

【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5年6月30日(2023.6.30)

【国際公開番号】WO2021/007278

【公表番号】特表2022-541740(P2022-541740A)

【公表日】令和4年9月27日(2022.9.27)

【年通号数】公開公報(特許)2022-177

【出願番号】特願2022-500900(P2022-500900)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7105(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 47/24(2006.01)

A 6 1 K 47/32(2006.01)

A 6 1 K 9/14(2006.01)

A 6 1 K 9/51(2006.01)

A 6 1 K 47/28(2006.01)

A 6 1 K 39/00(2006.01)

A 6 1 K 47/26(2006.01)

A 6 1 K 9/127(2006.01)

10

20

【F I】

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/51

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 39/00 G

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 9/127

30

【手続補正書】

【提出日】令和5年6月22日(2023.6.22)

【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】

40

【請求項1】

mRNAの送達を必要とする対象にそれを行うための組成物であって、脂質ナノ粒子を含み、前記脂質ナノ粒子が、1つ以上のカチオン性脂質と、1つ以上のPEG修飾脂質と、前記mRNAを封入する1つ以上のヘルパー脂質と、を含み、前記1つ以上のヘルパー脂質が、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DEPE)を含む、組成物。

【請求項2】

前記対象への前記組成物の投与が、異なる1つ以上のヘルパー脂質を含み、かつDEPEを含まないことを除いて同じ脂質成分および量を有する第2の脂質ナノ粒子中の同じmRNAの発現と比較して、前記mRNAの発現の強化をもたらす、請求項1に記載の組成

50

物。

【請求項 3】

前記異なる 1 つ以上のヘルパー脂質が、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン (DOPE)、1, 2 - ジリノレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (DLOPE)、1 - パルミトイル - 2 - オレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (POPE)、および / またはそれらの組み合わせを含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

発現が前記第 2 の脂質ナノ粒子と比較して少なくとも 2 倍強化される、請求項 2 または 3 に記載の組成物。

10

【請求項 5】

前記脂質ナノ粒子中の前記 DEPE が、10 モルパーセント ~ 50 モルパーセントの濃度で存在する、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6】

前記 1 つ以上のカチオン性脂質が、各々 C₁₀ - C₁₆ の鎖長の 1 ~ 4 つのアルキル鎖であるか、またはそれらを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 7】

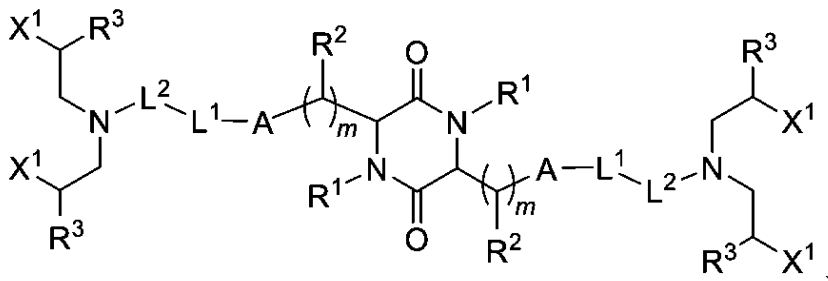
前記 1 つ以上のカチオン性脂質が、4 つの脂肪族鎖を含むリピドイドである、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

前記 1 つ以上のカチオン性脂質が、以下の式のカチオン性脂質、

20

【化 8 3】



30

またはその薬学的に許容される塩であるか、またはそれを含み、

式中、R¹ および R² が各々独立して、H または C₁ - C₆ 脂肪族であり、m が各々独立して、1 ~ 4 の値を有する整数であり、A が各々独立して、共有結合またはアリーレンであり、L¹ が各々独立して、エステル、チオエステル、ジスルフィド、または無水物基であり、L² が各々独立して、C₂ - C₁₀ 脂肪族であり、X¹ が各々独立して、H または OH であり、R³ が各々独立して、C₆ - C₂₀ 脂肪族である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

R³ が各々独立して、C₈ - C₁₆ 脂肪族である、請求項 8 に記載の組成物。

40

【請求項 10】

前記 1 つ以上の PEG 修飾脂質が、C₆ - C₂₀ の鎖長のアルキル鎖を有する脂質に共有結合した最大 5 kDa の鎖長のポリ (エチレン) グリコール鎖を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

1 つ以上のステロールをさらに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 12】

前記 1 つ以上のステロールがコレステロールベースの脂質を含む、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

50

前記コレステロールベースの脂質が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12に記載の組成物。

【請求項14】

前記mRNAが、インビボで治療用タンパク質またはペプチドに翻訳されるタンパク質をコードするmRNAである、請求項1～13のいずれかに記載の組成物。

【請求項15】

前記タンパク質またはペプチドをコードする前記mRNAが全身に送達され、前記翻訳されたタンパク質またはペプチドが投与後24時間以上の時点で肝臓または血清中で検出可能である、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

前記ポリペプチドが治療用ポリペプチドである、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

前記治療用ポリペプチドが、(a)抗体軽鎖もしくは抗体重鎖であるか、または(b)前記対象に存在しないまたは欠乏しているポリペプチドである、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

タンパク質をコードする前記mRNAがペプチドをコードする、請求項14に記載の組成物。

【請求項19】

前記ペプチドが抗原である、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

前記1つ以上のカチオン性脂質が、cKK-E12であるか、またはそれを含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。

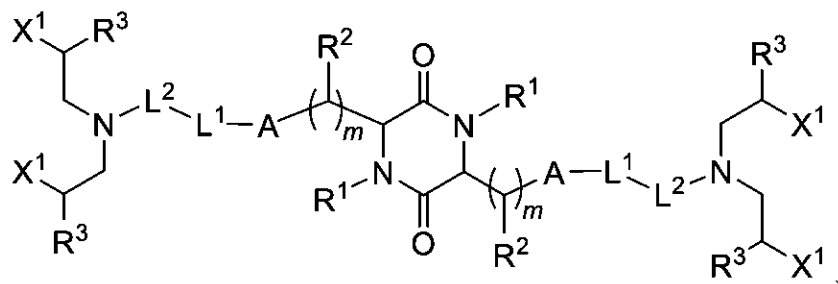
【請求項21】

前記1つ以上のカチオン性脂質が、ICE(イミダゾールコレステロールエステル)であるか、またはそれを含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項22】

前記1つ以上のカチオン性脂質が、以下の式のカチオン性脂質、

【化84】



またはその薬学的に許容される塩であるか、またはそれを含み、

式中、R¹およびR²が各々独立して、HまたはC₁-C₆脂肪族であり、mが各々独立して、1～4の値を有する整数であり、Aが各々独立して、共有結合またはアリーレンであり、L¹が各々独立して、エステル、チオエステル、ジスルフィド、または無水物基であり、L²が各々独立して、C₂-C₁₀脂肪族であり、X¹が各々独立して、HまたはOHであり、R³が各々独立して、C₆-C₂₀脂肪族である、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項23】

前記1つ以上のカチオン性脂質が、化合物1であるか、またはそれを含む、請求項22に記載の組成物。

【請求項24】

前記1つ以上のPEG修飾脂質が、C₆-C₂₀の鎖長のアルキル鎖を有する脂質に共

10

20

30

40

50

有結合した最大5 kDaの鎖長のポリ(エチレン)グリコール鎖であるか、またはそれを
含む、請求項1~5および20~23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項25】

1つ以上のステロールをさらに含む、請求項1~5および20~24のいずれか一項に
記載の組成物。

【請求項26】

前記1つ以上のステロールがコレステロールベースの脂質を含む、請求項25に記載の
組成物。

【請求項27】

前記コレステロールベースの脂質が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26に記載の組成物。 10

【請求項28】

前記mRNAが、インビボで治療用タンパク質に翻訳されるタンパク質をコードするm
RNAである、請求項2~5および20~27のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項29】

タンパク質をコードする前記mRNAがポリペプチドである、請求項28に記載の組成
物。

【請求項30】

前記ポリペプチドが治療用ポリペプチドである、請求項29に記載の組成物。

【請求項31】

前記治療用ポリペプチドが、(a)抗体軽鎖もしくは抗体重鎖、または(b)前記対象
に存在しないまたは欠乏しているポリペプチドである、請求項30に記載の組成物。 20

【請求項32】

タンパク質をコードする前記mRNAがペプチドである、請求項28に記載の組成物。

【請求項33】

前記ペプチドが抗原である、請求項32に記載の組成物。

【請求項34】

mRNAを封入する脂質ナノ粒子を調製するための方法であって、

(a) 1つ以上のカチオン性脂質、1つ以上のPEG修飾脂質、および1つ以上のヘル
パー脂質の混合物を提供することであって、前記1つ以上のヘルパー脂質が、1,2-ジ
エルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DEPE)を含む、提供す
ることと、 30

(b) 工程(a)で提供された前記混合物から脂質ナノ粒子を形成することと、を含み

、
前記方法が、前記mRNAを前記脂質ナノ粒子に封入することをさらに含み、封入が、
工程(b)での前記脂質ナノ粒子の形成前または形成後に行われる、方法。

【請求項35】

前記mRNAを封入する前記脂質ナノ粒子が安定している、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記1つ以上のヘルパー脂質が、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン(DO
PE)、1,2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DL
OPE)、1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノール
アミン(POPE)、および/またはそれらの組み合わせのうちのいずれか1つを含ま
ない、請求項34または35に記載の方法。 40

【請求項37】

前記DEPEが、10モルパーセント~50モルパーセントの濃度で混合物中に存在す
る、請求項34~36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項38】

前記混合物中の前記1つ以上のPEG修飾脂質が、C₆-C₂₀の鎖長のアルキル鎖を
有する脂質に共有結合した最大5 kDaの鎖長のポリ(エチレン)グリコール鎖を含む、 50

請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記混合物が 1 つ以上のステロールをさらに含む、請求項 3 4 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記 1 つ以上のステロールがコレステロールベースの脂質を含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記コレステロールベースの脂質がコレステロールおよび / または P E G 化コレステロールである、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記 m R N A が、治療用ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質をコードする、請求項 3 4 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記 m R N A が、予め形成された脂質ナノ粒子中に封入される、請求項 3 4 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記方法が、前記 m R N A の封入前および / または封入後に、前記脂質ナノ粒子を接線流濾過 (T F F) に供することをさらに含む、請求項 3 4 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記方法が、前記脂質ナノ粒子をトレハロース溶液中で製剤化することをさらに含む、請求項 3 4 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 3 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 3 0】

等価物

当業者は、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態の多くの均等物を認識するか、または日常的な実験作業を越えない手法を使用して確認できるであろう。本発明の範囲は、上記の記載を限定することを意図しないが、むしろ以下の特許請求の範囲に記述されるとおりである。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

m R N A の送達を必要とする対象にそれを行うための脂質ナノ粒子であって、前記脂質ナノ粒子が、1 つ以上のカチオン性脂質と、1 つ以上の P E G 修飾脂質と、前記 m R N A を封入する 1 つ以上のヘルパー脂質と、を含み、前記 1 つ以上のヘルパー脂質が、1 , 2 - ジエルコイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (D E P E) を含む、脂質ナノ粒子。

(項目 2)

前記対象への前記脂質ナノ粒子の投与が、異なる 1 つ以上のヘルパー脂質を含み、かつ D E P E を含まないことを除いて同じ脂質成分および量を有する第 2 の脂質ナノ粒子中の同じ m R N A の発現と比較して、前記 m R N A の発現の強化をもたらす、項目 1 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 3)

前記異なる 1 つ以上のヘルパー脂質が、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) 、 1 , 2 - ジリノレオイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (D L O P E) 、 1 - パルミトイル - 2 - オレオイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタ

10

20

30

40

50

ノールアミン (P O P E)、および / またはそれらの組み合わせを含む、項目 2 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 4)

発現が前記第 2 の脂質ナノ粒子と比較して少なくとも 2 倍強化される、項目 2 または 3 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 5)

前記脂質ナノ粒子中の前記 D E P E が、10 モルパーセント ~ 50 モルパーセントの濃度で存在する、項目 1 ~ 4 のいずれかに記載の脂質ナノ粒子。

(項目 6)

前記 1 つ以上のカチオン性脂質が、各々 $C_{10} - C_{16}$ の鎖長の 1 ~ 4 つのアルキル鎖であるか、またはそれらを含む、項目 1 ~ 5 のいずれかに記載の脂質ナノ粒子。

10

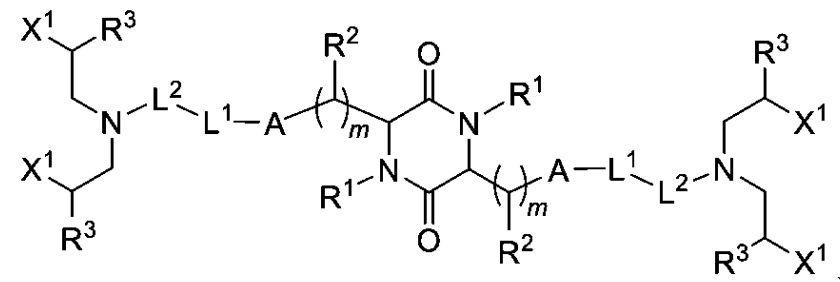
(項目 7)

前記 1 つ以上のカチオン性脂質が、4 つの脂肪族鎖を含むリポイドである、項目 1 ~ 5 のいずれかに記載の脂質ナノ粒子。

(項目 8)

前記 1 つ以上のカチオン性脂質が、以下の式のカチオン性脂質、

【化 8 3】



20

またはその薬学的に許容される塩であるか、またはそれを含み、

式中、 R^1 および R^2 が各々独立して、Hまたは $C_1 - C_6$ 脂肪族であり、mが各々独立して、1 ~ 4 の値を有する整数であり、Aが各々独立して、共有結合またはアリーレンであり、 L^1 が各々独立して、エステル、チオエステル、ジスルフィド、または無水物基であり、 L^2 が各々独立して、 $C_2 - C_{10}$ 脂肪族であり、 X^1 が各々独立して、HまたはOHであり、 R^3 が各々独立して、 $C_6 - C_{20}$ 脂肪族である、項目 7 に記載の脂質ナノ粒子。

30

(項目 9)

R^3 が各々独立して、 $C_8 - C_{16}$ 脂肪族である、項目 8 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 10)

前記 1 つ以上の P E G 修飾脂質が、 $C_6 - C_{20}$ の鎖長のアルキル鎖を有する脂質に共有結合した最大 5 k D a の鎖長のポリ (エチレン) グリコール鎖を含む、項目 1 ~ 9 のいずれかに記載の脂質ナノ粒子。

(項目 11)

1 つ以上のステロールをさらに含む、項目 1 ~ 10 のいずれかに記載の脂質ナノ粒子。

40

(項目 12)

前記 1 つ以上のステロールがコレステロールベースの脂質を含む、項目 11 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 13)

前記コレステロールベースの脂質がコレステロールおよび / または P E G 化コレステロールである、項目 12 に記載の脂質ナノ粒子。

(項目 14)

前記 m R N A が、インピボで治療用タンパク質またはペプチドに翻訳されるタンパク質をコードする m R N A である、項目 1 ~ 13 のいずれかに記載の脂質ナノ粒子。

50

(項目15)

前記タンパク質またはペプチドをコードする前記mRNAが全身に送達され、前記翻訳されたタンパク質またはペプチドが投与後24時間以上の時点で肝臓または血清中で検出可能である、項目14に記載の脂質ナノ粒子。

(項目16)

前記ポリペプチドが治療用ポリペプチドである、項目15に記載の脂質ナノ粒子。

(項目17)

前記治療用ポリペプチドが、(a)抗体軽鎖もしくは抗体重鎖であるか、または(b)前記対象に存在しないまたは欠乏しているポリペプチドである、項目16に記載の脂質ナノ粒子。

(項目18)

タンパク質をコードする前記mRNAがペプチドをコードする、項目14に記載の脂質ナノ粒子。

(項目19)

前記ペプチドが抗原である、項目18に記載の脂質ナノ粒子。

(項目20)

mRNAの送達を必要とする対象にそれを行うための方法であって、前記対象に、1つ以上のカチオン性脂質と、1つ以上のPEG修飾脂質と、前記mRNAを封入する1つ以上のヘルパー脂質と、を含む脂質ナノ粒子を投与することを含み、前記1つ以上のヘルパー脂質が、1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DEPE)を含む、方法。

(項目21)

前記対象への前記脂質ナノ粒子の投与が、異なる1つ以上のヘルパー脂質を含み、かつDEPEを含まないことを除いて同じ脂質成分および量を有する第2の脂質ナノ粒子由来の同じmRNAの発現と比較して、前記mRNAの発現の強化をもたらす、項目20に記載の方法。

(項目22)

前記異なる1つ以上のヘルパー脂質が、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン(DOPE)、1,2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DLOPE)、1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(POPE)、および/またはそれらの組み合わせを含む、項目21に記載の方法。

(項目23)

発現が前記第2の脂質ナノ粒子と比較して少なくとも2倍強化される、項目21または22に記載の脂質ナノ粒子。

(項目24)

前記脂質ナノ粒子中の前記DEPEが、10モルパーセント~50モルパーセントの濃度で存在する、項目20~23のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

(項目25)

前記1つ以上のカチオン性脂質が、cKK-E12であるか、またはそれを含む、項目20~24のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

前記1つ以上のカチオン性脂質が、ICE(イミダゾールコレステロールエステル)であるか、またはそれを含む、項目20~24のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記1つ以上のカチオン性脂質が、以下の式のカチオン性脂質、

10

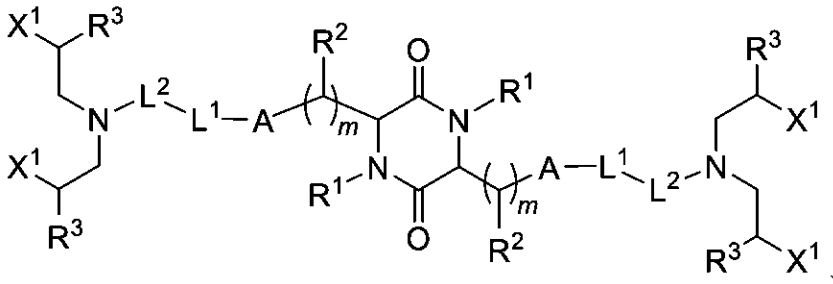
20

30

40

50

【化 8 4】



10

またはその薬学的に許容される塩であるか、またはそれを含み、

式中、 R^1 および R^2 が各々独立して、Hまたは $C_1 - C_6$ 脂肪族であり、 m が各々独立して、1~4の値を有する整数であり、 A が各々独立して、共有結合またはアリーレンであり、 L^1 が各々独立して、エステル、チオエステル、ジスルフィド、または無水物基であり、 L^2 が各々独立して、 $C_2 - C_{10}$ 脂肪族であり、 X^1 が各々独立して、HまたはOHであり、 R^3 が各々独立して、 $C_6 - C_{20}$ 脂肪族である、項目20~24のいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

前記1つ以上のカチオン性脂質が、化合物1であるか、またはそれを含む、項目27に記載の方法。

20

(項目29)

前記1つ以上のPEG修飾脂質が、 $C_6 - C_{20}$ の鎖長のアルキル鎖を有する脂質に共有結合した最大5kDaの鎖長のポリ(エチレン)グリコール鎖であるか、またはそれを含む、項目20~28のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

1つ以上のステロールをさらに含む、項目20~29のいずれか一項に記載の方法。

(項目31)

前記1つ以上のステロールがコレステロールベースの脂質を含む、項目30に記載の方法。

(項目32)

前記コレステロールベースの脂質が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、項目31に記載の方法。

30

(項目33)

前記mRNAが、インピボで治療用タンパク質に翻訳されるタンパク質をコードするmRNAである、項目21~32のいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

タンパク質をコードする前記mRNAがポリペプチドである、項目33に記載の方法。

(項目35)

前記ポリペプチドが治療用ポリペプチドである、項目34に記載の方法。

(項目36)

前記治療用ポリペプチドが、(a)抗体軽鎖もしくは抗体重鎖、または(b)前記対象に存在しないまたは欠乏しているポリペプチドである、項目35に記載の方法。

40

(項目37)

タンパク質をコードする前記mRNAがペプチドである、項目33に記載の方法。

(項目38)

前記ペプチドが抗原である、項目37に記載の方法。

(項目39)

mRNAを封入する脂質ナノ粒子を調製するための方法であって、

(a)1つ以上のカチオン性脂質、1つ以上のPEG修飾脂質、および1つ以上のヘルパー脂質の混合物を提供することであって、前記1つ以上のヘルパー脂質が、1,2-ジ

50

エルコイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (D E P E) を含む、提供する
ことと、

(b) 工程 (a) で提供された前記混合物から脂質ナノ粒子を形成することと、を含み、
前記方法が、前記 m R N A を前記脂質ナノ粒子に封入することをさらに含み、封入が、
工程 (b) での前記脂質ナノ粒子の形成前または形成後に行われる、方法。

(項目 4 0)

前記 m R N A を封入する前記脂質ナノ粒子が安定している、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記 1 つ以上のヘルパー脂質が、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)、1, 2 - ジリノレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (D L
O P E)、1 - パルミトイル - 2 - オレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノール
アミン (P O P E)、および / またはそれらの組み合わせのうちのいずれか 1 つを含まない、
項目 3 9 または 4 0 に記載の方法。

10

(項目 4 2)

前記 D E P E が、1 0 モルパーセント ~ 5 0 モルパーセントの濃度で混合物中に存在す
る、項目 3 9 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 3)

前記混合物中の前記 1 つ以上の P E G 修飾脂質が、C₆ - C₂₀ の鎖長のアルキル鎖を
有する脂質に共有結合した最大 5 k D a の鎖長のポリ (エチレン) グリコール鎖を含む、
項目 3 9 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 4 4)

前記混合物が 1 つ以上のステロールをさらに含む、項目 3 9 ~ 4 3 のいずれか一項に記
載の方法。

(項目 4 5)

前記 1 つ以上のステロールがコレステロールベースの脂質を含む、項目 4 4 に記載の方
法。

(項目 4 6)

前記コレステロールベースの脂質がコレステロールおよび / または P E G 化コレステロ
ールである、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記 m R N A が、治療用ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質をコードする、項
目 3 9 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 4 8)

前記 m R N A が、予め形成された脂質ナノ粒子中に封入される、項目 3 9 ~ 4 7 のい
ずれか一項に記載の方法。

(項目 4 9)

前記方法が、前記 m R N A の封入前および / または封入後に、前記脂質ナノ粒子を接線
流濾過 (T F F) に供することをさらに含む、項目 3 9 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の方
法。

(項目 5 0)

前記方法が、前記脂質ナノ粒子をトレハロース溶液中で製剤化することをさらに含む、
項目 3 9 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

40