【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和6年11月22日(2024.11.22)

【国際公開番号】WO2022/101469
【公表番号】特表2023-549265(P2023-549265A)
【公表日】令和5年11月22日(2023.11.22)
【年通号数】公開公報(特許)2023-220
【出願番号】特願2023-528665(P2023-528665)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　9/51(2006.01)
Ａ６１Ｋ47/28(2006.01)
Ａ６１Ｋ47/26(2006.01)
Ａ６１Ｋ47/18(2017.01)
Ａ６１Ｋ47/34(2017.01)
Ａ６１Ｋ47/24(2006.01)
Ａ６１Ｋ31/7105(2006.01)
Ａ６１Ｐ37/04(2006.01)
Ａ６１Ｋ48/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ31/14(2006.01)
Ａ６１Ｋ39/215(2006.01)
Ｃ１２Ｎ15/88(2006.01)
Ｃ１２Ｎ15/13(2006.01)
Ｃ１２Ｎ15/50(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　9/51
Ａ６１Ｋ47/28
Ａ６１Ｋ47/26
Ａ６１Ｋ47/18
Ａ６１Ｋ47/34
Ａ６１Ｋ47/24
Ａ６１Ｋ31/7105
Ａ６１Ｐ37/04
Ａ６１Ｋ48/00
Ａ６１Ｐ31/14
Ａ６１Ｋ39/215
Ｃ１２Ｎ15/88　　Ｚ
Ｃ１２Ｎ15/13　　ＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ15/50

【手続補正書】
【提出日】令和6年11月14日(2024.11.14)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、

ｉ)１以上のｍＲＮＡを含むペイロード；
ii)カチオン性脂質、中性脂質、ポリマーコンジュゲート脂質およびステロイドを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；または
約５％ｗ／ｖの濃度のスクロースおよび約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)Ｔｒｉｓ緩衝液であって、ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まない；またはii)６ｍｇ／ｍｌ塩化ナトリウムを含む、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含む、製剤。
【請求項２】
成分ｂ)が約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロースであり；そして成分ｃ)が塩化ナトリウムを実質的に含まず、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液である、請求項１の製剤。
【請求項３】
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡを含むペイロード；
ii)カチオン性脂質、中性脂質、ポリマーコンジュゲート脂質およびステロイドを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；または
約５％ｗ／ｖの濃度のスクロースおよび約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液；または
塩化ナトリウムを実質的に含まず、約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液
を含む、製剤。
【請求項４】
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡを含むペイロード；
ii)カチオン性脂質、中性脂質、ポリマーコンジュゲート脂質およびステロイドルを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)ＰＢＳ緩衝液であって、ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まない；またはii)６ｍｇ／ｍｌ塩化ナトリウムを含む、ＰＢＳ緩衝液
を含む、製剤。
【請求項５】
成分ｃ)が６ｍｇ／ｍｌ塩化ナトリウムを含むＰＢＳ緩衝液である、請求項４の製剤。
【請求項６】
凍結製剤である、請求項１～５の何れかの製剤。
【請求項７】
治療に使用するために投与前に希釈される、請求項１～５の何れかの製剤であって、成分ａ)ＬＮＰが
ｉ)約０．５ｍｇ／ｍｌの濃度の１以上のｍＲＮＡ；
ii)中性脂質；
iii)ポリマーコンジュゲート脂質；
iv)カチオン性脂質；および
ｖ)ステロイド
を含む、製剤。
【請求項８】
対象における細胞に核酸を送達するための、請求項１～７の何れかの製剤。

【請求項９】
対象における免疫応答を誘導するための、請求項１～８の何れかの製剤。
【請求項１０】
免疫応答がｍＲＮＡによりコードされるウイルス抗原またはそのエピトープに対するものである、請求項９の製剤。
【請求項１１】
ウイルス抗原がコロナウイルス抗原である、請求項１０の製剤。
【請求項１２】
コロナウイルスがＳＡＲＳ－ＣｏＶ２ウイルスである、請求項１１の製剤。
【請求項１３】
抗原がＳタンパク質を含む、請求項１１の製剤。
【請求項１４】
１以上のｍＲＮＡが１以上のポリペプチドをコードする、請求項１～１３の何れかの製剤。
【請求項１５】
１以上のポリペプチドが対象における抗原に対する免疫応答を誘導するエピトープを含む、請求項１４の製剤。
【請求項１６】
１以上のｍＲＮＡが対象における抗原に対する免疫応答を誘導するエピトープを含む、請求項１～１５の何れかの製剤。
【請求項１７】
１以上のＲＮＡが自己増幅ＲＮＡ分子を含む、請求項１～１６の何れかの製剤。
【請求項１８】
１以上のＲＮＡが修飾ＲＮＡ分子または非修飾ＲＮＡ分子を含む、請求項１～１７の何れかの製剤。
【請求項１９】
１以上のＲＮＡが非修飾ウリジンＲＮＡ分子を含む、請求項１８の製剤。
【請求項２０】
１以上のＲＮＡがヌクレオシド修飾ＲＮＡ分子を含む、請求項１８の製剤。
【請求項２１】
(ｉ)１以上のポリペプチドの少なくとも１個が配列番号１または７のＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２Ｓタンパク質由来である；
(ii)１以上のポリペプチドの少なくとも１個が配列番号１または７のＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２Ｓタンパク質と少なくとも８５％配列同一性を含む；
(iii)１以上のポリペプチドの少なくとも１個が配列番号１または７の完全長ＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２Ｓタンパク質を含む；
(iv)１以上のポリペプチドの少なくとも１個が配列番号１または７のＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２Ｓタンパク質の受容体結合ドメイン(ＲＢＤ)と少なくとも８５％配列同一性を含む；または
(ｖ)１以上のポリペプチドの少なくとも１個が配列番号１または７のＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２Ｓタンパク質の受容体結合ドメイン(ＲＢＤ)を含む、
請求項１４の製剤。
【請求項２２】
１以上のｍＲＮＡがＬＮＰと関連するまたは封入されている、請求項１～２１の何れかの製剤。
【請求項２３】
(ｉ)１μｇ～１００μｇのｍＲＮＡ；または
(ii)６０μｇ未満のｍＲＮＡ
を含む、請求項１～２２の何れかの製剤。
【請求項２４】

請求項１の製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡを含むペイロード；
ii)カチオン性脂質、中性脂質、ポリマーコンジュゲート脂質およびステロイドを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)Ｔｒｉｓ緩衝液であって、ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まない；またはii)６ｍｇ／ｍｌ塩化ナトリウムを含む、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液；および
ii)約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；または
約５％ｗ／ｖの濃度のスクロースおよび約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース
を含むものである、工程
を含む、方法。
【請求項２５】
工程ｂ)において、第二緩衝液系が
ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液；
ii)約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース
を含む、請求項２４の方法。
【請求項２６】
請求項３の製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡを含むペイロード；
ii)カチオン性脂質、中性脂質、ポリマーコンジュゲート脂質およびステロイドを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液；または
塩化ナトリウムを実質的に含まず、約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液；および
ii)約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；または
約５％ｗ／ｖの濃度のスクロースおよび約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース
を含むものである、工程
を含む、方法。
【請求項２７】
請求項４の製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡを含むペイロード；
ii)カチオン性脂質、中性脂質、ポリマーコンジュゲート脂質およびステロイドを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)ＰＢＳ緩衝液であって、ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まない；またはii)６ｍｇ／ｍｌ塩化ナトリウムを含む、ＰＢＳ緩衝液；および
ii)約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース
を含むものである、工程
を含む、方法。
【請求項２８】
工程ｂ)において、第二緩衝液系が
ｉ)６ｍｇ／ｍｌ塩化ナトリウムを含む、ＰＢＳ緩衝液

を含む、請求項２７の方法。
【請求項２９】
第一緩衝液系が約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロースを含む、請求項２８の方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００８１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００８１】
抗体剤：ここで使用する用語「抗体剤」は、特定の抗原に特異的に結合する薬剤をいう。ある実施態様において、本用語は、特異的結合をさせるのに十分な免疫グロブリン構造要素を含む、あらゆるポリペプチドまたはポリペプチド複合体を包含する。例示的抗体剤は、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、抗体剤は、マウス、ウサギ、霊長類またはヒト抗体に特徴的な１以上の定常領域配列を含み得る。ある実施態様において、抗体剤は、当分野で知られるとおり、ヒト化、霊長類化、キメラなどの１以上の配列要素を含み得る。多くの実施態様において、用語「抗体剤」は、別の提示で抗体構造的および機能的性質を利用するための、当分野で知られるまたは開発された構築物または形式の１以上をいうために使用される。例えば、実施態様において、本発明で使用される抗体剤は、インタクトＩｇＡ、ＩｇＧ、ＩｇＥまたはＩｇＭ抗体；二または多特異的抗体(例えば、Ｚｙｂｏｄｙ(登録商標)など)；Ｆａｂフラグメント、Ｆａｂ’フラグメント、Ｆ(ａｂ’)２フラグメント、Ｆｄ’フラグメント、Ｆｄフラグメントおよび単離ＣＤＲまたはそれらのセットなどの抗体フラグメント；一本鎖Ｆｖｓ；ポリペプチド－Ｆｃ融合体；単一ドメイン抗体(例えば、ＩｇＮＡＲなどのサメ単一ドメイン抗体またはそのフラグメント)；ラクダ科抗体；マスクされた抗体(例えば、Ｐｒｏｂｏｄｙ(登録商標))；小モジュール免疫薬(Small Modular ImmunoPharmaceuticals)(「ＳＭＩＰＴＭ」)；一本鎖またはタンデム二重特異性抗体(Ｔａｎｄ Ａｂ(登録商標))；ＶＨＨ；アンチカリン(登録商標)；Ｎａｎｏｂｏｄｙ(登録商標)ミニボディ；ＢｉＴＥ(登録商標)；アンキリン反復タンパク質またはＤＡＲＰＩＮ(登録商標)；アビマー(登録商標)；ＤＡＲＴ；ＴＣＲ様抗体；アドネクチン(登録商標)；アフィリン(登録商標)；トランスボディ(登録商標)；Ａｆｆｉｂｏｄｙ(登録商標)；ＴｒｉｍｅｒＸ(登録商標)；微小タンパク質；フィノマー(登録商標)、センチリン(登録商標)；およびＫＡＬＢＩＴＯＲ(登録商標)を含むが、これらに限定されないものから選択される、形式である。ある実施態様において、抗体は、天然に生じたならば、有している共有結合性修飾(例えば、グリカンの結合)を欠き得る。ある実施態様において、抗体は共有結合性修飾(例えば、グリカンの結合、ペイロード[例えば、検出可能部分、治療部分、触媒部分など]または他のペンダント基[例えば、ポリ－エチレングリコールなど])を有し得る。多くの実施態様において、抗体剤は、アミノ酸配列が当業者により相補性決定領域(ＣＤＲ)として認識される１以上の構造要素を含む、ポリペプチドであるかまたはそれを含む；ある実施態様において、抗体剤は、アミノ酸配列が、参照抗体に見られるのと実質的に同一である少なくとも１個のＣＤＲ(例えば、少なくとも１個の重鎖ＣＤＲおよび／または少なくとも１個の軽鎖ＣＤＲ)を含む、ポリペプチドであるかまたはそれを含む。ある実施態様において、含まれるＣＤＲは、参照ＣＤＲと比較して配列が同一であるかまたは１～５アミノ酸置換を含む点で、参照ＣＤＲと実質的に同一である。ある実施態様において、含まれるＣＤＲは、参照ＣＤＲと少なくとも８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を示す点で、参照ＣＤＲと実質的に同一である。ある実施態様において、含まれるＣＤＲは、参照ＣＤＲと少なくとも９６％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％配列同一性を示す点で、参照ＣＤＲと実質的に同一である。ある実施態様において、含まれるＣＤＲは、包含されるＣＤＲ内の少なくとも１個のアミノ酸が、参照ＣＤＲと比較して欠失、付加または置換されているが、包含されるＣＤＲが他の点では

参照ＣＤＲと同一であるアミノ酸配列を有する点で、参照ＣＤＲと実質的に同一である。ある実施態様において、含まれるＣＤＲは、包含されるＣＤＲ内の１～５アミノ酸が参照ＣＤＲと比較して欠失、付加または置換されるが、包含されるＣＤＲが他の点では参照ＣＤＲと同一であるアミノ酸配列を有する点で、参照ＣＤＲと実質的に同一である。ある実施態様において、含まれるＣＤＲは、包含されるＣＤＲ内の少なくとも１個のアミノ酸が参照ＣＤＲと比較して置換されるが、包含されるＣＤＲが他の点では参照ＣＤＲと同一であるアミノ酸配列を有する点で、参照ＣＤＲと実質的に同一である。ある実施態様において、含まれるＣＤＲは、包含されるＣＤＲ内の１～５アミノ酸が参照ＣＤＲと比較して欠失、付加または置換されるが、包含されるＣＤＲが他の点では参照ＣＤＲと同一であるアミノ酸配列を有する点で、参照ＣＤＲと実質的に同一である。ある実施態様において、抗体剤は、アミノ酸配列が当業者により免疫グロブリン可変ドメインとして認識される構造要素を含む、ポリペプチドであるかまたはそれを含む。ある実施態様において、抗体剤は、免疫グロブリン結合ドメインと相同または大部分は相同である結合ドメインを有する、ポリペプチドタンパク質である。

【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１５９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１５９】
ある実施態様において、コードされるポリペプチドは、対象における免疫応答を誘導および／または増強するポリペプチドであるかまたはそれを含む。ある実施態様において、コードされるポリペプチドは、免疫グロブリン剤(例えば、抗体および／またはＴ細胞受容体など)により特異的に結合される少なくとも１個のエピトープであるかまたはそれを含む。

【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２８３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２８３】
利用した凍結乾燥手順は、０.５℃／分で実施した、凍結工程中の冷却および加温勾配を含んだ。製剤を、関連製剤のＴｇを下回る温度で凍結した。何らかの特定の理論に拘束されることを願わないが、－１０℃のアニール温度を選択し、製剤の融点未満の温度に製品を維持しながら、等温保持中のオストヴァルト熟成を最大化し(そしてそれにより氷結晶のサイズを増大し)、ケーキ抵抗を減少した。二次乾燥への傾斜率は０.２℃／分であった。

本発明は、さらに以下の態様を包含する。

１.

ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、

ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；

ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質

を含むＬＮＰ；および

ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；

ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液

を含む、製剤。

２．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含む、凍結製剤。
３．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；およびｂ)乾燥前製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、乾燥前製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含む、乾燥製剤。
４．製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液；および
ii)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロースを含むものである、工程
を含む、方法。
５．さらに
ｃ)製剤を凍結する工程
を含む、項４の方法。
６．さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項４の方法。
７．投薬形態を調製する方法であって、
ａ)項１の製剤を希釈する工程；
ｂ)項２の製剤を解凍および希釈する工程；および／または
ｃ)項３の製剤を再懸濁および希釈する工程
を含む、方法。
８．それを必要とする対象に投薬形態を投与することをさらに含む、項７の方法。

９．対象がｍＲＮＡの発現産物を必要とする、項８の方法。
１０．投薬形態の製剤を投与する工程を含む、方法であって、該製剤が
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)約０．５ｍｇ／ｍｌの濃度のｍＲＮＡ；
ii)約７．１７ｍｇ／ｍｌの濃度の((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；
iii)約０．８９ｍｇ／ｍｌの濃度の２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；
iv)約１．５６ｍｇ／ｍｌの濃度のジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；
ｖ)約３．１ｍｇ／ｍｌの濃度のコレステロール
を含むＬＮＰ；
ｂ)約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含み；
ここで、製剤が投与前に投薬形態に希釈される、方法。
１１．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含む、製剤。
１２．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含む、凍結製剤。
１３．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)乾燥前製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、乾燥前製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩

衝液
を含む、乾燥製剤。
１４．製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液；および
ii)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース
を含むものである、工程
を含む、方法。
１５．さらに
ｃ)製剤を凍結する工程
を含む、項１４の方法。
１６．さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項１４の方法。
１７．投薬形態を調製する方法であって、
ａ)項１１の製剤を希釈する工程；
ｂ)項１２の製剤を解凍および希釈する工程；および／または
ｃ)項１３の製剤を再懸濁および希釈する工程
を含む、方法。
１８．それを必要とする対象に投薬形態を投与することをさらに含む、項１７の方法。
１９．対象がｍＲＮＡの発現産物を必要とする、項１８の方法。
２０．投薬形態の製剤を投与する工程を含む、方法であって、該製剤が
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)約０.５ｍｇ／ｍｌの濃度のｍＲＮＡ；
ii)約７.１７ｍｇ／ｍｌの濃度の((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；
iii)約０.８９ｍｇ／ｍｌの濃度の２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；
iv)約１.５６ｍｇ／ｍｌの濃度のジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；
ｖ)約３.１ｍｇ／ｍｌの濃度のコレステロール
を含むＬＮＰ；
ｂ)約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含み；
ここで、製剤が投与前に投薬形態に希釈される、方法。
２１．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデ

シルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含む、製剤。
２２．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含む、凍結製剤。
２３．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)乾燥前製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)乾燥前製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、乾燥前製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含む、乾燥製剤。
２４．製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液；
ii)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；および
iii)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース
を含むものである、工程
を含む、方法。
２５．さらに

ｃ)製剤を凍結する工程
を含む、項２４の方法。
２６．さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項２４の方法。
２７．投薬形態を調製する方法であって、
ａ)項２１の製剤を希釈する工程
を含むＬＮＰ；
ｂ)項２２の製剤を解凍および希釈する工程；および／または
ｃ)項２３の製剤を再懸濁および希釈する工程
を含む、方法。
２８．それを必要とする対象に投薬形態を投与することをさらに含む、項２７の方法。
２９．対象がｍＲＮＡの発現産物を必要とする、項２８の方法。
３０．投薬形態の製剤を投与する工程を含む、方法であって、該製剤が
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)約０.５ｍｇ／ｍｌの濃度のｍＲＮＡ；
ii)約７.１７ｍｇ／ｍｌの濃度の((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；
iii)約０.８９ｍｇ／ｍｌの濃度の２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；
iv)約１.５６ｍｇ／ｍｌの濃度のジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；
ｖ)約３.１ｍｇ／ｍｌの濃度のコレステロール
を含むＬＮＰ；
ｂ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含み；
ここで、製剤が投与前に投薬形態に希釈される、方法。
３１．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含む、製剤。
３２．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；

ｃ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液を含む、凍結製剤。
３３．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
　ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
　ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)乾燥前製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)乾燥前製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含む、乾燥製剤。
３４．製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
　ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
　ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液；および
ii)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロースを含むものである、工程
を含む、方法。
３５．さらに
ｃ)製剤を凍結する工程
を含む、項３４の方法。
３６．さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項３４の方法。
３７．投薬形態を調製する方法であって、
ａ)項３１の製剤を希釈する工程；
ｂ)項３２の製剤を解凍および希釈する工程；および／または
ｃ)項３３の製剤を再懸濁および希釈する工程
を含む、方法。
３８．それを必要とする対象に投薬形態を投与することをさらに含む、項３７の方法。
３９．対象がｍＲＮＡの発現産物を必要とする、項３８の方法。
４０．投薬形態の製剤を投与する工程を含む、方法であって、該製剤が
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
　ｉ)約０.５ｍｇ／ｍｌの濃度のｍＲＮＡ；
　ii)約７.１７ｍｇ／ｍｌの濃度の((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；
　iii)約０.８９ｍｇ／ｍｌの濃度の２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；
　iv)約１.５６ｍｇ／ｍｌの濃度のジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；

ｖ)約３．１ｍｇ／ｍｌの濃度のコレステロール
を含むＬＮＰ；
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液を含み；
ここで、製剤が投与前に投薬形態に希釈される、方法。
４１．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１．５：３～約９：１：２：３．５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６，１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液を含む、製剤。
４２．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１．５：３～約９：１：２：３．５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６，１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液を含む、凍結製剤。
４３．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１．５：３～約９：１：２：３．５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６，１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)乾燥前製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)乾燥前製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含む、乾燥製剤。
４４．製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１．５：３～約９：１：２：３．５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６，１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)

；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
；および
ii)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース
を含むものである、工程
を含む、方法。
４５．さらに
ｃ)製剤を凍結する工程
を含む、項４４の方法。
４６．さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項４４の方法。
４７．投薬形態を調製する方法であって、
ａ)項４１の製剤を希釈する工程；
ｂ)項４２の製剤を解凍および希釈する工程；および／または
ｃ)項４３の製剤を再懸濁および希釈する工程
を含む、方法。
４８．それを必要とする対象に投薬形態を投与することをさらに含む、項４７の方法。
４９．対象がｍＲＮＡの発現産物を必要とする、項４８の方法。
５０．投薬形態の製剤を投与する工程を含む、方法であって、該製剤が
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
　ｉ)約０.５ｍｇ／ｍｌの濃度のｍＲＮＡ；
　ii)約７.１７ｍｇ／ｍｌの濃度の((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；
　iii)約０.８９ｍｇ／ｍｌの濃度の２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；
　iv)約１.５６ｍｇ／ｍｌの濃度のジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；
　ｖ)約３.１ｍｇ／ｍｌの濃度のコレステロール
を含むＬＮＰ；
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液を含み；
ここで、製剤が投与前に投薬形態に希釈される、方法。
５１．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
　ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
　ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液を含む、製剤。
５２．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、

ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液を含む、凍結製剤。
５３．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)乾燥前製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)乾燥前製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)乾燥前製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含む、乾燥製剤。
５４．製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液；
ii)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；および
iii)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース
を含むものである、工程
を含む、方法。
５５．さらに
ｃ)製剤を凍結する工程
を含む、項５４の方法。
５６．さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項５４の方法。
５７．投薬形態を調製する方法であって、
ａ)項５１の製剤を希釈する工程；
ｂ)項５２の製剤を解凍および希釈する工程；および／または

ｃ)項５３の製剤を再懸濁および希釈する工程
を含む、方法。
５８．それを必要とする対象に投薬形態を投与することをさらに含む、項５７の方法。
５９．対象がｍＲＮＡの発現産物を必要とする、項５８の方法。
６０．投薬形態の製剤を投与する工程を含む、方法であって、該製剤が
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)約０.５ｍｇ／ｍｌの濃度のｍＲＮＡ；
ii)約７.１７ｍｇ／ｍｌの濃度の((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；
iii)約０.８９ｍｇ／ｍｌの濃度の２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；
iv)約１.５６ｍｇ／ｍｌの濃度のジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；
ｖ)約３.１ｍｇ／ｍｌの濃度のコレステロール
を含むＬＮＰ；
ｂ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ 塩化ナトリウムを含み、約１０ｍＭの濃度であるＴｒｉｓ緩衝液
を含み；
ここで、製剤が投与前に投薬形態に希釈される、方法。
６１．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液
を含む、製剤。
６２．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液
を含む、凍結製剤。
６３．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)

；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)乾燥前製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、乾燥前製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液
を含む、乾燥製剤。
６４．製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液；および
ii)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース
を含むものである、工程
を含む、方法。
６５．さらに
ｃ)製剤を凍結する工程
を含む、項６４の方法。
６６．さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項６４の方法。
６７．投薬形態を調製する方法であって、
ａ)項６１の製剤を希釈する工程；
ｂ)項６２の製剤を解凍および希釈する工程；および／または
ｃ)項６３の製剤を再懸濁および希釈する工程
を含む、方法。
６８．それを必要とする対象に投薬形態を投与することをさらに含む、項６７の方法。
６９．対象がｍＲＮＡの発現産物を必要とする、項６８の方法。
７０．投薬形態の製剤を投与する工程を含む、方法であって、該製剤が
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)約０.５ｍｇ／ｍｌの濃度のｍＲＮＡ；
ii)約７.１７ｍｇ／ｍｌの濃度の((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；
iii)約０.８９ｍｇ／ｍｌの濃度の２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；
iv)約１.５６ｍｇ／ｍｌの濃度のジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；
ｖ)約３.１ｍｇ／ｍｌの濃度のコレステロール
を含むＬＮＰ；
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液
を含み；
ここで、製剤が投与前に投薬形態に希釈される、方法。
７１．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；

ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液
を含む、製剤。
７２.
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液
を含む、凍結製剤。
７３.
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)乾燥前製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、乾燥前製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液
を含む、乾燥製剤。
７４.製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液；および
ii)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース
を含むものである、工程
を含む、方法。
７５.さらに
ｃ)製剤を凍結する工程

を含む、項７４の方法。
７６．さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項７４の方法。
７７．投薬形態を調製する方法であって、
ａ)項７１の製剤を希釈する工程；
ｂ)項７２の製剤を解凍および希釈する工程；および／または
ｃ)項７３の製剤を再懸濁および希釈する工程
を含む、方法。
７８．それを必要とする対象に投薬形態を投与することをさらに含む、項７７の方法。
７９．対象がｍＲＮＡの発現産物を必要とする、項７８の方法。
８０．投薬形態の製剤を投与する工程を含む、方法であって、該製剤が
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)約０.５ｍｇ／ｍｌの濃度のｍＲＮＡ；
ii)約７.１７ｍｇ／ｍｌの濃度の((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；
iii)約０.８９ｍｇ／ｍｌの濃度の２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；
iv)約１.５６ｍｇ／ｍｌの濃度のジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；
ｖ)約３.１ｍｇ／ｍｌの濃度のコレステロール
を含むＬＮＰ；
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液
を含み；
ここで、製剤が投与前に投薬形態に希釈される、方法。
８１．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液
を含む、製剤。
８２．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液

を含む、凍結製剤。
８３．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)乾燥前製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)乾燥前製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、乾燥前製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液
を含む、乾燥製剤。
８４．製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液；
ii)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；および
iii)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース
を含むものである、工程
を含む、方法。
８５．さらに
ｃ)製剤を凍結する工程
を含む、項８４の方法。
８６．さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項８４の方法。
８７．投薬形態を調製する方法であって、
ａ)項８１の製剤を希釈する工程；
ｂ)項８２の製剤を解凍および希釈する工程；および／または
ｃ)項８３の製剤を再懸濁および希釈する工程
を含む、方法。
８８．それを必要とする対象に投薬形態を投与することをさらに含む、項８７の方法。
８９．対象がｍＲＮＡの発現産物を必要とする、項８８の方法。
９０．投薬形態の製剤を投与する工程を含む、方法であって、該製剤が
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)約０.５ｍｇ／ｍｌの濃度のｍＲＮＡ；
ii)約７.１７ｍｇ／ｍｌの濃度の((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；
iii)約０.８９ｍｇ／ｍｌの濃度の２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；
iv)約１.５６ｍｇ／ｍｌの濃度のジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；

ｖ)約３．１ｍｇ／ｍｌの濃度のコレステロール
を含むＬＮＰ；
ｂ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨｉｓ緩衝液
を含み；
ここで、製剤が投与前に投薬形態に希釈される、方法。
９１．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１．５：３～約９：１：２：３．５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６，１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液
を含む、製剤。
９２．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１．５：３～約９：１：２：３．５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６，１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液
を含む、凍結製剤。
９３．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１．５：３～約９：１：２：３．５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６，１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)乾燥前製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、乾燥前製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液
を含む、乾燥製剤。
９４．製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１．５：３～約９：１：２：３．５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６，１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ，Ｎ－ジテトラデ

シルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液；および
ii)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース
を含むものである、工程
を含む、方法。
９５．さらに
ｃ)製剤を凍結する工程
を含む、項９４の方法。
９６．さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項９４の方法。
９７．投薬形態を調製する方法であって、
ａ)項９１の製剤を希釈する工程；
ｂ)項９２の製剤を解凍および希釈する工程；および／または
ｃ)項９３の製剤を再懸濁および希釈する工程
を含む、方法。
９８．それを必要とする対象に投薬形態を投与することをさらに含む、項９７の方法。
９９．対象がｍＲＮＡの発現産物を必要とする、項９８の方法。
１００．投薬形態の製剤を投与する工程を含む、方法であって、該製剤が
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)約０．５ｍｇ／ｍｌの濃度のｍＲＮＡ；
ii)約７．１７ｍｇ／ｍｌの濃度の((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；
iii)約０．８９ｍｇ／ｍｌの濃度の２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；
iv)約１．５６ｍｇ／ｍｌの濃度のジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；
ｖ)約３．１ｍｇ／ｍｌの濃度のコレステロール
を含むＬＮＰ；
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液を含み；
ここで、製剤が投与前に投薬形態に希釈される、方法。
１０１．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１．５：３～約９：１：２：３．５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液を含む、製剤。
１０２．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、

ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液
を含む、凍結製剤。
１０３.
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)乾燥前製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、乾燥前製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液
を含む、乾燥製剤。
１０４.製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液；および
ii)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース
を含むものである、工程
を含む、方法。
１０５.さらに
ｃ)製剤を凍結する工程
を含む、項１０４の方法。
１０６.さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項１０４の方法。
１０７.投薬形態を調製する方法であって、
ａ)項１０１の製剤を希釈する工程；
ｂ)項１０２の製剤を解凍および希釈する工程；および／または
ｃ)項１０３の製剤を再懸濁および希釈する工程
を含む、方法。
１０８.それを必要とする対象に投薬形態を投与することをさらに含む、項１０７の方法

。
１０９．対象がｍＲＮＡの発現産物を必要とする、項１０８の方法。
１１０．投薬形態の製剤を投与する工程を含む、方法であって、該製剤が
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)約０．５ｍｇ／ｍｌの濃度のｍＲＮＡ；
ii)約７．１７ｍｇ／ｍｌの濃度の((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；
iii)約０．８９ｍｇ／ｍｌの濃度の２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；
iv)約１．５６ｍｇ／ｍｌの濃度のジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；
ｖ)約３．１ｍｇ／ｍｌの濃度のコレステロール
を含むＬＮＰ；
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液を含み；
ここで、製剤が投与前に投薬形態に希釈される、方法。
１１１．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１．５：３～約９：１：２：３．５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液を含む、製剤。
１１２．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１．５：３～約９：１：２：３．５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液を含む、凍結製剤。
１１３．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１．５：３～約９：１：２：３．５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質

を含むＬＮＰ；および
ｂ)乾燥前製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)乾燥前製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、乾燥前製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液
を含む、乾燥製剤。
１１４．製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液；
ii)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；および
iii)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース
を含むものである、工程
を含む、方法。
１１５．さらに
ｃ)製剤を凍結する工程
を含む、項１１４の方法。
１１６．さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項１１４の方法。
１１７．投薬形態を調製する方法であって、
ａ)項１１１の製剤を希釈する工程；
ｂ)項１１２の製剤を解凍および希釈する工程；および／または
ｃ)項１１３の製剤を再懸濁および希釈する工程
を含む、方法。
１１８．それを必要とする対象に投薬形態を投与することをさらに含む、項１１７の方法。
１１９．対象がｍＲＮＡの発現産物を必要とする、項１１８の方法。
１２０．投薬形態の製剤を投与する工程を含む、方法であって、該製剤が
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)約０.５ｍｇ／ｍｌの濃度のｍＲＮＡ；
ii)約７.１７ｍｇ／ｍｌの濃度の((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；
iii)約０.８９ｍｇ／ｍｌの濃度の２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；
iv)約１.５６ｍｇ／ｍｌの濃度のジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；
ｖ)約３.１ｍｇ／ｍｌの濃度のコレステロール
を含むＬＮＰ；
ｂ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約５％ｗ／ｖの濃度のトレハロース；
ｄ)塩化ナトリウムを実質的に含まず、製剤中約１０ｍＭの濃度であるＨＥＰＥＳ緩衝液
を含み；
ここで、製剤が投与前に投薬形態に希釈される、方法。

１２１．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まないＰＢＳ緩衝液
を含む、製剤。
１２２．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まないＰＢＳ緩衝液
を含む、凍結製剤。
１２３．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)乾燥前製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まないＰＢＳ緩衝液
を含む、乾燥製剤。
１２４．製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)塩化ナトリウムを実質的に含まないＰＢＳ緩衝液；および
ii)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース
を含むものである、工程
を含む、方法。

１２５．さらに
ｃ)製剤を凍結する工程
を含む、項１２４の方法。
１２６．さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項１２４の方法。
１２７．投薬形態を調製する方法であって、
ａ)項１２１の製剤を希釈する工程；
ｂ)項１２２の製剤を解凍および希釈する工程；および／または
ｃ)項１２３の製剤を再懸濁および希釈する工程
を含む、方法。
１２８．それを必要とする対象に投薬形態を投与することをさらに含む、項１２７の方法。
１２９．対象がｍＲＮＡの発現産物を必要とする、項１２８の方法。
１３０．投薬形態の製剤を投与する工程を含む、方法であって、該製剤が
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)約０.５ｍｇ／ｍｌの濃度のｍＲＮＡ；
ii)約７.１７ｍｇ／ｍｌの濃度の((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；
iii)約０.８９ｍｇ／ｍｌの濃度の２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；
iv)約１.５６ｍｇ／ｍｌの濃度のジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；
ｖ)約３.１ｍｇ／ｍｌの濃度のコレステロール
を含むＬＮＰ；
ｂ)約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)塩化ナトリウムを実質的に含まないＰＢＳ緩衝液
を含み；
ここで、製剤が投与前に投薬形態に希釈される、方法。
１３１．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含むＰＢＳ緩衝液
を含む、製剤。
１３２．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；

ｃ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含むＰＢＳ緩衝液
を含む、凍結製剤。
１３３．
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
　ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
　ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むＬＮＰ；および
ｂ)乾燥前製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)乾燥前製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含むＰＢＳ緩衝液
を含む、乾燥製剤。
１３４．製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
　ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
　ii)約８：１：１.５：３～約９：１：２：３.５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含むＰＢＳ緩衝液；および
ii)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース
を含むものである、工程
を含む、方法。
１３５．さらに
ｃ)製剤を凍結する工程
を含む、項１３４の方法。
１３６．さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項１３４の方法。
１３７．投薬形態を調製する方法であって、
ａ)項１３１の製剤を希釈する工程；
ｂ)項１３２の製剤を解凍および希釈する工程；および／または
ｃ)項１３３の製剤を再懸濁および希釈する工程
を含む、方法。
１３８．それを必要とする対象に投薬形態を投与することをさらに含む、項１３７の方法。
１３９．対象がｍＲＮＡの発現産物を必要とする、項１３８の方法。
１４０．投薬形態の製剤を投与する工程を含む、方法であって、該製剤が
ａ)脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)であって、
　ｉ)約０.５ｍｇ／ｍｌの濃度のｍＲＮＡ；
　ii)約７.１７ｍｇ／ｍｌの濃度の((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６,１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；
　iii)約０.８９ｍｇ／ｍｌの濃度の２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ,Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；
　iv)約１.５６ｍｇ／ｍｌの濃度のジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；

ｖ)約３．１ｍｇ／ｍｌの濃度のコレステロール
を含むＬＮＰ；
ｂ)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース；
ｃ)約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含むＰＢＳ緩衝液
を含み；
ここで、製剤が投与前に投薬形態に希釈される、方法。
１４１．製剤を調製する方法であって、
ａ)第一緩衝液系に脂質ナノ粒子(ＬＮＰ)を調製する工程であって、ここで、ＬＮＰが、
ｉ)１以上のｍＲＮＡであるまたはそれを含むペイロード；
ii)約８：１：１．５：３～約９：１：２：３．５の範囲の相対的質量比で((４－ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン－６，１－ジイル)ビス(２－ヘキシルデカノエート)(ＡＬＣ－０３１５)；２－[(ポリエチレングリコール)－２０００]－Ｎ，Ｎ－ジテトラデシルアセトアミド(ＡＬＣ－０１５９)；ジステアロイルホスファチジルコリン(ＤＳＰＣ)；およびコレステロールを含む脂質
を含むものである工程；および
ｂ)第一緩衝液系を第二緩衝液系に交換する工程であって、ここで、第二緩衝液系が
ｉ)製剤中約６ｍｇ／ｍｌ　塩化ナトリウムを含むＰＢＳ緩衝液；および
ii)製剤中約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロース
を含み、第一緩衝液系が約１０％ｗ／ｖの濃度のスクロースを含むものである工程
を含む方法。
１４２．さらに
ｃ)製剤を凍結する工程
を含む、項１４１の方法。
１４３．さらに
ｃ)製剤を乾燥する工程
を含む、項１４１の方法。
１４４．対象における細胞に核酸を送達する方法であって、項１～１４３の何れかの製剤を投与する工程を含む、方法。
１４５．対象における免疫応答を誘導する方法であって、項１～１４４の何れかの製剤を対象に投与する工程を含む、方法。
１４６．免疫応答がｍＲＮＡによりコードされるウイルス抗原またはそのエピトープに対するものである、項１４５の方法。
１４７．ウイルス抗原がコロナウイルス抗原である、項１４６の方法。
１４８．コロナウイルスがＳＡＲＳ－ＣｏＶ２ウイルスである、項１４７の方法。
１４９．抗原がＳタンパク質であるかまたはそれを含む、項１４７または項１４８の方法。
１５０．製剤が水を実質的に含まなくなるまで乾燥される、項３、１３、２３、３３、４３、５３、６３、７３、８３、９３、１０３、１１３、１２３または１３３の何れかの製剤または項６、１６、２６、３６、４６、５６、６６、７６、８６、９６、１０６、１１６、１２６、１３６または１４３の何れかの方法。
１５１．製剤が凍結乾燥により乾燥される、項３、１３、２３、３３、４３、５３、６３、７３、８３、９３、１０３、１１３、１２３、１３３または１５０の何れかの製剤または項６、１６、２６、３６、４６、５６、６６、７６、８６、９６、１０６、１１６、１２６、１３６、１４３または１５０の何れかの方法。
１５２．製剤が０．８％未満、０．７％未満、０．６％未満、０．５％未満、０．４％未満または０．３％ｗ／ｗ未満の水を含むまで乾燥される、項３、１３、２３、３３、４３、５３、６３、７３、８３、９３、１０３、１１３、１２３、１３３、１５０または１５１の何れかの製剤または項６、１６、２６、３６、４６、５６、６６、７６、８６、９６、１０６、１１６、１２６、１３６、１４３、１５０または１５１の何れかの方法。
１５３．製剤が乾燥中アニールされる、項３、１３、２３、３３、４３、５３、６３、７

３、８３、９３、１０３、１１３、１２３、１３３、１５０、１５１または１５２の何れかの製剤または項６、１６、２６、３６、４６、５６、６６、７６、８６、９６、１０６、１１６、１２６、１３６、１４３、１５０、１５１または１５２の何れかの方法。

１５４．製剤が乾燥中アニールされない、項３、１３、２３、３３、４３、５３、６３、７３、８３、９３、１０３、１１３、１２３、１３３、１５０、１５１または１５２の何れかの製剤または項６、１６、２６、３６、４６、５６、６６、７６、８６、９６、１０６、１１６、１２６、１３６、１４３、１５０、１５１または１５２の何れかの方法。

１５５．製剤が約２℃～約２５℃の範囲の温度で少なくとも１２週間０．８％未満、０．７％未満、０．６％未満、０．５％未満、０．４％未満または０．３％ｗ／ｗ未満の水を維持する、項１５０～１５４の何れかの製剤または項１５０～１５４の何れかの方法。

１５６．１以上のｍＲＮＡが１以上のポリペプチドをコードする、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３または１３１～１３３の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９または１４１～１４９の何れかの方法。

１５７．１以上のポリペプチドが対象における抗原に対する免疫応答を誘導するエピトープであるかまたはそれを含む、項１５６の製剤。

１５８．１以上のｍＲＮＡが対象における抗原に対する免疫応答を誘導するエピトープであるかまたはそれを含む、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３または１３１～１３３の何れかの製剤。

１５９．１以上のＲＮＡが自己増幅ＲＮＡ分子であるかまたはそれを含む、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３、１３１～１３３または１５８の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９または１４１～１４９の何れかの方法。

１６０．１以上のＲＮＡが修飾ＲＮＡ分子または非修飾ＲＮＡ分子であるかまたはそれを含む、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３、１３１～１３３、１５８または１５９の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９、１４１～１４９または１５９の何れかの方法。

１６１．１以上のＲＮＡが非修飾ウリジンＲＮＡ分子であるかまたはそれを含む、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３、１３１～１３３または１５８～１６０の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９、１４１～１４９、１５９または１６０の何れかの方法。

１６２．１以上のＲＮＡがヌクレオシド修飾ＲＮＡ分子であるかまたはそれを含む、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３、１３１～１３３または１５８～１６１の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９、１４１～１４９または１５９～１６１の何れかの方法。

１６３．１以上のポリペプチドの少なくとも１個が配列番号１または７のＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２Ｓタンパク質由来である、項１５６の製剤または項１５６の方法。
１６４．１以上のポリペプチドの少なくとも１個が配列番号１または７のＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２Ｓタンパク質と少なくとも８５％配列同一性を含む、項１５６の製剤または項１５６の方法。
１６５．１以上のポリペプチドの少なくとも１個が配列番号１または７の完全長ＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２Ｓタンパク質であるかまたはそれを含む、項１５６の製剤または項１５６の方法。
１６６．１以上のポリペプチドの少なくとも１個が配列番号１または７のＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２Ｓタンパク質の受容体結合ドメイン(ＲＢＤ)と少なくとも８５％配列同一性を含む、項１５６の製剤または項１５６の方法。
１６７．１以上のポリペプチドの少なくとも１個が配列番号１または７のＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２Ｓタンパク質の受容体結合ドメイン(ＲＢＤ)であるかまたはそれを含む、項１５６の製剤または項１５６の方法。
１６８．１以上のｍＲＮＡがＬＮＰと関連するまたは封入されている、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３または１３１～１３３の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９または１４１～１４９の何れかの方法。
１６９．製剤が、少なくとも１２週間の期間にわたり、２５℃を超える温度で貯蔵されている、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３または１３１～１３３の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９または１４１～１４９の何れかの方法。
１７０．製剤が少なくとも１２週間期間にわたり、約２～４０℃の温度で貯蔵されている、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３または１３１～１３３の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９または１４１～１４９の何れかの方法。
１７１．製剤が、脂質ナノ粒子が、対照製剤と比較して、少なくとも１２週間の期間にわたり、約２～８℃の温度で貯蔵したとき、Ｚ平均の２０ｎｍ未満の変化を示すことにより特徴づけられる、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３または１３１～１３３の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９または１４１～１４９の何れかの方法。
１７２．製剤が、脂質ナノ粒子が、対照製剤と比較して、少なくとも１２週間の期間にわたり、約２５℃の温度で貯蔵したとき、Ｚ平均の２０ｎｍ未満の変化を示すことにより特徴づけられる、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３または１３１～１３３の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９ま

たは１４１～１４９の何れかの方法。
１７３．製剤が、脂質ナノ粒子が、対照製剤と比較して、少なくとも１２週間の期間にわたり、約２～８℃の温度で貯蔵したとき、多分散指数(ＰＤＩ)の０．１未満の変化を示すことにより特徴づけられる、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３または１３１～１３３の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９または１４１～１４９の何れかの方法。
１７４．製剤が、脂質ナノ粒子が、対照製剤と比較して、少なくとも１２週間の期間にわたり、約２５℃の温度で貯蔵したとき、多分散指数(ＰＤＩ)の０．１未満の変化を示すことにより特徴づけられる、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３または１３１～１３３の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９または１４１～１４９の何れかの方法。
１７５．製剤が、脂質ナノ粒子が、対照製剤と比較して、少なくとも１２週間の期間にわたり、約２～８℃の温度で貯蔵したとき、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％または少なくとも９０％の％ｍＲＮＡ封入により特徴づけられる、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３または１３１～１３３の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９または１４１～１４９の何れかの方法。
１７６．製剤が、脂質ナノ粒子が、対照製剤と比較して、少なくとも１２週間の期間にわたり、約２５℃の温度で貯蔵したとき、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％または少なくとも９０％の％ｍＲＮＡ封入により特徴づけられる、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３または１３１～１３３の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９または１４１～１４９の何れかの方法。
１７７．製剤が、脂質ナノ粒子が、対照製剤と比較して、少なくとも１２週間の期間にわたり、約２～８℃の温度で貯蔵したとき、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％または少なくとも９０％の％ｍＲＮＡ発現により特徴づけられる、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３または１３１～１３３の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９または１４１～１４９の何れかの方法。
１７８．製剤が、脂質ナノ粒子が、対照製剤と比較して、少なくとも１２週間の期間にわたり、約２５℃の温度で貯蔵したとき、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％または少なくとも９０％の％ｍＲＮＡ発現により特徴づけられる、項１～３、１１～１３、２１～２３、３１～３３、４１～４３、５１～５３、６１～６３、７１～７３、８１～８３、９１～９３、１０１～１０３、１１１～１１３、１２１～１２３または１３１～１３３の何れかの製剤または項４～９、１４～１９、２４～２９、３４～３９、４

４～４９、５４～５９、６４～６９、７４～７９、８４～８９、９４～９９、１０４～１０９、１１４～１１９、１２４～１２９、１３４～１３９または１４１～１４９の何れかの方法。