

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年9月14日(14.09.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/171804 A1

(51) 国際特許分類:

C12N 15/113 (2010.01) A61K 48/00 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/7125 (2006.01) C07H 21/04 (2006.01)
A61K 31/787 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/009404

(22) 国際出願日: 2023年3月10日(10.03.2023)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2022-037327 2022年3月10日(10.03.2022) JP

(71) 出願人: 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto (JP). 国立大学法人群馬大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒3718510 群馬県前橋市荒牧町四丁目2番地 Gunma (JP).

(72) 発明者: 中川 慎一郎(NAKAGAWA Shinichiro); 〒3050003 茨城県つくば市桜三丁目14-1 日本新薬株式会社 東部創薬研究所内 Ibaraki (JP). 多賀谷 光洋(TAGAYA Mitsuhiro); 〒3050003 茨城県つくば市桜三丁目14-1 日本新薬株

式会社 東部創薬研究所内 Ibaraki (JP). 樋本 拓也(HIMOTO Takuya); 〒3050003 茨城県つくば市桜三丁目14-1 日本新薬株式会社 東部創薬研究所内 Ibaraki (JP). 神谷 亘(KAMITANI Wataru); 〒3718510 群馬県前橋市荒牧町四丁目2番地 国立大学法人群馬大学内 Gunma (JP).

(74) 代理人: 小林 浩, 外 (KOBAYASHI Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目8番7号 福岡ビル9階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,

(54) Title: ANTIVIRAL ANTISENSE OLIGOMER

(54) 発明の名称: 抗ウイルスアンチセンスオリゴマー

(57) Abstract: The present specification provides an antisense oligomer that has a length of 15-30 bases and that has a base sequence complementary to the base sequence of a target region, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a hydrate of the same. The target region has: a base sequence that is consecutive by at least 10 times and that is in at least one region selected from the group consisting of the 5' UTR region, the nsp1 region, the nsp10 region, the RNA-dependent RNA polymerase region, the ORF10 region, and the 3' UTR region in the genome RNA of SARS-CoV-2; or a sequence complementary to said base sequence. The antisense oligomer, or the pharmaceutically acceptable salt thereof, or the hydrate of the same has an antiviral effect with respect to a virus selected from the group consisting of SARS-CoV-2, SARS-CoV-1, and MERS-CoV.

(57) 要約: 本明細書において、標的領域の塩基配列に相補的な塩基配列を含む、15~30塩基長を有するアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物であって、前記標的領域が、SARS-CoV-2のゲノムRNAにおける、5'UTR領域、nsp1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase領域、ORF10領域、及び3'UTR領域からなる群から選択される少なくとも一つの領域中の少なくとも10の連続する塩基配列又はその相補的配列を含み、SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、及びMERS-CoVからなる群から選択されるウイルスに対する抗ウイルス効果を有する、アンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物が提供される。

ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）
- 一 明細書の別個の部分として表した配列リスト（規則5.2(a)）

明 細 書

発明の名称：抗ウイルスアンチセンスオリゴマー

技術分野

[0001] 本発明は、SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、又はMERS-CoVに対する抗ウイルス効果を有するアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物（以下、「前記アンチセンスオリゴマー等」とも記載する）；前記アンチセンスオリゴマー等を含む医薬組成物；又は前記アンチセンスオリゴマー等又は前記医薬組成物を対象に投与する工程を含む、ウイルス感染症の治療及び／又は予防方法に関する。

背景技術

[0002] COVID-19 (Coronavirus disease-2019) は、2019年11月に始めて中国湖北省武漢で確認された後、2020年3月にWHOがパンデミック宣言するに至った肺炎を特徴とする新規感染症である（非特許文献1）。このCOVID-19の病因は新規のウイルスであり、その原因ウイルスは重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) として2020年1月に同定された。SARS-CoV-2は、2003年に流行した重症急性呼吸器症候群 (SARS) の原因ウイルスであるSARS-CoVと進化的に近縁であり、SARS-CoVと同様にコロナウイルス科のベータコロナウイルス属に属する（非特許文献2）。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：World Health Organization (WHO) (Press release), 11 March 2020

非特許文献2：Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):536-544

発明の概要

[0004] SARS-CoV-2に対しては、既存の抗ウイルス剤の使用等が提唱されているが、現在のところその効果は臨床的に証明されておらず、確立された治療法は

存在しない。また、SARS-CoV-2と同様にベータコロナウイルス属に属し、ウイルス感染症をもたらすSARS-CoV-1及びMERS-CoVについても確立された治療法は存在しない。

[0005] このような状況において、SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、又はMERS-CoVに対する抗ウイルス効果を有する新たな治療剤等を提供することが望まれている。

本発明は、以下に記載するSARS-CoV-2のゲノムRNAの特定の領域を標的とするアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物、当該アンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物を含む医薬組成物等を提供する。

(1) 標的領域の塩基配列に相補的な塩基配列を含む、15～30塩基長を有するアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物であって、

前記標的領域が、SARS-CoV-2のゲノムRNAにおける、5' UTR領域、nsp1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase領域、ORF10領域、及び3' UTR領域からなる群から選択される少なくとも一つの領域中の少なくとも10の連続する塩基配列又はその相補的配列を含み、

SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、及びMERS-CoVからなる群から選択されるウイルスに対する抗ウイルス効果を有する、
アンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(2) 標的領域が、配列番号1の塩基配列の43位～116位、122位～132位、185位～208位、242位～279位、290位～312位、402位～425位、455位～477位、13363位～13407位、13412位～13435位、13458位～13547位、13578位～13601位、29554位～29580位、29598位～29634位、29638位～29648位、29652位～29665位、29667位～29682位、29689位～29699位、29708位～29731位、29744位～29768位、及び29787位～29867位からなる群から選択される塩基配列又はその相補的配列である、(1)に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(3) 標的領域が、配列番号1の塩基配列の44位～67位、52位～75位、55位～75位、71位～94位、93位～116位、185位～208位、242位～265位、246位～269位、250位～273位、255位～278位、290位～312位、402位～425位、455位～477位、13363位～13386位、13384位～13407位、13412位～13435位、13461位～13484位、13466位～13489位、13470位～13493位、13475位～13498位、13479位～13502位、13488位～13513位、13502位～13525位、13515位～13538位、13578位～13601位、29554位～29580位、29598位～29621位、29611位～29634位、29708位～29731位、29744位～29768位、29787位～29810位、29792位～29815位、29797位～29820位、29817位～29840位、29822位～29845位、29827位～29850位、29832位～29855位、29837位～29860位、及び29844位～29867位からなる群から選択される塩基配列又はその相補的配列である、(2)に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(4) 標的領域が、SARS-CoV-2のゲノムRNAにおける、5' UTR領域、nsp1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase領域、ORF10領域、及び3' UTR領域からなる群から選択される少なくとも一つの領域中の少なくとも15の連続する塩基配列又はその相補的配列を含む、(1)～(3)のいずれかに記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(5-1) (a) 配列番号2～40からなる群から選択される塩基配列、

(b) 配列番号2～40からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は

(c) 配列番号2～40からなる群から選択される塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列

を含み、前記標的領域の機能を阻害する、(1)～(4)のいずれかに記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物。

(5-2) (a) の配列を含む、(5-1)に記載のアンチセンスオリゴマー

もしくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物。

(6) 第1の標的領域の塩基配列に相補的な塩基配列を含む、8~20塩基長を有する第1のアンチセンスオリゴマーユニットであって、前記第1の標的領域が、SARS-CoV-2のゲノムRNAにおける、5' UTR領域、nsp1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase領域、ORF10領域、及び3' UTR領域からなる群から選択される第1の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列又はその相補的配列を含む、第1のアンチセンスオリゴマーユニット、及び

第2の標的領域の塩基配列に相補的な塩基配列を含む、8~20塩基長を有する第2のアンチセンスオリゴマーユニットであって、前記第2の標的領域が、SARS-CoV-2のゲノムRNAにおける、5' UTR領域、nsp1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase領域、ORF10領域、及び3' UTR領域からなる群から選択される第2の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列又はその相補的配列を含む、第2のアンチセンスオリゴマーユニット、を含む、アンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物であって、

(i) 前記第1の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列の末端の配列番号1の塩基配列又はその相補的配列における位置と前記第2の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列の末端の配列番号1の塩基配列又はその相補的配列における位置の差が500塩基以下であるか、

(ii) 第1の領域と第2の領域がそれぞれ5' UTR領域及び3' UTR領域であるか、又はそれぞれ3' UTR領域及び5' UTR領域であるか、又は

(iii) 第1の領域の周辺配列と第2の領域の周辺配列が互いに相補的であり、且つウイルスの複製、転写、又は翻訳の際に、その周辺配列同士が塩基対合し、

SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、及びMERS-CoVからなる群から選択されるウイルスに対する抗ウイルス効果を有する、アンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(7) 第1の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列及び前記第2の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列は連続又は互いに重複するものではない、(6)に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(8-1) 第1の標的領域及び第2の標的領域が、それぞれ配列番号1の塩基配列の43位～89位、98位～110位、122位～132位、190位～202位、242位～279位、290位～312位、408位～420位、455位～477位、13363位～13386位、13388位～13401位、13418位～13432位、13458位～13516位、13518位～13532位、13537位～13547位、13582位～13598位、29554位～29566位、29568位～29580位、29599位～29613位、29615位～29634位、29638位～29648位、29652位～29665位、29667位～29682位、29689位～29699位、29712位～29731位、29744位～29757位、29759位～29768位、及び29787位～29867位からなる群から選択される塩基配列又はその相補的配列である、(7)に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(8-2) 第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～53位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の44位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配

列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の44位～55位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の44位～55位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の44位～55位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の59位～70位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の60位～71位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の62位～73位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の63位～74位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の46位～57位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の47位～58位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の48位～59位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の56位～67位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の77位～88位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の56位～67位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の98位～109位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の56位～67位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の122位～132位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の56位～67位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の190位～201位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の56位～67位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の248位～259位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補

的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の98位～109位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の78位～89位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の99位～110位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の122位～132位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の191位～202位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の249位～260位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の75位～64位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の54位～43位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基

配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の47位～58位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の52位～63位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の52位～63位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の56位～67位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の56位～67位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の57位～68位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の300位～311位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の60位～71位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の260位～271位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の63位～74位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の65位～76位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補

的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29822位～29833位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29843位～29854位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の55位～66位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29822位～29833位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の55位～66位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29843位～29854位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の55位～66位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29720位～29731位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29787位～29798位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29799位～29810位の

塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29822位～29833位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29843位～29854位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の75位～64位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29757位～29744位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の75位～64位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29833位～29822位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の75位～64位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29854位～29843位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の99位～110位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の13390位～13401位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の13466位～13477位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の13390位～13401位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の13478位～13489位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13390位～13401位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13504位～13516位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13474位～13485位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13488位～13499位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13474位～13485位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13494位～13505位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13474位～13485位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13503位～13514位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13474位～13485位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13520位～13531位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13474位～13485位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13488位～13499位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13502位～13513位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13488位～13499位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13503位～13514位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13488位～13499位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13520位～13531位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13488位～13499位の塩基配列又はそ

の相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13491位～13502位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13492位～13503位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13493位～13504位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13494位～13505位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13520位～13531位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13494位～13505位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13495位～13506位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13496位～13507位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13497位～13508位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13499位～13510位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～135

47位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13501位～13512位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13503位～13514位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13520位～13531位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13503位～13514位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13520位～13531位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29671位～29682位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29689位～29699位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29689位～29699位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29712位～29723位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29720位～29731位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29755位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の99位～110位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29745位～29756位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29746位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29746位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29757位～29744位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の75位～64位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29789位～29800位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29803位～29814位の塩基配列又はそ

の相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29804位～29815位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29805位～29816位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29806位～29817位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29807位～29818位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29808位～29819位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の59位～70位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29808位～29819位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の60位～71位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29808位～29819位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29809位～29820位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29810位～29821位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の

塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29822位～29833位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29822位～29833位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の99位～110位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29823位～29834位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29833位～29822位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の75位～64位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29843位～29854位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29854位～29843位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の75位～64位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の78位～89位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の99位～110位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の122位～132位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29638位～29648位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29652位～29665位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29667位～29682位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29689位～29699位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29712位～29723位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29720位～29731位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29822位～29833位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29843位～29854位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列である、

(8-1) に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物（なお、本明細書において、標的領域について「a位～b位」と記載する場合、限定するものではないが、 $a > b$ の場合はSARS-CoV-2のゲノムRNAの(+)鎖を標的としてもよいことを意味し、 $a < b$ の場合はSARS-CoV-2のゲノムRNAの(-)鎖を標的としてもよいことを意味する)。

(8-3) 第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72

位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13493位～13504位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29808位～29819位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の62位～73位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29689位～29699位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の47位～58位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の60位～71位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の48位～59位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～53位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の44位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の44位～55位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13494位～13505位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13495位～13506位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の57位～68位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列である、

(8-2)に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩

もしくはそれらの水和物。

(9) (a) 配列番号41～173からなる群から選択される塩基配列、

(b) 配列番号41～173からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は

(c) 配列番号41～173からなる群から選択される塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列

を含み、前記第1の領域及び／又は第2の領域の機能を阻害する、(8-1)～(8-3)のいずれかに記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(10-1) (a) 配列番号41、配列番号44、配列番号45、配列番号48、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号58、配列番号80、配列番号83、配列番号89、配列番号123、配列番号125、配列番号126、配列番号135、配列番号140、及び配列番号155からなる群から選択される塩基配列、

(b) 配列番号41、配列番号44、配列番号45、配列番号48、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号58、配列番号80、配列番号83、配列番号89、配列番号123、配列番号125、配列番号126、配列番号135、配列番号140、及び配列番号155からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は

(c) 配列番号41、配列番号44、配列番号45、配列番号48、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号58、配列番号80、配列番号83、配列番号89、配列番号123、配列番号125、配列番号126、配列番号135、配列番号140、及び配列番号155からなる群から選択される塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列

を含む、(9)に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(10-2) (a) 配列番号57、配列番号58、配列番号126、及び配列番号155からなる群から選択される塩基配列、

(b) 配列番号57、配列番号58、配列番号126、及び配列番号155からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は、

(c) 配列番号57、配列番号58、配列番号126、及び配列番号155からなる群から選択される塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列

を含む、(10-1)に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(10-3) (a) 配列番号52、配列番号123、配列番号53、配列番号135、及び配列番号155からなる群から選択される塩基配列、

(b) 配列番号52、配列番号123、配列番号53、配列番号135、及び配列番号155からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は、

(c) 配列番号52、配列番号123、配列番号53、配列番号135、及び配列番号155からなる群から選択される塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列

を含む、(10-1)に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(10-4) (a) 配列番号52、配列番号123、配列番号53、及び配列番号135からなる群から選択される塩基配列、

(b) 配列番号52、配列番号123、配列番号53、及び配列番号135からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は、

(c) 配列番号52、配列番号123、配列番号53、及び配列番号135からなる群から選択される塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列

を含む、(10-3)に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(10-5) (a) 配列番号45、配列番号55、配列番号83、及び配列番号140からなる群から選択される塩基配列、

(b) 配列番号45、配列番号55、配列番号83、及び配列番号140からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は、

(c) 配列番号45、配列番号55、配列番号83、及び配列番号140からなる群から選択される塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列

を含む、(10-1)に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(10-6) (a) 配列番号41、配列番号48、配列番号80、及び配列番号125からなる群から選択される塩基配列、

(b) 配列番号41、配列番号48、配列番号80、及び配列番号125からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は、

(c) 配列番号41、配列番号48、配列番号80、及び配列番号125からなる群から選択される塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列

を含む、(10-1)に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(10-7) (a) 配列番号44、配列番号51、配列番号89からなる群から選択される塩基配列、

(b) 配列番号44、配列番号51、配列番号89からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は、

(c) 配列番号44、配列番号51、配列番号89からなる群から選択される

塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列

を含む、(10-1)に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(10-8) (a)に記載の配列を含む、(10-1)～(10-7)に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

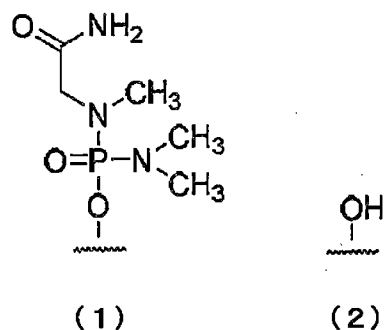
(11) ウイルスがSARS-CoV-2又はSARS-CoV-1である、(1)～(10)のいずれかに記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(12) アンチセンスオリゴマーが、モルホリノオリゴマーである、(1)～(11)のいずれかに記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(13) アンチセンスオリゴマーが、ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマーである、(12)に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(14) アンチセンスオリゴマーが、5'末端に、下記化学式(1)～(2)のいずれかの基：

[化1]



を有する、(1)～(13)のいずれかに記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

(15) (1)～(14)のいずれかに記載のアンチセンスオリゴマー又は

その医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物を含む、医薬組成物。

(16) SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、及びMERS-CoVからなる群から選択されるウイルス感染症を治療及び／又は予防するための、(15)に記載の医薬組成物。

(17) (1)～(14)のいずれかに記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物、又は(15)もしくは(16)に記載の医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む、SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、及びMERS-CoVからなる群から選択されるウイルス感染症の治療及び／又は予防方法。

[0006] 本発明により、SARS-CoV-2のゲノムRNAの特定の領域の塩基配列又はその相補的な塩基配列を標的とするアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物、及び当該アンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物を含む組成物等が提供される。

[0007] 本発明の好ましい態様によれば、本発明のアンチセンスオリゴマーは、高いウイルス増殖阻害効果及び／又は副作用が少ないウイルス治療薬及び／又は予防薬を提供し得る。また、本発明の好ましい態様によれば、本発明のアンチセンスオリゴマーは、SARS-CoV-2の変異株及び／又はSARS-CoV-1などの既知のSARS関連コロナウイルス (SARSr-CoV) 及び／又は未知のSARS関連コロナウイルスにも効果を奏し得る。

発明を実施するための形態

[0008] 本発明のアンチセンスオリゴマー

一実施形態において、本発明は、標的領域の塩基配列に相補的な塩基配列を含む、又は当該塩基配列からなるアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物であって、前記標的領域が、SARS-CoV-2のゲノムRNAにおける、5' UTR領域、nsp1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase領域、ORF10領域、及び3' UTR領域からなる群から選択される少なくとも一つの領域中の少なくとも10の連続する塩基配列又はその相補的

配列を含む、又は当該塩基配列からなる、アンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物に関する（以下、当該アンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を合わせて、「本発明の第1のアンチセンスオリゴマー」とも記載する）。

[0009] 本明細書において、「アンチセンスオリゴマー」とは、標的領域に相補的な塩基配列を含むオリゴマーを意味する。

[0010] 一実施形態において、本発明は、第1の標的領域の塩基配列に相補的な塩基配列を含む、又は当該塩基配列からなる、第1のアンチセンスオリゴマーユニットであって、前記第1の標的領域が、SARS-CoV-2のゲノムRNAにおける、5' UTR領域、nsp1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase領域、ORF10領域、及び3' UTR領域からなる群から選択される第1の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列又はその相補的配列を含む、又は当該塩基配列からなる、第1のアンチセンスオリゴマーユニット、及び第2の標的領域の塩基配列に相補的な塩基配列を含む、又は当該塩基配列からなる、第2のアンチセンスオリゴマーユニットであって、前記第2の標的領域が、SARS-CoV-2のゲノムRNAにおける、5' UTR領域、nsp1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase領域、ORF10領域、及び3' UTR領域からなる群から選択される第2の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列又はその相補的配列を含む、又は当該塩基配列からなる第2のアンチセンスオリゴマーユニットを含む、又はこれらのアンチセンスオリゴマーユニットからなる、アンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物に関する（以下、当該アンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を合わせて、「本発明の第2のアンチセンスオリゴマー」とも記載し、「本発明の第1のアンチセンスオリゴマー」と「本発明の第2のアンチセンスオリゴマー」をあわせて、「本発明のアンチセンスオリゴマー」とも記載する）。

[0011] 本明細書において、ある塩基に「相補的」な塩基とは、対象となる塩基と

塩基対合を形成する塩基を意味し、ワトソン・クリック型塩基対を形成する塩基に限定されるものではなく、揺らぎ塩基対 (Wobble base pair) 又はフーグスティーン型塩基対を形成する塩基も含む。ここで、ワトソン・クリック型塩基対とは、アデニンーチミン、アデニンーウラシル、及びグアニンーシトシン間の水素結合において、ピリミジン塩基のN3位から供与された水素の受容体が、プリン塩基のN1位となる塩基対を意味し、揺らぎ塩基対とは、グアニンーウラシル、イノシンーウラシル、イノシンーアデニン、及びイノシンーシトシン間に水素結合が形成される塩基対を意味する。フーグスティーン型塩基対とは、アデニンーチミン、アデニンーウラシル、及びグアニンーシトシン間の水素結合において、ピリミジン塩基のN3位から供与された水素の受容体が、プリン塩基のN7位となる塩基対を意味する。

[0012] また、「相補的配列」又は「相補的な塩基配列」とは、対象となる塩基配列と100%の相補性を有していなくてもよく、例えば、対象となる塩基配列に対して、1塩基、2塩基、3塩基、4塩基、又は5塩基の非相補的塩基が含まれていてもよく、また、対象となる塩基配列に対して、1塩基、2塩基、3塩基、4塩基、又は5塩基短い塩基配列であってもよい。一実施形態において、ある塩基配列に「相補的」な塩基配列は、その塩基配列に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の相補性を有する。相補性は当業者であれば容易に決定することができ、例えば2つの配列をアライメントし、配列間でワトソン・クリック型塩基対又は揺らぎ塩基対を形成する塩基の数をカウントし、塩基対を形成した塩基の数を配列中の塩基の総数により除し、これに100を乗じることにより算出することができる。

[0013] ある塩基配列に「相補的」な塩基配列の例として、その塩基配列を含む核酸に、例えばストリンジেন্টな条件でハイブリダイズ可能なアンチセンスオリゴマーの塩基配列が挙げられる。本明細書において、「ストリンジেন্টな条件」とは、低ストリンジেন্টな条件、中ストリンジেন্টな条件、及び高ストリンジেন্টな条件のいずれでもよい。「低ストリンジেন্টな

条件」は、例えば、 $5\times\text{SSC}$ 、 $5\times$ デンハルト溶液、 0.5% SDS、 50% ホルムアミド、 32°C の条件である。また、「中ストリンジェントな条件」は、例えば、 $5\times\text{SSC}$ 、 $5\times$ デンハルト溶液、 0.5% SDS、 50% ホルムアミド、 42°C 又は $5\times\text{SSC}$ 、 1% SDS、 50mM Tris-HCl ($\text{pH } 7.5$)、 50% ホルムアミド、 42°C の条件である。「高ストリンジェントな条件」は、例えば、 $5\times\text{SSC}$ 、 $5\times$ デンハルト溶液、 0.5% SDS、 50% ホルムアミド、 50°C 又は $0.2\times\text{SSC}$ 、 0.1% SDS、 65°C の条件である。これらの条件において、温度を上げるほど高い配列同一性を有する塩基配列が効率的に得られることが期待できる。ただし、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーに影響する要素としては温度、プローブ濃度、プローブの長さ、イオン強度、時間、塩濃度等の複数の要素が考えられ、当業者であればこれらの要素を適宜選択することで同様のストリンジェンシーを実現することが可能である。

[0014] なお、ハイブリダイゼーションに市販のキットを用いる場合は、例えばAlk Phos Direct Labelling and Detection System (GEヘルスケア社)を用いることができる。この場合は、キットに添付のプロトコルにしたがい、標識したプローブとのインキュベーションを一晩行った後、メンブレンを 55°C の条件下で 0.1% (w/v) SDSを含む1次洗浄バッファーで洗浄後、ハイブリダイゼーションを検出することができる。あるいは、標的配列に基づいてプローブを作製する際に、市販の試薬(例えば、PCRラベリングミックス(ロシュ・ダイアグノスティックス社)等)を用いて該プローブをジゴキシゲニン(DIG)ラベルした場合には、DIG核酸検出キット(ロシュ・ダイアグノスティックス社)等を用いてハイブリダイゼーションを検出することができる。

[0015] なお、塩基配列の同一性は、カーリン及びアルチュールによるアルゴリズムBLAST (Basic Local Alignment Search Tool) (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268, 1990; Proc Natl Acad Sci USA 90: 5873, 1993)を用いて決定できる。BLASTのアルゴリズムに基づいたBLASTNやB

LASTXと呼ばれるプログラムが開発されている (Altschul SF, et al: J Mol Biol 215: 403, 1990)。BLASTNを用いて塩基配列を解析する場合は、パラメーターは、例えばscore=100、wordlength=12とする。BLASTとGapped BLASTプログラムを用いる場合は、各プログラムのデフォルトパラメーターを用いる。

[0016] 本発明のアンチセンスオリゴマーの塩基長は限定しないが、例えば15塩基長以上、16塩基長以上、17塩基長以上、18塩基長以上、19塩基長以上、20塩基長以上、21塩基長以上、22塩基長以上、23塩基長以上、24塩基長以上、25塩基長以上、26塩基長以上、27塩基長以上、28塩基長以上、29塩基長以上、又は30塩基長であってよく、30塩基長以下、29塩基長以下、28塩基長以下、27塩基長以下、26塩基長以下、25塩基長以下、24塩基長以下、23塩基長以下、22塩基長以下、21塩基長以下、20塩基長以下、19塩基長以下、18塩基長以下、17塩基長以下、16塩基長以下、又は15塩基長であってよい。本発明のアンチセンスオリゴマーは、例えば15～30塩基、15～25塩基、16～24塩基、17～23塩基、18～22塩基、19～21塩基、例えば20塩基からなってもよい。

[0017] 本発明のアンチセンスオリゴマーの医薬的に許容可能な塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩などの金属塩；アンモニウム塩；テトラオクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルーフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機アミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；メタンスルホン酸塩、

トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩；酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩；グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。これらの塩は、公知の方法で製造することができる。あるいは、本発明のアンチセンスオリゴマーは、その水和物の形態にあってもよい。

[0018] 本発明のアンチセンスオリゴマーは、オリゴヌクレオチド、モルホリノオリゴマー、又はペプチド核酸 (Peptide Nucleic Acid: PNA) オリゴマーであってもよい（以下、それぞれを、「本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド」、「本発明のアンチセンスモルホリノオリゴマー」、又は「本発明のアンチセンスペプチド核酸オリゴマー」ともいう。）。

[0019] 本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヌクレオチドを構成単位とするアンチセンスオリゴマーであり、かかるヌクレオチドは、リボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド、又は修飾ヌクレオチドのいずれであってもよい。

[0020] 修飾ヌクレオチドとは、リボヌクレオチド又はデオキシリボヌクレオチドを構成する核酸塩基、糖部分、及びリン酸結合部分の全部又は一部が修飾されているものをいう。

[0021] 核酸塩基としては、例えば、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、シトシン、チミン、ウラシル、又はそれらの修飾塩基を挙げることができる。かかる修飾塩基としては、例えば、シュードウラシル、3-メチルウラシル、ジヒドロウラシル、5-アルキルシトシン（例えば、5-メチルシトシン）、5-アルキルウラシル（例えば、5-エチルウラシル）、5-ハロウラシル（例えば、5-ブロモウラシル）、6-アザピリミジン、6-アルキルピリミジン（例えば、6-メチルウラシル）、2-チオウラシル、4-チオウラシル、4-アセチルシトシン、5-（カルボキシヒドロキシメチル）ウラ

シル、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、1-メチルアデニン、1-メチルヒポキサンチン、2, 2-ジメチルグアニン、3-メチルシトシン、2-メチルアデニン、2-メチルグアニン、N6-メチルアデニン、7-メチルグアニン、5-メトキシアミノメチル-2-チオウラシル、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メチルカルボニルメチルウラシル、5-メチルオキシウラシル、5-メチル-2-チオウラシル、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸、2-チオシトシン、プリン、2, 6-ジアミノプリン、2-アミノプリン、イソグアニン、インドール、イミダゾール、キサンチン等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0022] 本明細書において、チミン「T」とウラシル「U」は相互に交換可能であり、「T」であっても「U」であっても本発明のアンチセンスオリゴマーの活性に本質的に影響は生じないので、本明細書で示される塩基配列においては「T」が「U」である場合も含み、同一の配列番号で示すこととする。また、本明細書において、修飾塩基を含む配列は修飾塩基を含まない配列と同一の配列番号で表され、例えば「シトシン」と「メチルシトシン」は相互に交換可能であり、「シトシン」が「メチルシトシン」である場合も、同一の配列番号で示すこととする。

[0023] 糖部分の修飾としては、例えば、リボースの2'位の修飾及び糖のその他の部分の修飾を挙げることができる。リボースの2'位の修飾としては、例えば、リボースの2'位の-OH基を-OR、-OROR、-R、-R'OR、-SH、-SR、-NH₂、-NHR、-NR₂、-N₃、-CN、-F、-Cl、-Br、-I、例えば-OMe (-O-CH₃)又は-Oメトキシエチル (-O-MOE: -O-CH₂CH₂OCH₃)に置換する修飾を挙げることができる。ここで、Rはアルキル又はアリールを表す。R'はアルキレンを表す。

[0024] 糖のその他の部分の修飾としては、例えば、リボース又はデオキシリボ-

スの4'位のOをSに置換したもの、糖の2'位と4'位を架橋したもの、例えば、LNA (Locked Nucleic Acid) 又はENA (2'-O,4'-C-Ethylene-bridged Nucleic Acids) などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0025] リン酸結合部分の修飾としては、例えば、ホスホジエステル結合をホスホロチオエート結合、ホスホロジチオエート結合、アルキルホスホネート結合、ホスホロアミデート結合、ボラノホスフェート結合（例えば、Enya et al: Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, 18, 9154-9160を参照）に置換する修飾を挙げることができる（例えば、再公表特許公報第2006/129594号及び再公表特許公報第2006/038608号を参照）。

[0026] 本明細書において、アルキルとしては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～6のアルキルが好ましい。具体的には、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。当該アルキルは置換されていてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン、アルコキシ、シアノ、ニトロを挙げることができ、これらで1～3個置換されていてもよい。

[0027] 本明細書において、シクロアルキルとしては、炭素数3～12のシクロアルキルが好ましい。具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシルが挙げられる。

[0028] 本明細書において、ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を挙げることができる。

[0029] 本明細書において、アルコキシとしては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～6のアルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ等を挙げることができる。とりわけ、炭素数1～3のアル

ルコキシが好ましい。

[0030] 本明細書において、アリールとしては、炭素数6～10のアリールが好ましい。具体的には、例えば、フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチルを挙げることができる。とりわけフェニルが好ましい。当該アリールは置換されていてもよく、かかる置換基としては、例えば、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、シアノ、ニトロを挙げることができ、これらが1～3個置換されていてもよい。

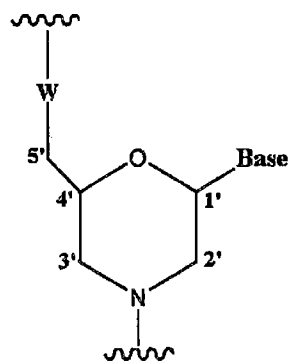
[0031] 本明細書において、アルキレンとしては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～6のアルキレンが好ましい。具体的には、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、2-（エチル）トリメチレン、1-（メチル）テトラメチレンを挙げることができる。

[0032] 本明細書において、アシルとしては、直鎖状若しくは分枝鎖状のアルカノイル又はアロイルを挙げることができる。アルカノイルとしては、例えば、ホルミル、アセチル、2-メチルアセチル、2,2-ジメチルアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、2,2-ジメチルプロピオニル、ヘキサノイル等が挙げられる。アロイルとしては、例えば、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイルを挙げることができる。かかるアロイルは置換可能な位置において置換されていてもよく、アルキルで置換されていてもよい。

[0033] 本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、各種自動合成装置（例えば、AKTA oligopilot plus 10 / 100 (GE Healthcare)）を用いて容易に合成することが可能であり、あるいは、第三者機関（例えば、Promega社又はTakara社）等に委託して作製することもできる。

[0034] 本発明のアンチセンスモルホリノオリゴマーは、下記一般式で表される基を構成単位とするアンチセンスオリゴマーである。

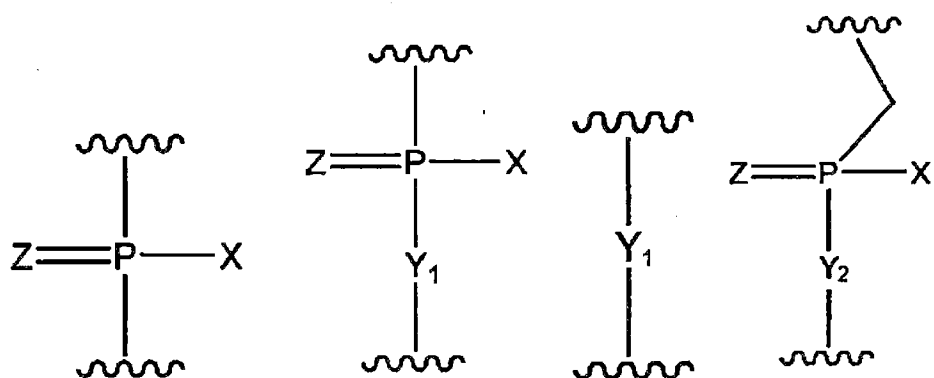
[化2]



(式中、Baseは、は、核酸塩基を表し；

Wは、以下のいずれかの式で表わされる基を表す。

[化3]



(式中、Xは、 $-\text{CH}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、又はFを表し；

R^1 は、H、アルキルを表し；

R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、H、アルキル、シクロアルキル、又はアリールを表し；

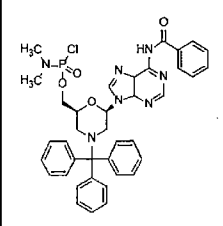
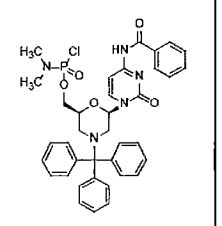
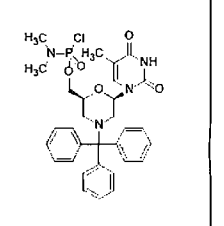
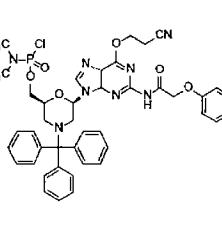
Y_1 は、O、S、 CH_2 、又は NR^1 を表し；

Y_2 は、O、S、又は NR^1 を表し；

Zは、O又はSを表す。))

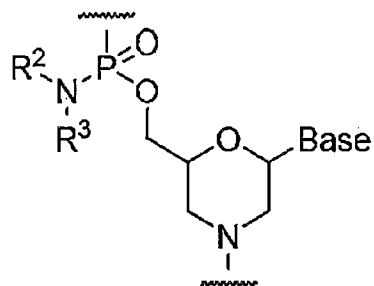
[0035] 本発明のアンチセンスモルホリノオリゴマーを合成するのに用いるモルホリノモノマー化合物の例としては、表1に示すモルホリノモノマー化合物(A)、モルホリノモノマー化合物(C)、モルホリノモノマー化合物(T)、及びモルホリノモノマー化合物(G)が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

[表1]

モルホリノモノマー化合物 (A)	モルホリノモノマー化合物 (C)	モルホリノモノマー化合物 (T)	モルホリノモノマー化合物 (G)
			

[0036] 本発明において、モルホリノオリゴマーは、好ましくは、以下の式で表わされる基を構成単位とするオリゴマー（ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー（以下、「PMO」という））である。

[化4]



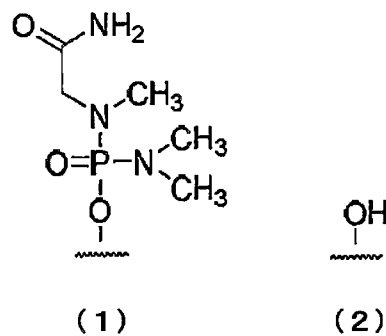
(式中、Base、 R^2 、 R^3 は、前記と同義である。)

モルホリノオリゴマーは、例えば、国際公開公報第1991/00903

3号、又は国際公開公報第2009/064471号に記載の方法に従って製造することができる。特に、PMOは、国際公開公報第2009/064471号、又は国際公開公報第2013/100190号に記載の方法に従って製造することができる。

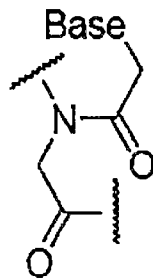
また、本発明のアンチセンスオリゴマーは、5'末端に、下記化学式(1)～(2)のいずれかの基を有してもよい。

[化5]



[0037] 本発明のアンチセンスペプチド核酸オリゴマーは、下記一般式で表される基を構成単位とするアンチセンスオリゴマーである。

[化6]



(式中、Baseは、前記と同義である。)

ペプチド核酸オリゴマーは、例えば、以下の文献に従って製造することができる。

- 1) P. E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchardt, *Science*, 254, 1497 (1991) 2) M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, R. H. Berg, *JACS*, 114, 1895 (1992) 3) K. L. Dueholm, M. Egholm, C. Behrens, L. Christensen, H. F. Hansen, T. Vulpius, K. H. Petersen, R. H. Berg, P. E. Nielsen, O. Buchardt, *J. Org. Chem.*, 59, 5767 (1994) 4) L. Christensen, R. Fitzpatrick, B. Gildea, K. H. Petersen, H. F. Hansen, T. Koch, M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, J. Coull, R. H. Berg, *J. Pept. Sci.*, 1, 175 (1995) 5) T. Koch, H. F. Hansen, P. Andersen, T. Larsen, H. G. Batz, K. Otteson, H. Orum, *J. Pept. Res.*, 49, 80 (1997)

[0038] 一実施形態において、本発明のアンチセンスオリゴマーは、機能性ペプチド、例えば細胞浸透性ペプチド（CPP）が結合しているコンジュゲートである。公知の機能性ペプチド又は市販の機能性ペプチドを本明細書において使用することができる。本明細書で使用する機能性ペプチドには、例えば、国際公開第2008/036127号パンフレットに開示されているアルギニンリッチペプチド；又は国際公開第2009/005793号パンフレットに開示されている臓器を標的とするペプチド、例えば、RXR、RBRなど；又は国際公開第2012/150960号パンフレットに開示されているアミノ酸サブユニットを含むペプチドが含まれる。細胞浸透性ペプチド（CPP）は、哺乳動物細胞の細胞膜を通過することができ、したがって、細胞ドラッグデリバリーを改善することができる約10～約30アミノ酸の短いペプチド配列を表す（例えば、*Hum Mol Genet*, 2011 Aug 15; 20(16): 3151-3160; *Pharmacology & Therapeutics* 154 (2015) 78-86を参照されたい）。公知のCPP又は市販のCPPを本明細書において使用することができる。本明細書において使用することができるCPPは、例えば、*Pharmacology & Therapeutics* 154 (2015) 78-86の80頁の表1に列挙されたCPPが含まれ、例えば、TAT（48-60）、ペネトラチン、ポリアルギニン、Oct4、WT1-pTj、DPV3、トランスポータン、MAP

、VP22、Rep1、KW、KFGF、FGF12、インテグリンβ3ペプチド、C105Y、TP2；特表2017-500856明細書（国際公開第2015/089487号パンフレット）の段落[0085]、表1に列挙されるCPP、例えばDPV10/6、DPV15b、YM-3、Tat、LR11、C45D18、Lyp-1、Lyp-2、BMV GAG、hLF1-22、C45D18、LR20などが挙げられる。CPPは、例えば、Funakoshi, Co., Ltd. から市販されている。TAT（Funakoshi, Co., Ltd.）、ペネトラチン（Funakoshi, Co., Ltd.）などの市販のCPP、又は公知のCPP、例えばR8などを本明細書において使用することができる。本明細書において用いることができる好ましいCPPは、例えば、hLIMK、TAT、ペネトラチン、R8を含む（国際公開第2016/187425号パンフレット、国際公開第2018/118662号パンフレット、国際公開第2018/118599号パンフレット、国際公開第2018/118627号パンフレット、EBioMedicine 45 (2019) 630-645などを参照されたい）。CPPは、本発明のアンチセンスオリゴマーに直接結合することができ、又はCPPをアンチセンスオリゴマーに結合することができるリンカーを介して結合することができる。公知のリンカーを本明細書において使用することができる。このようなリンカーには、例えば、特表2017-500856明細書（国際公開第2015/089487号パンフレット）、国際公開第2015/089487号パンフレット、国際公開第2009/073809号パンフレット、国際公開第2013/075035号パンフレット、国際公開第2015/105083号パンフレット、国際公開第2014/179620号パンフレット、国際公開第2015/006740号パンフレット、国際公開第2017/010575号パンフレットなどに記載されるものが含まれる。本明細書において使用することができる好ましいリンカーは、例えば、4-マレイミド酪酸、ジスルフィド結合を介して本明細書の機能性ペプチド又はアンチセンスオリゴマーに結合することができるリンカーなど

を含む。本明細書のコンジュゲートは、当業者に公知の方法によって調製することができる。

[0039] 一実施形態において、本発明のアンチセンスオリゴマーは、SARS-CoV-2、SARS-CoV-1又はMERS-CoV、例えばSARS-CoV-2又はSARS-CoV-1、例えばSARS-CoV-2に対する抗ウイルス効果を有する。本明細書において、SARS-CoV-2とは、NC_045512.2の塩基配列（配列番号1）からなるゲノムRNA配列を有するウイルス又はその変異株を包含する。SARS-CoV-1とは、NC_004718.3の塩基配列からなるゲノムRNA配列を有するウイルス又はその変異株を包含する。MERS-CoVとは、NC_019843.3の塩基配列からなるゲノムRNA配列を有するウイルスまたはその変異株を包含する。

[0040] ここで変異株とは、ウイルス遺伝子の複製過程で一部読み間違いや組み換えが発生し、遺伝情報が一部変化する突然変異によってできる新しい性質を持った子孫を示す。変異株は、変化した遺伝情報の影響を受けた一部の性質が変化しているが、もともとのウイルスの種は変化していない。なお、コロナウイルス科では、保存されているレプリカーゼ領域のアミノ酸配列の90%以上が共有されていれば同一のウイルスの種に属するとされている（ICTV 9th report (2011)のnidovirales（ニドウイルス目）、Coronaviridae（コロナウイルス科）の項（https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae）を参照）。

[0041] 一実施形態において、本発明のアンチセンスオリゴマーは、既知のSARS関連コロナウイルス（SARSr-CoV）だけでなく、未知のSARS関連コロナウイルスにも効果を奏し得る。本明細書において、SARS関連コロナウイルスとは、ヒトやコウモリをはじめとする哺乳類に感染するコロナウイルスの一種であって、ベータコロナウイルス属（第2群コロナウイルス）に含まれる、エンベロープを持つ一本鎖プラス鎖RNAウイルスを意味する。SARS関連コロナウイルスは、アンジオテンシン変換酵素2（ACE2）受容体を利用して細胞に侵入する。

- [0042] 一実施形態において、抗ウイルス効果とは、ウイルスの増殖を抑制し、及び／又はウイルスの感染性を低減する効果を意味する。本発明のアンチセンスオリゴマーが抗ウイルス効果を有するか否かは、本願明細書の実施例に記載のとおり試験することができる。例えば、抗ウイルス効果の有無は、標的領域中の配列（「標的配列」とも記載する）を含む核酸を発現するプラスミドを作製し、当該プラスミドと本発明のアンチセンスオリゴマーを細胞に導入し、細胞から発現される標的配列を含む核酸の量が陰性対照の核酸を導入した場合と比べて（例えば、5%以上、10%以上、又は20%以上）減少するか否かを調べることによって測定することができる。あるいは、抗ウイルス効果の有無は、ウイルス及び本発明のアンチセンスオリゴマーを細胞に導入し培養した後、細胞内又は細胞培養上清中のウイルスの量又はそれに由来する核酸が陰性対照の核酸を導入した場合と比べて（例えば、5%以上、10%以上、又は20%以上）減少するか否かを調べることによって測定することができる。
- [0043] 一実施形態において、本発明のアンチセンスオリゴマーは、実施例2に記載のとおり試験した場合、SARS-CoV-2ウイルスを用いたgapmerのノックダウン活性測定において、3、10、20、30、又は50 μ Mのいずれかの濃度で、5%以上、10%以上、20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上の細胞内ウイルス抑制率又は培地中感染性ウイルス抑制率を有するか、又はこれらの活性を有するアンチセンスオリゴマーと同一の標的配列を有する。
- [0044] 一実施形態において、本発明のアンチセンスオリゴマーは、SARS-CoV-2のゲノムRNAとSARS-CoV-1のゲノムRNAの配列において保存されている領域を標的とし、それゆえ、SARS-CoV-2、SARS-CoV-1及びMERS-CoVを含むベータコロナウイルス属に対する抗ウイルス効果を奏し得る。
- [0045] 一実施形態において、本発明のアンチセンスオリゴマーは、標的領域の機能を阻害する。本明細書において、「標的領域の機能を阻害する」とは、標的領域に結合してアンチセンスオリゴマーと二本鎖を形成した標的領域を

含むゲノムRNAの複製を阻害すること、標的領域が翻訳される場合にはその翻訳を阻害すること、及び標的領域を含むゲノムRNAの転写を阻害することの一つ以上を含む。本明細書において、「サブゲノムRNA」とは、（+）鎖のゲノムRNAを鋳型としてRNA-dependent RNA polymeraseにより合成される（-）鎖のRNAの一部を鋳型としてRNA-dependent RNA polymeraseで合成されるゲノムRNAより短いRNAであって、ウイルスタンパク質合成（翻訳）のためのmRNAとして働くRNAを意味する。

本発明の第1のアンチセンスオリゴマー

本発明の第1のアンチセンスオリゴマーは、標的領域中の塩基配列に相補的な塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなり、前記標的領域は、SARS-CoV-2のゲノムRNAにおける、5' UTR領域、nsp1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase領域、ORF10領域、及び3' UTR領域からなる群から選択される少なくとも一つの領域中の少なくとも10、例えば少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、例えば20の連続する塩基配列又はその相補的配列を含む、又は当該塩基配列からなる。

[0046] SARS-CoV-2のゲノムRNAの配列、及びゲノムRNA中における各領域の配列は、データベース（例えば、ncbi）を参照して容易に決定することができる。例えば、SARS-CoV-2のゲノムRNAの配列は、NC_045512.2の塩基配列（配列番号1）であってよい。また、配列番号1の塩基配列において、5' UTR領域は配列番号1の1位～265位の塩基配列、nsp1領域は配列番号1の266位～805位の塩基配列、nsp10領域は配列番号1の13025位～13441位の塩基配列、RNA-dependent RNA polymerase領域は配列番号1の13442位～16236位の塩基配列、ORF10領域は配列番号1の29558位～29674位の塩基配列、及び3' UTR領域は配列番号1の29675位～29903位の塩基配列であってよい。

[0047] 本発明の第1のアンチセンスオリゴマーは、SARS-CoV-2のゲノムRNAの（+）鎖を標的としてもよく、（-）鎖を標的としてもよい。（-）鎖を標的とする場合、配列番号1の塩基配列の相補的配列の一部を標的領域とすること

ができる。

[0048] 一実施形態において、標的領域は、SARS-CoV-2のゲノムRNAとSARS-CoV-1のゲノムRNAの配列において保存されている領域、例えば、配列番号1の43位～116位、122位～132位、185位～208位、242位～279位、290位～312位、402位～425位、455位～477位、13363位～13407位、13412位～13435位、13458位～13547位、13578位～13601位、29554位～29580位、29598位～29634位、29638位～29648位、29652位～29665位、29667位～29682位、29689位～29699位、29708位～29731位、29744位～29768位、及び29787位～29867位からなる群から選択される塩基配列又はその相補的配列である。

[0049] 一実施形態において、標的領域は、配列番号1の44位～67位、52位～75位、55位～75位、71位～94位、93位～116位、185位～208位、242位～265位、246位～269位、250位～273位、255位～278位、290位～312位、402位～425位、455位～477位、13363位～13386位、13384位～13407位、13412位～13435位、13461位～13484位、13466位～13489位、13470位～13493位、13475位～13498位、13479位～13502位、13488位～13513位、13502位～13525位、13515位～13538位、13578位～13601位、29554位～29580位、29598位～29621位、29611位～29634位、29708位～29731位、29744位～29768位、29787位～29810位、29792位～29815位、29797位～29820位、29817位～29840位、29822位～29845位、29827位～29850位、29832位～29855位、29837位～29860位、及び29844位～29867位からなる群から選択される塩基配列又はその相補的配列である。

[0050] 一実施形態において、本発明の第1のアンチセンスオリゴマーは、

- (a) 配列番号2～40からなる群から選択される塩基配列、
- (b) 配列番号2～40からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は
- (c) 配列番号2～40からなる群から選択される塩基配列に対して、80%、85%以上、86%以上、87%以上、88%以上、89%以上、90%以上、91%以上、92%以上、93%以上、94%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、又は99%以上の配列同一性を有する塩基配列

を含むか、又はこれらのいずれかの配列からなる。一実施形態において、本発明の第1のアンチセンスオリゴマーは、上記(a)のいずれかの塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなる。

[0051] 本明細書において、1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列における数個は、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、又は10個を意味する。

[0052] 本発明の第1のアンチセンスオリゴマーは、標的領域の塩基配列に相補的な塩基配列を一つだけ含んでもよいし、複数、例えば2、3、4、又は5以上の各標的領域の塩基配列に相補的な塩基配列を含んでもよい。

本発明の第2のアンチセンスオリゴマー

本発明の第2のアンチセンスオリゴマーは、第1のアンチセンスオリゴマーユニット及び第2のアンチセンスオリゴマーユニットを含む、又はこれらのアンチセンスオリゴマーユニットからなる。第1のアンチセンスオリゴマーユニット及び第2のアンチセンスオリゴマーユニットの順番は限定しないが、例えば、本発明の第2のアンチセンスオリゴマーは、5'末端から順に第1のアンチセンスオリゴマーユニット及び第2のアンチセンスオリゴマーユニットを含む。

[0053] 本発明の第2のアンチセンスオリゴマーにおいて、第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、第1の標的領域の塩基配列に相補的な塩基配列を含み、前記第1の標的領域は、SARS-CoV-2のゲノムRNAにおける、5' UTR領域、nsp1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase領域、ORF10領域、及び3' UTR領域からなる群から選択される第1の領域中の少なくとも10、例えば少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、例えば8~12の連続する塩基配列又はその相補的な塩基配列を含む、又は当該塩基配列からなる。また、本発明の第2のアンチセンスオリゴマーにおいて、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、第2の標的領域の塩基配列に相補的な塩基配列を含み、前記第2の標的領域は、SARS-CoV-2のゲノムRNAに

おける、5' UTR領域、nsp1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase 領域、ORF10領域、及び3' UTR領域からなる群から選択される第2の領域中の少なくとも10、例えば少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、例えば8~12の連続する塩基配列又はその相補的な塩基配列を含む、又は当該塩基配列からなる。

[0054] 第1のアンチセンスオリゴマーユニット及び第2のアンチセンスオリゴマーユニットの塩基長は、例えば8塩基長以上、9塩基長以上、10塩基長以上、11塩基長以上、12塩基長以上、13塩基長以上、14塩基長以上、15塩基長以上、16塩基長以上、17塩基長以上、18塩基長以上、19塩基長以上、又は20塩基長であってよく、20塩基長以下、19塩基長以下、18塩基長以下、17塩基長以下、16塩基長以下、15塩基長以下、14塩基長以下、13塩基長以下、12塩基長以下、11塩基長以下、10塩基長以下、9塩基長以下、又は8塩基長であってよい。第1のアンチセンスオリゴマーユニット及び第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、例えば8~20塩基長、9~18塩基長、又は10~16塩基長であってよい。

[0055] 一実施形態において、本発明の第2のアンチセンスオリゴマーにおいて、第1の領域と第2の領域は、以下の(i)~(iii)のいずれかの要件を満たす：

(i) 前記第1の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列の末端の配列番号1の塩基配列における位置と前記第2の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列の末端の配列番号1の塩基配列における位置の差が500塩基以下、400塩基以下、300塩基以下、250塩基以下、200塩基以下、150塩基以下、又は100塩基以下であるか、

(ii) 第1の領域と第2の領域がそれぞれ5' UTR領域及び3' UTR領域であるか、又はそれぞれ3' UTR領域及び5' UTR領域であるか、又は

(iii) 第1の領域の周辺配列と第2の領域の周辺配列が互いに相補的であり、且つウイルスの複製、転写、又は翻訳の際に、その周辺配列同士が塩基

対合する。

[0056] ここで、(i)において、第1の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列の末端の配列番号1の塩基配列における位置と第2の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列の末端の配列番号1の塩基配列における位置の差とは、領域間の配列番号1の塩基配列における距離を意味する。例えば、当該位置の差は、第1の領域が配列番号1の塩基配列において第2の領域よりも5'末端側に存在している場合、第1の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列の3'末端と第2の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列の5'末端の配列番号1の塩基配列における位置の差を意味し、第1の領域が配列番号1の塩基配列において第2の領域よりも3'末端側に存在している場合、第1の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列の5'末端と第2の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列の3'末端の配列番号1の塩基配列における位置の差を意味する。

[0057] また、(iii)において、領域の周辺配列とは、領域から、配列番号1の塩基配列において5'末端又は3'末端方向の500塩基、400塩基、300塩基、250塩基、200塩基、150塩基、又は100塩基以内に存在する配列を意味する。また、(iii)において、周辺配列同士の塩基対合については、本明細書においてある塩基に「相補的である」塩基について記載したのと同様である。

[0058] 一実施形態において、本発明の第2のアンチセンスオリゴマーにおいて、第1の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列と、第2の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列は、配列番号1の塩基配列において連続するものではなく、また互いに重複するものでもない。

[0059] 本発明の第2のアンチセンスオリゴマーは、SARS-CoV-2のゲノムRNAの(+)鎖を標的としてもよく、(-)鎖を標的としてもよい。(+)鎖を標的とする場合、配列番号1の塩基配列の相補的配列の一部を標的領域とすることができる。

[0060] 一実施形態において、第1の標的領域及び第2の標的領域は、それぞれ配

列番号1の塩基配列の43位～89位、98位～110位、122位～132位、190位～202位、242位～279位、290位～312位、408位～420位、455位～477位、13363位～13386位、13388位～13401位、13418位～13432位、13458位～13516位、13518位～13532位、13537位～13547位、13582位～13598位、29554位～29566位、29568位～29580位、29599位～29613位、29615位～29634位、29638位～29648位、29652位～29665位、29667位～29682位、29689位～29699位、29712位～29731位、29744位～29757位、29759位～29768位、及び29787位～29867位の塩基配列又はその相補的配列からなる群から選択される。

[0061] 一実施形態において、第1の標的領域及び第2の標的領域は、表2に記載された標的配列から選択される。例えば、第1の標的領域及び第2の標的領域は、それぞれ配列番号1の塩基配列の43位～53位、43位～54位、44位～54位、44位～55位、45位～56位、46位～57位、47位～58位、48位～59位、52位～63位、54位～43位、55位～66位、56位～67位、57位～68位、58位～69位、59位～70位、60位～71位、61位～72位、62位～73位、63位～74位、63位～74位、64位～75位、65位～76位、75位～64位、77位～88位、78位～89位、98位～109位、99位～110位、122位～132位、190位～201位、191位～202位、248位～259位、249位～260位、260位～271位、290位～301位、300位～311位、301位～312位、13390位～13401位、13466位～13477位、13474位～13485位、13478位～13489位、13488位～13499位、13491位～13502位、13492位～13503位、13493位～13504位、13494位～13505位、13495位～13506位、13496位～13507位、13497位～13508位、13499位～13510位、13501位～13512位、13502位～13513位、13503位～13514位、13504位～13516位、13520位～13531位、13537位～13547位、29638位～29648位、29652位～29665位、29667位～29682位、29671位～29682位、29689位～29699位、29712位～29723位、29720位～29731位、29744位～29755位、29744位～29757位、29745位～29756位、29746位～29757位、29757位～29744位、29787位～29798位、29789位～29800位、29799位～29810位、29803位～29814位、29804位～29815位、29805位～29816位、29806位～29817位、29807位～29818位、29808位～29819位、29809位～29820位、29810位～29821位

、29822位～29833位、29823位～29834位、29833位～29822位、29843位～29854位、29854位～29843位、及び29856位～29867位からなる群から選択される塩基配列又はその相補的配列であってよい（なお、本明細書において、標的領域について「a位～b位」と記載する場合、限定するものではないが、 $a > b$ の場合はSARS-CoV-2のゲノムRNAの（+）鎖を標的としてもよいことを意味し、 $a < b$ の場合はSARS-CoV-2のゲノムRNAの（-）鎖を標的としてもよいことを意味する）。

[0062] 一実施形態において、第1のアンチセンスオリゴマーユニット及び第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、それぞれ、

(a) 配列番号174～256からなる群から選択される塩基配列、

(b) 配列番号174～256からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は

(c) 配列番号174～256からなる群から選択される塩基配列に対して、80%、85%以上、86%以上、87%以上、88%以上、89%以上、90%以上、91%以上、92%以上、93%以上、94%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、又は99%以上の配列同一性を有する塩基配列

を含むか、又はこれらのいずれかの配列からなる。一実施形態において、第1のアンチセンスオリゴマーユニット及び第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、それぞれ、上記(a)のいずれかの塩基配列を含むか、又はその配列からなる。

[0063] 一実施形態において、第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～53位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配

列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の44位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の44位～55位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の44位～55位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の44位～55位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の59位～70位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の60位～71位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の62位～73位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の63位～74位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の46位～57位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の47位～58位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の48位～59位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の56位～67位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の77位～88位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の56位～67位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の98位～109位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の56位～67位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の122位～132位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の56位～67位の塩基配列又はその相補

的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の190位～201位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の56位～67位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の248位～259位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の98位～109位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の78位～89位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の99位～110位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の122位～132位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の191位～202位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の249位～260位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の75位～64位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の54位～43位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基

配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の45位～56位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の47位～58位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の52位～63位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の52位～63位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の56位～67位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の56位～67位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の57位～68位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の300位～311位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の58位～69位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の60位～71位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の260位～271位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の63位～74位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補

的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の301位～312位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の65位～76位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の290位～301位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29822位～29833位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29843位～29854位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の43位～54位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の55位～66位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29822位～29833位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の55位～66位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29843位～29854位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の55位～66位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29720位～29731位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の

塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29787位～29798位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29799位～29810位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29822位～29833位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29843位～29854位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の75位～64位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29757位～29744位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の75位～64位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29833位～29822位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の75位～64位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29854位～29843位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の99位～110位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13390位～13401位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13466位～13477位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13390位～13401位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13478位～13489位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13390位～13401位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13504位～13516位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13474位～13485位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13488位～13499位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13474位～13485位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13494位～13505位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13474位～13485位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13503位～13514位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13474位～13485位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13520位～13531位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13474位～13485位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13488位～13499位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13502位～13513位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13488位～13499位の塩基配列又はそ

の相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13503位～13514位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13488位～13499位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13520位～13531位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13488位～13499位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13491位～13502位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13492位～13503位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13493位～13504位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13494位～13505位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13520位～13531位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13494位～13505位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13495位～13506位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13496位～13507位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～135

47位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13497位～13508位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13499位～13510位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13501位～13512位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13503位～13514位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13520位～13531位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13503位～13514位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の13520位～13531位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の13537位～13547位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29671位～29682位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29689位～29699位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29689位～29699位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29712位～29723位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29720位～29731位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29755位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の99位～110位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29745位～29756位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29746位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29746位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29757位～29744位の塩基配列又はそ

の相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の75位～64位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29789位～29800位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29803位～29814位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29804位～29815位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29805位～29816位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29806位～29817位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29807位～29818位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29808位～29819位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の59位～70位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29808位～29819位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の60位～71位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29808位～29819位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の

塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29809位～29820位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29810位～29821位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29822位～29833位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29822位～29833位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の99位～110位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29823位～29834位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の61位～72位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29833位～29822位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の75位～64位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29843位～29854位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の64位～75位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29854位～29843位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の75位～64位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第 1 の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列であり、第 2 の標的領域が配列番号1の塩基配列の78位～89位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の99位～110位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の122位～132位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29638位～29648位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29652位～29665位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29667位～29682位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29689位～29699位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29712位～29723位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29720位～29731位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29822位～29833位の塩基配列又はその相補的配列であるか、

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29843位～29854位の塩基配列又はその相補的配列であるか、又は

第1の標的領域が配列番号1の塩基配列の29744位～29757位の塩基配列又はその相補的配列であり、第2の標的領域が配列番号1の塩基配列の29856位～29867位の塩基配列又はその相補的配列である。

[0064] 一実施形態において、第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配

列番号174の塩基配列、(b) 配列番号174の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号174の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、

(a) 配列番号175の塩基配列、(b) 配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号176の塩基配列、

(b) 配列番号176の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号176の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号177の塩基配列、(b) 配列番号177の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号177の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号176の塩基配列、

(b) 配列番号176の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号176の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号176の塩基配列、

(b) 配列番号176の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置

換された塩基配列、又は（c）配列番号176の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号175の塩基配列、（b）配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号179の塩基配列、（b）配列番号179の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号179の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号175の塩基配列、（b）配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号180の塩基配列、（b）配列番号180の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号180の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号177の塩基配列、（b）配列番号177の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号177の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号180の塩基配列、（b）配列番号180の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号180の塩基配列に対して80%以上の配

列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号180の塩基配列、(b) 配列番号180の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号180の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号175の塩基配列、(b) 配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号181の塩基配列、(b) 配列番号181の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号181の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号177の塩基配列、(b) 配列番号177の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号177の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号181の塩基配列、(b) 配列番号181の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号181の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列から

なり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号182の塩基配列、(b) 配列番号182の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号182の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号181の塩基配列、(b) 配列番号181の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号181の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号183の塩基配列、(b) 配列番号183の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号183の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号181の塩基配列、(b) 配列番号181の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号181の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号181の塩基配列、(b) 配列番号181の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号181の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号184の塩基

配列、(b) 配列番号184の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号184の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号181の塩基配列、(b) 配列番号181の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号181の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号185の塩基配列、(b) 配列番号185の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号185の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号181の塩基配列、(b) 配列番号181の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号181の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号175の塩基配列、(b) 配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号186の塩基配列、(b) 配列番号186の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号186の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号175の塩基配列、(b) 配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、

又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号187の塩基配列、（b）配列番号187の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号187の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号178の塩基配列、（b）配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号188の塩基配列、（b）配列番号188の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号188の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号175の塩基配列、（b）配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号189の塩基配列、（b）配列番号189の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号189の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号190の塩基配列、（b）配列番号190の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号190の塩基配列に対して80%以

上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号189の塩基配列、
(b) 配列番号189の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号189の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号191の塩基配列、(b) 配列番号191の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号191の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号189の塩基配列、
(b) 配列番号189の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号189の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号192の塩基配列、(b) 配列番号192の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号192の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号189の塩基配列、
(b) 配列番号189の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号189の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号193の塩基配列、(b) 配列番号193の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号193の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配

列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号189の塩基配列、
(b) 配列番号189の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号189の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号194の塩基配列、(b) 配列番号194の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号194の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号177の塩基配列、
(b) 配列番号177の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号177の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号191の塩基配列、(b) 配列番号191の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号191の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、
(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号195の塩基配列、(b) 配列番号195の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号195の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、
(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号196の塩基配列、(b) 配列番号196の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号196の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、
(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号192の塩基配列、(b) 配列番号192の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号192の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、
(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号197の塩基配列、(b) 配列番号197の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号197の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、

(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号198の塩基配列、(b) 配列番号198の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号198の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号199の塩基配列、(b) 配列番号199の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号199の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号200の塩基配列、(b) 配列番号200の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号200の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号176の塩基配列、(b) 配列番号176の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号176の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号201の塩基配列、(b) 配列番号201の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号201の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号176の塩基配列、(b) 配列番号176の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置

換された塩基配列、又は（c）配列番号176の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号202の塩基配列、（b）配列番号202の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号202の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号181の塩基配列、（b）配列番号181の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号181の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号201の塩基配列、（b）配列番号201の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号201の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号181の塩基配列、（b）配列番号181の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号181の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号202の塩基配列、（b）配列番号202の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号202の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号187の塩基配列、（b）配列番号187の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号187の塩基配列に対して80%以上の配

列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号202の塩基配列、(b) 配列番号202の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号202の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号203の塩基配列、(b) 配列番号203の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号203の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号201の塩基配列、(b) 配列番号201の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号201の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号203の塩基配列、(b) 配列番号203の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号203の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号202の塩基配列、(b) 配列番号202の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号202の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号189の塩基配列、(b) 配列番号189の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号189の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列から

なり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号201の塩基配列、(b) 配列番号201の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号201の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号189の塩基配列、(b) 配列番号189の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号189の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号202の塩基配列、(b) 配列番号202の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号202の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号204の塩基配列、(b) 配列番号204の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号204の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号202の塩基配列、(b) 配列番号202の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号202の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号177の塩基配列、(b) 配列番号177の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号177の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号201の塩基

配列、(b) 配列番号201の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号201の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号177の塩基配列、(b) 配列番号177の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号177の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号205の塩基配列、(b) 配列番号205の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号205の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号177の塩基配列、(b) 配列番号177の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号177の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号202の塩基配列、(b) 配列番号202の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号202の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号183の塩基配列、(b) 配列番号183の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号183の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号202の塩基配列、(b) 配列番号202の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、

又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号202の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号178の塩基配列、（b）配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号206の塩基配列、（b）配列番号206の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号206の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号178の塩基配列、（b）配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号201の塩基配列、（b）配列番号201の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号201の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号178の塩基配列、（b）配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号202の塩基配列、（b）配列番号202の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号202の塩基配列に対して80%以

上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号185の塩基配列、
(b) 配列番号185の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号185の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号201の塩基配列、(b) 配列番号201の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号201の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号175の塩基配列、
(b) 配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号201の塩基配列、(b) 配列番号201の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号201の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号175の塩基配列、
(b) 配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号202の塩基配列、(b) 配列番号202の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号202の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配

列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号207の塩基配列、
(b) 配列番号207の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号207の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号201の塩基配列、(b) 配列番号201の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号201の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号176の塩基配列、
(b) 配列番号176の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号176の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号208の塩基配列、(b) 配列番号208の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号208の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号176の塩基配列、
(b) 配列番号176の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号176の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号209の塩基配列、(b) 配列番号209の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号209の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号176の塩基配列、
(b) 配列番号176の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号176の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号210の塩基配列、(b) 配列番号210の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号210の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号211の塩基配列、
(b) 配列番号211の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号211の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号208の塩基配列、(b) 配列番号208の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号208の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号211の塩基配列、
(b) 配列番号211の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号211の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号209の塩基配列、(b) 配列番号209の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号209の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号211の塩基配列、

(b) 配列番号211の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号211の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号210の塩基配列、(b) 配列番号210の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号210の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号175の塩基配列、(b) 配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号212の塩基配列、(b) 配列番号212の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号212の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号175の塩基配列、(b) 配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号213の塩基配列、(b) 配列番号213の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号213の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号175の塩基配列、(b) 配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置

換された塩基配列、又は（c）配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号214の塩基配列、（b）配列番号214の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号214の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号175の塩基配列、（b）配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号215の塩基配列、（b）配列番号215の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号215の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号175の塩基配列、（b）配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号208の塩基配列、（b）配列番号208の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号208の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号175の塩基配列、（b）配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配

列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号209の塩基配列、(b) 配列番号209の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号209の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号175の塩基配列、(b) 配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号210の塩基配列、(b) 配列番号210の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号210の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号199の塩基配列、(b) 配列番号199の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号199の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号216の塩基配列、(b) 配列番号216の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号216の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号199の塩基配列、(b) 配列番号199の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号199の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列から

なり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号217の塩基配列、(b) 配列番号217の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号217の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号199の塩基配列、(b) 配列番号199の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号199の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号218の塩基配列、(b) 配列番号218の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号218の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号196の塩基配列、(b) 配列番号196の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号196の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号210の塩基配列、(b) 配列番号210の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号210の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号219の塩基配列、(b) 配列番号219の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号219の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号220の塩基

配列、(b) 配列番号220の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号220の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号219の塩基配列、(b) 配列番号219の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号219の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号221の塩基配列、(b) 配列番号221の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号221の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号219の塩基配列、(b) 配列番号219の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号219の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号222の塩基配列、(b) 配列番号222の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号222の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号223の塩基配列、(b) 配列番号223の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号223の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号224の塩基配列、(b) 配列番号224の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、

又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号224の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号223の塩基配列、（b）配列番号223の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号223の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号225の塩基配列、（b）配列番号225の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号225の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号223の塩基配列、（b）配列番号223の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号223の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号226の塩基配列、（b）配列番号226の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号226の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号223の塩基配列、（b）配列番号223の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号223の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号227の塩基配列、（b）配列番号227の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号227の塩基配列に対して80%以

上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号223の塩基配列、
(b) 配列番号223の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号223の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号228の塩基配列、(b) 配列番号228の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号228の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号224の塩基配列、
(b) 配列番号224の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号224の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号229の塩基配列、(b) 配列番号229の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号229の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号224の塩基配列、
(b) 配列番号224の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号224の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号226の塩基配列、(b) 配列番号226の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号226の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配

列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号224の塩基配列、
(b) 配列番号224の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号224の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号227の塩基配列、(b) 配列番号227の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号227の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号224の塩基配列、
(b) 配列番号224の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号224の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号228の塩基配列、(b) 配列番号228の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号228の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号230の塩基配列、
(b) 配列番号230の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号230の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号228の塩基配列、(b) 配列番号228の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号228の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号231の塩基配列、
(b) 配列番号231の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号231の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号228の塩基配列、(b) 配列番号228の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号228の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号232の塩基配列、
(b) 配列番号232の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号232の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号228の塩基配列、(b) 配列番号228の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号228の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号225の塩基配列、
(b) 配列番号225の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号225の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号227の塩基配列、(b) 配列番号227の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号227の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号225の塩基配列、

(b) 配列番号225の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号225の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号228の塩基配列、(b) 配列番号228の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号228の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号233の塩基配列、

(b) 配列番号233の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号233の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号228の塩基配列、(b) 配列番号228の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号228の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号234の塩基配列、

(b) 配列番号234の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号234の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号228の塩基配列、(b) 配列番号228の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号228の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号235の塩基配列、

(b) 配列番号235の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置

換された塩基配列、又は（c）配列番号235の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号228の塩基配列、（b）配列番号228の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号228の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号236の塩基配列、（b）配列番号236の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号236の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号228の塩基配列、（b）配列番号228の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号228の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号237の塩基配列、（b）配列番号237の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号237の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号228の塩基配列、（b）配列番号228の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号228の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号226の塩基配列、（b）配列番号226の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号226の塩基配列に対して80%以上の配

列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号227の塩基配列、(b) 配列番号227の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号227の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号226の塩基配列、(b) 配列番号226の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号226の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号228の塩基配列、(b) 配列番号228の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号228の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号227の塩基配列、(b) 配列番号227の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号227の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号228の塩基配列、(b) 配列番号228の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号228の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号238の塩基配列、(b) 配列番号238の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号238の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列から

なり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号239の塩基配列、(b) 配列番号239の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号239の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号239の塩基配列、(b) 配列番号239の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号239の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号175の塩基配列、(b) 配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号240の塩基配列、(b) 配列番号240の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号240の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基

配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号212の塩基配列、(b) 配列番号212の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号212の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号241の塩基配列、(b) 配列番号241の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号241の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号213の塩基配列、(b) 配列番号213の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号213の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、

又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号213の塩基配列、（b）配列番号213の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号213の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号175の塩基配列、（b）配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号213の塩基配列、（b）配列番号213の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号213の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号196の塩基配列、（b）配列番号196の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号196の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号242の塩基配列、（b）配列番号242の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号242の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号178の塩基配列、（b）配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号178の塩基配列に対して80%以

上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号243の塩基配列、
(b) 配列番号243の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号243の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号243の塩基配列、
(b) 配列番号243の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号243の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号175の塩基配列、(b) 配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号216の塩基配列、
(b) 配列番号216の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号216の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号199の塩基配列、(b) 配列番号199の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号199の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配

列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号244の塩基配列、
(b) 配列番号244の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号244の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号245の塩基配列、
(b) 配列番号245の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号245の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号246の塩基配列、
(b) 配列番号246の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号246の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号247の塩基配列、
(b) 配列番号247の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号247の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号248の塩基配列、
(b) 配列番号248の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号248の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号249の塩基配列、
(b) 配列番号249の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号249の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号250の塩基配列、

(b) 配列番号250の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号250の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号182の塩基配列、(b) 配列番号182の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号182の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号250の塩基配列、(b) 配列番号250の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号250の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号183の塩基配列、(b) 配列番号183の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号183の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号250の塩基配列、(b) 配列番号250の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号250の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号251の塩基配列、(b) 配列番号251の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置

換された塩基配列、又は（c）配列番号251の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号178の塩基配列、（b）配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号252の塩基配列、（b）配列番号252の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号252の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号178の塩基配列、（b）配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号208の塩基配列、（b）配列番号208の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号208の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号175の塩基配列、（b）配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号208の塩基配列、（b）配列番号208の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号208の塩基配列に対して80%以上の配

列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号196の塩基配列、(b) 配列番号196の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号196の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号253の塩基配列、(b) 配列番号253の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号253の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号178の塩基配列、(b) 配列番号178の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号178の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号217の塩基配列、(b) 配列番号217の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号217の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号199の塩基配列、(b) 配列番号199の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号199の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号209の塩基配列、(b) 配列番号209の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号209の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列から

なり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号175の塩基配列、(b) 配列番号175の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号175の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号218の塩基配列、(b) 配列番号218の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号218の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号199の塩基配列、(b) 配列番号199の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号199の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号210の塩基配列、(b) 配列番号210の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号210の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号195の塩基配列、(b) 配列番号195の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号195の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号210の塩基配列、(b) 配列番号210の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号210の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号196の塩基

配列、(b) 配列番号196の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号196の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号210の塩基配列、(b) 配列番号210の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号210の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号192の塩基配列、(b) 配列番号192の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号192の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号254の塩基配列、(b) 配列番号254の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号254の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号255の塩基配列、(b) 配列番号255の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号255の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号256の塩基配列、(b) 配列番号256の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号256の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号239の塩基配列、(b) 配列番号239の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、

又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号239の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号240の塩基配列、（b）配列番号240の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号240の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号213の塩基配列、（b）配列番号213の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号213の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号212の塩基配列、（b）配列番号212の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号212の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号213の塩基配列、（b）配列番号213の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号213の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号213の塩基配列、（b）配列番号213の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号213の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、（a）配列番号208の塩基配列、（b）配列番号208の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は（c）配列番号208の塩基配列に対して80%以

上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号213の塩基配列、
(b) 配列番号213の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号213の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号209の塩基配列、(b) 配列番号209の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号209の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなるか、又は

第1のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号213の塩基配列、
(b) 配列番号213の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号213の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなり、第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、(a) 配列番号210の塩基配列、(b) 配列番号210の塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は(c) 配列番号210の塩基配列に対して80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなる。

[0065] 第1のアンチセンスオリゴマーユニット及び第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、上記(c)において、各塩基配列に対して85%以上、86%以上、87%以上、88%以上、89%以上、90%以上、91%以上、92%以上、93%以上、94%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、又は99%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなってもよい。

[0066] 一実施形態において、第1のアンチセンスオリゴマーユニット及び第2のアンチセンスオリゴマーユニットは、上記(a)のいずれかの塩基配列を含む

か、又はその塩基配列からなる。

[0067] 一実施形態において、本発明の第2のアンチセンスオリゴマーは、(a) 配列番号41～173からなる群から選択される塩基配列、

(b) 配列番号41～173からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は

(c) 配列番号41～173からなる群から選択される塩基配列に対して、80%以上、85%以上、86%以上、87%以上、88%以上、89%以上、90%以上、91%以上、92%以上、93%以上、94%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、又は99%以上の配列同一性を有する塩基配列

を含むか、又はこれらのいずれかの配列からなる。一実施形態において、本発明の第2のアンチセンスオリゴマーは、上記(a)のいずれかの塩基配列を含むか、又はその塩基配列からなる。

[0068] 一実施形態において、本発明の第2のアンチセンスオリゴマーは、(a) 配列番号41、配列番号44、配列番号45、配列番号48、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号58、配列番号80、配列番号83、配列番号89、配列番号123、配列番号125、配列番号126、配列番号135、配列番号140、及び配列番号155からなる群から選択される塩基配列、

(b) 配列番号41、配列番号44、配列番号45、配列番号48、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号58、配列番号80、配列番号83、配列番号89、配列番号123、配列番号125、配列番号126、配列番号135、配列番号140、及び配列番号155からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は

(c) 配列番号41、配列番号44、配列番号45、配列番号48、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号58、配列番号80、配列番号83、配列番号89、配列番号123、配列番号125、配列番号126、配列番号135、配列番号140、及び

配列番号 1 5 5 からなる群から選択される塩基配列に対して、80%以上、85%以上、86%以上、87%以上、88%以上、89%以上、90%以上、91%以上、92%以上、93%以上、94%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、又は99%以上の配列同一性を有する塩基配列を含むか、又はこれらのいずれかの塩基配列からなる。一実施形態において、本発明の第2のアンチセンスオリゴマーは、上記 (a) のいずれかの塩基配列を含むか、又はその塩基配列からなる。

[0069] 医薬組成物

一実施形態において、本発明は、本発明のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物を1つ又は2つ以上含む、医薬組成物に関する。本発明のアンチセンスオリゴマーを対象に投与する場合、本発明の医薬組成物は、アンチセンスオリゴマーの送達を促進する担体を含んでもよい。このような担体は、医薬的に許容可能なものであれば特に制限されず、その例として、カチオン性リポソーム、カチオン性ポリマー等のカチオン性担体、又はウイルスエンベロープを利用した担体を挙げることができる。カチオン性リポソームとしては、例えば、2-0-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1, 3-0-ジオレオイルグリセロールとリン脂質とを必須構成成分として形成されるリポソーム（以下、「リポソームA」という）、オリゴフェクトアミン（登録商標）（Invitrogen社製）、リポフェクチン（登録商標）（Invitrogen社製）、リポフェクトアミン（登録商標）（Invitrogen社製）、Lipofectamine 2000（登録商標）（Invitrogen社製）、DMRIE-C（登録商標）（Invitrogen社製）、GeneSilencer（登録商標）（Gene Therapy Systems社製）、TransMessenger（登録商標）（QIAGEN社製）、TransIT TK0（登録商標）（Mirus社製）、Nucleofector II（Lonza）を挙げることができる。カチオン性ポリマーとしては、例えば、JetSI（登録商標）（Qbiogene社製）、Jet-PEI（登録商標）（ポリエチレンイミン、Qbiogene社製）を挙げることができる。ウイルスエンベロープを利用した担体としては、例えば、GenomeOne（登録商標）（HVJ-Eリポソーム、石原産業社

製)を挙げることができる。あるいは、特許2924179号に記載の医薬デバイス、再公表特許公報第2006/129594号及び再公表特許公報第2008/096690号に記載のカチオン性担体を用いることもできる。

[0070] 一実施形態において、本発明のアンチセンスオリゴマーは、アンチセンスオリゴマーの送達を促進するために、医薬組成物中で脂質等との複合体（コンジュゲート）となってもよい。例えば、Bijsterbosch, M.K. et al. (2000) Nucleic Acid Res., 28, 2717-2725に記載されているように、コレステロールとのコンジュゲートとすることができる。

[0071] 本発明の医薬組成物は、アンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物及び任意に上記担体に加えて、医薬的に許容可能な添加剤を含んでもよい。かかる添加剤として、例えば、乳化補助剤（例えば、炭素数6～22の脂肪酸やその医薬的に許容可能な塩、アルブミン、デキストラン）、安定化剤（例えば、コレステロール、ホスファチジン酸、マンニトール、ソルビトール）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、グルコース、マルトース、ラクトース、スクロース、トレハロース）、pH調整剤（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン）を挙げることができる。これらを一種又は二種以上使用することができる。本発明の組成物中の当該添加剤の含有量は、90重量%以下が適当であり、70重量%以下が好ましく、50重量%以下がより好ましい。

[0072] 本発明の医薬組成物の調製法は限定しないが、例えば担体の分散液に本発明のアンチセンスオリゴマーを加え、適当に攪拌することにより調製することができる。また、添加剤は、本発明のアンチセンスオリゴマーの添加前でも添加後でも適当な工程で添加することができる。本発明のアンチセンスオリゴマーを添加させる際に用い得る水性溶媒としては、医薬的に許容可能なものであれば特に制限されず、例えば、注射用水、注射用蒸留水、生理食塩水等の電解質液、緩衝液、ブドウ糖液、マルトース液等の糖液を挙げること

ができる。また、かかる場合のpH及び温度等の条件は、当業者が適宜選択することができる。

[0073] 本発明の医薬組成物は、例えば、液剤やその凍結乾燥製剤とすることができる。当該凍結乾燥製剤は、常法により、液剤の形態を有している本発明の組成物を凍結乾燥処理することにより調製することができる。例えば、液剤の形態を有している本発明の組成物を適当な滅菌を行った後、所定量をバイアル瓶に分注し、約 -40°C ～ -20°C の範囲内の条件で予備凍結を2時間程度行い、約 0°C ～ 10°C の範囲内で減圧下に一次乾燥を行い、次いで、約 15°C ～ 25°C の範囲内で減圧下に二次乾燥して凍結乾燥することができる。そして、一般的にはバイアル内部を窒素ガスで置換し、打栓して本発明の組成物の凍結乾燥製剤を得ることができる。

[0074] 本発明の医薬組成物の凍結乾燥製剤は、一般には任意の適当な溶液（再溶解液）の添加によって再溶解し使用することができる。このような再溶解液としては、注射用水、生理食塩水、その他一般輸液を挙げることができる。この再溶解液の液量は、用途等によって異なり特に制限されないが、凍結乾燥前の液量の0.5倍量～2倍量又は500mL以下が適当である。

[0075] 本発明に係る組成物を投与する際の用量としては、含有される本発明に係るアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物の種類、組成物の剤形、年齢や体重等の患者の状態、投与経路、疾患の性質と症状を考慮した上で調整され得るが、本発明のアンチセンスオリゴマーの量として、例えば1回の投与に体重1kgあたり0.1mg～2000mg又は1mg～200mg、好ましくは体重1kgあたり2mg～100mg、さらに好ましくは体重1kgあたり5mg～40mg、より好ましくは体重1kgあたり10mg～20mgで投与することができる。投与回数及び投与頻度は限定しないが、例えば1回のみで投与することもでき、その数日後（例えば、翌日～1週間以内）にもう一回以上投与して合計で複数回（例えば合計2回）投与することもできる。複数回投与する場合、投与頻度は、1～3日に1回、4～6日に1回、1週間に1回、又は2～3週に1

回であってもよい。この数値は標的とする疾患の種類、投与形態、標的分子によっても異なる場合がある。したがって、場合によってはこれ以下の用量又は投与頻度でも十分であるし、また逆にこれ以上の用量又は投与頻度を必要とするときもある。

[0076] 本発明に係る組成物の投与形態は、医薬的に許容可能な投与形態であれば特に制限されず、治療方法に応じて選択することができるが、気管内投与、経肺投与、経鼻投与、静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、経口投与、組織内投与、経皮投与等が挙げられる。また、本発明の組成物を取り得る剤型としては、特に制限されないが、例えば、吸入剤、各種の注射剤、経口剤、点滴剤、軟膏剤、ローション剤等を挙げることができる。

[0077] 本発明に係る医薬組成物の投与形態は、好ましくは気管内投与であり、本発明の組成物を取り得る剤型としては、好ましくは吸入剤であり、具体的には、例えば吸入液剤（例えばネブライザで投与）、粉末吸入剤（例えばDPI（ドライパウダー吸入器）で投与）、エアゾール剤であり、好ましくは吸入液剤である。

[0078] 本発明のアンチセンスオリゴマー又は医薬組成物の投与対象は、例えば哺乳動物、例えばヒト等の霊長類、ラット、マウス、及びドブネズミ等の実験動物、ブタ、ウシ、ウマ、及びヒツジ等の家畜動物等が挙げられ、好ましくはヒトである。

[0079] 本発明の医薬組成物は、他の医薬、例えばSARS-CoV-2等のSARS関連コロナウイルス治療薬と組み合わせて使用することもできる。他の医薬の例として、抗炎症薬（例えばデキサメタゾン、バリシチニブ、及びトシリズマブ）、抗ウイルス薬（例えばレムデシビル、モルヌピラビル、ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビル フマル酸）、及び中和抗体薬（カシリビマブ・イムデビマブ、ソトロビマブ、及びチキサゲビマブ・シルガビマブ）が挙げられる。本発明の医薬組成物と他の医薬を組み合わせて使用する場合、本発明の医薬組成物と他の医薬は同時に、又は間隔（例えば、1～数時間、1～数日、又は1～数週間）をあけて別々に投与することができる。同時に

投与する場合、本発明の医薬組成物と他の医薬を含む一つの医薬として投与してもよいし、別々の医薬として投与してもよい。

[0080] ウイルス感染症の治療及び／又は予防方法

一実施形態において、本発明は、本発明のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物、又は医薬組成物を、対象に投与する工程を含む、SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、及びMERS-CoVからなる群から選択されるウイルス感染症の治療及び／又は予防方法に関する。本実施形態における医薬組成物、並びに医薬組成物の投与量及び投与経路等は、本明細書に記載するとおりである。

[0081] 本明細書において、ウイルス感染症の治療とは、上記ウイルスによって生じる疾患又はその症状（例えば、呼吸困難、発熱、乾性咳、頭痛、悪寒、及び筋肉痛の一以上）の緩和、改善、及び寛解の一つ以上を包含する。本明細書において、ウイルス感染症の予防とは、上記ウイルスによって生じる疾患又はその症状が生ずるリスクの低減を包含する。

[0082] 一実施形態において、本発明は、SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、及びMERS-CoVからなる群から選択されるウイルス感染症の治療及び／又は予防に使用するための、本発明のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物に関する。一実施形態において、本発明は、SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、及びMERS-CoVからなる群から選択されるウイルス感染症の治療及び／又は予防に使用するための医薬の製造における、本発明のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物の使用に関する。

実施例

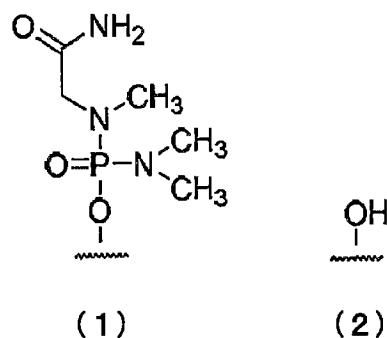
[0083] <実施例1：標的配列の特定>

SARS-CoV-2（リファレンス配列；NC_045512.2）（配列番号1）のゲノムRNAとSARS-CoV-1（リファレンス配列；NC_004718.3）のゲノムRNAの配列を比較し、2種間で保存されている領域を特定した。2種間で保存されている領域として、配列番号1の43位～89位、98位～110位、122位～132位、190位～202位

、242位～279位、290位～312位、408位～420位、455位～477位、13363位～13386位、13388位～13401位、13418位～13432位、13458位～13502位、13504位～13516位、13518位～13532位、13537位～13547位、13582位～13598位、29554位～29566位、29568位～29580位、29599位～29613位、29615位～29634位、29638位～29648位、29652位～29665位、29667位～29682位、29689位～29699位、29712位～29731位、29744位～29757位、29759位～29768位、及び29787位～29867位の塩基配列を見出した。当該保存領域を含む又は当該保存領域中に含まれる配列を標的として、被験物質PMO No. P1～P32、P36～P41、PG10+P16F、PG10+P16L、PG10+PG13、CRN-3～CRN-51、CRN-65～CRN-72、CRN-75～CRN-84、CRN-86～CRN-97、CRN-100～CRN-111、CRN-119～CRN-142、CRN-150～CRN-155、CRN-158～CRN-163、及びCRN-174～CRN-177（配列番号2～173）を作製した。

[0084] 被験物質PMOは、PMO No. にCRNが付かないものはGene Tools社から購入し、PMO No. にCRNが付くものは国際公開第2015/137409号に記載の方法に従い化学合成した。各PMOはいずれもホスホロジアミデートモルホリノオリゴマーであり、PMO No. にCRNが付かないPMOは5' 末端に以下の（1）で示される基を有する。PMO No. にCRNが付くPMOは、5' 末端に、以下の（2）で示される基を有する。

[化7]



[0085] 標的配列及び被験物質PMO（配列番号2～173）の配列等を以下の表2に示す。

[表2-1]

PMO No.	配列番号1における				標的配列の機能 (*2)	配列 (5' to 3')	配列番号
	開始	終了	開始	終了			
P1	44	67			5'UTR	agagacagatctacaagagatcg	2
CRN-27	52	75			5'UTR	gttcgttttagagacagatctaca	3
CRN-77	55	75			5'UTR	gttcgttttagagacagatct	4
P2	71	94			5'UTR	cagccacacagatttaaaagttcg	5
P3	93	116			5'UTR	cactaagcatgcagctgagtgaca	6
P4	185	208			5'UTR	cggacgaacccgtaagcagcctgc	7
P5	242	265			5'UTR	cttaccttctggtcacacccggac	8
P6	246	269			5'UTR/nsp1	ccatcttaccttctggtcacaccc	9
P7	250	273			5'UTR/nsp1	ctctccatcttaccttctggtcac	10
P8	255	278			5'UTR/nsp1	caaggctctccatcttaccttctg	11
P9	290	312			nsp1	agtggacgtgtgtttctgtt	12
P10	402	425			nsp1	ctaagccacaaagtgcacatcttaa	13
P11	455	477			nsp1	atgaacacatagggtgttcaag	14
P12	13363	13386			nsp10	ccgcagacggtacagactgtgttt	15
P13	13384	13407			nsp10	cagccataaccttccataacgc	16
P14	13412	13435			nsp10	catgggttcgagggtgtacaca	17
P15	13461	13484			RNA-dependent RNA polymerase	cttacaccgcaacccgtttaa	18
P16	13466	13489			RNA-dependent RNA polymerase	ctgcacttacccgcaacccgtt	19
P17	13470	13493			RNA-dependent RNA polymerase	cgggctgcacttacccgcaaccc	20
P18	13475	13498			RNA-dependent RNA polymerase	taagacgggtgcacttacaccgc	21
P19	13479	13502			RNA-dependent RNA polymerase	gggttaagacgggtgcacttac	22
CRN-47	13488	13513			RNA-dependent RNA polymerase	ctgtgcgcaggggttaagacgggt	23
P20	13502	13525			RNA-dependent RNA polymerase	cagtaactagtcgtgtgcgcagc	24
P21	13515	13538			RNA-dependent RNA polymerase	ctgtatagacatcgtgtgtgtgt	25
P22	13578	13601			RNA-dependent RNA polymerase	caacaattagtttttaggaattta	26
P23	29554	29580			ORF10	gcgaacacgtttatagcccatctgc	27
P24	29598	29621			ORF10	tcattctgcacaagagtagactat	28
P25	29611	29634			ORF10	tagttacgagaattcattctgcac	29
P28	29708	29731			3'UTR	tgaatatgtgtgtgtgtgtgtgt	30
P29	29744	29768			3'UTR	ttcaactgtacatctgtgtgtgt	31
P30	29787	29810			3'UTR	cacattagggctcttccataggg	32
P31	29792	29815			3'UTR	ttttacacattagggctcttccat	33
P32	29797	29820			3'UTR	attaattttacattagggctct	34
P36	29817	29840			3'UTR	atgggagtagcactactaaattta	35
P37	29822	29845			3'UTR	atcacatgggagtagcactactaa	36
P38	29827	29850			3'UTR	ttaaatcacatgggagtagcact	37
P39	29832	29855			3'UTR	agctattaaatcacatgggagata	38
P40	29837	29860			3'UTR	taagaagctattaaatcacatgg	39
P41	29844	29867			3'UTR	attctctaaagaagctattaaat	40
CRN-75	43	53	64	75	5'UTR	gttcgttttagagacaagatcga	41
CRN-91	43	54	58	69	5'UTR	ttagagaacagacaagagatcga	42
CRN-87	43	54	61	72	5'UTR	cgtttagagaacacaagagatcga	43
CRN-24	43	54	64	75	5'UTR	gttcgttttagagacaagagatcga	44
CRN-76	44	54	64	75	5'UTR	gttcgttttagagacaagagatcga	45
CRN-92	44	55	58	69	5'UTR	ttagagaacagacaagagatcga	46
CRN-88	44	55	61	72	5'UTR	cgtttagagaactacaagagatcga	47
CRN-79	44	55	64	75	5'UTR	gttcgttttagagacaagagatcga	48
CRN-93	45	56	58	69	5'UTR	ttagagaacagactacaagagatc	49
CRN-94	45	56	59	70	5'UTR	tttagagaacagactacaagagatc	50
CRN-95	45	56	60	71	5'UTR	gttttagagaactacaagagatc	51
CRN-89	45	56	61	72	5'UTR	cgttttagagaactacaagagatc	52
CRN-96	45	56	62	73	5'UTR	tcgttttagagaactacaagagatc	53
CRN-97	45	56	63	74	5'UTR	ttcgttttagagaactacaagagatc	54
CRN-25	45	56	64	75	5'UTR	gttcgttttagagactacaagagatc	55
CRN-86	46	57	64	75	5'UTR	gttcgttttagagactacaagagatc	56
CRN-90	47	58	61	72	5'UTR	cgttttagagaactacaagagatc	57
CRN-26	48	59	64	75	5'UTR	gttcgttttagagactacaagagatc	58
CRN-100	56	67	77	88	5'UTR	cacagattttaagagaacagatc	59
CRN-101	56	67	98	109	5'UTR	catgcagccgagagagaacagatc	60
CRN-102	56	67	122	132	5'UTR	ttatactcgttagagaacagatc	61
CRN-103	56	67	190	201	5'UTR	aacgttaagcagagagagaacagatc	62
CRN-104	56	67	248	259	5'UTR	tttcgttacacagagaacagatc	63
CRN-105	58	69	98	109	5'UTR	catgcagccgaggttagagaacaga	64
CRN-106	61	72	78	89	5'UTR	acacagattttacgttttagagaac	65
CRN-107	61	72	99	110	5'UTR	gcacgacgcgagcgttagagaac	66
CRN-108	61	72	122	132	5'UTR	ttatactcgttcgttttagagaac	67
CRN-109	61	72	191	202	5'UTR	aaacgttaagcagcgttttagagaac	68
CRN-110	61	72	249	260	5'UTR	ctttcgttacacagcgttttagagaac	69
CRN-78	75	84	54	43	5'UTR	tcgactctgttctctaacggaac	70
CRN-131	43	54	290	301	5'UTR/nsp1	tgttttctgtttacaagagatcga	71
CRN-136	43	54	301	312	5'UTR/nsp1	agttgacgtgttacaagagatcga	72
CRN-132	45	56	290	301	5'UTR/nsp1	tgttttctgtttacaagagatc	73
CRN-137	45	56	301	312	5'UTR/nsp1	agttgacgtgttacaagagatc	74
CRN-139	47	58	301	312	5'UTR/nsp1	agttgacgtgttactacaagaga	75
CRN-133	52	63	290	301	5'UTR/nsp1	tgttttctgtttacaagatctaca	76
CRN-140	52	63	301	312	5'UTR/nsp1	agttgacgtgttacaagatctaca	77
CRN-3	56	67	290	301	5'UTR/nsp1	tgttttctgttttagagaacagatc	78
CRN-4	56	67	301	312	5'UTR/nsp1	agttgacgtgttagagaacagatc	79
CRN-138	57	68	301	312	5'UTR/nsp1	agttgacgtgttagagaacagatc	80
CRN-5	58	69	290	301	5'UTR/nsp1	tgttttctgttttagagaacaga	81
CRN-142	58	69	301	311	5'UTR/nsp1	gtttgacgtgttagagaacaga	82
CRN-6	58	69	301	312	5'UTR/nsp1	agttgacgtgttagagaacaga	83
CRN-141	60	71	301	312	5'UTR/nsp1	agttgacgtgttagagaacaga	84
CRN-111	61	72	260	271	5'UTR/nsp1	ctccatctaccgttttagagaac	85
CRN-9	61	72	290	301	5'UTR/nsp1	tgttttctgttttagagaac	86
CRN-10	61	72	301	312	5'UTR/nsp1	agttgacgtgttagagaac	87
CRN-134	63	74	290	301	5'UTR/nsp1	tgttttctgttttagaga	88

*1, 開始と終了が2つずつ記載がある配列は連結型であることを示す

*2, 当該PMOが標的とするウイルスゲノム配列の領域の機能又は当該PMOが標的とするウイルスゲノム配列の領域によりコードされるタンパク質の機能

[表2-2]

PMO No.	配列番号1における				標的配列の機能 (*2)	配列 (5' to 3')	配列番号
	開始	終了	開始	終了			
CRN-7	64	75	290	301	5'UTR/nsp1	tggtttctcggtgttcgttagag	89
CRN-8	64	75	301	312	5'UTR/nsp1	agttggacgtgtgttcgttagag	90
CRN-135	65	76	290	301	5'UTR/nsp1	tggtttctcggtgttcgttaga	91
CRN-43	43	54	29822	29833	5'UTR/3'UTR	tagcactactaaacaagagatcga	92
CRN-42	43	54	29843	29854	5'UTR/3'UTR	gctattaaatcacaagagatcga	93
CRN-41	43	54	29856	29867	5'UTR/3'UTR	attctcctaagaacaagagatcga	94
CRN-46	55	66	29822	29833	5'UTR/3'UTR	tagcactactaagagaacagatct	95
CRN-45	55	66	29843	29854	5'UTR/3'UTR	gctattaaatcagaacagatct	96
CRN-44	55	66	29856	29867	5'UTR/3'UTR	attctcctaagagaacagatct	97
CRN-38	64	75	29720	29731	5'UTR/3'UTR	tgaaaatgtggtgttcgttagag	98
CRN-37	64	75	29744	29757	5'UTR/3'UTR	ctcgatcgtactccgttcgttagag	99
CRN-39	64	75	29787	29798	5'UTR/3'UTR	cttcataaggggttcgttagag	100
CRN-40	64	75	29799	29810	5'UTR/3'UTR	cacattagggctgttcgttagag	101
CRN-36	64	75	29822	29833	5'UTR/3'UTR	tagcactactaagttcgttagag	102
CRN-34	64	75	29843	29854	5'UTR/3'UTR	gctattaaatcggttcgttagag	103
CRN-33	64	75	29856	29867	5'UTR/3'UTR	attctcctaagagttcgttagag	104
CRN-72	75	64	29757	29744	5'UTR/3'UTR	ggagtcgactcgagcttaaacgaac	105
CRN-70	75	64	29833	29822	5'UTR/3'UTR	ttagtagtgcactactaacgaac	106
CRN-68	75	64	29854	29843	5'UTR/3'UTR	gattttaatagccttaaacgaac	107
CRN-128	99	110	29856	29867	5'UTR/3'UTR	attctcctaagagatcgagcga	108
PG10+P16F	13390	13401	13466	13477	nsp10/RNA-dependent RNA polymerase	cgcaaacccgtttaacctttcac	109
PG10+P16L	13390	13401	13478	13489	nsp10/RNA-dependent RNA polymerase	ctgcactactacactctttcac	110
PG10+PG13	13390	13401	13504	13516	nsp10/RNA-dependent RNA polymerase	tgccgtgcccataactctttcac	111
CRN-11	13474	13485	13488	13499	RNA-dependent RNA polymerase	gtaagacgggtctactacacgca	112
CRN-12	13474	13485	13494	13505	RNA-dependent RNA polymerase	cacgggtgaagaactacacgca	113
CRN-13	13474	13485	13503	13514	RNA-dependent RNA polymerase	cctgtgcgcacactacacgca	114
CRN-14	13474	13485	13520	13531	RNA-dependent RNA polymerase	cgacatcagtcactacacgca	115
CRN-15	13474	13485	13537	13547	RNA-dependent RNA polymerase	tcaaaagccctactacacgca	116
CRN-48	13488	13499	13502	13513	RNA-dependent RNA polymerase	ctgtgorgcacggtgaagcggct	117
CRN-16	13488	13499	13503	13514	RNA-dependent RNA polymerase	cctgtgcgcacgtaagcggct	118
CRN-17	13488	13499	13520	13531	RNA-dependent RNA polymerase	cgacatcagtcgtaagcggct	119
CRN-18	13488	13499	13537	13547	RNA-dependent RNA polymerase	tcaaaagccctgtaagcggct	120
CRN-80	13491	13502	13537	13547	RNA-dependent RNA polymerase	tcaaaagccctggtgaagcgg	121
CRN-81	13492	13503	13537	13547	RNA-dependent RNA polymerase	tcaaaagccctcggtgaagcgg	122
CRN-82	13493	13504	13537	13547	RNA-dependent RNA polymerase	tcaaaagccctacggtgaagc	123
CRN-19	13494	13505	13520	13531	RNA-dependent RNA polymerase	cgacatcagtcacacggtgaaga	124
CRN-20	13494	13505	13537	13547	RNA-dependent RNA polymerase	tcaaaagccctcaggtgaaga	125
CRN-83	13495	13506	13537	13547	RNA-dependent RNA polymerase	tcaaaagccctgcacggtgaag	126
CRN-84	13496	13507	13537	13547	RNA-dependent RNA polymerase	tcaaaagccctgcacggtglaa	127
CRN-49	13497	13508	13537	13547	RNA-dependent RNA polymerase	tcaaaagccctcgacggtglaa	128
CRN-50	13499	13510	13537	13547	RNA-dependent RNA polymerase	tcaaaagccctcgccgacggtg	129
CRN-51	13501	13512	13537	13547	RNA-dependent RNA polymerase	tcaaaagccctgtgcacggtg	130
CRN-21	13503	13514	13520	13531	RNA-dependent RNA polymerase	cgacatcagtcacacggtgac	131
CRN-22	13503	13514	13537	13547	RNA-dependent RNA polymerase	tcaaaagccctcctgtgcacg	132
CRN-23	13520	13531	13537	13547	RNA-dependent RNA polymerase	tcaaaagccctcgacatcagta	133
CRN-150	29671	29682	61	72	ORF10-3'UTR/5'UTR	cgtttagagaacaagattgctat	134
CRN-119	29689	29699	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaacaatttacaca	135
CRN-176	29689	29699	64	75	3'UTR/5'UTR	gttcgttagagaatttacaca	136
CRN-120	29712	29723	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaactggtgctctt	137
CRN-151	29720	29731	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaactgaaatgtgtg	138
CRN-174	29744	29755	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaacccgactgactcc	139
CRN-121	29744	29757	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaactcgatgactcc	140
CRN-66	29744	29757	64	75	3'UTR/5'UTR	gttcgttagagctcgactgactcc	141
CRN-130	29744	29757	99	110	3'UTR/5'UTR	gcactgacccgactcgactgactcc	142
CRN-175	29745	29756	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaactcgatgactcc	143
CRN-152	29746	29757	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaactcgatgactcc	144
CRN-177	29746	29757	64	75	3'UTR/5'UTR	gttcgttagagctcgatgactcc	145
CRN-71	29757	29744	75	64	3'UTR/5'UTR	cttaaacgaacggagatcgatcga	146
CRN-122	29789	29800	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaactcttccatata	147
CRN-158	29803	29814	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaactttacattgac	148
CRN-159	29804	29815	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaacttttacattgac	149
CRN-160	29805	29816	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaacttttacattgac	150
CRN-161	29806	29817	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaacttttacattgac	151
CRN-162	29807	29818	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaacttttacattgac	152
CRN-155	29808	29819	59	70	3'UTR/5'UTR	tttagagaacagttaatttacac	153
CRN-154	29808	29819	60	71	3'UTR/5'UTR	gttttagagaacttaatttacac	154
CRN-123	29808	29819	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaacttaatttacac	155
CRN-163	29809	29820	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaacttaatttacac	156
CRN-153	29810	29821	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaacttaatttacac	157
CRN-65	29822	29833	64	75	3'UTR/5'UTR	gttcgttagagtagcactactaa	158
CRN-129	29822	29833	99	110	3'UTR/5'UTR	gcactgacccgtagcactactaa	159
CRN-124	29823	29834	61	72	3'UTR/5'UTR	cgtttagagaactagcactactaa	160
CRN-69	29833	29822	75	64	3'UTR/5'UTR	cttaaacgaacttagtagtacta	161
CRN-35	29843	29854	64	75	3'UTR/5'UTR	gttcgttagaggtcttaaaatc	162
CRN-67	29854	29843	75	64	3'UTR/5'UTR	cttaaacgaacttttaaatgac	163
CRN-125	29856	29867	78	89	3'UTR/5'UTR	acacagatttttaactcctaaga	164
CRN-126	29856	29867	99	110	3'UTR/5'UTR	gcactgacccgaattctcctaaga	165
CRN-127	29856	29867	122	132	3'UTR/5'UTR	ttactctcgattctcctaaga	166
P26	29638	29648	29652	29665	ORF10	attaaagttactactctgtgct	167
P27	29667	29682	29689	29699	ORF10/3'UTR	aatgttacacaagaatgctagtga	168
CRN-31	29712	29723	29744	29757	3'UTR	ctcgatcgtactcctggtgctctt	169
CRN-32	29720	29731	29744	29757	3'UTR	ctcgatcgtactcctgaaatggtg	170
CRN-30	29744	29757	29822	29833	3'UTR	tagcactactaacgactgactactcc	171
CRN-28	29744	29757	29843	29854	3'UTR	gctattaaatcgtcgactgactcc	172
CRN-29	29744	29757	29856	29867	3'UTR	attctcctaagactcgctgactcc	173

*1, 開始・終了が2つずつ記載がある配列は連結型であることを示す

*2, 当該PMOが標的とするウイルスゲノム配列の領域の機能又は当該PMOが標的とするウイルスゲノム配列の領域によりコードされるタンパク質の機能

[0086] なお、表 2 中、標的配列が複数記載されているものは、PM0の標的配列が複数の領域に跨っている連結型のPM0であることを意味する。

連結型のPM0について、各ユニットの配列を以下の表 3 に示す。

[表3-1]

PMO No.	配列番号 1 における 標的配列の位置				配列 (5' to 3')	配列番号	連結時の 配列番号
	開始	終了	開始	終了			
CRN-75	43	53			caagagatcga	174	41
			64	75	gttcgtttagag	175	41
CRN-91	43	54			acaagagatcga	176	42
			58	69	ttagagaacaga	177	42
CRN-87	43	54			acaagagatcga	176	43
			61	72	cgtttagagaac	178	43
CRN-24	43	54			acaagagatcga	176	44
			64	75	gttcgtttagag	175	44
CRN-76	44	54			acaagagatcg	179	45
			64	75	gttcgtttagag	175	45
CRN-92	44	55			tacaagagatcg	180	46
			58	69	ttagagaacaga	177	46
CRN-88	44	55			tacaagagatcg	180	47
			61	72	cgtttagagaac	178	47
CRN-79	44	55			tacaagagatcg	180	48
			64	75	gttcgtttagag	175	48
CRN-93	45	56			ctacaagagatc	181	49
			58	69	ttagagaacaga	177	49
CRN-94	45	56			ctacaagagatc	181	50
			59	70	tttagagaacag	182	50
CRN-95	45	56			ctacaagagatc	181	51
			60	71	gttttagagaaca	183	51
CRN-89	45	56			ctacaagagatc	181	52
			61	72	cgtttagagaac	178	52
CRN-96	45	56			ctacaagagatc	181	53
			62	73	tcgtttagagaa	184	53
CRN-97	45	56			ctacaagagatc	181	54
			63	74	ttcgtttagaga	185	54
CRN-25	45	56			ctacaagagatc	181	55
			64	75	gttcgtttagag	175	55
CRN-86	46	57			tctacaagagat	186	56

[表3-2]

			64	75	gttcgttagag	175	56
CRN-90	47	58			atctacaagaga	187	57
			61	72	cgtttagagaac	178	57
CRN-26	48	59			gatctacaagag	188	58
			64	75	gttcgttagag	175	58
CRN-100	56	67			agagaacagatc	189	59
			77	88	cacagatttaa	190	59
CRN-101	56	67			agagaacagatc	189	60
			98	109	catgcagccgag	191	60
CRN-102	56	67			agagaacagatc	189	61
			122	132	ttatactgcgt	192	61
CRN-103	56	67			agagaacagatc	189	62
			190	201	aaccgtaagcag	193	62
CRN-104	56	67			agagaacagatc	189	63
			248	259	ttcgggtcacac	194	63
CRN-105	58	69			ttagagaacaga	177	64
			98	109	catgcagccgag	191	64
CRN-106	61	72			cgtttagagaac	178	65
			78	89	acacagatttta	195	65
CRN-107	61	72			cgtttagagaac	178	66
			99	110	gcatgcagccga	196	66
CRN-108	61	72			cgtttagagaac	178	67
			122	132	ttatactgcgt	192	67
CRN-109	61	72			cgtttagagaac	178	68
			191	202	aaaccgtaagca	197	68
CRN-110	61	72			cgtttagagaac	178	69
			249	260	cttcgggtcaca	198	69
CRN-78	75	64			ctctaaacgaac	199	70
			54	43	tcgatctcttgt	200	70
CRN-131	43	54			acaagagatcga	176	71
			290	301	tgttttctcgtt	201	71
CRN-136	43	54			acaagagatcga	176	72
			301	312	agttggacgtgt	202	72
CRN-132	45	56			ctacaagagatc	181	73
			290	301	tgttttctcgtt	201	73

[表3-3]

CRN-137	45	56			ctacaagagatc	181	74
			301	312	agttggacgtgt	202	74
CRN-139	47	58			atctacaagaga	187	75
			301	312	agttggacgtgt	202	75
CRN-133	52	63			aacagatctaca	203	76
			290	301	tgttttctcgtt	201	76
CRN-140	52	63			aacagatctaca	203	77
			301	312	agttggacgtgt	202	77
CRN-3	56	67			agagaacagatc	189	78
			290	301	tgttttctcgtt	201	78
CRN-4	56	67			agagaacagatc	189	79
			301	312	agttggacgtgt	202	79
CRN-138	57	68			tagagaacagat	204	80
			301	312	agttggacgtgt	202	80
CRN-5	58	69			ttagagaacaga	177	81
			290	301	tgttttctcgtt	201	81
CRN-142	58	69			ttagagaacaga	177	82
			300	311	gttgacgtgtg	205	82
CRN-6	58	69			ttagagaacaga	177	83
			301	312	agttggacgtgt	202	83
CRN-141	60	71			gtttagagaaca	183	84
			301	312	agttggacgtgt	202	84
CRN-111	61	72			cgtttagagaac	178	85
			260	271	ctccatcttacc	206	85
CRN-9	61	72			cgtttagagaac	178	86
			290	301	tgttttctcgtt	201	86
CRN-10	61	72			cgtttagagaac	178	87
			301	312	agttggacgtgt	202	87
CRN-134	63	74			ttcgtttagaga	185	88
			290	301	tgttttctcgtt	201	88
CRN-7	64	75			gttcgtttagag	175	89
			290	301	tgttttctcgtt	201	89
CRN-8	64	75			gttcgtttagag	175	90
			301	312	agttggacgtgt	202	90
CRN-135	65	76			agttcgtttaga	207	91

[表3-4]

			290	301	tgttttctcggt	201	91
CRN-43	43	54			acaagagatcga	176	92
			29822	29833	tagcactactaa	208	92
CRN-42	43	54			acaagagatcga	176	93
			29843	29854	gctattaaaaatc	209	93
CRN-41	43	54			acaagagatcga	176	94
			29856	29867	attctcctaaga	210	94
CRN-46	55	66			gagaacagatct	211	95
			29822	29833	tagcactactaa	208	95
CRN-45	55	66			gagaacagatct	211	96
			29843	29854	gctattaaaaatc	209	96
CRN-44	55	66			gagaacagatct	211	97
			29856	29867	attctcctaaga	210	97
CRN-38	64	75			gttcgtttagag	175	98
			29720	29731	tgaaaatgtggt	212	98
CRN-37	64	75			gttcgtttagag	175	99
			29744	29757	ctcgatcgactcc	213	99
CRN-39	64	75			gttcgtttagag	175	100
			29787	29798	ctccatatagg	214	100
CRN-40	64	75			gttcgtttagag	175	101
			29799	29810	cacattagggt	215	101
CRN-36	64	75			gttcgtttagag	175	102
			29822	29833	tagcactactaa	208	102
CRN-34	64	75			gttcgtttagag	175	103
			29843	29854	gctattaaaaatc	209	103
CRN-33	64	75			gttcgtttagag	175	104
			29856	29867	attctcctaaga	210	104
CRN-72	75	64			ctctaaacgaac	199	105
			29757	29744	ggagtacgatcgag	216	105
CRN-70	75	64			ctctaaacgaac	199	106
			29833	29822	ttagtagtgcta	217	106
CRN-68	75	64			ctctaaacgaac	199	107
			29854	29843	gattttaatagc	218	107
CRN-128	99	110			gcatgcagccga	196	108
			29856	29867	attctcctaaga	210	108

[表3-5]

PG10+P16F	13390	13401			taacctttccac	219	109
			13466	13477	cgcaaaccggt	220	109
PG10+P16L	13390	13401			taacctttccac	219	110
			13478	13489	ctgcacttacac	221	110
PG10+PG13	13390	13401			taacctttccac	219	111
			13504	13516	tgctgtgccgca	222	111
CRN-11	13474	13485			acttacaccgca	223	112
			13488	13499	gtaagacgggct	224	112
CRN-12	13474	13485			acttacaccgca	223	113
			13494	13505	cacgggtgaaga	225	113
CRN-13	13474	13485			acttacaccgca	223	114
			13503	13514	cctgtgccgcac	226	114
CRN-14	13474	13485			acttacaccgca	223	115
			13520	13531	cgacatcagtag	227	115
CRN-15	13474	13485			acttacaccgca	223	116
			13537	13547	tcaaaagccct	228	116
CRN-48	13488	13499			gtaagacgggct	224	117
			13502	13513	ctgtgccgcacg	229	117
CRN-16	13488	13499			gtaagacgggct	224	118
			13503	13514	cctgtgccgcac	226	118
CRN-17	13488	13499			gtaagacgggct	224	119
			13520	13531	cgacatcagtag	227	119
CRN-18	13488	13499			gtaagacgggct	224	120
			13537	13547	tcaaaagccct	228	120
CRN-80	13491	13502			gggtgaagacgg	230	121
			13537	13547	tcaaaagccct	228	121
CRN-81	13492	13503			cggtgaagacg	231	122
			13537	13547	tcaaaagccct	228	122
CRN-82	13493	13504			acgggtgaagac	232	123
			13537	13547	tcaaaagccct	228	123
CRN-19	13494	13505			cacgggtgaaga	225	124
			13520	13531	cgacatcagtag	227	124
CRN-20	13494	13505			cacgggtgaaga	225	125
			13537	13547	tcaaaagccct	228	125
CRN-83	13495	13506			gcacgggtgaag	233	126

[表3-6]

			13537	13547	tcaaaagccct	228	126
CRN-84	13496	13507			cgcacggtgtaa	234	127
			13537	13547	tcaaaagccct	228	127
CRN-49	13497	13508			ccgcacggtgta	235	128
			13537	13547	tcaaaagccct	228	128
CRN-50	13499	13510			tgccgcacggtg	236	129
			13537	13547	tcaaaagccct	228	129
CRN-51	13501	13512			tgtgccgcacgg	237	130
			13537	13547	tcaaaagccct	228	130
CRN-21	13503	13514			cctgtgccgcac	226	131
			13520	13531	cgacatcagtac	227	131
CRN-22	13503	13514			cctgtgccgcac	226	132
			13537	13547	tcaaaagccct	228	132
CRN-23	13520	13531			cgacatcagtac	227	133
			13537	13547	tcaaaagccct	228	133
CRN-150	29671	29682			aaagattgctat	238	134
			61	72	cgtttagagaac	178	134
CRN-119	29689	29699			aatgttacaca	239	135
			61	72	cgtttagagaac	178	135
CRN-176	29689	29699			aatgttacaca	239	136
			64	75	gttcgittagag	175	136
CRN-120	29712	29723			tggtggctcttt	240	137
			61	72	cgtttagagaac	178	137
CRN-151	29720	29731			tgaaaatgtggt	212	138
			61	72	cgtttagagaac	178	138
CRN-174	29744	29755			cgatcgactacc	241	139
			61	72	cgtttagagaac	178	139
CRN-121	29744	29757			ctcgatcgactacc	213	140
			61	72	cgtttagagaac	178	140
CRN-66	29744	29757			ctcgatcgactacc	213	141
			64	75	gttcgittagag	175	141
CRN-130	29744	29757			ctcgatcgactacc	213	142
			99	110	gcatgcagccga	196	142
CRN-175	29745	29756			tcgatcgactc	242	143
			61	72	cgtttagagaac	178	143

[表3-7]

CRN-152	29746	29757			ctcgatcgctact	243	144
			61	72	cgtttagagaac	178	144
CRN-177	29746	29757			ctcgatcgctact	243	145
			64	75	gttcgtttagag	175	145
CRN-71	29757	29744			ggagtacgatcgag	216	146
			75	64	ctctaacgaac	199	146
CRN-122	29789	29800			ctctccatata	244	147
			61	72	cgtttagagaac	178	147
CRN-158	29803	29814			tttacacattag	245	148
			61	72	cgtttagagaac	178	148
CRN-159	29804	29815			ttttacacatta	246	149
			61	72	cgtttagagaac	178	149
CRN-160	29805	29816			attttacacatt	247	150
			61	72	cgtttagagaac	178	150
CRN-161	29806	29817			aattttacacat	248	151
			61	72	cgtttagagaac	178	151
CRN-162	29807	29818			taattttacaca	249	152
			61	72	cgtttagagaac	178	152
CRN-155	29808	29819			ttaattttacac	250	153
			59	70	tttagagaacag	182	153
CRN-154	29808	29819			ttaattttacac	250	154
			60	71	gttttagagaaca	183	154
CRN-123	29808	29819			ttaattttacac	250	155
			61	72	cgtttagagaac	178	155
CRN-163	29809	29820			attaattttaca	251	156
			61	72	cgtttagagaac	178	156
CRN-153	29810	29821			aattaattttac	252	157
			61	72	cgtttagagaac	178	157
CRN-65	29822	29833			tagcactactaa	208	158
			64	75	gttcgtttagag	175	158
CRN-129	29822	29833			tagcactactaa	208	159
			99	110	gcatgcagccga	196	159
CRN-124	29823	29834			atagcactacta	253	160
			61	72	cgtttagagaac	178	160
CRN-69	29833	29822			ttagtagtgcta	217	161

[表3-8]

			75	64	ctctaaccgaac	199	161
CRN-35	29843	29854			gctattaaaatc	209	162
			64	75	gttcgtttagag	175	162
CRN-67	29854	29843			gattttaatagc	218	163
			75	64	ctctaaccgaac	199	163
CRN-125	29856	29867			attctcctaaga	210	164
			78	89	acacagatttta	195	164
CRN-126	29856	29867			attctcctaaga	210	165
			99	110	gcatgcagccga	196	165
CRN-127	29856	29867			attctcctaaga	210	166
			122	132	ttatactgcgt	192	166
P26	29638	29648			ctactgtgct	254	167
			29652	29665	attaaagtaacta	255	167
P27	29667	29682			aaagattgctatgtga	256	168
			29689	29699	aatgttacaca	239	168
CRN-31	29712	29723			tggtggctcttt	240	169
			29744	29757	ctcgatcgactcc	213	169
CRN-32	29720	29731			tgaaaatgtggt	212	170
			29744	29757	ctcgatcgactcc	213	170
CRN-30	29744	29757			ctcgatcgactcc	213	171
			29822	29833	tagcactactaa	208	171
CRN-28	29744	29757			ctcgatcgactcc	213	172
			29843	29854	gctattaaaatc	209	172
CRN-29	29744	29757			ctcgatcgactcc	213	173
			29856	29867	attctcctaaga	210	173

[0087] <実施例2:SARS-CoV-2ウイルスを用いたPM0の抗ウイルス活性測定>

終濃度3~50 μ Mの被験物質PM0とEndo-Porter (Gene Tools, 0.9 μ L/well)との混合物を96-wellプレートに添加し、そこへ293T細胞にヒトACE2発現レンチウイルスベクターを感染させて作製したヒトACE2安定発現細胞(293T-ACE2)を 3.0×10^4 cells/wellで播種して被験物質PM0で処理した。翌日、SARS-CoV-2ウイルス液をMOI=0.01で添加し、細胞にウイルスを感染させた。SARS-CoV-2ウイルスは国立感染症研究所から入手したWK521株を元に、文献(Terada et al. 2019. J Virol 93:e01208-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01208-19>.)に記載の手法と同様の手法を用いてアクセサリータンパク質ORF8のコー

ド領域にNano-luciferase遺伝子を組込んだ、recombinant SARS-CoV-2ウイルス (rSARS-CoV-2-ORF8-Nluc) を用いた。ウイルス液添加から1h後に培地交換により培地中のウイルスを除去した。ウイルス感染から24h後に、培養上清を回収し、細胞はPassive Lysis Buffer (Promega)を用いて細胞溶解液を調製した。Luciferase Assay System (Promega)を用いて添付のプロトコルにしたがって細胞溶解液中のluciferase活性を測定し、細胞内のSARS-CoV-2ウイルス量を評価した。また、回収した培養上清5 μ Lを別途 3.0×10^4 cells/wellで293T-ACE2細胞を播種した96-wellプレートに添加し、培養上清中のウイルスを細胞に感染させた。培養上清による感染から24h後に、最初のウイルス感染と同様の方法で細胞内のSARS-CoV-2ウイルス量を評価し、培養上清中の感染性ウイルス粒子量を評価した。ウイルス抑制率は、以下にしたがって計算した。

(被験物質PM0処理細胞由来サンプルのluciferase活性値) / (未処理細胞由来サンプルのluciferase活性値の平均値(n=3)) : 式Ⅰ

式Ⅰについて処理細胞由来サンプル(n=3)それぞれで計算し、以下の式で抑制率を算出した。抑制率 = (1 - 式Ⅰの計算値の平均値(n=3)) $\times$ 100

[0088] 結果を表4に示す。

[表4-1]

表4 SARS-CoV-2ウイルスを用いたPMOの抗ウイルス活性測定

PMO No.	標的配列の機能 (*1)	細胞内ウイルス抑制率					培地中感染性ウイルス抑制率				
		3 μ M	10 μ M	20 μ M	30 μ M	50 μ M	3 μ M	10 μ M	20 μ M	30 μ M	50 μ M
P1	5'UTR					42%					73%
P2	5'UTR			0%		40%					
P3	5'UTR			18%		56%					
P4	5'UTR			-2%		36%					
P5	5'UTR			-13%		46%					
P6	5'UTR/nsp1			0%		34%					
P7	5'UTR/nsp1			-6%		55%					
P8	5'UTR/nsp1			10%		59%					
P9	nsp1			31%		62%					
P10	nsp1			-6%		25%					
P11	nsp1			-10%		30%					
P12	nsp10			25%		68%					
P13	nsp10			3%		36%					
P14	nsp10			25%		74%					
P15	RNA-dependent RNA polymerase			-14%		34%					
P16	RNA-dependent RNA polymerase			3%		49%					
P17	RNA-dependent RNA polymerase			7%		50%					
P18	RNA-dependent RNA polymerase			55%		80%					
P19	RNA-dependent RNA polymerase					46%					44%
P20	RNA-dependent RNA polymerase			11%		60%			25%		76%
P21	RNA-dependent RNA polymerase			53%		69%					
P22	RNA-dependent RNA polymerase			44%		73%					
P23	ORF10			17%		27%			40%		54%
P24	ORF10			17%		18%			35%		34%
P25	ORF10			28%		27%			35%		45%
P26	ORF10			36%		32%			49%		30%
P27	ORF10/3'UTR			18%		44%			9%		53%
P28	3'UTR			41%		33%			48%		49%
P29	3'UTR			34%		40%			47%		53%
P30	3'UTR			24%		43%			18%		52%
P31	3'UTR			32%		33%			48%		36%
P32	3'UTR			27%		25%			53%		48%
P36	3'UTR			18%		18%			44%		46%
P37	3'UTR			26%		28%			51%		44%
P38	3'UTR			10%		25%			20%		46%
P39	3'UTR			24%		22%			46%		51%
P40	3'UTR			17%		20%			47%		49%
P41	3'UTR			13%		35%			41%		61%
PG10+P16F	nsp10/RNA-dependent RNA polymerase			-17%		36%					
PG10+P16L	nsp10/RNA-dependent RNA polymerase			1%		40%					
PG10+PG13	nsp10/RNA-dependent RNA polymerase			36%		86%					
CRN-4	5'UTR/nsp1		3%		41%			17%		63%	
CRN-6	5'UTR/nsp1		28%		48%			42%		70%	
CRN-7	5'UTR/nsp1		25%		40%			42%		62%	
CRN-8	5'UTR/nsp1		-11%		27%			10%		56%	
CRN-9	5'UTR/nsp1		-7%		24%			8%		43%	
CRN-10	5'UTR/nsp1		-1%		29%			9%		47%	
CRN-13	RNA-dependent RNA polymerase			12%		41%			18%		59%
CRN-15	RNA-dependent RNA polymerase			23%		43%			16%		19%
CRN-16	RNA-dependent RNA polymerase			36%		64%			33%		58%
CRN-17	RNA-dependent RNA polymerase			33%		44%			25%		44%
CRN-18	RNA-dependent RNA polymerase			22%		32%			25%		44%
CRN-19	RNA-dependent RNA polymerase			4%		20%			-11%		32%
CRN-20	RNA-dependent RNA polymerase		20%		57%			48%		77%	
CRN-22	RNA-dependent RNA polymerase			22%		40%			12%		45%
CRN-23	RNA-dependent RNA polymerase			-3%		57%					56%
CRN-24	5'UTR			46%		69%			76%		89%
CRN-25	5'UTR		19%		48%			71%		89%	
CRN-26	5'UTR		19%		58%			68%		89%	
CRN-27	5'UTR			39%		65%			66%		89%
CRN-33	5'UTR/3'UTR			6%		20%			0%		33%
CRN-35	3'UTR/5'UTR			20%		47%			43%		74%

*1, 当該PMOが標的とするウイルスゲノム配列の領域の機能又は当該PMOが標的とするウイルスゲノム配列の領域によりコードされるタンパク質の機能

[表4-2]

PMO No.	標的配列の機能 (*1)	細胞内ウイルス抑制率					培地中感染性ウイルス抑制率				
		3 μ M	10 μ M	20 μ M	30 μ M	50 μ M	3 μ M	10 μ M	20 μ M	30 μ M	50 μ M
CRN-36	5'UTR/3'UTR			9%		27%			41%		76%
CRN-37	5'UTR/3'UTR			18%		28%			55%		74%
CRN-38	5'UTR/3'UTR			9%		22%			36%		47%
CRN-42	5'UTR/3'UTR			-9%		17%			-1%		39%
CRN-47	RNA-dependent RNA polymerase					15%			-1%		47%
CRN-48	RNA-dependent RNA polymerase					5%			5%		48%
CRN-49	RNA-dependent RNA polymerase			87%		99%			94%		100%
CRN-50	RNA-dependent RNA polymerase			94%		100%			97%		100%
CRN-51	RNA-dependent RNA polymerase			-12%		34%			-9%		54%
CRN-65	3'UTR/5'UTR		20%		28%			36%		56%	
CRN-66	3'UTR/5'UTR		22%		25%			38%		66%	
CRN-75	5'UTR		15%		36%			67%		81%	
CRN-76	5'UTR		21%		47%			70%		88%	
CRN-77	5'UTR			88%		98%			99%		100%
CRN-79	5'UTR		22%		57%			56%		80%	
CRN-80	RNA-dependent RNA polymerase			90%		99%			95%		100%
CRN-81	RNA-dependent RNA polymerase			90%		99%			95%		100%
CRN-82	RNA-dependent RNA polymerase	21%	32%		71%		71%	77%		92%	
CRN-83	RNA-dependent RNA polymerase			96%		100%			99%		100%
CRN-84	RNA-dependent RNA polymerase			92%		99%			96%		100%
CRN-86	5'UTR	9%	18%				5%	45%			
CRN-87	5'UTR	11%	34%				8%	37%			
CRN-88	5'UTR	6%	35%				-8%	18%			
CRN-89	5'UTR		37%		75%			64%		96%	
CRN-90	5'UTR		21%		51%			63%		91%	
CRN-91	5'UTR	1%	5%				22%	38%			
CRN-94	5'UTR	0%	2%				29%	36%			
CRN-95	5'UTR		8%		35%			58%		80%	
CRN-96	5'UTR		29%		65%			48%		93%	
CRN-97	5'UTR	35%	43%				20%	52%			
CRN-103	5'UTR		5%		15%			7%		38%	
CRN-105	5'UTR		-11%		14%			11%		39%	
CRN-107	5'UTR		4%		43%			2%		48%	
CRN-108	5'UTR		3%		25%			25%		53%	
CRN-110	5'UTR		8%		20%			1%		38%	
CRN-119	3'UTR/5'UTR		34%		63%			63%		89%	
CRN-120	3'UTR/5'UTR		4%		19%			12%		64%	
CRN-121	3'UTR/5'UTR		23%		50%			40%		82%	
CRN-122	3'UTR/5'UTR		9%		26%			14%		46%	
CRN-123	3'UTR/5'UTR		29%		55%			50%		80%	
CRN-124	3'UTR/5'UTR		31%		45%			44%		71%	
CRN-129	3'UTR/5'UTR		20%		15%			18%		42%	
CRN-130	3'UTR/5'UTR		11%		7%			5%		30%	
CRN-133	5'UTR/nsp1		6%		3%			12%		43%	
CRN-134	5'UTR/nsp1		-12%		8%			25%		48%	
CRN-135	5'UTR/nsp1		-11%		10%			10%		58%	
CRN-136	5'UTR/nsp1							19%		57%	
CRN-138	5'UTR/nsp1		13%		39%			43%		70%	
CRN-140	5'UTR/nsp1							29%		32%	
CRN-141	5'UTR/nsp1		-13%		12%			36%		59%	
CRN-150	ORF10/3'UTR/5'UTR		21%		41%			47%		76%	
CRN-151	3'UTR/5'UTR		4%		32%			52%		90%	
CRN-152	3'UTR/5'UTR		38%		68%			75%		94%	
CRN-153	3'UTR/5'UTR		23%		50%			56%		82%	
CRN-154	3'UTR/5'UTR				3%			13%		49%	
CRN-158	3'UTR/5'UTR		17%		36%			13%		71%	
CRN-159	3'UTR/5'UTR		15%		44%			9%		74%	
CRN-160	3'UTR/5'UTR		27%		54%			28%		77%	
CRN-161	3'UTR/5'UTR		25%		56%			21%		68%	
CRN-162	3'UTR/5'UTR		17%		46%			24%		82%	
CRN-163	3'UTR/5'UTR		18%		47%			28%		76%	

*1, 当該PMOが標的とするウイルスゲノム配列の領域又は当該PMOが標的とするウイルスゲノム配列の領域によりコードされるタンパク質の機能

請求の範囲

[請求項1] 標的領域の塩基配列に相補的な塩基配列を含む、15～30塩基長を有するアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物であって、

前記標的領域が、SARS-CoV-2のゲノムRNAにおける、5' UTR領域、ns p1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase領域、ORF10領域、及び3' UTR領域からなる群から選択される少なくとも一つの領域中の少なくとも10の連続する塩基配列又はその相補的配列を含み、

SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、及びMERS-CoVからなる群から選択されるウイルスに対する抗ウイルス効果を有する、アンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

[請求項2] 標的領域が、配列番号1の塩基配列の43位～116位、122位～132位、185位～208位、242位～279位、290位～312位、402位～425位、455位～477位、13363位～13407位、13412位～13435位、13458位～13547位、13578位～13601位、29554位～29580位、29598位～29634位、29638位～29648位、29652位～29665位、29667位～29682位、29689位～29699位、29708位～29731位、29744位～29768位、及び29787位～29867位からなる群から選択される塩基配列又はその相補的配列である、請求項1に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

[請求項3] 標的領域が、配列番号1の塩基配列の44位～67位、52位～75位、55位～75位、71位～94位、93位～116位、185位～208位、242位～265位、246位～269位、250位～273位、255位～278位、290位～312位、402位～425位、455位～477位、13363位～13386位、13384位～13407位、13412位～13435位、13461位～13484位、13466位～13489位、13470位～13493位、13475位～13498位、13479位～13502位、13488位～13513位、13502位～13525位、13515位～13538位、13578位～13601位、29554

位～29580位、29598位～29621位、29611位～29634位、29708位～29731位、29744位～29768位、29787位～29810位、29792位～29815位、29797位～29820位、29817位～29840位、29822位～29845位、29827位～29850位、29832位～29855位、29837位～29860位、及び29844位～29867位からなる群から選択される塩基配列又はその相補的配列である、請求項2に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

[請求項4] 標的領域が、SARS-CoV-2のゲノムRNAにおける、5' UTR領域、nsp1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase領域、ORF10領域、及び3' UTR領域からなる群から選択される少なくとも一つの領域中の少なくとも15の連続する塩基配列又はその相補的配列を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

[請求項5] (a) 配列番号2～40からなる群から選択される塩基配列、
(b) 配列番号2～40からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は
(c) 配列番号2～40からなる群から選択される塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列
を含み、前記標的領域の機能を阻害する、請求項1～4のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物。

[請求項6] 第1の標的領域の塩基配列に相補的な塩基配列を含む、8～20塩基長を有する第1のアンチセンスオリゴマーユニットであって、前記第1の標的領域が、SARS-CoV-2のゲノムRNAにおける、5' UTR領域、nsp1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase領域、ORF10領域、及び3' UTR領域からなる群から選択される第1の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列又はその相補的配列を含む、第1のアンチセンスオリゴマーユニット、及び

第2の標的領域の塩基配列に相補的な塩基配列を含む、8～20塩基長を有する第2のアンチセンスオリゴマーユニットであって、前記第2の標的領域が、SARS-CoV-2のゲノムRNAにおける、5' UTR領域、nsp1領域、nsp10領域、RNA-dependent RNA polymerase領域、ORF10領域、及び3' UTR領域からなる群から選択される第2の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列又はその相補的配列を含む、第2のアンチセンスオリゴマーユニット、を含む、
アンチセンスオリゴマーもしくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物であって、

(i) 前記第1の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列の末端の配列番号1の塩基配列又はその相補的配列における位置と前記第2の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列の末端の配列番号1の塩基配列又はその相補的配列における位置の差が500塩基以下であるか、

(ii) 第1の領域と第2の領域がそれぞれ5' UTR領域及び3' UTR領域であるか、又はそれぞれ3' UTR領域及び5' UTR領域であるか、又は

(iii) 第1の領域の周辺配列と第2の領域の周辺配列が互いに相補的であり、且つウイルスの複製、転写、又は翻訳の際に、その周辺配列同士が塩基対合し、

SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、及びMERS-CoVからなる群から選択されるウイルスに対する抗ウイルス効果を有する、
アンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

[請求項7] 第1の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列及び前記第2の領域中の少なくとも10の連続する塩基配列は連続又は互いに重複するものではない、請求項6に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

[請求項8] 第1の標的領域及び第2の標的領域が、それぞれ配列番号1の塩基

配列の43位～89位、98位～110位、122位～132位、190位～202位、242位～279位、290位～312位、408位～420位、455位～477位、13363位～13386位、13388位～13401位、13418位～13432位、13458位～13516位、13518位～13532位、13537位～13547位、13582位～13598位、29554位～29566位、29568位～29580位、29599位～29613位、29615位～29634位、29638位～29648位、29652位～29665位、29667位～29682位、29689位～29699位、29712位～29731位、29744位～29757位、29759位～29768位、及び29787位～29867位からなる群から選択される塩基配列又はその相補的配列である、請求項7に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

[請求項9]

(a) 配列番号41～173からなる群から選択される塩基配列、

(b) 配列番号41～173からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は

(c) 配列番号41～173からなる群から選択される塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列

を含み、前記第1の領域及び／又は第2の領域の機能を阻害する、請求項8に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

[請求項10]

(a) 配列番号41、配列番号44、配列番号45、配列番号48、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号58、配列番号80、配列番号83、配列番号89、配列番号123、配列番号125、配列番号126、配列番号135、配列番号140、及び配列番号155からなる群から選択される塩基配列、

(b) 配列番号41、配列番号44、配列番号45、配列番号48、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号58、配列番号80、配列番号83、配列番号8

9、配列番号123、配列番号125、配列番号126、配列番号135、配列番号140、及び配列番号155からなる群から選択される塩基配列において1又は数個の塩基が付加、欠失、又は置換された塩基配列、又は

(c) 配列番号41、配列番号44、配列番号45、配列番号48、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号58、配列番号80、配列番号83、配列番号89、配列番号123、配列番号125、配列番号126、配列番号135、配列番号140、及び配列番号155からなる群から選択される塩基配列に対して、80%以上の配列同一性を有する塩基配列を含む、請求項9に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

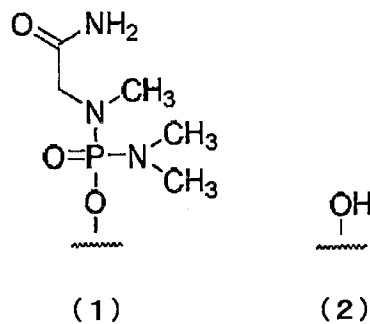
[請求項11] ウイルスがSARS-CoV-2又はSARS-CoV-1である、請求項1～10のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

[請求項12] アンチセンスオリゴマーが、モルホリノオリゴマーである、請求項1～11のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

[請求項13] アンチセンスオリゴマーが、ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマーである、請求項12に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

[請求項14] アンチセンスオリゴマーが、5'末端に、下記化学式(1)～(2)のいずれかの基：

[化1]



を有する、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物。

[請求項15] 請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物を含む、医薬組成物。

[請求項16] SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、及びMERS-CoVからなる群から選択されるウイルス感染症を治療及び／又は予防するための、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

[請求項17] 請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴマー又はその医薬的に許容可能な塩もしくはそれらの水和物、又は請求項 1 5 もしくは請求項 1 6 に記載の医薬組成物の有効量を対象に投与する工程を含む、SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、及びMERS-CoVからなる群から選択されるウイルス感染症の治療及び／又は予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/009404

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**C12N 15/113**(2010.01)i; **A61K 31/7088**(2006.01)i; **A61K 31/7125**(2006.01)i; **A61K 31/787**(2006.01)i;**A61K 48/00**(2006.01)i; **A61P 31/12**(2006.01)i; **C07H 21/04**(2006.01)i

FI: C12N15/113 100Z; A61K31/7125; A61K31/787; A61K48/00; A61P31/12; C07H21/04 B CSP; A61K31/7088 ZNA

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)

C12N15/113; A61K31/7088; A61K31/7125; A61K31/787; A61K48/00; A61P31/12; C07H21/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023

Registered utility model specifications of Japan 1996-2023

Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/226485 A2 (OREGON STATE UNIVERSITY) 11 November 2021 (2021-11-11) claims, table 1	1-17
Y	claims, table 1	1-17
X	ROSENKE, K. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 in Vero cell cultures by peptide-conjugated morpholino oligomers. J. Antimicrob. Chemother. 2021, vol. 76, pp. 413-417 summary, table 1	1-17
Y	summary, table 1	1-17
X	HEGDE, S. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 by targeting conserved viral RNA structures and sequences. Fron. Chem. 2021, vol. 9, article 802766 summary, p. 6, left column, 3rd paragraph to right column, the last paragraph, fig. 5, table 1	1-17
Y	summary, p. 6, left column, 3rd paragraph to right column, the last paragraph, fig. 5, table 1	1-17



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

“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

10 May 2023

Date of mailing of the international search report

23 May 2023

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)

3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915

Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/009404

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LULLA, V. et al. Targeting the conserved stem loop 2 motif in the SARS-CoV-2 genome. J. Virol. 2021, vol. 95, no. 14, e0066321	1-17
Y	summary, fig. 2, 5	1-17
X	US 2021/0317457 A1 (ALIGOS THERAPEUTICS, INC.) 14 October 2021 (2021-10-14)	1-17
Y	claims	1-17
X	WO 2022/031410 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 10 February 2022 (2022-02-10)	1-17
Y	claims	1-17
Y	WU, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020, vol. 579, pp. 265-269	1-17
	abstract, p. 266, left column, 1st paragraph to right column, 2nd paragraph, fig. 1, supplementary tables 4-5	
Y	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank [online]. 18 July 2020, Accession No. NC_045512, [retrieval date 30 May 2022] internet < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/NC_045512.2/ >	1-17
	entire text	
P, X	WO 2023/074748 A1 (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 04 May 2023 (2023-05-04)	1-17
	entire text	
P, X	WO 2022/230974 A1 (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 03 November 2022 (2022-11-03)	1-17
	entire text	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/009404

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

The “form of an Annex C/ST.25 text file” is replaced with the “form of ST.26.”

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/009404

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2021/226485	A2	11 November 2021	(Family: none)	
US	2021/0317457	A1	14 October 2021	(Family: none)	
WO	2022/031410	A1	10 February 2022	(Family: none)	
WO	2023/074748	A1	04 May 2023	(Family: none)	
WO	2022/230974	A1	03 November 2022	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C12N 15/113(2010.01)i; A61K 31/7088(2006.01)i; A61K 31/7125(2006.01)i; A61K 31/787(2006.01)i; A61K 48/00(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; C07H 21/04(2006.01)i FI: C12N15/113 100Z; A61K31/7125; A61K31/787; A61K48/00; A61P31/12; C07H21/04 B CSP; A61K31/7088 ZNA		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C12N15/113; A61K31/7088; A61K31/7125; A61K31/787; A61K48/00; A61P31/12; C07H21/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922 - 1996年 日本国公開実用新案公報 1971 - 2023年 日本国実用新案登録公報 1996 - 2023年 日本国登録実用新案公報 1994 - 2023年		
国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2021/226485 A2 (OREGON STATE UNIVERSITY) 11.11.2021 (2021 - 11 - 11) 特許請求の範囲、表 1	1-17
Y	特許請求の範囲、表 1	1-17
X	ROSENKE, K. et al., Inhibition of SARS-CoV-2 in Vero cell cultures by peptide-conjugated morpholino oligomers, J. Antimicrob. Chemother., 2021, vol.76, p.413-417 要旨、表 1	1-17
Y	要旨、表 1	1-17
X	HEGDE, S. et al., Inhibition of SARS-CoV-2 by targeting conserved viral RNA structures and sequences, Fron. Chem., 2021, vol.9, article 802766 要旨、p.6左欄第3段落－右欄最終段落、図5、表 1	1-17
Y	要旨、p.6左欄第3段落－右欄最終段落、図5、表 1	1-17
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 10.05.2023		国際調査報告の発送日 23.05.2023
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 松田 芳子 4B 3126 電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	LULLA, V. et al., Targeting the conserved stem loop 2 motif in the SARS-CoV-2 genome, J. Virol., 2021, vol.95, no.14, e0066321 要旨、図2、5	1-17
Y	要旨、図2、5	1-17
X	US 2021/0317457 A1 (ALIGOS THERAPEUTICS, INC.) 14.10.2021 (2021 - 10 - 14) 特許請求の範囲	1-17
Y	特許請求の範囲	1-17
X	WO 2022/031410 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 10.02.2022 (2022 - 02 - 10) 特許請求の範囲	1-17
Y	特許請求の範囲	1-17
Y	WU, F. et al., A new coronavirus associated with human respiratory disease in China, Nature, 2020, vol. 579, p.265-269 要約、p.266左欄第1段落－右欄第2段落、図1、Supplementary Table 4-5	1-17
Y	'Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome', GenBank [online], 2020年7月18日, Accession No. NC_045512, [2022年5月30日検索] インターネット< https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/NC_045512.2/ > 全文	1-17
P, X	WO 2023/074748 A1 (日本新薬株式会社) 04.05.2023 (2023 - 05 - 04) 全文	1-17
P, X	WO 2022/230974 A1 (日本新薬株式会社) 03.11.2022 (2022 - 11 - 03) 全文	1-17

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

- a. ☒ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
 ☒ 附属書C/ST.25テキストファイル形式
 ☐ 紙形式又はイメージファイル形式
- b. ☐ 国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
 ☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
 ☐ 紙形式又はイメージファイル形式(PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号)

2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見:

上記「附属書 C/ST.25テキストファイル形式」は「ST.26形式」と読み替える。

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/009404

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2021/226485	A2	11.11.2021	(ファミリーなし)	
US	2021/0317457	A1	14.10.2021	(ファミリーなし)	
WO	2022/031410	A1	10.02.2022	(ファミリーなし)	
WO	2023/074748	A1	04.05.2023	(ファミリーなし)	
WO	2022/230974	A1	03.11.2022	(ファミリーなし)	