(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
2025年5月30日(30.05.2025)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2025/110175 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/041108

(22) 国際出願日： 2024年11月20日(20.11.2024)

(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 2023-197105 2023年11月21日(21.11.2023) JP

(71) 出願人: 学校法人慈恵大学 (**THE JIKEI UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒1058461 東京都港区西新橋三丁目２５番８号 (JP).

(72) 発明者: 福田 山本 智美(**FUKUDA YAMAMOTO, Tomomi**); 〒1058461 東京都港区西新橋三丁目２５番８号 東京慈恵会医科大学内 (JP).
穐山 直太郎(**AKIYAMA, Naotaro**); 〒1058461 東京都港区西新橋三丁目２５番８号 東京慈恵会医科大学内 (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人秀和特許事務所 (**IP FIRM SHUWA**); 〒1050001 東京都港区虎ノ門五丁目１１番２号 オランダヒルズ森タワー１４階 (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, MU, 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.

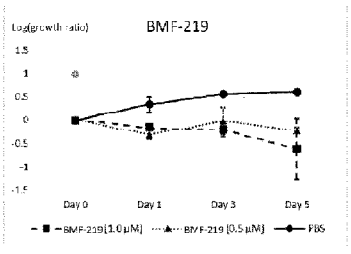
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, 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：
— 国際調査報告（条約第21条(3)）

WO 2025/110175 A1

(54) **Title:** THERAPEUTIC AGENT FOR CHOLESTEATOMA

(54) 発明の名称： 真珠腫治療薬



(57) **Abstract:** It was found that compounds acting as covalent menin inhibitors are effective for the treatment of cholesteatoma, and in particular, it was found that compounds having a specific structure among these compounds are particularly effective for suppressing cell proliferation in cholesteatoma. It was also found that a medicine containing the compound as an active ingredient is effective for the treatment of cholesteatoma.

(57) 要約：共有結合型メニン阻害剤として作用する化合物が真珠腫の治療に有効であることを見出し、特にそれらの化合物のうち特定の構造を有する化合物が真珠腫に対する細胞増殖抑制に特に有効であることを見出し、これらの化合物を有効成分とする医薬が真珠腫の治療に有効であることを見出した。

明　細　書

発明の名称 ： 真珠腫治療薬

技術分野

[0001]　本発明は、特定の構造を有する化合物を含む真珠腫治療薬に関する。

背景技術

[0002]　中耳真珠腫は慢性中耳炎の一つとされているが、その組織はp63陽性鼓膜上皮細胞や神経堤由来細胞、線維芽細胞から構成され、良性腫瘍や悪性腫瘍とは異なる特殊な病態を示す。本疾患は難聴原因の25％を占め、米国で、有病者数は50万人、発症率は小児では3人/10万人、成人では9.2人/10万人と報告されている。中耳・内耳の障害を起こし、難聴およびめまいを伴う進行性の難治性疾患であり、治療的介入が必須である。治療法は、現状では手術療法のみであるが、再発や手術合併症が問題となる。ゆえに、真珠腫抑制効果の高い、すなわち治療作用速度が速くかつ低濃度で治療作用を発揮する治療薬の開発が求められている。

[0003]　本発明者らはこれまでに、中耳真珠腫の病態として、エピジェネティクスと呼ばれる後成的な遺伝子発現機構と真珠腫との関連について研究を進め、プロモーター領域のヒストンH3K4のメチル化阻害作用による真珠腫抑制効果を報告した（非特許文献１）。また、真珠腫根治にはプロモーター領域の結合タンパク制御に加え、エンハンサー領域の結合タンパク制御が重要であることを明らかにした（非特許文献２）。

[0004]　メニンは多発性内分泌腺腫症（MEN）遺伝子によりコードされるタンパク質で、ヒストンH3K4のメチル化酵素であるMLL（Mixed-Lineage Leukemia）と複合体を形成し、遺伝子発現の促進作用を有し、また、多数の転写因子との相互作用を有する（非特許文献３）。ヒストンH3K4のメチル化酵素であるMLLはMLL1-MLL5のファミリーからなり、メニンとMLLヒストンメチル化酵素複合体を形成しプロモーター領域のヒストンH3K4のメチル化を触媒する（非特許文献４）。メニンはエンハンサー領域に結合する転写因子JunDやMycファミリー

、FOXファミリーと作用することが報告されている（非特許文献３）。

[0005] 共有結合型ではないメニン-MLL結合阻害剤はメニンとプロモーター領域のMLLタンパク複合体との接合を可逆的に阻害することが知られている。一方で、共有結合型メニン阻害剤は、メニン上のシステインCys329残基と共有結合を形成し、プロモーター領域のMLLタンパク複合体との接合を不可逆的に阻害する作用を有することが知られており、がん等の治療に用い得ることが知られている（特許文献１）。本発明者らは、非特許文献１において、共有結合型ではないメニン-MLL結合阻害剤を用いた真珠腫抑制効果を明らかにしたものの、共有結合型メニン阻害剤を用いたときの真珠腫抑制効果は不明であった。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第２０２０／１４２５５７号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Yamamoto-fukuda T et al, Int J Pediatr Otorhinolaryngol., 2021;140:110545

非特許文献2：Yamamoto-fukuda T et al, J Assoc Res Otolaryngol., 2021;22:405-424

非特許文献3：Matkar S et al, Trends Biochem Sci., 2013;38:394-402

非特許文献4：Schuettengruber et al, Cell, 2007;128:735-745

非特許文献5：Yamamoto-Fukuda T et al, J Assoc Res Otolaryngol., 2018;19:223-241

非特許文献6：Yamamoto-Fukuda T et al, Sci Rep., 2023;13:4532

非特許文献7：Yamamoto-Fukuda T et al, Eur Arch Otorhinolaryngol., 2015;272:2689-2696

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、真珠腫の治療に有効な医薬を提供することを課題とする。

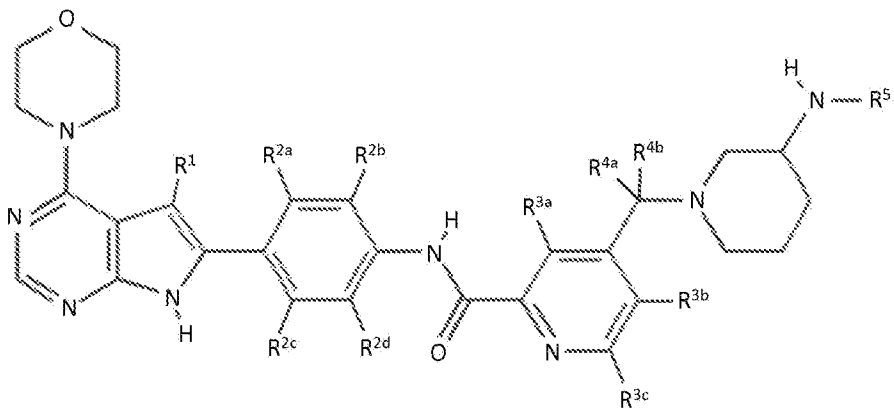
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは上記課題を解決すべく、真珠腫に対する根幹治療薬として利用しうる化合物の探索を行った。その結果、共有結合型メニン阻害剤として作用する化合物が真珠腫の治療に有効であることを見出し、特にそれらの化合物のうち特定の構造を有する化合物が真珠腫の治療に特に有効であることを見出し、本発明を完成させた。

[0010] すなわち、本発明は以下の通りである。

［１］式I：

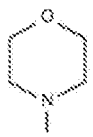
[化1]



で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、真珠腫に対する細胞増殖抑制剤であって、

式I中、

[化2]



は、非置換である、又は1又は複数のHが独立して置換基によって置換されており、前記置換基が炭素数1～3のアルキル基であり；

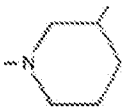
R^1は、H、炭素数1～3のアルキル基、ハロ基、炭素数1～3のハロアルキル基及びCNからなる群から選択される基であり；

R^{2a}～R^{2d}及びR^{3a}～R^{3c}は、それぞれ独立して、H、炭素数1～3のアルキル基、ハ

ロ基、炭素数1～3のハロアルキル、OR、及びCNからなる群から選択される基であって、RはH又は炭素数1～3のアルキル基であり；

R^{4a}～R^{4b}は、それぞれ独立して、H又は炭素数1～3のアルキル基であり；

[化3]



は、非置換である、又は1又は複数のHが独立して置換基によって置換されており、前記置換基が炭素数1～3のアルキル基であり；並びに

R^{5}は、－C(=O)-CR^{6a}＝C(R^{6b})(R^{6c})又は－C(=O)-O-C(CH_3)$_3$であって、R^{6a}～R^{6c}は、それぞれ独立して、H、炭素数1～3のアルキル基、ハロゲン、炭素数1～3のハロアルキル基、及びCNからなる群から選択される基である、

前記細胞増殖抑制剤。

［２］

[化4]



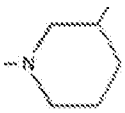
は、非置換である；

R^{1}は、H又は炭素数1～3のアルキル基であり；

R^{2a}～R^{2d}及びR^{3a}～R^{3c}は、それぞれ独立して、H又は炭素数1～3のアルキル基であり；

R^{4a}～R^{4b}は、それぞれHであり；

[化5]



は、非置換であり；並びに

R^{5}は、－C(=O)-CR^{6a}＝C(R^{6b})(R^{6c})又は－C(=O)-O-C(CH_3)$_3$であって、R^{6a}～R^{6c}は、それぞれ独立して、H又は炭素数1～3のアルキル基である、［１］に記載の

細胞増殖抑制剤。

［３］

R^1は、Hであり；

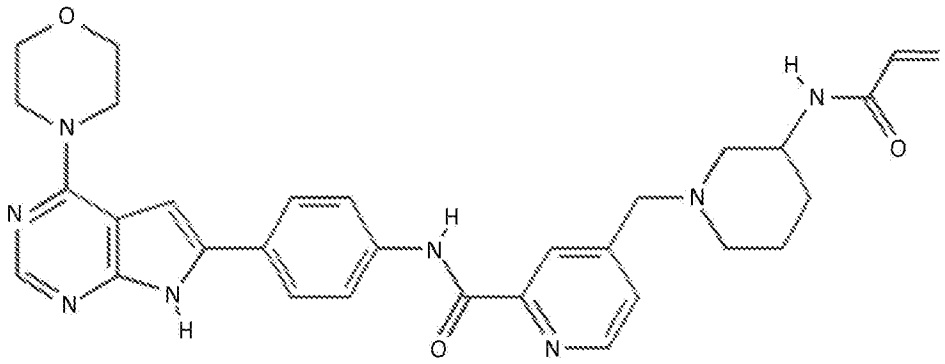
R^{2a}～R^{2d}及びR^{3a}～R^{3c}は、それぞれHであり；並びに／又は

R^5が、－C(=O)-CH＝CH_2又は－C(=O)-O-C(CH_3)$_3$である、［２］に記載の細胞増殖抑制剤。

［４］

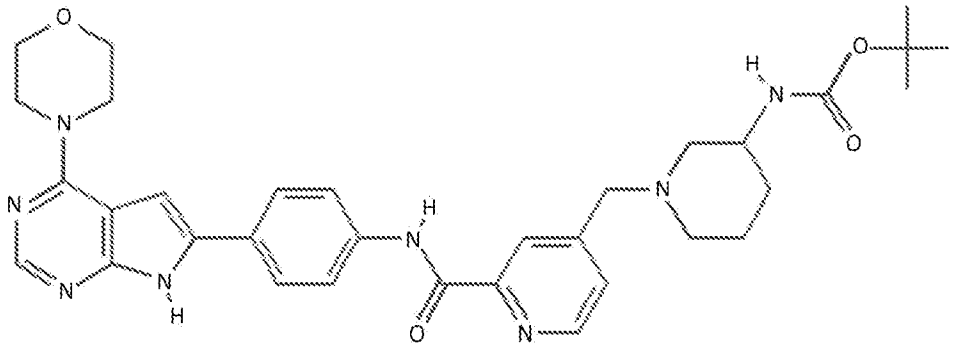
前記化合物が、

[化6]



又は

[化7]



である、［１］に記載の細胞増殖抑制剤。

［５］前記真珠腫が、p63陽性鼓膜上皮細胞を含む、［１］～［４］の何れかに記載の細胞増殖抑制剤。

［６］［１］～［５］の何れかに記載の細胞増殖抑制剤及び薬学的に許容される担体を含む、真珠腫を治療及び／又は予防するための医薬組成物。

［７］前記真珠腫が、中耳真珠腫である、［６］に記載の医薬組成物。

発明の効果

[0011] 本発明により、真珠腫の治療に有効な医薬が提供される。現行の治療法である手術療法は再発や術後合併症が問題となるところ、本発明により、薬物療法での真珠腫治療が可能となり、外科的侵襲による合併症リスクを回避できる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]マウスp63陽性鼓膜上皮細胞のin vitro増殖に対するBMF-219の効果を示す。縦軸は細胞増殖率（対数）を示し、横軸は化合物の添加期間を示す。シンボル黒丸は、化合物添加なし、シンボル黒四角は、化合物添加（1.0 μM）、シンボル黒三角は、化合物添加（0.5 μM）を示す。各群はn=3、エラーバーは、S.D.を示す。

[図2]マウスp63陽性鼓膜上皮細胞のin vitro増殖に対するMenin-MLL inhibitor 20（MI-20）の効果を示す。縦軸は細胞増殖率（対数）を示し、横軸は化合物の添加期間を示す。シンボル黒丸は、化合物添加なし、シンボル黒四角は、化合物添加（1.0 μM）、シンボル黒三角は、化合物添加（0.5 μM）を示す。各群はn=3、エラーバーは、S.D.を示す。

[図3]マウスp63陽性鼓膜上皮細胞のin vitro増殖に対するVTP50469の効果を示す。縦軸は細胞増殖率（対数）を示し、横軸は化合物の添加期間を示す。シンボル黒丸は、化合物添加なし、シンボル黒四角は、化合物添加（1.0 μM）、シンボル黒三角は、化合物添加（0.5 μM）を示す。各群はn=3、エラーバーは、S.D.を示す。

[図4]マウスp63陽性鼓膜上皮細胞のin vitro増殖に対するMI-463の効果を示す。縦軸は細胞増殖率（対数）を示し、横軸は化合物の添加期間を示す。シンボル黒丸は、化合物添加なし、シンボル黒四角は、化合物添加（1.0 μM）、シンボル黒三角は、化合物添加（0.5 μM）を示す。各群はn=3、エラーバーは、S.D.を示す。

[図5]マウスp63陽性鼓膜上皮細胞のin vitro増殖に対するMI-2の効果を示す

。縦軸は細胞増殖率（対数）を示し、横軸は化合物の添加期間を示す。シンボル黒丸は、化合物添加なし、シンボル黒四角は、化合物添加（1.0 μM）、シンボル黒三角は、化合物添加（0.5 μM）を示す。各群はn=3、エラーバーは、S.D.を示す。

[図6]マウスp63陽性鼓膜上皮細胞に対する、共有結合型メニン阻害剤(BMF-219、Menin-MLL inhibitor 20)のMYC阻害作用に関して、ウエスタンブロット法の結果を示す写真である。各群はn=3。

[図7]マウス真珠腫に対するBMF-219（実線：5.0 μM、破線：50 μM）の抑制効果を示す。縦軸は投与前（Pre）を100としたときの真珠腫陰影面積比を示し、横軸は投与前（Pre）および投与後（Post：投与7日後）のマイクロCT撮影日を示す。各群はn=3、エラーバーは、S.D.を示す。

[図8]マウス真珠腫に対するVTP50469（実線：5.0 μM、破線：50 μM）の抑制効果を示す。縦軸は投与前（Pre）を100としたときの真珠腫陰影面積比を示し、横軸は投与前（Pre）および投与後（Post：投与7日後）のマイクロCT撮影日を示す。各群はn=3、エラーバーは、S.D.を示す。

[図9]マウス真珠腫に対するMI-463（実線：5.0 μM、破線：50 μM）の抑制効果を示す。縦軸は投与前（Pre）を100としたときの真珠腫陰影面積比を示し、横軸は投与前（Pre）および投与後（Post：投与7日後）のマイクロCT撮影日を示す。各群はn=3、エラーバーは、S.D.を示す。

[図10]マウス真珠腫に対するMI-2（実線：5.0 μM、破線：50 μM）の抑制効果を示す。縦軸は投与前（Pre）を100としたときの真珠腫陰影面積比を示し、横軸は投与前（Pre）および投与後（Post：投与7日後）のマイクロCT撮影日を示す。各群はn=3、エラーバーは、S.D.を示す。

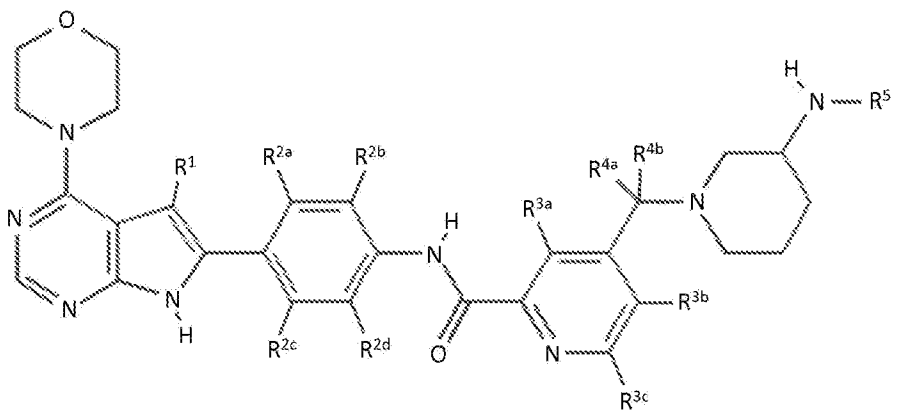
発明を実施するための形態

[0013] ＜細胞増殖抑制剤＞

本発明の一実施形態は、

式I：

[化8]



で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、真珠腫に対する細胞増殖抑制剤である。

[0014] 式I中、

[化9]



は、非置換である、又は1又は複数のHが独立して置換基によって置換されており、前記置換基が炭素数1～3のアルキル基であり、好ましくは、非置換である。1又は複数とは特に限定されないが、例えば1、1～2、1～3であってよい。炭素数1～3のアルキル基は、特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基であってよい。

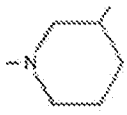
[0015] R^1は、H、炭素数1～3のアルキル基、ハロ基、炭素数1～3のハロアルキル基及びCNからなる群から選択される基であり、好ましくは、H又は炭素数1～3のアルキル基であり、より好ましくは、Hである。炭素数1～3のアルキル基は、特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基であってよい。ハロ基を構成するハロゲンは、特に限定されないが、例えば臭素、塩素、フッ素、ヨウ素であってよい。炭素数1～3のハロアルキル基は、上記アルキル基に含まれる少なくとも1つのHがハロゲンに置換された基のことであり、特に限定されないが、例えばブロ

モメチル基、クロロメチル基、フルオロメチル基、ヨードメチル基であってよい。

[0016] R^{2a}～R^{2d}及びR^{3a}～R^{3c}は、それぞれ独立して、H、炭素数1～3のアルキル基、ハロ基、炭素数1～3のハロアルキル、OR、及びCNからなる群から選択される基であって、RはH又は炭素数1～3のアルキル基であり、好ましくは、それぞれ独立して、H又は炭素数1～3のアルキル基であり、より好ましくは、それぞれHである。炭素数1～3のアルキル基は、特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基であってよい。ハロ基を構成するハロゲンは、特に限定されないが、例えば臭素、塩素、フッ素、ヨウ素であってよい。炭素数1～3のハロアルキル基は、上記アルキル基に含まれる少なくとも1つのHがハロゲンに置換された基のことであり、特に限定されないが、例えばブロモメチル基、クロロメチル基、フルオロメチル基、ヨードメチル基であってよい。ORは、特に限定されないが、例えばヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基であってよい。

[0017] R^{4a}～R^{4b}は、それぞれ独立して、H又は炭素数1～3のアルキル基であり;

[0018] [化10]



は、非置換である、又は1又は複数のHが独立して置換基によって置換されており、前記置換基が炭素数1～3のアルキル基であり、好ましくは、非置換である。1又は複数とは特に限定されないが、例えば1、1～2、1～3であってよい。炭素数1～3のアルキル基は、特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基であってよい。

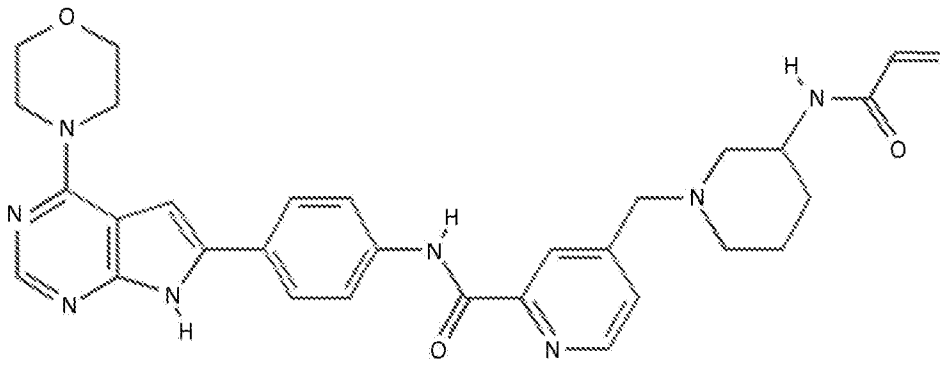
[0019] R^5は、－C(=O)-CR^{6a}＝C(R^{6b})(R^{6c})又は－C(=O)-O-$C(CH_3)_3$であって、R^{6a}～R^{6c}は、それぞれ独立して、H、炭素数1～3のアルキル基、ハロゲン、炭素数1～3のハロアルキル基、及びCNからなる群から選択される基であり、R^{6a}～R^{6c}は、好ましくは、それぞれ独立して、H又は炭素数1～3のアルキル基である。R^5は、

より好ましくは、－C(=O)-CH＝CH_2又は－C(=O)-O-$C(CH_3)_3$である。炭素数1～3のアルキル基は、特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基であってよい。ハロ基を構成するハロゲンは、特に限定されないが、例えば臭素、塩素、フッ素、ヨウ素であってよい。炭素数1～3のハロアルキル基は、上記アルキル基に含まれる少なくとも1つのHがハロゲンに置換された基のことであり、特に限定されないが、例えばブロモメチル基、クロロメチル基、フルオロメチル基、ヨードメチル基であってよい。

[0020] 式Iで表される化合物は、好ましくは、BMF-219又はMenin-MLL inhibitor 20（MI-20）である。

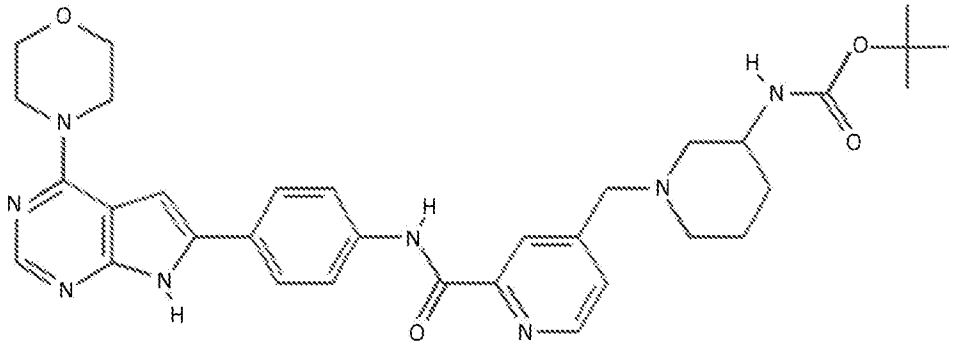
[0021] BMF-219は以下の式で表される化合物である。

[化11]



[0022] Menin-MLL inhibitor 20は以下の式で表される化合物である。

[化12]



[0023] 本発明の化合物は、メニンと共有結合することにより不可逆的なメニン-MLL阻害作用および／または不可逆的なMYC阻害作用を持つ共有結合型メニン阻

害剤であり、好ましくはメニンと共有結合することにより不可逆的なメニン-MLL阻害作用および不可逆的なMYC阻害作用を併せ持つ共有結合型メニン阻害剤である。このような共有結合型メニン阻害剤として、例えばBMF-219、Menin-MLL inhibitor 20が挙げられる。メニン-MLL阻害作用は、具体的には例えば、プロモーター領域のMLLタンパク複合体との接合を阻害する作用；またそれによりヒストンH3K4のメチル化を阻害し疾患関連遺伝子の発現を抑制する作用である。また、MYC阻害作用は、具体的には例えば、MYCなどのエンハンサー領域に結合する転写因子とメニンとの接合を阻害する作用である。一方で、メニン-MLL阻害剤（例えば、VTP50469、MI-463、MI-2）は、例えば水素結合などの非共有結合によりメニンと結合する、可逆的阻害剤である。不可逆的なメニン-MLL阻害作用および／または不可逆的なMYC阻害作用を持つ共有結合型メニン阻害剤、好ましくは不可逆的なメニン-MLL阻害作用および不可逆的なMYC阻害作用の2つを併せ持つ共有結合型メニン阻害剤は、可逆的な阻害作用を持つメニン-MLL阻害剤よりも、強い阻害効果を提供できることが期待される。

[0024] メニン-MLL阻害作用は既知の方法により測定することができる。特に限定されないが、例えば、免疫組織化学染色法やイムノブロット法等に基づきヒストンH3K4のメチル化の阻害量を測定することができ、またPCR法などにより目的の疾患関連遺伝子の発現量を測定することにより発現抑制の程度を測定することができ、それらの測定結果に基づき、メニン-MLL阻害作用を評価できる。

メニン-MLL阻害作用は、例えば、本発明の化合物を添加したときのヒストンH3K4のメチル化量や目的の疾患関連遺伝子の発現量が、本発明の化合物を添加していないときと比較して低下するものであればよい。その低下の程度を数値化できるときは、例えば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%以上低下することであってもよい。また、例えば、本発明の化合物を添加したときのヒストンH3K4のメチル化量や目的の疾患関連遺伝子の発現量が、対照化合物を添加したときと比

較して低下するものであればよい。その低下の程度を数値化できるときは、例えば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%以上低下することであってもよい。

[0025] MYC阻害作用は既知の方法により測定することができる。特に限定されないが、例えば、MYC下流遺伝子であるサイクリンD1（CCND1）の発現量を測定することができる。CCND1の発現量は、例えば、免疫組織化学染色法やイムノブロット法等に基づき、タンパク質発現量を測定することができ、また、PCR法などにより、遺伝子発現量を測定することができ、それらの測定結果に基づき、MYC阻害作用を評価できる。

MYC阻害作用は、例えば、本発明の化合物を添加したときのMYC下流遺伝子であるサイクリンD1（CCND1）の発現量が、本発明の化合物を添加していないときと比較して低下するものであればよい。その低下の程度を数値化できるときは、例えば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%以上低下することであってもよい。また、例えば、本発明の化合物を添加したときのMYC下流遺伝子であるサイクリンD1（CCND1）の発現量が、対照化合物を添加したときと比較して低下するものであればよい。その低下の程度を数値化できるときは、例えば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%以上低下することであってもよい。

[0026] 本発明の化合物によって増殖が抑制される細胞は真珠腫を構成する細胞であれば特に限定されない。真珠腫は、例えば中耳真珠腫組織における上皮系幹細胞及び／又はその前駆細胞のマーカーとして知られているp63が発現している細胞を含むことが好ましく、p63陽性鼓膜上皮細胞を含むことがより好ましい。

[0027] 細胞増殖の抑制は、例えば、本発明の化合物を添加したときの細胞増殖率又は細胞数が、本発明の化合物を添加していないときと比較して低下するものであればよい。その低下の程度を数値化できるときは、例えば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%以上低下することであってもよい。また、例えば、本発明の化合物を添加したときの細胞増殖率又は細胞数が、対照化合物を添加したときと比較して低下するものであればよい。その低下の程度を数値化できるときは、例えば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%以上低下することであってもよい。

[0028] 薬学的に許容される塩としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属の塩；マグネシウム塩；カルシウム等のアルカリ土類金属の塩；フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸の塩；硫酸、硝酸、リン酸、過塩素酸、炭酸等の無機酸の塩；ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロピオン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、安息香酸、マンデル酸、酪酸、フマル酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸等の有機カルボン酸の塩；アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸の塩；アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸の塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン等の脂肪族アミンの塩；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等のスルホン酸の塩；等が挙げられる。

[0029] 本実施形態の化合物は、in vivo又はin vitroのいずれで使用するものであってもよい。

[0030] 本実施形態の化合物は、市販の化合物を使用してもよく、当業者に公知の方法で作製した化合物を使用してもよい。

[0031] 細胞増殖抑制剤に関して、その有効成分である式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩の含有量、剤形、投与部位、対象疾患等の記載は後述の＜真珠腫治療用医薬組成物＞の項の記載を援用できる。

[0032] 本発明の別の側面は、真珠腫に対する細胞増殖抑制剤の製造における、式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用である。

本発明の別の側面は、真珠腫に対する細胞増殖抑制のための、式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用である。

本発明の別の側面は、真珠腫に対する細胞増殖抑制において使用するため

の、式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩である。

本発明の別の側面は、式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、真珠腫に対する細胞増殖抑方法である。

[0033] ＜真珠腫治療用医薬組成物＞

本発明の他の実施形態は、上述の細胞増殖抑制剤及び薬学的に許容される担体を含む、真珠腫を治療及び／又は予防するための医薬組成物である。

[0034] 真珠腫は病理組織学的に類表皮嚢胞（Epidermoid cyst）であり、中耳真珠腫・外耳道真珠腫を含む頭頚部領域のみならず、頭蓋内や体表など全身に認められる。本実施形態の医薬組成物が治療及び／又は予防の対象とする真珠腫の種類や発症部位は特に限定されないが、例えば中耳真珠腫又は外耳道真珠腫などの頭頚部領域に生じる真珠腫であってもよく、全身体表組織などの頭頚部領域以外に生じる真珠腫であってもよい。好ましくは中耳真珠腫又は外耳道真珠腫などの頭頚部領域に生じる真珠腫であり、より好ましくは中耳真珠腫である。真珠腫の進行の程度は特に限定されない。先天性真珠腫又は後天性真珠腫のいずれを治療対象としてもよく、また初発の真珠腫又は再発後の真珠腫のいずれを治療対象としてもよい。

予防は、初発の真珠腫の予防であってもよく、真珠腫の再発予防であってもよい。

[0035] 治療効果に関しては、例えば、真珠腫治療用医薬組成物による処置を行った結果、真珠腫治療用医薬組成物による処置を行う前の対象と比較して又は真珠腫治療用医薬組成物による処置を行わなかった対照と比較して、真珠腫の増殖が抑制されたこと、真珠腫を構成する細胞が減少したこと、真珠腫の大きさが小さくなったこと等が確認できた場合に、治療効果があったと判断することができる。なお、解析方法は特に限定されることはなく、当業者に公知の方法で行うことができる。

また、細胞生物学的に治療効果を予測することもでき、例えば、真珠腫治療用医薬組成物による処置後の検体と真珠腫治療用医薬組成物による処置前

の検体とを比較することで、生体内での治療薬の治療効果を予測することができる。細胞生物学的な解析としては、特に限定されることはないが、例えば細胞増殖アッセイ、ウエスタンブロット法等が挙げられるが、当業者に公知の方法で行うことができる。

[0036] 予防効果に関しては、例えば真珠腫発症リスクの高い対象に対して真珠腫治療用医薬組成物による処置を行った結果、所定の期間真珠腫を発症しなかったことや、真珠腫治療用医薬組成物による処置を行わなかった真珠腫発症リスクの高い対象と比較して真珠腫の増殖が抑制されたこと等によって、予防効果があったと判断することができる。なお、解析方法は特に限定されることはなく、当業者に公知の方法で行うことができる。

[0037] 真珠腫治療用医薬組成物における有効成分である式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩の含有量は、真珠腫の治療及び／又は予防に有効な量であれば特に限定されない。一般に剤形によって異なるが、真珠腫治療用医薬組成物における有効成分の含有量は、例えば、約0.01質量%～約99.9質量%の範囲内で設定し得る。例えば、医薬組成物の総量に対する有効成分の量が、1ng/mL～1mg/mL、1ng/mL～100μg/mL、1ng/mL～10μg/mL、1ng/mL～1000ng/mL、1ng/mL～100ng/mL、1ng/mL～10ng/mLとしてもよく、また、例えば、1ng/mg～1mg/mg、1ng/mg～100μg/mg、1ng/mg～10μg/mg、1ng/mg～1000ng/mg、1ng/mg～100ng/mg、1ng/mg～10ng/mgとしてもよい。

[0038] 真珠腫治療用医薬組成物は、任意の剤形で製剤化されたものであってよい。例えば、外用剤、軟膏、クリーム、点耳薬、液剤、懸濁剤、注射剤等の非経口剤形を挙げることができ、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等の経口剤形であってもよい。投与態様は特に限定されないが、非経口剤形である場合、例えば、耳の患部又はその周辺組織に局所投与することや、真珠腫を発症した全身体表組織又はその周辺組織に投与すること等を挙げることができる。

[0039] 薬学的に許容される担体としては、例えば、一般的に使用され得る賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤の他、各種担体、安定化剤、界面活性剤、可塑剤

、可溶化剤、還元剤、緩衝剤、甘味剤、基剤、吸着剤、矯味剤、懸濁剤、抗酸化剤、光沢化剤、コーティング剤、剤皮、湿潤剤、湿潤調整剤、充填剤、消泡剤、清涼化剤、着色剤、着香剤、香料、糖衣剤、等張化剤、軟化剤、乳化剤、粘稠化剤、発泡剤、ｐＨ調整剤、稀釈剤、分散剤、崩壊補助剤、崩壊延長剤、芳香剤、防湿剤、防腐剤、保存剤、溶解剤、溶解補助剤、溶剤、流動化剤、帯電防止剤、増量剤、保湿剤、付湿剤等を挙げることができる。

[0040] 本実施形態の医薬組成物は、所望に応じて他の有効成分を含んでもよい。

[0041] 投与対象は、真珠腫を発症した哺乳動物であり、例えばヒト、マウス、イヌ、ネコ等が挙げられ、好ましくはヒトである。

[0042] 真珠腫治療用医薬組成物の投与量、投与頻度、投与期間等は、有効成分である式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩が、真珠腫の治療及び／又は予防に有効な量であれば特に限定されず、投与対象の年齢、性別、体重、症状、治療効果、治療部位の面積、剤形、投与態様等に応じて適宜調節することができる。例えば、ヒト成人（体重60kg）を対象とした場合、投与量は例えば、1日当たり約0.001mg～約5000mgの範囲内で設定し得る。例えば、投与量は約0.01mg～約1000mgとしてもよい。また、上記投与量の医薬組成物を、1日あたり1回で投与してもよく、1日あたり複数回に分けて投与してもよい。投与期間は、例えば、1日以上かつ1年以下としてもよく、それ以上の期間投与し続けてもよい。

[0043] 細胞増殖抑制剤やその有効成分である式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩等に関する記載は、上記＜細胞増殖抑制剤＞の項の記載を援用できる。

[0044] 本発明の別の側面は、真珠腫を治療及び／又は予防するための医薬の製造における、式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用である。

本発明の別の側面は、真珠腫を治療及び／又は予防するための、式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用である。

本発明の別の側面は、真珠腫の治療及び／又は予防において使用するため

の、式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩である。

本発明の別の側面は、式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩を、真珠腫を有する対象に投与することを含む、真珠腫の治療方法である。

実施例

[0045] 実施例は、開示する目的のために記載されており、本発明の範囲を制限する意図はない。

[0046] 共有結合型メニン阻害剤の中耳真珠腫に対する有効性を、細胞増殖抑制実験（細胞実験）、MYC下流遺伝子発現抑制実験（ウエスタンブロット法）および真珠腫抑制実験（真珠腫動物モデル実験）で示した。

[0047] ［実施例1］細胞増殖抑制実験

真珠腫における増殖が報告されているp63陽性鼓膜上皮細胞を用いて検討した（非特許文献５）。マウスp63陽性鼓膜上皮細胞の培養用培地として、CnT-PR basal media (Cellntec, Bern, Switzerland) を用いた。C57BL/6 background (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME; Charles River Laboratories, Wilmington, MA) マウスの鼓膜組織より樹立されているp63陽性鼓膜上皮細胞 (passage 12) を用いた（非特許文献６）。表1に記載する各化合物をDimethyl sulfoxide (#472301、SIGMA-ALDORICH) により希釈調製後、さらに1×D-PBS (#14249-24、nacalai tesque) により希釈調製した（10 mM又は50 mMから、500 μM又は250 μMに調製した）。使用時まで－30℃で保管し、使用時に解凍して用いた。

[0048] 表1.

	阻害剤の種類	化学式	分子量	製品コード
	共有結合型メニン阻害剤			
BMF-219		C31H34N8O3	566.65	E1210*
Menin-MLL inhibitor 20		C33H40N8O4	612.72	T9399**
	メニン-MLL結合阻害剤（強度）			
VTP50469	++++	C32H47FN6O4S	630.82	S8934*
MI-463	+++	C24H23F3N6S	484.54	S7816*
MI-2	++	C18H25N5S2	375.55	S7618*

*：Selleck co.jpより抜粋

**：TargetMol社より抜粋

[0049] 細胞を40,000 cells/mLとなるようにCnT-PR培養液で調製し、12穴組織培養用プレート（#3815-012、IWAKI）に播種（500 μL/well）した。24時間後に細胞接着を確認後に各化合物（最終濃度1.0 μM又は0.5 μM）又はPBSを1 μL/wellずつ添加した（day 0）。さらに1日間、3日間又は5日間培養した。化合物添加1日後（day 1）並びに化合物添加3日後（day 3）並びに化合物添加5日後（day 5）に細胞を0.25% trypsin/EDTA（#25200-072、gibco）を250 μL/wellずつ各ウエルに添加し、37℃で10分間反応させたのちにfetal bovine serum（Lot 08020002、35-0790CV、Corning）を50 μL/wellずつ添加し、hemocytometer （#DHC-N01、NanoEntek）を用いてT1-SM Nikon Microscope（Nikon)の10倍視野で細胞数を測定した（n=3）。その結果を図１～５に示す。

[0050] 真珠腫を構成するp63陽性鼓膜上皮細胞を用いた細胞実験の結果では、共有結合型メニン阻害剤（BMF-219およびMenin-MLL inhibitor 20）の細胞増殖抑制効果は、投与後1日目に0.5 μM以上の濃度で認められ、その細胞増殖抑制効果は濃度依存性かつ作用時間依存性であることが示された（図１～２）。また、共有結合型メニン阻害剤（BMF-219およびMenin-MLL inhibitor 20）の細胞増殖抑制効果は、既報の論文（非特許文献１）で中耳真珠腫に対する抑制効果が報告されているメニン-MLL結合阻害薬（MI-503）と同様の可逆的なメニン-MLL阻害作用のみを有するメニン-MLL結合阻害剤（VTP50469、MI-463、MI-2）（図３～５）と比較して、高い有効性を示した。

[0051] ［実施例2］MYC下流遺伝子発現抑制実験（ウエスタンブロット法）

マウスp63陽性鼓膜上皮細胞をCnT-PR basal media培地にて37℃、5% CO_2培養器内にて維持、培養を行った。マウスp63陽性鼓膜上皮細胞を2×10^5 cells/mLとなるようにCnT-PR培養液で調製し、12穴組織培養用プレート（#3815-012、IWAKI）に播種（500 μL/well）した。24時間後に細胞接着を確認後に各化合物（最終濃度1.0 μM又は0.5 μM）又はPBSを1 μL/wellずつ添加し、さらに1日間培養した（n=3）。培養後の細胞をPBS溶液で洗浄後、75 μLの4℃の溶解液［1×Laemmli buffer (Bio-Rad, Hercules, CA), 2-mercaptoethanol

（Wako），protein/phosphatase inhibitor cocktail（Cell Signaling Technology, Danvers, MA)］に溶解させ、95℃にて5分間処理後、各10 μLを4-12％ SDS-ポリアクリルアミドゲル（Thermo Fisher Scientific, Dreiech, Germany）に電気泳動を行った。電気泳動後のゲル中の蛋白質を電気転写装置i-blot（Invitrogen）を用いてPVDF膜（Millipore, Bedford, MA）に転写したものを5%スキムミルク/0.1% Tween 20 in tris buffered saline（TBST）溶液に1時間常温で緩やかに撹拌しながら浸し、非特異的結合の阻害を行った。一次抗体として抗CCND1抗体（Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, mouse, sc-8396）および抗βアクチン抗体（Cell Signaling Technology, Danvers, MA, rabbit, #4970）を2.5% スキムミルク/0.1% TBST溶液で希釈したもので転写PVDF膜を浸し、4℃でオーバーナイト、緩やかに撹拌しながら反応させた。0.1% TBST溶液で5分間の洗浄を3回繰り返した後、ペルオキシダーゼ重合抗マウスIgG抗体希釈液もしくはペルオキシダーゼ重合抗ウサギIgG抗体希釈液に転写PVDF膜を1時間浸した。0.1% TBST溶液で5分間の洗浄を3回繰り返した後ECL（GE Healthcare Biosciences, Pittsburg, PA）検出液に転写PVDF膜を浸し、発光をLAS 4000 Chemiluminescence Imager（GE Healthcare）を用いて検出した。その結果を、図６に示す。

[0052] 1.0 μM、0.5 μM濃度の共有結合型メニン阻害剤（BMF-219、Menin-MLL inhibitor 20）を添加して1日間培養した後、MYC下流遺伝子であるサイクリンD1（CCND1）のタンパク質発現は濃度依存性に減少した。内部標準として用いたβアクチンは全てのサンプルでほぼ同等の蛋白量を示した。すなわち、共有結合型メニン阻害剤（BMF-219、Menin-MLL inhibitor 20）は、濃度依存性にMYC下流遺伝子であるサイクリンD1（CCND1）タンパクの発現抑制作用を示した。以上より、共有結合型メニン阻害剤（BMF-219、Menin-MLL inhibitor 20）投与によって、メニンとMYC間の作用阻害による細胞増殖抑制効果が示された。

[0053] ［実施例3］真珠腫マウスモデル抑制評価

ICRマウス（雄、6週令）の両耳にKGF誘導性中耳真珠腫を作製し検討した（

非特許文献７）。表1に記載する各化合物をDimethyl sulfoxide（#472301、SIGMA-ALDORICH）により希釈調製後、さらに1×D-PBS（#14249-24、nacalai tesque）により希釈調製した（10 mM又は50 mMから、5.0 μM又は50 μMに調製した）。使用時まで－30℃で保管し、使用時に解凍して用いた。ICRマウス（雄、6週令）の両耳にKGF誘導性中耳真珠腫が作製されていることを0°の内視鏡（AVS Co., Tokyo, Japan）もしくはマイクロCT（LaTheta LCT-200; Hitachi Aloka Medical Ltd., Tokyo, Japan）で確認し、各化合物を30μL/耳（右耳：5.0 μM、左耳：50 μM, n=3）経外耳道的に24時間毎に連続して7日間滴下投与した。投与前と、投与後7日目にマイクロCT撮影を行った。撮影した側頭骨データをマイクロCTシステムの内部ソフトウェアで骨条件（gray scale, 400-2000）に変換し、Adobe Photoshopで画像取得した。側頭骨画像で、真珠腫は軟部陰影として示された。すべての個体において、冠状断で蝸牛中回転が描出されるスライスを定量解析に用いた。定量解析にはImageJ software version 15.1(NIH, https://imagej.nih.gov/ij/)を用いた。その結果を図７～１０に示す。

[0054] 真珠腫動物モデル実験の結果では、既知のメニン-MLL阻害剤（MI-503, 50 μM）の14日間の連続投与でのマウス真珠腫の抑制効果（非特許文献１）と比較し、共有結合型メニン阻害剤（BMF-219）はより低濃度（5.0 μM）でかつ短期間（7日間）の連続投与でマウス真珠腫の抑制効果を示した（図７）。さらに、既知のメニン-MLL阻害剤（MI-503）（非特許文献１）と同じくメニン-MLL阻害作用を有する化合物（VTP50469、MI-463、MI-2）での真珠腫動物モデル実験結果（図８～１０）と比較し、共有結合型メニン阻害剤（BMF-219）がより高い真珠腫抑制効果を示した（図７）。

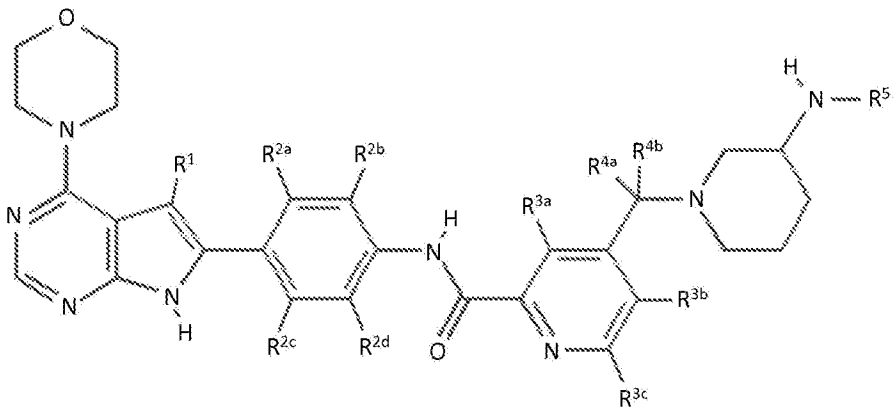
[0055] 以上の細胞増殖抑制実験、MYC下流遺伝子発現抑制実験と真珠腫抑制実験の結果から、共有結合型メニン阻害剤（BMF-219およびMenin-MLL inhibitor 20）又はその薬学的に許容される塩並びにこれらを含有する医薬組成物に関する中耳真珠腫を含む中耳疾患の治療剤もしくは再発予防剤としての医薬用途が示され、特に中耳真珠腫に対し、共有結合型メニン阻害剤は低濃度かつ早

期の治療効果を発揮する優位性が示された。

請求の範囲

[請求項1]　　式I：

[化1]



で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、真珠腫に対する細胞増殖抑制剤であって、

式I中、

[化2]



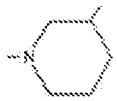
は、非置換である、又は1又は複数のHが独立して置換基によって置換されており、前記置換基が炭素数1～3のアルキル基であり；

R^1は、H、炭素数1～3のアルキル基、ハロ基、炭素数1～3のハロアルキル基及びCNからなる群から選択される基であり；

R^{2a}～R^{2d}及びR^{3a}～R^{3c}は、それぞれ独立して、H、炭素数1～3のアルキル基、ハロ基、炭素数1～3のハロアルキル、OR、及びCNからなる群から選択される基であって、RはH又は炭素数1～3のアルキル基であり；

R^{4a}～R^{4b}は、それぞれ独立して、H又は炭素数1～3のアルキル基であり；

[化3]

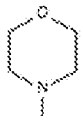


は、非置換である、又は1又は複数のHが独立して置換基によって置換されており、前記置換基が炭素数1～3のアルキル基であり；並びに

R^5は、－C(=O)-CR^{6a}＝C(R^{6b})(R^{6c})又は－C(=O)-O-C(CH_3)$_3$であって、R^{6a}～R^{6c}は、それぞれ独立して、H、炭素数1～3のアルキル基、ハロゲン、炭素数1～3のハロアルキル基、及びCNからなる群から選択される基である、

前記細胞増殖抑制剤。

[請求項2]　[化4]



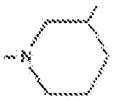
は、非置換である；

R^1は、H又は炭素数1～3のアルキル基であり；

R^{2a}～R^{2d}及びR^{3a}～R^{3c}は、それぞれ独立して、H又は炭素数1～3のアルキル基であり；

R^{4a}～R^{4b}は、それぞれHであり；

[化5]



は、非置換であり；並びに

R^5は、－C(=O)-CR^{6a}＝C(R^{6b})(R^{6c})又は－C(=O)-O-C(CH_3)$_3$であって、R^{6a}～R^{6c}は、それぞれ独立して、H又は炭素数1～3のアルキル基である、請求項１に記載の細胞増殖抑制剤。

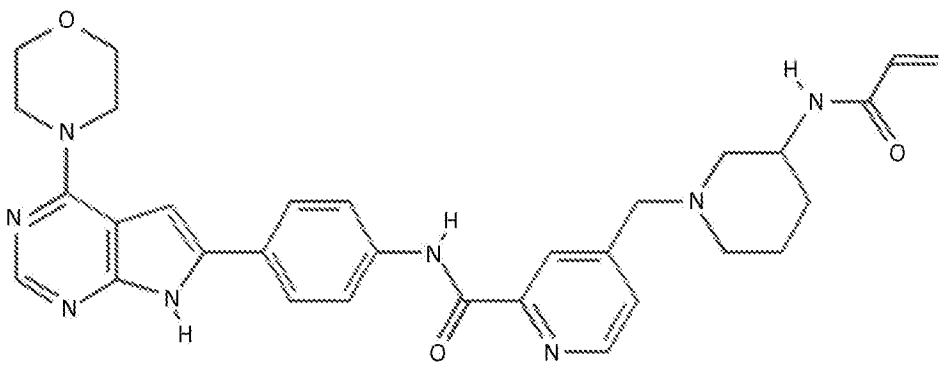
[請求項3]　R^1は、Hであり；

R^{2a}～R^{2d}及びR^{3a}～R^{3c}は、それぞれHであり；並びに／又は

R^5が、－C(=O)-CH＝CH_2又は－C(=O)-O-C(CH_3)$_3$である、請求項２に記載の細胞増殖抑制剤。

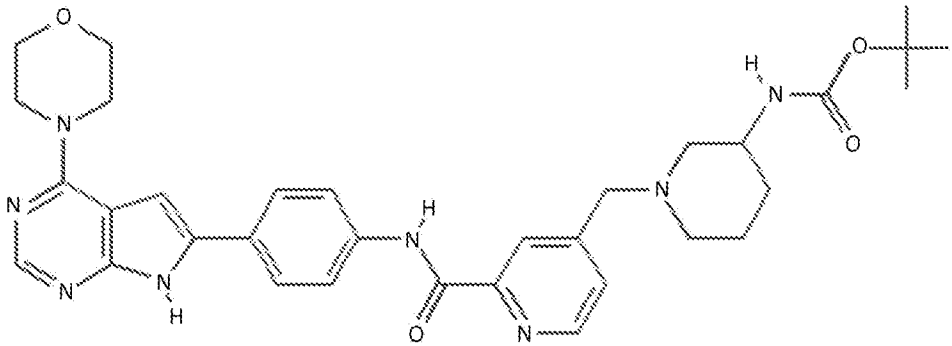
[請求項4]　前記化合物が、

[化6]



又は

[化7]



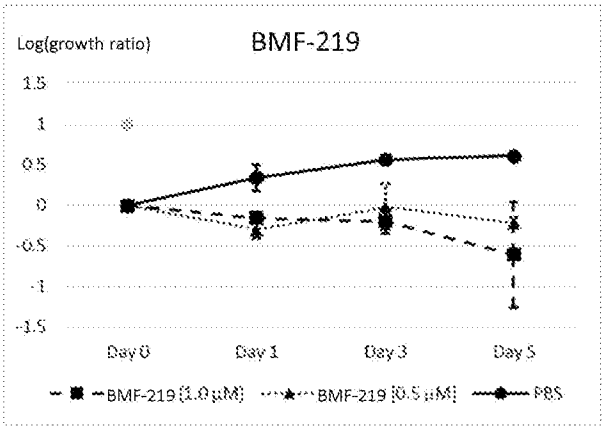
である、請求項１に記載の細胞増殖抑制剤。

[請求項5]　前記真珠腫が、p63陽性鼓膜上皮細胞を含む、請求項１に記載の細胞増殖抑制剤。

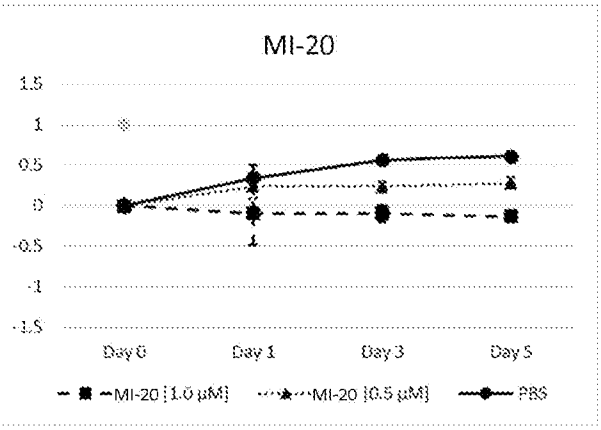
[請求項6]　請求項１～５の何れか一項に記載の細胞増殖抑制剤及び薬学的に許容される担体を含む、真珠腫を治療及び／又は予防するための医薬組成物。

[請求項7]　前記真珠腫が、中耳真珠腫である、請求項６に記載の医薬組成物。

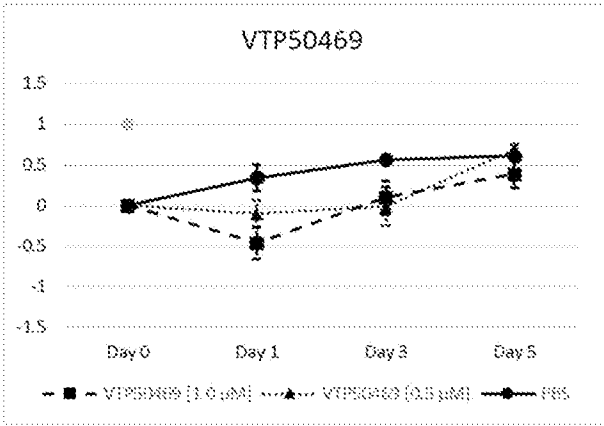
[図1]


Log(growth ratio)
BMF-219
1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
-1.5
Day 0
Day 1
Day 3
Day 5
BMF-219 [1.0 μM]
BMF-219 [0.5 μM]
PBS

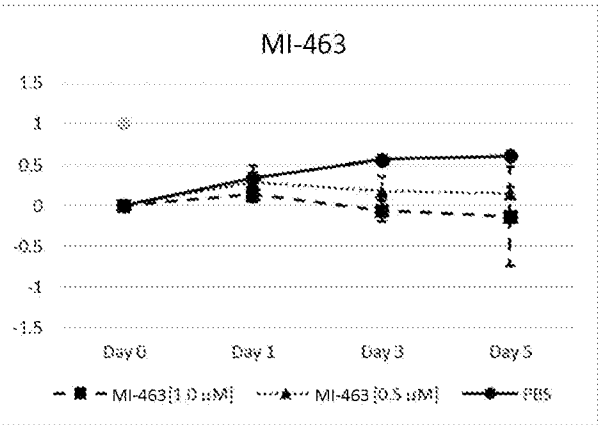
[図2]


MI-20
1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
-1.5
Day 0
Day 1
Day 3
Day 5
MI-20 [1.0 μM]
MI-20 [0.5 μM]
PBS

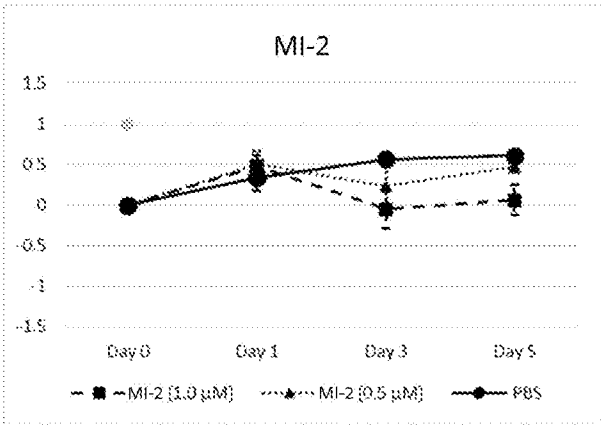
[図3]


VTP50469
1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
-1.5
Day 0
Day 1
Day 3
Day 5
PBS

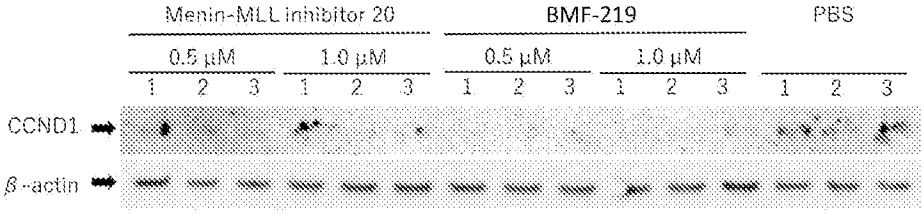
[図4]


MI-463
1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
-1.5
Day 0
Day 1
Day 3
Day 5
MI-463 [1.0 μM]
MI-463 [0.5 μM]
PBS

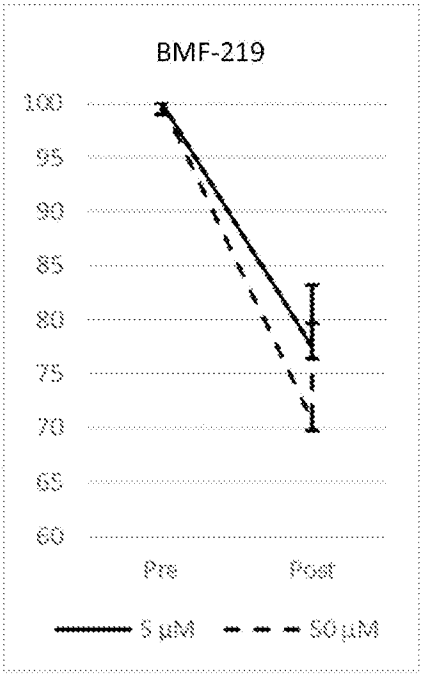
[図5]


MI-2
1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
-1.5
Day 0
Day 1
Day 3
Day 5
MI-2 (1.0 μM)
MI-2 (0.5 μM)
PBS

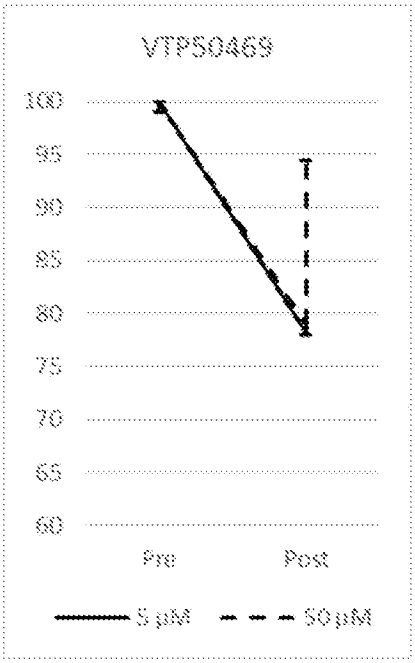
[図6]


Menin-MLL inhibitor 20
BMF-219
PBS
0.5 μM
1.0 μM
0.5 μM
1.0 μM
1 2 3 1 2 3 1 2 3 1 2 3 1 2 3
CCND1
β-actin

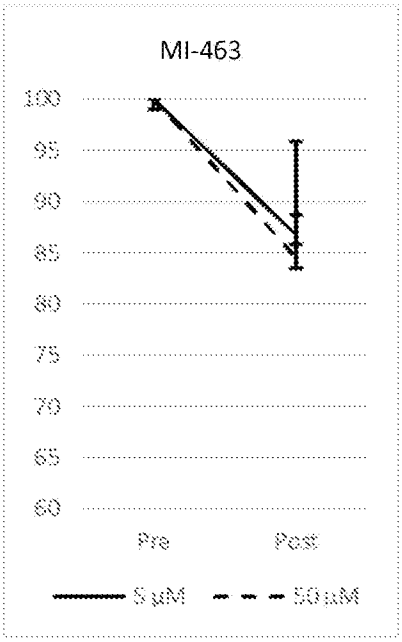
[図7]


BMF-219
100
95
90
85
80
75
70
65
60
Pre
Post
5 μM
50 μM

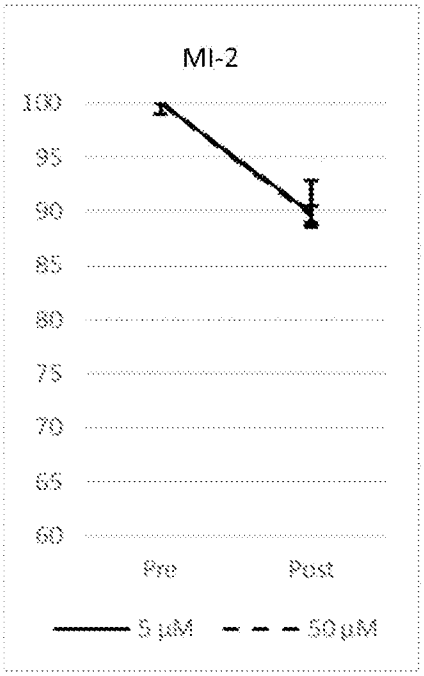
[図8]


VTP50469
100
95
90
85
80
75
70
65
60
Pre
Post
5 μM
50 μM

[図9]


MI-463
100
95
90
85
80
75
70
65
60
Pre
Post
5 μM
50 μM

[図10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/041108

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/5377(2006.01)i; ***A61P 27/16***(2006.01)i; ***A61P 43/00***(2006.01)i
FI: A61K31/5377; A61P27/16; A61P43/00 111

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)

A61K31/5377; A61P27/16; A61P43/00

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 1971-2025
Registered utility model specifications of Japan 1996-2025
Published registered utility model applications of Japan 1994-2025

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/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.
Y	YAMAMOTO-FUKUDA, Tomomi et al. Menin-MLL inhibitor blocks progression of middle ear cholesteatoma in vivo. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. [online]. 2021, [retrieved on 17 January 2025], vol. 140, https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110545 title, abstract, each drawing, each table, etc.	1-7
Y	JP 2022-516057 A (BIOMEA FUSION, LLC) 24 February 2022 (2022-02-24) paragraphs [0005], [0155], example 18	1-7
Y	WO 2023/22912 A1 (BIOMEA FUSION, INC.) 23 February 2023 (2023-02-23) paragraphs [0351], [0352], examples	1-7
Y	XU, Shilin et al. Design of the First-in-Class, Highly Potent Irreversible Inhibitor Targeting the Menin-MLL Protein-Protein Interaction. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, vol. 57, pp. 1601-1605 title, abstract, each drawing, each table, etc.	1-7

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 January 2025	**04 February 2025**

Name and mailing address of the ISA/JP	Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	XU, Shilin et al. Discovery of M-808 as a Highly Potent, Covalent, Small-Molecule Inhibitor of the Menin-MLL Interaction with Strong In Vivo Antitumor Activity. J. Med. Chem. 2020, vol. 63, pp. 4997-5010 p. 4997, left column, line 23 to right column, line 4	1-7
Y	BORKIN, Dmitry et al. Complexity of Blocking Bivalent Protein-Protein Interactions: Development of a Highly Potent Inhibitor of the Menin-Mixed-Lineage Leukemia Interaction. J. Med. Chem. 2018, vol. 61, pp. 4832-4850 p. 4833, right column, lines 10-12	1-7
Y	Menin-MLL inhibitor 20. MedChemExpress, [online]. 2021, [retrieved on 17 January 2025], https://web.archive.org/web/20211207155600/https://www.medchemexpress.com/menin-mll-inhibitor-20.html structural formula, description	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/041108

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2022-516057 A	24 February 2022	WO 2020/142557 A1 claims, paragraphs [0005], [0162], example 18 US 2020/0223853 A1 EP 3906026 A1 KR 10-2021-0117261 A CN 114040760 A	
WO 2023/22912 A1	23 February 2023	JP 2024-534014 A US 2023/0086137 A1 EP 4387972 A1 KR 10-2024-0087693 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/041108

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 27/16(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i
FI: A61K31/5377; A61P27/16; A61P43/00 111

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））

A61K31/5377; A61P27/16; A61P43/00

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	１９７１－２０２５年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２５年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２５年

国際調査で使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); CAplus/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
Y	YAMAMOTO-FUKUDA, Tomomi et al., Menin-MLL inhibitor blocks progression of middle ear cholesteatoma in vivo, Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., [オンライン], 2021, [検索日 2025.01.17], Vol.140, https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110545 標題、要約、各図、各表等	1-7
Y	JP 2022-516057 A (バイオメア フュージョン, エルエルシー) 24.02.2022 (2022-02-24) 【０００５】、【０１５５】、実施例１８	1-7
Y	WO 2023/22912 A1 (BIOMEA FUSION, INC.) 23.02.2023 (2023-02-23) [00351]、[00352]、実施例	1-7
Y	XU, Shilin et al., Design of the First-in-Class, Highly Potent Irreversible Inhibitor Targeting the Menin-MLL Protein-Protein Interaction, Angew. Chem. Int. Ed., 2018, Vol.57, pp.1601-1605 標題、要約、各図、各表等	1-7

☑ 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、一般的技術水準を示すもの
"D" 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
"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	国際調査報告の発送日
20.01.2025	04.02.2025

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）
鈴木　理文 4C 4431
電話番号 03-3581-1101 内線 3439

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
Y	XU, Shilin et al., Discovery of M-808 as a Highly Potent, Covalent, Small-Molecule Inhibitor of the Menin-MLL Interaction with Strong In Vivo Antitumor Activity, J. Med. Chem., 2020, Vol.63, pp.4997-5010 4997頁左欄23行-右欄4行	1-7
Y	BORKIN, Dmitry et al., Complexity of Blocking Bivalent Protein-Protein Interactions: Development of a Highly Potent Inhibitor of the Menin-Mixed-Lineage Leukemia Interaction, J. Med. Chem., 2018, Vol.61, pp.4832-4850 4833頁右欄10-12行	1-7
Y	Menin-MLL inhibitor 20, MedChemExpress, [オンライン], 2021, [検索日 2025.01.17], https://web.archive.org/web/20211207155600/https://www.medchemexpress.com/menin-mll-inhibitor-20.html 構造式、説明	1-7

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/JP2024/041108

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2022-516057 A	24.02.2022	WO 2020/142557 A1 特許請求の範囲、[0005]、[00162]、実施例18 US 2020/0223853 A1 EP 3906026 A1 KR 10-2021-0117261 A CN 114040760 A	
WO 2023/22912 A1	23.02.2023	JP 2024-534014 A US 2023/0086137 A1 EP 4387972 A1 KR 10-2024-0087693 A	