

次世代シーケンサーと 遺伝子疾患診断

— ゲノム医療を目ざして —

2019年9月

SAMPLE

株式会社ネオテクノロジー

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2-3-13 2F

TEL:03-3219-0899 FAX:03-3219-7066

<http://www.neotechnology.co.jp>

E-Mail:toiawase@neotechnology.co.jp

はじめに

2003年にヒトの全DNA配列が明らかになって以来、ゲノム情報解読技術の進展、低コスト化及びデータ解析技術の発展によって、個人のゲノム情報（遺伝子情報）をより簡便に検査できるようになりました。当時30億ドルと言われた解析コストは今や100万分の1以下に低下しています。

日本の医療においても、患者の遺伝子情報を利用することで体質や病状など、個々人に適したより効果的・効率的な疾患の診断、治療、予防を可能とする「ゲノム医療」実現の取組みが進められています。例えば、がん遺伝子プロファイル（パネル）検査は本年2月に薬事承認され、6月に保険収載となりました。がん患者さん毎に適した薬剤の選択や治療方針に役立てるための診断指標として利用が促進されます。また、医療現場だけでなく健常人自ら、目的に応じて自身の遺伝子を気軽に検査できるマーケットが形成されつつあります。こうした遺伝子診断を中心としたヘルスケアプラットフォームが、欧米に遅れることなく日本で整い始めました。

こうした医療イノベーションが起こっている理由の一つとして、次世代シーケンシング（NGS：Next Generation Sequencing）の基本技術やその診断・解析機器（シーケンサー）、および周辺技術の開発・進展したことが挙げられます。次世代シーケンサーは数千から数百万ものDNA分子を同時に配列決定可能な強力な基盤技術です。高度かつ高速な配列決定処理が可能であることから、個別化医療への応用、がんおよび遺伝性疾患の診断といった分野（プレジディクティブ・メディシン）に変革をもたらしています。また、次世代シーケンサーの臨床応用においては、診断する疾患領域、臨床検体の採取、分析対象とする遺伝子パネルの解析手法、得られた遺伝子情報（データ）の活用など、様々な周辺領域の技術開発が必要となります。

そこで本書では、2010年以後に出願された国内公開・登録特許情報から、最新の次世代シーケンサー、および、次世代シーケンサーを中核技術とする遺伝子プロファイリング、パネル診断等への利用を目的とした周辺技術以下の領域についての特許出願状況を調査しました。「ゲノム医療」の革新的領域で、次世代シーケンサーを活用した新規テーマの探索や事業化を検討するため、本書をお役立てくだされば幸いです。

2019年9月

株式会社ネオテクノロジー

次世代シーケンサーと遺伝子疾患診断

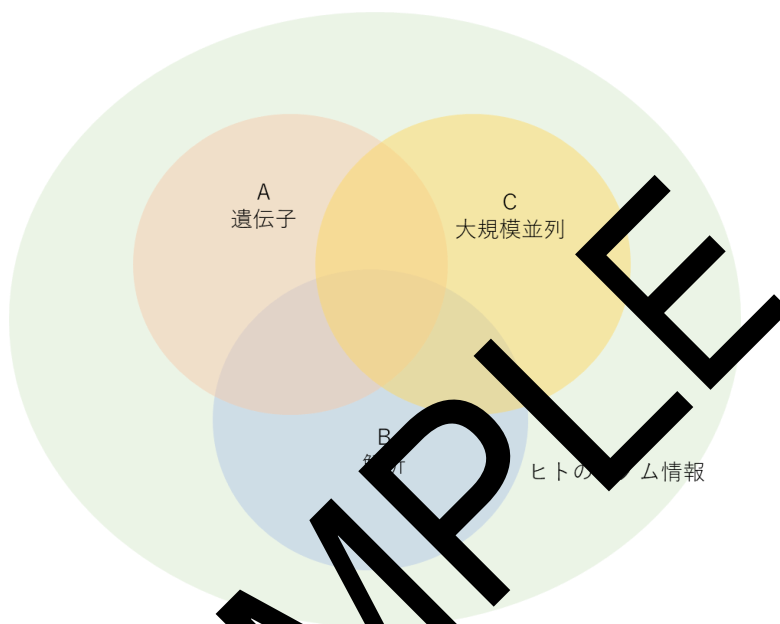
— ゲノム医療を目ざして —

もくじ

I. 調査の概要	1
1. 調査対象とした技術	3
2. 技術分類	5
(1) 疾患領域	5
(2) 技術観点	5
(3) 課題観点	7
3. 特許情報の査読	7
4. 調査対象とした特許情報と特許検索式	8
5. 付属資料	10
II. 次世代シーケンサーの技術動向	11
1. 全体動向	13
(1) 抽出結果	13
(2) 出願件数推移	13
2. 全体俯瞰	14
(1) 全体動向	14
(2) 技術分類ごとの特徴	17
(3) 疾患領域と課題観点のマトリクスマップ	21
(4) 次世代シーケンサー技術の周辺診断技術と課題観点のマトリクスマップ	23
3. 出願人ランキング	25
(1) 上位出願人と出願数のマトリクスマップ	26
(2) 上位出願人と疾患領域のマトリクスマップ	27
(3) 上位出願人と次世代シーケンサー技術の周辺診断技術のマトリクスマップ	28
(4) 上位出願人と課題観点のマトリクスマップ	29
III. 上位6社の特徴と具体的な特許出願	31
1. 上位6社の特徴	33
2. 上位6社の具体的な特許出願	34
イルミナ	35
キアゲン	37
ジェノミックヘルス	39
ザチャイニーズユニバーシティオブホンコン	41
エフ.ホフマン-ラロシュ	43
コーニンクレッカフィリップス	45

1. 調査対象とした技術

本書における「次世代シーケンサーを用いた疾患診断」の概念図を下記に示します。「次世代シーケンサーを用いた疾患診断」としては、ヒトのゲノム情報に対して、A（遺伝子）、B（解析）、C（大規模並列）の3つの概念が重なった領域としてあらわすこととしました。本書では、この3つの概念の重なった領域に関する特許情報を専門技術スタッフが調査し、次世代シーケンサー技術に該当する特許情報を抽出しました。



次世代シーケンサーは様々な用途に活用されていますが、本書では当該技術を用いて遺伝子変異などに基づく疾病診断に関する基本技術および周辺技術を対象としました。診断対象となる疾患はがん、中枢、免疫、新生児遺伝子異常、感染症などとしました。ただし分類としては、がん疾患関連への応用だけでなく、また疾患共通の診断に用いる技術も多くあります。従って、①共通疾患、②がん、③がん以外、としました。



2. 技術分類

本書に記載した技術の全体像を把握するために、疾患領域、技術観点、課題観点の3つの観点に大きく分けました。さらに、技術観点では、次世代シーケンサーの種類、次世代シーケンサー技術に関する周辺診断技術、次世代シーケンサー技術に供する遺伝子数に細分しました。

(1) 疾患領域

	機能分類	内容
A1	共通疾患の診断	疾患を特定しない共通の診断技術に関連した特許も多く出願されているため分類項目別の特徴としました。
A2	がん疾患の診断	特許出願される疾患の診断カテゴリーとして当該疾患領域への活用としてがん遺伝子パネルの開発が多く進んでいます。分類項目別の特徴としました。
A3	がん以外の診断	がん以外の疾患（中枢、免疫、新生児遺伝子異常、感染症、その他）の診断を明確に定義した特許も存在することから、分類項目別の特徴としました。

(2) 技術観点

①次世代シーケンサーの種類

	機能分類	内容
B1	パイロシーケンシング	核酸取り込み時にピロリン酸放出を介してシーケンシング反応をモニターします。一つのヌクレオチドがシーケンシングチップに付加され、これが特異的に取り込まれます。この取り込みにより一連の化学反応で使用されたピロリン酸が放出され、光を産生、この光の放出をカメラで検出し、クラスターの該当配列を記録します。次のヌクレオチドが添加される前に、組込まれなかった塩基は全てアピラーゼにより分解されます。シーケンシング反応が完了するまでこのサイクルを継続します。
B2	合成によるシーケンシング	可逆的な蛍光と終止核酸の段階的な取り込みを DNA シーケンシングに利用します。本手法で使用されるヌクレオチドは以下の 2 つの点が変更されています。 ① 各ヌクレオチドが特有波長をもつ単一蛍光分子に可逆的に結合 ② 各ヌクレオチドは可逆的に終結され、1 回のサイクル毎に一つのヌクレオチドのみ組込まれる 4 種全てのヌクレオチドがチップに添加され、ヌクレオチド取込み後、残りの DNA 塩基は洗い流されます。各クラスターにて蛍光シグナルが読み取られ、蛍光分子と終止基の両方が切断され洗い流され、シーケンシング反応が完了するまで工程が繰返されます。

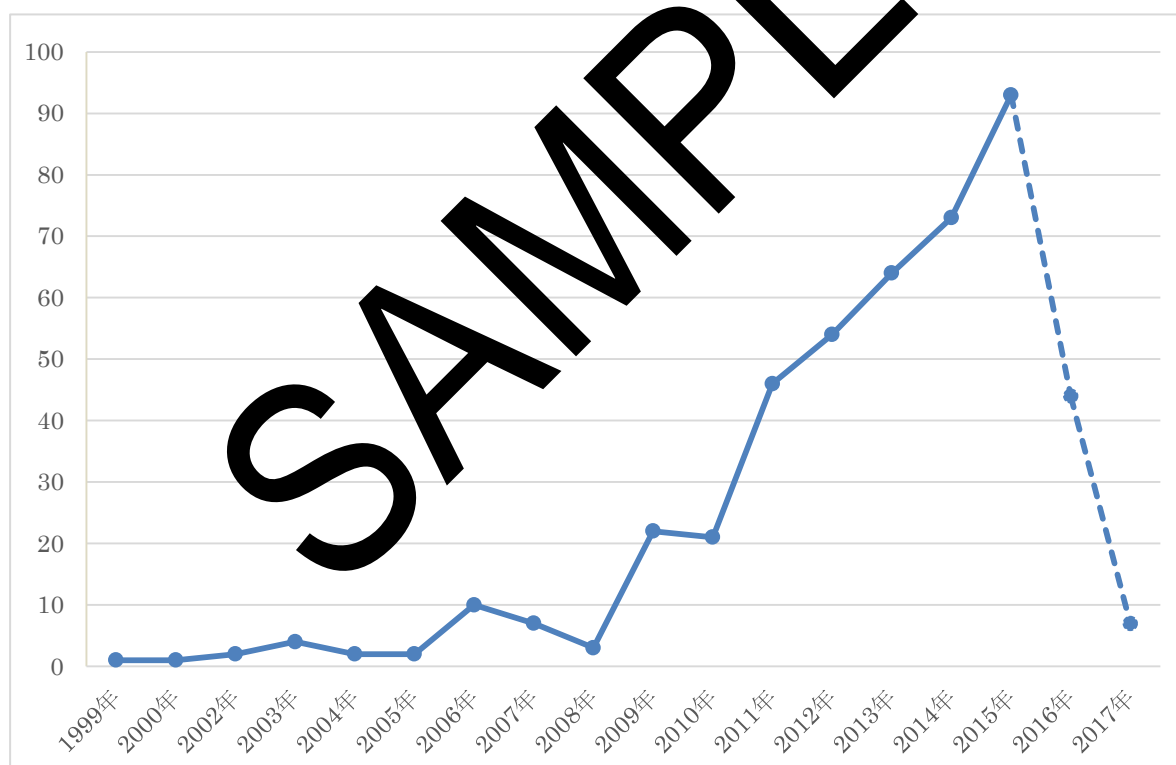
1. 全体動向

(1) 抽出結果

2010年1月1日以後出願であり、2019年6月30日までに発行された国内公開・登録特許情報1,027件を調査した結果、本件技術に関連する国内公開特許情報は456件でした。

(2) 出願件数推移

本書では国内特許情報を対象としましたが、海外企業からの日本出願が大半を占めました。そのため、出願件数推移の集計では、海外企業からの出願については海外企業が最初に発明を出願した日に相当する優先権主張日に基づく優先年、それ以外は出願年を用いました。出願件数推移を下記に示します。2010年前後に全体的に急増していることがわかります。次世代シーケンシングシステムはこの10年の間に急速に広まったと言われていますが、特許の出願件数推移からも同様に、急速な技術進展が伺えます。



※出願から公開公報発行までに約一年半のタイムラグがあること、また、PCT 国際出願の国内移行期限は、条約上、原則として優先日から30か月であること（PCT 第22条、第39条）から、本レポートで調査対象とした特許情報は実質的には、最初の国で出願された年（優先権主張年）が2015年前半以前の出願分となります。上記では、2016年、2017年についてはこれから特許情報が公開される可能性があるため、点線表示になっています。

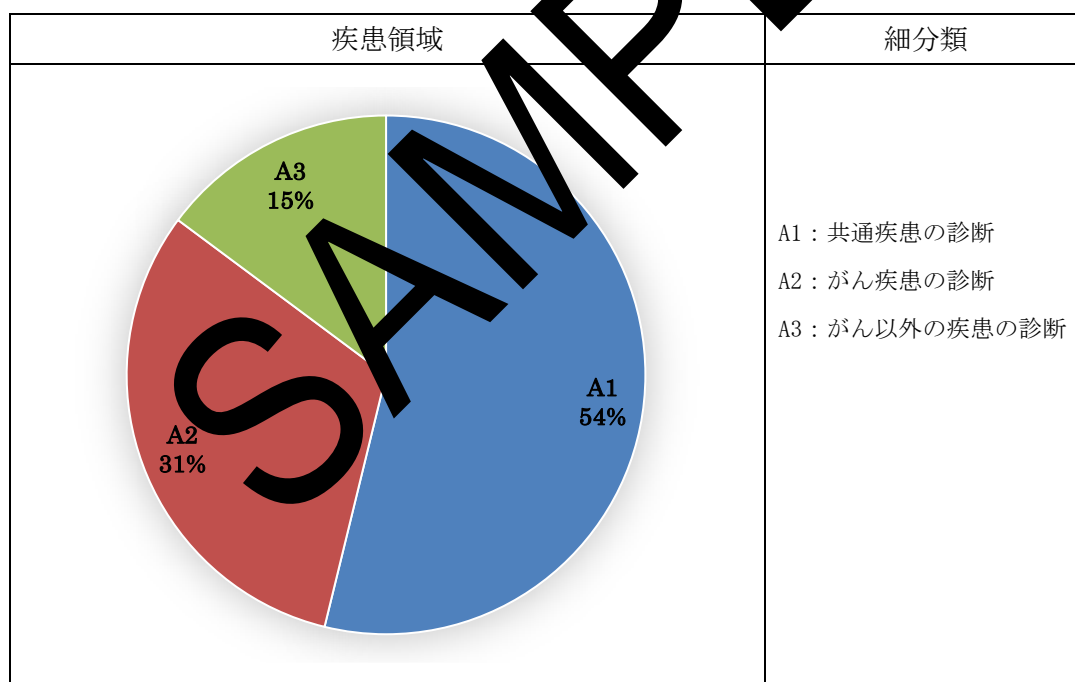
2. 全体俯瞰

特許情報から、次世代シーケンサーと遺伝子疾患診断の全体像を俯瞰します。

本書では、抽出特許情報 456 件を 3 つの技術分類（疾患領域、技術観点、課題観点）で分析することとし、1 件の特許情報について各観点の技術分類に該当する場合はそれぞれを付与しました（A#,B#,C#など）。そのため、1 件の特許情報に複数の技術分類を付与している場合があります。これによって、当該最新技術に関する特許情報の集合から、疾患領域、技術および課題が浮かび上がってくることを意図しました。

（1）全体動向

疾患領域別の分類では、A2（がん疾患の診断）が 31%、A3（がん以外の診断）が 15%でした。がんの診断に対して次世代シーケンサーの利用がより期待されていることが伺えます。A1（共通疾患の診断）に分類した件数は全体の 54%でしたが、疾患を特定せずに広い上位概念として請求している場合もあり、解釈には留意を要します。以後も同様です。



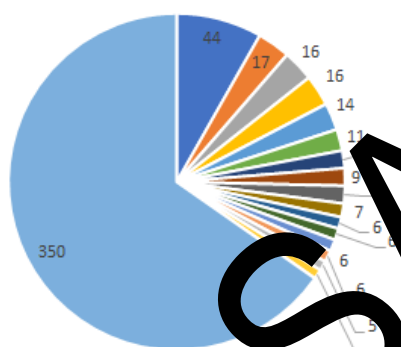
技術観点では、中位の分類として 3 つの細項目（次世代シーケンサーの種類 B 項目、次世代シーケンサー技術に関する周辺診断技術 C 項目、次世代シーケンサー技術に供する遺伝子数 D 項目）を設けました。

B 項目は、次世代シーケンサーに用いるシーケンシング反応の種類に着目した分類です。シーケンシング反応の違いによって 4 つの技術が知られており、B1 から B4 まで 4 つを分け、いずれにも特定できない特許出願についてはその他としました（上記と同様に、技術を特定せずにより

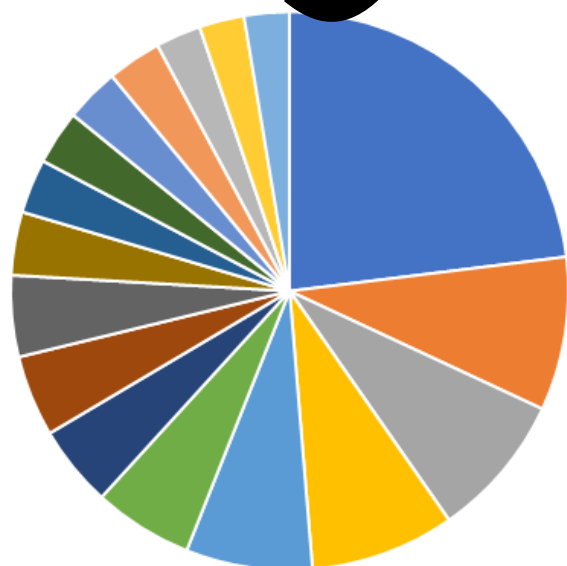
3. 出願人ランキング

本調査で抽出した特許情報 456 件の出願人を集計しました。

順位	出願人名	件数
1位	イルミナ	44件
2位	キアゲン	17件
3位	ジェノミック ヘルス	16件
3位	ザ チャイニーズ ユニバーシティ オブ ホンコン	16件
5位	エフ. ホフマンーラ ロシュ	14件
6位	コーニンクレッカ フィリップス	11件
6位	エピゲノミクス	9件
6位	ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ カリフォルニア	9件
6位	ファウンデーション メディシン	9件
10位	ガーダント ヘルス	7件
11位	ザ ジェネラル ホスピタル	6件
11位	エヌエスエービーピー ファウンデーション	6件
11位	セクエノム	6件
11位	国立大学法人金沢大学	6件
15位	プレジデント アンド フェロウズ オブ ハーバード カレッジ	5件
15位	ベラ オペレーションズ	5件
15位	富士フィルム	5件
—	15位以下の企業合計	350件



これは全体の出願人の出願件数の比率を示しています。上位15位までの出願で全体の約25%、16位以下（4件以下）の出願人が75%であり、多様な企業が関心をもって参入しよ



- イルミナ
- キアゲン
- ジェノミック ヘルス
- ザ チャイニーズ ユニバーシティ オブ ホンコン
- エフ. ホフマンーラ ロシュ
- コーニンクレッカ フィリップス
- エピゲノミクス
- ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ カリフォルニア
- ファウンデーション メディシン
- ガーダント ヘルス
- ザ ジェネラル ホスピタル
- エヌエスエービーピー ファウンデーション
- セクエノム
- 国立大学法人金沢大学
- プレジデント アンド フェロウズ オブ ハーバード カレッジ
- ベラ オペレーションズ
- 富士フィルム

1. 上位6社の特徴

今回の調査で最も特許出願件数が多かった出願人はイルミナでした。イルミナは以前からマイクロアレイという遺伝子発現解析技術での次世代シーケンサーサービスを実施してきました。一度に広範囲の DNA 断片に対して大量並列による遺伝子配列解析を処理することが出来、その結果を組み合わせてゲノム情報を短時間かつ低コストで取得します。高額なハイスパック遺伝子シーケンサーだけではなくより安価なモデルも提供し、「1000 ドル以下のコストで、症状の出現前に多くのがんを検知できる血液検査の開発」を発表しています。その後ロングリードを特徴とする次世代シーケンサーを開発したパシフィック・バイオサイエンス(Pacific Biosciences) 社を買収し、次世代シーケンサー領域でのリーディングカンパニーに成長しました。

2番目に多い特許出願件人はキアゲンでした。キアゲンは1990年代から研究用試薬の販売を行ってきました。その製品群は分子生物学的研究における試料調製分野において特に広く利用されています。2010年頃からは、シーケンシング反応の一つであるパイロシーケンシングシステムを用いた代表的次世代シーケンサー機器を市場に投入しています。

3番目に出願件数が多かったのはジェノミックヘルスでした。ジェノミックヘルスは、がんの治療の最適化に役立つゲノムベースの遺伝子検査のプロバイダーとして知られています。同社のゲノム検査およびサービスの製品ラインはがん患者の治療方針決定の指針として数多く利用されてきました。体液と組織を使った検査も近年増加されています。

4番目に出願件数が多かったのは、ザチニーズユニバーシティオブホンコン(香港中文大学)でした。香港の公立大学であるタイムズ紙の2007年版世界大学ランキングで第38位。文學院、工商管理學院、教育學院、工程學院(工学部)、医学院、法学院、理學院及び社会科学學院の8学部、61学系(専攻)を有します。ビジネススクール(MBA)は世界的に名高く、数多くの財界人を輩出しています。

5番目に出願件数が多かったのは、エフ・ホフマン・ラロシュでした。ロシュグループは、スイスに本拠地を置き、世界100カ国以上でビジネス展開しています。「医薬品事業」と「診断薬事業」の2つの事業を主軸として、医薬品をはじめ疾患の早期発見や正確な検査のための診断関連機器・試薬などを販売しています。遺伝子検査を手がける子会社、米ファンデーション・メディシン(FMI)を有していますが、昨年完全子会社にしました。連携を密にして患者に応じて診療する個別化医療の分野を強化する方針です。

6番目に出願件数が多かったのは、コーニンクレッカフィリップスでした。フィリップスは、家電製品から軍需産業まで関与する総合エレクトロニクスメーカーです。近年では、ヘルスケア製品・医療関連機器に事業の大半が集中し、コンピューター断層撮影(CT)、核磁気共鳴画像法(MRI)、自動体外式除細動器(AED)などの医療機器分野で高い技術力を持っています。

2. 上位 6 社の具体的な特許出願

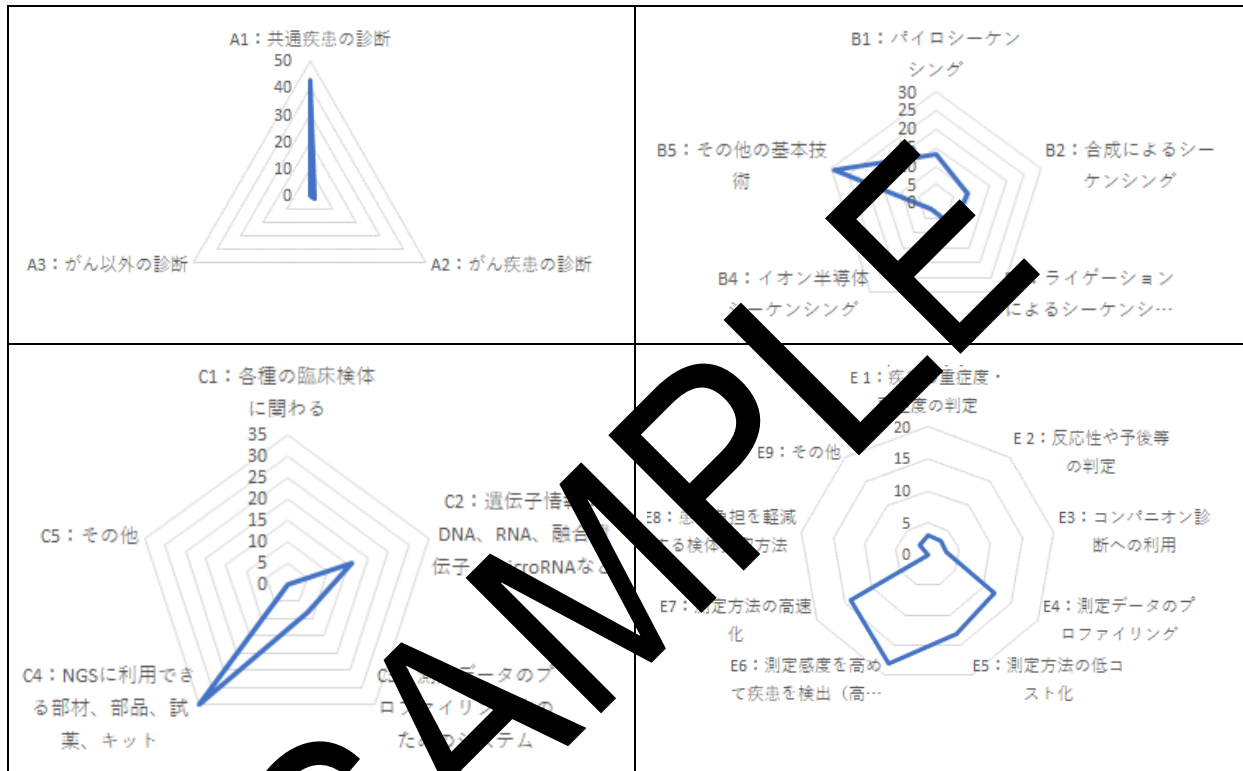
次ページ以降に、上位 6 社について、それぞれの具体的な特許出願事例を引用しました。本調査レポートの「2. 全体俯瞰」で示した事例を中心とし（*#で標記）、その他の引用事例も追加しました。今回の調査レポートの全体俯瞰との関連性、および主要な出願人が注力している技術領域を把握することができると考えられます。

注) これらの事例は、今回調査を行って得られた上位 6 社の特許情報から、代表的と思われる特許情報を選択したものです。特許の重要性や成立性に基づいて選別したものではありません（以後の事例選択も同様です）。

SAMPLE

【イルミナ】

イルミナからは、多くが共通疾患の診断に関連する出願でしたが、がん疾患の診断に関連する出願もありました。次世代シーケンサーに用いるシーケンシング反応について種類を絞った出願は少ないものの、イルミナが製品化している合成によるシーケンシング以外のパイロシーケンシングやライゲーションによるシーケンシングにも利用可能な測定の高速度化、感度向上、低コスト化に関連した技術が出願されていました。また、次世代シーケンサーの部材、部品、試薬、キットに関連した出願のほか、解析に用いるコンピューターシステムに関連した出願もありました。

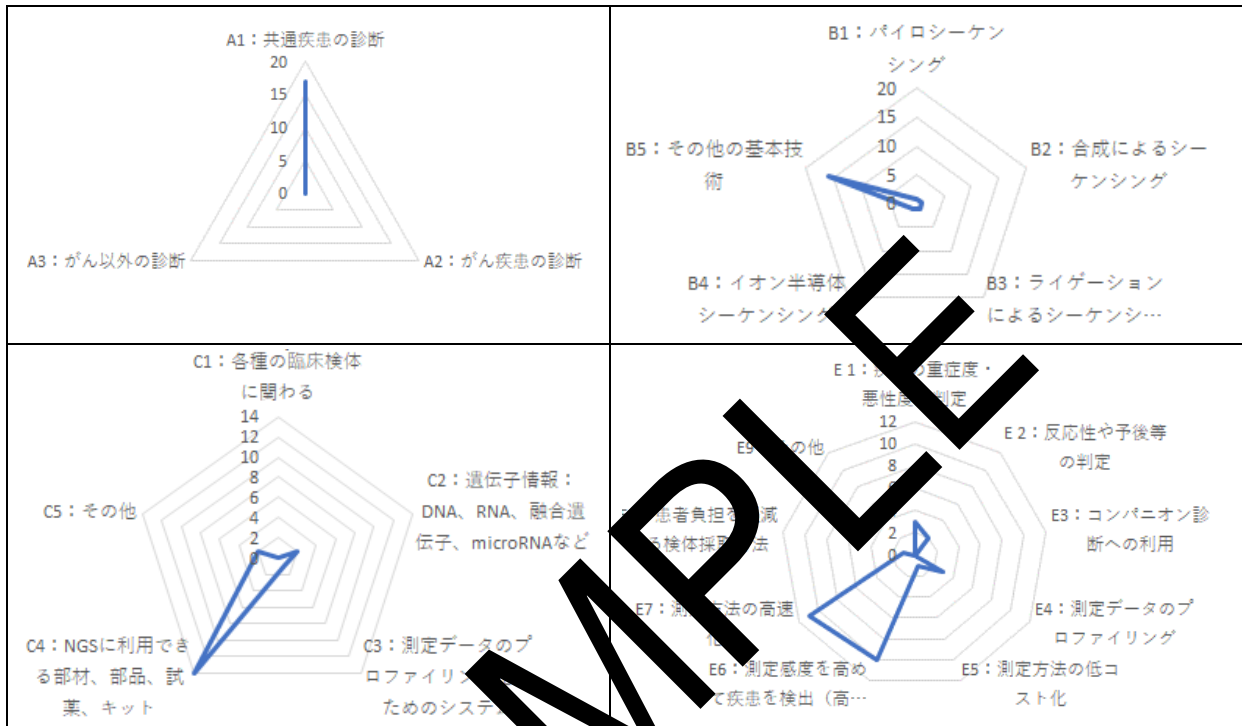


イルミナからの具体的な特許出願事例としては、以下を引用しました。

特定の疾患に特徴的な遺伝子情報や遺伝子プロファイルに着目した技術（特表 2017-509329 DNAプロファイリングのための方法および組成*6）、共通疾患の診断に利用可能な測定方法の高速度化に着目した技術（特許 6014249 核酸ライブラリーの動力学排除増幅*12）、がん疾患の診断に利用可能な疾患の重症度・悪性度の判定に着目した技術（特表 2017-503527 前立腺がん再発の予後に関する遺伝子発現パネル*16）、遺伝子情報に関する測定データのプロファイリングに着目した技術（特許 5957039 全ゲノム増幅および遺伝型決定のための方法および組成物*17）、測定感度を高めて疾患を検出するための次世代シーケンサーに利用できる部材、部品、試薬、キット（特表 2018-514207 特異的分子インデックス（UMI）を有する冗長リードを用いたシーケンシングDNA断片におけるエラーの抑制*21）が出願されています。

【キアゲン】

キアゲンからは、全て共通疾患の診断に関連する出願であり、特定の疾患に絞った出願はありませんでした。次世代シーケンサーに用いるシーケンシング反応の種類を絞った出願はなく、測定的高速化、感度向上に関連した技術が主でした。また、次世代シーケンサーの部材、部品、試薬、キットに関連した出願がほとんどでした。



キアゲンからの具体的な特許出願事項としては、以下を引用しました。

次世代シーケンサーの利便性を高めるキットや試薬などの周辺技術（特許 6422193 DNAライブラリーの調製のためのDNAアダプター分子およびその生成法および使用*5、特開 2014-209919 ホルマリン固定組織からの種々の生体分子の並行抽出*22）、共通疾患の診断に利用可能な測定感度を高めて疾患を検出する技術（特表 2015-516814 標的化されたDNAの濃縮および配列決定*11）が出願されています。また、デジタル画像処理技術（特表 2019-505884 デジタル画像内の少なくとも1つのオブジェクトの全体的明るさを判定するための方法）、シーケンシング技術（特表 2018-524988 RNAシーケンシングライブラリーを生成する方法）及び試薬（特表 2017-525369 アダプター連結アンプリコンの調製）が出願されています。

疾患の重症度・悪性度の判定

SAMPLE

No	公報番号	出願番号	国際分類	出願人	発明者
1	T 2016-512424 2016/04/28	2016-501011 2014/03/10	C12Q 1/68 (20060101), C12N 15/09 (20060101),	アイコン スクール オブ メディシン アット	マーフィー, パーバラ, ヘ, チージャン
慢性腎疾患および慢性同種移植片腎症におけるSHROOM3の使用		ドナーから腎移植を受けた患者において、慢性同種移植片腎症 (CAN)を進展させるリスクを同定するための方法であって、ドナーの人種を同定し;移植後のあらかじめ決定された時点で、患者から得た腎臓生検標本において、SHROOM3発現レベルを決定し;対照におけるSHROOM3発現レベルと、生検標本におけるSHROOM3発現レベルを比較し;同種移植片におけるSHROOM3発現レベルが対照におけるよりも有意により高いかどうかを決定し、そして標本におけるSHROOM3発現レベルが対照におけるよりも有意により高い場合、CANに関するリスクがあると患者を診断する工程を含む、前記方法。【選択図】図1			
メモ:					
2	T 2016-526888 2016/09/08	2016-523708 2014/06/27	C12Q 1/68 (20060101), G01N 33/53 (20060101)	アキュメン リサーチ ラボラトリーズ プライ	シュー ウワ オング, ウィン セン クアン,
敗血症バイオマーカー及びそれらの使用		敗血症の世界罹患率は、急速な老年人口による高齢患者における増加に関連して上昇し続けている。敗血症の診断及び/又は予後のための効果的なバイオマーカーが必要である。本発明は、診断及び/又は予測バイオマーカー、又は敗血症の検出及び/又は予測のためのバイオマーカーに関する。本発明は、敗血症コンティニューウムにおける健康状態又は状態を含む、被験者における敗血症の検出及び/又は診断のためのバイオマーカーである遺伝子の予め決められたパネルを開示する。			
メモ:					
3	T 2017-537921 2017/12/21	2017-529349 2015/12/03	A61K 38/16 (20060101), A61P 7/06 (20060101)	アクセルロン ファー マ, インコーポレイテツ	アティー, ケニス エ ム,
骨髄異形成症候群および鉄芽球形貧血を処置するための方法		ある特定の態様では、本開示は、げっ歯類および霊長類を含む脊椎動物、特にヒトにおいて、赤芽球形貧血及び/またはヘモグロビンのレベルを増加させるための組成物および方法を提供する。一部の実施形態では、本開示の組成物は、鉄芽球形貧血および骨髄異形成症候群、または鉄芽球形貧血及び骨髄異形成症候群関連の1つまたは複数の合併症を処置または予防するために使用することができる。本開示の目的は、MDSおよび鉄芽球形貧血を有する患者を本開示の組成物と併せてAcute1アンタゴニストで処置する方法を提供することである。特に、処置の結果として赤血球、好中球および他の血液細胞の治療的に有益な増加を示す可能性が最も高いMDS患者の選択を導くことである。			
メモ:					
4	B9 6159662 2017/07/05	2013-556876 2012/03/01	C12Q 1/68 (20060101), C12N 15/09 (20060101),	イエール ユニバーシ ティ	モドリッ アーヴィン エ ム,
胃腸神経内分泌新生物(GEP-NEN)の予測方法		【請求項1】対象における、胃腸神経内分泌新生物(GEP-NEN)またはGEP-NEN細胞の処置への反応を評価するための方法であって、以下の段階を含む、方法:(a)対象由来の生体試験サンプルを、AKAP8L、BRAF、CD59、COMMD9、Ki67、MORF4L2、OAZ2、RAF1、SST1、SST3、TECPR2、ZFHX3、およびZXDCを含むGEP-NENバイオマーカーに特異的にハイブリダイズまたは結合するポリヌクレオチドのセットと接触させる段階であって、該生体試験サンプルが組織、血液、または血漿サンプルである、段階:(b)該ポリヌクレオチドのセットに対するGEP-NENバイオマーカーのハイブリダイゼーションまたは結合を検出し、それにより該生体試験サンプル中のGEP-NENバイオマーカーの発現レベルまたは発現プロファイルを検出する段階;(c)検出された該GEP-NENバイオマーカーの発現レベルまたは発現プロファイルの、処置前の同対			
メモ:					

反応性や予後等の判定

SAMPLE

No	公報番号	出願番号	国際分類	出願人	発明者
1	T 2019-515651 2019/06/13	2018-548117 2017/03/13	C12Q 1/68 (20180101), G01N 33/48 (20060101),	アルスディアグ, セントレ ナショナル	ワイスマン, デイナ, ヴァン デール ラー
<p>活性化化合物によって誘発される特定の効果を選択するための、RNA編集に基づくアルゴリズム及びインビトロの方法</p> <p>本発明は、薬物又は化合物が患者において特定の効果を誘発する確率をインビトロで予測するためのアルゴリズム、及びRNAのA-to-I編集を示す少なくとも1つの標的を使用する、前記アルゴリズムの使用方法に関する。本発明は、この方法を実施するためのキットにも関する。</p> <p>メモ:</p>					
2	T 2014-509189 2014/04/17	2013-551314 2012/01/25	C12N 15/09 (20060101), C12Q 1/68 (20060101),	アルマック ダイアグノ スティックス リミテッド	ハーキン、デニス ポール、
<p>結腸ガン遺伝子発現シグネチャーおよび使用方法</p> <p>結腸ガンの遺伝子発現シグネチャー、それらを含むマイクロアレイ、および結腸遺伝子発現シグネチャーの使用方法が提供される。遺伝子発現シグネチャーは、結腸ガン、例えばステージII結腸ガンと診断された患者の予後を判断するために、特に有用である。本明細書に記載される遺伝子シグネチャーはまた、アジュバント化学療法を併用したまたは併用しない外科的切除の有効性を判断するため、および結腸ガンを有する患者におけるガン再発の可能性を判断するためにも有用である。</p>  <p>メモ:</p>					
3	T 2016-531579 2016/10/13	2016-539638 2014/09/09	C12Q 1/68 (20060101), C12N 15/09 (20060101),	アルマック・ダイアグノ スティックス・リミテッド	カレン・キーティング, ローラ・ヒル、
<p>食道がんのための分子診断試験</p> <p>食道腺癌(OAC)についての分子診断試験の検定のための方法および組成物が提供される。この試験は、新規DNA損傷修復欠損分子サブタイプを定義し、このサブタイプ中の患者の分類を可能にする。本発明を用いて、任意の化学療法と併用して、OACを有する患者が治療レジメンに対して治療的に応答性であるか、または非応答性であるかを決定することができる。この試験は、現在用いられている多くの標準的な細胞傷害性化学療法剤などの、DNA損傷または修復に干渉するはるかに影響する様々な薬物と共に用いることができる。特に、本発明は、治療レジメンに対する応答性または非応答性とその発現が相関する予測マーカーの、ある特定の組合せの使用を対象とする。</p> <p>メモ:</p>					
4	T 2018-532690 2018/11/08	2018-502144 2016/07/15	C07D 471/04 (20060101), A61K 31/496 (20060101),	アレイ バイオファー マ、インコーポレイテツ	アンドリュース スティー ブン ダブリュー、
<p>RETキナーゼ阻害物質としての置換ピラゾロ[1,5-a]ピリジン化合物</p> <p>A、B、D、E、X1、X2、X3、およびX4が、本明細書に示される意味を有する。一般式の化合物ならびにその立体異性体および薬学的に許容される塩または溶媒和物が、本明細書において提供され、該化合物ならびにその立体異性体および薬学的に許容される塩または溶媒和物は、RETキナーゼ阻害物質であり、かつ、RETキナーゼにより媒介される疾患または障害を含む、RETキナーゼ阻害物質を用いて処置可能である疾患の処置および予防に有用である。</p>  <p>メモ:</p>					