

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成29年10月12日(2017.10.12)

【公表番号】特表2016-532714(P2016-532714A)

【公表日】平成28年10月20日(2016.10.20)

【年通号数】公開・登録公報2016-060

【出願番号】特願2016-540431(P2016-540431)

【国際特許分類】

C 07 D 311/72 (2006.01)
A 61 K 31/353 (2006.01)
A 61 P 35/00 (2006.01)
A 61 K 45/00 (2006.01)
A 61 K 39/395 (2006.01)
A 61 K 35/17 (2015.01)
A 61 K 31/704 (2006.01)
A 61 K 31/337 (2006.01)
A 61 K 31/519 (2006.01)
A 61 K 31/136 (2006.01)
A 61 K 31/565 (2006.01)
A 61 K 31/7048 (2006.01)
A 61 K 31/475 (2006.01)
A 61 K 31/282 (2006.01)
A 61 K 31/513 (2006.01)
A 61 K 33/24 (2006.01)
A 61 K 31/4745 (2006.01)
A 61 K 31/675 (2006.01)
A 61 K 31/7068 (2006.01)
A 61 K 31/198 (2006.01)
A 61 K 9/06 (2006.01)
A 61 K 9/08 (2006.01)
A 61 K 9/10 (2006.01)
A 61 K 9/72 (2006.01)
A 61 K 9/20 (2006.01)
C 07 H 15/252 (2006.01)
C 07 D 305/14 (2006.01)
C 07 D 475/08 (2006.01)
C 07 J 1/00 (2006.01)
C 07 H 17/04 (2006.01)
C 07 D 519/04 (2006.01)
C 07 D 239/553 (2006.01)
C 07 D 491/22 (2006.01)
C 07 H 19/073 (2006.01)
C 07 D 487/04 (2006.01)
C 07 H 19/067 (2006.01)

【F I】

C 07 D 311/72 102
A 61 K 31/353
A 61 P 35/00
A 61 K 45/00

A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	35/17	A
A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/136	
A 6 1 K	31/565	
A 6 1 K	31/7048	
A 6 1 K	31/475	
A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	31/198	
A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/72	
A 6 1 K	9/20	
C 0 7 H	15/252	C S P
C 0 7 D	305/14	
C 0 7 D	475/08	
C 0 7 J	1/00	
C 0 7 H	17/04	
C 0 7 D	519/04	
C 0 7 D	239/54	C
C 0 7 D	491/22	
C 0 7 H	19/073	
C 0 7 D	487/04	
C 0 7 H	19/067	

【手続補正書】

【提出日】平成29年8月29日(2017.8.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

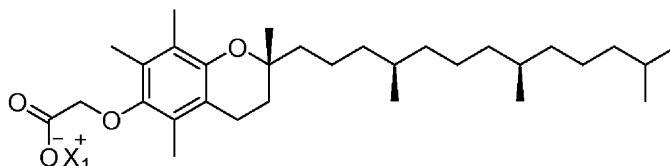
【補正方法】変更

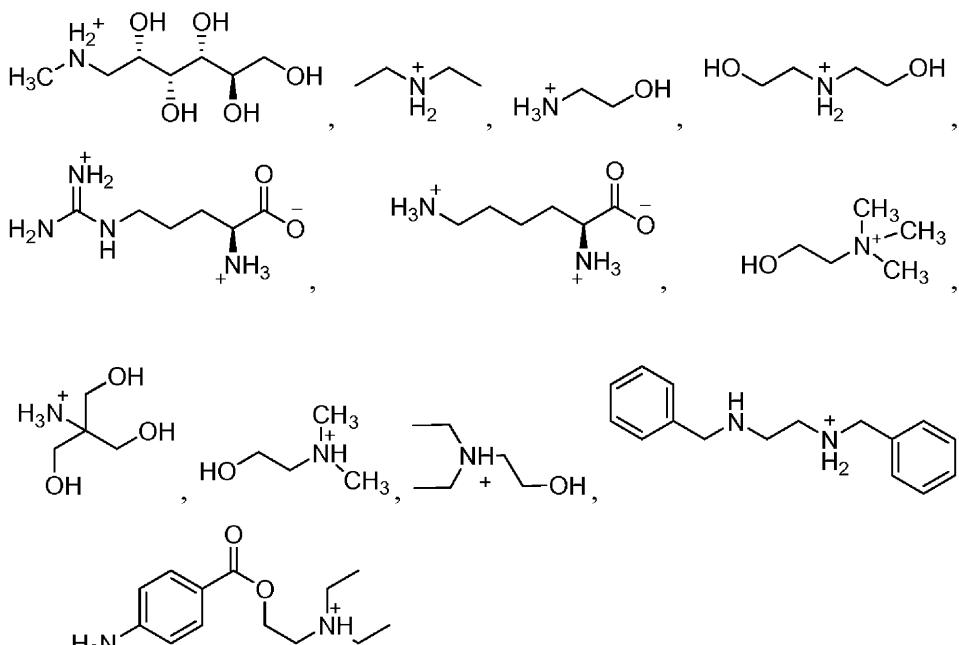
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

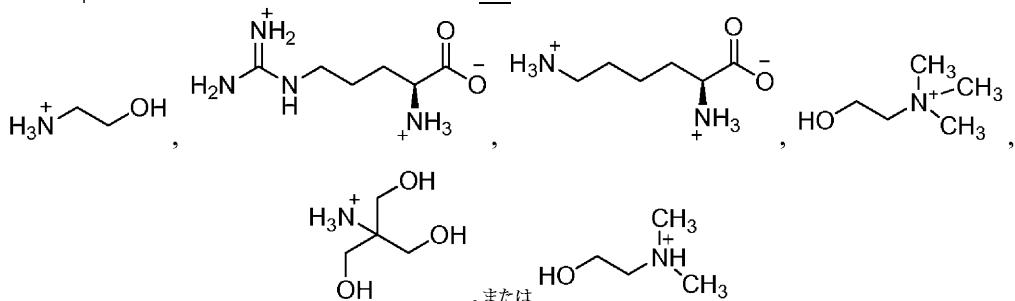
以下の式：

の化合物またはその水和物であって、式中 X₁⁺が下記：



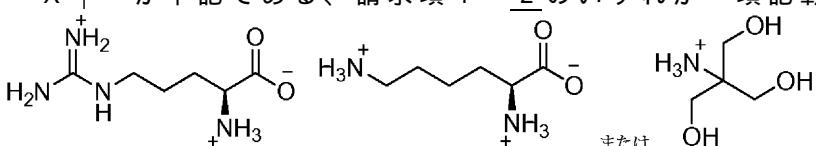
【請求項 2】

X_1^+ が下記である、請求項 1 記載の化合物またはその水和物：



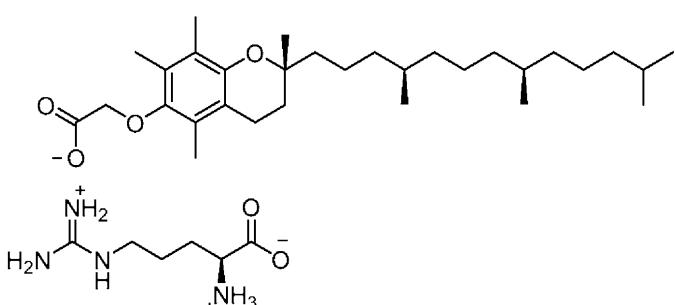
【請求項 3】

X_1^+ が下記である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項記載の化合物またはその水和物：



【請求項 4】

式が以下のとおりさらに規定される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物またはその水和物：



【請求項 5】

約 11.84° および 19.74° の 2 つのピークを含む X 線粉末回折パター

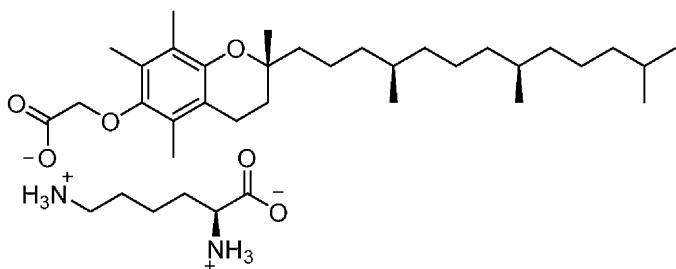
ン(C u K) を有する多形形態またはその水和物として存在する、請求項4記載の化合物。

【請求項 6】

多形形態が半水和物である、請求項5記載の化合物。

【請求項 7】

式が以下のとおりさらに規定される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物またはその水和物：



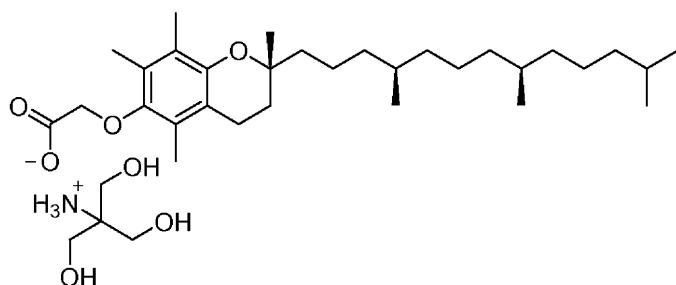
。

【請求項 8】

約 9 . 6 9 ° 2 のピークを含む X 線粉末回折パターン(C u K) を有する多形形態またはその水和物として存在する、請求項7記載の化合物。

【請求項 9】

式が以下のとおりさらに規定される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物またはその水和物：



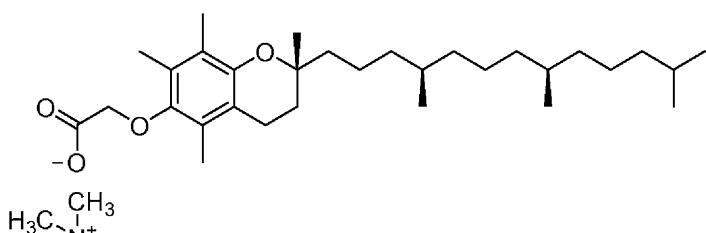
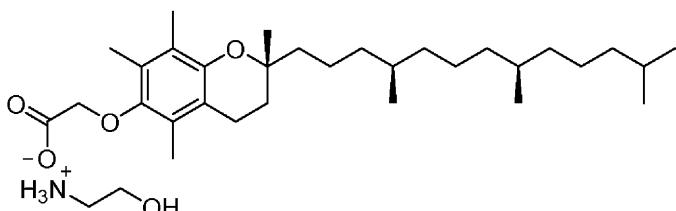
。

【請求項 10】

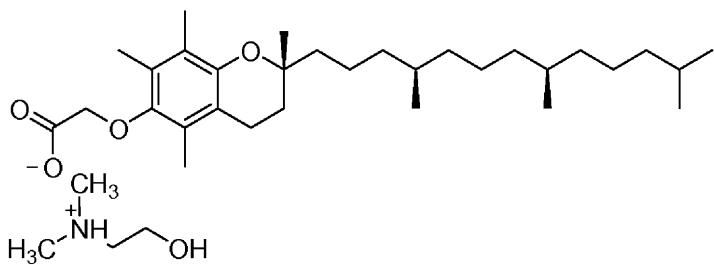
約 2 0 . 1 4 ° 2 のピークを含む X 線粉末回折パターン(C u K) を有する多形形態またはその水和物として存在する、請求項9記載の化合物。

【請求項 11】

式が以下のとおりさらに規定される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物またはその水和物：

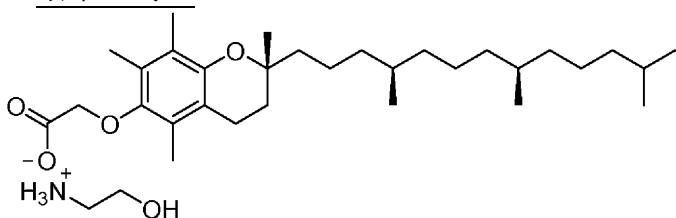


、または

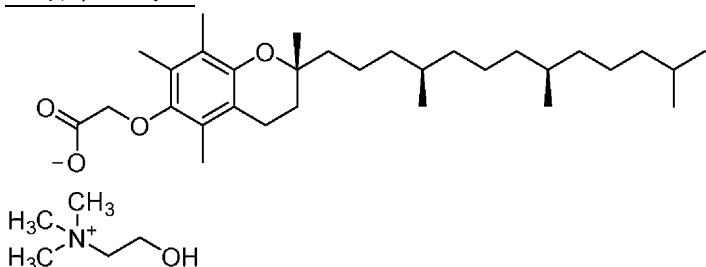


。

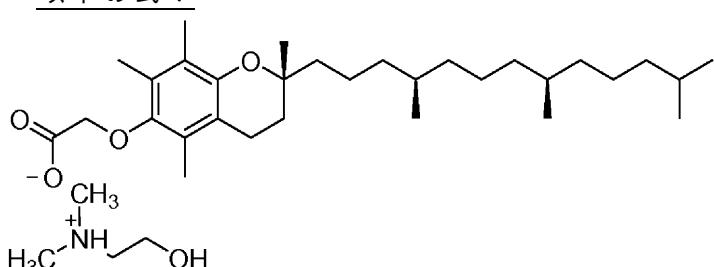
【請求項 1 2】

以下の式：

の化合物であり、該化合物が約 19.4°2 のピークを含む X 線粉末回折パターン (C u K) を有する多形形態またはその水和物として存在するか、

以下の式：

の化合物であり、該化合物が約 18.40 および 19.77°2 の 2 つのピークを含む X 線粉末回折パターン (C u K) を有する多形形態またはその水和物として存在するか、または

以下の式：

の化合物であり、該化合物が約 21.73°2 のピークを含む X 線粉末回折パターン (C u K) を有する多形形態またはその水和物として存在する、請求項 1 1 記載の化合物

。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項記載の化合物、塩、または多形形態と賦形剤とを含む薬学的組成物。

【請求項 1 4】

経口、動脈内、静脈内、腹腔内、外用、または吸入投与のために製剤化される、請求項 1 3 記載の薬学的組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項記載の化合物、塩、または多形形態の治療的有効量を含む、患者における過剰増殖疾患を処置または予防するための薬学的組成物。

【請求項 1 6】

過剰増殖疾患ががんである、請求項1_5記載の薬学的組成物。

【請求項17】

がんが、乳癌（breast cancer）、肺癌、結腸癌、子宮内膜腫瘍、子宮頸癌、食道癌、頭頸部癌、骨癌、卵巣癌、乳癌（mammary cancer）、前立腺癌、肝癌、黒色腫、リンパ腫、または骨髄腫である、請求項1_6記載の薬学的組成物。

【請求項18】

第二の療法と組み合わせて用いられる、請求項1_5～1_7のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項19】

第二の療法が免疫療法、放射線療法、化学療法剤または手術である、請求項1_8記載の薬学的組成物。

【請求項20】

免疫療法が、トラスツズマブ、養子移入したTリンパ球、治療用抗体、または免疫調節抗体の薬学的有効量を患者に投与することを含む、請求項1_9記載の薬学的組成物。

【請求項21】

治療用抗体がHER2/neuに選択的に結合する、請求項2_0記載の薬学的組成物。

【請求項22】

養子移入したTリンパ球が、患者にキメラ抗原受容体（CAR）を発現するよう操作されている、請求項2_0記載の薬学的組成物。

【請求項23】

免疫調節抗体が、抗-PD-1、抗-4-1-BB、抗-GITR、抗-TIM3、抗-LAG3、抗-TIGIT、抗-CTLA-4または抗-LIGHT抗体である、請求項2_0記載の薬学的組成物。

【請求項24】

化学療法剤が、アントラサイクリン、タキサン、メトトレキサート、ミトキサントロン、エストラムスチン、ドキソルビシン、エトポシド、ビンプラスチン、カルボプラチニン、ビノレルビン、5-フルオロウラシル、シスプラチニン、トポテカン、イホスファミド、シクロホスファミド、エピルビシン、ゲムシタビン、ビノレルビン、イリノテカン、エトポシド、ビンプラスチン、ペメトレキセド、メルファラン、カペシタビン、オキサリプラチニン、BRAF阻害剤、およびTGF-阻害剤である、請求項1_9記載の薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

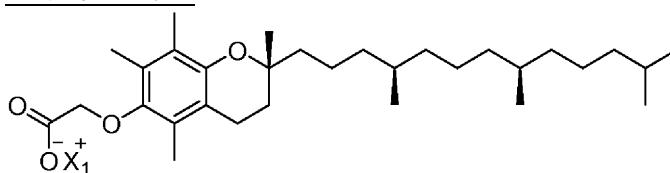
【補正方法】変更

【補正の内容】

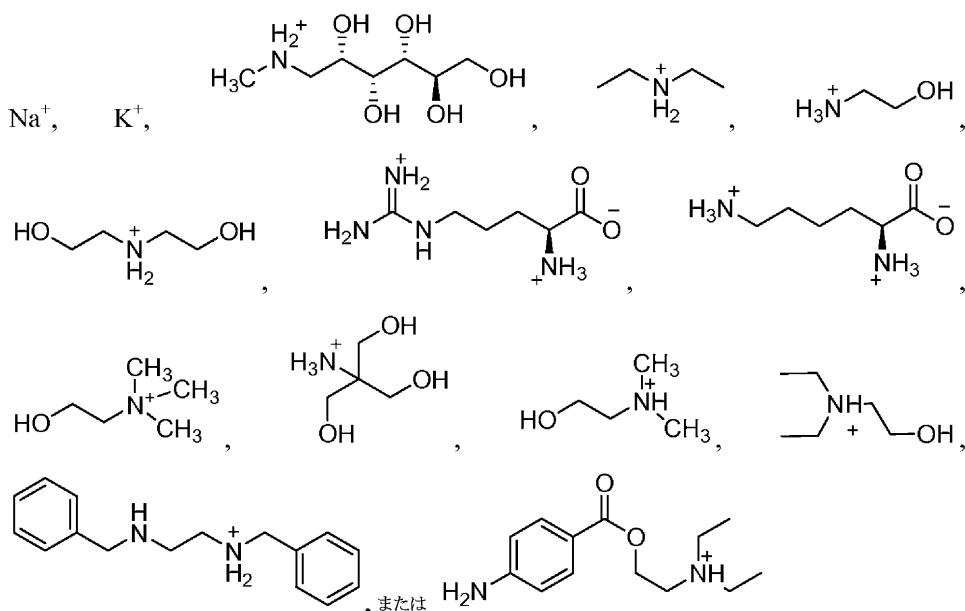
【0016】

[本発明1001]

以下の式：



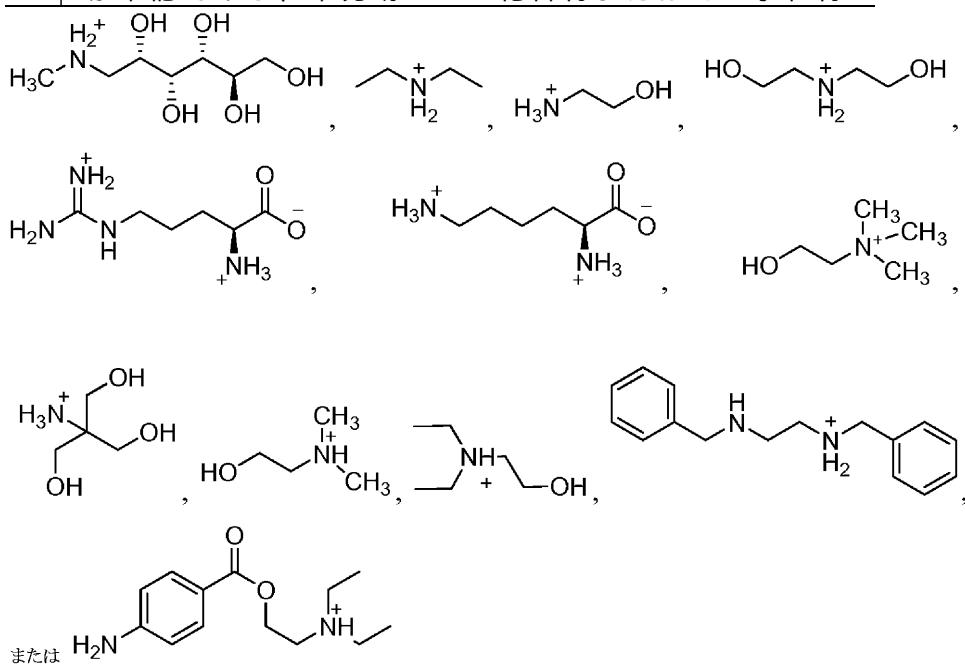
の化合物またはその水和物であって、式中X₁⁺が下記：



である、化合物またはその水和物。

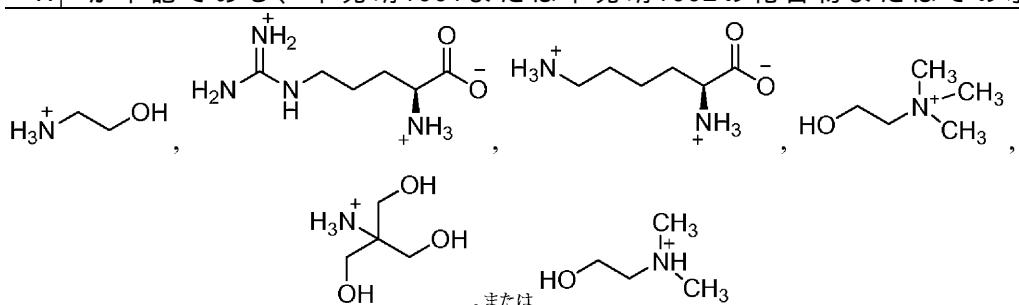
[本発明1002]

X_1^+ が下記である、本発明1001の化合物またはその水和物：



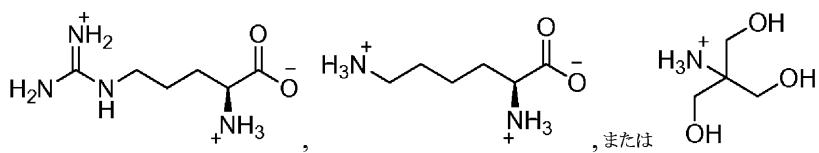
[本発明1003]

X_1^+ が下記である、本発明1001または本発明1002の化合物またはその水和物：

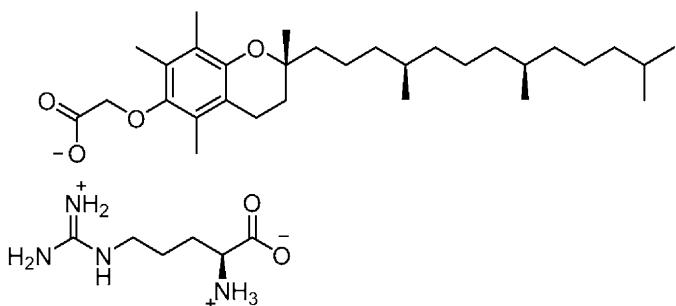


[本発明1004]

X_1^+ が下記である、本発明1001～1003のいずれかの化合物またはその水和物：

[本発明1005]

式が以下のとおりさらに規定される、本発明1001～1004のいずれかの化合物またはその水和物：

[本発明1006]

約 $11.84^\circ 2$ および $19.74^\circ 2$ の2つのピークを含むX線粉末回折パターン($\text{CuK}\alpha$)を有する多形形態またはその水和物として存在する、本発明1005の化合物。

[本発明1007]

多形形態が、約 $20.73^\circ 2$ のピークをさらに含むX線粉末回折パターン($\text{CuK}\alpha$)を有する、本発明1006の化合物。

[本発明1008]

多形形態が、約 6.24 、 9.35 、 14.92 、 15.51 、 17.03 、 18.49 、 21.70 、 22.81 、 23.51 、 24.85 、 27.69 、 28.31 、 30.93 、 32.30 、 33.21 、 35.02 、および $39.30^\circ 2$ の 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 、 11 、 12 、 13 、 14 、 15 、 16 個、またはすべてのピークをさらに含むX線粉末回折パターン($\text{CuK}\alpha$)を有する、本発明1006または1007の化合物。

[本発明1009]

多形形態が、実質的に図4に示すとおりであるX線粉末回折パターン($\text{CuK}\alpha$)を有する、本発明1006～1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

多形形態が、約 125° ～約 140° および約 170° ～約 195° の2つの吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)等温曲線を有する、本発明1006～1009のいずれかの化合物。

[本発明1011]

多形形態が、それぞれ約 131° および 184° 付近に中心がある2つの吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)等温曲線を有する、本発明1010の化合物。

[本発明1012]

多形形態が、実質的に図5に示すとおりである示差走査熱量測定等温曲線を有する、本発明1010または本発明1011の化合物。

[本発明1013]

多形形態が無水である、本発明1006～1012のいずれかの化合物。

[本発明1014]

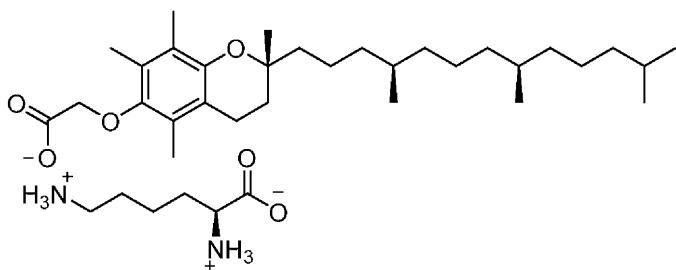
多形形態が水和物である、本発明1006～1012のいずれかの化合物。

[本発明1015]

多形形態が半水和物である、本発明1014の化合物。

[本発明1016]

式が以下のとおりさらに規定される、本発明1001～1004のいずれかの化合物またはその水和物：

[本発明1017]

約9.69°2のピークを含むX線粉末回折パターン(CuK)を有する多形形態またはその水和物として存在する、本発明1016の化合物。

[本発明1018]

X線粉末回折パターン(CuK)が約20.10°2のピークをさらに含む、本発明1017の化合物。

[本発明1019]

X線粉末回折パターン(CuK)が約19.78°2のピークをさらに含む、本発明1017または1018の化合物。

[本発明1020]

X線粉末回折パターン(CuK)が、約5.90、7.77、14.08、17.58、17.91、18.31、21.26、22.17、23.16、24.77、28.57、29.71、31.10、31.69、34.45、34.99、および36.24°2の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16個、またはすべてのピークをさらに含む、本発明1017～1019のいずれかの化合物。

[本発明1021]

多形形態が、実質的に図6に示すとおりであるX線粉末回折パターン(CuK)を有する、本発明1017～1020のいずれかの化合物。

[本発明1022]

多形形態が、約53～約60および約180～約235の2つの吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)等温曲線を有する、本発明1017～1021のいずれかの化合物。

[本発明1023]

多形形態が、それぞれ約55.8および約205に中心がある2つの吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)等温曲線を有する、本発明1022の化合物。

[本発明1024]

多形形態が、実質的に図7に示すとおりである示差走査熱量測定等温曲線を有する、本発明1022または本発明1023の化合物。

[本発明1025]

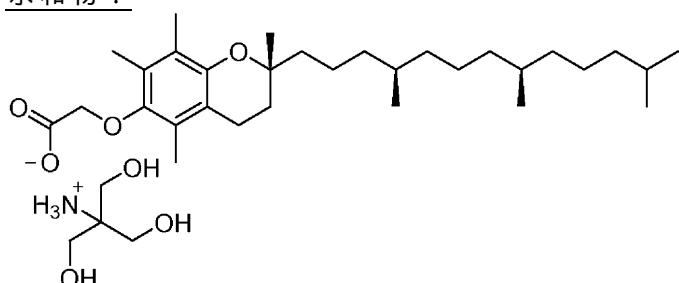
多形形態が無水である、本発明1017～1024のいずれかの化合物。

[本発明1026]

多形形態が水和物である、本発明1017～1024のいずれかの化合物。

[本発明1027]

式が以下のとおりさらに規定される、本発明1001～1004のいずれかの化合物またはその水和物：



[本発明1028]

約20.14°2 のピークを含むX線粉末回折パターン(CuK)を有する多形形態またはその水和物として存在する、本発明1027の化合物。

[本発明1029]

X線粉末回折パターン(CuK)が約13.63、14.40、19.31、および22.34°2 のピークをさらに含む、本発明1028の化合物。

[本発明1030]

X線粉末回折パターン(CuK)が約18.25および18.49°2 の2つのピークをさらに含む、本発明1028または1029の化合物。

[本発明1031]

X線粉末回折パターン(CuK)が、約9.67、15.60、21.47、23.57、27.07、28.39、30.49、32.21、33.30、34.29、34.96、35.89、および36.39°2 の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個、またはすべてのピークをさらに含む、本発明1028～1030のいずれかの化合物。

[本発明1032]

多形形態が、実質的に図10に示すとおりであるX線粉末回折パターン(CuK)を有する、本発明1028～1031のいずれかの化合物。

[本発明1033]

多形形態が、約97.5～約120 および約185～約225 の2つの吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)等温曲線を有する、本発明1028～1032のいずれかの化合物。

[本発明1034]

多形形態が、それぞれ約106 および約192 の2つの吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)等温曲線を有する、本発明1033の化合物。

[本発明1035]

多形形態が、実質的に図11に示すとおりである示差走査熱量測定等温曲線を有する、本発明1033または本発明1034の化合物。

[本発明1036]

多形形態が無水である、本発明1028～1035のいずれかの化合物。

[本発明1037]

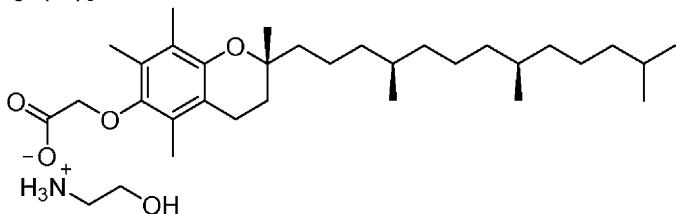
多形形態が水和物である、本発明1028～1035のいずれかの化合物。

[本発明1038]

多形形態が半水和物である、本発明1037の化合物。

[本発明1039]

式が以下のとおりさらに規定される、本発明1001～1003のいずれかの化合物またはその水和物：

[本発明1040]

約19.4°2 のピークを含むX線粉末回折パターン(CuK)を有する多形形態またはその水和物として存在する、本発明1039の化合物。

[本発明1041]

X線粉末回折パターン(CuK)が約10.4、14.1、および17.8°2 のピークをさらに含む、本発明1040の化合物。

[本発明1042]

X線粉末回折パターン(CuK)が約20.8°2 の2つのピークをさらに含む、本発明1040

または本発明1041の化合物。

[本発明1043]

多形形態が、実質的に図2に示すとおりであるX線粉末回折パターン（CuK λ ）を有する、本発明1040～1042のいずれかの化合物。

[本発明1044]

多形形態が、約85～約97、約97～約105、約110～約125、約145～約155、および約160～約210の5つの吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）等温曲線を有する、本発明1040～1043のいずれかの化合物。

[本発明1045]

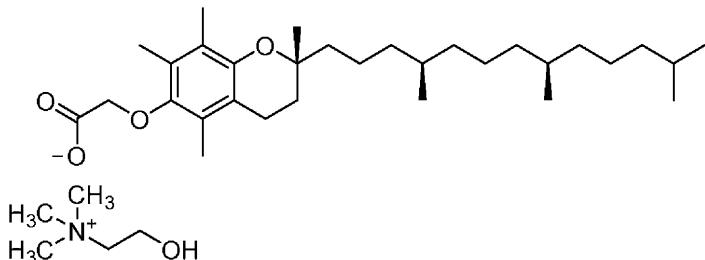
多形形態が、それぞれ約90.1、約100.7、約117.9、約149.7、および約181.6の5つの吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）等温曲線を有する、本発明1044の化合物。

[本発明1046]

多形形態が、実質的に図3に示すとおりである示差走査熱量測定等温曲線を有する、本発明1044または本発明1045の化合物。

[本発明1047]

式が以下のとおりさらに規定される、本発明1001～1003のいずれかの化合物またはその水和物：



[本発明1048]

約18.40および19.77°2θの2つのピークを含むX線粉末回折パターン（CuK λ ）を有する多形形態またはその水和物として存在する、本発明1047の化合物。

[本発明1049]

多形形態が、約4.28および10.75°2θのピークをさらに含むX線粉末回折パターン（CuK λ ）を有する、本発明1048の化合物。

[本発明1050]

多形形態が、約19.00°2θの2つのピークをさらに含むX線粉末回折パターン（CuK λ ）を有する、本発明1048または本発明1049の化合物。

[本発明1051]

多形形態が、約6.45、12.90、16.17、16.73、17.31、17.72、20.96、21.72、28.08、28.71、29.70、31.05、31.63、32.25、34.60、35.18、36.60、および39.02°2θの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17個、またはすべてのピークをさらに含むX線粉末回折パターン（CuK λ ）を有する、本発明1048～1050のいずれかの化合物。

[本発明1052]

多形形態が、実質的に図8に示すとおりであるX線粉末回折パターン（CuK λ ）を有する、本発明1048～1051のいずれかの化合物。

[本発明1053]

多形形態が、それぞれ約50～約60、約75～約85、および約150～約250の3つの吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）等温曲線を有する、本発明1048～1052のいずれかの化合物。

[本発明1054]

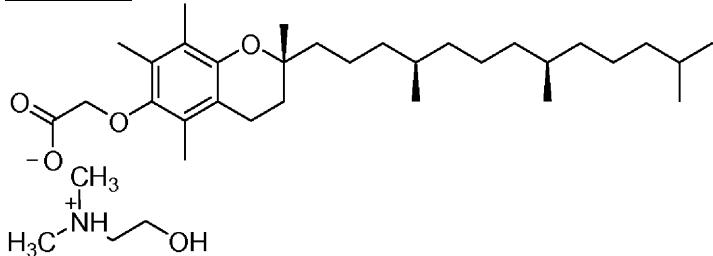
多形形態が、それぞれ約50、約80、および約150の3つの吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）等温曲線を有する、本発明1053の化合物。

[本発明1055]

多形形態が、実質的に図9に示すとおりである示差走査熱量測定等温曲線を有する、本発明1053または本発明1054の化合物。

[本発明1056]

式が以下のとおりさらに規定される、本発明1001～1003のいずれかの化合物またはその水和物：



[本発明1057]

約21.73°2 のピークを含むX線粉末回折パターン (CuK) を有する多形形態またはその水和物として存在する、本発明1056の化合物。

[本発明1058]

多形形態が、約9.34、14.90、16.06、17.33、18.51、および22.94°2 のピークをさらに含むX線粉末回折パターン (CuK) を有する、本発明1057の化合物。

[本発明1059]

多形形態が、約20.22°2 に中心がある2つのピークをさらに含むX線粉末回折パターン (CuK) を有する、本発明1057または本発明1058の化合物。

[本発明1060]

多形形態が、約10.05、11.19、14.13、24.04、27.65、28.14、29.73、30.30、31.06、32.02、33.45、および34.49°2 の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11個、またはすべてのピークをさらに含むX線粉末回折パターン (CuK) を有する、本発明1057～1059のいずれかの化合物。

[本発明1061]

多形形態が、実質的に図12に示すとおりであるX線粉末回折パターン (CuK) を有する、本発明1057～1060のいずれかの化合物。

[本発明1062]

多形形態が、約45～約55、約65～約80、および約80～約95の3つの吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 等温曲線を有する、本発明1057～1061のいずれかの化合物。

[本発明1063]

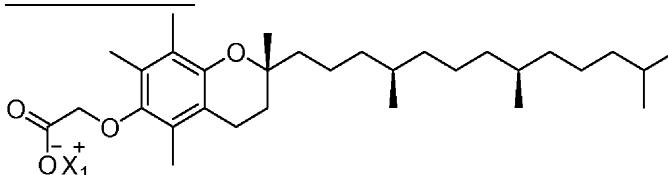
多形形態が、それぞれ約47、約73、および約87の3つの吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 等温曲線を有する、本発明1062の化合物。

[本発明1064]

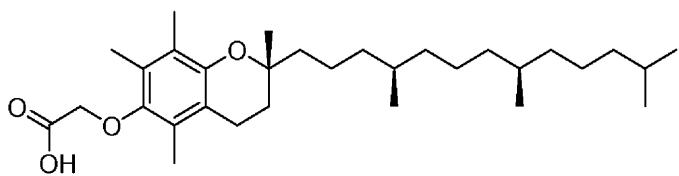
多形形態が、実質的に図13に示すとおりである示差走査熱量測定等温曲線を有する、本発明1062または本発明1063の化合物。

[本発明1065]

以下の式：



の塩またはその水和物を作製する方法であって、式中X₁⁺はプロトン化塩基であり、該方法が、以下の式：



の化合物を塩を形成するのに十分な塩基と反応させる段階を含む、方法。

[本発明1066]

塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、メグルミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、L-アルギニン、L-リジン、コリン、トリス-ヒドロキシメチルアミン、N,N-ジメチルエタノールアミン、2-ジエチルエタノールアミン、水酸化カルシウム、ジベンジルエチレンジアミン、またはプロカインである、本発明1065の方法。

[本発明1067]

塩基が、エタノールアミン、L-アルギニン、L-リジン、コリン、トリス-ヒドロキシメチルアミン、またはN,N-ジメチルエタノールアミンである、本発明1065または本発明1066の方法。

[本発明1068]

塩基が、L-アルギニン、L-リジン、またはトリス-ヒドロキシメチルアミンである、本発明1065～1067のいずれかの方法。

[本発明1069]

本発明1001～1068のいずれかの化合物、塩、または多形形態と賦形剤とを含む薬学的組成物。

[本発明1070]

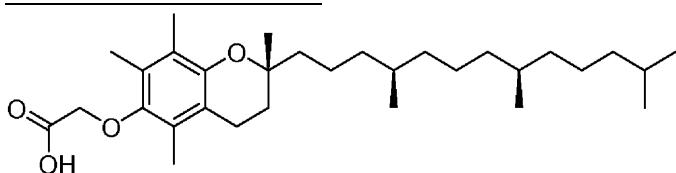
経口、脂肪内、動脈内、関節内、頭蓋内、皮内、病巣内、筋肉内、鼻腔内、眼内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、直腸内、くも膜下腔内、気管内、腫瘍内、臍帶内、膣内、静脈内、膀胱内、硝子体内、リポソームによる、局所、粘膜、非経口、直腸、結膜下、皮下、舌下、外用、経口腔、経皮、腔、クリームでの、脂質組成物での、カテーテルによる、洗浄による、持続注入による、注入による、吸入による、注射による、局所送達による、または局所灌流による投与のために製剤化される、本発明1069の薬学的組成物。

[本発明1071]

経口、動脈内、静脈内、腹腔内、外用、または吸入投与のために製剤化される、本発明1070の薬学的組成物。

[本発明1072]

以下の式の化合物：



を反応させて多形形態を得る方法であって、

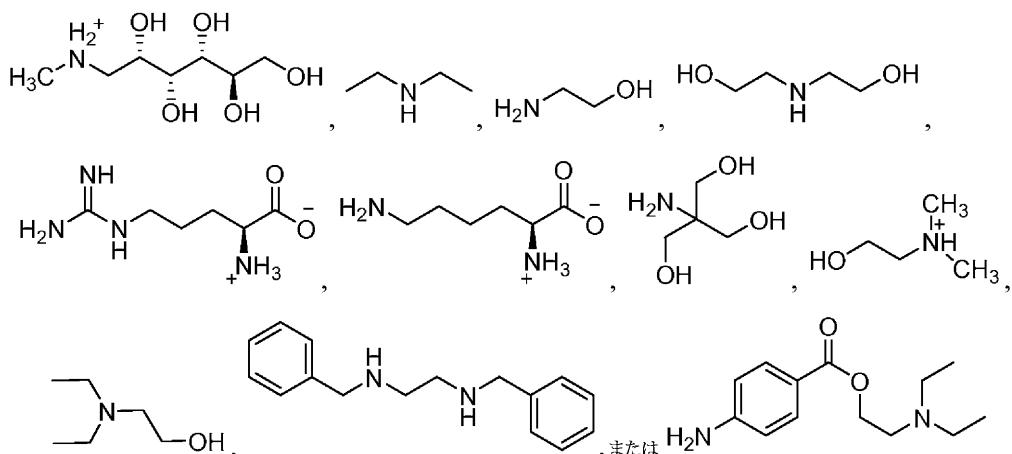
ほぼ等モル量の塩基と前記化合物とをアルコール溶媒中で合わせる段階、および

約1～約24時間の期間混合する段階

を含む、方法。

[本発明1073]

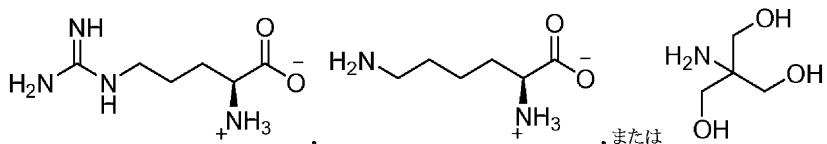
塩基がNaOH、KOH、



である、本発明1072の方法。

[本発明1074]

塩基が



である、本発明1072または本発明1073の方法。

[本発明1075]

アルコール溶媒が、式 $\text{HO}-\text{R}_1$ のものであり、式中 R_1 はアルキル($\text{C}_{1~6}$)である、本発明1072～1074のいずれかの方法。

[本発明1076]

アルコール溶媒がメタノール、1-ブタノール、またはイソプロピルアルコールである、本発明1072～1075のいずれかの方法。

[本発明1077]

アルコール溶媒がイソプロピルアルコールである、本発明1072～1076のいずれかの方法。

[本発明1078]

溶液を室温でゆっくり蒸発させる段階をさらに含む、本発明1072～1077のいずれかの方法。

[本発明1079]

一定の窒素気流下で蒸発を起こさせる段階をさらに含む、本発明1072～1078のいずれかの方法。

[本発明1080]

一定の窒素気流が約2psiの圧を有する、本発明1079の方法。

[本発明1081]

本発明1001～1071のいずれかの化合物、塩、多形形態、または薬学的組成物の治療的有效量を患者に投与する段階を含む、過剰増殖疾患を処置または予防する方法。

[本発明1082]

過剰増殖疾患ががんである、本発明1081の方法。

[本発明1083]

がんが、乳癌(breast cancer)、肺癌、結腸癌、子宮内膜腫瘍、子宮頸癌、卵巣癌、乳癌(mammary cancer)、前立腺癌、肝癌、黒色腫、リンパ腫、または骨髄腫である、本発明1081または本発明1082の方法。

[本発明1084]

がんが乳癌である、本発明1083の方法。

[本発明1085]

患者に第二の療法を施す段階をさらに含む、本発明1081～1083のいずれかの方法。

[本発明1086]

第二の療法が免疫療法または手術である、本発明1085の方法。

[本発明1087]

第二の療法が免疫療法である、本発明1086の方法。

[本発明1088]

免疫療法が、トラスツズマブ、養子移入したTリンパ球、または治療用抗体の薬学的有効量を投与することを含む、本発明1085および1086のいずれかの方法。

[本発明1089]

治療用抗体がHER2/neuに選択的に結合する、本発明1088の方法。

[本発明1090]

免疫療法がトラスツズマブである、本発明1088の方法。

[本発明1091]

免疫療法が、養子移入したTリンパ球を患者に投与することを含む、本発明1088の方法。

[本発明1092]

養子移入したTリンパ球が、患者にキメラ抗原受容体（CAR）を発現するよう操作されている、本発明1091の方法。

[本発明1093]

免疫療法が、免疫調節抗体を患者に投与することを含む、本発明1088の方法。

[本発明1094]

免疫調節抗体が、抗-PD-1、抗-4-1-BB、抗-GITR、抗-TIM3、抗-LAG3、抗-TIGIT、抗-CTLA-4または抗-LIGHT抗体である、本発明1093の方法。

[本発明1095]

第二の療法が放射線療法または化学療法剤である、本発明1085の方法。

[本発明1096]

第二の療法が手術である、本発明1086の方法。

[本発明1097]

第二の療法が化学療法剤である、本発明1095の方法。

[本発明1098]

化学療法剤が、アントラサイクリン、タキサン、メトトレキサート、ミトキサントロン、エストラムスチン、ドキソルビシン、エトポシド、ビンプラスチン、カルボプラチニン、ビノレルビン、5-フルオロウラシル、シスプラチニン、トポテカン、イホスファミド、シクロホスファミド、エピルビシン、ゲムシタビン、ビノレルビン、イリノテカン、エトポシド、ビンプラスチン、ペメトレキセド、メルファラン、カベシタビン、オキサリプラチニン、BRAF阻害剤、およびTGF-阻害剤である、本発明1097の方法。

本開示の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明を読めば明らかになるであろう。しかし、本発明の精神および範囲内の様々な変更および改変はこの詳細な説明から当業者には明らかになると考えられるため、詳細な説明および特定の実施例は、本発明の特定の態様を示しているが、例示のために示すにすぎないことが理解されるべきである。単に特定の化合物が1つの特定の一般式に割り当てられているという理由で、それが別の一般式にも属することはできないと意味するものではないことに留意されたい。