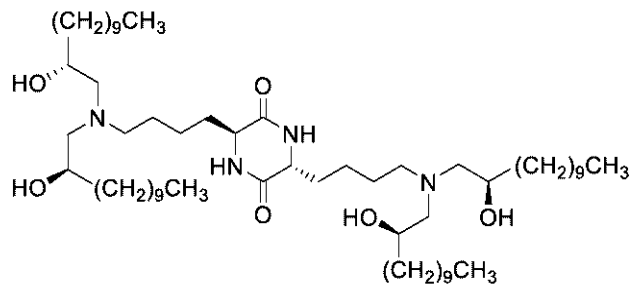
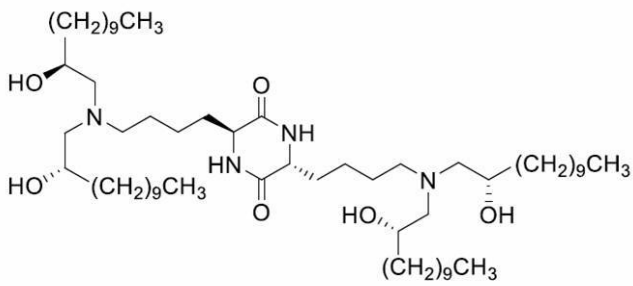


(1) 前記式 I の化学成分の 5 0 % 以上が、式 I . a . i
【化 1 0 2】



I.a.i; または

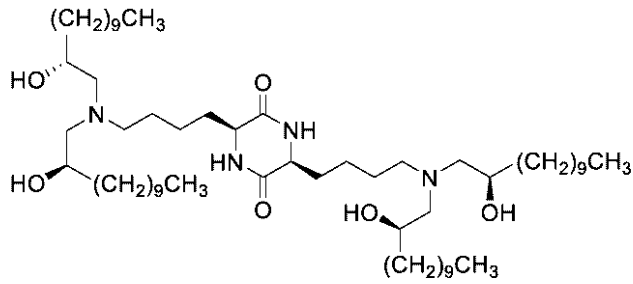
式 I . a . i i
【化 1 0 3】



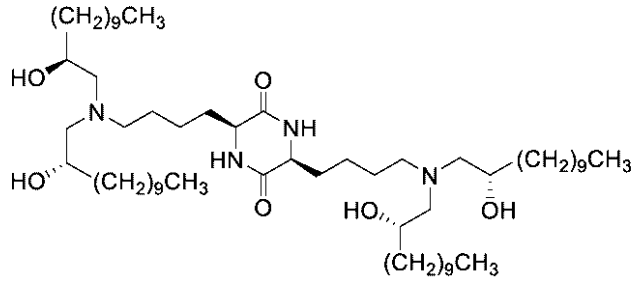
I.a.ii;

に記載の構造を有するものであるか、
または、前記組成物が、
(2) 前記式 I の化学成分の 2 5 % 以上が、

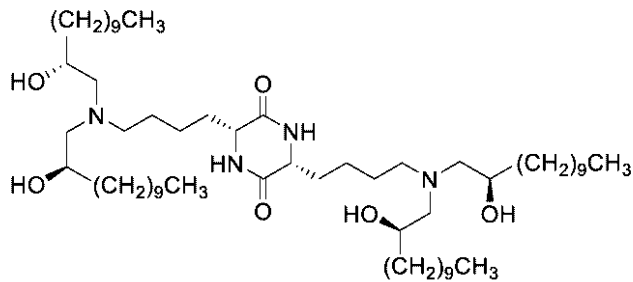
【化 1 0 4】



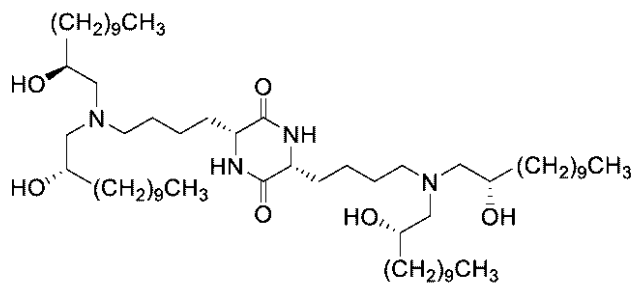
I.b.1.i,



I.b.1.ii,



I.b.2.i, および



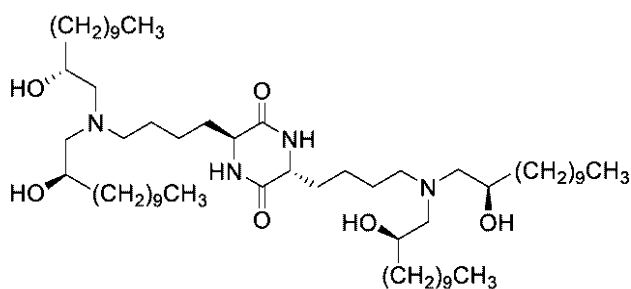
I.b.2.ii.

に記載の構造を有するものを含む、組成物。

【請求項 2】

前記式 I の化学成分の 50% 以上が、式 I . a . i

【化 1 0 5】



I.a.i.

に記載の構造を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記式 I の化学成分の 70% 以上が、式 I . a . i に記載の構造を有する、請求項 2 に記

載の組成物。

【請求項 4】

前記式 I の化学成分の 80% 以上が、式 I . a . i に記載の構造を有する、請求項 2 に記載の組成物。

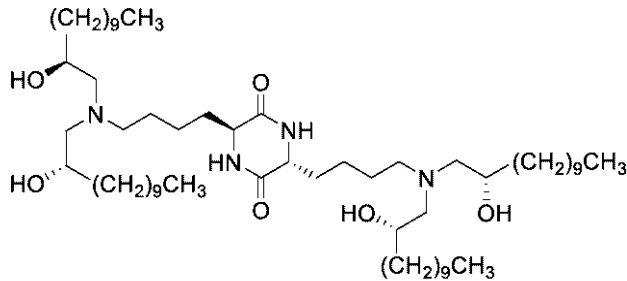
【請求項 5】

前記式 I の化学成分の 90% 以上が、式 I . a . i に記載の構造を有する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記式 I の化学成分の 50% 以上が、式 I . a . i i

【化 106】



I.a.ii.

に記載の構造を有する、請求項 1 に記載の組成物。

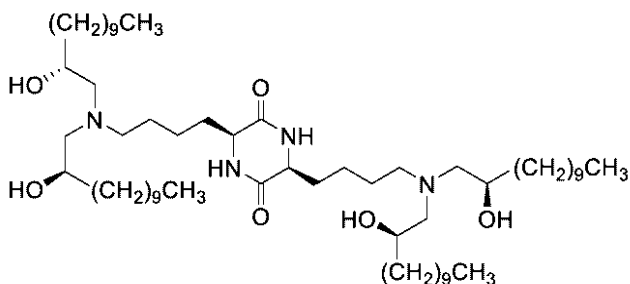
【請求項 7】

前記式 I の化学成分の 70% 以上が、式 I . a . i i に記載の構造を有する、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記式 I の化学成分の 50% 以上が、式 I . b . 1 . i

【化 107】



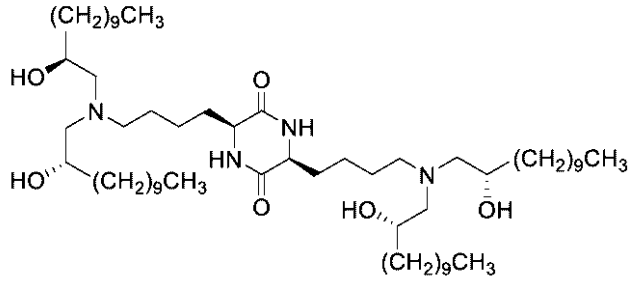
I.b.1.i.

に記載の構造を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記式 I の化学成分の 50% 以上が、式 I . b . 1 . i i

【化 1 0 8】



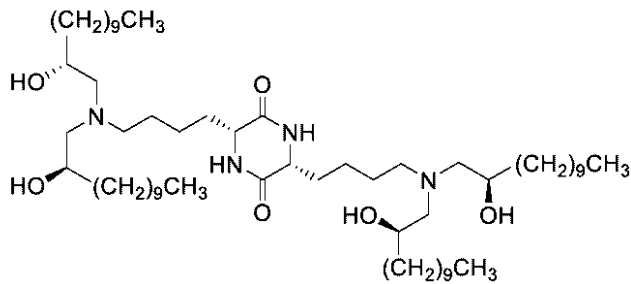
I.b.1.ii.

に記載の構造を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 0】

前記式 I の化学成分の 5 0 % 以上が、式 I . b . 2 . i

【化 1 0 9】



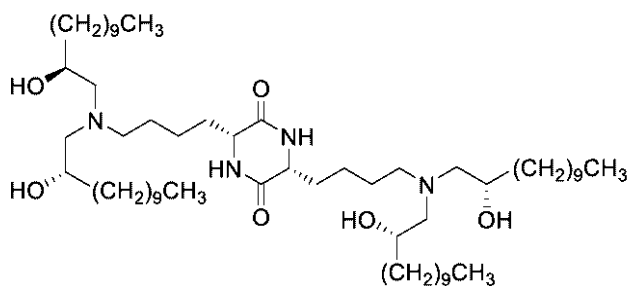
I.b.2.i.

に記載の構造を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記式 I の化学成分の 5 0 % 以上が、式 I . b . 2 . i i

【化 1 1 0】



I.b.2.ii.

に記載の構造を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

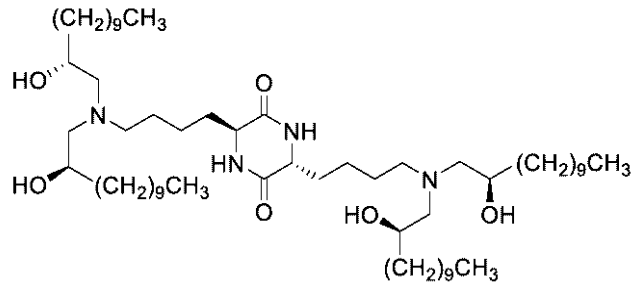
1 つ以上の式 I の化学成分を含む組成物であって、前記組成物が請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載されている、組成物；および

ポリヌクレオチド
を含む脂質ナノ粒子。

【請求項 1 3】

前記式 I の化学成分の 5 0 % 以上が、式 I . a . i

【化 1 1 1】



I.a.i.

に記載の構造を有する、請求項 1 2 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 1 4】

前記式 I の化学成分の 7 0 % 以上が、式 I . a . i に記載の構造を有する、請求項 1 2 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 1 5】

前記式 I の化学成分の 8 0 % 以上が、式 I . a . i に記載の構造を有する、請求項 1 2 に記載の脂質ナノ粒子。

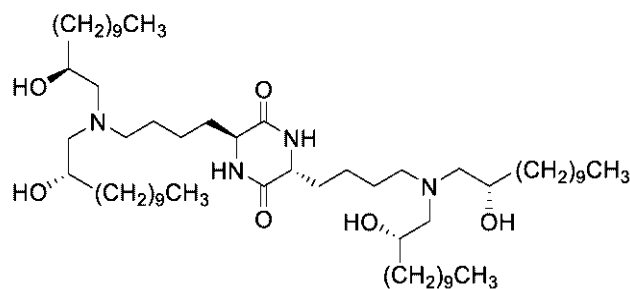
【請求項 1 6】

前記式 I の化学成分の 9 0 % 以上が、式 I . a . i に記載の構造を有する、請求項 1 2 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 1 7】

前記式 I の化学成分の 5 0 % 以上が、式 I . a . i i

【化 1 1 2】



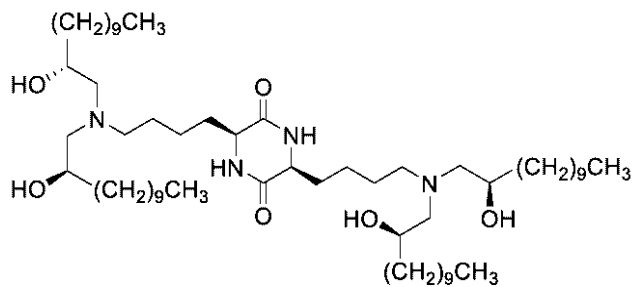
I.a.ii.

に記載の構造を有する、請求項 1 2 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 1 8】

前記式 I の化学成分の 5 0 % 以上が、式 I . b . 1 . i

【化 1 1 3】



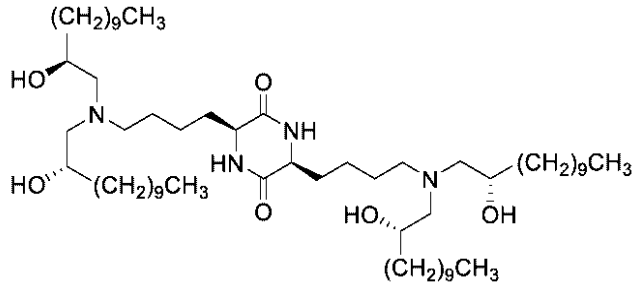
I.b.1.i.

に記載の構造を有する、請求項 1 2 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 1 9】

前記式 I の化学成分の 5 0 % 以上が、式 I . b . 1 . i i

【化 1 1 4】



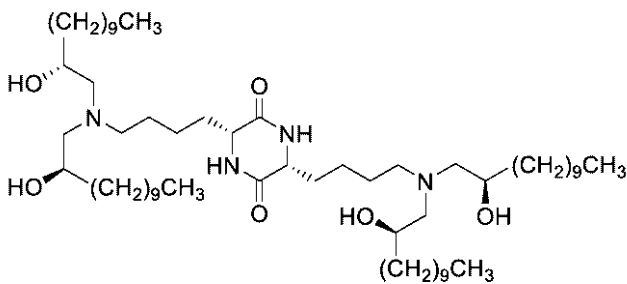
I.b.1.ii.

に記載の構造を有する、請求項 1 2 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 2 0】

前記式 I の化学成分の 5 0 % 以上が、式 I . b . 2 . i

【化 1 1 5】



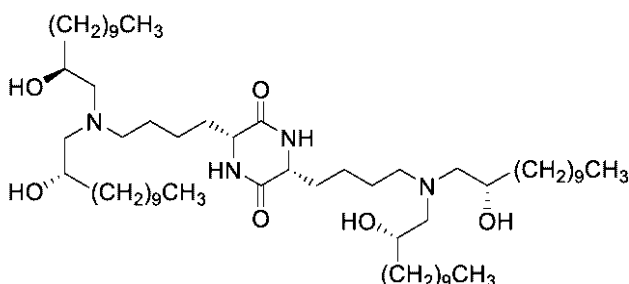
I.b.2.i.

に記載の構造を有する、請求項 1 2 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 2 1】

前記式 I の化学成分の 5 0 % 以上が、式 I . b . 2 . i i

【化 1 1 6】



I.b.2.ii.

に記載の構造を有する、請求項 1 2 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 2 2】

前記ポリヌクレオチドが mRNA である、請求項 1 2 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 2 3】

1 個以上のカチオン性脂質、非カチオン性脂質、コレステロール系脂質、PEG 修飾した脂質および / またはポリマーをさらに含む、請求項 1 2 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 2 4】

1 個以上の非カチオン性脂質、コレステロール系脂質および / または PEG 修飾した脂質をさらに含む、請求項 2 3 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 2 5】

1個以上の非カチオン性脂質、コレステロール系脂質およびPEG修飾した脂質をさらに含む、請求項24に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項26】

前記1個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-ホスファチジルコリン)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23~25のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項27】

前記1個以上のコレステロール系脂質は、コレステロールおよび/またはPEG化コレステロールである、請求項23~25のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項28】

前記1個以上のPEG修飾した脂質は、C₆~C₂₀長のアルキル鎖(複数可)を有する脂質へ共有結合した長さ最大5kDaのポリ(エチレン)グリコール鎖を含む、請求項23~25のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項29】

前記脂質ナノ粒子は、約250nm、約200nm、約150nm、約100nm、約75nm、または約50nm未満の大きさを有する、請求項12~28のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項30】

前記mRNAは、約0.5kb、約1kb、約1.5kb、約2kb、約2.5kb、約3kb、約3.5kb、約4kb、約4.5kb、または約5kb以上の長さを有する、請求項22~29のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項31】

前記mRNAによってコードされるタンパク質は、細胞質ゾルタンパク質である、請求項22~30のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項32】

前記mRNAによってコードされるタンパク質は、分泌タンパク質である、請求項22~30のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項33】

前記mRNAによってコードされるタンパク質は、酵素である、請求項22~30のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項34】

前記mRNAによってコードされるタンパク質は、細胞内酵素である、請求項22~30のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項35】

前記mRNAによってコードされるタンパク質は、尿素周期またはリソソーム貯蔵代謝障害と関係する酵素である、請求項34に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項36】

前記mRNAによってコードされるタンパク質は、膜貫通タンパク質である、請求項22~30のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項37】

前記mRNAによってコードされるタンパク質は、イオンチャネルタンパク質である、請求項22~30のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項38】

前記mRNAが1個以上の修飾されたヌクレオチドを含む、請求項22~37のいずれ

か一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 39】

前記 1 個以上の修飾されたヌクレオチドは、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、C 5 - プロモウリジン、C 5 - フルオロウリジン、C 5 - ヨードウリジン、C 5 - プロピニル - ウリジン、C 5 - プロピニル - シチジン、C 5 - 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、および / または 2 - チオシチジンを含む、請求項 38 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 40】

前記 mRNA は非修飾である、請求項 22 ~ 39 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子

【請求項 41】

タンパク質コード mRNA を含む組成物の送達により疾患または障害を治療するための医薬の製造のためのリポソームの使用であって、前記リポソームはリポソーム内に封入されたタンパク質コード mRNA を含み、その結果、前記組成物の投与が、対象における前記 mRNA によってコードされる前記タンパク質の発現を生じさせ、前記リポソームが請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のカチオン性脂質組成物を含む、使用。

【請求項 42】

タンパク質コード mRNA を含む組成物の送達により疾患または障害を治療するための医薬の製造のためのリポソームの使用であって、前記リポソームはリポソーム内に封入されたタンパク質コード mRNA を含み、その結果、前記組成物の投与が、対象における前記 mRNA によってコードされる前記タンパク質の発現を生じさせ、前記リポソームが請求項 12 ~ 40 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子を含む、使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

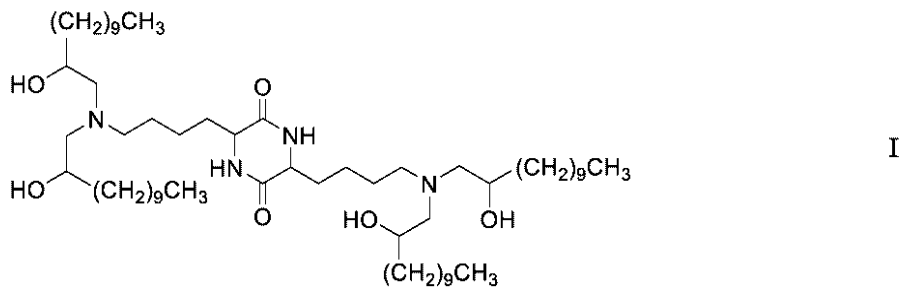
いくつかの実施形態において、本発明は、mRNA 及びコードしたタンパク質のインピボでの高度に効率的な送達及び発現のための複数の方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、送達する必要のある対象へ、mRNA を含む提供された組成物を投与することを含む、mRNA のインピボでの送達方法を提供する。いくつかの実施形態において、当該方法の低い毒性により、提供される組成物は、より多量の送達される mRNA、より高いタンパク質発現レベル及び / またはより低い投与頻度を可能にし、それにより、より強力で、より安全で、かつより特許として都合の良い mRNA 療法を提供する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

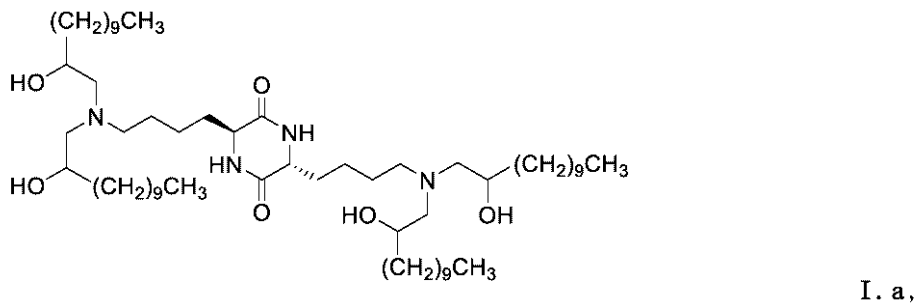
式 I の 1 つ以上の化学成分を含む組成物であって、前記化学成分の各々は、式 I

【化 7 2】



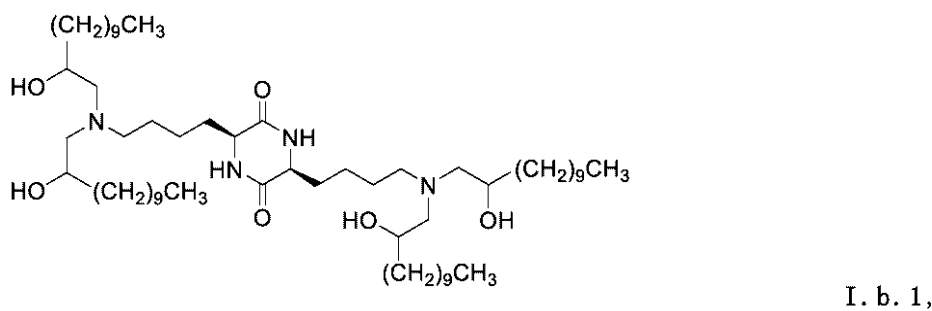
の化合物、その医薬として許容され得る塩、その溶媒和物、またはその医薬として許容され得る塩の溶媒和物であり、前記組成物中の式 I の化学成分の総量の第一の閾値量を超えるものが、式 I . a

【化 7 3】



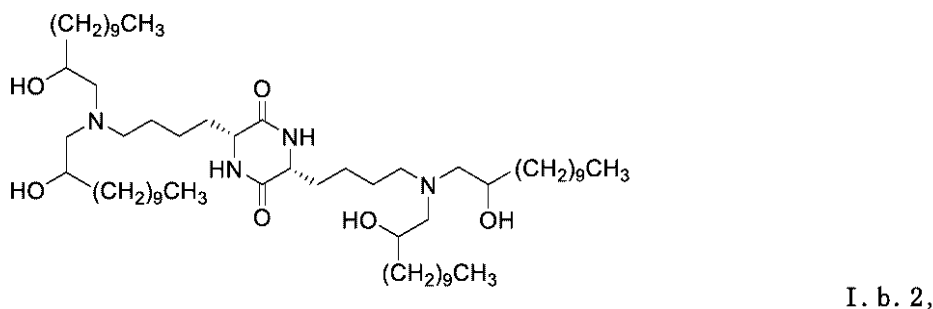
の化学成分であり、この中で前記第一の閾値量は 5 0 % であること、または式 I . b . 1

【化 7 4】



の化学成分であり、この中で前記第一の閾値量は 2 5 % であること、または式 I . b . 2

【化 7 5】



の化学成分であり、この中で前記第一の閾値量は 25% であることを特徴とする、前記組成物。

(項目 2)

前記第一の閾値量は 70% である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 3)

前記第一の閾値量は 80% である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 4)

前記第一の閾値量は 95% である、項目 1 に記載の組成物。

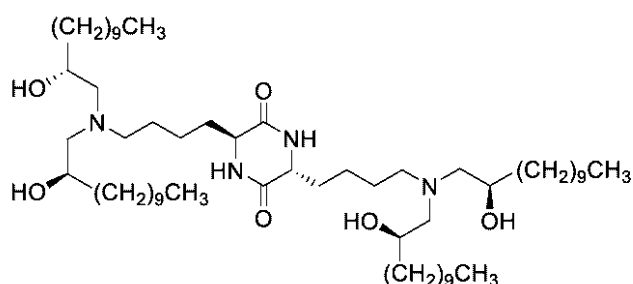
(項目 5)

前記組成物中の式 I の化学成分の総量の第一の閾値量を超えるものは、式 I . a の化学成分である、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 6)

前記組成物中の式 I . a の化学成分の総量の第二の閾値量以上は、式 I . a . i

【化 7 6】



I. a. i,

の化学成分であり、この中で前記第二の閾値量は 50% であることを特徴とする、項目 5 に記載の組成物。

(項目 7)

前記第二の閾値量は 70% である、項目 6 に記載の組成物。

(項目 8)

前記第二の閾値量は 80% である、項目 6 に記載の組成物。

(項目 9)

前記第二の閾値量は 90% である、項目 6 に記載の組成物。

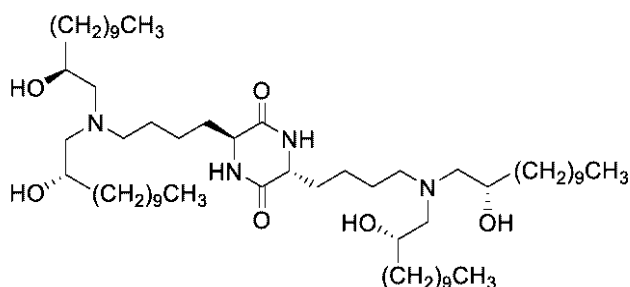
(項目 10)

前記第二の閾値量は 95% である、項目 6 に記載の組成物。

(項目 11)

前記組成物中の式 I . a の化学成分の総量の第二の閾値量以上は、式 I . a . i i

【化 7 7】



I. a. ii,

の化学成分であり、この中で前記第二の閾値量は 50% であることを特徴とする、項目 5 に記載の組成物。

(項目 1 2)

前記第二の閾値量は 70% である、項目 1 1 に記載の組成物。

(項目 1 3)

前記第二の閾値量は 80% である、項目 1 1 に記載の組成物。

(項目 1 4)

前記第二の閾値量は 90% である、項目 1 1 に記載の組成物。

(項目 1 5)

前記第二の閾値量は 95% である、項目 1 1 に記載の組成物。

(項目 1 6)

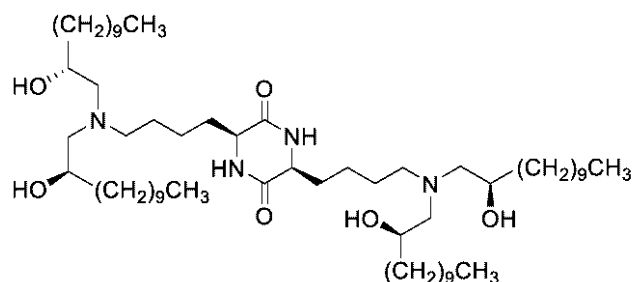
前記組成物中の式 I の化学成分の総量の第一の閾値量以上は、式 I . b . 1 の化学成分である、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 7)

前記組成物中の式 I . b . 1 の化学成分の総量の第二の閾値量以上は、式 I . b . 1 .

i

【化 7 8】



I. b. 1. i,

の化学成分であり、この中で前記第二の閾値量は 50% であることを特徴とする、項目 1 6 に記載の組成物。

(項目 1 8)

前記第二の閾値量は 70% である、項目 1 7 に記載の組成物。

(項目 1 9)

前記第二の閾値量は 80% である、項目 1 7 に記載の組成物。

(項目 2 0)

前記第二の閾値量は 90% である、項目 1 7 に記載の組成物。

(項目 2 1)

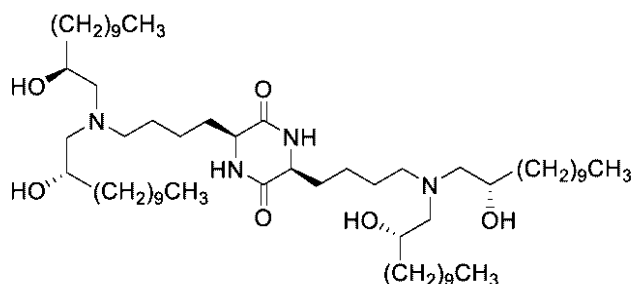
前記第二の閾値量は 95% である、項目 1 7 に記載の組成物。

(項目 2 2)

前記組成物中の式 I . b . 1 の化学成分の総量の第二の閾値量以上は、式 I . b . 1 .

i i

【化 7 9】



I. b. 1. ii,

の化学成分であり、この中で前記第二の閾値量は 50% である、項目 1 6 に記載の組成物

。

(項目 2 3)

前記第二の閾値量は 70% である、項目 2 2 に記載の組成物。

(項目 2 4)

前記第二の閾値量は 80% である、項目 2 2 に記載の組成物。

(項目 2 5)

前記第二の閾値量は 90% である、項目 2 2 に記載の組成物。

(項目 2 6)

前記第二の閾値量は 95% である、項目 2 2 に記載の組成物。

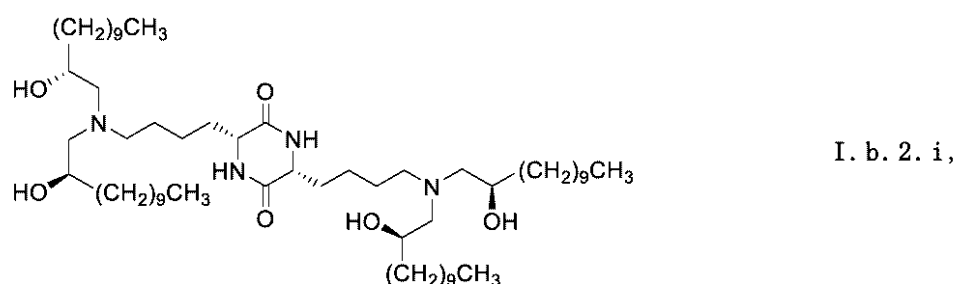
(項目 2 7)

前記組成物中の式 I の化学成分の総量の第一の閾値量以上は、式 I . b . 2 の化学成分である、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 8)

前記組成物中の式 I . b . 2 の化学成分の総量の第二の閾値量以上は、式 I . b . 2 . i

【化 8 0】



の化学成分であり、この中で前記第二の閾値量は 50% であることを特徴とする、項目 2 7 に記載の組成物。

(項目 2 9)

前記第二の閾値量は 70% である、項目 2 8 に記載の組成物。

(項目 3 0)

前記第二の閾値量は 80% である、項目 2 8 に記載の組成物。

(項目 3 1)

前記第二の閾値量は 90% である、項目 2 8 に記載の組成物。

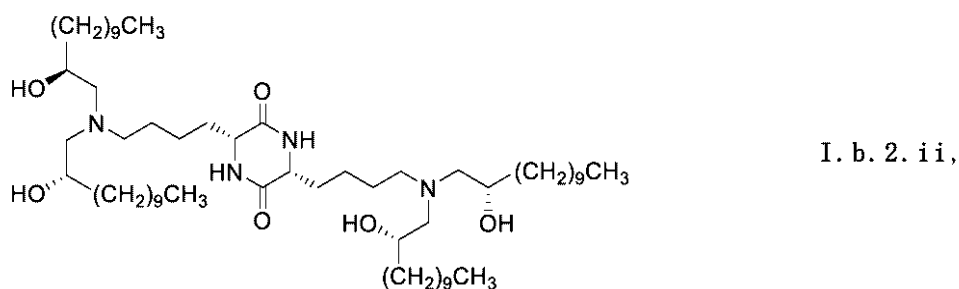
(項目 3 2)

前記第二の閾値量は 95% である、項目 2 8 に記載の組成物。

(項目 3 3)

前記組成物中の式 I . b . 2 の化学成分の総量の第二の閾値量以上は、式 I . b . 2 . i i

【化 8 1】



の化学成分であり、この中で前記第二の閾値量は 50% であることを特徴とする、項目 2

7 に記載の組成物。

(項目 3 4)

前記第二の閾値量は 7 0 % である、項目 3 3 に記載の組成物。

(項目 3 5)

前記第二の閾値量は 8 0 % である、項目 3 3 に記載の組成物。

(項目 3 6)

前記第二の閾値量は 9 0 % である、項目 3 3 に記載の組成物。

(項目 3 7)

前記第二の閾値量は 9 5 % である、項目 3 3 に記載の組成物。

(項目 3 8)

前記組成物の総量の第三の閾値量以上は、式 I の化学成分であり、この中で前記第三の閾値量は 8 5 % (w / w) であることを特徴とする、項目 1 ~ 4 に記載の組成物。

(項目 3 9)

前記第三の閾値量は 9 0 % である、項目 3 8 に記載の組成物。

(項目 4 0)

前記第三の閾値量は 9 5 % である、項目 3 8 に記載の組成物。

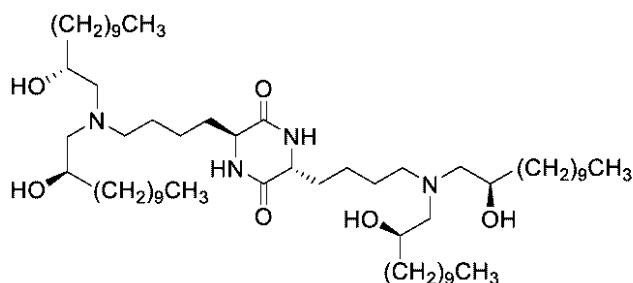
(項目 4 1)

前記第三の閾値量は 9 8 % である、項目 3 8 に記載の組成物。

(項目 4 2)

前記組成物の総量の 9 0 % (w / w) 以上は、式 I . a . i

【化 8 2】



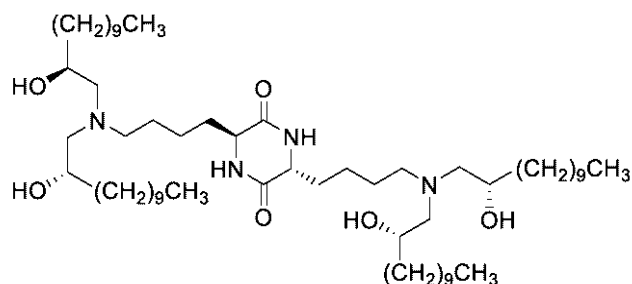
I. a. i.

の化学成分である、項目 4 1 に記載の組成物。

(項目 4 3)

前記組成物の総量の 9 0 % (w / w) 以上は、式 I . a . i i

【化 8 3】



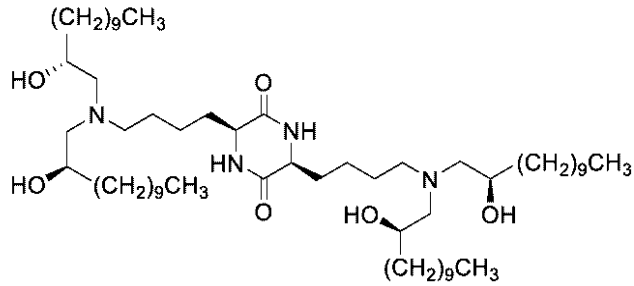
I. a. ii.

の化学成分である、項目 4 1 に記載の組成物。

(項目 4 4)

前記組成物の総量の 9 0 % (w / w) 以上は、式 I . b . 1 . i

【化 8 4】



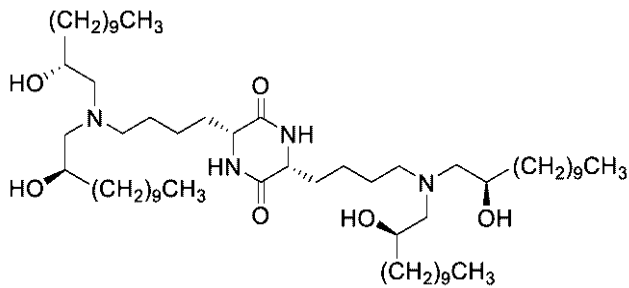
I. b. 1. i.

の化学成分である、項目 4 2 に記載の組成物。

(項目 4 5)

前記組成物の総量の 90% (w/w) 以上は、式 I. b. 2. i

【化 8 5】



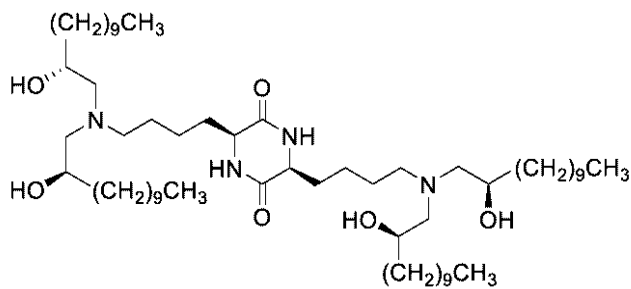
I. b. 2. i.

の化学成分である、項目 4 1 に記載の組成物。

(項目 4 6)

前記組成物の総量の 90% (w/w) 以上は、式 I. b. 1. i

【化 8 6】



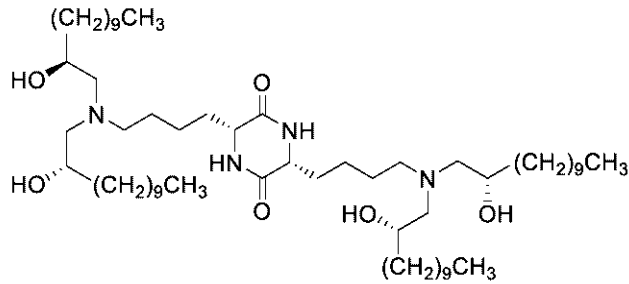
I. b. 1. i.

の化学成分である、項目 4 1 に記載の組成物。

(項目 4 7)

前記組成物の総量の 90% (w/w) 以上は、式 I. b. 2. i

【化 8 7】



I. b. 2. ii.

の化学成分である、項目 4 1 に記載の組成物。

(項目 4 8)

組成物の投与が結果的に、インピボで伝令 RNA (mRNA) によってコードされるタンパク質の発現を生じるよう、リボソーム内に封入されたタンパク質コード mRNA を含む組成物を、送達を必要とする対象へ投与することを含む、インピボでの mRNA の送達方法であって、前記リボソームは、項目 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載のカチオン性脂質化合物を含む、前記方法。

(項目 4 9)

前記リボソームはさらに、1 個以上の非カチオン性脂質、1 個以上のコレステロール系脂質及び / または 1 個以上の PEG 修飾脂質を含む、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記 1 個以上の非カチオン性脂質は、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 - ホスファチジルコリン (phosphatidylcholine))、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 (1 , 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 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記 1 個以上のコレステロール系脂質は、コレステロール及び / または PEG 化コレステロールである、項目 4 9 または 5 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記 1 個以上の PEG 修飾脂質は、C₆ ~ C₂₀ 長のアルキル鎖 (複数可) を有する脂質へ共有結合した長さ最大 5 kDa のポリ (エチレン) グリコール鎖を含む、項目 4 9 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 3)

前記リボソームは、約 250 nm、200 nm、150 nm、100 nm、75 nm、または 50 nm 未満の大きさを有する、項目 4 8 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 4)

前記 mRNA は、約 0.5 kb、1 kb、1.5 kb、2 kb、2.5 kb、3 kb、3.5 kb、4 kb、4.5 kb、または 5 kb 以上の長さを有する、項目 4 8 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 5)

前記 mRNA によってコードされるタンパク質は、細胞質ゾルタンパク質である、項目 4 8 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 6)

前記 mRNA によってコードされるタンパク質は、分泌タンパク質である、項目

48～54のいずれか一項に記載の方法。

(項目57)

前記mRNAによってコードされるタンパク質は、酵素である、項目48～54のいずれか一項に記載の方法。

(項目58)

前記mRNAは、1個以上の修飾されたヌクレオチドを含む、項目48～57のいずれか一項に記載の方法。

(項目59)

前記1個以上の修飾されたヌクレオチドは、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58に記載の方法。

(項目60)

前記mRNAは非修飾である、項目48～59のいずれか一項に記載の方法。

(項目61)

項目48～60のいずれか一項に記載の方法を用いて、治療用タンパク質をコードするmRNAを送達する工程を含む、疾患または障害の治療方法。