 比が約 3 . 5 ~ 約 1 0 である、項目 4 5 に記載のナノ粒子組成物。

[項目 4 8] 中性脂質を含む、項目 1 または 3 6 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物。

[項目 4 9] 前記中性脂質が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の約 1 m o l % ~ 約 2 0 m o l % を構成する、項目 4 8 に記載のナノ粒子組成物。

[項目 5 0] 前記中性脂質が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の約 2 m o l % ~ 約 2 5 m o l % を構成する、項目 4 8 または 4 9 に記載のナノ粒子組成物。

[項目 5 1] 前記中性脂質が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の約 5 m o l % ~ 約 1 0 m o l % を構成する、項目 4 8 または 4 9 に記載のナノ粒子組成物。 50

[項目52] 前記中性脂質が、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DSPC)、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DPPC)、1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロ - ホスホコリン (DMPC)、2 - オレオイル - 1 - パルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (POPC)、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)、およびスフィンゴミエリンから選択される、項目48 ~ 51のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目53] 前記中性脂質がDSPCである、項目48 ~ 51のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目54] 構造脂質を含む、項目1または36 ~ 53のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。 10

[項目55] 前記構造脂質が、ステロールまたはその誘導体である、項目54に記載のナノ粒子組成物。

[項目56] 前記ステロールまたは前記その誘導体が、コレステロールまたはコレステロール誘導体である、項目54または55に記載のナノ粒子組成物。

[項目57] 前記構造脂質が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の約15 mol% ~ 約65 mol%を構成する、項目54 ~ 56のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目58] 前記構造脂質が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の約30 mol% ~ 約60 mol%を構成する、項目54 ~ 56のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。 20

[項目59] 前記構造脂質が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の約30 mol% ~ 約40 mol%を構成する、項目54 ~ 56のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目60] PEG - 脂質を含む、項目1または36 ~ 59のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目61] 前記PEG - 脂質が、表2のPEG - 脂質である、項目60に記載のナノ粒子組成物。

[項目62] 前記PEG - 脂質が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の約0.1 mol% ~ 約6 mol%を構成する、項目60または61に記載のナノ粒子組成物。 30

[項目63] 前記PEG - 脂質が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の約2.0 mol% ~ 約2.5 mol%を構成する、項目60または61に記載のナノ粒子組成物。

[項目64] 前記PEG - 脂質の数平均分子量が約200 Da ~ 約5000 Daである、項目60 ~ 63のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目65] 前記1つまたは複数の核酸分子実体が、目的の病原遺伝子をターゲティングするガイドRNA (gRNA)を含む、項目44 ~ 64のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目66] 前記ガイドRNAが、シングルガイドRNA (sgRNA)である、項目65に記載のナノ粒子組成物。 40

[項目67] 目的の病原遺伝子が肝細胞で生成される、項目65または66に記載のナノ粒子組成物。

[項目68] 前記1つまたは複数の核酸分子実体が、SpCas9、CBE、および/またはABEタンパク質をコードするmRNAを含む、項目44 ~ 67のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目69] 核酸安定化剤をさらに含む、項目1または36 ~ 68のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目70] (a) 1つまたは複数の核酸分子実体と、

(b) 表1Aのアミノ脂質またはその塩もしくは溶媒和物であって、 50

前記アミノ脂質またはその塩が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の20 mol% ~ 80 mol%を構成し、

前記アミノ脂質またはその塩が、1つまたは複数のイオン化可能な窒素原子を含み、

前記核酸分子実体内に存在するリン酸基に対する前記イオン化可能な窒素原子のモル比が、2 ~ 12である、アミノ脂質またはその塩もしくは溶媒和物と、

(c) 前記ナノ粒子組成物中に存在する前記総脂質含有量の20 mol% ~ 25 mol%を構成する中性脂質と、

(d) 前記ナノ粒子組成物中に存在する前記総脂質含有量の30 mol% ~ 60 mol%を構成する構造脂質と、

(e) 前記ナノ粒子組成物中に存在する前記総脂質含有量の0.1 mol% ~ 6 mol%を構成する表2のPEG-脂質とを含むナノ粒子組成物。 10

[項目71] 核酸安定化剤をさらに含む、項目36 ~ 70のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目72] 核酸安定化剤が、ポリエチレングリコール、臭化セトリモニウム、またはキトサンを含む、項目71に記載のナノ粒子組成物。

[項目73] 核酸安定化剤が、約120 ~ 約2000 Daの数平均分子量を有するポリエチレングリ

コールを含む、項目71に記載のナノ粒子組成物。

[項目74] (a) 1つまたは複数の核酸分子実体と、 20

(b) 表1Aのアミノ脂質またはその塩であって、

前記アミノ脂質またはその塩が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の20 mol% ~ 80 mol%を構成し、

前記アミノ脂質またはその塩が、1つまたは複数のイオン化可能な窒素原子を含み、

前記核酸分子実体内に存在するリン酸基に対する前記イオン化可能な窒素原子のモル比が2 ~ 12である、アミノ脂質またはその塩と、

(c) 前記ナノ粒子組成物中に存在する前記総脂質含有量の20 mol% ~ 25 mol%を構成する中性脂質と、

(d) 前記ナノ粒子組成物中に存在する前記総脂質含有量の30 mol% ~ 60 mol%を構成する構造脂質と、 30

(e) 前記ナノ粒子組成物中に存在する前記総脂質含有量の0.1 mol% ~ 6 mol%を構成する表2のPEG-脂質と、

(f) 約120 ~ 約2000 Daの数平均分子量を有する、キトサン、臭化セトリモニウム、ポリエチレングリコール、またはこれらの組合せを含む核酸安定化剤とを含むナノ粒子組成物。

[項目75] 核酸安定化剤が、PEG200、PEG400、またはPEG600を含む、項目71 ~ 74のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目76] 核酸安定化剤がPEG400である、項目71 ~ 74のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目77] 核酸安定化剤が、ナノ粒子組成物中に、全重量で約0.01% ~ 約20%の量で存在する、項目71 ~ 76のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。 40

[項目78] 核酸安定化剤が、全重量で約0.5% ~ 約5%の量でナノ粒子組成物中に存在する、項目71 ~ 76のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目79] 前記1つまたは複数の核酸分子実体がPCSK9 gRNAを含む、項目44 ~ 78のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目80] 前記1つまたは複数の核酸分子実体が、CasヌクレアーゼをコードするmRNAを含む、項目44 ~ 78のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目81] 前記1つまたは複数の核酸分子実体が、mRNA、gRNA、siRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、マイクロRNA、抗マイクロRNA、RNA活性化因子、アプタマー、またはこれらの組合せを含む、項目44 ~ 78のいずれか1項に記載 50

のナノ粒子組成物。

[項目82] 酸化防止剤を含む、項目1または36～81のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目83] 前記酸化防止剤がEDTAを含む、項目82に記載のナノ粒子組成物。

[項目84] 界面活性剤をさらに含む、項目1または36～83のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目85] 界面活性剤が、脂肪酸または脂肪アルコールである、項目84に記載のナノ粒子組成物。

[項目86] 界面活性剤が、C₁₂～C₂₄脂肪アルコールである、項目84に記載のナノ粒子組成物。

[項目87] C₁₂～C₂₄脂肪アルコールが、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、パルミトレイルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、アラキシルアルコール、またはこれらの組合せである、項目86に記載のナノ粒子組成物。

[項目88] C₁₂～C₂₄脂肪アルコールが、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、またはその混合物である、項目86に記載のナノ粒子組成物。

[項目89] 界面活性剤が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の約1.0mol%～約10mol%を構成する、項目84～88のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目90] ナノ粒子のメディアン径が、約50nm～約150nmである、項目1または36～89のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

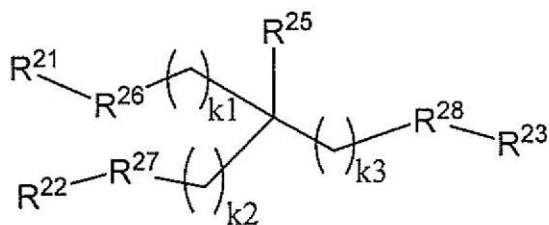
[項目91] ナノ粒子の多分散指数が0～0.15である、項目1または36～90のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目92] ナノ粒子の多分散指数が0～0.05である、項目1または36～90のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目93] ナノ粒子組成物の核酸捕捉効率が、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%である、項目44～92のいずれか1項に記載のナノ粒子組成物。

[項目94] 式(III*)：

【化100-10】



式(III*)

の構造を有し、

式中、

R²¹が、水素、置換もしくは非置換のC₁～C₃₀アルキル、置換もしくは非置換のC₃～C₃₀アルケニル、または置換もしくは非置換のC₃～C₃₀アルキニルであり、

R²²が、水素、置換もしくは非置換のC₁～C₃₀アルキル、置換もしくは非置換のC₃～C₃₀アルケニル、または置換もしくは非置換のC₃～C₃₀アルキニルであり、

10

20

30

40

50

R^{2 6}、R^{2 7}、およびR^{2 8}の各々が独立に、 $-C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NR^4C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=NR^4)NR^4-$ 、 $-C(=S)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=S)-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-OC(=S)-$ 、 $OC(=S)O-$ 、 $-NR^4C(=S)O-$ 、 $-OC(=S)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=S)NR^4-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=O)S-$ 、 $-NR^4C(=O)S-$ 、 $-N(Ac)-$ 、 $-OC(O)OCH_2C(O)O-$ 、 $-OC(O)OCH_2C(O)NH-$ 、 $-OC(O)NHCH_2C(O)O-$ 、 $-OC(O)NHCH_2C(O)NH-$ 、 $-OC(O)O(CH_2)_2C(O)O-$ 、 $-OC(O)O(CH_2)_2C(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH(CH_2)_2C(O)O-$ 、 $-OC(O)NH(CH_2)_2C(O)NH-$ 、 $-OC(O)O(CH_2)_3C(O)O-$ 、 $-OC(O)O(CH_2)_3C(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH(CH_2)_3C(O)O-$ 、 $-OC(O)NH(CH_2)_3C(O)NH-$ 、 $-C(O)OCH_2C(O)NH-$ 、 $-C(O)NHCH_2C(O)O-$ 、 $-C(O)NHCH_2C(O)NH-$ 、 $-C(O)O(CH_2)_2C(O)NH-$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_2C(O)O-$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_2C(O)NH-$ 、 $-C(O)O(CH_2)_3C(O)O-$ 、 $-C(O)O(CH_2)_3C(O)NH-$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_3C(O)O-$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_3C(O)NH-$ 、 $-OC(=O)NR^4(CH_2)_{1-3}C(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)NR^4(CH_2)_{1-3}C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^4(CH_2)_{1-3}C(=O)NH-$ 、 $-SC(=O)NR^4-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、 $-SC(=S)O-$ 、 $-NR^4C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)NR^4-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、 $-SC(=O)S-$ 、 $-SC(=S)S-$ 、 $-NR^4C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)NR^4-$ 、 $-O(CH_2)_2C(O)O-$ 、 $-O(CH_2)_2C(O)NH-$ 、 $-OC(O)(CH_2)_2O-$ 、 $-OC(O)(CH_2)_2NH-$ 、 $-O(CH_2)_2C(O)N(CH_3)-$ 、 $-O(CH_2)_2C(NH)O-$ 、 $-O(CH_2)_2C(NAc)NH-$ 、 $-O(CH_2)_2C(NH)N(CH_3)-$ 、 $-O(CH_2)_2C(NH)NH-$ 、 $-O(CH_2)_2C(NH)N(CH_3)-$ 、 $-NH(CH_2)_2C(O)O-$ 、 $-NH(CH_2)_2C(O)NH-$ 、 $-NH(CH_2)_2C(O)N(CH_3)-$ 、 $-NH(CH_2)_2C(NH)O-$ 、 $-NH(CH_2)_2C(NAc)NH-$ 、 $-NH(CH_2)_2C(NH)N(CH_3)-$ 、 $-NH(CH_2)_2C(NH)NH-$ 、 $-NH(CH_2)_2C(NH)N(CH_3)-$ 、 $-OC(O)(CH_2)_2N(CH_3)-$ 、 $-OC(NH)(CH_2)_2O-$ 、 $-OC(NMe)(CH_2)_2NH-$ 、 $-O_2C(NH)(CH_2)N(CH_3)-$ 、 $-O(CH_2)_2C(NH)NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または結合であり、

R⁴の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換のC₁~C₆アルキルであり、R^{2 3}が、 $-C_0\sim C_{10}$ アルキレン $(CH_2-CH_2-O)_{k 4}-R^{2 4}$ 、 $-C_1\sim C_{10}$ ヘテロアルキレン $-(CH_2-CH_2-O)_{k 4}-R^{2 4}$ 、 $-C_0\sim C_{10}$ アルキレン $-(O-CH_2-CH_2)_{k 4}-R^{2 4}$ 、または $-C_0\sim C_{10}$ ヘテロアルキレン $-(O-CH_2-CH_2)_{k 4}-R^{2 4}$ であり、アルキレンおよびヘテロアルキレンがそれぞれ独立に、置換されているか、または非置換であり、

R^{2 4}が独立に、水素、置換もしくは非置換のC₁~C₃アルキル、 $-O-R^4$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、または $-C(=O)R^4$ 、R^{2 5}が、水素または置換もしくは非置換のC₁~C_{2 2}アルキルであり、k₁、k₂、およびk₃の各々が独立に、0、1、2、3、4、または5であり、k₄が、1~100から選択される整数である、

PEG-脂質A PEG-脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[項目95] R^{2 1}が、置換もしくは非置換のC₃~C_{3 0}アルキル、置換もしくは非置換のC₃~C_{3 0}アルケニル、または置換もしくは非置換のC₃~C_{3 0}アルキニルであり、

R^{2 2}が、水素、置換もしくは非置換のC₃~C_{3 0}アルキル、置換もしくは非置換の

10

20

30

40

50

C₃ ~ C₃₀アルケニル、または置換もしくは非置換のC₃ ~ C₃₀アルキニルであり、
 R²⁶、R²⁷、およびR²⁸の各々が独立に、-C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-NR⁴C(=O)O-、-OC(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=NR⁴)NR⁴-、-C(=S)NR⁴-、-NR⁴C(=S)-、-C(=S)O-、-OC(=S)-、OC(=S)O-、-NR⁴C(=S)O-、-OC(=S)NR⁴-、-NR⁴C(=S)NR⁴-、-C(=O)S-、-SC(=O)-、-OC(=O)S-、-NR⁴C(=O)S-、-OC(=O)NR⁴(CH₂)₁₋₃C(=O)NH-、-OC(=O)NR⁴(CH₂)₁₋₃C(=O)O-、-C(=O)NR⁴(CH₂)₁₋₃C(=O)NH-、-SC(=O)NR⁴-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=S)O-、-NR⁴C(=S)S-、-SC(=S)NR⁴-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=O)S-、-SC(=S)S-、-NR⁴C(=S)S-、-SC(=S)NR⁴-、-O(CH₂)₂C(O)O-、-O(CH₂)₂C(O)NH-、-OC(O)(CH₂)₂O-、-OC(O)(CH₂)₂NH-、-O(CH₂)₂C(O)N(CH₃)-、-O(CH₂)₂C(NH)O-、-O(CH₂)₂C(NAc)NH-、-O(CH₂)₂C(NH)N(CH₃)-、-O(CH₂)₂C(NH)NH-、-O(CH₂)₂C(O)O-、-NH(CH₂)₂C(O)NH-、NH(CH₂)₂C(O)N(CH₃)-、-NH(CH₂)₂C(NH)O-、-NH(CH₂)₂C(NAc)NH-、-NH(CH₂)₂C(NH)N(CH₃)-、-NH(CH₂)₂C(NH)NH-、-NH(CH₂)₂C(NH)N(CH₃)-、-OC(O)(CH₂)₂N(CH₃)-、-OC(NH)(CH₂)₂O-、-OC(NMe)(CH₂)₂NH-、-O₂C(NH)(CH₂)N(CH₃)-、-O(CH₂)₂C(NH)NH-、-O-、-S-、または結合であり、

R⁴の各々が独立に、水素または置換もしくは非置換のC₁ ~ C₆アルキルであり、
 R²³が、-C₀ ~ C₁₀アルキレン-(CH₂-CH₂-O)_{k4}-R²⁴または-C₁ ~ C₁₀ヘテロアルキレン-(CH₂-CH₂-O)_{k4}-R²⁴であり、アルキレンおよびヘテロアルキレンがそれぞれ独立に、置換されているか、または非置換であり、
 R²⁴が独立に、水素、置換もしくは非置換のC₁ ~ C₃アルキル、-O-R⁴、-C(=O)OH、または-C(=O)R⁴であり、
 R²⁵が、水素または置換もしくは非置換のC₁ ~ C₆アルキルであり、
 k₁、k₂、およびk₃の各々が独立に、0、1、2、3、4、または5であり、
 k₄が、1 ~ 100から選択される整数である、

項目94に記載のナノ粒子組成物。

[項目96] R²¹およびR²²の各々が独立に、非置換の直鎖状C₁₂ ~ C₂₅アルキルである、項目94 ~ 95のいずれか1項に記載のPEG-脂質。

[項目97] R²⁶、R²⁷、およびR²⁸の各々が独立に、-O(CH₂)₂C(O)O-、-O(CH₂)₂C(O)NH-、-OC(O)(CH₂)₂O-、-OC(O)(CH₂)₂NH-、-O(CH₂)₂C(O)N(CH₃)-、-O(CH₂)₂C(NH)O-、-O(CH₂)₂C(NAc)NH-、-O(CH₂)₂C(NH)N(CH₃)-、-NH(CH₂)₂C(O)O-、-NH(CH₂)₂C(O)NH-、NH(CH₂)₂C(O)N(CH₃)-、-NH(CH₂)₂C(NH)O-、-NH(CH₂)₂C(NAc)NH-、-NH(CH₂)₂C(NH)N(CH₃)-、-NH(CH₂)₂C(NH)NH-、-NH(CH₂)₂C(NH)N(CH₃)-、-OC(O)(CH₂)₂N(CH₃)-、-OC(NH)(CH₂)₂O-、-OC(NMe)(CH₂)₂NH-、-O₂C(NH)(CH₂)N(CH₃)-、および-O(CH₂)₂C(NH)NHから選択される、項目94 ~ 96のいずれか1項に記載のPEG-脂質。

[項目98] R²⁶およびR²⁷の各々が、-O(CH₂)₂C(O)O-または-O(CH₂)₂C(O)NH-である、項目94 ~ 96のいずれか1項に記載のPEG-脂

質。

[項目99] R^{28} が、 $-O(CH_2)_2C(O)O-$ または $-O(CH_2)_2C(O)NH-$ である、項目94~98のいずれか1項に記載のPEG-脂質。

[項目100] R^{28} が、 $-O-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ である、項目94~98のいずれか1項に記載のPEG-脂質。

[項目101] k_1 が0であり、 k_2 が1であり、 k_3 が1である、項目94~100のいずれか1項に記載のPEG-脂質。

[項目102] R^{23} が、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン $-(CH_2-CH_2-O)_{k_4}-R^{24}$ であり、 R^{24} がHまたはメチルである、項目94~101のいずれか1項に記載のPEG-脂質。

10

[項目103] k_4 が1~50である、項目94~102のいずれか1項に記載のPEG-脂質。

[項目104] R^{25} が水素である、項目94~103のいずれか1項に記載のPEG-脂質。

[項目105] 表2から選択される構造を有するPEG-脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[項目106] PEG-脂質が、

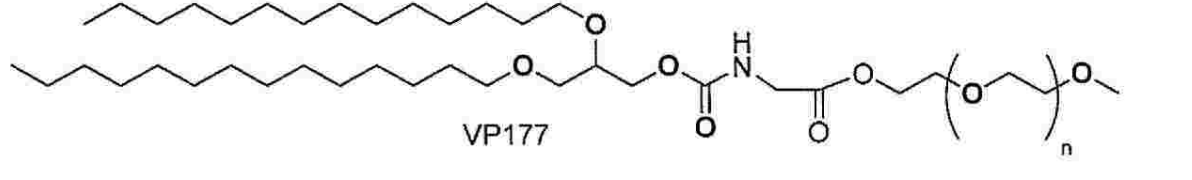
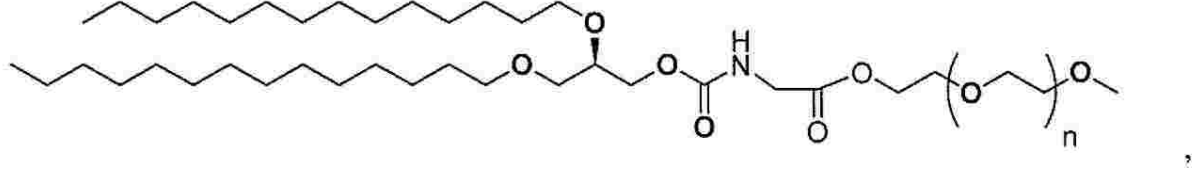
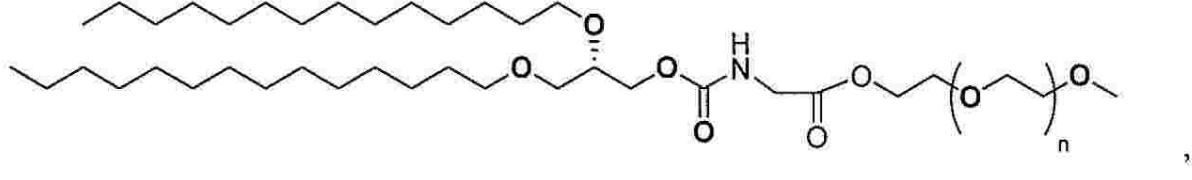
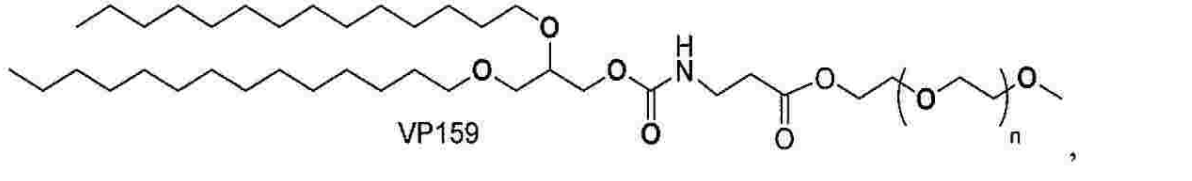
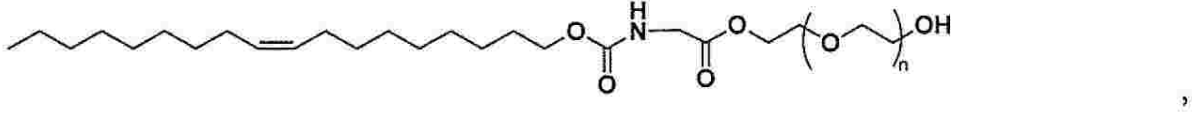
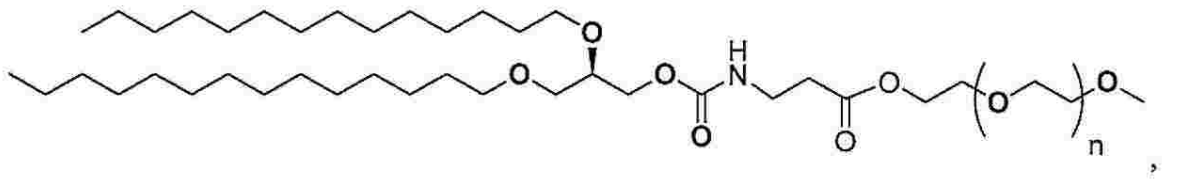
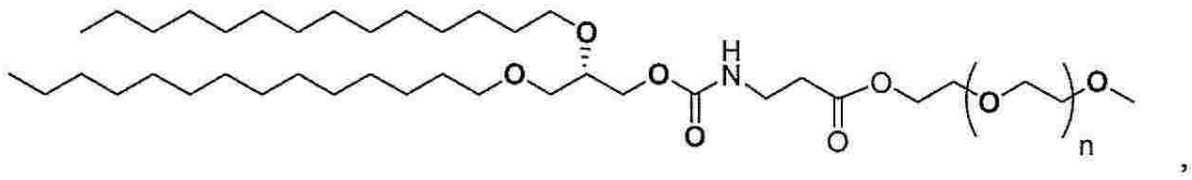
20

30

40

50

【化100-11-1】



10

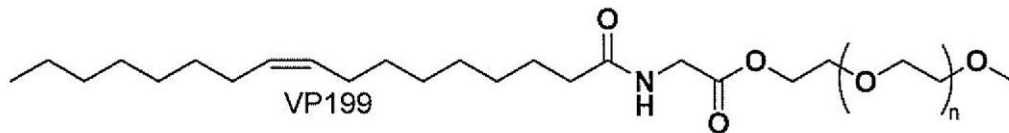
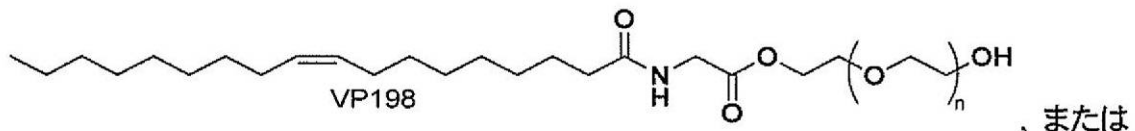
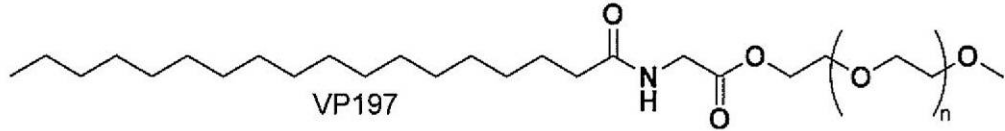
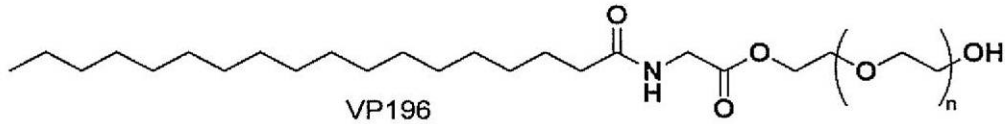
20

30

40

50

【化 1 0 0 - 1 1 - 2】



である、項目 9 4 に記載の P E G - 脂質。

[項目 1 0 7] 項目 3 6 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の前記ナノ粒子組成物および賦形剤または担体を含む薬学的組成物。

[項目 1 0 8] 遺伝子編集因子ヌクレアーゼをコードする m R N A を含む、項目 1 0 7 に記載の薬学的組成物。

[項目 1 0 9] 1 つまたは複数のガイド R N A 分子を含む、項目 1 0 7 または 1 0 8 に記載の薬学的組成物。

[項目 1 1 0] P C S K 9 ガイド R N A を含む、項目 1 0 7 または 1 0 8 に記載の薬学的組成物。

[項目 1 1 1] 2 つ以上のガイド R N A 分子を含む、項目 1 0 7 または 1 0 8 の薬学的組成物。

[項目 1 1 2] 前記 2 つ以上のガイド R N A 分子が、2 つ以上の目的の遺伝子をターゲットングする、項目 1 1 1 に記載の薬学的組成物。

[項目 1 1 3] 前記 m R N A が、C a s 9 ヌクレアーゼをコードする、項目 1 0 8 ~ 1 1 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項目 1 1 4] 前記 m R N A が、塩基編集ヌクレアーゼをコードする、項目 1 0 8 ~ 1 1 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項目 1 1 5] 前記 m R N A および前記 1 つまたは複数のガイド R N A 分子が、同じナノ粒子組成物中に存在する、項目 1 0 9 ~ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項目 1 1 6] 前記 m R N A および前記 1 つまたは複数のガイド R N A 分子が、異なるナノ粒子組成物中に存在する、項目 1 0 9 ~ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

[項目 1 1 7] 前記薬学的組成物中の前記 m R N A に対する前記 g R N A 分子の比が、重量またはモルで約 0 . 0 1 ~ 約 1 0 0 である、項目 1 0 9 ~ 1 1 6 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

10

20

30

40

50

[項目118] 前記薬学的組成物中の前記 mRNA に対する前記 gRNA 分子の比が、重量またはモルで約 50 : 1、約 40 : 1、約 30 : 1、約 20 : 1、約 18 : 1、約 16 : 1、約 14 : 1、約 12 : 1、約 10 : 1、約 9 : 1、約 8 : 1、約 7 : 1、約 6 : 1、約 5 : 1、約 4 : 1、約 3 : 1、約 2 : 1、約 1 : 1、約 1 : 2、約 1 : 3、約 1 : 4、約 1 : 5、約 1 : 6、約 1 : 7、約 1 : 8、約 1 : 9、または約 1 : 10 である、項目 117 に記載の薬学的組成物。

[項目119] (a) 項目 36 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の第 1 のナノ粒子組成物と、

(b) 項目 36 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の第 2 のナノ粒子組成物とを含む薬学的組成物。

[項目120] 前記第 1 のナノ粒子組成物が遺伝子編集因子 mRNA を含み、前記第 2 のナノ粒子組成物が、1 つまたは複数のガイド RNA 分子を含む、項目 119 に記載の薬学的組成物。

[項目121] 前記薬学的組成物中の mRNA に対するガイド RNA 分子の比が、重量またはモルで約 50 : 1、約 40 : 1、約 30 : 1、約 20 : 1、約 18 : 1、約 16 : 1、約 14 : 1、約 12 : 1、約 10 : 1、約 9 : 1、約 8 : 1、約 7 : 1、約 6 : 1、約 5 : 1、約 4 : 1、約 3 : 1、約 2 : 1、約 1 : 1、約 1 : 2、約 1 : 3、約 1 : 4、約 1 : 5、約 1 : 6、約 1 : 7、約 1 : 8、約 1 : 9、または約 1 : 10 である、項目 119 または 120 に記載の薬学的組成物。

[項目122] 前記薬学的組成物中の mRNA に対するガイド RNA の比が、重量またはモルで約 1 : 1 である、項目 119 または 120 に記載の薬学的組成物。

[項目123] 核酸分子実体を細胞に送達する方法であって、前記細胞を、項目 36 ~ 93 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物または項目 107 ~ 122 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物と接触させるステップを含み、それによって、前記核酸分子実体が前記細胞に送達される、方法。

[項目124] 前記細胞がインピボ、エクスピボ、またはインピトロで接触する、項目 123 に記載の方法。

[項目125] 細胞内で目的のポリペプチドを生成する方法であって、前記細胞を、項目 36 ~ 93 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物または項目 107 ~ 122 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物と接触させるステップを含み、前記ナノ粒子組成物または前記薬学的組成物が、核酸分子実体を含み、前記核酸分子実体が細胞内で翻訳され、それによって、ポリペプチドを生成する、方法。

[項目126] 薬学的組成物を作製する方法であって、項目 36 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の第 1 のナノ粒子組成物と、項目 36 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の第 2 のナノ粒子組成物とを組み合わせるステップを含む方法。

[項目127] 哺乳動物における疾患または状態を処置する方法であって、治療有効量の、項目 107 ~ 122 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を哺乳動物に投与するステップを含む方法。

[項目128] 細胞内の PCSK9 遺伝子を編集する方法であって、前記細胞を、項目 36 ~ 93 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物または項目 107 ~ 122 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物と接触させるステップを含み、前記ナノ粒子組成物または前記薬学的組成物が PCSK9 ガイド RNA を含む、方法。

[項目129] 項目 71 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の安定したナノ粒子組成物を生成する方法であって、核酸安定化剤を、核酸安定化剤を欠くナノ粒子組成物と組み合わせるステップを含む方法。

[項目130] 核酸安定化剤が、冷凍または保存の前にナノ粒子組成物と組み合わせられる、項目 129 に記載の方法。

[項目131] 核酸安定化剤が、1 つまたは複数の核酸実体の添加の前、それと同時、またはその後ナノ粒子組成物と組み合わせられる、項目 129 に記載の方法。

[項目132] 組み合わせるステップが、核酸安定化剤を、水性緩衝液中で 1 つまたは

10

20

30

40

50

複数の核酸実体と混合するステップを含む、項目 1 2 9 ~ 1 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 1 3 3] 安定したナノ粒子組成物を生成する方法であって、

(a) 核酸安定化剤を、1 つまたは複数の核酸分子実体と組み合わせ、それによって安定化された 1 つまたは複数の核酸分子実体を含む溶液を生成するステップと、

(b) (a) の溶液を、アミノ脂質、中性脂質、構造脂質、および P E G - 脂質のうちの 1 つまたは複数を含むナノ粒子組成物と組み合わせるステップとを含む方法。

[項目 1 3 4] (a) における組み合わせるステップが、核酸安定化剤を、水性緩衝液中で 1 つまたは複数の核酸実体と混合するステップを含む、項目 1 3 3 に記載の方法。

[項目 1 3 5] ナノ粒子組成物を収集し、約 6 . 5 ~ 約 8 . 0 の p H を有する緩衝液に対して透析するステップをさらに含む、項目 1 2 9 ~ 1 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 1 3 6] 核酸安定化剤が、約 1 2 0 ~ 約 1 0 0 0 の数平均分子量を有するポリエチレングリコールである、項目 1 2 9 ~ 1 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 1 3 7] 脂質ナノ粒子を含む製剤を調製する方法であって、ナノ粒子が、(i) 1 つまたは複数の核酸分子実体、(i i) アミノ脂質、ならびに (i i i) 構造脂質、中性脂質、および P E G - 脂質から選択される 1 つまたは複数の脂質を含み、方法が、

(a) アミノ脂質の第 1 の画分を、第 1 の溶液中で 1 つまたは複数の核酸分子実体と組み合わせるステップであって、第 1 の画分が総アミノ脂質の 0 . 1 m o l % ~ 9 9 m o l % を構成するステップと、

(b) アミノ脂質の残りを、第 2 の溶液中で構造脂質、中性脂質、および P E G - 脂質から選択される 1 つまたは複数の脂質と組み合わせるステップと、

(c) 第 1 の溶液および第 2 の溶液を混合するステップであって、それによって脂質ナノ粒子を生成するステップとを含む、方法。

[項目 1 3 8] アミノ脂質の第 1 の画分が、1 つまたは複数の核酸分子実体内のリン酸の 0 . 1 ~ 9 9 % (N : P ベース) を中和するように構成される、項目 1 3 7 に記載の方法。

[項目 1 3 9] アミノ脂質の第 1 の画分が、1 つまたは複数の核酸分子実体内のリン酸の 0 . 5 ~ 9 9 % (N : P ベース) を中和するように構成される、項目 1 3 7 に記載の方法。

[項目 1 4 0] アミノ脂質の第 1 の画分が、1 つまたは複数の核酸分子実体内のリン酸の約 1 0 % 、 1 5 % 、 2 5 % 、 5 0 % 、または 7 5 % (N : P ベース) を中和するように構成される、項目 1 3 7 に記載の方法。

[項目 1 4 1] 第 1 の溶液が水性緩衝溶液である、項目 1 3 7 ~ 1 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 1 4 2] 第 1 の溶液が核酸安定化剤をさらに含む、項目 1 3 7 ~ 1 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 1 4 3] 第 1 の溶液および第 2 の溶液がインラインミキサーで混合される、項目 1 3 7 ~ 1 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項目 1 4 4] アミノ脂質

10

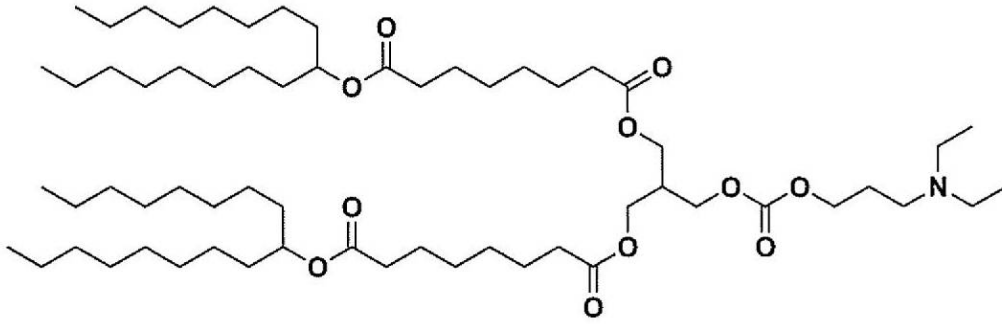
20

30

40

50

【化100-12】

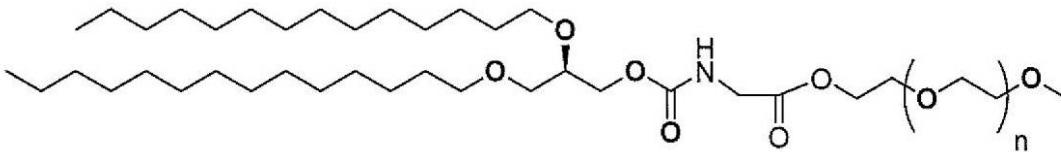


10

、表2のPEG-脂質、コレステロール、およびDSPCを含む脂質ナノ粒子製剤。

[項目145] PEG-脂質が、

【化100-13】

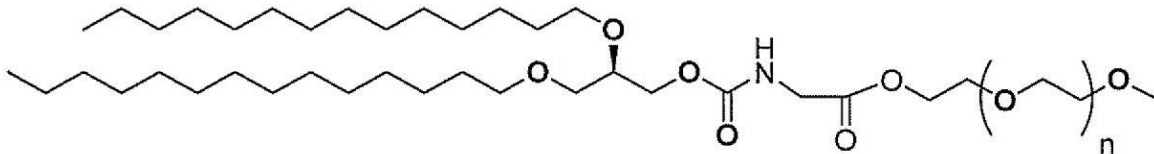


20

である、項目144に記載の脂質ナノ粒子製剤。

[項目146] PEG-脂質が、

【化100-14】



30

である、項目144に記載の脂質ナノ粒子製剤。

[項目147] (a) 1つまたは複数の核酸分子実体と、

(b) 項目8に記載のアミノ脂質またはその塩であって、

前記アミノ脂質またはその塩が、前記ナノ粒子組成物中に存在する総脂質含有量の20 mol% ~ 80 mol%を構成し、

前記アミノ脂質またはその塩が、1つまたは複数のイオン化可能な窒素原子を含み、

前記核酸分子実体内に存在するリン酸基に対する、前記イオン化可能な窒素原子のモル比が、2 ~ 12である、アミノ脂質またはその塩と、

40

(c) 前記ナノ粒子組成物中に存在する前記総脂質含有量の2 mol% ~ 25 mol%を構成する中性脂質と、

(d) 前記ナノ粒子組成物中に存在する前記総脂質含有量の30 mol% ~ 60 mol%を構成する構造脂質と、

(e) 前記ナノ粒子組成物中に存在する前記総脂質含有量の0.1 mol% ~ 6 mol%を構成する項目106に記載のPEG-脂質と、

(f) 約120 ~ 約2000 Daの数平均分子量を有する、キトサン、臭化セトリモニウム、ポリエチレングリコール、またはこれらの組合せを含む核酸安定化剤とを含むナノ粒子組成物。

50