

【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1部門第1区分

【発行日】令和7年4月23日(2025.4.23)

【国際公開番号】WO2022/226344

【公表番号】特表2024-516164(P2024-516164A)

【公表日】令和6年4月12日(2024.4.12)

【年通号数】公開公報(特許)2024-068

【出願番号】特願2023-564557(P2023-564557)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/88(2006.01)

C 1 2 N 15/11(2006.01)

C 1 2 N 15/09(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 31/711(2006.01)

A 6 1 K 9/51(2006.01)

A 6 1 K 47/24(2006.01)

A 6 1 K 47/28(2006.01)

C 1 2 N 9/22(2006.01)

A 6 1 K 38/47(2006.01)

A 6 1 K 47/34(2017.01)

10

20

【F I】

C 1 2 N 15/88 Z

C 1 2 N 15/11 Z Z N A

C 1 2 N 15/09 1 1 0

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 9/51

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/28

C 1 2 N 9/22

A 6 1 K 38/47

A 6 1 K 47/34

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和7年4月15日(2025.4.15)

【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】

細胞集団内の標的遺伝子に対して相同組換え修復(HDR)を実施する方法に使用するための組成物であって、

50

前記方法は、細胞集団を前記組成物と接触させる工程を含み、それにより少なくとも25%の標的遺伝子のHDR修復率をもたらし、

以下を含む、前記組成物：

(A) 以下を含む、遺伝子または転写物編集用組成物：

(1) ポリヌクレオチドガイド型 (polynucleotide-guided) ヌクレアーゼをコードする配列を含むポリヌクレオチド；

(2) 標的遺伝子の少なくとも一部分と複合体形成するように構成されている、ガイドポリヌクレオチド、または前記ガイドポリヌクレオチドをコードする配列を含むポリヌクレオチド；および

(3) 改変された標的遺伝子または転写物を修復するように構成されている、ドナーポリヌクレオチド、

10

並びに、

(B) 以下を含む、脂質組成物：

(i) 構造式 (D-I) または構造式 (X) を有する、イオン化脂質；

(ii) ステロイドまたはステロイド誘導體；

(iii) リン脂質；および

(iv) ポリマーコンジュゲート脂質；

ここで、式 (D-I) は、

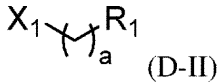
コア - 繰り返し単位 - 末端基 (D-I)

[ 式中、

20

コアは、コアから1つまたは複数の水素原子を取り除いて該原子を繰り返し単位と置き換えることによって、繰り返し単位に連結されており、かつ

コアは、式：



{ 式中：

$X_1$  は、アミノもしくはアルキルアミノ (C<sub>12</sub>)、ジアルキルアミノ (C<sub>12</sub>)、ヘテロシクロアルキル (C<sub>12</sub>)、ヘテロアリール (C<sub>12</sub>)、またはその置換バージョンであり；

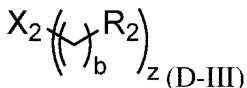
$R_1$  は、アミノ、ヒドロキシ、もしくはメルカプト、もしくはアルキルアミノ (C<sub>12</sub>)、ジアルキルアミノ (C<sub>12</sub>)、またはこれらの基のどれかの置換バージョンであり；

30

$a$  は、1、2、3、4、5、または6である }

を有するか、または

コアは、式：



{ 式中：

$X_2$  は、 $N(R_5)_y$  であり；

40

$R_5$  は、水素、アルキル (C<sub>18</sub>)、または置換アルキル (C<sub>18</sub>) であり；

$y$  と  $z$  の合計が3であるという条件で、 $y$  は、0、1、または2であり；

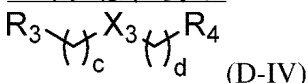
$R_2$  は、アミノ、ヒドロキシ、もしくはメルカプト、もしくはアルキルアミノ (C<sub>12</sub>)、ジアルキルアミノ (C<sub>12</sub>)、またはこれらの基のどれかの置換バージョンであり；

$b$  は、1、2、3、4、5、または6であり；

$z$  と  $y$  の合計が3であるという条件で、 $z$  は、1、2、または3である }

を有するか、または

コアは、式：

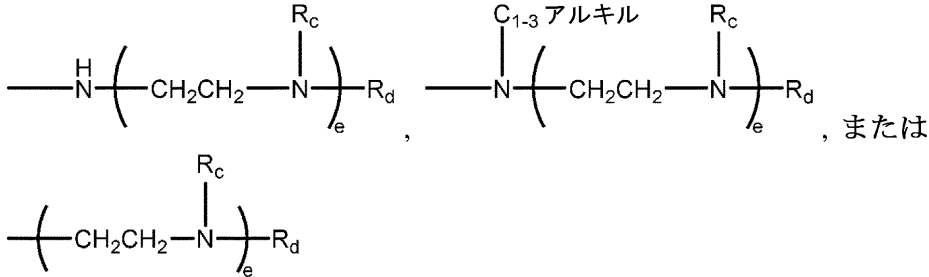


50

{ 式中 :

$X_3$ は、 $-NR_6-$ であり、ここで、 $R_6$ は、水素、アルキル(C<sub>8</sub>)、もしくは置換アルキル(C<sub>8</sub>)、 $-O-$ 、もしくはアルキルアミノジイル(C<sub>8</sub>)、アルコキシジイル(C<sub>8</sub>)、アレーンジイル(C<sub>8</sub>)、ヘテロアレーンジイル(C<sub>8</sub>)、ヘテロシクロアルカンジイル(C<sub>8</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり；

$R_3$ および $R_4$ は、各々独立して、アミノ、ヒドロキシ、もしくはメルカプト、もしくはアルキルアミノ(C<sub>12</sub>)、ジアルキルアミノ(C<sub>12</sub>)、またはこれらの基のどれかの置換バージョン；または式： $-N(R_f)_f(CH_2CH_2N(R_c))_eR_d$ 、



10

( 式中 :

$e$ と $f$ の合計が3であるという条件で、 $e$ および $f$ は、各々独立して、1、2、または3であり；

20

$R_c$ 、 $R_d$ 、および $R_f$ は、各々独立して、水素、アルキル(C<sub>6</sub>)、または置換アルキル(C<sub>6</sub>)である )

の基であり；

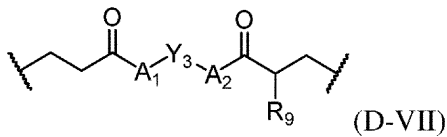
$c$ および $d$ は、各々独立して、1、2、3、4、5、または6である }

を有するか、または

コアは、アルキルアミン(C<sub>18</sub>)、ジアルキルアミン(C<sub>36</sub>)、ヘテロシクロアルカン(C<sub>12</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり；

繰り返し単位は、分解性ジアシルおよびリンカーを含み；

分解性ジアシル基は、式：



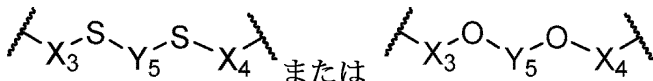
30

{ 式中 :

$A_1$ および $A_2$ は、各々独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR_a-$ であり、ここで

$R_a$ は、水素、アルキル(C<sub>6</sub>)、または置換アルキル(C<sub>6</sub>)であり；

$Y_3$ は、アルカンジイル(C<sub>12</sub>)、アルケンジイル(C<sub>12</sub>)、アレーンジイル(C<sub>12</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン；または式：



40

( 式中 :

$X_3$ および $X_4$ は、アルカンジイル(C<sub>12</sub>)、アルケンジイル(C<sub>12</sub>)、アレーンジイル(C<sub>12</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり；

$Y_5$ は、共有結合、アルカンジイル(C<sub>12</sub>)、アルケンジイル(C<sub>12</sub>)、アレーンジイル(C<sub>12</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンである )

の基であり；

$R_9$ は、アルキル(C<sub>8</sub>)または置換アルキル(C<sub>8</sub>)である }

を有し、

50



に対する接続点、水素、または置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルキルであり；

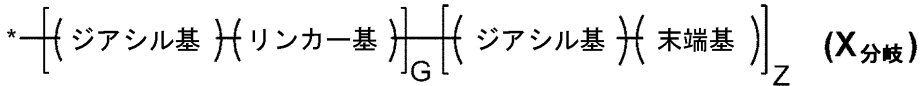
L<sup>0</sup>、L<sup>1</sup>、およびL<sup>2</sup>は、各々独立して、出現毎に、共有結合、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルキレン、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>ヘテロアルキレン、[C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン]-[C<sub>4</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル]-[C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン]、[C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン]-(アリーレン)-[C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン]、C<sub>4</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、およびアリーレンから選択されるか；または

代替的に、L<sup>1</sup>の一部は、R<sup>1c</sup>およびR<sup>1d</sup>の一方と共にC<sub>4</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキルを形成し；

x<sup>1</sup>は、0、1、2、3、4、5、または6である}

を含み、かつ

(b) 複数(N個)の分岐のうちの各分岐は、独立して、構造式(X分岐)；



{式中；

\*は、コアに対する分岐の結合点を示し；

gは、1、2、3、または4であり；

Z = 2<sup>(g-1)</sup>であり；

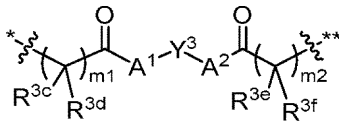
g = 1の場合、G = 0であるか；またはg = 1の場合、

$$G = \sum_{i=0}^{g-2} 2^i$$

である}

を含み、

(c) 各ジアシル基は、独立して、構造式；



{式中；

\*は、その近位端でのジアシル基の結合点を示し；

\*\*は、その遠位端でのジアシル基の結合点を示し；

Y<sup>3</sup>は、独立して、出現毎に、置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルキレン、置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルケニレン、または置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アレニレン(arenylene)であり；

A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>は、各々独立して、出現毎に、-O-、-S-、または-NR<sup>4</sup>であり、ここで

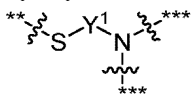
R<sup>4</sup>は、水素または置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり；

m<sup>1</sup>およびm<sup>2</sup>は、各々独立して、出現毎に、1、2、または3であり；

R<sup>3c</sup>、R<sup>3d</sup>、R<sup>3e</sup>、およびR<sup>3f</sup>は、各々独立して、出現毎に、水素または置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルである}

を含み、かつ

(d) 各リンカー基は、独立して、構造式；



{式中；

\*\*は、近位ジアシル基に対する該リンカーの結合点を示し；

\*\*\*は、遠位ジアシル基に対する該リンカーの結合点を示し；

Y<sub>1</sub>は、独立して、出現毎に、置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルキレン、置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルケニレン、または置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アレニレンで

10

20

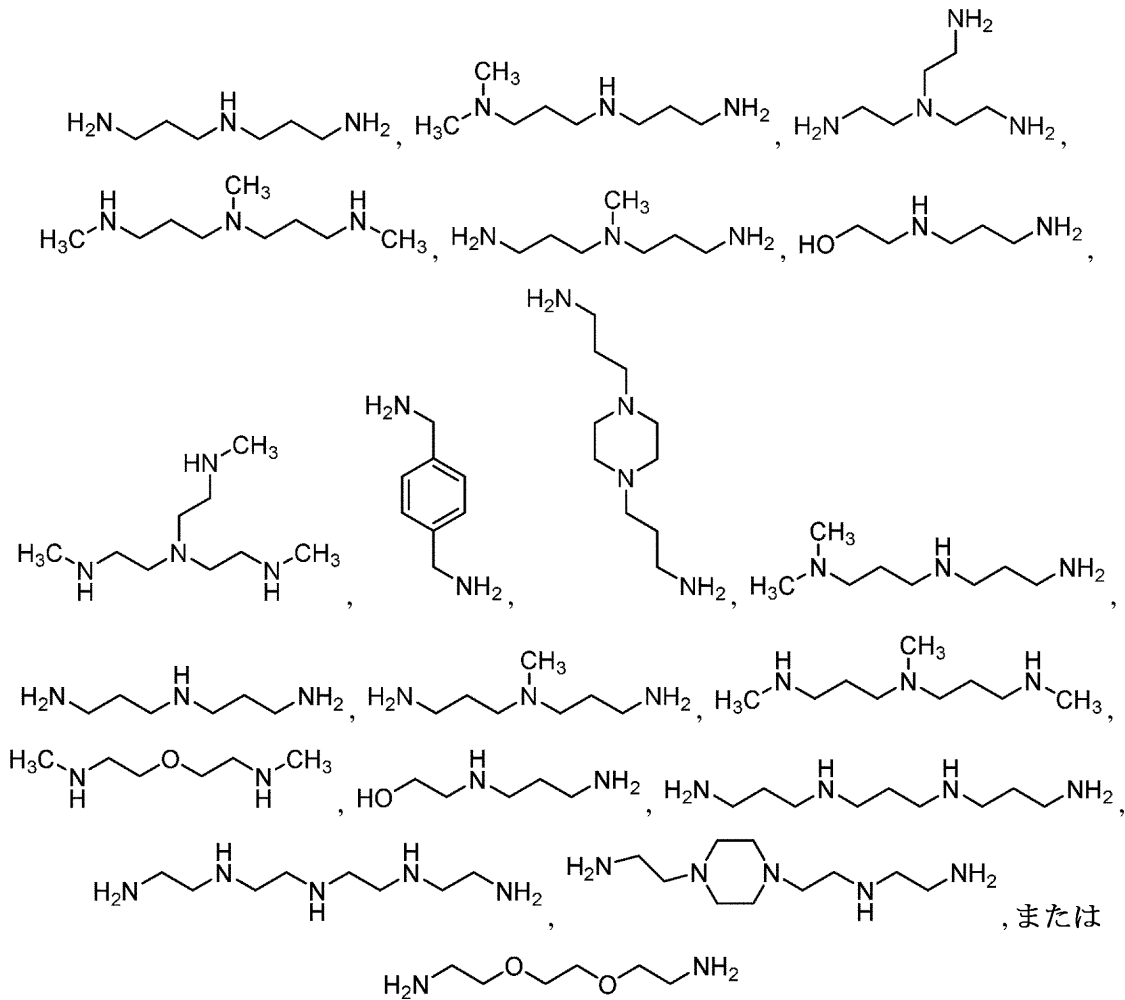
30

40

50







10

20

としてさらに定義され、

$A_1$ および $A_2$ が、 $O$ であり、

$Y_3$ が、アルカンジイル( $C_{12}$ )または置換アルカンジイル( $C_{12}$ )であり、

$Y_1$ が、アルカンジイル( $C_{12}$ )または置換アルカンジイル( $C_{12}$ )であり、

$Y_4$ が、アルカンジイル( $C_{18}$ )であり；

$R_{10}$ が、水素である、

請求項1記載の組成物。

【請求項15】

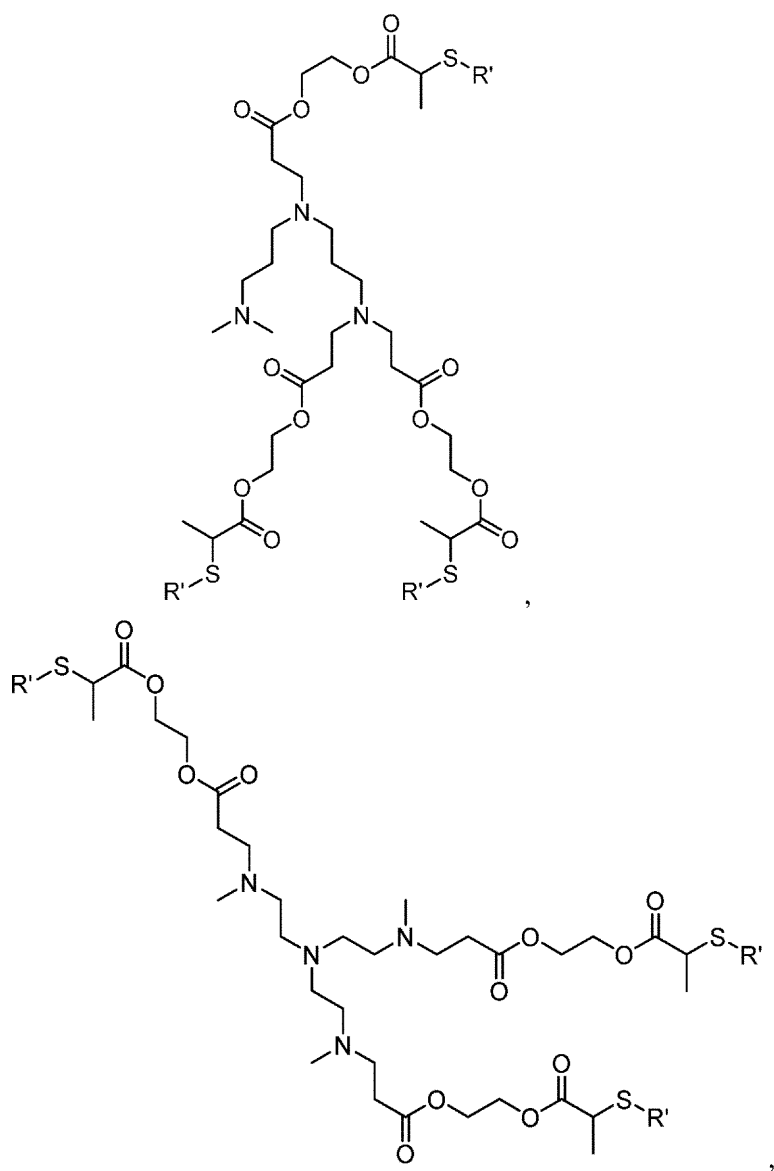
式(D-I)中、

イオン化カチオン性脂質が、

30

40

50



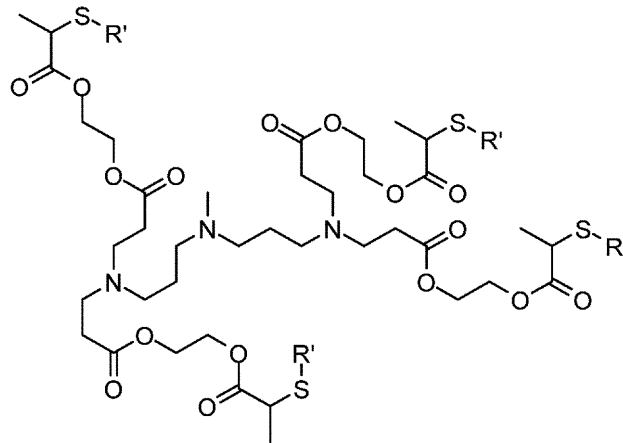
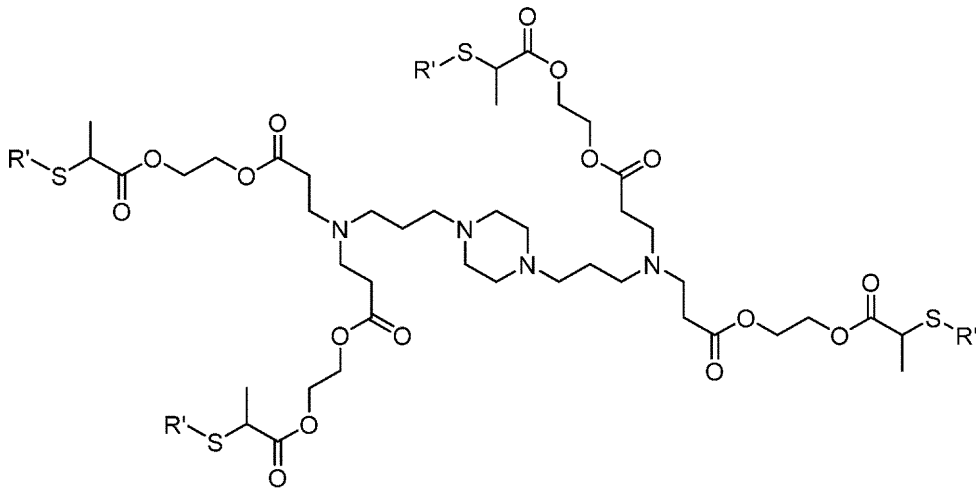
10

20

30

40

50



[ 式中 :

R<sup>1</sup>は、アルキル(C<sub>1-8</sub>)、アルケニル(C<sub>1-8</sub>)、またはその置換バージョンである ]  
としてさらに定義される、請求項1記載の組成物。

【請求項16】

30

式(X)中:

x<sup>1</sup>が、0、1、2、または3である、請求項1記載の組成物。

【請求項17】

式(X)中:

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、およびR<sup>1g</sup>が、各々独立して、出現毎に、分岐に対する接続点、水素、またはC<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルキルであり、ここで、該アルキル部分が、-OH、C<sub>4</sub>~C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、およびC<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>ヘテロアリールから各々独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項1記載の組成物。

【請求項18】

40

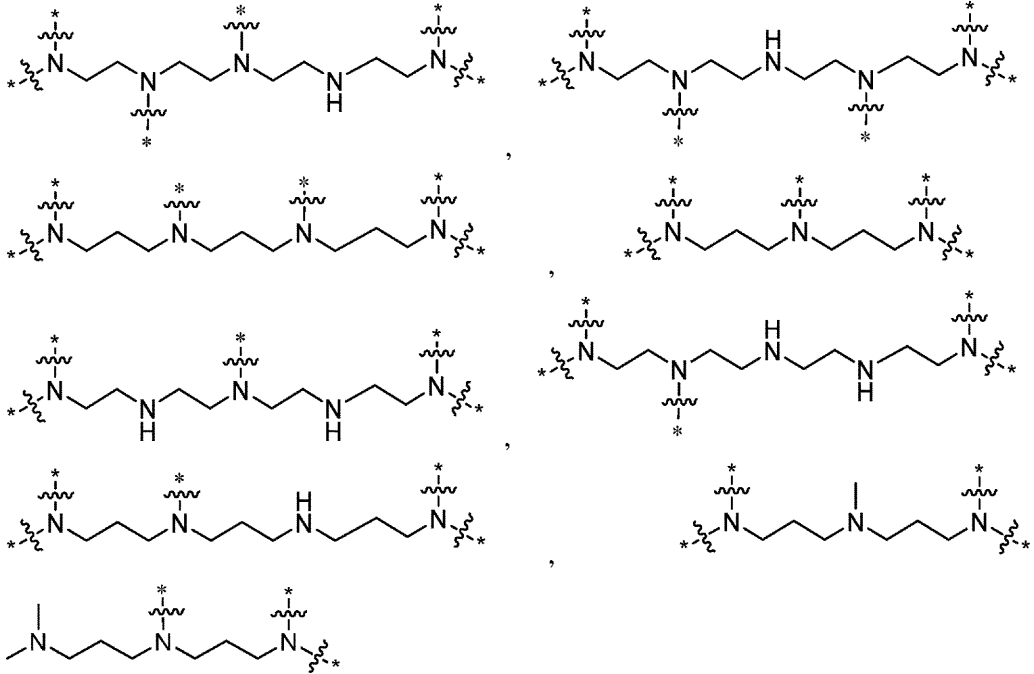
式(X)中:

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>が、各々独立して、出現毎に、水素である、請求項1記載の組成物。

【請求項19】

式(X)中:

複数(N個)の分岐が、少なくとも3つの分岐を含み、  
g = 1 ; G = 0 ; およびZ = 1であり、  
コアが、



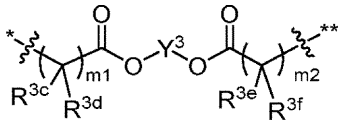
10

およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される構造式を含み、式中、\*が、  
複数の分岐のうちの一つの分岐に対する該コアの結合点を示し；

20

$Y^3$ が、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンであり；

ジアシル基が、独立して、出現毎に、構造式：



を含み；かつ

各末端基が、独立して、 $C_1 \sim C_{18}$ アルケニルチオールまたは $C_1 \sim C_{18}$ アルキルチオールである、

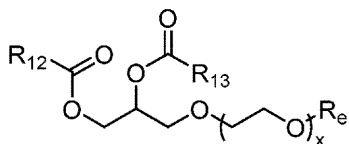
30

請求項1記載の組成物。

【請求項20】

ポリマーコンジュゲート脂質が、  
PEG化ジアシルグリセロール；

式：



40

[ 式中：

$R_{12}$ および $R_{13}$ は、各々独立して、アルキル( $C_{24}$ )、アルケニル( $C_{24}$ )、またはこれらの基のどれかの置換バージョンであり；

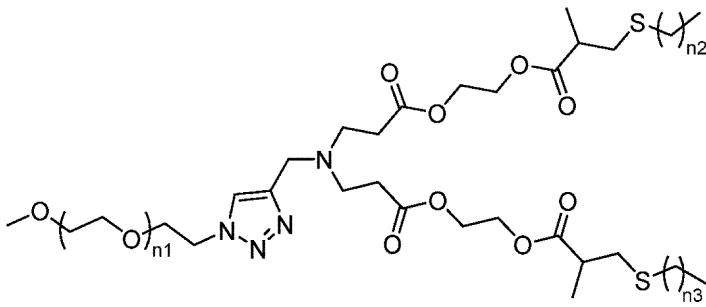
$R_e$ は、水素、アルキル( $C_8$ )、または置換アルキル( $C_8$ )であり；

$x$ は、1~250である ]

の化合物；

PEG化ジミリストイル-sn-グリセロール；または  
式：

50



[ 式中 :

$n_1$  は、5 ~ 250 であり ;

$n_2$  および  $n_3$  は、各々独立して、2 ~ 25 である ]

の化合物である、

請求項 1 記載の組成物。

【請求項 2 1】

以下の 1 つまたは複数を含む、請求項 1 記載の組成物:

(a) 約 15 ~ 約 60 の、前記脂質組成物中の脂質の総量に対するイオン化脂質のモル比;

(b) 約 5 ~ 約 50 の、前記脂質組成物中の脂質の総量に対するリン脂質のモル比;

(c) 約 10 ~ 約 60 の、前記脂質組成物中の脂質の総量に対するステロイドまたはステロイド誘導体のモル比; または

(d) 約 0.25 ~ 約 12.5 の、前記脂質組成物中の脂質の総量に対するポリマー-コンジュゲート脂質のモル比。

【請求項 2 2】

約 1,000 : 1 ~ 約 5,000 : 1 の、(i)、(ii)、(iii)、および (iv) の脂質成分 対 (1)、(2)、および (3) の核酸成分のモル比を含む、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 2 3】

4AC3-SC8、コレステロール、DOPE、および DMG-PEG2000 を含む、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 2 4】

約 1 : 1 ~ 約 20 : 1 の窒素原子数とリン原子数の比 (N : P 比) を含む、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 2 5】

鼻腔内投与によって前記細胞集団に投与される、請求項 1 記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

[本発明 1001]

遺伝子または転写物編集用組成物とアSEMBルされた脂質組成物 (例えば、ナノ粒子) を含む、組成物であって、

(A) 該遺伝子または転写物編集用組成物が、以下の核酸 (1) ~ (3) :

(1) ポリヌクレオチドガイド型 (polynucleotide-guided) ヌクレアーゼをコードする配列を含むポリヌクレオチド;

(2) ガイドポリヌクレオチド (例えば、標的遺伝子もしくは転写物の少なくとも一部分と複合体形成するように構成されている、またはガイドポリヌクレオチドをコードする配列を含むポリヌクレオチド); および

(3) ドナーポリヌクレオチド (例えば、改変された標的遺伝子または転写物を修復するように構成されている)。

10

20

30

40

50

の1つまたは複数を含み、かつ

(B) 該脂質組成物が、少なくとも1つのイオン化脂質を含む、  
前記組成物。

[本発明1002]

前記遺伝子または転写物編集用組成物が、核酸(1)~(3)のうち2つ以上を含む、  
本発明1001の組成物。

[本発明1003]

前記遺伝子または転写物編集用組成物が、少なくとも核酸(1)および(2)を含む、  
本発明1001の組成物。

[本発明1004]

前記遺伝子または転写物編集用組成物が、核酸(1)~(3)のうち3つすべてを含む、  
本発明1001の組成物。

[本発明1005]

前記脂質組成物とアセンブルされたときに、核酸(1)~(3)の1つまたは複数が各々、  
該脂質組成物内に封入される、本発明1001~1004のいずれかの組成物。

[本発明1006]

細胞において標的遺伝子または転写物を改変可能である、本発明1001~1005のいづ  
れかの組成物。

[本発明1007]

細胞のゲノム中の(標的遺伝子中の)エラーを修正可能である、本発明1001~1006  
のいずれかの組成物。

[本発明1008]

細胞のゲノムが、野生型遺伝子をコードしない、本発明1007の組成物。

[本発明1009]

前記細胞が、前記標的遺伝子または転写物の異常な発現または活性を示すまたは示すと  
判定される、本発明1006~1008のいずれかの組成物。

[本発明1010]

前記ポリヌクレオチドガイド型ヌクレアーゼが、CRISPR (clustered regularly in  
terspaced short palindromic repeats) 関連 (Cas) ヌクレアーゼである、本発明  
1001~1009のいずれかの組成物。

[本発明1011]

(1) のポリヌクレオチドが、約250ヌクレオチド~約15,000ヌクレオチドを含む、  
本発明1001~1010のいずれかの組成物。

[本発明1012]

(1) のポリヌクレオチドが、約500ヌクレオチド~約5,000ヌクレオチドを含む、本  
発明1001~1010のいずれかの組成物。

[本発明1013]

(1) のポリヌクレオチドが、約800ヌクレオチド~約2,500ヌクレオチドを含む、本  
発明1001~1010のいずれかの組成物。

[本発明1014]

(1) のポリヌクレオチドが、メッセンジャーリボ核酸(mRNA)である、本発明100  
1~1013のいずれかの組成物。

[本発明1015]

mRNAが、Cas (例えば、Cas9) タンパク質をコードする、本発明1014の組成物。

[本発明1016]

(2) のガイドポリヌクレオチドが、リボ核酸(RNA) (例えば、単一ガイドRNA) で  
ある、本発明1001~1015のいずれかの組成物。

[本発明1017]

(2) のガイドポリヌクレオチドが、約25ヌクレオチド~約500ヌクレオチドを含む  
、本発明1001~1016のいずれかの組成物。

10

20

30

40

50

[本発明1018]

(2)のガイドポリヌクレオチドが、約50ヌクレオチド～約300ヌクレオチドを含む、本発明1001～1016のいずれかの組成物。

[本発明1019]

(2)のガイドポリヌクレオチドが、約80ヌクレオチド～約200ヌクレオチドを含む、本発明1001～1016のいずれかの組成物。

[本発明1020]

(3)のドナーポリヌクレオチドが、デオキシリボ核酸(DNA)(例えば、一本鎖DNA)である、本発明1001～1019のいずれかの組成物。

[本発明1021]

(3)のドナーポリヌクレオチドが、約25ヌクレオチド～約2,500ヌクレオチドを含む、本発明1001～1020のいずれかの組成物。

[本発明1022]

(3)のドナーポリヌクレオチドが、約25ヌクレオチド～約500ヌクレオチドを含む、本発明1001～1020のいずれかの組成物。

[本発明1023]

(3)のドナーポリヌクレオチドが、約50ヌクレオチド～約300ヌクレオチドを含む、本発明1001～1020のいずれかの組成物。

[本発明1024]

(3)のドナーポリヌクレオチドが、約80ヌクレオチド～約200ヌクレオチドを含む、本発明1001～1020のいずれかの組成物。

[本発明1025]

(3)のドナーポリヌクレオチドが、標的遺伝子または転写物の少なくとも一部分(例えば、細胞のゲノムの一部分)に対して5、4、3、または2個以下のミスマッチを有するドナーテンプレート配列を含む、本発明1001～1024のいずれかの組成物。

[本発明1026]

(3)のドナーポリヌクレオチドが、標的遺伝子または転写物の少なくとも一部分(例えば、細胞のゲノムの一部分)に対して3または2個以下のミスマッチを有するドナーテンプレート配列を含む、本発明1001～1024のいずれかの組成物。

[本発明1027]

DNAが、細胞のゲノムと比べて改変を含有する、本発明1001～1026のいずれかの組成物。

[本発明1028]

(3)のドナーポリヌクレオチドが、標的遺伝子または転写物の少なくとも一部分(例えば、細胞のゲノムの一部分)に対して少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%相補的または同一であるドナーテンプレート配列を含む、本発明1001～1027のいずれかの組成物。

[本発明1029]

(3)のドナーポリヌクレオチドが、標的遺伝子または転写物の少なくとも一部分(例えば、細胞のゲノムの一部分)に対して相補的または同一であるドナーテンプレート配列を含む、本発明1001～1028のいずれかの組成物。

[本発明1030]

ドナーポリヌクレオチドが、野生型遺伝子をコードする、本発明1029の組成物。

[本発明1031]

(3)のドナーポリヌクレオチドが、細胞のゲノム中のエラーを修正するように構成されている、本発明1001～1030のいずれかの組成物。

[本発明1032]

約10:1～約1:5の、ヌクレアーゼをコードするポリヌクレオチド(例えば、mRNA)対ガイドポリヌクレオチドの重量比を含む、本発明1001～1031のいずれかの組成物

10

20

30

40

50

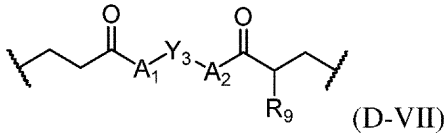




コアは、アルキルアミン(C 18)、ジアルキルアミン(C 36)、ヘテロシクロアルカン(C 12)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり；

繰り返し単位は、分解性ジアシルおよびリンカーを含み；

分解性ジアシル基は、式：

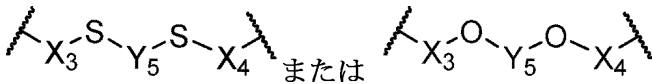


{ 式中：

A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>は、各々独立して、-O-、-S-、または-NR<sub>a</sub>-であり、ここで

R<sub>a</sub>は、水素、アルキル(C 6)、または置換アルキル(C 6)であり；

Y<sub>3</sub>は、アルカンジイル(C 12)、アルケンジイル(C 12)、アレージイル(C 12)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン；または式：



( 式中：

X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>は、アルカンジイル(C 12)、アルケンジイル(C 12)、アレージイル(C 12)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり；

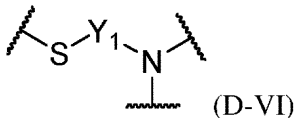
Y<sub>5</sub>は、共有結合、アルカンジイル(C 12)、アルケンジイル(C 12)、アレージイル(C 12)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンである )

の基であり；

R<sub>9</sub>は、アルキル(C 8)または置換アルキル(C 8)である }

を有し、

リンカー基は、式：



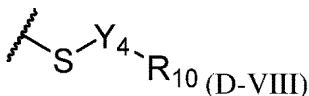
{ 式中：

Y<sub>1</sub>は、アルカンジイル(C 12)、アルケンジイル(C 12)、アレージイル(C 12)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンである }

を有し、

ここで、繰り返し単位がリンカー基を含む場合、nが1より大きいならば該リンカー基は、該リンカー基の窒素および硫黄の両原子に結合している独立した分解性ジアシル基を含み、繰り返し単位中の最初の基は、分解性ジアシル基であり、各リンカー基について、次の繰り返し単位は、該リンカー基の該窒素原子に結合している2つの分解性ジアシル基を含み；nは、該繰り返し単位中に存在するリンカー基の数であり；

末端基は、式：



{ 式中：

Y<sub>4</sub>は、アルカンジイル(C 24)、アルケンジイル(C 24)、またはその置換バージョンであり；

R<sub>10</sub>は、水素、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、または

アリール(C 12)、アルキルアミノ(C 12)、ジアルキルアミノ(C 12)、N-ヘテロシクロアルキル(C 12)、-C(O)N(R<sub>11</sub>)-アルカンジイル(C 6)-ヘテロシクロアルキル(C 12)、

10

20

30

40

50

-C(O)-アルキルアミノ(C<sub>12</sub>), -C(O)-ジアルキルアミノ(C<sub>12</sub>), -C(O)-N-ヘテロシクロアルキル(C<sub>12</sub>)であり、ここで

R<sub>11</sub>は、水素、アルキル(C<sub>6</sub>), または置換アルキル(C<sub>6</sub>)である}を有し、

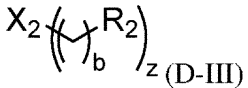
ここで、鎖中の最後の分解性ジアシルは、末端基に結合しており；

nは、0、1、2、3、4、5、または6である]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、本発明1001~1045のいずれかの組成物。

[本発明1047]

式(D-I)中、コアが、式：



10

[式中：

X<sub>2</sub>は、N(R<sub>5</sub>)<sub>y</sub>であり；

R<sub>5</sub>は、水素もしくはアルキル(C<sub>8</sub>), または置換アルキル(C<sub>18</sub>)であり；

yとzの合計が3であるという条件で、yは、0、1、または2であり；

R<sub>2</sub>は、アミノ、ヒドロキシ、もしくはメルカプト、もしくはアルキルアミノ(C<sub>12</sub>), ジアルキルアミノ(C<sub>12</sub>), またはこれらの基のどれかの置換バージョンであり；

20

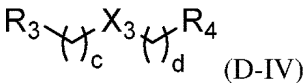
bは、1、2、3、4、5、または6であり；

zとyの合計が3であるという条件で、zは、1、2、3である]

によってさらに定義される、本発明1046の組成物。

[本発明1048]

式(D-I)中、コアが、

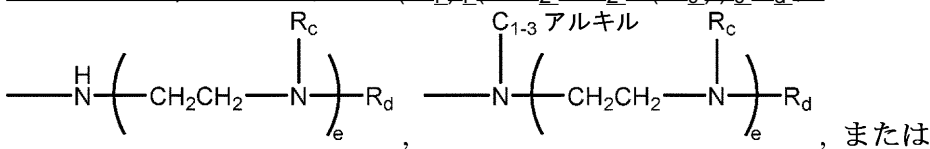


[式中：

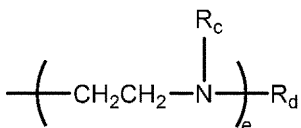
X<sub>3</sub>は、-NR<sub>6</sub>-であり、ここで、R<sub>6</sub>は、水素、アルキル(C<sub>8</sub>), もしくは置換アルキル(C<sub>8</sub>), -O-, もしくはアルキルアミノジイル(C<sub>8</sub>), アルコキシジイル(C<sub>8</sub>), アレーンジイル(C<sub>8</sub>), ヘテロアレーンジイル(C<sub>8</sub>), ヘテロシクロアルカンジイル(C<sub>8</sub>), またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり；

30

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、各々独立して、アミノ、ヒドロキシ、もしくはメルカプト、もしくはアルキルアミノ(C<sub>12</sub>), ジアルキルアミノ(C<sub>12</sub>), またはこれらの基のどれかの置換バージョン；または式：-N(R<sub>f</sub>)<sub>f</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sub>c</sub>))<sub>e</sub>R<sub>d</sub>、



40



{式中：

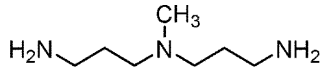
eとfの合計が3であるという条件で、eおよびfは、各々独立して、1、2、または3であり；

R<sub>c</sub>、R<sub>d</sub>、およびR<sub>f</sub>は、各々独立して、水素、アルキル(C<sub>6</sub>), または置換アルキル(C<sub>6</sub>)である}

50



式 (D-I) 中、コアが、



としてさらに定義される、本発明 1046 ~ 1050 のいずれかの組成物。

[本発明 1052]

A<sub>1</sub> および A<sub>2</sub> が、O である、本発明 1046 ~ 1051 のいずれかの組成物。

[本発明 1053]

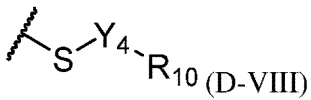
Y<sub>3</sub> が、アルカンジイル (C<sub>12</sub>) または置換アルカンジイル (C<sub>12</sub>) である、本発明 1046 ~ 1052 のいずれかの組成物。

[本発明 1054]

Y<sub>1</sub> が、アルカンジイル (C<sub>12</sub>) または置換アルカンジイル (C<sub>12</sub>) である、本発明 1046 ~ 1053 のいずれかの組成物。

[本発明 1055]

末端基が、



[式中:]

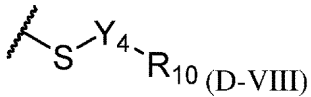
Y<sub>4</sub> は、アルカンジイル (C<sub>18</sub>) またはアルケンジイル (C<sub>18</sub>) であり；

R<sub>10</sub> は、水素である]

としてさらに定義される、本発明 1046 ~ 1054 のいずれかの組成物。

[本発明 1056]

末端基が、



[式中:]

Y<sub>4</sub> は、アルカンジイル (C<sub>18</sub>) であり；

R<sub>10</sub> は、水素である]

としてさらに定義される、本発明 1046 ~ 1055 のいずれかの組成物。

[本発明 1057]

デンドリマーまたはデンドロンが、

10

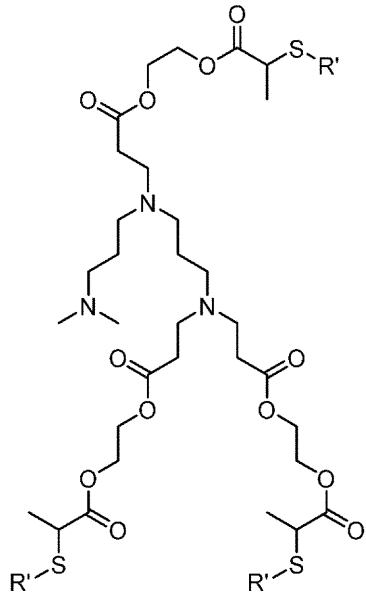
20

30

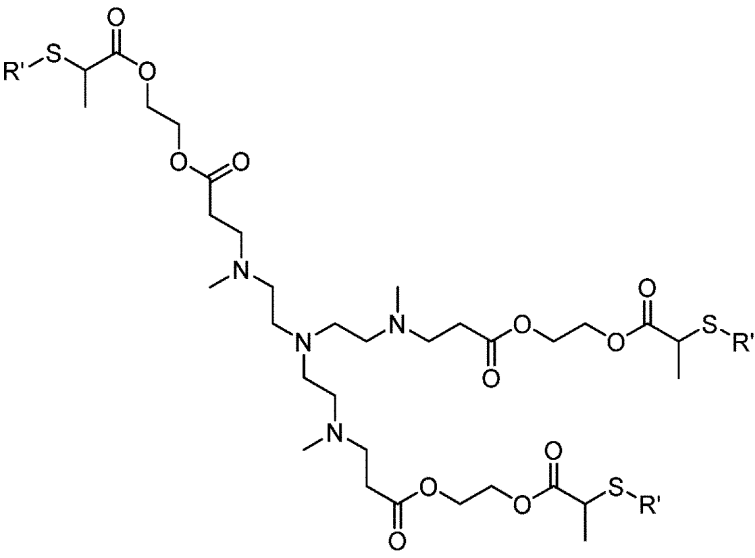
40

50

10



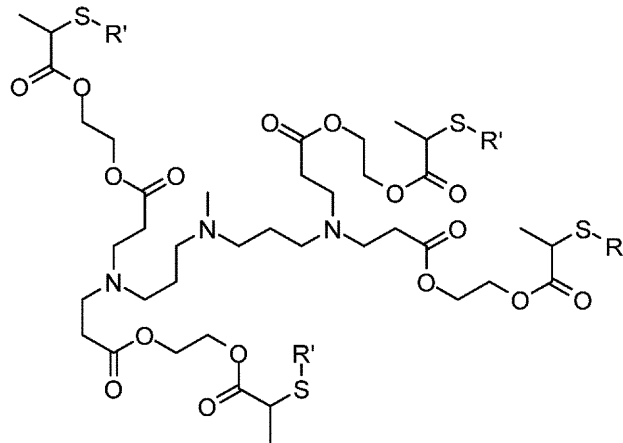
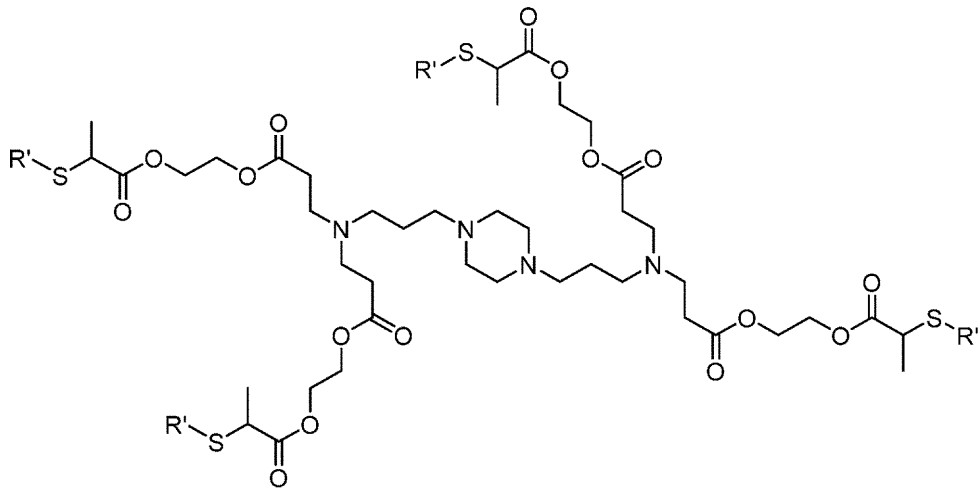
20



30

40

50

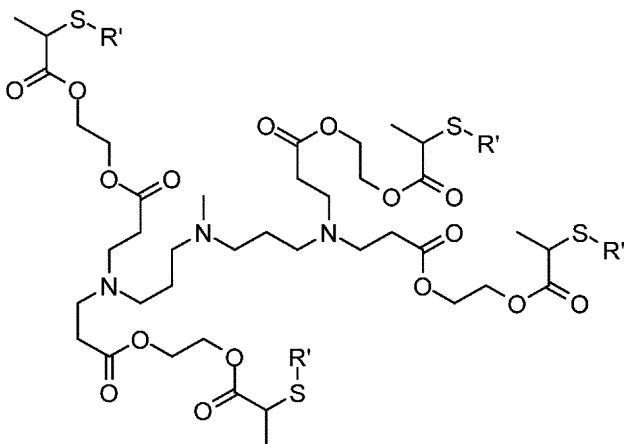


[ 式中 : ]

R'は、アルキル(C<sub>18</sub>)、アルケニル(C<sub>18</sub>)、またはその置換バージョンである ]  
としてさらに定義される、本発明1046~1056のいずれかの組成物。

[本発明1058]

デンドリマーまたはデンドロンが、



[ 式中 : ]

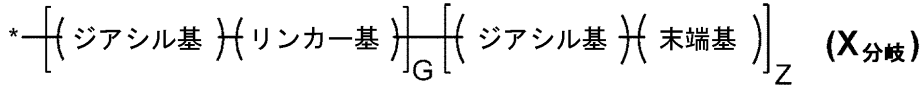
R'は、アルキル(C<sub>18</sub>)、アルケニル(C<sub>18</sub>)、またはその置換バージョンである ]  
としてさらに定義される、本発明1046~1057のいずれかの組成物。

[本発明1059]

デンドリマーまたはデンドロンが、



(b) 複数 (N個) の分岐のうち各分岐は、独立して、構造式 (X分岐) :



{ 式中 :

\* は、コアに対する分岐の結合点を示し ;

g は、1、2、3、または4であり ;

Z = 2 (g-1) であり ;

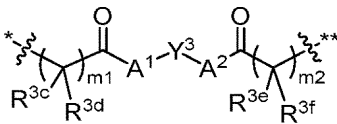
g = 1 の場合、G = 0 であるか ; または g = 1 の場合、

$$G = \sum_{i=0}^{i=g-2} 2^i$$

である }

を含み、

(c) 各ジアシル基は、独立して、構造式 :



{ 式中 :

\* は、その近位端でのジアシル基の結合点を示し ;

\*\* は、その遠位端でのジアシル基の結合点を示し ;

Y<sup>3</sup> は、独立して、出現毎に、置換されていてもよい (例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>) アルキレン、置換されていてもよい (例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>) アルケニレン、または置換されていてもよい (例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>) アレニレン (arenylene) であり ;

A<sup>1</sup> および A<sup>2</sup> は、各々独立して、出現毎に、-O-、-S-、または -NR<sup>4</sup> であり、ここで

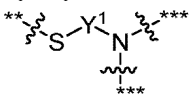
R<sup>4</sup> は、水素または置換されていてもよい (例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルであり ;

m<sup>1</sup> および m<sup>2</sup> は、各々独立して、出現毎に、1、2、または3であり ;

R<sup>3c</sup>、R<sup>3d</sup>、R<sup>3e</sup>、および R<sup>3f</sup> は、各々独立して、出現毎に、水素または置換されていてもよい (例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキルである }

を含み、かつ

(d) 各リンカー基は、独立して、構造式 :



{ 式中 :

\*\* は、近位ジアシル基に対する該リンカーの結合点を示し ;

\*\*\* は、遠位ジアシル基に対する該リンカーの結合点を示し ;

Y<sub>1</sub> は、独立して、出現毎に、置換されていてもよい (例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>) アルキレン、置換されていてもよい (例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>) アルケニレン、または置換されていてもよい (例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>) アレニレンである }

を含み、かつ

(e) 各末端基は、独立して、置換されていてもよい (例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>18</sub>、例えば C<sub>4</sub>~C<sub>18</sub>) アルキルチオール、および置換されていてもよい (例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>18</sub>、例えば C<sub>4</sub>~C<sub>18</sub>) アルケニルチオールから選択される ]

を有する世代 (g) のデンドリマーもしくはデンドロン、またはその薬学的に許容される塩である、本発明 1001 ~ 1045 のいずれかの組成物。

[本発明 1061]

x<sup>1</sup> が、0、1、2、または3である、本発明 1060 の組成物。

10

20

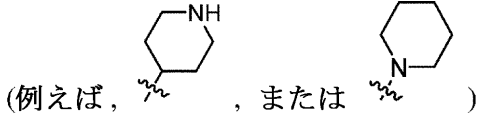
30

40

50

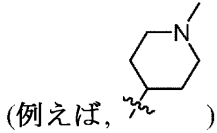
[本発明1062]

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 、および $R^{1g}$  (存在する場合) が、各々独立して、出現毎に、分岐に対する接続点 (例えば、\*によって示される)、水素、または $C_1 \sim C_{12}$ アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、例えば $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ アルキル) であり、ここで、アルキル部分が、 $-OH$ 、 $C_4 \sim C_8$  (例えば、 $C_4 \sim C_6$ ) ヘテロシクロアルキル (例えば、ピペリジニル

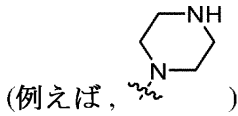


10

$N-(C_1 \sim C_3$ アルキル)-ピペリジニル

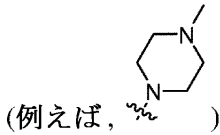


ピペラジニル

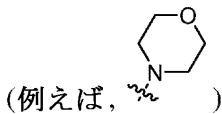


20

$N-(C_1 \sim C_3$ アルキル)-ピペラジジニル

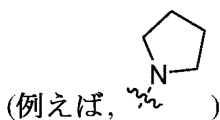


モルホリニル

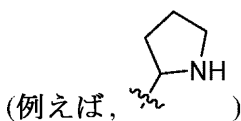


30

$N$ -ピロリジニル

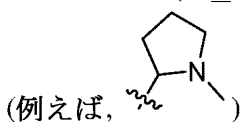


ピロリジニル



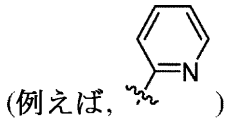
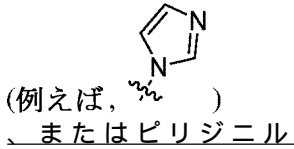
40

または $N-(C_1 \sim C_3$ アルキル)-ピロリジニル



)、(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ )アリール、および $C_3 \sim C_5$ ヘテロアリール (例えば、イミダゾリル

50



から各々独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1060または1061の組成物。

[本発明1063]

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 、および $R^{1g}$  (存在する場合) が、各々独立して、出現毎に、分岐に対する接続点 (例えば、\*によって示される)、水素、または $C_1 \sim C_{12}$ アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、例えば $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ アルキル) であり、ここで、アルキル部分が、1つの置換基-OHで置換されていてもよい、本発明1062の組成物。

[本発明1064]

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ が、各々独立して、出現毎に、水素である、本発明1060~1063のいずれかの組成物。

[本発明1065]

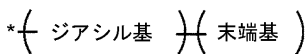
複数 (N個) の分岐が、少なくとも3つ (例えば、少なくとも4つ、または少なくとも5つ) の分岐を含む、本発明1060~1064のいずれかの組成物。

[本発明1066]

$g = 1$  ;  $G = 0$  ; および $Z = 1$ である、本発明1060~1065のいずれかの組成物。

[本発明1067]

複数の分岐のうちの各分岐が、構造式：



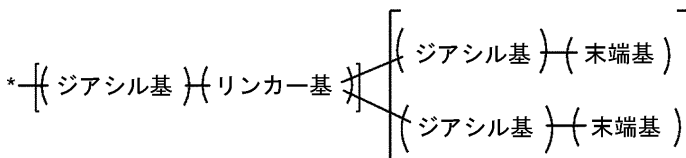
を含む、本発明1066の組成物。

[本発明1068]

$g = 2$  ;  $G = 1$  ; および $Z = 2$ である、本発明1060~1065のいずれかの組成物。

[本発明1069]

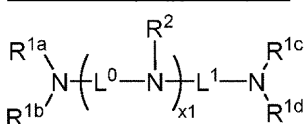
複数の分岐のうちの各分岐が、構造式：



を含む、本発明1068の組成物。

[本発明1070]

コアが、構造式：



を含む、本発明1060~1069のいずれかの組成物。

[本発明1071]

コアが、構造式：

10

20

30

40

50



を有し、式中、\*が、複数の分岐のうちの1つの分岐またはHに対する該コアの結合点を示し、ここで、少なくとも4つ（例えば、少なくとも5つ、または少なくとも6つ）の分岐が、該コアに結合している、本発明1060～1071のいずれかの組成物。

[本発明1075]

A<sup>1</sup>が、-O-または-NH-である、本発明1060～1074のいずれかの組成物。

[本発明1076]

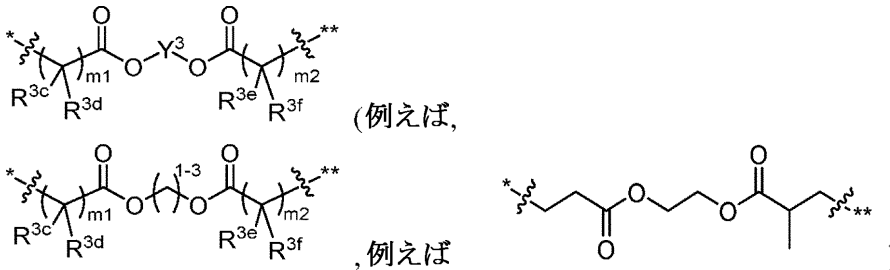
A<sup>2</sup>が、-O-または-NH-である、本発明1060～1075のいずれかの組成物。

[本発明1077]

Y<sup>3</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>、例えばC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>）アルキレンである、本発明1060～1076のいずれかの組成物。

[本発明1078]

ジアシル基が、独立して、出現毎に、構造式：



を含み、任意で、式中、R<sup>3c</sup>、R<sup>3d</sup>、R<sup>3e</sup>、およびR<sup>3f</sup>が、各々独立して、出現毎に、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルである、本発明1060～1077のいずれかの組成物。

[本発明1079]

各末端基が、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>18</sub>（例えば、C<sub>4</sub>～C<sub>18</sub>）アルケニルチオールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>18</sub>（例えば、C<sub>4</sub>～C<sub>18</sub>）アルキルチオールである、本発明1060～1078のいずれかの組成物。

[本発明1080]

各末端基が、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>18</sub>（例えば、C<sub>4</sub>～C<sub>18</sub>）アルケニルチオールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>18</sub>（例えば、C<sub>4</sub>～C<sub>18</sub>）アルキルチオールである、本発明1060～1079のいずれかの組成物。

[本発明1081]

約15～約60の、総脂質組成物に対するイオン化脂質のモル比を含む、本発明1001～1080のいずれかの組成物。

[本発明1082]

総脂質組成物に対するイオン化脂質のモル比が、約25～約50である、本発明1081の組成物。

[本発明1083]

総脂質組成物に対するイオン化脂質のモル比が、約30～約45である、本発明1082の組成物。

[本発明1084]

リン脂質をさらに含む、本発明1001～1083のいずれかの組成物。

[本発明1085]

リン脂質が、1つまたは2つの長鎖アルキルまたはアルケニル基、グリセロールまたはスフィンゴシン、1つまたは2つのリン酸基、および低有機分子を含み、ここで、低有機分子が、アミノ酸、糖、またはアミノ置換アルコキシ基である、本発明1084の組成物。

[本発明1086]

リン脂質が、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC）または1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン（DOPE）である、本発明1084または1085の組成物。

[本発明1087]

10

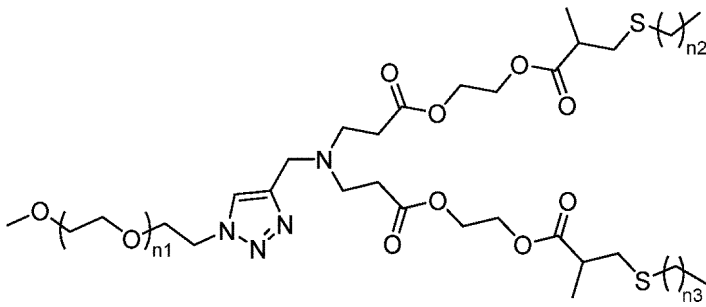
20

30

40

50





[ 式中 : ]

$n_1$  は、5 ~ 250 であり ;

$n_2$  および  $n_3$  は、各々独立して、2 ~ 25 である ]

の化合物である、本発明 1001 ~ 1097 のいずれかの組成物。

[ 本発明 1101 ]

約 0.25 ~ 約 12.5 の、総脂質組成物に対するポリマーコンジュゲート脂質のモル比を含む、本発明 1001 ~ 1100 のいずれかの組成物。

[ 本発明 1102 ]

総脂質組成物に対するポリマーコンジュゲート脂質のモル比が、約 0.5 ~ 約 10 である、本発明 1101 の組成物。

[ 本発明 1103 ]

総脂質組成物に対するポリマーコンジュゲート脂質のモル比が、約 1 ~ 約 6 である、本発明 1102 の組成物。

[ 本発明 1104 ]

約 1,000 : 1 ~ 約 5,000 : 1 の、脂質成分対核酸成分のモル比を含む、本発明 1001 ~ 1103 のいずれかの組成物。

[ 本発明 1105 ]

約 2,000 : 1 ~ 約 4,000 : 1 の脂質成分対核酸成分のモル比を含む、本発明 1104 の組成物。

[ 本発明 1106 ]

約 2,500 : 1 の、脂質成分対核酸成分のモル比を含む、本発明 1105 の組成物。

[ 本発明 1107 ]

4AC3-SC8、コレステロール、DOPE、および DMG-PEG2000 を含む、本発明 1001 ~ 1106 のいずれかの組成物。

[ 本発明 1108 ]

約 38.5 : 30 : 30 : 1.5 の、4AC3-SC8 : コレステロール : DOPE : DMG-PEG2000 のモル比を含む、本発明 1107 の組成物。

[ 本発明 1109 ]

約 1 : 1 ~ 約 20 : 1 の N : P 比を含む、本発明 1001 ~ 1108 のいずれかの組成物。

[ 本発明 1110 ]

N : P 比が、約 2 : 1 ~ 約 10 : 1 である、本発明 1109 の組成物。

[ 本発明 1111 ]

N : P 比が、約 4 : 1 ~ 約 8 : 1 である、本発明 1110 の組成物。

[ 本発明 1112 ]

( A ) 本発明 1001 ~ 1111 のいずれかの組成物 ; および

( B ) 薬学的に許容される担体

を含む、薬学的組成物。

[ 本発明 1113 ]

単位用量として製剤化される、本発明 1112 の薬学的組成物。

[ 本発明 1114 ]

全身投与用に製剤化される、本発明 1112 または 1113 の薬学的組成物。

10

20

30

40

50

[本発明11115]

局所（例えば、注射）用に製剤化される、本発明11112または11113の薬学的組成物。

[本発明11116]

経口的に、脂肪内に、動脈内に、関節内に、頭蓋内に、皮内に、病巣内に、筋肉内に、鼻腔内に、眼内に、心膜内に、腹腔内に、胸膜内に、前立腺内に、直腸内に、くも膜下腔内に、気管内に、腫瘍内に、臍帯内に、腔内に、静脈内に、小胞内に、硝子体内に、リポソームに、局所に、粘膜に、非経口的に、直腸に、結膜下に、皮下に、舌下に、局部に、経類的に、経皮的に、腔に、クリーム状で、脂質組成物状で、カテーテルを介して、洗浄を介して、連続注入を介して、注入を介して、吸入を介して、注射を介して、局所送達を介して、または局所灌流を介して投与するために製剤化される、本発明11112または11113の薬学的組成物。

10

[本発明11117]

相同組換え修復において使用するための、本発明1001～11116のいずれかの組成物。

[本発明11118]

使用が、1つの細胞を本発明1001～11116のいずれかの組成物の有効量と接触させることを含む、本発明11117の使用のための組成物。

[本発明11119]

使用が、複数の細胞を本発明1001～11116のいずれかの組成物の有効量と接触させることを含む、本発明11117の使用のための組成物。

[本発明11120]

前記接触が、前記複数の細胞の少なくとも10%において改変された遺伝子または転写物プロファイルを提供する、本発明11119の使用のための組成物。

20

[本発明11121]

前記接触がインビトロである、本発明11118～11120のいずれかの使用のための組成物。

[本発明11122]

前記接触がエクスピボである、本発明11118～11120のいずれかの使用のための組成物。

[本発明11123]

前記接触がインピボである、本発明11118～11120のいずれかの使用のための組成物。

[本発明11124]

前記接触が、前記1つの細胞または前記複数の細胞を含む対象に前記組成物の有効量を投与することを含む、本発明11118～11120のいずれかの使用のための組成物。

30

[本発明11125]

前記接触が、前記1つの細胞または前記複数の細胞における少なくとも1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、または35%の相同組換え修復（HDR）率を提供する、本発明11118～11124のいずれかの使用のための組成物。

[本発明11126]

前記接触が、前記1つの細胞または前記複数の細胞における少なくとも20%、25%、30%、または35%の相同組換え修復（HDR）率を提供する、本発明11118～11124のいずれかの使用のための組成物。

[本発明11127]

前記接触が、前記1つの細胞または前記複数の細胞における10%、5%、2%、または1%以下のオフターゲットまたは/および欠失（インデル）率を提供する、本発明11118～11125のいずれかの使用のための組成物。

40

[本発明11128]

前記接触が、前記1つの細胞または前記複数の細胞における少なくとも15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、または50%のオンターゲット修復率を提供する、本発明11118～11125のいずれかの使用のための組成物。

[本発明11129]

前記接触が、前記1つの細胞または前記複数の細胞における少なくとも30%、35%、40%、45%、または50%のオンターゲット修復率を提供する、本発明11118～11128の

50

いずれかの使用のための組成物。

[本発明1130]

細胞において標的遺伝子または転写物を修復するための方法であって、細胞を本発明1001~1129のいずれかの組成物の有効量と接触させる工程を含む、前記方法。

[本発明1131]

細胞のゲノムに対して相同組換え修復(HDR)を実施する方法であって、細胞を本発明1001~1129のいずれかの組成物の有効量と接触させる工程を含む、前記方法。

[本発明1132]

前記接触させる工程が、前記1つの細胞を含む複数の細胞を接触させることを含む、本発明1130または1131の方法。

10

[本発明1133]

前記接触させる工程が、前記1つの細胞を含む対象に前記組成物を投与することを含む、本発明1130~1132のいずれかの方法。

[本発明1134]

その必要がある対象における疾患または障害を治療する方法であって、対象に、本発明1001~1129のいずれかの組成物の有効量を投与する工程を含む、前記方法。

[本発明1135]

疾患または障害が、遺伝性の疾患または障害である、本発明1134の方法。

[本発明1136]

疾患または障害が、前記対象における標的遺伝子または転写物の異常な発現または活性に関連する、本発明1134の方法。

20

[本発明1137]

前記対象に第2の療法を投与する工程をさらに含む、本発明1134~1136のいずれかの方法。

[本発明1138]

前記対象に前記組成物を1回投与する工程をさらに含む、本発明1134~1137のいずれかの方法。

[本発明1139]

前記対象に前記組成物を2回以上投与する工程をさらに含む、本発明1134~1137のいずれかの方法。

30

本開示の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、この詳細な説明から、当業者には本発明の趣旨および範囲内の様々な変更および改変が明らかになることから、詳細な説明および具体的な例は、本発明の具体的な態様を示しつつも、例証としてのみ与えられるものと理解されるべきである。単に、特定の化合物が1つの特定の一般式に帰するという理由だけで、それが、別の一般式に属することができないことを意味するわけではないことに留意されたい。

40

50