

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年4月16日(2020.4.16)

【公表番号】特表2019-504002(P2019-504002A)

【公表日】平成31年2月14日(2019.2.14)

【年通号数】公開・登録公報2019-006

【出願番号】特願2018-530496(P2018-530496)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/28	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/135	(2006.01)
A 6 1 K	31/445	(2006.01)
A 6 1 K	31/495	(2006.01)
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)
A 6 1 K	31/616	(2006.01)
A 6 1 K	31/4365	(2006.01)
A 6 1 K	31/22	(2006.01)
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/4465	(2006.01)
A 6 1 K	31/517	(2006.01)
A 6 1 K	31/7115	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/88	(2006.01)
C 1 2 N	15/11	(2006.01)
C 0 8 G	65/48	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	Z N A
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	47/24	
A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/28	
A 6 1 K	38/00	
A 6 1 K	48/00	

A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00	1 1 3
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/135	
A 6 1 K	31/445	
A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/616	
A 6 1 K	31/4365	
A 6 1 K	31/22	
A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/4465	
A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/7115	
A 6 1 K	31/713	
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	39/395	N
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/88	Z
C 1 2 N	15/11	Z
C 0 8 G	65/48	
C 1 2 N	15/113	Z

## 【手続補正書】

【提出日】令和2年3月6日(2020.3.6)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

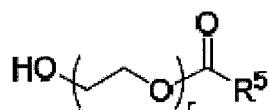
【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

治療用タンパク質をコードするmRNAを封入する脂質ナノ粒子(LNP)であって、前記LNPは、カチオン性脂質、ヘルパー脂質、構造脂質、及び安定剤を含み、前記カチオン性脂質はイオン性脂質であり、

前記安定剤はPEG脂質であり、前記PEG脂質は下記式(V-OH)：

## 【化1】



(V-OH),

の化合物又は薬学的に許容されるそれらの塩であり、

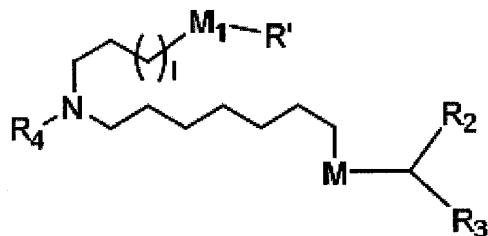
rは、1～100の整数であり、R<sup>5</sup>は、任意に置換されるC<sub>10</sub>～C<sub>40</sub>アルキルであり

前記 L N P は、血中クリアランス促進（A B C）を誘導しない、L N P。

【請求項 2】

前記イオン性脂質が、式（X I）：

【化 2】



(XI)

の化合物又は医薬的に許容されるそれらの塩であり、

1は、1、2、3、4、又は5から選択され、

M<sub>1</sub>は、結合またはM'であり、

M及びM'は、独立して、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R')-、-P(O)(OR')O-、-S-S-、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、

R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して、H、C<sub>1-14</sub>アルキル、及びC<sub>2-14</sub>アルケニルからなる群から選択され、

R<sub>4</sub>は、未置換のC<sub>1-3</sub>アルキル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Qであり、nは、2、3、又は4から選択され、Qは、OH、-NH<sub>2</sub>、-NHCO<sub>2</sub>R、-NHCO<sub>2</sub>NHR、-N(R)C(O)R、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N(R)R<sub>2</sub>、-NHC(=NR)<sub>2</sub>、-NHC(=CHR<sub>9</sub>)N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり、

各R'が、独立して、C<sub>1-18</sub>アルキル、C<sub>2-18</sub>アルケニル、-R\*YR"、-YR"、及びHからなる群から選択され、

各R"が、独立して、C<sub>3-14</sub>アルキル及びC<sub>3-14</sub>アルケニルからなる群から選択され、

各R\*が、独立して、C<sub>1-12</sub>アルキル及びC<sub>1-12</sub>アルケニルからなる群から選択され、

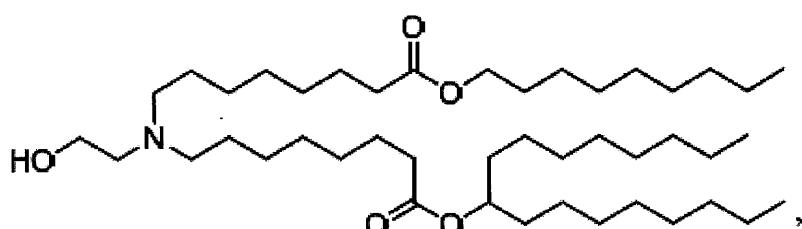
各Yが、独立して、C<sub>3-6</sub>炭素環である、

請求項1に記載のL N P。

【請求項 3】

前記式（X I）の化合物が、化合物18の構造を有する：

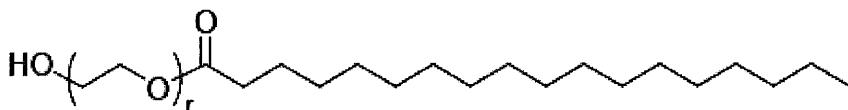
【化 3】



又は医薬的に許容されるその塩である、請求項2に記載のL N P。

【請求項 4】

前記式 ( V - O H ) の化合物が、  
**【化 4】**



(Cmpd452)

又は医薬的に許容されるその塩である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の L N P。

**【請求項 5】**

前記 P E G 脂質が、平均分子量

( i ) 2 , 0 0 0 D a 又は

( i i ) 平均分子量 2 , 0 0 0 未満、場合により約 1 , 5 0 0 D a 、 約 1 , 0 0 0 D a 、

又は約 5 0 0 D a

の P E G 分子を含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の L N P。

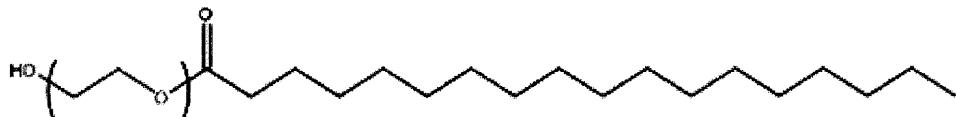
**【請求項 6】**

前記式 ( V - O H ) の化合物が、HO - P E G<sub>2,000</sub> - エステル - C 1 8 である、請  
求項 1 又は 2 に記載の L N P。

**【請求項 7】**

前記式 ( V - O H ) の化合物が、

**【化 5】**



(Cmpd403)

又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の L N P。

**【請求項 8】**

前記ヘルパー脂質が非カチオン性ヘルパー脂質であり、前記構造脂質がコレステロール  
であり、モル比約 4 5 ~ 6 5 % のカチオン性脂質、約 0 . 1 5 ~ 1 5 % の P E G 脂質、約  
1 5 ~ 4 5 % のコレステロール、及び約 5 ~ 2 5 % の非カチオン性ヘルパー脂質を有する  
、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の L N P。

**【請求項 9】**

0 . 5 ( w / w ) % 未満の P E G 脂質を含む、請求項 8 に記載の L N P。

**【請求項 10】**

0 . 2 5 ( w / w ) % 未満の P E G 脂質を含む、請求項 8 に記載の L N P。

**【請求項 11】**

前記ヘルパー脂質が、

( i ) 少なくとも 8 C の脂肪酸鎖を少なくとも 1 つ及び極性頭基部分を少なくとも 1 つ含  
む非カチオン性ヘルパー脂質、

( i i ) 双性イオン性非カチオン性ヘルパー脂質、

( i i i ) ホスファチジルコリン ( P C ) でない脂質、又は

( i v ) 1 , 2 - ジステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホコリン ( D S P C )

である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の L N P。

**【請求項 12】**

前記ヘルパー脂質が、

( i ) ホスファチジルコリンの C D 3 6 に対する結合を競合的に阻害する、又は、

( i i ) C D 3 6 に結合しない、または C D 3 6 に対する結合活性が低い、  
請求項 1 から 7 及び 1 1 のいずれか一項に記載の L N P。

【請求項 1 3】

前記構造脂質がステロール、例えばコレステロールである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の L N P。

【請求項 1 4】

前記 m R N A が、( a ) 化学修飾された塩基もしくは糖及び骨格修飾、並びに / 又は、  
( b ) m i R 結合部位を含み、場合により、前記 m i R 結合部位は、  
( i ) m i R 1 2 6 、 m i R 1 5 5 、もしくは m i R 1 4 2 3 p から選択される、又は  
( i i ) m i R - 1 2 2 結合部位及び更に、 m i R - 1 4 2 、 m i R - 1 4 6 、 m i R -  
1 5 5 、 m i R - 1 2 6 、 m i R - 1 6 、 m i R - 2 1 、 m i R - 2 2 3 、 m i R - 2 4  
、及び m i R - 2 7 からなる群から選択される 1 つ以上の m i R 結合部位を含む、  
請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の L N P。

【請求項 1 5】

B 1 a 細胞への結合が低下している、及び / 又は B 1 a 細胞の活性化能が低下している  
と特徴づけられる、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の L N P。

【請求項 1 6】

治療レベルの目的のタンパク質を対象に送達する方法における使用のための L N P であ  
って、

前記 N L P は請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の L N P であり、前記方法は、 L N  
P の初回及び第二回投与を前記対象に実施することを含み、 L N P の前記初回投与は、 L  
N P の第二回投与の実施に際して血中クリアランス促進 ( A B C ) を推進する免疫応答を  
誘導しない方法である、 L N P。

【請求項 1 7】

前記免疫応答が、抗 P E G I g M 又は抗 P E G I g G 応答である、請求項 1 6 に記  
載の使用のための L N P。

【請求項 1 8】

L N P の前記初回投与は、 L N P の第二回投与の実施に際して、免疫細胞における C D  
3 6 依存性シグナル伝達経路を活性化しない、請求項 1 6 又は 1 7 に記載の使用のための  
L N P。

【請求項 1 9】

前記初回投与と前記第二回投与の間隔は、約 2 1 日以下である、及び / 又は、前記方法  
がさらに、免疫応答を阻害する追加の薬剤を対象に投与することを含む、請求項 1 6 から  
1 8 のいずれか一項に記載の使用のための L N P。