

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和7年1月16日(2025.1.16)

【国際公開番号】WO2022/173531
 【公表番号】特表2024-508047(P2024-508047A)
 【公表日】令和6年2月21日(2024.2.21)
 【年通号数】公開公報(特許)2024-033
 【出願番号】特願2023-572670(P2023-572670)

【国際特許分類】

10

- C 0 7 D 207/08(2006.01)
- C 0 7 D 295/084(2006.01)
- C 0 7 D 211/54(2006.01)
- C 0 7 D 211/20(2006.01)
- C 0 7 D 207/12(2006.01)
- C 0 7 D 223/06(2006.01)
- A 6 1 K 47/20(2006.01)
- A 6 1 K 47/22(2006.01)
- A 6 1 K 47/34(2017.01)
- A 6 1 K 47/24(2006.01)
- A 6 1 K 47/28(2006.01)
- A 6 1 K 9/51(2006.01)
- A 6 1 P 35/00(2006.01)
- A 6 1 P 35/02(2006.01)
- A 6 1 K 48/00(2006.01)
- A 6 1 K 31/7105(2006.01)
- A 6 1 K 31/711(2006.01)
- C 0 7 C 333/04(2006.01)

20

【F I】

- C 0 7 D 207/08
- C 0 7 D 295/084 C S P
- C 0 7 D 211/54
- C 0 7 D 211/20
- C 0 7 D 207/12
- C 0 7 D 223/06
- A 6 1 K 47/20
- A 6 1 K 47/22
- A 6 1 K 47/34
- A 6 1 K 47/24
- A 6 1 K 47/28
- A 6 1 K 9/51
- A 6 1 P 35/00
- A 6 1 P 35/02
- A 6 1 K 48/00
- A 6 1 K 31/7105
- A 6 1 K 31/711
- C 0 7 C 333/04

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和7年1月6日(2025.1.6)

50

【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】

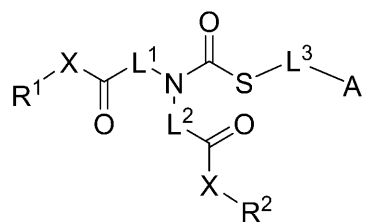
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】

10



式 (I)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 [式中、

20

A は、 $-N(CH_2R^{N1})(CH_2R^{N2})$ 、または少なくとも 1 つの N を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクリル環であり、前記 4 ~ 7 員ヘテロシクリル環は、0 ~ 6 つの R^3 で置換されていてもよく、

各 X は、独立的に、 $-O-$ 、 $-N(R^1)-$ 、または $-N(R^2)-$ であり、

R^1 は、置換されていてもよい $C_1 - C_{31}$ 脂肪族及びステロイジルからなる群から選択され、

R^2 は、置換されていてもよい $C_1 - C_{31}$ 脂肪族及びステロイジルからなる群から選択され、

R^3 は、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ 脂肪族であり、

R^{N1} 及び R^{N2} は、各々独立的に、水素、ヒドロキシ- $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_3 - C_7$ シクロアルキルであり、

30

L^1 は、置換されていてもよい $C_1 - C_{20}$ アルキレン鎖、及び置換されていてもよい二価 $C_2 - C_{20}$ アルケニレン鎖からなる群から選択され、

L^2 は、置換されていてもよい $C_1 - C_{20}$ アルキレン鎖、及び置換されていてもよい二価 $C_2 - C_{20}$ アルケニレン鎖からなる群から選択され、

L^3 は結合、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキレン鎖、または置換されていてもよい二価 $C_3 - C_7$ シクロアルキレンであり、

ただし、A が $-N(CH_3)(CH_3)$ であり、X が O であるとき、 L^3 は $C_1 - C_6$ アルキレン鎖ではないことを条件とする]。

【請求項 2】

40

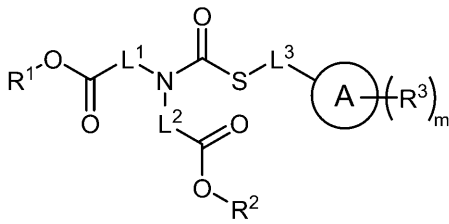
R^1 及び R^2 が、各々独立的に、置換されていてもよい $C_1 - C_{31}$ アルキルまたは置換されていてもよい $C_2 - C_{31}$ アルケニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (I - a) の化合物：

50

【化2】



式 (I-a)

10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、
Aは、Nを1つだけ含む、置換されていてもよい4～7員ヘテロシクリル環であり、
各R³は、独立的に、C₁-C₆アルキルまたはC₁-C₆アルケニルであり、各C₁-
C₆アルキルまたはC₁-C₆アルケニルが、1～3つのC₃-C₆シクロアルキルまた
は-OHで置換されていてもよく、

L³は、結合、または置換されていてもよいC₁-C₆アルキレン鎖であり、

mは0、1、2、3、4、5、または6である、

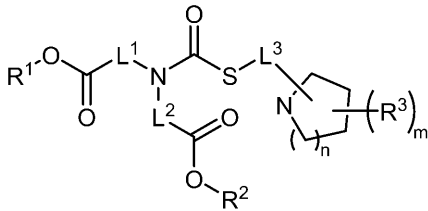
請求項1または2に記載の化合物。

20

【請求項4】

式 (I-b) の化合物：

【化3】



式 (I-b)

30

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、

nは0、1、2、または3であり、

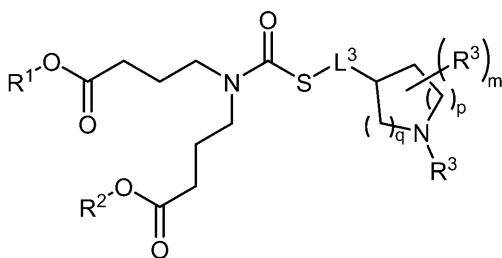
mは0、1、2、3、4、5、または6である、

請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

式 (I-bii) の化合物：

【化4】



式 (I-bii)

40

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、

50

m は 0、1、2、または 3 であり、
p 及び q は、各々独立的に、0、1、2、または 3 であり、 $q + p$ は 3 以下である、
請求項 3 または 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

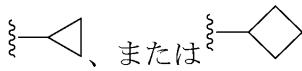
R^3 が、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ アルケニルであり、各 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ アルケニルが、1 ~ 3 つの $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは $-OH$ で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

A が、 $-N(CH_2R^{N1})(CH_2R^{N2})$ であり、かつ

R^{N1} 及び R^{N2} が、各々独立的に、水素、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 10

【化 6】



から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

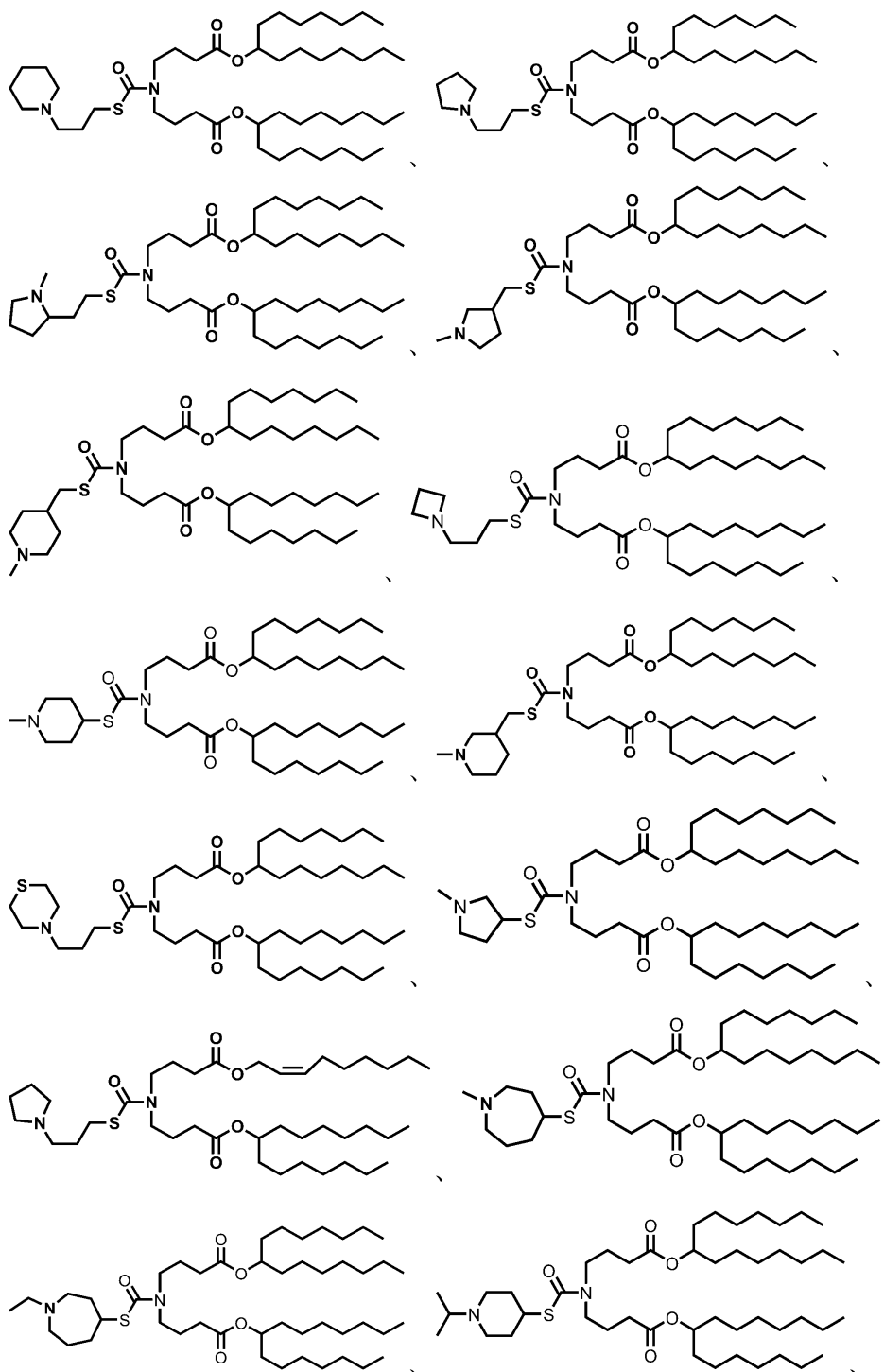
20

30

40

50

【化 8 - 1】



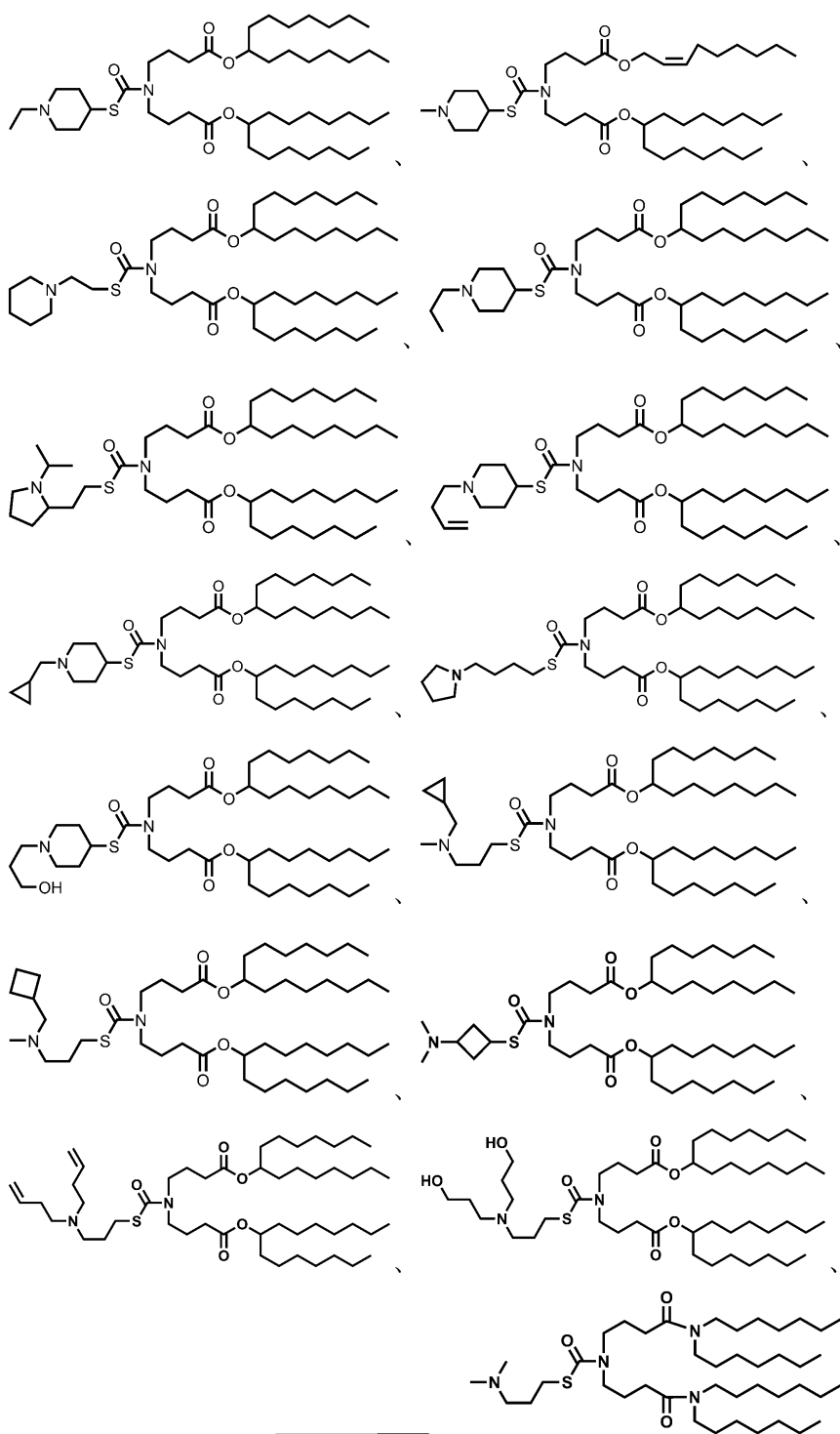
10

20

30

40

50



10

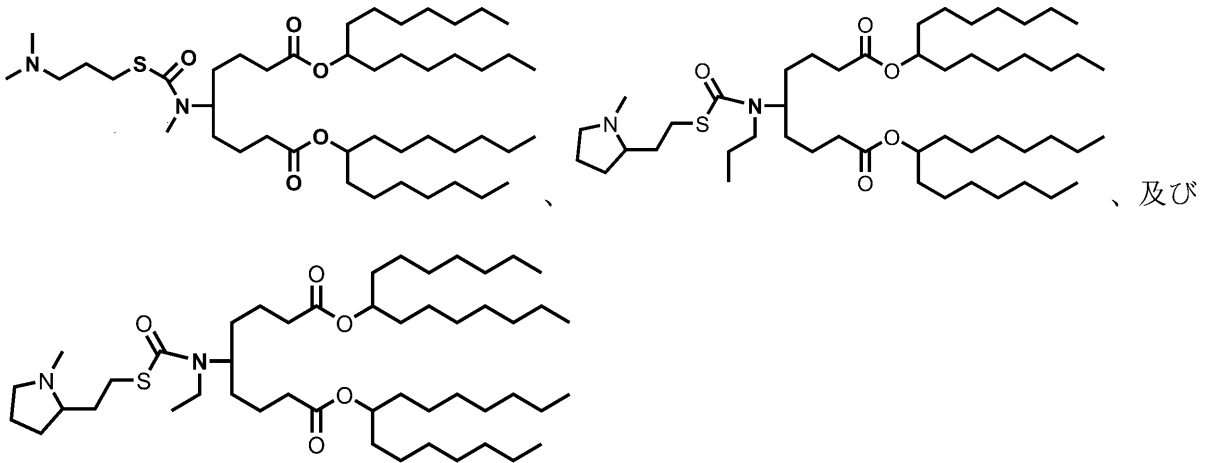
20

30

40

50

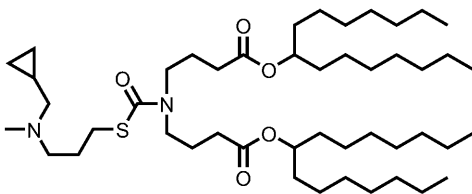
【化 1 2】



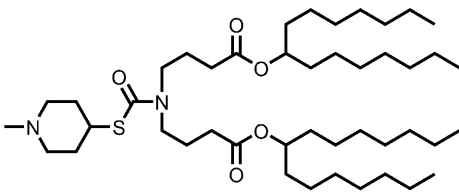
からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

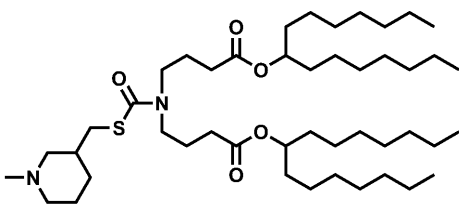
【化 9】



【化 1 0】

および

【化 1 1】

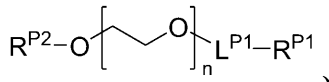


からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 1 0】

式 (A) の化合物：

【化 1 3】



式 (A)

またはその薬学的に許容される塩 [式中、

n は、すべての端点を含む 10 ~ 200 の整数であり、

L^{P1} は、 $- [(CH_2)_{0-3} - C(O)O]_{1-3} -$ 、 $- (CH_2)_{0-3} - C(O)O - (CH_2)_{1-3} - OC(O) -$ 、または $- C(O)N(H) -$ であり、

R^{P1} は、 $C_5 - C_{25}$ アルキルまたは $C_5 - C_{25}$ アルケニルであり、

R^{P2} は、水素または $-CH_3$ であり、

ただし、式 (A) は、 $HO - (CH_2CH_2O)_n - C(O)N(H) - (CH_2)_{17}CH_3$ ではないことを条件とする]。

【請求項 1 1】

L^{P1} が、 $- [(CH_2)_{0-3} - C(O)O]_{1-3} -$ 、または $- (CH_2)_{0-3} - C(O)O - (CH_2)_{1-3} - OC(O) -$ である、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

$HO - (CH_2CH_2O)_n - CH_2C(O)O - (CH_2)_{17}CH_3$ [n は、平均で約 45 である]、

$H_3CO - (CH_2CH_2O)_n - CH_2C(O)O - (CH_2)_{17}CH_3$ [n は、平均で約 45 である]、

$HO - (CH_2CH_2O)_n - CH_2C(O)O - (CH_2)_{15}CH_3$ [n は、平均で約 45 である]、及び

$HO - (CH_2CH_2O)_n - CH_2C(O)O - (CH_2)_{13}CH_3$ [n は、平均で約 45 である]

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 0 または 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

イオン化可能な脂質を含む、脂質ナノ粒子 (LNP) であって、イオン化可能な脂質が、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物である、脂質ナノ粒子 (LNP)。

【請求項 1 4】

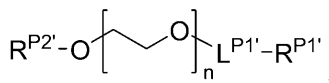
ヘルパー脂質、構造脂質、及びポリエチレングリコール (PEG) 脂質をさらに含む、請求項 1 3 に記載の LNP。

【請求項 1 5】

前記 PEG 脂質が、

(i) 式 (A') の化合物：

【化 1 5】



式 (A')

またはその薬学的に許容される塩 [式中、

n は、すべての端点を含む 10 ~ 200 の整数であり、

$L^{P1'}$ は結合、 $- C(O) -$ 、 $- [(CH_2)_{0-3} - C(O)O]_{1-3} -$ 、 $- (CH_2)_{0-3} - C(O)O - (CH_2)_{1-3} - OC(O) -$ 、または $- C(O)N(H) -$ であり、

10

20

30

40

50

$R^{P1'}$ は、 $C_5 - C_{25}$ アルキルまたは $C_5 - C_{25}$ アルケニルであり、
 $R^{P2'}$ は、水素または $-CH_3$ である]、

(ii) 請求項 10 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、または

(iii) $DMG - PEG(2000)$ または $DPG - PEG(2000)$

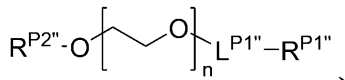
である、請求項 13 に記載の LNP。

【請求項 16】

ポリエチレングリコール (PEG) 脂質、イオン化可能な脂質、ヘルパー脂質、及び構造脂質を含む脂質ナノ粒子 (LNP) であって、前記 LNP が、約 0.001% ~ 約 5% の PEG 脂質のモル比を有し、前記 PEG 脂質が、式 (A") の化合物もしくは式 (B) の化合物：

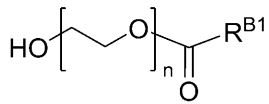
10

【化 16】



式 (A")

【化 19】



式 (B)

20

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

n は、すべての端点を含む 10 ~ 200 の整数であり、

$L^{P1''}$ は結合、 $-[(CH_2)_{0-3}-C(O)O]_{1-3}-$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-C(O)O-$ 、 $(CH_2)_{1-3}-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(H)-$ であり、

$R^{P1''}$ は、 $C_5 - C_{25}$ アルキルまたは $C_5 - C_{25}$ アルケニルであり、

$R^{P2''}$ は、水素または $-CH_3$ であり、かつ

30

R^{B1} は、 $C_5 - C_{25}$ アルキルまたは $C_5 - C_{25}$ アルケニルである、

前記脂質ナノ粒子 (LNP) であり、

前記 PEG 脂質が、式 (B) の化合物である場合、前記 LNP はウイルスゲノムをコードする核酸分子をさらに含む、

脂質ナノ粒子 (LNP)。

【請求項 17】

前記 PEG 脂質が、

$HO-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_{17}CH_3$ [n は、平均で約 100 である]、

$HO-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_{17}CH_3$ [n は、平均で約 20 である]、

$HO-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_{15}CH_3$ [n は、平均で約 20 である]、

40

$HO-(CH_2CH_2O)_n-C_{18}H_{35}$ [n は、平均で約 20 である]、

$HO-(CH_2CH_2O)_n-CH_2C(O)O-(CH_2)_{17}CH_3$ [n は、平均で約 45 である]、

$H_3CO-(CH_2CH_2O)_n-CH_2C(O)O-(CH_2)_{17}CH_3$ [n は、平均で約 45 である]、

$HO-(CH_2CH_2O)_n-CH_2C(O)O-(CH_2)_{15}CH_3$ [n は、平均で約 45 である]、

$HO-(CH_2CH_2O)_n-CH_2C(O)O-(CH_2)_{13}CH_3$ [n は、平均で約 45 である]、

$HO-(CH_2CH_2O)_n-C(O)N(H)-(CH_2)_{17}CH_3$ [n は、平均で

50

約 45 である]

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 100 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 50 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 40 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 100 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 50 である]、及び

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 40 である]

からなる群から選択される、請求項 16 に記載の LNP。

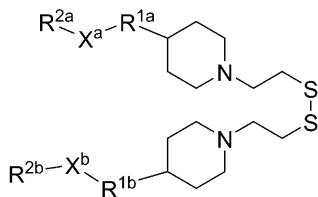
【請求項 18】

前記イオン化可能な脂質が、

(i) DLinDMA、DLin-KC2-DMA、DLin-MC3-DMA (MC3)、COATSOME (登録商標) SS-LC (旧名: SS-18/4PE-13)、COATSOME (登録商標) SS-EC (旧名: SS-33/4PE-15)、COATSOME (登録商標) SS-OC、COATSOME (登録商標) SS-OP、ジ((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)9-(4-ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘプタデカンジオエート(L-319)、N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル)-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド(DOTAP)、またはそれらの混合物から選択されるか、または

(ii) 式 (II-1) の化合物:

【化 21】



式 (II-1)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 [式中、

R^{1a} 及び R^{1b} は、各々独立的に、 $C_1 - C_8$ 脂肪族または $-O(C_1 - C_8 \text{ 脂肪族}) -$ であり、ここで、O 原子は、存在する場合、ピペリジン環に結合しており、

X^a 及び X^b は、各々独立的に、 $-C(O)O -^*$ 、 $-OC(O) -^*$ 、 $-C(O)N(R_x^1) -^*$ 、 $-N(R_x^1)C(O) -^*$ 、 $-O(C=O)N(R_x^1) -^*$ 、 $-N(R_x^1)(C=O)O -^*$ 、または $-O -$ であり、ここで、 $-^*$ は、それぞれ R^{2a} または R^{2b} への結合点を示し、 R_x^1 の各存在は、水素及び置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルから独立的に選択され、

R^{2a} 及び R^{2b} は、各々独立的に、ステロール残基、脂溶性ビタミン残基、または $C_{13} - C_{23}$ 脂肪族である] であるか、または

(iii) 式 (II-2) の化合物:

10

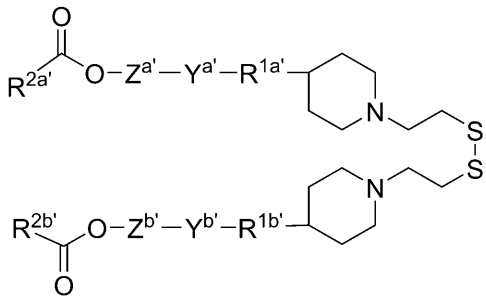
20

30

40

50

【化 2 2】



式 (II-2)

10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物〔式中、

$R^{1a'}$ 及び $R^{1b'}$ は、各々独立的に、 $C_1 - C_8$ アルキレンまたは $-O(C_1 - C_8$ アルキレン) であり、ここで、O 原子は、存在する場合、ピペリジン環に結合しており、 $Y^{a'}$ 及び $Y^{b'}$ は、各々独立的に、 $-C(O)O-^*$ 、 $-OC(O)-^*$ 、 $-C(O)N(R_{x-1}^1)-^*$ 、 $-N(R_{x-1}^1)C(O)-^*$ 、 $-O(C=O)N(R_{x-1}^1)-^*$ 、 $-N(R_{x-1}^1)(C=O)O-^*$ 、 $-N(R_{x-1}^1)C(O)N(R_{x-1}^1)-$ 、または $-O-$ であり、ここで、 $-^*$ は、 $R^{2a'}$ または $R^{2b'}$ への結合点を示し、 R_{x-1}^1 の各存在は、水素及び置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルから独立的に選択され、

20

$Z^{a'}$ 及び $Z^{b'}$ は、各々独立的に、置換されていてもよいアリーレン- $C_0 - C_8$ アルキレンまたは置換されていてもよいアリーレン- $C_0 - C_8$ ヘテロアルキレンであり、ここで、前記アルキレンまたはヘテロアルキレン基は、それぞれ $Y^{a'}$ 及び $Y^{b'}$ に結合しており、

$R^{2a'}$ 及び $R^{2b'}$ は、各々独立的に、ステロール残基、脂溶性ビタミン残基、または $C_{12} - C_{22}$ 脂肪族である〕であるか、または

(iv) 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物である、

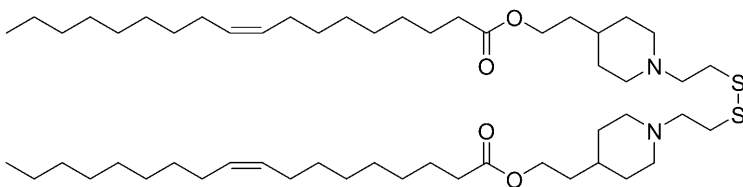
請求項 16 または 17 に記載の LNP。

【請求項 19】

前記イオン化可能な脂質が、下記の式によって表される化合物：

30

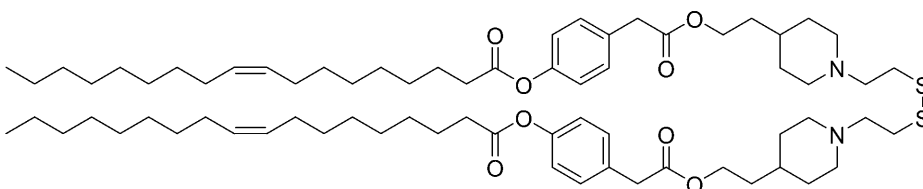
【化 2 3】



式 (II-1 a)

40

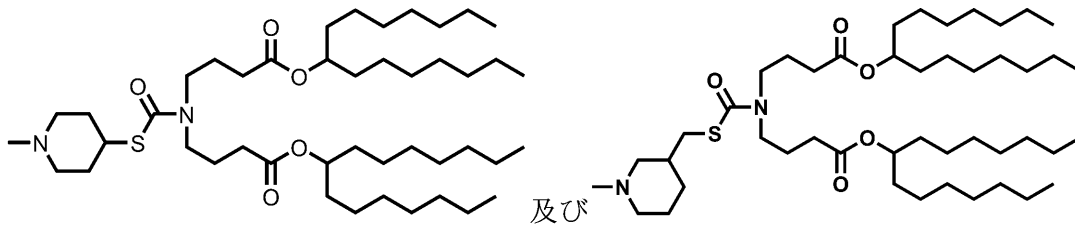
【化 2 4】



式 (II-2 a)

50

【化 2 5】



である、請求項 1 8 に記載の L N P。

10

【請求項 2 0】

前記ヘルパー脂質が、ジステアロイル - s n - グリセロ - ホスホエタノールアミン、ジステアロイルホスファチジルコリン (D S P C)、ジオレオイルホスファチジルコリン (D O P C)、ジパルミトイルホスファチジルコリン (D P P C)、ジオレオイルホスファチジルグリセロール (D O P G)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール (D P P G)、ジオレオイル - ホスファチジルエタノールアミン (D O P E)、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン (P O P C)、パルミトイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン (P O P E)、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン 4 - (N - マレイミドメチル) - シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (D O P E - m a l)、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン (D P P E)、ジミリストイルホスホエタノールアミン (D M P E)、ジステアロイル - ホスファチジル - エタノールアミン (D S P E)、モノメチル - ホスファチジルエタノールアミン、ジメチルホスファチジルエタノールアミン、1 8 - 1 - t r a n s P E、1 - ステアロイル - 2 - オレオイルホスファチジエタノールアミン (S O P E)、水素添加大豆ホスファチジルコリン (H S P C)、卵ホスファチジルコリン (E P C)、ジオレオイルホスファチジルセリン (D O P S)、スフィンゴミエリン (S M)、ジミリストイルホスファチジルコリン (D M P C)、ジミリストイルホスファチジルグリセロール (D M P G)、ジステアロイルホスファチジルグリセロール (D S P G)、ジェルコイルホスファチジルコリン (D E P C)、パルミトイルオレイオルホスファチジルグリセロール (P O P G)、ジエラドイル - ホスファチジルエタノールアミン (D E P E)、レシチン、ホスファチジルエタノールアミン、リゾレシチン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、卵スフィンゴミエリン (E S M)、セファリン、カルジオリピン、ホスファチジン酸、セレプロシド、ジセチルホスフェート、リゾホスファチジルコリン、ジリノレオイルホスファチジルコリン、またはそれらの混合物から選択される、請求項 1 3 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の L N P。

20

30

【請求項 2 1】

前記構造脂質がステロイドである、請求項 1 3 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の L N P。

【請求項 2 2】

式 (A ") の P E G 脂質または請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のイオン化可能な脂質を欠いている対照 L N P と比較して低減した免疫応答を *i n v i v o* で誘導し、任意で、前記免疫応答が、前記 L N P の加速血液クリアランス (A B C)、または I g M 応答である、請求項 1 3 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の L N P。

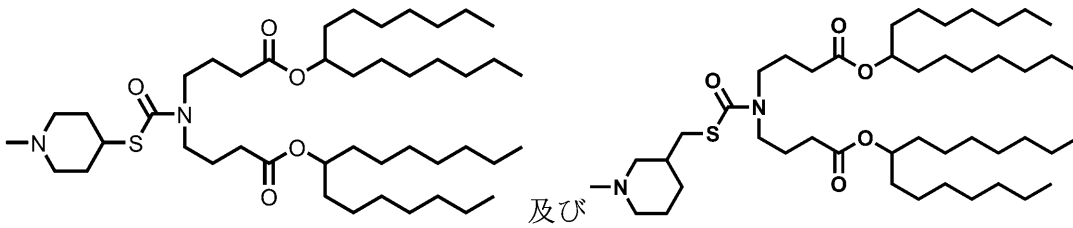
40

【請求項 2 3】

前記イオン化可能な脂質が、

50

【化 2 5】



からなる群から選択され、

前記構造脂質が、コレステロールであり、

前記ヘルパー脂質が、DSPCであり、かつ

前記PEG脂質が、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約100である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O} - (\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]、及び

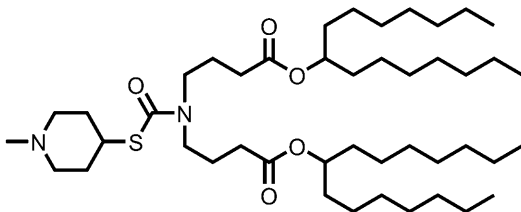
$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O} - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]

からなる群から選択される化合物である、

請求項16～22のいずれか1項に記載のLNP。

【請求項24】

前記イオン化可能な脂質が、



であり、

前記構造脂質が、コレステロールであり、

前記ヘルパー脂質が、DSPCであり、かつ

前記PEG脂質が、 $\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O} - (\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]である、

請求項23に記載のLNP。

【請求項25】

約40%～約70%のモル比のイオン化可能な脂質と、約0.1%～約4%のモル比のPEG脂質と、約5%～約50%のモル比の構造脂質と、約5%～約50%のモル比のヘルパー脂質とを含む、請求項13～23のいずれか1項に記載のLNP。

【請求項26】

(i) 約4.5%～約5.5%のモル比のイオン化可能な脂質と、約5%～約9%のモル比のヘルパー脂質と、約3.6%～約4.4%のモル比の構造脂質と、約2.5%～約3.5%のモル比のPEG脂質とを含むか、または

(ii) 約4.9%～約6.0%のモル比のイオン化可能な脂質と、約1.8%～約2.2%のモル比のヘルパー脂質と、約2.2%～約2.8%のモル比の構造脂質と、約0.2%～約0.8%のモル比のPEG脂質とを含むか、または

(iii) 約4.4%～約5.4%のモル比のイオン化可能な脂質と、約1.9%～約2.5%のモル比のヘルパー脂質と、約2.5%～約3.3%のモル比の構造脂質と、約0.2%～約0.8

10

20

30

40

50

%のモル比のPEG脂質とを含むか、または

(iv) 約44%～約54%のモル比のイオン化可能な脂質と、約19%～約25%のモル比のヘルパー脂質と、約24%～約32%のモル比の構造脂質と、約1.2%～約1.8%のモル比のPEG脂質とを含むか、または

(v) 約44%～約54%のモル比のイオン化可能な脂質と、約8%～約14%のモル比のヘルパー脂質と、約35%～約43%のモル比の構造脂質と、約1.2%～約1.8%のモル比のPEG脂質とを含む、

請求項25に記載のLNP。

【請求項27】

50:7:40:3のモル比のイオン化可能な脂質(CAT):DSPC:コレステロール:PEG2k-DMGの脂質組成物を含む、請求項13～26のいずれか1項に記載のLNP。

【請求項28】

ペイロード分子をカプセル化する、請求項13～27のいずれか1項に記載のLNPであって、

前記ペイロード分子が、核酸、アニオン性タンパク質、アニオン性ペプチド、またはそれらの組み合わせのうち1つ以上を含み、

任意で、前記核酸分子が、

(i) 一本鎖RNA(ssRNA)、siRNA、マイクロRNA、mRNA、環状RNA、低分子活性化RNA、CRISPR用ガイドRNA、自己増幅RNA、ウイルスRNA(vRNA)、一本鎖DNA(ssDNA)、二本鎖DNA(dsDNA)、相補的DNA(cDNA)、閉鎖環状DNA(ccDNA)、レプリコン、またはそれらの組み合わせ；または

(ii) 1つ以上の治療用タンパク質をコードするヌクレオチド配列；または

(iii) ウイルスゲノムに由来するヌクレオチド配列

を含む、請求項13～27のいずれか1項に記載のLNP。

【請求項29】

請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物または請求項13～28のいずれか1項に記載のLNP、及び薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項30】

(1) ペイロード分子、ならびに(2) 請求項13～28のいずれか1項に記載のLNPを含む、医薬組成物であって、任意で、前記ペイロード分子が核酸分子、またはコクサッキーウイルスもしくはSVVをコードする合成RNAウイルスゲノムを含む、医薬組成物。

【請求項31】

複数投与用に製剤化されている、請求項29または30に記載の医薬組成物。

【請求項32】

それを必要とする患者における疾患または障害を処置するための請求項13～28のいずれか1項に記載の脂質ナノ粒子(LNP)を含む医薬組成物であって、

任意で、前記疾患または障害が、がんである、医薬組成物。

それを必要とする患者における疾患または障害を処置するための請求項13～28のいずれか1項に記載の脂質ナノ粒子(LNP)を含む医薬組成物であって、

任意で、前記疾患または障害が、がんである、医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0077】

10

20

30

40

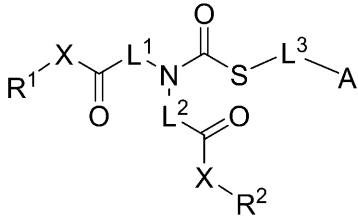
50

いくつかの実施形態では、LNPまたは医薬組成物は、非経口投与される。いくつかの実施形態では、LNPまたは医薬組成物は、腫瘍内及び/または静脈内に投与される。

[本発明1001]

式(I)の化合物：

[化1]



式(I)

10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 [式中、

Aは、 $-N(CH_2R^{N1})(CH_2R^{N2})$ 、または少なくとも1つのNを含む4~7員ヘテロシクリル環であり、前記4~7員ヘテロシクリル環は、0~6つの R^3 で置換されていてもよく、

各Xは、独立的に、 $-O-$ 、 $-N(R^1)-$ 、または $-N(R^2)-$ であり、

R^1 は、置換されていてもよい C_1-C_{31} 脂肪族及びステロイジルからなる群から選択され、

R^2 は、置換されていてもよい C_1-C_{31} 脂肪族及びステロイジルからなる群から選択され、

R^3 は、置換されていてもよい C_1-C_6 脂肪族であり、

R^{N1} 及び R^{N2} は、各々独立的に、水素、ヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_3-C_7 シクロアルキルであり、

L^1 は、置換されていてもよい C_1-C_{20} アルキレン鎖、及び置換されていてもよい二価 C_2-C_{20} アルケニレン鎖からなる群から選択され、

L^2 は、置換されていてもよい C_1-C_{20} アルキレン鎖、及び置換されていてもよい二価 C_2-C_{20} アルケニレン鎖からなる群から選択され、

L^3 は結合、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキレン鎖、または置換されていてもよい二価 C_3-C_7 シクロアルキレンであり、

ただし、Aが $-N(CH_3)(CH_3)$ であり、XがOであるとき、 L^3 は C_1-C_6 アルキレン鎖ではないことを条件とする]。

[本発明1002]

R^1 及び R^2 が、各々独立的に、置換されていてもよい C_1-C_{31} アルキルまたは置換されていてもよい C_2-C_{31} アルケニルである、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

R^1 及び R^2 が同じである、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1004]

R^1 及び R^2 が、各々独立的に、置換されていてもよい $C_{10}-C_{20}$ アルキルである、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

[本発明1005]

R^1 及び R^2 が、各々独立的に、分岐状 $C_{10}-C_{20}$ アルキルである、本発明1001~1004のいずれかの化合物。

[本発明1006]

R^1 及び R^2 が異なる、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1007]

R^1 が、置換されていてもよい C_6-C_{20} アルケニルであり、 R^2 が、置換されていても

50

よいC₁₀-C₂₀アルキルである、本発明1001、1002、及び1006のいずれかの化合物

[本発明1008]

R¹が、C₆-C₂₀アルケニルであり、R²が、分岐状C₁₀-C₂₀アルキルである、本発明1001、1002、1006、及び1007のいずれかの化合物。

[本発明1009]

L¹が、置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキレン鎖であり、L²が、置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキレン鎖である、本発明1001~1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

L¹が、置換されていてもよいC₁-C₅アルキレン鎖であり、L²が、置換されていてもよいC₁-C₅アルキレン鎖である、本発明1001~1009のいずれかの化合物。

10

[本発明1011]

L¹が、置換されていてもよいC₁-C₃アルキレン鎖であり、L²が、置換されていてもよいC₁-C₃アルキレン鎖である、本発明1001~1010のいずれかの化合物。

[本発明1012]

L¹及びL²が各々、-CH₂CH₂CH₂-である、本発明1001~1011のいずれかの化合物。

[本発明1013]

L³が、C₁-C₃アルキレン鎖である、本発明1001~1012のいずれかの化合物。

[本発明1014]

L³が結合である、本発明1001~1012のいずれかの化合物。

20

[本発明1015]

L³が、二価C₃-C₇シクロアルキレンである、本発明1001~1012のいずれかの化合物。

[本発明1016]

チオレートとのSと、Aに含まれる最も近いNとの間の炭素原子の数が、2~10である、本発明1001~1015のいずれかの化合物。

[本発明1017]

チオレートとのSと、Aに含まれる最も近いNとの間の炭素原子の数が、2~8である、本発明1001~1016のいずれかの化合物。

30

[本発明1018]

チオレートとのSと、Aに含まれる最も近いNとの間の炭素原子の数が、2~5である、本発明1001~1017のいずれかの化合物。

[本発明1019]

チオレートとのSと、Aに含まれる最も近いNとの間の炭素原子の数が、2~4である、本発明1001~1018のいずれかの化合物。

[本発明1020]

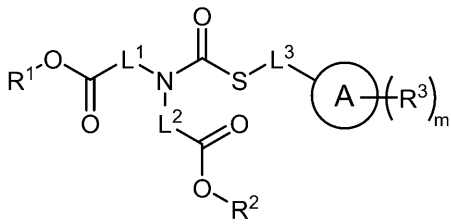
チオレートとのSと、Aに含まれる最も近いNとの間の炭素原子の数が、3である、本発明1001~1019のいずれかの化合物。

[本発明1021]

式(I-a)の化合物：

40

[化2]



式 (I-a)

10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、

mは0、1、2、3、4、5、または6である、

本発明1001～1020のいずれかの化合物。

[本発明1022]

Aが、1つ以上のSを含む、本発明1021の化合物。

[本発明1023]

Aが、Nを1つだけ含む、置換されていてもよい4～7員ヘテロシクリル環である、本発明1021または1022の化合物。

[本発明1024]

Aが、置換されていてもよい5～6員ヘテロシクリル環である、本発明1021～1023の

20

いずれかの化合物。

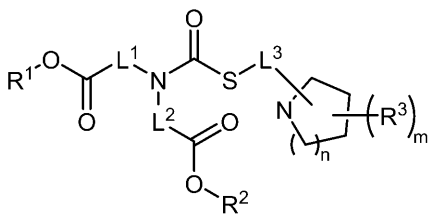
[本発明1025]

Aが、Nを1つだけ含む、置換されていてもよい6員ヘテロシクリル環である、本発明1021～1024のいずれかの化合物。

[本発明1026]

式 (I-b) の化合物：

[化3]



式 (I-b)

30

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、

nは0、1、2、または3であり、

mは0、1、2、3、4、5、または6である、

40

本発明1021～1025のいずれかの化合物。

[本発明1027]

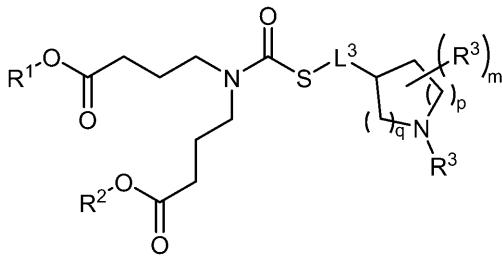
Aが第三級アミンである、本発明1021～1026のいずれかの化合物。

[本発明1028]

式 (I-bii) の化合物：

[化4]

50



式 (I - b i i)

10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、
mは0、1、2、または3であり、
p及びqは、各々独立的に、0、1、2、または3であり、q + pは3以下である、
本発明1021～1027のいずれかの化合物。

[本発明1029]

L³が結合である、本発明1021～1028のいずれかの化合物。

[本発明1030]

L³が、-CH₂-である、本発明1021～1028のいずれかの化合物。

[本発明1031]

nが1である、本発明1021～1030のいずれかの化合物。

[本発明1032]

nが2である、本発明1021～1030のいずれかの化合物。

[本発明1033]

nが3である、本発明1021～1030のいずれかの化合物。

[本発明1034]

mが0または1である、本発明1021～1033のいずれかの化合物。

[本発明1035]

R³が、C₁-C₆アルキルまたはC₁-C₆アルケニルであり、各C₁-C₆アルキルまたはC₁-C₆アルケニルが、1～3つのC₃-C₆シクロアルキルまたは-OHで置換されていてもよい、本発明1021～1034のいずれかの化合物。

30

[本発明1036]

R³が、C₁-C₃アルキルである、本発明1021～1035のいずれかの化合物。

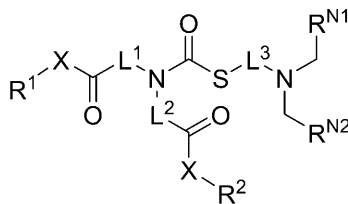
[本発明1037]

R³が、-CH₃である、本発明1021～1036のいずれかの化合物。

[本発明1038]

式 (I - c) の化合物：

[化5]



式 (I - c)

40

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、本発明1001～1020のいずれかの化合物。

50

[本発明1039]

XがOである、本発明1038の化合物。

[本発明1040]

XがNR¹またはNR²である、本発明1038の化合物。

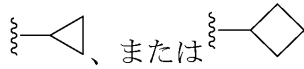
[本発明1041]

R^{N1}及びR^{N2}が、各々独立的に、水素、ヒドロキシ-C₁-C₃アルキル、C₂-C₄アルケニル、またはC₃-C₄シクロアルキルから選択される、本発明1038~1040のいずれかの化合物。

[本発明1042]

R^{N1}及びR^{N2}が、各々独立的に、水素、-CH₂CH=CH₂、-CH₂CH₂OH、

[化6]



から選択される、本発明1038~1041のいずれかの化合物。

[本発明1043]

R^{N1}及びR^{N2}が同じである、本発明1038~1042のいずれかの化合物。

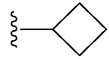
[本発明1044]

R^{N1}及びR^{N2}が異なる、本発明1038~1042のいずれかの化合物。

[本発明1045]

R^{N1}及びR^{N2}の一方が水素であり、他方が

[化7]



である、本発明1038~1042のいずれかの化合物。

[本発明1046]

[化8-1]

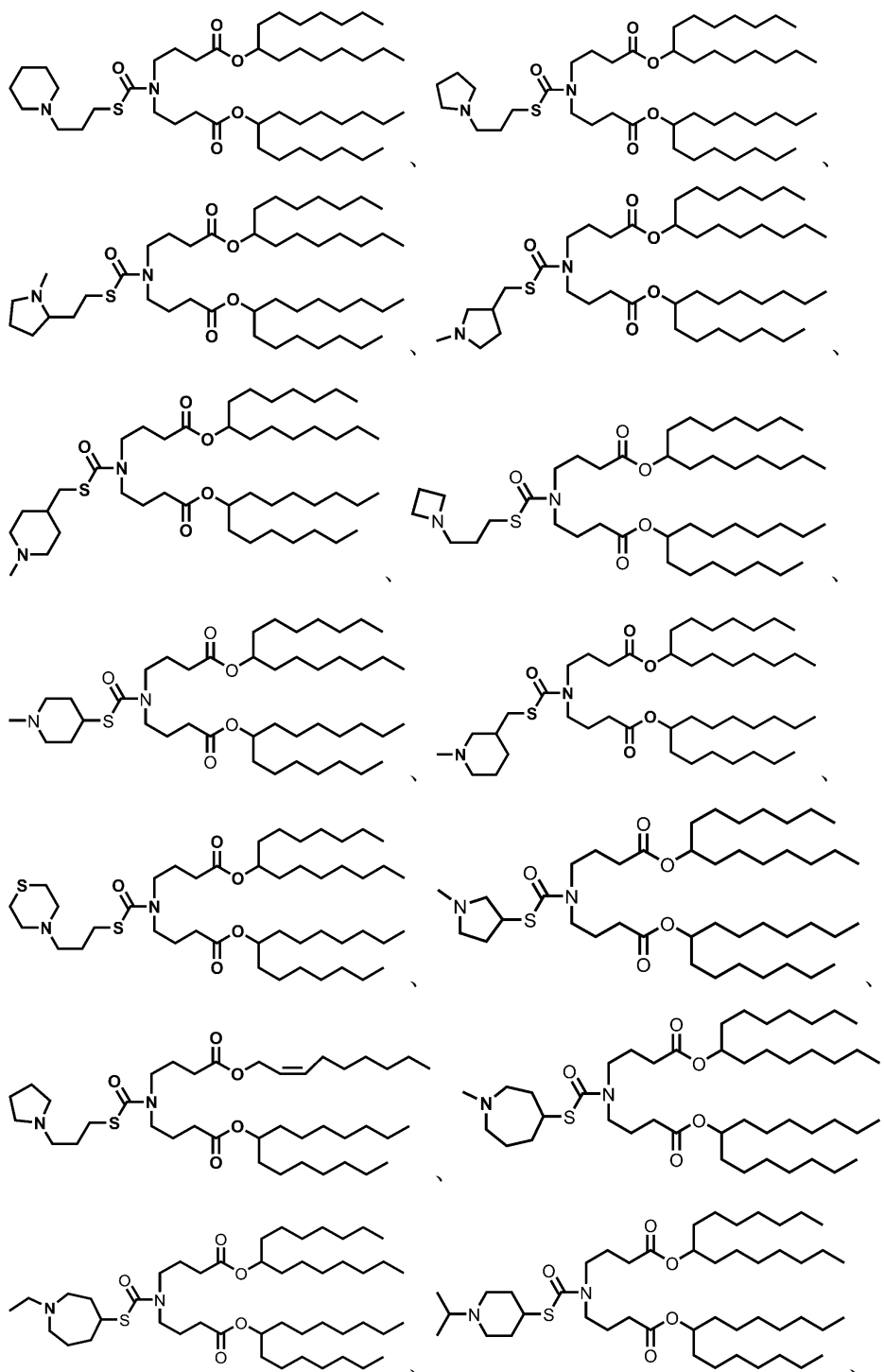
10

20

30

40

50



10

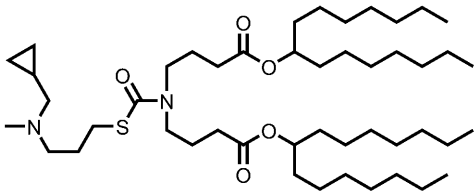
20

30

40

[化 8 - 2]

50

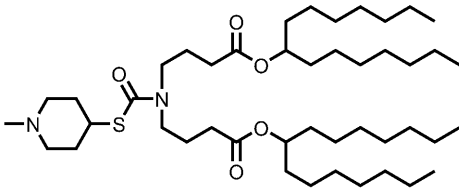


またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、本発明1046の化合物。

[本発明1048]

[化10]

10

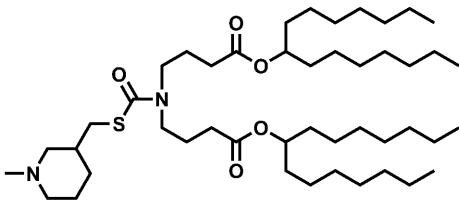


またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、本発明1046の化合物。

[本発明1049]

[化11]

20

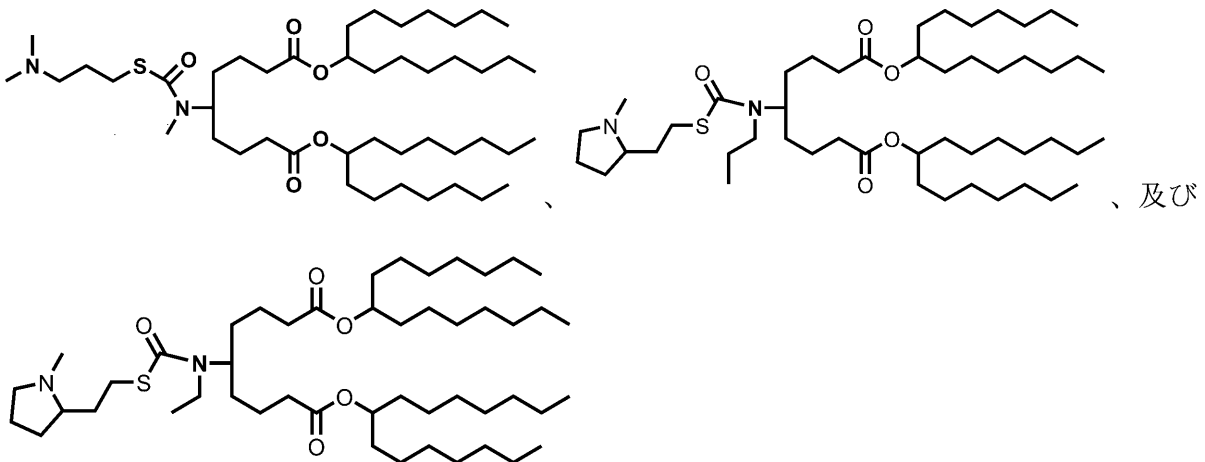


またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、本発明1046の化合物。

[本発明1050]

[化12]

30



40

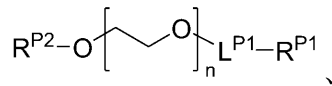
からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

50

[本発明1051]

式(A)の化合物:

[化13]



式(A)

10

またはその薬学的に許容される塩[式中、

n は、すべての端点を含む10~200の整数であり、

L^{P1} は、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{OC}(\text{O})-$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ であり、

R^{P1} は、 C_5-C_{25} アルキルまたは C_5-C_{25} アルケニルであり、

R^{P2} は、水素または $-\text{CH}_3$ であり、

ただし、式(A)は、 $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_{1-7}-\text{C}-\text{H}_3$ ではないことを条件とする]。

[本発明1052]

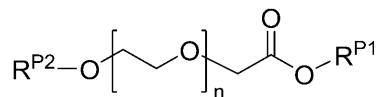
L^{P1} が、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ である、本発明1051の化合物。

20

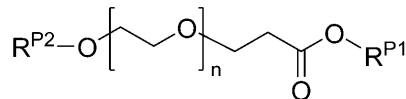
[本発明1053]

式(A-a)、式(A-b)、式(A-c)、式(A-d)、もしくは式(A-e)の化合物:

[化14]

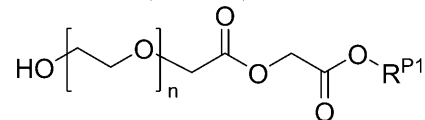


式(A-a)

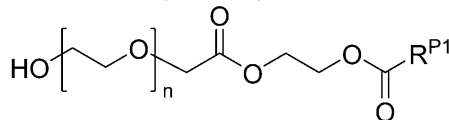


式(A-b)

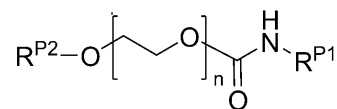
30



式(A-c)



式(A-d)



式(A-e)

40

またはその薬学的に許容される塩である、本発明1051または1052の化合物。

[本発明1054]

R^{P1} が、 $\text{C}_{14}-\text{C}_{18}$ アルキルまたは $\text{C}_{14}-\text{C}_{18}$ アルケニルである、本発明1051~1053のいずれかの化合物。

[本発明1055]

R^{P1} が、 C_{14} アルキル、 C_{16} アルキル、または C_{18} アルキルである、本発明1051~1054のいずれかの化合物。

[本発明1056]

50

nが、平均で約20、約40、約45、約50、約68、約75、または約100である、本発明1051~1055のいずれかの化合物。

[本発明1057]

H O - (C H₂ C H₂ O)_n - C H₂ C (O) O - (C H₂)₁₇ C H₃ [n は、平均で約45である]、

H₃ C O - (C H₂ C H₂ O)_n - C H₂ C (O) O - (C H₂)₁₇ C H₃ [n は、平均で約45である]、

H O - (C H₂ C H₂ O)_n - C H₂ C (O) O - (C H₂)₁₅ C H₃ [n は、平均で約45である]、

H O - (C H₂ C H₂ O)_n - C H₂ C (O) O - (C H₂)₁₃ C H₃ [n は、平均で約45である]、及び

H O - (C H₂ C H₂ O)_n - C (O) N (H) - (C H₂)₁₇ C H₃ [n は、平均で約45である]

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である、本発明1046~1056のいずれかの化合物。

[本発明1058]

本発明1001~1050のいずれかの化合物を含む、脂質ナノ粒子(LNP)。

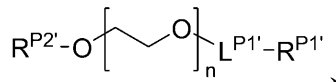
[本発明1059]

ヘルパー脂質、構造脂質、及びポリエチレングリコール(PEG)脂質をさらに含む、本発明1058のLNP。

[本発明1060]

前記PEG脂質が、式(A')の化合物：

[化15]



式(A')

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

nは、すべての端点を含む10~200の整数であり、

L^{P1'}は結合、- C (O) -、- [(C H₂)₀₋₃ - C (O) O]₁₋₃ -、- (C H₂)₀₋₃ - C (O) O - (C H₂)₁₋₃ - O C (O) -、または- C (O) N (H) -であり

R^{P1'}は、C₅ - C₂₅アルキルまたはC₅ - C₂₅アルケニルであり、

R^{P2'}は、水素または- C H₃である、

本発明1059のLNP。

[本発明1061]

前記PEG脂質が、本発明1051~1057のいずれかの化合物である、本発明1059のLNP。

[本発明1062]

前記PEG脂質が、

H O - (C H₂ C H₂ O)_n - C H₂ C (O) O - (C H₂)₁₇ C H₃ [n は、平均で約45である]、

H₃ C O - (C H₂ C H₂ O)_n - C H₂ C (O) O - (C H₂)₁₇ C H₃ [n は、平均で約45である]、

H O - (C H₂ C H₂ O)_n - C H₂ C (O) O - (C H₂)₁₅ C H₃ [n は、平均で約45である]、

H O - (C H₂ C H₂ O)_n - C H₂ C (O) O - (C H₂)₁₃ C H₃ [n は、平均で約4

10

20

30

40

50

5である]、及び

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H}) - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である、本発明1059~1061のいずれかのLNP。

[本発明1063]

前記PEG脂質が、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約100である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約20である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$ [nは、平均で約20である]、及び

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}_{18}\text{H}_{35}$ [nは、平均で約20である]

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である、本発明1059または1060のLNP。

[本発明1064]

前記PEG脂質が、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ [nは、平均で約100である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ [nは、平均で約50である]

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ [nは、平均で約40である]

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [nは、平均で約100である]

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [nは、平均で約50である]

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [nは、平均で約40である]

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である、本発明1059または1060のLNP。

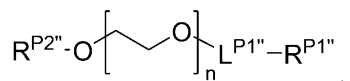
[本発明1065]

前記PEG脂質が、DMG-PEG(2000)またはDPG-PEG(2000)である、本発明1059のLNP。

[本発明1066]

ポリエチレングリコール(PEG)脂質、イオン化可能な脂質、ヘルパー脂質、及び構造脂質を含む脂質ナノ粒子(LNP)であって、前記LNPが、約0.001%~約5%のPEG脂質のモル比を有し、前記PEG脂質が、式(A")の化合物:

[化16]



式(A")

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

nは、すべての端点を含む10~200の整数であり、

L^{P1''}は結合、-[(CH₂)₀₋₃-C(O)O]₁₋₃-、-(CH₂)₀₋₃-C(O)O-(CH₂)₁₋₃-OC(O)-、または-C(O)N(H)-であり、

R^{P1''}は、C₅-C₂₅アルキルまたはC₅-C₂₅アルケニルであり、

R^{P2''}は、水素または-CH₃である、

前記脂質ナノ粒子(LNP)。

10

20

30

40

50

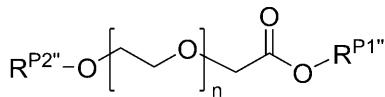
[本発明1067]

L^{P1}が、結合、-CH₂C(O)O-、-CH₂CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)OCH₂C(O)O-、-CH₂C(O)OCH₂CH₂OC(O)-、または-C(O)N(H)-である、本発明1066のLNP。

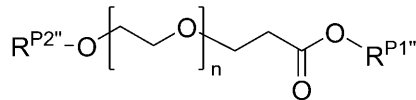
[本発明1068]

前記PEG脂質が、式(A''-a)、式(A''-b)、式(A''-c)、式(A''-cd)、式(A''-e)、もしくは式(A''-f)の化合物：

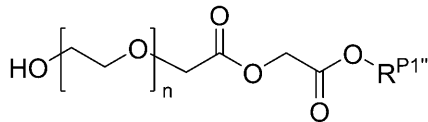
[化17]



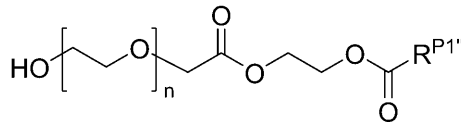
式(A''-a)



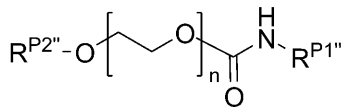
式(A''-b)



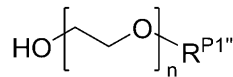
式(A''-c)



式(A''-d)



式(A''-e)



式(A''-f)

10

20

またはその薬学的に許容される塩である、本発明1066または1067のLNP。

[本発明1069]

R^{P1}が、C₁₄-C₁₈アルキルまたはC₁₄-C₁₈アルケニルである、本発明1066~1068のいずれかのLNP。

[本発明1070]

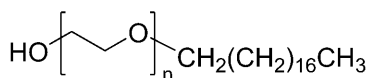
R^{P1}が、C₁₄アルキル、C₁₆アルキル、またはC₁₈アルキルである、本発明1066~1069のいずれかのLNP。

30

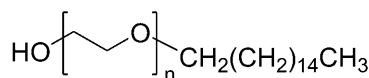
[本発明1071]

前記PEG脂質が、式(A''-f1)、式(A''-f2)、もしくは式(A''-f3)の化合物：

[化18]

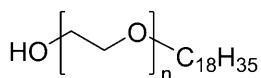


式(A''-f1)



式(A''-f2)

40



式(A''-f3)

またはその薬学的に許容される塩である、本発明1066~1068のいずれかのLNP。

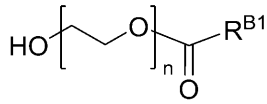
[本発明1072]

ポリエチレングリコール(PEG)脂質、イオン化可能な脂質、ヘルパー脂質、構造脂質、及びウイルスゲノムをコードする核酸分子を含む脂質ナノ粒子(LNP)であって、

50

前記 L N P が、約 0.001% ~ 約 5% の P E G 脂質のモル比を有し、前記 P E G 脂質が、式 (B) の化合物：

[化 19]



式 (B)

10

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

n は、すべての端点を含む 10 ~ 200 の整数であり、

$\text{R}^{\text{B}1}$ は、 C_5 - C_{25} アルキルまたは C_5 - C_{25} アルケニルである、

前記脂質ナノ粒子 (L N P) 。

[本発明 1073]

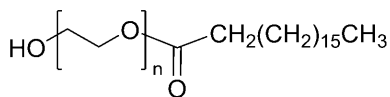
$\text{R}^{\text{B}1}$ が、 C_{15} - C_{17} アルキルまたは C_{15} - C_{17} アルケニルである、本発明 1072 の L N P 。

[本発明 1074]

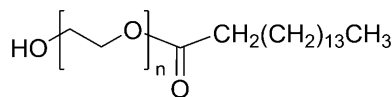
前記 P E G 脂質が、式 (B - a) もしくは式 (B - b) の化合物：

[化 20]

20



式 (B - a)



式 (B - b)

またはその薬学的に許容される塩である、本発明 1072 または 1073 の L N P 。

[本発明 1075]

n が、平均で約 20、約 40、約 45、約 50、約 68、約 75、または約 100 である、本発明 1066 ~ 1074 のいずれかの L N P 。

30

[本発明 1076]

前記 P E G 脂質が、約 200 ダルトン ~ 約 10,000 ダルトン、約 500 ダルトン ~ 約 7,000 ダルトン、約 800 ダルトン ~ 約 6,000 ダルトン、約 1,000 ダルトン ~ 約 5,000 ダルトン、または約 1,500 ~ 約 3,500 ダルトンの平均分子量を有する P E G 部分を含む、本発明 1066 ~ 1075 のいずれかの L N P 。

[本発明 1077]

前記 P E G 脂質が、約 800、約 900、約 1,000、約 1,500、約 1,750、約 2,000、約 2,250、約 2,500、約 2,750、約 3,000、約 3,250、約 3,500、約 3,750、約 4,000、約 4,500、または約 5,000 ダルトンの平均分子量を有する P E G 部分を含む、本発明 1066 ~ 1076 のいずれかの L N P 。

40

[本発明 1078]

前記 P E G 脂質が、約 800、約 900、約 1,000 ダルトン、約 1,500、約 2,000、約 2,500、約 3,000、約 3,500、約 4,000、約 4,500、または約 5,000 ダルトンの平均分子量を有する P E G 部分を含む、本発明 1066 ~ 1077 のいずれかの L N P 。

[本発明 1079]

前記 P E G 脂質が、

$\text{HO} - (\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{O})_n - (\text{CH}_2)_{17} \text{CH}_3$ [n は、平均で約 100 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{O})_n - (\text{CH}_2)_{17} \text{CH}_3$ [n は、平均で約 20 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{O})_n - (\text{CH}_2)_{15} \text{CH}_3$ [n は、平均で約 20 である]、及び

50

HO - (CH₂CH₂O)_n - C₁₈H₃₅ [nは、平均で約20である]
 からなる群から選択される、本発明1066～1071及び1075～1078のいずれかのLNP。

[本発明1080]

前記PEG脂質が、

HO - (CH₂CH₂O)_n - CH₂C(O)O - (CH₂)₁₇CH₃ [nは、平均で約45である]、

H₃CO - (CH₂CH₂O)_n - CH₂C(O)O - (CH₂)₁₇CH₃ [nは、平均で約45である]、

HO - (CH₂CH₂O)_n - CH₂C(O)O - (CH₂)₁₅CH₃ [nは、平均で約45である]、

HO - (CH₂CH₂O)_n - CH₂C(O)O - (CH₂)₁₃CH₃ [nは、平均で約45である]、及び

HO - (CH₂CH₂O)_n - C(O)N(H) - (CH₂)₁₇CH₃ [nは、平均で約45である]

からなる群から選択される化合物である、本発明1066～1071及び1075～1078のいずれかのLNP。

[本発明1081]

前記PEG脂質が、

HO - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - (CH₂)₁₄CH₃ [nは、平均で約100である]、

HO - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - (CH₂)₁₄CH₃ [nは、平均で約50である]、

HO - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - (CH₂)₁₄CH₃ [nは、平均で約40である]、

HO - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - (CH₂)₁₆CH₃ [nは、平均で約100である]、

HO - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - (CH₂)₁₆CH₃ [nは、平均で約50である]、及び

HO - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - (CH₂)₁₆CH₃ [nは、平均で約40である]

からなる群から選択される、本発明1072～1078のいずれかのLNP。

[本発明1082]

前記イオン化可能な脂質が、DLinDMA、DLin-KC2-DMA、DLin-MC3-DMA(MC3)、COATSOME(登録商標)SS-LC(旧名:SS-18/4PE-13)、COATSOME(登録商標)SS-EC(旧名:SS-33/4PE-15)、COATSOME(登録商標)SS-OC、COATSOME(登録商標)SS-OP、ジ((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)9-((4-ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘプタデカンジオエート(L-319)、N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル)-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド(DOTAP)、またはそれらの混合物から選択される、本発明1066～1081のいずれかのLNP。

[本発明1083]

前記イオン化可能な脂質が、式(II-1)の化合物:

[化21]

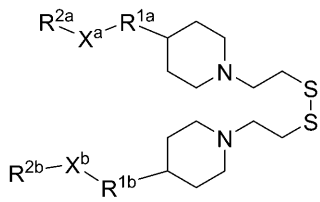
10

20

30

40

50



式 (II-1)

10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、

R^{1a} 及び R^{1b} は、各々独立的に、 $C_1 - C_8$ 脂肪族または $-O(C_1 - C_8 \text{ 脂肪族}) -$ であり、ここで、O原子は、存在する場合、ピペリジン環に結合しており、

X^a 及び X^b は、各々独立的に、 $-C(O)O -^*$ 、 $-OC(O) -^*$ 、 $-C(O)N(R_X^1) -^*$ 、 $-N(R_X^1)C(O) -^*$ 、 $-O(C=O)N(R_X^1) -^*$ 、 $-N(R_X^1)(C=O)O -^*$ 、または $-O -$ であり、ここで、 $-^*$ は、それぞれ R^{2a} または R^{2b} への結合点を示し、 R_X^1 の各存在は、水素及び置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルから独立的に選択され、

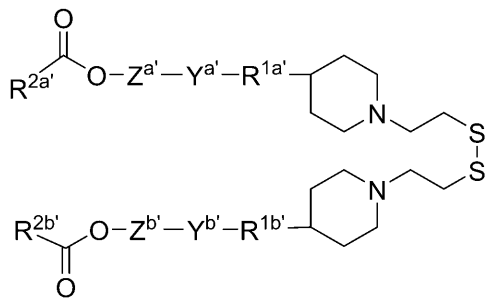
R^{2a} 及び R^{2b} は、各々独立的に、ステロール残基、脂溶性ビタミン残基、または $C_{13} - C_{23}$ 脂肪族である、本発明1066 ~ 1081のいずれかの LNP。

20

[本発明1084]

前記イオン化可能な脂質が、式 (II-2) の化合物：

[化22]



式 (II-2)

30

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、

$R^{1a'}$ 及び $R^{1b'}$ は、各々独立的に、 $C_1 - C_8$ アルキレンまたは $-O(C_1 - C_8 \text{ アルキレン}) -$ であり、ここで、O原子は、存在する場合、ピペリジン環に結合しており、

Y^a 及び Y^b は、各々独立的に、 $-C(O)O -^*$ 、 $-OC(O) -^*$ 、 $-C(O)N(R_X^1) -^*$ 、 $-N(R_X^1)C(O) -^*$ 、 $-O(C=O)N(R_X^1) -^*$ 、 $-N(R_X^1)(C=O)O -^*$ 、 $-N(R_X^1)C(O)N(R_X^1) -$ 、または $-O -$ であり、ここで、 $-^*$ は、 R^{2a} または R^{2b} への結合点を示し、 R_X^1 の各存在は、水素及び置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルから独立的に選択され、

40

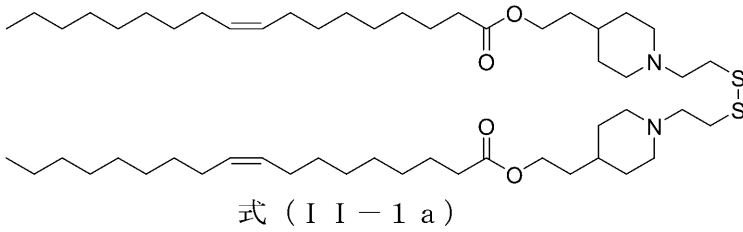
Z^a 及び Z^b は、各々独立的に、置換されていてもよいアリーレン- $C_0 - C_8$ アルキレンまたは置換されていてもよいアリーレン- $C_0 - C_8$ ヘテロアルキレンであり、ここで、前記アルキレンまたはヘテロアルキレン基は、それぞれ Y^a 及び Y^b に結合しており、

R^{2a} 及び R^{2b} は、各々独立的に、ステロール残基、脂溶性ビタミン残基、または $C_{12} - C_{22}$ 脂肪族である、本発明1066 ~ 1081のいずれかの LNP。

[本発明1085]

50

前記イオン化可能な脂質が、式 (I I - 1 a) の化合物：
[化 2 3]

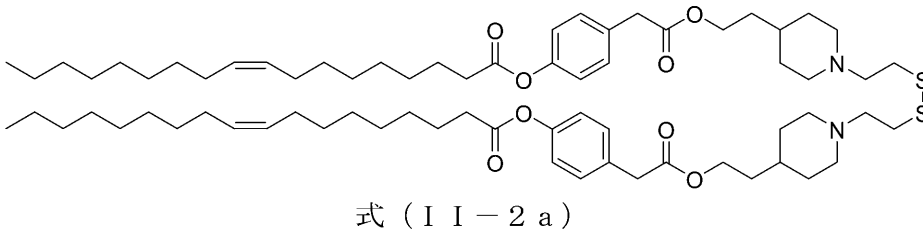


10

である、本発明 1083 の L N P。

[本発明 1086]

前記イオン化可能な脂質が、式 (I I - 2 a) の化合物：
[化 2 4]



20

である、本発明 1084 の L N P。

[本発明 1087]

前記イオン化可能な脂質が、本発明 1001 ~ 1050 のいずれかの化合物である、本発明 1066 ~ 1081 のいずれかの L N P。

[本発明 1088]

前記ヘルパー脂質が、ジステアロイル - s n - グリセロ - ホスホエタノールアミン、ジステアロイルホスファチジルコリン (D S P C)、ジオレオイルホスファチジルコリン (D O P C)、ジパルミトイルホスファチジルコリン (D P P C)、ジオレオイルホスファチジルグリセロール (D O P G)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール (D P P G)、ジオレオイル - ホスファチジルエタノールアミン (D O P E)、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン (P O P C)、パルミトイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン (P O P E)、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン 4 - (N - マレイミドメチル) - シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (D O P E - m a l)、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン (D P P E)、ジミリストイルホスホエタノールアミン (D M P E)、ジステアロイル - ホスファチジル - エタノールアミン (D S P E)、モノメチル - ホスファチジルエタノールアミン、ジメチルホスファチジルエタノールアミン、18 - 1 - t r a n s P E、1 - ステアロイル - 2 - オレオイルホスファチジエタノールアミン (S O P E)、水素添加大豆ホスファチジルコリン (H S P C)、卵ホスファチジルコリン (E P C)、ジオレオイルホスファチジルセリン (D O P S)、スフィンゴミエリン (S M)、ジミリストイルホスファチジルコリン (D M P C)、ジミリストイルホスファチジルグリセロール (D M P G)、ジステアロイルホスファチジルグリセロール (D S P G)、ジエルコイルホスファチジルコリン (D E P C)、パルミトイルオレイルホスファチジルグリセロール (P O P G)、ジェラドイル - ホスファチジルエタノールアミン (D E P E)、レシチン、ホスファチジルエタノールアミン、リゾレシチン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、卵スフィンゴミエリン (E S M)、セファリン、カルジ

30

40

50

オリピン、ホスファチジン酸、セレブロシド、ジセチルホスフェート、リゾホスファチジルコリン、ジリノレオイルホスファチジルコリン、またはそれらの混合物から選択される、本発明1059～1087のいずれかのLNP。

[本発明1089]

前記ヘルパー脂質がDSPCである、本発明1059～1088のいずれかのLNP。

[本発明1090]

前記構造脂質がステロイドである、本発明1059～1089のいずれかのLNP。

[本発明1091]

前記構造脂質がコレステロールである、本発明1059～1090のいずれかのLNP。

[本発明1092]

式(A")のPEG脂質または本発明1001～1050のいずれかのイオン化可能な脂質を欠いている対照LNPと比較して低減した免疫応答を*in vivo*で誘導する、本発明1058～1091のいずれかのLNP。

[本発明1093]

前記免疫応答が、前記LNPの加速血液クリアランス(ABC)である、本発明1092のLNP。

[本発明1094]

前記免疫応答が、IgM応答である、本発明1092または1093のLNP。

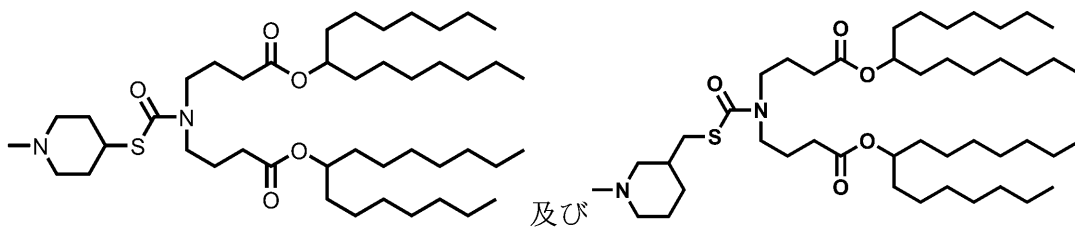
[本発明1095]

式(I)の化合物と、コレステロールである構造脂質と、DSPCであるヘルパー脂質と、式(A")の化合物であるPEG脂質とをさらに含む、本発明1066～1071及び1075～1094のいずれかのLNP。

[本発明1096]

前記式(I)の化合物が、

[化25]



からなる群から選択されるか、またはその薬学的に許容される塩である、本発明1095のLNP。

[本発明1097]

前記PEG脂質が、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約100である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O} - (\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]、及び

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O} - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]

からなる群から選択される化合物である、本発明1095または1096のLNP。

[本発明1098]

式(II-1a)の化合物と、コレステロールである構造脂質と、DSPCであるヘルパー脂質と、式(A")の化合物であるPEG脂質とを含む、本発明1066～1071及び1075～1094のいずれかのLNP。

[本発明1099]

前記PEG脂質が、

10

20

30

40

50

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O} - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]、

$\text{H}_3\text{CO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O} - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O} - (\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O} - (\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]、及び

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H}) - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]

10

からなる群から選択される、本発明1099のLNP。

[本発明1100]

前記PEG脂質が、 $\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約100である]である、本発明1099のLNP。

[本発明1101]

式(I I - 1 a)の化合物と、コレステロールである構造脂質と、DSPCであるヘルパー脂質と、式(B)の化合物であるPEG脂質とを含む、本発明1072~1094のいずれかのLNP。

[本発明1102]

前記PEG脂質が、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [nは、平均で約100である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [nは、平均で約50である]、及び

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [nは、平均で約40である]からなる群から選択される、本発明1101のLNP。

20

[本発明1103]

約40%~約70%、例えば約45%~約55%、または約49%~約64%のモル比の本発明1001~1050のいずれかの化合物を含む、本発明1058~1081及び1088~1097のいずれかのLNP。

30

[本発明1104]

約40%、約45%、約50%、約55%、約58%、または約60%のモル比の本発明1001~1050のいずれかの化合物を含む、本発明1058~1081、1088~1097、及び1103のいずれかのLNP。

[本発明1105]

約40%~約70%、例えば約45%~約55%、または約49%~約64%のモル比のイオン化可能な脂質を含む、本発明1058~1104のいずれかのLNP。

[本発明1106]

約40%、約45%、約50%、約55%、約58%、または約60%のモル比のイオン化可能な脂質を含む、本発明1058~1105のいずれかのLNP。

40

[本発明1107]

約0.1%~約4%、例えば約0.2%~約0.8mol%、約0.4%~約0.6mol%、約0.7%~約1.3%、約1.2%~約1.8%、または約1%~約3.5mol%のモル比のPEG脂質を含む、本発明1058~1106のいずれかのLNP。

[本発明1108]

約0.25%、約0.5%、約1.5%、または約3%のモル比のPEG脂質を含む、本発明1058~1107のいずれかのLNP。

[本発明1109]

約5%~約50%、例えば約5%~約10%、約25%~約35%、または約35%~約50%のモル比の構造脂質を含む、本発明1058~1108のいずれかのLNP。

50

[本発明11110]

約20%、約22.5%、約25%、約27.5%、約30%、約32.5%、約35%、約37.5%、約40%、約42.5%、約45%、または約50%のモル比の構造脂質を含む、本発明1058~1109のいずれかのLNP。

[本発明11111]

約5%~約50%、例えば約5%~約10%、約10%~約25%、または約25%~約50%のモル比のヘルパー脂質を含む、本発明1058~1110のいずれかのLNP。

[本発明11112]

約5%、約7%、約9%、約12%、約15%、約20%、約25%、または約30%のモル比のヘルパー脂質を含む、本発明1058~1111のいずれかのLNP。

10

[本発明11113]

約45%~約55%のモル比のイオン化可能な脂質と、約5%~約9%のモル比のヘルパー脂質と、約36%~約44%のモル比の構造脂質と、約2.5%~約3.5%のモル比のPEG脂質とを含む、本発明1058~1112のいずれかのLNP。

[本発明11114]

約45%~約55%のモル比の本発明1001~1050のいずれかの化合物と、約5%~約9%のモル比のDSPCと、約36%~約44%のモル比のコレステロールと、約2.5%~約3.5%のモル比のDMG-PEG(2000)とを含む、本発明1113のLNP。

[本発明11115]

約49%~約60%のモル比のイオン化可能な脂質と、約18%~約22%のモル比のヘルパー脂質と、約22%~約28%のモル比の構造脂質と、約0.2%~約0.8%のモル比のPEG脂質とを含む、本発明1058~1112のいずれかのLNP。

20

[本発明11116]

約49%~約60%のモル比の本発明1001~1050のいずれかの化合物と、約18%~約22%のモル比のヘルパー脂質と、約22%~約28%のモル比の構造脂質と、約0.2%~約0.8%のモル比のPEG脂質とを含み、前記PEG脂質が、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O} - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]、

$\text{H}_3\text{CO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O} - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]、

30

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O} - (\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O} - (\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]、及び

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H}) - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約45である]

からなる群から選択される、本発明1115のLNP。

[本発明11117]

約44%~約54%のモル比のイオン化可能な脂質と、約19%~約25%のモル比のヘルパー脂質と、約25%~約33%のモル比の構造脂質と、約0.2%~約0.8%のモル比のPEG脂質とを含む、本発明1058~1112のいずれかのLNP。

40

[本発明11118]

約44%~約54%のモル比の式(II-1a)の化合物と、約19%~約25%のモル比のDSPCと、約25%~約33%のモル比のコレステロールと、約0.2%~約0.8%のモル比のPEG脂質とを含み、前記PEG脂質が、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約100である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [nは、平均で約20である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$ [nは、平均で約20である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}_{18}\text{H}_{35}$ [nは、平均で約20である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ [nは、平均で約100であ

50

る]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 50 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 40 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 100 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 50 である]、及び

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 40 である] からなる群から選択される、本発明 1117 の LNP。 10

[本発明 1119]

約 44% ~ 約 54% のモル比のイオン化可能な脂質と、約 19% ~ 約 25% のモル比のヘルパー脂質と、約 24% ~ 約 32% のモル比の構造脂質と、約 1.2% ~ 約 1.8% のモル比の PEG 脂質とを含む、本発明 1058 ~ 1112 のいずれかの LNP。

[本発明 1120]

約 44% ~ 約 54% のモル比の式 (I I - 1 a) の化合物と、約 19% ~ 約 25% のモル比の DSPC と、約 24% ~ 約 32% のモル比のコレステロールと、約 1.2% ~ 約 1.8% のモル比の PEG 脂質とを含み、前記 PEG 脂質が、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 100 である]、 20

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 20 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 20 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}_{18}\text{H}_{35}$ [n は、平均で約 20 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 100 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 50 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 40 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 100 である]、 30

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 50 である]、及び

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 40 である] からなる群から選択される、本発明 1119 の LNP。

[本発明 1121]

約 44% ~ 約 54% のモル比のイオン化可能な脂質と、約 8% ~ 約 14% のモル比のヘルパー脂質と、約 35% ~ 約 43% のモル比の構造脂質と、約 1.2% ~ 約 1.8% のモル比の PEG 脂質とを含む、本発明 1058 ~ 1112 のいずれかの LNP。

[本発明 1122]

約 44% ~ 約 54% のモル比の式 (I I - 1 a) の化合物と、約 8% ~ 約 14% のモル比の DSPC と、約 35% ~ 約 43% のモル比のコレステロールと、約 1.2% ~ 約 1.8% のモル比の PEG 脂質とを含み、前記 PEG 脂質が、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 100 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 20 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 20 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}_{18}\text{H}_{35}$ [n は、平均で約 20 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 100 である]、

$\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ [n は、平均で約 50 である] 50

]、

HO - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - (CH₂)₁₄CH₃ [nは、平均で約40である

]、

HO - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - (CH₂)₁₆CH₃ [nは、平均で約100である

]、

HO - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - (CH₂)₁₆CH₃ [nは、平均で約50である

]、及び

HO - (CH₂CH₂O)_n - C(O) - (CH₂)₁₆CH₃ [nは、平均で約40である]

からなる群から選択される、本発明1121のLNP。

[本発明1123]

ペイロード分子をカプセル化する、本発明1058~1071及び1075~1122のいずれかのLNP。

[本発明1124]

前記ペイロード分子が、核酸、アニオン性タンパク質、アニオン性ペプチド、またはそれらの組み合わせのうちの一つ以上を含む、本発明1123のLNP。

[本発明1125]

前記ペイロード分子が核酸分子を含む、本発明1124のLNP。

[本発明1126]

前記核酸分子が、一本鎖RNA(ssRNA)、siRNA、マイクロRNA、mRNA、環状RNA、低分子活性化RNA、CRISPR用ガイドRNA、自己増幅RNA、ウイルスRNA(vRNA)、一本鎖DNA(ssDNA)、二本鎖DNA(dsDNA)、相補的DNA(cDNA)、閉鎖環状DNA(ccDNA)、レプリコン、またはそれらの組み合わせを含む、本発明1125のLNP。

[本発明1127]

前記核酸分子が、一つ以上の治療用タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、本発明1125または1126のLNP。

[本発明1128]

前記治療用タンパク質が、サイトカイン(例えば、エリスロポエチン)、凝固因子、抗体、二重特異的T細胞エンゲージャー、またはそれらの組み合わせである、本発明1127のLNP。

[本発明1129]

前記核酸分子が、ウイルスゲノムに由来するヌクレオチド配列を含む、本発明1125~1128のいずれかのLNP。

[本発明1130]

前記ウイルスゲノムが、プラス一本鎖RNAウイルスゲノムプラス一本鎖RNAウイルスゲノムである、本発明1129のLNP。

[本発明1131]

前記ウイルスゲノムが、腫瘍溶解性ウイルス(例えば、コクサッキーウイルスA21(CVA21)、セネカバレーウイルス(SVV)、トガウイルス科、またはアルファウイルス(例えば、シンドビスウイルス、セムリキ森林ウイルス、ロスリバーウイルス、またはチクングニアウイルス))をコードする、本発明1129のLNP。

[本発明1132]

前記ペイロード分子が、コクサッキーウイルスをコードする合成RNAウイルスゲノムを含み、任意で、前記コクサッキーウイルスがCVA21株である、本発明1124のLNP。

[本発明1133]

前記ペイロード分子が、SVVをコードする合成RNAウイルスゲノムを含む、本発明1124のLNP。

[本発明1134]

前記ペイロード分子が、外因性タンパク質をさらにコードし、前記外因性タンパク質が

10

20

30

40

50

、蛍光タンパク質、酵素タンパク質、サイトカイン、ケモカイン、細胞表面受容体に結合することができる抗原結合分子、または細胞表面受容体のリガンドである、本発明1132または1133のLNP。

[本発明1135]

前記ウイルスゲノムが、プラス一本鎖RNAウイルスゲノムである、本発明1072~1122のいずれかのLNP。

[本発明1136]

前記ウイルスゲノムが、腫瘍溶解性ウイルス（例えば、コクサッキーウイルスA21（CVA21）またはセネカバレーウイルス（SVV）、トガウイルス科、またはアルファウイルス（例えば、シンドビスウイルス、セムリキ森林ウイルス、ロスリバーウイルス、またはチクングニアウイルス））をコードする、本発明1135のLNP。

10

[本発明1137]

前記ウイルスゲノムが、コクサッキーウイルスをコードする合成RNAウイルスゲノムであり、任意で、前記コクサッキーウイルスがCVA21株である、本発明1135のLNP。

[本発明1138]

前記ウイルスゲノムが、SVVをコードする合成RNAウイルスゲノムである、本発明1135のLNP。

[本発明1139]

前記ウイルスゲノムが、外因性タンパク質をさらに含み、前記外因性タンパク質が、蛍光タンパク質、酵素タンパク質、サイトカイン、ケモカイン、細胞表面受容体に結合することができる抗原結合分子、または細胞表面受容体のリガンドである、本発明1072~1122及び1135~1138のいずれかのLNP。

20

[本発明1140]

約1~約25の脂質窒素対リン酸（N:P）比を有する、本発明1072~1122及び1125~1139のいずれかのLNP。

[本発明1141]

約14のN:P比を有する、本発明1072~1122及び1125~1140のいずれかのLNP。

[本発明1142]

約9のN:P比を有する、本発明1072~1122及び1125~1140のいずれかのLNP。

30

[本発明1143]

本発明1001~1057のいずれかの化合物または本発明1058~1142のいずれかのLNP、及び薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む、医薬組成物。

[本発明1144]

（1）ペイロード分子、ならびに（2）本発明1066~1071及び1075~1142のいずれかのLNPを含む、医薬組成物。

[本発明1145]

所定の閾値のものに匹敵するin vivoの半減期を有する、本発明1143または1144の医薬組成物。

40

[本発明1146]

所定の閾値のものよりも長いin vivoの半減期を有する、本発明1143または1144の医薬組成物。

[本発明1147]

所定の閾値のものよりも短いin vivoの半減期を有する、本発明1143または1144の医薬組成物。

[本発明1148]

所定の閾値のものに匹敵するin vivoのAUCを有する、本発明1143または1144の医薬組成物。

[本発明1149]

50

所定の閾値のものよりも大きい *in vivo* の AUC を有する、本発明 1143 または 1144 の医薬組成物。

[本発明 1150]

所定の閾値のものよりも小さい *in vivo* の AUC を有する、本発明 1143 または 1144 の医薬組成物。

[本発明 1151]

前記所定の閾値が、LNP が式 (A') の PEG 脂質または本発明 1001 ~ 1050 のいずれかのイオン化可能な脂質を欠いていることを除いては同じペイロード分子及び LNP を含む対照組成物において決定される、本発明 1145 ~ 1150 のいずれかの医薬組成物。

[本発明 1152]

前記 LNP が、約 50 nm、約 60 nm、約 70 nm、約 80 nm、約 90 nm、約 100 nm、約 110 nm、約 120 nm、または約 125 nm の平均直径を有する、本発明 1143 ~ 1151 のいずれかの医薬組成物。

[本発明 1153]

前記 LNP による前記ペイロード分子のカプセル化効率が、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、または 100% である、本発明 1143 ~ 1152 のいずれかの医薬組成物。

[本発明 1154]

約 10 mM、約 20 mM、約 30 mM、約 40 mM、または約 50 mM の総脂質濃度を有する、本発明 1143 ~ 1153 のいずれかの医薬組成物。

[本発明 1155]

約 2.5、約 3、約 3.5、約 4、約 4.5、約 5、約 5.5、または約 6 の pH で製剤化されている、本発明 1143 ~ 1154 のいずれかの医薬組成物。

[本発明 1156]

複数投与用に製剤化されている、本発明 1143 ~ 1155 のいずれかの医薬組成物。

[本発明 1157]

後続投与が、1 回目の投与の少なくとも 3 日後、少なくとも 5 日後、少なくとも 7 日後、少なくとも 9 日後、少なくとも 11 日後、少なくとも 14 日後、または少なくとも 21 日後に投与される、本発明 1156 の医薬組成物。

[本発明 1158]

前記ペイロード分子が核酸分子を含む、本発明 1144 ~ 1157 のいずれかの医薬組成物。

[本発明 1159]

前記ペイロード分子が、コクサッキーウイルスまたは SVV をコードする合成 RNA ウイルスゲノムを含む、本発明 1144 ~ 1158 のいずれかの医薬組成物。

[本発明 1160]

前記 LNP に含まれる前記ウイルスゲノムが、コクサッキーウイルスまたは SVV をコードする合成 RNA ウイルスゲノムである、本発明 1144 ~ 1157 のいずれかの医薬組成物。

[本発明 1161]

薬学的に許容される担体をさらに含む、本発明 1144 ~ 1160 のいずれかの医薬組成物。

[本発明 1162]

疾患または障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本発明 1058 ~ 1142 のいずれかの脂質ナノ粒子または本発明 1143 ~ 1161 のいずれかの医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

[本発明 1163]

前記疾患または障害が、がんである、本発明 1162 の方法。

[本発明 1164]

前記がんが、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、精巣癌、大腸癌、結腸癌、膵臓癌、肝臓癌、腎細胞癌、胃癌、頭頸部癌、甲状腺癌、悪性神経膠腫、膠芽腫、メラノー

10

20

30

40

50

マ、B細胞慢性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、意義不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症(MGUS)、メルケル細胞癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、肉腫、神経芽細胞腫、神経内分泌癌、横紋筋肉腫、髓芽腫、膀胱癌、及び辺縁帯リンパ腫(MZL)からなる群から選択される、本発明1163の方法。

[本発明1165]

前記がんが、肺癌、乳癌、結腸癌、膵臓癌、膀胱癌、腎細胞癌、卵巣癌、胃癌、及び肝臓癌からなる群から選択される、本発明1163の方法。

[本発明1166]

前記がんが、腎細胞癌、肺癌、または肝臓癌である、本発明1163の方法。

[本発明1167]

前記肺癌が、小細胞肺癌または非小細胞肺癌(例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌)である、本発明1164~1166のいずれかの方法。

[本発明1168]

前記肝臓癌が、肝細胞癌(HCC)(例えば、B型肝炎ウイルス関連HCC)である、本発明1164~1166のいずれかの方法。

[本発明1169]

前記前立腺癌が、処置下で発現した神経内分泌前立腺癌である、本発明1164の方法。

[本発明1170]

前記がんが、肺癌、肝臓癌、前立腺癌(例えば、CRPC-NE)、膀胱癌、膵臓癌、結腸癌、胃癌、乳癌、神経芽細胞腫、腎細胞癌、卵巣癌、横紋筋肉腫、髓芽腫、神経内分泌癌、メルケル細胞癌、またはメラノーマである、本発明1163の方法。

[本発明1171]

前記がんが、小細胞肺癌(SCLC)または神経芽細胞腫である、本発明1163の方法。

[本発明1172]

前記医薬組成物の前記投与により、ペイロードが腫瘍細胞中に送達される、本発明1163~1171のいずれかの方法。

[本発明1173]

前記医薬組成物の前記投与により、腫瘍成長が阻害される、本発明1163~1172のいずれかの方法。

[本発明1174]

前記LNPまたは前記医薬組成物が、非経口投与される、本発明1162~1173のいずれかの方法。

[本発明1175]

前記LNPまたは前記医薬組成物が、腫瘍内及び/または静脈内に投与される、本発明1162~1174のいずれかの方法。

10

20

30

40

50