

【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1年7月11日(2019.7.11)

【公開番号】特開2019-73557(P2019-73557A)

【公開日】令和1年5月16日(2019.5.16)

【年通号数】公開・登録公報2019-018

【出願番号】特願2019-28517(P2019-28517)

【国際特許分類】

A 6 1 K 48/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)
 A 6 1 P 7/04 (2006.01)
 A 6 1 K 9/127 (2006.01)
 A 6 1 K 47/22 (2006.01)
 A 6 1 K 47/28 (2006.01)
 A 6 1 K 47/69 (2017.01)
 A 6 1 K 47/14 (2006.01)
 A 6 1 K 9/12 (2006.01)
 A 6 1 K 9/72 (2006.01)
 A 6 1 K 47/24 (2006.01)
 A 6 1 K 38/17 (2006.01)
 A 6 1 K 38/43 (2006.01)
 A 6 1 K 38/36 (2006.01)
 A 6 1 K 38/44 (2006.01)
 C 1 2 N 15/88 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 7/04
 A 6 1 K 9/127
 A 6 1 K 47/22
 A 6 1 K 47/28
 A 6 1 K 47/69
 A 6 1 K 47/14
 A 6 1 K 9/12
 A 6 1 K 9/72
 A 6 1 K 47/24
 A 6 1 K 38/17
 A 6 1 K 38/43
 A 6 1 K 38/36
 A 6 1 K 38/44
 C 1 2 N 15/88 Z N A Z

【手続補正書】

【提出日】令和1年6月7日(2019.6.7)

【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】

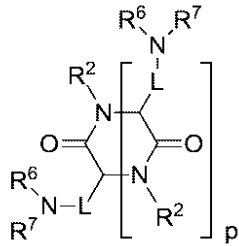
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

メッセンジャーRNA (mRNA) のインビボ送達のための組成物であって、
前記組成物は、リポソーム内に封入された、嚢胞性線維症膜貫通調節因子 (CFTR) を
コードする mRNA を含み、送達を必要とする対象に投与されることを特徴とし、前記組
成物の投与により、前記 mRNA によってコードされた CFTR タンパク質の発現がイン
ビボでもたらされ、

前記リポソームは、式 I - c のカチオン性脂質：

【化 79】



I-c

またはこれらの薬学的に許容可能な塩を含み、

式中、

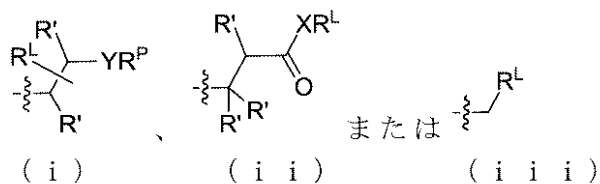
p は、1 であり、

R² のそれぞれは、独立して、水素または任意に置換された C₁ - ₆ アルキルであり、

R⁶ 及び R⁷ のそれぞれは、独立して、式 (i)、(i i) または (i i i) の基であ
り、

式 (i)、(i i) 及び (i i i) は、

【化 80】



(i)

(i i)

(i i i)

であり、

式中、

R['] のそれぞれは、独立して、水素または任意に置換されたアルキルであり、

X は、O、S または N R^x であり、式中、R^x は、水素、任意に置換されたアルキル、
任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシ
クリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換され
たヘテロアリールまたは窒素保護基であり、

Y は、O、S または N R^y であり、式中、R^y は、水素、任意に置換されたアルキル、
任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシ
クリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換され
たヘテロアリールまたは窒素保護基であり、

R^p は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換
されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル
、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、酸素原子に結合してい

る場合は酸素保護基、硫黄原子に結合している場合は硫黄保護基または窒素原子に結合している場合は窒素保護基であり、

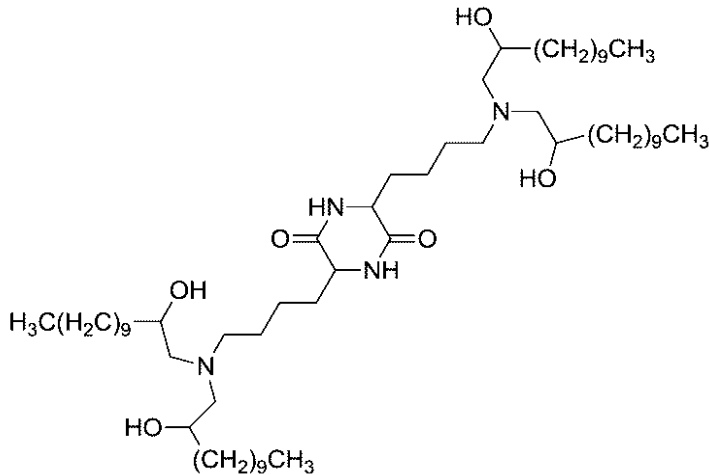
R^L は、任意に置換された C_{1-50} アルキル、任意に置換された C_{2-50} アルケニル、任意に置換された C_{2-50} アルキニル、任意に置換されたヘテロ C_{1-50} アルキル、任意に置換されたヘテロ C_{2-50} アルケニル、任意に置換されたヘテロ C_{2-50} アルキニルまたはポリマーであり、

前記 mRNA は約 0.5 kb 以上の長さを有する、
組成物。

【請求項 2】

前記カチオン性脂質が cKK-E12 :

【化 8 1】



である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記リポソームが、1つ若しくは複数の非カチオン性脂質、1つ若しくは複数のコレステロール系脂質及び/または1つ若しくは複数の PEG 修飾脂質をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記 1 つまたは複数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-ホスホチジルコリン) 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 (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、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記 1 つまたは複数のコレステロール系脂質が、コレステロール及び/または PEG 化コレステロールである、請求項 3 または 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記 1 つまたは複数の PEG 修飾脂質が、 $C_{6-C_{20}}$ 長のアルキル鎖を有する脂質に共有結合した最大長 5 kDa のポリ(エチレン)グリコール鎖を含む、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記リポソームが、cKK-E12、DOPE、コレステロール及び DMG-PEG2K を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記カチオン性脂質が、モル比で、リポソームの約30～50%を構成する、請求項1～7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

前記カチオン性脂質が、モル比で、リポソームの約40%を構成する、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

c K K - E 1 2 : D O P E : コレステロール : D M G - P E G 2 K の比が、モル比で、およそ40 : 30 : 20 : 10である、請求項7～9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

c K K - E 1 2 : D O P E : コレステロール : D M G - P E G 2 K の比が、モル比で、およそ40 : 30 : 25 : 5である、請求項7～9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

c K K - E 1 2 : D O P E : コレステロール : D M G - P E G 2 K の比が、モル比で、およそ40 : 32 : 25 : 3である、請求項7～9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

前記リポソームが、約250nm、200nm、150nm、100nm、75nmまたは50nm未満の大きさを有する、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

前記組成物が静脈投与されることを特徴とする、請求項1～13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

前記組成物が肺送達を介して投与されることを特徴とする、請求項1～13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項16】

前記肺送達が、エアロゾル化、吸入、噴霧化または点滴注入によってなされる、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

前記組成物が髄腔内投与されることを特徴とする、請求項1～13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項18】

前記mRNAによってコードされたタンパク質の発現が、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、血清、脳、骨格筋、リンパ節、皮膚及び脳脊髄液にて検出可能である、請求項1～17のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項19】

前記mRNAによってコードされたタンパク質の発現が、前記投与後3時間で検出可能である、請求項1～18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項20】

前記mRNAによってコードされたタンパク質の発現が、前記投与後6時間で検出可能である、請求項1～19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項21】

前記mRNAによってコードされたタンパク質の発現が、前記投与後12時間で検出可能である、請求項1～20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項22】

前記mRNAによってコードされたタンパク質の発現が、前記投与後24時間で検出可能である、請求項1～21のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項23】

前記mRNAによってコードされたタンパク質の発現が、前記投与後1週間で検出可能である、請求項1～22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項24】

前記mRNAが、約1kb、1.5kb、2kb、2.5kb、3kb、3.5kb、

4 kb、4.5 kbまたは5 kb以上の長さを有する、請求項1～23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項25】

前記mRNAが、約0.1～2.0 mg/kg体重の範囲の用量で投与されることを特徴とする、請求項1～24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項26】

前記mRNAが、約1.0 mg/kg体重以下の用量で投与されることを特徴とする、請求項1～24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項27】

前記mRNAが、約0.5 mg/kg体重以下の用量で投与されることを特徴とする、請求項1～24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項28】

前記mRNAが、約0.3 mg/kg体重以下の用量で投与されることを特徴とする、請求項1～24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項29】

前記mRNAが、1つまたは複数の修飾ヌクレオチドを含む、請求項1～28のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項30】

前記1つまたは複数の修飾ヌクレオチドが、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、請求項29に記載の組成物。

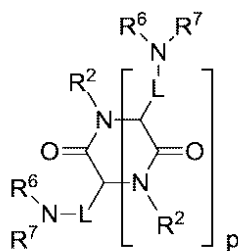
【請求項31】

前記mRNAが非修飾である、請求項1～28のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項32】

嚢胞性線維症を治療するための組成物であって、前記組成物は、リボソーム内に封入された、嚢胞性線維症膜貫通調節因子(CFTR)タンパク質をコードするmRNAを含み、治療を必要とする対象に投与されることを特徴とし、前記組成物の投与により、前記mRNAによってコードされたCFTRタンパク質の発現が前記嚢胞性線維症によって影響を受ける1つまたは複数の組織中でもたらされ、前記リボソームは、式I-cのカチオン性脂質：

【化82】



I-c

またはこれらの薬学的に許容可能な塩を含み、式中、

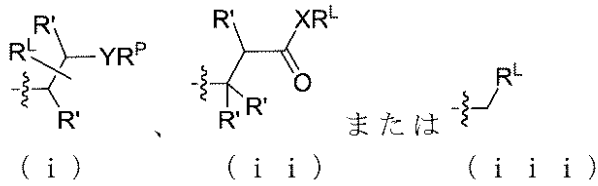
pは、1であり、

R²のそれぞれは、独立して、水素または任意に置換されたC₁₋₆アルキルであり、

R⁶ 及び R⁷ のそれぞれは、独立して、式 (i)、(ii) または (iii) の基であり、

式 (i)、(ii) 及び (iii) は、

【化 8 3】



であり、

式中、

R' のそれぞれは、独立して、水素または任意に置換されたアルキルであり、

X は、O、S または NR^X であり、式中、R^X は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールまたは窒素保護基であり、

Y は、O、S または NR^Y であり、式中、R^Y は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールまたは窒素保護基であり、

R^P は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、硫黄原子に結合している場合は硫黄保護基または窒素原子に結合している場合は窒素保護基であり、

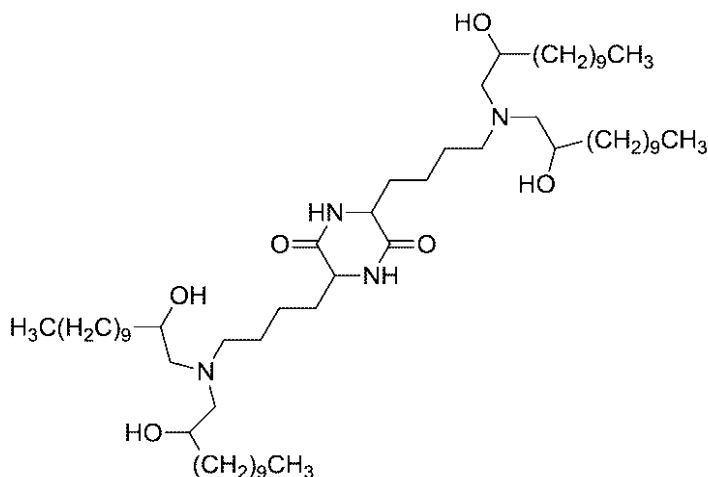
R^L は、任意に置換された C₁ - 5₀ アルキル、任意に置換された C₂ - 5₀ アルケニル、任意に置換された C₂ - 5₀ アルキニル、任意に置換されたヘテロ C₁ - 5₀ アルキル、任意に置換されたヘテロ C₂ - 5₀ アルケニル、任意に置換されたヘテロ C₂ - 5₀ アルキニルまたはポリマーであり、

前記 mRNA は約 0.5 kb 以上の長さを有する、組成物。

【請求項 33】

前記カチオン性脂質が cKK-E12 :

【化 8 4】

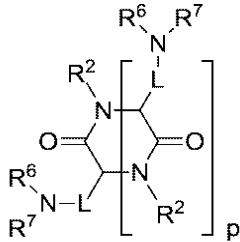


である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

メッセンジャーRNA (mRNA) の送達のための組成物であって、リボソーム内に封入された、囊胞性線維症膜貫通調節因子 (CFTF) タンパク質をコードする mRNA を含み、前記リボソームが、式 I - c のカチオン性脂質：

【化 8 5】



I-c

またはこれらの薬学的に許容可能な塩を含み、
式中、

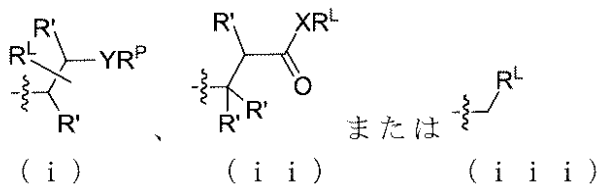
p は、1 であり、

R² のそれぞれは、独立して、水素または任意に置換された C₁₋₆ アルキルであり、

R⁶ 及び R⁷ のそれぞれは、独立して、式 (i)、(i i) または (i i i) の基であり、

式 (i)、(i i) 及び (i i i) は、

【化 8 6】



であり、

式中、

R['] のそれぞれは、独立して、水素または任意に置換されたアルキルであり、

X は、O、S または N R^X であり、式中、R^X は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールまたは窒素保護基であり、

Y は、O、S または N R^Y であり、式中、R^Y は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールまたは窒素保護基であり、

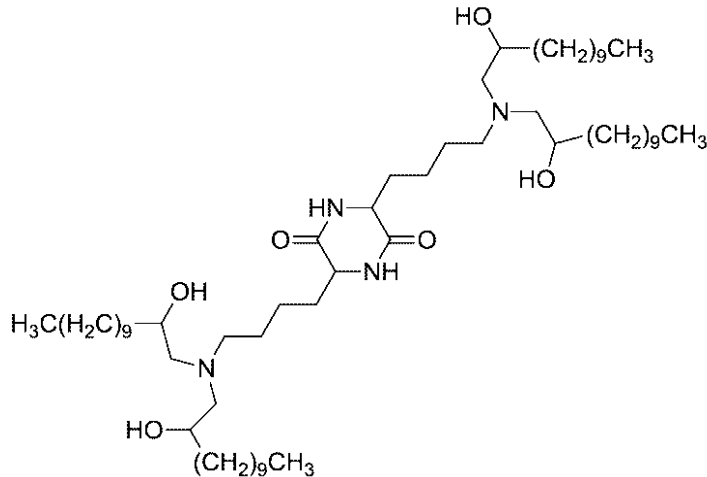
R^P は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、硫黄原子に結合している場合は硫黄保護基または窒素原子に結合している場合は窒素保護基であり、

R^L は、任意に置換された C₁₋₅₀ アルキル、任意に置換された C₂₋₅₀ アルケニル、任意に置換された C₂₋₅₀ アルキニル、任意に置換されたヘテロ C₁₋₅₀ アルキル、任意に置換されたヘテロ C₂₋₅₀ アルケニル、任意に置換されたヘテロ C₂₋₅₀

アルキニルまたはポリマーであり、
前記 mRNA は約 0.5 kb 以上の長さを有する、
組成物。

【請求項 35】

前記カチオン性脂質が cKK-E12 :
【化 87】



である、請求項 34 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記リポソームは、1つ若しくは複数の非カチオン性脂質、1つ若しくは複数のコレステロール系脂質及び/または1つ若しくは複数のPEG修飾脂質をさらに含む、請求項 34 または 35 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記1つまたは複数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-ホスホチジルコリン) 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 34 ~ 36 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 38】

前記1つまたは複数のPEG修飾脂質が、C₆ ~ C₂₀ 長のアルキル鎖を有する脂質に共有結合した最大長 5 kDa のポリ(エチレン)グリコール鎖を含む、請求項 36 ~ 37 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 39】

前記リポソームが、cKK-E12、DOPE、コレステロール及びDMG-PEG2Kを含む、請求項 36 ~ 38 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 40】

前記カチオン性脂質が、モル比で、リポソームの約 30 ~ 50 % を構成する、請求項 36 ~ 39 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 41】

前記カチオン性脂質が、モル比で、リポソームの約 40 % を構成する、請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 42】

cKK-E12 : DOPE : コレステロール : DMG-PEG2K の比が、モル比で、およそ 40 : 30 : 20 : 10 である、請求項 36 ~ 41 のいずれか一項に記載の組成物

°

【請求項43】

c K K - E 1 2 : D O P E : コレステロール : D M G - P E G 2 K の比が、モル比で、およそ 4 0 : 3 0 : 2 5 : 5 である、請求項 3 6 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項44】

c K K - E 1 2 : D O P E : コレステロール : D M G - P E G 2 K の比が、モル比で、およそ 4 0 : 3 2 : 2 5 : 3 である、請求項 3 6 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項45】

前記リポソームが、約 2 5 0 n m、2 0 0 n m、1 5 0 n m、1 0 0 n m、7 5 n m または 5 0 n m 未満の大きさを有する、請求項 3 4 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項46】

静脈内投与用に製剤化される、請求項 3 4 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項47】

肺送達投与用に製剤化される、請求項 3 4 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項48】

呼吸用粒子、噴霧用脂質または吸入用乾燥粉末として製剤化される、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項49】

髄腔内投与用に製剤化される、請求項 3 4 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項50】

前記 mRNA が、約 1 k b、1 . 5 k b、2 k b、2 . 5 k b、3 k b、3 . 5 k b、4 k b、4 . 5 k b または 5 k b 以上の長さを有する、請求項 3 4 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の組成物。