(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-511463
(P2024-511463A)
(43)公表日　令和6年3月13日(2024.3.13)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*9/72 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/72	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*9/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/12	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*47/24 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/24	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*47/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/28	
Ａ６１Ｋ	*47/34 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/34	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全254頁）　最終頁に続く

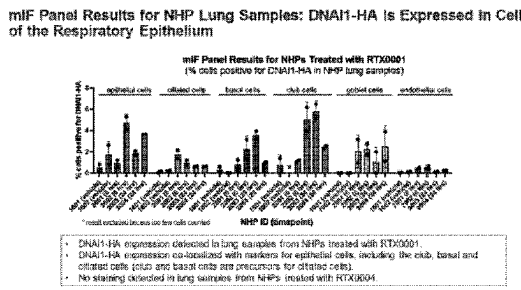
(21)出願番号　特願2023-558515(P2023-558515)
(86)(22)出願日　令和4年3月22日(2022.3.22)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月21日(2023.11.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/021442
(87)国際公開番号　WO2022/204219
(87)国際公開日　令和4年9月29日(2022.9.29)
(31)優先権主張番号　63/164,523
(32)優先日　令和3年3月22日(2021.3.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/229,497
(32)優先日　令和3年8月4日(2021.8.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/305,426
最終頁に続く

(71)出願人　523360496
リコード セラピューティクス，インク．
ＲｅＣｏｄｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国 ９４０２５ カリフォルニア メンローパーク オブライエン ドライヴ １１４０
１１４０ Ｏ’Ｂｒｉｅｎ Ｄｒｉｖｅ，Ｍｅｎｌｏ Ｐａｒｋ，ＣＡ ９４０２５，Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ
(71)出願人　500039463
ボード オブ リージェンツ，ザ ユニバーシティ オブ テキサス システム
ＢＯＡＲＤ ＯＦ ＲＥＧＥＮＴＳ，ＴＨ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　細胞への標的送達のための組成物および方法

(57)【要約】
本明細書には、対象の細胞への強力な送達のための組成物、キットおよび方法が記載される。細胞は、基底細胞、繊毛細胞、または分泌細胞などの特定の細胞型であり得る。場合によっては、細胞は、特定の細胞型の肺細胞であり得る。また、本明細書には、脂質組成物に組み合わせされた治療剤または予防剤を含む医薬組成物も記載される。脂質組成物は、イオン化可能なカチオン性脂質、リン脂質、および選択的臓器ターゲティング脂質を含み得る。さらに、本明細書には、脂質組成物を用いて製剤化された治療剤または予防剤の高力価の剤形が記載される。

Fig. 16A

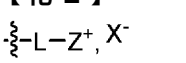


10

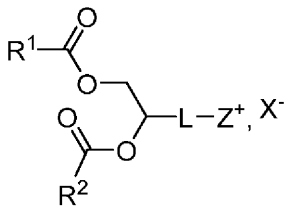
20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
脂質組成物と組み合わされた治療剤を含むエアロゾル組成物であって、
前記脂質組成物は、
（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、
（ｉｉ）前記イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質と
を含み、
前記ＳＯＲＴ脂質は、以下のうちの１つ以上：
（ａ）基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、前記対象の肺細胞における（例えば、１．１倍または１０倍の）より大きな治療効果；
（ｂ）基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、前記対象の（例えば、１．１倍または１０倍の）より大きな複数の（例えば、細胞型の）肺細胞における治療効果；
（ｃ）第１の複数の第１の細胞型の肺細胞、および（例えば、１．１倍または１０倍の）より大きな第２の複数の第２の細胞型の肺細胞における治療効果；ならびに
（ｄ）前記対象の第２の細胞型の第２の肺細胞における治療効果と比較して、前記対象の第１の細胞型の第１の肺細胞における（例えば、１．１倍または１０倍の）より大きな治療効果
によって特徴付けられる前記治療剤の送達をもたらすように構成される、
エアロゾル組成物。
【請求項２】
前記脂質組成物が、（ｉｉｉ）リン脂質をさらに含む、請求項１記載のエアロゾル組成物。
【請求項３】
エアロゾル液滴が、ネブライザーによって７０ｍＬ／分以下の噴霧吸入速度で生成される、請求項１または２記載のエアロゾル組成物。
【請求項４】
前記エアロゾル液滴が、約０．５ミクロン（μｍ）～約１０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する、請求項１から３までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項５】
前記液滴サイズが、保存条件下で約２４時間の持続期間にわたって約５０％未満変動する、請求項１から４までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項６】
前記エアロゾル組成物の液滴が、約３以下の幾何標準偏差（ＧＳＤ）によって特徴付けられる、請求項１から５までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項７】
前記脂質組成物が、約２０％～約６５％のモル百分率で前記ＳＯＲＴ脂質を含む、請求項１から６までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項８】
前記脂質組成物が、約５％～約３０％のモル百分率で前記イオン化可能なカチオン性脂質を含む、請求項１から７までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項９】
前記脂質組成物が、約８％～約２３％のモル百分率で前記リン脂質を含む、請求項１から８までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項１０】
前記リン脂質がエチルホスホコリンではない、請求項１から９までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項１１】

前記脂質組成物が、ステロイドまたはステロイド誘導体をさらに含む、請求項１から１０までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項１２】
前記脂質組成物が、約１５％～約４６％のモル百分率で前記ステロイドまたはステロイド誘導体を含む、請求項１１記載のエアロゾル組成物。
【請求項１３】
前記脂質組成物が、ポリマー複合脂質（例えば、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）複合脂質）をさらに含む、請求項１から１２までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項１４】
前記脂質組成物が、約０．５％～約１０％のモル百分率で前記ポリマー複合脂質を含む、請求項１３記載のエアロゾル組成物。
【請求項１５】
前記ＳＯＲＴ脂質が、永久的に正に帯電した部分（例えば、第四級アンモニウムイオン）を含む、請求項１から１４までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項１６】
前記ＳＯＲＴ脂質が、イオン化可能な正に帯電した部分（例えば、第三級アミン）を含む、請求項１から１４までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項１７】
前記ＳＯＲＴ脂質が、ホスホコリン脂質（例えば、飽和または不飽和）である、請求項１から１５までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項１８】
前記ＳＯＲＴ脂質がエチルホスホコリンである、請求項１７記載のエアロゾル組成物。
【請求項１９】
前記ＳＯＲＴ脂質が、構造式：
【化１】

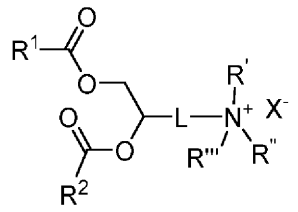


を有するヘッド基を含み、Ｌは、（例えば、生分解性）リンカーであり、Z^+は、正に帯電した部分（例えば、第四級アンモニウムイオン）であり、X^-は、対イオンである、請求項１から１８までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項２０】
前記ＳＯＲＴ脂質が、構造式：
【化２】



を有し、式中、R_1およびR_2は、各々独立して、任意選択的に置換されたC_6～C_{24}アルキル、または任意選択的に置換されたC_6～C_{24}アルケニルである、請求項１９記載のエアロゾル組成物。
【請求項２１】
前記ＳＯＲＴ脂質が、構造式：

【化３】

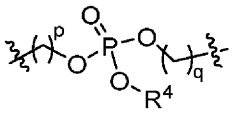


を有する、請求項１９記載のエアロゾル組成物。

【請求項２２】

Ｌが、

【化４】



であり、

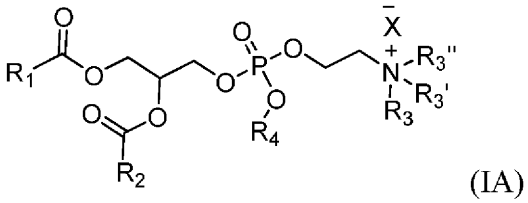
ｐおよびｑは、各々独立して、１、２、または３であり、

Ｒ^{4}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項２１記載のエアロゾル組成物。

【請求項２３】

前記ＳＯＲＴ脂質が、構造式：

【化５】



(IA)

を有し、

式中、

Ｒ$_{1}$およびＲ$_{2}$は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、

Ｒ$_{3}$、Ｒ$_{3}$’およびＲ$_{3}$’’は、各々独立して、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、

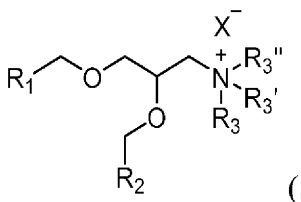
Ｒ$_{4}$は、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、

Ｘ$^{-}$は、一価のアニオンである、請求項１９記載のエアロゾル組成物。

【請求項２４】

前記ＳＯＲＴ脂質が、構造式：

【化６】



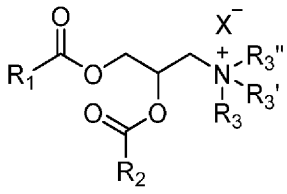
(S-III)

を有し、

式中、

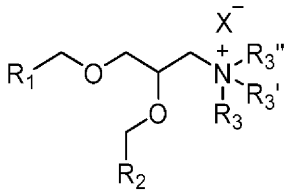
Ｒ$_{1}$およびＲ$_{2}$は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４

）、またはいずれかの基の置換体であり、
　Ｒ３、Ｒ３’およびＲ３’’は、各々独立して、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、
　Ｘ－は、一価のアニオンである、請求項１から１８までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項２５】
　前記ＳＯＲＴ脂質が、構造式：
【化７】



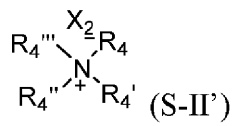
(S-I’)

を有し、
　式中、
　Ｒ１およびＲ２は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、
　Ｒ３、Ｒ３’およびＲ３’’は、各々独立して、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、
　Ｘ－は、一価のアニオンである、請求項１から１８までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項２６】
　前記ＳＯＲＴ脂質が、構造式：
【化８】



(S-III)

を有し、
　式中、
　Ｒ１およびＲ２は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、
　Ｒ３、Ｒ３’およびＲ３’’は、各々独立して、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、
　Ｘ－は、一価のアニオンである、請求項１から１８までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項２７】
　前記ＳＯＲＴ脂質が、構造式：
【化９】



(S-II’)

を有し、
　式中、

R_4およびR_4’は、各々独立して、アルキル（C_6～C_{24}）、アルケニル（C_6～C_{24}）、またはいずれかの基の置換体であり、

R_4’’は、アルキル（$C \leqq 24$）、アルケニル（$C \leqq 24$）、またはいずれかの基の置換体であり、

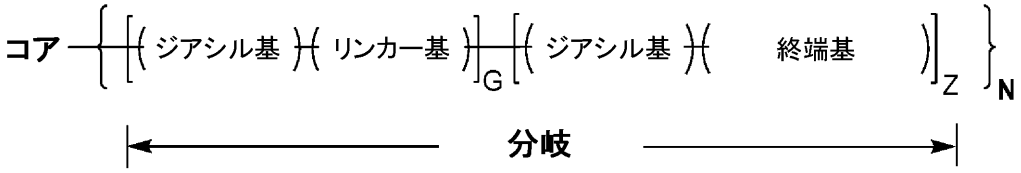
R_4’’’は、アルキル（C_1～C_8）、アルケニル（C_2～C_8）、またはいずれかの基の置換体であり、

X_2は、一価のアニオンである、請求項１から１８までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。

【請求項２８】

前記イオン化可能なカチオン性脂質が、構造式：

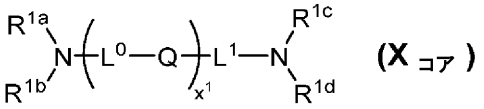
【化１０】



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得る塩であり、式中、

（ａ）前記コアは、構造式（$X_{コア}$）：

【化１１】



を含み、

式中、

Ｑは、各出現時に独立して、共有結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－NR^2－、または－$CR^{3a}R^{3b}$－であり、

R^2は、各出現時に独立して、R^{1g}または－L^2－$NR^{1e}R^{1f}$であり、

R^{3a}およびR^{3b}は、各出現時に各々独立して、水素または任意選択的に置換された（例えば、C_1～C_6であって、C_1～C_3などの）アルキルであり、

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、およびR^{1g}（存在する場合）は、各出現時に各々独立して、分岐への接続点、水素、または任意選択的に置換された（例えば、C_1～C_{12}）アルキルであり、

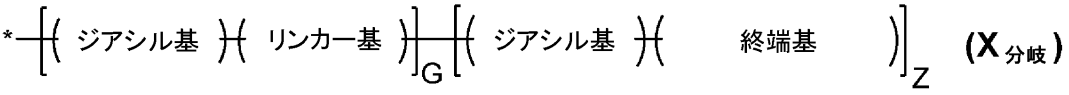
L^0、L^1、およびL^2は、各出現時に各々独立して、共有結合、（例えば、C_1～C_{12}であって、C_1～C_6もしくはC_1～C_3などの）アルキレン、（例えば、C_1～C_{12}であって、C_1～C_8もしくはC_1～C_6などの）ヘテロアルキレン（例えば、C_2～C_8アルキレンオキシドであって、オリゴ（エチレンオキシド）など））、［（例えば、C_1～C_6）アルキレン］－［（例えば、C_4～C_6）ヘテロシクロアルキル］－［（例えば、C_1～C_6）アルキレン］、［（例えば、C_1～C_6）アルキレン］－（アリーレン）－［（例えば、C_1～C_6）アルキレン］（例えば、［（例えば、C_1～C_6）アルキレン］－フェニレン－［（例えば、C_1～C_6）アルキレン］）、（例えば、C_1～C_6）ヘテロシクロアルキル、およびアリーレン（例えば、フェニレン）から選択されるか、または

代替的には、L^1の一部が、R^{1c}およびR^{1d}のうちの１つと、（例えば、C_4～C_6）ヘテロシクロアルキル（例えば、１つもしくは２つの窒素原子と、任意選択的に、酸素および硫黄から選択される追加のヘテロ原子とを含有する）を形成し、

x^1は、０、１、２、３、４、５、または６であり、

（ｂ）複数（Ｎ個）の分岐の各分岐は、独立して、構造式（$X_{分岐}$）：

【化１２】



を含み、

式中、

＊は、前記分岐と前記コアとの結合点を示し、

ｇは１、２、３、または４であり、

Ｚ＝２（ｇ－１）であり、

ｇ＝１の場合はＧ＝０；またはｇ≠１の場合はＧ＝

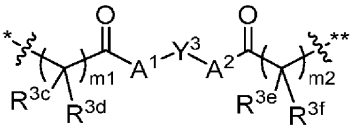
【数１】

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

であり、

（ｃ）各ジアシル基は、独立して、構造式

【化１３】



を含み、

式中、

＊は、前記ジアシル基のその近位端での結合点を示し、

＊＊は、前記ジアシル基のその遠位端での結合点を示し、

Ｙ^{3}は、各出現時に独立して、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキレン、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルケニレン、または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アレニレンであり、

Ａ^{1}およびＡ^{2}は、各出現時に各々独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ^{4}－であり、

式中、

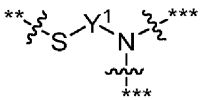
Ｒ^{4}は、水素または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルであり、

ｍ^{1}およびｍ^{2}は、各出現時に各々独立して、１、２、または３であり、

Ｒ^{3c}、Ｒ^{3d}、Ｒ^{3e}、およびＲ^{3f}は、各出現時に各々独立して、水素または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$）アルキルであり、

（ｄ）各リンカー基は、独立して、構造式

【化１４】



を含み、

式中、

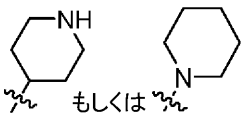
＊＊は、前記リンカーと近位ジアシル基との結合点を示し、

＊＊＊は、前記リンカーと遠位ジアシル基との結合点を示し、

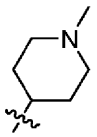
Ｙ^{1}は、各出現時に独立して、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキレン、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルケニレン、または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アレニレンであり、

（ｅ）各終端基は、独立して、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$であって、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{18}$などの）アルキルチオール、および任意選択的に置換された（例えば、

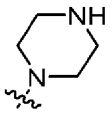
Ｃ１～Ｃ１８であって、Ｃ４～Ｃ１８などの）アルケニルチオールから選択される、請求項１から２７までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項２９】
ｘ１が、０、１、２、または３である、請求項２８記載のエアロゾル組成物。
【請求項３０】
Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ｃ、Ｒ１ｄ、Ｒ１ｅ、Ｒ１ｆ、およびＲ１ｇ（存在する場合）が、各出現時に各々独立して、分岐への接続点（例えば、＊によって示される）、水素、またはＣ１～Ｃ１２アルキル（例えば、Ｃ１～Ｃ８アルキルであって、Ｃ１～Ｃ６アルキルもしくはＣ１～Ｃ３アルキルなど）であり、前記アルキル部分は、－ＯＨ、Ｃ４～Ｃ８（例えば、Ｃ４～Ｃ６）ヘテロシクロアルキル（例えば、ピペリジニル（例えば、
【化１５】



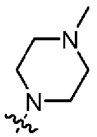
）、Ｎ－（Ｃ１～Ｃ３アルキル）－ピペリジニル（例えば、
【化１６】



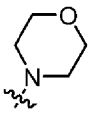
）、ピペラジニル（例えば、
【化１７】



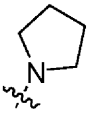
）、Ｎ－（Ｃ１～Ｃ３アルキル）－ピペラジニル（例えば、
【化１８】



）、モルホリニル（例えば、
【化１９】

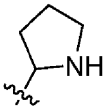


）、Ｎ－ピロリジニル（例えば、
【化２０】

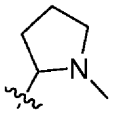


）、ピロリジニル（例えば、

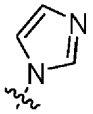
【化２１】



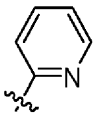
）、またはＮ－（Ｃ１～Ｃ３アルキル）－ピロリジニル（例えば、
【化２２】



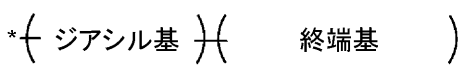
））、（例えば、Ｃ６～Ｃ１０）アリール、およびＣ３～Ｃ５ヘテロアリール（例えば、イミダゾリル（例えば、
【化２３】



）またはピリジニル（例えば、
【化２４】



））から各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される、請求項２８または２９記載のエアロゾル組成物。
【請求項３１】
Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ｃ、Ｒ１ｄ、Ｒ１ｅ、Ｒ１ｆ、およびＲ１ｇ（存在する場合）が、各出現時に各々独立して、分岐への接続点（例えば、＊によって示される）、水素、またはＣ１～Ｃ１２アルキル（例えば、Ｃ１～Ｃ８アルキルであって、Ｃ１～Ｃ６アルキルもしくはＣ１～Ｃ３アルキルなど）であり、前記アルキル部分は、１つの置換基－ＯＨで任意選択的に置換される、請求項３０記載のエアロゾル組成物。
【請求項３２】
Ｒ３ａおよびＲ３ｂが、各出現時に各々独立して、水素である、請求項２８から３１までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項３３】
前記複数（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、請求項２８から３２までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項３４】
ｇ＝１、Ｇ＝０、およびＺ＝１である、請求項２８から３３までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。
【請求項３５】
前記複数の分岐のうちの各分岐が、構造式
【化２５】



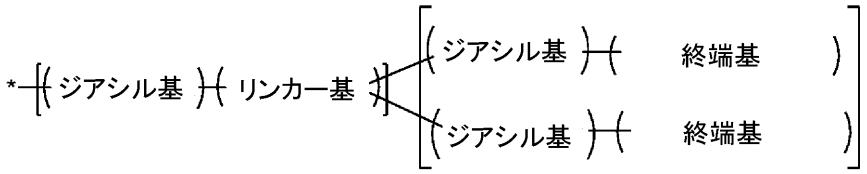
を含む、請求項３４記載のエアロゾル組成物。
【請求項３６】

ｇ＝２、Ｇ＝１、およびＺ＝２である、請求項２８から３３までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。

【請求項３７】

前記複数の分岐のうちの各分岐が、構造式：

【化２６】

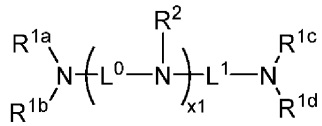


を含む、請求項３６記載のエアロゾル組成物。

【請求項３８】

前記コアが、構造式：

【化２７】

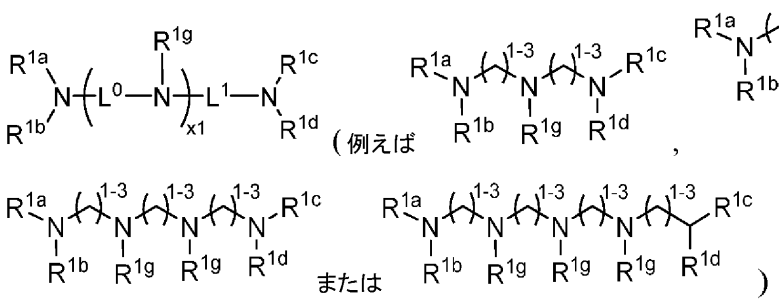


を含む、請求項２８から３７までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。

【請求項３９】

前記コアが、構造式：

【化２８】

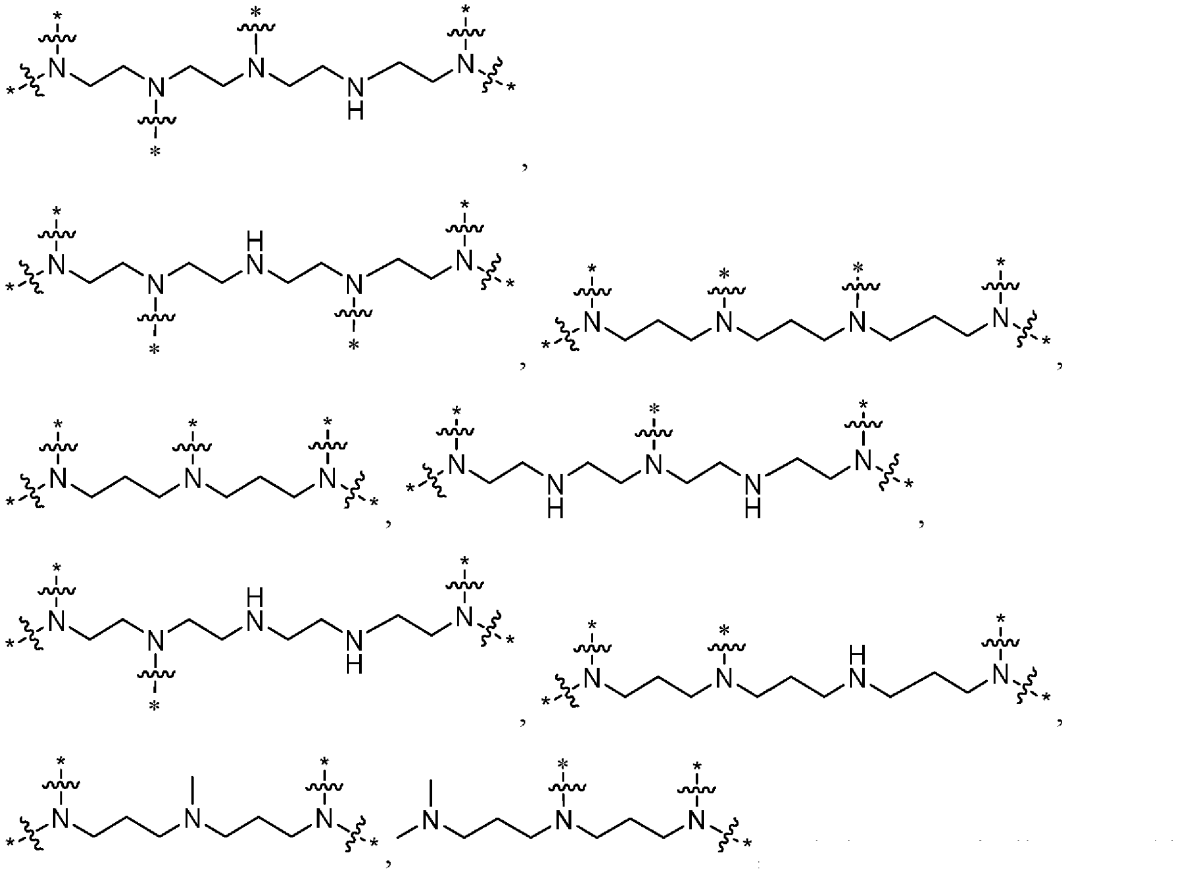


を含む、請求項３８記載のエアロゾル組成物。

【請求項４０】

前記コアが、

【化２９】

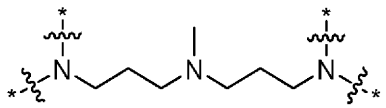


およびその薬学的に許容され得る塩からなる群より選択される構造式を含み、式中、＊は、前記コアと前記複数の分岐のうちの１つの分岐との結合点を示す、請求項２８から３７までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。

【請求項４１】

前記コアが、構造

【化３０】

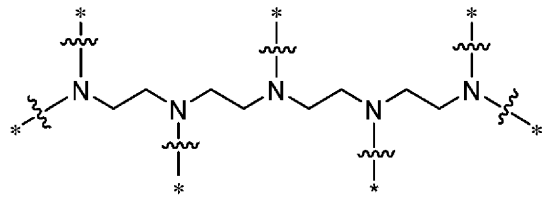


を有し、式中、＊は、前記コアと前記複数の分岐のうちの１つの分岐またはＨとの結合点を示し、少なくとも２つ（例えば、少なくとも３つ、または少なくとも４つ）の分岐が前記コアに結合されている、請求項２８から３７までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。

【請求項４２】

前記コアが、構造

【化３１】



を有し、式中、＊は、前記コアと前記複数の分岐のうちの１つの分岐またはＨとの結合点を示し、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）の分岐が前

記コアに結合されている、請求項２８から３７までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。

【請求項４３】

A^1が、－Ｏ－または－ＮＨ－である、請求項２８から４２までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。

【請求項４４】

A^2が、－Ｏ－または－ＮＨ－である、請求項２８から４３までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。

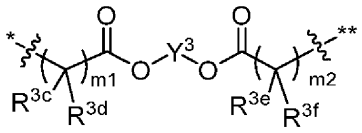
【請求項４５】

Y^3が、C_1～C_{12}（例えば、C_1～C_6であって、C_1～C_3などの）アルキレンである、請求項２８から４４までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。

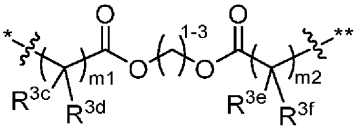
【請求項４６】

前記ジアシル基が、各出現時に独立して、構造式

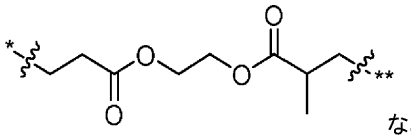
【化３２】



（例えば



であって、



など）

を含み、任意選択的に、式中、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、およびR^{3f}は、各出現時に各々独立して、水素またはC_1～C_3アルキルである、請求項２８から４５までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。

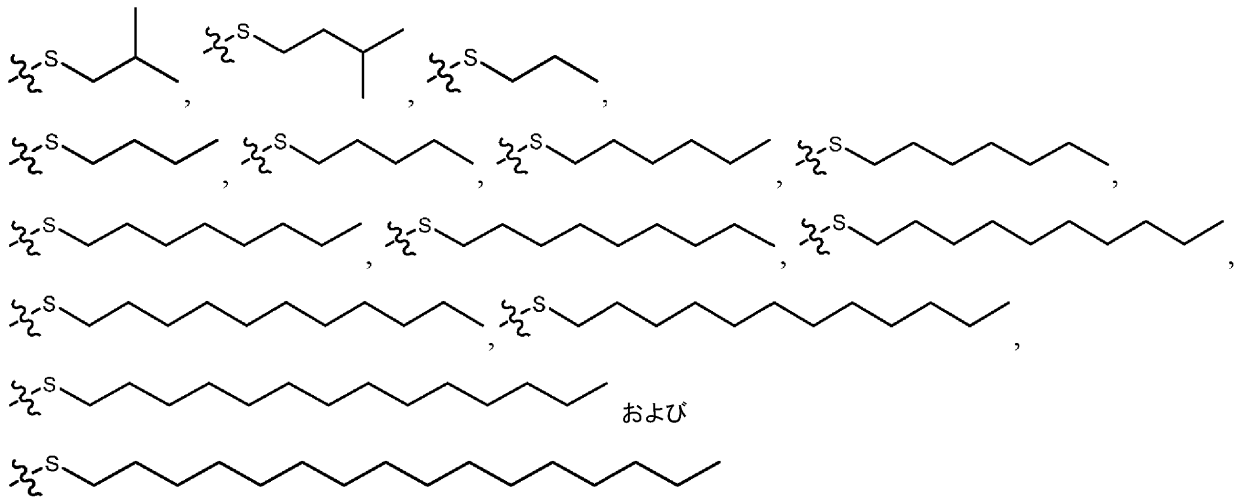
【請求項４７】

各終端基が、独立して、C_1～C_{18}（例えば、C_4～C_{18}）アルケニルチオールまたはC_1～C_{18}（例えば、C_4～C_{18}）アルキルチオールである、請求項２８から４６までのいずれか１項記載のエアロゾル組成物。

【請求項４８】

各終端基が、

【化３３】



および

からなる群より独立して選択される、請求項４７記載のエアロゾル組成物。

【請求項４９】

前記イオン化可能なカチオン性脂質が、第４表に記載されるもの、またはその薬学的に

許容され得る塩、または前記脂質および前記その薬学的に許容され得る塩のサブセットから選択される、請求項２８記載のエアロゾル組成物。

【請求項５０】

対象の肺細胞への強力な送達のための方法であって、

（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、

（ｉｉ）前記イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質と

を含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含むエアロゾル組成物を前記対象に投与することを含み、

（例えば、ある量の）前記ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物（例えば、前記ＳＯＲＴ脂質の前記量を含まない）を用いて達成される治療効果と比較して、（例えば、約１．１倍または１０倍の）より大きな治療効果によって特徴付けられる、前記対象の前記細胞への前記治療剤の送達をもたらす、方法。

【請求項５１】

対象の肺細胞への強力な送達のための方法であって、

（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、

（ｉｉ）前記イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質と

を含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含むエアロゾル組成物を前記対象に投与することを含み、

（例えば、ある量の）前記ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物（例えば、前記ＳＯＲＴ脂質の前記量を含まない）を用いて達成される治療効果と比較して、（例えば、約１．１倍または１０倍の）より大きな複数の肺細胞における治療効果によって特徴付けられる、前記対象の細胞への前記治療剤の送達をもたらす、方法。

【請求項５２】

対象の肺細胞への標的化送達のための方法であって、

（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、

（ｉｉ）前記イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質と

を含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含むエアロゾル組成物を前記対象に投与することを含み、

（例えば、ある量の）前記ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、細胞型のより多くの割合に前記治療剤の送達をもたらす、方法。

【請求項５３】

対象の肺細胞への標的化送達のための方法であって、

（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、

（ｉｉ）前記イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質と

を含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含むエアロゾル組成物を前記対象に投与することを含み、（例えば、ある量の）前記ＳＯＲＴ脂質は、第１の複数の第１の細胞型の肺細胞、および（例えば、約１．１倍または約１０倍の）より大きな第２の複数の第２の細胞型の肺細胞における治療効果によって特徴付けられる、前記対象の細胞への前記治療剤の送達をもたらす、方法。

【請求項５４】

対象の肺細胞への標的化送達のための方法であって、

（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、

（ｉｉ）前記イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質と

を含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含むエアロゾル組成物を前記対象に投与することを含み、

（例えば、ある量の）前記ＳＯＲＴ脂質は、前記対象の第２の細胞型の第２の肺細胞における治療効果と比較して、前記対象の第１の細胞型の第１の肺細胞における（例えば、約１．１倍または１０倍の）より大きな治療効果によって特徴付けられる、前記対象の細胞への前記治療剤の送達をもたらし、

前記第１の細胞型は前記第２の細胞型と異なる、方法。

【請求項５５】

前記エアロゾル組成物が、請求項１から４９までのいずれか１項に従って製剤化される、請求項５０から５４までのいずれか１項記載の方法。

【請求項５６】

前記対象が、前記治療剤に応答する可能性があると判定される、請求項５０から５５までのいずれか１項記載の方法。

【請求項５７】

前記対象が、標的遺伝子において（例えば、ミスセンスまたはナンセンス）突然変異を有すると判定される、請求項５０から５６までのいずれか１項記載の方法。

【請求項５８】

前記標的遺伝子における前記突然変異が、遺伝性疾患または障害に関連する、請求項５７記載の方法。

【請求項５９】

前記対象が、標的遺伝子に対応するタンパク質またはポリヌクレオチドの異常な発現または活性を示すと判定される、請求項５０から５８までのいずれか１項記載の方法。

【請求項６０】

前記タンパク質またはポリヌクレオチドの前記異常な発現または活性が、遺伝性疾患または障害に関連する、請求項５９記載の方法。

【請求項６１】

前記対象が、マウス、ラット、サル、およびヒトからなる群より選択される、請求項５０から６０までのいずれか１項記載の方法。

【請求項６２】

前記治療剤が、化合物、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、またはそれらの組み合わせを含む、請求項５０から６１までのいずれか１項記載の方法。

【請求項６３】

前記治療剤が、低分子干渉リボ核酸（ｓｉＲＮＡ）、ショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、マイクロリボ核酸（ｍｉＲＮＡ）、一次マイクロリボ核酸（ｐｒｉ－ｍｉＲＮＡ）、長鎖ノンコーディングＲＮＡ（ｌｎｃＲＮＡ）、メッセンジャーリボ核酸（ｍＲＮＡ）、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）関連核酸、ＣＲＩＳＰＲ－ＲＮＡ（ｃｒＲＮＡ）、単一ガイドリボ核酸（ｓｇＲＮＡ）、トランス活性化ＣＲＩＳＰＲリボ核酸（ｔｒａｃｒＲＮＡ）、プラスミドデオキシリボ核酸（ｐＤＮＡ）、トランスファーリボ核酸（ｔＲＮＡ）、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）、アンチセンスリボ核酸（ＲＮＡ）、ガイドリボ核酸、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、二本鎖デオキシリボ核酸（ｄｓＤＮＡ）、一本鎖デオキシリボ核酸（ｓｓＤＮＡ）、一本鎖リボ核酸（ｓｓＲＮＡ）、または二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）、ＣＲＳＩＰＲ関連（Ｃａｓ）タンパク質、またはそれらの組み合わせを含む、請求項６２記載の方法。

【請求項６４】

前記治療剤が、異種メッセンジャーリボヌクレオチド（ｍＲＮＡ）を含み、前記投与が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺上皮細胞において検出可能な、前記異種ｍＲＮＡによってコードされるタンパク質の発現、活性、または効果をもたらす、請求項６３記載の方法。

【請求項６５】

前記治療剤が、異種メッセンジャーリボヌクレオチド（ｍＲＮＡ）を含み、前記投与が、前記対象の少なくとも約２％、５％、または１０％の肺繊毛細胞において検出可能な、前記異種ｍＲＮＡによってコードされるタンパク質の発現、活性、または効果をもたらす

、請求項６３記載の方法。
【請求項６６】
前記治療剤が、異種メッセンジャーリボヌクレオチド（ｍＲＮＡ）を含み、前記投与が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺分泌細胞において検出可能な、前記異種ｍＲＮＡによってコードされるタンパク質の発現、活性、または効果をもたらす、請求項６３記載の方法。
【請求項６７】
前記治療剤が、異種メッセンジャーリボヌクレオチド（ｍＲＮＡ）を含み、前記投与が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺クラブ細胞において検出可能な、前記異種ｍＲＮＡによってコードされるタンパク質の発現、活性、または効果をもたらす、請求項６３記載の方法。
【請求項６８】
前記治療剤が、異種メッセンジャーリボヌクレオチド（ｍＲＮＡ）を含み、前記投与が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺杯状細胞において検出可能な、前記異種ｍＲＮＡによってコードされるタンパク質の発現、活性、または効果をもたらす、請求項６３記載の方法。
【請求項６９】
前記治療剤が、異種メッセンジャーリボヌクレオチド（ｍＲＮＡ）を含み、前記投与が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺基底細胞において検出可能な、前記異種ｍＲＮＡによってコードされるタンパク質の発現、活性、または効果をもたらす、請求項６３記載の方法。
【請求項７０】
前記タンパク質が、ＣＦＴＲ、ＤＮＡＨ５、ＤＮＡＨ１１、ＢＭＰＲ２、ＦＡＨ、ＰＡＨ、ＩＤＵＡ、ＣＯＬ４Ａ３、ＣＯＬ４Ａ４、ＣＯＬ４Ａ５、ＰＫＤ１、ＰＫＤ２、ＰＫＨＤ１、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、ＰＡＸ９、ＭＹＯ７Ａ、ＣＤＨ２３、ＵＳＨ２Ａ、ＣＬＲＮ１、ＧＪＢ２、ＧＪＢ６、ＲＨＯ、ＤＭＰＫ、ＤＭＤ、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ１Ｂ、Ｆ８、Ｆ９、ＮＧＬＹ１、ｐ５３、ＰＰＴ１、ＴＰＰ１、ｈＥＲＧ、ＰＰＴ１、ＡＴＭ、およびＦＢＮ１からなる群より選択されるいずれか１つである、請求項６４から６９までのいずれか１項記載の方法。
【請求項７１】
前記タンパク質が、前記対象の肺細胞（例えば、肺上皮細胞、肺繊毛細胞、肺分泌細胞、肺クラブ細胞、肺杯状細胞、または肺基底細胞）の標的遺伝子に対応する、請求項６４から６９までのいずれか１項記載の方法。
【請求項７２】
前記異種ｍＲＮＡの発現が、前記タンパク質の機能性バリアントを産生する、請求項６４から６９までのいずれか１項記載の方法。
【請求項７３】
前記異種ｍＲＮＡの発現が、前記投与の非存在下で生成される前記タンパク質の機能性バリアントの量と比較して、前記タンパク質の前記機能性バリアントの量を増加させる、請求項６４から６９までのいずれか１項記載の方法。
【請求項７４】
前記治療剤が、標的遺伝子のタンパク質の成長ペプチド鎖内に（例えば、前記タンパク質をコードする前記標的遺伝子の突然変異に対応する位置で）アミノ酸を導入する異種転移リボヌクレオチド（ｔＲＮＡ）を含み、前記投与が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺上皮細胞において検出可能な前記タンパク質の発現または活性をもたらす、請求項６３記載の方法。
【請求項７５】
前記治療剤が、標的遺伝子のタンパク質の成長ペプチド鎖内に（例えば、前記タンパク質をコードする前記標的遺伝子の突然変異に対応する位置で）アミノ酸を導入する異種転移リボヌクレオチド（ｔＲＮＡ）を含み、前記投与が、前記対象の少なくとも約２％、５

％、または１０％の肺繊毛細胞において検出可能な前記タンパク質の発現または活性をもたらす、請求項６３記載の方法。
【請求項７６】
前記治療剤が、標的遺伝子のタンパク質の成長ペプチド鎖内に（例えば、前記タンパク質をコードする前記標的遺伝子の突然変異に対応する位置で）アミノ酸を導入する異種転移リボヌクレオチド（ｔＲＮＡ）を含み、前記投与が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺分泌細胞において検出可能な前記タンパク質の発現または活性をもたらす、請求項６３記載の方法。
【請求項７７】
前記治療剤が、標的遺伝子のタンパク質の成長ペプチド鎖内に（例えば、前記タンパク質をコードする前記標的遺伝子の突然変異に対応する位置で）アミノ酸を導入する異種転移リボヌクレオチド（ｔＲＮＡ）を含み、前記投与が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺クラブ細胞において検出可能な前記タンパク質の発現または活性をもたらす、請求項６３記載の方法。
【請求項７８】
前記治療剤が、標的遺伝子のタンパク質の成長ペプチド鎖内に（例えば、前記タンパク質をコードする前記標的遺伝子の突然変異に対応する位置で）アミノ酸を導入する異種転移リボヌクレオチド（ｔＲＮＡ）を含み、前記投与が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺杯状細胞において検出可能な前記タンパク質の発現または活性をもたらす、請求項６３記載の方法。
【請求項７９】
前記治療剤が、標的遺伝子のタンパク質の成長ペプチド鎖内に（例えば、前記タンパク質をコードする前記標的遺伝子の突然変異に対応する位置で）アミノ酸を導入する異種転移リボヌクレオチド（ｔＲＮＡ）を含み、前記投与が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺基底細胞において検出可能な前記タンパク質の発現または活性をもたらす、請求項６３記載の方法。
【請求項８０】
前記タンパク質が、ＣＦＴＲ、ＤＮＡＨ５、ＤＮＡＨ１１、ＢＭＰＲ２、ＦＡＨ、ＰＡＨ、ＩＤＵＡ、ＣＯＬ４Ａ３、ＣＯＬ４Ａ４、ＣＯＬ４Ａ５、ＰＫＤ１、ＰＫＤ２、ＰＫＨＤ１、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、ＰＡＸ９、ＭＹＯ７Ａ、ＣＤＨ２３、ＵＳＨ２Ａ、ＣＬＲＮ１、ＧＪＢ２、ＧＪＢ６、ＲＨＯ、ＤＭＰＫ、ＤＭＤ、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ１Ｂ、Ｆ８、Ｆ９、ＮＧＬＹ１、ｐ５３、ＰＰＴ１、ＴＰＰ１、ｈＥＲＧ、ＰＰＴ１、ＡＴＭ、およびＦＢＮ１からなる群より選択されるいずれか１つである、請求項７４から７９までのいずれか１項記載の方法。
【請求項８１】
前記標的遺伝子が、前記対象の肺細胞（例えば、肺上皮細胞、肺繊毛細胞、肺分泌細胞、肺クラブ細胞、肺杯状細胞、または肺基底細胞）に存在する、請求項７４から７９までのいずれか１項記載の方法。
【請求項８２】
前記ｔＲＮＡが、前記接触させることがない場合に生成される前記タンパク質の非機能性バリアントの量と比較して、前記細胞内の前記タンパク質の前記非機能性バリアントの量を減少させる、請求項７４から７９までのいずれか１項記載の方法。
【請求項８３】
前記治療剤が、アクチュエーター部分を含む異種ポリペプチドを含み、前記アクチュエーター部分が、標的遺伝子に対応する標的ポリヌクレオチドと複合体を形成するように構成され、前記投与が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺上皮細胞において、前記対象の少なくとも約２％、５％、または１０％の肺繊毛細胞において、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺分泌細胞において、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺クラブ細胞において、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺杯状細胞において

、または前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺基底細胞において検出可能な、前記標的遺伝子の改変された発現または活性をもたらす、請求項６２記載の方法。

【請求項８４】

前記治療剤が、アクチュエーター部分をコードする異種ポリヌクレオチドを含み、前記アクチュエーター部分が、標的遺伝子に対応する標的ポリヌクレオチドと複合体を形成するように構成され、前記投与が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺上皮細胞において、前記対象の少なくとも約２％、５％、または１０％の肺繊毛細胞において、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺分泌細胞において、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺クラブ細胞において、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺杯状細胞において、または前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺基底細胞において検出可能な、前記標的遺伝子の改変された発現または活性をもたらす、請求項６２記載の方法。

【請求項８５】

前記異種ポリヌクレオチドが、前記アクチュエーター部分を前記標的ポリヌクレオチドに指向させるように構成されたガイドポリヌクレオチドをコードする、請求項８３または８４記載の方法。

【請求項８６】

前記アクチュエーター部分が、異種エンドヌクレアーゼまたはそのフラグメント（例えば、前記標的ポリヌクレオチドと特異的に結合するようにガイドポリヌクレオチドによって指向される）を含む、請求項８３または８４記載の方法。

【請求項８７】

前記異種エンドヌクレアーゼが、（１）リボヌクレオタンパク質（ＲＮＰ）の一部であり、（２）前記ガイドポリヌクレオチドと複合体を形成する、請求項８６記載の方法。

【請求項８８】

前記異種エンドヌクレアーゼが、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）／ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）タンパク質複合体の一部である、請求項８６記載の方法。

【請求項８９】

前記異種エンドヌクレアーゼが、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）関連（Ｃａｓ）エンドヌクレアーゼである、請求項８６記載の方法。

【請求項９０】

前記異種エンドヌクレアーゼが、Ｃ２Ｃ１、Ｃ２Ｃ２、Ｃ２Ｃ３、Ｃａｓ１、Ｃａｓ１Ｂ、Ｃａｓ２、Ｃａｓ３、Ｃａｓ４、Ｃａｓ５、Ｃａｓ５ｅ、Ｃａｓ６、Ｃａｓ６ｅ、Ｃａｓ６ｆ、Ｃａｓ７、Ｃａｓ８ａ、Ｃａｓ８ａ１、Ｃａｓ８ａ２、Ｃａｓ８ｂ、Ｃａｓ８ｃ、Ｃａｓ９、Ｃａｓ１０、Ｃａｓ１０ｄ、Ｃａｓ１０、Ｃａｓ１０ｄ、Ｃａｓ１１、Ｃａｓ１２、Ｃａｓ１３、Ｃａｓ１４、ＣａｓＦ、ＣａｓＧ、ＣａｓＨ、ＣａｓＸ、ＣａｘＹ、Ｃｐｆ１、Ｃｓｙ１、Ｃｓｙ２、Ｃｓｙ３、Ｃｓｅ１、Ｃｓｅ２、Ｃｓｅ３、Ｃｓｅ４、Ｃｓｃ１、Ｃｓｃ２、Ｃｓａ５、Ｃｓｎ２、Ｃｓｍ２、Ｃｓｍ３、Ｃｓｍ４、Ｃｓｍ５、Ｃｓｍ６、Ｃｍｒ１、Ｃｍｒ３、Ｃｍｒ４、Ｃｍｒ５、Ｃｍｒ６、Ｃｓｂ１、Ｃｓｂ２、Ｃｓｂ３、Ｃｓｘ１７、Ｃｓｘ１４、Ｃｓｘ１０、Ｃｓｘ１６、ＣｓａＸ、Ｃｓｘ３、Ｃｓｘ１、Ｃｓｘ１５、Ｃｓｆ１、Ｃｓｆ２、Ｃｓｆ３、Ｃｓｆ４、またはそれらのフラグメントから選択される、請求項８６記載の方法。

【請求項９１】

前記異種エンドヌクレアーゼが、不活化エンドヌクレアーゼを含み、任意選択的に、調節部分（例えば、転写活性化因子、転写抑制因子、エピジェネティック修飾因子、またはそれらのフラグメントを含む）に融合される、請求項８６記載の方法。

【請求項９２】

前記標的ポリヌクレオチドが、ＣＦＴＲ、ＤＮＡＨ５、ＤＮＡＨ１１、ＢＭＰＲ２、Ｆ

ＡＨ、ＰＡＨ、ＩＤＵＡ、ＣＯＬ４Ａ３、ＣＯＬ４Ａ４、ＣＯＬ４Ａ５、ＰＫＤ１、ＰＫＤ２、ＰＫＨＤ１、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、ＰＡＸ９、ＭＹＯ７Ａ、ＣＤＨ２３、ＵＳＨ２Ａ、ＣＬＲＮ１、ＧＪＢ２、ＧＪＢ６、ＲＨＯ、ＤＭＰＫ、ＤＭＤ、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ１Ｂ、Ｆ８、Ｆ９、ＮＧＬＹ１、ｐ５３、ＰＰＴ１、ＴＰＰ１、ｈＥＲＧ、ＰＰＴ１、ＡＴＭ、およびＦＢＮ１からなる群より選択されるいずれかのタンパク質をコードする遺伝子に対応する、請求項８３または８４記載の方法。

【請求項９３】

前記標的ポリヌクレオチドが、前記対象の肺細胞（例えば、肺上皮細胞、肺繊毛細胞、肺分泌細胞、肺クラブ細胞、肺杯状細胞、または肺基底細胞）の遺伝子に対応する、請求項８３または８４記載の方法。

【請求項９４】

前記発現もしくは活性または前記改変された発現もしくは活性が、前記投与の少なくとも約４時間後に検出可能である、請求項８３または８４記載の方法。

【請求項９５】

前記治療効果が、（例えば、前記対象の肺、肺細胞、複数の肺細胞、または肺細胞型における）前記治療剤の（例えば、治療上有効な）量、活性、または効果によって特徴付けられる、請求項５０から９４までのいずれか１項記載の方法。

【請求項９６】

前記より大きな治療効果が、前記治療剤のより大きな（例えば、治療的な）量、活性、または効果によって特徴付けられる、請求項５０から９５までのいずれか１項記載の方法。

【請求項９７】

前記基準脂質組成物が、前記ＳＯＲＴ脂質の前記量を含まない、請求項５０から９６までのいずれか１項記載の方法。

【請求項９８】

前記基準脂質組成物が、前記ＳＯＲＴ脂質を含まない、請求項９７記載の方法。

【請求項９９】

前記基準脂質組成物が、１３，１６，２０－トリス（２－ヒドロキシドデシル）－１３，１６，２０，２３－テトラアザペンタトリコンタン－１１，２５－ジオール（「ＬＦ９２」）、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む、請求項５０から９８までのいずれか１項記載の方法。

【請求項１００】

前記投与が、吸入によるエアロゾル投与を含む、請求項５０から９９までのいずれか１項記載の方法。

【請求項１０１】

前記細胞が、肺気道細胞（例えば、肺繊毛細胞、肺分泌細胞、肺クラブ細胞、肺杯状細胞、肺基底細胞、またはそれらの組み合わせ）を含む、請求項５０から１００までのいずれか１項記載の方法。

【請求項１０２】

前記第１の細胞型が、繊毛細胞、分泌細胞、クラブ細胞、杯状細胞、または基底細胞である、請求項５０から１０１までのいずれか１項記載の方法。

【請求項１０３】

前記第１の細胞型が、肺（例えば、気道）細胞である、請求項５０から１０２までのいずれか１項記載の方法。

【請求項１０４】

前記第２の細胞型が、繊毛細胞、分泌細胞、クラブ細胞、杯状細胞、または基底細胞である、請求項５０から１０１までのいずれか１項記載の方法。

【請求項１０５】

前記第２の細胞型が、肺（例えば、気道）細胞である、請求項５０から１０２までのいずれか１項記載の方法。

【請求項１０６】
選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質を用いて製剤化された治療剤の高力価の剤形であって、
前記剤形は、
（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、
（ｉｉ）前記イオン化可能なカチオン性脂質とは別の前記ＳＯＲＴ脂質と
を含む脂質組成物と組み合わされた前記治療剤を含むエアロゾル組成物であり、前記ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物で必要とされる用量よりも（例えば、少なくとも約１．１倍または約１０倍）低い前記治療剤の用量で治療効果を達成するのに十分な量で前記剤形中に存在する、
剤形。
【請求項１０７】
選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質を用いて製剤化された治療剤の高力価の剤形であって、
前記剤形は、
（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、
（ｉｉ）前記イオン化可能なカチオン性脂質とは別の前記ＳＯＲＴ脂質と
を含む脂質組成物と組み合わされた前記治療剤を含むエアロゾル組成物であり、前記治療剤（例えば、異種ポリヌクレオチド）は、体重１キログラムあたり約２ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ、またはｍｐｋ）以下の用量で前記剤形中に存在する、
剤形。
【請求項１０８】
前記エアロゾル組成物が、請求項１から４９までのいずれか１項に従って製剤化される、請求項１０６または１０７記載の剤形。
【請求項１０９】
前記剤形が肺送達用である、請求項１０６から１０８までのいずれか１項記載の剤形。
【請求項１１０】
前記治療剤（例えば、異種ポリヌクレオチド）が、体重１ｋｇあたり約１．０、０．５、０．１、０．０５、または０．０１ｍｇ以下の用量で前記剤形中に存在する、請求項１０６から１０９までのいずれか１項記載の剤形。
【請求項１１１】
前記治療剤（例えば、異種ポリヌクレオチド）が、約５または２ミリグラム／ミリリットル（ｍｇ／ｍＬ）以下の濃度で前記剤形中に存在する、請求項１０６から１１０までのいずれか１項記載の剤形。
【請求項１１２】
対象の肺細胞への噴霧吸入による送達のための方法であって、
前記方法は、
（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、
（ｉｉ）前記イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質と
を含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含むエアロゾル組成物を前記対象に投与し、それによって前記治療剤を前記対象の肺の前記肺細胞に送達することを含む、
方法。
【請求項１１３】
前記方法が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺上皮細胞において、前記治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する、請求項１１２記載の方法。
【請求項１１４】
前記方法が、前記対象の少なくとも約２％、５％、または１０％の肺繊毛細胞に、前記治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する、請求項１１２または１１３

記載の方法。
【請求項１１５】
前記方法が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺分泌細胞において、前記治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する、請求項１１２から１１４までのいずれか１項記載の方法。
【請求項１１６】
前記方法が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺クラブ細胞において、前記治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する、請求項１１２から１１５までのいずれか１項記載の方法。
【請求項１１７】
前記方法が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺杯状細胞において、前記治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する、請求項１１２から１１６までのいずれか１項記載の方法。
【請求項１１８】
前記方法が、前記対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺基底細胞において、前記治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する、請求項１１２から１１７までのいずれか１項記載の方法。
【請求項１１９】
前記エアロゾル組成物が、請求項１から４９までのいずれか１項に従って製剤化される、請求項１１２から１１８までのいずれか１項記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０２１年３月２２日に出願された米国仮出願第６３／１６４，５２３号、２０２１年８月４日に出願された米国仮出願第６３／２２９，４９７号、および２０２２年２月１日に出願された米国仮出願第６３／３０５，４２６号の利益を主張するものであり、これらの各出願は、あらゆる目的のために参照により本明細書に完全に援用される。
【０００２】
発明の背景
ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ（clustered regularly interspaced short palindromic repeat/CRISPR-associated protein（Ｃａｓ））技術などの治療アプローチは、多くの場合、ときに配列依存的な様式で標的臓器または細胞への治療剤の正確かつ強力な送達を必要とする。今日に至るまで、遺伝性疾患および多くの他の用途に関連して、特に呼吸器疾患に関連して、臨床転帰を達成するために、治療上安全かつ効果的な脂質ベースの担体を達成することが明らかに必要とされて続けている。
【０００３】
発明の概要
本出願は、概して、標的細胞への脂質ナノ粒子中のポリヌクレオチド、ポリペプチド、または小分子化合物などの治療剤または予防剤の安全、効率的かつ強力な送達に関する。
【０００４】
特定の態様において、本出願は、対象の（例えば、肺）細胞への強力な送達のための方法を提供し、該方法は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含む（例えば、エアロゾル）組成物を対象に投与することを含み、ＳＯＲＴ脂質（例えば、ＳＯＲＴ脂質のある量）は、基準脂質組成物（例えば、ＳＯＲＴ脂質の量を含まない）を用いて達成される治療効果と比較して、（例えば、約１．１倍または１０倍の）より大きな治療効果によって特徴付けられる、対象の細胞への治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、脂質組成物はリン脂質をさらに含む。

【０００５】
別の態様において、本出願は、対象の（例えば、肺）細胞への強力な送達のための方法を提供し、該方法は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含む（例えば、エアロゾル）組成物を対象に投与することを含み、ＳＯＲＴ脂質（例えば、ＳＯＲＴ脂質のある量）は、基準脂質組成物（例えば、ＳＯＲＴ脂質の量を含まない）を用いて達成される治療効果と比較して、（例えば、約１．１倍または１０倍の）より大きな複数の（例えば、肺）細胞における治療効果によって特徴付けられる、対象の細胞への治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、脂質組成物はリン脂質をさらに含む。

【０００６】
別の態様において、本出願は、対象の（例えば、肺）細胞への標的化送達のための方法を提供し、該方法は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含む（例えば、エアロゾル）組成物を対象に投与することを含み、ＳＯＲＴ脂質（例えば、ＳＯＲＴ脂質のある量）は、基準脂質組成物を用いて達成されるものと比較して、細胞型のより多くの割合に治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、脂質組成物はリン脂質をさらに含む。

【０００７】
別の態様において、本出願は、対象の（例えば、肺）細胞への標的化送達のための方法を提供し、該方法は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含む（例えば、エアロゾル）組成物を対象に投与することを含み、ＳＯＲＴ脂質（例えば、ＳＯＲＴ脂質のある量）は、第１の複数の第１の細胞型の（例えば、肺）細胞、および（例えば、約１．１倍または１０倍の）より大きな第２の複数の第２の細胞型の（例えば、肺）細胞における治療効果によって特徴付けられる、対象の細胞への治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、脂質組成物はリン脂質をさらに含む。

【０００８】
別の態様において、本出願は、対象の（例えば、肺）細胞への標的化送達のための方法を提供し、該方法は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含む（例えば、エアロゾル）組成物を対象に投与することを含み、ＳＯＲＴ脂質（例えば、ＳＯＲＴ脂質のある量）は、対象の第２の細胞型の第２の（例えば、肺）細胞における治療効果と比較して、対象の第１の細胞型の第１の（例えば、肺）細胞における（例えば、約１．１倍または１０倍の）より大きな治療効果によって特徴付けられる、対象の細胞への治療剤の送達をもたらし、第１の細胞型は第２の細胞型と異なる。いくつかの実施形態において、脂質組成物はリン脂質をさらに含む。

【０００９】
別の態様において、本出願は、脂質組成物と組み合わされた治療剤を含む医薬組成物を提供し、該脂質組成物は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含み、ＳＯＲＴ脂質は、以下のうちの１つ以上によって特徴付けられる治療剤の送達をもたらすように構成される：（ａ）基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、対象の（例えば、肺）細胞における（例えば、１．１倍または１０倍の）より大きな治療効果；（ｂ）基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、対象の（例えば、１．１倍または１０倍の）より大きな複数の（例えば、細胞型の）（例えば、肺）細胞における治療効果；（ｃ）第１の複数の第１の細胞型の（例えば、肺）細胞、および（例えば、１．１倍または１０倍の）より大きな第２の複数の第２の細胞型の（例えば、肺）細胞における治療効果；並びに（ｄ）対象の第２の細胞型の第２の（例えば、肺）細胞における治療

効果と比較して、対象の第１の細胞型の第１の（例えば、肺）細胞における（例えば、１．１倍または１０倍の）より大きな治療効果。いくつかの実施形態において、脂質組成物はリン脂質をさらに含む。

【００１０】

別の態様において、本開示は、選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とともに製剤化された治療剤の高力価の剤形を提供し、該剤形は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別のＳＯＲＴ脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含み、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物で必要とされる用量よりも（例えば、少なくとも約１．１倍または１０倍）低い治療剤の用量で治療効果を達成するのに十分な量で剤形中に存在する。いくつかの実施形態において、脂質組成物はリン脂質をさらに含む。

【００１１】

別の態様において、本開示は、選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とともに製剤化された治療剤の高力価の剤形を提供し、該剤形は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別のＳＯＲＴ脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含み、該治療剤（例えば、異種ポリヌクレオチド）は、体重１ｋｇあたり約２ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ、またはｍｐｋ）を超えない用量で剤形中に存在する。いくつかの実施形態において、脂質組成物はリン脂質をさらに含む。

【００１２】

別の態様において、本出願は、対象の（例えば、肺）基底細胞への送達のための方法を提供し、該方法は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を対象に（例えば、全身的に）投与し、それによって治療剤を対象の臓器または組織（例えば、肺）に送達することを含み、対象の臓器または組織において少なくとも約５％、１０％、または１５％の基底細胞において検出可能な治療効果がもたらされる。

【００１３】

いくつかの実施形態において本明細書に提供されるのは、対象の肺細胞への噴霧吸入（nebulization）による送達のための方法を含み、該方法は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）前述のイオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含む（例えば、医薬）組成物を前述の対象に投与し、それによって前述の治療剤を前述の対象の肺の前述の肺細胞に送達することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺上皮細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、前述の対象の少なくとも約２％、５％、または１０％の肺繊毛細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺分泌細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺クラブ細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺杯状細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺基底細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する。いくつかの実施形態において、脂質組成物はリン脂質を含む。いくつかの実施形態において、前述の脂質組成物と組み合わされた前述の治療剤を含む（例えば、医薬）組成物はエアロゾル組成物である。

【００１４】

本出願の追加の態様および利点は、本出願の例示的な実施形態のみが示され記載される以下の詳細な説明から、当業者には容易に明らかになるであろう。理解されるように、本出願は、他の異なる実施形態が可能であり、そのいくつかの詳細は、すべて本開示から逸脱することなく、様々な明らかな点で修正が可能である。したがって、図面および説明は、本質的に例示的なものとみなされ、制限的なものとみなされるべきではない。

【００１５】

参照による組み込み

本明細書において言及されるすべての刊行物、特許、および特許出願は、個々の刊行物、特許、または特許出願が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されている場合と同じ程度に、参照により本明細書に組み込まれる。参照により組み込まれる刊行物および特許または特許出願が、本明細書に含まれる開示と矛盾する限りにおいて、本明細書は、そのような矛盾する内容に優先し、かつ／または優先されることが意図されている。

【図面の簡単な説明】

【００１６】

本発明の新規な特徴は、添付の特許請求の範囲に具体的に記載されている。特許ファイルまたは出願ファイルには、少なくとも１つのカラー図面が含まれている。カラー図面を含む本特許または特許出願公開公報の写しは、請求および必要な手数料の支払により、国内官庁によって提供される。本発明の特徴および利点のより良い理解は、本発明の原理が利用される例示的な実施形態を示す以下の詳細な説明、および添付の図面（本明細書では「図」ともいう）を参照することによって得られるであろう。

【図１】脂質の化学構造を示す図である。

【図２】デンドリマーまたはデンドロン脂質の化学構造を示す図である。

【図３】異なる組成のＬＮＰを使用した細胞型および送達されたｍＲＮＡの発現レベルのチャートを示す図である。

【図４】複数の組成のＬＮＰを使用したＬｕｃ　ｍＲＮＡ／ＬＮＰの吸入エアロゾル送達後のマウスの生物発光のｉｎ　ｖｉｖｏイメージングを使用した画像を示す図である。

【図５】ヒト気管支上皮（ｈＢＥ）細胞における様々なＬＮＰ組成物の細胞毒性に関するチャートを示す図である。

【図６】様々なＬＮＰ組成物の安定性および一般的特性を示す図である。

【図７】ＬＮＰ組成物（「肺－ＳＯＲＴ」；５Ａ２－ＳＣ８　ＤＯＴＡＰ）のマウスにおける経時的な組織特異的放射輝度のチャートを示す図である。

【図８】ＬＮＰ組成物（「肺－ＳＯＲＴ」；５Ａ２－ＳＣ８　ＤＯＴＡＰ）のマウスにおける経時的な組織特異的放射輝度の画像を示す図である。

【図９Ａ】本明細書に記載される組成物を使用したヒトにおける安全性および忍容性研究のワークフローを示す図である。

【図９Ｂ】本明細書に記載されるＤＮＡＩ１　ｍＲＮＡ処理によるレスキューの有効性を試験するための、繊毛上皮細胞（マウス気管上皮細胞またはＭＴＥＣ）を気液界面（ＡＬＩ）で培養したｅｘ　ｖｉｖｏモデルを示す図である。

【図９Ｃ】ＫＯマウス細胞における毛様体活動がＤＮＡＩ１　ｍＲＮＡ処理によってレスキューされ、その処理効果が投薬中止後数週間安定したままであったことを示す図である。

【図１０Ａ】本明細書に記載される脂質組成物の特性を測定するために行った実験の要約を示す図である。

【図１０Ｂ】本明細書に記載される脂質組成物の特性を測定するために行った実験の結果を示す図である。

【図１０Ｃ】本明細書に記載されるような脂質組成物（例えば、ＳＯＲＴ脂質を含む）を使用した、非ヒト霊長類におけるＤＮＡＩ１　ｍＲＮＡ（左）およびＤＮＡＩ１タンパク質（右）の陽性肺標識（赤）を示す図である。

【図１０Ｄ】ｍＲＮＡ中のＵを修飾ヌクレオチドｍ１Ψで１００％置き換えることにより

、サイトカイン応答が最小化されたことを示す図である。
【図１０Ｅ】本明細書に記載される脂質組成物の繊毛の機能回復、忍容性、および選択性を示す実験から収集されたデータを示す図である。
【図１１Ａ】ＤＮＡＩ－ＨＡ　ｍＲＮＡを含有するＬＮＰで処理されたヒトＤＮＡＩ１ノックダウン細胞の免疫蛍光の画像を示す図であり、高分化型ヒトＤＮＡＩ１ノックダウン細胞を、本明細書に記載されるＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡの製剤で単回用量で処理し、抗アセチル化チューブリンおよび抗ＨＡで免疫染色し、新たに発現したＤＮＡＩ１－ＨＡの繊毛軸糸への集積は、処理後４８時間～７２時間の間にピークに達し、ＤＮＡＩ１－ＨＡは単回投与後２４日間を超えて繊毛軸糸において検出され、繰り返し投与した結果、繊毛活動がレスキューされ、投薬中止後数週間持続した。
【図１１Ｂ】新たに作製されたＨＡタグ付きＤＮＡＩ１がヒト気管支上皮細胞（ｈＢＥ）の繊毛に速やかに取り込まれたことを示す図であり、高分化型ヒトＤＮＡＩ１ノックダウン細胞を、単回用量のＬＮＰで製剤化されたＤＮＡＩ１－ＨＡ（２ｍｌの培地に１０μｇ）で処理した（ベーサル投与）。投与から７２時間後に細胞を抗アセチル化チューブリンおよび抗ＨＡで免疫染色し、繊毛細胞の９０％超がＤＮＡＩ１－ＨＡ陽性であった。
【図１２】新たに翻訳されたＤＮＡＩ１タンパク質を示す細胞型を区別するために使用することができる、ＮＨＰの呼吸器上皮の多重化免疫蛍光パネルを示す図である。
【図１３Ａ】本明細書に記載されるＬＮＰ製剤の細胞指向性シグネチャーを示す図である。
【図１３Ｂ】製剤化されたＤＮＡＩ１　ｍＲＮＡのエアロゾル投与が、ノックダウン初代ｈＢＥ　ＡＬＩ培養物において毛様体活動をレスキューしたことを示す図であり、高分化型ヒトＤＮＡＩ１ノックダウン細胞（ｈＢＥ）を、ＡＬＩ後２５日目（培養年齢）から開始して、ＬＮＰで製剤化されたＤＮＡｉ１（Ｖｉｔｒｏｃｅｌｌ噴霧吸入１回あたり３００μｇ）で週２回処理し、最終用量をＡＬＩ後５０日目に投与し、処理されたＤＮＡＩ１ノックダウン培養における毛様体活動の増加が、投薬開始後７日目に初めて検出され、レスキューされた毛様体活動は正常な拍動周波数（９～１７Ｈｚ）を示し、同期しているように見えた。
【図１４Ａ】２０％のイオン化可能なカチオン性脂質（例えば、ＤＯＤＡＰ）を含む脂質組成物の、ある濃度および条件下における細胞指向性シグネチャーを示す図である。
【図１４Ｂ】２０％のイオン化可能なカチオン性脂質（例えば、ＤＯＤＡＰ）を含む脂質組成物の、ある濃度および条件下における細胞指向性シグネチャーを示す図である。
【図１４Ｃ】２０％のイオン化可能なカチオン性脂質（例えば、ＤＯＤＡＰ）を含む脂質組成物の、ある濃度および条件下における細胞指向性シグネチャーを示す図である。
【図１４Ｄ】２０％の永久カチオン性脂質（例えば、１４：０　ＥＰＣ）を含む脂質組成物の、ある濃度および条件下における細胞指向性シグネチャーを示す図である。
【図１４Ｅ】２０％の永久カチオン性脂質（例えば、１４：０　ＴＡＰ）を含む脂質組成物の、ある濃度および条件下における細胞指向性シグネチャーを示す図である。
【図１５】ＮＨＰの呼吸器上皮の標的細胞における細胞型関連ＤＮＡＩ１タンパク質発現を示す図である。
【図１６Ａ】ＮＨＰの呼吸器上皮の標的細胞における細胞型関連ＤＮＡＩ１タンパク質発現を示す図である。
【図１６Ｂ】ＮＨＰの呼吸器上皮の標的細胞における細胞型関連ＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を示す図である（左のパネルは肺、右のパネルは気管支）。
【図１７】本明細書に記載されるＬＮＰ製剤の生体内分布、力価、および忍容性の研究を示す図である。
【図１８Ａ】ＮＨＰに投与されたエアロゾル濃度を示す図である。
【図１８Ｂ】ＮＨＰに送達された用量の例示的な測定値を示す図である。
【図１８Ｃ】エアロゾル組成物液滴の特性決定（ＭＭＡＤ：空気動力学的中央粒子径；ＧＳＤＬ：幾何標準偏差）を示す図である。液滴特性評価結果は、ＭＭＡＤ≦４μｍおよびＧＳＤ１．０～３．０で、吸入毒性研究に関する経済協力開発機構（ＯＥＣＤ）ガイダン

ス４３３の推奨範囲内であった。
【図１９Ａ】低用量および高用量のＮＨＰ群における肺中のＬＮＰ脂質（エアロゾル液滴に由来する）の測定を示す図である（肺中のイオン化可能な脂質）。
【図１９Ｂ】低用量および高用量のＮＨＰ群における肺中のＬＮＰ脂質（エアロゾル液滴に由来する）の測定を示す図である（肺中のＤＭＧ－ＰＥＧ）。
【図１９Ｃ】低用量および高用量のＮＨＰ群における肺中のＬＮＰ脂質（エアロゾル液滴に由来する）の測定を示す図である（ＳＯＲＴ脂質）。
【図２０Ａ】ウェスタンブロッティングによる肺中のＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を示す図である。
【図２０Ｂ】ＥＬＩＳＡによる肺中のＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を示す図である。
【図２１Ａ】ＡＳＴ、ＡＬＴおよびＡＬＰの臨床化学測定値を示す図であり、ＡＳＴ、ＡＬＴ、またはＡＬＰの有意な変化は、本明細書に記載される脂質組成物を用いた処置後に観察されなかった。
【図２１Ｂ】白血球および好中球の血液学的カウント値を示す図であり、好中球のいくらかの増加が、ビヒクル（vehicle）群とＲＴＸ００５２群との両方の処置後の測定で観察された。
【図２１Ｃ】ＢＡＬ細胞の分化を示す図であり、サイトカインおよび補体分析のために、サイトカインレベルをＮＨＰ血清およびＢＡＬ中で測定し、測定された分析物は、ＩＦＮ－α２ａ、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１β、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、およびＴＮＦαを含んでおり、すべてのサイトカインレベルは、正常な報告されたレベルと同じ範囲であった。
【図２１Ｄ】血清中のサイトカインの例示的な測定値を示す図である。
【図２１Ｅ】ＢＡＬ中のサイトカインの例示的な測定値を示す図である。
【図２１Ｆ】血漿および血清のそれぞれにおけるＣ３ａおよびｓＣ５ｂ－９の測定値の例示的な補体測定値を示す図である。
【図２１Ｇ】ＢＡＬ中のＣ３ａおよびｓＣ５ｂ－９測定値の例示的な補体測定値を示す図である。
【図２２Ａ】ラットに投与されたエアロゾル濃度を示す図である。
【図２２Ｂ】３つの段階にわたる例示的な測定エアロゾル均質性を示す図である。
【図２２Ｃ】ラットに送達された投薬量を示す図である。
【図２２Ｄ】エアロゾル組成物液滴の特性決定（ＭＭＡＤ：空気動力学的中央粒子径；ＧＳＤＬ：幾何標準偏差）を示す図である。
【図２３Ａ】低用量、中用量、および高用量のラット群における肺中のＬＮＰ脂質（エアロゾル液滴に由来する）の測定を示す図である（肺中のイオン化可能な脂質）。
【図２３Ｂ】低用量、中用量、および高用量のラット群における肺中のＬＮＰ脂質（エアロゾル液滴に由来する）の測定を示す図である（肺中のＤＭＧ－ＰＥＧ）。
【図２３Ｃ】低用量、中用量、および高用量のラット群における肺中のＬＮＰ脂質（エアロゾル液滴に由来する）の測定を示す図である（ＳＯＲＴ脂質）。
【図２４Ａ】ウェスタンブロッティングによるラット肺中のＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を示す図であり、１．２ｍｇ／ｋｇ、６時間群の肺サンプル１０個のうち６個がＤＮＡＩ１－ＨＡ陽性であった。
【図２４Ｂ】ＥＬＩＳＡによるラット肺中のＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を示す図である。
【図２５Ａ】処置したラットにおけるＡＳＴ、ＡＬＴおよびＡＬＰの臨床化学測定値を示す図である。
【図２５Ｂ】処置したラットにおける白血球および好中球の血液学的カウント値を示す図である。
【図２５Ｃ】処置したラットにおけるＢＡＬ細胞分化を示す図である。
【図２５Ｄ】処置したラットにおけるα－２－マクログロブリンの例示的な測定値を示す図である。

【図２６Ａ】ＬＮＰ／ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡの噴霧吸入で繰り返し処置されるマウスの４つの群に関する情報を示す図である。
【図２６Ｂ】反復投与マウスの投薬、イメージング、および剖検のプロトコルを示す図である。
【図２７Ａ】反復投与マウスの全身ｉｎ　ｖｉｖｏイメージング（ＩＶＩＳ）を示す図であり、動物（Ｂ６アルビノ、雄、約７週齢、ナイーブ）に、ＬＮＰで製剤化されたＤＮＡＩ１－ＨＡ／ルシフェラーゼ４．０ｍｇを、Ｚｅｒｏグレードの乾燥空気流２Ｌ／分で、６６．６μＬ／分で２時間かけて噴霧吸入により投与し、投薬から４時間後、２匹のマウスにルシフェリン２ｍＬ（３０ｍｇ／ｍＬ）を噴霧吸入により投与し、ルシフェリン投与後１～１５分以内にＩＶＩＳでイメージングし、すべての画像に同じスケールで疑似着色を適用し、肺のシグナルを図２７Ａのグラフにプロットしている。
【図２７Ｂ】反復投与マウスの全身ｉｎ　ｖｉｖｏイメージング（ＩＶＩＳ）を示す図であり、動物（Ｂ６アルビノ、雄、約７週齢、ナイーブ）に、ＬＮＰで製剤化されたＤＮＡＩ１－ＨＡ／ルシフェラーゼ４．０ｍｇを、Ｚｅｒｏグレードの乾燥空気流２Ｌ／分で、６６．６μＬ／分で２時間かけて噴霧吸入により投与し、投薬から４時間後、２匹のマウスにルシフェリン２ｍＬ（３０ｍｇ／ｍＬ）を噴霧吸入により投与し、ルシフェリン投与後１～１５分以内にＩＶＩＳでイメージングし、すべての画像に同じスケールで疑似着色を適用し、全身シグナルを図２７Ｂのグラフにプロットしている。
【図２７Ｃ】反復投与マウスの病理組織学的結果を示す図である。
【図２７Ｄ】ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡの相対存在量を示すｑＰＣＲ結果を示す図であり、最後の投与（投与８）の最後のイメージング後、１群あたり２匹のマウスを灌流した。
【図２７Ｅ】ＤＮＡＩ１－ＨＡのタンパク質発現を示すウェスタンブロッティングを示す図である。
【図２８Ａ】吸入によるＬＮＰで製剤化されたＤＮＡＩ１　ｍＲＮＡ０．４ｍｇ／ｋｇの送達を示す図であり、ＮＨＰを挿管し、人工呼吸し、３０分未満投与した。
【図２８Ｂ】ＬＮＰ製剤のエアロゾル特性を示す図であり、すべての３つの製剤のエアロゾル粒子サイズ範囲は、誘導気道への沈着に適切であった。
【図２８Ｃ】標的細胞におけるＤＮＡＩ１－ＨＡ ｍＲＮＡの生体内分布を示す図である。
【図２８Ｄ】Ｈ－ＳｃｏｒｅによるＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡのＩＳＨ結果を示す図であり、ＩＳＨ結果は、高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡが肺細胞に送達され、気管支および気管ではより低いレベルであることを実証した。
【図２９Ａ】肝臓、脾臓、または血液に曝露することなく、肺への高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡの送達を示す図であり、０．４ｍｇ／ｋｇの単回投与後、デジタルＰＣＲを使用して全血、肺、肝臓、および脾臓組織のＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡレベルを測定し、ＲＴＸ００５１およびＲＴＸ００５２の曝露後６時間でサンプリングした３つの肺領域すべてで高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡが検出された。
【図２９Ｂ】肝臓、脾臓、または血液に曝露することなく、肺への高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡの送達を示す図であり、０．４ｍｇ／ｋｇの単回投与後、デジタルＰＣＲを使用して全血、肺、肝臓、および脾臓組織のＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡレベルを測定し、ＲＴＸ００５１およびＲＴＸ００５２の曝露後６時間でサンプリングした３つの肺領域すべてで高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡが検出され、脾臓（６時間、図２９Ｂ）では、バックグラウンドを上回るＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡは検出されなかった。
【図２９Ｃ】肝臓、脾臓、または血液に曝露することなく、肺への高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡの送達を示す図であり、０．４ｍｇ／ｋｇの単回投与後、デジタルＰＣＲを使用して全血、肺、肝臓、および脾臓組織のＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡレベルを測定し、ＲＴＸ００５１およびＲＴＸ００５２の曝露後６時間でサンプリングした３つの肺領域すべてで高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡが検出され、肝臓（６時間、図２９Ｃ）では、バックグラウンドを上回るＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡは検出されなかった。
【図２９Ｄ】肝臓、脾臓、または血液に曝露することなく、肺への高レベルのＤＮＡＩ１

－ＨＡ　ｍＲＮＡの送達を示す図であり、０．４ｍｇ／ｋｇの単回投与後、デジタルＰＣＲを使用して全血、肺、肝臓、および脾臓組織のＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡレベルを測定し、ＲＴＸ００５１およびＲＴＸ００５２の曝露後６時間でサンプリングした３つの肺領域すべてで高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡが検出され、全血（３０分もしくは６０分、図２９Ｄ）では、バックグラウンドを上回るＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡは検出されなかった。

【図３０Ａ】上皮細胞型の多重免疫蛍光（ＩＦ）画像を示す図である。

【図３０Ｂ】肺の標的細胞におけるＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を実証する多重ＩＦ分析を示す図である。

【図３０Ｃ】ＲＴＸ００５１を用いた肺の標的細胞におけるＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を実証する多重ＩＦ分析を示す図である。

【図３０Ｄ】気管支の標的細胞におけるＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を実証する多重ＩＦ分析を示す図である。

【図３０Ｅ】ＲＴＸ００５１を用いた気管支の標的細胞におけるＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を実証する多重ＩＦ分析を示す図である。

【図３０Ｆ】気管の標的細胞におけるＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を実証する多重ＩＦ分析を示す図である。

【図３１Ａ】ＢＡＬサイトカインおよび補体の結果を示す図である。

【図３１Ｂ】ＢＡＬサイトカインおよび補体の結果を示す図である。

【図３１Ｃ】ＢＡＬサイトカインおよび補体の結果を示す図である。

【図３１Ｄ】ＢＡＬサイトカインおよび補体の結果を示す図である。

【図３１Ｅ】ＢＡＬサイトカインおよび補体の結果を示す図である。

【図３２Ａ】血漿中サイトカインの結果を示す図である。

【図３２Ｂ】血漿中サイトカインの結果を示す図である。

【図３２Ｃ】血漿中サイトカインの結果を示す図である。

【図３２Ｄ】血漿中サイトカインの結果を示す図である。

【図３２Ｅ】血漿中サイトカインの結果を示す図である。

【図３３】曝露後６時間でＢＡＬおよび血液中に観察された好中球の一過性の増加を示す図である。

【図３４】選択された臨床化学結果を示す図であり、処置後の個々の動物においてＡＳＴ、ＬＤＨ、およびクレアチンキナーゼのわずかな増加が観察された。

【図３５】単回用量吸入研究における臨床観察および臓器重量によって決定された忍容性の要約を示す図である。

【図３６Ａ】エアロゾル送達システムのダイアグラムを示す図であり、気管内チューブを通過して送達されるエアロゾル化薬物の量は、左に示す試験設定を使用して推定し、予め秤量したガラス繊維およびＭＣＥフィルターを気管内チューブの出口に直接取り付け、動物の処置前、処置中および処置後に複数回の捕集を行い、ガラスフィルターを乾燥させ、両方の重量分析を使用して定量し、ＲｉｂｏＧｒｅｅｎアッセイを使用して、ＭＣＥフィルターのｍＲＮＡ量を分析した。

【図３６Ｂ】エアロゾル粒子サイズ測定の結果を示す図であり、試験品曝露の粒子サイズを、誘導気道（ヒトの分岐世代０～１５）における沈着について測定した。

【図３７】ＮＨＰ中に存在するＤＢＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡ用量を示す図であり、黒色の水平破線は、目標提示用量０．１ｍｇ／ｋｇを表し、白抜きの黄色の丸印は、ＲＴＸ０００１／ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを使用した投薬前後のフィルター捕集（ＧＦ、ｎ＝２）を示し、白抜きの黄色の四角印は、ＲＴＸ０００４／ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを使用した投薬前後のフィルター捕集（ＧＦ、ｎ＝２）を示し、ＭＣＥフィルターおよびＲｉｂｏＧｒｅｅｎアッセイを使用したｍＲＮＡについても同様の結果が得られた。

【図３８Ａ】肺組織のＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡ　ＩＳＨ結果を示す図であり、アッセイ検定のデータ：動物あたり４つのサンプルのうちの１つを分析し、すべての動物でＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡが検出された。

【図３８Ｂ】ＩＳＨおよびｂｉｎスコアリングによって測定された、ＲＴＸ０００１を用いた処理後に肺細胞のかなりの割合がＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを含有していたことを示す図である。
【図３８Ｃ】ＩＳＨ分析に使用した肺組織のイメージングを示す図である。
【図３９Ａ】肺への高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡの送達が、肝臓または脾臓への同様の送達に至らなかったことを示す図であり、０．１ｍｇ／ｋｇの単回投与後、デジタルＰＣＲを使用して全血、肺、肝臓、および脾臓組織のＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡレベルを測定し、ＲＴＸ０００１の曝露後６時間でサンプリングした３つの肺領域すべてで高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡが検出され、脾臓および肝臓では、ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡがアッセイのＬＬＯＱ以下でのみ測定された。
【図３９Ｂ】ＮＨＰ中のＤＮＡＩ１－ＨＡタグ付きタンパク質の陽性染色を示す図であり、ＲＴＸ０００１では、ＤＮＡＩ１－ＨＡが投与から６時間後または２４時間後に検出され、ｍＲＮＡレベルがより高い領域は、最も高いレベルのＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質を示す領域と相関し、ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡは、処置した８匹の動物すべてに存在し、ビヒクル処置動物ではシグナルは検出されず、ｍＲＮＡレベルは６時間で最も高く、２４時間では低かった。
【図３９Ｃ】主要な上皮細胞型についての多重ＩＦパネルを示す図であり、１０個のＮＨＰ　ＦＦＰＥ肺組織ブロック（各動物から１個）を、ｍＩＦアッセイ検定に使用し、各ブロックから２枚のスライドを二重に染色し、単一マーカー陽性細胞、ＤＮＡＩ１発現を伴う二重陽性細胞、および二重陽性細胞における　ＤＮＡＩ１　ＭＦＩの細胞数が報告された。
【図４０Ａ】ＮＨＰ肺サンプルについての多重ＩＦパネルの結果を示す図であり、ＤＮＡＩ１－ＨＡは呼吸器上皮の細胞に発現され、ＤＮＡＩ１－ＨＡ陽性細胞のパーセンテージは、動物あたり１つの検査された肺切片からの細胞数を組み合わせることによって計算し、ＤＮＡＩ１－ＨＡの発現は、ＲＴＸ０００１で処置されたＮＨＰの肺サンプルで検出され、ＤＮＡＩ１－ＨＡの発現は、クラブ細胞、基底細胞および繊毛細胞（クラブ細胞および基底細胞は繊毛細胞の前駆体である）を含む上皮細胞のマーカーと共局在し、ＲＴＸ００４で処置されたＮＨＰからの肺サンプルでは、染色は検出されなかった。
【図４０Ｂ】肺の標的細胞におけるＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現の多重ＩＦ分析を示す図であり、ＲＴＸ０００１／ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡ０．１ｍｇ／ｋｇの単回用量を吸入により投与し、投薬後６時間および２４時間で２つのＮＨＰから肺切片を採取し、ＤＮＡＩ１－ＨＡ陽性細胞のパーセンテージは、個々の動物について検査された４つの肺切片すべてからの細胞数を組み合わせることによって計算し、動物ごとに計数された細胞の総数は約６９０，０００～１，１００，０００個であり、各処置した動物の個々のデータ点および各群（Ｎ＝２）の平均±標準偏差を示す。
【００１７】
詳細な説明
本開示の実施形態を説明する前に、そのような実施形態は例示としてのみ提供され、本明細書で説明される本開示の実施形態に対する様々な代替形態が本発明を実施する際に採用され得ることが理解される。当業者であれば、多数の変形、変更、および置換が、本発明から逸脱することなく直ちに思い付くであろう。
【００１８】
特に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されたものと類似または同等の方法および材料を本発明の実施または試験に使用することができるが、適切な方法および材料を以下に説明する。矛盾がある場合は、定義を含む特許明細書が優先される。さらに、材料、方法、および実施例は単なる例示であり、限定することを意図したものではない。当業者であれば、多数の変形、変更、および置換が、本発明から逸脱することなく直ちに思い付くであろう。
【００１９】

本出願に関連して、以下の用語は、特に指定のない限り、それらに付与された意味を有する。

【００２０】

本明細書および特許請求の範囲全体で使用される場合、「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」という用語は、一般に、上限がその後に具体的に記載される場合を除き、参照された構成要素またはステップの「少なくとも１つの」、「少なくとも第１の」、「１つ以上の」または「複数の」を意味するという意味で使用される。例えば、本明細書で使用される「開裂配列（cleavage sequence）」は、「少なくとも第１の開裂配列」を意味するが、複数の開裂配列を含む。任意の単一薬剤の量と同様に、組み合わせの操作可能な限界およびパラメータは、本出願に照らして当業者に知られているであろう。

【００２１】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」という用語は、一般に、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指すために、本明細書では互換的に使用される。ポリマーは直鎖状であっても分岐鎖状であってもよく、修飾されたアミノ酸を含んでもよく、非アミノ酸によって中断されていてもよい。この用語はまた、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または標識成分とのコンジュゲーションなどの任意の他の操作によって修飾されたアミノ酸ポリマーを包含する。

【００２２】

ポリペプチドの構造に関連して本明細書で使用される場合、「Ｎ末端」（または「アミノ末端」）および「Ｃ末端」（または「カルボキシル末端」）は、一般に、それぞれポリペプチドのアミノ最末端およびカルボキシル最末端を指す。

【００２３】

目的のポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列に関して本明細書で使用される「Ｎ末端配列」という用語は、一般に、Ｎ末端において目的のポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列におけるＮ末端配列の前に他のアミノ酸またはヌクレオチド残基が存在しないことを意味する。目的のポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列に関して本明細書で使用される「Ｃ末端配列」という用語は、一般に、Ｃ末端において目的のポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列におけるＣ末端配列の後に他のアミノ酸またはヌクレオチド残基が存在しないことを意味する。

【００２４】

「非自然発生の」および「非天然の」という用語は、本明細書では互換的に使用される。治療剤または予防剤に関して本明細書で使用される「非自然発生の」または「非天然の」という用語は、一般に、その薬剤が哺乳動物（ヒトを含むが、これに限定されない）において生物学的に由来しないことを意味する。配列に適用され、本明細書で使用される「非自然発生の」および「非天然の」という用語は、哺乳動物において見出される野生型または自然発生の配列と対にならない、相補的でない、または高度の相同性を有しないポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列を意味する。例えば、非自然発生のポリペプチドまたはフラグメントは、適切に整列させた場合、天然の配列と比較して、９９％、９８％、９５％、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、またはそれ未満のアミノ酸配列同一性しか共有しない可能性がある。

【００２５】

「生理学的条件」とは、生きている宿主における一連の条件、および温度、塩濃度、ｐＨを含む、生きている対象の条件を模倣したｉｎ　ｖｉｔｒｏの条件を指す。ｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイで使用するための生理学的に適切な条件が多数確立されている。一般に、生理学的緩衝液は生理学的濃度の塩を含有し、約６．５～約７．８、好ましくは約７．０～約７．５の範囲の中性ｐＨに調整される。様々な生理学的緩衝液がSambrook et al. (2001)に列挙されている。生理学的に適切な温度は、約２５℃～約３８℃、好ましくは約３５℃～約３７℃の範囲である。

【００２６】

本明細書で使用される場合、「処置（treatment）」もしくは「処置する（treating

）」、または「緩和する（palliating）」または「改善する（ameliorating）」という用語は、本明細書では互換的に使用される。これらの用語は、一般に、治療的利益および／または予防的利益を含むがこれらに限定されない、有益または所望の結果を得るためのアプローチを指す。治療的有益性とは、処置される基礎疾患の根絶または改善を意味する。また、治療的利益は、対象が依然として基礎疾患に罹患している可能性があるにもかかわらず、対象において改善が観察されるように、基礎疾患に関連する生理学的症候の１つ以上の根絶もしくは改善、または１つ以上の臨床パラメータの改善によって達成される。予防的利益のために、組成物は、特定の疾患を発症するリスクがある対象、または疾患の生理学的症候の１つ以上を報告する対象に、この疾患の診断がなされていない場合があったとしても、投与され得る。

【００２７】

本明細書で使用される「治療効果」または「治療的有益性」とは、一般に、生物学的に活性なタンパク質が有する抗原エピトープに対する抗体の産生を誘導する能力以外の、本開示のポリペプチドの投与によって生じる、ヒトまたは他の動物における疾患の軽減、改善、もしくは予防、または基礎疾患に関連する１つ以上の臨床パラメータの改善、または別の方法でヒトもしくは動物の身体的もしくは精神的な健康を増進することを含むが、これらに限定されない生理学的効果を指す。予防的利益のために、組成物は、特定の疾患、以前の疾患の再発、疾患の症状もしくは症候を発症するリスクのある対象、または疾患の生理学的症候の１つ以上を報告する対象に、この疾患の診断がなされていない場合があったとしても、投与され得る。

【００２８】

本明細書で使用される「治療上有効な量」および「治療上有効な用量」という用語は、一般に、対象に１回または反復用量で投与した場合に、疾患状態または症状の症候、側面、測定されたパラメータまたは特性に対して、任意の検出可能な有益な効果を有することが可能な、単独またはポリペプチド組成物の一部としての薬物または生物学的に活性なタンパク質の量を指す。そのような効果は、有益であるために絶対的である必要はない。治療上有効な量の決定は、特に本明細書に提供される詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内にある。

【００２９】

「等モル用量」という用語は、一般に、対象に投与される材料の量が、その用量で使用される材料の分子量に基づいて、等価のモル量を有することを意味する。

【００３０】

本明細書で使用される「治療上有効かつ無毒性の用量」という用語は、一般に、対象において重大な毒性作用がないか、または本質的になく、腫瘍または癌細胞の枯渇、腫瘍除去、腫瘍縮小、または疾患の安定化を引き起こすのに十分高い、本明細書で定義されるような組成物の耐容用量を指す。そのような治療上有効かつ無毒性の用量は、当該技術分野で記載される用量漸増研究によって決定されることができ、重篤な副作用を誘発する用量未満であるべきである。

【００３１】

「癌」および「癌性」という用語は、哺乳類における、典型的には無秩序な細胞成長／増殖によって特徴付けられる生理学的状態を指し、またはそれを表す。

【００３２】

化学基の文脈で使用される場合、「水素」は、－Ｈを意味し、「ヒドロキシ」は、－ＯＨを意味し、「オキソ」は、＝Ｏを意味し、「カルボニル」は、－Ｃ（＝Ｏ）－を意味し、「カルボキシ」は、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ（－ＣＯＯＨまたは－CO_2Hとも表記される）を意味し、「ハロ」は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒまたは－Ｉを意味し、「アミノ」は、－NH_2を意味し、「ヒドロキシアミノ」は、－ＮＨＯＨを意味し、「ニトロ」は、－NO_2を意味し、イミノは、＝ＮＨを意味し、「シアノ」は、－ＣＮを意味し、「イソシアネート」は、－Ｎ＝Ｃ＝Ｏを意味し、「アジド」は、－N_3を意味し、一価の文脈では、「ホスフェート」は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$またはその脱プロトン化形態を意味

し、二価の文脈では、「ホスフェート」は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－またはその脱プロトン化形態を意味し、「メルカプト」は、－ＳＨを意味し、「チオ」は、＝Ｓを意味し、「スルホニル」は、－Ｓ（Ｏ）$_2$－を意味し、「ヒドロキシスルホニル」は、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨを意味し、「スルホンアミド」は、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$を意味し、「スルフィニル」は、－Ｓ（Ｏ）－を意味する。

【００３３】

化学式の文脈では、記号「－」は、単結合を意味し、「＝」は、二重結合を意味し、「≡」は、三重結合を意味する。記号

【化１】

は、任意の結合を表し、これが存在する場合は、単結合または二重結合のいずれかである。記号

【化２】



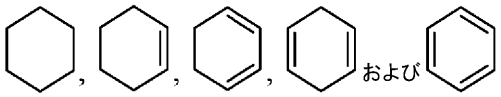
は、単結合または二重結合を表す。したがって、例えば、式

【化３】



は、

【化４】



を含む。そして、そのような環原子はどれも２つ以上の二重結合の一部を形成しないことが理解される。さらに、共有結合記号「－」は、１つまたは２つの立体原子を連結する場合、好ましい立体化学を示すものではないことに留意されたい。代わりに、それはすべての立体異性体およびその混合物をカバーする。記号

【化５】

は、結合（例えば、メチルの場合は

【化６】



）を横切って垂直に描かれる場合、基の結合点を示す。読者が結合点を明確に識別できるようにするために、結合点は、典型的には、より大きな基に対してのみこのように識別されることに留意されたい。記号

【化７】



は、くさびの太い端部に結合された基が「ページ外」にある単結合を意味する。記号

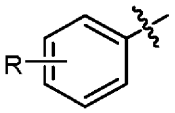
【化８】



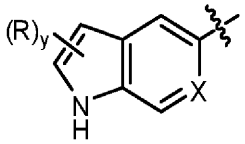
は、くさびの太い端部に結合された基が「ページ内」にある単結合を意味する。記号
【化９】

は、二重結合（例えば、ＥまたはＺのいずれか）の周囲の形状が定義されていない単結合を意味する。したがって、両方の選択肢とその組み合わせとが意図されている。本出願に示される構造の原子上の定義されていない原子価は、その原子に結合した水素原子を暗黙的に表す。炭素原子上の太字の点は、その炭素に結合した水素が紙面の外に向いていることを示す。

【００３４】

基「Ｒ」が、例えば、式
【化１０】


において、環系上の「浮遊基」として描写されている場合、

Ｒは、安定な構造が形成される限り、描写、暗示、または明示的に定義された水素を含む、環原子のいずれかに結合した任意の水素原子に置き換わってもよい。基「Ｒ」が、例えば、式
【化１１】


におけるように、縮合環系上の「浮遊基」として描写されている場合、

Ｒは、特に指定のない限り、縮合環のいずれかの環原子に結合した任意の水素と置き換わってもよい。置き換え可能な水素には、安定な構造が形成される限り、描写された水素（例えば、上の式の窒素に結合した水素）、暗示された水素（例えば、示されていないが、存在すると理解される上の式の水素）、明示的に定義された水素、および環原子の同一性に依存して存在する任意の水素（例えば、Ｘが、－ＣＨ－に等しい場合、基Ｘに結合した水素）が含まれる。描写されている例では、Ｒは、縮合環系の５員環または６員環のいずれかに存在し得る。上の式において、括弧で囲まれた基「Ｒ」の直後の添え字「ｙ」は、数値変数を表す。特に指定のない限り、この変数は０、１、２、または２よりも大きな任意の整数であり得、環または環系の置き換え可能な水素原子の最大数によってのみ制限される。

【００３５】

化学基および化合物クラスでは、基またはクラス内の炭素原子の数は以下のように示される：「Ｃｎ」は、基／クラス内の炭素原子の正確な数（ｎ）を定義する。「Ｃ≦ｎ」は、基／クラス内に存在し得る炭素原子の最大数（ｎ）を定義し、最小数は当該基／クラスにとって可能な限り小さく、例えば、基「アルケニル（Ｃ≦８）」またはクラス「アルケン（Ｃ≦８）」内の炭素原子の最小数は２であると理解される。１～１０個の炭素原子を有するアルコキシ基を指定する「アルコキシ（Ｃ≦１０）」と比較されたい。「Ｃｎ～ｎ’」は、基中の炭素原子の最小数（ｎ）と最大数（ｎ’）との両方を定義する。したがって、「アルキル（Ｃ２～１０）」は、２～１０個の炭素原子を有するアルキル基を指定する。これらの炭素数インジケータは、それが修飾する化学基またはクラスの前にあっても後にあってもよく、意味のいかなる変更も示すことなく、括弧で囲まれていてもいなくてもよい。したがって、「Ｃ５オレフィン」、「Ｃ５－オレフィン」、「オレフィン（Ｃ５）」、および「オレフィンＣ５」はすべて同義である。

【００３６】
化合物または化学基を修飾するために「飽和」という用語が使用される場合、下記に示す場合を除き、その化合物または化学基が炭素－炭素二重結合および炭素－炭素三重結合を有しないことを意味する。この用語が原子を修飾するために使用される場合、その原子が任意の二重結合または三重結合の一部ではないことを意味する。飽和基の置換体の場合、１つ以上の炭素酸素二重結合または炭素窒素二重結合が存在していてもよい。そのような結合が存在する場合、ケト－エノール互変異性またはイミン／エナミン互変異性の一部として生じ得る炭素－炭素二重結合は排除されない。ある物質の溶液を修飾するために「飽和」という用語が使用される場合、その溶液中にその物質がそれ以上溶解できないことを意味する。

【００３７】
「脂肪族」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、そのように修飾された化合物または化学基は、非環式または環式であるが、非芳香族炭化水素化合物または基であることを示す。脂肪族化合物／基では、炭素原子は、直鎖、分岐鎖、または非芳香族環（脂環式）でつなぎ合わせることができる。脂肪族化合物／基は、炭素－炭素単結合でつなぎ合わされた飽和（アルカン／アルキル）、または１つ以上の炭素－炭素二重結合を有する不飽和（アルケン／アルケニル）、または１つ以上の炭素－炭素三重結合を有する不飽和（アルキン／アルキニル）であり得る。

【００３８】
「芳香族」という用語は、化合物または化学基の原子を修飾するために使用される場合、化合物または化学基が、環を形成する結合の相互作用によって安定化された原子の平面不飽和環を含有することを意味する。

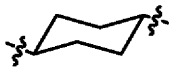
【００３９】
「アルキル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、炭素原子を結合点とし、直鎖状または分岐鎖状の非環式構造を有し、炭素および水素以外の原子を有しない一価の飽和脂肪族基を指す。基－CH_3（Ｍｅ）、－CH_2CH_3（Ｅｔ）、－$CH_2CH_2CH_3$（ｎ－Ｐｒまたはプロピル）、－$CH(CH_3)_2$（ｉ－Ｐｒ、^{i}Ｐｒまたはイソプロピル）、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$（ｎ－Ｂｕ）、－$CH(CH_3)CH_2CH_3$（ｓｅｃ－ブチル）、－$CH_2CH(CH_3)_2$（イソブチル）、－$C(CH_3)_3$（ｔｅｒｔ－ブチル、ｔ－ブチル、ｔ－Ｂｕまたは^{t}Ｂｕ）、および－$CH_2C(CH_3)_3$（ｎｅｏ－ペンチル）は、アルキル基の非限定的な例である。「アルカンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、１つまたは２つの飽和炭素原子を結合点とし、直鎖状または分岐鎖状の非環式構造を有し、炭素－炭素二重結合または三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有しない二価の飽和脂肪族基を指す。基－CH_2－（メチレン）、－CH_2CH_2－、－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－、および－$CH_2CH_2CH_2$－は、アルカンジイル基の非限定的な例である。「アルカン」とは、式Ｈ－Ｒを有する化合物のクラスを指し、式中、Ｒは、アルキルであり、この用語は上記で定義したとおりである。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに使用される場合、１つ以上の水素原子は、独立して、－ＯＨ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－NH_2、－NO_2、－CO_2H、－CO_2CH_3、－Ｃ Ｎ、－ＳＨ、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－$NHCH_3$、－$NHCH_2CH_3$、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）CH_3、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$で置き換えられている。以下の基は、置換されたアルキル基の非限定的な例である：－CH_2OH、－CH_2Cl、－CF_3、－CH_2CN、－CH_2C（Ｏ）ＯＨ、－CH_2C（Ｏ）OCH_3、－CH_2C（Ｏ）NH_2、－CH_2C（Ｏ）CH_3、－CH_2OCH_3、－CH_2OC（Ｏ）CH_3、－CH_2NH_2、－CH_2N（CH_3）$_2$、および－CH_2CH_2Cl。「ハロアルキル」という用語は、水素原子の置き換えがハロ（すなわち、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、または－Ｉ）に限定され、炭素、水素およびハロゲンを除く他の原子が存在しない置換されたアルキルのサブセットである。基－ＣＨ

$_2$Ｃｌは、ハロアルキルの非限定的な例である。「フルオロアルキル」という用語は、水素原子の置き換えがフルオロに限定され、炭素、水素およびフッ素を除く他の原子が存在しない置換されたアルキルのサブセットである。基－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＦ$_3$、および－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$は、フルオロアルキル基の非限定的な例である。

【００４０】

「シクロアルキル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、炭素原子を結合点とし、炭素原子は１つ以上の非芳香族環構造の一部を形成し、炭素－炭素二重結合または三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有しない一価の飽和脂肪族基を指す。非限定的な例としては、－ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_2$（シクロプロピル）、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル（Ｃｙ）が挙げられる。「シクロアルカンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、２つの炭素原子を結合点とし、炭素－炭素二重結合または三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有しない二価の飽和脂肪族基を指す。該基

【化１２】



は、シクロアルカンジイル基の非限定的な例である。「シクロアルカン」とは、式Ｈ－Ｒを有する化合物のクラスを指し、式中、Ｒは、シクロアルキルであり、この用語は上記で定義したとおりである。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに使用される場合、１つ以上の水素原子は、独立して、－ＯＨ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＮ、－ＳＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$で置き換えられている。

【００４１】

「アルケニル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、炭素原子を結合点とし、直鎖状または分岐鎖状の非環式構造を有し、少なくとも１つの非芳香族炭素－炭素二重結合を有さず、炭素－炭素三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有しない一価の不飽和脂肪族基を指す。非限定的な例としては、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$（ビニル）、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_3$、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$（アリル）、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_3$、および－ＣＨ＝ＣＨＣＨ＝ＣＨ$_2$が挙げられる。「アルケンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、２つの炭素原子を結合点とし、直鎖状または分岐鎖状の非環式構造を有し、少なくとも１つの非芳香族炭素－炭素二重結合を有し、炭素－炭素三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有しない二価の不飽和脂肪族基を指す。基－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＨ＝Ｃ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$－、および－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$－は、アルケンジイル基の非限定的な例である。アルケンジイル基は脂肪族であるが、両末端で接続されると、この基が芳香族構造の一部を形成することは排除されないことに留意されたい。「アルケン」および「オレフィン」という用語は同義であり、式Ｈ－Ｒを有する化合物のクラスを指し、式中、Ｒは、アルケニルであり、この用語は上記で定義したとおりである。同様に、「末端アルケン」および「α－オレフィン」という用語は同義であり、炭素－炭素二重結合を１つだけ有するアルケンを指し、その結合は分子の末端にあるビニル基の一部である。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに使用される場合、１つ以上の水素原子は、独立して、－ＯＨ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＮ、－ＳＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$で置き換えられ

ている。基－ＣＨ＝ＣＨＦ、－ＣＨ＝ＣＨＣｌおよび－ＣＨ＝ＣＨＢｒは、置換されたアルケニル基の非限定的な例である。

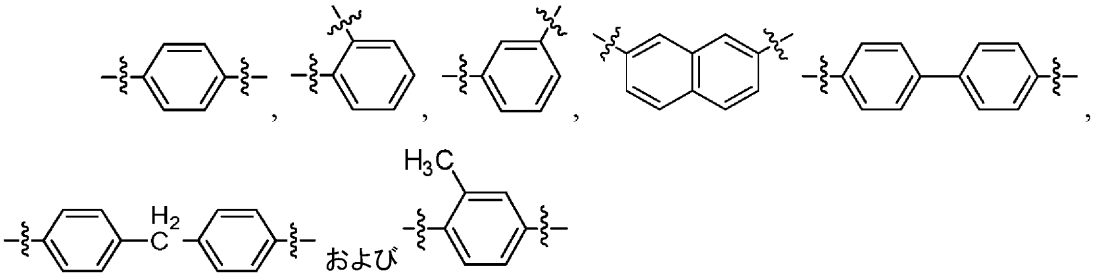
【００４２】

「アルキニル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、炭素原子を結合点とし、直鎖状または分岐鎖状の非環式構造を有し、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を有し、炭素および水素以外の原子を有しない一価の不飽和脂肪族基を指す。本明細書で使用される場合、アルキニルという用語は、１つ以上の非芳香族炭素－炭素二重結合の存在を排除するものではない。基－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡ＣＣＨ$_3$、および－ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＣＨ$_3$は、アルキニル基の非限定的な例である。「アルキン」とは、式Ｈ－Ｒを有する化合物のクラスを指し、式中、Ｒは、アルキニルである。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに使用される場合、１つ以上の水素原子は、独立して、－ＯＨ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＮ、－ＳＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$で置き換えられている。

【００４３】

「アリール」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、芳香族炭素原子を結合点とし、炭素原子は１つ以上の６員芳香族環構造の一部を形成し、環原子はすべて炭素である一価の不飽和芳香族基を指し、該基は、炭素および水素以外の原子から構成されない。２つ以上の環が存在する場合、環は縮合していても縮合していなくてもよい。本明細書で使用される場合、この用語は、第１の芳香族環または存在する任意の追加の芳香族環に結合した１つ以上のアルキル基またはアラルキル基（炭素数の制限は許容される）の存在を排除するものではない。アリール基の非限定的な例としては、フェニル（Ｐｈ）、メチルフェニル、（ジメチル）フェニル、－Ｃ$_6$Ｈ$_4$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$（エチルフェニル）、ナフチル、およびビフェニルから誘導される一価の基が挙げられる。「アレーンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、２つの芳香族炭素原子を結合点とし、炭素原子は１つ以上の６員芳香族環構造の一部を形成し、環原子はすべて炭素である二価の芳香族基を指し、一価の基は、炭素および水素以外の原子から構成されない。本明細書で使用される場合、この用語は、第１の芳香族環または存在する任意の追加の芳香族環に結合した１つ以上のアルキル基、アリール基またはアラルキル基（炭素数の制限は許容される）の存在を排除するものではない。２つ以上の環が存在する場合、環は縮合していても縮合していなくてもよい。非縮合環は、共有結合、アルカンジイル基、またはアルケンジイル基（炭素数の制限は許容される）のうちの１つ以上を介して連結されていてもよい。アレーンジイル基の非限定的な例としては、

【化１３】



が挙げられる。

【００４４】

「アレーン」とは、式Ｈ－Ｒを有する化合物のクラスを指し、式中、Ｒは、アリールであり、この用語は上記で定義したとおりである。ベンゼンおよびトルエンは、アレーンの非限定的な例である。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに使

用される場合、１つ以上の水素原子は、独立して、－ＯＨ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－NH_2、－NO_2、－CO_2H、－CO_2CH_3、－ＣＮ、－ＳＨ、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－$NHCH_3$、－$NHCH_2CH_3$、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）CH_3、－NHC（Ｏ）CH_3、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$で置き換えられている。

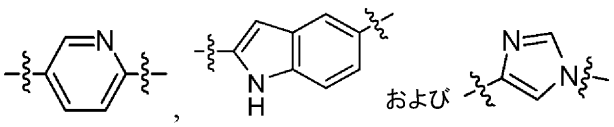
【００４５】

「アラルキル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、一価の基－アルカンジイル－アリールを指し、この場合、アルカンジイルおよびアリールという用語は、各々、上記で提供される定義と一致する形で使用される。非限定的な例は、フェニルメチル（ベンジル、Ｂｎ）および２－フェニル－エチルである。アラルキルという用語が「置換された」という修飾語とともに使用される場合、アルカンジイル基および／またはアリール基からの１つ以上の水素原子は、独立して、－ＯＨ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－NH_2、－NO_2、－CO_2H、－CO_2CH_3、－ＣＮ、－ＳＨ、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－$NHCH_3$、－$NHCH_2CH_3$、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）CH_3、－NHC（Ｏ）CH_3、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$で置き換えられている。置換されたアラルキルの非限定的な例は、（３－クロロフェニル）－メチル、および２－クロロ－２－フェニル－エター１－イルである。

【００４６】

「ヘテロアリール」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、芳香族炭素原子または窒素原子を結合点とし、炭素原子または窒素原子は１つ以上の芳香族環構造の一部を形成し、環原子の少なくとも１つが窒素、酸素または硫黄である一価の芳香族基を指し、ヘテロアリール基は、炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素および芳香族硫黄以外の原子から構成されない。ヘテロアリール環は、窒素、酸素、および硫黄から選択される１、２、３、または４つの環原子を含有していてもよい。２つ以上の環が存在する場合、環は縮合していても縮合していなくてもよい。本明細書で使用される場合、この用語は、芳香族環または芳香族環系に結合した１つ以上のアルキル基、アリール基、および／またはアラルキル基（炭素数の制限は許容される）の存在を排除するものではない。ヘテロアリール基の非限定的な例としては、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル（Ｉｍ）、イソオキサゾリル、メチルピリジニル、オキサゾリル、フェニルピリジニル、ピリジニル（ピリジル）、ピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、キナゾリル、キノキサリニル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、およびトリアゾリルが挙げられる。「Ｎ－ヘテロアリール」という用語は、窒素原子を結合点とするヘテロアリール基を指す。「ヘテロアレーンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、２つの芳香族炭素原子、２つの芳香族窒素原子、または１つの芳香族炭素原子と１つの芳香族窒素原子とを２つの結合点とし、原子は１つ以上の芳香族環構造の一部を形成し、環原子の少なくとも１つが窒素、酸素または硫黄である二価の芳香族基を指し、二価の基は、炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素および芳香族硫黄以外の原子から構成されない。２つ以上の環が存在する場合、環は縮合していても縮合していなくてもよい。非縮合環は、共有結合、アルカンジイル基、またはアルケンジイル基（炭素数の制限は許容される）のうちの１つ以上を介して連結されていてもよい。本明細書で使用される場合、この用語は、芳香族環または芳香族環系に結合した１つ以上のアルキル基、アリール基、および／またはアラルキル基（炭素数の制限は許容される）の存在を排除するものではない。ヘテロアレーンジイル基の非限定的な例としては、

【化１４】



が挙げられる。

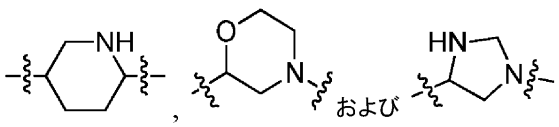
【００４７】

「ヘテロアレーン」とは、式Ｈ－Ｒを有する化合物のクラスを指し、式中、Ｒは、ヘテロアリールである。ピリジンおよびキノリンがヘテロアレーンの非限定的な例である。これらの用語が「置換された」という修飾語とともに使用される場合、１つ以上の水素原子は、独立して、－ＯＨ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－NH_2、－NO_2、－CO_2H、－CO_2CH_3、－ＣＮ、－ＳＨ、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－$NHCH_3$、－$NHCH_2CH_3$、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）CH_3、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$で置き換えられている。

【００４８】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、炭素原子または窒素原子を結合点とし、炭素原子または窒素原子は１つ以上の非芳香族環構造の一部を形成し、環原子の少なくとも１つが窒素、酸素または硫黄である一価の非芳香族基を指し、ヘテロシクロアルキル基は、炭素、水素、窒素、酸素および硫黄以外の原子から構成されない。ヘテロシクロアルキル環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される１、２、３、または４つの環原子を含有していてもよい。２つ以上の環が存在する場合、環は縮合していても縮合していなくてもよい。本明細書で使用される場合、この用語は、環または環系に結合した１つ以上のアルキル基（炭素数の制限は許容される）の存在を排除するものではない。また、この用語は、得られる基が非芳香族のままであることを条件として、環または環系中に１つ以上の二重結合が存在することを排除するものではない。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、オキシラニル、およびオキセタニルが挙げられる。「Ｎ－ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素原子を結合点とするヘテロシクロアルキル基を指す。Ｎ－ピロリジニルは、そのような基の例である。「ヘテロシクロアルカンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、２つの炭素原子、２つの窒素原子、または１つの炭素原子と１つの窒素原子とを２つの結合点とし、原子は１つ以上の環構造の一部を形成し、環原子の少なくとも１つが窒素、酸素または硫黄である二価の環式基を指し、二価の基は、炭素、水素、窒素、酸素および硫黄以外の原子から構成されない。２つ以上の環が存在する場合、環は縮合していても縮合していなくてもよい。非縮合環は、共有結合、アルカンジイル基、またはアルケンジイル基（炭素数の制限は許容される）のうちの１つ以上を介して連結されていてもよい。本明細書で使用される場合、この用語は、環または環系に結合した１つ以上のアルキル基（炭素数の制限は許容される）の存在を排除するものではない。また、この用語は、得られる基が非芳香族のままであることを条件として、環または環系中に１つ以上の二重結合が存在することを排除するものではない。ヘテロシクロアルカンジイル基の非限定的な例としては、

【化１５】



が挙げられる。これらの用語が「置換された」という修飾語とともに使用される場合、１

つ以上の水素原子は、独立して、－ＯＨ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－NH_2、－NO_2、－CO_2H、－CO_2CH_3、－ＣＮ、－ＳＨ、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－$NHCH_3$、－$NHCH_2CH_3$、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）CH_3、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$で置き換えられている。

【００４９】

「アシル」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、基－Ｃ（Ｏ）Ｒを指し、式中、Ｒは、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり、これらの用語は上記で定義されているとおりである。基、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）CH_3（アセチル、Ａｃ）、－Ｃ（Ｏ）CH_2CH_3、－Ｃ（Ｏ）$CH_2CH_2CH_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（CH_3）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（CH_2）$_2$、－Ｃ（Ｏ）C_6H_5、－Ｃ（Ｏ）$C_6H_4CH_3$、－Ｃ（Ｏ）$CH_2C_6H_5$、－Ｃ（Ｏ）（イミダゾリル）は、アシル基の非限定的な例である。「チオアシル」は、基－Ｃ（Ｏ）Ｒの酸素原子が硫黄原子－Ｃ（Ｓ）Ｒで置き換えられていることを除いて、類似の方法で定義される。「アルデヒド」という用語は、水素原子の少なくとも１つが－ＣＨＯ基で置き換えられている、上記で定義されるようなアルカンに相当する。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに使用される場合、１つ以上の水素原子（カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素原子に直接結合している水素原子があれば、それも含む）は、独立して、－ＯＨ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－NH_2、－NO_2、－CO_2H、－CO_2CH_3、－ＣＮ、－ＳＨ、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－$NHCH_3$、－$NHCH_2CH_3$、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）CH_3、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_2NH_2$で置き換えられている。基、－Ｃ（Ｏ）CH_2CF_3、－CO_2H（カルボキシル）、－CO_2CH_3（メチルカルボキシル）、－$CO_2CH_2CH_3$、－Ｃ（Ｏ）NH_2（カルバモイル）、および－ＣＯＮ（CH_3）$_2$は、置換されたアシル基の非限定的な例である。

【００５０】

「アルコキシ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、基－ＯＲを指し、式中、Ｒは、アルキルであり、その用語は上記で定義されているとおりである。非限定的な例としては、－OCH_3（メトキシ）、－OCH_2CH_3（エトキシ）、－$OCH_2CH_2CH_3$、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$（イソプロポキシ）、－ＯＣ（CH_3）$_3$（ｔｅｒｔ－ブトキシ）、－ＯＣＨ（CH_2）$_2$、－Ｏ－シクロペンチル、および－Ｏ－シクロヘキシルが挙げられる。「シクロアルコキシ」、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アリールオキシ」、「アラルコキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロシクロアルコキシ」、および「アシルオキシ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、－ＯＲとして定義される基を指し、式中、Ｒは、それぞれ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびアシルである。「アルコキシジイル」という用語は、二価の基－Ｏ－アルカンジイル－、－Ｏ－アルカンジイル－Ｏ－、または－アルカンジイル－Ｏ－アルカンジイル－を指す。「アルキルチオ」および「アシルチオ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、基－ＳＲを指し、式中、Ｒは、それぞれ、アルキルおよびアシルである。「アルコール」という用語は、水素原子の少なくとも１つがヒドロキシ基で置き換えられている、上記で定義されるようなアルカンに相当する。「エーテル」という用語は、水素原子の少なくとも１つがアルコキシ基で置き換えられている、上記で定義されるようなアルカンに相当する。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに使用される場合、１つ以上の水素原子は、独立して、－ＯＨ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－NH_2、－NO_2、－CO_2H、－CO_2CH_3、－ＣＮ、－ＳＨ、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－$NHCH_3$、－$NHCH_2CH_3$、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$

、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$で置き換えられている。

【００５１】

「アルキルアミノ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、基－ＮＨＲを指し、式中、Ｒは、アルキルであり、その用語は上記で定義されているとおりである。非限定的な例としては、－ＮＨＣＨ$_3$および－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$が挙げられる。

【００５２】

「ジアルキルアミノ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、基－ＮＲＲ’を指し、式中、ＲおよびＲ’は、同じもしくは異なるアルキル基であり得るか、またはＲとＲ’とは一緒になってアルカンジイルを表し得る。ジアルキルアミノ基の非限定的な例としては、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$および－Ｎ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）が挙げられる。「シクロアルキルアミノ」、「アルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」、「ヘテロアリールアミノ」、「ヘテロシクロアルキルアミノ」、「アルコキシアミノ」、および「アルキルスルホニルアミノ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、－ＮＨＲとして定義される基を指し、式中、Ｒは、それぞれ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、およびアルキルスルホニルである。アリールアミノ基の非限定的な例は、－ＮＨＣ$_6$Ｈ$_5$である。「アルキルアミノジイル」という用語は、二価の基－ＮＨ－アルカンジイル－、－ＮＨ－アルカンジイル－ＮＨ－、または－アルカンジイル－ＮＨ－アルカンジイル－を指す。「アミド」（アシルアミノ）という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、基－ＮＨＲを指し、式中、Ｒは、アシルであり、その用語は上記で定義されているとおりである。アミド基の非限定的な例は、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$である。「アルキルイミノ」という用語は、「置換された」という修飾語なしで使用される場合、二価の基＝ＮＲを指し、式中、Ｒは、アルキルであり、その用語は上記で定義されているとおりである。これらの用語のいずれかが「置換された」という修飾語とともに使用される場合、炭素原子に結合した１つ以上の水素原子は、独立して、－ＯＨ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＮ、－ＳＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$で置き換えられている。基－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$および－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$は、置換されたアミド基の非限定的な例である。

【００５３】

別段の指示がない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される成分の量、反応条件などを表すすべての数値は、どの場合においても、「約」という用語によって修飾されていると理解される。したがって、特段の記載がない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲で記載された数値パラメータは、本出願によって得ようとされる所望の特性に応じて変化し得る近似値である。一般に、本明細書において、重量、時間、用量などの測定可能な値を言及する際に使用される「約」という用語は、一例では、規定量から±２０％または±１０％、別の例では±５％、別の例では±１％、さらに別の例では±０．１％の変動を包含することを意味し、そのような変動は、開示された方法を実行するのに適切である。

【００５４】

本出願で使用される場合、「平均分子量」という用語は、各ポリマー種のモル数とその種のモル質量との関係を指す。特に、各ポリマー分子は、異なる重合度、ひいては異なるモル質量を有することがある。平均分子量は、複数のポリマー分子の分子量を表すのに使用され得る。平均分子量は、典型的には、平均モル質量と同義である。特に、平均分子量には、数平均モル質量、重量（質量）平均モル質量、およびＺ平均モル質量の３つの主要

なタイプがある。本出願の文脈では、特に指定しない限り、平均分子量は、式の数平均モル質量または重量平均モル質量のいずれかを表す。いくつかの実施形態において、平均分子量は数平均モル質量である。いくつかの実施形態において、平均分子量は、脂質中に存在するＰＥＧ成分を表すために使用され得る。

【００５５】

「含む（comprise）」、「有する（have）」および「含む（include）」という用語は、オープンエンドの連結動詞である。「含む（comprises）」、「含む（comprising）」、「有する（has）」、「有する（having）」、「含む（includes）」、「含む（including）」など、これらの動詞の１つ以上の任意の形式または時制もオープンエンドである。例えば、１つ以上のステップを「含む（comprises）」、「有する（has）」または「含む（includes）」任意の方法は、それらの１つ以上のステップのみを有することに限定されず、列挙されていない他のステップもカバーする。

【００５６】

本明細書および／または特許請求の範囲で使用される「有効な」という用語は、所望の、期待される、または意図される結果を達成するのに十分であることを意味する。「有効量」、「治療上有効な量」または「薬学的に有効な量」とは、患者または対象を化合物で処置するという文脈で使用される場合、疾患を処置するために対象または患者に投与した場合に、疾患に対するそのような処置を効果的に行うのに十分な化合物の量を意味する。

【００５７】

本明細書で使用される場合、「ＩＣ$_{50}$」という用語は、得られた最大応答の５０％である阻害用量を指す。この定量的指標は、所与の生物学的、生化学的または化学的プロセス（もしくはプロセスの構成要素、すなわち酵素、細胞、細胞受容体もしくは微生物）を半分阻害するために、特定の薬物または他の物質（阻害剤）がどれだけ必要かを示す。

【００５８】

第１の化合物の「異性体」とは、各分子が第１の化合物と同じ構成原子を含むが、三次元におけるそれらの原子の配置が異なる別個の化合物である。

【００５９】

本明細書で使用される場合、「患者」または「対象」という用語は、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそれらのトランスジェニック種などの、生きている哺乳動物生物を指す。特定の実施形態において、患者または対象は霊長類（例えば、非ヒト霊長類）である。特定の実施形態において、患者または対象はヒトである。ヒト対象の非限定的な例は、成人、幼若、乳児および胎児である。

【００６０】

標的細胞へのペイロードの送達に関連して本明細書で使用される「組み合わせる（assemble）」または「組み合わされた（assembled）」という用語は、一般に、例えば、治療剤または予防剤が脂質組成物と複合体を形成するか、または脂質組成物中にカプセル化されるような、共有結合的または非共有結合的な相互作用または会合を指す。

【００６１】

本明細書で使用される場合、「脂質組成物」という用語は、一般に、リポプレックス、リポソーム、脂質粒子を含むがこれらに限定されない脂質化合物を含む組成物を指す。脂質組成物の例としては、懸濁液、エマルジョン、および小胞組成物が挙げられる。

【００６２】

例えば、本明細書で使用される場合、「ＲＴＸ０００１」とは、本明細書で試験される脂質組成物の例を指す。ＲＴＸ０００１は、約１９．０５％の４Ａ３－ＳＣ７（イオン化可能なカチオン性脂質）、約２０％のＤＯＤＡＰ（ＳＯＲＴ脂質）、約１９．０５％のＤＯＰＥ、約３８．９％のコレステロール、および約３．８１％のＤＭＧ－ＰＥＧ（ＰＥＧ複合脂質）を含む５成分脂質ナノ粒子組成物であり、各脂質成分は、全脂質組成物のモル％として定義される。

【００６３】

別の例として、本明細書で使用される場合、「ＲＴＸ０００４」とは、本明細書で試験

される脂質組成物の例を指す。ＲＴＸ０００４は、約２３．８１％の５Ａ２－ＳＣ８（イオン化可能なカチオン性脂質）、約２３．８１％のＤＯＰＥ、約４７．６２％のコレステロール、および約４．７６％のＤＭＧ－ＰＥＧ（ＰＥＧ複合脂質）を含む４成分脂質ナノ粒子組成物であり、各脂質成分は、全脂質組成物のモル％として定義される。

【００６４】

別の例として、本明細書で使用される「ＲＴＸ００５１」とは、本明細書で試験される脂質組成物の例を指す。ＲＴＸ００５１は、約１９．０５％の４Ａ３－ＳＣ７（イオン化可能なカチオン性脂質）、約２０％の１４：０ ＥＰＣ（ＳＯＲＴ脂質）、約１９．０５％のＤＯＰＥ、約３８．９％のコレステロール、および約３．８１％のＤＭＧ－ＰＥＧ（ＰＥＧ複合脂質）を含む５成分脂質ナノ粒子組成物であり、各脂質成分は、全脂質組成物のモル％として定義される。

【００６５】

さらに別の例として、本明細書で使用される場合、「ＲＴＸ００５２」とは、本明細書で試験される脂質組成物の例を指す。ＲＴＸ００５２は、約１９．０５％の４Ａ３－ＳＣ７（イオン化可能なカチオン性脂質）、約２０％の１４：０ ＴＡＰ（ＳＯＲＴ脂質）、約１９．０５％のＤＯＰＥ、約３８．９％のコレステロール、および約３．８１％のＤＭＧ－ＰＥＧ（ＰＥＧ複合脂質）を含む５成分脂質ナノ粒子組成物であり、各脂質成分は、全脂質組成物のモル％として定義される。

【００６６】

本明細書で使用される場合、「検出可能」という用語は、観察または機器のいずれかによって直接的または間接的に検出可能なシグナルの発生または変化を指す。典型的には、検出可能な応答は、フルオロフォアが本来蛍光性であり、金属イオンまたは生物学的化合物との結合時にシグナルの変化を生じないシグナルの発生である。代替的には、検出可能な応答は、吸光度もしくは蛍光の波長分布パターンもしくは強度の変化、または光散乱、蛍光寿命、蛍光偏光、または上記のパラメータの組み合わせの変化をもたらす光学的応答である。他の検出可能な応答としては、例えば、化学発光、リン光、放射性同位元素からの放射、磁気引力、および電子密度が挙げられる。

【００６７】

治療剤の送達に関して本明細書で使用される「強力な」または「力価」という用語は、一般に、細胞（例えば、標的細胞）において、治療剤または予防剤の所望の量、活性、または効果（タンパク質もしくは遺伝子の所望のレベルの翻訳、転写、産生、発現、もしくは活性など）を、任意の測定可能な程度、例えば、基準送達系と比較して達成または引き起こす送達系（例えば、脂質組成物）のより高い能力を指す。例えば、より高い力価を有する脂質組成物は、より多くの関連細胞集団において、より短い応答時間内に、またはより長い期間持続する所望の治療効果を達成し得る。

【００６８】

本明細書で一般的に使用される場合、「薬学的に許容され得る」とは、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに、合理的なベネフィット／リスク比に見合った、ヒトおよび動物の組織、器官、および／または体液と接触させて使用するのに適している化合物、材料、組成物、および／または剤形を指す。

【００６９】

「薬学的に許容され得る塩」とは、上記で定義されるように薬学的に許容され得、所望の薬理学的活性を有する本出願の化合物の塩を意味する。そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸；または１，２－エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、３－フェニルプロピオン酸、４，４’－メチレンビス（３－ヒドロキシ－２－エン－１－カルボン酸）、４－メチルビシクロ［２．２．２］オクター２－エン－１－カルボン酸、酢酸、脂肪族モノおよびジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、エタンスルホン酸、

フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ヒドロキシナフトエ酸、乳酸、ラウリル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、ｏ－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、シュウ酸、ｐ－クロロベンゼンスルホン酸、フェニル置換されたアルカン酸、プロピオン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、酢酸ｔｅｒｔ－ブチル、トリメチル酢酸などの有機酸と形成された酸付加塩が挙げられる。薬学的に許容され得る塩としては、存在する酸性プロトンが無機塩基または有機塩基と反応できる場合に形成され得る塩基付加塩も挙げられる。許容され得る無機塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウムおよび水酸化カルシウムが挙げられる。許容され得る有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、Ｎ－メチルグルカミンなどが挙げられる。本開示の任意の塩の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、塩が全体として薬学的に許容され得る限り、重要ではないことが認識されるべきである。薬学的に許容され得る塩およびそれらの調製法および使用法の追加の例は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)に記載されている。

【００７０】

本明細書で使用される「薬学的に許容され得る担体」という用語は、液体または固体の充填剤、希釈剤、医薬品添加剤、溶媒またはカプセル化材料などの薬学的に許容され得る材料、組成物またはビヒクルを意味し、化学薬剤の運搬または輸送に関与する。

【００７１】

「予防（Prevention）」または「予防する（preventing）」には、（１）疾患のリスクおよび／もしくは素因を有している可能性があるが、疾患の病状もしくは症候のいずれかもしくはすべてをまだ経験もしくは呈示していない対象もしくは患者における疾患の発症を抑制すること、ならびに／または（２）疾患のリスクおよび／もしくは素因を有している可能性があるが、疾患の病状もしくは症候のいずれかもしくはすべてをまだ経験もしくは呈示していない対象もしくは患者における疾患の病状もしくは症候の発症を遅らせることが含まれる。

【００７２】

「繰り返し単位」とは、有機、無機または有機金属を問わず、ある材料、例えば、フレームワークおよび／またはポリマーの最も単純な構造実体である。ポリマー鎖の場合、繰り返し単位は、ネックレスのビーズのように鎖に沿って連続して互いに連結している。例えば、ポリエチレンの－［－CH_2CH_2－］$_n$－では、繰り返し単位は－CH_2CH_2－である。添え字の「ｎ」は、重合度、すなわち互いに連結した繰り返し単位の数を示す。「ｎ」の値が定義されていないままであるか、または「ｎ」が存在しない場合、それは単に括弧内の式の繰り返しおよび材料の重合性を示す。繰り返し単位の概念は、有機金属フレームワーク、変性ポリマー、熱硬化性ポリマーなど、繰り返し単位間の連結性が三次元的に広がる場合にも同様に適用される。デンドリマーまたはデンドロンの文脈内では、繰り返し単位は、分岐単位、内部層、または世代として記載されることもある。同様に、終端基は表面基と記載されることもある。

【００７３】

「立体異性体」または「光学異性体」とは、同じ原子が同じ他の原子に結合しているが、それらの原子の三次元的な配置が異なっている、所与の化合物の異性体である。「エナンチオマー」とは、左手と右手のように互いに鏡像である、所与の化合物の立体異性体である。「ジアステレオマー」とは、エナンチオマーではない所与の化合物の立体異性体である。キラル分子はキラル中心を含み、立体中心または立体異性中心とも呼ばれ、これは、任意の２つの基が入れ替わると立体異性体になるような基を持つ分子内の任意の点であるが、必ずしも原子である必要はない。有機化合物では、キラル中心は、典型的には、炭素、リンまたは硫黄原子であるが、有機および無機化合物では、他の原子が立体中心となることも可能である。分子は複数の立体中心を有することができ、多くの立体異性体を与

える。立体異性体が四面体の立体中心（例えば、四面体炭素）に起因する化合物では、仮想上可能な立体異性体の総数は2^nを超えず、ｎは、四面体の立体中心数である。対称性を持つ分子の立体異性体の数は、最大可能数よりも少ないことがよくある。エナンチオマーの５０：５０混合物はラセミ混合物と呼ばれる。代替的には１つのエナンチオマーが５０％を超える量で存在するようにエナンチオマーの混合物をエナンチオマー濃縮することもできる。典型的には、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーは、当該技術分野で公知の技術を使用して分離または分解することができる。立体化学が定義されていない任意の立体中心またはキラリティーの軸について、その立体異性体またはキラリティーの軸は、そのＲ体、Ｓ体、またはラセミおよび非ラセミ混合物を含むＲ体とＳ体との混合物として存在し得ることが企図される。本明細書で使用される場合、「他の立体異性体を実質的に含まない」という文言は、組成物が≦１５％、より好ましくは≦１０％、さらにより好ましくは≦５％、または最も好ましくは≦１％の別の立体異性体を含有することを意味する。

【００７４】

「処置（Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」または「処置する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」には、（１）疾患の病状もしくは症候を経験もしくは呈示している対象もしくは患者における疾患を抑制すること（例えば、病状および／もしくは症候の更なる進行を阻止すること）、（２）疾患の病状もしくは症候を経験もしくは呈示している対象もしくは患者における疾患を改善すること（例えば、病状および／もしくは症候を逆転させること）、ならびに／または（３）疾患の病状もしくは症候を経験または呈示している対象もしくは患者における疾患において測定可能な任意の減少をもたらすことが含まれる。

【００７５】

上記の定義は、参照により本明細書に組み込まれる任意の参考文献における矛盾する定義に優先する。しかしながら、特定の用語が定義されているという事実は、定義されていない用語が明確でないことを示すものとみなされるべきではない。むしろ、使用されるすべての用語は、当業者が本出願の範囲を理解して実践することができるような用語で本開示を説明すると考えられる。

【００７６】

組成物

脂質組成物

一態様において、本明細書で提供されるのは、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む脂質組成物である。脂質組成物はリン脂質をさらに含んでもよい。

【００７７】

イオン化可能なカチオン性脂質

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、イオン化可能なカチオン性脂質を含む。いくつかの実施形態において、イオン化可能なカチオン性脂質は、生理学的ｐＨではプロトン化されているが、８、９、１０、１１、または１２を超えるｐＨでは脱プロトン化されて電荷を有しない可能性のある１つ以上の基を含有する。イオン化可能なカチオン性基は、生理学的ｐＨでカチオン性基を形成することができる１つ以上のプロトン化可能なアミンを含有していてもよい。カチオン性のイオン化可能な脂質化合物はまた、C_6～C_{24}アルキル炭素基またはアルケニル炭素基を有する２つ以上の脂肪酸などの１つ以上の脂質成分をさらに含んでもよい。これらの脂質基は、エステル結合を介して結合されていてもよいし、硫黄原子へのマイケル付加を介してさらに付加されていてもよい。いくつかの実施形態において、これらの化合物は、デンドリマー、デンドロン、ポリマー、またはそれらの組み合わせであってもよい。

【００７８】

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、イオン化可能なカチオン性脂質とは、電荷（ｐＫａ）を獲得することができる窒素原子を有する脂質および脂質様分子を指す。これらの脂質は、文献ではカチオン性脂質として知られている場合がある。アミノ基

を有するこれらの分子は、典型的には、２～６つの疎水性鎖を有し、多くの場合、C_6～C_{24}アルキル基またはアルケニル基などのアルキルまたはアルケニルを有するが、少なくとも１つまたはそれよりも多い６つの尾部を有していてもよい。いくつかの実施形態において、これらのカチオン性のイオン化可能な脂質はデンドリマーであり、これは規則的な樹枝状分岐を示すポリマーであり、コアへの、またはコアからの分岐層の逐次的または世代的付加によって形成され、コア、少なくとも１つの内部分岐層、および表面分岐層によって特徴付けられる。（Petar R. Dvornic and Donald A. Tomalia in Chem. in Britain, 641-645, August 1994.を参照）。他の実施形態において、本明細書で使用される「デンドリマー」という用語は、内部コア、この開始剤コアに規則的に結合した繰り返し単位の内部層（または「世代」）、および最も外側の世代に結合した末端基の外部表面を有する分子構造を含むことが意図されるが、これらに限定されない。「デンドロン」とは、直接または連結部分を介してコアにつなぎ合わされるか、またはつなぎ合わされ得ることで、より大きなデンドリマーを形成する、中心から発する分岐を有するデンドリマーの種である。いくつかの実施形態において、デンドリマー構造は、各分岐の各繰り返し単位と二重になる中心コアから放射状の繰り返し基を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるデンドリマーは、低分子、中型分子、脂質、または脂質様材料として記載され得る。これらの用語は、デンドロン様の外観（例えば、単一の中心から放射状に伸びる分子）を有する本明細書に記載される化合物を説明するために使用され得る。

【００７９】

デンドリマーはポリマーであるが、制御可能な構造、単一分子量、多数の制御可能な表面官能基を有し、伝統的に特定の世代に達した後に球状コンフォメーションをとるため、従来のポリマーよりも好ましいと考えられ得る。デンドリマーは、各繰り返し単位を逐次反応させることによって調製することができ、単分散、ツリー状および／または世代構造のポリマー構造を作り出すことができる。個々のデンドリマーは、中心コア分子からなり、その中心コア上の１つ以上の機能部位に樹枝状ウェッジが結合している。デンドリマー表面層は、調製中に使用されるアセンブリモノマー（assembly monomers）に応じて、アニオン性基、カチオン性基、親水性基、または親油性基を含む様々な官能基をその上に配置することができる。

【００８０】

コア、繰り返し単位、および表面または終端基の官能基および／または化学的特性を修飾することで、それらの物理的特性を調節することができる。変化させることができるいくつかの特性には、溶解性、毒性、免疫原性、生体付着能力（bioattachment capability）などがあるが、これらに限定されない。デンドリマーは、多くの場合、分岐内の世代および繰り返し単位の数によって説明される。コア分子のみからなるデンドリマーは第０世代と呼ばれ、すべての分岐に沿った連続する各繰り返し単位は、第１世代、第２世代などとなり、終端基または表面基まで続く。いくつかの実施形態において、アミンとの第１の縮合反応のみから生じ、チオールとの第２の縮合反応からは生じない半世代が可能である。

【００８１】

デンドリマーの調製には、連続する各基によってデンドリマーを構築することを含む一連の段階的な反応を通じて達成されるレベルの合成制御が必要である。デンドリマー合成には収束型と発散型とがあり得る。発散型デンドリマー合成の間、ある世代を前の世代に結合し、次の段階の反応のために官能基を変化させる段階的なプロセスで分子がコアから周辺部に組み立てられる。官能基の変換が、制御不能な重合を防ぐために必要である。そのような重合の場合、単分散ではない高度に分岐した分子が生じることになり、高分岐ポリマーとしても知られている。立体効果により、デンドリマー繰り返し単位を反応させ続けると、立体過密により特定の世代での完全な反応が妨げられ、分子の単分散性が破壊されるまで、球形または球状の分子が生じることになる。したがって、いくつかの実施形態において、Ｇ１～Ｇ１０世代のデンドリマーが特に企図される。いくつかの実施形態にお

いて、デンドリマーは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個の繰り返し単位、またはそこから誘導可能な任意の範囲を含む。いくつかの実施形態において、本明細書で使用されるデンドリマーは、Ｇ０、Ｇ１、Ｇ２、またはＧ３である。しかしながら、分岐ポリマー中の間隔単位を減らすことによって、可能な世代数（１１、１２、１３、１４、１５、２０、または２５など）を増やすことができる。

【００８２】

さらに、デンドリマーには２つの主要な化学環境がある。末端世代の特定の表面基によって作られる環境と、高次構造によりバルク媒体および表面基から遮蔽され得る樹枝状構造の内部とである。これらの異なる化学環境のため、デンドリマーは治療用途を含む多数の異なる潜在的用途を見出してきた。

【００８３】

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、デンドリマーまたはデンドロンは、アクリレート基およびメタクリレート基とアミンおよびチオールとの反応性の差を使用して組み立てられる。デンドリマーまたはデンドロンは、アクリレート基と第一級または第二級アミンとの反応およびメタクリレートとメルカプト基との反応によって形成される第二級または第三級アミンおよびチオエーテルを含み得る。さらに、デンドリマーまたはデンドロンの繰り返し単位は、生理学的条件下で分解可能な基を含み得る。いくつかの実施形態において、これらの繰り返し単位は、１つ以上の初期（ｇｅｒｍｉｎａｌ）ジエーテル基、エステル基、アミド基、またはジスルフィド基を含み得る。いくつかの実施形態において、コア分子は、一方向のみの樹枝状重合を可能にするモノアミンである。他の実施形態において、コア分子は、各々が１つ以上の繰り返し単位を含み得る複数の異なる樹枝状分岐を有するポリアミンである。デンドリマーまたはデンドロンは、このコアから１つ以上の水素原子を除去することによって形成することができる。いくつかの実施形態において、これらの水素原子は窒素原子などのヘテロ原子上にある。いくつかの実施形態において、終端基は、長鎖アルキル基またはアルケニル基などの親油性基である。他の実施形態において、終端基は、長鎖ハロアルキル基またはハロアルケニル基である。他の実施形態において、終端基は、アミン（－ＮＨ$_2$）またはカルボン酸（－ＣＯ$_2$Ｈ）などのイオン化可能な基を含有する脂肪族基または芳香族基である。さらに他の実施形態において、終端基は、ヒドロキシド基、アミド基、またはエステルなどの１つ以上の水素結合供与体を含有する脂肪族基または芳香族基である。

【００８４】

本出願のカチオン性のイオン化可能な脂質は、１つ以上の非対称に置換された炭素原子または窒素原子を含有していてもよく、光学活性体またはラセミ体で単離されていてもよい。したがって、特定の立体化学または異性体形態が特に示されない限り、化学式のすべてのキラル、ジアステレオマー、ラセミ体、エピマー体、およびすべての幾何異性体形態が意図される。カチオン性のイオン化可能な脂質は、ラセミ体およびラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして存在し得る。いくつかの実施形態において、単一のジアステレオマーが得られる。本出願のカチオン性のイオン化可能な脂質のキラル中心は、Ｓ配置またはＲ配置を有し得る。さらに、カチオン性のイオン化可能な脂質の１つ以上が構造異性体として存在し得ることが企図される。いくつかの実施形態において、化合物は、同じ式を有するが、コアの窒素原子への連結性が異なる。理論に束縛されることを望むものではないが、出発モノマーがまず第一級アミンと反応し、次に統計的に存在する第二級アミンと反応するため、そのようなカチオン性のイオン化可能な脂質が存在すると考えられる。したがって、構造異性体は、完全に反応した第一級アミンを示し、次に反応した第二級アミンの混合物を示すことがある。

【００８５】

本出願のカチオン性のイオン化可能な脂質を表すために使用される化学式は、典型的には、いくつかの異なる互変異性体のうちの１つだけを示すであろう。例えば、多くの種類のケトン基が、対応するエノール基と平衡に存在することが知られている。同様に、多くの種類のイミン基が、エナミン基と平衡に存在する。所与の化学式についてどの互変異性

体が描写されているかにかかわらず、また、どの互変異性体が最も一般的であるかにかかわらず、所与の化学式のすべての互変異性体が意図される。

【００８６】

本出願のカチオン性のイオン化可能な脂質はまた、本明細書に記載される適応症で使用するためであろうと、そうでない場合であろうと、先行技術において公知の化合物よりも、より効果的であり、より毒性が低く、より作用時間が長く、より強力であり、より少ない副作用を生み出し、より吸収されやすく、かつ／またはより優れた薬物動態プロファイル（例えば、より高い経口バイオアベイラビリティおよび／またはより低いクリアランス）を有し、かつ／または他の有用な薬理学的、物理的、または化学的特性を有し得るという利点を有し得る。

【００８７】

さらに、本出願のカチオン性のイオン化可能な脂質を構成する原子は、そのような原子のすべての同位体形態を含むことが意図される。本明細書で使用される同位体には、同じ原子番号を有するが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、限定はしないが、水素の同位体にはトリチウムおよびジュウテリウムが含まれ、炭素の同位体には^{13}Cおよび^{14}Cが含まれる。

【００８８】

本明細書で提供されるカチオン性のイオン化可能な脂質の任意の塩形態の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、塩が全体として薬学的に許容され得る限り、重要ではないことが認識されるべきである。薬学的に許容され得る塩およびそれらの調製法および使用法の追加の例は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002)に記載されており、これは参照により本明細書に組み込まれる。

【００８９】

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、イオン化可能なカチオン性脂質は、デンドリマーまたはデンドロンである。いくつかの実施形態において、イオン化可能なカチオン性脂質は、生理学的ｐＨで正に帯電し、少なくとも２つの疎水性基を含有するアンモニウム基を含む。いくつかの実施形態において、アンモニウム基は、約６～約８のｐＨで正に帯電している。いくつかの実施形態において、イオン化可能なカチオン性脂質は、デンドリマーまたはデンドロンである。いくつかの実施形態において、イオン化可能なカチオン性脂質は、少なくとも２つのC_6～C_{24}アルキル基またはアルケニル基を含む。

【００９０】

式（Ｉ）のデンドリマーまたはデンドロン

脂質組成物のいくつかの実施形態において、イオン化可能なカチオン性脂質は、少なくとも２つのC_8～C_{24}アルキル基を含む。いくつかの実施形態において、イオン化可能なカチオン性脂質は、式：

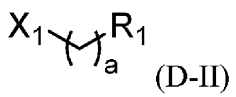
コア－繰り返し単位－終端基（Ｄ－Ｉ）

でさらに定義される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得る塩であり、

式中、コアは、該コアから１つ以上の水素原子を除去し、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、

コアは、式：

【化１６】



(D-II)

を有し、

式中

X_1は、アミノもしくはアルキルアミノ（Ｃ≦１２）、ジアルキルアミノ（Ｃ≦１２）

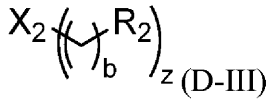
、ヘテロシクロアルキル（Ｃ≦１２）、ヘテロアリール（Ｃ≦１２）、もしくはそれらの置換体であり、

$Ｒ_1$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≦１２）、ジアルキルアミノ（Ｃ≦１２）、もしくはこれらの基のいずれかの置換体であり、

ａは、１、２、３、４、５、もしくは６であり、または

コアは、式：

【化１７】



(D-III)

を有し、

式中、

$Ｘ_2$は、Ｎ（$Ｒ_5$）ｙであり、

$Ｒ_5$は、水素、アルキル（Ｃ≦１８）、もしくは置換されたアルキル（Ｃ≦１８）であり、

ｙは、０、１、もしくは２であり、ただし、ｙおよびｚの合計は３であり、

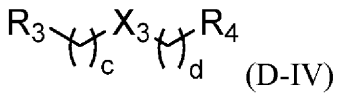
$Ｒ_2$は、アミノ、ヒドロキシ、もしくはメルカプト、もしくはアルキルアミノ（Ｃ≦１２）、ジアルキルアミノ（Ｃ≦１２）、もしくはこれらの基のいずれかの置換体であり、

ｂは、１、２、３、４、５、もしくは６であり、

ｚは、１、２、３であり、ただし、ｚおよびｙの合計は３であり、または

コアは、式：

【化１８】



(D-IV)

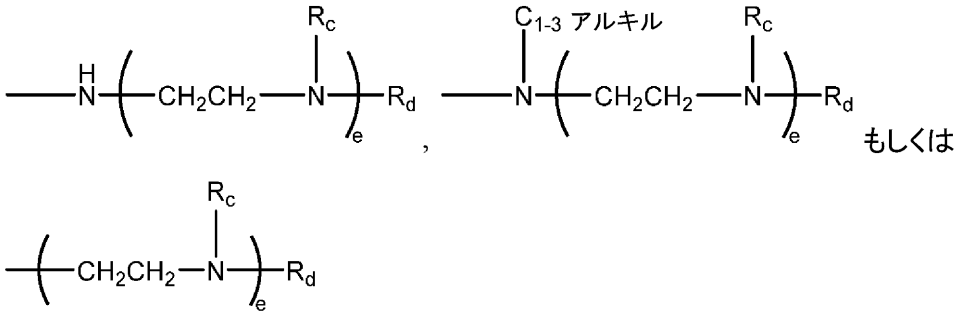
を有し、

式中、

$Ｘ_3$は、－ＮＲ$_6$－であり、式中、$Ｒ_6$は、水素、アルキル（Ｃ≦８）、もしくは置換されたアルキル（Ｃ≦８）、－Ｏ－、もしくはアルキルアミノジイル（Ｃ≦８）、アルコキシジイル（Ｃ≦８）、アレーンジイル（Ｃ≦８）、ヘテロアレーンジイル（Ｃ≦８）、ヘテロシクロアルカンジイル（Ｃ≦８）、もしくはこれらの基のいずれかの置換体であり、

$Ｒ_3$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≦１２）、ジアルキルアミノ（Ｃ≦１２）、もしくはこれらの基のいずれかの置換体；もしくは式：－Ｎ（$Ｒ_f$）$_f$（$ＣＨ_2ＣＨ_2Ｎ（Ｒ_c）$）$_eＲ_d$、

【化１９】

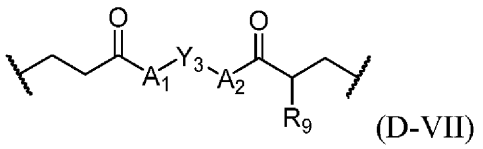


の基であり、

式中、

ｅおよびｆは、各々独立して、１、２、もしくは３であり、ただし、ｅおよびｆの合

計は３であり、
　R_c、R_d、およびR_fは、各々独立して、水素、アルキル（Ｃ≦６）、もしくは置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、
　ｃおよびｄは、各々独立して、１、２、３、４、５、もしくは６であり、または
　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）、もしくはこれらの基の置換体であり、
　繰り返し単位は、分解可能なジアシルおよびリンカーを含み、
　分解可能なジアシル基は、式：
【化２０】

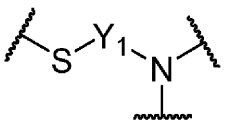


(D-VII)

を有し、
　式中、
　A_1およびA_2は、各々独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、もしくは－ＮＲａ－であり、式中、
　R_aは、水素、アルキル（Ｃ≦６）、もしくは置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、
　Y_3は、アルカンジイル（Ｃ≦１２）、アルケンジイル（Ｃ≦１２）、アレーンジイル（Ｃ≦１２）、もしくはこれらの基のいずれかの置換体；もしくは式：
【化２１】



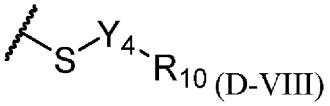
の基であり、
　式中、
　X_3およびX_4は、アルカンジイル（Ｃ≦１２）、アルケンジイル（Ｃ≦１２）、アレーンジイル（Ｃ≦１２）、もしくはこれらの基のいずれかの置換体であり、
　Y_5は、共有結合、アルカンジイル（Ｃ≦１２）、アルケンジイル（Ｃ≦１２）、アレーンジイル（Ｃ≦１２）、もしくはこれらの基のいずれかの置換体であり、
　R_9は、アルキル（Ｃ≦８）もしくは置換されたアルキル（Ｃ≦８）であり、
　リンカー基は、式：
【化２２】



(D-VI)

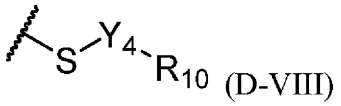
を有し、
　式中、
　Y_1は、アルカンジイル（Ｃ≦１２）、アルケンジイル（Ｃ≦１２）、アレーンジイル（Ｃ≦１２）、もしくはこれらの基のいずれかの置換体であり、
　繰り返し単位がリンカー基を含む場合、リンカー基は、ｎが１よりも大きい場合、リンカー基の窒素原子と硫黄原子との両方に結合した独立した分解可能なジアシル基を含み、繰り返し単位における最初の基は分解可能なジアシル基であり、各リンカー基について、次の繰り返し単位は、リンカー基の窒素原子に結合した２つの分解可能なジアシル基を含み、ｎは、繰り返し単位中に存在するリンカー基の数であり、
　終端基は、式

【化２３】



を有し、
式中、
Y_4は、アルカンジイル（Ｃ≦１８）、もしくはアルカンジイル（Ｃ≦１８）上の水素原子の１つ以上が－ＯＨ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＳＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＳＣＨ$_3$、もしくは－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$で置き換えられているアルカンジイル（Ｃ≦１８）であり、
R_{10}は、水素、カルボキシ、ヒドロキシ、もしくはアリール（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_{11}）－アルカンジイル（Ｃ≦６）－ヘテロシクロアルキル（Ｃ≦１２）、－Ｃ（Ｏ）－アルキルアミノ（Ｃ≦１２）、－Ｃ（Ｏ）－ジアルキルアミノ（Ｃ≦１２）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ－ヘテロシクロアルキル（Ｃ≦１２）であり、式中、
R_{11}は、水素、アルキル（Ｃ≦６）、もしくは置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、
鎖中の最後の分解可能なジアシルは、終端基に結合しており、
ｎは、０、１、２、３、４、５、もしくは６である。いくつかの実施形態において、終端基は、式

【化２４】

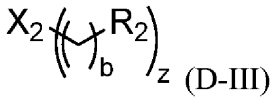


でさらに定義され、
式中、
Y_4は、アルカンジイル（Ｃ≦１８）であり、
R_{10}は、水素である。いくつかの実施形態において、A_1およびA_2は、各々独立して、－Ｏ－または－ＮＲ$_a$－である。

【００９１】

式（Ｄ－Ｉ）のデンドリマーまたはデンドロンのいくつかの実施形態において、コアは、式

【化２５】

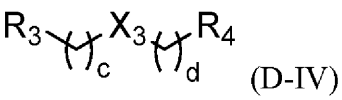


でさらに定義され、
式中、
X_2は、Ｎ（Ｒ$_5$）$_y$であり、
R_5は、水素またはアルキル（Ｃ≦８）、もしくは置換されたアルキル（Ｃ≦１８）であり、
ｙは、０、１、または２であり、ただし、ｙおよびｚの合計は３であり、
R_2は、アミノ、ヒドロキシ、またはメルカプト、またはアルキルアミノ（Ｃ≦１２）、ジアルキルアミノ（Ｃ≦１２）、またはこれらの基のいずれかの置換体であり、
ｂは、１、２、３、４、５、または６であり、
ｚは、１、２、３であり、ただし、ｚおよびｙの合計は３である。

【００９２】

式（Ｄ－Ｉ）のデンドリマーまたはデンドロンのいくつかの実施形態において、コアは、

【化２６】



(D-IV)

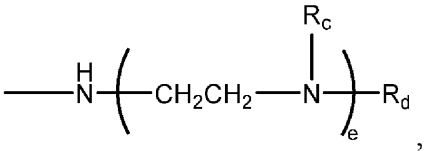
でさらに定義され、

式中、

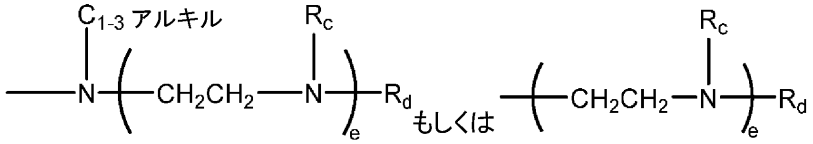
X_3は、－ＮＲ$_6$－であり、式中、R_6は、水素、アルキル（Ｃ≦８）、または置換されたアルキル（Ｃ≦８）、－Ｏ－、またはアルキルアミノジイル（Ｃ≦８）、アルコキシジイル（Ｃ≦８）、アレーンジイル（Ｃ≦８）、ヘテロアレーンジイル（Ｃ≦８）、ヘテロシクロアルカンジイル（Ｃ≦８）、またはこれらの基のいずれかの置換体であり、

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≦１２）、ジアルキルアミノ（Ｃ≦１２）、もしくはこれらの基のいずれかの置換体であるか；または式：－Ｎ（R_f）$_f$（$CH_2CH_2N(R_c)$）$_eR_d$、

【化２７】



,



の基であり、

式中、

ｅおよびｆは、各々独立して、１、２、または３であり、ただし、ｅおよびｆの合計は３であり、

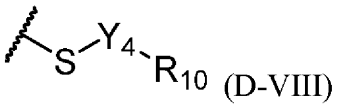
R_c、R_d、およびR_fは、各々独立して、水素、アルキル（Ｃ≦６）、または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、

ｃおよびｄは、各々独立して、１、２、３、４、５、または６である。

【００９３】

式（Ｉ）のデンドリマーまたはデンドロンのいくつかの実施形態において、終端基は、式

【化２８】



(D-VIII)

で表され、

式中、

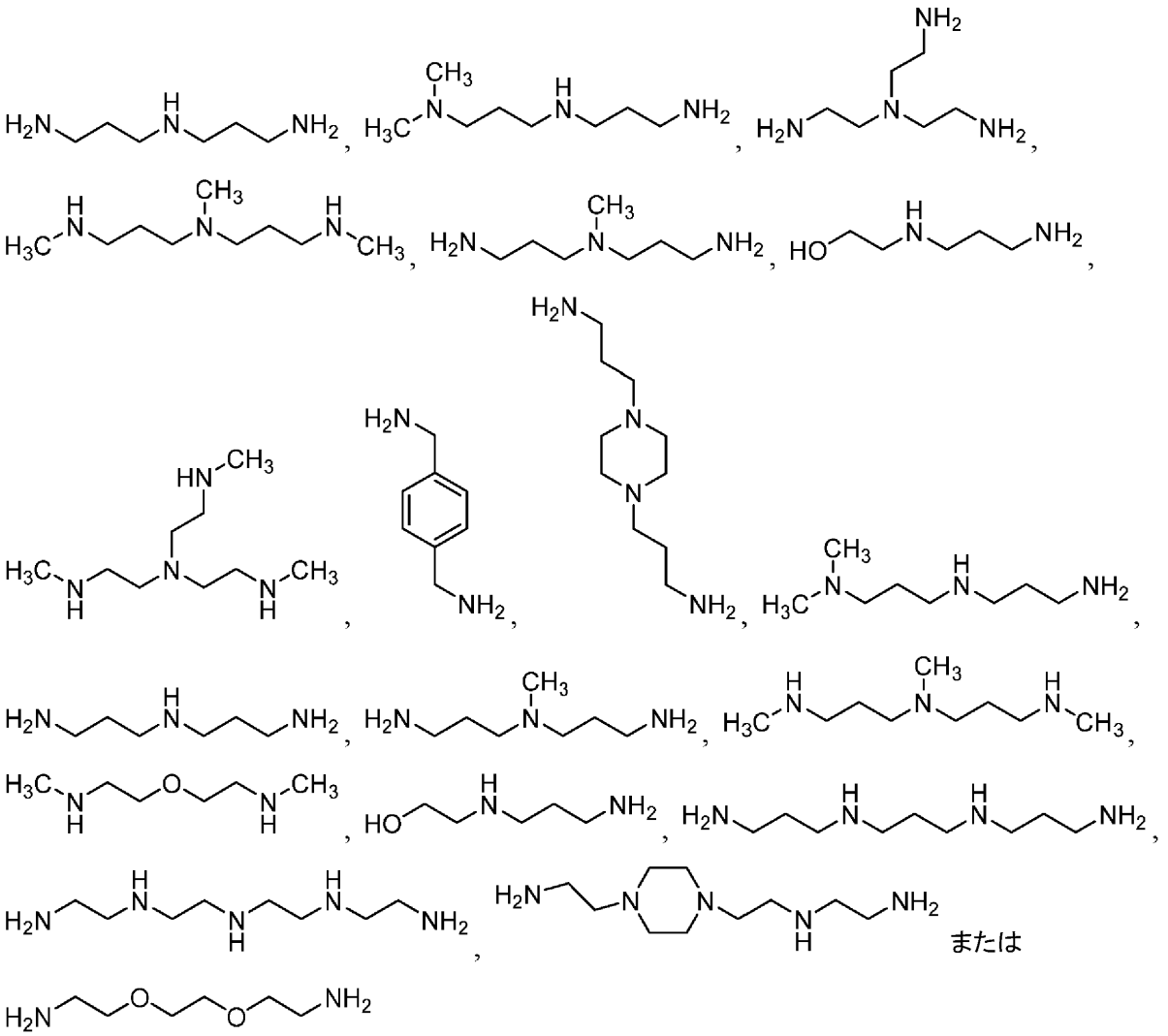
Y_4は、アルカンジイル（Ｃ≦１８）であり、

R_{10}は、水素である。

【００９４】

式（Ｄ－Ｉ）のデンドリマーまたはデンドロンのいくつかの実施形態において、コアは、

【化２９】

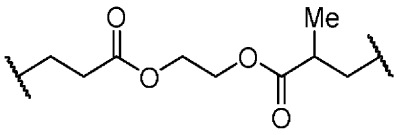


のようにさらに定義される。

【００９５】

式（Ｄ－Ｉ）のデンドリマーまたはデンドロンのいくつかの実施形態において、分解可能なジアシルは、

【化３０】

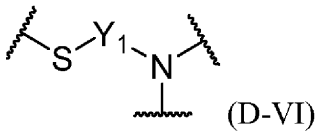


のようにさらに定義される。

【００９６】

式（Ｄ－Ｉ）のデンドリマーまたはデンドロンのいくつかの実施形態において、リンカーは、

【化３１】



(D-VI)

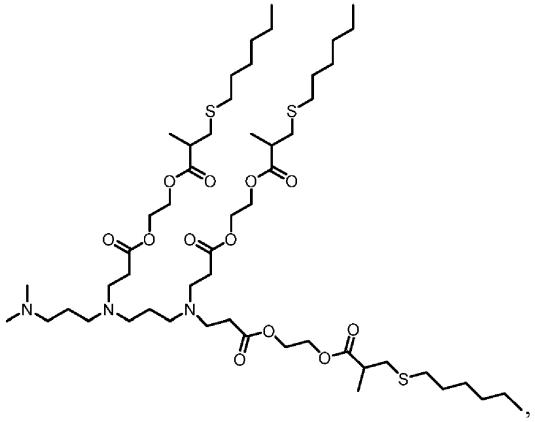
のようにさらに定義され、

式中、Y_1は、アルカンジイル（C≦8）または置換されたアルカンジイル（C≦8）である。

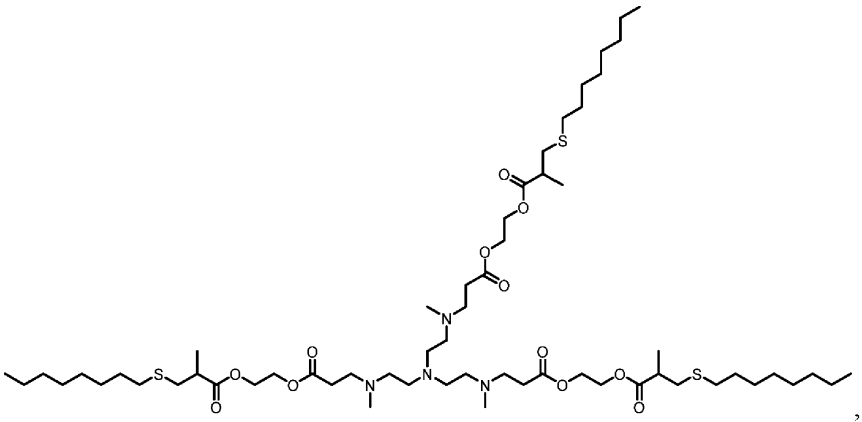
【００９７】

式（Ｄ－Ｉ）のデンドリマーまたはデンドロンのいくつかの実施形態において、デンドリマーまたはデンドロンは、

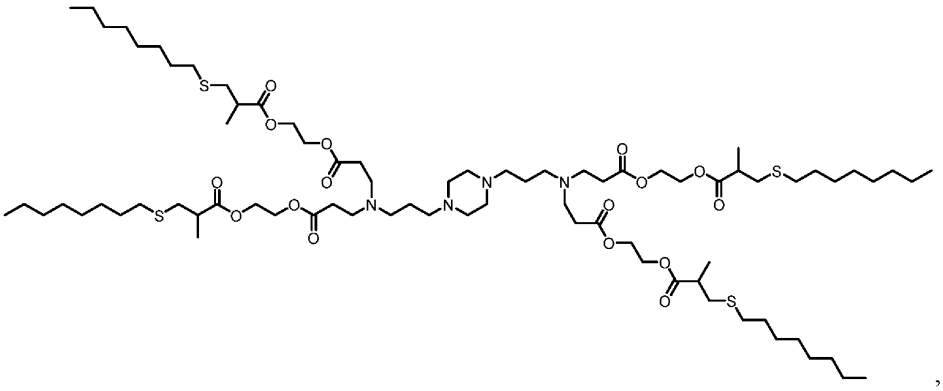
【化３２－１】



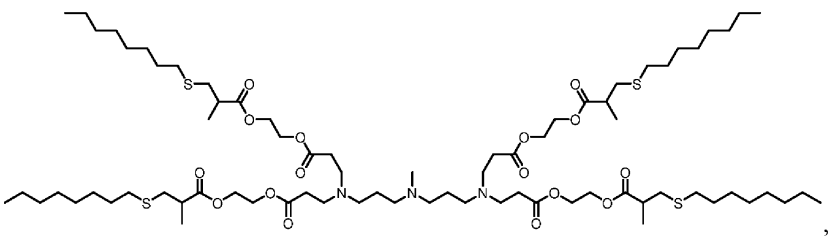
,



,

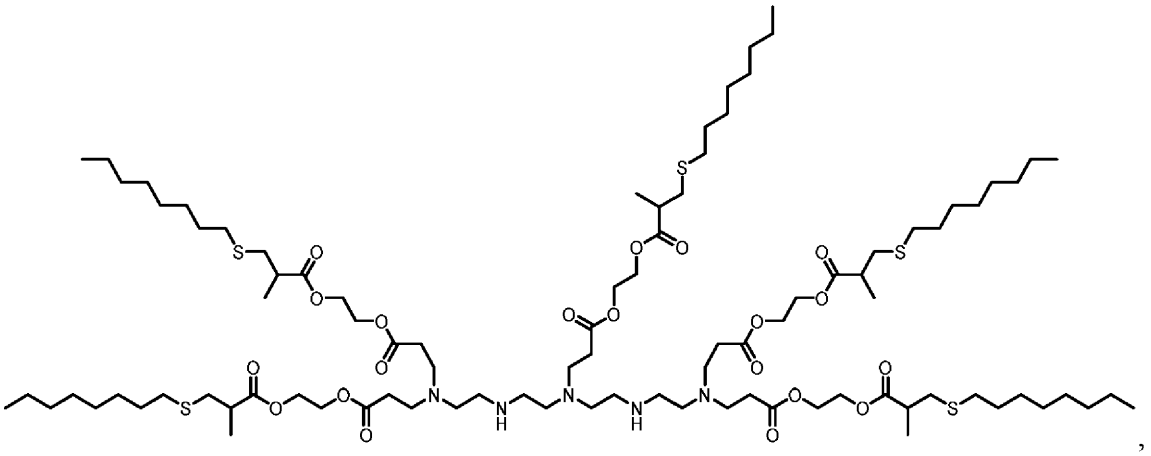


,

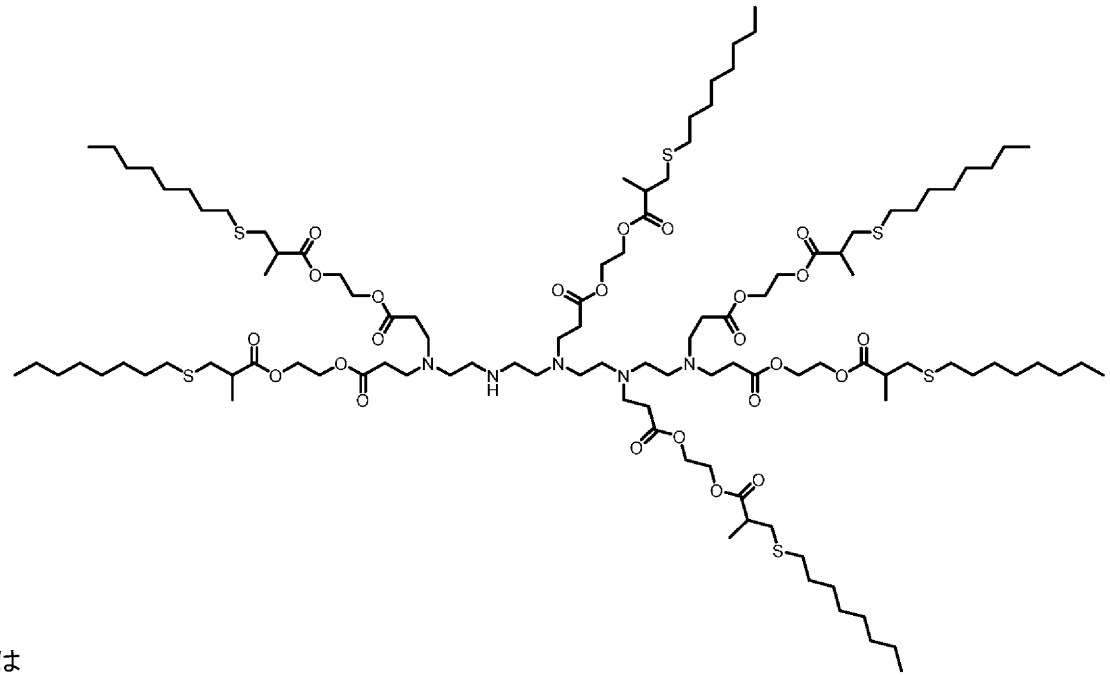


,

【化３２－２】



,



または

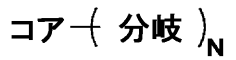
およびその薬学的に許容され得る塩からなる群より選択される。

【００９８】

式（Ｘ）のデンドリマーまたはデンドロン

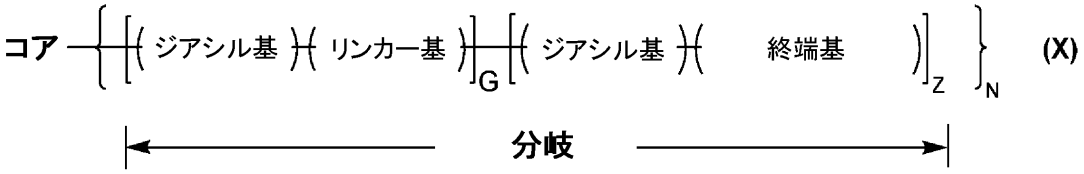
脂質組成物のいくつかの実施形態において、イオン化可能なカチオン性脂質は、式：

【化３３】



のデンドリマーまたはデンドロンである。いくつかの実施形態において、イオン化可能なカチオン性脂質は、式

【化３４】

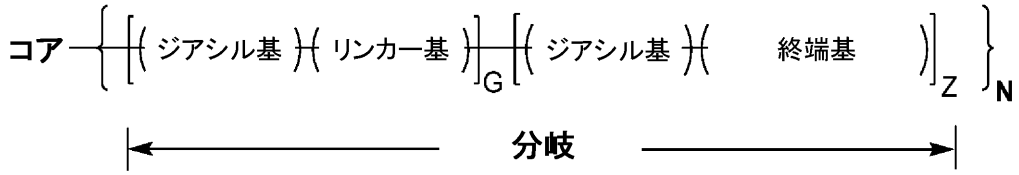


のデンドリマーまたはデンドロンである。

【００９９】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、イオン化可能なカチオン性脂質は、構造式

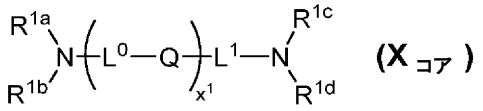
【化３５】



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得る塩であり、式中、

（ａ）コアは、構造式（Ｘ$_{コア}$）：

【化３６】



を含み、

式中、

Ｑは、各出現時に独立して、共有結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{2}－、または－ＣＲ^{3a}Ｒ^{3b}－であり、

Ｒ^{2}は、各出現時に独立して、Ｒ^{1g}または－Ｌ^{2}－ＮＲ^{1e}Ｒ^{1f}であり、

Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、各出現時に各々独立して、水素または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$であって、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$などの）アルキルであり、

Ｒ^{1a}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{1c}、Ｒ^{1d}、Ｒ^{1e}、Ｒ^{1f}、およびＲ^{1g}（存在する場合）は、各出現時に各々独立して、分岐への接続点、水素、または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキルであり、

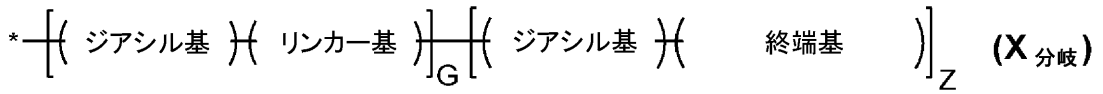
Ｌ^{0}、Ｌ^{1}、およびＬ^{2}は、各出現時に各々独立して、共有結合、アルキレン、ヘテロアルキレン、［アルキレン］－［ヘテロシクロアルキル］－［アルキレン］、［アルキレン］－（アリーレン）－［アルキレン］、ヘテロシクロアルキル、およびアリーレンから選択されるか、または

代替的には、Ｌ^{1}の一部が、Ｒ^{1c}およびＲ^{1d}のうちの１つと、（例えば、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$）ヘテロシクロアルキル（例えば、１つもしくは２つの窒素原子と、任意選択的に、酸素および硫黄から選択される追加のヘテロ原子とを含有する）を形成し、

ｘ^{1}は、０、１、２、３、４、５、または６であり、

（ｂ）複数（Ｎ個）の分岐の各分岐は、独立して、構造式（Ｘ$_{分岐}$）：

【化３７】



を含み、

式中、

＊は、分岐とコアとの結合点を示し、

ｇは１、２、３、または４であり、

Ｚ＝２$^{（ｇ－１）}$であり、

ｇ＝１の場合はＧ＝０；またはｇ≠１の場合はＧ＝

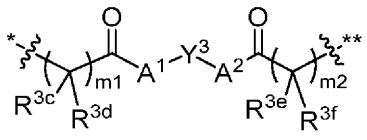
【数１】

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

であり、

（ｃ）各ジアシル基は、独立して、構造式

【化３８】



を含み、

式中、

＊は、ジアシル基のその近位端での結合点を示し、

＊＊は、ジアシル基のその遠位端での結合点を示し、

Y^3は、各出現時に独立して、任意選択的に置換された（例えば、C_1～C_{12}）アルキレン、任意選択的に置換された（例えば、C_1～C_{12}）アルケニレン、または任意選択的に置換された（例えば、C_1～C_{12}）アレニレン（arenylene）であり、

A^1およびA^2は、各出現時に各々独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、または－NR^4－であり、

式中、

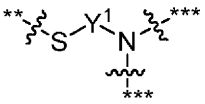
R^4は、水素または任意選択的に置換された（例えば、C_1～C_6）アルキルであり、

m^1およびm^2は、各出現時に各々独立して、１、２、または３であり、

R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、およびR^{3f}は、各出現時に各々独立して、水素または任意選択的に置換された（例えば、C_1～C_8）アルキルであり、

（ｄ）各リンカー基は、独立して、構造式

【化３９】



を含み、

式中、

＊＊は、リンカーと近位ジアシル基との結合点を示し、

＊＊＊は、リンカーと遠位ジアシル基との結合点を示し、

Y^1は、各出現時に独立して、任意選択的に置換された（例えば、C_1～C_{12}）アルキレン、任意選択的に置換された（例えば、C_1～C_{12}）アルケニレン、または任意選択的に置換された（例えば、C_1～C_{12}）アレニレンであり、

（ｅ）各終端基は、独立して、任意選択的に置換された（例えば、C_1～C_{18}であって、C_4～C_{18}などの）アルキルチオール、および任意選択的に置換された（例えば、C_1～C_{18}であって、C_4～C_{18}などの）アルケニルチオールから選択される。

【０１００】

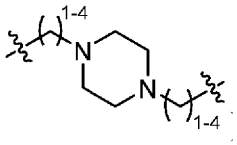
$X_{コア}$のいくつかの実施形態において、Ｑは、各出現時に独立して、共有結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－NR^2－、または－$CR^{3a}R^{3b}$である。$X_{コア}$のいくつかの実施形態において、Ｑは、各出現時に独立して、共有結合である。$X_{コア}$のいくつかの実施形態において、Ｑは、各出現時に独立して、－Ｏ－である。$X_{コア}$のいくつかの実施形態において、Ｑは、各出現時に独立して、－Ｓ－である。$X_{コア}$のいくつかの実施形態において、Ｑは、各出現時に独立して、－NR^2であり、R^2は、各出現時に独立して、R^{1g}または－L^2－$NR^{1e}R^{1f}$である。$X_{コア}$のいくつかの実施形態において、Ｑは、各出現時に独立して、－$CR^{3a}R^{3b}R^{3a}$であり、R^{3a}およびR^{3b}は、各出現時に独立して、水素または任意選択的に置換されたアルキル（例えば、C_1～C_6であって、C_1～C_3など）である。

【０１０１】
Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ｃ、Ｒ１ｄ、Ｒ１ｅ、Ｒ１ｆ、およびＲ１ｇ（存在する場合）は、各出現時に各々独立して、分岐への接続点、水素、または任意選択的に置換されたアルキルである。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ｃ、Ｒ１ｄ、Ｒ１ｅ、Ｒ１ｆ、およびＲ１ｇ（存在する場合）は、各出現時に各々独立して、分岐への接続点、水素である。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ｃ、Ｒ１ｄ、Ｒ１ｅ、Ｒ１ｆ、およびＲ１ｇ（存在する場合）は、各出現時に各々独立して、分岐への接続点、任意選択的に置換されたアルキル（例えば、Ｃ１～Ｃ１２）である。

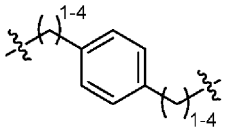
【０１０２】
Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、共有結合、アルキレン、ヘテロアルキレン、［アルキレン］－［ヘテロシクロアルキル］－［アルキレン］、［アルキレン］－（アリーレン）－［アルキレン］、ヘテロシクロアルキル、およびアリーレンから選択されるか、または代替的には、Ｌ１の一部が、Ｒ１ｃおよびＲ１ｄのうちの１つと、ヘテロシクロアルキル（例えば、Ｃ４～Ｃ６であり、１つまたは２つの窒素原子と、任意選択的に、酸素および硫黄から選択される追加のヘテロ原子とを含有する）を形成する。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、共有結合であり得る。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、水素であり得る。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、アルキレン（例えば、Ｃ１～Ｃ１２、Ｃ１～Ｃ６またはＣ１～Ｃ３など）であり得る。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、ヘテロアルキレン（例えば、Ｃ１～Ｃ１２、例えば、Ｃ１～Ｃ８またはＣ１～Ｃ６）であり得る。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、ヘテロアルキレン（例えば、Ｃ２～Ｃ８アルキレンオキシドであって、オリゴ（エチレンオキシド）など）であり得る。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、［アルキレン］－［ヘテロシクロアルキル］－［アルキレン］［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］－［（例えば、Ｃ４～Ｃ６）ヘテロシクロアルキル］－［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］であり得る。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、［アルキレン］－（アリーレン）－［アルキレン］［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］－（アリーレン）－［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］であり得る。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、［アルキレン］－（アリーレン）－［アルキレン］（例えば、［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］－フェニレン－［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］）であり得る。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、ヘテロシクロアルキル（例えば、Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクロアルキル）であり得る。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、アリーレン（例えば、フェニレン）であり得る。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ１の一部は、Ｒ１ｃおよびＲ１ｄのうちの１つとヘテロシクロアルキルを形成する。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ１の一部は、Ｒ１ｃおよびＲ１ｄのうちの１つとヘテロシクロアルキル（例えば、Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクロアルキル）を形成し、ヘテロシクロアルキルは、１つまたは２つの窒素原子と、任意選択的に、酸素および硫黄から選択される追加のヘテロ原子とを含有し得る。

【０１０３】
Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、共有結合、Ｃ１～Ｃ６アルキレン（例えば、Ｃ１～Ｃ３アルキレン）、Ｃ２～Ｃ１２（例えば、Ｃ２～Ｃ８）アルキレンオキシド（例えば、オリゴ（エチレンオキシドであって、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）１～４－（ＣＨ２ＣＨ２）－など）、［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］－［（Ｃ４～Ｃ６）ヘテロシクロアルキル］－［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］（

例えば、
【化４０】



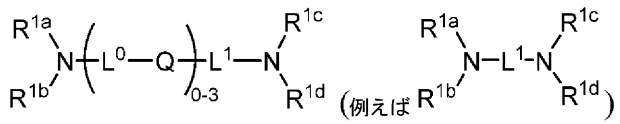
）、および［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］－フェニレン－［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］（例えば、
【化４１】



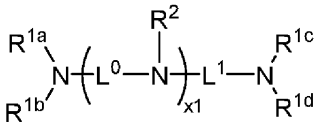
）から選択される。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、Ｃ１～Ｃ６アルキレン（例えば、Ｃ１～Ｃ３アルキレン）、－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン－Ｏ）１～４－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）、－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－フェニレン－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－、および－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－ピペラジニル－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－から選択される。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、Ｃ１～Ｃ６アルキレン（例えば、Ｃ１～Ｃ３アルキレン）である。いくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、Ｃ２～Ｃ１２（例えば、Ｃ２～Ｃ８）アルキレンオキシド（例えば、－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン－Ｏ）１～４－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン））である。Ｘコアのいくつかの実施形態において、Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］－［（Ｃ４～Ｃ６）ヘテロシクロアルキル］－［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］（例えば、－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－フェニレン－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－）および［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］－［（Ｃ４～Ｃ６）ヘテロシクロアルキル］－［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］（例えば、－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－ピペラジニル－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－）から選択される。

【０１０４】
Ｘコアのいくつかの実施形態において、ｘ１は、０、１、２、３、４、５、または６である。Ｘコアのいくつかの実施形態において、ｘ１は０である。Ｘコアのいくつかの実施形態において、ｘ１は１である。Ｘコアのいくつかの実施形態において、ｘ１は２である。Ｘコアのいくつかの実施形態において、ｘ１は、０、３である。Ｘコアのいくつかの実施形態において、ｘ１は４である。Ｘコアのいくつかの実施形態において、ｘ１は５である。Ｘコアのいくつかの実施形態において、ｘ１は６である。

【０１０５】
Ｘコアのいくつかの実施形態において、コアは、構造式：
【化４２】

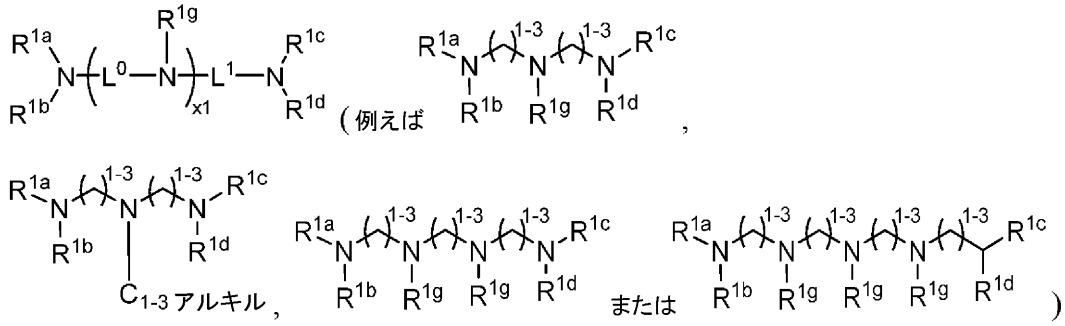


を含む。Ｘコアのいくつかの実施形態において、コアは、構造式：
【化４３】



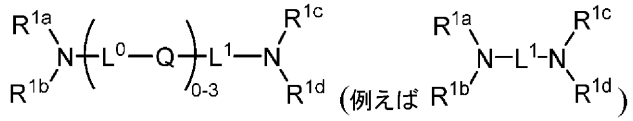
を含む。Xコアのいくつかの実施形態において、コアは、構造式：

【化４４】



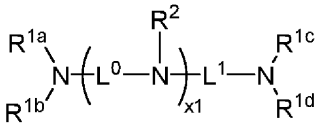
を含む。Xコアのいくつかの実施形態において、コアは、構造式：

【化４５】



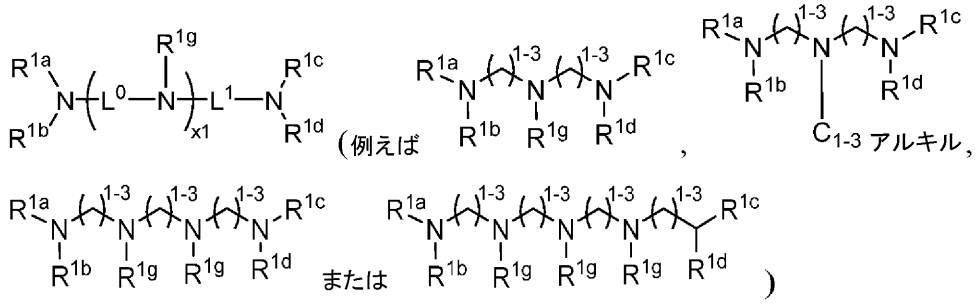
を含む。Xコアのいくつかの実施形態において、コアは、構造式：

【化４６】



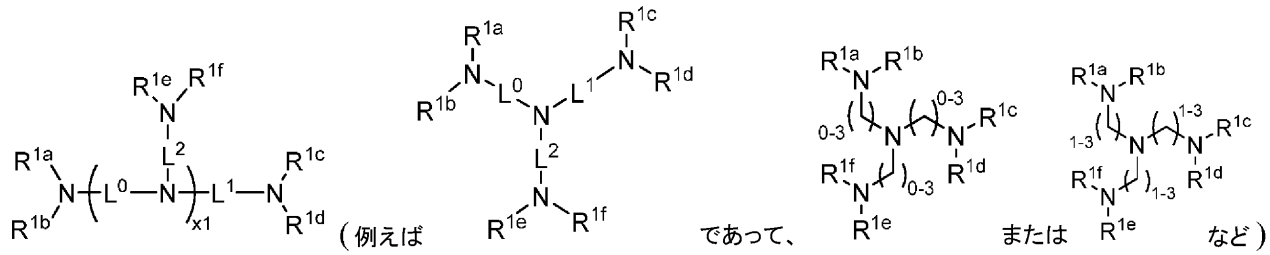
を含む。Xコアのいくつかの実施形態において、コアは、構造式：

【化４７】



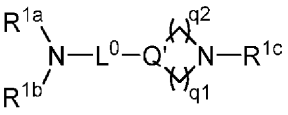
を含む。Xコアのいくつかの実施形態において、コアは、構造式：

【化４８】



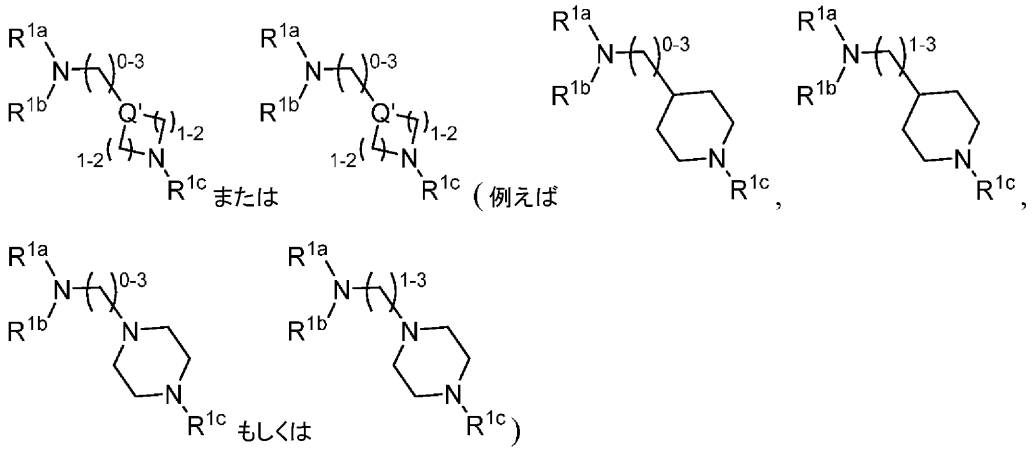
を含む。Xコアのいくつかの実施形態において、コアは、構造式：

【化４９】



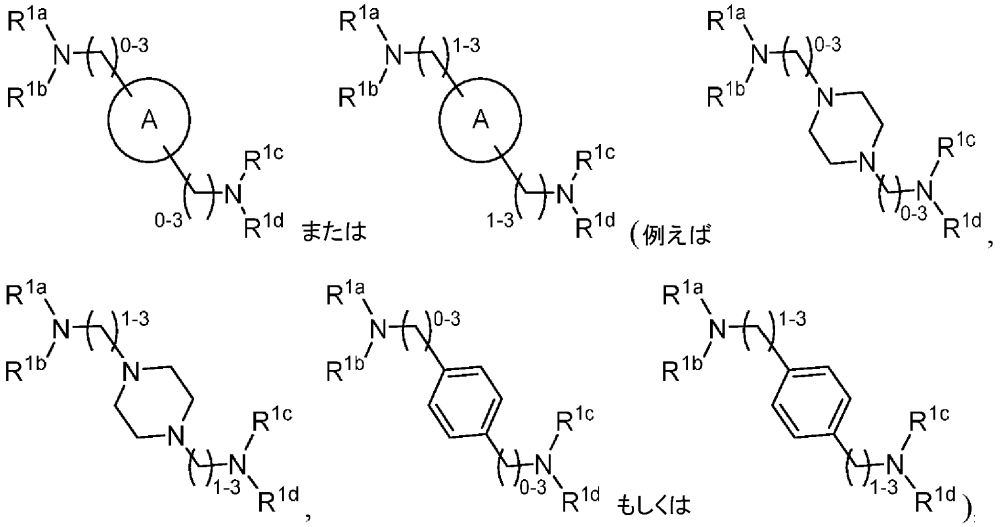
を含み、式中、Ｑ’は、－ＮＲ^{2}－または－ＣＲ^{3a}Ｒ^{3b}－であり、ｑ^{1}およびｑ^{2}は、各々独立して、１または２である。Ｘコアのいくつかの実施形態において、コアは、構造式：

【化５０】



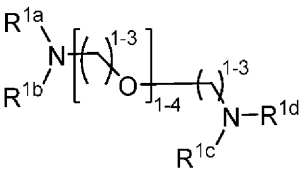
を含む。Ｘコアのいくつかの実施形態において、コアは、構造式

【化５１】



を含み、式中、環Ａは、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{12}$であって、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{5}$など）ヘテロアリールである。Ｘコアのいくつかの実施形態において、コアは、構造式

【化５２】



を含む。

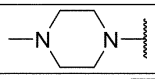
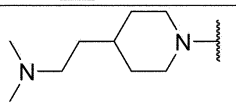
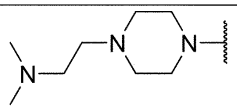
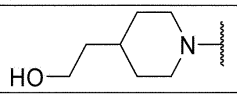
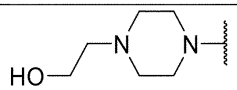
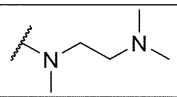
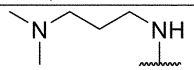
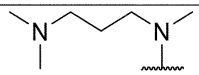
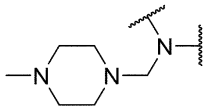
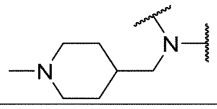
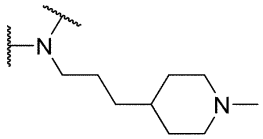
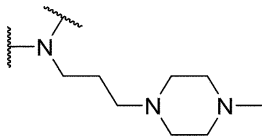
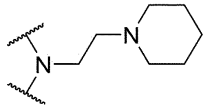
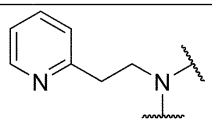
【０１０６】

Ｘコアのいくつかの実施形態において、コアは、第１表に記載される構造式およびその薬学的に許容され得る塩を含み、式中、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐との結合点を示す。いくつかの実施形態において、第１表の例示的なコアは、列挙された立体異性体（すなわち、エナンチオマー、ジアステレオマー）に限定されない。

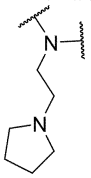
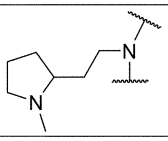
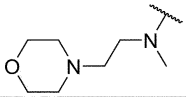
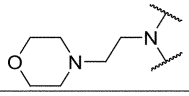
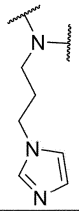
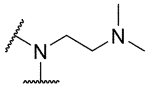
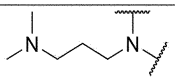
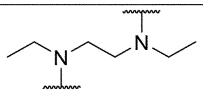
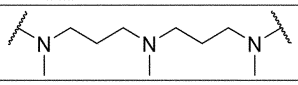
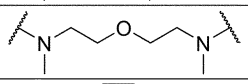
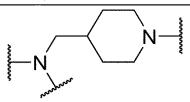
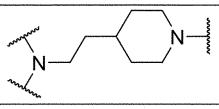
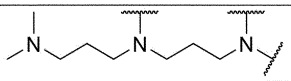
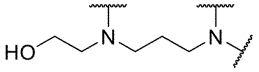
【０１０７】

【表１－１】

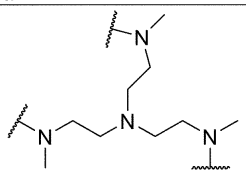
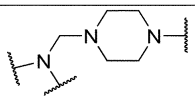
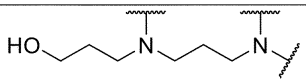
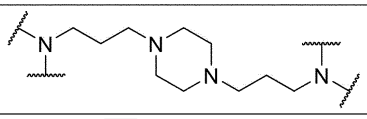
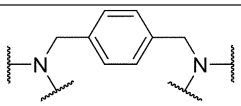
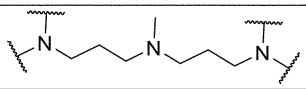
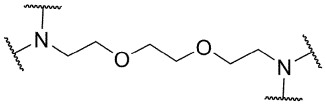
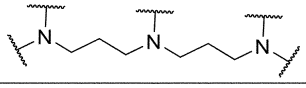
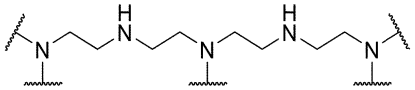
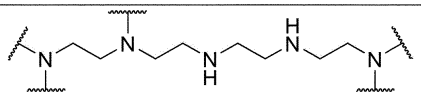
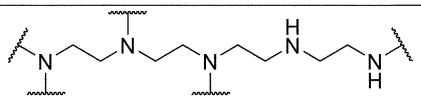
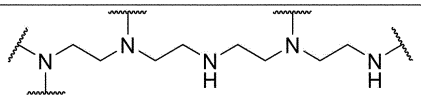
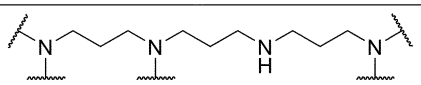
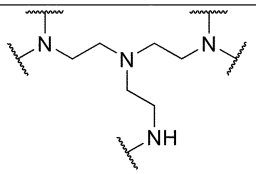
第1表. 例示的なコア構造

ID 番号	構造
1A1	
1A2-1	
1A2-2	
1A3-1	
1A3-2	
1A4	
1A5-1	
1A5-2	
2A1-1	
2A1-2	
2A2-1	
2A2-2	
2A3	
2A4	

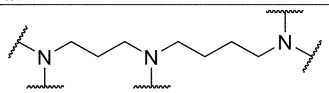
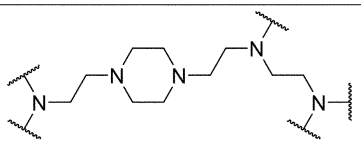
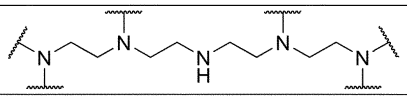
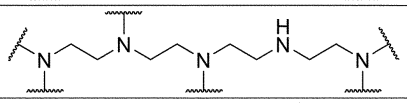
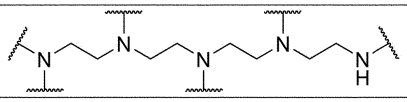
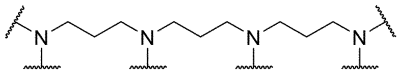
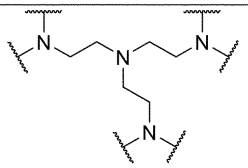
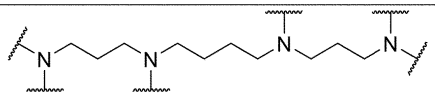
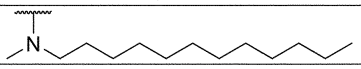
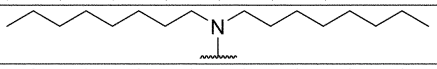
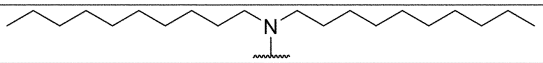
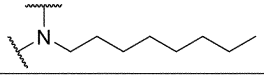
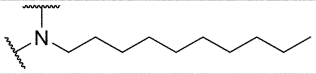
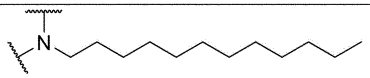
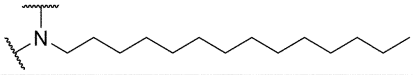
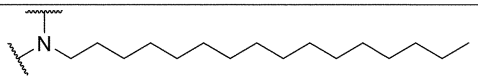
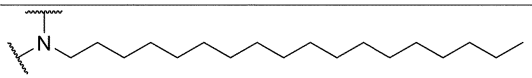
【表１－２】

ID 番号	構造
2A5	
2A6	
2A7-1	
2A7-2	
2A8	
2A9	
2A9V	
2A10	
2A11	
2A12	
3A1	
3A2	
3A3	
3A4	

【表１－３】

ID 番号	構造
3A5	
3A6	
3A7	
4A1	
4A2	
4A3	
4A4	
5A1	
5A2-1 (5-アーム)	
5A2-2 (5-アーム)	
5A2-3 (5-アーム)	
5A2-4 (5-アーム)	
5A3-1 (5-アーム)	
5A4-1 (5-アーム)	

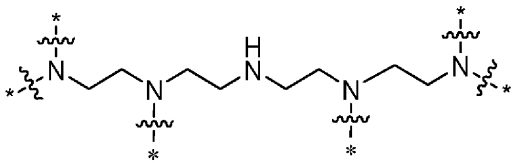
【表１－４】

ID 番号	構造
5A5	
5A6	
5A2-4 (6-アーム)	
5A2-5 (6-アーム)	
5A2-6 (6-アーム)	
5A3-2 (6-アーム)	
5A4-2 (6 アーム)	
6A4	
1H1	
1H2	
1H3	
2H1	
2H2	
2H3	
2H4	
2H5	
2H6	

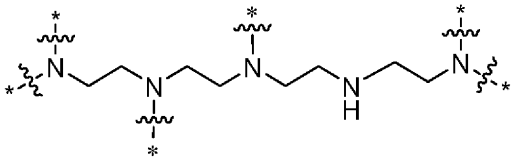
【０１０８】

Ｘコアのいくつかの実施形態において、コアは、

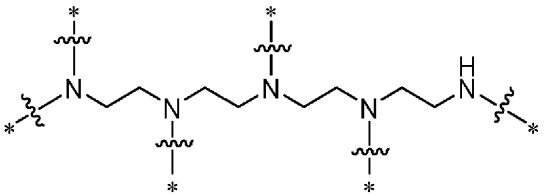
【化５３－１】



,

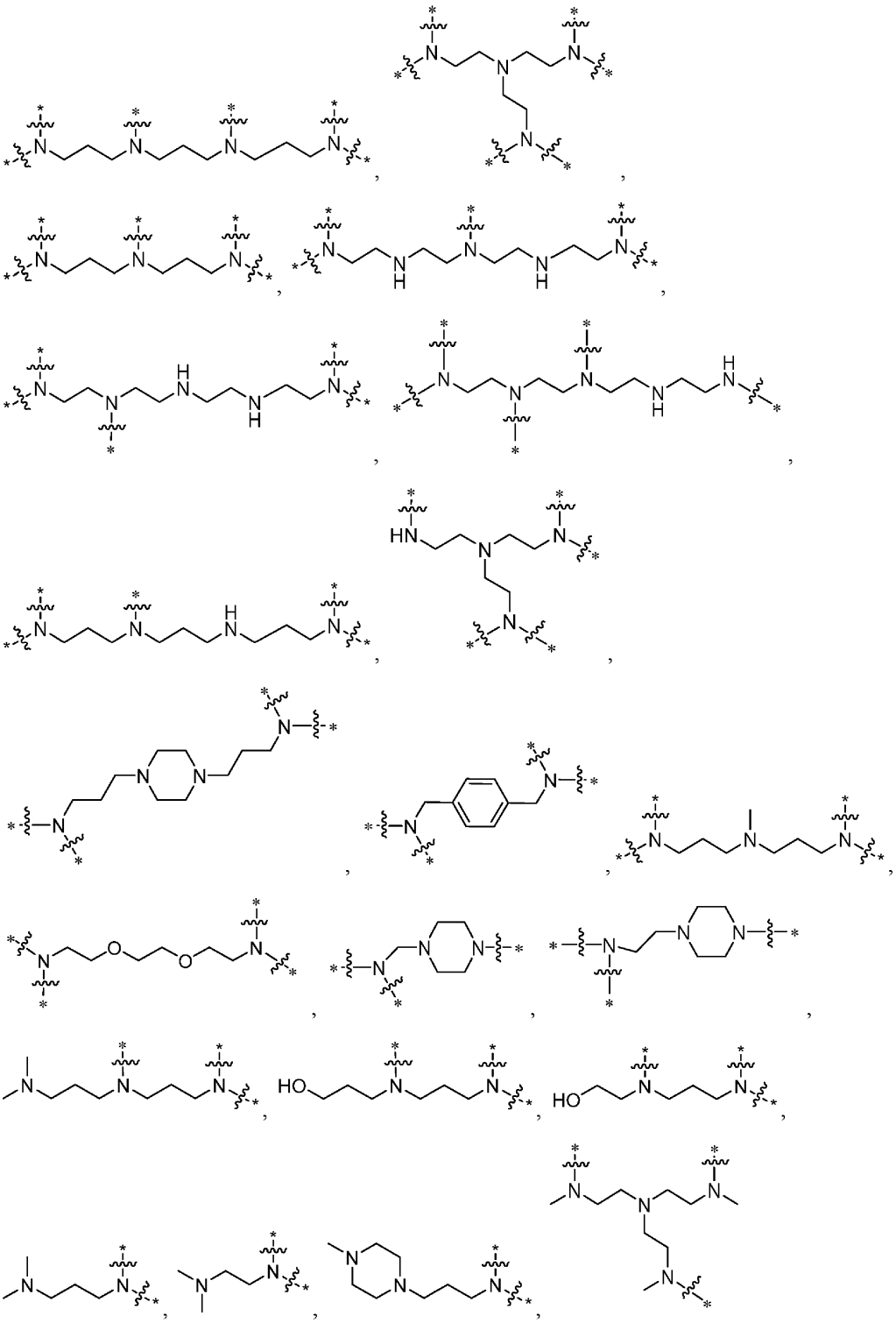


,



,

【化５３－２】

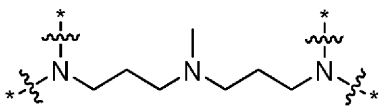


およびその薬学的に許容され得る塩からなる群より選択される構造式を含み、式中、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐またはＨとの結合点を示す。いくつかの実施形態において、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐との結合点を示す。

【０１０９】

Ｘコアのいくつかの実施形態において、コアは、構造

【化５４】

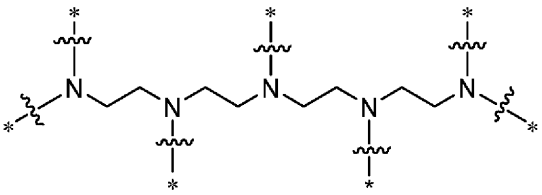


を有し、式中、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐またはＨとの結合点を示す。いくつかの実施形態において、少なくとも２つの分岐がコアに結合されている。いくつかの実施形態において、少なくとも３つの分岐がコアに結合されている。いくつかの実施形態において、少なくとも４つの分岐がコアに結合されている。

【０１１０】

$X_{コア}$のいくつかの実施形態において、コアは、構造

【化５５】



を有し、式中、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐またはＨとの結合点を示す。いくつかの実施形態において、少なくとも４つの分岐がコアに結合されている。いくつかの実施形態において、少なくとも５つの分岐がコアに結合されている。いくつかの実施形態において、少なくとも６つの分岐がコアに結合されている。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、複数（Ｎ個）の分岐は、少なくとも３つの分岐、少なくとも４つの分岐、少なくとも５つの分岐を含む。いくつかの実施形態において、複数（Ｎ個）の分岐は、少なくとも３つの分岐を含む。いくつかの実施形態において、複数（Ｎ個）の分岐は、少なくとも４つの分岐を含む。いくつかの実施形態において、複数（Ｎ個）分岐は、少なくとも５つの分岐を含む。

【０１１２】

$X_{分岐}$のいくつかの実施形態において、ｇは、１、２、３、または４である。$X_{分岐}$のいくつかの実施形態において、ｇは１であり、$X_{分岐}$のいくつかの実施形態において、ｇは２であり、$X_{分岐}$のいくつかの実施形態において、ｇは３であり、$X_{分岐}$のいくつかの実施形態において、ｇは４である。

【０１１３】

$X_{分岐}$のいくつかの実施形態において、$Z = 2^{(g-1)}$であり、ｇ＝１の場合はＧ＝０である。$X_{分岐}$のいくつかの実施形態において、$Z = 2^{(g-1)}$であり、ｇ≠１の場合はＧ＝

【数２】

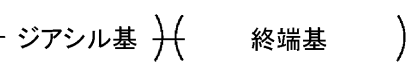
$$\sum_{i=0}^{i=g-2} 2^{i}$$

である。

【０１１４】

$X_{分岐}$のいくつかの実施形態において、ｇ＝１、Ｇ＝０、Ｚ＝１であり、複数の分岐のうちの各分岐は、構造式

【化５６】

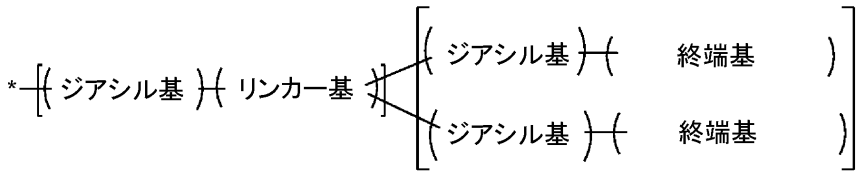


を含む。

【０１１５】

$X_{分岐}$のいくつかの実施形態において、ｇ＝２、Ｇ＝１、Ｚ＝２であり、複数の分岐のうちの各分岐は、構造式

【化５７】

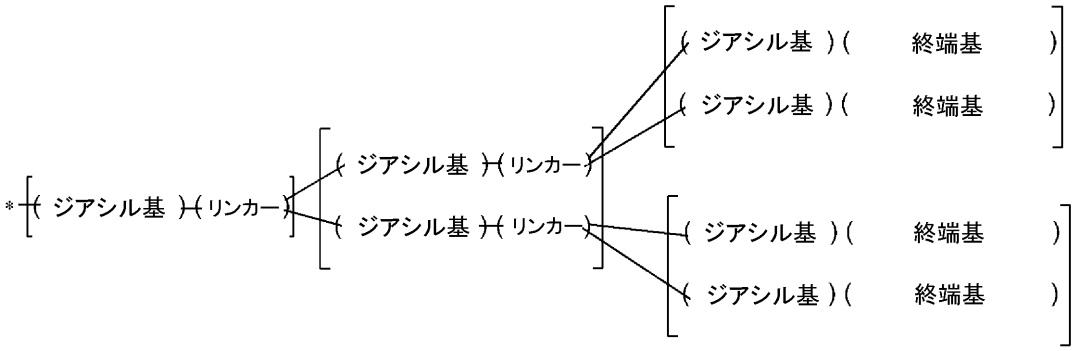


を含む。

【０１１６】

$X_{分岐}$のいくつかの実施形態において、ｇ＝３、Ｇ＝３、Ｚ＝４であり、複数の分岐のうちの各分岐は、構造式

【化５８】

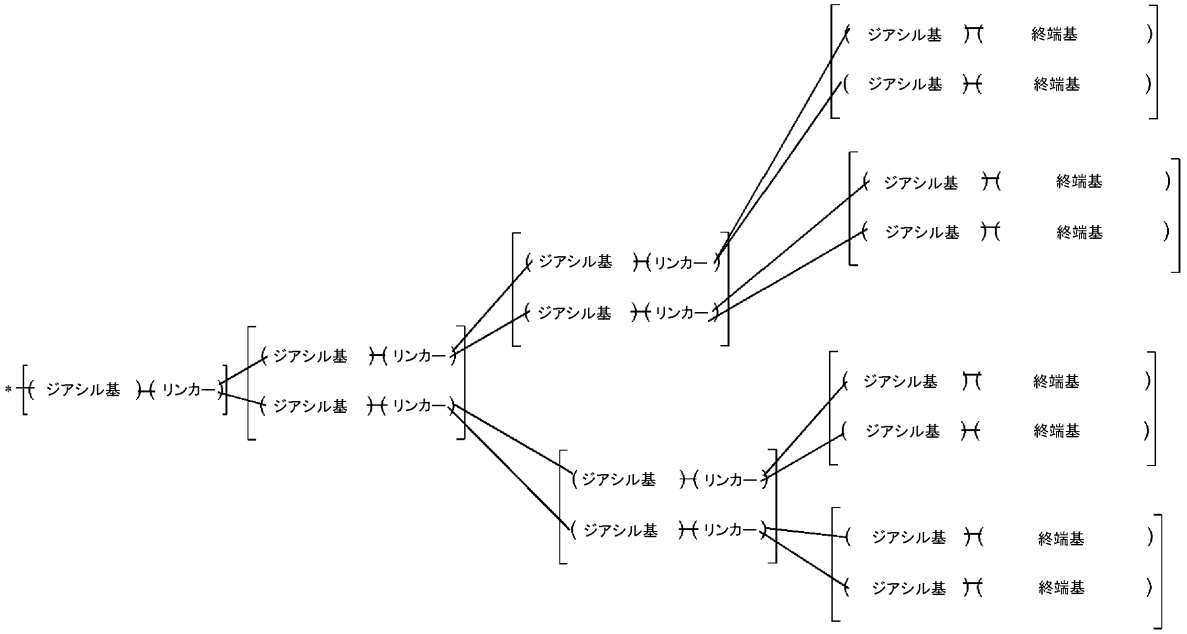


を含む。

【０１１７】

$X_{分岐}$のいくつかの実施形態において、ｇ＝４、Ｇ＝７、Ｚ＝８であり、複数の分岐のうちの各分岐は、構造式

【化５９】

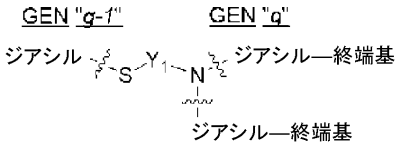


を含む。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、世代（ｇ）＝１の本明細書に記載されるデンドリマーまたはデンドロンは、構造：

【化６０】

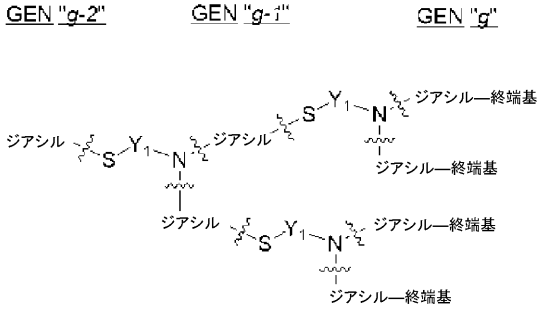


を有する。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、世代（ｇ）＝１の本明細書に記載されるデンドリマーまたはデンドロンは、構造：

【化６１】



を有する。

【０１２０】

世代１～４の本明細書に記載されるデンドリマーまたはデンドロンの配合例を第２表に示す。ジアシル基、リンカー基、および終端基の数は、ｇに基づいて計算することができる。

【０１２１】

【表２】

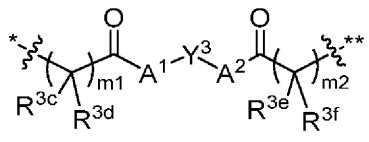
第2表. 世代(g)に基づくデンドリマー基またはデンドロン基の配合

	$g = 1$	$g = 2$	$g = 3$	$g = 4$	
ジアシル基の数	1	1+2=3	$1+2+2^2=7$	$1+2+2^2+2^3=15$	$1+2+\ldots+2^{g-1}$
リンカー基の数	0	1	1+2	$1+2+2^2$	$1+2+\ldots+2^{g-2}$
終端基の数	1	2	2^2	2^3	$2^{(g-1)}$

【０１２２】

いくつかの実施形態において、ジアシル基は、独立して、構造式

【化６２】



を含み、式中、＊は、ジアシル基のその近位端での結合点を示し、＊＊は、ジアシル基のその遠位端での結合点を示す。

【０１２３】

$X_{分岐}$のジアシル基のいくつかの実施形態において、Y^3は、各出現時に独立して、任意選択的に置換されたアルキレン、任意選択的に置換されたアルケニレン、または任意選択的に置換されたアレニレンである。$X_{分岐}$のジアシル基のいくつかの実施形態において、Y^3は、各出現時に独立して、任意選択的に置換されたアルキレン（例えば、C_1～C_{12}）である。$X_{分岐}$のジアシル基のいくつかの実施形態において、Y^3は、各出現時に

独立して、任意選択的に置換されたアルケニレン（例えば、C_1～C_{12}）である。$X_{分岐}$のジアシル基のいくつかの実施形態において、Y^3は、各出現時に独立して、任意選択的に置換されたアレニレン（例えば、C_1～C_{12}）である。

【０１２４】

$X_{分岐}$のジアシル基のいくつかの実施形態において、A^1およびA^2は、各出現時に各々独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ^4－である。$X_{分岐}$のジアシル基のいくつかの実施形態において、A^1およびA^2は、各出現時に各々独立して、－Ｏ－である。$X_{分岐}$のジアシル基のいくつかの実施形態において、A^1およびA^2は、各出現時に各々独立して、－Ｓ－である。$X_{分岐}$のジアシル基のいくつかの実施形態において、A^1およびA^2は、各出現時に各々独立して、－ＮＲ^4－であり、R^4は、水素または任意選択的に置換されたアルキル（例えば、C_1～C_6）である。$X_{分岐}$のジアシル基のいくつかの実施形態において、m^1およびm^2は、各出現時に各々独立して、１、２、または３である。X分岐のジアシル基のいくつかの実施形態において、m^1およびm^2は、各出現時に各々独立して、１である。$X_{分岐}$のジアシル基のいくつかの実施形態において、m^1およびm^2は、各出現時に各々独立して、２である。$X_{分岐}$のジアシル基のいくつかの実施形態において、m^1およびm^2は、各出現時に各々独立して、３である。$X_{分岐}$のジアシル基のいくつかの実施形態において、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、およびR^{3f}は、各出現時に各々独立して、水素または任意選択的に置換されたアルキルである。$X_{分岐}$のジアシル基のいくつかの実施形態において、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、およびR^{3f}は、各出現時に各々独立して、水素である。$X_{分岐}$のジアシル基のいくつかの実施形態において、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、およびR^{3f}は、各出現時に各々独立して、任意選択的に置換された（例えば、C_1～C_8）アルキルである。

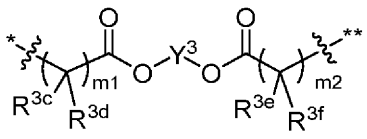
【０１２５】

ジアシル基のいくつかの実施形態において、A^1は、－Ｏ－または－ＮＨ－である。ジアシル基のいくつかの実施形態において、A^1は、－Ｏ－である。ジアシル基のいくつかの実施形態において、A^2は、－Ｏ－または－ＮＨ－である。ジアシル基のいくつかの実施形態において、A^2は、－Ｏ－である。ジアシル基のいくつかの実施形態において、Y^3は、C_1～C_{12}（例えば、C_1～C_6であって、C_1～C_3などの）アルキレンである。

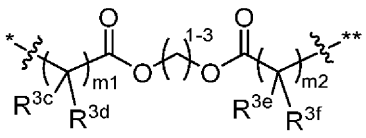
【０１２６】

ジアシル基のいくつかの実施形態において、ジアシル基は、各出現時に独立して、構造式

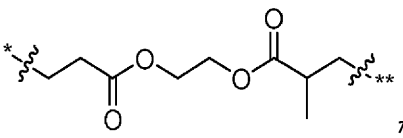
【化６３】



（例えば



であって、



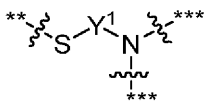
など）

を含み、任意選択的に、式中、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、およびR^{3f}は、各出現時に各々独立して、水素またはC_1～C_3アルキルである。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、リンカー基は、独立して、構造式

【化６４】



を含み、式中、＊＊は、リンカーと近位ジアシル基との結合点を示し、＊＊＊は、リンカーと遠位ジアシル基との結合点を示す。

【０１２８】

$X_{分岐}$のリンカー基が存在する場合のいくつかの実施形態において、Y^1は、各出現時に独立して、任意選択的に置換されたアルキレン、任意選択的に置換されたアルケニレン、または任意選択的に置換されたアレニレンである。$X_{分岐}$のリンカー基が存在する場合のいくつかの実施形態において、Y^1は、各出現時に独立して、任意選択的に置換されたアルキレン（例えば、C_1～C_{12}）である。$X_{分岐}$のリンカー基が存在する場合のいくつかの実施形態において、Y^1は、各出現時に独立して、任意選択的に置換されたアルケニレン（例えば、C_1～C_{12}）である。$X_{分岐}$のリンカー基が存在する場合のいくつかの実施形態において、Y^1は、各出現時に独立して、任意選択的に置換されたアレニレン（例えば、C_1～C_{12}）である。

【０１２９】

$X_{分岐}$の終端基のいくつかの実施形態において、各終端基は、独立して、任意選択的に置換されたアルキルチオールおよび任意選択的に置換されたアルケニルチオールから選択される。$X_{分岐}$の終端基のいくつかの実施形態において、各終端基は、任意選択的に置換されたアルキルチオール（例えば、C_1～C_{18}であって、C_4～C_{18}など）である。$X_{分岐}$の終端基のいくつかの実施形態において、各終端基は、任意選択的に置換されたアルケニルチオール（例えば、C_1～C_{18}であって、C_4～C_{18}など）である。

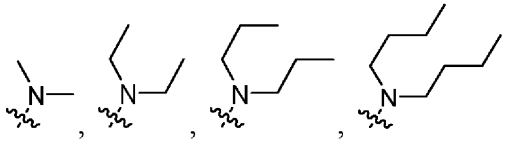
【０１３０】

$X_{分岐}$の終端基のいくつかの実施形態において、各終端基は、独立して、C_1～C_{18}アルケニルチオールまたはC_1～C_{18}アルキルチオールであり、アルキル部分またはアルケニル部分は、ハロゲン、C_6～C_{12}アリール、C_1～C_{12}アルキルアミノ、C_4～C_6　Ｎ－ヘテロシクロアルキル、－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_1～C_3アルキル）－（C_1～C_6アルキレン）－（C_1～C_{12}アルキルアミノ）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_1～C_3アルキル）－（C_1～C_6アルキレン）－（C_4～C_6　Ｎ－ヘテロシクロアルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_{12}アルキルアミノ）、および－Ｃ（Ｏ）－（C_4～C_6　Ｎ－ヘテロシクロアルキル）から各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、先行する置換基のいずれかのC_4～C_6　Ｎ－ヘテロシクロアルキル部分は、C_1～C_3アルキルまたはC_1～C_3ヒドロキシアルキルで任意選択的に置換される。

【０１３１】

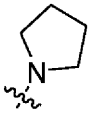
$X_{分岐}$の終端基のいくつかの実施形態において、各終端基は、独立して、C_1～C_{18}（例えば、C_4～C_{18}）アルケニルチオールまたはC_1～C_{18}（例えば、C_4～C_{18}）アルキルチオールであり、アルキル部分またはアルケニル部分は、ハロゲン、C_6～C_{12}アリール（例えば、フェニル）、C_1～C_{12}（例えば、C_1～C_8）アルキルアミノ（例えば、C_1～C_6モノアルキルアミノ（－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$など）またはC_1～C_8ジアルキルアミノ（

【化６５】

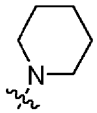


など））、C_4～C_6　Ｎ－ヘテロシクロアルキル（例えば、Ｎ－ピロリジニル（

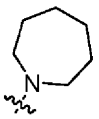
【化６６】



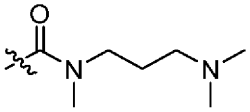
）、Ｎ－ピペリジニル（
【化６７】



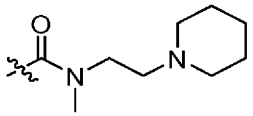
）、Ｎ－アゼパニル（
【化６８】



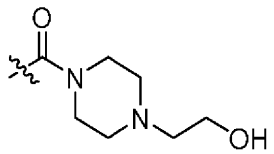
））、－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$アルキルアミノ（例えば、モノもしくはジアルキルアミノ））（例えば、
【化６９】



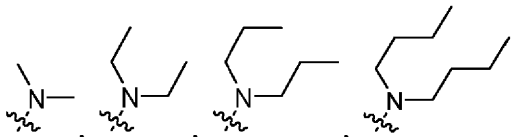
）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$Ｎ－ヘテロシクロアルキル）（例えば、
【化７０】



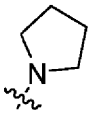
）、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$アルキルアミノ（例えば、モノもしくはジアルキルアミノ））、および－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$　Ｎ－ヘテロシクロアルキル）（例えば、
【化７１】



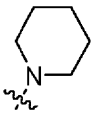
）から各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、式中、先行する置換基のいずれかのＣ$_{4}$～Ｃ$_{6}$　Ｎ－ヘテロシクロアルキル部分は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ヒドロキシアルキルで任意選択的に置換される。Ｘ$_{分岐}$の終端基のいくつかの実施形態において、各終端基は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$（例えば、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{18}$）アルキルチオールであり、アルキル部分は、１つの置換基－ＯＨで任意選択的に置換される。Ｘ$_{分岐}$の終端基のいくつかの実施形態において、各終端基は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$（例えば、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{18}$）アルキルチオールであり、アルキル部分は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$）アルキルアミノ（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$モノアルキルアミノ（例えば、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$など）またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ジアルキルアミノ（
【化７２】



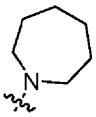
など））およびＣ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル（例えば、Ｎ－ピロリジニル（
【化７３】



）、Ｎ－ピペリジニル（
【化７４】



）、Ｎ－アゼパニル（
【化７５】



））から選択される１つの置換基で任意選択的に置換される。Ｘ分岐の終端基のいくつかの実施形態において、各終端基は、独立して、Ｃ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルケニルチオールまたはＣ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルキルチオールである。Ｘ分岐の終端基のいくつかの実施形態において、各終端基は、独立して、Ｃ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルキルチオールである。

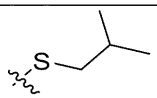
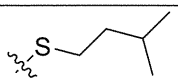
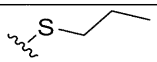
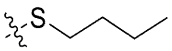
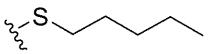
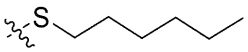
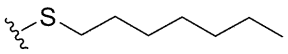
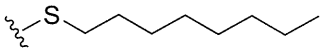
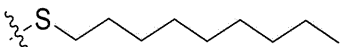
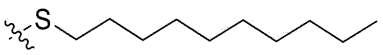
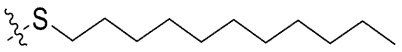
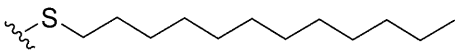
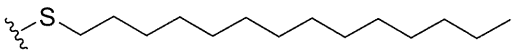
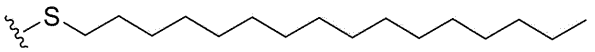
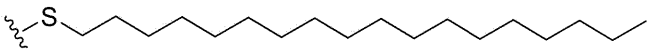
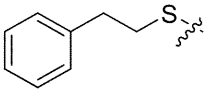
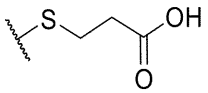
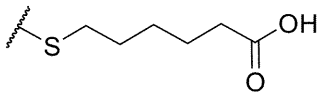
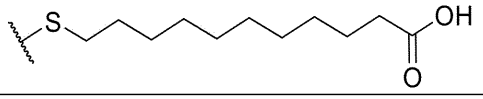
【０１３２】

Ｘ分岐の終端基のいくつかの実施形態において、各終端基は、独立して、第３表に記載される構造である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるデンドリマーまたはデンドロンは、第３表で選択される終端基または薬学的に許容され得る塩、またはそれらを含み得る。いくつかの実施形態において、第３表の例示的な終端基は、列挙された立体異性体（すなわち、エナンチオマー、ジアステレオマー）に限定されない。

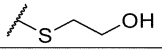
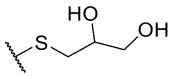
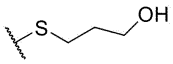
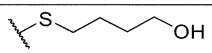
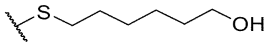
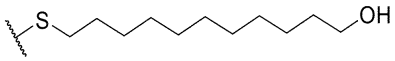
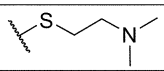
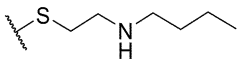
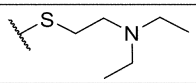
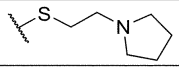
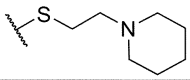
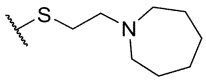
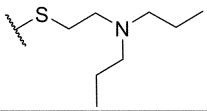
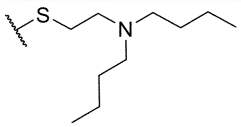
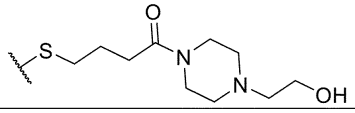
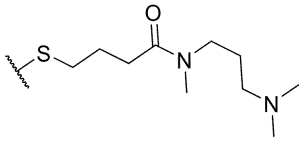
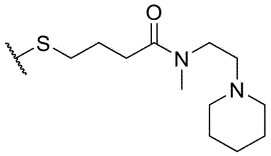
【０１３３】

【表３－１】

第3表. 例示的な終端基／周辺構造

ID 番号	構造
SC1	
SC2	
SC3	
SC4	
SC5	
SC6	
SC7	
SC8	
SC9	
SC10	
SC11	
SC12	
SC14	
SC16	
SC18	
SC19	
SO1	
SO2	
SO3	

【表３－２】

ID番号	構造
SO4	
SO5	
SO6	
SO7	
SO8	
SO9	
SN1	
SN2	
SN3	
SN4	
SN5	
SN6	
SN7	
SN8	
SN9	
SN10	
SN11	

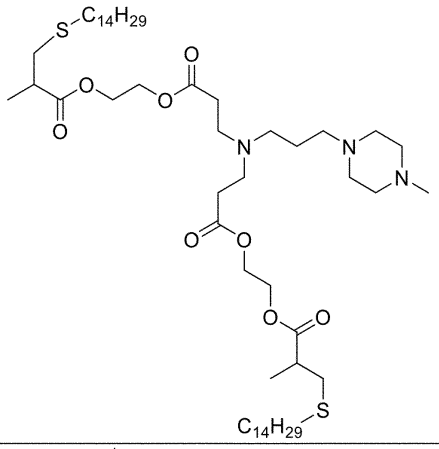
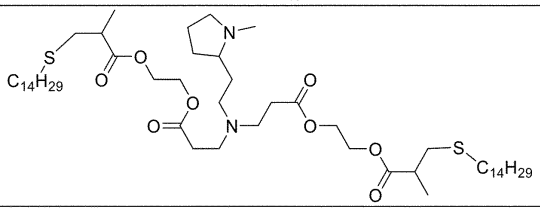
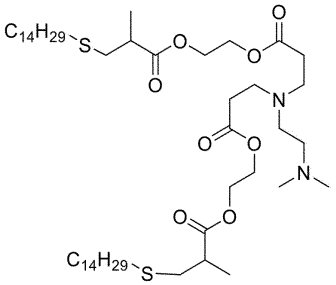
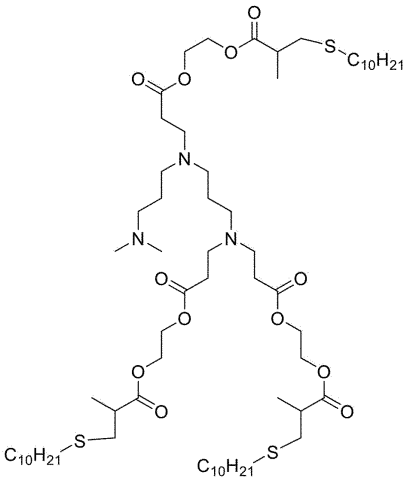
【０１３４】

いくつかの実施形態において、式（Ｘ）のデンドリマーまたはデンドロンは、第４表に記載されるもの、およびその薬学的に許容され得る塩から選択される。

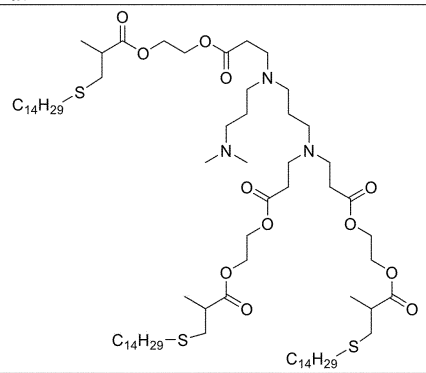
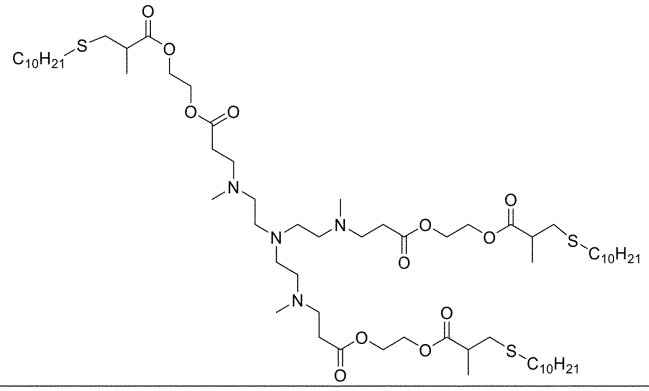
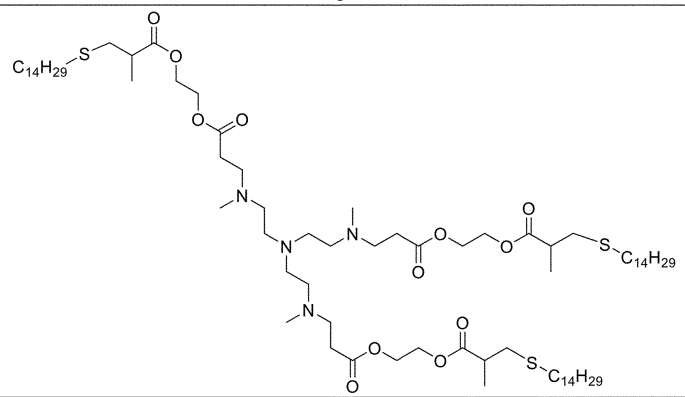
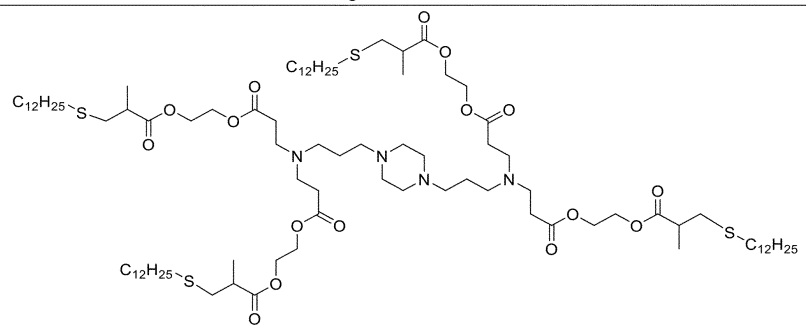
【０１３５】

【表４－１】

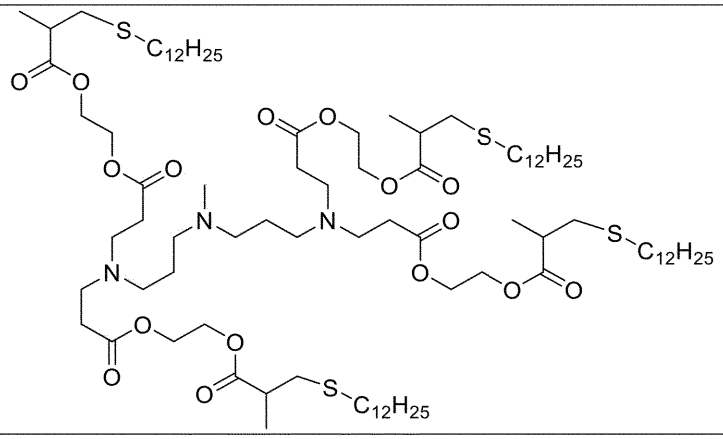
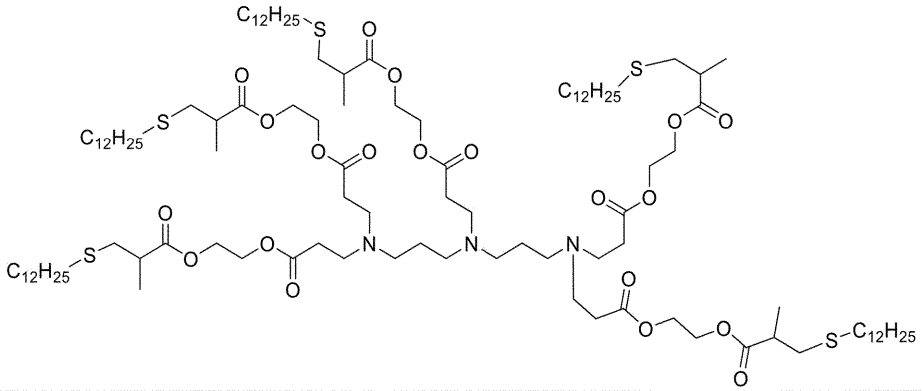
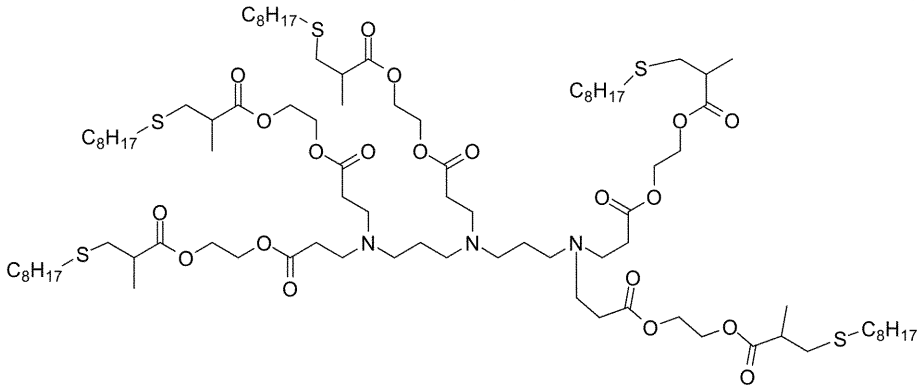
第4表. 例示的なイオン化可能なカチオン性脂質デンドリマーまたは脂質デンドロン

ID 番号	構造
2A2-SC14	
2A6-SC14	
2A9-SC14	
3A3-SC10	

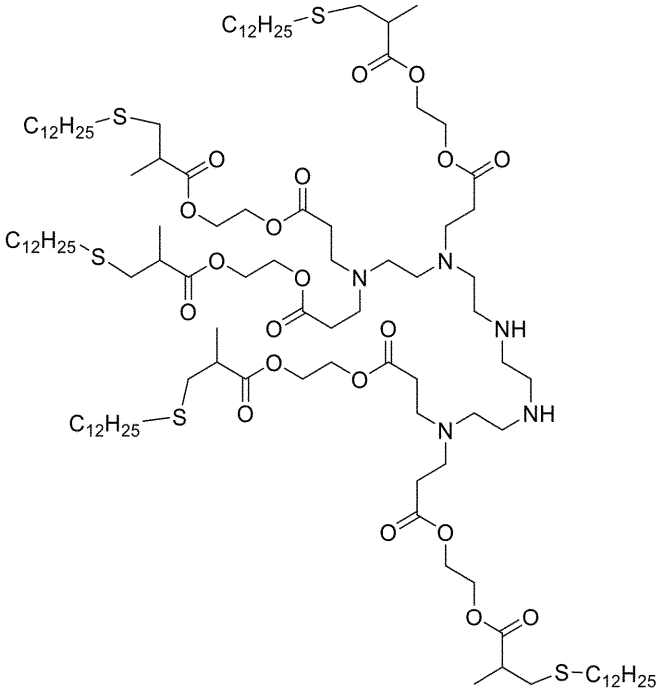
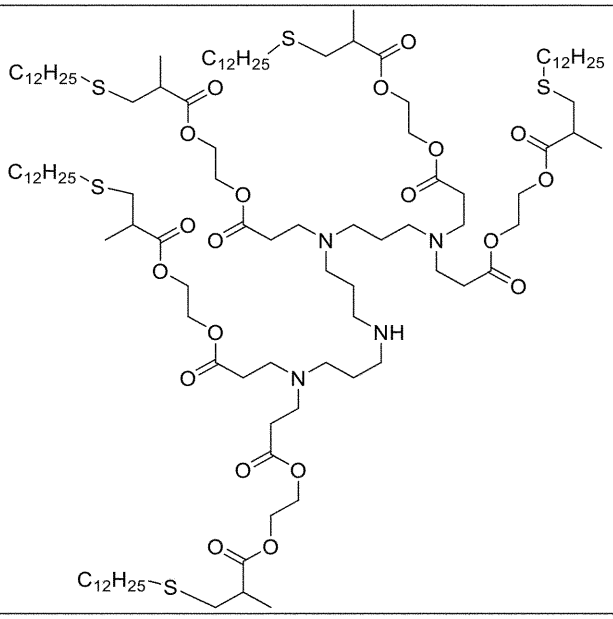
【表４－２】

ID番号	構造
3A3-SC14	
3A5-SC10	
3A5-SC14	
4A1-SC12	

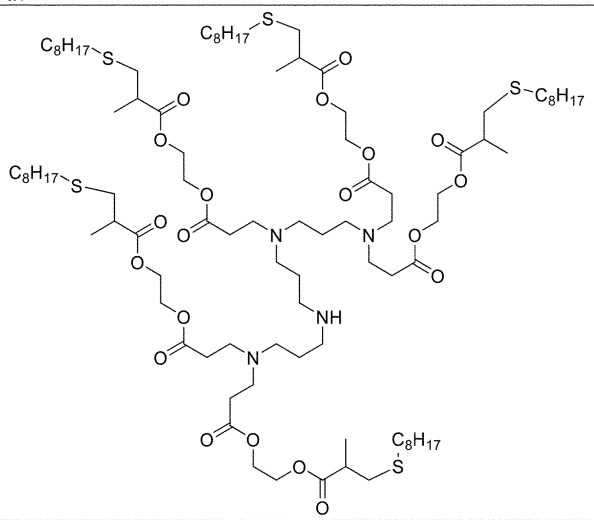
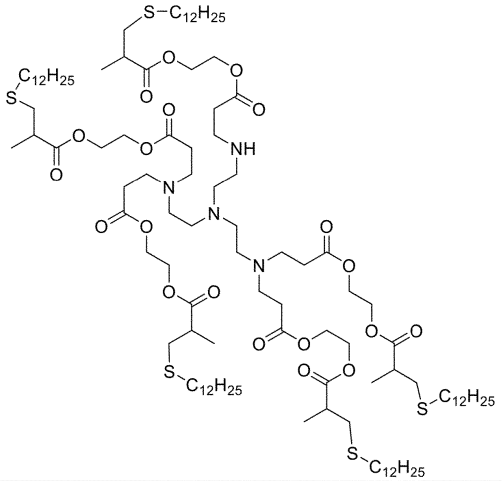
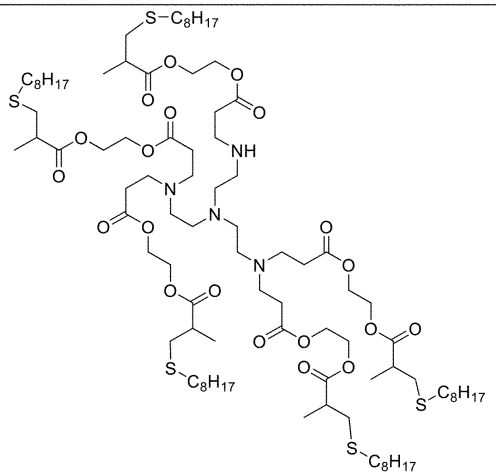
【表４－３】

ID 番号	構造
4A3-SC12	
5A1-SC12	
5A1-SC8	

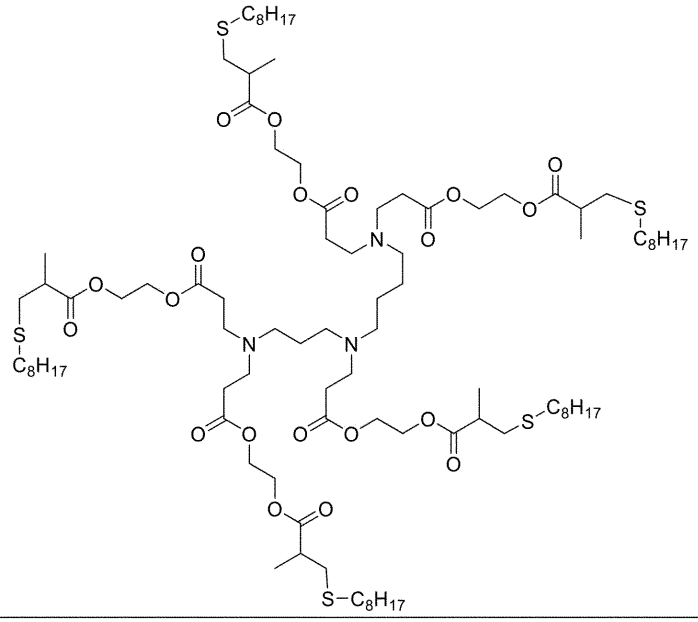
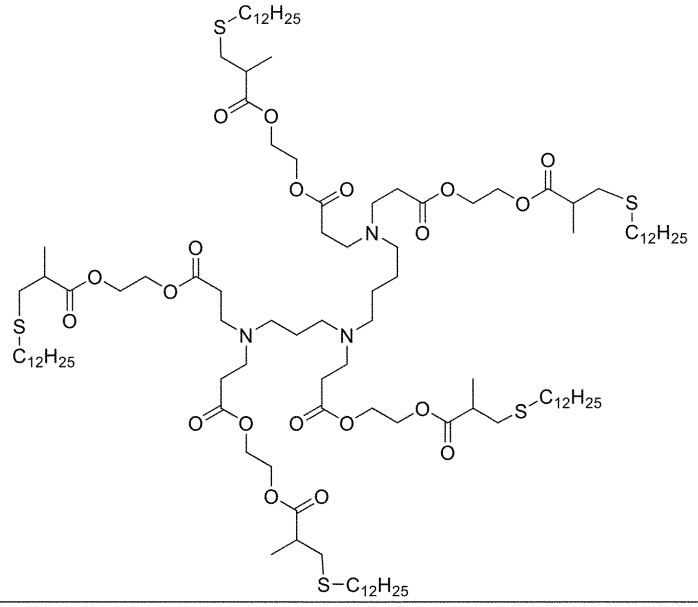
【表４－４】

ID 番号	構造
5A2-2-SC12 (5-アーム)	
5A3-1-SC12 (5 アーム)	

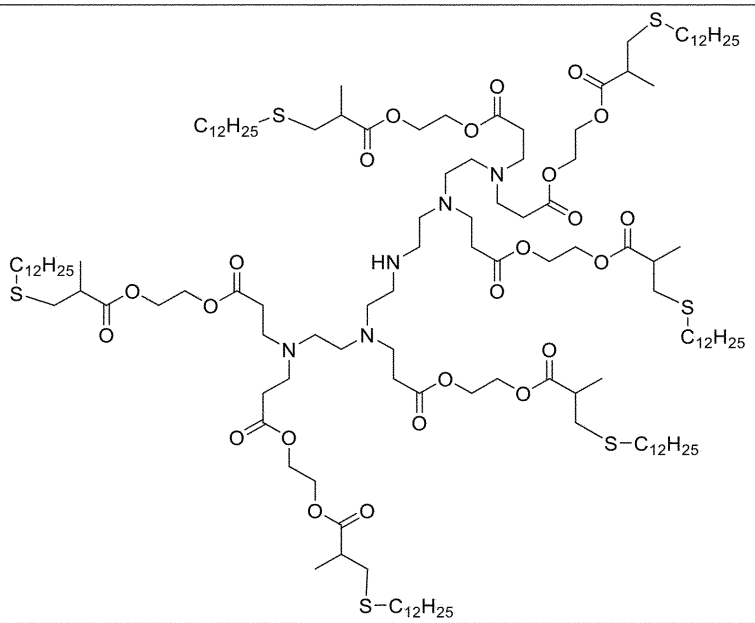
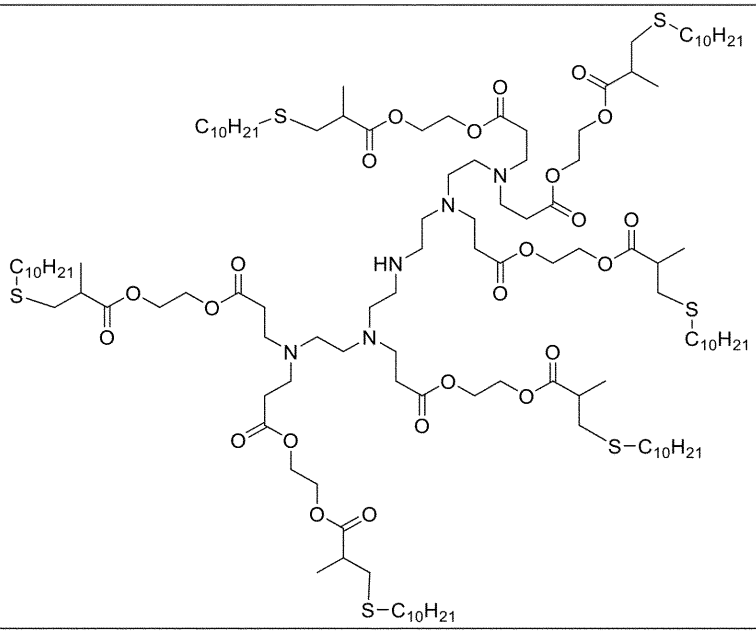
【表４－５】

ID番号	構造
5A3-1-SC8 (5-アーム)	
5A4-1-SC12 (5-アーム)	
5A4-1-SC8 (5-アーム)	

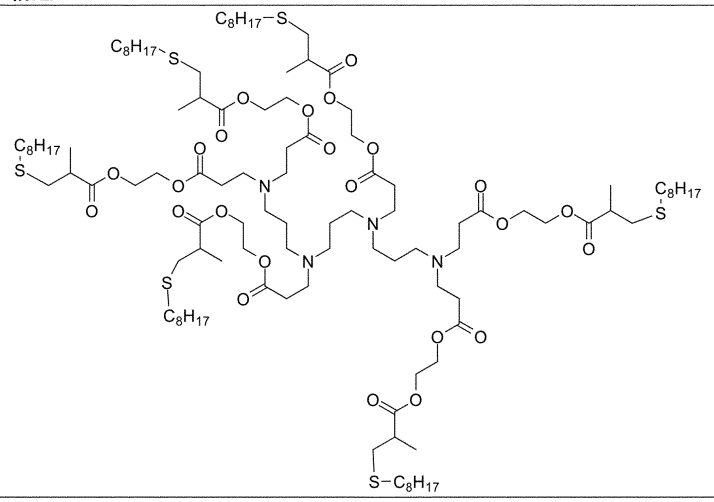
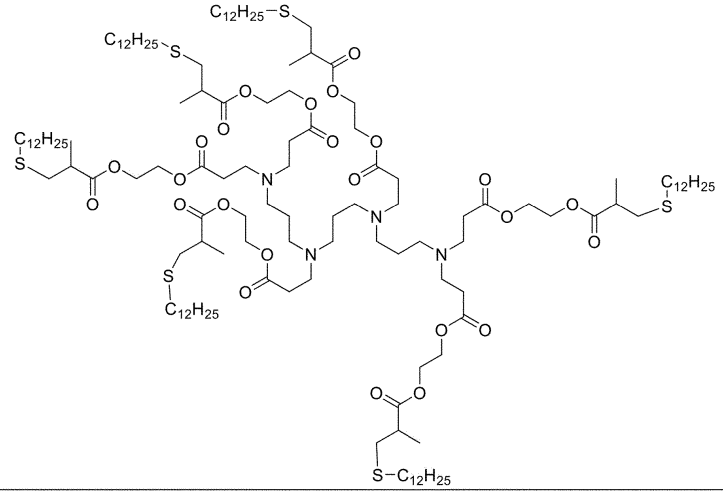
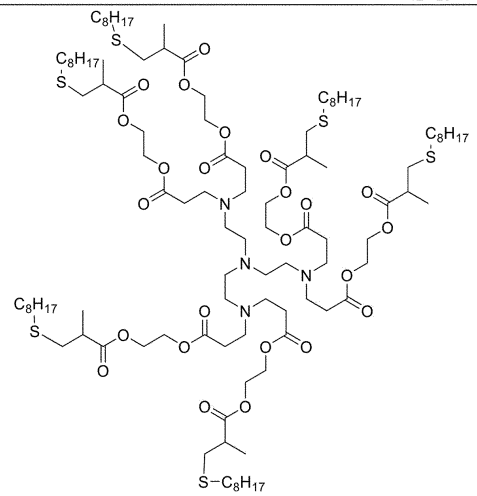
【表４－６】

ID 番号	構造
5A5-SC8	
5A5-SC12	

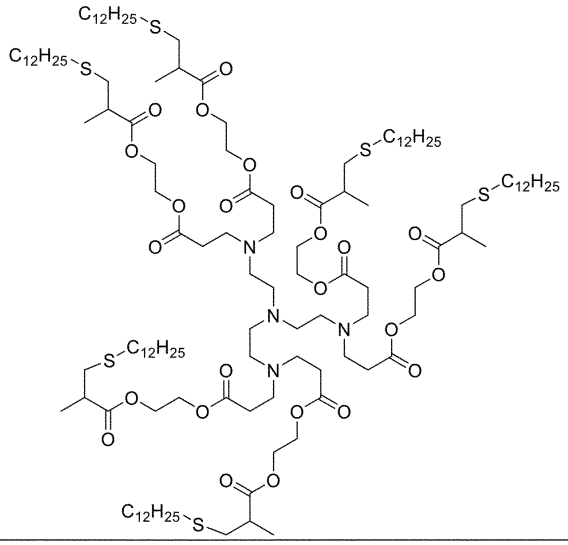
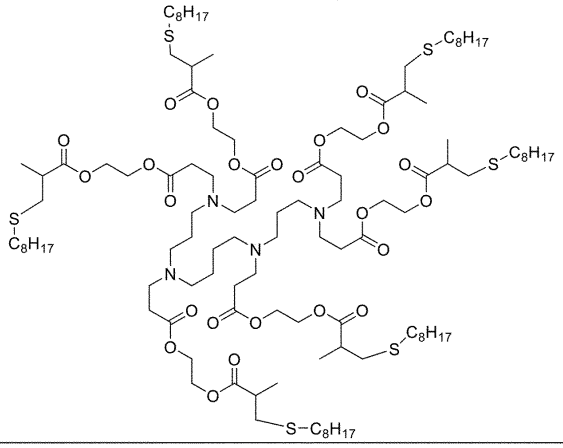
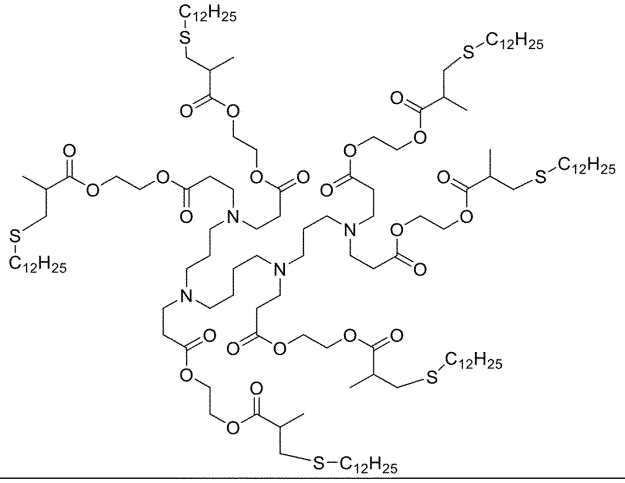
【表４－７】

ID 番号	構造
5A2-4-SC12 (6-アーム)	
5A2-4-SC10 (6-アーム)	

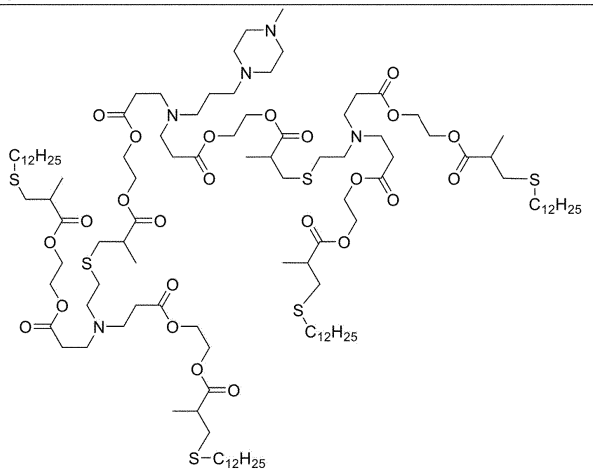
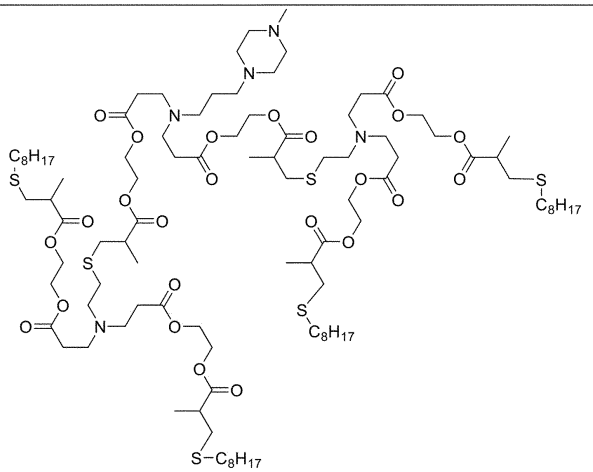
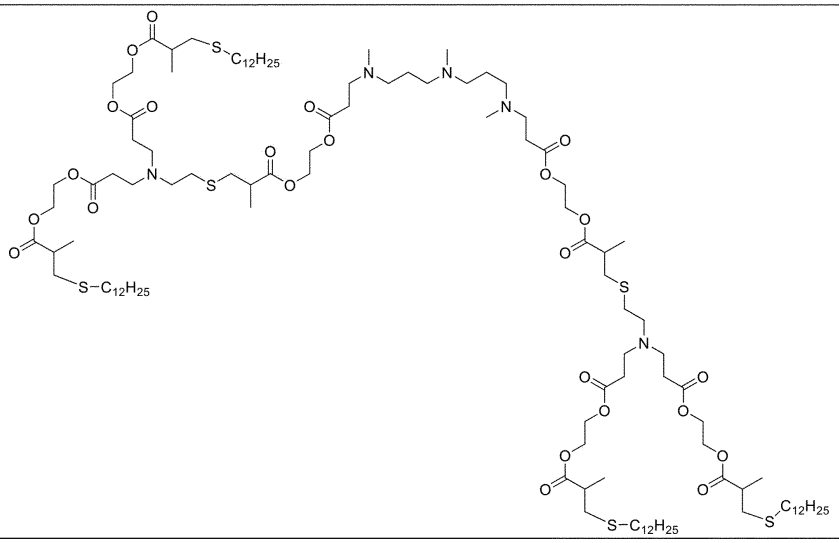
【表４－８】

ID番号	構造
5A3-2--SC8 (6-アーム)	
5A3-2-SC12 (6-アーム)	
5A4-2-SC8 (6-アーム)	

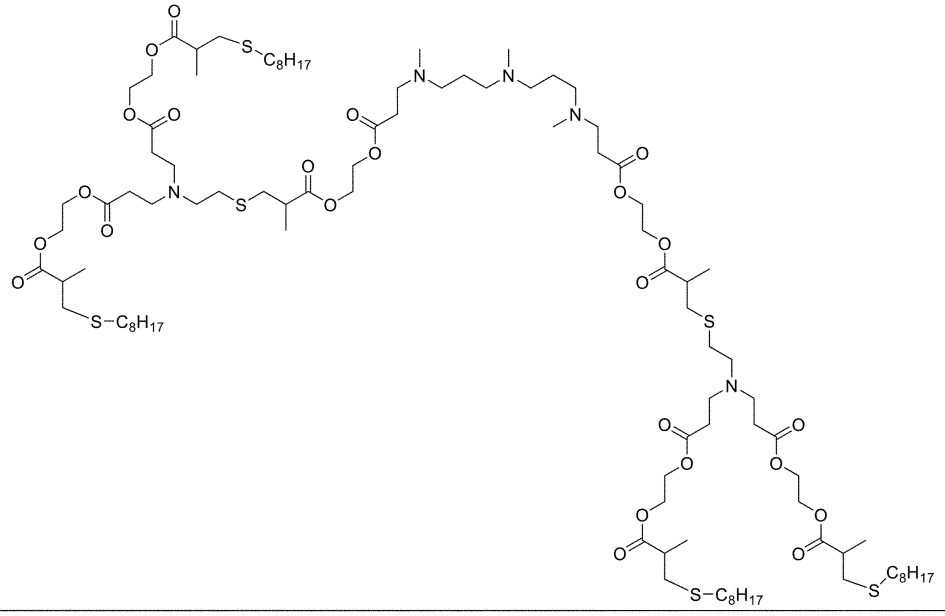
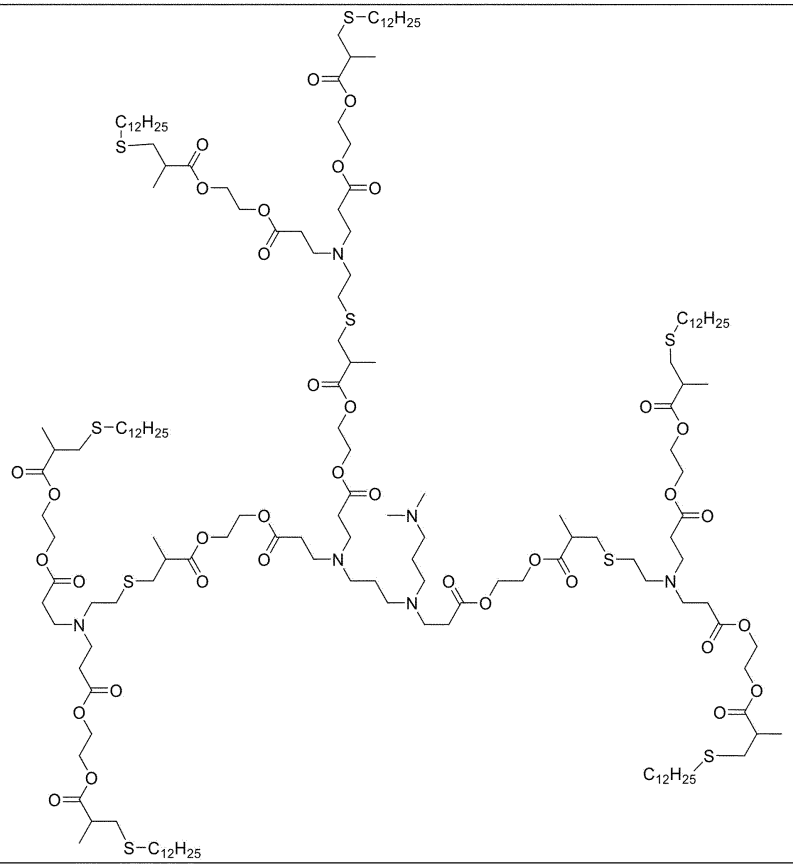
【表４－９】

ID番号	構造
5A4-2-SC12 (6-アーム)	
6A4-SC8	
6A4-SC12	

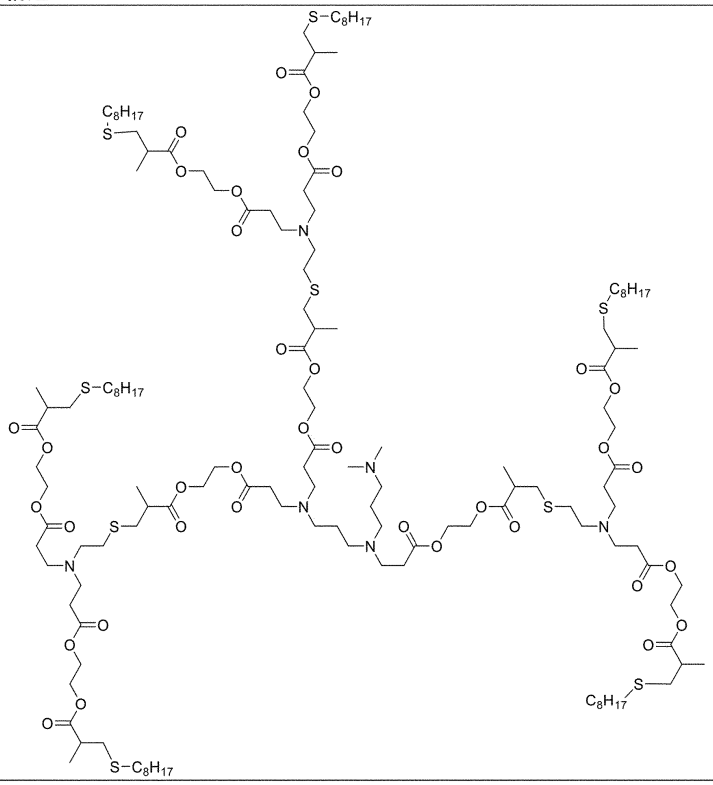
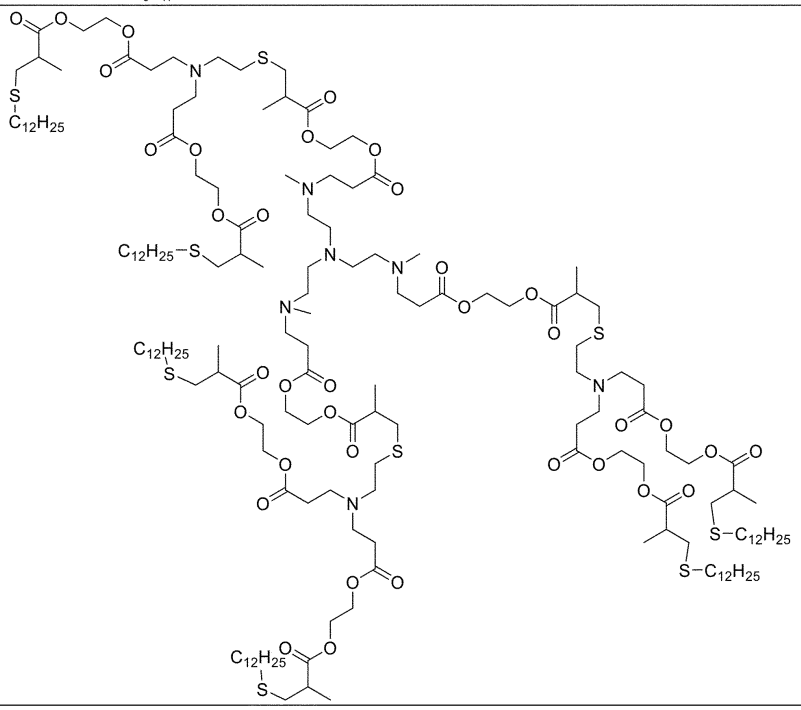
【表４－１０】

ID 番号	構造
2A2-g2-SC12	
2A2-g2-SC8	
2A11-g2-SC12	

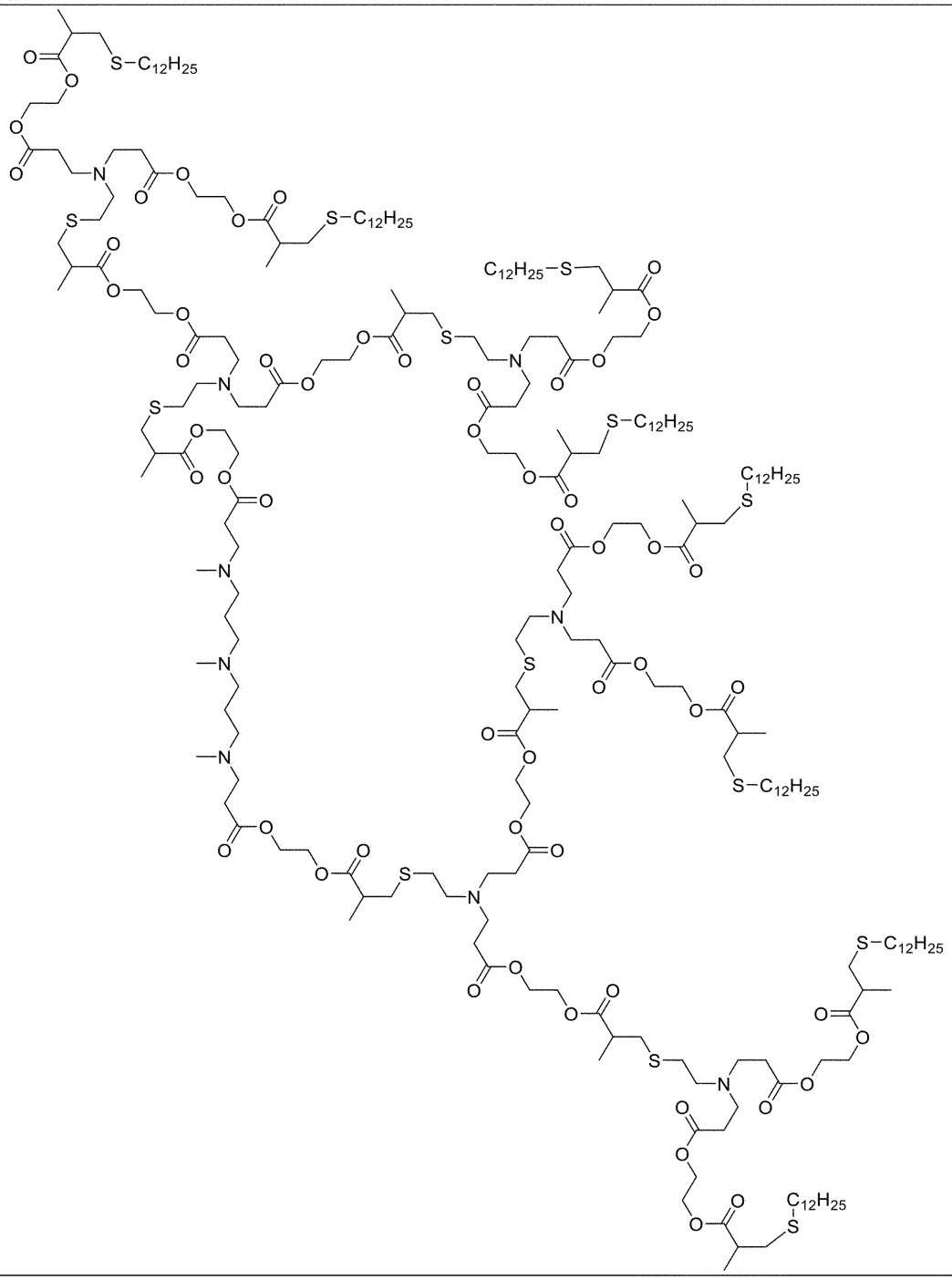
【表４－１１】

ID 番号	構造
2A11-g2-SC8	
3A3-g2-SC12	

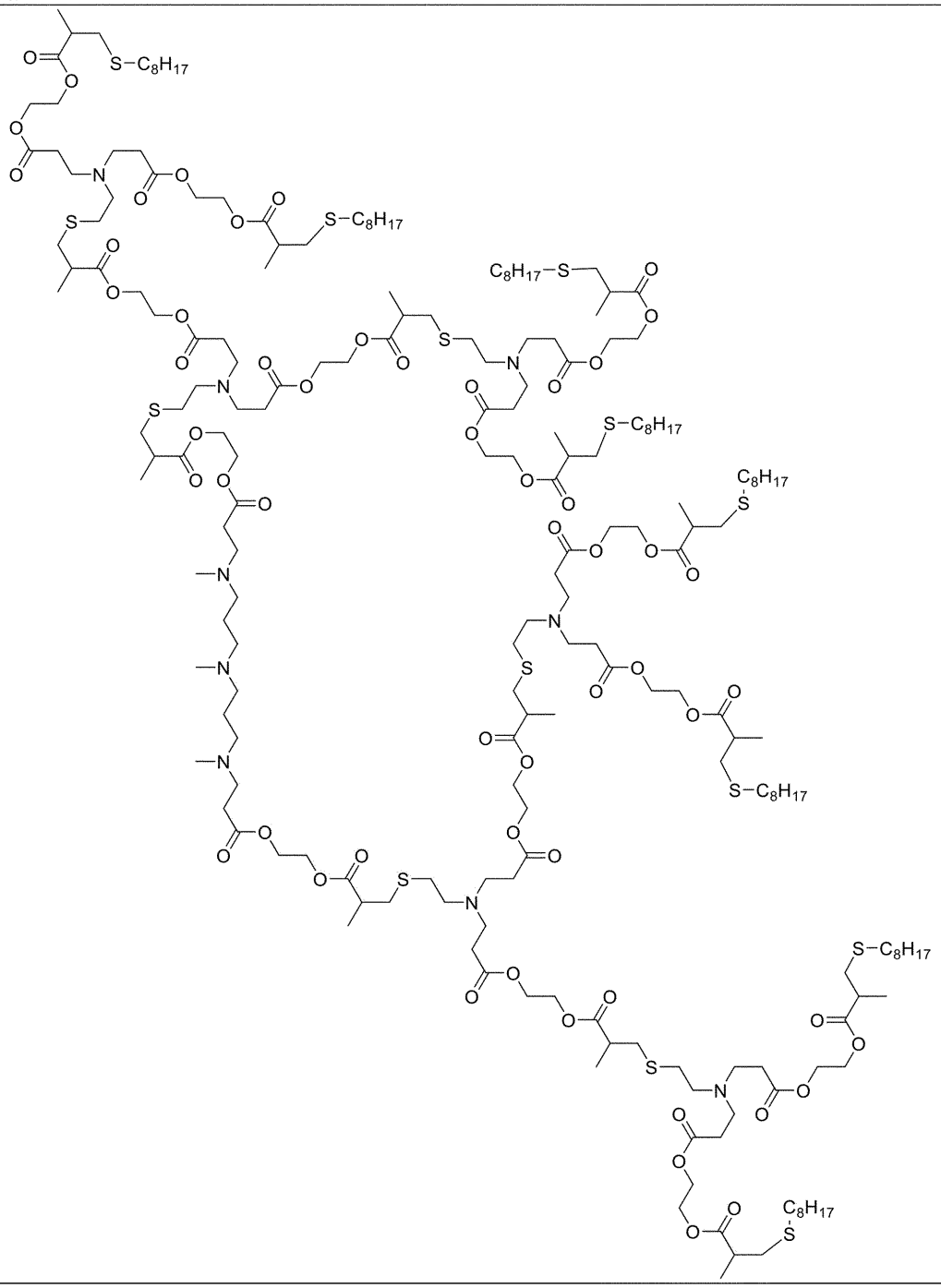
【表４－１２】

ID番号	構造
3A3-g2-SC8	
3A5-g2-SC12	

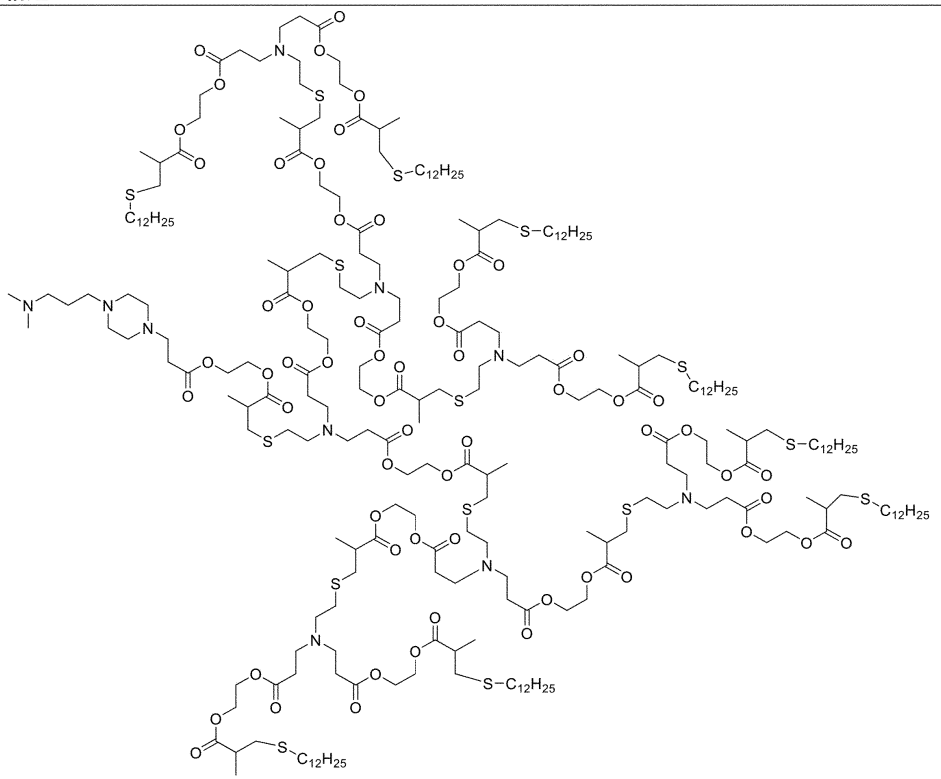
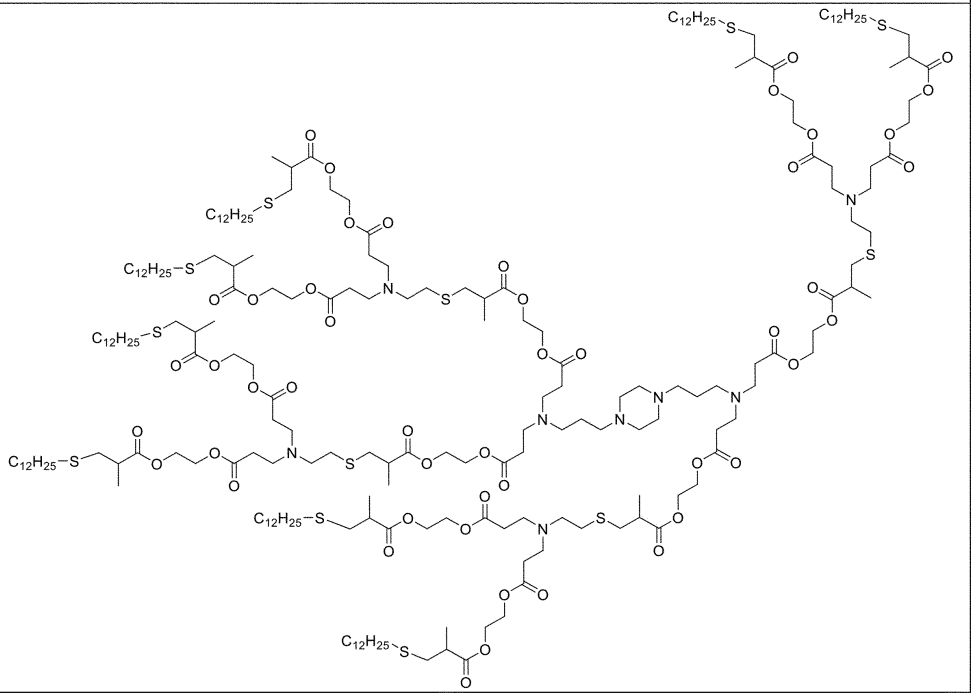
【表４－１３】

ID番号	構造
2A11-g3-SC12	

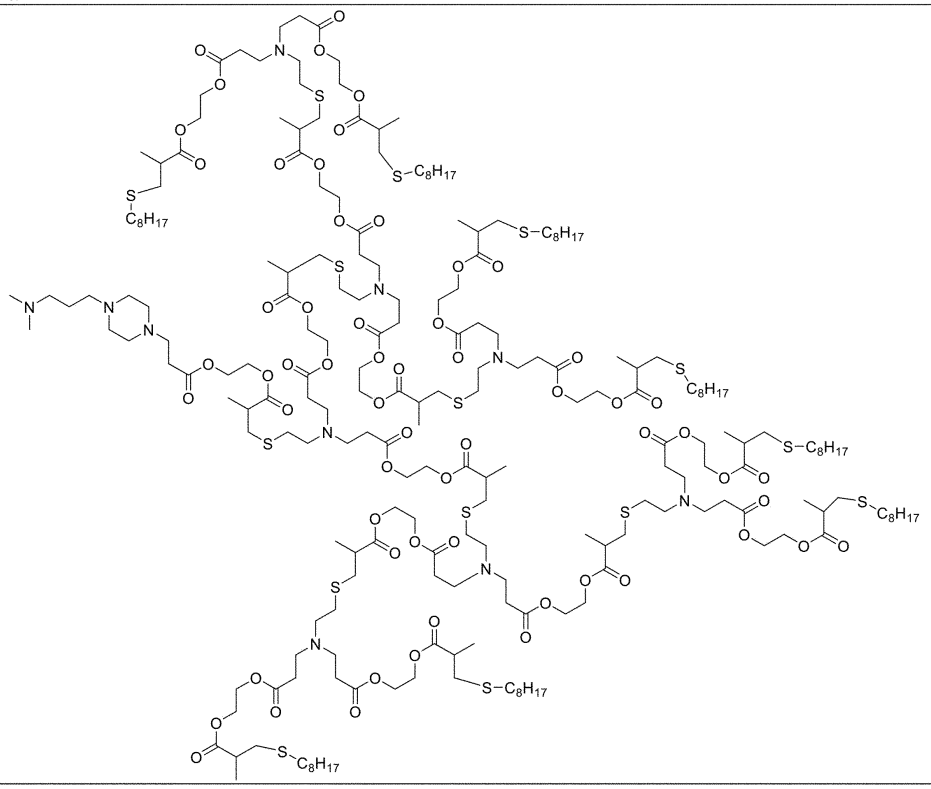
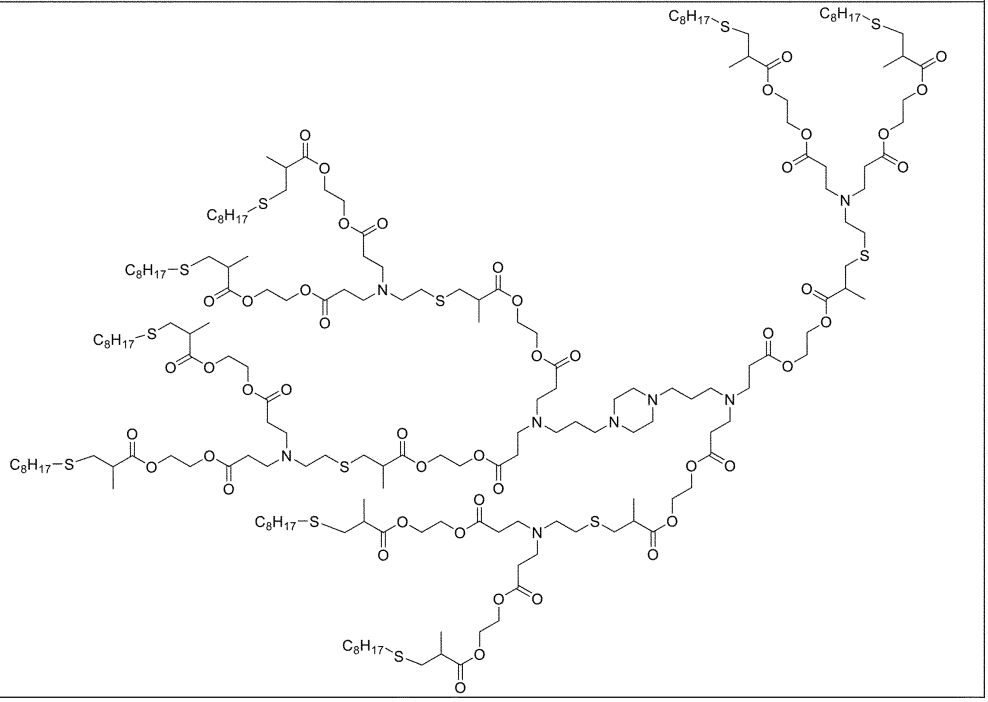
【表４－１４】

ID 番号	構造
2A11-g3-SC8	

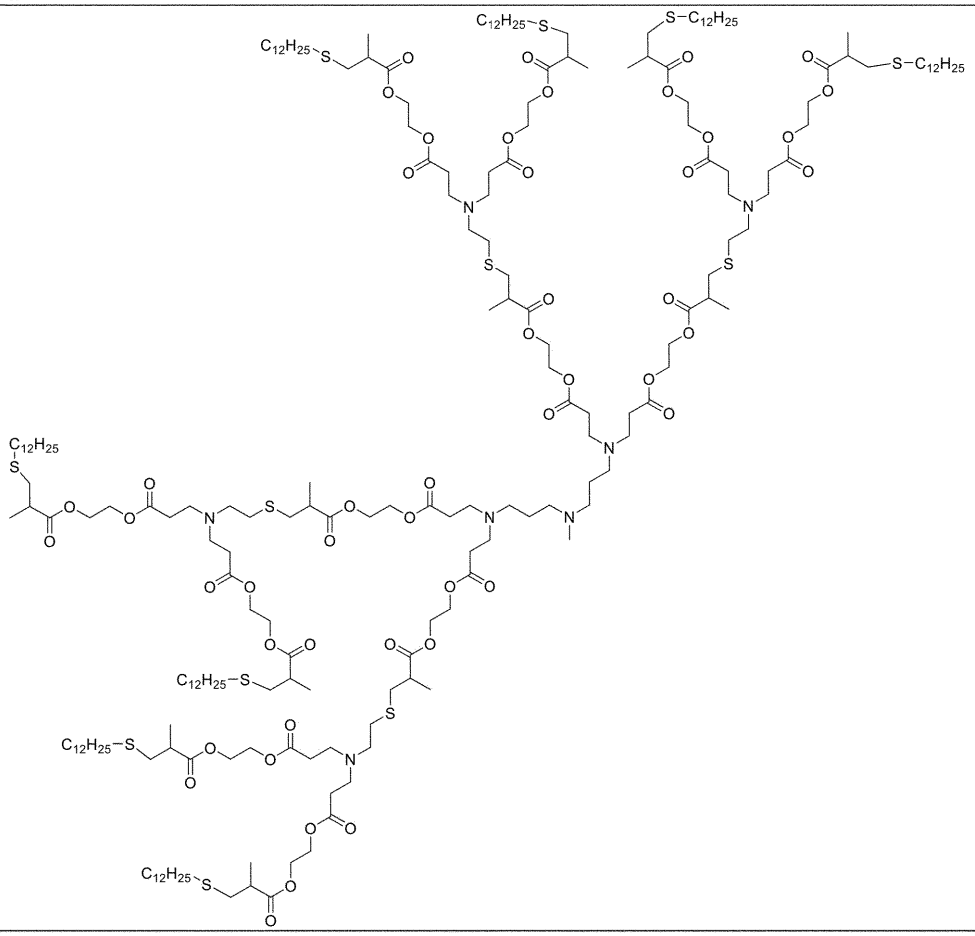
【表４－１５】

ID番号	構造
1A2-g4-SC12	
4A1-g2-SC12	

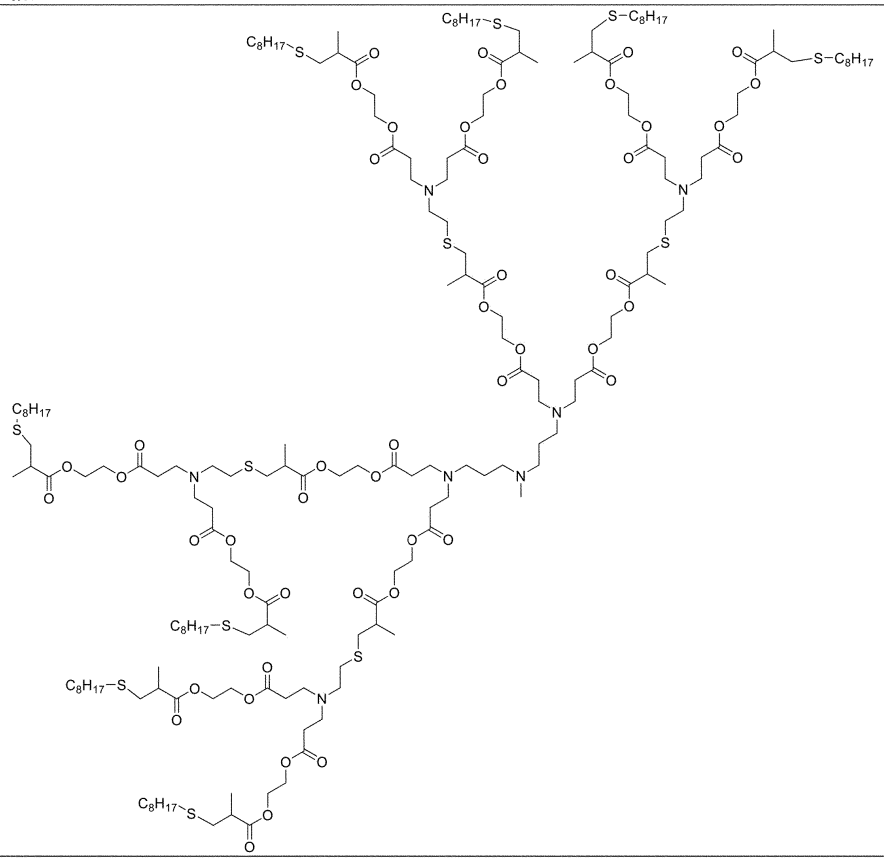
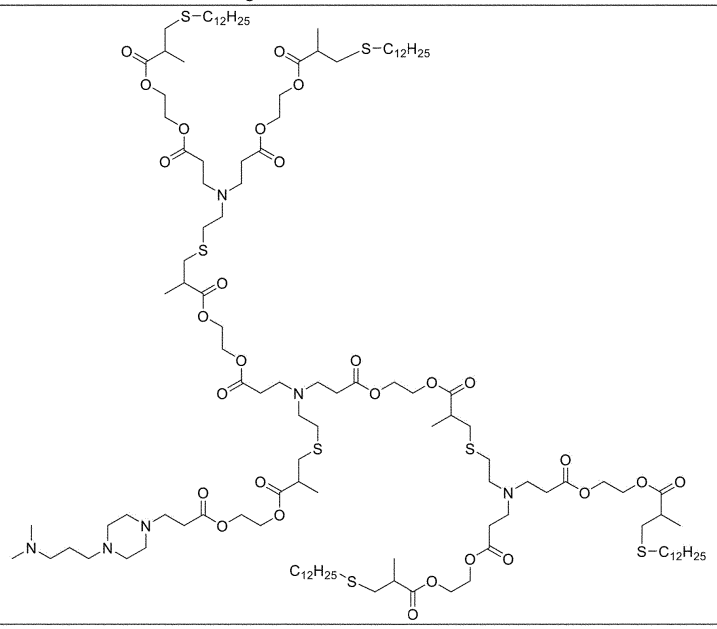
【表４－１６】

ID番号	構造
1A2-g4-SC8	
4A1-g2-SC8	

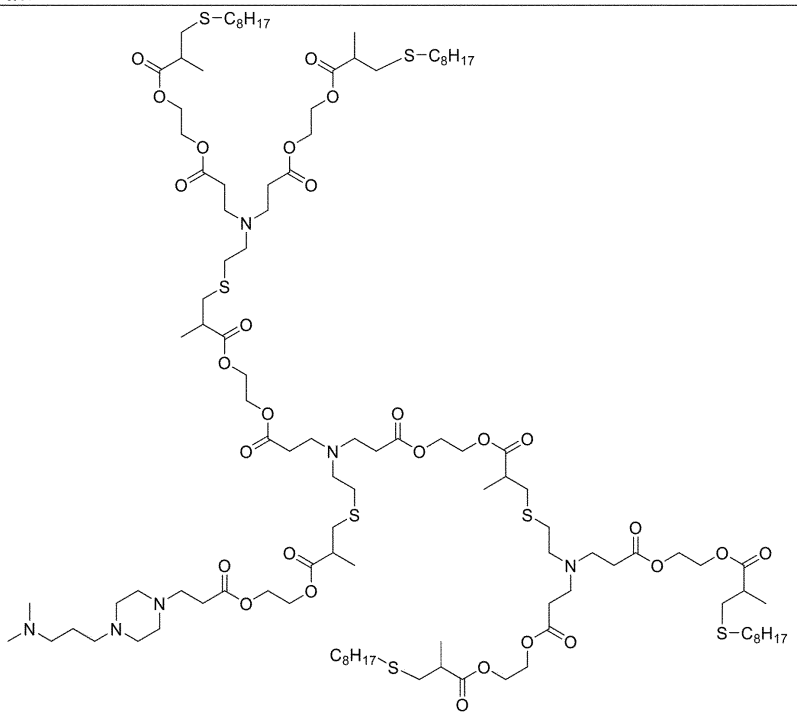
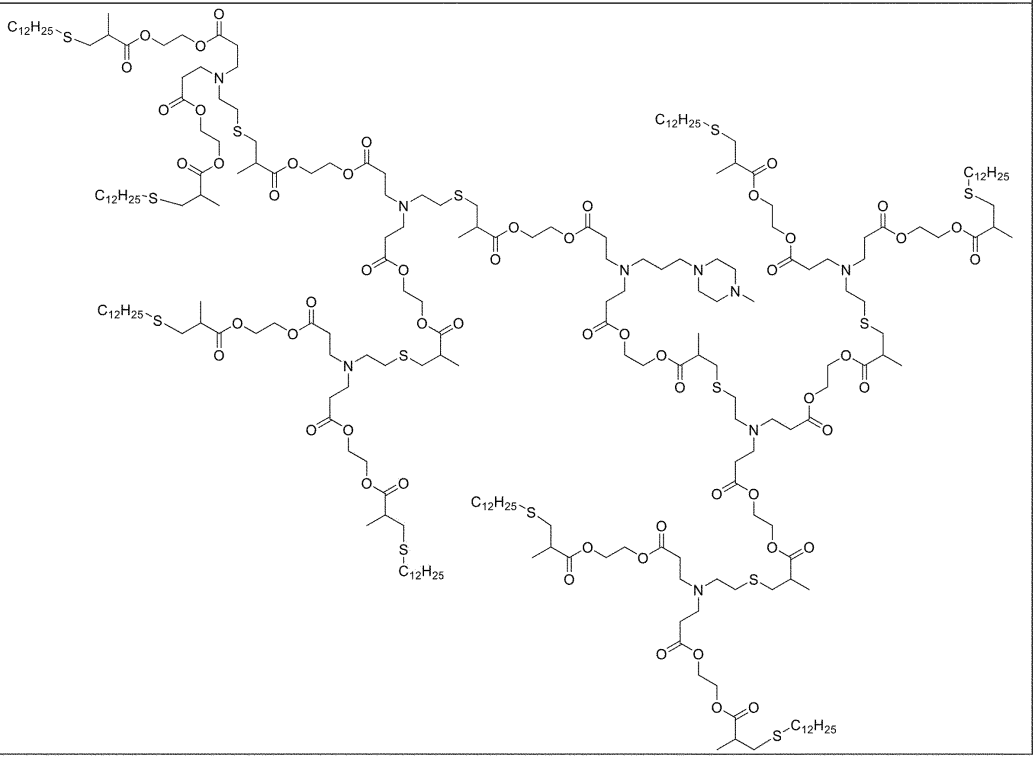
【表４－１７】

ID番号	構造
4A3-g2-SC12	

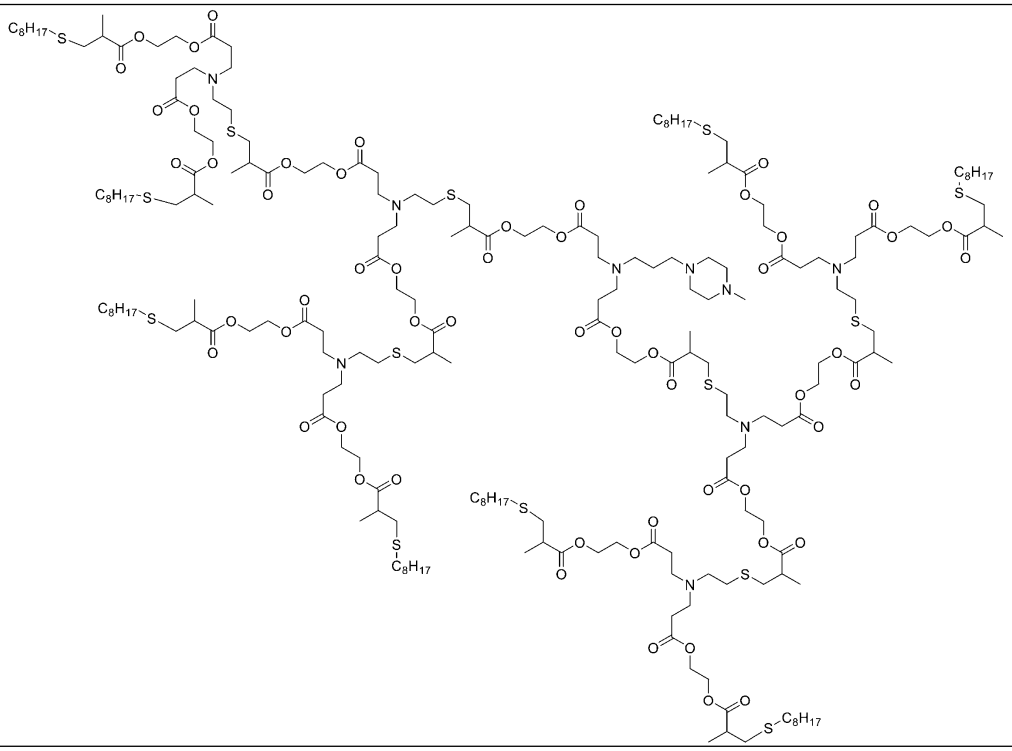
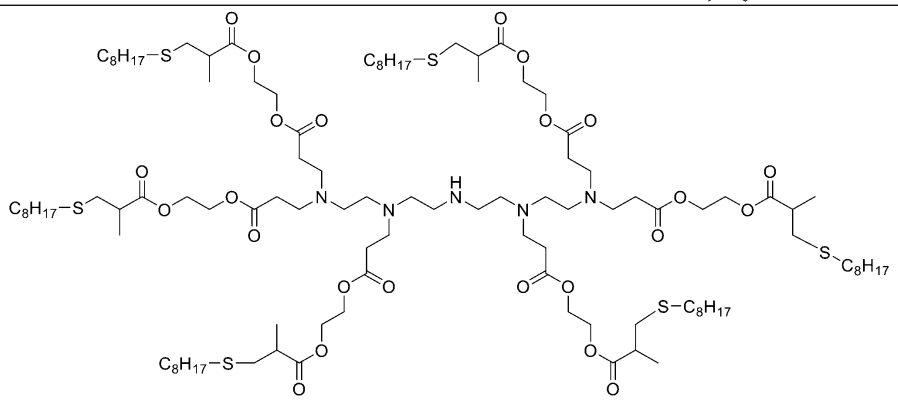
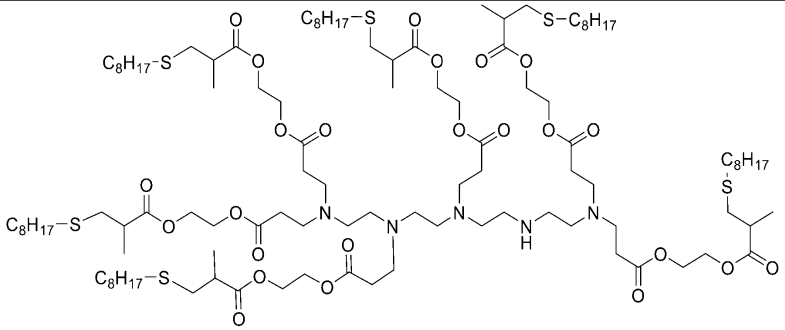
【表４－１８】

ID番号	構造
4A3-g2-SC8	
1A2-g3-SC12	

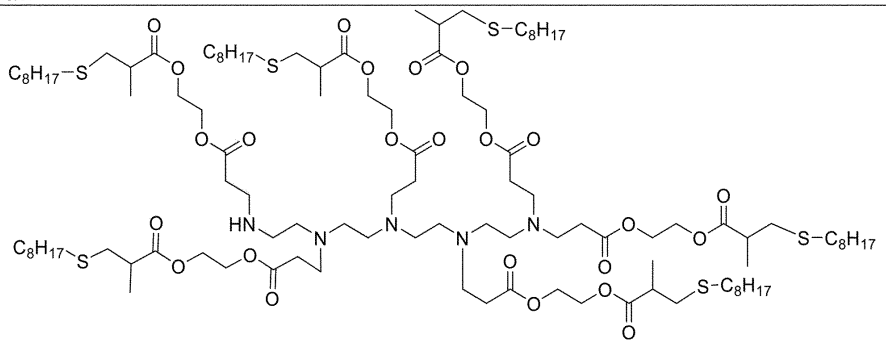
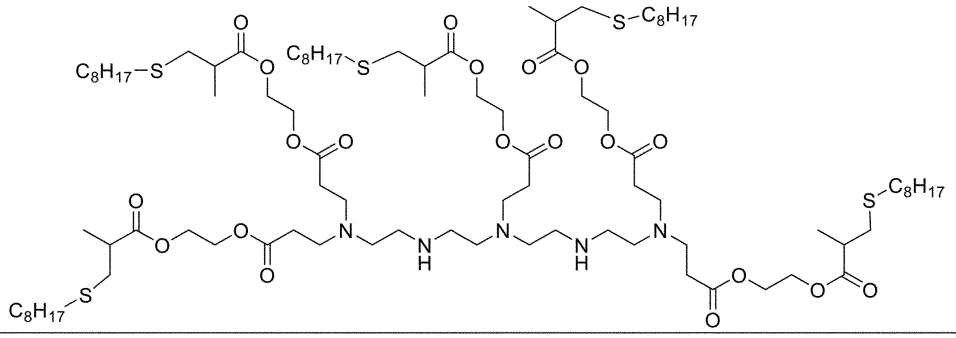
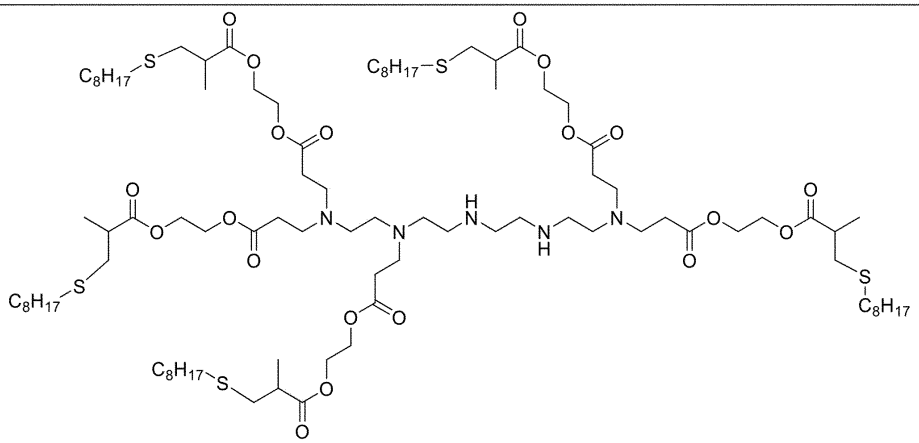
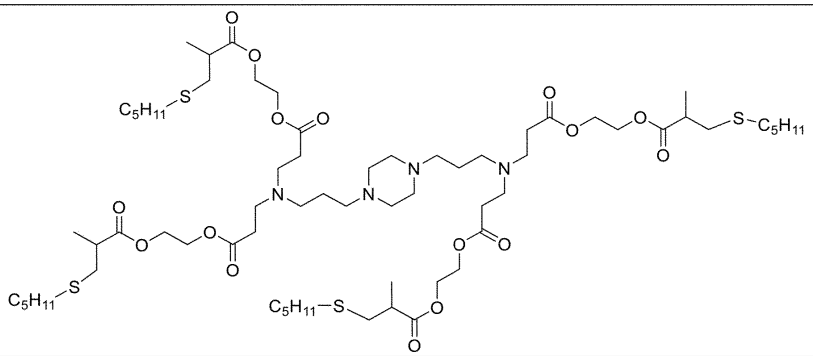
【表４－１９】

ID番号	構造
1A2-g3-SC8	
2A2-g3-SC12	

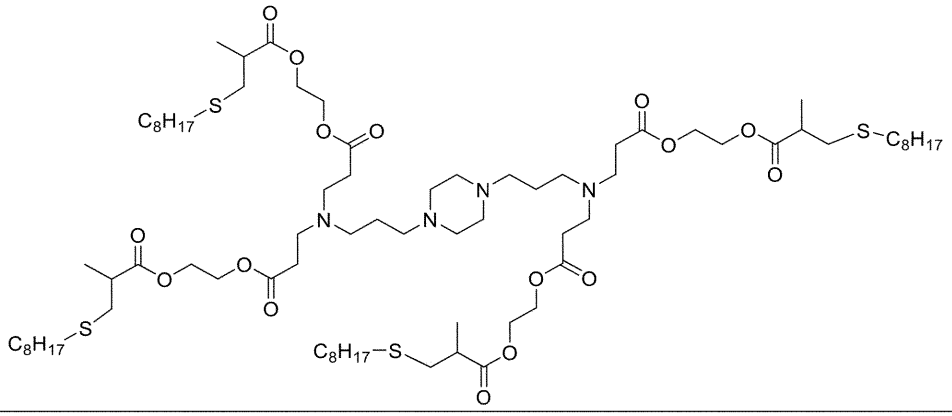
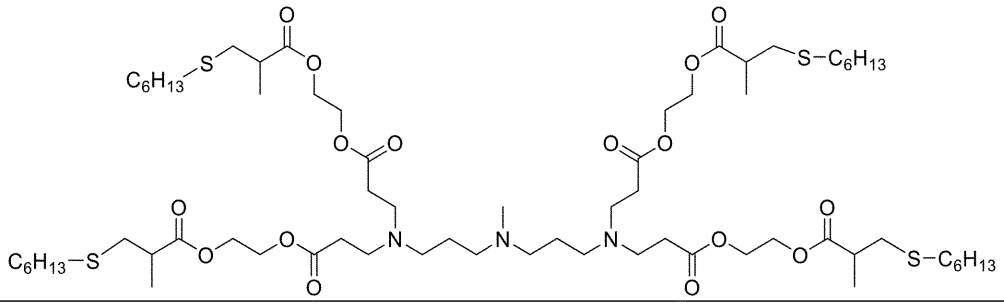
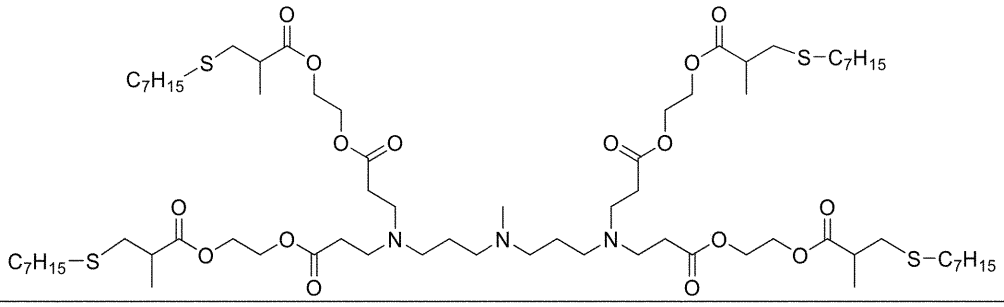
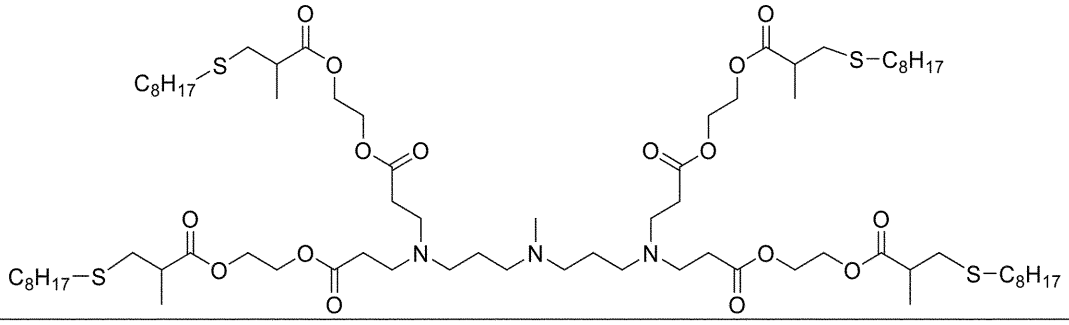
【表４－２０】

ID 番号	構造
2A2-g3-SC8	
5A2-4-SC8 (6-アーム)	
5A-5-SC8 (6 アーム)	

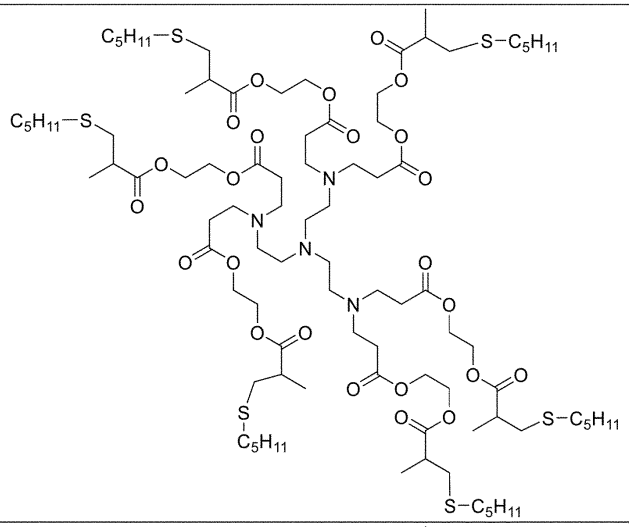
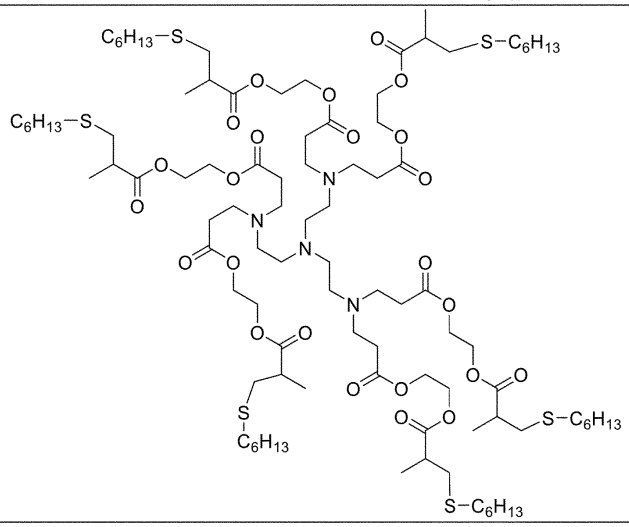
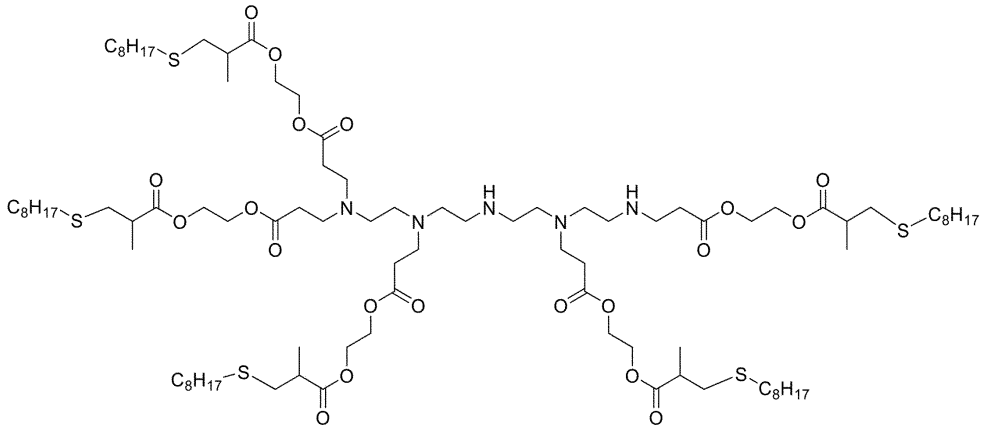
【表４－２１】

ID番号	構造
5A2-6-SC8 (6アーム)	
5A2-1-SC8 (5-アーム)	
5A2-2-SC8	
4A1-SC5	

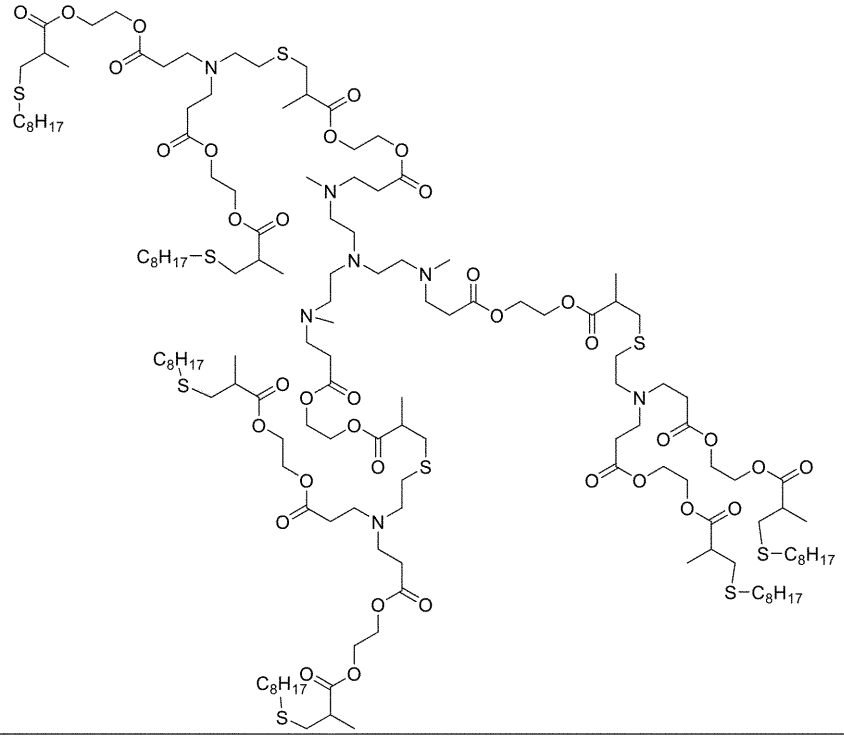
【表４－２２】

ID番号	構造
4A1-SC8	
4A3-SC6	
4A3-SC7	
4A3-SC8	

【表４－２３】

ID番号	構造
5A4-2-SC5 (6アーム)	
5A4-2-SC6 (6アーム)	
5A2-4-SC8 (5-アーム)	

【表４－２４】

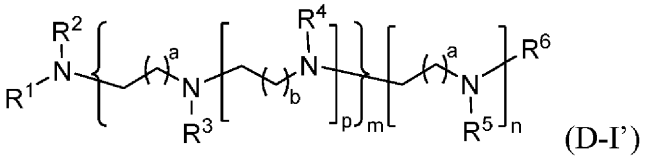
ID番号	構造
3A5-g2-SC8	

【０１３６】

他のイオン化可能なカチオン性脂質

脂質組成物のいくつかの実施形態において、カチオン性脂質は、構造式（Ｄ－Ｉ’）：

【化７６】



(D-I')

を含み、

式中、

ａは１であり、ｂは２、３、または４であるか、または代替的には、ｂは１であり、ａは２、３、または４であり、

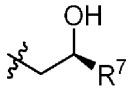
ｍは１であり、ｎは１であるか、または代替的には、ｍは２であり、ｎは０であるか、または代替的には、ｍは２であり、ｎは１であり、

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}は、各々独立して、Ｈ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）Ｒ^{7}、－ＣＨ（Ｒ^{7}）ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{7}、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{7}、および－ＣＨ$_{2}$Ｒ^{7}からなる群より選択され、式中、Ｒ^{7}は、独立して、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{18}$アルキル、１つのＣ＝Ｃ二重結合を有するＣ$_{3}$～Ｃ$_{18}$アルケニル、アミノ基の保護基、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、ポリ（エチレングリコール）鎖、および受容体リガンドから選択され、

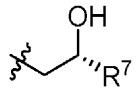
ただし、Ｒ^{1}～Ｒ^{6}のうちの少なくとも２つの部分は、独立して、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）Ｒ^{7}、－ＣＨ（Ｒ^{7}）ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{7}、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{7}、または－ＣＨ$_{2}$Ｒ^{7}から選択され、式中、Ｒ^{7}は、独立して、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{18}$アルキル、または１つのＣ＝Ｃ二重結合を有するＣ$_{3}$～Ｃ$_{18}$アルケニルから選択され、

式（Ｄ－Ｉ’）で示される窒素原子の１つ以上は、カチオン性脂質を提供するためにプロトン化されていてもよい。

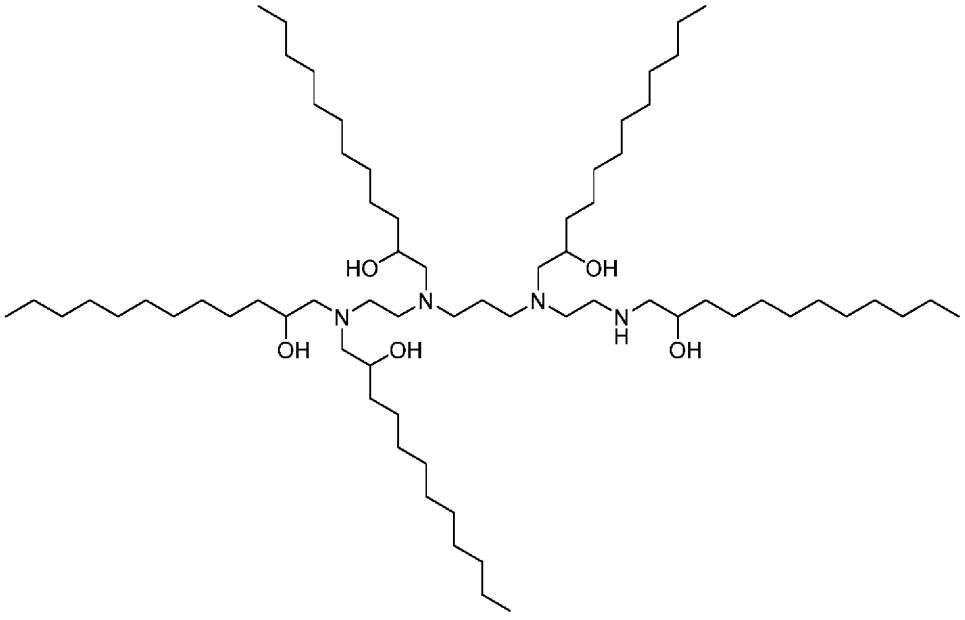
【０１３７】
式（Ｄ－Ｉ’）のカチオン性脂質のいくつかの実施形態において、ａは１である。式（Ｄ－Ｉ’）のカチオン性脂質のいくつかの実施形態において、ｂは２である。式（Ｄ－Ｉ’）のカチオン性脂質のいくつかの実施形態において、ｍは１である。式（Ｄ－Ｉ’）のカチオン性脂質のいくつかの実施形態において、ｎは１である。式（Ｄ－Ｉ’）のカチオン性脂質のいくつかの実施形態において、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6は、各々独立して、Ｈまたは－$CH_2CH(OH)R^7$である。式（Ｄ－Ｉ’）のカチオン性脂質のいくつかの実施形態において、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6は、各々独立して、Ｈまたは
【化７７】



である。式（Ｄ－Ｉ’）のカチオン性脂質のいくつかの実施形態において、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6は、各々独立して、Ｈまたは
【化７８】

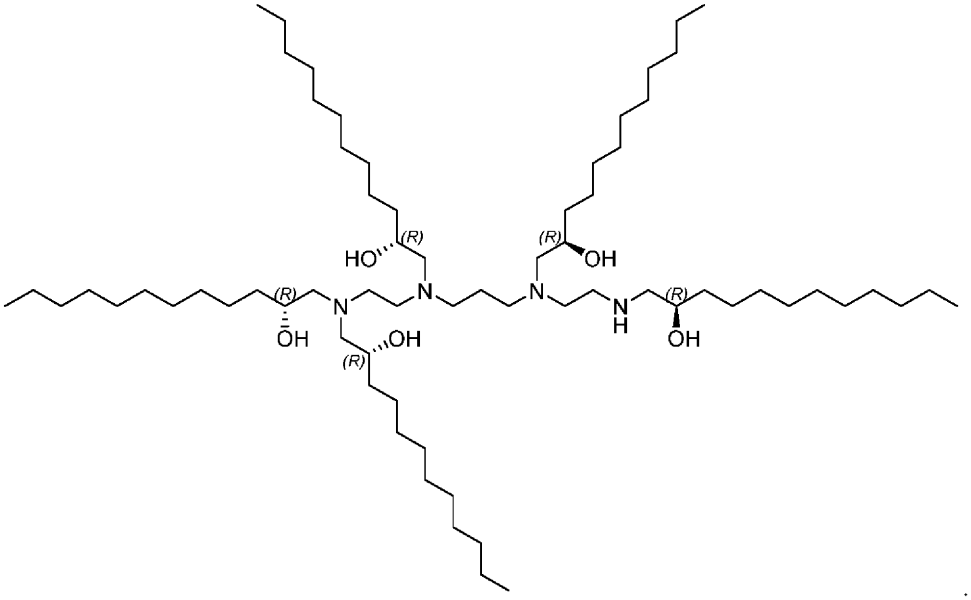


である。式（Ｄ－Ｉ’）のカチオン性脂質のいくつかの実施形態において、R^7は、C_3～C_{18}アルキル（例えば、C_6～C_{12}アルキル）である。
【０１３８】
いくつかの実施形態において、式（Ｄ－Ｉ’）のカチオン性脂質は、１３，１６，２０－トリス（２－ヒドロキシドデシル）－１３，１６，２０，２３－テトラアザペンタトリコンタン－１１，２５－ジオール：
【化７９】



である。
【０１３９】
いくつかの実施形態において、式（Ｄ－Ｉ’）のカチオン性脂質は、（１１Ｒ，２５Ｒ）－１３，１６，２０－トリス（（Ｒ）－２－ヒドロキシドデシル）－１３，１６，２０，２３－テトラアザペンタトリコンタン－１１，２５－ジオール：

【化８０】



である。

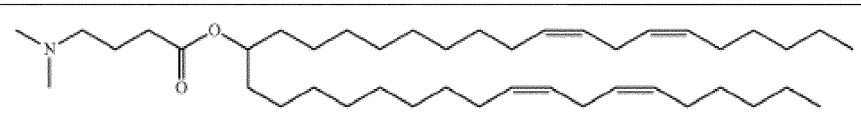
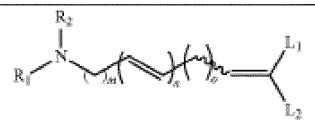
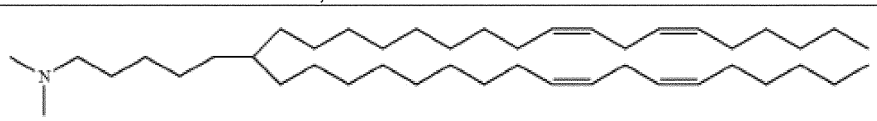
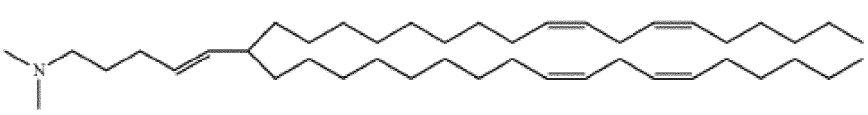
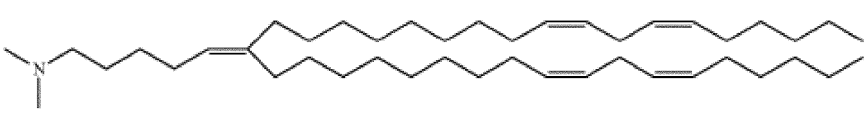
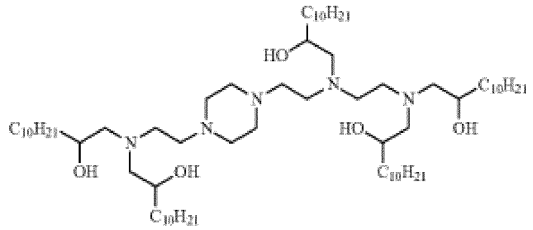
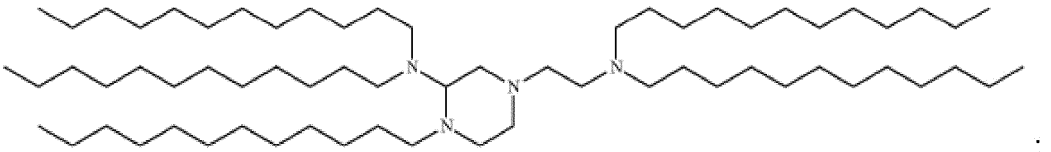
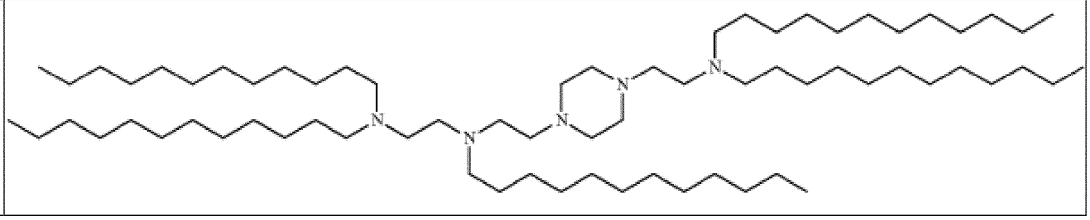
【０１４０】

本出願の組成物および方法において使用することができる追加のカチオン性脂質としては、J. McClellan, M. C. King, Cell 2010, 141, 210-217、および国際特許公開ＷＯ２０１０／１４４７４０、ＷＯ２０１３／１４９１４０、ＷＯ２０１６／１１８７２５、ＷＯ２０１６／１１８７２４、ＷＯ２０１３／０６３４６８、ＷＯ２０１６／２０５６９１、ＷＯ２０１５／１８４２５６、ＷＯ２０１６／００４２０２、ＷＯ２０１５／１９９９５２、ＷＯ２０１７／００４１４３、ＷＯ２０１７／０７５５３１、ＷＯ２０１７／１１７５２８、ＷＯ２０１７／０４９２４５、ＷＯ２０１７／１７３０５４、およびＷＯ２０１５／０９５３４０に記載されるようなカチオン性脂質が挙げられ、これらはあらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。それらのイオン化可能なカチオン性脂質の例としては、第５表に示されるようなものが挙げられるが、これらに限定されない。

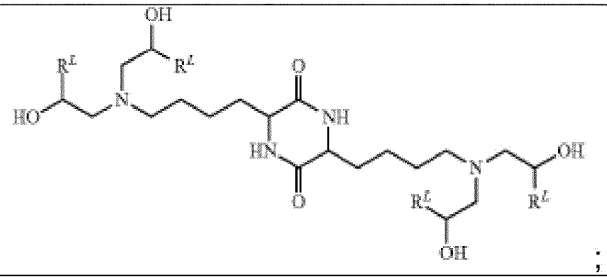
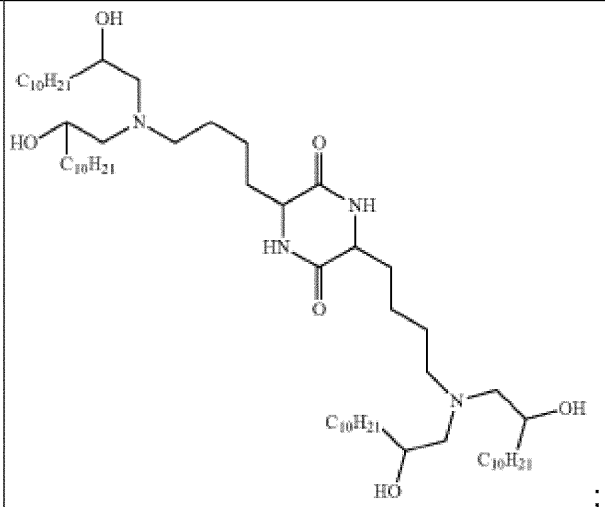
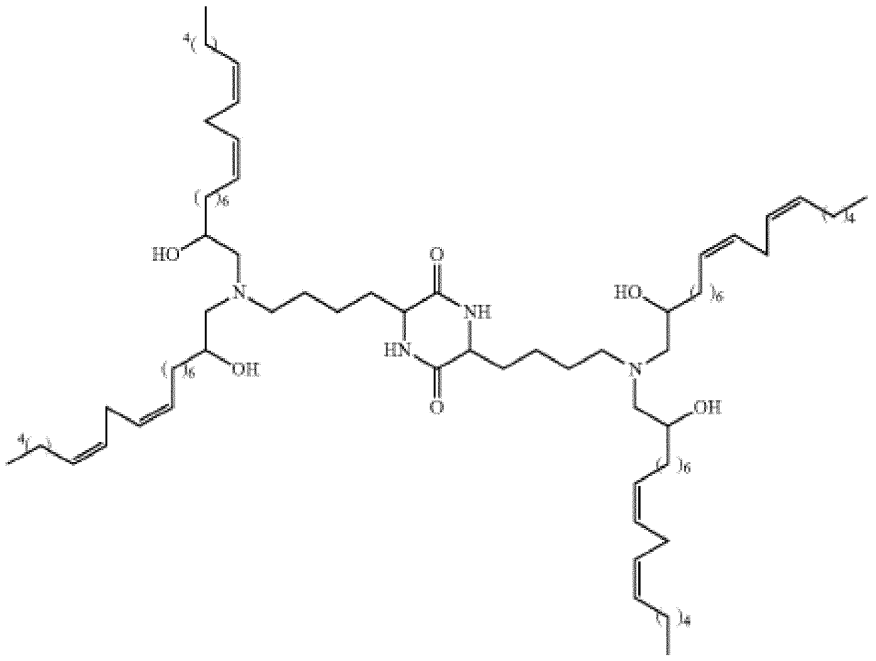
【０１４１】

【表５－１】

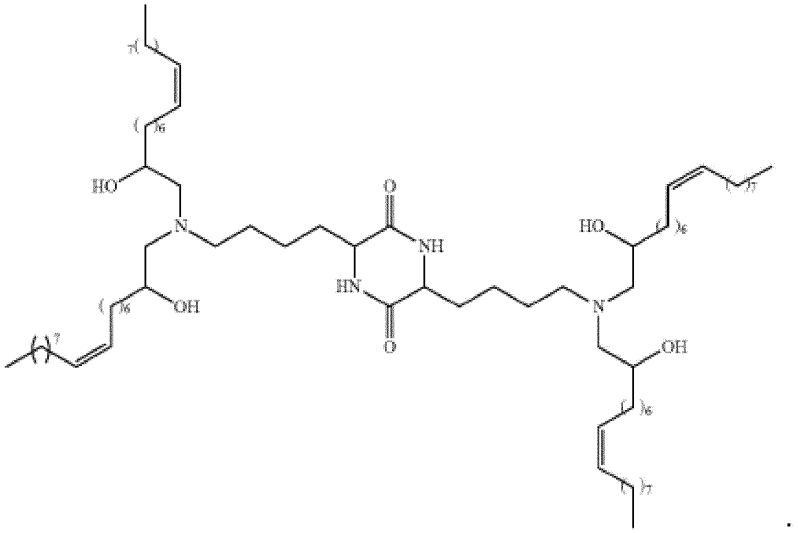
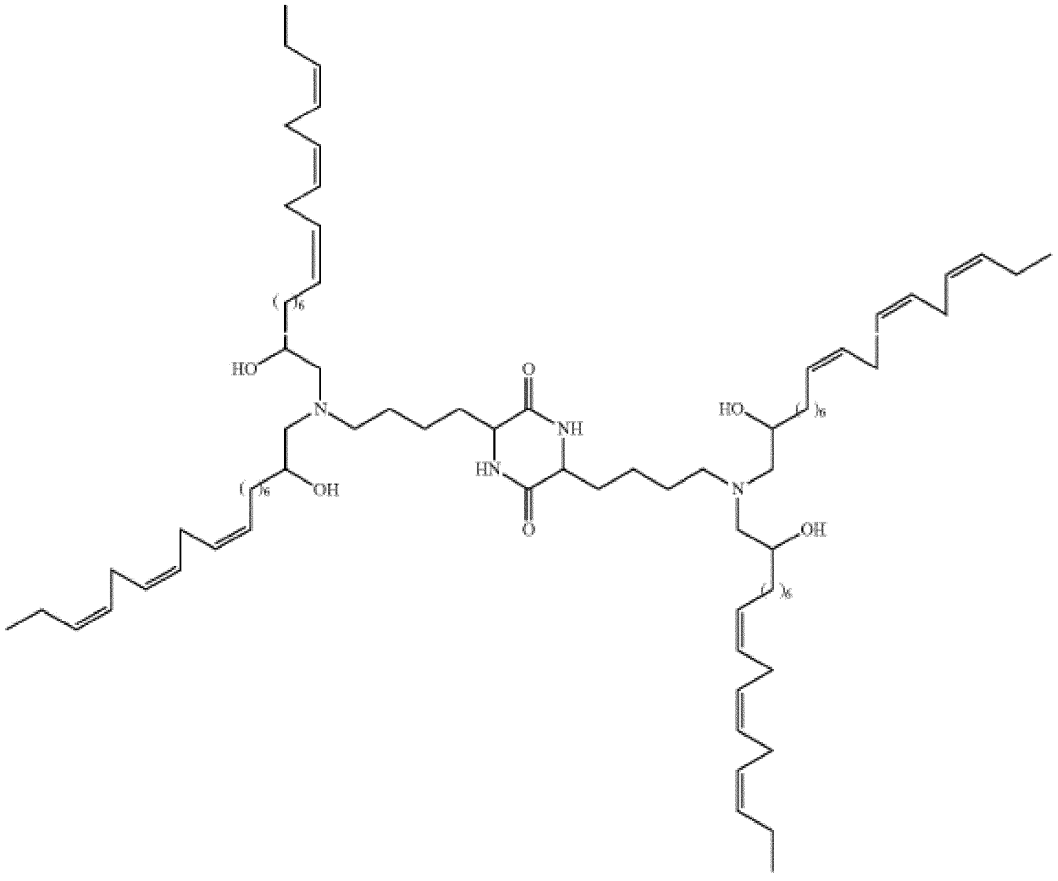
第5表. 例示的なイオン化可能なカチオン性脂質

#	例示的なイオン化可能なカチオン性脂質の構造
1	 ;
2	 ;
3	 ;
4	 (HGT-5000) ;
5	 (HGT-5001) ;
6	 (HGT-5002) ;
7	 ;
8	 ;
9	

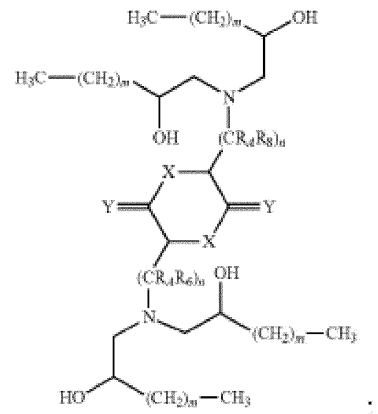
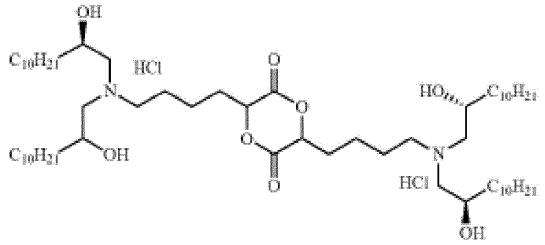
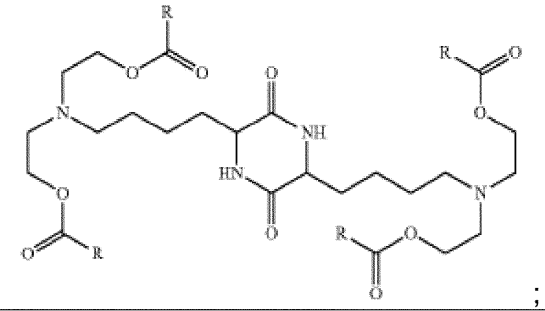
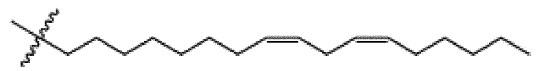
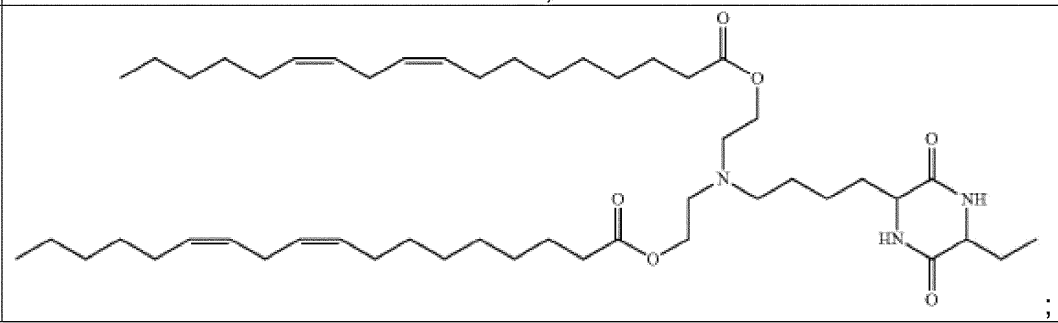
【表５－２】

#	例示的なイオン化可能なカチオン性脂質の構造
10	 ;
11	 ;
12	 ;

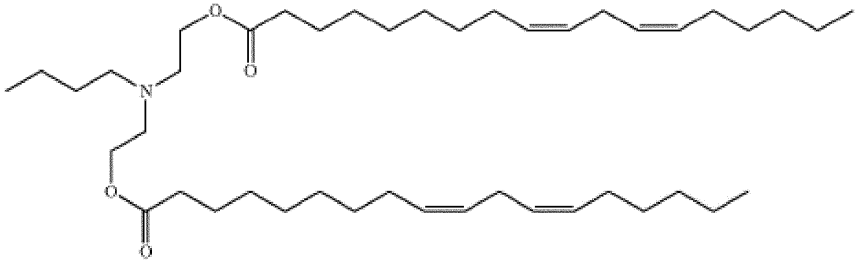
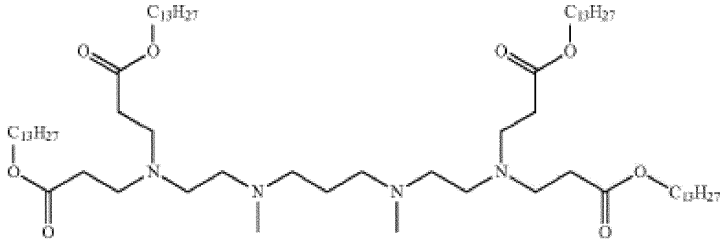
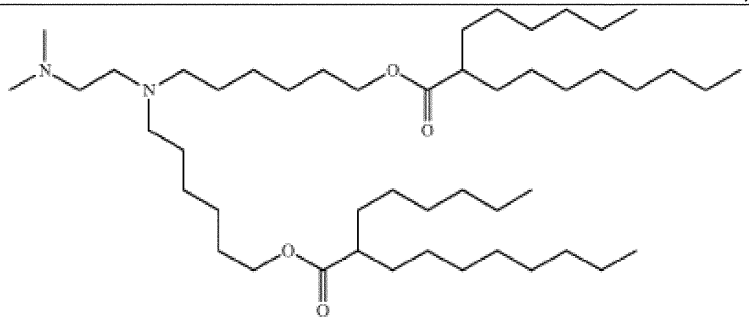
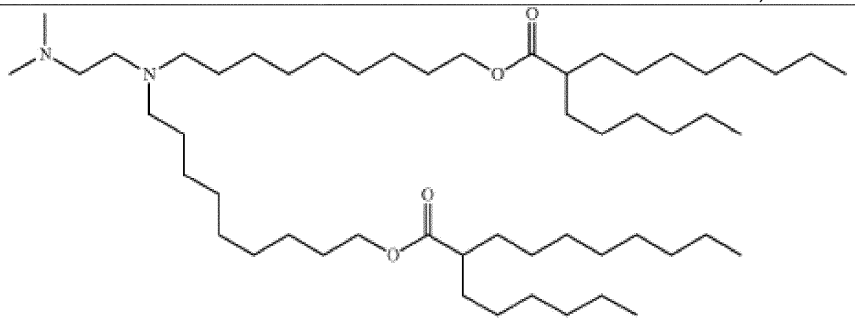
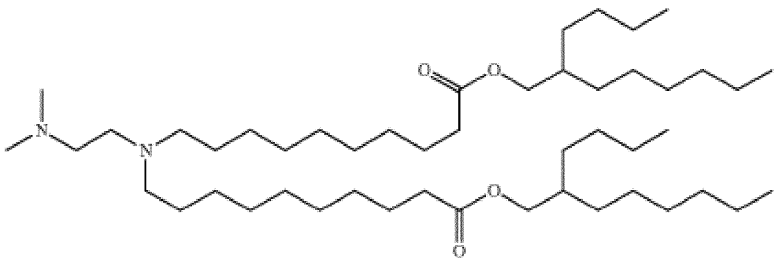
【表５－３】

#	例示的なイオン化可能なカチオン性脂質の構造
13	 ;
14	 ;

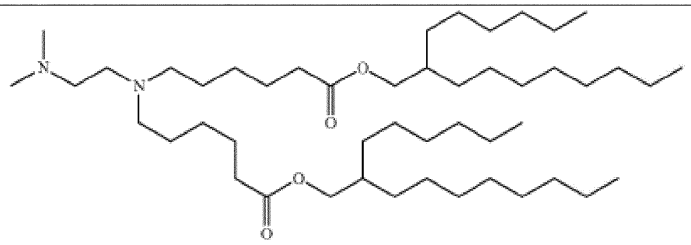
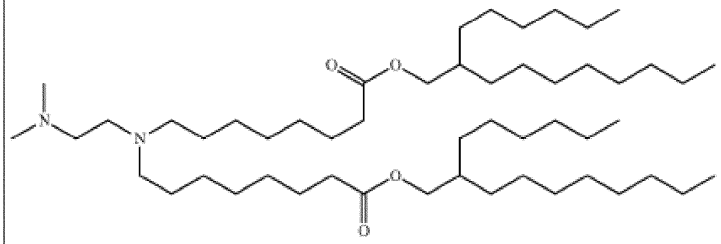
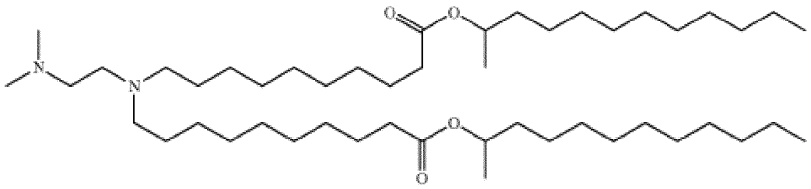
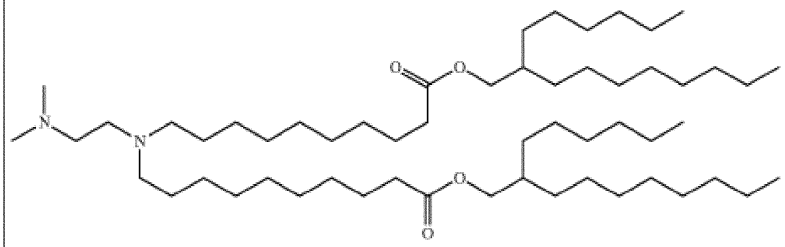
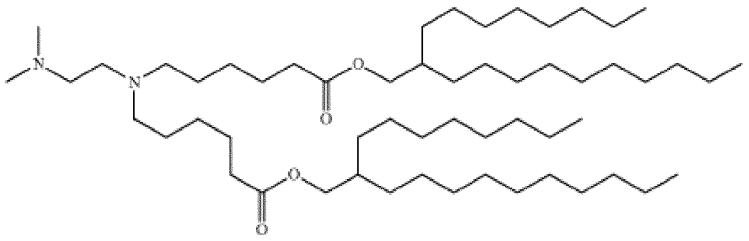
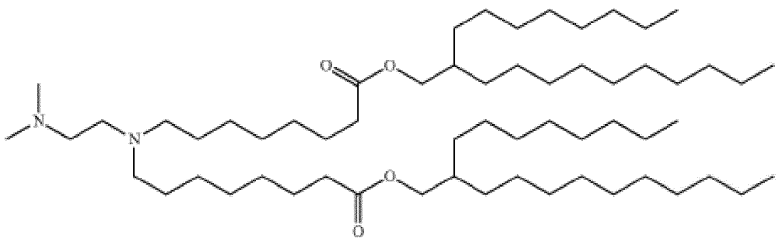
【表５－４】

#	例示的なイオン化可能なカチオン性脂質の構造
15	 ;
16	(標的 23)  ;
17	 ;
18	R =  ;
19	 ;

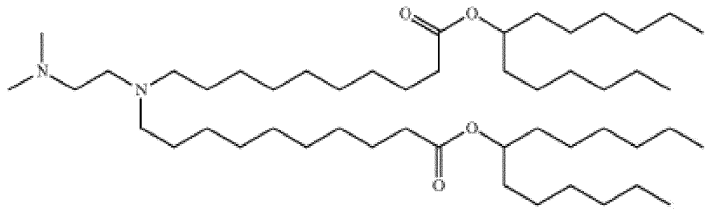
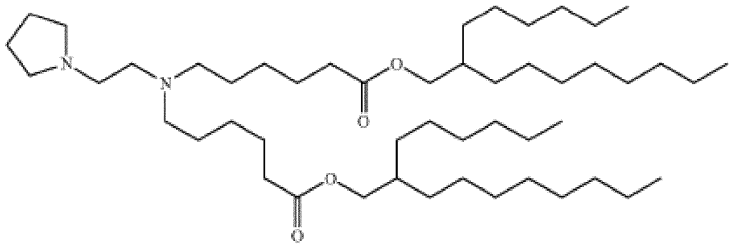
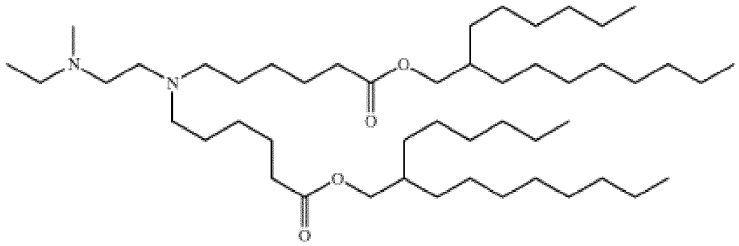
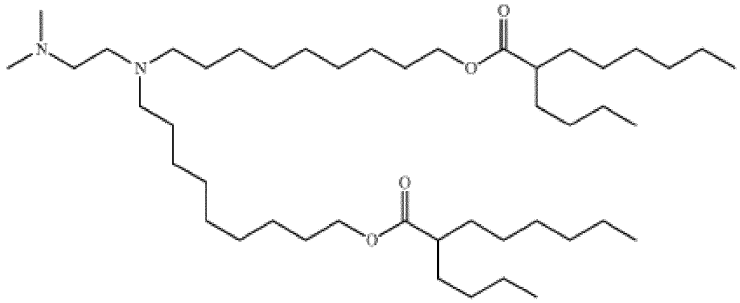
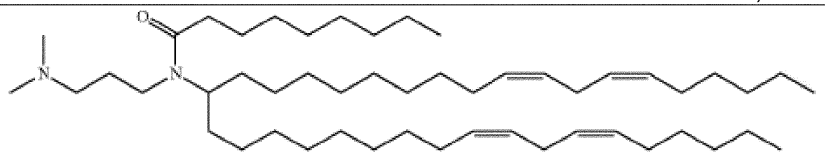
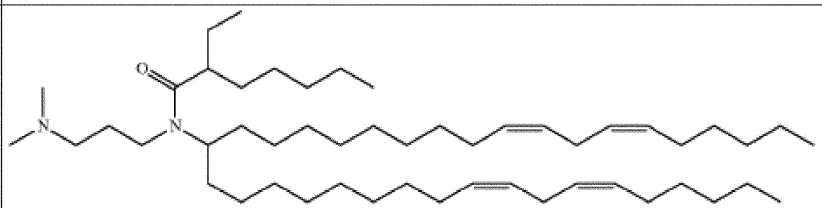
【表５－５】

#	例示的なイオン化可能なカチオン性脂質の構造
20	 ;
21	 ;
22	 ;
23	 ;
24	 ;

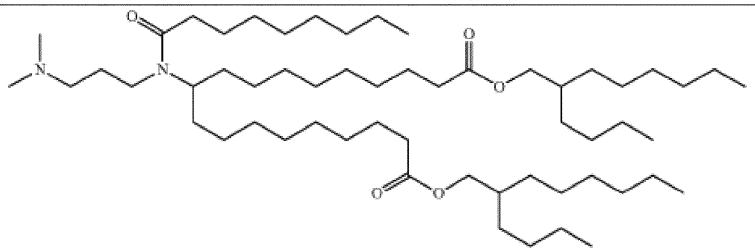
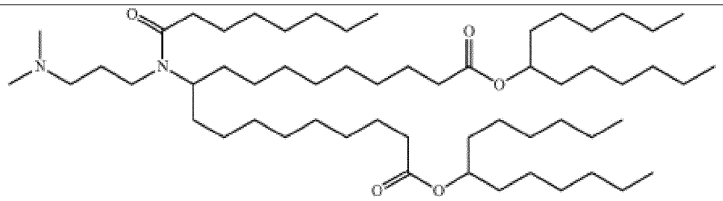
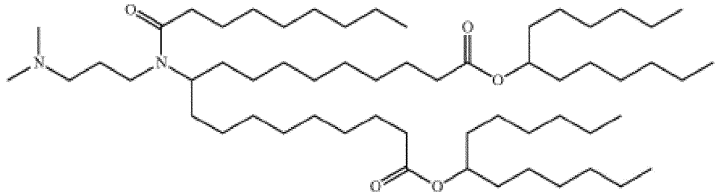
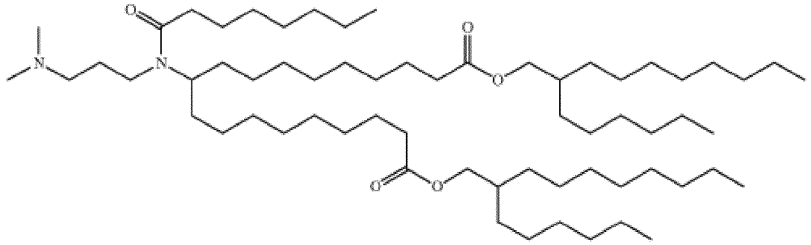
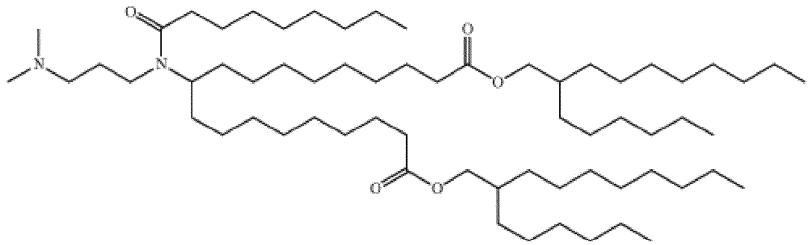
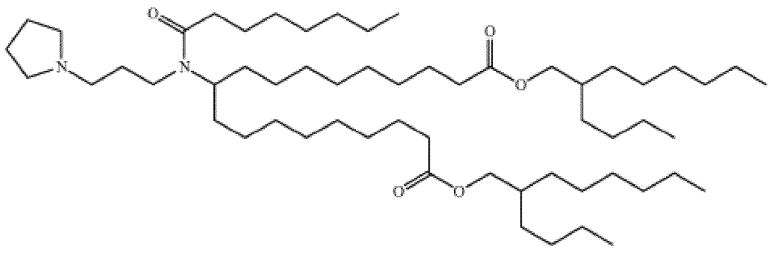
【表５－６】

#	例示的なイオン化可能なカチオン性脂質の構造
25	 ;
26	 ;
27	 ;
28	 ;
29	 ;
30	 ;

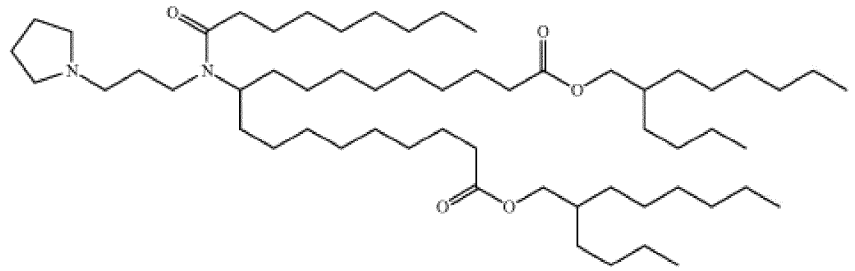
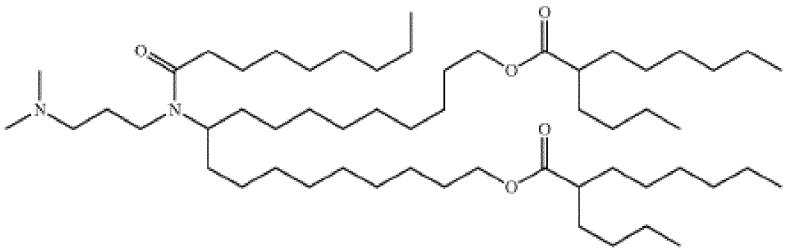
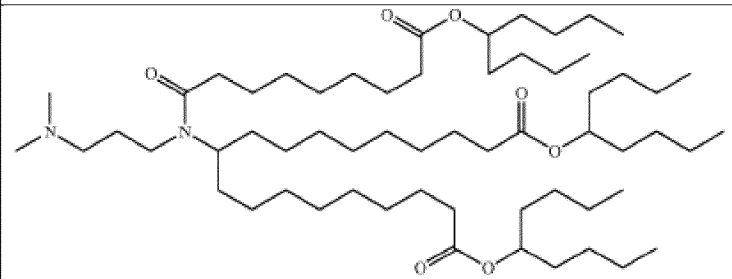
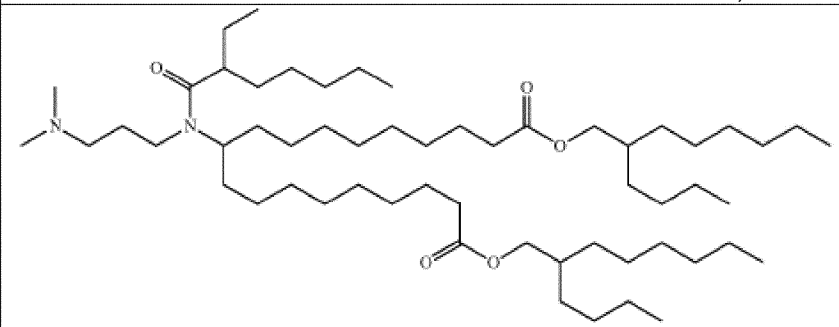
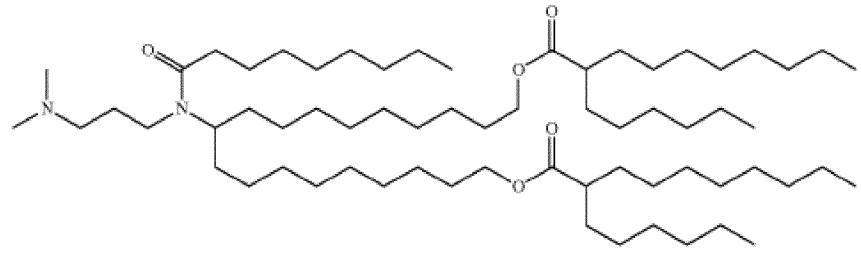
【表５－７】

#	例示的なイオン化可能なカチオン性脂質の構造
31	 ;
32	 ;
33	 ;
34	 ;
35	 ;
36	 ;

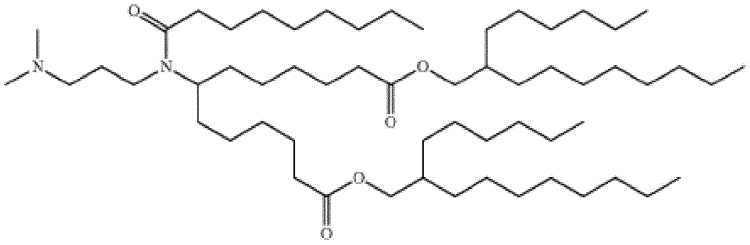
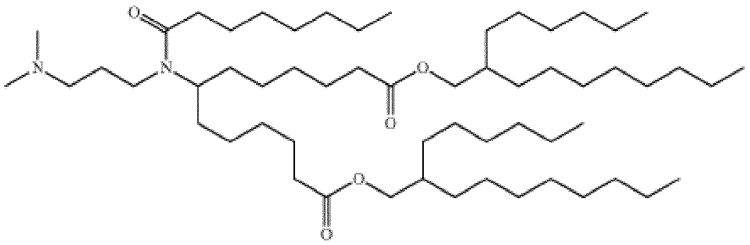
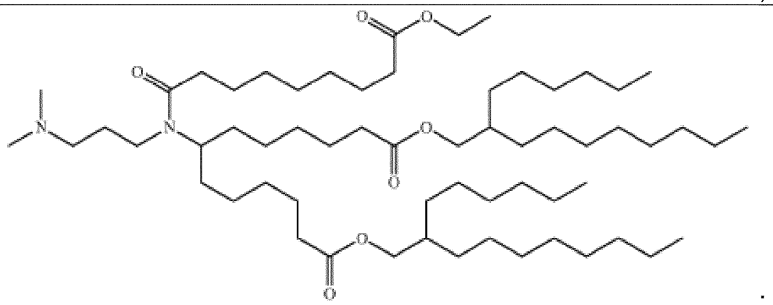
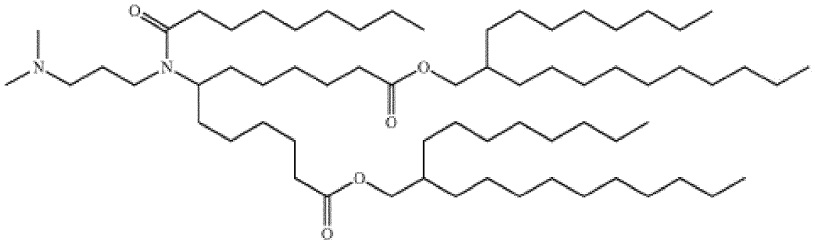
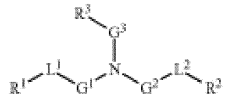
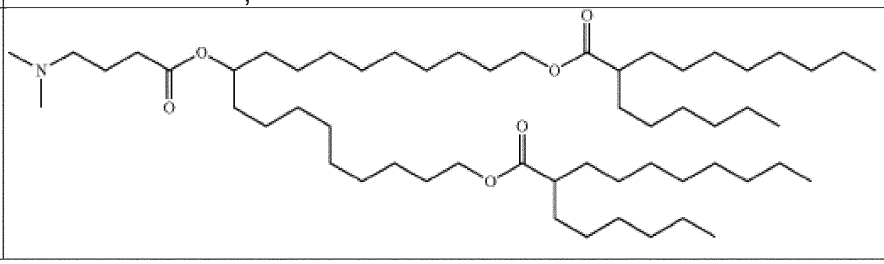
【表５－８】

#	例示的なイオン化可能なカチオン性脂質の構造
37	 ;
38	 ;
39	 ;
40	 ;
41	 ;
42	 ;

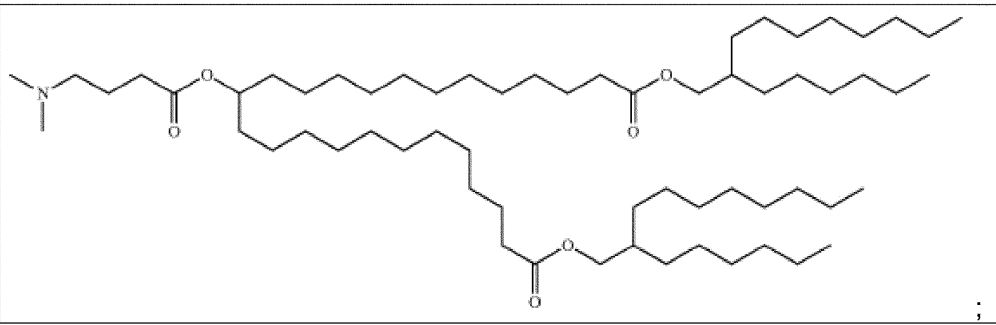
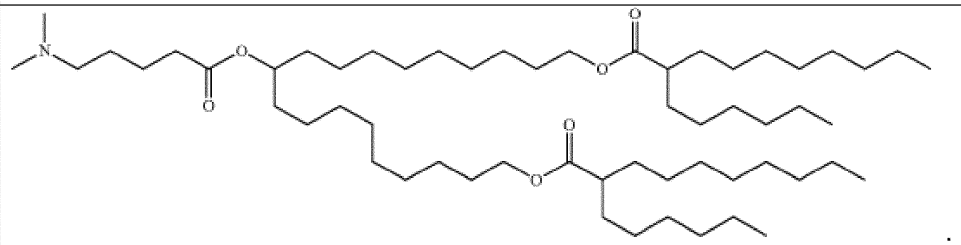
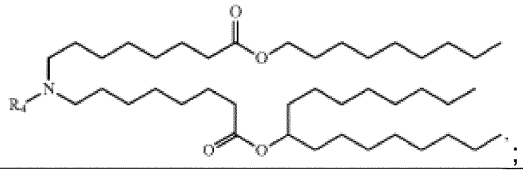
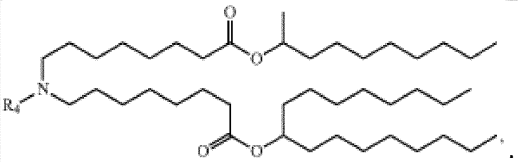
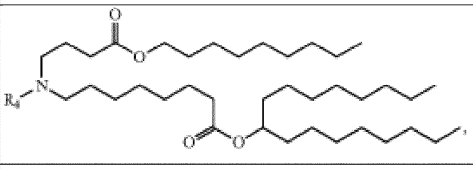
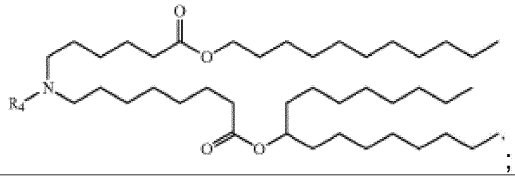
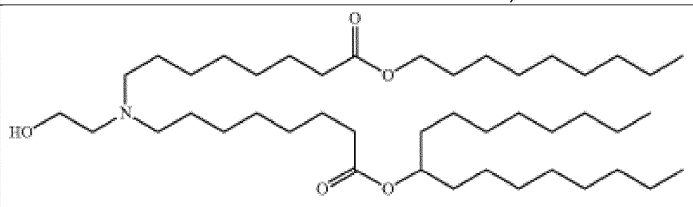
【表５－９】

#	例示的なイオン化可能なカチオン性脂質の構造
43	 ;
44	 ;
45	 ;
46	 ;
47	 ;

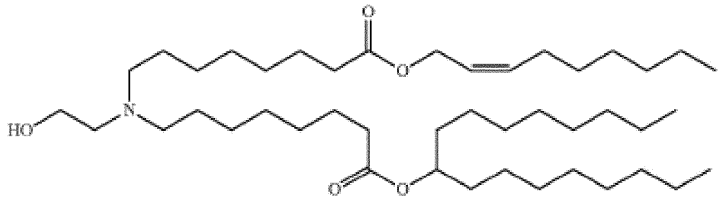
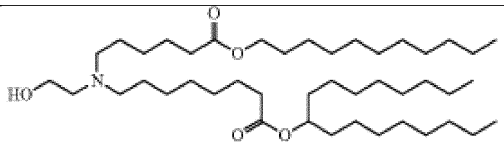
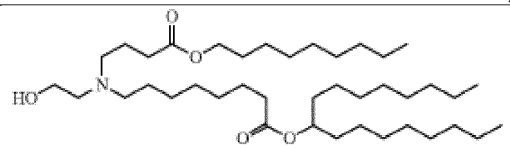
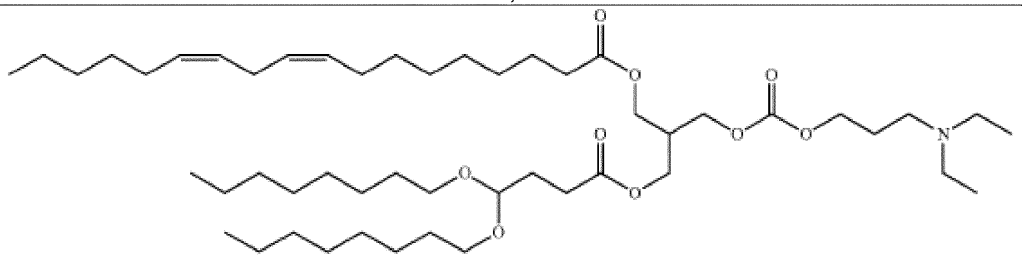
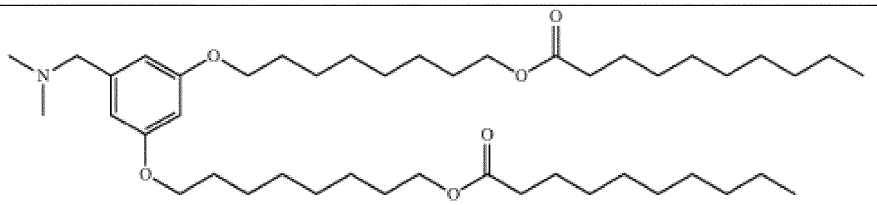
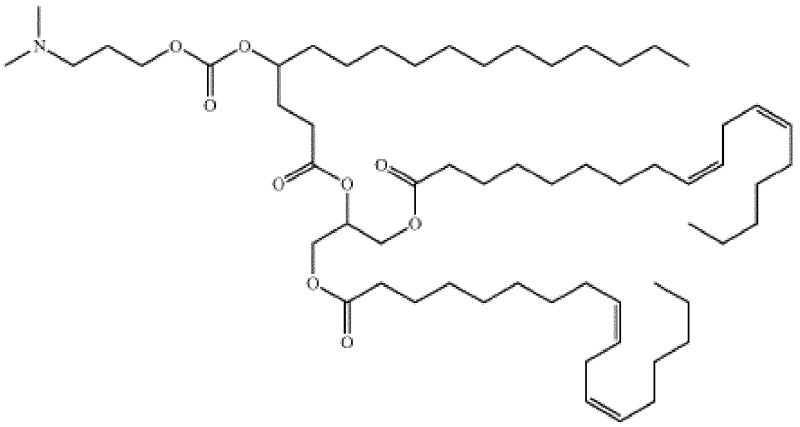
【表５－１０】

#	例示的なイオン化可能なカチオン性脂質の構造
48	 ;
49	 ;
50	 ;
51	 ;
52	 ;
53	 ;

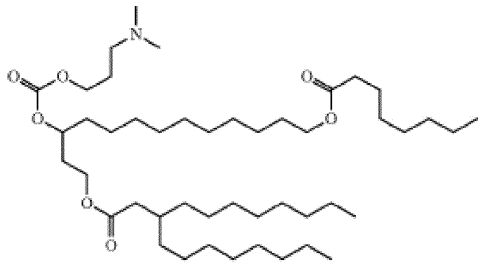
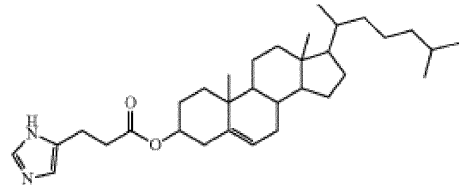
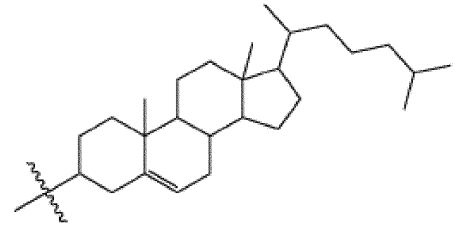
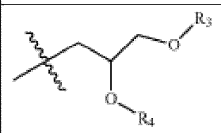
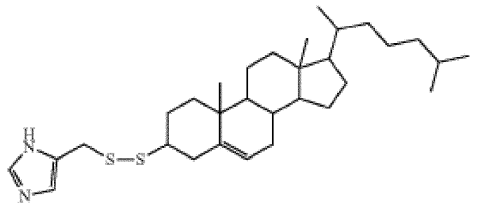
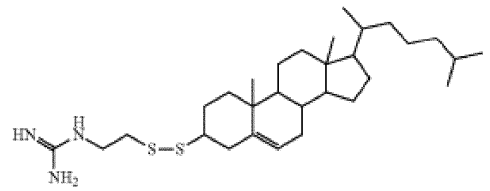
【表５－１１】

#	例示的なイオン化可能なカチオン性脂質の構造
54	 ;
55	 ;
56	 ;
57	 ;
58	 ;
59	 ;
60	 ;

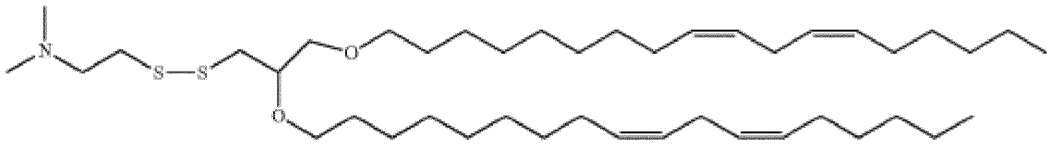
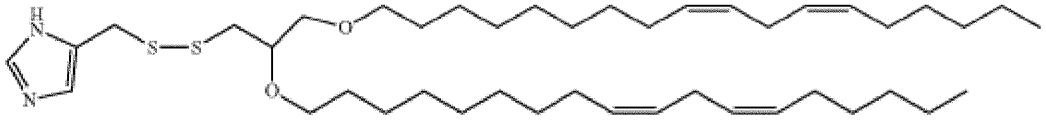
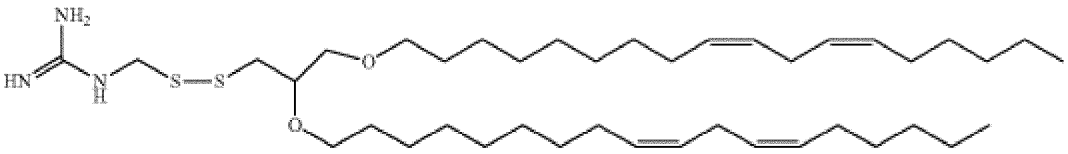
【表５－１２】

#	例示的なイオン化可能なカチオン性脂質の構造
61	 ;
62	 ;
63	 ;
64	 ;
65	 ;
66	 ;

【表５－１３】

#	例示的なイオン化可能なカチオン性脂質の構造
67	 ;
68	 ;
69	 ;
70	 ;
71	 ;
72	(HGT4001)  ;
73	 (HGT4002) ;

【表５－１４】

#	例示的なイオン化可能なカチオン性脂質の構造
74	 (HGT4003) ;
75	 (HGT4004) ;
76	 (HGT4005)

【０１４２】

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、イオン化可能なカチオン性脂質は、約２０～約２３の量で存在する。いくつかの実施形態において、モル百分率は、約２０、２０．５、２１、２１．５、２２、２２．５～約２３、またはそこから誘導可能な任意の範囲である。他の実施形態において、モル百分率は約７．５～約２０である。いくつかの実施形態において、モル百分率は、約７．５、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９～約２０、またはそこから誘導可能な任意の範囲である。

【０１４３】

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約５％～約３０％のモル百分率でイオン化可能なカチオン性脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約１０％～約２５％のモル百分率でイオン化可能なカチオン性脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約１５％～約２０％のモル百分率でイオン化可能なカチオン性脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約１０％～約２０％のモル百分率でイオン化可能なカチオン性脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約２０％～約３０％のモル百分率でイオン化可能なカチオン性脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、少なくとも（約）５％、少なくとも（約）１０％、少なくとも（約）１５％、少なくとも（約）２０％、少なくとも（約）２５％、または少なくとも（約）３０％のモル百分率でイオン化可能なカチオン性脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、多くとも（約）５％、多くとも（約）１０％、多くとも（約）１５％、多くとも（約）２０％、多くとも（約）２５％、または多くとも（約）３０％のモル百分率でイオン化可能なカチオン性脂質を含む。

【０１４４】

選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質（例えば、ナノ粒子）組成物は、標的臓器に優先的に送達される。いくつかの実施形態において、標的臓器は、肺、肺組織または肺細胞である。本明細書で使用される場合、「優先的に送達される」という用語は、送達される際に、投与量の少なくとも２５％（例えば、少なくとも３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、または７５％）で標的臓器（例えば、肺）、組織、または細胞に送達される組成物を指すために使用される。

【０１４５】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、特定の臓器への組成物の選択的送達をもたらす１つ以上の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質を含む。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、C_6～C_{24}の２つ以上のアルキル鎖またはアルケニル鎖を有し得る。

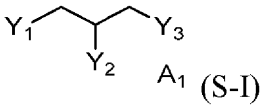
【０１４６】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、永久的に正に帯電した部分を含む。永久的に正に帯電した部分は、ポリヌクレオチドの細胞への送達時にＳＯＲＴ脂質が正の電荷を含むように、生理学的ｐＨで正に帯電していてもよい。いくつかの実施形態において、正に帯電した部分は、第四級アミンまたは第四級アンモニウムイオンである。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、対イオンを含むか、さもなければ対イオンと複合体を形成するか、またはそれと相互作用する。

【０１４７】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、永久カチオン性脂質（すなわち、１つ以上の疎水性成分と永久カチオン性基とを含む）である。永久カチオン性脂質は、ｐＨに関係なく正の電荷を有する基を含有していてもよい。永久カチオン性脂質に使用され得る１つの永久カチオン性基は、第四級アンモニウム基である。永久カチオン性脂質は、構造式：

【化８１】



(S-I)

を含み得、式中、

Y_1、Y_2、またはY_3は、各々独立して、$X_1C(O)R_1$または$X_2N^+R_3R_4R_5$であり、

ただし、Y_1、Y_2、およびY_3のうちの少なくとも１つは、$X_2N^+R_3R_4R_5$であり、

R_1は、C_1～C_{24}アルキル、C_1～C_{24}置換アルキル、C_1～C_{24}アルケニル、C_1～C_{24}置換アルケニルであり、

X_1は、ＯまたはＮR_aであり、式中、R_aは、水素、C_1～C_4アルキル、またはC_1～C_4置換アルキルであり、

X_2は、C_1～C_6アルカンジイルまたはC_1～C_6置換アルカンジイルであり、

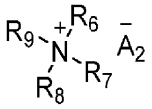
R_3、R_4、およびR_5は、各々独立して、C_1～C_{24}アルキル、C_1～C_{24}置換アルキル、C_1～C_{24}アルケニル、C_1～C_{24}置換アルケニルであり、

A_1は、化合物中の$X_2N^+R_3R_4R_5$基の数に等しい電荷を有するアニオンである。

【０１４８】

ＳＯＲＴ脂質のいくつかの実施形態において、永久カチオン性ＳＯＲＴ脂質は、構造式：

【化８２】



(S-II)

を有し、式中、

R_6～R_9は、各々独立して、C_1～C_{24}アルキル、C_1～C_{24}置換アルキル、C_1～C_{24}アルケニル、C_1～C_{24}置換アルケニルであり、ただし、R_6～R_9のうちの少なくとも１つは、C_8～C_{24}の基であり、

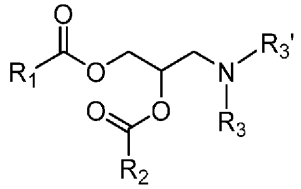
A_2は、一価のアニオンである。

【０１４９】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、イオン化可能なカチオン

性脂質（すなわち、１つ以上の疎水性成分とイオン化可能なカチオン性基とを含む）である。イオン化可能な正に帯電した部分は、生理学的ｐＨで正に帯電していてもよい。イオン化可能なカチオン性脂質において使用され得る１つのイオン化可能なカチオン性基は、第三級アミン基である。脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、構造式：

【化８３】



(S-I'a)

を有し、式中、

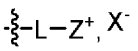
R_1およびR_2は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、

R_3およびR_3'は、各々独立して、アルキル(Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）である。

【０１５０】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、特定の構造のヘッド基を含む。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、構造式：

【化８４】

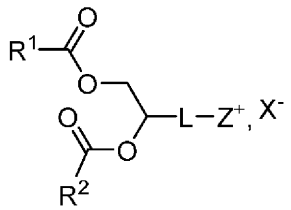


を有するヘッド基を含み、式中、Ｌは、リンカーであり、Z^+は、正に帯電した部分であり、X^-は、対イオンである。いくつかの実施形態において、リンカーは、生分解性リンカーである。生分解性リンカーは、生理学的ｐＨおよび温度下で分解可能であり得る。生分解性リンカーは、対象からのタンパク質または酵素によって分解され得る。いくつかの実施形態において、正に帯電した部分は、第四級アンモニウムイオンまたは第四級アミンである。

【０１５１】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、構造式：

【化８５】

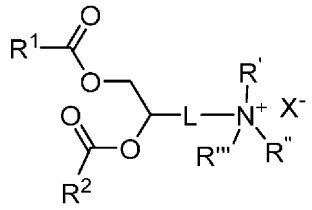


を有し、式中、R^1およびR^2は、各々独立して、任意選択的に置換されたＣ$_6$～Ｃ$_{24}$アルキル、または任意選択的に置換されたＣ$_6$～Ｃ$_{24}$アルケニルである。

【０１５２】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、構造式：

【化８６】

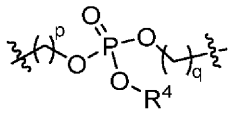


を有する。

【０１５３】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、リンカー（Ｌ）を含む。いくつかの実施形態において、Ｌは、

【化８７】



であり、式中、

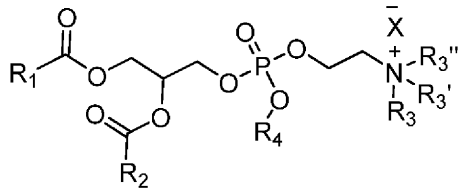
ｐおよびｑは、各々独立して、１、２、または３であり、

Ｒ^{4}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。

【０１５４】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、構造式：

【化８８】



(IA)

を有し、式中、

Ｒ$_{1}$およびＲ$_{2}$は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、

Ｒ$_{3}$、Ｒ$_{3}$’およびＲ$_{3}$’’は、各々独立して、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、

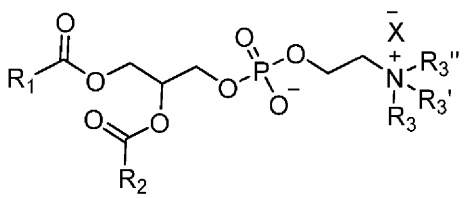
Ｒ$_{4}$は、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、

Ｘ$^{-}$は、一価のアニオンである。

【０１５５】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、ホスファチジルコリン（例えば、１４：０　ＥＰＣ）である。いくつかの実施形態において、ホスファチジルコリン化合物は、

【化８９】



(IA)

のようにさらに定義され、式中、

R_1およびR_2は、各々独立して、アルキル（C８～C２４）、アルケニル（C８～C２４）、またはいずれかの基の置換体であり、
R_3、R_3’およびR_3’’は、各々独立して、アルキル（C≦６）または置換されたアルキル（C≦６）であり、
X^-は、一価のアニオンである。

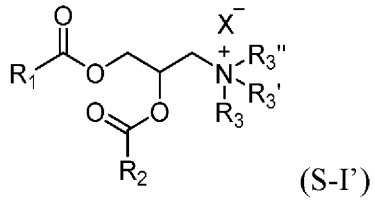
【０１５６】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、ホスホコリン脂質である。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、エチルホスホコリンである。エチルホスホコリンは、例として、これらに限定されるものではないが、１，２－ジミリストレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン、１，２－ジラウロイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン、１－パルミトイル－２－オレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリンであり得る。

【０１５７】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、構造式：

【化９０】



(S-I’)

を有し、式中、
R_1およびR_2は、各々独立して、アルキル（C８～C２４）、アルケニル（C８～C２４）、またはいずれかの基の置換体であり、
R_3、R_3’およびR_3’’は、各々独立して、アルキル（C≦６）または置換されたアルキル（C≦６）であり、
X^-は、一価のアニオンである。

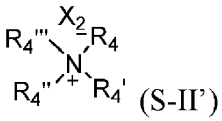
【０１５８】

例として、これに限定されるものではないが、直前の段落の構造式のＳＯＲＴ脂質は、１，２－ジオレオイル－３－トリメチルアンモニウム－プロパン（１８：１　ＤＯＴＡＰ）（例えば、塩化物塩）である。

【０１５９】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、構造式：

【化９１】



(S-II’)

を有し、式中、
R_4およびR_4’は、各々独立して、アルキル（C６～C２４）、アルケニル（C６～C２４）、またはいずれかの基の置換体であり、
R_4’’は、アルキル（C≦２４）、アルケニル（C≦２４）、またはいずれかの基の置換体であり
R_4’’’は、アルキル（C１～C８）、アルケニル（C２～C８）、またはいずれかの基の置換体であり、
X_2は、一価のアニオンである。

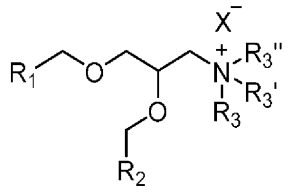
【０１６０】

例として、これに限定されるものではないが、直前の段落の構造式のＳＯＲＴ脂質は、ジメチルジオクタデシルアンモニウム（ＤＤＡＢ）（例えば、臭化物塩）である。

【０１６１】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、構造式：

【化９２】



(S-III)

を有し、式中、

R_1およびR_2は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、

R_3、R_3’およびR_3’’は、各々独立して、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、

X^-は、一価のアニオンである。

【０１６２】

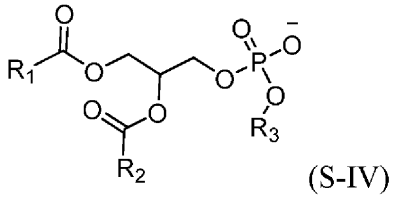
例として、これに限定されるものではないが、直前の段落の構造式のＳＯＲＴ脂質は、Ｎ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＭＡ）である。

【０１６３】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、アニオン性脂質である。

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、構造式：

【化９３】



(S-IV)

を有し、式中、

R_1およびR_2は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、

R_3は、水素、アルキル（Ｃ≦６）、または置換されたアルキル（Ｃ≦６）、または－Y_1－R_4であり、式中、

Y_1は、アルカンジイル（Ｃ≦６）または置換されたアルカンジイル（Ｃ≦６）であり、

R_4は、アシルオキシ（Ｃ≦８～２４）または置換アシルオキシ（Ｃ≦８～２４）である。

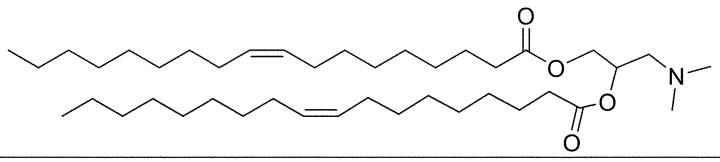
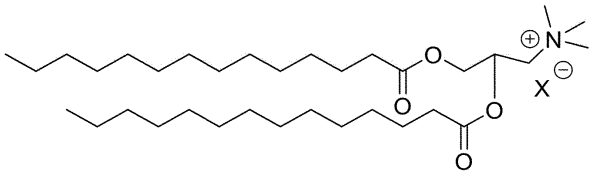
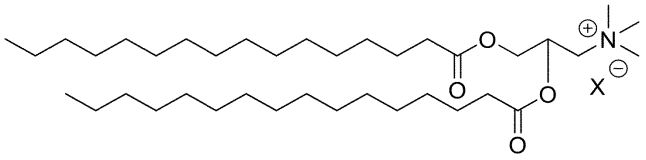
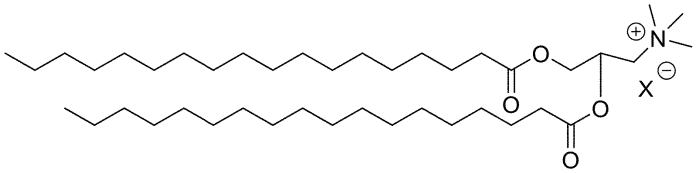
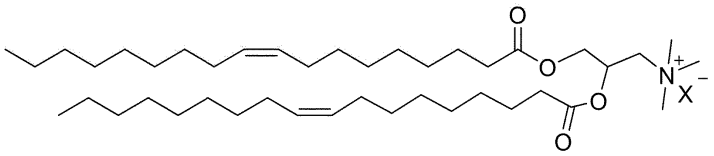
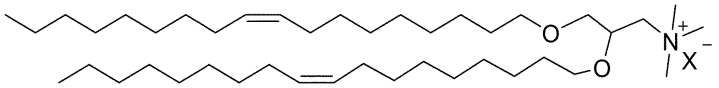
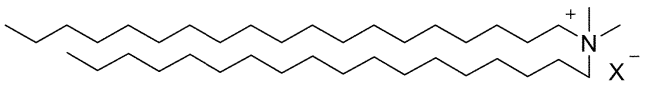
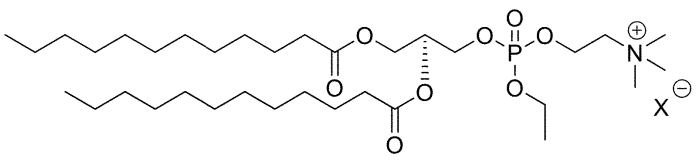
【０１６４】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第６表に記載される脂質から選択される１つ以上を含む。

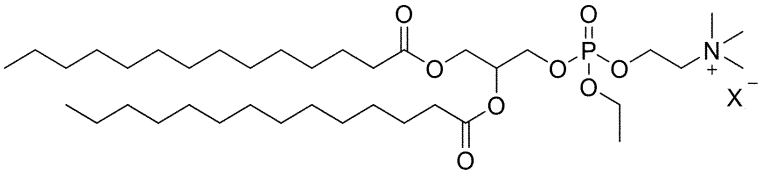
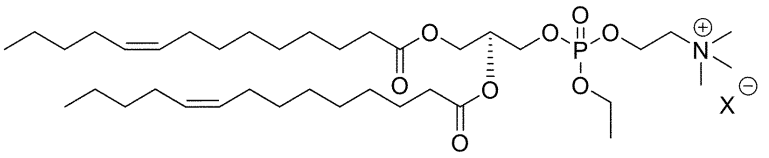
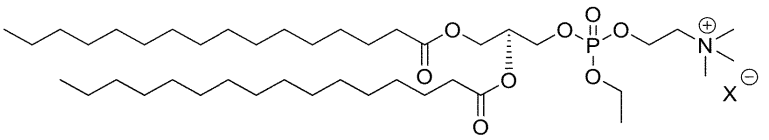
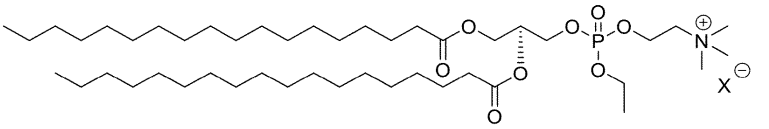
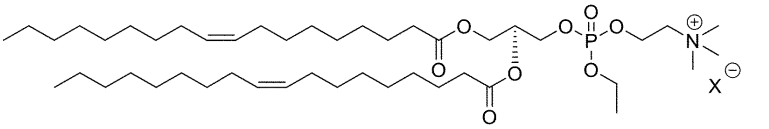
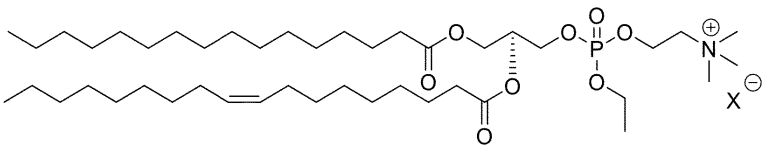
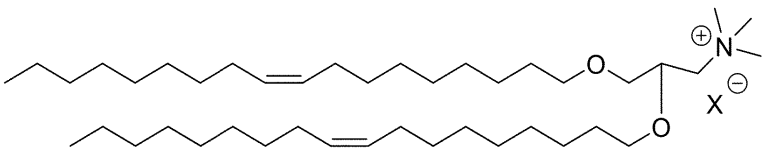
【０１６５】

【表６－１】

第6表. 例示的なSORT脂質

脂質名	構造
1，2－ジオレオイル－3－ジメチルアンモニウム－プロパン（18：1 DODAP）	
1，2－ジミリストイル－3－トリメチルアンモニウム－プロパン（14：0 TAP）（例えば、塩化物塩）	
1，2－ジパルミトイル－3－トリメチルアンモニウム－プロパン（16：0 TAP）（例えば、塩化物塩）	
1，2－ステアロイル－3－トリメチルアンモニウム－プロパン（18：0 TAP）（例えば、塩化物塩）	
1，2－ジオレオイル－3－トリメチルアンモニウム－プロパン（18：1 DOTAP）（例えば、塩化物塩）	
1，2－ジ－O－オクタデセニル－3－トリメチルアンモニウム－プロパン（DOTMA）（例えば、塩化物塩）	
ジメチルジオクタデシルアンモニウム（DDAB）（例えば、臭化物塩）	
1，2－ジラウロイル－sn－グリセロ－3－エチルホスホコリン（12：0 EPC）（例えば、塩化物塩）	

【表６－２】

1，2－ジオレオイル－sn－グリセロ－3－エチルホスホコリン（14:0 EPC）（例えば、塩化物塩）	
1，2－ジミリストレオイル－sn－グリセロ－3－エチルホスホコリン（14:1 EPC）（例えば、トリフラート塩）	
1，2－ジパルミトイル－sn－グリセロ－3－エチルホスホコリン（16:0 EPC）（例えば、塩化物塩）	
1，2－ジステアロイル－sn－グリセロ－3－エチルホスホコリン（18:0 EPC）（例えば、塩化物塩）	
1，2－ジオレオイル－sn－グリセロ－3－エチルホスホコリン（18:1 EPC）（例えば、塩化物塩）	
1－パルミトイル－2－オレオイル－sn－グリセロ－3－エチルホスホコリン（16:0－18:1 EPC）（例えば、塩化物塩）	
1，2－ジ－O－オクタデセニル－3－トリメチルアンモニウム－プロパン（18:1 DOTMA）（例えば、塩化物塩）	

X^-は、対イオン（例えばCl^-、Br^-など）である。

【０１６６】

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約２０％～約６５％のモル百分率でＳＯＲＴ脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約２５％～約６０％のモル百分率でＳＯＲＴ脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約３０％～約５５％のモル百分率でＳＯＲＴ脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約２０％～約５０％のモル百分率でＳＯＲＴ脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約３０％～約６０％のモル百分率でＳＯＲＴ脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約２５

％～約６０％のモル百分率でＳＯＲＴ脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、少なくとも（約）２５％、少なくとも（約）３０％、少なくとも（約）３５％、少なくとも（約）４０％、少なくとも（約）４５％、少なくとも（約）５０％、少なくとも（約）５５％、少なくとも（約）６０％、または少なくとも（約）６５％のモル百分率でＳＯＲＴ脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、多くとも（約）２５％、多くとも（約）３０％、多くとも（約）３５％、多くとも（約）４０％、少なくとも（約）４５％、多くとも（約）５０％、多くとも（約）５５％、多くとも（約）６０％、または多くとも（約）６５％のモル百分率でＳＯＲＴ脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、または６５％のモル百分率、または前述の値のいずれか２つの間の（その２つの値自体も含む）範囲のモル百分率でＳＯＲＴ脂質を含む。

【０１６７】

追加の脂質

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、ステロイドまたはステロイド誘導体、ＰＥＧ脂質、およびリン脂質を含むがこれらに限定されない追加の脂質をさらに含む。

【０１６８】

リン脂質または他の双性イオン脂質

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物はリン脂質をさらに含む。いくつかの実施形態において、リン脂質は、１つもしくは２つの長鎖（例えば、C_6～C_{24}）アルキル基またはアルケニル基と、グリセロールまたはスフィンゴシンと、１つもしくは２つのリン酸基と、任意選択的に有機小分子とを含有し得る。有機小分子は、アミノ酸、糖、またはコリンもしくはエタノールアミンなどのアミノ置換されたアルコキシ基であってもよい。いくつかの実施形態において、リン脂質はホスファチジルコリンである。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ジステアロイルホスファチジルコリンまたはジオレオイルホスファチジルエタノールアミンである。いくつかの実施形態において、他の双性イオン性脂質が使用され、双性イオン性脂質は、正電荷と負電荷との両方を有する脂質および脂質様分子を定義する。

【０１６９】

本脂質組成物のいくつかの実施形態において、リン脂質はエチルホスホコリンではない。

【０１７０】

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、組成物は、約２０～約２３の全脂質組成物に対するリン脂質のモル百分率をさらに含み得る。いくつかの実施形態において、モル百分率は、約２０、２０．５、２１、２１．５、２２、２２．５～約２３、またはそこから誘導可能な任意の範囲である。他の実施形態において、モル百分率は、約７．５～約６０である。いくつかの実施形態において、モル百分率は、約７．５、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９～約２０、またはそこから誘導可能な任意の範囲である。

【０１７１】

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約８％～約２３％のモル百分率でリン脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約１０％～約２０％のモル百分率でリン脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約１５％～約２０％のモル百分率でリン脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約８％～約１５％のモル百分率でリン脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約１０％～約１５％のモル百分率でリン脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約１２％～約１８％のモル百分率でリン脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、

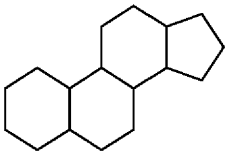
少なくとも（約）８％、少なくとも（約）１０％、少なくとも（約）１２％、少なくとも（約）１５％、少なくとも（約）１８％、少なくとも（約）２０％、または少なくとも（約）２３％のモル百分率でリン脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、多くとも（約）８％、多くとも（約）１０％、多くとも（約）１２％、多くとも（約）１５％、多くとも（約）１８％、多くとも（約）２０％、または多くとも（約）２３％のモル百分率でリン脂質を含む。

【０１７２】

ステロイドまたはステロイド誘導体

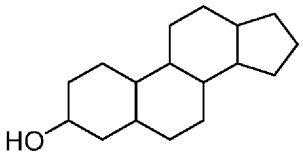
本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、ステロイドまたはステロイド誘導体をさらに含む。いくつかの実施形態において、ステロイドまたはステロイド誘導体は、任意のステロイドまたはステロイド誘導体を含む。本明細書で使用される場合、いくつかの実施形態において、「ステロイド」という用語は、アルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、オキソ基、アシル基、または２つ以上の炭素原子間の二重結合を含む１つ以上の置換基をさらに含み得る、４環１７炭素環状構造を有する化合物のクラスである。一態様において、ステロイドの環構造は、式

【化９４】



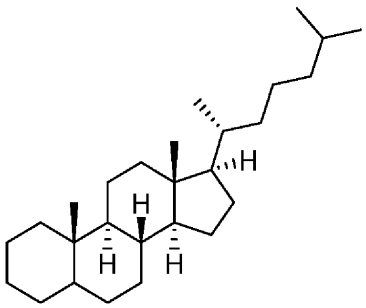
で示されるように、３つの縮合シクロヘキシル環および縮合シクロペンチル環を含む。いくつかの実施形態において、ステロイド誘導体は、１つ以上の非アルキル置換を有する上記の環構造を含む。いくつかの実施形態において、ステロイドまたはステロイド誘導体は、式が

【化９５】



のようにさらに定義されるステロールである。本出願のいくつかの実施形態において、ステロイドまたはステロイド誘導体は、コレスタンまたはコレスタン誘導体である。コレスタンにおいて、環構造は、式

【化９６】



でさらにさらに定義される。上記のように、コレスタン誘導体は、上記環系の１つ以上の非アルキル置換を含む。いくつかの実施形態において、コレスタンまたはコレスタン誘導体は、コレステンもしくはコレステン誘導体、またはステロールもしくはステロール誘導体である。他の実施形態において、コレスタンまたはコレスタン誘導体は、コレステンおよびステロールまたはそれらの誘導体の両方である。

【０１７３】

脂質組成物のいくつかの実施形態において、組成物は、約４０～約４６の全脂質組成物に対するステロイドのモル百分率をさらに含み得る。いくつかの実施形態において、モル百分率は、約４０、４１、４２、４３、４４、４５～約４６、またはそこから誘導可能な任意の範囲である。他の実施形態において、全脂質組成物に対するステロイドのモル百分率は、約１５～約４０である。いくつかの実施形態において、モル百分率は、１５、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、もしくは４０、またはそこから誘導可能な任意の範囲である。

【０１７４】

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約１５％～約４６％のモル百分率でステロイドまたはステロイド誘導体を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約２０％～約４０％のモル百分率でステロイドまたはステロイド誘導体を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約２５％～約３５％のモル百分率でステロイドまたはステロイド誘導体を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約３０％～約４０％のモル百分率でステロイドまたはステロイド誘導体を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約２０％～約３０％のモル百分率でステロイドまたはステロイド誘導体を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、少なくとも（約）１５％、少なくとも（約）２０％、少なくとも（約）２５％、少なくとも（約）３０％、少なくとも（約）３５％、少なくとも（約）４０％、少なくとも（約）４５％、または少なくとも（約）４６％のモル百分率でステロイドまたはステロイド誘導体を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、多くとも（約）１５％、多くとも（約）２０％、多くとも（約）２５％、多くとも（約）３０％、多くとも（約）３５％、多くとも（約）４０％、多くとも（約）４５％、または多くとも（約）４６％のモル百分率でステロイドまたはステロイド誘導体を含む。

【０１７５】

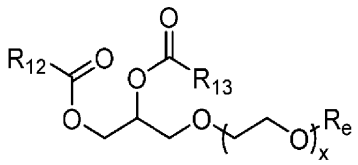
ポリマー複合脂質（Polymer-Conjugated Lipids）

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物はポリマー複合脂質をさらに含む。いくつかの実施形態において、ポリマー複合脂質はＰＥＧ脂質である。いくつかの実施形態において、ＰＥＧ脂質は、グリセロール基に結合したＰＥＧ鎖も含むジグリセリドである。他の実施形態において、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ鎖を有するリンカー基に結合した１つ以上のC_6～C_{24}長鎖アルキル基もしくはアルケニル基またはC_6～C_{24}脂肪酸基を含有する化合物である。ＰＥＧ脂質のいくつかの非限定的な例としては、ＰＥＧ修飾ホスファチジルエタノールアミンおよびホスファチジン酸、ＰＥＧセラミド複合体、ＰＥＧ修飾ジアルキルアミンおよびＰＥＧ修飾１，２－ジアシルオキシプロパン－３－アミン、ＰＥＧ修飾ジアシルグリセロールおよびジアルキルグリセロールが挙げられる。いくつかの実施形態において、ＰＥＧ修飾ジアステアロイルホスファチジルエタノールアミンまたはＰＥＧ修飾ジミリストイル－ｓｎ－グリセロール。いくつかの実施形態において、ＰＥＧ修飾は、脂質のＰＥＧ成分の分子量によって測定される。いくつかの実施形態において、ＰＥＧ修飾は、約１００～約１５，０００の分子量を有する。いくつかの実施形態において、分子量は、約２００～約５００、約４００～約５，０００、約５００～約３，０００、または約１，２００～約３，０００である。ＰＥＧ修飾の分子量は、約１００、２００、４００、５００、６００、８００、１，０００、１，２５０、１，５００、１，７５０、２，０００、２，２５０、２，５００、２，７５０、３，０００、３，５００、４，０００、４，５００、５，０００、６，０００、７，０００、８，０００、９，０００、１０，０００、１２，５００～約１５，０００である。本出願において使用され得る脂質のいくつかの非限定的な例は、米国特許第５，８２０，８７３号明細書、国際公開第２０１０／１４１０６９号、または米国特許第８，４５０，２９８号明細書によって教示されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

【０１７６】

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＰＥＧ脂質は、構造式：

【化９７】

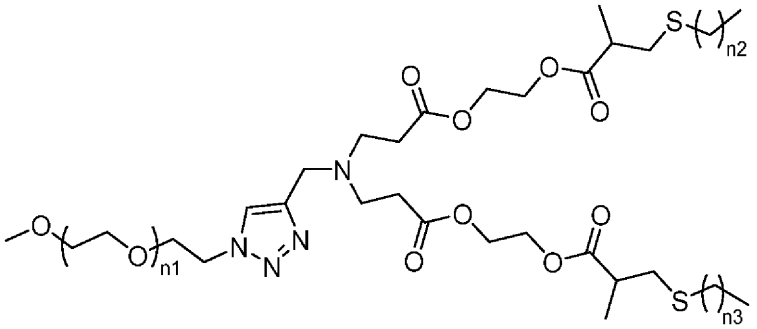


を有し、式中、Ｒ１２およびＲ１３は、各々独立して、アルキル（Ｃ≦２４）、アルケニル（Ｃ≦２４）、またはこれらの基のいずれかの置換体であり、Ｒｅは、水素、アルキル（Ｃ≦８）、または置換されたアルキル（Ｃ≦８）であり、ｘは１～２５０である。いくつかの実施形態において、Ｒｅは、メチルなどのアルキル（Ｃ≦８）である。Ｒ１２およびＲ１３は、各々独立して、アルキル（Ｃ≦４～２０）である。いくつかの実施形態において、ｘは５～２５０である。いくつかの実施形態において、ｘは５～１２５であるか、またはｘは１００～２５０である。いくつかの実施形態において、ＰＥＧ脂質は、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロール、メトキシポリエチレングリコールである。

【０１７７】

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、ＰＥＧ脂質は、構造式：

【化９８】



を有し、式中、ｎ１は、１～１００の整数であり、ｎ２およびｎ３は、各々独立して、１～２９の整数から選択される。いくつかの実施形態において、ｎ１は、５、１０、１５、２０、２５、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、もしくは１００、またはそこから誘導可能な任意の範囲である。いくつかの実施形態において、ｎ１は、約３０～約５０である。いくつかの実施形態において、ｎ２は、５～２３である。いくつかの実施形態において、ｎ２は、１１～約１７である。いくつかの実施形態において、ｎ３は、５～２３である。いくつかの実施形態において、ｎ３は、１１～約１７である。

【０１７８】

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、組成物は、約４．０～約４．６の全脂質組成物に対するＰＥＧ脂質のモル百分率をさらに含み得る。いくつかの実施形態において、モル百分率は、約４．０、４．１、４．２、４．３、４．４、４．５～約４．６、またはそこから誘導可能な任意の範囲である。他の実施形態において、モル百分率は、約１．５～約４．０である。いくつかの実施形態において、モル百分率は、約１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５～約４．０、またはそこから誘導可能な任意の範囲である。

【０１７９】

本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約０．５％～約１０％のモル百分率でポリマー複合脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約１％～約１０％のモル百分率でポリマー複合脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約２％～約１０％のモル百分率でポリマー複合脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において

、脂質組成物は、約１％～約８％のモル百分率でポリマー複合脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約２％～約７％のモル百分率でポリマー複合脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約３％～約５％のモル百分率でポリマー複合脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約５％～約１０％のモル百分率でポリマー複合脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、少なくとも（約）０．５％、少なくとも（約）１％、少なくとも（約）１．５％、少なくとも（約）２％、少なくとも（約）２．５％、少なくとも（約）３％、少なくとも（約）３．５％、少なくとも（約）４％、少なくとも（約）４．５％、少なくとも（約）５％、少なくとも（約）５．５％、少なくとも（約）６％、少なくとも（約）６．５％、少なくとも（約）７％、少なくとも（約）７．５％、少なくとも（約）８％、少なくとも（約）８．５％、少なくとも（約）９％、少なくとも（約）９．５％、または少なくとも（約）１０％のモル百分率でポリマー複合脂質を含む。本出願の脂質組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、多くとも（約）０．５％、多くとも（約）１％、多くとも（約）１．５％、多くとも（約）２％、多くとも（約）２．５％、多くとも（約）３％、多くとも（約）３．５％、多くとも（約）４％、多くとも（約）４．５％、多くとも（約）５％、多くとも（約）５．５％、多くとも（約）６％、多くとも（約）６．５％、多くとも（約）７％、多くとも（約）７．５％、多くとも（約）８％、多くとも（約）８．５％、多くとも（約）９％、多くとも（約）９．５％、または多くとも（約）１０％のモル百分率でポリマー複合脂質を含む。

【０１８０】

医薬組成物

治療剤または予防剤

別の態様において、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載される脂質組成物と組み合わされた治療剤（または予防剤）を含む医薬組成物である。

【０１８１】

医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）は、化合物、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、化合物、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、またはそれらの組み合わせは、本明細書に記載される医薬組成物によって処置される細胞または対象に対して外因性または異種性である。いくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）は、本明細書に記載される化合物を含む。いくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）は、本明細書に記載されるポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）は、本明細書に記載されるポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）は、化合物、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、またはそれらの組み合わせを含む。

【０１８２】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、喘息、ＣＯＰＤ、または肺癌などの肺疾患を処置するための治療剤（または予防剤）を含む。いくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）は、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、またはデキサメタゾンなどのステロイドを含む。いくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）は、アブラキサン、アファチニブジマレイン酸塩、アフィニトール、アフィニトール分散錠（Afinitor Disperz）、アレセンサ、アレクチニブ、アリムタ、アルンブリグ、アテゾリズマブ、アバスチン、ベバシズマブ、ブリガチニブ、カプマチニブ塩酸塩、カルボプラチン、セリチニブ、クリゾチニブ、サイラムザ、ダブラフェニブメシル酸塩、ダコミチニブ、ドセタキセル、ドキソルビシン塩酸塩、デュルバルマブ、エントレクチニブ、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、ガブレト（Gavreto）、ゲフィチニブ、ジオトリフ（Gilotrif）、ゲムシタビン、イピリムマブ、イレッサ、キイトルーダ、ロルブレナ、メキニスト、メトトレキサートナトリウム、ネシツムマブ、ニボルマブ、オシメルチニブメシル酸塩、パクリタキセル、ペムブロリズマブ、ペメトレキ

セドジナトリウム、プラルセチニブ、ラムシルマブ、レットヴィモ、セルペルカチニブ、タブレクタ、タフィンラー、タグリッソ、トラメチニブジメチルスルホキシド、ビジンプロ、ビノレルビン酒石酸塩、ザーコリ、ヤーボイ、ジラベブ（Ｚｉｒａｂｅｖ）、ジカディア、カルボプラチン、ゲムシタビン－シスプラチン、アフィニトール、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、エトポホス、エトポシド、ハイカムチン、イムフィンジ、キイトルーダ、ルルビネクテジン、メトトレキサートナトリウム、ニボルマブ、オプジーボ、ペンブロリズマブ、テセントリク、トポテカン塩酸塩、トレキソール、またはゼプゼルカを含む。化合物を含む治療剤（または予防剤）の他の非限定的な例としては、７－メトキシプテリジン、７－メチルプテリジン、アバカビル、アバファンギン、アバレリクス、アセブトロール、アセナフテン、アセトアミノフェン、アセトアニリド、アセタゾラミド、アセトヘキサミド、アセトレチン、アクリバスチン、アデニン、アデノシン、アラトロフロキサシン、アルベンダゾール、アルブテロール、アルクロフェナク、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アルフゾシン、アリトレチノイン、アロバルビタール、アロプリノール、オールトランスレチノイン酸（ＡＴＲＡ）、アロキシプリン、アルプラゾラム、アルプレノロール、アルトレタミン、アミホスチン、アミロリド、アミノグルテチミド、アミノピリン、アミオダロン塩酸塩、アミトリプチリン、アムロジピン、アモバルビタール、アモジアキン、アモキサピン、アンフェタミン、アムホテリシン、アムホテリシンＢ、アンピシリン、アンプレナビル、アムサクリン、アミル硝酸塩、アミロバルビトン、アナストロゾール、アンリノン、アントラセン、アントラサイクリン、アプロバルビタール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アスピリン、アステミゾール、アテノロール、アトルバスタチン、アトバコン、アトラジン、アトロピン、アトロピン、アザチオプリン、オーラノフィン、アザシチジン、アザプロパゾン、アザチオプリン、アジンタミド、アジスロマイシン、アズトレオナム、バクロフェン、バルビトン、ＢＣＧ　Ｌｉｖｅ、ベクラミド、ベクロメタゾン、ベンドロフルメチアジド、ベネゼプリル、ベニジピン、ベノリラート、ベンペリドール、ベンタゼパム、ベンズアミド、ベンザントラセン、ベンザチンペニシリン、ベンザヘキソールＨＣｌ、ベンズニダゾール、ベンゾジアゼピン、安息香酸、ヒドロキシナフトエ酸ベフェニウム、ベタメタゾン、ベバシズマブ（アバスチン）、ベキサロテン、ベザフィブラート、ビカルタミド、ビホナゾール、ビペリデン、ビサコジル、ビサントレン、ブレオマイシン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブリンゾラミド、ブロマゼパム、ブロモクリプチンメシル酸塩、ブロムペリドール、ブロチゾラム、ブデソニド、ブメタニド、ブプロピオン、ブスルファン、ブタルビタール、ブタンベン、ブテナフィンＨＣｌ、ブトバルビトン、ブトバルビトン（ブテタール）、ブトコナゾール、ブトコナゾール硝酸塩、ブチルパラベン、カフェイン、カルシフェジオール、カルシプロトリエン、カルシトリオール、カルステロン、カンベンダゾール、カンフル、カンプトテシン、カンプトテシンアナログ、カンデサルタン、カペシタビン、カプサイシン、カプトプリル、カルバマゼピン、カルビマゾール、カルボフラン、カルボプラチン、カルブロマル、カリマゾール、カルムスチン、セファマンドール、セファゾリン、セフィキシム、セフタジジム、セフロキシムアキセチル、セレコキシブ、セフラジン、セリバスタチン、セトリジン、セツキシマブ、クロラムブシル、クロラムフェニコール、クロルジアゼポキシド、クロルメチアゾール、クロロキン、クロロチアジド、クロルフェニラミン、クロルプログアニルＨＣｌ、クロルプロマジン、クロルプロパミド、クロルプロチキセン、クロルピリホス、クロルテトラサイクリン、クロルタリドン、クロルゾキサゾン、コレカルシフェロール、クリセン、シロスタゾール、シメチジン、シナリジン、シノキサシン、シプロフィブラート、シプロフロキサシンＨＣｌ、シサプリド、シスプラチン、シタロプラム、クラドリビン、クラリスロマイシン、クレマスチンフマル酸塩、クリオキノール、クロバザム、クロファラビン、クロファジミン、クロフィブラート、クロミフェンクエン酸塩、クロミプラミン、クロナゼパム、クロピドグレル、クロチアゼパム、クロトリマゾール、クロトリマゾール、クロキサシリン、クロザピン、コカイン、コデイン、コルヒチン、コリスチン、複合エストロゲン、コルチコステロン、コルチゾン、コルチゾン酢酸塩、シクリジン、シクロバルビタール、シクロベンザプリン、シクロブタン－スピロバルビツール酸塩、シクロエタン－スピロ

バルビツール酸塩、シクロヘプタン－スピロバルビツール酸塩、シクロヘキサン－スピロバルビツール酸塩、シクロペンタン－スピロバルビツール酸塩、シクロホスファミド、シクロプロパン－スピロバルビツール酸塩、シクロセリン、シクロスポリン、シプロヘプタジン、シタラビン、シトシン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダナゾール、ダントロン、ダントロレンナトリウム、ダプソン、ダルベポエチンアルファ、ダロジピン、ダウノルビシン、デコキネート、デヒドロエピアンドロステロン、デラビルジン、デメクロサイクリン、デニロイキン、デオキシコルチコステロン、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、デキサンフェタミン、デクスクロルフェニラミン、デクスフェンフルラミン、デクスラゾキサン、デクストロプロポキシフェン、ジアモルフィン、ジアトリゾ酸（diatrizoic acid）、ジアゼパム、ジアゾキシド、ジクロロフェン、ジクロロプロップ、ジクロフェナク、ジクマロール、ジダノシン、ジフルニサル、ジギトキシン、ジゴキシン、ジヒドロコデイン、ジヒドロエキリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、ジヨードヒドロキシキノリン、ジルチアゼムＨＣｌ、フロ酸ジロキサニド、ジメンヒドリナート、ジモルホラミン、ジニトールミド、ジオスゲニン、ジフェノキシラートＨＣｌ、ジフェニル、ジピリダモール、ジリスロマイシン、ジソピラミド、ジスルフィラム、ジウロン、ドセタキセル、ドンペリドン、ドネペジル、ドキサゾシン、ドキサゾシンＨＣｌ、ドキソルビシン、ドキシサイクリン、ドロモスタノロンプロピオン酸塩、ドロペリドール、ジフィリン、エキノキャンディン、エコナゾール、エコナゾール硝酸塩、エファビレンツ、エリプチシン、エナラプリル、エンリモマブ、エノキシモン、エピネフリン、エピポドフィロトキシン誘導体、エピルビシン、エポエチンアルファ、エポサルタン、エクイレニン、エクイリン、エルゴカルシフェロール、エルゴタミン酒石酸塩、エルロチニブ、エリスロマイシン、エストラジオール、エストラムスチン、エストリオール、エストロン、エタクリン酸、エタンブトール、エチナメート、エチオナミド、エトプロパジンＨＣｌ、４－アミノ安息香酸エチル（ベンゾカイン）、エチルパラベン、エチニルエストラジオール、エトドラク、エトミダート、エトポシド、エトレチナート、エキセメスタン、フェルバメート、フェロジピン、フェンベンダゾール、フェンブコナゾール、フェンブフェン、フェンクロルホス、フェンクロフェナク、フェンフルラミン、フェノフィブラート、フェノルデパム、フェノプロフェンカルシウム、フェノキシカルブ、フェンピクロニル、フェンタニル、フェンチコナゾール、フェキソフェナジン、フィルグラスチム、フィナステリド、フレカミド酢酸塩、フロクスリジン、フルダラビン、フルコナゾール、フルコナゾール、フルシトシン、フルジオキソニル、フルドロコルチゾン、フルドロコルチゾン酢酸エステル、フルフェナム酸、フルナニゾン、フルナリジンＨＣｌ、フルニソリド、フルニトラゼパム、フルオコルトロン、フルオメツロン、フルオレン、フルオロウラシル、フルオキセチンＨＣｌ、フルオキシメステロン、フルペンチキソールデカン酸塩、フルフェンチキソールデカン酸塩、フルラゼパム、フルルビプロフェン、フルチカゾンプロピオン酸エステル、フルバスタチン、
葉酸、ホシノプリル、ホスフェニトインナトリウム、フロバトリプタン、フロセミド、フルベストラント、フラゾリドン、ガバペンチン、Ｇ－ＢＨＣ（リンデン）、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムフィブロジル、ゲムツズマブ、グラフェニン、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、グリピジド、グルテチミド、グリブリド、グリセリルトリニトレート（ニトログリセリン）、ゴセレリン酢酸塩、グレパフロキサシン、グリセオフルビン、グアイフェネシン、グアナベンズ酢酸塩、グアニン、ハロファントリンＨＣｌ、ハロペリドール、ヒドロクロロチアジド、ヘプタバルビタール、ヘロイン、ヘスペレチン、ヘキサクロロベンゼン、ヘキセタール、ヒストレリン酢酸塩、ヒドロコルチゾン、ヒドロフルメチアジド、ヒドロキシ尿素、ヒヨスチアミン、ヒポキサンチン、イブリツモマブ、イブプロフェン、イダルビシン、イドブタール、イホスファミド、イヒドロエキレニン（ihydroequilenin）、イマチニブメシル酸塩、イミペネム、インダパミド、インジナビル、インドメタシン、インドプロフェン、インターフェロンアルファ－２ａ、インターフェロンアルファ－２ｂ、ヨードアミド、イオパノ酸、イプロジオン、イルベサルタン、イリノテカン、イサブコナゾール、イソカルボキサジド、イソコナゾール、イソグアニン

、イソニアジド、イソプロピルバルビツール酸塩、イソプロツロン、イソソルビド二硝酸塩、イソソルビド一硝酸塩、イズラジピン、イトラコナゾール、イトラコナゾール、イトラコナゾール（Ｉｔｒａ）、イベルメクチン、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトロラク、ケリン、ラベタロール、ラミブジン、ラモトリギン、ラナトシドＣ、ラノスプラゾール、Ｌ－ＤＯＰＡ、レフルノミド、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド酢酸塩、レバミゾール、レボフロキサシン、リドカイン、リヌロン、リシノプリル、ロメフロキサシン、ロムスチン、ロペラミド、ロラタジン、ロラゼパム、ロレフロキサシン、ロルメタゼパム、ロサルタンメシル酸塩、ロバスタチン、リスリドマレイン酸塩、マプロチリンＨＣｌ、マジンドール、メベンダゾール、メクリジンＨＣｌ、メクロフェナム酸、メダゼパム、メディゴキシン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、メフェナム酸、メフロキンＨＣｌ、メゲストロール酢酸エステル、メルファラン、メペンゾラート臭化物、メプロバメート、メプタジノール、メルカプトプリン、メサラジン、メスナ、メソリダジン、メストラノール、メタドン、メタカロン、メトカルバモール、メトイン、メトトレキサート、メトキサレン、メスキシミド、メチクロチアジド、メチルフェニデート、メチルフェノバルビトン、ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチル、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、メチプリロン、メチルセルジドマレイン酸塩、メトクロプラミド、メトラゾン、メトプロロール、メトロニダゾール、ミアンセリンＨＣｌ、ミコナゾール、ミダゾラム、ミフェプリストン、ミグリトール、ミノサイクリン、ミノキシジル、マイトマイシンＣ、ミトタン、ミトキサントロン、モフェチルミコフェノラート、モリンドン、モンテルカスト、モルヒネ、モキシフロキサシンＨＣｌ、ナブメトン、ナドロール、ナルブフィン、ナリジクス酸、ナンドロロン、ナフタセン、ナフタレン、ナプロキセン、ナラトリプタンＨＣｌ、ナタマイシン、ネララビン、ネルフィナビル、ネビラピン、ニカルジピンＨＣｌ、ニコチンアミド、ニコチン酸、ニコウマロン、ニフェジピン、ニルタミド、ニモジピン、ニモラゾール、ニソルジピン、ニトラゼパム、ニトロフラントイン、ニトロフラゾン、ニザチジン、ノフェツモマブ、ノルエチステロン、ノルフロキサシン、ノルゲストレル、ノルトリプチリンＨＣｌ、ナイスタチン、エストラジオール、オフロキサシン、オランザピン、オメプラゾール、オモコナゾール、オンダンセトロンＨＣｌ、オプレルベキン、オルニダゾール、オキサリプラチン、オキサムニキン、オキサンテレンボネート（oxantelembonate）、オキサプロジン、オキサトミド、オキサゼパム、オキシカルバゼピン、オキシフェンダゾール、オキシコナゾール、オキシプレノロール、オキシフェンブタゾン、オキシフェンサイクリミンＨＣｌ、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロネート、ｐ－アミノサリチル酸、パントプラゾール、パラメタジオン、パロキセチンＨＣｌ、ペグアデマーゼ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペニシラミン、ペンタエリスリトール四硝酸塩、ペンタゾシン、ペンタゾシン、ペントバルビタール、ペントバルビトン、ペントスタチン、ペントキシフィリン、ペルフェナジン、ペルフェナジンピモジド、ペリレン、フェナセミド、フェナセチン、フェナントレン、フェニンジオン、フェノバルビタール、フェノールバルビトン、フェノールフタレイン、フェノキシベンザミン、フェノキシベンザミンＨＣｌ、フェノキシメチルペニシリン、フェンスキシミド、フェニルブタゾン、フェニトイン、ピンドロール、ピオグリタゾン、ピポブロマン、ピロキシカム、ピゾチフェンマレイン酸塩、白金化合物、プリカマイシン、ポリエン、ポリミキシンＢ、ポルフィマーナトリウム、ポサコナゾール（Ｐｏｓａ）、プラミペキソール、プラステロン、プラバスタチン、プラジカンテル、プラゾシン、プラゾシンＨＣｌ、プレドニゾロン、プレドニゾン、プリミドン、プロバルビタール、プロベネシド、プロブコール、プロカルバジン、プロクロルペラジン、プロゲステロン、プログアニルＨＣｌ、プロメタジン、プロポフォール、プロポクスル、プロプラノロール、プロピルパラベン、プロピルチオウラシル、プロスタグランジン、プソイドエフェドリン、プテリジン－２－メチルチオール、プテリジン－２－チオール、プテリジン－４－メチルチオール、プテリジン－４－チオール、プテリジン－７－メチルチオール、プテリジン－７－チオール、ピランテレンボネート（pyrantelembonate）、ピラジンアミド、ピレン、ピリドスチグミン、ピリメタミン、クエチアピン、キナクリン、キナプ

リル、キニジン、キニジン硫酸塩、キニーネ、キニーネ硫酸塩、ラベプラゾールナトリウム、ラニチジンＨＣｌ、ラスブリカーゼ、ラブコナゾール、レパグリニド、レポサール、レセルピン、レチノイド、リファブチン、リファンピシン、リファペンチン、リメキソロン、リスペリドン、リトナビル、リツキシマブ、リザトリプタン安息香酸塩、ロフェコキシブ、ロピニロールＨＣｌ、ロシグリタゾン、サッカリン、サルブタモール、サリチルアミド、サリチル酸、サキナビル、サルグラモスチム、セクブタバルビタール、セコバルビタール、セルタコナゾール、セルチンドール、セルトラリンＨＣｌ、シンバスタチン、シロリムス、ソラフェニブ、スパルフロキサシン、スピラマイシン、スピロノラクトン、スタノロン、スタノゾロール、スタブジン、スチルベストロール、ストレプトゾシン、ストリキニーネ、スルコナゾール、スルコナゾール硝酸塩、スルファセトアミド、スルファジアジン、スルファメラジン、スルファメタジン、スルファメトキサゾール、スルファニルアミド、スルファチアゾール、スリンダク、スルファベンザミド、スルファアセトアミド、スルファジアジン、スルファドキシン、スルファフラゾール、スルファメラジン、スルファメトキサゾール、スルファピリジン、スルファサラジン、スルフィンピラゾン、スルピリド、スルチアム、コハク酸スマトリプタン、マレイン酸スニチニブ、タクリン、タクロリムス、タルブタール、タモキシフェンクエン酸塩、タムロシン、タルグレチン、タキサン、タザロテン、テルミサルタン、テマゼパム、テモゾロミド、テニポシド、テノキシカム、テラゾシン、テラゾシンＨＣｌ、テルビナフィンＨＣｌ、テルブタリン硫酸塩、テルコナゾール、テルフェナジン、テストラクトン、テストステロン、テトラサイクリン、テトラヒドロカンナビノール、テトロキソプリム、サリドマイド、テバイン、テオブロミン、テオフィリン、チアベンダゾール、チアンフェニコール、チオグアニン、チオリダジン、チオテパ、トトイン（thotoin）、チミン、チアガビンＨＣｌ、チボロン、チクロピジン、チニダゾール、チオコナゾール、チロフィバン、チザニジンＨＣｌ、トラザミド、トルブタミド、トルカポン、トピラマート、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラマドール、トラスツズマブ、トラゾドンＨＣｌ、トレチノイン、トリアムシノロン、トリアムテレン、トリアゾラム、トリアゾール、トリフルプロマジン、トリメトプリム、トリミプラミンマレイン酸塩、トリフェニレン、トログリタゾン、トロメタミン、トロピカミド、トロバフロキサシン、チバメート、ユビデカレノン（コエンザイムＱ１０）、ウンデセン酸、ウラシル、ウラシルマスタード、尿酸、バルプロ酸、バルビシン、バルサルタン、バンコマイシン、ベンラファキシンＨＣｌ、ビガバトリン、ビンバルビタール、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリコナゾール、キサンチン、ザフィルカスト、ジドブジン、ジレトン、ゾレドロナート、ゾレドロン酸、ゾルミトリプタン、ゾルピデム、またはゾピクロンから選択される小分子が挙げられる。

【０１８３】

ポリヌクレオチド

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物と組み合わされた治療剤（または予防剤）は、１つ以上のポリヌクレオチドを含む。本出願は、ポリヌクレオチドの任意の特定の供給源、配列、または種類に範囲を限定されない。しかしながら、当業者であれば、非ヒト種（例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、テナガザル、チンパンジー、サル、ヒヒ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、および他の種）からの核酸を含むポリヌクレオチドの種々の他の供給源において、関連するホモログを容易に同定し得るだろう。本出願において使用されるポリヌクレオチドは、天然に存在する配列に基づく配列を含み得ることが企図される。遺伝暗号の縮退を考慮すると、天然に存在する配列のヌクレオチド配列と同一であるヌクレオチドを少なくとも約５０％、通常は少なくとも約６０％、より通常は約７０％、最も通常は約８０％、好ましくは少なくとも約９０％、最も好ましくは約９５％有する配列。別の実施形態において、ポリヌクレオチドは、天然に存在する配列に相補的な配列、または７５％、８０％、８５％、９０％、９５％および１００％相補的な配列である核酸配列を含む。本明細書では、２５０、５００、１０００、１２１２、１５００、２０００、２５００、３０００またはそれよりも多くをコードするより長いポリヌクレオチドが企図される。

【０１８４】
いくつかの実施形態において、本明細書で使用されるポリヌクレオチドは、ゲノムＤＮＡ由来、すなわち、特定の生物のゲノムから直接クローニングされ得る。しかしながら、好ましい実施形態において、ポリヌクレオチドは相補的ＤＮＡ（ｃＤＮＡ）を含む。また、ｃＤＮＡに天然のイントロンまたは他の遺伝子由来のイントロンを付加したものも企図され、そのような人工分子は「ミニ遺伝子」と呼ばれることもある。少なくとも、本出願のこれらおよび他の核酸は、例えば、ゲル電気泳動における分子量標準として使用することができる。「ｃＤＮＡ」という用語は、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を鋳型として使用して調製されたＤＮＡを指すことを意図する。ｃＤＮＡを使用する利点は、ゲノムＤＮＡ、または処理されなかったもしくは部分的に処理されたゲノムＲＮＡ鋳型から重合されたＤＮＡとは対照的に、ｃＤＮＡが主に対応するタンパク質のコード配列を含有することである。非コード領域が最適な発現に必要な場合、またはアンチセンス戦略においてイントロンなどの非コード領域を標的化する場合など、完全または部分的なゲノム配列が好ましい場合もある。

【０１８５】
いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、低分子干渉リボ核酸（ｓｉＲＮＡ）、ショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、マイクロリボ核酸（ｍｉＲＮＡ）、一次マイクロリボ核酸（ｐｒｉ－ｍｉＲＮＡ）、長鎖ノンコーディングＲＮＡ（ｌｎｃＲＮＡ）、メッセンジャーリボ核酸（ｍＲＮＡ）、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）関連核酸、ＣＲＩＳＰＲ－ＲＮＡ（ｃｒＲＮＡ）、単一ガイドリボ核酸（ｓｇＲＮＡ）、トランス活性化ＣＲＩＳＰＲリボ核酸（ｔｒａｃｒＲＮＡ）、プラスミドデオキシリボ核酸（ｐＤＮＡ）、トランスファーリボ核酸（ｔＲＮＡ）、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）、アンチセンスリボ核酸（ＲＮＡ）、ガイドリボ核酸、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、二本鎖デオキシリボ核酸（ｄｓＤＮＡ）、一本鎖デオキシリボ核酸（ｓｓＤＮＡ）、一本鎖リボ核酸（ｓｓＲＮＡ）、または二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）を含む１つ以上のセグメントを含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載される治療剤（または予防剤）のうちの少なくとも１つをコードする。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、本明細書に記載されるガイドＲＮＡでガイドされたヌクレアーゼと複合体を形成するための、ガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）またはガイドＤＮＡ（ｇＤＮＡ）などの少なくとも１つのガイドポリヌクレオチドをコードする。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、少なくとも１つのガイドポリヌクレオチドでガイドされた異種ヌクレアーゼをコードする。ヌクレアーゼはエンドヌクレアーゼであってもよい。ガイドポリヌクレオチドでガイドされた異種エンドヌクレアーゼの非限定的な例は、Ｉ型ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）ポリペプチド、ＩＩ型ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）ポリペプチド、ＩＩＩ型ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）ポリペプチド、ＩＶ型ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）ポリペプチド、Ｖ型ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）ポリペプチド、およびＶＩ型ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）ポリペプチドを含むＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）タンパク質またはＣａｓヌクレアーゼ；ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）；転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）；メガヌクレアーゼ；ＲＮＡ結合タンパク質（ＲＢＰ）；ＣＲＩＳＰＲ関連ＲＮＡ結合タンパク質；リコンビナーゼ；フリッパーゼ；トランスポザーゼ；アルゴノート（Ａｇｏ）タンパク質（例えば、原核生物アルゴノート（ｐＡｇｏ）、古細菌アルゴノート（ａＡｇｏ）、真核生物アルゴノート（ｅＡｇｏ）、および高度好塩性古細菌（Ｎａｔｒｏｎｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｇｒｅｇｏｒｙｉ）アルゴノート（ＮｇＡｇｏ））；ＲＮＡに作用するアデノシンデアミナーゼ（ＡＤＡＲ）；ＣＩＲＴ、ＰＵＦ、ホーミングエンドヌクレアーゼ、またはそれらの任意の機能的フラグメント；それらの任意の誘導体；それらの任意のバリアント；およびそれらの任意のフラグメントから選択され得る。

【０１８６】
いくつかの実施形態において、治療（または予防）剤は、標的遺伝子のタンパク質の成長ペプチド鎖にアミノ酸を導入するトランスファーリボ核酸（ｔＲＮＡ）である。標的遺

伝子は、第７表に記載されるものであり得る。

【０１８７】

【表７－１】

第7表. トランスファーRNA治療のための例示的な標的遺伝子

標的	遺伝子名	対応するタンパク質	疾患
CFTR	*CFTR*	嚢胞性繊維症膜コンダクタンス制御因子	嚢胞性線維症
DNAH5	*DNAH5*	ダイニン軸糸重鎖５	原発性毛様体ジスキネジア
DNAH11	*DNAH11*	ダイニン軸糸重鎖１１	原発性毛様体ジスキネジア
BMPR2	*BMPR2*	骨形成タンパク質受容体２型	肺動脈性肺高血圧症
FAH	*FAH*	フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ	チロシン血症
PAH	*PAH*	フェニルアラニンヒドロキシラーゼ	フェニルケトン尿症
IDUA	*IDUA*	α－Ｌ－イズロニダーゼ	ムコ多糖症Ｉ型
COL4A3	*COL4A3*	IV型コラーゲンα３鎖	アルポート症候群
COL4A4	*COL4A4*	IV型コラーゲンα４鎖	アルポート症候群
COL4A5	*COL4A5*	IV型コラーゲンα５鎖	アルポート症候群
PKD1	*PKD1*	ポリシスチン１	多発性嚢胞腎
PKD2	*PKD2*	ポリシスチン２	多発性嚢胞腎
PKHD1	*PKHD1*	フィブロシスティン（またはポリダクチン）	多発性嚢胞腎
SLC3A1	*SLC3A1*	溶質キャリアファミリー３メンバー１	シスチン尿症
SLC7A9	*SLC7A9*	溶質キャリアファミリー７メンバー９	シスチン尿症
PAX9	*PAX9*	ペアボックス遺伝子９	無虹彩症
MYO7A	*MYO7A*	ミオシンVIIA	アッシャー症候群
CDH23	*CDH23*	カドヘリン関連２３	アッシャー症候群
USH2A	*USH2A*	アッシャリン	アッシャー症候群
CLRN1	*CLRN1*	クラリン１	アッシャー症候群
GJB2	*GJB2*	ギャップ結合β２タンパク質	非症候群性難聴
GJB6	*GJB6*	ギャップ結合β６タンパク質	非症候群性難聴
RHO	*RHO*	ロドプシン	網膜色素変性症
DMPK	*DMPK*	筋強直性ジストロフィーミオトニンキナーゼ（dystrophia myotonica protein kinase）	筋強直性ジストロフィー１型
DMD	*DMD*	ジストロフィン	筋ジストロフィー
SCN1A	*SCN1A*	ナトリウム電位依存性チャネルαサブユニット１	ドラベ症候群
SCN1B	*SCN1B*	ナトリウム電位依存性チャネルβサブユニット１	ドラベ症候群
F8	*F8*	凝固第VIII因子	血友病a
F9	*F9*	凝固第IX因子	血友病b
NGLY1	*NGLY1*	Ｎ－グリカナーゼ１	Ｎ－グリカナーゼ１欠損症
p53	*p53*	腫瘍タンパク質ｐ５３	癌
CLN1	*PPT1*	パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ１	バッテン病
CLN2	*TPP1*	トリペプチジルペプチダーゼ１	乳児期後期セロイドリポフスチン症

【表７－２】

標的	遺伝子名	対応するタンパク質	疾患
HERG	*hERG*	Kv11．1(カリウムイオンチャネルα サブユニット)	長期qt症候群
PPT1	*PPT1*	パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ1	乳児期セロイドリポフスチン症
ATM	*ATM*	ATMセリン・スレオニンキナーゼ	毛細血管拡張性失調症
FBN1	*FBN1*	フィブリリン1	アッシャー症候群1型

【０１８８】

本明細書で提供される治療剤（または予防剤）のいくつかの実施形態は、アクチュエーター部分（actuator moiety）を含む異種ポリペプチドを含む。アクチュエーター部分は、標的遺伝子に対応する標的ポリヌクレオチドと複合体を形成するように構成され得る。いくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）の投与は、標的遺伝子の改変された発現または活性をもたらす。標的遺伝子の改変された発現または活性は、例えば、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、もしくは２０％の肺上皮細胞において、前述の対象の少なくとも約２％、５％、もしくは１０％の肺繊毛細胞において、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、もしくは２０％の肺分泌細胞において、前述の対象の少なくとも約５％、約１０％、約１５％、もしくは約２０％の肺クラブ細胞において、前述の対象の少なくとも約５％、約１０％、約１５％、もしくは約２０％の肺杯状細胞において、または前述の対象の少なくとも約５％、約１０％、約１５％、もしくは約２０％の肺基底細胞、またはそれらの組み合わせにおいて検出可能であり得る。細胞型を特徴付けるためのバイオマーカーは、本明細書の実施例の項に後述するものなど、当該技術分野で公知であり得る。治療剤（または予防剤）は、アクチュエーター部分をコードする異種ポリヌクレオチドを含んでもよい。アクチュエーター部分は、標的遺伝子に対応する標的ポリヌクレオチドと複合体を形成するように構成され得る。異種ポリヌクレオチドは、アクチュエーター部分を標的ポリヌクレオチドに指向させるように構成されたガイドポリヌクレオチドをコードしてもよい。アクチュエーター部分は、異種エンドヌクレアーゼまたはそのフラグメント（例えば、標的ポリヌクレオチドと特異的に結合するようにガイドポリヌクレオチドによって指向される）を含んでもよい。異種エンドヌクレアーゼは、（１）リボヌクレオタンパク質（ＲＮＰ）の一部であってもよく、（２）ガイドポリヌクレオチドと複合体を形成してもよい。異種エンドヌクレアーゼは、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）／ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）タンパク質複合体の一部であってもよい。異種エンドヌクレアーゼは、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）関連（Ｃａｓ）エンドヌクレアーゼであってもよい。異種エンドヌクレアーゼは、不活化エンドヌクレアーゼを含んでもよい。不活化エンドヌクレアーゼは、調節部分に融合されていてもよい。調節部分は、転写活性化因子、転写抑制因子、エピジェネティック修飾因子、またはそれらのフラグメントを含み得る。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、少なくとも１つのガイドポリヌクレオチド（ガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）またはガイドＤＮＡ（ｇＤＮＡ）など）誘導型異種エンドヌクレアーゼをコードする。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、少なくとも１つのガイドポリヌクレオチドおよび少なくとも１つの異種エンドヌクレアーゼをコードし、ガイドポリヌクレオチドは、少なくとも１つの異種エンドヌクレアーゼと複合体を形成し得、本明細書に記載される遺伝子のうちのいずれか１つの遺伝子座を切断するように誘導する。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、少なくとも１つのガイドポリヌクレオチドでガイドされた異種エンドヌクレアーゼ、例えばＣａｓ９、Ｃａｓ１２、Ｃａｓ１３、Ｃｐｆ１（もしくはＣａｓ１２ａ）、Ｃ２Ｃ１、Ｃ２Ｃ２（も

しくはＣａｓ１３ａ）、Ｃａｓ１３ｂ、Ｃａｓ１３ｃ、Ｃａｓ１３ｄ、Ｃａｓ１４、Ｃ２Ｃ３、Ｃａｓｌ、ＣａｓｌＢ、Ｃａｓ２、Ｃａｓ３、Ｃａｓ４、Ｃａｓ５、Ｃａｓ５ｅ（ＣａｓＤ）、Ｃａｓ６、Ｃａｓ６ｅ、Ｃａｓ６ｆ、Ｃａｓ７、Ｃａｓ８ａ、Ｃａｓ８ａｌ、Ｃａｓ８ａ２、Ｃａｓ８ｂ、Ｃａｓ８ｃ、Ｃｓｎｌ、Ｃｓｘｌ２、Ｃａｓ１０、Ｃａｓ１０ｄ、ＣａｓｌＯ、ＣａｓｌＯｄ、ＣａｓＦ、ＣａｓＧ、ＣａｓＨ、Ｃｓｙｌ、Ｃｓｙ２、Ｃｓｙ３、Ｃｓｅｌ（ＣａｓＡ）、Ｃｓｅ２（ＣａｓＢ）、Ｃｓｅ３（ＣａｓＥ）、Ｃｓｅ４（ＣａｓＣ）、Ｃｓｃｌ、Ｃｓｃ２、Ｃｓａ５、Ｃｓｎ２、Ｃｓｍ２、Ｃｓｍ３、Ｃｓｍ４、Ｃｓｍ５、Ｃｓｍ６、Ｃｍｒｌ、Ｃｍｒ３、Ｃｍｒ４、Ｃｍｒ５、Ｃｍｒ６、Ｃｓｂｌ、Ｃｓｂ２、Ｃｓｂ３、Ｃｓｘｌ７、Ｃｓｘｌ４、ＣｓｘｌＯ、Ｃｓｘｌ６、ＣｓａＸ、Ｃｓｘ３、Ｃｓｘｌ、Ｃｓｘｌ５、Ｃｓｆｌ、Ｃｓｆ２、Ｃｓｆ３、Ｃｓｆ４、またはＣｕｌ９６６；それらの任意の誘導体；それらの任意のバリアント；またはそれらの任意のフラグメントをコードする。いくつかの実施形態において、Ｃａｓ１３は、Ｃａｓ１３ａ、Ｃａｓ１３ｂ、Ｃａｓ１３ｃ、およびＣａｓ１３ｄ（例えば、ＣａｓＲｘ）を含み得るが、これらに限定されない。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、異種エンドヌクレアーゼは、不活化エンドヌクレアーゼを含み、これは、任意選択的に、目的の選択された遺伝子の発現を媒介するエピゲノムをリモデリングするためのエピジェネティック修飾因子などの調節部分に融合されている。場合によっては、エピジェネティック修飾因子には、メチルトランスフェラーゼ、デメチラーゼ、ジスムターゼ、アルキル化酵素、デプリナーゼ、オキシダーゼ、フォトリアーゼ、インテグラーゼ、トランスポザーゼ、リコンビナーゼ、ポリメラーゼ、リガーゼ、ヘリカーゼ、グリコシラーゼ、アセチルトランスフェラーゼ、デアセチラーゼ、キナーゼ、ホスファターゼ、ユビキチン活性化酵素、ユビキチン結合酵素、ユビキチンリガーゼ、脱ユビキチン化酵素、アデニル酸形成酵素、ＡＭＰ化酵素、脱ＡＭＰ化酵素、ＳＵＭＯ化酵素、脱ＳＵＭＯ化酵素、リボシラーゼ、デリボシラーゼ、Ｎ－ミリストイルトランスフェラーゼ、クロモチンリモデリング酵素、プロテアーゼ、オキシドレダクターゼ、トランスフェラーゼ、ヒドロラーゼ、リアーゼ、イソメラーゼ、シンターゼ、シンテターゼ、または脱ミリストイル化酵素が含まれ得る。いくつかの実施態様において、エピジェネティック修飾因子は、ｐ３００、ＴＥＴ１、ＬＳＤ１、ＨＤＡＣ１、ＨＤＡＣ８、ＨＤＡＣ４、ＨＤＡＣ１１、ＨＤＴ１、ＳＩＲＴ３、ＨＳＴ２、ＣｏｂＢ、ＳＩＲＴ５、ＳＩＲ２Ａ、ＳＩＲＴ６、ＮＵＥ、ｖＳＥＴ、ＳＵＶ３９Ｈ１、ＤＩＭ５、ＫＹＰ、ＳＵＶＲ４、Ｓｅｔ４、Ｓｅｔ１、ＳＥＴＤ８、およびＴｇＳＥＴ８からなる群より選択される１つ以上を含み得る。

【０１９１】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、遺伝子のゲノム領域に少なくとも部分的に相補的なガイドポリヌクレオチド（ガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）またはガイドＤＮＡ（ｇＤＮＡ）など）をコードし、ガイドポリヌクレオチドが遺伝子に結合すると、ガイドポリヌクレオチドは、ガイドポリヌクレオチドでガイドされたヌクレアーゼをリクルートして、その領域を切断し、遺伝子改変する。ガイドポリヌクレオチドでガイドされたヌクレアーゼによって改変され得る遺伝子の例としては、ＣＦＴＲ、ＤＮＡＨ５、ＤＮＡＨ１１、ＢＭＰＲ２、ＦＡＨ、ＰＡＨ、ＩＤＵＡ、ＣＯＬ４Ａ３、ＣＯＬ４Ａ４、ＣＯＬ４Ａ５、ＰＫＤ１、ＰＫＤ２、ＰＫＨＤ１、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、ＰＡＸ９、ＭＹＯ７Ａ、ＣＤＨ２３、ＵＳＨ２Ａ、ＣＬＲＮ１、ＧＪＢ２、ＧＪＢ６、ＲＨＯ、ＤＭＰＫ、ＤＭＤ、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ１Ｂ、Ｆ８、Ｆ９、ＮＧＬＹ１、ｐ５３、ＰＰＴ１、ＴＰＰ１、ｈＥＲＧ、ＰＰＴ１、ＡＴＭ、またはＦＢＮ１が挙げられる。

【０１９２】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、ｍＲＮＡの発現により、本明細書に記載される医薬組成物によって処置される対象において欠陥遺伝子の機能を回復させる、少なくとも１つのｍＲＮＡを含むかまたはコードする。例えば、ポリヌクレオチドは、野生型ＣＦＴＲタンパク質を発現するｍＲＮＡを含むかまたはコードし、これは、ＣＦＴ

Ｒタンパク質の先天性突然変異に罹患している対象をレスキューするために使用され得る。ポリヌクレオチドから発現され得るｍＲＮＡの他の例としては、ＤＮＡＨ５、ＤＮＡＨ１１、ＢＭＰＲ２、ＦＡＨ、ＰＡＨ、ＩＤＵＡ、ＣＯＬ４Ａ３、ＣＯＬ４Ａ４、ＣＯＬ４Ａ５、ＰＫＤ１、ＰＫＤ２、ＰＫＨＤ１、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、ＰＡＸ９、ＭＹＯ７Ａ、ＣＤＨ２３、ＵＳＨ２Ａ、ＣＬＲＮ１、ＧＪＢ２、ＧＪＢ６、ＲＨＯ、ＤＭＰＫ、ＤＭＤ、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ１Ｂ、Ｆ８、Ｆ９、ＮＧＬＹ１、ｐ５３、ＰＰＴ１、ＴＰＰ１、ｈＥＲＧ、ＰＰＴ１、ＡＴＭ、またはＦＢＮ１をコードするｍＲＮＡが挙げられる。

【０１９３】

いくつかの実施形態において、本出願のポリヌクレオチドは、１つ以上のヌクレオチドの少なくとも１つの化学修飾を含む。いくつかの実施形態において、化学修飾は、相補的ゲノム遺伝子座（例えば、本明細書に記載される遺伝子のうちのいずれか１つのゲノム遺伝子座）に結合するガイドポリヌクレオチド（ガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）またはガイドＤＮＡ（ｇＤＮＡ）など）の特異性を増加させる。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの化学修飾は、ポリヌクレオチドの投与を必要とする対象にポリヌクレオチドが投与される場合、ヌクレアーゼ消化に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの化学修飾は、ポリヌクレオチドの投与を必要とする対象にポリヌクレオチドが投与される場合、免疫原性を低下させる。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの化学修飾は、ｔＲＮＡスキャフォールドなどのスキャフォールドを安定化させる。そのような化学修飾は、ヌクレアーゼ消化に対する耐性の増強、または少なくとも１つの化学修飾を有しないポリヌクレオチドに対する標的ゲノム遺伝子座との結合親和性の増加などの望ましい特性を有し得る。

【０１９４】

いくつかの実施形態において、少なくとも１つの化学修飾は、糖部分への修飾を含む。いくつかの実施形態において、修飾された糖部分は、２’位および／または５’位の置換基を含むがこれらに限定されない１つ以上の非架橋性糖置換基を含む置換された糖部分である。２’位に適した糖置換基の例としては、２’－Ｆ、２’－ＯＣＨ３（「ＯＭｅ」または「Ｏ－メチル」）、および２’－Ｏ（ＣＨ２）２ＯＣＨ３（「ＭＯＥ」）が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、２’位の糖置換基は、アリル、アミノ、アジド、チオ、Ｏ－アリル、Ｏ－－Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｏ－－Ｃ１～Ｃ１０置換されたアルキル；ＯＣＦ３、Ｏ（ＣＨ２）２ＳＣＨ３、Ｏ（ＣＨ２）２－－Ｏ－－Ｎ（Ｒｍ）（Ｒｎ）、およびＯ－－ＣＨ２－－Ｃ（＝Ｏ）－－Ｎ（Ｒｍ）（Ｒｎ）から選択され、各ＲｍおよびＲｎは、独立して、Ｈまたは置換もしくは非置換のＣ１～Ｃ１０アルキルである。５’位の糖置換基の例としては、５’－メチル（ＲまたはＳ）；５’－ビニル、および５’－メトキシが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、置換された糖は、２つ以上の非架橋性糖置換基、例えば、Ｔ－Ｆ－５’－メチル糖部分を含む。

【０１９５】

２’－置換された糖部分を含むヌクレオシドは、２’－置換されたヌクレオシドと呼ばれる。いくつかの実施形態において、２’－置換されたヌクレオシドは、ハロ、アリル、アミノ、アジド、ＳＨ、ＣＮ、ＯＣＮ、ＣＦ３、ＯＣＦ３、Ｏ、Ｓ、またはＮ（Ｒｍ）－アルキル；Ｏ、Ｓ、またはＮ（Ｒｍ）－アルケニル；Ｏ、Ｓ、またはＮ（Ｒｍ）－アルキニル；Ｏ－アルキレニル－Ｏ－アルキル、アルキニル、アルカリル、アラルキル、Ｏ－アルカリル、Ｏ－アラルキル、Ｏ（ＣＨ２）２ＳＣＨ３、Ｏ（ＣＨ２）２－－Ｏ－－Ｎ（Ｒｍ）（Ｒｎ）またはＯ－－ＣＨ２－－Ｃ（＝Ｏ）－－Ｎ（Ｒｍ）（Ｒｎ）から選択される２’－置換基を含み、各ＲｍおよびＲｎは、独立して、Ｈ、アミノ保護基、または置換もしくは非置換のＣ１～Ｃ１０アルキルである。これらの２’－置換基は、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ（ＮＯ２）、チオール、チオアルコキシ（Ｓ－アルキル）、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニルおよびアルキニルから独立して選択される１つ以上の置換基でさらに置換され得る。

【０１９６】
いくつかの実施形態において、２’－置換されたヌクレオシドは、Ｆ、NH_2、N_3、OCF_3、Ｏ－－CH_3、Ｏ（CH_2）$_3NH_2$、$CH_2-CH=CH_2$、Ｏ－－$CH_2-CH=CH_2$、$OCH_2CH_2OCH_3$、Ｏ（CH_2）$_2SCH_3$、Ｏ－－（CH_2）$_2$－－Ｏ－－Ｎ（R_m）（R_n）、Ｏ（CH_2）$_2$Ｏ（CH_2）$_2$Ｎ（CH_3）$_2$、およびＮ置換されたアセトアミド（Ｏ－－CH_2－－Ｃ（＝Ｏ）－－Ｎ（R_m）（R_n）から選択される２’－置換基を含み、各R_mおよびR_nは、独立して、Ｈ、アミノ保護基、または置換もしくは非置換のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルである。
【０１９７】
いくつかの実施形態において、２’－置換されたヌクレオシドは、Ｆ、OCF_3、Ｏ－－CH_3、$OCH_2CH_2OCH_3$、Ｏ（CH_2）$_2SCH_3$、Ｏ（CH_2）$_2$－－Ｏ－－Ｎ（CH_3）$_2$、－－Ｏ（CH_2）$_2$Ｏ（CH_2）$_2$Ｎ（CH_3）$_2$、およびＯ－－CH_2－－Ｃ（＝Ｏ）－－Ｎ（Ｈ）CH_3から選択される２’－置換基を含む糖部分を含む。
【０１９８】
いくつかの実施形態において、２’－置換されたヌクレオシドは、Ｆ、Ｏ－－CH_3、および$OCH_2CH_2OCH_3$から選択される２’－置換基を含む糖部分を含む。
【０１９９】
ある修飾された糖部分は、二環式糖部分をもたらす第２の環を形成する架橋性糖置換基を含む。いくつかのそのような実施形態において、二環式糖部分は、４’～２’フラノース環原子間の架橋を含む。そのような４’～２’糖置換基の例としては、－－［Ｃ（R_a）（R_b）］$_n$－－、－－［Ｃ（R_a）（R_b）］$_n$－－Ｏ－－、－－Ｃ（R_aR_b）－－Ｎ（Ｒ）－－Ｏ－－または－－Ｃ（R_aR_b）－－Ｏ－－Ｎ（Ｒ）－－；４’－CH_2－２’、４’－（CH_2）$_2$－２’、４’－（CH_2）－－Ｏ－２’（ＬＮＡ）；４’－（CH_2）－－Ｓ－２’；４’－（CH_2）$_2$－－Ｏ－２’（ＥＮＡ）；４’－ＣＨ（CH_3）－－Ｏ－２’（ｃＥｔ）および４’－ＣＨ（CH_2OCH_3）－－Ｏ－２’、ならびにそれらのアナログ；４’－Ｃ（CH_3）（CH_3）－－Ｏ－２’およびそのアナログ；４’－CH_2－－Ｎ（OCH_3）－２’およびそのアナログ；４’－CH_2－－Ｏ－－Ｎ（CH_3）－２’；４’－CH_2－－Ｏ－－Ｎ（Ｒ）－２’、および４’－CH_2－－Ｎ（Ｒ）－－Ｏ－２’－であって、各Ｒは、独立して、Ｈ、保護基、またはＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキルであるもの；４’－CH_2－－Ｎ（Ｒ）－－Ｏ－２’であって、Ｒは、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキル、または保護基であるもの；４’－CH_2－－Ｃ（Ｈ）（CH_3）－２’；および４’－CH_2－－Ｃ（＝CH_2）－２’ならびにそれらのアナログが挙げられるが、これらに限定されない。
【０２００】
いくつかの実施形態において、そのような４’～２’架橋は、独立して、－－［Ｃ（R_a）（R_b）］$_n$－－、－－Ｃ（R_a）＝Ｃ（R_b）－－、－－Ｃ（R_a）＝Ｎ－－、－－Ｃ（＝NR_a）－－、－－Ｃ（＝Ｏ）－－、－－Ｃ（＝Ｓ）－－、－－Ｏ－－、－－Ｓｉ（R_a）２－－、－－Ｓ（＝Ｏ）$_x$－－、および－－Ｎ（R_a）－－から独立して選択される１～４個の連結基を含み、ｘは、０、１、または２であり、ｎは、１、２、３、または４であり、各R_aおよびR_bは、独立して、Ｈ、保護基、ヒドロキシル、Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキル、置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{12}$アルケニル、置換されたＣ$_2$～Ｃ$_{12}$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{12}$アルキニル、置換されたＣ$_2$～Ｃ$_{12}$アルキニル、Ｃ$_5$～Ｃ$_{20}$アリール、置換されたＣ$_5$～Ｃ$_{20}$アリール、ヘテロ環ラジカル、置換されたヘテロ環ラジカル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、Ｃ$_5$～Ｃ$_7$脂環式ラジカル、置換されたＣ$_5$～Ｃ$_7$脂環式ラジカル、ハロゲン、ＯＪ$_1$、ＮＪ$_1$Ｊ$_2$、ＳＪ$_1$、N_3、ＣＯＯＪ$_1$、アシル（Ｃ（＝Ｏ）－－Ｈ）、置換されたアシル、ＣＮ、スルホニル（Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｊ$_1$）、またはスルホキシル（Ｓ（＝Ｏ）－Ｊ$_1$）であり、各Ｊ$_1$およびＪ$_2$は、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキル、置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{12}$アルケニル、置換されたＣ$_2$～Ｃ$_{12}$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{12}$アルキニル、置換されたＣ$_2$～Ｃ$_{12}$アルキニル、Ｃ$_5$～Ｃ$_{20}$アリール、置換されたＣ$_5$～Ｃ$_{20}$アリール、アシル（Ｃ（＝Ｏ）－－Ｈ）、置換されたアシル、複素環ラジカル、置換された複素環ラジ

カル、Ｃ１～Ｃ１２アミノアルキル、置換されたＣ１～Ｃ１２アミノアルキル、または保護基である。

【０２０１】

二環式糖部分を含むヌクレオシドは、二環式ヌクレオシドまたはＢＮＡと呼ばれる。二環式ヌクレオシドとしては、（Ａ）α－Ｌ－メチレンオキシ（４’－CH_2－－Ｏ－$_2$’）ＢＮＡ、（Ｂ）β－Ｄ－メチレンオキシ（４’－CH_2－－Ｏ－２’）ＢＮＡ（ロックド核酸またはＬＮＡとも呼ばれる）、（Ｃ）エチレンオキシ（４’－（CH_2）$_2$－－Ｏ－２’）ＢＮＡ、（Ｄ）アミノオキシ（４’－CH_2－－Ｏ－－Ｎ（Ｒ）－２’）ＢＮＡ、（Ｅ）オキシアミノ（４’－CH_2－－Ｎ（Ｒ）－－Ｏ－２’）ＢＮＡ、（Ｆ）メチル（メチレンオキシ）（４’－ＣＨ（CH_3）－－Ｏ－２’）ＢＮＡ（拘束エチルまたはｃＥｔとも呼ばれる）、（Ｇ）メチレン－チオ（４’－CH_2－－Ｓ－２’）ＢＮＡ、（Ｈ）メチレンアミノ（４’－CH_2－Ｎ（Ｒ）－２’）ＢＮＡ、（Ｉ）メチル炭素環式（４’－CH_2－－ＣＨ（CH_3）－２’）ＢＮＡ、（Ｊ）プロピレン炭素環式（４’－（CH_2）$_3$－２’）ＢＮＡ、および（Ｋ）メトキシ（エチレンオキシ）（４’－ＣＨ（CH_2ＯＭｅ）－Ｏ－２’）ＢＮＡ（拘束ＭＯＥまたはｃＭＯＥとも呼ばれる）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２０２】

いくつかの実施形態において、二環式糖部分およびそのような二環式糖部分を組み込んだヌクレオシドは、異性体配置によってさらに定義される。例えば、４’～２’メチレンオキシ架橋を含むヌクレオシドは、α－Ｌ配置またはβ－Ｄ配置であってもよい。以前は、α－Ｌ－メチレンオキシ（４’－CH_2－－Ｏ－２’）二環式ヌクレオシドが、アンチセンス活性を示すアンチセンスポリヌクレオチドに組み込まれていた。

【０２０３】

いくつかの実施形態において、置換された糖部分は、１つ以上の非架橋性糖置換基および１つ以上の架橋糖性置換基（例えば、５’－置換された糖および４’～２’架橋された糖であり、ＬＮＡは、例えば、５’－メチル基または５’－ビニル基で置換される）を含む。

【０２０４】

いくつかの実施形態において、修飾された糖部分は、糖サロゲートである。いくつかのそのような実施形態において、天然に存在する糖の酸素原子は、例えば、硫黄、炭素または窒素原子で置換される。いくつかのそのような実施形態において、そのような修飾された糖部分はまた、上記のような架橋性置換基および／または非架橋性置換基を含む。例えば、ある糖サロゲートは、４’－硫黄原子と、２’位および／または５’位の置換基とを含む。追加の例として、４’～２’架橋を有する炭素環式二環式ヌクレオシドが記載されている。

【０２０５】

いくつかの実施形態において、糖サロゲートは、５原子以外の原子を有する環を含む。例えば、いくつかの実施形態において、糖サロゲートは、６員テトラヒドロピランを含む。そのようなテトラヒドロピランは、さらに修飾または置換されていてもよい。そのような修飾されたテトラヒドロピランを含むヌクレオシドとしては、ヘキシトール核酸（ＨＮＡ）、アニトール核酸（ＡＮＡ）、マニトール核酸（ＭＮＡ）、およびフルオロＨＮＡ（Ｆ－ＨＮＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２０６】

いくつかの実施形態において、式ＶＩＩの修飾されたＴＨＰヌクレオシドが提供され、q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6およびq_7は各々Ｈである。特定の実施形態において、q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6およびq_7のうちの少なくとも１つはＨ以外である、いくつかの実施形態において、q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6およびq_7のうちの少なくとも１つはメチルである。いくつかの実施形態において、式ＶＩＩのＴＨＰヌクレオシドが提供され、R_1およびR_2のうちの１つはＦである。特定の実施形態において、R_1はフルオロであり、R_2はＨであり、R_1はメトキシであり、R_2はＨであり、R_1はメトキシエトキシであり、R_2はＨである。

【０２０７】
ヌクレオシドを修飾するために使用してアンチセンス化合物に組み込むことができる他の多くのビシクロおよびトリシクロ糖サロゲート環系も当該技術分野で知られている。
【０２０８】
修飾の組み合わせ、例えば２’－Ｆ－５’－メチル置換されたヌクレオシド、リボシル環酸素原子のＳでの置き換え、および２’位での更なる置換、代替的にはビシクロ核酸の５’－置換も提供されるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、４’－CH_2－－Ｏ－２’二環式ヌクレオシドは、５’－メチル基または５’－ビニル基により５’位でさらに置換される）。炭素環式二環式ヌクレオシドの合成および調製ならびにそれらのオリゴマー化および生化学的研究も記載されている。
【０２０９】
いくつかの実施形態において、本出願は、修飾されたヌクレオシドを含むポリヌクレオチドを提供する。それらの修飾されたヌクレオチドは、修飾された糖、修飾された核酸塩基、および／または修飾された結合を含み得る。特定の修飾は、得られるポリヌクレオチドが望ましい特性を有するように選択される。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、１つ以上のＲＮＡ様ヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、１つ以上のＤＮＡ様ヌクレオチドを含む。
【０２１０】
いくつかの実施形態において、本出願のヌクレオシドは、１つ以上の未修飾の核酸塩基を含む。特定の実施形態において、本出願のヌクレオシドは、１つ以上の修飾された核酸塩基を含む。
【０２１１】
いくつかの実施形態において、修飾された核酸塩基は、本明細書で定義されるユニバーサル塩基、疎水性塩基、プロミスキャス塩基（promiscuous bases）、サイズ拡大塩基、およびフッ素化塩基から選択される。５－置換されたピリミジン、６－アザピリミジン、ならびにＮ－２、Ｎ－６およびＯ－６置換されたプリンであって、２－アミノプロピルアデニン、５－プロピニルウラシル；５－プロピニルシトシン、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、ならびにアデニンおよびグアニンの６－メチルおよび他のアルキル誘導体、アデニンおよびグアニンの２－プロピルおよび他のアルキル誘導体、２－チオウラシル、２－チオチミンおよび２－チオシトシン、５－ハロウラシルおよびシトシン、５－プロピニル（CH_3）ウラシルおよびシトシンならびにピリミジン塩基の他のアルキニル誘導体、６－アゾウラシル、シトシンおよびチミン、５－ウラシル（偽ウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシルおよび他の８－置換されたアデニンおよびグアニン、５－ハロ、特に５－ブロモ、５－トリフルオロメチルおよび他の５－置換されたウラシルおよびシトシン、７－メチルグアニンおよび７－メチルアデニン、２－Ｆ－アデニン、２－アミノ－アデニン、８－アザグアニンおよび８－アザアデニン、７－デアザグアニンおよび７－デアザアデニン、３－デアザグアニンおよび３－デアザアデニンを含むもの、本明細書で定義されるユニバーサル塩基、疎水性塩基、プロミスキャス塩基、サイズ拡大塩基、およびフッ素化塩基。更なる修飾された核酸塩基としては、三環式ピリミジン、例えばフェノキサジンシチジン（［５，４－ｂ］［１，４］ベンゾオキサジン－２（３Ｈ）－オン）、フェノチアジンシチジン（１Ｈ－ピリミド［５，４－ｂ］［１，４］ベンゾチアジン－２（３Ｈ）－オン）、Ｇ－ｃｌａｍｐ、例えば置換されたフェノキサジンシチジン（例えば、９－（２－アミノエトキシ）－Ｈ－ピリミド［５，４－１３］［１，４］ベンゾオキサジン－２（３Ｈ）－オン）、カルバゾールシチジン（^{2}Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］インドール－２－オン）、ピリドインドールシチジン（Ｈ－ピリド［３’，２’：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－オン）が挙げられる。修飾された核酸塩基には、プリン塩基またはピリミジン塩基が他の複素環で置き換えられたもの、例えば、７－デアザアデニン、７－デアザグアノシン、２－アミノピリジンおよび２－ピリドンも含まれ得る。

【０２１２】
いくつかの実施形態において、本出願は、連結したヌクレオシドを含むポリヌクレオチドを提供する。そのような実施形態において、ヌクレオシドは、任意のヌクレオシド間連結を使用して連結され得る。２つの主要なクラスのヌクレオシド間連結基は、リン原子の有無によって定義される。代表的なリン含有ヌクレオシド間連結としては、ホスホジエステル（Ｐ＝Ｏ）、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ホスホロアミダート、およびホスホロチオエート（Ｐ＝Ｓ）が挙げられるが、これらに限定されない。代表的な非リン含有ヌクレオシド間連結基としては、メチレンメチルイミノ（－－ＣＨ$_2$－－Ｎ（ＣＨ$_3$）－－Ｏ－－ＣＨ$_2$－－）、チオジエステル（－－Ｏ－－Ｃ（Ｏ）－－Ｓ－－）、チオノカルバメート（－－Ｏ－－Ｃ（Ｏ）（ＮＨ）－－Ｓ－－）；シロキサン（－－Ｏ－－Ｓｉ（Ｈ）$_2$－－Ｏ－－）；およびＮ，Ｎ’－ジメチルヒドラジン（－－ＣＨ$_2$－－Ｎ（ＣＨ$_3$）－－Ｎ（ＣＨ$_3$）－－）が挙げられるが、これらに限定されない。修飾された連結は、天然のホスホジエステル連結と比較して、オリゴヌクレオチドのヌクレアーゼ耐性を変化させ、典型的には増加させるために使用され得る。いくつかの実施形態において、キラル原子を有するヌクレオシド間連結は、ラセミ混合物として、または別個のエナンチオマーとして調製され得る。代表的なキラル連結としては、アルキルホスホネートおよびホスホロチオエートが挙げられるが、これらに限定されない。リン含有および非リン含有ヌクレオシド間連結の調製方法は、当業者に周知である。

【０２１３】
本明細書に記載されるポリヌクレオチドは、１つ以上の不斉中心を含み、したがって、絶対立体化学の観点から、糖アノマーの場合のように、（Ｒ）もしくは（Ｓ）、αもしくはβ、またはアミノ酸の場合のように（Ｄ）もしくは（Ｌ）などとして定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体構成を生じさせる。本明細書で提供されるアンチセンス化合物には、そのようなすべての可能な異性体ならびにそれらのラセミ体および光学的に純粋な形態が含まれる。

【０２１４】
中性ヌクレオシド間連結としては、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ＭＭＩ（３’－ＣＨ$_2$－－Ｎ（ＣＨ$_3$）－－Ｏ－５’）、アミド－３（３’－ＣＨ$_2$－－Ｃ（＝Ｏ）－－Ｎ（Ｈ）－５’）、アミド－４（３’－ＣＨ$_2$－－Ｎ（Ｈ）－－Ｃ（＝Ｏ）－５’）、ホルムアセタール（formacetal）（３’－Ｏ－－ＣＨ$_2$－－Ｏ－５’）、およびチオホルムアセタール（thioformacetal）（３’－Ｓ－－ＣＨ$_2$－－Ｏ－５’）が挙げられるが、これらに限定されない。更なる中性ヌクレオシド間連結としては、シロキサン（ジアルキルシロキサン）、カルボン酸エステル、カルボキサミド、スルフィド、スルホン酸エステルおよびアミドを含む非イオン性連結が挙げられる（例えば、Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y. S. Sanghvi and P. D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40-65を参照）。更なる中性ヌクレオシド間連結としては、Ｎ、Ｏ、ＳおよびＣＨ$_2$の混合成分パーツを含む非イオン性連結が挙げられる。

【０２１５】
オリゴヌクレオチドの他の位置、特に３’末端ヌクレオチドの糖の３’位および５’末端ヌクレオチドの５’位に付加的修飾を行ってもよい。例えば、本出願のリガンド複合ポリヌクレオチドの１つの付加的修飾は、オリゴヌクレオチドの活性、細胞分布または細胞取り込みを増強する１つ以上の付加的な非リガンド部分または複合体をオリゴヌクレオチドに化学的に連結することを伴う。そのような部分としては、脂質部分、例えばコレステロール部分、コール酸、チオエーテル、例えば、ヘキシル－５－トリチルチオール、チオコレステロール、脂肪族鎖、例えば、ドデカンジオールまたはウンデシル残基、リン脂質、例えば、ジ－ヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロールまたは１，２－ジ－Ｏ－ヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロ－３－Ｈ－ホスホン酸トリエチルアンモニウム、ポリアミンまたはポリエチレングリコール鎖、またはアダマンタン酢酸、パルミチル部分、またはオクタデシルアミンもしくはヘキシルアミノ－カルボニル－オキシコレステロール部分が挙げられる

が、これらに限定されない。

【０２１６】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるポリヌクレオチドは、本明細書に記載される少なくとも１つのｔＲＮＡを含むかまたはコードする。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドから発現されるｔＲＮＡは、本明細書に記載される医薬組成物によって処置される対象において少なくとも１つの欠損ｔＲＮＡの機能を回復させる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるポリヌクレオチドによって発現される少なくとも１つのｔＲＮＡは、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、ヒドロキシプロリン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアニリン、プロリン、ピログルタミン酸、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、またはバリンをコードするｔＲＮＡを含み得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるポリヌクレオチドによって発現される少なくとも１つのｔＲＮＡは、アルギニン、トリプトファン、グルタミン酸、グルタミン、セリン、チロシン、リジン、ロイシン、グリシン、またはシステインをコードするｔＲＮＡを含み得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるポリヌクレオチドによってコードされるｔＲＮＡは、本明細書に記載される遺伝子のうちのいずれか１つの発現を回復し得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるポリヌクレオチドによってコードされるｔＲＮＡは、ＣＦＴＲ、ＤＮＡＨ５、ＤＮＡＨ１１、ＢＭＰＲ２、ＦＡＨ、ＰＡＨ、ＩＤＵＡ、ＣＯＬ４Ａ３、ＣＯＬ４Ａ４、ＣＯＬ４Ａ５、ＰＫＤ１、ＰＫＤ２、ＰＫＨＤ１、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、ＰＡＸ９、ＭＹＯ７Ａ、ＣＤＨ２３、ＵＳＨ２Ａ、ＣＬＲＮ１、ＧＪＢ２、ＧＪＢ６、ＲＨＯ、ＤＭＰＫ、ＤＭＤ、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ１Ｂ、Ｆ８、Ｆ９、ＮＧＬＹ１、ｐ５３、ＰＰＴ１、ＴＰＰ１、ｈＥＲＧ、ＰＰＴ１、ＡＴＭ、またはＦＢＮ１の発現を回復し得る。

【０２１７】

ポリペプチド

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物と組み合わされた治療剤（または予防剤）は、１つ以上のポリペプチドを含む。いくつかのポリペプチドは、本明細書に記載されるヌクレアーゼ酵素のうちのいずれか１つなどの酵素を含み得る。例えば、ヌクレアーゼ酵素は、Ｉ型ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）ポリペプチド、ＩＩ型ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）ポリペプチド、ＩＩＩ型ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）ポリペプチド、ＩＶ型ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）ポリペプチド、Ｖ型ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）ポリペプチド、およびＶＩ型ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）ポリペプチドを含むＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）タンパク質またはＣａｓヌクレアーゼ；ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）；転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）；メガヌクレアーゼ；ＲＮＡ結合タンパク質（ＲＢＰ）；ＣＲＩＳＰＲ関連ＲＮＡ結合タンパク質；リコンビナーゼ；フリッパーゼ；トランスポザーゼ；アルゴノート（Ａｇｏ）タンパク質（例えば、原核生物アルゴノート（ｐＡｇｏ）、古細菌アルゴノート（ａＡｇｏ）、真核生物アルゴノート（ｅＡｇｏ）、および高度好塩性古細菌（Ｎａｔｒｏｎｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｇｒｅｇｏｒｙｉ）アルゴノート（ＮｇＡｇｏ））；ＲＮＡに作用するアデノシンデアミナーゼ（ＡＤＡＲ）；ＣＩＲＴ、ＰＵＦ、ホーミングエンドヌクレアーゼ、またはそれらの任意の機能的フラグメント；それらの任意の誘導体；それらの任意のバリアント；およびそれらの任意のフラグメントから選択され得る。いくつかの実施形態において、ヌクレアーゼ酵素には、Ｃａｓタンパク質、例えばＣａｓ１、Ｃａｓ１Ｂ、Ｃａｓ２、Ｃａｓ３、Ｃａｓ４、Ｃａｓ５、Ｃａｓ６、Ｃａｓ７、Ｃａｓ８、Ｃａｓ９（Ｃｓｎ１およびＣｓｘ１２としても知られている）、Ｃａｓ１０、Ｃｓｙ１、Ｃｓｙ２、Ｃｓｙ３、Ｃｓｅ１、Ｃｓｅ２、Ｃｓｃ１、Ｃｓｃ２、Ｃｓａ５、Ｃｓｎ２、Ｃｓｍ２、Ｃｓｍ３、Ｃｓｍ４、Ｃｓｍ５、Ｃｓｍ６、Ｃｍｒ１、Ｃｍｒ３、Ｃｍｒ４、Ｃｍｒ５、Ｃｍｒ６、Ｃｓｂ１、Ｃｓｂ２、Ｃｓｂ３、Ｃｓｘ１７、Ｃｓｘ１４、Ｃｓｘ１０、Ｃｓｘ１６、ＣｓａＸ、Ｃｓｘ３、Ｃｓｘ１、Ｃｓｘ１５、Ｃｓｆｌ、Ｃｓｆ２、Ｃｓｆ３、Ｃｓｆ４、それらのホモログ、またはそれらの修飾されたバージョンが含まれ得る。いくつかの実施形態にお

いて、Ｃａｓタンパク質は、本明細書に記載されるガイドポリヌクレオチドと複合体を形成して、ＣＲＩＳＰＲリボヌクレオタンパク質（ＲＮＰ）を形成し得る。

【０２１８】

本明細書に記載される組成物中のヌクレアーゼは、Ｃａｓ９（例えば、Ｓ．ピオゲネス（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）またはＳ．ニューモニア（Ｓ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａ）由来）であってもよい。ＣＲＩＳＰＲ酵素は、本明細書に記載される遺伝子のうちのいずれか１つの標的配列内および／または標的配列の相補体内などの標的配列の位置で、一方または両方の鎖の切断を指向することができる。例えば、ＣＲＩＳＰＲ酵素は、ＣＦＴＲ、ＤＮＡＨ５、ＤＮＡＨ１１、ＢＭＰＲ２、ＦＡＨ、ＰＡＨ、ＩＤＵＡ、ＣＯＬ４Ａ３、ＣＯＬ４Ａ４、ＣＯＬ４Ａ５、ＰＫＤ１、ＰＫＤ２、ＰＫＨＤ１、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、ＰＡＸ９、ＭＹＯ７Ａ、ＣＤＨ２３、ＵＳＨ２Ａ、ＣＬＲＮ１、ＧＪＢ２、ＧＪＢ６、ＲＨＯ、ＤＭＰＫ、ＤＭＤ、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ１Ｂ、Ｆ８、Ｆ９、ＮＧＬＹ１、ｐ５３、ＰＰＴ１、ＴＰＰ１、ｈＥＲＧ、ＰＰＴ１、ＡＴＭ、またはＦＢＮ１のゲノム遺伝子座を指向し、切断することができる。

【０２１９】

ＣＲＩＳＰＲ酵素は、突然変異したＣＲＩＳＰＲ酵素が標的配列を含有する標的ポリヌクレオチドの一方または両方の鎖を切断する能力を欠くように、対応する野生型酵素に対して突然変異していてもよい。例えば、Ｓ．ピオゲネス由来のＣａｓ９のＲｕｖＣ　Ｉ触媒ドメインにおけるアスパラギン酸からアラニンへの置換（Ｄ１０Ａ）は、Ｃａｓ９を、両方の鎖を切断するヌクレアーゼからニッカーゼ（一本鎖を切断する）に変換する。いくつかの実施形態において、Ｃａｓ９ニッカーゼは、ガイド配列、例えば、ＤＮＡ標的のセンス鎖およびアンチセンス鎖をそれぞれ標的化する２つのガイド配列と組み合わせて使用され得る。この組み合わせにより、両方の鎖をニッキングし、ＮＨＥＪまたはＨＤＲを誘導するために使用することが可能になる。

【０２２０】

いくつかの実施形態において、本出願は、１つ以上の治療用タンパク質を含有するポリペプチドを提供する。組成物中に含まれ得る治療用タンパク質は、サイトカイン、ケモカイン、インターロイキン、インターフェロン、成長因子、凝固因子、抗凝固剤、血液因子、骨形成タンパク質、免疫グロブリン、および酵素などの広範囲の分子を含む。特定の治療用タンパク質の非限定的な例としては、エリスロポエチン（ＥＰＯ）、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、α－ガラクトシダーゼＡ、α－Ｌ－イズロニダーゼ、チロトロピンα、Ｎ－アセチルガラクトサミン－４－スルファターゼ（ｒｈＡＳＢ）、ドルナーゼα、組織プラスミノーゲン活性化因子（ＴＰＡ）アクチバーゼ、グルコセレブロシダーゼ、インターフェロン（ＩＦ）β－１ａ、インターフェロンβ－１ｂ、インターフェロンγ、インターフェロンα、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１～ＩＬ－３６、ヒト成長ホルモン（ｒＨＧＨ）、ヒトインスリン（ＢＨＩ）、ヒト絨毛性ゴナドトロピンα、ダルベポエチンα、卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）、および第ＶＩＩＩ因子が挙げられる。

【０２２１】

いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、ペプチド配列を含む治療剤（または予防剤）のいずれかと少なくとも部分的に同一であるペプチド配列を含む。例えば、ポリペプチドは、肺癌などの肺疾患を処置するための抗体（例えば、モノクローナル抗体）と少なくとも部分的に同一であるペプチド配列を含んでもよい。

【０２２２】

いくつかの実施形態において、ポリペプチドは、本明細書に記載される医薬組成物によって処置される対象において欠陥タンパク質の機能を回復させるペプチドまたはタンパク質を含む。例えば、ポリヌクレオチドは、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（ＣＦＴＲ）タンパク質の機能を回復させるペプチドまたはタンパク質を含み、これは、突然変異したＣＦＴＲタンパク質の発現につながる先天性異常に罹患している対象をレスキューするために使用され得る。レスキューの他の例としては、投与を必要とする対象に、野生型ダイニン軸糸重鎖５、ダイニン軸糸重鎖１１、骨形成タンパク質受容体２型、フマリル

アセト酢酸ヒドロラーゼ、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ、α－Ｌ－イズロニダーゼ、ＩＶ型コラーゲンα３鎖、ＩＶ型コラーゲンα４鎖、ＩＶ型コラーゲンα５鎖、ポリシスチン１、ポリシスチン２、フィブロシスティン（またはポリダクチン）、溶質キャリアファミリー３メンバー１、溶質キャリアファミリー７メンバー９、ペアボックス遺伝子９、ミオシンＶＩＩＡ、カドヘリン関連２３、アッシャリン、クラリン１、ギャップ結合β２タンパク質、ギャップ結合β６タンパク質、ロドプシン、筋強直性ジストロフィーミオトニンキナーゼ（dystrophia myotonica protein kinase）、ジストロフィン、ナトリウム電位依存性チャネルαサブユニット１、ナトリウム電位依存性チャネルβサブユニット１、凝固第ＶＩＩＩ因子、凝固第ＩＸ因子、Ｎ－グリカナーゼ１、腫瘍タンパク質ｐ５３、パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ１、トリペプチジルペプチダーゼ１、Ｋｖ１１．１（カリウムイオンチャネルαサブユニット）、パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ１、ＡＴＭセリン／スレオニンキナーゼ、フィブリリン１を投与することを含み得る。

【０２２３】

いくつかの実施形態において、本出願の医薬組成物は、脂質組成物と組み合わされた（例えば、その中にカプセル化された）複数のペイロードを含む。脂質組成物と組み合わされた複数のペイロードは、遺伝子編集または遺伝子発現改変のために構成され得る。脂質組成物と組み合わされた複数のペイロードは、アクチュエーター部分をコードするポリヌクレオチド（例えば、Ｃａｓなどの異種エンドヌクレアーゼを含む）またはアクチュエーター部分をコードするポリヌクレオチドを含んでもよい。脂質組成物と組み合わされた複数のペイロードは、１つ以上（例えば、１つまたは２つ）のガイドポリヌクレオチドをさらに含み得る。脂質組成物と組み合わされた複数のペイロードは、１つ以上の供与体または鋳型ポリヌクレオチドをさらに含んでもよい。脂質組成物と組み合わされた複数のペイロードは、リボヌクレオタンパク質（ＲＮＰ）を含んでもよい。

【０２２４】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）はポリヌクレオチドであり、脂質組成物中の窒素とポリヌクレオチド中のリン酸とのモル比（Ｎ／Ｐ比）は、（約）２０：１以下、（約）１５：１以下、（約）１０：１以下、または（約）５：１以下である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）はポリヌクレオチドであり、脂質組成物中の窒素とポリヌクレオチド中のリン酸とのモル比（Ｎ／Ｐ比）は、（約）２０：１未満、（約）１５：１未満、（約）１０：１未満、または（約）５：１未満である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）はポリヌクレオチドであり、脂質組成物中の窒素とポリヌクレオチド中のリン酸とのモル比（Ｎ／Ｐ比）は、約５：１～約２０：１である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）はポリヌクレオチドであり、脂質組成物中の窒素とポリヌクレオチド中のリン酸とのモル比（Ｎ／Ｐ比）は、約１０：１～約２０：１である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）はポリヌクレオチドであり、脂質組成物中の窒素とポリヌクレオチド中のリン酸とのモル比（Ｎ／Ｐ比）は、約１５：１～約２０：１である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）はポリヌクレオチドであり、脂質組成物中の窒素とポリヌクレオチド中のリン酸とのモル比（Ｎ／Ｐ比）は、約５：１～約１０：１である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）はポリヌクレオチドであり、脂質組成物中の窒素とポリヌクレオチド中のリン酸とのモル比（Ｎ／Ｐ比）は、約５：１～約１５：１である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）はポリヌクレオチドであり、脂質組成物中の窒素とポリヌクレオチド中のリン酸とのモル比（Ｎ／Ｐ比）は、約５：１～約２０：１である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤（または予防剤）はポリヌクレオチドであり、脂質組成物中の窒素とポリヌクレオチド中のリン酸とのモル比（Ｎ／Ｐ比）は、約１５：１～約２０：１である。

【０２２５】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤と脂質組成物の全脂質とのモル比は、約１：１～約１：１００である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤と脂質組成物の全脂質とのモル比は、約１：１～約１：５０である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤と脂質組成物の全脂質とのモル比は、約５０：１～約１：１００である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤と脂質組成物の全脂質とのモル比は、約１：１～約１：２０である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤と脂質組成物の全脂質とのモル比は、約２０：１～約１：５０である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤と脂質組成物の全脂質とのモル比は、約５０：１～約１：７０である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤と脂質組成物の全脂質とのモル比は、約７０：１～約１：１００である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤と脂質組成物の全脂質とのモル比は、（約）１：１以下、（約）１：５以下、（約）１：１０以下、（約）１：１５以下、（約）１：２０以下、（約）１：２５以下、（約）１：３０以下、（約）１：３５以下、（約）１：４０以下、（約）１：４５以下、（約）１：５０以下、（約）１：６０以下、（約）１：７０以下、（約）１：８０以下、（約）１：９０以下、または（約）１：１００以下である。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤と脂質組成物の全脂質とのモル比は、（約）１：１未満、（約）１：５未満、（約）１：１０未満、（約）１：１５未満、（約）１：２０未満、（約）１：２５未満、（約）１：３０未満、（約）１：３５未満、（約）１：４０未満、（約）１：４５未満、（約）１：５０未満、（約）１：６０未満、（約）１：７０未満、（約）１：８０未満、（約）１：９０未満、または（約）１：１００未満である。

【０２２６】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療剤の少なくとも（約）８５％、少なくとも（約）８６％、少なくとも（約）８７％、少なくとも（約）８８％、少なくとも（約）８９％、少なくとも（約）９０％、少なくとも（約）９１％、少なくとも（約）９２％、少なくとも（約）９３％、少なくとも（約）９４％、少なくとも（約）９５％、少なくとも（約）９６％、少なくとも（約）９７％、少なくとも（約）９８％、少なくとも（約）９９％、または（約）１００％が、脂質組成物の粒子にカプセル化される。

【０２２７】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、以下の１つ以上の特性によって特徴付けられる複数の粒子を含む：（１）１００ナノメートル（ｎｍ）以下の（例えば、平均）サイズ；（２）約０．２以下の多分散性指数（ＰＤＩ）；および（３）－１０ミリボルト（ｍＶ）～１０ｍＶのゼータ電位。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約５０ナノメートル（ｎｍ）～約１００ナノメートル（ｎｍ）の（例えば、平均）サイズを有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約７０ナノメートル（ｎｍ）～約１００ナノメートル（ｎｍ）の（例えば、平均）サイズを有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約５０ナノメートル（ｎｍ）～約８０ナノメートル（ｎｍ）の（例えば、平均）サイズを有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約６０ナノメートル（ｎｍ）～約８０ナノメートル（ｎｍ）の（例えば、平均）サイズを有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、最大約１００ナノメートル（ｎｍ）、最大約９０ナノメートル（ｎｍ）、最大約８５ナノメートル（ｎｍ）、最大約８０ナノメートル（ｎｍ）、最大約７５ナノメートル（ｎｍ）、最大約７０ナノメートル（ｎｍ）、最大約６５ナノメートル（ｎｍ）、最大約６０ナノメートル（ｎｍ）、最大約５５ナノメートル（ｎｍ）、または最大約５０ナノメートル（ｎｍ）の（例えば、平均）サイズを有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、少なくとも約１００ナノメートル（ｎｍ）、少なくとも約９０ナノメートル（ｎｍ）、少なくとも約８５ナノメートル（ｎｍ）、少なくとも約８０ナノメートル（ｎｍ）、少なくとも約７５ナノメートル（ｎｍ）、少なくとも約７０ナノメートル（

ｎｍ）、少なくとも約６５ナノメートル（ｎｍ）、少なくとも約６０ナノメートル（ｎｍ）、少なくとも約５５ナノメートル（ｎｍ）、または少なくとも約５０ナノメートル（ｎｍ）の（例えば、平均）サイズを有する複数の粒子を含む。（例えば、平均）サイズは、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）によって決定され得る。（例えば、平均）サイズは、分光学的方法または画像ベースの方法、例えば、動的光散乱、静的光散乱、多角度光散乱、レーザー光散乱、または動的画像分析、またはそれらの組み合わせによって決定され得る。

【０２２８】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約０．０５～約０．５の多分散性指数（ＰＤＩ）を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約０．１～約０．５の多分散性指数（ＰＤＩ）を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約０．１～約０．３の多分散性指数（ＰＤＩ）を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約０．２～約０．５の多分散性指数（ＰＤＩ）を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約０．５以下、約０．４以下、約０．３以下、約０．２以下、約０．１以下、または約０．０５以下の多分散性指数（ＰＤＩ）を有する複数の粒子を含む。

【０２２９】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、－５ミリボルト（ｍＶ）以下の負のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、－１０ミリボルト（ｍＶ）以下の負のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、－１５ミリボルト（ｍＶ）以下の負のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、－２０ミリボルト（ｍＶ）以下の負のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、－３０ミリボルト（ｍＶ）以下の負のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。いくつかの実施形態において、脂質組成物は、０ミリボルト（ｍＶ）以下のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。いくつかの実施形態において、脂質組成物は、５ミリボルト（ｍＶ）以下のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。いくつかの実施形態において、脂質組成物は、１０ミリボルト（ｍＶ）以下のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、１５ミリボルト（ｍＶ）以下の負のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、２０ミリボルト（ｍＶ）以下の負のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。

【０２３０】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、－５ミリボルト（ｍＶ）以上の負のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、－１０ミリボルト（ｍＶ）以上の負のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、－１５ミリボルト（ｍＶ）以上の負のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、－２０ミリボルト（ｍＶ）以上の負のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、－３０ミリボルト（ｍＶ）以上の負のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。いくつかの実施形態において、脂質組成物は、０ミリボルト（ｍＶ）以上のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。いくつかの実施形態において、脂質組成物は、５ミリボルト（ｍＶ）以上のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。いくつかの実施形態において、脂質組成物は、１０ミリボルト（ｍＶ）以上のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、１５ミリボルト（ｍＶ）以上のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。本出願の医薬組成物の

いくつかの実施形態において、脂質組成物は、２０ミリボルト（ｍＶ）以上のゼータ電位を有する複数の粒子を含む。

【０２３１】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、６～７の範囲外の見かけのイオン化定数（ｐＫａ）を有する。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約８以上、約９以上、約１０以上、約１１以上、約１２以上、または約１３以上の見かけのｐＫａを有する。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約８～約１３の見かけのｐＫａを有する。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約８～約１０の見かけのｐＫａを有する。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約９～約１１の見かけのｐＫａを有する。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約１０～約１３の見かけのｐＫａを有する。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約８～約１２の見かけのｐＫａを有する。本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、脂質組成物は、約１０～約１２の見かけのｐＫａを有する。

【０２３２】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物中のＳＯＲＴ脂質は、以下のうちの１つ以上によって特徴付けられる治療剤の送達をもたらす：（ａ）対象の細胞における、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較してより大きな治療効果；（ｂ）対象のより大きな複数の細胞における、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較してより大きな治療効果；（ｃ）第１の細胞型の第１の複数の細胞における治療効果、および第２の細胞型の第２の複数の細胞におけるより大きな治療効果；ならびに（ｄ）対象の第２の細胞型の第２の細胞における治療効果と比較して、対象の第１の細胞型の第１の細胞におけるより大きな治療効果。いくつかの実施形態において、第１の細胞型は第２の細胞型と異なる。

【０２３３】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、細胞は肺細胞である。いくつかの実施形態において、肺細胞は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞（goblet cell）およびクラブ細胞（club cell）、繊毛細胞（ciliated cell）およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。細胞は、気管、気管支、細気管支、または肺の他の部分もしくは関連領域に位置し得る。

【０２３４】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、治療効果は、例えば、対象の肺、肺細胞、複数の肺細胞、または肺細胞型における、治療上有効な量の治療剤によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、治療効果は、例えば、対象の肺、肺細胞、複数の肺細胞、または肺細胞型における、治療剤の活性によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、治療効果は、例えば、対象の肺、肺細胞、複数の肺細胞、または肺細胞型における、治療剤の効果によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、より大きな治療効果は、より大きな治療剤の治療量によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、より大きな治療効果は、治療剤のより大きな活性によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、より大きな治療効果は、治療剤のより大きな効果によって特徴付けられる。

【０２３５】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物中のＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、より大きな治療効果によって特徴付けられる対象の細胞への治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、基準脂質組成物はＳＯＲＴ脂質を含まない。いくつかの実施形態において、基準脂質組成物は、ＳＯＲＴ脂質の量を含まない。いくつかの実施形態において、基準脂質は、１３，１６，２０－トリス（２－ヒドロキシドデシル）－１３，１６，２０，２３－テトラアザペ

ンタトリコンタン－１１，２５－ジオール（「ＬＦ９２」）、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む。

【０２３６】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物中のＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約２０倍の治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約１０倍の治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約５倍～約１０倍の治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１０倍～約２０倍の治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍の治療効果を達成する。

【０２３７】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物中のＳＯＲＴ脂質は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される細胞において、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約２０倍大きな治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される細胞において、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約１０倍大きな治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される細胞において、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約５倍～約１０倍大きな治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される細胞において、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１０倍～約２０倍大きな治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される細胞において、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍を達成する、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍の治療効果を達成する。

【０２３８】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物中のＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、より大きな複数の細胞における治療効果によって特徴付けられる対象の細胞への治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、基準脂質組成物はＳＯＲＴ脂質を含まない。いくつかの実施形態において、基準脂質組成物は、ＳＯＲＴ脂質の量を含まない。いくつかの実施形態において、基準脂質は、１３，１６，２０－トリス（２－ヒドロキシドデシル）－１３，１６，２０，２３－テトラアザペンタトリコンタン－１１，２５－ジオール（「ＬＦ９２」）、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む。

【０２３９】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物中のＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約２０倍の細胞において治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約１０倍の細胞において治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約５倍～約１０倍の細胞において治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１０倍～約２０倍の細胞において治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍の細胞において治療効果を達成する。

【０２４０】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物中のＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約２０倍の細胞において治療効果を達成し、細胞は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約１０倍の細胞において治療効果を達成し、細胞は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約５倍～約１０倍の細胞において治療効果を達成し、細胞は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１０倍～約２０倍以上の細胞において治療効果を達成し、細胞は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍以上の細胞において治療効果を達成し、細胞は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される。

【０２４１】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物中のＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞における治療効果、および第２の細胞型の第２の複数の細胞におけるより大きな治療効果によって特徴付けられる対象の細胞への治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、第１の細胞型は第２の細胞型と異なる。

【０２４２】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、第１の細胞型は肺細胞である。いくつかの実施形態において、第１の細胞型は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２４３】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、第２の細胞型は肺細胞である。いくつかの実施形態において、第２の細胞型は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。細胞は、気管、気管支、細気管支、または肺の他の部分もしくは関連領域に位置し得る。

【０２４４】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物中のＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、約１．１倍～約２０倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞において治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、約１．１倍～約１０倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞において治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、約５倍～約１０倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞において治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、約１０倍～約２０倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞において治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞において治療効果を達成する。

【０２４５】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物中のＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞における治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞におけるより大きな治療効果によって特徴付けられる対象の細胞への治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、第１の細胞型は第２の細胞型と異なる。

【０２４６】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、第１の細胞型は肺細胞である。いくつかの実施形態において、第１の細胞型は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。細胞は、気管、気管支、細気管支、または肺の他の部分もしくは関連領域に位置し得る。

【０２４７】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、第２の細胞型は肺細胞である。いくつかの実施形態において、第２の細胞型は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２４８】

本出願の医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物中のＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において約１．１倍～約２０倍の治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において約１．１倍～約１０倍の治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において約５倍～約１０倍の治療効果を達成する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞

において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において約１０倍～約２０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍の治療効果を達成する。

【０２４９】

いくつかの実施形態において、医薬組成物はエアロゾル組成物である。いくつかの実施形態において、エアロゾル組成物は、ネブライザーによって７０ｍＬ／分以下の噴霧吸入速度で生成される。いくつかの実施形態において、エアロゾル組成物は、ネブライザーによって５０ｍＬ／分以下の噴霧吸入速度で生成される。いくつかの実施形態において、エアロゾル組成物は、ネブライザーによって３０ｍＬ／分以下の噴霧吸入速度で生成される。

【０２５０】

いくつかの実施形態において、エアロゾル組成物は、約０．５ミクロン（μｍ）～約１０μｍの平均液滴サイズを有する。いくつかの実施形態において、エアロゾル組成物は、約０．５ミクロン（μｍ）～約１０μｍの平均液滴サイズを有する。いくつかの実施形態において、エアロゾル組成物は、約１ミクロン（μｍ）～約１０μｍの平均液滴サイズを有する。いくつかの実施形態において、エアロゾル組成物は、約０．５ミクロン（μｍ）～約５μｍの平均液滴サイズを有する。いくつかの実施形態において、エアロゾル液滴は、ネブライザーによって７０ｍＬ／分以下の噴霧吸入速度で生成される。いくつかの実施形態において、エアロゾル液滴は、約０．５ミクロン（μｍ）～約１０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する。いくつかの実施形態において、液滴サイズは、保存条件下で約２４時間の持続期間にわたって約５０％未満変動する。いくつかの実施形態において、前述のエアロゾル組成物の液滴は、約３以下の幾何標準偏差（ＧＳＤ）によって特徴付けられる。

【０２５１】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるのは、ポリヌクレオチドの送達に基づく改善された効力または結果を可能にする成分を含む（例えば、医薬）組成物である。本明細書の他の箇所に記載される組成物は、基準組成物または化合物と比較して、特定の細胞、細胞型、臓器、または身体領域への送達においてより効果的であり得る。本明細書の他の箇所に記載される組成物は、送達されたポリヌクレオチドの対応するポリペプチドの発現を増加させる上でより効果的であり得る。本明細書の他の箇所に記載される組成物は、送達されたポリヌクレオチドの対応するポリペプチドを発現する、より多数の細胞を生成する上でより効果的であり得る。本明細書の他の箇所に記載される組成物は、参照ポリヌクレオチドと比較して、ポリヌクレオチドの取り込みの増加をもたらし得る。取り込みの増加は、ポリヌクレオチドの安定性の改善、または特定の細胞型もしくは臓器への組成物の標的化の改善の結果であり得る。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、１３，１６，２０－トリス（２－ヒドロキシドデシル）－１３，１６，２０，２３－テトラアザペンタトリコンタン－１１，２５－ジオール（「ＬＦ９２」）、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ－脂質を含む基準脂質組成物を用いて達成される発現または活性と比較して、細胞におけるポリヌクレオチド（またはポリヌクレオチドの対応するポリペプチド）のより大きな発現または活性をもたらす。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、ＬＦ９２、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む基準脂質組成物を用いて達成される発現または活性と比較して、細胞におけるポリヌクレオチド（またはポリヌクレオチドの対応するポリペプチド）の少なくとも１．１倍大きな発現または活性をもたらす量で脂質組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂

質は、ＬＦ９２、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む基準脂質組成物を用いて達成される発現または活性と比較して、細胞におけるポリヌクレオチド（またはポリヌクレオチドの対応するポリペプチド）の少なくとも２倍大きな発現または活性をもたらす量で脂質組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、ＬＦ９２、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む基準脂質組成物を用いて達成される発現または活性と比較して、細胞におけるポリヌクレオチド（またはポリヌクレオチドの対応するポリペプチド）の少なくとも５倍大きな発現または活性をもたらす量で脂質組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、ＬＦ９２、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む基準脂質組成物を用いて達成される発現または活性と比較して、細胞におけるポリヌクレオチド（またはポリヌクレオチドの対応するポリペプチド）の少なくとも１０倍大きな発現または活性をもたらす量で脂質組成物中に存在する。

【０２５２】

いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、ＬＦ９２、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む基準脂質組成物を用いて達成される発現または活性と比較して、より大きな複数の細胞においてポリヌクレオチド（またはポリヌクレオチドの対応するポリペプチド）の発現または活性をもたらす量で脂質組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、ＬＦ９２、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む基準脂質組成物を用いて達成される発現または活性と比較して、少なくとも１．１倍大きな複数の細胞においてポリヌクレオチド（またはポリヌクレオチドの対応するポリペプチド）の発現または活性をもたらす量で脂質組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、ＬＦ９２、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む基準脂質組成物を用いて達成される発現または活性と比較して、少なくとも２倍大きな複数の細胞においてポリヌクレオチド（またはポリヌクレオチドの対応するポリペプチド）の発現または活性をもたらす量で脂質組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、ＬＦ９２、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む基準脂質組成物を用いて達成される発現または活性と比較して、少なくとも５倍大きな複数の細胞においてポリヌクレオチド（またはポリヌクレオチドの対応するポリペプチド）の発現または活性をもたらす量で脂質組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、ＬＦ９２、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む基準脂質組成物を用いて達成される発現または活性と比較して、少なくとも１０倍大きな複数の細胞においてポリヌクレオチド（またはポリヌクレオチドの対応するポリペプチド）の発現または活性をもたらす量で脂質組成物中に存在する。

【０２５３】

いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、ＬＦ９２、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む基準脂質組成物を用いて達成される場合と比較して、より大きな複数の細胞においてポリヌクレオチドの取り込みをもたらす量で脂質組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、ＬＦ９２、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む基準脂質組成物を用いて達成される場合と比較して、細胞に対してより多くの量のポリヌクレオチドの取り込みをもたらす量で脂質組成物中に存在する。

【０２５４】

方法

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるのは、対象の肺細胞への噴霧吸入による送達のための方法であって、該方法は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質（例えば、本明細書に記載されるものなど）と、（ｉｉ）当該イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質（例えば、本明細書に記載されるものなど）とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含む（例えば、医薬）組成物（例えば、本明細書に記載されるものなど）を前述の対象に投与し、それによって前述の治療剤を前述の対象の肺の前述の肺細胞に送達することを含む。いくつかの実施形態において

、本方法は、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺上皮細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、前述の対象の少なくとも約２％、５％、または１０％の肺繊毛細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺分泌細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺クラブ細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺杯状細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺基底細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する。いくつかの実施形態において、脂質組成物はリン脂質を含む。いくつかの実施形態において、前述の脂質組成物と組み合わされた前述の治療剤を含む（例えば、医薬）組成物は、エアロゾル組成物（本明細書に記載されるものなど）である。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるのは、対象の細胞への強力な送達のための方法であって、本出願に記載されるような医薬組成物を対象に投与することを含む、方法である。本方法のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、本出願に記載されるような脂質組成物と組み合わされた治療剤（または予防剤）を含み、脂質組成物は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む。脂質組成物はリン脂質をさらに含んでもよい。

【０２５６】

本方法のいくつかの実施形態において、細胞は肺細胞である。いくつかの実施形態において、肺細胞は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２５７】

本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、より大きな治療効果によって特徴付けられる対象の細胞への治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、基準脂質組成物はＳＯＲＴ脂質を含まない。いくつかの実施形態において、基準脂質組成物は、ＳＯＲＴ脂質の量を含まない。いくつかの実施形態において、基準脂質は、１３，１６，２０－トリス（２－ヒドロキシドデシル）－１３，１６，２０，２３－テトラアザペンタトリコンタン－１１，２５－ジオール（「ＬＦ９２」）、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む。

【０２５８】

本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約２０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約１０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約５倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約５倍～約１０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１０倍～約２０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍

、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍の治療効果を達成する。

【０２５９】

本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される細胞において、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約２０倍大きな治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される細胞において、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約１０倍大きな治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される細胞において、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約５倍大きな治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される細胞において、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１０倍～約２０倍大きな治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される細胞において、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍の治療効果を達成する。

【０２６０】

本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、より大きな複数の細胞における治療効果によって特徴付けられる対象の細胞への治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、基準脂質組成物はＳＯＲＴ脂質を含まない。いくつかの実施形態において、基準脂質組成物は、ＳＯＲＴ脂質の量を含まない。いくつかの実施形態において、基準脂質は、１３，１６，２０－トリス（２－ヒドロキシドデシル）－１３，１６，２０，２３－テトラアザペンタトリコンタン－１１，２５－ジオール（「ＬＦ９２」）、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む。

【０２６１】

本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約２０倍の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約１０倍の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約５倍の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１０倍～約２０倍の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、少なくとも約１．１倍、少なくとも約５倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約２０倍、少なくとも約５０倍、または少なくとも約１００倍の細胞において治療効果を達成する。

【０２６２】

本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約２０倍の細胞において治療効果を達成し、細胞は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約１０倍の細胞において治療効果を達成し、細胞は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約５倍～約１０倍以上の細胞において治療効果を達成し、細胞は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１０倍～約２０倍以上の細胞において治療効果を達成し、細胞は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される場合と比較して、少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍以上の細胞において治療効果を達成し、細胞は、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせから選択される。

【０２６３】

本方法のいくつかの実施形態において、本出願の医薬組成物は、例えば、経口、直腸、経膣、経粘膜、気管内もしくは吸入を含む経肺、または経腸投与；筋肉内、皮下、髄内注射、ならびに髄腔内、直接脳室内、静脈内、腹腔内、鼻腔内、または眼内注射を含む非経口送達を含む任意の適切な経路を介して投与され得る。

【０２６４】

本方法のいくつかの実施形態において、本出願の医薬組成物は、例えば、医薬組成物の標的組織内への直接注射を介して、好ましくは徐放性製剤において、全身的ではなく局所的に投与され得る。局所送達は、標的化される組織に応じて、様々な形で影響を受ける可能性がある。

【０２６５】

本方法のいくつかの実施形態において、本出願の組成物を含有するエアロゾルは、吸入され得る（鼻腔、気管、または気管支送達の場合）。いくつかの実施形態において、本出願の組成物は、例えば、傷害、疾患の徴候、または疼痛の部位に注入され得る。いくつかの実施形態において、本出願の組成物は、経口、気管、または食道適用のためのロゼンジで提供され得る。いくつかの実施形態において、本出願の組成物は、胃または腸への投与のために、液剤、錠剤またはカプセル剤の形態で供給され得る。いくつかの実施形態において、本出願の組成物は、直腸または膣への適用のために、坐剤の形態で供給され得る。いくつかの実施形態において、本出願の組成物は、乳剤、点眼剤、または注射剤の使用によって眼に送達されることもできる。

【０２６６】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、対象の細胞への標的化送達のための方法であって、本出願に記載されるような医薬組成物を対象に投与することを含む、方法である。本方法のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、本出願に記載されるような脂質組成物と組み合わされた治療剤（または予防剤）を含み、脂質組成物は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む。脂質組成物はリン脂質をさらに含んでもよい。

【０２６７】
本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される場合と比較して、細胞型のより多くの割合に治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、基準脂質組成物はＳＯＲＴ脂質を含まない。いくつかの実施形態において、基準脂質組成物は、ＳＯＲＴ脂質の量を含まない。いくつかの実施形態において、基準脂質は、１３，１６，２０－トリス（２－ヒドロキシドデシル）－１３，１６，２０，２３－テトラアザペンタトリコンタン－１１，２５－ジオール（「ＬＦ９２」）、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む。
【０２６８】
本方法のいくつかの実施形態において、細胞は肺細胞である。いくつかの実施形態において、肺細胞は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。
【０２６９】
本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞における治療効果、および第２の細胞型の第２の複数の細胞におけるより大きな治療効果によって特徴付けられる対象の細胞への治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、第１の細胞型は第２の細胞型と異なる。
【０２７０】
本方法のいくつかの実施形態において、第１の細胞型は肺細胞である。いくつかの実施形態において、第１の細胞型は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。
【０２７１】
本方法のいくつかの実施形態において、第２の細胞型は肺細胞である。いくつかの実施形態において、第２の細胞型は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。
【０２７２】
本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、約１．１倍～約２０倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、約１．１倍～約１０倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、約１．１倍～約５倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、約１０倍～約２０倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞おいて治療効果を達成する。
【０２７３】
本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞における治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞におけるより大きな治療効果によって特徴付けられる対象の細胞への治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、第１の細胞型は第２の細胞型と異なる。

【０２７４】
本方法のいくつかの実施形態において、第１の細胞型は肺細胞である。いくつかの実施形態において、第１の細胞型は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。
【０２７５】
本方法のいくつかの実施形態において、第２の細胞型は肺細胞である。いくつかの実施形態において、第２の細胞型は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。
【０２７６】
本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において約１．１倍～約２０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において約１．１倍～約１０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において約５倍～約１０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において約１０倍～約２０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍の治療効果を達成する。
【０２７７】
いくつかの実施形態において、細胞への治療剤の送達は、ゲノム、トランスクリプトーム、または発現レベルを変化させる可能性がある。細胞は増殖されるか、または増殖されることが可能であり得、その変化は、治療剤が送達された細胞から生成された細胞に受け継がれる可能性がある。このようにして、治療効果をより多数の細胞に伝播させることができる。また、ゲノム、トランスクリプトーム、発現レベルの変化は、所与の細胞内で持続する場合もある。
【０２７８】
基底細胞
基底細胞は、発達中の気道の未分化な円柱上皮に由来する。それらは、円柱上皮の基底部に位置し、ヘミデスモソーム（α６β４インテグリンによって特徴付けられる）、サイトケラチン５および１４、核タンパク質ｐ６３の存在によって特徴付けられる。基底細胞の分布は、気道のレベルおよび動物種によって異なる。直径の大きい気道は、直径の小さい気道よりも基底細胞が多い。気道の直径が減少するにつれて基底細胞の数も減少し、終末細気管支には全く存在しなくなる。
【０２７９】
別の態様において、本明細書で提供されるのは、対象の基底細胞への送達のための方法であって、本出願に記載されるような医薬組成物を対象に投与することを含む、方法である。本方法のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、本出願に記載されるような脂質組成物と組み合わされた治療剤（または予防剤）を含み、脂質組成物は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む。脂質組成物はリン脂質をさらに含んでもよい

。いくつかの実施形態において、基底細胞は肺基底細胞である。
【０２８０】
本方法のいくつかの実施形態において、本方法は、対象の臓器または組織に治療剤を送達して、対象の臓器または組織において基底細胞が検出可能な治療効果をもたらす。いくつかの実施形態において、本方法は、対象の臓器または組織に治療剤を送達して、対象の臓器または組織において少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％の基底細胞が検出可能な治療効果をもたらす。
【０２８１】
本方法のいくつかの実施形態において、臓器は肺である。いくつかの実施形態において、組織は肺組織である。いくつかの実施形態において、組織は肺気道組織である。いくつかの実施形態において、本方法は、対象の肺に治療剤を送達して、対象の肺において少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％の基底細胞が検出可能な治療効果をもたらす。
【０２８２】
本方法のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、任意の適切な送達を介して対象に投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、吸入により対象に投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、静脈内投与などの全身投与により対象に投与される。
【０２８３】
繊毛細胞
繊毛細胞は、細胞表面に繊毛構造を有する細胞である。繊毛細胞の例としては、呼吸器繊毛細胞、卵管繊毛細胞、子宮内膜繊毛細胞、精巣網繊毛細胞、精管繊毛細胞、および／または繊毛上衣細胞が挙げられるが、これらに限定されない。ヒト気道繊毛細胞は、その表面に２００～３００の繊毛を持つ。繊毛は、直径約０．２５ｍｍの細長い運動性の細胞膜からの円柱状の突起で、微小管および細胞質を細胞のものと連続して含有する。ヒト気管繊毛の長さは５～８ｍｍで、より遠位の気道ではより短くなる。
【０２８４】
繊毛の構造は複雑であり、基底体および繊維束によって細胞に固定された軸糸からなり、その先端にはいくつかの小さな爪状の構成体がある。基底体の指す方向が繊毛の向きと有効拍動の方向とを決める。軸糸は、中央の１対の微小管を取り囲む９対の微小管ならびに放射状のスポークおよび周辺のネキシンリンクを含有し、これらが繊毛の車輪状の配置を大部分維持している。内腕および外腕は微小管に付着している。ダブレットの主要な構造タンパク質はチューブリンである。腕（内側および外側）はダイニンを含有し、これはＡＴＰアーゼに分類されるタンパク質である。ダイニンは、毛様体運動を担う微小管の滑動運動をもたらす力を生成する。一般に、外側のダイニンアームが拍動周波数を主に担っているのに対し、内側のダイニンアームは放射状のスポークおよびネキシンリンクと一緒に拍動の波形に関与していると考えられている。軸糸の構造的完全性が変化すると、静止状態から異常なパターンの活動亢進状態に至るまで、様々な異常な運動が生じる可能性がある。
【０２８５】
別の態様において、本明細書で提供されるのは、対象の繊毛細胞への送達のための方法であって、本出願に記載されるような医薬組成物を対象に投与することを含む、方法である。本方法のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、本出願に記載されるような脂質組成物と組み合わされた治療剤（または予防剤）を含み、脂質組成物は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む。脂質組成物はリン脂質をさらに含んでもよい。いくつかの実施形態において、繊毛細胞は肺繊毛細胞である。
【０２８６】

本方法のいくつかの実施形態において、本方法は、対象の臓器または組織に治療剤を送達して、対象の臓器または組織において繊毛細胞が検出可能な治療効果をもたらす。いくつかの実施形態において、本方法は、対象の臓器または組織に治療剤を送達して、対象の臓器または組織において少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％の繊毛細胞が検出可能な治療効果をもたらす。

【０２８７】

いくつかの実施形態において、臓器は肺である。いくつかの実施形態において、組織は肺組織である。いくつかの実施形態において、組織は肺気道組織である。いくつかの実施形態において、本方法は、対象の肺に治療剤を送達して、対象の肺において少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％の繊毛細胞が検出可能な治療効果をもたらす。

【０２８８】

方法のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、任意の適切な送達を介して対象に投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、吸入により対象に投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、静脈内投与などの全身投与により対象に投与される。

【０２８９】

分泌細胞

「分泌細胞」とは、分泌に特化した細胞を指す。これらの細胞は、通常、上皮を起源とし、よく発達した特徴的な粗面小胞体を有し、または脂質もしくは脂質由来の産物を分泌する細胞の場合は、よく発達した平滑小胞体を有する。分泌細胞の例としては、唾液腺細胞、乳腺細胞、涙腺細胞、耳道腺細胞、エクリン汗腺細胞、アポクリン汗腺細胞、皮脂腺細胞、ボーマン腺細胞、ブルンナー腺細胞、精嚢細胞、前立腺細胞、尿道球腺細胞、バルトリン腺細胞、リトレ腺細胞、子宮内膜細胞、呼吸器および消化管の杯状細胞、胃の粘液細胞、胃腺の酵素原細胞、胃腺の酸分泌細胞、膵臓の腺房細胞、小腸のパネート細胞、肺のＩＩ型肺細胞、肺のクラブ細胞、下垂体前葉細胞、下垂体中葉細胞、下垂体後葉細胞、腸管および呼吸器の細胞、甲状腺の細胞、副甲状腺の細胞、副腎の細胞、精巣の細胞、卵巣の細胞、腎臓の傍糸球体装置の細胞、細胞外マトリックスを分泌する細胞（例えば上皮細胞、非上皮細胞（線維芽細胞、軟骨細胞、骨芽細胞／骨細胞、骨形成細胞など）、ならびに免疫系の分泌細胞（例えば、Ｉｇ産生Ｂ細胞、サイトカイン産生Ｔ細胞など）が挙げられる。

【０２９０】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、対象の分泌細胞への送達のための方法であって、本出願に記載されるような医薬組成物を対象に投与することを含む、方法である。本方法のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、本出願に記載されるような脂質組成物と組み合わされた治療剤（または予防剤）を含み、脂質組成物は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む。脂質組成物はリン脂質をさらに含んでもよい。いくつかの実施形態において、分泌細胞は肺分泌細胞である。

【０２９１】

本方法のいくつかの実施形態において、本方法は、対象の臓器または組織に治療剤を送達して、対象の臓器または組織において分泌細胞が検出可能な治療効果をもたらす。いくつかの実施形態において、本方法は、対象の臓器または組織に治療剤を送達して、対象の臓器または組織において少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％の分泌細胞が検出可能な治療効果をもたらす。

【０２９２】

本方法のいくつかの実施形態において、臓器は肺である。いくつかの実施形態において

、組織は肺組織である。いくつかの実施形態において、組織は肺気道組織である。いくつかの実施形態において、本方法は、対象の肺に治療剤を送達して、対象の肺において少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％の分泌細胞が検出可能な治療効果をもたらす。

【０２９３】

方法のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、任意の適切な送達を介して対象に投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、吸入により対象に投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、静脈内投与などの全身投与により対象に投与される。

【０２９４】

投薬レベル

別の態様において、選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質を用いて製剤化された治療剤（または予防剤）の高力価の剤形が提供され、該剤形は、本明細書に記載されるような脂質組成物と組み合わされた治療剤（または予防剤）を含む。いくつかの実施形態において、脂質組成物は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む。脂質組成物はリン脂質をさらに含んでもよい。

【０２９５】

本出願の高力価の剤形のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物で必要とされる用量よりも低い治療剤の用量で治療効果を達成するのに十分な量で剤形中に存在する。いくつかの実施形態において、基準脂質組成物はＳＯＲＴ脂質を含まない。いくつかの実施形態において、基準脂質組成物は、ＳＯＲＴ脂質の量を含まない。いくつかの実施形態において、基準脂質は、１３，１６，２０－トリス（２－ヒドロキシドデシル）－１３，１６，２０，２３－テトラアザペンタトリコンタン－１１，２５－ジオール（「ＬＦ９２」）、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む。

【０２９６】

本出願の高力価の剤形のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物で必要とされる用量よりも約１．１倍～約２０倍低い治療剤の用量で治療効果を達成するのに十分な量で剤形中に存在する。本出願の高力価の剤形のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物で必要とされる量よりも約１．１倍～約１０倍低い治療剤の用量で治療効果を達成するのに十分な量で剤形中に存在する。本出願の高力価の剤形のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物で必要とされるよりも約１．１倍～約５倍低い治療剤の用量で治療効果を達成するのに十分な量で剤形中に存在する。本出願の高力価の剤形のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物で必要とされる量よりも約１０倍～約２０倍低い治療剤の用量で治療効果を達成するのに十分な量で剤形中に存在する。本出願の高力価の剤形のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物で必要とされる量よりも少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍低い治療剤の用量で治療効果を達成するのに十分な量で剤形中に存在する。

【０２９７】

いくつかの実施形態において、治療剤は、体重１キログラムあたり約２．０、１．５、１．０、０．５、０．２、もしくは０．１ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ、もしくはｍｐｋ）の用量、または前述の値のいずれか２つの間の（その２つの値自体も含む）範囲の用量で剤形中に存在する。

【０２９８】

いくつかの実施形態において、治療剤は、体重１キログラムあたり約２ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ、またはｍｐｋ）以下の用量で剤形中に存在する。いくつかの実施形態において、治療剤は、体重１キログラムあたり約１ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ、またはｍｐｋ）以下の用量で剤形中に存在する。いくつかの実施形態において、治療剤は、体重１キログラムあたり約０．５ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ、またはｍｐｋ）以下の用量で剤形中に存在する。いくつかの実施形態において、治療剤は、体重１キログラムあたり約０．２ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ、またはｍｐｋ）以下の用量で剤形中に存在する。いくつかの実施形態において、治療剤は、体重１キログラムあたり約０．１ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ、またはｍｐｋ）以下の用量で剤形中に存在する。いくつかの実施形態において、治療剤は、約５ミリグラム／ミリリットル（ｍｇ／ｍＬ）以下の濃度で剤形中に存在する。

【０２９９】

いくつかの実施形態において、治療剤は、約５、４、３、２、１、０．５、０．２、もしくは０．１ミリグラム／ミリリットル（ｍｇ／ｍＬ）の濃度、または前述の値のいずれか２つの間の（その２つの値自体も含む）範囲の濃度で剤形中に存在する。

【０３００】

いくつかの実施形態において、治療剤は、約５ミリグラム／ミリリットル（ｍｇ／ｍＬ）以下の濃度で剤形中に存在する。いくつかの実施形態において、治療剤は、約２ミリグラム／ミリリットル（ｍｇ／ｍＬ）以下の濃度で剤形中に存在する。いくつかの実施形態において、治療剤は、１ミリリットルあたり約１ミリグラム（ｍｇ／ｍＬ）以下の濃度で剤形中に存在する。いくつかの実施形態において、治療剤は、１ミリリットルあたり約０．５ミリグラム（ｍｇ／ｍＬ）以下の濃度で剤形中に存在する。いくつかの実施形態において、治療剤は、１ミリリットルあたり約０．１ミリグラム（ｍｇ／ｍＬ）以下の濃度で剤形中に存在する。

【０３０１】

任意の適切な剤形は、例えば、経口、直腸、経膣、経粘膜、気管内もしくは吸入を含む経肺、または経腸投与；筋肉内、皮下、髄内注射、ならびに髄腔内、直接脳室内、静脈内、腹腔内、鼻腔内、または眼内注射を含む非経口送達を介した送達のために調製され得る。

【０３０２】

いくつかの実施形態において、剤形は、例えば、医薬組成物の標的組織内への直接注射を介して、好ましくは徐放性製剤において、全身的ではなく局所的に投与され得る。局所送達は、標的化される組織に応じて、様々な形で影響を受ける可能性がある。

【０３０３】

いくつかの実施形態において、剤形は、鼻腔、気管、または気管支送達のための本発明の組成物を含有する吸入エアロゾルである。いくつかの実施形態において、剤形は、経口、気管、または食道適用のためのロゼンジで提供され得る。いくつかの実施形態において、剤形は、胃または腸への投与のために、液剤、錠剤またはカプセル剤の形態で提供され得る。いくつかの実施形態において、剤形は、直腸または膣への適用のために、坐剤の形態で供給され得る。いくつかの実施形態において、剤形は、乳剤、点眼剤、または注射剤の使用によって眼に送達されることもできる。

【０３０４】

いくつかの実施形態において、治療剤の用量の投与は、反復され得る。

【０３０５】

対象

本出願の方法により、処置を必要とする任意の対象を処置することができる。いくつかの実施形態において、対象は、治療剤に応答する可能性があると判定されている。例えば、対象は、疾患または症状を有している可能性があるか、それに罹患しているか、またはその疑いがある。例えば、疾患または障害は、遺伝性呼吸器疾患、慢性炎症性肺疾患、肺線維症、中枢神経系（ＣＮＳ）障害、免疫不全、自己免疫疾患、癌、感染性疾患、肝線維症、肝硬変、代謝障害、筋ジストロフィー、およびウイルス感染からなる群より選択され

得る。本明細書の他の箇所に記載される治療剤または予防剤は、例えば、遺伝子治療（例えば、反復投与を必要とする）、タンパク質産生の変化（例えば、増加）、（例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏでの）キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞生成、免疫腫瘍学、ワクチンベースのアプローチ、腫瘍抑制因子の再活性化、または他の機構を介した、様々な機構によって対象に治療効果を提供するのに有効であり得る。

【０３０６】

いくつかの実施形態において、対象は、標的遺伝子に（例えば、ミスセンスまたはナンセンス）突然変異を有すると判定されている。いくつかの実施形態において、標的遺伝子の突然変異は、遺伝性疾患または障害に関連する。いくつかの実施形態において、標的遺伝子は、ＣＦＴＲ、ＤＮＡＨ５、ＤＮＡＨ１１、ＢＭＰＲ２、ＦＡＨ、ＰＡＨ、ＩＤＵＡ、ＣＯＬ４Ａ３、ＣＯＬ４Ａ４、ＣＯＬ４Ａ５、ＰＫＤ１、ＰＫＤ２、ＰＫＨＤ１、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、ＰＡＸ９、ＭＹＯ７Ａ、ＣＤＨ２３、ＵＳＨ２Ａ、ＣＬＲＮ１、ＧＪＢ２、ＧＪＢ６、ＲＨＯ、ＤＭＰＫ、ＤＭＤ、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ１Ｂ、Ｆ８、Ｆ９、ＮＧＬＹ１、ｐ５３、ＰＰＴ１、ＴＰＰ１、ｈＥＲＧ、ＰＰＴ１、ＡＴＭ、およびＦＢＮ１からなる群より選択されるタンパク質をコードする。

【０３０７】

いくつかの実施形態において、対象は、標的遺伝子に対応するタンパク質またはポリヌクレオチドの異常な発現または活性を示すと判定されている。いくつかの実施形態において、タンパク質またはポリヌクレオチドの異常な発現または活性は、遺伝性疾患または障害に関連する。いくつかの実施形態において、タンパク質は、ＣＦＴＲ、ＤＮＡＨ５、ＤＮＡＨ１１、ＢＭＰＲ２、ＦＡＨ、ＰＡＨ、ＩＤＵＡ、ＣＯＬ４Ａ３、ＣＯＬ４Ａ４、ＣＯＬ４Ａ５、ＰＫＤ１、ＰＫＤ２、ＰＫＨＤ１、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、ＰＡＸ９、ＭＹＯ７Ａ、ＣＤＨ２３、ＵＳＨ２Ａ、ＣＬＲＮ１、ＧＪＢ２、ＧＪＢ６、ＲＨＯ、ＤＭＰＫ、ＤＭＤ、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ１Ｂ、Ｆ８、Ｆ９、ＮＧＬＹ１、ｐ５３、ＰＰＴ１、ＴＰＰ１、ｈＥＲＧ、ＰＰＴ１、ＡＴＭ、およびＦＢＮ１からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、ＣＦＴＲ、ＤＮＡＨ５、ＤＮＡＨ１１、ＢＭＰＲ２、ＦＡＨ、ＰＡＨ、ＩＤＵＡ、ＣＯＬ４Ａ３、ＣＯＬ４Ａ４、ＣＯＬ４Ａ５、ＰＫＤ１、ＰＫＤ２、ＰＫＨＤ１、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、ＰＡＸ９、ＭＹＯ７Ａ、ＣＤＨ２３、ＵＳＨ２Ａ、ＣＬＲＮ１、ＧＪＢ２、ＧＪＢ６、ＲＨＯ、ＤＭＰＫ、ＤＭＤ、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ１Ｂ、Ｆ８、Ｆ９、ＮＧＬＹ１、ｐ５３、ＰＰＴ１、ＴＰＰ１、ｈＥＲＧ、ＰＰＴ１、ＡＴＭ、およびＦＢＮ１からなる群より選択されるタンパク質をコードする。

【０３０８】

いくつかの実施形態において、対象は、マウス、ラット、サル、およびヒトからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、対象はヒトである。

【０３０９】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、細胞への治療剤（または予防剤）の強力な送達のための方法であって、細胞を本出願の医薬組成物と接触させることを含む、方法である。本方法のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、本出願に記載されるような脂質組成物と組み合わされた治療剤（または予防剤）を含み、脂質組成物は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む。脂質組成物はリン脂質をさらに含んでもよい。

【０３１０】

本方法のいくつかの実施形態において、細胞は対象から単離される。本方法のいくつかの実施形態において、細胞は細胞株である。本方法のいくつかの実施形態において、細胞は肺細胞である。いくつかの実施形態において、肺細胞は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３１１】
本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、より大きな治療効果によって特徴付けられる細胞への治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、基準脂質組成物はＳＯＲＴ脂質を含まない。いくつかの実施形態において、基準脂質組成物は、ＳＯＲＴ脂質の量を含まない。いくつかの実施形態において、基準脂質は、１３，１６，２０－トリス（２－ヒドロキシドデシル）－１３，１６，２０，２３－テトラアザペンタトリコンタン－１１，２５－ジオール（「ＬＦ９２」）、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む。
【０３１２】
本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約２０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約１０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約５倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１０倍～約２０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍の治療効果を達成する。
【０３１３】
本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、より大きな複数の細胞における治療効果によって特徴付けられる対象の細胞への治療剤の送達をもたらす。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約２０倍の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１．１倍～約１０倍の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約５倍～約１０倍の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、約１０倍～約２０倍の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍の細胞において治療効果を達成する。
【０３１４】
別の態様において、本明細書で提供されるのは、細胞型への治療剤（または予防剤）の標的化送達のための方法であって、細胞を本出願の医薬組成物と接触させることを含む、方法である。本方法のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、本出願に記載されるような脂質組成物と組み合わされた治療剤（または予防剤）を含み、脂質組成物は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）イオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む。脂質組成物はリン脂質をさらに含んでもよい。

【０３１５】
本方法のいくつかの実施形態において、細胞は対象から単離される。本方法のいくつかの実施形態において、細胞は細胞株である。本方法のいくつかの実施形態において、細胞は肺細胞である。いくつかの実施形態において、肺細胞は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。
【０３１６】
本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞における治療効果、および第２の細胞型の第２の複数の細胞におけるより大きな治療効果によって特徴付けられる対象の細胞への治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、第１の細胞型は第２の細胞型と異なる。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、約１．１倍～約２０倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、約１．１倍～約１０倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、約１．１倍～約５倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、約１０倍～約２０倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞において治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第１の細胞型の第１の複数の細胞と比較して、少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍大きな第２の細胞型の第２の複数の細胞において治療効果を達成する。
【０３１７】
本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞における治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞におけるより大きな治療効果によって特徴付けられる対象の細胞への治療剤の送達をもたらす。いくつかの実施形態において、第２の細胞型は第１の細胞型と異なる。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において約１．１倍～約２０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において約１．１倍～約１０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において約５倍～約１０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において約１０倍～約２０倍の治療効果を達成する。本方法のいくつかの実施形態において、ＳＯＲＴ脂質は、第２の細胞型の第２の細胞において達成される治療効果と比較して、第１の細胞型の第１の細胞において少なくとも約１．１倍、少なくとも約１．５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約１１倍、少なくとも約１２倍、少なくとも約１３倍、少なくとも約１４倍、少なくとも約１５倍、少なくとも約１６倍、少なくとも約１７倍、少なくとも約１８倍、少なくとも約１９倍、または少なくとも約２０倍の治療効果を達成する。

【０３１８】
本方法のいくつかの実施形態において、第１の細胞型は肺細胞である。いくつかの実施形態において、第１の細胞型は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。
【０３１９】
本方法のいくつかの実施形態において、第２の細胞型は肺細胞である。いくつかの実施形態において、第２の細胞型は肺気道細胞である。本出願の送達によって標的化され得る肺気道細胞の例としては、基底細胞、分泌細胞、例えば杯状細胞およびクラブ細胞、繊毛細胞およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。
【０３２０】
いくつかの実施形態において、接触させることは生体外である。いくつかの実施形態において、接触させることはｉｎ　ｖｉｔｒｏである。いくつかの実施形態において、接触させることはｉｎ　ｖｉｖｏである。いくつかの実施形態において、接触させることは、脂質組成物と組み合わされた治療剤を含む組成物を対象に投与することを含む。
【０３２１】
以下は、本開示の組成物の例および組成物の評価である。上記で提供された一般的な説明を考慮すると、様々な他の実施形態が実施され得ることが理解される。
【０３２２】
実施形態のリスト
本発明の以下の実施形態のリストは、本発明の様々な特徴を開示するものとみなされるべきであり、これらの特徴は、それらが論じられる特定の実施形態に特有であるとみなされ得るか、または他の実施形態に列挙されるような様々な他の特徴と組み合わせることが可能である。したがって、ある特徴が特定の実施形態で論じられているという理由だけで、その特徴の使用が必ずしもその実施形態に限定されるわけではない。
【０３２３】
実施形態１．対象の肺細胞への強力な送達のための方法であって、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）前述のイオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含むエアロゾル組成物を前述の対象に投与することを含み、前述のＳＯＲＴ脂質（例えば、前述のＳＯＲＴ脂質のある量）は、基準脂質組成物（例えば、前述のＳＯＲＴ脂質の量を含まない）を用いて達成される治療効果と比較して、（例えば、約１．１倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、または約１０倍の）より大きな治療効果によって特徴付けられる、前述の対象の前述の細胞への前述の治療剤の送達をもたらし、任意選択的に、前述のＳＯＲＴ脂質は、第６表に記載されるもの、またはその薬学的に許容され得る塩、または脂質およびその薬学的に許容され得る塩のサブセットから選択される、方法。
【０３２４】
実施形態２．対象の肺細胞への強力な送達のための方法であって、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）前述のイオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含むエアロゾル組成物を前述の対象に投与することを含み、前述のＳＯＲＴ脂質（例えば、前述のＳＯＲＴ脂質のある量）は、基準脂質組成物（例えば、前述のＳＯＲＴ脂質の前述の量を含まない）を用いて達成される治療効果と比較して、（例えば、約１．１倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、または約１０倍の）より大きな複数の肺細胞における治療効果によって特徴付けられる、前述の対象の細胞への前述の治療剤の送達をもたらし、任意選択的に、前述のＳＯＲＴ脂質は、第６表に記載されるもの、またはその薬学的に許容され得る塩、または脂質およびその薬学的に許容され得る塩のサブセットから選択される、方法。
【０３２５】

実施形態３．対象の肺細胞への標的化送達のための方法であって、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）前述のイオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含むエアロゾル組成物を前述の対象に投与することを含み、前述のＳＯＲＴ脂質（例えば、前述のＳＯＲＴ脂質のある量）は、基準脂質組成物を用いて達成されるものと比較して、細胞型のより多くの割合に前述の治療剤の送達をもたらし、任意選択的に、前述のＳＯＲＴ脂質は、第６表に記載されるもの、またはその薬学的に許容され得る塩、または脂質およびその薬学的に許容され得る塩のサブセットから選択される、方法。

【０３２６】

実施形態４．対象の肺細胞への標的化送達のための方法であって、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）前述のイオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含むエアロゾル組成物を前述の対象に投与することを含み、前述のＳＯＲＴ脂質（例えば、前述のＳＯＲＴ脂質のある量）は、第１の複数の第１の細胞型の肺細胞、および（例えば、約１．１倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、または約１０倍の）より大きな第２の複数の第２の細胞型の肺細胞における治療効果によって特徴付けられる、前述の対象の細胞への前述の治療剤の送達をもたらし、任意選択的に、前述のＳＯＲＴ脂質は、第６表に記載されるもの、またはその薬学的に許容され得る塩、または脂質およびその薬学的に許容され得る塩のサブセットから選択される、方法。

【０３２７】

実施形態５．対象の肺細胞への標的化送達のための方法であって、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）前述のイオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含むエアロゾル組成物を前述の対象に投与することを含み、前述のＳＯＲＴ脂質（例えば、前述のＳＯＲＴ脂質のある量）は、前述の対象の第２の細胞型の第２の肺細胞における治療効果と比較して、前述の対象の第１の細胞型の第１の肺細胞における（例えば、約１．１倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、または約１０倍の）より大きな治療効果によって特徴付けられる、前述の対象の細胞への前述の治療剤の送達をもたらし、前述の第１の細胞型は前述の第２の細胞型と異なり、任意選択的に、前述のＳＯＲＴ脂質は、第６表に記載されるもの、またはその薬学的に許容され得る塩、または脂質およびその薬学的に許容され得る塩のサブセットから選択される、方法。

【０３２８】

実施形態６．前述の脂質組成物が、（ｉｉｉ）リン脂質をさらに含む、実施形態１から５までのいずれか１つ記載の方法。

【０３２９】

実施形態７．前述の投与が静脈内投与ではない、実施形態１から６までのいずれか１つ記載の方法。

【０３３０】

実施形態８．前述の投与が吸入による投与を含む、実施形態７記載の方法。

【０３３１】

実施形態９．前述の脂質組成物が、約２０％～約６５％のモル百分率で前述のＳＯＲＴ脂質を含む、実施形態１から８までのいずれか１つ記載の方法。

【０３３２】

実施形態１０．前述の脂質組成物が、約５％～約３０％のモル百分率で前述のイオン化可能なカチオン性脂質を含む、実施形態１から９までのいずれか１つ記載の方法。

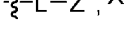
【０３３３】

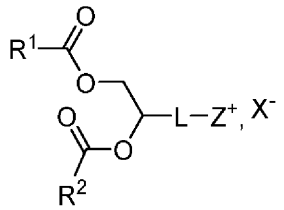
実施形態１１．前述の脂質組成物が、約８％～約２３％のモル百分率で前述のリン脂質を含む、実施形態１から１０までのいずれか１つ記載の方法。

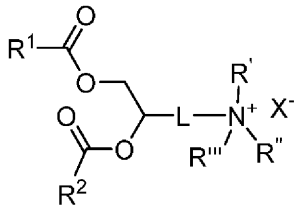
【０３３４】

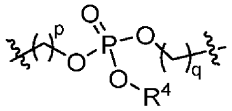
実施形態１２．前述のリン脂質がエチルホスホコリンではない、実施形態１から１１ま

でのいずれか１つ記載の方法。
【０３３５】
実施形態１３．前述の脂質組成物が、ステロイドまたはステロイド誘導体をさらに含む、実施形態１から１２までのいずれか１つ記載の方法。
【０３３６】
実施形態１４．前述の脂質組成物が、約１５％～約４６％のモル百分率で前述のステロイドまたはステロイド誘導体を含む、実施形態１３記載の方法。
【０３３７】
実施形態１５．前述の脂質組成物が、ポリマー複合脂質（例えば、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）複合脂質）をさらに含む、実施形態１から１４までのいずれか１つ記載の方法。
【０３３８】
実施形態１６．前述の脂質組成物が、約０．５％～約１０％のモル百分率の前述のポリマー複合脂質を含む、実施形態１５記載の方法。
【０３３９】
実施形態１７．前述の治療剤がポリヌクレオチドであり、前述の脂質組成物中の窒素と前述のポリヌクレオチド中のリン酸とのモル比（Ｎ／Ｐ比）が、約２０：１以下である、実施形態１から１６までのいずれか１つ記載の方法。
【０３４０】
実施形態１８．前述のＮ／Ｐ比が、約５：１～約２０：１である、実施形態１７記載の方法。
【０３４１】
実施形態１９．前述の治療剤と前述の脂質組成物の全脂質とのモル比が、約１：１、１：１０、１：５０、または１：１００以下である、実施形態１から１８までのいずれか１つ記載の方法。
【０３４２】
実施形態２０．前述の治療剤の少なくとも約８５％が、前述の脂質組成物の粒子にカプセル化される、実施形態１から１９までのいずれか１つ記載の方法。
【０３４３】
実施形態２１．前述の脂質組成物が、以下の１つ以上の特性：（１）１００ナノメートル（ｎｍ）以下の（例えば、平均）サイズ；（２）約０．２以下の多分散性指数（ＰＤＩ）；および（３）－１０ミリボルト（ｍＶ）～１０ｍＶのゼータ電位によって特徴付けられる複数の粒子を含む、実施形態１から２０までのいずれか１つ記載の方法。
【０３４４】
実施形態２２．前述の脂質組成物が、６～７の範囲外の見かけのイオン化定数（ｐＫａ）を有する、実施形態１から２１までのいずれか１つ記載の方法。
【０３４５】
実施形態２３．前述の脂質組成物の前述の見かけのｐＫａが約８以上である、実施形態２２記載の方法。
【０３４６】
実施形態２４．前述の脂質組成物の前述の見かけのｐＫａが約８～約１３である、実施形態２３記載の方法。
【０３４７】
実施形態２５．前述のＳＯＲＴ脂質が、永久的に正に帯電した部分（例えば、第四級アンモニウムイオン）を含む、実施形態１から２４までのいずれか１つ記載の方法。
【０３４８】
実施形態２６．前述のＳＯＲＴ脂質が対イオンを含む、実施形態２５記載の方法。
【０３４９】
実施形態２７．前述のＳＯＲＴ脂質がホスホコリン脂質（例えば、飽和または不飽和）である、実施形態１から２６までのいずれか１つ記載の方法。

【０３５０】
実施形態２８．前述のＳＯＲＴ脂質がエチルホスホコリンである、実施形態２７記載の方法。
【０３５１】
実施形態２９．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：
【化９９】


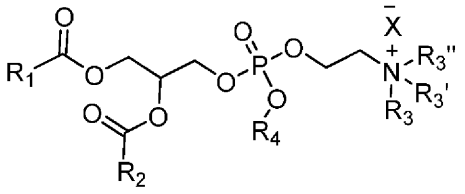
を有するヘッド基を含み、Ｌは、（例えば、生分解性）リンカーであり、Z^+は、正に帯電した部分（例えば、第四級アンモニウムイオン）であり、X^-は、対イオンである、実施形態１から２６までのいずれか１つ記載の方法。
【０３５２】
実施形態３０．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：
【化１００】


を有し、式中、R_1およびR_2は、各々独立して、任意選択的に置換されたC_6～C_{24}アルキル、または任意選択的に置換されたC_6～C_{24}アルケニルである、実施形態２９記載の方法。
【０３５３】
実施形態３１．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：
【化１０１】


を有し、式中、任意選択的に、Ｌは、
【化１０２】


であり、ｐおよびｑは、各々独立して、１、２、または３であり、R^4は、任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキルである、実施形態２９記載の方法。
【０３５４】
実施形態３２．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：

【化１０３】



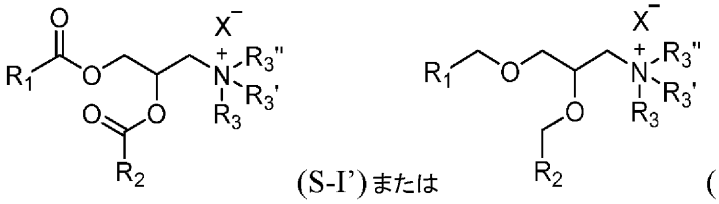
(IA)

を有し、式中、R_1およびR_2は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、R_3、R_3’およびR_3’’は、各々独立して、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、R_4は、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、X^-は、一価のアニオンである、実施形態２９記載の方法。

【０３５５】

実施形態３３．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：

【化１０４】



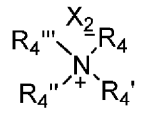
(S-I’)または (S-III)

を有し、式中、R_1およびR_2は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、R_3、R_3’およびR_3’’は、各々独立して、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、X^-は、一価のアニオンである、実施形態１から２６までのいずれか１つ記載の方法。

【０３５６】

実施形態３４．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：

【化１０５】



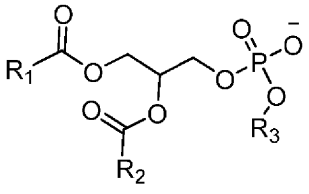
(S-II’)

を有し、式中、R_4およびR_4’は、各々独立して、アルキル（Ｃ６～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ６～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、R_4’’は、アルキル（Ｃ≦２４）、アルケニル（Ｃ≦２４）、またはいずれかの基の置換体であり、R_4’’’は、アルキル（Ｃ１～Ｃ８）、アルケニル（Ｃ２～Ｃ８）、またはいずれかの基の置換体であり、X_2は、一価のアニオンである、実施形態１から２６までのいずれか１つ記載の方法。

【０３５７】

実施形態３５．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：

【化１０６】



(S-IV)

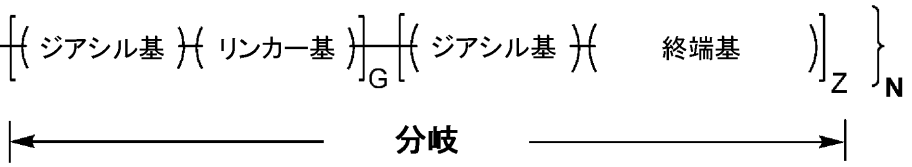
を有し、式中、R_1およびR_2は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、R_3は、水素、アルキル（Ｃ≦６）、または置換されたアルキル（Ｃ≦６）、または－Y_1－R_4であり、式中、Y_1は、アルカンジイル（Ｃ≦６）または置換されたアルカンジイル（Ｃ≦６）であり、R_4は、アシ

ルオキシ（Ｃ≦８～２４）または置換されたアシルオキシ（Ｃ≦８～２４）である、実施形態１から２６までのいずれか１つ記載の方法。

【０３５８】

実施形態３６．前述のイオン化可能なカチオン性脂質が、構造式：

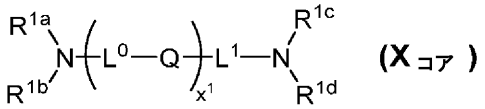
【化１０７】



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得る塩であり、式中、

（ａ）コアは、構造式（Ｘコア）：

【化１０８】



を含み、

式中、

Ｑは、各出現時に独立して、共有結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ２－、または－ＣＲ３ａＲ３ｂ－であり、

Ｒ２は、各出現時に独立して、Ｒ１ｇまたは－Ｌ２－ＮＲ１ｅＲ１ｆであり、

Ｒ３ａおよびＲ３ｂは、各出現時に各々独立して、水素または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ６であって、Ｃ１～Ｃ３などの）アルキルであり、

Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ｃ、Ｒ１ｄ、Ｒ１ｅ、Ｒ１ｆ、およびＲ１ｇ（存在する場合）は、各出現時に各々独立して、分岐への接続点、水素、または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ１２）アルキルであり、

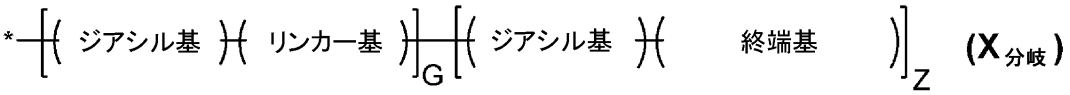
Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、共有結合、（例えば、Ｃ１～Ｃ１２であって、Ｃ１～Ｃ６もしくはＣ１～Ｃ３などの）アルキレン、（例えば、Ｃ１～Ｃ１２であって、Ｃ１～Ｃ８もしくはＣ１～Ｃ６などの）ヘテロアルキレン（例えば、Ｃ２～Ｃ８アルキレンオキシドであって、オリゴ（エチレンオキシド）など））、［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］－［（例えば、Ｃ４～Ｃ６）ヘテロシクロアルキル］－［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］、［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］－（アリーレン）－［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］（例えば、［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］－フェニレン－［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］）、（例えば、Ｃ１～Ｃ６）ヘテロシクロアルキル、およびアリーレン（例えば、フェニレン）から選択されるか、または

代替的には、Ｌ１の一部が、Ｒ１ｃおよびＲ１ｄのうちの１つと、（例えば、Ｃ４～Ｃ６）ヘテロシクロアルキル（例えば、１つもしくは２つの窒素原子と、任意選択的に、酸素および硫黄から選択される追加のヘテロ原子とを含有する）を形成し、

ｘ１は、０、１、２、３、４、５、または６であり、

（ｂ）複数（Ｎ個）の分岐の各分岐は、独立して、構造式（Ｘ分岐）：

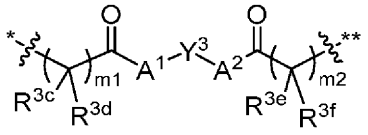
【化１０９】

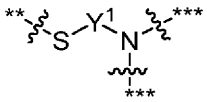


を含み、

式中、

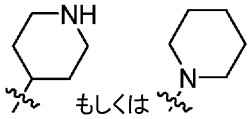
＊は、分岐とコアとの結合点を示し、
ｇは１、２、３、または４であり、
Ｚ＝２（ｇ－１）であり、
ｇ＝１の場合はＧ＝０；またはｇ≠１の場合はＧ＝
【数３】
$\sum_{i=0}^{i=g-2} 2^{i}$

であり、
（ｃ）各ジアシル基は、独立して、構造式
【化１１０】


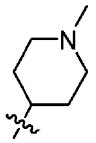
を含み、
式中、
＊は、ジアシル基のその近位端での結合点を示し、
＊＊は、ジアシル基のその遠位端での結合点を示し、
Y^3は、各出現時に独立して、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ１２）アルキレン、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ１２）アルケニレン、または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ１２）アレニレンであり、
A^1およびA^2は、各出現時に各々独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ^4－であり、
式中、
R^4は、水素または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキルであり、
m^1およびm^2は、各出現時に各々独立して、１、２、または３であり、
R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、およびR^{3f}は、各出現時に各々独立して、水素または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ８）アルキルであり、
（ｄ）各リンカー基は、独立して、構造式
【化１１１】


を含み、
式中、
＊＊は、リンカーと近位ジアシル基との結合点を示し、
＊＊＊は、リンカーと遠位ジアシル基との結合点を示し、
Y^1は、各出現時に独立して、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ１２）アルキレン、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ１２）アルケニレン、または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ１２）アレニレンであり、
（ｅ）各終端基は、独立して、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ１８であって、Ｃ４～Ｃ１８などの）アルキルチオール、および任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ１８であって、Ｃ４～Ｃ１８などの）アルケニルチオールから選択される、実施形態１から３５までのいずれか１つ記載の方法。
【０３５９】
実施形態３７．ｘ^{1}が、０、１、２、または３である、実施形態３６記載の方法。

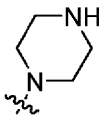
【０３６０】
実施形態３８．Ｒ^{1a}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{1c}、Ｒ^{1d}、Ｒ^{1e}、Ｒ^{1f}、およびＲ^{1g}（存在する場合）が、各出現時に各々独立して、分岐への接続点（例えば、＊によって示される）、水素、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{12}$アルキル（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルであって、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルもしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルなど）であり、アルキル部分は、－ＯＨ、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{8}$（例えば、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$）ヘテロシクロアルキル（例えば、ピペリジニル（例えば、
【化１１２】



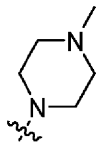
）、Ｎ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）－ピペリジニル（例えば、
【化１１３】



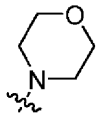
）、ピペラジニル（例えば、
【化１１４】



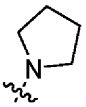
）、Ｎ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）－ピペラジニル（例えば、
【化１１５】



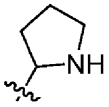
）、モルホリニル（例えば、
【化１１６】



）、Ｎ－ピロリジニル（例えば、
【化１１７】

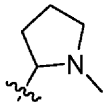


）、ピロリジニル（例えば、
【化１１８】

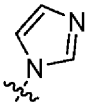


）、またはＮ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）－ピロリジニル（例えば、

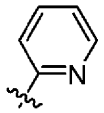
【化１１９】



））、およびＣ３～Ｃ５ヘテロアリール（例えば、イミダゾリル（例えば、
【化１２０】



））またはピリジニル（例えば、
【化１２１】



））から各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される、実施形態３６または３７記載の方法。

【０３６１】

実施形態３９．Ｒ^{1a}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{1c}、Ｒ^{1d}、Ｒ^{1e}、Ｒ^{1f}、およびＲ^{1g}（存在する場合）が、各出現時に各々独立して、分岐への接続点（例えば、＊によって示される）、水素、またはＣ１～Ｃ１２アルキル（例えば、Ｃ１～Ｃ８アルキルであって、Ｃ１～Ｃ６アルキルもしくはＣ１～Ｃ３アルキルなど）であり、アルキル部分は、１つの置換基－ＯＨで任意選択的に置換される、実施形態３８記載の方法。

【０３６２】

実施形態４０．Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}が、各出現時に各々独立して、水素である、実施形態３６から３９までのいずれか１つ記載の方法。

【０３６３】

実施形態４１．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、実施形態３６から４０までのいずれか１つ記載の方法。

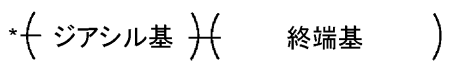
【０３６４】

実施形態４２．ｇ＝１、Ｇ＝０、およびＺ＝１である、実施形態３６から４１までのいずれか１つ記載の方法。

【０３６５】

実施形態４３．複数の分岐のうちの各分岐が、構造式

【化１２２】



を含む、実施形態４２記載の方法。

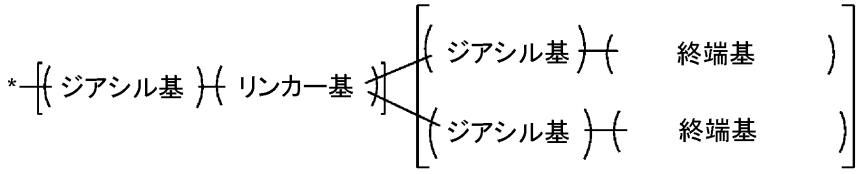
【０３６６】

実施形態４４．ｇ＝２、Ｇ＝１、およびＺ＝２である、実施形態３６から４１までのいずれか１つ記載の方法。

【０３６７】

実施形態４５．複数の分岐のうちの各分岐が、構造式：

【化１２３】

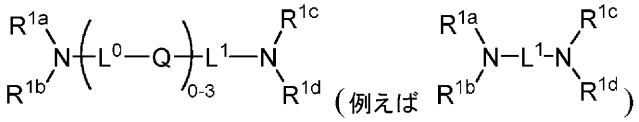


を含む、実施形態４４記載の方法。

【０３６８】

実施形態４６．コアが、構造式：

【化１２４】

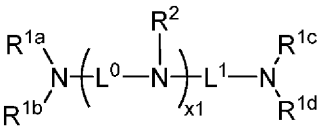


を含む、実施形態３６から４５までのいずれか１つ記載の方法。

【０３６９】

実施形態４７．コアが、構造式：

【化１２５】

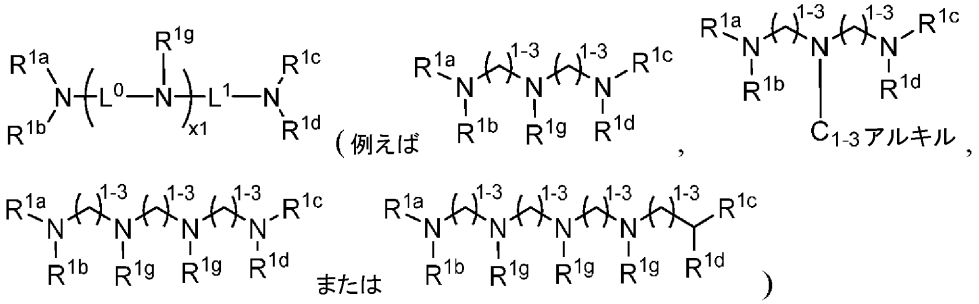


を含む、実施形態３６から４５までのいずれか１つ記載の方法。

【０３７０】

実施形態４８．コアが、構造式：

【化１２６】

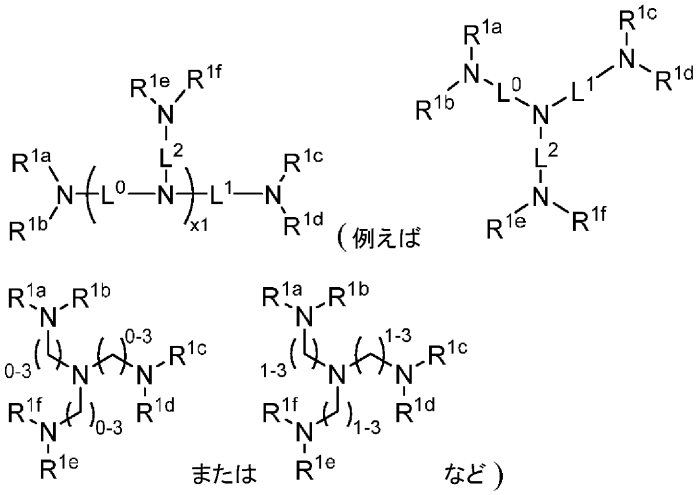


を含む、実施形態４７記載の方法。

【０３７１】

実施形態４９．コアが、構造式：

【化１２７】

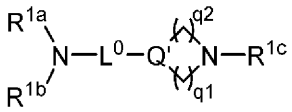


を含む、実施形態４７記載の方法。

【０３７２】

実施形態５０．コアが、構造式：

【化１２８】

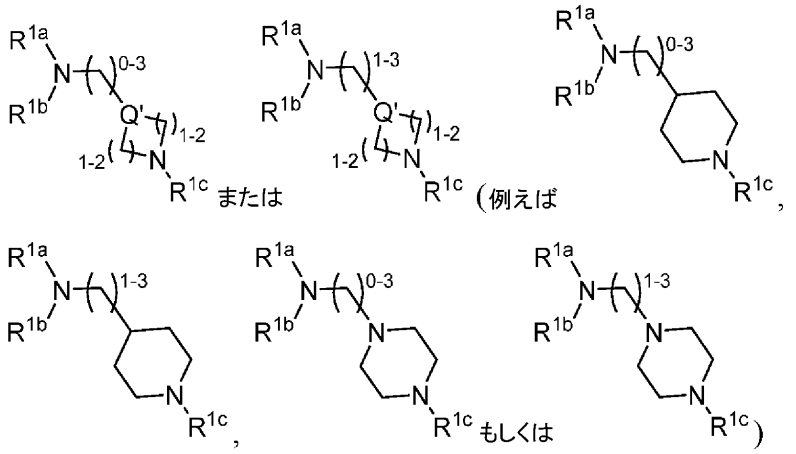


を含み、Ｑ’は、－ＮＲ^{2}－または－ＣＲ^{3a}Ｒ^{3b}－であり、ｑ^{1}およびｑ^{2}は、各々独立して、１または２である、実施形態３６から４５までのいずれか１つ記載の方法。

【０３７３】

実施形態５１．コアが、構造式：

【化１２９】

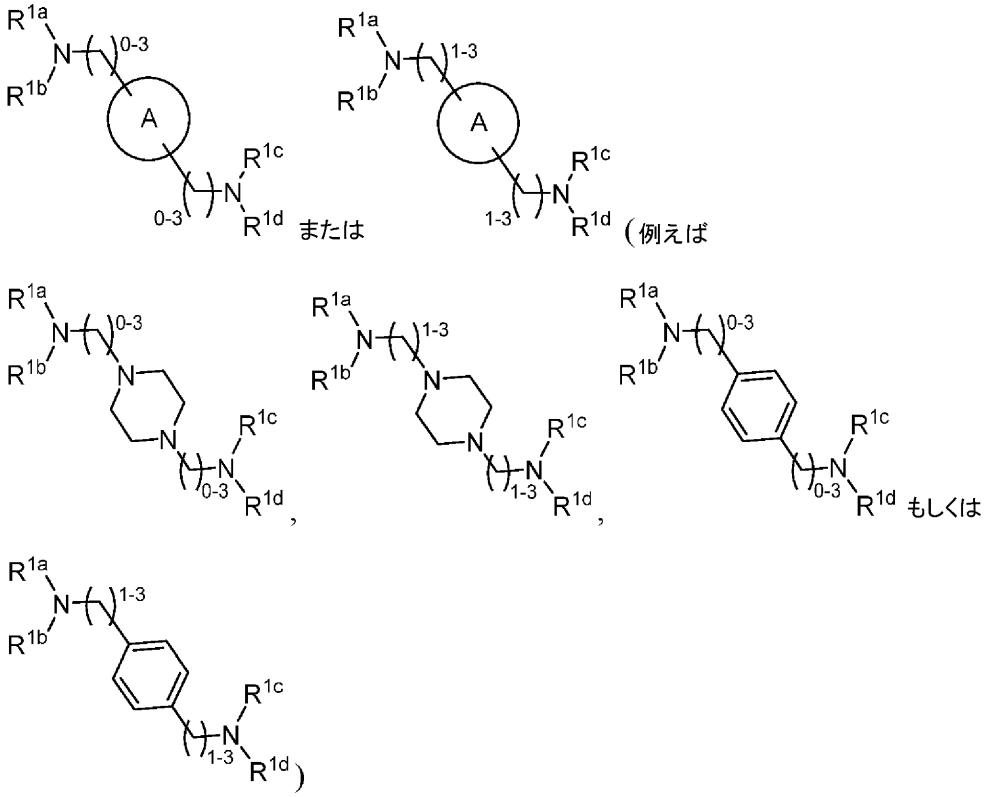


を含む、実施形態５０記載の方法。

【０３７４】

実施形態５２．コアが、構造式

【化１３０】

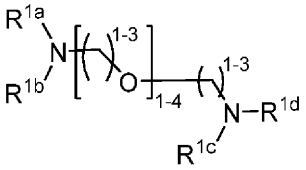


を含み、式中、環Ａは、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換された（例えば、Ｃ３～Ｃ１２であって、Ｃ３～Ｃ５など）ヘテロアリールである、実施形態３６から４５までのいずれか１つ記載の方法。

【０３７５】

実施形態５３．コアが、構造式

【化１３１】

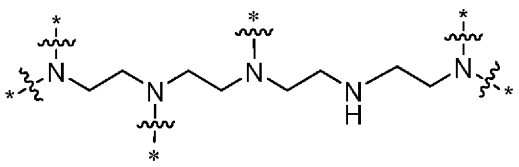
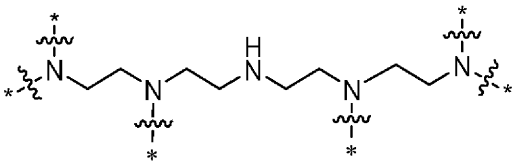
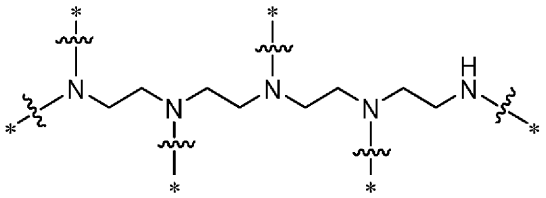
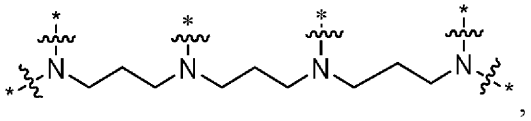
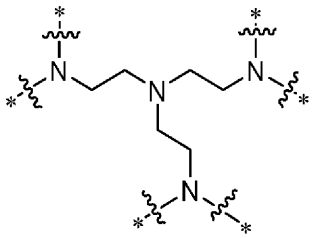
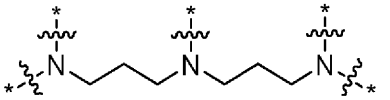
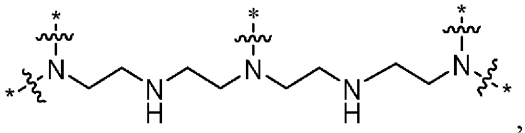
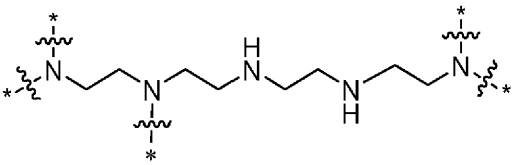


を有する、実施形態３６から４５までのいずれか１つ記載の方法。

【０３７６】

実施形態５４．コアが、

【化１３２－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

10

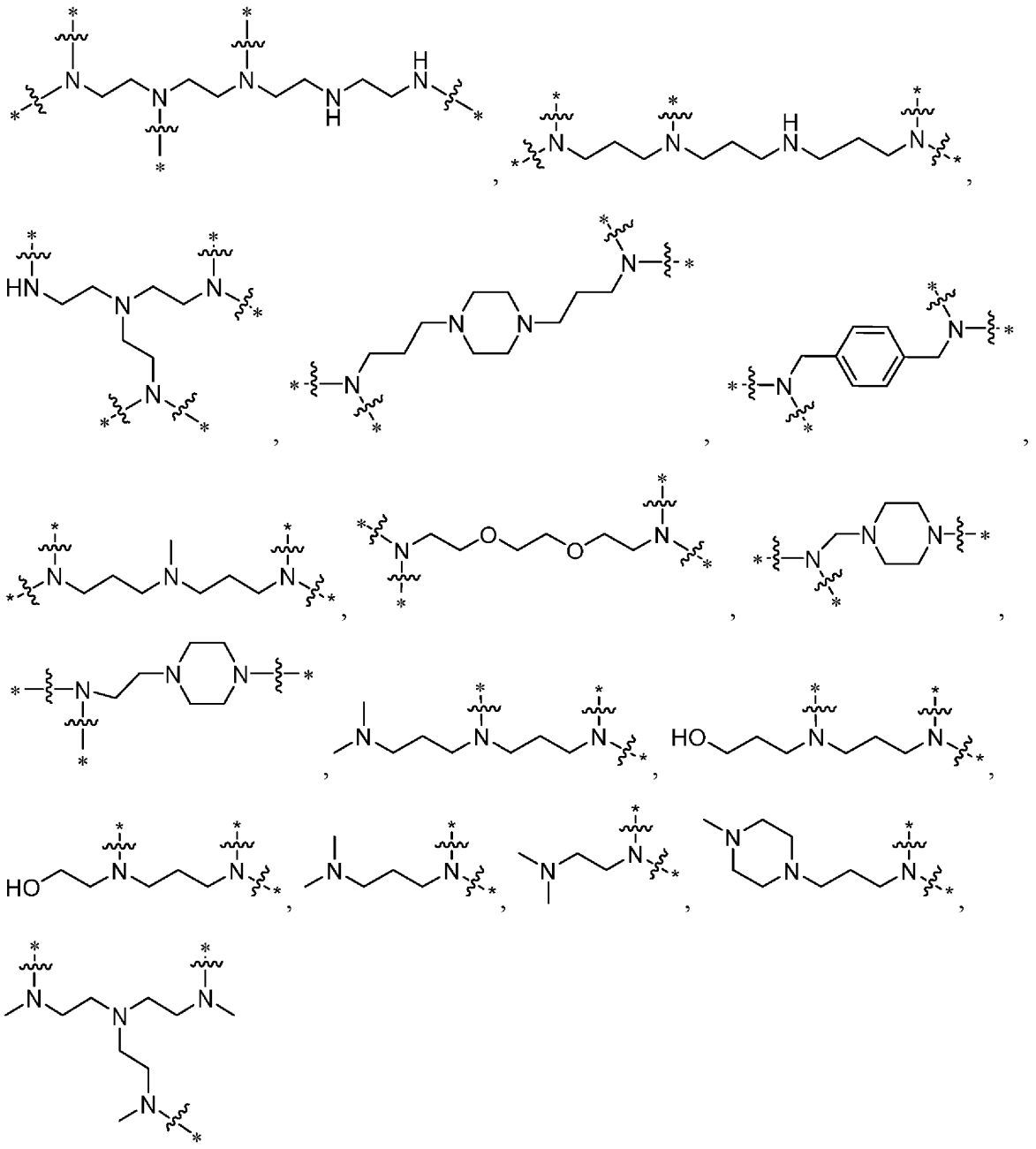
20

30

40

50

【化１３２－２】

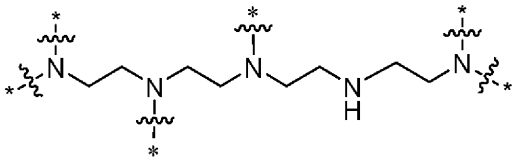
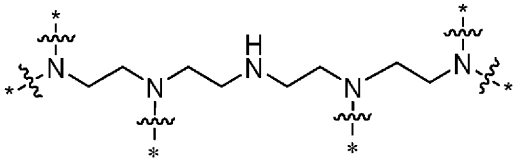
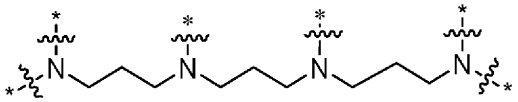
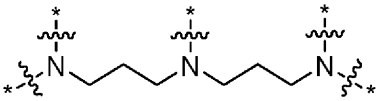
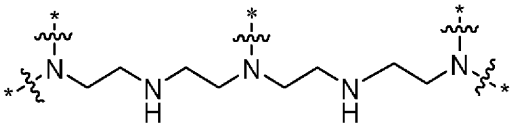
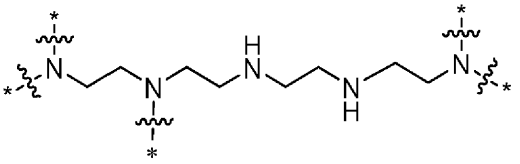
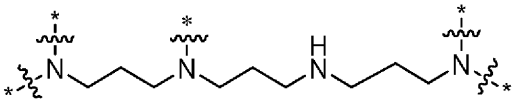
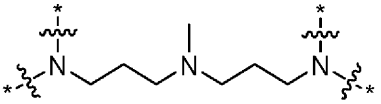
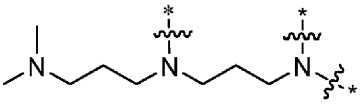


およびその薬学的に許容され得る塩からなる群より選択される構造式を含み、式中、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐との結合点を示す、実施形態３６から４５までのいずれか１つ記載の方法。

【０３７７】

実施形態５５．コアが、

【化１３３】


,

,

,

,

,

,

,

,


10

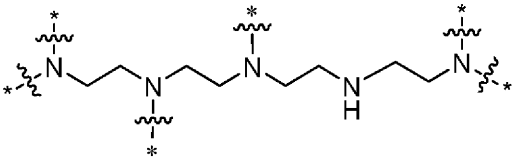
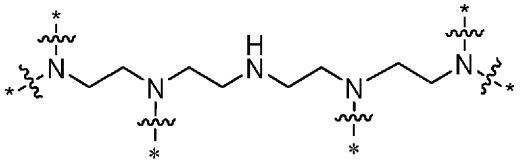
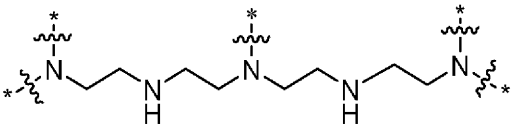
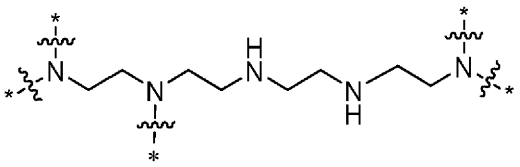
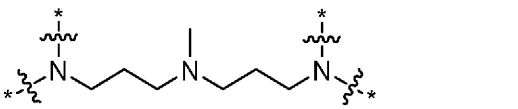
20

およびその薬学的に許容され得る塩からなる群より選択される構造式を含み、式中、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐との結合点を示す、実施形態３６から４５までのいずれか１つ記載の方法。

【０３７８】

実施形態５６．コアが、

【化１３４】


,

,

,

,


30

40

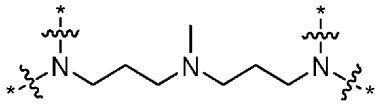
およびその薬学的に許容され得る塩からなる群より選択される構造式を含み、式中、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐との結合点を示す、実施形態３６から４５までのいずれか１つ記載の方法。

【０３７９】

実施形態５７．コアが、構造

50

【化１３５】

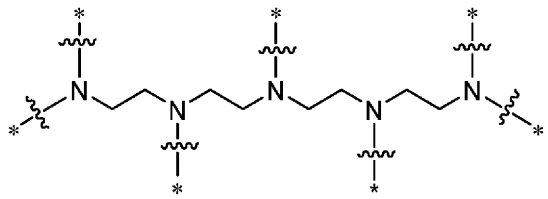


を有し、式中、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐またはＨとの結合点を示し、少なくとも２つ（例えば、少なくとも３つ、または少なくとも４つ）の分岐がコアに結合されている、実施形態３６から４５までのいずれか１つ記載の方法。

【０３８０】

実施形態５８．コアが、構造

【化１３６】



を有し、式中、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐またはＨとの結合点を示し、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）の分岐がコアに結合されている、実施形態３６から４５までのいずれか１つ記載の方法。

【０３８１】

実施形態５９．A^1が、－Ｏ－または－ＮＨ－である、実施形態３６から５８までのいずれか１つ記載の方法。

【０３８２】

実施形態６０．A^1が－Ｏ－である、実施形態５９記載の方法。

【０３８３】

実施形態６１．A^2が、－Ｏ－または－ＮＨ－である、実施形態３６から６０までのいずれか１つ記載の方法。

【０３８４】

実施形態６２．A^2が－Ｏ－である、実施形態６１記載の方法。

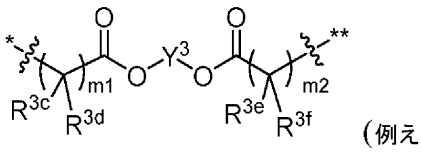
【０３８５】

実施形態６３．Y^3が、C_1～C_{12}（例えば、C_1～C_6であって、C_1～C_3などの）アルキレンである、実施形態３６から６２までのいずれか１つ記載の方法。

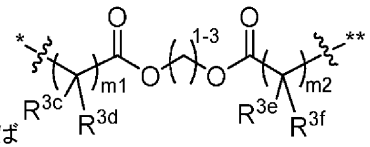
【０３８６】

実施形態６４．ジアシル基が、各出現時に独立して、構造式

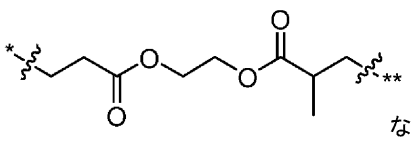
【化１３７】



（例えば



であって、



など）

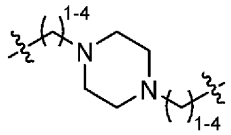
を含み、任意選択的に、式中、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、およびR^{3f}は、各出現時に各々独立して、水素またはC_1～C_3アルキルである、実施形態３６から６３までのいずれか１つ記載の方法。

【０３８７】

実施形態６５．L^0、L^1、およびL^2が、各出現時に各々独立して、共有結合、C_1

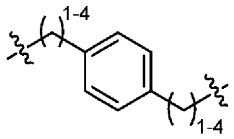
～Ｃ６アルキレン（例えば、Ｃ１～Ｃ３アルキレン）、Ｃ２～Ｃ１２（例えば、Ｃ２～Ｃ８）アルキレンオキシド（例えば、オリゴ（エチレンオキシド）、例えば－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）１～４－（ＣＨ２ＣＨ２）－）、［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］－［（Ｃ４～Ｃ６）ヘテロシクロアルキル］－［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］（例えば、

【化１３８】



）、および［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］－フェニレン－［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］（例えば、

【化１３９】



）から選択される、実施形態３６から６４までのいずれか１つ記載の方法。

【０３８８】

実施形態６６．Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２が、各出現時に各々独立して、Ｃ１～Ｃ６アルキレン（例えば、Ｃ１～Ｃ３アルキレン）、－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン－Ｏ）１～４－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）、－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－フェニレン－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－、および－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－ピペラジニル－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－から選択される、実施形態６５記載の方法。

【０３８９】

実施形態６７．Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２が、各出現時に各々独立して、Ｃ１～Ｃ６アルキレン（例えば、Ｃ１～Ｃ３アルキレン）である、実施形態６５記載の方法。

【０３９０】

実施形態６８．Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２が、各出現時に各々独立して、Ｃ２～Ｃ１２（例えば、Ｃ２～Ｃ８）アルキレンオキシド（例えば、－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン－Ｏ）１～４－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン））である、実施形態６５記載の方法。

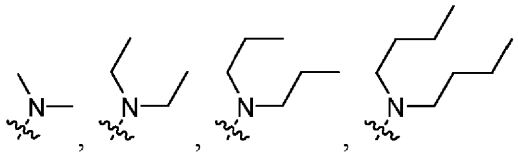
【０３９１】

実施形態６９．Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２が、各出現時に各々独立して、［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］－［（Ｃ４～Ｃ６）ヘテロシクロアルキル］－［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］（例えば、－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－フェニレン－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－）および［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］－［（Ｃ４～Ｃ６）ヘテロシクロアルキル］－［（Ｃ１～Ｃ４）アルキレン］（例えば、－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－ピペラジニル－（Ｃ１～Ｃ３アルキレン）－）から選択される、実施形態６５記載の方法。

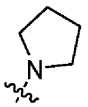
【０３９２】

実施形態７０．各終端基が、独立して、Ｃ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルケニルチオールまたはＣ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルキルチオールであり、アルキル部分またはアルケニル部分は、ハロゲン、Ｃ６～Ｃ１２アリール（例えば、フェニル）、Ｃ１～Ｃ１２（例えば、Ｃ１～Ｃ８）アルキルアミノ（例えば、Ｃ１～Ｃ６モノアルキルアミノ（－ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３など）またはＣ１～Ｃ８ジアルキルアミノ（

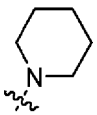
【化１４０】



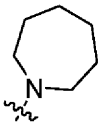
など））、Ｃ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル（例えば、Ｎ－ピロリジニル（
【化１４１】



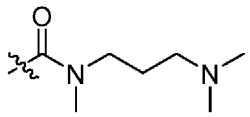
）、Ｎ－ピペリジニル（
【化１４２】



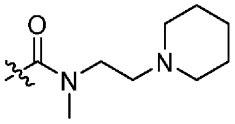
）、Ｎ－アゼパニル（
【化１４３】



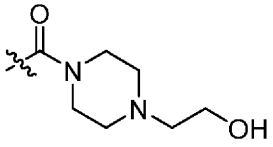
））、－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～Ｃ３アルキル）－（Ｃ１～Ｃ６アルキレン）－（Ｃ１～Ｃ１２アルキルアミノ（例えば、モノもしくはジアルキルアミノ））（例えば、
【化１４４】



）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～Ｃ３アルキル）－（Ｃ１～Ｃ６アルキレン）－（Ｃ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル）（例えば、
【化１４５】



）、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ１２アルキルアミノ（例えば、モノもしくはジアルキルアミノ））、および－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル）（例えば、
【化１４６】



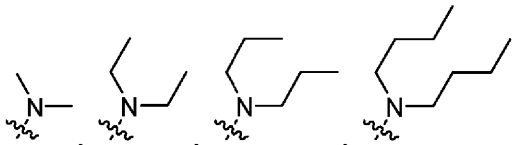
）から各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、式中、先行する置換基のいずれかのＣ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル部分は、Ｃ１～Ｃ３アルキルまたはＣ１～Ｃ３ヒドロキシアルキルで任意選択的に置換される、実施形態３６から６

９までのいずれか１つ記載の方法。

【０３９３】

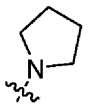
実施形態７１．各終端基が、独立して、Ｃ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルキルチオールであり、アルキル部分は、Ｃ６～Ｃ１２アリール（例えば、フェニル）、Ｃ１～Ｃ１２（例えば、Ｃ１～Ｃ８）アルキルアミノ（例えば、Ｃ１～Ｃ６モノアルキルアミノ（－ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３など）またはＣ１～Ｃ８ジアルキルアミノ（

【化１４７】



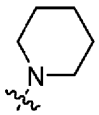
など））、Ｃ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル（例えば、Ｎ－ピロリジニル（

【化１４８】



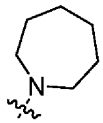
）、Ｎ－ピペリジニル（

【化１４９】



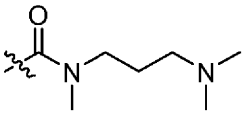
）、Ｎ－アゼパニル（

【化１５０】



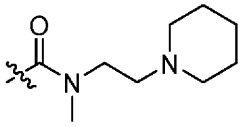
））、－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～Ｃ３アルキル）－（Ｃ１～Ｃ６アルキレン）－（Ｃ１～Ｃ１２アルキルアミノ（例えば、モノもしくはジアルキルアミノ））（例えば、

【化１５１】



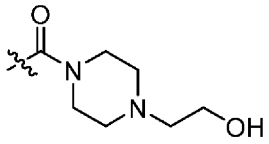
）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～Ｃ３アルキル）－（Ｃ１～Ｃ６アルキレン）－（Ｃ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル）（例えば、

【化１５２】



）、および－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル）（例えば、

【化１５３】



）から各々独立して選択される１つ以上（例えば、１つ）の置換基で任意選択的に置換され、式中、先行する置換基のいずれかのＣ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル部分は、Ｃ１～Ｃ３アルキルまたは Ｃ１～Ｃ３ヒドロキシアルキルで任意選択的に置換される、実施形態７０記載の方法。

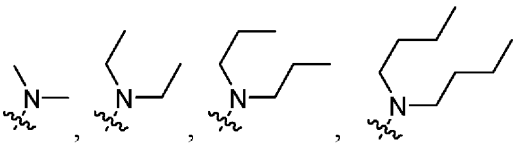
【０３９４】

実施形態７２．各終端基が、独立して、Ｃ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルキルチオールであり、アルキル部分は、１つの置換基－ＯＨで任意選択的に置換される、実施形態７１記載の方法。

【０３９５】

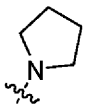
実施形態７３．各終端基が、独立して、Ｃ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルキルチオールであり、アルキル部分は、Ｃ１～Ｃ１２（例えば、Ｃ１～Ｃ８）アルキルアミノ（例えば、Ｃ１～Ｃ６モノアルキルアミノ（－ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３など）またはＣ１～Ｃ８ジアルキルアミノ（

【化１５４】



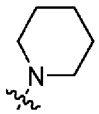
など））およびＣ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル（例えば、Ｎ－ピロリジニル（

【化１５５】



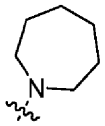
）、Ｎ－ピペリジニル（

【化１５６】



）、Ｎ－アゼパニル（

【化１５７】



））から選択される１つの置換基で任意選択的に置換される、実施形態７１記載の方法。

【０３９６】

実施形態７４．各終端基が、独立して、Ｃ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルケニルチオールまたはＣ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルキルチオールである、実施形態７０記載の方法。

【０３９７】

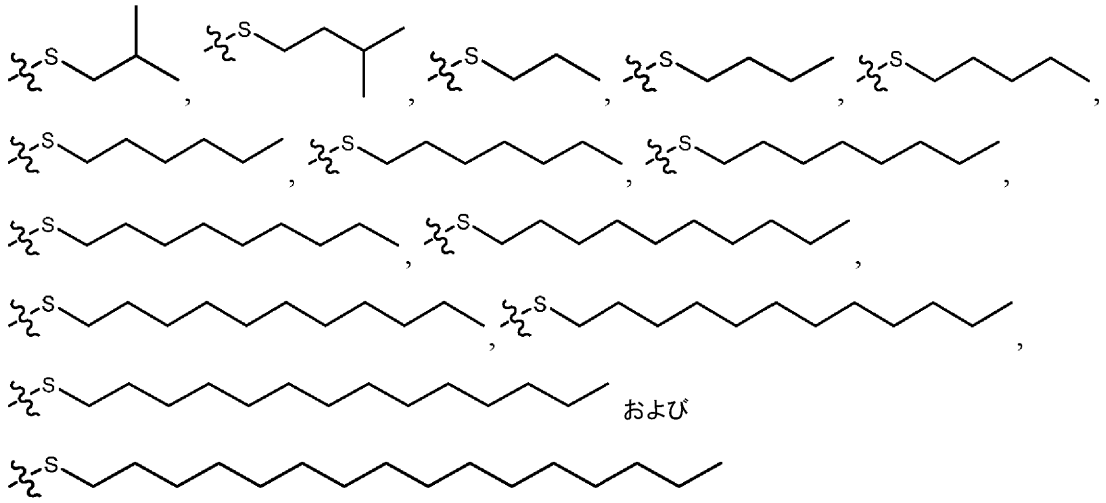
実施形態７５．各終端基が、独立して、Ｃ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルキ

ルチオールである、実施形態７２または７４記載の方法。

【０３９８】

実施形態７６．各終端基が、独立して、第３表に記載示されるもの、もしくはそのサブセットから選択され、または各終端基が、

【化１５８】



からなる群より独立して選択される、実施形態３６から６９までのいずれか１つ記載の方法。

【０３９９】

実施形態７７．イオン化可能なカチオン性脂質が、第４表もしくは第５表に記載されるもの、またはその薬学的に許容され得る塩、または脂質およびその薬学的に許容され得る塩のサブセットから選択される、実施形態１から３５までのいずれか１つ記載の方法。

【０４００】

実施形態７８．前述の対象が、前述の治療剤に応答する可能性があると判定される、実施形態１から７７までのいずれか１つ記載の方法。

【０４０１】

実施形態７９．前述の対象が、標的遺伝子において（例えば、ミスセンスまたはナンセンス）突然変異を有すると判定される、実施形態１から７８までのいずれか１つ記載の方法。

【０４０２】

実施形態８０．前述の標的遺伝子における前述の突然変異が、遺伝性疾患または障害に関連する、実施形態７９記載の方法。

【０４０３】

実施形態８１．前述の対象が、標的遺伝子に対応するタンパク質またはポリヌクレオチドの異常な発現または活性を示すと判定される、実施形態１から８０までのいずれか１つ記載の方法。

【０４０４】

実施形態８２．前述のタンパク質またはポリヌクレオチドの前述の異常な発現または活性が、遺伝性疾患または障害に関連する、実施形態８１記載の方法。

【０４０５】

実施形態８３．前述の対象が、マウス、ラット、サル、およびヒトからなる群より選択される、実施形態１から８２までのいずれか１つ記載の方法。

【０４０６】

実施形態８４．前述の対象がヒトである、実施形態８３記載の方法。

【０４０７】

実施形態８５．前述の治療剤が、化合物、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態１から８４までのいずれか１つ記載の方法。

【０４０８】
実施形態８６．前述の治療剤が、低分子干渉リボ核酸（ｓｉＲＮＡ）、ショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、マイクロリボ核酸（ｍｉＲＮＡ）、一次マイクロリボ核酸（ｐｒｉ－ｍｉＲＮＡ）、長鎖ノンコーディングＲＮＡ（ｌｎｃＲＮＡ）、メッセンジャーリボ核酸（ｍＲＮＡ）、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）関連核酸、ＣＲＩＳＰＲ－ＲＮＡ（ｃｒＲＮＡ）、単一ガイドリボ核酸（ｓｇＲＮＡ）、トランス活性化ＣＲＩＳＰＲリボ核酸（ｔｒａｃｒＲＮＡ）、プラスミドデオキシリボ核酸（ｐＤＮＡ）、トランスファーリボ核酸（ｔＲＮＡ）、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）、アンチセンスリボ核酸（ＲＮＡ）、ガイドリボ核酸、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、二本鎖デオキシリボ核酸（ｄｓＤＮＡ）、一本鎖デオキシリボ核酸（ｓｓＤＮＡ）、一本鎖リボ核酸（ｓｓＲＮＡ）、または二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）、ＣＲＳＩＰＲ関連（Ｃａｓ）タンパク質、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態８５記載の方法。
【０４０９】
実施形態８７．前述の治療剤が、異種メッセンジャーリボヌクレオチド（ｍＲＮＡ）を含み、前述の投与が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺上皮細胞において検出可能な、前述の異種ｍＲＮＡによってコードされるタンパク質の発現、活性、または効果をもたらす、実施形態８６記載の方法。
【０４１０】
実施形態８８．前述の治療剤が、異種メッセンジャーリボヌクレオチド（ｍＲＮＡ）を含み、前述の投与が、前述の対象の少なくとも約２％、５％、または１０％の肺繊毛細胞において検出可能な、前述の異種ｍＲＮＡによってコードされるタンパク質の発現、活性、または効果をもたらす、実施形態８６記載の方法。
【０４１１】
実施形態８９．前述の治療剤が、異種メッセンジャーリボヌクレオチド（ｍＲＮＡ）を含み、前述の投与が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺分泌細胞において検出可能な、前述の異種ｍＲＮＡによってコードされるタンパク質の発現、活性、または効果をもたらす、実施形態８６記載の方法。
【０４１２】
実施形態９０．前述の治療剤が、異種メッセンジャーリボヌクレオチド（ｍＲＮＡ）を含み、前述の投与が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺クラブ細胞において検出可能な、前述の異種ｍＲＮＡによってコードされるタンパク質の発現、活性、または効果をもたらす、実施形態８６記載の方法。
【０４１３】
実施形態９１．前述の治療剤が、異種メッセンジャーリボヌクレオチド（ｍＲＮＡ）を含み、前述の投与が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺杯状細胞において検出可能な、前述の異種ｍＲＮＡによってコードされるタンパク質の発現、活性、または効果をもたらす、実施形態８６記載の方法。
【０４１４】
実施形態９２．前述の治療剤が、異種メッセンジャーリボヌクレオチド（ｍＲＮＡ）を含み、前述の投与が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺基底細胞において検出可能な、前述の異種ｍＲＮＡによってコードされるタンパク質の発現、活性、または効果をもたらす、実施形態８６記載の方法。
【０４１５】
実施形態９３．前述のタンパク質が、ＣＦＴＲ、ＤＮＡＨ５、ＤＮＡＨ１１、ＢＭＰＲ２、ＦＡＨ、ＰＡＨ、ＩＤＵＡ、ＣＯＬ４Ａ３、ＣＯＬ４Ａ４、ＣＯＬ４Ａ５、ＰＫＤ１、ＰＫＤ２、ＰＫＨＤ１、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、ＰＡＸ９、ＭＹＯ７Ａ、ＣＤＨ２３、ＵＳＨ２Ａ、ＣＬＲＮ１、ＧＪＢ２、ＧＪＢ６、ＲＨＯ、ＤＭＰＫ、ＤＭＤ、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ１Ｂ、Ｆ８、Ｆ９、ＮＧＬＹ１、ｐ５３、ＰＰＴ１、ＴＰＰ１、ｈＥＲＧ、ＰＰＴ１、ＡＴＭ、およびＦＢＮ１からなる群より選択されるいずれか１つである、実

施形態８７から９２までのいずれか１つ記載の方法。

【０４１６】

実施形態９４．前述のタンパク質が、前述の対象の肺細胞（例えば、肺上皮細胞、肺繊毛細胞、肺分泌細胞、肺クラブ細胞、肺杯状細胞、または肺基底細胞）の標的遺伝子に対応する、実施形態８７から９２までのいずれか１つ記載の方法。

【０４１７】

実施形態９５．前述の異種ｍＲＮＡの発現が、前述のタンパク質の機能性バリアントを産生する、実施形態８７から９２までのいずれか１つ記載の方法。

【０４１８】

実施形態９６．前述の異種ｍＲＮＡの発現が、前述の投与の非存在下で生成される前述のタンパク質の機能性バリアントの量と比較して、前述のタンパク質の前述の機能性バリアントの量を増加させる、実施形態８７から９２までのいずれか１つ記載の方法。

【０４１９】

実施形態９７．前述の治療剤が、標的遺伝子のタンパク質の成長ペプチド鎖内に（例えば、前述のタンパク質をコードする前述の標的遺伝子の突然変異に対応する位置で）アミノ酸を導入する異種転移リボヌクレオチド（ｔＲＮＡ）を含み、前述の投与が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺上皮細胞において検出可能な前述のタンパク質の発現または活性をもたらす、実施形態８６記載の方法。

【０４２０】

実施形態９８．前述の治療剤が、標的遺伝子のタンパク質の成長ペプチド鎖内に（例えば、前述のタンパク質をコードする前述の標的遺伝子の突然変異に対応する位置で）アミノ酸を導入する異種転移リボヌクレオチド（ｔＲＮＡ）を含み、前述の投与が、前述の対象の少なくとも約２％、５％、または１０％の肺繊毛細胞において検出可能な前述のタンパク質の発現または活性をもたらす、実施形態８６または９７記載の方法。

【０４２１】

実施形態９９．前述の治療剤が、標的遺伝子のタンパク質の成長ペプチド鎖内に（例えば、前述のタンパク質をコードする前述の標的遺伝子の突然変異に対応する位置で）アミノ酸を導入する異種転移リボヌクレオチド（ｔＲＮＡ）を含み、前述の投与が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺分泌細胞において検出可能な前述のタンパク質の発現または活性をもたらす、実施形態８６および９７から９８までのいずれか１つ記載の方法。

【０４２２】

実施形態１００．前述の治療剤が、標的遺伝子のタンパク質の成長ペプチド鎖内に（例えば、前述のタンパク質をコードする前述の標的遺伝子の突然変異に対応する位置で）アミノ酸を導入する異種転移リボヌクレオチド（ｔＲＮＡ）を含み、前述の投与が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺クラブ細胞において検出可能な前述のタンパク質の発現または活性をもたらす、実施形態８６および９７から９９までのいずれか１つ記載の方法。

【０４２３】

実施形態１０１．前述の治療剤が、標的遺伝子のタンパク質の成長ペプチド鎖内に（例えば、前述のタンパク質をコードする前述の標的遺伝子の突然変異に対応する位置で）アミノ酸を導入する異種転移リボヌクレオチド（ｔＲＮＡ）を含み、前述の投与が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺杯状細胞において検出可能な前述のタンパク質の発現または活性をもたらす、実施形態８６および９７から１００までのいずれか１つ記載の方法。

【０４２４】

実施形態１０２．前述の治療剤が、標的遺伝子のタンパク質の成長ペプチド鎖内に（例えば、前述のタンパク質をコードする前述の標的遺伝子の突然変異に対応する位置で）アミノ酸を導入する異種転移リボヌクレオチド（ｔＲＮＡ）を含み、前述の投与が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺基底細胞において検出可能

な前述のタンパク質の発現または活性をもたらす、実施形態８６および９７から１０１までのいずれか１つ記載の方法。

【０４２５】

実施形態１０３．前述のタンパク質が、ＣＦＴＲ、ＤＮＡＨ５、ＤＮＡＨ１１、ＢＭＰＲ２、ＦＡＨ、ＰＡＨ、ＩＤＵＡ、ＣＯＬ４Ａ３、ＣＯＬ４Ａ４、ＣＯＬ４Ａ５、ＰＫＤ１、ＰＫＤ２、ＰＫＨＤ１、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、ＰＡＸ９、ＭＹＯ７Ａ、ＣＤＨ２３、ＵＳＨ２Ａ、ＣＬＲＮ１、ＧＪＢ２、ＧＪＢ６、ＲＨＯ、ＤＭＰＫ、ＤＭＤ、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ１Ｂ、Ｆ８、Ｆ９、ＮＧＬＹ１、ｐ５３、ＰＰＴ１、ＴＰＰ１、ｈＥＲＧ、ＰＰＴ１、ＡＴＭ、およびＦＢＮ１からなる群より選択されるいずれか１つである、実施形態９７から１０２までのいずれか１つ記載の方法。

【０４２６】

実施形態１０４．前述の標的遺伝子が、前述の対象の肺細胞（例えば、肺上皮細胞、肺繊毛細胞、肺分泌細胞、肺クラブ細胞、肺杯状細胞、または肺基底細胞）に存在する、実施形態９７から１０２までのいずれか１つ記載の方法。

【０４２７】

実施形態１０５．前述のｔＲＮＡが、前述の接触させることがない場合に生成される前述のタンパク質の非機能性バリアントの量と比較して、前述の細胞内の前述のタンパク質の前述の非機能性バリアントの量を減少させる、実施形態９７から１０２までのいずれか１つ記載の方法。

【０４２８】

実施形態１０６．前述の治療剤が、アクチュエーター部分を含む異種ポリペプチドを含み、該アクチュエーター部分が、標的遺伝子に対応する標的ポリヌクレオチドと複合体を形成するように構成され、前述の投与が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺上皮細胞において、前述の対象の少なくとも約２％、５％、または１０％の肺繊毛細胞において、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺分泌細胞において、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺クラブ細胞において、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺杯状細胞において、または前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺基底細胞において検出可能な、前述の標的遺伝子の改変された発現または活性をもたらす、実施形態８５または８６記載の方法。

【０４２９】

実施形態１０７．前述の治療剤が、アクチュエーター部分をコードする異種ポリペプチドを含み、該アクチュエーター部分が、標的遺伝子に対応する標的ポリヌクレオチドと複合体を形成するように構成され、前述の投与が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺上皮細胞において、前述の対象の少なくとも約２％、５％、または１０％の肺繊毛細胞において、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺分泌細胞において、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺クラブ細胞において、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺杯状細胞において、または前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％もしくは２０％の肺基底細胞において検出可能な、前述の標的遺伝子の改変された発現または活性をもたらす、実施形態８６または１０６記載の方法。

【０４３０】

実施形態１０８．前述の異種ポリヌクレオチドが、前述のアクチュエーター部分を前述の標的ポリヌクレオチドに指向させるように構成されたガイドポリヌクレオチドをコードする、実施形態１０６または１０７記載の方法。

【０４３１】

実施形態１０９．前述のアクチュエーター部分が、異種エンドヌクレアーゼまたはそのフラグメント（例えば、前述の標的ポリヌクレオチドと特異的に結合するようにガイドポリヌクレオチドによって指向される）を含む、実施形態１０６または１０７記載の方法。

【０４３２】

実施形態１１０．前述の異種エンドヌクレアーゼが、（１）リボヌクレオタンパク質（ＲＮＰ）の一部であり、（２）前述のガイドポリヌクレオチドと複合体を形成する、実施形態１０９記載の方法。

【０４３３】

実施形態１１１．前述の異種エンドヌクレアーゼが、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）／ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）タンパク質複合体の一部である、実施形態１０９記載の方法。

【０４３４】

実施形態１１２．前述の異種エンドヌクレアーゼが、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）関連（Ｃａｓ）エンドヌクレアーゼである、実施形態１０９記載の方法。

【０４３５】

実施形態１１３．前述の異種エンドヌクレアーゼが、Ｃ２Ｃ１、Ｃ２Ｃ２、Ｃ２Ｃ３、Ｃａｓ１、Ｃａｓ１Ｂ、Ｃａｓ２、Ｃａｓ３、Ｃａｓ４、Ｃａｓ５、Ｃａｓ５ｅ、Ｃａｓ６、Ｃａｓ６ｅ、Ｃａｓ６ｆ、Ｃａｓ７、Ｃａｓ８ａ、Ｃａｓ８ａ１、Ｃａｓ８ａ２、Ｃａｓ８ｂ、Ｃａｓ８ｃ、Ｃａｓ９、Ｃａｓ１０、Ｃａｓ１０ｄ、Ｃａｓ１０、Ｃａｓ１０ｄ、Ｃａｓ１１、Ｃａｓ１２、Ｃａｓ１３、Ｃａｓ１４、ＣａｓＦ、ＣａｓＧ、ＣａｓＨ、ＣａｓＸ、ＣａｘＹ、Ｃｐｆ１、Ｃｓｙ１、Ｃｓｙ２、Ｃｓｙ３、Ｃｓｅ１、Ｃｓｅ２、Ｃｓｅ３、Ｃｓｅ４、Ｃｓｃ１、Ｃｓｃ２、Ｃｓａ５、Ｃｓｎ２、Ｃｓｍ２、Ｃｓｍ３、Ｃｓｍ４、Ｃｓｍ５、Ｃｓｍ６、Ｃｍｒ１、Ｃｍｒ３、Ｃｍｒ４、Ｃｍｒ５、Ｃｍｒ６、Ｃｓｂ１、Ｃｓｂ２、Ｃｓｂ３、Ｃｓｘ１７、Ｃｓｘ１４、Ｃｓｘ１０、Ｃｓｘ１６、ＣｓａＸ、Ｃｓｘ３、Ｃｓｘ１、Ｃｓｘ１５、Ｃｓｆ１、Ｃｓｆ２、Ｃｓｆ３、Ｃｓｆ４、またはそれらのフラグメントから選択される、実施形態１０９記載の方法。

【０４３６】

実施形態１１４．前述の異種エンドヌクレアーゼが、不活化エンドヌクレアーゼを含み、任意選択的に、調節部分（例えば、転写活性化因子、転写抑制因子、エピジェネティック修飾因子、またはそれらのフラグメントを含む）に融合される、実施形態１０９記載の方法。

【０４３７】

実施形態１１５．前述の標的ポリヌクレオチドが、ＣＦＴＲ、ＤＮＡＨ５、ＤＮＡＨ１１、ＢＭＰＲ２、ＦＡＨ、ＰＡＨ、ＩＤＵＡ、ＣＯＬ４Ａ３、ＣＯＬ４Ａ４、ＣＯＬ４Ａ５、ＰＫＤ１、ＰＫＤ２、ＰＫＨＤ１、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、ＰＡＸ９、ＭＹＯ７Ａ、ＣＤＨ２３、ＵＳＨ２Ａ、ＣＬＲＮ１、ＧＪＢ２、ＧＪＢ６、ＲＨＯ、ＤＭＰＫ、ＤＭＤ、ＳＣＮ１Ａ、ＳＣＮ１Ｂ、Ｆ８、Ｆ９、ＮＧＬＹ１、ｐ５３、ＰＰＴ１、ＴＰＰ１、ｈＥＲＧ、ＰＰＴ１、ＡＴＭ、およびＦＢＮ１からなる群より選択されるいずれかのタンパク質をコードする遺伝子に対応する、実施形態１０６または１０７記載の方法。

【０４３８】

実施形態１１６．前述の標的ポリヌクレオチドが、前述の対象の肺細胞（例えば、肺上皮細胞、肺繊毛細胞、肺分泌細胞、肺クラブ細胞、肺杯状細胞、または肺基底細胞）の遺伝子に対応する、実施形態１０６または１０７記載の方法。

【０４３９】

実施形態１１７．前述の発現もしくは活性または前述の改変された発現もしくは活性が、前述の投与の少なくとも約４時間後に検出可能である、実施形態１０６または１０７記載の方法。

【０４４０】

実施形態１１８．前述の治療効果が、（例えば、前述の対象の肺、肺細胞、複数の肺細胞、または肺細胞型における）前述の治療剤の（例えば、治療上有効な）量、活性、または効果によって特徴付けられる、実施形態１から１１７までのいずれか１つ記載の方法。

【０４４１】

実施形態１１９．前述のより大きな治療効果が、前述の治療剤のより大きな（例えば、

治療的な）量、活性、または効果によって特徴付けられる、実施形態１から１１８までのいずれか１つ記載の方法。

【０４４２】

実施形態１２０．前述の基準脂質組成物が、前述のＳＯＲＴ脂質の前述の量を含まない、実施形態１から１１９までのいずれか１つ記載の方法。

【０４４３】

実施形態１２１．前述の基準脂質組成物が、前述のＳＯＲＴ脂質を含まない、実施形態１２０記載の方法。

【０４４４】

実施形態１２２．前述の基準脂質組成物が、１３，１６，２０－トリス（２－ヒドロキシドデシル）－１３，１６，２０，２３－テトラアザペンタトリコンタン－１１，２５－ジオール（「ＬＦ９２」）、リン脂質、コレステロール、およびＰＥＧ脂質を含む、実施形態１から１２１までのいずれか１つ記載の方法。

【０４４５】

実施形態１２３．前述の投与が静脈内投与ではない、実施形態１から１２２までのいずれか１つ記載の方法。

【０４４６】

実施形態１２４．前述の投与が、全身（例えば、静脈内）投与を含む、実施形態１から１２２までのいずれか１つ記載の方法。

【０４４７】

実施形態１２５．前述の投与が、エアロゾル投与（例えば、吸入による）を含む、実施形態１から１２４までのいずれか１つ記載の方法。

【０４４８】

実施形態１２６．前述の細胞が、肺気道細胞（例えば、肺繊毛細胞、肺分泌細胞、肺クラブ細胞、肺杯状細胞、肺基底細胞、またはそれらの組み合わせ）を含む、実施形態１から１２５までのいずれか１つ記載の方法。

【０４４９】

実施形態１２７．前述の第１の細胞型が、繊毛細胞、分泌細胞、クラブ細胞、杯状細胞、または基底細胞である、実施形態１から１２６までのいずれか１つ記載の方法。

【０４５０】

実施形態１２８．前述の第１の細胞型が、肺（例えば、気道）細胞である、実施形態１から１２７までのいずれか１つ記載の方法。

【０４５１】

実施形態１２９．前述の第２の細胞型が、繊毛細胞、分泌細胞、クラブ細胞、杯状細胞、または基底細胞である、実施形態１から１２８までのいずれか１つ記載の方法。

【０４５２】

実施形態１３０．前述の第２の細胞型が、肺（例えば、気道）細胞である、実施形態１から１２９までのいずれか１つ記載の方法。

【０４５３】

実施形態１３１．脂質組成物と組み合わされた治療剤を含むエアロゾル組成物であって、該脂質組成物は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）前述のイオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含み、前述のＳＯＲＴ脂質は、（ａ）基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、前述の対象の肺細胞における（例えば、１．１倍または１０倍の）より大きな治療効果；（ｂ）基準脂質組成物を用いて達成される治療効果と比較して、前述の対象の（例えば、１．１倍または１０倍の）より大きな複数の（例えば、細胞型の）肺細胞における治療効果；（ｃ）第１の複数の第１の細胞型の肺細胞、および（例えば、１．１倍または１０倍の）より大きな第２の複数の第２の細胞型の肺細胞における治療効果；ならびに（ｄ）前述の対象の第２の細胞型の第２の肺細胞における治療効果と比較して、前述の対象の第１の細胞型の第１の肺細胞における（例えば、約１．１倍または約１０倍の）より大きな治療効

果のうちの１つ以上によって特徴付けられる前述の治療剤の効果をもたらすように設計され、エアロゾル組成物は、エアロゾルとして製剤化され、任意選択的に、前述のＳＯＲＴ脂質は、第６表に記載されるもの、またはその薬学的に許容され得る塩、または脂質およびその薬学的に許容され得る塩のサブセットから選択される、エアロゾル組成物。

【０４５４】

実施形態１３２．前述の脂質組成物が、（ｉｉｉ）リン脂質をさらに含む、実施形態１３１記載のエアロゾル組成物。

【０４５５】

実施形態１３３．前述の治療剤を含む前述のエアロゾル組成物が医薬組成物である、実施形態１３１または１３２記載のエアロゾル組成物。

【０４５６】

実施形態１３４．前述のエアロゾル液滴が、ネブライザーによって７０ｍＬ／分以下の噴霧吸入速度で生成される、実施形態１３３記載のエアロゾル組成物。

【０４５７】

実施形態１３５．前述のエアロゾル液滴が、約０．５ミクロン（μｍ）～約１０μｍの空気動力学的中央粒子径（ＭＭＡＤ）を有する、実施形態１３３または１３４記載のエアロゾル組成物。

【０４５８】

実施形態１３６．前述の液滴サイズが、保存条件下で約２４時間の持続期間にわたって約５０％未満変動する、実施形態１３３から１３５までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４５９】

実施形態１３７．前述のエアロゾル組成物の液滴が、約３以下の幾何標準偏差（ＧＳＤ）によって特徴付けられる、実施形態１３３から１３６までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４６０】

実施形態１３８．前述の脂質組成物が、約２０％～約６５％のモル百分率で前述のＳＯＲＴ脂質を含む、実施形態１３１から１３７までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４６１】

実施形態１３９．前述の脂質組成物が、約５％～約３０％のモル百分率で前述のイオン化可能なカチオン性脂質を含む、実施形態１３１から１３８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４６２】

実施形態１４０．前述の脂質組成物が、約８％～約２３％のモル百分率で前述のリン脂質を含む、実施形態１３１から１３９までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４６３】

実施形態１４１．前述のリン脂質がエチルホスホコリンではない、実施形態１３１から１４０までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４６４】

実施形態１４２．前述の脂質組成物が、ステロイドまたはステロイド誘導体をさらに含む、実施形態１３１から１４１までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４６５】

実施形態１４３．前述の脂質組成物が、約１５％～約４６％のモル百分率で前述のステロイドまたはステロイド誘導体を含む、実施形態１４２記載のエアロゾル組成物。

【０４６６】

実施形態１４４．前述の脂質組成物が、ポリマー複合脂質（例えば、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）複合脂質）をさらに含む、実施形態１３１から１４３までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４６７】

実施形態１４５．前述の脂質組成物が、約０．５％～約１０％のモル百分率で前述のポリマー複合脂質を含む、実施形態１４４記載のエアロゾル組成物。

【０４６８】

実施形態１４６．前述のＳＯＲＴ脂質が、永久的に正に帯電した部分（例えば、第四級アンモニウムイオン）を含む、実施形態１３１から１４５までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４６９】

実施形態１４７．前述のＳＯＲＴ脂質が、イオン化可能な正に帯電した部分（例えば、第三級アミン）を含む、実施形態１３１から１４５までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４７０】

実施形態１４８．前述のＳＯＲＴ脂質が対イオンを含む、実施形態１４６記載のエアロゾル組成物。

【０４７１】

実施形態１４９．前述のＳＯＲＴ脂質が、ホスホコリン脂質（例えば、飽和または不飽和）である、実施形態１３１から１４８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

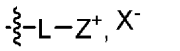
【０４７２】

実施形態１５０．前述のＳＯＲＴ脂質がエチルホスホコリンである、実施形態１４９記載のエアロゾル組成物。

【０４７３】

実施形態１５１．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：

【化１５９】

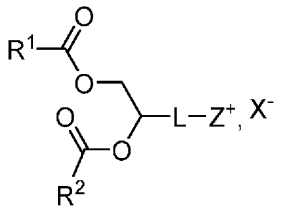


を有するヘッド基を含み、Ｌは、（例えば、生分解性）リンカーであり、Z^+は、正に帯電した部分（例えば、第四級アンモニウムイオン）であり、X^-は、対イオンである、実施形態１３１から１５０までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４７４】

実施形態１５２．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：

【化１６０】

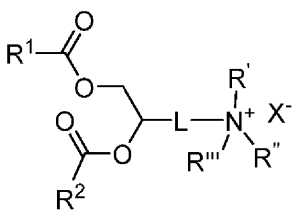


を有し、式中、R^1およびR^2は、各々独立して、任意選択的に置換されたC_6～C_{24}アルキル、または任意選択的に置換されたC_6～C_{24}アルケニルである、実施形態１５１記載のエアロゾル組成物。

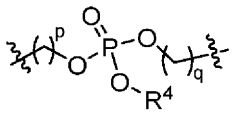
【０４７５】

実施形態１５３．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：

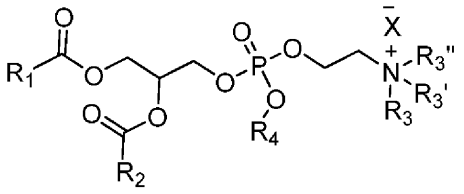
【化１６１】



を有し、式中、任意選択的に、Ｌは、
【化１６２】

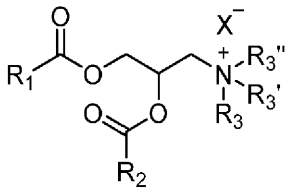


であり、ｐおよびｑは、各々独立して、１、２、または３であり、Ｒ４は、任意選択的に置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである、実施形態１５１記載のエアロゾル組成物。
【０４７６】
実施形態１５４．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：
【化１６３】



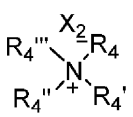
(IA)

を有し、式中、Ｒ１およびＲ２は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、Ｒ３、Ｒ３’およびＲ３’’は、各々独立して、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、Ｒ４は、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、Ｘ－は、一価のアニオンである、実施形態１５１記載のエアロゾル組成物。
【０４７７】
実施形態１５５．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：
【化１６４】



(S-I')

を有し、式中、Ｒ１およびＲ２は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、Ｒ３、Ｒ３’およびＲ３’’は、各々独立して、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、Ｘ－は、一価のアニオンである、実施形態１３１から１４８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。
【０４７８】
実施形態１５６．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：
【化１６５】

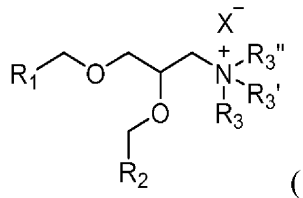


(S-II')

を有し、式中、Ｒ４およびＲ４’は、各々独立して、アルキル（Ｃ６～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ６～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、Ｒ４’’は、アルキル（Ｃ≦２４）、アルケニル（Ｃ≦２４）、またはいずれかの基の置換体であり、Ｒ４’’’は、アルキル（Ｃ１～Ｃ８）、アルケニル（Ｃ２～Ｃ８）、またはいずれかの基の置換体であり、Ｘ２は、一価のアニオンである、実施形態１３１から１４８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。
【０４７９】

実施形態１５７．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：

【化１６６】



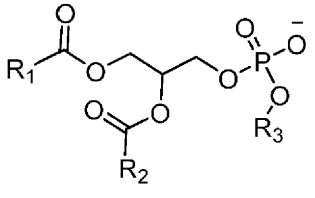
(S-III)

を有し、式中、Ｒ１およびＲ２は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、Ｒ３、Ｒ３’およびＲ３’’は、各々独立して、アルキル（Ｃ≦６）または置換されたアルキル（Ｃ≦６）であり、Ｘ－は、一価のアニオンである、実施形態１３１から１４８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４８０】

実施形態１５８．前述のＳＯＲＴ脂質が、構造式：

【化１６７】



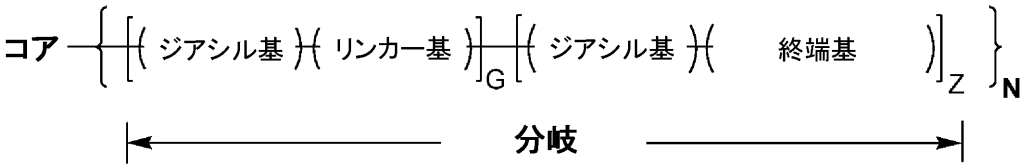
(S-IV)

を有し、式中、Ｒ１およびＲ２は、各々独立して、アルキル（Ｃ８～Ｃ２４）、アルケニル（Ｃ８～Ｃ２４）、またはいずれかの基の置換体であり、Ｒ３は、水素、アルキル（Ｃ≦６）、または置換されたアルキル（Ｃ≦６）、または－Ｙ１－Ｒ４であり、式中、Ｙ１は、アルカンジイル（Ｃ≦６）または置換されたアルカンジイル（Ｃ≦６）であり、Ｒ４は、アシルオキシ（Ｃ≦８～２４）または置換されたアシルオキシ（Ｃ≦８～２４）である、実施形態１３１から１４８までのいずれか１つ記載の医薬組成物。

【０４８１】

実施形態１５９．前述のイオン化可能なカチオン性脂質が、構造式：

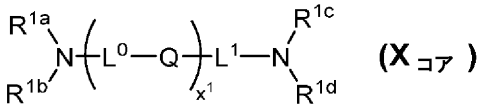
【化１６８】



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得る塩であり、式中、

（ａ）コアは、構造式（Ｘコア）：

【化１６９】



(Xコア)

を含み、

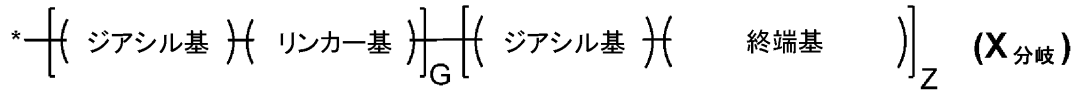
式中、

Ｑは、各出現時に独立して、共有結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ２－、または－ＣＲ３ａＲ３ｂ－であり、

Ｒ２は、各出現時に独立して、Ｒ１ｇまたは－Ｌ２－ＮＲ１ｅＲ１ｆであり、

Ｒ３ａおよびＲ３ｂは、各出現時に各々独立して、水素または任意選択的に置換され

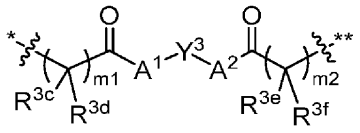
た（例えば、Ｃ１～Ｃ６であって、Ｃ１～Ｃ３などの）アルキルであり、
Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ｃ、Ｒ１ｄ、Ｒ１ｅ、Ｒ１ｆ、およびＲ１ｇ（存在する場合）は、各出現時に各々独立して、分岐への接続点、水素、または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ１２）アルキルであり、
Ｌ０、Ｌ１、およびＬ２は、各出現時に各々独立して、共有結合、（例えば、Ｃ１～Ｃ１２であって、Ｃ１～Ｃ６もしくはＣ１～Ｃ３などの）アルキレン、（例えば、Ｃ１～Ｃ１２であって、Ｃ１～Ｃ８もしくはＣ１～Ｃ６などの）ヘテロアルキレン（例えば、Ｃ２～Ｃ８アルキレンオキシドであって、オリゴ（エチレンオキシド）など）、［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］－［（例えば、Ｃ４～Ｃ６）ヘテロシクロアルキル］－［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］、［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］－（アリーレン）－［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］（例えば、［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］－フェニレン－［（例えば、Ｃ１～Ｃ６）アルキレン］）、（例えば、Ｃ１～Ｃ６）ヘテロシクロアルキル、およびアリーレン（例えば、フェニレン）から選択されるか、または
代替的には、Ｌ１の一部が、Ｒ１ｃおよびＲ１ｄのうちの１つと、（例えば、Ｃ４～Ｃ６）ヘテロシクロアルキル（例えば、１つもしくは２つの窒素原子と、任意選択的に、酸素および硫黄から選択される追加のヘテロ原子とを含有する）を形成し、
ｘ１は、０、１、２、３、４、５、または６であり、
（ｂ）複数（Ｎ個）の分岐の各分岐は、独立して、構造式（Ｘ分岐）：
【化１７０】



を含み、
式中、
＊は、分岐とコアとの結合点を示し、
ｇは１、２、３、または４であり、
Ｚ＝２（ｇ－１）であり、
ｇ＝１の場合はＧ＝０；またはｇ≠１の場合はＧ＝
【数４】

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

であり、
（ｃ）各ジアシル基は、独立して、構造式
【化１７１】



を含み、
式中、
＊は、ジアシル基のその近位端での結合点を示し、
＊＊は、ジアシル基のその遠位端での結合点を示し、
Ｙ３は、各出現時に独立して、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ１２）アルキレン、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ１２）アルケニレン、または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ１～Ｃ１２）アレニレンであり、
Ａ１およびＡ２は、各出現時に各々独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ４－であり、
式中、

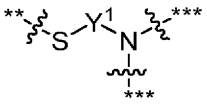
Ｒ^{4}は、水素または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルであり、

ｍ^{1}およびｍ^{2}は、各出現時に各々独立して、１、２、または３であり、

Ｒ^{3c}、Ｒ^{3d}、Ｒ^{3e}、およびＲ^{3f}は、各出現時に各々独立して、水素または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$）アルキルであり、

（ｄ）各リンカー基は、独立して、構造式

【化１７２】



を含み、

式中、

＊＊は、リンカーと近位ジアシル基との結合点を示し、

＊＊＊は、リンカーと遠位ジアシル基との結合点を示し、

Ｙ^{1}は、各出現時に独立して、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキレン、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルケニレン、または任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アレニレンであり、

（ｅ）各終端基は、独立して、任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$であって、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{18}$などの）アルキルチオール、および任意選択的に置換された（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$であって、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{18}$などの）アルケニルチオールから選択される、実施形態１３１から１５８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

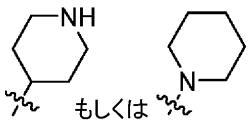
【０４８２】

実施形態１６０．ｘ^{1}が、０、１、２、または３である、実施形態１５９記載のエアロゾル組成物。

【０４８３】

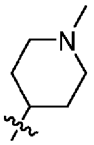
実施形態１６１．Ｒ^{1a}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{1c}、Ｒ^{1d}、Ｒ^{1e}、Ｒ^{1f}、およびＲ^{1g}（存在する場合）が、各出現時に各々独立して、分岐への接続点（例えば、＊によって示される）、水素、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{12}$アルキル（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルであって、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルもしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルなど）であり、アルキル部分は、－ＯＨ、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{8}$（例えば、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$）ヘテロシクロアルキル（例えば、ピペリジニル（例えば、

【化１７３】



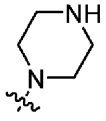
）、Ｎ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）－ピペリジニル（例えば、

【化１７４】

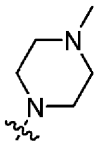


）、ピペラジニル（例えば、

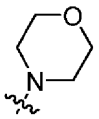
【化１７５】



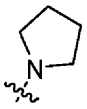
）、Ｎ－（Ｃ１～Ｃ３アルキル）－ピペラジニル（例えば、
【化１７６】



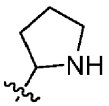
）、モルホリニル（例えば、
【化１７７】



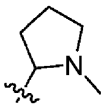
）、Ｎ－ピロリジニル（例えば、
【化１７８】



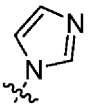
）、ピロリジニル（例えば、
【化１７９】



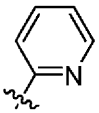
）、またはＮ－（Ｃ１～Ｃ３アルキル）－ピロリジニル（例えば、
【化１８０】



））、およびＣ３～Ｃ５ヘテロアリール（例えば、イミダゾリル（例えば、
【化１８１】



）またはピリジニル（例えば、
【化１８２】



））から各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換される、実施形態１５９または１６０記載のエアロゾル組成物。
【０４８４】
実施形態１６２．Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ｃ、Ｒ１ｄ、Ｒ１ｅ、Ｒ１ｆ、およびＲ１ｇ（存在する場合）が、各出現時に各々独立して、分岐への接続点（例えば、＊によって示される）、水素、またはＣ１～Ｃ１２アルキル（例えば、Ｃ１～Ｃ８アルキルであって、Ｃ１～Ｃ６アルキルもしくはＣ１～Ｃ３アルキルなど）であり、アルキル部分は、１つの置換

基－ＯＨで任意選択的に置換される、実施形態１６１記載のエアロゾル組成物。

【０４８５】

実施形態１６３．R^{3a}およびR^{3b}が、各出現時に各々独立して、水素である、実施形態１５９から１６２までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４８６】

実施形態１６４．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、実施形態１５９から１６３までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４８７】

実施形態１６５．ｇ＝１、Ｇ＝０、およびＺ＝１である、実施形態１５９から１６４までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４８８】

実施形態１６６．複数の分岐のうちの各分岐が、構造式

【化１８３】



を含む、実施形態１６５記載のエアロゾル組成物。

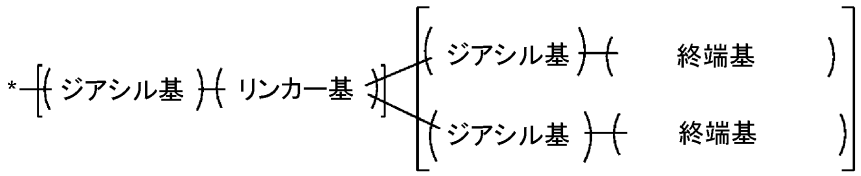
【０４８９】

実施形態１６７．ｇ＝２、Ｇ＝１、およびＺ＝２である、実施形態１５９から１６４までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４９０】

実施形態１６８．複数の分岐のうちの各分岐が、構造式：

【化１８４】

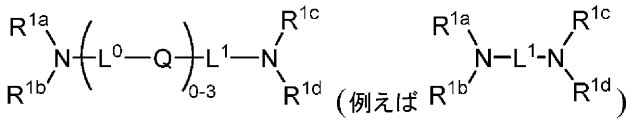


を含む、実施形態１６７記載のエアロゾル組成物。

【０４９１】

実施形態１６９．コアが、構造式：

【化１８５】

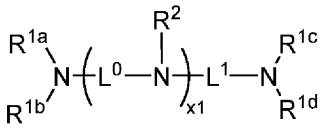


を含む、実施形態１５９から１６８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４９２】

実施形態１７０．コアが、構造式：

【化１８６】

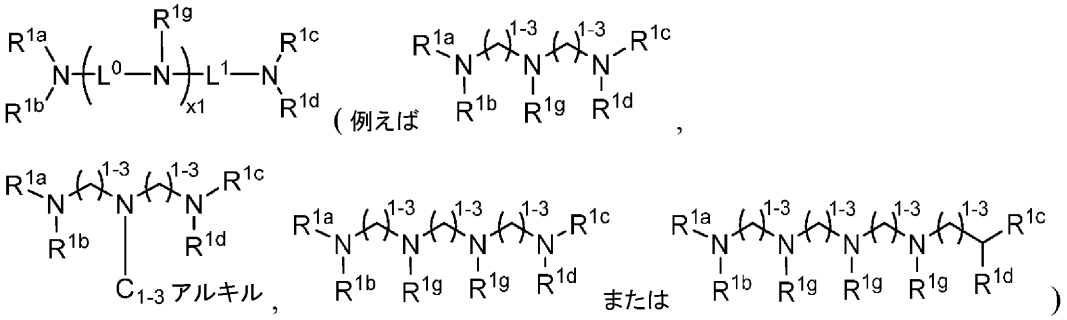


を含む、実施形態１５９から１６８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４９３】

実施形態１７１．コアが、構造式：

【化１８７】

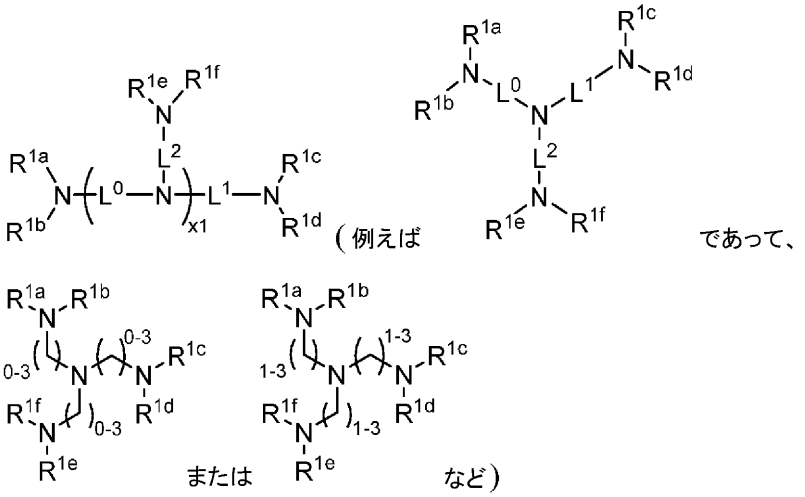


を含む、実施形態１７０記載のエアロゾル組成物。

【０４９４】

実施形態１７２．コアが、構造式：

【化１８８】

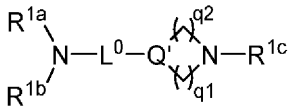


を含む、実施形態１７０記載のエアロゾル組成物。

【０４９５】

実施形態１７３．コアが、構造式：

【化１８９】

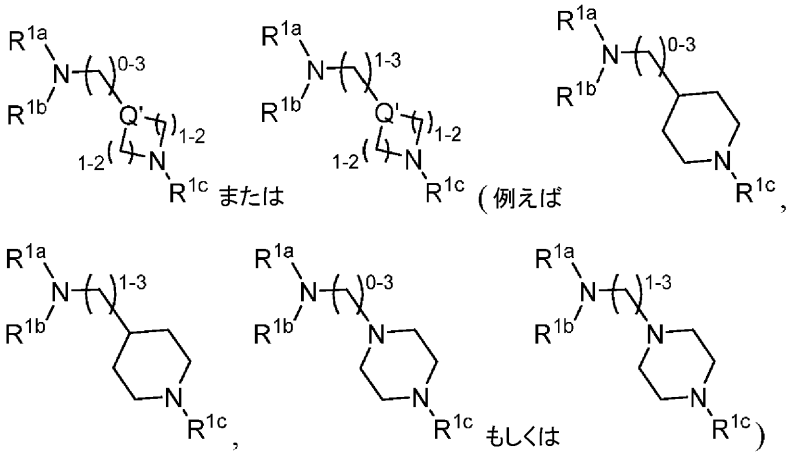


を含み、Ｑ’は、－ＮＲ^{2}－または－ＣＲ^{3a}Ｒ^{3b}－であり、ｑ^{1}およびｑ^{2}は、各々独立して、１または２である、実施形態１５９から１６８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４９６】

実施形態１７４．コアが、構造式：

【化１９０】

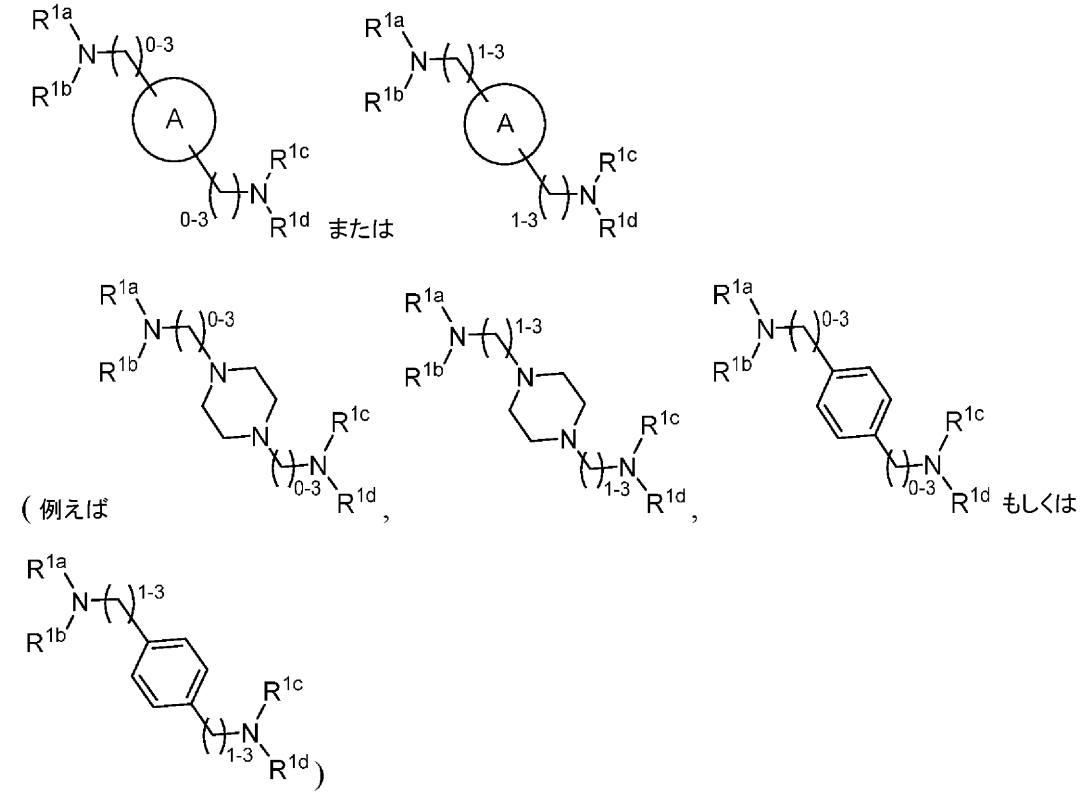


を含む、実施形態１７３記載のエアロゾル組成物。

【０４９７】

実施形態１７５．コアが、構造式

【化１９１】

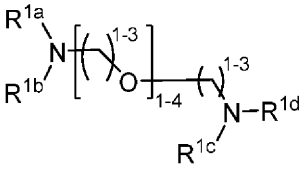


を含み、式中、環Ａは、任意選択的に置換されたアリールまたは任意選択的に置換された（例えば、Ｃ３～Ｃ１２であって、Ｃ３～Ｃ５などの）ヘテロアリールである、実施形態１５９から１６８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０４９８】

実施形態１７６．コアが、構造式

【化１９２】

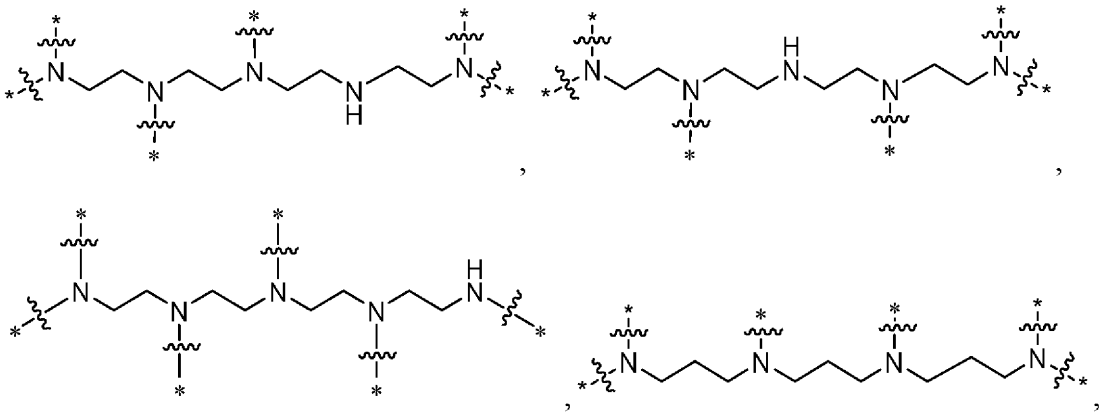


を有する、実施形態１５９から１６８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

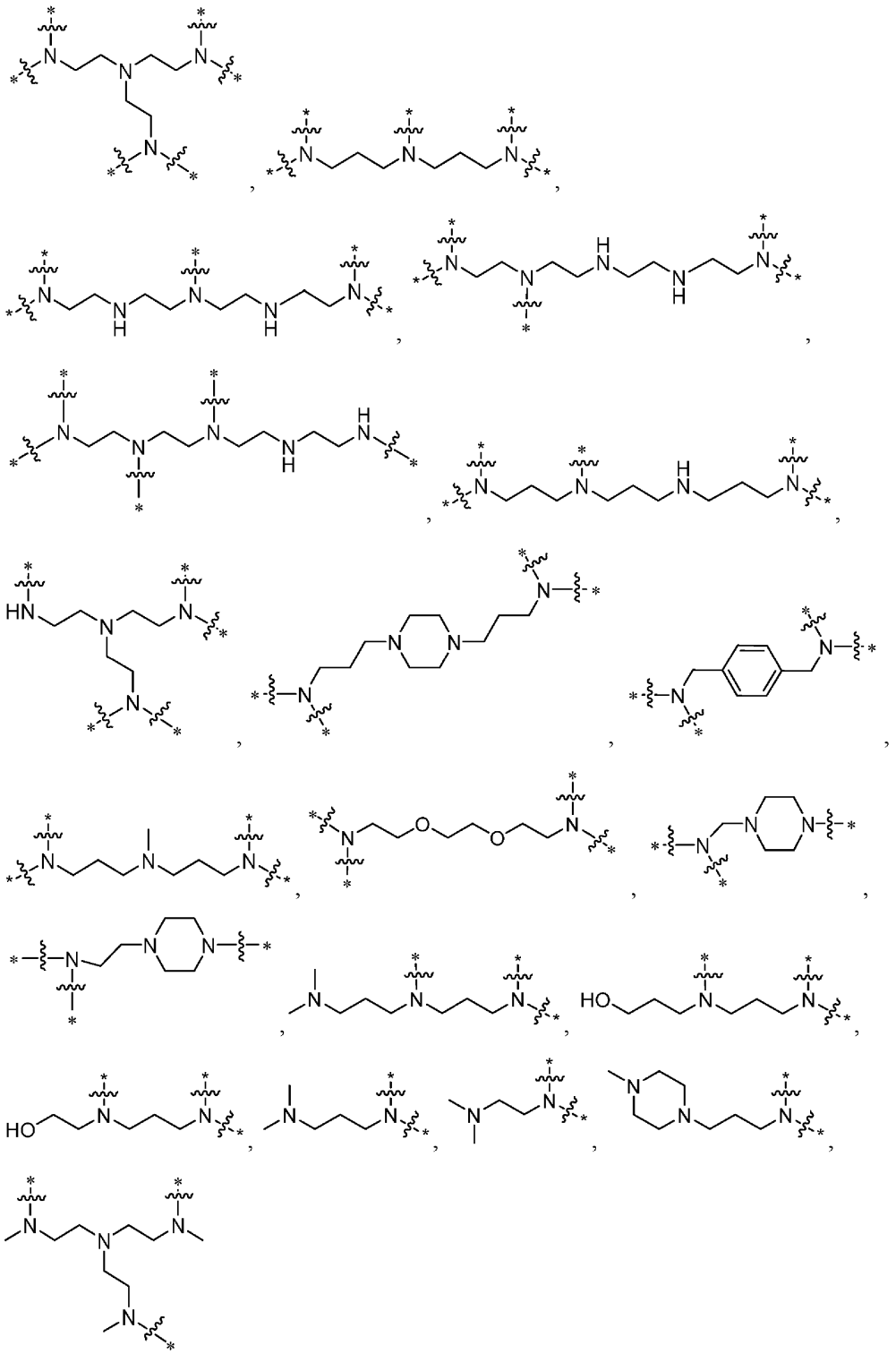
【０４９９】

実施形態１７７．コアが、

【化１９３－１】



【化１９３－２】

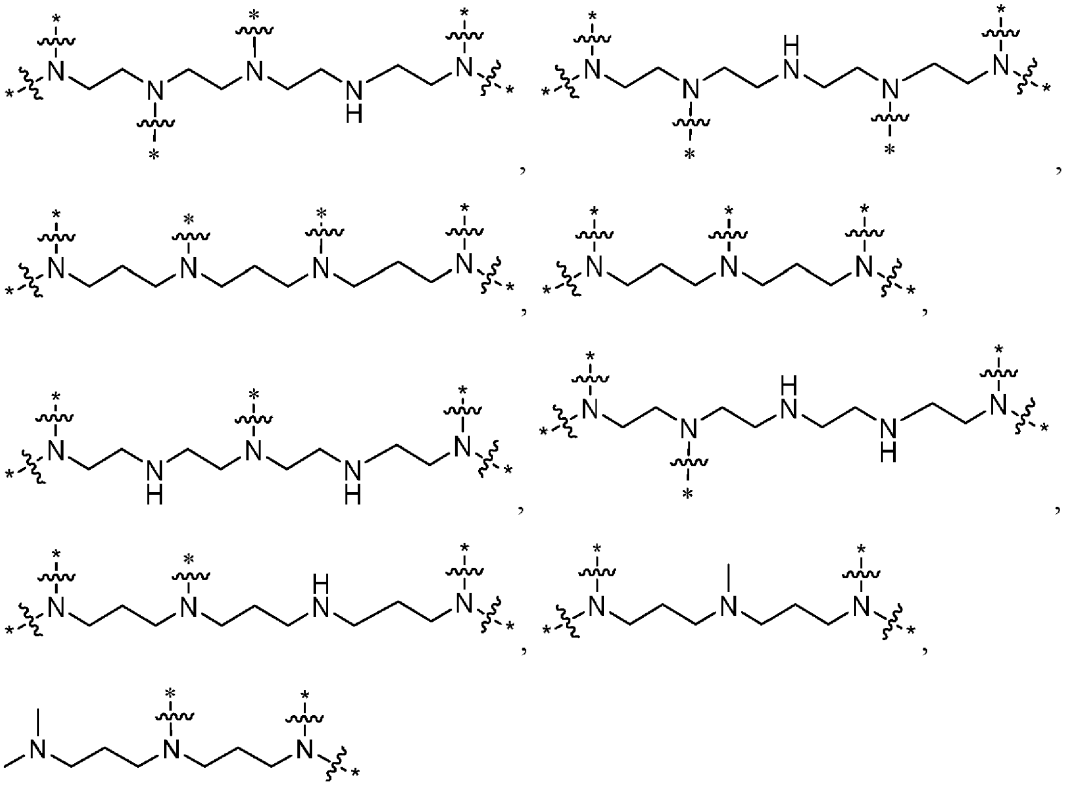


およびその薬学的に許容され得る塩からなる群より選択される構造式を含み、式中、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐との結合点を示す、実施形態１５９から１６８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０５００】

実施形態１７８．コアが、

【化１９４】

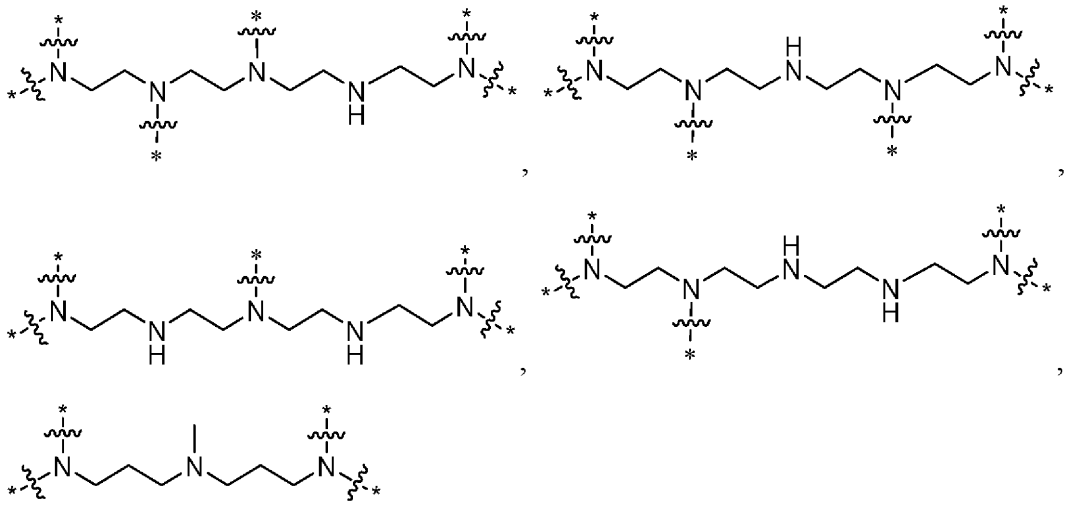


およびその薬学的に許容され得る塩からなる群より選択される構造式を含み、式中、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐との結合点を示す、実施形態１５９から１６８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０５０１】

実施形態１７９．コアが、

【化１９５】

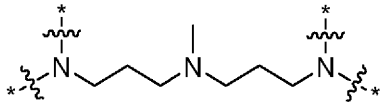


およびその薬学的に許容され得る塩からなる群より選択される構造式を含み、式中、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐との結合点を示す、実施形態１５９から１６８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０５０２】

実施形態１８０．コアが、構造

【化１９６】

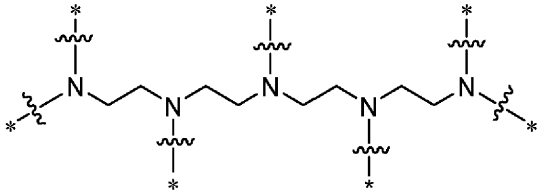


を有し、式中、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐またはＨとの結合点を示し、少なくとも２つ（例えば、少なくとも３つ、または少なくとも４つ）の分岐がコアに結合されている、実施形態１５９から１６８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０５０３】

実施形態１８１．コアが、構造

【化１９７】



を有し、式中、＊は、コアと複数の分岐のうちの１つの分岐またはＨとの結合点を示し、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）の分岐がコアに結合されている、実施形態１５９から１６８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０５０４】

実施形態１８２．A^1が、－Ｏ－または－ＮＨ－である、実施形態１５９から１８１までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０５０５】

実施形態１８３．A^1が－Ｏ－である、実施形態１８２記載のエアロゾル組成物。

【０５０６】

実施形態１８４．A^2が、－Ｏ－または－ＮＨ－である、実施形態１５９から１８３までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０５０７】

実施形態１８５．A^2が－Ｏ－である、実施形態１８４記載のエアロゾル組成物。

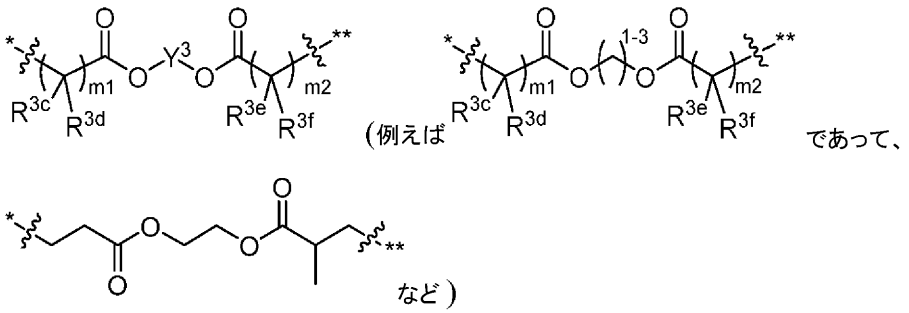
【０５０８】

実施形態１８６．Y^3が、C_1～C_{12}（例えば、C_1～C_6であって、C_1～C_3などの）アルキレンである、実施形態１５９から１８５までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０５０９】

実施形態１８７．ジアシル基が、各出現時に独立して、構造式

【化１９８】

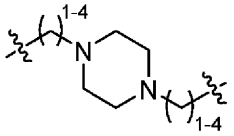


を含み、任意選択的に、式中、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、およびR^{3f}は、各出現時に各々独立して、水素またはC_1～C_3アルキルである、実施形態１５９から１８６までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０５１０】

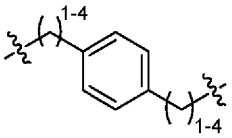
実施形態１８８．Ｌ^{0}、Ｌ^{1}、およびＬ^{2}が、各出現時に各々独立して、共有結合、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン）、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$（例えば、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$）アルキレンオキシド（例えば、オリゴ（エチレンオキシド）、例えば－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{1～4}$－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）－）、［（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキレン］－［（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$）ヘテロシクロアルキル］－［（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキレン］（例えば、

【化１９９】



）、および［（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキレン］－フェニレン－［（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキレン］（例えば、

【化２００】



）から選択される、実施形態１５９から１８７までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０５１１】

実施形態１８９．Ｌ^{0}、Ｌ^{1}、およびＬ^{2}が、各出現時に各々独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン）、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－Ｏ）$_{1～4}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン）、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン）－フェニレン－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン）－、および－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン）－ピペラジニル－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン）－から選択される、実施形態１８８記載のエアロゾル組成物。

【０５１２】

実施形態１９０．Ｌ^{0}、Ｌ^{1}、およびＬ^{2}が、各出現時に各々独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン）である、実施形態１８８記載のエアロゾル組成物。

【０５１３】

実施形態１９１．Ｌ^{0}、Ｌ^{1}、およびＬ^{2}が、各出現時に各々独立して、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$（例えば、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$）アルキレンオキシド（例えば、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン－Ｏ）$_{1～4}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン））である、実施形態１８８記載のエアロゾル組成物。

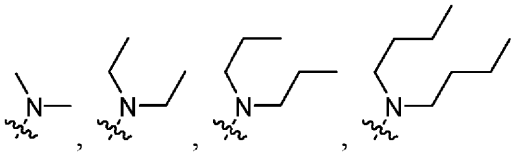
【０５１４】

実施形態１９２．Ｌ^{0}、Ｌ^{1}、およびＬ^{2}が、各出現時に各々独立して、［（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキレン］－［（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$）ヘテロシクロアルキル］－［（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキレン］（例えば、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン）－フェニレン－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン）－）および［（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキレン］－［（Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$）ヘテロシクロアルキル］－［（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキレン］（例えば、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン）－ピペラジニル－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン）－）から選択される、実施形態１８８記載のエアロゾル組成物。

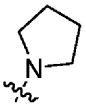
【０５１５】

実施形態１９３．各終端基が、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$（例えば、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{18}$）アルケニルチオールまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{18}$（例えば、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{18}$）アルキルチオールであり、アルキル部分またはアルケニル部分は、ハロゲン、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{12}$アリール（例えば、フェニル）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$）アルキルアミノ（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$モノアルキルアミノ（－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$など）またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ジアルキルアミノ（

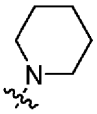
【化２０１】



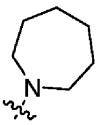
など））、Ｃ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル（例えば、Ｎ－ピロリジニル（
【化２０２】



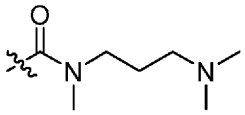
）、Ｎ－ピペリジニル（
【化２０３】



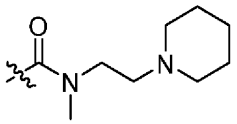
）、Ｎ－アゼパニル（
【化２０４】



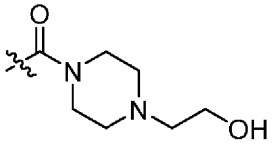
））、－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～Ｃ３アルキル）－（Ｃ１～Ｃ６アルキレン）－（Ｃ１～Ｃ１２アルキルアミノ（例えば、モノもしくはジアルキルアミノ））（例えば、
【化２０５】



）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～Ｃ３アルキル）－（Ｃ１～Ｃ６アルキレン）－（Ｃ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル）（例えば、
【化２０６】

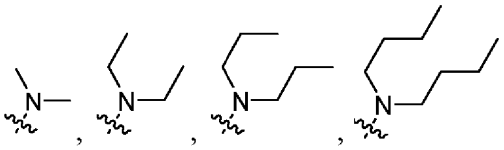


）、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ１２アルキルアミノ（例えば、モノもしくはジアルキルアミノ））、および－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル）（例えば、
【化２０７】

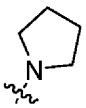


）から各々独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択的に置換され、式中、先行する置換基のいずれかのＣ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル部分は、Ｃ１～Ｃ３アルキルまたはＣ１～Ｃ３ヒドロキシアルキルで任意選択的に置換される、実施形態１５９から

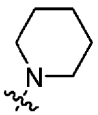
１９２までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。
【０５１６】
実施形態１９４．各終端基が、独立して、Ｃ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルキルチオールであり、アルキル部分は、Ｃ６～Ｃ１２アリール（例えば、フェニル）、Ｃ１～Ｃ１２（例えば、Ｃ１～Ｃ８）アルキルアミノ（例えば、Ｃ１～Ｃ６モノアルキルアミノ（－ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３など）またはＣ１～Ｃ８ジアルキルアミノ（
【化２０８】



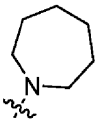
など））、Ｃ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル（例えば、Ｎ－ピロリジニル（
【化２０９】



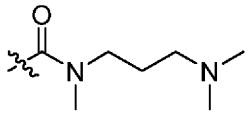
）、Ｎ－ピペリジニル（
【化２１０】



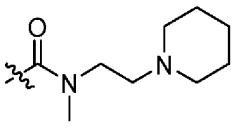
）、Ｎ－アゼパニル（
【化２１１】



））、－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～Ｃ３アルキル）－（Ｃ１～Ｃ６アルキレン）－（Ｃ１～Ｃ１２アルキルアミノ（例えば、モノもしくはジアルキルアミノ））（例えば、
【化２１２】

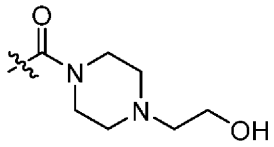


）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～Ｃ３アルキル）－（Ｃ１～Ｃ６アルキレン）－（Ｃ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル）（例えば、
【化２１３】



）、および－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル）（例えば、

【化２１４】



）から各々独立して選択される１つ以上（例えば、１つ）の置換基で任意選択的に置換され、式中、先行する置換基のいずれかのＣ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル部分は、Ｃ１～Ｃ３アルキルまたは Ｃ１～Ｃ３ヒドロキシアルキルで任意選択的に置換される、実施形態１９３記載のエアロゾル組成物。

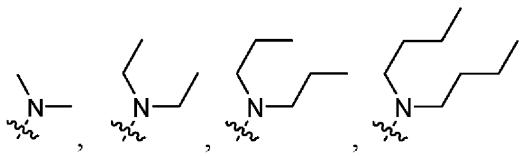
【０５１７】

実施形態１９５．各終端基が、独立して、Ｃ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルキルチオールであり、アルキル部分は、１つの置換基－ＯＨで任意選択的に置換される、実施形態１９４記載のエアロゾル組成物。

【０５１８】

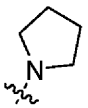
実施形態１９６．各終端基が、独立して、Ｃ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルキルチオールであり、アルキル部分は、Ｃ１～Ｃ１２（例えば、Ｃ１～Ｃ８）アルキルアミノ（例えば、Ｃ１～Ｃ６モノアルキルアミノ（－ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３など）またはＣ１～Ｃ８ジアルキルアミノ（

【化２１５】



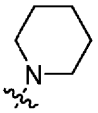
など））およびＣ４～Ｃ６　Ｎ－ヘテロシクロアルキル（例えば、Ｎ－ピロリジニル（

【化２１６】



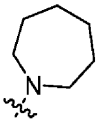
）、Ｎ－ピペリジニル（

【化２１７】



）、Ｎ－アゼパニル（

【化２１８】



））から選択される１つの置換基で任意選択的に置換される、実施形態１９４記載のエアロゾル組成物。

【０５１９】

実施形態１９７．各終端基が、独立して、Ｃ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルケニルチオールまたはＣ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルキルチオールである、実施形態１９３記載のエアロゾル組成物。

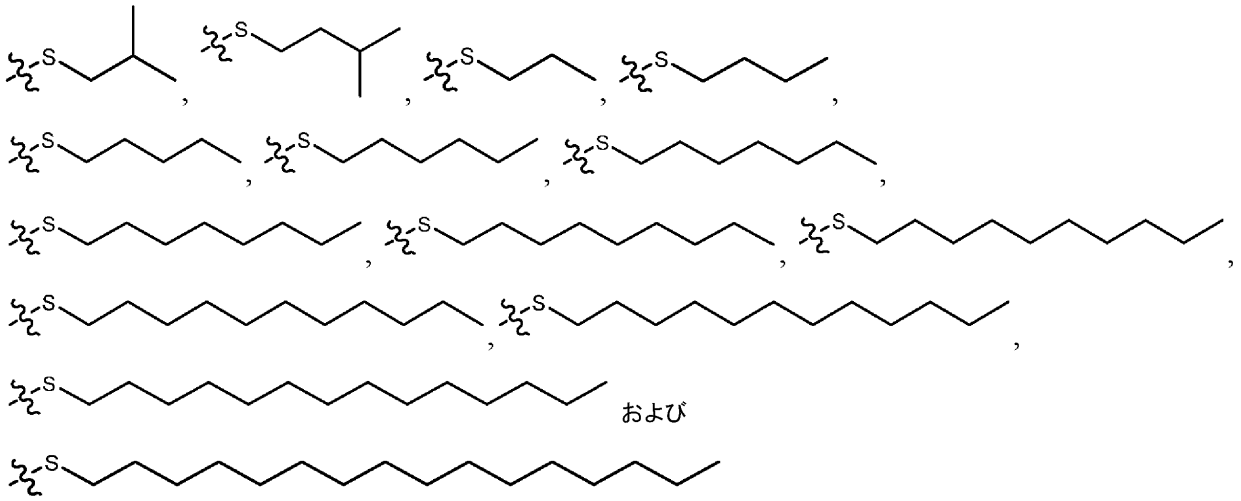
【０５２０】

実施形態１９８．各終端基が、独立して、Ｃ１～Ｃ１８（例えば、Ｃ４～Ｃ１８）アルキルチオールである、実施形態１９５または１９７記載のエアロゾル組成物。

【０５２１】

実施形態１９９．各終端基が、独立して、第３表に記載示されるもの、もしくはそのサブセットから選択され、または各終端基が、

【化２１９】



からなる群より独立して選択される、実施形態１５９から１９２までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０５２２】

実施形態２００．イオン化可能なカチオン性脂質が、第４表もしくは第５表に記載されるもの、またはその薬学的に許容され得る塩、または脂質およびその薬学的に許容され得る塩のサブセットから選択される、実施形態１３１から１５８までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物。

【０５２３】

実施形態２０１．選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質を用いて製剤化された治療剤の高力価の剤形であって、該剤形は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）前述のイオン化可能なカチオン性脂質とは別の前述のＳＯＲＴ脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた前述の治療剤を含み、前述のＳＯＲＴ脂質は、基準脂質組成物で必要とされる用量よりも（例えば、少なくとも約１．１倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、または約１０倍）低い前述の治療剤の用量で治療効果を達成するのに十分な量で剤形中に存在し、任意選択的に、前述のＳＯＲＴ脂質は、第６表に記載されるもの、またはその薬学的に許容され得る塩、または脂質およびその薬学的に許容され得る塩のサブセットから選択される、高力価の剤形。

【０５２４】

実施形態２０２．選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質を用いて製剤化された治療剤の高力価の剤形であって、該剤形は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）前述のイオン化可能なカチオン性脂質とは別の前述のＳＯＲＴ脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた前述の治療剤を含み、前述の治療剤（例えば、異種ポリヌクレオチド）は、体重１キログラムあたり約２ミリグラム（ｍｇ／ｋｇ、またはｍｐｋ）以下の用量で前述の剤形中に存在し、任意選択的に、前述のＳＯＲＴ脂質は、第６表に記載されるもの、またはその薬学的に許容され得る塩、または脂質およびその薬学的に許容され得る塩のサブセットから選択される、高力価の剤形。

【０５２５】

実施形態２０３．前述の脂質組成物が、（ｉｉｉ）リン脂質をさらに含む、実施形態２０１または２０２記載の剤形。

【０５２６】

実施形態２０４．前述の剤形がエアロゾル剤形である、実施形態２０１から２０３までのいずれか１つ記載の剤形。

【０５２７】

実施形態２０５．前述の剤形が静脈内剤形である、実施形態２０１から２０３までのいずれか１つ記載の剤形。

【０５２８】

実施形態２０６．前述の剤形が肺送達用である、実施形態２０１から２０５までのいずれか１つ記載の剤形。

【０５２９】

実施形態２０７．前述の治療剤（例えば、異種ポリヌクレオチド）が、体重１ｋｇあたり約１．０、０．５、０．１、０．０５、または０．０１ｍｇ以下の用量で前述の剤形中に存在する、実施形態２０１から２０６までのいずれか１つ記載の剤形。

【０５３０】

実施形態２０８．前述の治療剤（例えば、異種ポリヌクレオチド）が、約５または２ミリグラム／ミリリットル（ｍｇ／ｍＬ）以下の濃度で前述の剤形中に存在する、実施形態２０１から２０７までのいずれか１つ記載の剤形。

【０５３１】

実施形態２０９．前述の剤形が、実施形態１３１から２００までのいずれか１つ記載のエアロゾル組成物として製剤化される、実施形態２０１から２０８までのいずれか１つ記載の剤形。

【０５３２】

実施形態２１０．対象の肺細胞への噴霧吸入による送達のための方法であって、該方法は、（ｉ）イオン化可能なカチオン性脂質と、（ｉｉ）前述のイオン化可能なカチオン性脂質とは別の選択的臓器ターゲティング（ＳＯＲＴ）脂質とを含む脂質組成物と組み合わされた治療剤を含むエアロゾル組成物を前述の対象に投与し、それによって前述の治療剤を前述の対象の肺の前述の肺細胞に送達することを含み、前述のＳＯＲＴ脂質は、第６表に記載されるもの、またはその薬学的に許容され得る塩、または脂質およびその薬学的に許容され得る塩のサブセットから選択される、方法。

【０５３３】

実施形態２１１．前述の方法が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺上皮細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する、実施形態２１０記載の方法。

【０５３４】

実施形態２１２．前述の方法が、前述の対象の少なくとも約２％、５％、または１０％の肺繊毛細胞に、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する、実施形態２１０または２１１記載の方法。

【０５３５】

実施形態２１３．前述の方法が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺分泌細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する、実施形態２１０から２１２までのいずれか１つ記載の方法。

【０５３６】

実施形態２１４．前述の方法が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺クラブ細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する、実施形態２１０から２１３までのいずれか１つ記載の方法。

【０５３７】

実施形態２１５．前述の方法が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、または２０％の肺杯状細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する、実施形態２１０から２１４までのいずれか１つ記載の方法。

【０５３８】

実施形態２１６．前述の方法が、前述の対象の少なくとも約５％、１０％、１５％、ま

たは２０％の肺基底細胞において、前述の治療剤の（例えば、治療上）有効な量または活性を提供する、実施形態２１０から２１５までのいずれか１つ記載の方法。

【０５３９】

実施形態２１７．前述の脂質組成物がリン脂質を含む、実施形態２１０から２１６までのいずれか１つ記載の方法。

【０５４０】

実施形態２１８．前述の脂質組成物と組み合わされた前述の治療剤を含む前述のエアロゾル組成物が、エアロゾル組成物である、実施形態２１０から２１７までのいずれか１つ記載の方法。

【０５４１】

実施形態２１９．エアロゾル組成物が、実施形態１３１から２００までのいずれか１つに従って製剤化される、実施形態２１０から２１８までのいずれか１つ記載の方法。

【０５４２】

実施例

実施例１．ＤＯＴＡＰまたはＤＯＤＡＰで修飾された脂質ナノ粒子の調製

脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）は、ｉｎ　ｖｉｖｏでの核酸送達に最も有効な担体クラスである。歴史的に、効果的なＬＮＰは４つの成分：イオン化可能なカチオン性脂質、双性イオン性リン脂質、コレステロール、および脂質ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）で構成されている。しかしながら、これらのＬＮＰは、臓器または組織を標的化した送達ではなく、核酸の一般的な送達のみをもたらす。ＬＮＰは、典型的には、肝臓にのみＲＮＡを送達する。そのため、標的核酸送達を提供するために、ＬＮＰの新しい製剤が模索されていた。

【０５４３】

４種類の標準的な脂質を、永久カチオン性脂質の添加の有無にかかわらず、１５：１５：３０：３のモル比で混合した。簡単に説明すると、ＬＮＰは、デンドリマーまたはデンドロン脂質（イオン化可能なカチオン性）、ＤＯＰＥ（双性イオン性）、コレステロール、ＤＭＧ－ＰＥＧ、およびＤＯＴＡＰ（永久カチオン性）を混合することによって調製した。代替的には、ＤＯＴＡＰをＤＯＤＡＰの代わりに用いて、ＤＯＤＡＰを含むＬＮＰを生成することもできる。ＤＯＤＡＰおよびＤＯＤＡＰの構造を図１に示す。使用できる様々なデンドリマーまたはデンドロン脂質を図２に示す。

【０５４４】

ＬＮＰ製剤の調製のために、デンドリマーまたはデンドロン脂質、ＤＯＰＥ、コレステロール、およびＤＭＧ－ＰＥＧを所望のモル比でエタノールに溶解した。ｍＲＮＡはクエン酸緩衝液（１０ｍＭ、ｐＨ４．０）に溶解した。次いで、ｍＲＮＡを脂質溶液に希釈し、ｍＲＮＡを３：１（ｍＲＮＡ：脂質、ｖ／ｖ）の体積比で脂質溶液に急速に混合することによって４０：１（総脂質：ｍＲＮＡ）の重量比を達成した。次いで、この溶液を室温で１０分間インキュベートした。ＤＯＴＡＰで修飾されたＬＮＰ製剤の形成には、ｍＲＮＡを１×ＰＢＳまたはクエン酸緩衝液（１０ｍＭ、ｐＨ４．０）に溶解し、５Ａ２－ＳＣ８、ＤＯＰＥ、コレステロール、ＤＭＧ－ＰＥＧおよびＤＯＴＡＰを含有するエタノールに速やかに混合し、重量比４０：１（全脂質：ｍＲＮＡ）、体積比３：１（ｍＲＮＡ：脂質）に定着させた。製剤は、Ｘ％ＤＯＴＡＰ　Ｙ（またはＸ％ＤＯＤＡＰ　Ｙ）と命名し、Ｘは、全脂質中のＤＯＴＡＰ（またはＤＯＤＡＰ）モル百分率を表し、Ｙは、デンドリマーまたはデンドロン脂質の種類を表す。代替的には、製剤はＹ　Ｘ％ＤＯＴＡＰまたはＹ　Ｘ％ＤＯＤＡＰと命名してもよく、Ｘは、全脂質中のＤＯＴＡＰ（またはＤＯＤＡＰ）モル百分率を表し、Ｙは、デンドリマーまたはデンドロン脂質の種類を表す。

【０５４５】

実施例２．ＳＯＲＴ　ＬＮＰの安定性

ＬＮＰの安定性を試験した。５Ａ２－ＳＣ８　２０％ＤＯＤＡＰ（「肝臓－ＳＯＲＴ」）および５Ａ２－ＳＣ８　５０％ＤＯＴＡＰ（「肺－ＳＯＲＴ」）を、マイクロ流体混合法またはクロス／ティー（cross/tee）混合法のいずれかを使用して生成した。異なる

ＬＮＰ製剤は、サイズ、多分散性指数（ＰＤＩ）およびゼータ電位によって特徴付けられ、動的光散乱によって、各製剤について３回別々に検査した。ＬＮＰの特性を第８表に示す。

【０５４６】

【表８】

第8表:SORT LNP特性

	サイズ(nm)	PDI	ゼータ(mV)	カプセル化効率(%)
肺－SORTマイクロ流体	82.3	0.10	3.0	100
肺－SORTクロス／ティー混合	78.1	0.09	2.2	100
肝臓－SORTマイクロ流体	59.1	0.10	-2.3	97
肝臓－SORTクロス／ティー混合	60.0	0.11	-30	96

【０５４７】

カプセル化効率は、Ｒｉｂｏｇｒｅｅｎ ＲＮＡアッセイ（Zhao et al., 2016）を使用して試験した。簡単に説明すると、ｍＲＮＡを酸性緩衝液（１０ｍＭクエン酸塩、ｐＨ４）に溶解した場合、ｍＲＮＡは＞９５％の効率でＬＮＰにカプセル化された。２種類のＬＮＰ（５Ａ２－ＳＣ８ ２０％ＤＯＤＡＰ（「肝臓－ＳＯＲＴ」）および５Ａ２－ＳＣ８ ５０％ＤＯＴＡＰ（「肺－ＳＯＲＴ」））について、その特性を２８日間にわたって観察した。図６は、２８日間にわたるＬＮＰの特性の変化を示している。

【０５４８】

溶液中のＬＮＰの安定性の測定に加えて、ＬＮＰの安定性と、その結果生じるｍＲＮＡ発現とをマウスで観察した。簡単に説明すると、マウスに０．１ｍｇ／ｋｇで静脈内注射し、ｉｎ ｖｉｖｏで観察した。注射から５時間後にルシフェリンを添加し、可視化した。図７に示すように、肺－ＳＯＲＴ ＬＮＰは肺に組織特異的な放射輝度を生成し、１４日目後でさえも高いままであり、２１日目および２８日目にはシグナルがわずかに減衰した。図８は、肺－ＳＯＲＴまたは肝臓－ＳＯＲＴで処置した後の特定の時点におけるマウスの臓器の画像である。

【０５４９】

実施例３．異なる細胞型におけるＴＲ ｍＲＮＡの発現

ＴＲ ｍＲＮＡを２０％ＤＯＤＡＰ ４Ａ３－ＳＣ７ ＬＮＰまたは１０％ＤＯＴＡＰ ５Ａ２－ＳＣ８ ＬＮＰのいずれかにロードし、apical側ボーラス投与を使用して高分化型ヒト気管支上皮培養物に送達した。様々な細胞型において細胞発現を観察し、ＴＲを発現した細胞型の割合をプロットした。図３の上のパネルに示すように、２０％ＤＯＤＡＰ ４Ａ３－ＳＣ７ ＬＮＰは分泌細胞にＴＲを優先的に発現させ、一方で１０％ＤＯＴＡＰ ５Ａ２－ＳＣ８ ＬＮＰは繊毛細胞にＴＲを優先的に発現させた。この優先的な送達により、肺に送達された治療剤が、肺の特定の細胞型に優先的に影響を与えることができる可能性がある。ＴＲ ｍＲＮＡを、ＳＯＲＴ脂質を含まないＬＮＰ（例えば、ＤＯＤＡＰまたはＤＯＴＡＰ）にもロードし、ＤＯＤＡＰまたはＤＯＴＡＰが力価にどのように影響するかを同定した。図５の下のパネルに示すように、ＤＯＴＡＰまたはＤＯＤＡＰを含むＬＮＰは、ＤＯＴＡＰまたはＤＯＤＡＰを含まない対応するＬＮＰと比較して、ＴＲ発現の増加を示した。

【０５５０】

実施例４．吸入エアロゾルにより送達されたＬＮＰからのルシフェラーゼ活性および病理組織学的検査

Ｌｕｃ ｍＲＮＡを、ＳＯＲＴ脂質とデンドリマーまたはデンドロンとで構成されるＬＮＰを含む多数のＬＮＰにロードした。４Ａ３－ＳＣ７ ２０％ＤＯＤＡＰ、４Ａ３－ＳＣ７ １０％ＤＯＤＡＰ、５Ａ２－ＳＣ８、５Ａ２－ＳＣ８ １０％ＤＯＴＡＰのＬＮＰを生成し、Ｌｕｃ ｍＲＮＡをロードした。０．４／２／８ｍｇのＬＮＰで製剤化されたＬｕｃ２ ｍＲＮＡ（１ｍｇ／ｍｌ）をネブライザー（Ａｅｒｏｇｅｎ ｓｏｌｏ）でパイチャンバーに送達し、マウス１匹あたりの送達用量は０．０１、０．０６または０．２２ｍｇ／ｋｇと推定した（測定せず）。マウスは７週齢のＢ６雄アルビノマウスであった。ＬＮＰ投与から５時間後にルシフェリンをマウスに投与した。ルシフェラーゼ活性は、標的への送達の指標として検出された。図４は、マウスにおけるルシフェラーゼの分布および発現を示しており、発現が成功し、吸入エアロゾル送達を使用してＬＮＰの送達を行うことができたことを示している。

【０５５１】

実施例５．ＥＰＣ含有ＬＮＰの毒性

ＤＯＴＡＰまたはＤＯＤＡＰの代わりにエチルホスホコリン（ＥＰＣ）を含むＬＮＰを、ヒト気管支上皮細胞にapical側ボーラス投与を使用して毒性を試験した。放出された乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）の％を、細胞死の指標として使用し、ＬＮＰの毒性を示した。ＬＤＨの放出は、処置前（pre-treatment）と処置後２４時間で検出された。図５に示すように、５０％ＤＯＴＡＰ ＬＮＰの処理では、約１５％のＬＤＨ放出が得られたが、ＥＰＣでは有意な％ＬＤＨ放出は示されなかった。重要なことは、ＤＯＴＡＰおよびＥＰＣは同様の第四級アミン部分を有していることで、細胞標的化の活性は同様かもしれないが、ＥＰＣの毒性はかなり低いことを示している。

【０５５２】

実施例６．ＤＮＡＩ１ ｍＲＮＡの産生

ＤＮＡＩ１の遺伝子に相当するＤＮＡはＧｅｎＳｃｒｉｐｔで合成した。ｐＵＣ５７／ＤＮＡＩ１は、ＨｉｎｄＩＩＩおよびＥｃｏＲＩ ＨＦ制限酵素で消化した。さらに、消化したｐＶＡＸ１２０ベクターおよびＤＮＡＩ１ ｃＤＮＡをゲル精製し、ライゲーションした（ＤＮＡＩ１のＯＲＦはコドン最適化されている）。未修飾のヌクレオチドを利用したＲＮＡ生産には、標準的なｉｎ ｖｉｔｒｏ翻訳手順を使用した。キャッピング反応は、ワクシニアウイルスキャッピングシステムおよびｃａｐ ２’－Ｏ－メチルトランスフェラーゼを使用して行った。

【０５５３】

実施例７．対象へのＤＮＡＩ１ ｍＲＮＡ送達の検出

原発性繊毛機能不全症（ＰＣＤ）を有するかまたは有する疑いのある対象に、本明細書の他の箇所に記載した組成物を投与することにより処置を行う。対象は、肺におけるＤＮＡＩ１の発現について定期的にモニターされる。対象から肺の繊毛細胞を含む肺組織のサンプルを採取する。細胞を採取し、ＲＮＡ単離の準備をする。ｃＤＮＡは、第１の鎖合成キットおよびランダムヘキサマーを使用してＲＮＡから産生する。ｑＰＣＲ反応は、ＤＮＡＩ１に特異的なフォワードプライマーおよびリバースプライマーならびに蛍光プローブのセットと、発現正規化のためのコントロール遺伝子またはハウスキーピング遺伝子に特異的な第２のセットとを使用して実行される。ＤＮＡＩ１の発現は、ＤＮＡＩ１ プローブに対応する蛍光強度測定（fluorescent readout）を使用して検出される。

【０５５４】

実施例８．ＤＮＡＩ１ ｍＲＮＡを用いたｈＢＥにおける機能的レスキュー

本明細書に記載される脂質組成物の反復用量を、図１０Ａの最初の列に記載したように、ＤＮＡＩ１を欠損したヒト基底上皮細胞（ｈＢＥ）に送達した。研究の結果を、図１０Ｅの左の列に要約している。細胞の取り込みは粘液の存在下で観察した。処理後の繊毛の活動は正常対照と同等であった。繊毛の正常な拍動周波数と同期した波状運動が回復した。図１０Ｂの最初の列は、繊毛細胞へのＤＮＡＩ１－ＨＡ ｍＲＮＡの標的化をさらに示

しており、ＤＮＡＩ１－ＨＡとアセチル化チューブリン（繊毛細胞のバイオマーカー）の免疫蛍光は、投与から７２時間後のｈＢＥにおけるＤＮＡＩ１－ＨＡの発現を示している。

【０５５５】

実施例９．マウスにおける力価および忍容性研究

ルシフェラーゼｍＲＮＡペイロードを含む本明細書に記載される脂質組成物の単回投与および漸増用量を、マウスにおける力価および忍容性について試験する。この研究の主要な特徴を図１０Ａの中央の列に要約している。マウスを、ネブライザーを介してエアロゾル化されたイオン化可能なカチオン性脂質（例えば、４Ａ３ＳＣ７、５Ａ２ＳＣ８）およびＳＯＲＴ脂質（例えば、ＤＯＤＡＰ、ＤＯＴＡＰ）を含む脂質組成物で処置する。ルシフェラーゼ発現を測定して力価を評価し、組織病理を測定して忍容性を評価する。図１０Ｅの中央の列に描写されているような、脂質組成物で処置したマウスの全身画像では、良好な分布および高レベルのタンパク質発現が観察される。病理組織学的結果は、高い忍容性を示す対照動物と同等である。短い送達時間（例えば、５～８分）および使用される低濃度（例えば、０．５ｍｇ／ｍＬ）の試験結果は、投薬量を増やすことの裏付けを提供する。

【０５５６】

実施例１０．ＮＨＰの肺組織におけるＤＮＡＩ１発現

２つの脂質組成物、ＲＴＸ０００１（５成分）およびＲＴＸ０００４（４成分）を、非ヒト霊長類（ＮＨＰ、カニクイザル）研究で評価し、肺組織におけるＤＮＡＩ１発現を実証した。ＲＴＸ０００１は、４Ａ３－ＳＣ７、ＤＯＤＡＰ、ＤＯＰＥ、コレステロール、およびＤＭＧ－ＰＥＧを、それぞれ１９．０５：２０：１９．０５：３８．０９：３．８１のモル比で含む。ＲＴＸ０００４は、５Ａ２－ＳＣ８、ＤＯＰＥ、コレステロール、ＤＭＧ－ＰＥＧを、それぞれ１９．０５：２３．８１：４７．６２：４．７６のモル比で含む。この研究の主要な特徴は、図１０Ａの左から４番目の列に要約されている。更なる実験の詳細は、図１０Ｂの中央の列に要約されている。簡単に説明すると、２つの製剤、１つはＳＯＲＴ　ＬＮＰ製剤（例えば、ＤＯＤＡＰ、ＤＯＴＡＰを含む）を含み、もう１つはＬＮＰ製剤を含むものを、挿管を介して単回投与としてＮＨＰに送達した。どちらの組成物もＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを含有していた。ＤＮＡＩ－ＨＡ　ｍＲＮＡおよびＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現は、０．１ｍｇ／ｋｇ以下のエアロゾル化組成物の投与量で、６時間後および２４時間後にＮＨＰの肺で検出された。図１０Ｃの右の列は、処置したＮＨＰの肺組織で処置後６時間に観察されたＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡおよび対応するタンパク質発現を示している。ＳＯＲＴ分子を含む組成物は、ＮＨＰの肺においてＤＮＡＩ１－ＨＡおよびＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡの発現がより強く観察されることになった。高用量または複数回投与での製剤の使用を妨げるような有害な臨床観察または忍容性の問題は検出されなかった。図１０Ｄは、ｍＲＮＡ中のＵを修飾ヌクレオチドｍ１Ψで１００％置き換えることにより、サイトカイン応答が最小化されたことを示している。

【０５５７】

実施例１１．脂質製剤のスクリーニング

イオン化可能なカチオン性脂質（例えば、４Ａ３ＳＣ７、５Ａ２ＳＣ８）と、ＳＯＲＴ脂質（例えば、ＤＯＤＡＰ、ＤＯＴＡＰ）とを有するかまたは有しない脂質組成物をスクリーニングして、図１０Ａの左から２番目の列に記載されるように、より長い保存および出荷を可能にし、必要用量を減少させ、噴霧吸入時間（例えば、噴霧吸入流量）を短縮させ、忍容性を増加させた。脂質組成物は、イオン化可能な脂質、ＳＯＲＴ脂質、緩衝液の同一性（例えば、ＰＢＳ）および濃度、塩の同一性（例えば、ＮａＣｌ）および濃度、凍結保存剤の同一性（例えば、スクロース、トレハロース、マンニトール、キシリトール、ラクトース）および濃度、Ｎ／Ｐ比、ならびにＰＥＧ含有量を変更することによってスクリーニングした。Ｎ／Ｐ比のスクリーニングでは、ＦＡ、ｐｓｄ、遊離率（％ｆｒｅｅ）、および収率を記録し、力価および忍容性／毒性（例えば、毛様体活動、ＬＤＨ、サイトカイン）を評価し、噴霧吸入時間を評価した（例えば、単回投与、マウスモデル）。様々な製

剤を、粒子サイズ、多分散性指数（ＰＤＩ）、カプセル化効率（ｍＲＮＡ遊離率）に基づいて評価した。次いで、脂質組成物をヒト基底上皮（ｈＢＥ）細胞培養物、マウスモデル、およびＮＨＰ用マウスモデルにおいて、力価、標的効率／特異性、安定性、および忍容性／毒性（例えば、毛様体活動、ＬＤＨ、サイトカイン、血液化学マーカー）についてスクリーニングした。

【０５５８】

実験の詳細および読み取り値は、図１０Ａの左から２番目の列に要約されている。Ｎ／Ｐ比を変更した３つの異なる製剤を第９表に要約した。

【０５５９】

【表９】

第9表:力価、安定性、および忍容性について試験した脂質製剤

	製剤A	製剤B	製剤C
濃度／力価	0．5mg／mL	1mg／mL	1～2mg／mL
ヒト用量	推定値≧0．5mg／kg	0．1～0．5mg／kg	0．1～0．3mg／kg
投与頻度	TBD	1週間に1または2回	2週間に1または2回
忍容性	TBD	投与頻度をサポートするのに十分	投与頻度をサポートするのに十分
滅菌	滅菌ろ過	滅菌ろ過	滅菌ろ過
安定性／貯蔵寿命	2～8℃で2～4週間（凍結不可）	－80℃で≧1年;≧1週間5℃で解凍後	－20℃で≧2年;1ヶ月5℃で解凍後あるいは凍結乾燥し、≧2年2～8℃で保存
噴霧吸入: 流量 デバイス 噴霧吸入時間	 0．5mg／mLで＞0．2mL／分 Aerogen solo TBD	 0．5mg／mLで0．4mL／分 Aerogen SoloまたはPari 30～60分	 0．5mg／mLで＞0．4mL／分 ブレス作動式 30分以下

【０５６０】

さらに、脂質組成物が存在しないエアロゾル組成物（例えば、塩、緩衝剤、凍結保存剤のみ）を試験して、噴霧吸入流量に対する各成分およびその濃度の影響を決定する。

【０５６１】

エアロゾル化された脂質組成物は、静脈注射による脂質組成物の追加投与との相乗効果をもたらし得る。

【０５６２】

実施例１２．原発性繊毛機能不全症に対するｍＲＮＡ処理の臨床研究

原発性繊毛機能不全症（ＰＣＤ）を有するかまたは有する疑いのある成人対象に、本明細書の他の箇所に記載されるような組成物を投与することにより処置を行う。対象は、ＤＮＡＩ１および／またはＦＥＶ１における４０％～９０％の病原性突然変異に基づいて選択され得る。この研究は、単回投与漸増（ＳＡＤ）、反復投与漸増（ＭＡＤ）、または非盲検長期投与（ＯＬＥ）研究である。対象はプラセボ処置群、低用量処置群、および高用量処置群に振り分けられ、対応する量の製剤（またはプラセボ）が投与される。対象は安全性および忍容性ならびに予測ＦＥＶ１パーセントの絶対変化について観察される。製剤で処置された対象は、高い忍容性および予測ＦＥＶ１パーセントの増加の兆候を示す。図９Ａは、そのような研究の主な構成要素を要約したものである。図９Ｂは、本明細書に記

載されるＤＮＡＩ１　ｍＲＮＡ処理によるレスキューの有効性を試験するための、繊毛上皮細胞（マウス気管上皮細胞またはＭＴＥＣ）を気液界面（ＡＬＩ）で培養したｅｘ　ｖｉｖｏモデルを示している。ＭＴＥＣは、ＰＣＤコンディショナルＫＯマウスモデル（Ｄｎａｉｃ１　ＫＯ）から入手し、気液界面で培養した。細胞（繊毛、杯状細胞、または基底細胞）はタイトジャンクションを形成し、粘液を産生し、したがって、ネイティブな上皮と同様の性質をリモデリングし、回復した。図９Ｃは、ＫＯマウス細胞における毛様体活動がＤＮＡＩ１　ｍＲＮＡ処理によってレスキューされ、その処理効果が投薬中止後数週間安定したままであったことを示している。Ｄｎａｉｃ１　ＫＯマウス細胞は、分化中の７日目から開始して週に３回基底処理した。最終用量は１９日目におけるアルマンチエール（Ａｒｍｅｎｔｉｅｒｅｓ）であった。処理したＤｎａｉｃ１　ＫＯ培養における毛様体活動は、投薬を開始してから５日後に初めて検出された。処理したＤｎａｉｃ１　ＫＯ細胞の活動は、２４日目までに正常細胞（対ＰＣＤ／ＴＡＭ対照なし）の３６％に達した。処理したＤｎａｉｃ１　ＫＯ細胞の毛様体活動は、最後の処理（評価した最後の時点）から２３日後も、正常細胞の２０％超（最大値の５０％超）のままであった。未処理のＤｎａｉｃ１　ＫＯ培養物では、研究期間中、毛様体活動は検出されなかった。

【０５６３】

実施例１３．ＮＨＰにおける用量探索および反復投与研究

本明細書に記載される脂質組成物を、非ヒト霊長類（ＮＨＰ）における用量探索および反復投与研究に使用する。そのような研究の概要は、図１０Ａの右端の列に記載されている。脂質組成物は、新薬治験研究の臨床候補を決定し、適切な用量および投与頻度を決定し、最大耐容量を決定し、臨床開発のための噴霧吸入デバイスを選択するために試験される。図１０Ｂの右端の３つの列は、研究のこれらの目標および他の目標を要約したものである。実験的な読み取り値は、上記の技術によって測定される薬物動態（ＰＫ）、忍容性、生体内分布、免疫学的応答である。

【０５６４】

実施例１４．細胞におけるＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡ発現の検出

ヒトＤＮＡＩ１ノックダウン細胞を気液界面（ＡＬＩ）で培養した。培養細胞をＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを含有するＬＮＰ（培地１ｍＬあたり１０μｇ）で単回処理した。投薬から２４時間後、４８時間後、７日後、および１４日後に抗アセチル化チューブリン（繊毛細胞マーカー）および抗ＨＡ抗体で細胞を免疫染色した。図１１Ａは、指示された時点でのこれらの細胞の免疫蛍光イメージングを示したもので、標的細胞がＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを正常に発現していることを示している。繊毛軸糸へのＤＮＡＩ１－ＨＡの集積は、処理後４８～７２時間でピークに達することがわかる。高分化型ヒトＤＮＡＩ１ノックダウン細胞を、本明細書に記載されるＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡ製剤で単回処理し、抗アセチル化チューブリンおよび抗ＨＡで免疫染色した。新たに発現したＤＮＡＩ１－ＨＡの繊毛軸糸への集積は、処理後４８～７２時間でピークに達した。ＤＮＡＩ１－ＨＡは単回投与後２４日を超えて繊毛軸糸に検出された。反復投与の結果、繊毛の活動は回復し、投薬中止後数週間持続した。図１１Ｂは、新たに作製されたＨＡタグ付きＤＮＡＩ１がヒト気管支上皮細胞（ｈＢＥ）の繊毛に速やかに取り込まれたことを示している。高分化型ヒトＤＮＡＩ１ノックダウン細胞を、単回用量のＬＮＰで製剤化されたＤＮＡＩ１－ＨＡ（２ｍｌの培地に１０μｇ）で処理した（ベーサル投与）。投与から７２時間後に細胞を抗アセチル化チューブリンおよび抗ＨＡで免疫染色した。繊毛細胞の９０％超がＤＮＡＩ１－ＨＡ陽性であった。

【０５６５】

実施例１５．上皮細胞型のバイオマーカーおよび多重免疫蛍光パネル

特定のバイオマーカーに基づいて特定の上皮細胞型を区別するために、多重免疫蛍光パネルを開発した。このパネルで標的化した特定のバイオマーカーおよび対応する細胞型を第１０表に要約した。図１２はパネルの結果を示している。各パネルにおいて、バイオマーカーまたは複数のバイオマーカーの存在により、対応する細胞型が免疫蛍光法で同定される。

【０５６６】
【表１０】
第10表：多重IFパネル細胞型および対応するマーカー

細胞型	マーカーの例
上皮	EPCAM
繊毛	アセチル化チューブリン（AC－チューブリン）
クラブ	Secretoglobinファミリー1Aメンバー1（SCGB1A1）
杯状	ムチン5AC（MUC5AC）
基底（幹）	サイトケラチン5（CK5）

【０５６７】
実施例１６．ＬＮＰ製剤における特異的細胞指向性シグネチャーの観察
高分化型ヒト気管支上皮（ｈＢＥ）細胞を、Ｖｉｔｒｏｃｅｌｌ噴霧吸入を使用して、ＬＮＰ　Ａ、Ｂ、またはＤ（２００μｇ）のいずれかで１回処理した。繊毛細胞、基底細胞、クラブ細胞、および杯状細胞は、第１１表に詳述したように、細胞マーカーに基づいて区別した。図１３Ａは、ｔｄＴｏｍａｔｏを発現する各細胞型のパーセンテージ（ＴＲ陽性％）で測定した、ｔｄＴｏｍａｔｏ　ｍＲＮＡでトランスフェクトに成功した各細胞型のパーセンテージを示し、各ＬＮＰ製剤の特異的細胞指向性シグネチャーを示す。図１３Ｂは、製剤化されたＤＮＡＩ１　ｍＲＮＡのエアロゾル投与が、ノックダウン初代ｈＢＥ　ＡＬＩ培養物において毛様体活動をレスキューしたことを示している。高分化型ヒトＤＮＡＩ１ノックダウン細胞（ｈＢＥ）を、ＡＬＩ後２５日目（培養年齢）から開始して、ＬＮＰで製剤化されたＤＮＡｉ１（Ｖｉｔｒｏｃｅｌｌ噴霧吸入１回あたり３００μｇ）で週２回処理した。最終用量をＡＬＩ後５０日目に投与した。処理されたＤＮＡＩ１ノックダウン培養における毛様体活動の増加が、投薬後７日目に初めて検出された。レスキューされた毛様体活動は正常な拍動周波数（９～１７Ｈｚ）を示し、同期しているように見えた。
【０５６８】
【表１１】
第11表：細胞型を区別するための細胞マーカー

繊毛細胞	アセチル化チューブリン（Ac－チューブリン）
基底細胞	サイトケラチン5（CK5）
クラブ細胞	Secretoglobinファミリー1Aメンバー1（SCGB1A1）
杯状細胞	ムチン5AC（MUC5AC）

【０５６９】
実施例１７．基底細胞および分泌細胞におけるＴｏｍａｔｏ　Ｒｅｄ（ＴＲ）の発現
ＨＢＥ培養物（ヒト気管支上皮培養物）の異なる細胞型におけるＴＲ（Ｔｏｍａｔｏ　Ｒｅｄ）ｍＲＮＡの発現を分析した。ＴＲ　ｍＲＮＡを、２０％ＤＯＤＡＰ－４Ａ３　ＳＣ７　４０：１／ＰＢＳ（図１４Ａ、）、４Ａ３－ＳＣ７－２０％ＤＯＤＡＰ　４０：１／緩衝液２７／凍結（図１４Ｂ）、４Ａ３－ＳＣ７－２０％ＤＯＤＡＰ　３０：１／緩衝液２７／凍結（図１４Ｃ）、４Ａ３－ＳＣ７　２０％　１４：０　ＥＰＣ、３０：１／緩衝液２７／凍結（図１４Ｄ）、４Ａ３－ＳＣ７　２０％　１４：０　ＴＡＰ、３０：１／緩衝液２７、凍結（図１４Ｅ）のうちの１つにロードし、エアロゾル送達により高分化型ヒ

ト気管支上皮培養物に送達した。様々な細胞型におけるＴＲタンパク質の発現を観察し、異なる細胞型におけるＴＲ細胞の陽性率をプロットした。観察された細胞型および対応する細胞マーカーは、実施例１６に記載されているとおりである。図１４の各パネルに示すように、ＴＲは、処理した培養物において、主として基底細胞および分泌細胞に見られた。ＨＢＥ培養物には多数の杯状細胞が含まれていることに留意されたい。

【０５７０】

実施例１８．ＤＮＡＩ１－ＨＡが、ＮＨＰ肺サンプルの呼吸器上皮の細胞で発現される

非ヒト霊長類（ＮＨＰ）を、本明細書に記載されるＳＯＲＴ脂質を含む脂質組成物に含有される低用量のＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡでエアロゾル送達により処置した。処置した動物の肺組織ブロックにおけるＤＮＡＩ１－ＨＡ発現を定量するために、多重免疫蛍光法を使用した。肺組織ブロックを、対照（ビヒクル）として緩衝液を含有する脂質組成物を用いて、処置から６時間後（６時間）または処置から２４時間後（２４時間）に分析した。各細胞型の細胞マーカーは、実施例６に詳述したとおりである。図１５および図１６Ａ～Ｂに示すように、ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを含有する脂質組成物で処置したＮＨＰの肺サンプルにおいて、ＤＮＡＩ１－ＨＡの発現が検出された。さらに、ＤＮＡＩ１－ＨＡの発現は、クラブ細胞、基底細胞、繊毛細胞を含む上皮細胞のマーカーと共局在しており、この脂質組成物が呼吸器上皮を優先的に標的化していることが示された。２匹のＮＨＰ（雄１匹および雌１匹）に、吸入されたＬＮＰで製剤化されたＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを０．４ｍｇ／ｋｇで単回投与した。投薬から６時間後に肺および気管支の切片を採取した。ＤＮＡＩ１－ＨＡ陽性率は、各動物からの肺切片４つ（約５００，０００～１，４００，００００個の細胞をカウント）と気管支切片１つ（約１６，０００～６５，０００個の細胞をカウント）との細胞数を組み合わせて計算した。

【０５７１】

実施例１９．製剤化されたＤＮＡＩ１　ｍＲＮＡのエアロゾル投与が、ノックダウン初代気管支ヒトＡＬＩ培養物における繊毛活動をレスキューする

ヒト初代気管支上皮ＤＮＡＩ１ノックダウン細胞をＡＬＩで培養した。高分化型細胞を、ＡＬＩ培養後２５日目から開始してＬＮＰ　Ｃ（Ｖｉｔｒｏｃｅｌｌネブライザーを使用して３００μｇ／ｄ）で２回／週（Ｔ，Ｆ）処理した。最後の用量はＡＬＩ培養後５０日目に投与した。毛様体活動は、特定の用量後の断面積（ＣＳＡ）および拍動回数で測定した。図１７は、処理されたＤＮＡＩ１ノックダウン培養物における毛様体活動の増加が、投与開始７日後に初めて検出されたことを示している。

【０５７２】

実施例２０．ＫＯ初代気管マウスＡＬＩ培養物における毛様体活動の長期レスキュー

マウス気管上皮細胞（ＭＴＥＣ）をＤｎａｉｃ１マウスから採取する。この細胞を実施例８に記載したように培養し、分化するまで成長させる。分化したＤｎａｉｃ１ノックアウト（ＫＯ）マウス細胞を、本明細書に開示されるＳＯＲＴ化合物を含み、ＤＮＡＩ１　ｍＲＮＡを持つ低用量の脂質組成物で処理する。毛様体断面積（ＣＳＡ）および毛様体拍動頻度（ＣＳＦ）によって測定される毛様体活動を、ある時点において測定する。陽性対照として野生型（ＷＴ）細胞およびＰＣＤ／ＴＡＭ細胞なしを使用し、陰性対照として未処理のＤｎａｉｃ１　ＫＯ細胞を使用した。処理したＤｎａｉｃ１　ＫＯ細胞の毛様体活動は、未処理のＤｎａｉｃ１　ＫＯ細胞よりも高い可能性がある。

【０５７３】

実施例２１．追加のＳＯＲＴ分子

ＳＯＲＴ脂質を、マウスＩＶ型研究において強い肺または脾臓特異性および忍容性についてスクリーニングした。図１０Ｂの左から２番目は、スクリーニングしたＳＯＲＴ脂質によって達成された細胞指向性について論じている。５つのＳＯＲＴ分子が評価され、ＲＴＸ０００１と比較してｈＢＥ細胞培養で２～７倍高い力価を示した。

【０５７４】

実施例２２．安定性および有効性研究

凍結、濃度、浸透圧およびイオン強度について、緩衝液および凍結保存剤をスクリーニ

ングした。ある緩衝液は、異なるＳＯＲＴ脂質および脂質組成物にわたって安定性を示した。スクリーニングされた緩衝液により、凍結／解凍サイクル後に粒子サイズが増加するいくつかの製剤が得られた。すべての製剤の凍結／解凍サイクル後の最終粒子サイズは、粒子サイズの許容可能範囲（＜１３０ｎｍ）であった。

【０５７５】

製剤の力価および忍容性を、凍結条件下（凍結／解凍）で保存した後、ｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏの噴霧吸入実験で試験した。凍結／解凍サイクル下および凍結／解凍を行わないスクリーニングされた緩衝液にＳＯＲＴ脂質を含む脂質組成物を、ｈＢＥに噴霧吸入した。いくつかの製剤は力価にわずかな変化（増加または減少のいずれか）を示したが、すべての製剤はＲＴＸ０００１よりも高い力価を維持した。本研究により、脂質組成物についてスクリーニングされた緩衝液に高い力価が残っていることが示された。

【０５７６】

実施例２３．追加のスクリーニング試験

ＳＯＲＴ脂質を含む脂質組成物を、総脂質／ｍＲＮＡ比（Ｎ／Ｐ比）を２５％および５０％減少させて評価した。ｍＲＮＡを５０％減少させた結果、いくつかの脂質組成物ではｈＢＥおよびマウスの両方の噴霧吸入において力価がわずかに減少したが、他の試験した脂質組成物では力価が保持された。ＳＯＲＴ脂質を含む２つの脂質組成物は、ＲＴＸ０００１と比較して総脂質が５０％減少した試験において、粒子サイズがわずかに増加することが観察された。

【０５７７】

ＰＥＧ脂質の含有量を変化させ、異なるＮ／Ｐ比で脂質組成物をスクリーニングした。ＰＥＧ脂質の量が減少すると、粒子サイズのわずかな増加が観察された。ＰＥＧ濃度のスクリーニングされた範囲では、１２０ｎｍの粒子サイズが得られた。

【０５７８】

この結果は、脂質組成物におけるＰＥＧ脂質の割合の変化（例えば、増加）が力価の変化（例えば、増加）をもたらす可能性があることを裏付けるものである。ｈＢＥ噴霧吸入研究では、ＰＥＧ脂質の量が減少すると力価は増加し、ＰＥＧ脂質の量が増加すると力価は減少した。

【０５７９】

実施例２４．ＳＯＲＴ　ＮＨＰ研究

ＮＨＰ（カニクイザル、Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ、モーリシャス起源、２．５～３歳、雄：２．７～３．３ｋｇ／雌：２．５～３．０ｋｇ；Ｎ＝合計１８、各用量群Ｎ＝８（雄４匹／雌匹）、Ｎ＝２ビヒクル対照（雄１匹／雌１匹）を、口鼻マスクを使用した吸入によるエアロゾル送達の有効性について検査した。送達用量は、０．１２ｍｇ／ｋｇまたは０．２４ｍｇ／ｋｇであった。ＤＮＡＩ１の発現を、ＲＴＸ００５２（本明細書に記載される脂質組成物）投与後６時間、２４時間、７２時間、または７日目に検査した。有効性を決定するための読み取り値を、ビヒクル（群１）；低用量（０．０８ｍｇ／ｋｇの標的用量の群２；０．００５２ｍｇ／Ｌの標的エアロゾル濃度Ｅｃを３０分間）；および高用量（０．２４ｍｇ／ｋｇの標的用量の群３；０．００５２ｍｇ／Ｌの標的エアロゾル濃度Ｅｃを９０分間）で投与したＮＨＰにおいて決定した。図１８Ａは、ＮＨＰに投与されたエアロゾル濃度を示しており、図１８Ｂは、ＮＨＰに送達された用量の例示的な測定値を示している。図１８Ｃは、エアロゾル組成物液滴の特性決定（ＭＭＡＤ：空気動力学的中央粒子径；ＧＳＤＬ：幾何標準偏差）を示している。液滴特性評価結果は、ＭＭＡＤ≦４μｍおよびＧＳＤ１．０～３．０で、吸入毒性研究に関する経済協力開発機構（ＯＥＣＤ）ガイダンス４３３の推奨範囲内であった。

【０５８０】

ＮＨＰの血液、肺、肝臓、および脾臓組織中の液滴（脂質）の測定は、液体クロマトグラフィーおよび質量分析（ＬＣ／ＭＳ－ＭＳ）により決定した。サンプルマトリックス血液（血漿および血液細胞分画）、肺、肝臓、脾臓。血漿中のイオン化可能な脂質の定量限界（ＬＯＱ）は４ｎｇ／ｍｌであった。血液細胞分画中のイオン化可能な脂質のＬＯＱは

４ｎｇ／ｍｌであった。肺組織細胞分画中のイオン化可能な脂質のＬＯＱは１０ｎｇ／ｍｌであった。血漿中のＰＥＧ化ミリストイルジグリセリド（ＤＭＧ－ＰＥＧ）のＬＯＱは２０ｎｇ／ｍｌであった。血液細胞分画中のＤＭＧ－ＰＥＧのＬＯＱは４０ｎｇ／ｍｌであった。肺組織中のＤＭＧ－ＰＥＧのＬＯＱは２０ｎｇ／ｍｌであった。肺組織細胞分画中のＳＯＲＴ脂質のＬＯＱは１０ｎｇ／ｍｌであった。血漿中のＳＯＲＴ脂質のＬＯＱは１ｎｇ／ｍｌであった。血液中細胞分画中のＳＯＲＴ脂質のＰＥＧ化のＬＯＱは１ｎｇ／ｍｌであった。肺組織中のＳＯＲＴ脂質のＬＯＱは２ｎｇ／ｍｌであった。図１９Ａ～Ｃは、低用量および高用量の両方のＮＨＰ群における肺中のＬＮＰ脂質（エアロゾル液滴に由来する）の測定を示している（図１９Ａ：肺中のイオン化可能な脂質；図１９Ｂ：肺中のＤＭＧ－ＰＥＧ；および図１９Ｃ：ＳＯＲＴ脂質）。第１２表は、ＮＨＰの処理サンプル中のＤＮＡＩ１－ＨＡの検出を示している。第１２表については、１動物あたり２セットの肺サンプル（合計６）を処理し、アッセイした：ウェスタンブロット：抗ＨＡおよび抗ＤＮＡＩ１；ならびにＥＬＩＳＡ：ＤＮＡＩ１－ＨＡ（捕捉Ａｂ：抗ＨＡ、検出Ａｂ：抗ＤＮＡＩ１）。図２０Ａは、ウェスタンブロッティングによるＮＨＰ肺中のＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を示している。図２０Ｂは、ＥＬＩＳＡによるＮＨＰ肺中のＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を示している。

【０５８１】

【表１２】

第12表. NHPサンプルにおけるDNAI1－HA検出

動物番号	群	剖検	肺サンプル
3001	高用量0. 38mg／kg	6時間	N＝3（尾側、頭側、中間の各1）
3501	高用量0. 38mg／kg	6時間	N＝3（尾側、頭側、中間の各1）
3002	高用量0. 38mg／kg	24時間	N＝3（尾側、頭側、中間の各1）
3502	高用量0. 38mg／kg	24時間	N＝3（尾側、頭側、中間の各1）
3003	高用量0. 38mg／kg	72時間	N＝3（尾側、頭側、中間の各1）
3503	高用量0. 38mg／kg	72時間	N＝3（尾側、頭側、中間の各1）
1001	ビヒクル	24時間	N＝3（尾側、頭側、中間の各1）
1501	ビヒクル	24時間	N＝3（尾側、頭側、中間の各1）

【０５８２】

ＲＴＸ００５２の忍容性を、臨床観察、体重および臓器重量、臨床化学および血液学、気管支肺胞洗浄（ＢＡＬ）細胞差、血清およびＢＡＬ中のサイトカインおよび補体レベル、病理組織学に基づいて決定した。ＲＴＸ００５２による処置に関連すると考えられる有害な臨床兆候は観察されなかった。処置群間で体重に有意な変化は観察されなかった。また、ＲＴＸ００５２と明らかに関連する臓器重量の変化（絶対値および体重に対する相対値）もなかった。統計学的有意性の有無にかかわらず、すべての用量レベルにおいて雄および雌で観察された他の組織／臓器におけるすべての変化は、用量および／もしくは性別に依存しないか、または程度が小さいか、またはＩＴＲバックグラウンドの範囲内であったため、偶発的もしくは処理手順／ストレス関連と考えられた。図２１Ａは、ＡＳＴ、ＡＬＴ、およびＡＬＰの臨床化学測定値を示している。ＲＴＸ００５２による処置後、ＡＳＴ、ＡＬＴ、またはＡＬＰの有意な変化は観察されなかった。血液学および凝固について

、吸入曝露後６時間、曝露終了後２４時間および７２時間、ならびに７日間の観察において、サルで測定された血液学パラメータにＲＴＸ００５２－ＤＮＡＩ１に関連する変化はなかった。雌のサルの中には、曝露終了後６時間、７２時間および７日目の血液中の白血球数および好中球数が比較的高いものがいたが、有害とはみなされなかった。吸入曝露後６時間、曝露終了後２４時間および７２時間ならびに７日間の観察において、サルで測定された凝固パラメータにＲＴＸ００５２－ＤＮＡＩ１に関連する変化はなかった。図２１Ｂは、白血球および好中球の血液学的カウント値を示している。好中球のいくらかの増加が、ビヒクル群とＲＴＸ００５２群との両方の処置後の測定で観察された。図２１Ｃは、ＢＡＬ細胞の分化を示している。サイトカインおよび補体分析のために、サイトカインレベルをＮＨＰ血清およびＢＡＬ中で測定した。測定された分析物は、ＩＦＮ－α２ａ、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１β、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、およびＴＮＦαを含んでおり、すべてのサイトカインレベルは、正常な報告されたレベルと同じ範囲であった。ＢＡＬの結果も同様に正常で、すべてのサイトカインは血清定量下限値（ＬＬＯＱ）以下であった（ＩＬ－６、ＩＬ－１０、およびＭＣＰ－１を除く）。第１３表は、分析物の血清およびＢＡＬ　ＬＬＯＱ測定値を示している。図２１Ｄは、血清中のサイトカインの例示的な測定値を示している。図２１Ｅは、ＢＡＬ中のサイトカインの例示的な測定値を示している。図２１Ｆは、血漿および血清のそれぞれにおけるＣ３ａおよびｓＣ５ｂ－９測定値の例示的な補体測定値を示している。図２１Ｇは、ＢＡＬ中のＣ３ａおよびｓＣ５ｂ－９測定値の例示的な補体測定値を示している。

【０５８３】

【表１３】

第13表. 血清およびBAL中のLLOQ分析物測定

分析物	血清 LLOQ (pg/mL)	BAL LLOQ (pg/mL)
IFN-α2a	18.36	9.18
IFN-γ	13.38	6.69
IL-1β	2.2	1.1
IL-4	0.98	0.49
IL-6	1	0.5
IL-10	2.08	1.04
IL-17A	13.52	6.76
IP-10	4.6	2.3
MCP-1	2.66	1.29
TNFα	1.8	0.9

【０５８４】

ここで行われた病理組織学的分析に基づき、試験項目に関連した巨視的所見の証拠はなかった。すべての巨視的観察は、散発的で用量に関連せず、発生率が低いか、対照動物と処置動物とで起こるか、関連する病理組織学的相関を欠くため、偶発的なものと考えられた。目標総吸入用量０．２４ｍｇ／ｋｇで処置した３／８匹の動物の肺では、肺胞混合細胞浸潤の最小～軽度の増加が観察された。発生率および重症度が低いため、この変化は試験項目に関連する可能性はあるが、有害性はないと考えられた。他のすべての顕微鏡観察は、発生率または重症度が低いか、対照および試験項目処置動物で起こったため、偶発的、背景的または苦悶の変化と考えられた。全体的な処置は忍容性が高かった。臨床観察、

臨床化学、または補体測定に変化は見られなかった。血液中およびＢＡＬ好中球のわずかで一過性の増加が観察された。すべてのサイトカインレベルは正常報告範囲内であった。血清およびＢＡＬの両方でＩＬ－６レベルの小さな一過性の増加が観察された。病理組織学的には、３／８匹の動物で肺胞混合細胞浸潤の増加は最小限～軽度であった。

【０５８５】

実施例２５．ＳＯＲＴラット試験

ラット（Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙ（ＳＤ）、８～１１週齢、雄：３００～３５０ｇ／雌：１７５～２５０ｇ；Ｎ＝合計１３０、各用量群Ｎ＝４０（雄２０／雌２０匹）、Ｎ＝１０ビヒクル対照（雄５匹／雌５匹））を、フローパス曝露システムを用いて、吸入によるエアロゾル送達の有効性について検査した。送達用量は、低用量（０．２５ｍｇ／ｋｇの標的用量）、中用量（０．４９ｍｇ／ｋｇの標的用量）、または高用量（０．９９ｍｇ／ｋｇの標的用量）であった。ＤＮＡＩ１の発現を、ＲＴＸ００５２投与後６時間、２４時間、７２時間、または７日目に検査した。ＲＴＸ００５２の有効性を決定するための読み取り値を、ビヒクル（群１）；低用量（０．２５ｍｇ／ｋｇの標的用量の群２；０．００５５ｍｇ／Ｌの標的エアロゾル濃度Ｅｃを６０分間）；中用量（０．４９ｍｇ／ｋｇの標的用量の群３；０．００５５ｍｇ／Ｌの標的目標エアロゾル濃度Ｅｃを１２０分間）；および高用量（０．９９ｍｇ／ｋｇの標的用量の群４；０．００５５ｍｇ／Ｌの目標エアロゾル濃度Ｅｃを２４０分間）で投与したラットにおいて決定した。図２２Ａは、ラットに投与されたエアロゾル濃度を示している。図２２Ｂは、３つの段階にわたる例示的な測定エアロゾル均質性を示している。図２２Ｃは、ラットに送達された投薬量を示している。図２２Ｄは、エアロゾル組成物液滴の特性決定（ＭＭＡＤ：空気動力学的中央粒子径；ＧＳＤＬ：幾何標準偏差）を示している。液滴特性評価結果は、ＭＭＡＤ≦４μｍおよびＧＳＤ１．０～３．０で、吸入毒性研究に関する経済協力開発機構（ＯＥＣＤ）ガイダンス４３３の推奨範囲内であった。

【０５８６】

ラットの血液、肺、肝臓および脾臓組織中の液滴（脂質）の測定は、液体クロマトグラフィーおよび質量分析（ＬＣ／ＭＳ－ＭＳ）により決定した。サンプルマトリックス血液（血漿および血液細胞分画）、肺、肝臓、脾臓。血漿中のイオン化可能な脂質の定量限界（ＬＯＱ）は４ｎｇ／ｍｌであった。血液細胞分画中のイオン化可能な脂質のＬＯＱは４ｎｇ／ｍｌであった。肺組織細胞分画中のイオン化可能な脂質のＬＯＱは１０ｎｇ／ｍｌであった。血漿中のＰＥＧ化ミリストイルジグリセリド（ＤＭＧ－ＰＥＧ）のＬＯＱは２０ｎｇ／ｍｌであった。血液細胞分画中のＤＭＧ－ＰＥＧのＬＯＱは４０ｎｇ／ｍｌであった。肺組織中のＤＭＧ－ＰＥＧのＬＯＱは２０ｎｇ／ｍｌであった。肺組織細胞分画中のＳＯＲＴ脂質のＬＯＱは１０ｎｇ／ｍｌであった。血漿中のＳＯＲＴ脂質のＬＯＱは１ｎｇ／ｍｌであった。血液中細胞分画中のＳＯＲＴ脂質のＰＥＧ化のＬＯＱは１ｎｇ／ｍｌであった。肺組織中のＳＯＲＴ脂質のＬＯＱは２ｎｇ／ｍｌであった。図２３Ａ～Ｃは、低用量、中用量、および高用量のラット群における肺中のＬＮＰ脂質（エアロゾル液滴に由来する）の測定を示している（図２３Ａ：肺中のイオン化可能な脂質；図２３Ｂ：肺中のＤＭＧ－ＰＥＧ；および図２３Ｃ：ＳＯＲＴ脂質）。図２４Ａは、ウェスタンブロッティングによるラット肺中のＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を示している。１．２ｍｇ／ｋｇ、６時間群の肺サンプル１０個のうち６個がＤＮＡＩ１－ＨＡ陽性であった。図２４Ｂは、ＥＬＩＳＡによるラット肺のＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を示している。

【０５８７】

ＲＴＸ００５２の忍容性を、臨床観察に基づいて決定した。ＲＴＸ００５２－ＤＮＡＩ１による処置に関連する臨床兆候はなかった。処置群間で体重の有意な変化は観察されなかった。食物摂取量はＲＴＸ００５２－ＤＮＡＩ１処置による影響を受けなかった。ＲＴＸ００５２－ＤＮＡＩ１と明らかに関連する臓器重量の変化（絶対値および体重に対する相対値）はなかった。統計的有意性の有無にかかわらず、すべての用量レベルにおいて雄および雌で観察された他の組織／臓器におけるすべての変化は、用量および／または性別に依存しないか、または程度が小さいか、またはＩＴＲバックグラウンドの範囲内であっ

たため、偶発的もしくは処理手順／ストレス関連と考えられた。

【０５８８】

図２５Ａは、処置したラットにおけるＡＳＴ、ＡＬＴおよびＡＬＰの臨床化学測定値を示している。吸入曝露後６時間、曝露終了後２４時間、７２時間、および７日間の観察において、ラットで測定された臨床パラメータにＲＴＸ００５２－ＤＮＡＩ１に関連する変化はなかった。いくつかの平均値は、統計的有意差の有無にかかわらず、対照値と差があったが、その差は用量および／または性別に依存しないか、または程度が小さかった。したがって、生物学的有意性はないと考えられた。図２５Ｂは、処置したラットにおける白血球および好中球の血液学的カウント値を示している。血液学および凝固について、吸入曝露後６時間、曝露終了後２４時間および７２時間、ならびに７日間の観察において、ラットで測定された血液学パラメータにＲＴＸ００５２－ＤＮＡＩ１に関連する変化はなかった。吸入曝露後６時間、曝露終了後２４時間および７２時間、ならびに７日間の観察において、ラットで測定された凝固パラメータにＲＴＸ００５２－ＤＮＡＩ１に関連する変化はなかった。いくつかの平均値は、統計的有意差の有無にかかわらず、対照値と差があったが、その差は用量および／または性別に依存しないか、または程度が小さかった。したがって、生物学的有意性はないと考えられた。好中球のいくらかの増加が、ビヒクル群とＲＴＸ００５２群との両方の処置後の測定で観察された。図２５Ｃは、処置したラットにおけるＢＡＬ細胞分化を示している。図２５Ｄは、処置したラットにおけるα－２－マクログロブリンの例示的な測定値を示している。Ａ２Ｍがラットにおける炎症マーカーとして記録されている。急性炎症刺激を繰り返した後、血清レベルが１２～４８時間で増加した。安全性評価では、Ａ２Ｍはラットの急性期応答の好ましいマーカーであった。ＲＴＸ００５２による処置後、Ａ２Ｍ血清レベルに有意な変化は観察されなかった。

【０５８９】

巨視的所見は、処置されたラットの終了時点（曝露終了後６時間、２４時間および７２時間ならびに曝露後７日目）にかかわらず、ラットのすべての巨視的所見は偶発的または自然発生的なものであり、ＲＴＸ００５２－ＤＮＡＩ１に関連するものではないと考えられるものであった。顕微鏡所見は、処置されたラットの終了時点（曝露終了後６時間、２４時間および７２時間ならびに曝露後７日目）にかかわらず、本研究のラットでは、ＲＴＸ００５２－ＤＮＡＩ１による全身毒性または局所毒性（口腔咽頭、鼻咽頭、気管、喉頭、肺）を示唆する顕微鏡病理学的所見はなかった。曝露終了後７日目に安楽死させた終末期群２の雄のラット１匹（２０１６Ｇ）において、多病巣性汎小葉性肝出血性凝固壊死（multifocal panlobular hepatic hemorrhagic coagulative necrosis）および肝尾状葉周囲の急性好中球性炎症があり、巨視的所見と相関していた。この顕微鏡所見は、ＲＴＸ００５２－ＤＮＡＩ１－に関連したものではなく、むしろラットの肝尾状葉の自然捻転に関連した自然発生的な変化と考えられた（１）。曝露終了から７２時間後に安楽死させた別の終末期群２の雌ラット（２５１２Ｅ）では、鼠径部の皮膚／皮下組織領域に良性の皮下管細胞腺腫が認められた。この所見は、群３および群４のいずれのラットにも存在しなかったことから、ＲＴＸ００５２－ＤＮＡＩ１に関連しない自然発生的な変化と考えられた。本研究の処置されたラットにおける他のすべての顕微鏡所見は、偶発的または自然発生的なものであり、ＲＴＸ００５２－ＤＮＡＩ１に関連したものではないと考えられた。対照ラットにおける他の顕微鏡所見はすべて、偶発的かつ自然発生的なものと考えられた。ＬＮＰ脂質成分（イオン化可能な脂質、ＤＭＧ－ＰＥＧ、およびＳＯＲＴ脂質）は、処置後、肺組織から速やかに除去された。血液中（血漿および細胞分画）の各測定レベルは、各時点で検出されなかったか、またはアッセイのＬＯＱ未満であった。１．２ｍｇ／ｋｇ、曝露後６時間の肺サンプル１０個のうち５個が、ＷＢ（図２４Ａ）およびＥＬＩＳＡ（図２４Ｂ）によりＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現陽性であった。忍容性のエンドポイントである臨床化学、血液学、ＢＡＬ細胞分画、またはＡ２Ｍに有意な変化は見られなかった。局所毒性または全身毒性を示す有意な病理組織学的所見は観察されなかった。

【０５９０】

実施例２６．３つの異なるＬＮＰのエアロゾル送達後の複数回用量の組織病理学的分析
噴霧吸入による緩衝液＃２７中の９５％ＤＮＡＩ１＋５％ルシフェラーゼｍＲＮＡ４ｍｇをネブライザーで複数回投与した。３つの候補製剤（ＲＴＸ０００１、ＲＴＸ００５１、およびＲＴＸ００５２）を比較した。読み出しアッセイには、ＥＬＩＳＡによるタンパク質検出、最終投与から４時間後およびＩＶＩＳ後のｑＰＣＲ／ｄＰＣＲによるｍＲＮＡレベル；ならびに最終投薬から７２時間後および７日後の肺組織病理学が含まれた。複数回用量研究では、マウスに噴霧吸入により投与した場合のＬＮＰ候補化合物の毒性を評価した。ＬＮＰ製剤を投与するために、マウスを８日間馴化させるためのケージをセットアップした。この研究のために４群のマウスを馴化させた。図２６Ａは、ＬＮＰ／ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡの噴霧吸入で繰り返し処置されるマウスの４つの群に関する情報を示している。図２６Ｂは、反復投与マウスの投薬、イメージング、および剖検のプロトコルを示している。Ｉｎ　ｖｉｖｏイメージングを、処置したマウスで行った。投薬から４時間後、ＰＢＳ中３０ｍｇ／ｍＬのルシフェリン２ｍＬを約４分間かけて一定流速で噴霧吸入させた。動物はイソフルランで麻酔した（導入に３％、維持に２％、酸素流量１Ｌ／分）。腹部画像を１分間撮影（ビニングを８に設定、ｆは１で停止）。較正された単位は、ユーザが定義した領域から全方位に放射されるフラックスを表す平均放射輝度（光子／秒／ｃｍ２／ｓｒ）として示された。全フラックス＝各ピクセルの放射輝度（光子／秒）をＲＯＩ面積（ｃｍ２）×４πにわたって合計または積分した。平均放射輝度＝ＲＯＩ内の各ピクセルからの放射輝度の合計／ピクセル数またはスーパーピクセル数（光子／秒／ｃｍ２／ｓｒ）。

【０５９１】

図２７Ａ～Ｂは、反復投与マウスの全身ｉｎ　ｖｉｖｏイメージング（ＩＶＩＳ）を示している。動物（Ｂ６アルビノ、雄、約７週齢、ナイーブ）に、ＬＮＰで製剤化されたＤＮＡＩ１－ＨＡ／ルシフェラーゼ４．０ｍｇを、Ｚｅｒｏグレードの乾燥空気流２Ｌ／分で、６６．６μＬ／分で２時間かけて噴霧吸入により投与した。投薬から４時間後、２匹のマウスにルシフェリン２ｍＬ（３０ｍｇ／ｍＬ）を噴霧吸入により投与し、ルシフェリン投与後１～１５分以内にＩＶＩＳでイメージングした。すべての画像に同じスケールで疑似着色を適用した。肺のシグナルを図２７Ａのグラフにプロットしている。全身シグナルは図２７Ｂのグラフにプロットしている。図２７Ｃは、反復投与マウスの病理組織学的結果を示している。すべての製剤は忍容性が良好であり、ほとんどの動物が最小～軽度の炎症スコアを呈示した。１匹のＲＴＸ００５２処置動物は曝露後３日目に中等度の炎症を示したが、これは７日目には消失し、すべての動物は最小限の炎症しか示さなかった。忍容性のデータは、ラットまたはＮＨＰでの更なる研究を裏付けるものである。病理組織学的採点システムは以下のとおりである：０または正常：この研究の条件下で、当該動物の年齢、性別、および系統を考慮すると、組織は正常と考えられる。他の状況下では正常からの逸脱とみなされるような変化が存在する可能性がある；１または最小：変化の量が正常範囲内とみなされる量をかろうじて超えている；３または中等度：病変は顕著であるが、重症化する可能性がかなり大きく、限定的な組織または臓器の機能不全が考えられる；および４または重症：程度が可能な限り完全であるか、組織または臓器の重大な機能不全が予想されるほど強度または範囲が大きいかのいずれかである。図２７Ｄは、ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡの相対的存在量を示すｑＰＣＲ結果を示している。最後の投与（投与８）の最後のイメージング後、１群につき２匹のマウスを灌流した。脾臓、肝臓および肺を摘出した。各臓器の半分をＲＮＡｌａｔｅｒに保存した。組織をホモジナイズし、ＲＮｅａｓｙ　Ｐｌｕｓ　Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ　Ｍｉｎｉ　ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を用いて全ＲＮＡを精製した。ＰｒｏｔｏＳｃｒｉｐｔ　ＩＩ　Ｆｉｒｓｔ　ｓｔｒａｎｄ　ｃＤＮＡ　ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　ｋｉｔ（ＮＥＢ）を用いて逆転写を行った。定量的ＰＣＲを行い、分析した。図２７Ｅは、ＤＮＡＩ１－ＨＡのタンパク質発現を示すウェスタンブロッティングを示している。２５μｇのタンパク質を４～１２％　Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓゲルにロードした。０．４５μｍのニトロセルロースに移し、モノクローナルラット抗ＨＡでプローブした。ブロットを剥離し、ウサギ抗ＤＮＡＩ１で再プローブした。

【０５９２】

実施例２７．単回吸入研究

この実施例は、肺の標的細胞（例えば、繊毛細胞、クラブ細胞、または基底細胞）における忍容性、生体内分布、およびタンパク質発現プロファイルに基づいて脂質製剤を選択するための例示的な実験的アプローチを示す。ＤＮＡＩ１　ｍＲＮＡは、実施例２４～２６の研究に基づいて、ＮＨＰにおける比較のために選択された３つの最適化された５成分製剤を用いて選択された。０．４～０．６ｍｇ／ｋｇの投与量で、結核領域に１～２μｇ／ｃｍ^{2}のＤＮＡＩ１　ｍＲＮＡを沈着させ、有効性に必要な推定用量の５～１０倍以上を達成した。臨床評価のための剖検時点は６時間および７２時間であった。図２８Ａは、吸入によるＬＮＰで製剤化されたＤＮＡＩ１　ｍＲＮＡ０．４ｍｇ／ｋｇの送達を示している。ＮＨＰを挿管し、人工呼吸し、３０分未満投与した。試験したすべてのＬＮＰ製剤において、０／４ｍｇ／ｋｇの目標用量に達するか、それを超えた。ＬＮＰで製剤化されたＤＮＡＩ１の提示用量は、ガラス繊維フィルターの重量分析に基づいて推定され、フィルター溶出およびＲｉｂｏｇｒｅｅｎ蛍光アッセイを用いた直接ＲＮＡカーゴ定量によって確認された。図２８Ｂは、ＬＮＰ製剤のエアロゾル特性を示している。すべての３つの製剤のエアロゾル粒子サイズ範囲は、誘導気道への沈着に適切であった。図２８Ｃは、標的細胞におけるＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡの生体内分布を示している。高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡが、曝露後６時間のｑＰＣＲによる肺でのｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）によって確認されたが、脾臓（６時間後）、肝臓（６時間後）、全血（３０分後または６０分後）ではバックグラウンドを上回るＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡは検出されなかった。ＩＳＨ結果は、ＲＴＸ００５１またはＲＴＸ００５２で処理した後、肺細胞の３０％までが細胞あたり１５コピー超のＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを含有していることを示した。図２８Ｄは、Ｈ－ＳｃｏｒｅによるＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡ　ＩＳＨ結果を示している。ＩＳＨ結果は、高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡが肺細胞に送達され、気管支および気管ではより低いレベルであることを実証した。図２９Ａ～Ｄは、肝臓、脾臓、または血液に曝露することなく、肺への高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡの送達を示している。０．４ｍｇ／ｋｇの単回投与後、デジタルＰＣＲを使用して全血、肺、肝臓、および脾臓組織のＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡレベルを測定した。ＲＴＸ００５１およびＲＴＸ００５２の曝露後６時間でサンプリングした３つの肺領域すべてで高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡが検出された。脾臓（６時間、図２９Ｂ）、肝臓（６時間、図２９Ｃ）、全血（３０分または６０分、図２９Ｄ）ではバックグラウンドを上回るＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡは検出されなかった。

【０５９３】

図３０Ａは、上皮細胞型の多重免疫蛍光（ＩＦ）像を示している。上皮細胞はＥＰＣＡＭで標識した。繊毛細胞はアセチル化チューブリン（ＡＣ－チューブリン）で標識した。クラブ細胞はｓｅｃｒｅｔｏｇｌｏｂｉｎファミリー１Ａメンバー１（ＳＣＧＢ１Ａ１）で標識した。杯状細胞はムチン５ＡＣ（ＭＵＣ５ＡＣ）で標識した。基底細胞（幹細胞）はサイトケラチン５（ＣＫ５）で標識した。図３０Ｂは、肺の標的細胞におけるＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を示す多重ＩＦ分析を示している。図３０Ｃは、ＲＴＸ００５１を用いた肺の標的細胞におけるＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を実証する多重ＩＦ分析を示している。ｍＩＦの高感度は、他のタンパク質測定法では検出できない組織および細胞でのタンパク質発現の検出を可能にした。０．４ｍｇ／ｋｇのＬＮＰで製剤化されたＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを吸入により単回投与した。投薬から６時間後に２匹のＮＨＰから肺切片を採取した。ＤＮＡＩ１－ＨＡ陽性細胞のパーセンテージは、個々の動物について検査した４つの肺切片すべてからの細胞数を組み合わせて計算した。１匹あたりカウントされた細胞の総数は約５００，０００～１，４００，０００個であった。各処置動物の個々のデータポイントおよび各群（Ｎ＝２）の平均±標準偏差を示す。

【０５９４】

図３０Ｄは、気管支の標的細胞におけるＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を実証する多重ＩＦ分析を示している。図３０Ｅは、ＲＴＸ００５１を用いた気管支の標的細胞におけ

るＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を実証する多重ＩＦ分析を示している。０．４ｍｇ／ｋｇのＬＮＰで製剤化されたＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを吸入により単回投与した。投薬から６時間後に２匹のＮＨＰから気管支切片を採取した。ＤＮＡＩ１－ＨＡ陽性細胞のパーセンテージは、１匹あたり１つの染色切片から計算した。カウントされた細胞の総数は約１６，０００～６５，０００個であった。各処置動物の個々のデータポイントおよび各グループ（Ｎ＝２）の平均±標準偏差を示す。図３０Ｆは、気管の標的細胞におけるＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現を実証する多重ＩＦ分析を示している。０．４ｍｇ／ｋｇのＬＮＰで製剤化されたＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを吸入により単回投与した。投薬から６時間後に２匹のＮＨＰから気管切片を採取した。ＤＮＡＩ１－ＨＡ陽性細胞のパーセンテージは、１匹あたり１つの染色切片から計算した。カウントされた細胞の総数は約１６，０００～２８，０００個であった。各処置動物の個々のデータポイントおよび各グループ（Ｎ＝２）の平均±標準偏差を示す。図３１Ａ～Ｅは、ＢＡＬサイトカインおよび補体の結果を示している。図３２Ａ～Ｅは、血漿中サイトカインの結果を示している。

【０５９５】

図３３は、曝露後６時間でＢＡＬおよび血液中に観察された好中球の一過性の増加を示している。ＢＡＬ好中球および血液中の白血球および好中球の一過性の増加曝露後６時間目に見られた。好中球および白血球のレベルは７２時間後にはベースラインに戻った。血液中およびＢＡＬ中の細胞集団に他の有意な変化は観察されなかった。図３４は、選択された臨床化学結果を示している。処置後の個々の動物においてＡＳＴ、ＬＤＨ、およびクレアチンキナーゼのわずかな増加が観察された。これらの増加は、ビヒクルおよびＴＡ処置動物の両方で見られたが、一過性であり、値は７２時間までにベースラインに戻った。他の血液化学パネルでは有意な増加は観察されなかった。凝固アッセイでは、ビヒクルおよびＴＡ処置動物で同様の結果が得られた。図３５は、臨床観察および臓器重量によって決定された忍容性の要約を示している。動物は、曝露中、曝露後３時間まで、およびその後６時間観察した。ケージサイドでの臨床観察（例えば、臨床兆候など）は安楽死まで曝露日の午前および午後に行った。無呼吸、呼吸困難（呼吸が苦しい）、倦怠感、顕著な鼻汁、嗜眠、心拍異常、チアノーゼ、粘膜の変色、血便／尿、過度の体重減少（ベースライン体重から＞２０％）を含むがこれらに限定されない臨床兆候に特に注意を払った。曝露中および曝露後のいずれの動物にも副作用は報告されなかった。研究期間中、体重の変化は観察されなかった。臓器重量および体重を正規化した重量は、処置群間で統計学的な差はなかった。正規化肺重量はＲＴＸ０００１およびＲＴＸ００５２で処置した動物でわずかに高いようであったが、サンプル数が少ないため統計学的有意差は認められなかった。ＲＴＸ０００１、ＲＴＸ００５１、およびＲＴＸ００５２の単回大量投与後、３製剤すべてで肺の炎症が観察された。観察されたグレード３（中等度）の炎症の重症度は懸念すべきものであり、これらの高濃度では肺機能に影響を及ぼす可能性がある。この程度の炎症はすべての製剤で認められたが、その現れ方は異なっていた。ＲＴＸ０００１およびＲＴＸ００５２では、６時間後の早期観察でグレード３の多巣性好中球性肺胞炎が観察され、７２時間後には混合細胞性炎症（同じくグレード３）に進行していた。７２時間後、ＲＴＸ００５１は、ＲＴＸ０００１およびＲＴＸ００５２の６時間後に観察されたものと同様の、グレード３の多巣性好中球性肺胞炎が観察された。これが、後のサンプリングで認められたＲＴＸ０００１およびＲＴＸ００５２と同様の混合細胞性炎症に進行したかどうかは不明である。

【０５９６】

実施例２８．単回用量吸入研究

この実施例では、４成分（ＲＴＸ０００４）および５成分（ＳＯＲＴ、ＲＴＸ０００１）のＬＮＰを、標的細胞におけるｍＲＮＡおよびタンパク質発現の肺分布について比較した。比較には、ＬＮＰ製剤の評価、ｍＲＮＡをカーゴとするＬＮＰ製剤（例えば、ＤＮＡＩ１－ＧＡをコードするｍＲＮＡ）、修飾ヌクレオチドをカーゴとするＬＮＰ製剤（例えば、修飾ヌクレオチドを含むｍＲＮＡ）、および安定性および翻訳効率のために配列を最適化したｍＲＮＡを用いるＬＮＰ製剤が含まれていた。ＮＨＰ（モーリシャスカニクイザ

ル、１～３歳、雌、体重約３ｋｇ、各製剤につきＮ＝４、剖検時点につき２）を挿管および人工呼吸し、エアロゾル送達によりＬＮＰで処置した。目標送達用量は０．１ｍｇ／ｋｇであった。評価のための剖検時点は、６時間後および２４時間後であった。図３６Ａは、エアロゾル送達システムのダイアグラムを示している。気管内チューブを通過して送達されるエアロゾル化薬物の量は、左に示す試験設定を使用して推定した。予め秤量したガラス繊維およびＭＣＥフィルターを気管内チューブの出口に直接取り付けた。動物の処置前、処置中および処置後に複数回の捕集を行った。ガラスフィルターを乾燥させ、両方の重量分析を使用して定量した。ＲｉｂｏＧｒｅｅｎアッセイを使用して、ＭＣＥフィルターのｍＲＮＡ量を分析した。図３６Ｂは、エアロゾル粒子サイズ測定の結果を示している。試験品曝露の粒子サイズは、誘導気道（ヒトの分岐世代０～１５）における沈着について測定した。

【０５９７】

図３７は、ＮＨＰ中に存在するＤＢＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡ用量を示している。黒色の水平破線は、目標提示用量０．１ｍｇ／ｋｇを表している。白抜きの黄色の丸印は、ＲＴＸ０００１／ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを使用した投薬前後のフィルター捕集（ＧＦ、ｎ＝２）を示している。白抜きの黄色の四角印は、ＲＴＸ０００４／ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを使用した投薬前後のフィルター捕集（ＧＦ、ｎ＝２）を示している。ＭＣＥフィルターおよびＲｉｂｏＧｒｅｅｎアッセイを使用したｍＲＮＡについても同様の結果が得られた。図３６および３７は、まとめて、誘導気道（ヒトの分岐世代０～１５）における沈着に適切なエアロゾル粒子サイズの範囲を示している。ＲＴＸ０００１／ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡでは０．１ｍｇ／ｋｇの目標送達用量が達成され、ＲＴＸ０００４／ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡでは目標用量よりも２５～５０％低かった。目詰まりまたはデバイスの性能／流量の変化などの問題は観察されなかった。どちらの試験品も流量の差はほとんどなく、良好に噴霧吸入された。ＲＴＸ０００１／ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡと比較して、ＲＴＸ０００４／ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡはわずかに高い流量を示した。ＲＴＸ０００４／ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡのより速い流速およびより低い曝露は、ＡＰＳ測定によって観察されたより大きなエアロゾル液滴サイズに起因している可能性がある。

【０５９８】

カスタムデザインされたＩＳＨプローブを用いて、ＮＨＰの肺に送達されたＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを検出するために、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）アッセイを用いた。ＩＳＨ結果を各ｂｉｎに分けて分析した。０＋：最小コピー数ゼロ／細胞、１＋：最小コピー数１／細胞、２＋：最小コピー数４／細胞、３＋：最小コピー数１０／細胞、および４＋：最小コピー数１６／細胞。図３８Ａは、肺組織のＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡ　ＩＳＨ結果を示している。アッセイ検定のデータ：動物あたり４つのサンプルのうちの１つを分析し、すべての動物でＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡが検出された。図３８Ｂは、ＩＳＨおよびｂｉｎスコアリングによって測定された、ＲＴＸ０００１を用いた処理後に肺細胞の有意な割合がＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを含有していたことを示している。図３８Ｂは、ＲＴＸ０００１による処理後、肺細胞の最大２５％が細胞あたり１５コピーを超えるＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡを含有していたことを示している。図３８Ｃは、ＩＳＨ分析に使用した肺組織のイメージングを示している。

【０５９９】

図３９Ａは、肺への高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡの送達が、肝臓または脾臓への同様の送達に至らなかったことを示している。０．１ｍｇ／ｋｇの単回投与後、デジタルＰＣＲを使用して全血、肺、肝臓、および脾臓組織のＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡレベルを測定した。使用されたプライマーは、ＲＴＸ配列に最適化されたＤＮＡＩＩ－ＨＡ配列に特異的であった。ＲＴＸ０００１の曝露後６時間でサンプリングした３つの肺領域すべてで高レベルのＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡが検出された。脾臓および肝臓では、ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡがアッセイのＬＬＯＱ以下でのみ測定された。図３９Ｂは、ＮＨＰ中のＤＮＡＩ１－ＨＡタグ付きタンパク質の陽性染色を示している。ＲＴＸ０００１では、ＤＮ

ＡＩ１－ＨＡが投与から６時間後または２４時間後に検出された。ｍＲＮＡレベルがより高い領域は、最も高いレベルのＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質を示す領域と相関していた。ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡは、処置した８匹の動物すべてに存在した。ビヒクル処理動物ではシグナルは検出されなかった。ｍＲＮＡレベルは６時間で最も高く、２４時間では低かった。ｍＲＮＡレベルはＲＴＸ０００４と比較してＲＴＸ０００１処置動物で最も高かった（放出線量測定と一致）。連続切片を使用して、ｍＲＮＡレベルの高い領域は、ＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質のレベルが最も高いことを示す領域と相関していた。ＤＮＡＩ１－ＨＡは、ＲＴＸ０００１で処置したＮＨＰにおいて、６時間後および２４時間後に検出された。図３９Ｃは、主要な上皮細胞型についての多重ＩＦパネルを示している。１０個のＮＨＰ　ＦＦＰＥ肺組織ブロック（各動物から１個）を、ｍＩＦアッセイ検定に使用した。各ブロックから２枚のスライドを二重に染色した。単一マーカー陽性細胞、ＤＮＡＩ１発現を伴う二重陽性細胞、および二重陽性細胞におけるＤＮＡＩ１　ＭＦＩの細胞数が報告された。上皮細胞はＥＰＣＡＭで標識した。繊毛細胞はアセチル化チューブリン（ＡＣチューブリン）で標識した。クラブ細胞はｓｅｃｒｅｔｏｇｌｏｂｉｎファミリー１Ａメンバー１（ＳＣＧＢ１Ａ１）で標識した。杯状細胞はムチン５ＡＣ（ＭＵＣ５ＡＣ）で標識した。基底細胞（幹細胞）はサイトケラチン５（ＣＫ５）で標識した。

【０６００】

図４０Ａは、ＮＨＰ肺サンプルについての多重ＩＦパネルの結果を示している。ＤＮＡＩ１－ＨＡは呼吸器上皮の細胞に発現された。ＤＮＡＩ１－ＨＡ陽性細胞のパーセンテージは、動物あたり１つの検査された肺切片からの細胞数を組み合わせることによって計算した。ＤＮＡＩ１－ＨＡの発現は、ＲＴＸ０００１で処置されたＮＨＰの肺サンプルで検出された。ＤＮＡＩ１－ＨＡの発現は、クラブ細胞、基底細胞および繊毛細胞（クラブ細胞および基底細胞は繊毛細胞の前駆体である）を含む上皮細胞のマーカーと共局在していた。ＲＴＸ０００４で処置されたＮＨＰからの肺サンプルでは、染色は検出されなかった。図４０Ｂは、肺の標的細胞におけるＤＮＡＩ１－ＨＡタンパク質発現の多重ＩＦ分析を示している。ＲＴＸ０００１／ＤＮＡＩ１－ＨＡ　ｍＲＮＡ０．１ｍｇ／ｋｇの単回用量を吸入により投与した。投薬後６時間および２４時間で２つのＮＨＰから肺切片を採取した。ＤＮＡＩ１－ＨＡ陽性細胞のパーセンテージは、個々の動物について検査された４つの肺切片すべてからの細胞数を組み合わせることによって計算した。動物ごとにカウントされた細胞の総数は約６９０，０００～１，１００，０００個であった。各処置した動物の個々のデータ点および各群（Ｎ＝２）の平均±標準偏差を示す。

【０６０１】

本研究では、エアロゾル粒子サイズは両製剤とも誘導気道での沈着と一致しており、流量は曝露全体を通して一定であった（両製剤とも＞０．２０ｍＬ／分）。曝露時間は両製剤とも短かった（４～９分）。生体内分布の結果から、ｍＲＮＡの良好な分布が示され、製剤ＲＴＸ０００１で処置したＮＨＰではより高レベルであった。ＤＮＡＩ１タンパク質は、製剤ＲＴＸ０００１で処置した動物の繊毛細胞、クラブ細胞および基底細胞で検出された。ＤＮＡＩ１－ＨＡの発現はＲＴＸ０００４ではほとんど検出されなかった（注：送達用量はＲＴＸ０００１と比較して２５～５０％低かった）。

【０６０２】

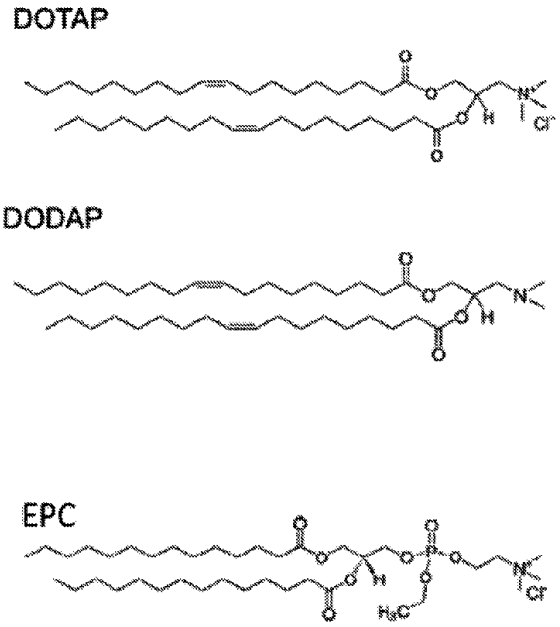
本発明の好ましい実施形態が本明細書において示され、説明されてきたが、そのような実施形態が例示としてのみ提供されることは当業者には明らかであろう。本発明は、本明細書内で提供される特定の例によって限定されることを意図するものではない。本発明を前述の明細書を参照して説明したが、本明細書における実施形態の説明および図示は、限定的な意味で解釈されることを意図するものではない。当業者であれば、多数の変形、変更、および置換を、本発明から逸脱することなくすぐに思い付くであろう。さらに、本発明のすべての態様は、様々な条件および変数に依存する本明細書に記載された特定の描写、構成または相対的な割合に限定されないことを理解されたい。本明細書に記載された本発明の実施形態に対する様々な代替案が、本発明を実施する際に採用され得ることが理解されるべきである。したがって、本発明は、そのような代替物、修正物、変形物、または

均等物もカバーすることが企図される。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を規定し、これらの特許請求の範囲およびその均等物の範囲内の方法および構造がそれによってカバーされることが意図される。

【図面】

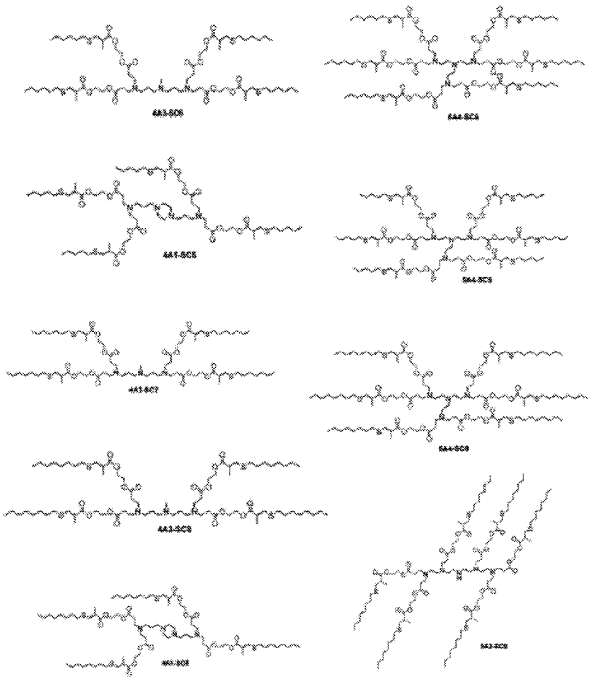
【図１】

Fig. 1

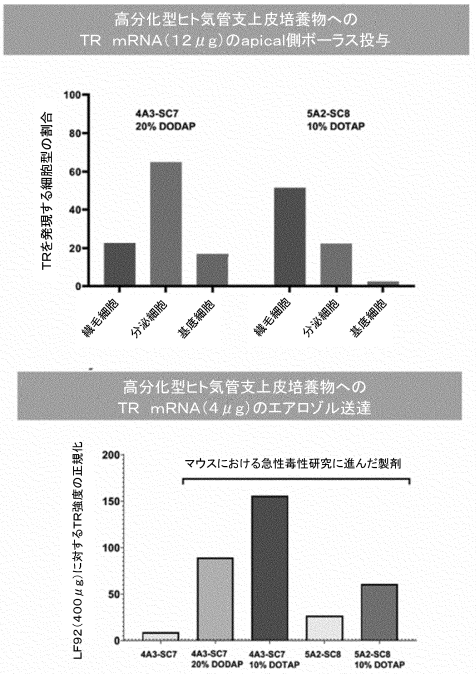


【図２】

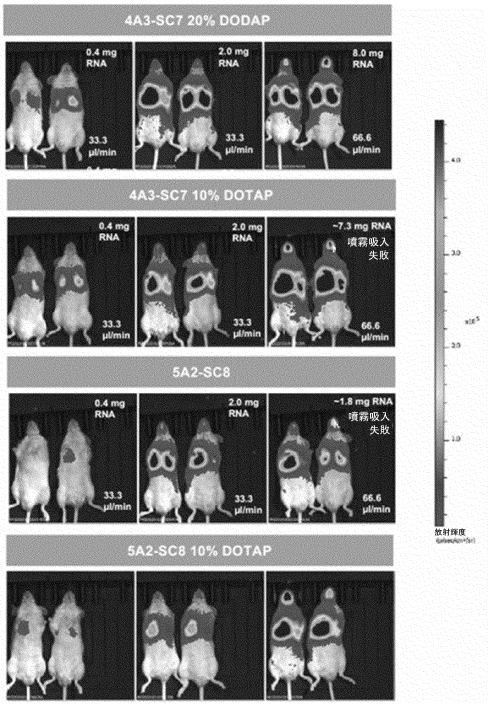
Fig. 2



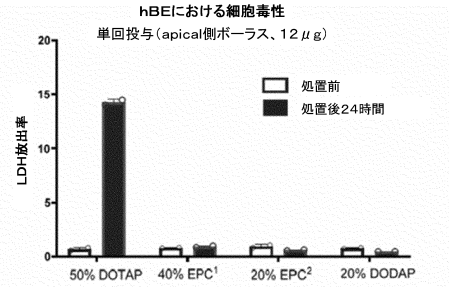
【図３】



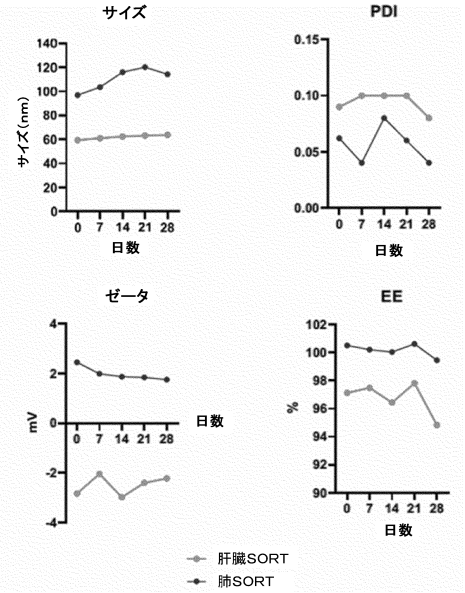
【図４】



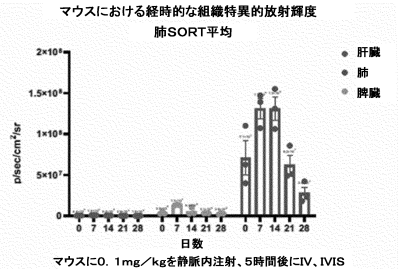
【図５】


hBEにおける細胞毒性
単回投与（apical側ボーラス、12μg）
LDH放出率
処置前
処置後24時間
50% DOTAP
40% EPC1
20% EPC2
20% DODAP

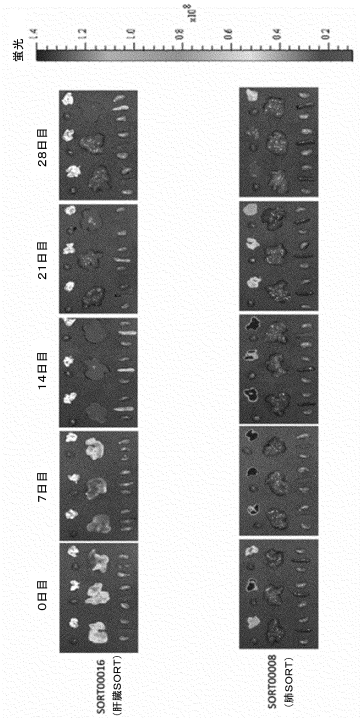
【図６】


サイズ
サイズ(nm)
日数
PDI
日数
ゼータ
mV
日数
EE
%
日数
肝臓SORT
肺SORT

【図７】

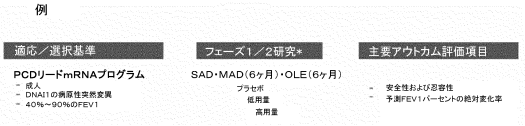

マウスにおける経時的な組織特異的放射輝度
肺SORT平均
肝臓
肺
脾臓
p/sec/cm²/sr
日数
マウスに0．1mg／kgを静脈内注射、5時間後にIV、IVIS

【図８】


蛍光
28日目
21日目
14日目
7日目
0日目
SORT00016
（肝臓SORT）
SORT00008
（肺SORT）

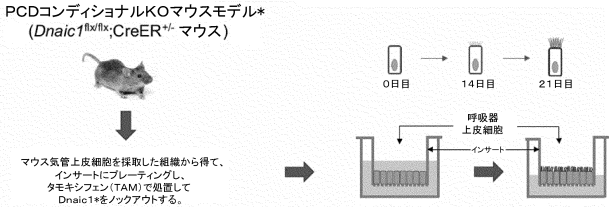
【図９Ａ】

A



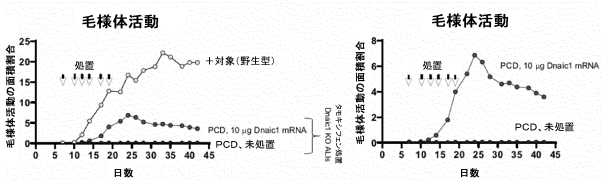
【図９Ｂ】

B



【図９Ｃ】

C



【図１０Ａ】

A



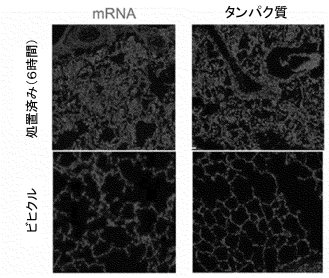
【図１０Ｂ】

B



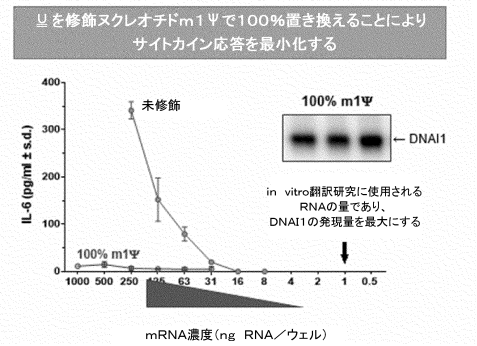
【図１０Ｃ】

C



【図１０Ｄ】

D



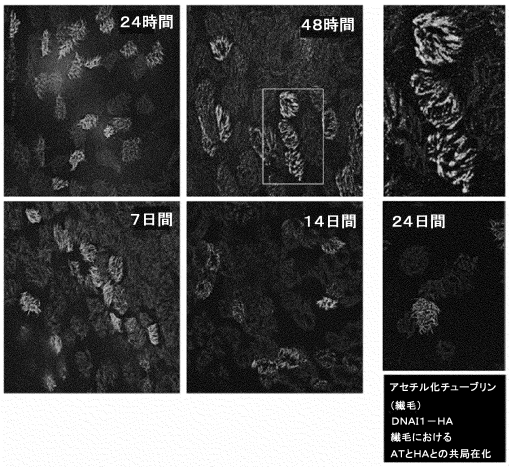
【図１０Ｅ】

E



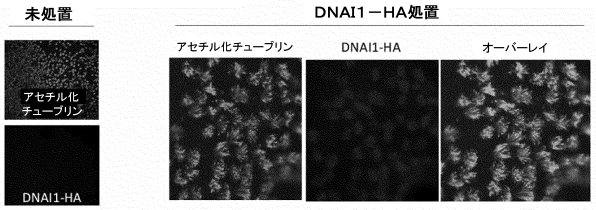
【図１１Ａ】

A

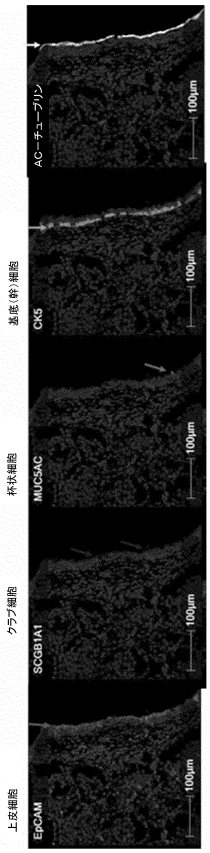


【図１１Ｂ】

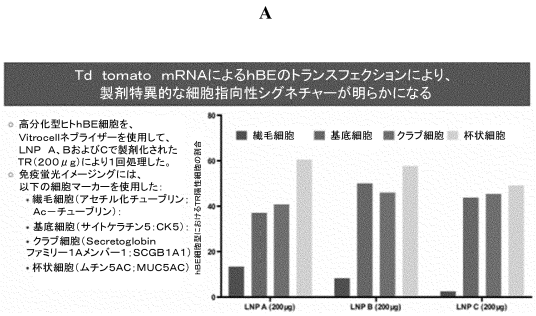
B



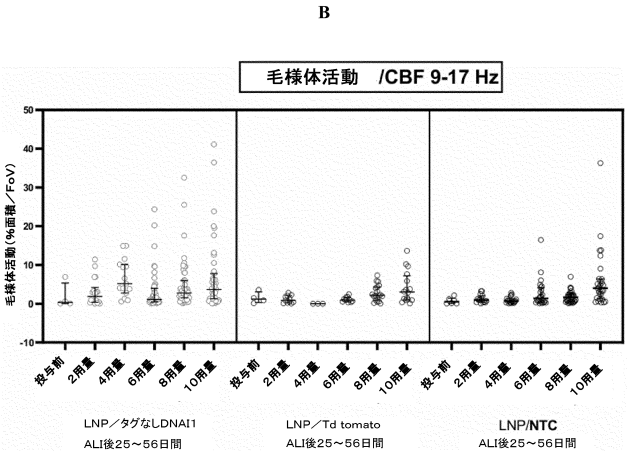
【図１２】



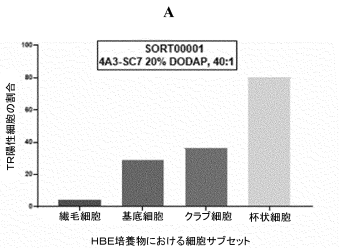
【図１３Ａ】



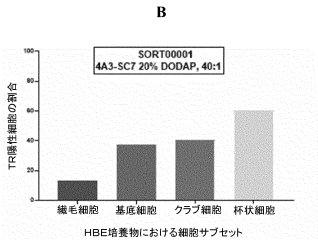
【図１３Ｂ】



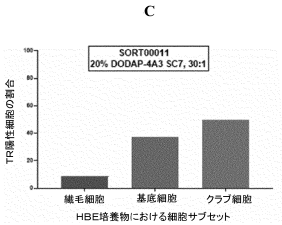
【図１４Ａ】



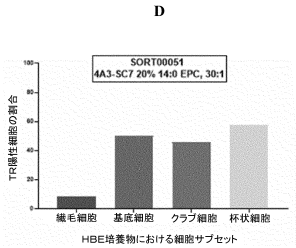
【図１４Ｂ】



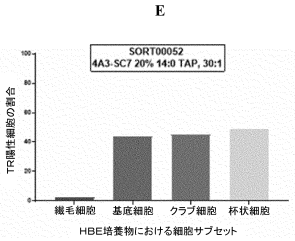
【図１４Ｃ】



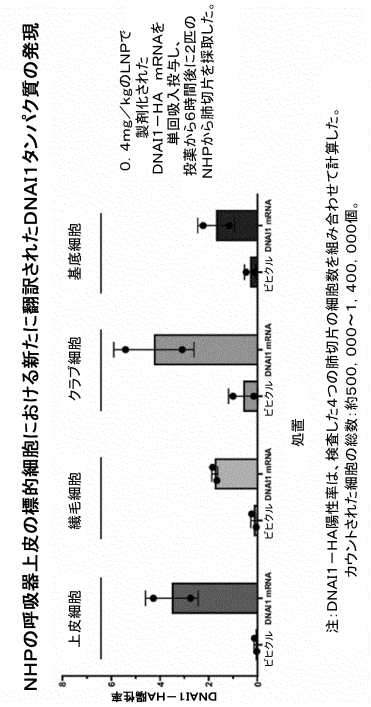
【図１４Ｄ】



【図１４Ｅ】

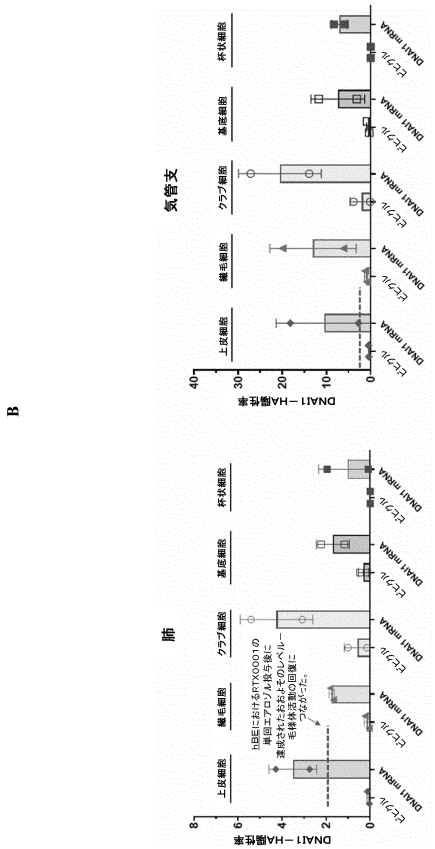


【図１５】



【図１６Ａ】

【図１６Ｂ】

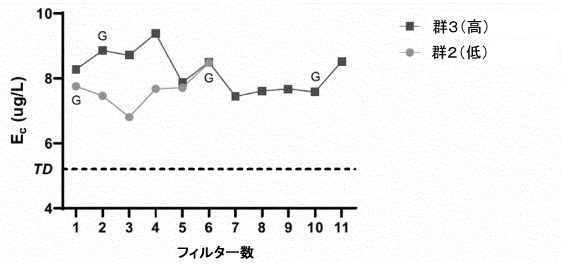


【図１７】



【図１８Ａ】

A



【図１８Ｂ】

B

番号	呼称（分）	標的用量 TD (mg/kg)	エアロゾル濃度 E_c (ug/L)	RMV (L)	BW (kg)	送達用量 (mg/kg)	動物
1	ビヒクル 90	0	0	1.638	3.2	0	雄
				1.417	2.7	0	雌
2	低 30	0.08	7.62 +/- 0.369 (5.2)	1.550	3.0	0.12	雄
				1.462	2.8	0.12	雌
4	高 90	0.24	8.22 +/- 0.741 (5.2)	1.594	3.1	0.38	雄
				1.506	2.9	0.38	雌

0.38 mg/kg → 1.14 mg -25%-> 285 µg (RNA) → 8. 55mgの総脂質

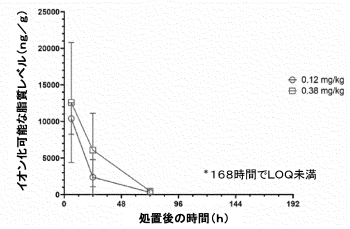
【図１８Ｃ】

C

	インパクター（Mercer）	
RTX-00052/DNAI1	MMAD (μm)	GSD
2	1.7	1.88
3	2.3	1.92

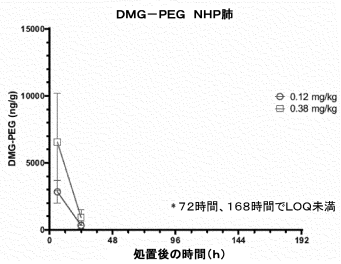
【図１９Ａ】

A



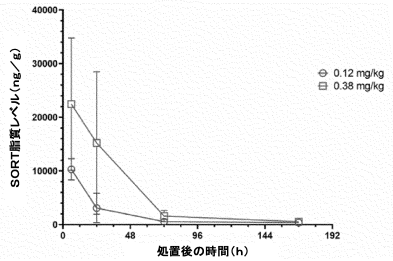
【図１９Ｂ】

B

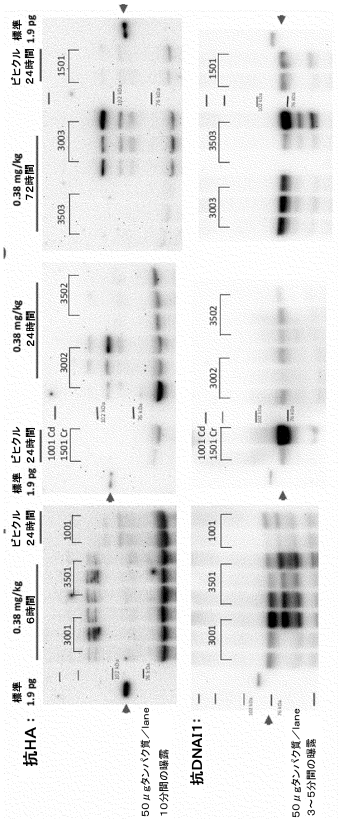


【図１９Ｃ】

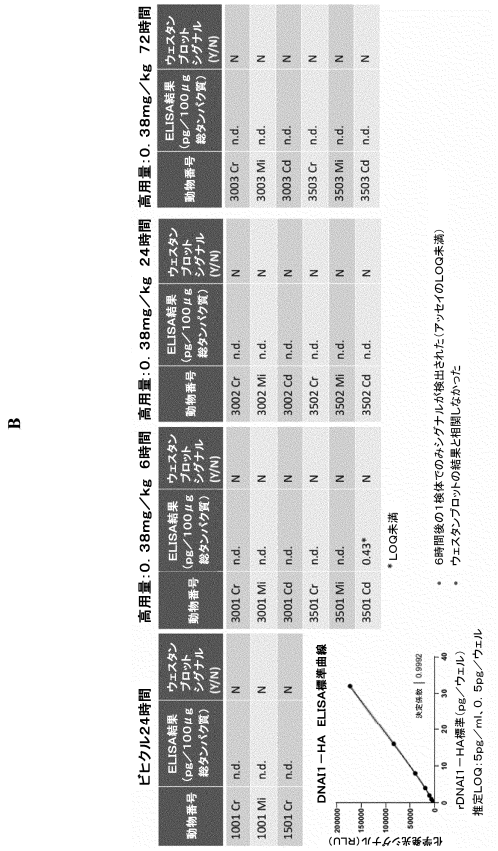
C



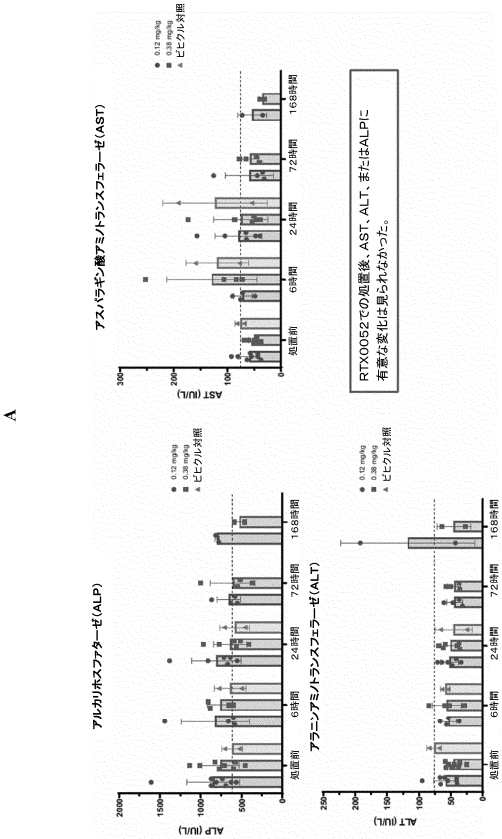
【図２０Ａ】



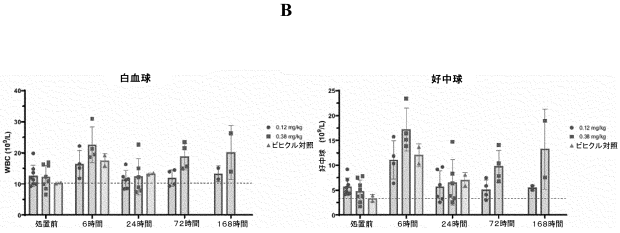
【図２０Ｂ】



【図２１Ａ】

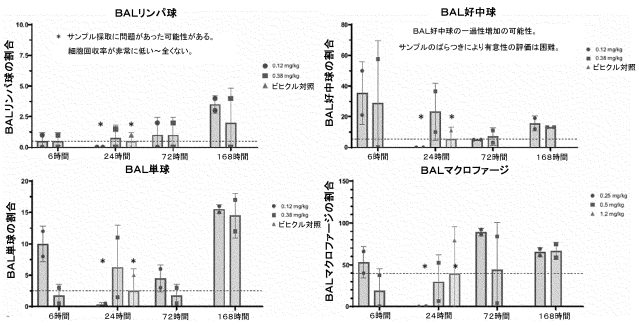


【図２１Ｂ】



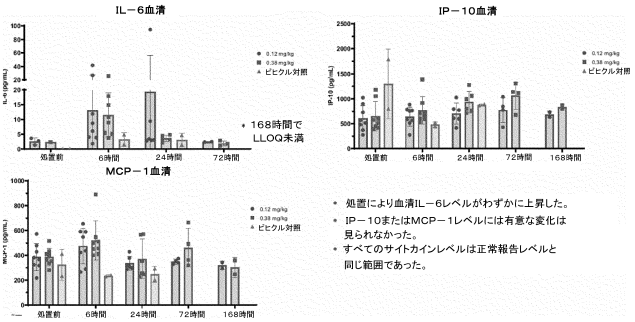
【図２１Ｃ】

C



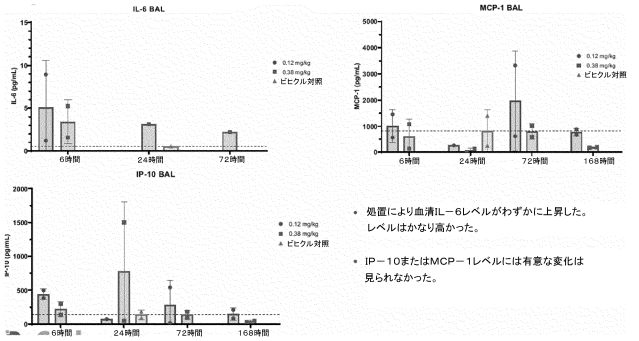
【図２１Ｄ】

D



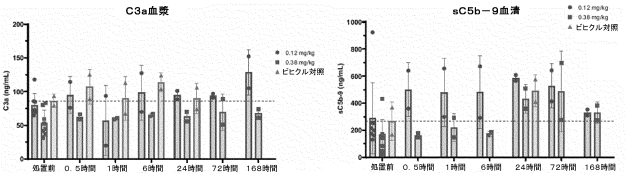
【図２１Ｅ】

E



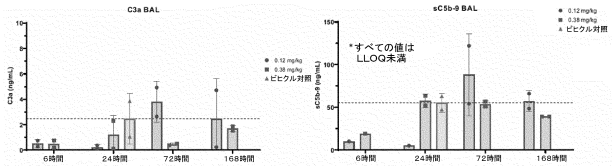
【図２１Ｆ】

F



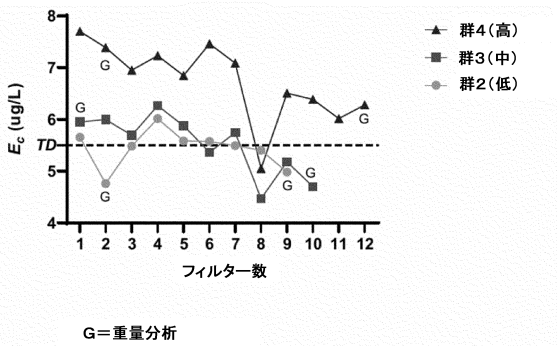
【図２１Ｇ】

G



【図２２Ａ】

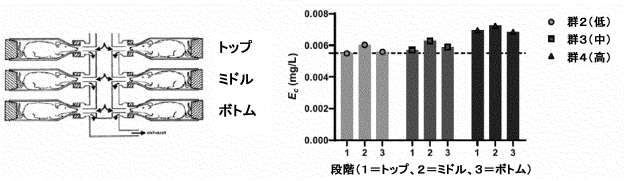
A



G＝重量分析

【図２２Ｂ】

B



【図２２Ｃ】

C

番号	呼称（分）	標的用量 *TD* (mg/kg)	エアロゾル濃度 E_c (ug/L)	*RMV* (L)	*BW* (kg)	送達用量 (mg/kg)	動物
1	ビヒクル 240	0	0	0.224	0.310	0	雄
				0.158	0.205	0	雌
2	低 60	0.25	5.44 +/- 0.369 (5.5)	0.223	0.308	0.24	雄
				0.153	0.198	0.25	雌
3	中 120	0.49	5.50 +/- 0.585 (5.5)	0.255	0.311	0.48	雄
				0.156	0.203	0.51	雌
4	高 240	0.99	6.70 +/- 0.741 (5.5)	0.227	0.315	1.16	雄
				0.161	0.210	1.23	雌

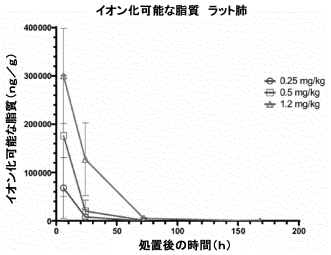
【図２２Ｄ】

D

	インパクター（Mercer）	
RTX00052/DNAI1-HA	MMAD (μm)	GSD
2	1.3	1.97
3	1.1	2.00
4	1.4	1.89

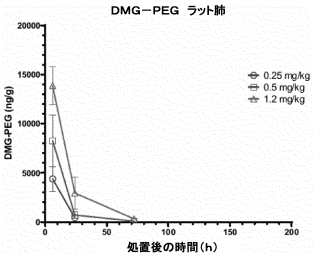
【図２３Ａ】

A



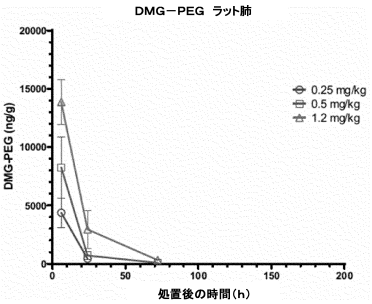
【図２３Ｂ】

B

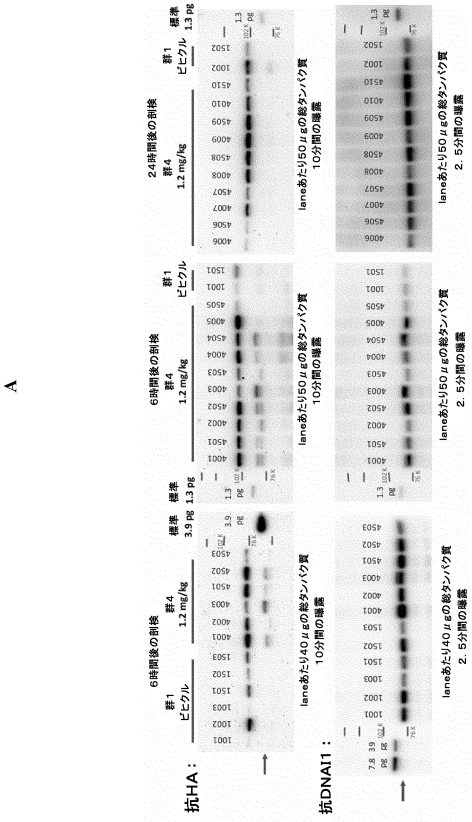


【図２３Ｃ】

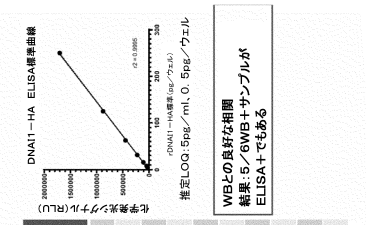
C



【図２４Ａ】



【図２４Ｂ】



B

高用量：1．2mg／kg 24時間

動物番号	ELISA結果（pg／100μg総タンパク質）	ウェスタンブロットシグナル（Y/N）
4006	n.d.	N
4506	n.d.	N
4007	n.d.	N
4507	n.d.	N
4008	n.d.	N
4508	n.d.	N
4009	n.d.	N
4509	n.d.	N
4010	n.d.	N
4510	n.d.	N

高用量：1．2mg／kg 6時間

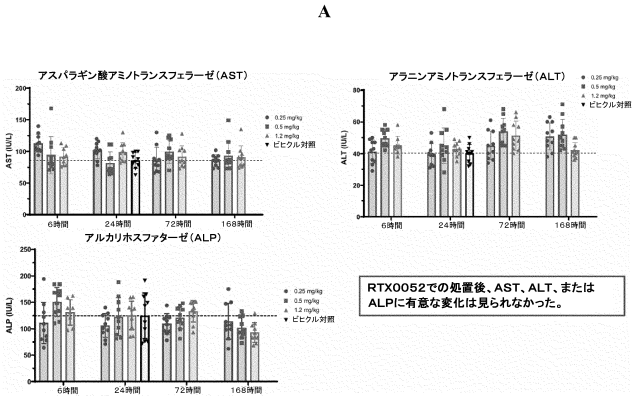
動物番号	ELISA結果（pg／100μg総タンパク質）	ウェスタンブロットシグナル（Y/N）
4001	0.47	Y
4501	n.d.	Y
4002	n.d.	N
4502	1.10	Y
4003	3.23	Y
4503	n.d.	N
4004	0.34*	Y
4504	1.01	Y
4005	0.09*	N
4505	n.d.	N

ビヒクル24時間

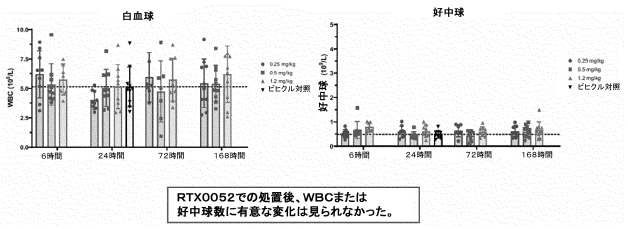
動物番号	ELISA結果（pg／100μg総タンパク質）	ウェスタンブロットシグナル（Y/N）
1001	n.d.	N
1002	n.d.	N
1003	n.d.	N
1501	n.d.	N
1502	n.d.	N
1503	n.d.	N

*LOQ未満

【図２５Ａ】

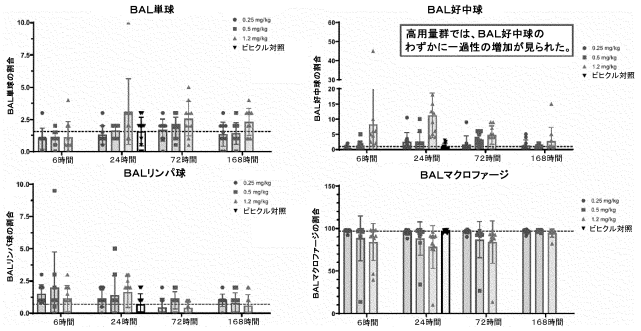


【図２５Ｂ】



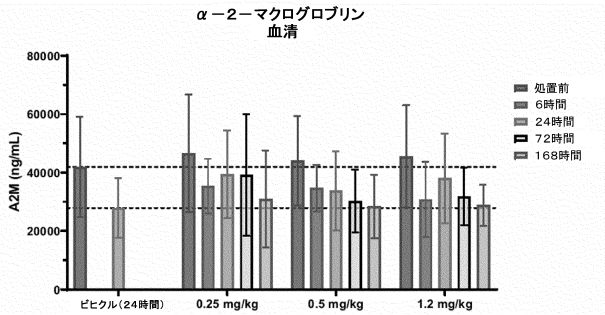
【図２５Ｃ】

C



【図２５Ｄ】

D



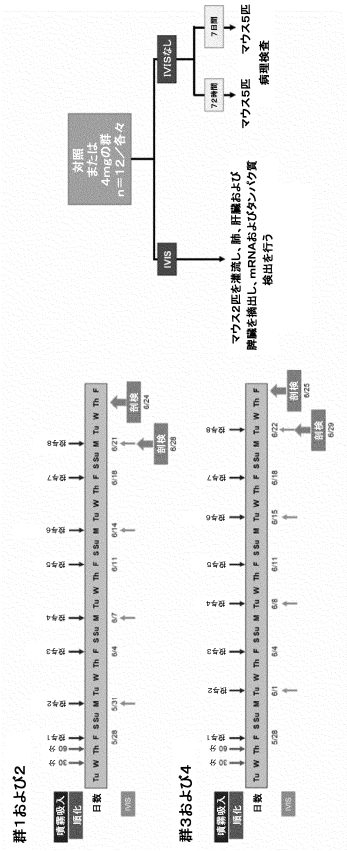
【図２６Ａ】

A

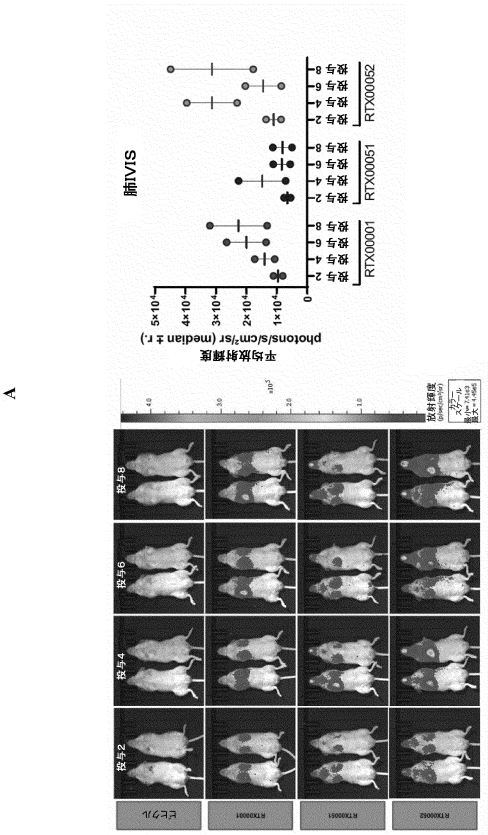
群	製剤	動物	送達	[RNA] (mg/mL)	総用量	基質のエアロゾル送達	動物数	データ収集
1	対照 ビヒクル	アルビノ B6 ナイーブ	噴霧吸入 2時間 66.6 μL／分	なし	4mL緩衝液27	-	n = 12	群2～7に対して週1回（月曜日または火曜日）および最終投与後： a）投薬から4時間後のマウス2匹＝IVIS
2	RTX0001 (95%DNA1－HA＋ 5%ルシフェラーゼmRNA)	アルビノ B6 ナイーブ	噴霧吸入 2時間 66.6 μL／分	0.5 mg/mL 噴霧吸入：0.5 mg/mL	4.0 mg ／チャンバー	95mM0.9%NaClエアロゾル 2ml(30mg／ml)	n = 12	すべての群に対して最終投与後 a）最終投与4時間後および/またはIVISまたはのマウス2匹＝灌流し、肝臓、脾臓および肺を摘出、半分をRNAlater用に、半分をタンパク質アッセイ用に使用。
3	RTX0051 (95%DNA1－HA＋ 5%ルシフェラーゼmRNA)	アルビノ B6 ナイーブ	噴霧吸入 2時間 66.6 μL／分	0.5 mg/mL 噴霧吸入：0.5 mg/mL	4.0 mg ／チャンバー	95mM0.9%NaClエアロゾル 2ml(30mg／ml)	n = 12	b）最終投薬から72時間後（5匹）および最終投薬から7日後（5匹）の病理検査
4	RTX0052 (95%DNA1－HA＋ 5%ルシフェラーゼmRNA)	アルビノ B6 ナイーブ	噴霧吸入 2時間 66.6 μL／分	0.5 mg/mL 噴霧吸入：0.5 mg/mL	4.0 mg ／チャンバー	95mM0.9%NaClエアロゾル 2ml(30mg／ml)	n = 12	

【図２６Ｂ】

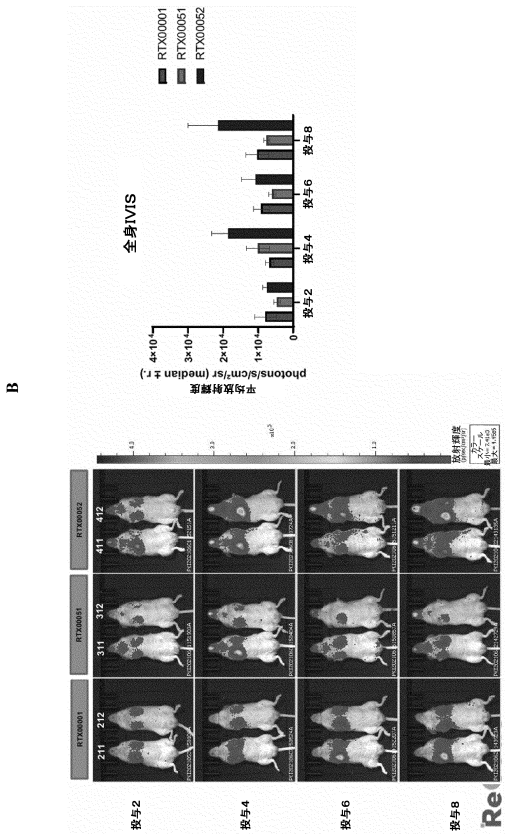
B



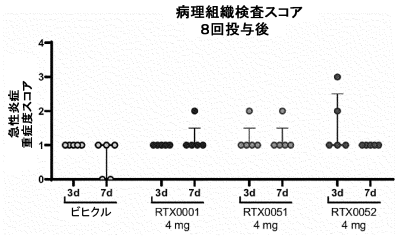
【図２７Ａ】



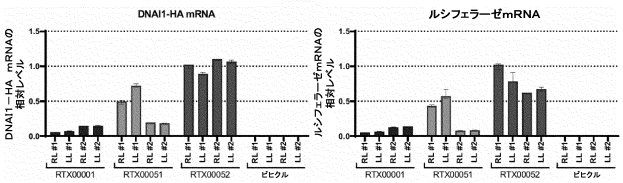
【図２７Ｂ】



【図２７Ｃ】

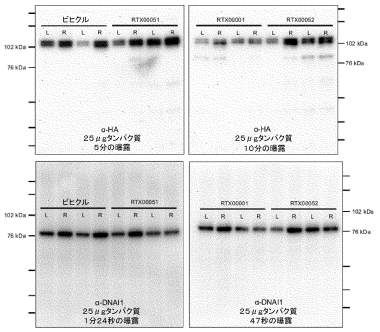


【図２７Ｄ】



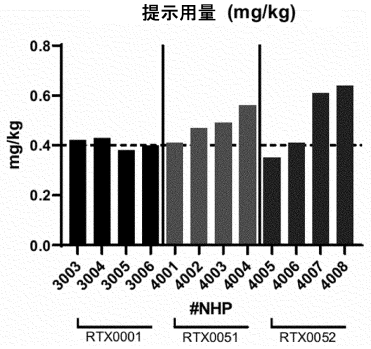
【図２７Ｅ】

E



【図２８Ａ】

A



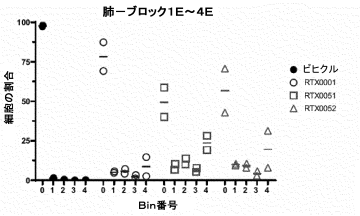
【図２８Ｂ】

B

	APS（エアロダイナミックパーティクルサイザー）				インパクター（Mercer）	
	MMAD (μm)		GSD		MMAD (μm)	GSD
	前	後	前	後		
RTX0001	2.59	2.21	1.69	2.23	2.55	1.86
RTX0051	3.33	1.95/2.16	1.93	1.77/2.22	n.d.	n.d.
RTX0052	2.96	2.99	1.83	1.86	2.57	1.80

【図２８Ｃ】

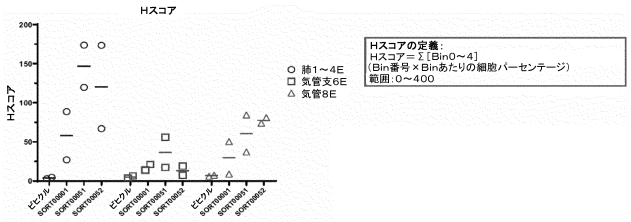
C



Bin番号	スコアリング
Bin 0	0コピー／細胞または染色なし
Bin 1	1～3コピー／細胞
Bin 2	4～9コピー／細胞およびクラスターなし／少数
Bin 3	10～15コピー／細胞および／またはクラスターに＜10%の点
Bin 4	＞15コピー／細胞および／またはクラスターに＞10%の点

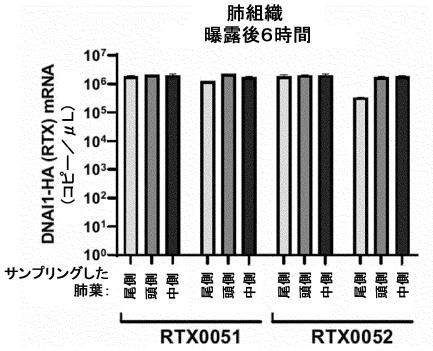
【図２８Ｄ】

D



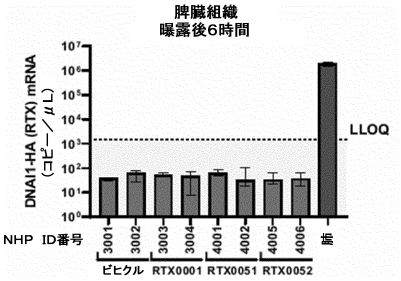
【図２９Ａ】

A



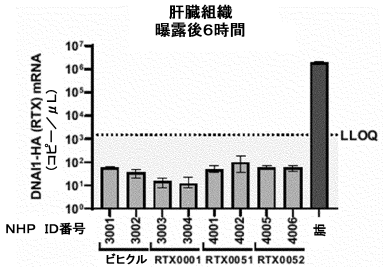
【図２９Ｂ】

B



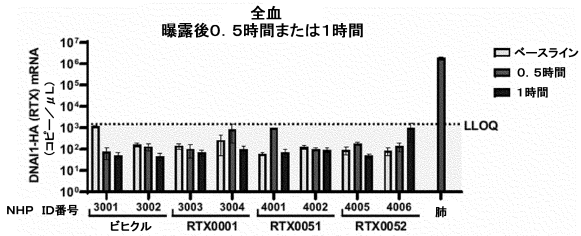
【図２９Ｃ】

C



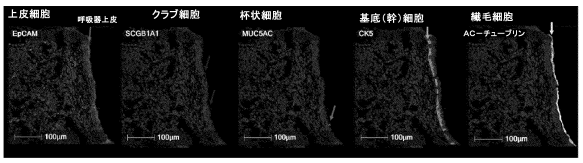
【図２９Ｄ】

D



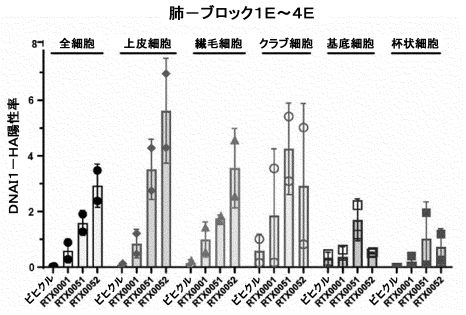
【図３０Ａ】

A



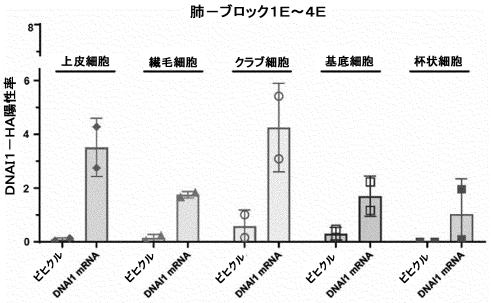
【図３０Ｂ】

B



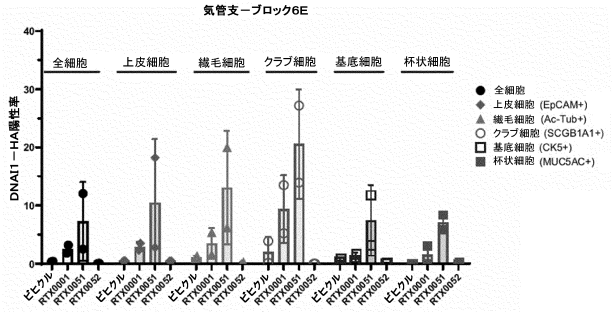
【図３０Ｃ】

C



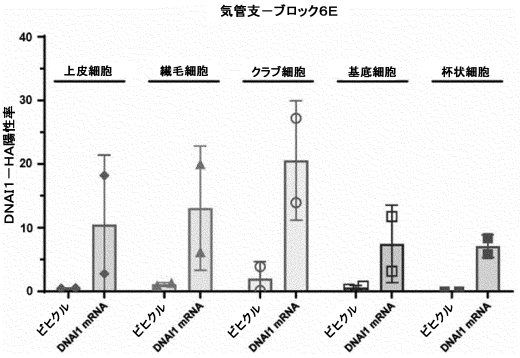
【図３０Ｄ】

D



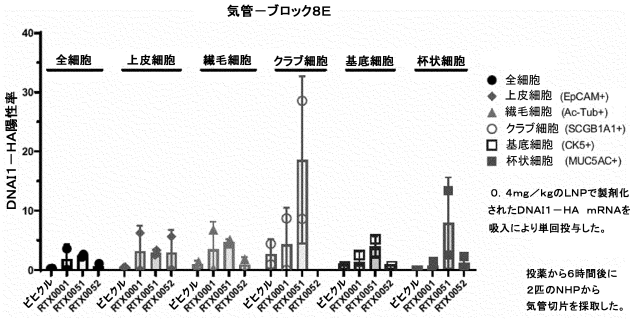
【図３０Ｅ】

E



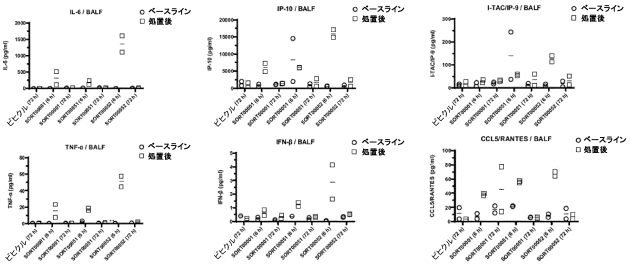
【図３０Ｆ】

F



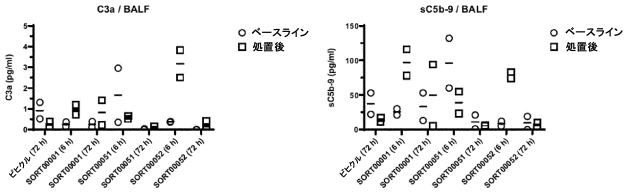
【図３１Ａ】

A



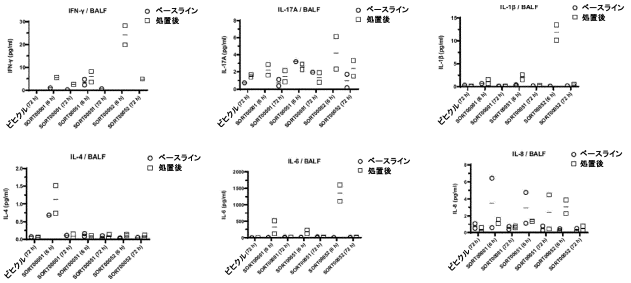
【図３１Ｂ】

B

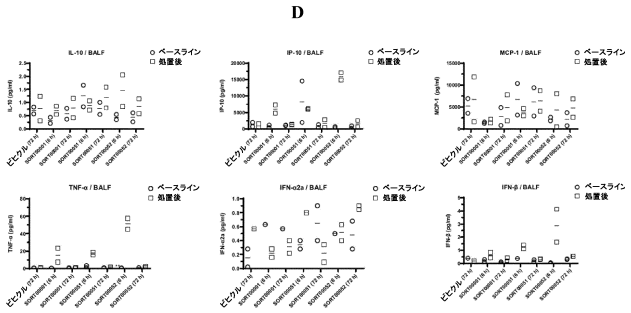


【図３１Ｃ】

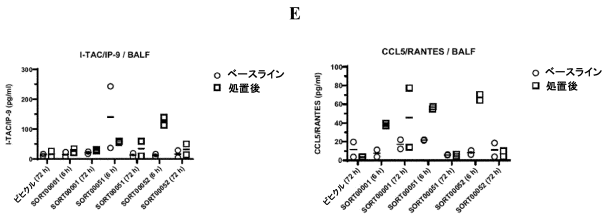
C



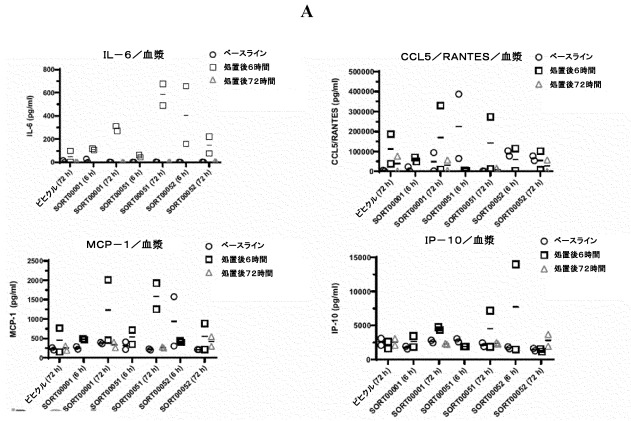
【図３１Ｄ】



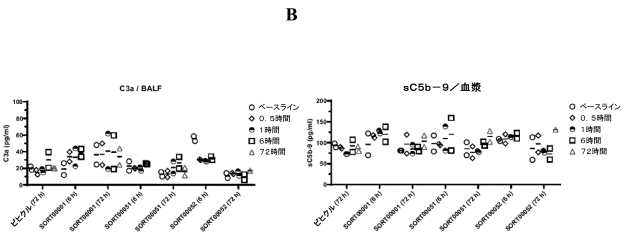
【図３１Ｅ】



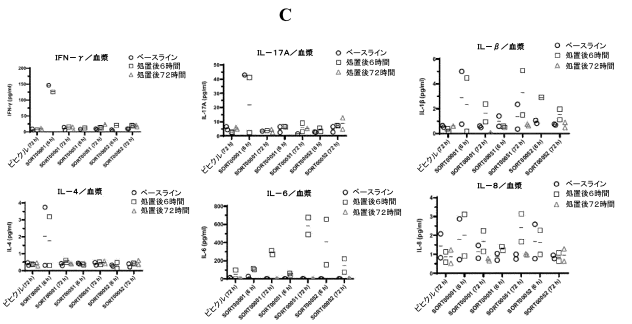
【図３２Ａ】



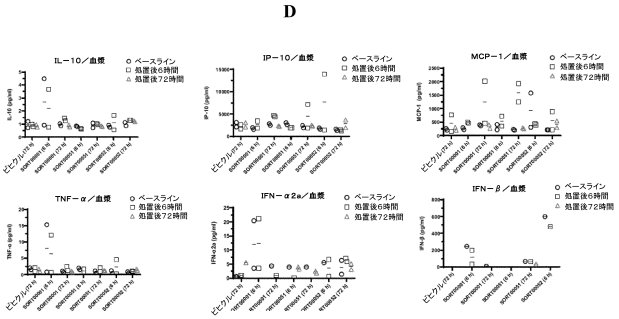
【図３２Ｂ】



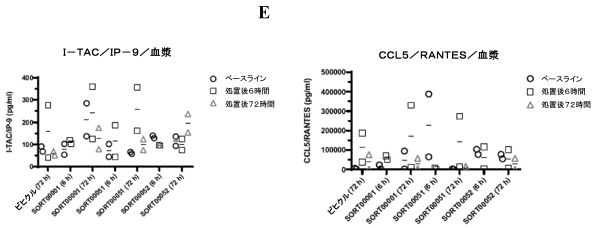
【図３２Ｃ】



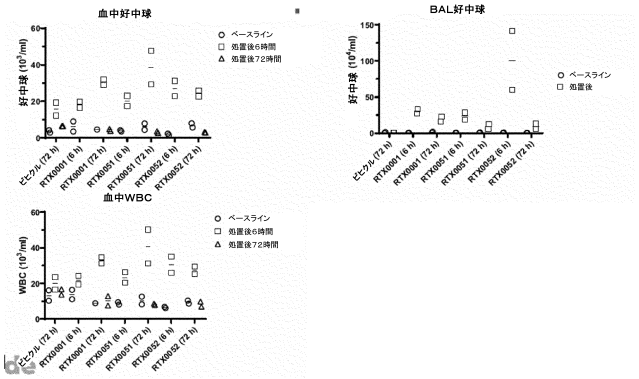
【図３２Ｄ】



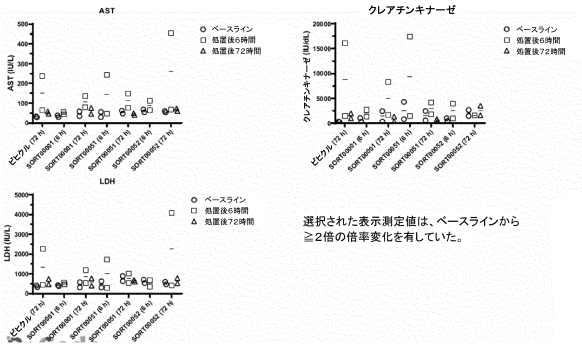
【図３２Ｅ】



【図３３】



【図３４】



【図３５】

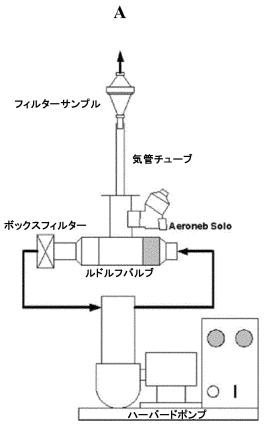
72時間後の部検スコア

72時間	ビヒクル		01		51		S2	
	M	F	M	F	M	F	M	F
肺胞マクロファージ、増加	1	1	0	0	0	0	0	0
浸潤性、混合性、間質性	1	1	0	0	0	2	0	0
浸潤性、混合性、終末細気管支	0	1	0	0	0	0	0	0
炎症性、混合性、肺胞性、多病巣性	0	0	3	3	0	0	3	2
炎症性、混合性、間質性、多病巣性	0	0	0	2	0	0	2	2
炎症性、混合性、終末細気管支	0	0	0	1	0	0	0	0
炎症性、好中球性、肺胞性、多病巣性	0	0	0	0	3	2	0	0
炎症性、好中球性、終末細気管支	0	0	1	0	2	0	0	0

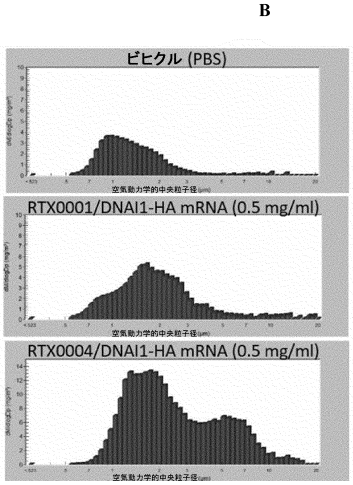
6時間後の部検スコア

6時間	01		51		S2	
	M	F	M	F	M	F
肺胞マクロファージ、増加	0	0	0	0	0	1
浸潤性、混合性、間質性	1	0	0	0	0	0
炎症性、好中球性、肺胞性、多病巣性	3	2	1	2	3	3
炎症性、好中球性、終末細気管支	1	1	1	0	2	2
潰瘍形成、気管支	0	0	0	0	1	0

【図３６Ａ】



【図３６Ｂ】

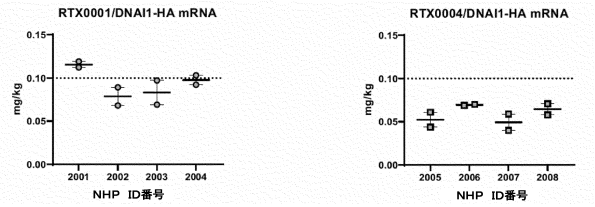


APS		
サンプル	MMAD (μm)	GSD
1	1.22	1.64
2	1.21	1.64
3	1.2	1.68
平均	1.21	1.65
標準偏差	0.01	0.02
%RSD	1%	1%

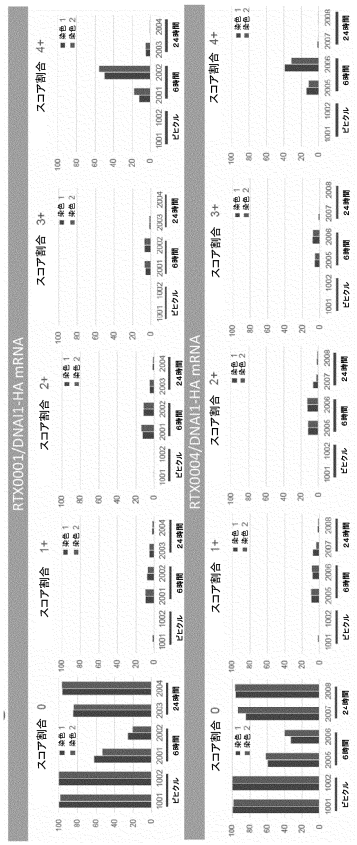
APS		
サンプル	MMAD (μm)	GSD
1	1.72	1.82
2	1.72	1.76
3	1.78	1.83
平均	1.74	1.80
標準偏差	0.03	0.04
%RSD	2%	2%

APS		
サンプル	MMAD (μm)	GSD
1	2.34	2.13
2	2.23	2.03
3	2.12	1.95
平均	2.23	2.04
標準偏差	0.11	0.09
%RSD	5%	4%

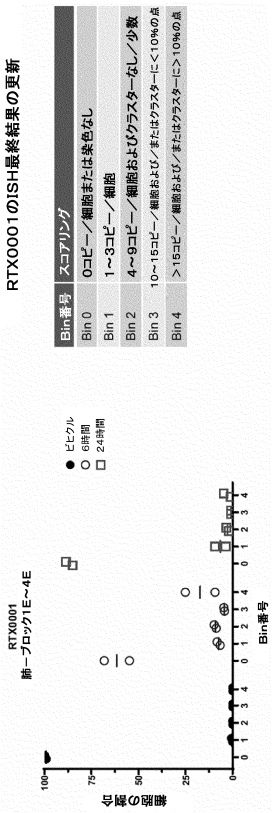
【図３７】



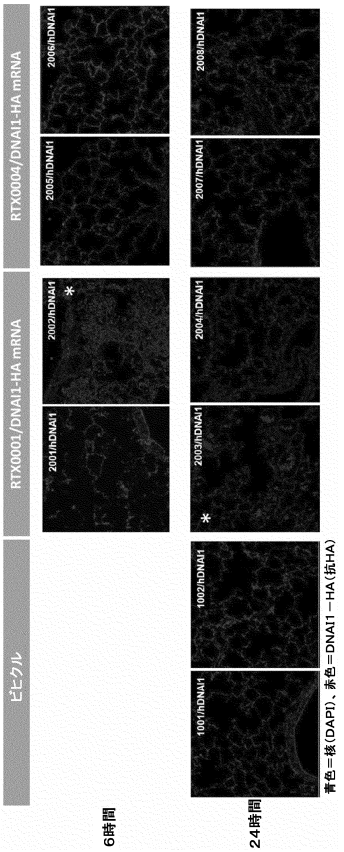
【図３８Ａ】



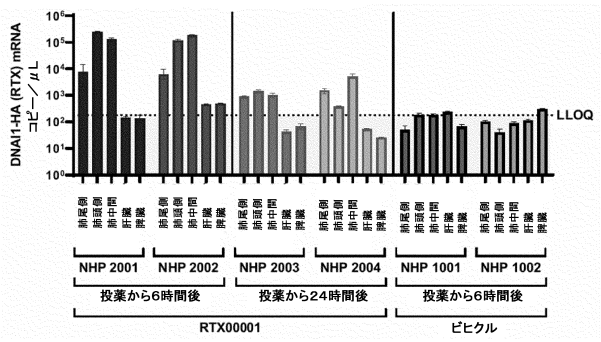
【図３８Ｂ】



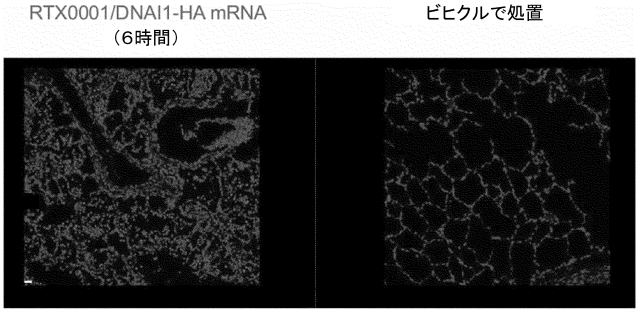
【図３８Ｃ】



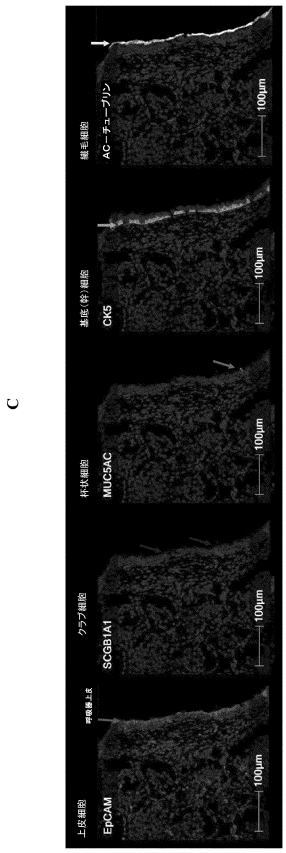
【図３９Ａ】



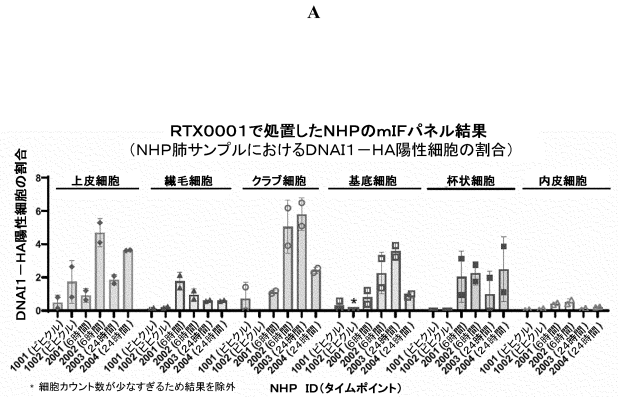
【図３９Ｂ】



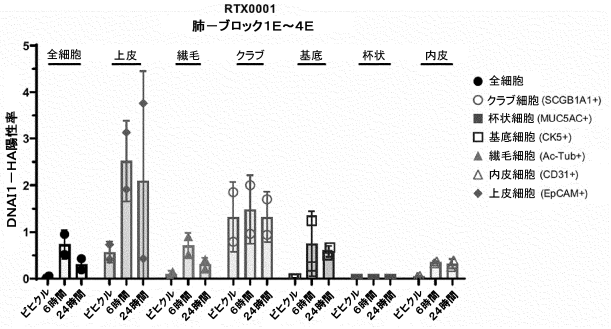
【図３９Ｃ】



【図４０Ａ】



【図４０Ｂ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/021442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/12(2006.01)i; **A61K 9/00**(2006.01)i; **A61K 47/24**(2006.01)i; **A61K 47/28**(2006.01)i; **A61K 48/00**(2006.01)i; **A61K 9/51**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/12(2006.01); A61K 31/7105(2006.01); A61K 48/00(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models
Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO Internal), STN (Registry, Caplus), google & keyword: aerosol composition, therapeutic agent, ionizable cationic lipid, selective organ targeting (SORT)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020-051220 A1 (THE BOARD OF THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 12 March 2020 (2020-03-12) paragraphs [0032]-[0034], [0036], [0061]; claims 1, 3, 5, 7, 11, 12, 26, 30, 31	1-3,106,107
X	WO 2020-051223 A1 (THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 12 March 2020 (2020-03-12) paragraphs [0032]-[0034], [0036], [0068]; claims 1, 3-5, 7, 11, 12, 16	1-3,106,107
X	CHENG, Q. et al., "Selective organ targeting (SORT) nanoparticles for tissue-specific mRNA delivery and CRISPR–Cas gene editing", Nature nanotechnology, 06 April 2020, Vol. 15, No. 4, pages 313-320 abstract; pages 313-315; figures 1b, 2a	1-3,106,107
X	GRAHAM, C. et al., "CRISPR/Cas9 gene editing therapies for cystic fibrosis", Expert opinion on biological therapy, 02 February 2021 (on-line), Vol. 21, No. 6, pages 767-780 pages 767-770	1-3,106,107

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 July 2022	**07 July 2022**
Name and mailing address of the ISA/KR **Korean Intellectual Property Office** **189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon** **35208, Republic of Korea** Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Authorized officer **HEO, Joo Hyung** Telephone No. **+82-42-481-5373**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/021442

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WEI, T. et al., "Systemic nanoparticle delivery of CRISPR-Cas9 ribonucleoproteins for effective tissue specific genome editing", Nature communications, 2020, Vol. 11, Article No. 3232, pages 1-12 pages 1-5	1-3,106,107

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/021442

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **50-105, 112-119**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 50-105 and 112-119 pertain to methods for treatment of the human body therapy; as well as diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Search Authority is not required to search, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).

2. ☑ Claims Nos.: **12,14,18,20-23,29,31,35,37,39,48,49,58,60,63-69,74-79,83,84,87-91,98**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims 12, 14, 18, 20-23, 29, 31, 35, 37, 39, 48, 49, 58, 60, 63-69, 74-79, 83, 84, 87-91 and 98 refer to claims which are not searchable due to not being drafted in accordance with the third sentence of Rule 6.4(a).

3. ☑ Claims Nos.: **4-11, 13, 15-17, 19, 24-28, 30, 32-34, 36, 38, 40-47, 55-57, 59, 61, 62, 70-73, 80-82, 85, 86, 92-97, 99-105, 108-111, 115-119**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2022/021442

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020-051220	A1	12 March 2020	AU	2019-335055	A1	25 March 2021
				CA	3111483	A1	12 March 2020
				CN	112930198	A	08 June 2021
				EP	3846857	A1	14 July 2021
				GB	2592504	A	01 September 2021
				GB	2600800	A	11 May 2022
				JP	2021-535226	A	16 December 2021
				US	2022-0071916	A1	10 March 2022
				WO	2020-051220	A8	22 April 2021
WO	2020-051223	A1	12 March 2020	AU	2021-336679	A1	25 March 2021
				CA	3111484	A1	12 March 2020
				CN	112996519	A	18 June 2021
				EP	3846822	A1	14 July 2021
				GB	2592505	A	01 September 2021
				JP	2021-535227	A	16 December 2021
				US	11229609	B2	25 January 2022
				US	11304911	B2	19 April 2022
				US	2021-0259980	A1	26 August 2021
				US	2021-0401762	A1	30 December 2021
				US	2022-0133637	A1	05 May 2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/18 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18		
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｋ	*31/713(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/713		
Ａ６１Ｋ	*31/7105(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7105		
Ａ６１Ｋ	*31/7088(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7088		
Ａ６１Ｋ	*31/711(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/711		
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｋ	*47/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/20		
Ａ６１Ｋ	*47/22 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22		
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*37/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*31/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/00		
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		
Ａ６１Ｐ	*21/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/04		
Ａ６１Ｐ	*3/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00		

(32)優先日　令和4年2月1日(2022.2.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

Ｅ ＵＮＩＶＥＲＳＩＴＹ ＯＦ ＴＥＸＡＳ ＳＹＳＴＥＭ
アメリカ合衆国 ７８７０１ テキサス州，オースティン，ウェスト ７番 ストリート ２１０
２１０ Ｗｅｓｔ ７ｔｈ Ｓｔｒｅｅｔ Ａｕｓｔｉｎ，Ｔｅｘａｓ ７８７０１ Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100114890
弁理士　アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
(74)代理人　100098501
弁理士　森田 拓
(74)代理人　100116403
弁理士　前川 純一
(74)代理人　100134315
弁理士　永島 秀郎
(74)代理人　100162880
弁理士　上島 類
(72)発明者　ミルコ ヘニッグ
アメリカ合衆国 カリフォルニア メンローパーク オブライエン ドライヴ １１４０ ケア・オブ リコード セラピューティクス，インク．
(72)発明者　ヴラディーミル ハリトノフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア メンローパーク オブライエン ドライヴ １１４０ ケア・オブ リコード セラピューティクス，インク．
(72)発明者　ブランドン ウストマン
アメリカ合衆国 カリフォルニア メンローパーク オブライエン ドライヴ １１４０ ケア・オブ

リコード セラピューティクス，インク．
(72)発明者 ジャクソン イービー
アメリカ合衆国 カリフォルニア メンローパーク オブライエン ドライヴ １１４０ ケア・オブ リコード セラピューティクス，インク．
(72)発明者 ランパ バッタチャルジー
アメリカ合衆国 カリフォルニア メンローパーク オブライエン ドライヴ １１４０ ケア・オブ リコード セラピューティクス，インク．
(72)発明者 ダニエル シーグウォート
アメリカ合衆国 テキサス オースティン ウェスト セヴンス ストリート ２１０ ケア・オブ ザ ボード オブ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ テキサス システム

Ｆターム（参考） 4C076 AA24 AA93 AA95 BB27 CC15 CC29 DD49 DD55 DD60 DD63
DD70 EE13 EE23
4C084 AA13 AA17 MA05 MA13 MA56 NA13 ZA591 ZA592 ZA751 ZA752
ZA941 ZA942 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZB311
ZB312 ZC211 ZC212
4C086 AA01 AA02 EA16 MA03 MA05 MA13 MA56 NA13 ZA59 ZA75
ZA94 ZB08 ZB11 ZB21 ZB26 ZB31 ZC21