

【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30年11月15日(2018.11.15)

【公表番号】特表2018 500276(P2018 500276A)

【公表日】平成30年1月11日(2018.1.11)

【年通号数】公開・登録公報2018 001

【出願番号】特願2017 518533(P2017 518533)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/20	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 K	41/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	35/14	(2015.01)
A 6 1 K	35/15	(2015.01)
C 1 2 Q	1/06	(2006.01)
G 0 1 N	33/48	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	38/20	Z N A
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 K	41/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 K	35/14	Z
A 6 1 K	35/15	A
A 6 1 K	35/15	Z
C 1 2 Q	1/06	

G 0 1 N 33/48 M

G 0 1 N 33/53 Y

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月5日(2018.10.5)

【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】

免疫障害に罹患した対象を処置するための、インターロイキン2 (IL-2) を含む組成物であって、前記IL-2が、

a) 前記対象の血漿IL-2レベルを上昇させ、前記対象における、調節性Tリンパ球 (Treg) の、従来型Tリンパ球 (Tcon) に対する比 (Treg:Tcon) を増大させる用量で、前記対象に、IL-2が持続的に投与されることを特徴とする誘導レジメンと；

b) その後、前記誘導レジメンの用量より高量であり、i) 前記対象の血漿IL-2レベルを、さらに上昇させ、ii) Tregの、Tconに対する前記比を、さらに増大させる、IL-2の維持用量が、前記対象に持続的に投与されることを特徴とする少なくとも1つの維持レジメンと

を含む複数の可変IL-2用量として投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項2】

前記維持レジメンが、前記対象の血漿IL-2レベルを、前記誘導レジメンにより誘導されたピーク血漿IL-2レベルを超えて上昇させる、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記血漿IL-2レベルが、IL-2の投与後1回または複数回、IL-2のタンパク質レベル、IL-2のタンパク質活性、IL-2の核酸レベル、Tregの増殖、Tregの活性、Tregのリン酸化STAT5レベル、TregのFOXP3レベル、およびTregのアポトーシスを解析することにより決定されることを特徴とする、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

前記誘導レジメンの用量が、約 0.3×10^6 IU/m²/日～約 3.0×10^6 IU/m²/日である、請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

前記誘導レジメンの用量が、約 6.0×10^6 IU/m²/日未満である、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

前記誘導レジメンの前記持続的投与が、1日1回の投与を含み、患者が、臨床的利益を享受し続ける限りにおいて、無期限に持続される、請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項7】

前記誘導レジメンの前記持続的投与が、連続する少なくとも1～14日間中に、1日1回の投与を含む、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

前記維持レジメンにおけるTreg:Tconを、前記誘導レジメン中の最大のTreg:Tconから少なくとも20%増大させる、請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

前記維持レジメンの用量が、前記誘導レジメンの用量より少なくとも約20%高量である、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

前記維持レジメンの用量が、約 0.3×10^6 IU/m²/日～約 3.0×10^6 IU/m²/日である、請求項1から9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

前記維持レジメンの用量が、約 6.0×10^6 IU/m²/日未満である、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

前記患者が、臨床的利益を享受し続ける限りにおいて、前記維持レジメンの前記持続的投与が、無期限の投与を含む、請求項1から11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

前記維持レジメンの前記持続的投与が、連続する少なくとも1～42日間中に、1日1回の投与を含む、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

前記IL-2が、薬学的に許容される製剤として投与されることを特徴とする、請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

前記IL-2が、皮下、静脈内、腹腔内、および筋内からなる群より選択される投与経路により投与されることを特徴とする、請求項1から14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項16】

前記IL-2が、皮下投与されることを特徴とする、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

前記免疫障害が、移植片対宿主病(GVHD)、固形臓器の移植拒絶、血管炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、1型糖尿病(T1D)、多発性硬化症(MS)、乾癬、関節リウマチ(RA)、炎症性腸疾患(IBD)、およびアレルギー性喘息からなる群より選択される、請求項1から16のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項18】

前記免疫障害が、cGVHDである、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記対象の、全身ステロイドに対する応答が、不十分であった、請求項1から18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項20】

前記対象が、ステロイドを含む、少なくとも2回の以前の全身療法にも拘らず、遷延性または再発性の慢性GVHDを有する、請求項1から19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項21】

前記対象が、IL-2投与の前に、体外フォトフェレーシス(ECP)を受けていた、請求項1から20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項22】

前記誘導レジメンおよび/または前記維持レジメンが、前記免疫障害を処置する、1または複数のさらなる治療をさらに含む、請求項1から21のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項23】

前記1または複数のさらなる治療が、ECPおよびTregからなる群より選択される、請求項22に記載の組成物。

【請求項24】

前記Tregが、Treg以外のT細胞を含むTreg組成物として投与されることを特徴とする、請求項23に記載の組成物。

【請求項 25】

前記 Treg 組成物が、少なくとも 1 : 2 の Treg : Tcon 比を有する、請求項 24 に記載の 組成物。

【請求項 26】

前記 Treg 組成物が、T細胞を含む生体材料に対する、CD8+およびCD19+の共枯渇ならびにCD25+の陽性選択から得られたものである、請求項 23 から 25 のいずれか一項に記載の 組成物。

【請求項 27】

前記 Treg が、体重約 1 kg 当たりの細胞 0.1×10^6 個 ~ 体重 1 kg 当たりの細胞 1.0×10^6 個の間で投与されることを特徴とする、請求項 23 から 26 のいずれか一項に記載の 組成物。

【請求項 28】

前記対象自身の Treg が前記対象に投与されることを特徴とする、請求項 23 から 27 のいずれか一項に記載の 組成物。

【請求項 29】

造血幹細胞移植片が得られたのと同じ造血幹細胞ドナーに由来する Treg が使用されることを特徴とする、請求項 23 から 27 のいずれか一項に記載の 組成物。

【請求項 30】

前記 Treg 組成物が、70%超の総細胞生存率、陰性グラム染色、90%以上のCD4+ CD25+細胞、かつ/または50%以上のFoxP3+細胞を有する、請求項 23 から 29 のいずれか一項に記載の 組成物。

【請求項 31】

前記 Treg が、注入として投与されることを特徴とする、請求項 23 から 30 のいずれか一項に記載の 組成物。

【請求項 32】

前記 Treg が、IL-2の投与前に、IL-2の投与と共時的に、またはIL-2の投与後に投与されることを特徴とする、請求項 23 から 31 のいずれか一項に記載の 組成物。

【請求項 33】

前記 Treg が、IL-2の投与前に投与されることを特徴とする、請求項 32 に記載の 組成物。

【請求項 34】

前記対象が、哺乳動物である、請求項 1 から 33 のいずれか一項に記載の 組成物。

【請求項 35】

前記哺乳動物が、免疫障害の動物モデルである、請求項 34 に記載の 組成物。

【請求項 36】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 34 に記載の 組成物。

【請求項 37】

対象試料中の調節性Tリンパ球 (Treg) の従来型Tリンパ球 (Tcon) に対する比 (Treg : Tcon) を、毎日の固定IL-2用量による処置法からの利益に従い、免疫障害に罹患した対象を層別化するための、前記対象が前記毎日の固定IL-2用量による処置法から利益を得るかどうかの指標とする方法であって、前記方法は、対象から得られたTリンパ球を含む生体試料中の Treg : Tcon 比を決定するステップを含み、ここで約 0.07 を超えるかまたはそれと等しい Treg : Tcon 比は、前記対象が、前記毎日の固定IL-2用量による処置法から利益を得ることを示し、そして約 0.07 未満の Treg : Tcon 比は、前記対象が、前記毎日の固定IL-2用量による処置法から利益を得ないことを示す、方法。

【請求項 38】

対象試料中の調節性Tリンパ球 (Treg) の従来型Tリンパ球 (Tcon) に対する比 (Treg : Tcon) を、毎日の固定IL-2用量による処置法からの利益に従い、

免疫障害に罹患した対象を層別化するための、前記対象が前記毎日の固定IL-2用量による処置法から利益を得るかどうかの指標とする方法であって、前記方法は、誘導レジメンの後に対象から得られたTリンパ球を含む生体試料中のTreg：Tcon比を決定するステップを含み、ここで約0.20を超えるかまたはそれと等しいTreg：Tcon比は、前記対象が、前記毎日の固定IL-2用量による処置法から利益を得ることを示し、そして約0.20未満のTreg：Tcon比は、前記対象が、前記毎日の固定IL-2用量による処置法から利益を得ないことを示す、方法。

【請求項39】

前記対象が、前記毎日の固定IL-2用量による処置法から利益を得ると示されていることが、毎日の固定IL-2用量による処置法または請求項1から23のいずれか一項に記載の処置法が前記対象に施行されるべきであることを示す、請求項37または38に記載の方法。

【請求項40】

前記対象が、毎日の固定IL-2用量による処置法から利益を得ないと示されていることが、毎日の固定IL-2用量による処置法以外の抗免疫障害療法が前記対象に施行されるべきであることを示す、請求項37または38に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0410

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0410】

同等物

当業者は、慣用的な実験だけを使用して、本明細書に記載される、本発明の具体的な実施形態に対する多くの同等物を認識するか、またはこれらを確認することが可能であろう。このような同等物は、以下の特許請求の範囲により包含されることを意図する。

例えば、本発明の実施形態の一部の例は、以下の項目に示される。

(項目1)

免疫障害に罹患した対象を処置する、複数の可変IL-2用量による方法であって、

a) 前記対象の血漿IL-2レベルを上昇させ、前記対象における、調節性Tリンパ球(Treg)の、従来型Tリンパ球(Tcon)に対する比(Treg：Tcon)を増大させる用量で、前記対象に、インターロイキン2(IL-2)を持続的に投与することを含む誘導レジメンを、前記対象に施行するステップと；

b) その後、前記誘導レジメンの用量より高量であり、i) 前記対象の血漿IL-2レベルを、さらに上昇させ、ii) Tregの、Tconに対する前記比を、さらに増大させる、IL-2の維持用量を、前記対象に持続的に投与することを含む少なくとも1つの維持レジメンを、前記対象に施行し、これにより前記対象を処置するステップとを含む、方法。

(項目2)

前記IL-2維持レジメンが、前記対象の血漿IL-2レベルを、前記誘導レジメンにより誘導されたピーク血漿IL-2レベルを超えて上昇させる、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記血漿IL-2レベルを、IL-2の投与後1回または複数回、IL-2のタンパク質レベル、IL-2のタンパク質活性、IL-2の核酸レベル、Tregの増殖、Tregの活性、Tregのリン酸化STAT5レベル、TregのFOXp3レベル、およびTregのアポトーシスを解析することにより決定する、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

前記誘導レジメンの用量が、約 0.3×10^6 IU/m²/日～約 3.0×10^6 IU/m²/日である、項目1から3のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記誘導レジメンの用量が、約 6.0×10^6 IU / m² / 日未満である、項目1から4のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

前記誘導レジメンの前記持続的投与が、1日1回の投与を含み、患者が、臨床的利益を享受し続ける限りにおいて、無期限に持続される、項目1から5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

前記誘導レジメンの前記持続的投与が、連続する少なくとも1~14日間中に、1日1回の投与を含む、項目6に記載の方法。

(項目8)

前記維持レジメンにおける Treg : Tcon を、前記誘導レジメン中の最大の Treg : Tcon から少なくとも20%増大させる、項目1から7のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

前記維持レジメンの用量が、前記誘導レジメンの用量より少なくとも約20%高量である、項目1から8のいずれか一項に記載の方法。

(項目10)

前記維持レジメンの用量が、約 0.3×10^6 IU / m² / 日 ~ 約 3.0×10^6 IU / m² / 日である、項目1から9のいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

前記維持レジメンの用量が、約 6.0×10^6 IU / m² / 日未満である、項目1から10のいずれか一項に記載の方法。

(項目12)

前記患者が、臨床的利益を享受し続ける限りにおいて、前記維持レジメンの前記持続的投与が、無期限の投与を含む、項目1から11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

前記維持レジメンの前記持続的投与が、連続する少なくとも1~42日間中に、1日1回の投与を含む、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記 IL-2 を、薬学的に許容される製剤により投与する、項目1から13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

前記 IL-2 を、皮下、静脈内、腹腔内、および筋内からなる群より選択される投与経路により投与する、項目1から14のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記 IL-2 を、皮下投与する、項目15に記載の方法。

(項目17)

前記免疫障害が、移植片対宿主病 (GVHD)、固形臓器の移植拒絶、血管炎、全身性エリテマトーデス (SLE)、1型糖尿病 (T1D)、多発性硬化症 (MS)、乾癬、関節リウマチ (RA)、炎症性腸疾患 (IBD)、およびアレルギー性喘息からなる群より選択される、項目1から16のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

前記免疫障害が、cGVHDである、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記対象の、全身ステロイドに対する応答が、不十分であった、項目1から18のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記対象が、ステロイドを含む、少なくとも2回の以前の全身療法にも拘らず、遷延性または再発性の慢性GVHDを有する、項目1から19のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1)

前記対象が、IL - 2 投与の前に、体外フォトフェレーシス (E C P) を受けていた、項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2)

前記誘導レジメンおよび/または前記維持レジメンが、前記免疫障害を処置する、1 または複数のさらなる治療の施行をさらに含む、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記 1 または複数のさらなる治療が、E C P および T r e g からなる群より選択される、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記 T r e g を、T r e g 以外の T 細胞を含む組成物として投与する、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記組成物が、少なくとも 1 : 2 の T r e g : T c o n 比を有する、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記組成物を、T 細胞を含む生体材料に対する、C D 8 + および C D 1 9 + の共枯渇ならびに C D 2 5 + の陽性選択から得る、項目 2 3 から 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記 T r e g を、体重約 1 k g 当たりの細胞 0.1×10^6 個 ~ 体重 1 k g 当たりの細胞 1.0×10^6 個の間で投与する、項目 2 3 から 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記対象自身の T r e g を、前記対象に投与する、項目 2 3 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9)

造血幹細胞移植片を得た、同じ造血幹細胞ドナーに由来する T r e g を使用する、項目 2 3 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記 T r e g 組成物が、7 0 % 超の総細胞生存率、陰性グラム染色、9 0 % 以上の C D 4 + C D 2 5 + 細胞、かつ/または 5 0 % 以上の F o x P 3 + 細胞を有する、項目 2 3 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記 T r e g を、注入として投与する、項目 2 3 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記 T r e g を、IL - 2 の投与前に、IL - 2 の投与と共時的に、または IL - 2 の投与後に投与する、項目 2 3 から 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 3)

前記 T r e g を、IL - 2 の投与前に投与する、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記対象が、哺乳動物である、項目 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記哺乳動物が、免疫障害の動物モデルである、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記哺乳動物が、ヒトである、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 7)

毎日の固定 IL - 2 用量による処置法からの利益に従い、免疫障害に罹患した対象を層別化する方法であって、前記方法は、T リンパ球を含む生体試料を、対象から得るステップと、前記対象試料中の、調節性 T リンパ球 (T r e g) の、従来型 T リンパ球 (T c o

n) に対する比 (Treg : Tcon) を決定するステップとを含み、ここで約 0.07 を超えるかまたはそれと等しい Treg : Tcon 比は、前記対象が、前記毎日の固定 IL-2 用量による処置法から利益を得ることを示し、そして約 0.07 未満の Treg : Tcon 比は、前記対象が、前記毎日の固定 IL-2 用量による処置法から利益を得ないことを示す、方法。

(項目 38)

毎日の固定 IL-2 用量による処置法からの利益に従い、免疫障害に罹患した対象を層別化する方法であって、前記方法は、誘導レジメンの後で、Tリンパ球を含む生体試料を、対象から得るステップと、前記対象試料中の、調節性Tリンパ球 (Treg) の、従来型Tリンパ球 (Tcon) に対する比 (Treg : Tcon) を決定するステップとを含み、ここで約 0.20 を超えるかまたはそれと等しい Treg : Tcon 比は、前記対象が、前記毎日の固定 IL-2 用量による処置法から利益を得ることを示し、そして約 0.20 未満の Treg : Tcon 比は、前記対象が、前記毎日の固定 IL-2 用量による処置法から利益を得ないことを示す、方法。

(項目 39)

前記免疫障害が、前記毎日の固定 IL-2 用量による処置法から利益を得ると決定される場合に、毎日の固定 IL-2 用量による処置法または項目 1 から 23 のいずれか一項に記載の処置法を、推奨するか、処方するか、または施行するステップをさらに含む、項目 37 または 38 に記載の方法。

(項目 40)

前記免疫障害が、毎日の固定 IL-2 用量による処置法から利益を得ないと決定される場合に、毎日の固定 IL-2 用量による処置法以外の抗免疫障害療法を、推奨するか、処方するか、または施行するステップをさらに含む、項目 37 または 38 に記載の方法。

专利名称(译)	多种可变的IL-2给药方案来治疗免疫疾病		
公开(公告)号	JP2018500276A5	公开(公告)日	2018-11-15
申请号	JP2017518533	申请日	2015-10-07
[标]申请(专利权)人(译)	达那-法伯癌症研究所		
申请(专利权)人(译)	Dana Farber癌症研究所有限公司		
[标]发明人	コレスジョン ソイファー口パートジェイ リッツジェローム		
发明人	コレス, ジョン ソイファー, 口パート ジェイ. リッツ, ジェローム		
IPC分类号	A61K38/20 A61P43/00 A61P37/06 A61P9/00 A61P37/02 A61P25/00 A61P3/10 A61P17/06 A61P19/02 A61P29/00 A61P37/08 A61P11/06 A61P1/04 A61K41/00 A61K35/17 A61K35/14 A61K35/15 C12Q1/06 G01N33/48 G01N33/53		
CPC分类号	A61K38/2013 A61K35/17 A61P37/06 G01N33/6893 G01N2800/52 A61K2300/00		
FI分类号	A61K38/20.ZNA A61P43/00.111 A61P37/06 A61P9/00 A61P37/02 A61P25/00 A61P3/10 A61P17/06 A61P19/02 A61P29/00.101 A61P37/08 A61P11/06 A61P1/04 A61K41/00 A61P43/00.121 A61K35/17.Z A61K35/14.Z A61K35/15.A A61K35/15.Z C12Q1/06 G01N33/48.M G01N33/53.Y		
F-TERM分类号	2G045/AA24 2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/CA18 2G045/GC22 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063 /QQ08 4B063/QR48 4B063/QR66 4B063/QS33 4B063/QX02 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084/AA11 4C084/BA44 4C084/DA14 4C084/MA02 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/ZA021 4C084/ZA361 4C084 /ZA591 4C084/ZA661 4C084/ZA891 4C084/ZA961 4C084/ZB051 4C084/ZB081 4C084/ZB131 4C084 /ZB151 4C084/ZC351 4C084/ZC411 4C084/ZC751 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BB37 4C087 /CA03 4C087/CA04 4C087/MA02 4C087/MA66 4C087/NA05 4C087/ZA02 4C087/ZA36 4C087/ZA59 4C087/ZA66 4C087/ZA89 4C087/ZA96 4C087/ZB05 4C087/ZB08 4C087/ZB13 4C087/ZB15 4C087 /ZC35 4C087/ZC41 4C087/ZC75		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	62/061952 2014-10-09 US		
其他公开文献	JP2018500276A		

摘要(译)

本发明部分基于鉴定使用多种可变IL-2剂量来鉴定, 评估, 预防和治疗免疫紊乱的方法。在一个方面, 该方法中,)增加了血浆IL-2的水平在受试者, 在受试者中, 调节性T淋巴细胞 (Treg细胞) 的比例的常规T淋巴细胞 (TCON) (调节性T细胞 : TCON) 包括向所述受试者施用引导方案, 所述方案包括以增加至少一种以下剂量的量向所述受试者连续施用白细胞介素2 (IL-2) b) 接着, 高的量大于诱导方案剂量, i) 的血浆IL-2水平的目标, 进一步升高, ii) 的Treg, 比率TCON, 进一步增加时, IL-2并且向受试者施用至少一种维持方案, 其包括向受试者持续施用维持剂量, 由此治疗受试者。

