(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-538278
(P2023-538278A)
(43)公表日　令和5年9月7日(2023.9.7)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61K	*31/428 (2006.01)*	A61K	31/428		4C086
A61P	*11/06 (2006.01)*	A61P	11/06		4C206
A61P	*43/00 (2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61K	*31/573 (2006.01)*	A61K	31/573		
A61K	*31/56 (2006.01)*	A61K	31/56		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全95頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-507920(P2023-507920)
(86)(22)出願日　令和3年8月5日(2021.8.5)
(85)翻訳文提出日　令和5年4月3日(2023.4.3)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/044719
(87)国際公開番号　WO2022/031956
(87)国際公開日　令和4年2月10日(2022.2.10)
(31)優先権主張番号　63/061,226
(32)優先日　令和2年8月5日(2020.8.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/136,933
(32)優先日　令和3年1月13日(2021.1.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/147,024
最終頁に続く

(71)出願人　523039019
アレテイア セラピューティクス、インク．
アメリカ合衆国、２７５１７ ノースカロライナ州、チャペル ヒル、１０１ グレン レノックス ドライブ、スイート３００
(74)代理人　100104411
弁理士　矢口 太郎
(72)発明者　プルシン、カルマン フィリップ
アメリカ合衆国、２０８５２ メリーランド州、ロックビル、１１６０８ ダンビル ドライブ
Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BC28 BC74 BC84 CB17 DA08 DA10
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　中等度から重度の喘息の治療におけるデクスプラミペキソールの使用

(57)【要約】
本明細書に開示されるのは、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量で、それを必要とするヒト対象の好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療する方法、およびデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の約１５０ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量で、それを必要とするヒト対象の好酸球性表現型の重度の喘息を治療する方法である。
【選択図】図５

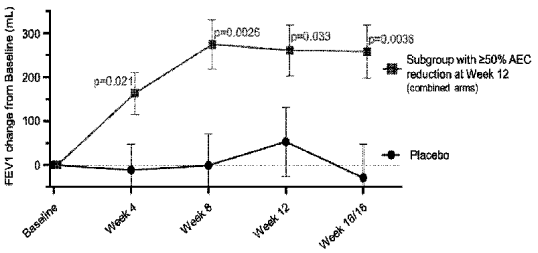


FIG. 5

【特許請求の範囲】
【請求項１】
それを必要とするヒト対象の好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療する方法であって、前記方法は、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を前記対象に経口投与する工程を含み、前記対象が既に少なくとも２つの喘息薬を投与されており、それによって前記対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療する、方法。
【請求項２】
請求項１記載の方法において、前記少なくとも２つの喘息薬は、吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）および長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）である、方法。
【請求項３】
請求項２記載の方法において、前記吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）は、ベクロメタゾン、フルチカゾン、シクレソニド、モメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、方法。
【請求項４】
請求項２記載の方法において、前記長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）は、硫酸アルブテロール、フマル酸ホルモテロール、サルメテロール、キシナフォ酸サルメテロール、酒石酸アルフォルモテロール、オロダテロール、ウメクリジニウム、ビランテロール、インダカテロール、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、方法。
【請求項５】
請求項１記載の方法において、前記対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、絶対血中好酸球のレベルを低減することである、方法。
【請求項６】
請求項５記載の方法において、前記絶対血中好酸球のレベルが少なくとも約５０％減少する、方法。
【請求項７】
請求項１記載の方法において、前記対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、１秒間の努力肺活量（FEV_1）、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、方法。
【請求項８】
請求項１記載の方法において、前記対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、咽頭好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好塩基球のレベル、血中好酸球前駆体集団のレベル、呼気中一酸化窒素濃度及びこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少させることである、方法。
【請求項９】
請求項１記載の方法において、前記対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、喘息増悪の頻度を減少させることである、方法。
【請求項１０】
請求項１記載の方法において、前記対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、１秒間の努力肺活量（FEV_1）、努力肺活量（ＦＶＣ）、年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率、朝のピーク呼気流量（ＰＥＦ）、喘息制御質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、および、その組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、方法。
【請求項１１】
請求項１記載の方法において、前記対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、最初の増悪までの時間、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好酸球のレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少させることである、方法。

【請求項１２】
請求項１記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日あたり約１５０ｍｇである、方法。
【請求項１３】
請求項１２記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日２回、７５ｍｇで投与される、方法。
【請求項１４】
請求項１記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日あたり約３００ｍｇである、方法。
【請求項１５】
請求項１４記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日２回、１５０ｍｇで投与される、方法。
【請求項１６】
請求項１記載の方法において、前記対象は、１２歳を超え、および、７５歳未満である、方法。
【請求項１７】
請求項１記載の方法において、前記対象は、約１８歳以上である、方法。
【請求項１８】
請求項１記載の方法において、前記対象は、約１２歳から約１７歳である、方法。
【請求項１９】
血液学的レスポンダーヒト対象の好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療する方法であって、前記方法は、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を前記血液学的レスポンダーヒト対象に経口投与する工程を含み、前記血液学的レスポンダーヒト対象が既に少なくとも２つの喘息薬を投与されており、それによって前記血液学的レスポンダーヒト対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療するものであり、および、FEV_1が少なくとも１５０ｍｌまたは少なくとも５％改善する、方法。
【請求項２０】
請求項１９記載の方法において、前記血液学的レスポンダーヒト対象は、ＡＥＣが１００細胞／μｌ未満に減少する、方法
【請求項２１】
請求項１９記載の方法において、前記少なくとも２つの喘息薬は、吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）および長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）である、方法。
【請求項２２】
請求項２１記載の方法において、前記吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）は、ベクロメタゾン、フルチカゾン、シクレソニド、モメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、方法。
【請求項２３】
請求項２１記載の方法において、前記長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）は、硫酸アルブテロール、フマル酸ホルモテロール、サルメテロール、キシナフォ酸サルメテロール、酒石酸アルフォルモテロール、オロダテロール、ビランテロール、インダカテロール、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、方法。
【請求項２４】
請求項１９記載の方法において、前記絶対血中好酸球のレベルが約９０％減少する、方法。
【請求項２５】
請求項１９記載の方法において、前記血液学的レスポンダーヒト対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、１秒間の努力肺活量（FEV_1）、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、方

法。
【請求項２６】
請求項１９記載の方法において、前記血液学的レスポンダーヒト対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、咽頭好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好塩基球のレベル、血中好酸球前駆体集団のレベル、呼気中一酸化窒素濃度及びこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少させることである、方法。
【請求項２７】
請求項１９記載の方法において、前記血液学的レスポンダーヒト対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、喘息増悪の頻度を減少させることである、方法。
【請求項２８】
請求項１９記載の方法において、前記血液学的レスポンダーヒト対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ$_1$）、努力肺活量（ＦＶＣ）、年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率、朝のピーク呼気流量（ＰＥＦ）、喘息制御質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、および、その組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、方法。
【請求項２９】
請求項１９記載の方法において、前記血液学的レスポンダーヒト対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、最初の増悪までの時間、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好酸球のレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少させることである、方法。
【請求項３０】
請求項１９記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日あたり約１５０ｍｇである、方法。
【請求項３１】
請求項３０記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日２回、７５ｍｇで投与される、方法。
【請求項３２】
請求項１９記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日あたり約３００ｍｇである、方法。
【請求項３３】
請求項３２記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日２回、１５０ｍｇで投与される、方法。
【請求項３４】
請求項１９記載の方法において、前記血液学的レスポンダーヒト対象は、１２歳を超え、および、７５歳未満である、方法。
【請求項３５】
請求項１９記載の方法において、前記血液学的レスポンダーヒト対象は、約１８歳以上である、方法。
【請求項３６】
請求項１９記載の方法において、前記血液学的レスポンダーヒト対象は、約１２歳から約１７歳である、方法。
【請求項３７】
それを必要とするヒト対象の好酸球性表現型の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療する方法であって、前記方法は、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を前記対象に経口投与する工程を含み、前記対象が既に少なくとも２つの喘息薬を投与されており、それによって前記対象における前記好酸球性表現型の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療する、方法。

【請求項３８】
請求項３７記載の方法において、前記少なくとも２つの喘息薬は、吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）および長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）である、方法。
【請求項３９】
請求項４０記載の方法において、前記吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）は、ベクロメタゾン、フルチカゾン、シクレソニド、モメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、方法。
【請求項４０】
請求項４０記載の方法において、前記長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）は、硫酸アルブテロール、フマル酸ホルモテロール、サルメテロール、キシナフォ酸サルメテロール、酒石酸アルフォルモテロール、オロダテロール、ウメクリジニウム、ビランテロール、インダカテロール、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、方法。
【請求項４１】
請求項３７記載の方法において、前記好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療することは、前記絶対血中好酸球のレベルを減少させることである、方法。
【請求項４２】
請求項４３記載の方法において、前記絶対血中好酸球のレベルが少なくとも約５０％減少する、方法。
【請求項４３】
請求項３７記載の方法において、前記好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療することは、１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ$_1$）、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、方法。
【請求項４４】
請求項３７記載の方法において、前記好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療することは、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、咽頭好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好塩基球のレベル、血中好酸球前駆体集団のレベル、呼気中一酸化窒素濃度及びこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少させることである、方法。
【請求項４５】
請求項３７記載の方法において、前記好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療することは、喘息増悪の頻度を減少させることである、方法。
【請求項４６】
請求項３７記載の方法において、前記好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療することは、１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ$_1$）、努力肺活量（ＦＶＣ）、年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率、朝のピーク呼気流量（ＰＥＦ）、喘息制御質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、および、その組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、方法。
【請求項４７】
請求項３７記載の方法において、前記好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療することは、最初の増悪までの時間、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好酸球のレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少させることである、方法。
【請求項４８】
請求項３７記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日あたり約１５０ｍｇである、方法。

【請求項４９】
請求項５０記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日２回、７５ｍｇで投与される、方法。
【請求項５０】
請求項３７記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日あたり約３００ｍｇである、方法。
【請求項５１】
請求項５２記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日２回、１５０ｍｇで投与される、方法。
【請求項５２】
請求項３７記載の方法において、前記対象は、１２歳を超え、および、７５歳未満である、方法。
【請求項５３】
請求項３７記載の方法において、前記対象は、約１８歳以上である、方法。
【請求項５４】
請求項３７記載の方法において、前記対象は、約１２歳から約１７歳である、方法。
【請求項５５】
それを必要とするヒト対象の好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療する方法であって、前記方法は、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を前記対象に経口投与する工程を含み、前記対象が既に少なくとも２つの喘息薬を投与されており、それによって前記対象における前記好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療するものであり、前記対象は、最低１日の中用量ＩＣＳ＋ＬＡＢＡ治療を必要とすること、１年に２回以上の喘息増悪、ＡＣＱスコア≧１．５、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも１つの基準を示すものである、方法。
【請求項５６】
請求項５７記載の方法において、前記少なくとも２つの喘息薬は、吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）および長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）である、方法。
【請求項５７】
請求項６０記載の方法において、前記吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）は、ベクロメタゾン、フルチカゾン、シクレソニド、モメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、方法。
【請求項５８】
請求項６０記載の方法において、前記長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）は、硫酸アルブテロール、フマル酸ホルモテロール、サルメテロール、キシナフォ酸サルメテロール、酒石酸アルフォルモテロール、オロダテロール、ウメクリジニウム、ビランテロール、インダカテロール、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、方法。
【請求項５９】
請求項５７記載の方法において、前記対象における前記好酸球性表現型の前記コントロールされていない重度の喘息を治療することは、前記絶対血中好酸球のレベルを減少させることである、方法。
【請求項６０】
請求項６３記載の方法において、前記絶対血中好酸球のレベルが少なくとも約５０％減少する、方法。
【請求項６１】
請求項５７記載の方法において、前記対象における前記好酸球性表現型の前記コントロールされていない重度の喘息を治療することは、１秒間の努力肺活量（FEV_1）、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、方法。
【請求項６２】

請求項５７記載の方法において、前記対象における前記好酸球性表現型の前記コントロールされていない重度の喘息を治療することは、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、咽頭好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好塩基球のレベル、血中好酸球前駆体集団のレベル、呼気中一酸化窒素濃度及びこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少することである、方法。

【請求項６３】

請求項５７記載の方法において、前記対象における前記好酸球性表現型の前記コントロールされていない重度の喘息を治療することは、喘息増悪の頻度を減少させることである、方法。

【請求項６４】

請求項５７記載の方法において、前記対象における前記好酸球性表現型の前記コントロールされていない重度の喘息を治療することは、１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ$_1$）、努力肺活量（ＦＶＣ）、年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率、朝のピーク呼気流量（ＰＥＦ）、喘息制御質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、および、その組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、方法。

【請求項６５】

請求項５７記載の方法において、前記対象における前記好酸球性表現型の前記コントロールされていない重度の喘息を治療することは、最初の増悪までの時間、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好酸球のレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少させることである、方法。

【請求項６６】

請求項５７記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日あたり約１５０ｍｇである、方法。

【請求項６７】

請求項７０記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日２回、７５ｍｇで投与される、方法。

【請求項６８】

請求項５７記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日あたり約３００ｍｇである、方法。

【請求項６９】

請求項７２記載の方法において、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記１日用量は、１日２回、１５０ｍｇで投与される、方法。

【請求項７０】

請求項５７記載の方法において、前記対象は、１２歳を超え、および、７５歳未満である、方法。

【請求項７１】

請求項５７記載の方法において、前記対象は、約１８歳以上である、方法。

【請求項７２】

請求項５７記載の方法において、前記対象は、約１２歳から約１７歳である、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願との相互参照

本出願は、２０２０年８月５日に出願された米国仮出願第６３／０６１，２２６号及び２０２１年１月１３日に出願された米国仮出願第６３／１３６，９３３号、２０２１年２月８日に出願された米国仮出願第６３／１４７，０２４号及び２０２１年４月１４日に出願された米国仮出願第６３／１７４，９３８号の利益を主張するものである。これらの出願の各々の開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【０００２】

本発明の実施形態は、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療するための方法であって、前記方法は、対象に約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソール、またはその薬学的に許容される塩の１日用量を経口投与する工程を含み、前記対象は既に少なくとも２つの喘息薬の投与を受けているものであり、それによりヒト対象における好酸球性表現型の中度から重度の喘息を治療する、方法に関する。いくつかの実施形態では、前記少なくとも２つの喘息薬は、吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）及び長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）である。本明細書に記載の実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息は、絶対血中好酸球のレベル、組織好酸球のレベル、気道の粘液栓の量、喀痰好酸球ペルオキシダーゼのレベル、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、咽頭好酸球ペルオキシダーゼのレベル及びこれらの組み合わせからなる群から選択される症状の１つ以上を低減することによって治療される。本明細書に記載の実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息は、喘息増悪の頻度、経口コルチコステロイドの使用、吸入コルチコステロイドの使用、長時間作用型ベータアゴニスト、短時間作用型ベータアゴニストの使用、救助薬の使用、１秒間の平均努力肺活量（ＦＥＶ$_1$）、努力肺活量（ＦＶＣ）、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア及びこれらの組合せからなる群から選択される１つ以上の症状を改善することによって治療される。

【図面の簡単な説明】

【０００３】

【図１】図１は、試験設計の描写を提供する。

【図２】図２Ａは、２４週目までの幾何平均（ＳＥ）血中絶対好酸球数をグラフで示したものである。図２Ｂは、１２週目のプラセボに対して補正した好酸球数比をグラフで示したものである。

【図３】図３は、すべての用量群において、デクスプラミペキソールがＦＥＶ$_1$を改善したことを示している。

【図４】図４は、すべての用量群において、デクスプラミペキソールがＦＶＣを改善したことを示している。

【図５】図５は、ＡＥＣが５０％以上減少したデクスプラミペキソールサブグループ（１２週目に測定、血液学的レスポンダー）で見られた、ベースライン後のすべての試験時点におけるＦＥＶ$_1$の有意な増加を示している。

【図６】図６は、ＦＥＶ$_1$、肺機能に対するデクスプラミペキソール、ベンラリズマブ、メポリズマブの効果の比較を提供する。

【図７】図７は、ベースラインのＡＥＣが４００／μＬ以上のサブグループにおいて、ＦＥＶ$_1$が大幅に改善されたことを示している。

【図８】図８は、１２週目におけるデクスプラミペキソールによる組織ＥＰＸの有意な低下を示している。

【図９】図９は、デクスプラミペキソールによる血中好酸球低下と鼻腔組織ＥＰＸ低下との相関関係を示している。

【図１０】図１０は、ＡＥＣが５０％以上減少したサブグループにおいて、ＡＣＱ－６の改善がより大きいことを示している。

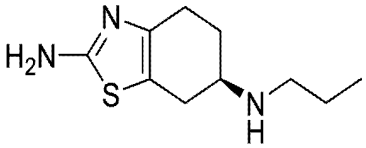
【図１１】図１１は、ΔΔＦＥＶ$_1$が１００ｍＬ以上のサブグループにおいて、ＡＣＱ－６の改善が大きいことを示している。

【発明を実施するための形態】

【０００４】

デクスプラミペキソール（（６Ｒ）－２－アミノ－４，５，６，７－テトラヒドロ－６－（プロピルアミノ）ベンゾチアゾール）は、以下の構造を有する合成アミノベンゾチアゾール誘導体である。

【化１】



【０００５】
本明細書で使用する場合、デクスプラミペキソールは、遊離塩基または薬学的に許容される塩、好ましくは二塩酸塩として投与され得る。本明細書で使用する場合、デクスプラミペキソールは、鏡像異性的に９９．９％～１００％純粋である。医薬組成物に含まれるデクスプラミペキソールは、少なくとも９９．５％、好ましくは少なくとも９９．６％、好ましくは少なくとも９９．７％、好ましくは少なくとも９９．８％、好ましくは少なくとも９９．９％、好ましくは少なくとも９９．９５％、より好ましくは少なくとも９９．９９％のデクスプラミペキソールに対するキラル純度を有し得る。いくつかの実施形態では、デクスプラミペキソールに対するキラル純度は１００％である。いくつかの実施形態では、組成物は、９９．９％以上のデクスプラミペキソールに対するキラル純度を有する。いくつかの実施形態では、組成物は、９９．９５％以上のデクスプラミペキソールに対するキラル純度を有する。いくつかの実施形態では、組成物は、９９．９９％以上のデクスプラミペキソールに対するキラル純度を有する。本明細書で使用されるプラミペキソールの高いキラル純度、デクスプラミペキソールは、広範な個人および１日の用量範囲を有し得る治療用組成物を可能にする。

【０００６】
本明細書に記載の医薬組成物におけるデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の量、キラル純度、および剤形に関するすべての実施形態は、簡潔にするために別々に提供されるが、任意の適切な組み合わせで結合することが可能である。

【０００７】
本明細書に記載されたものと類似または同等の任意の方法および材料を、本発明の実施形態の実践または試験に使用することができるが、例示的な方法、装置、および材料について、今、説明する。

【０００８】
本明細書に記載の各実施形態において、本方法は、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソール、またはその薬学的に許容される塩の１日用量を経口投与することからなる場合がある。より好ましくは、本方法は、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の１日用量を経口投与することからなる場合がある。デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩は、３７．５ｍｇ、７５ｍｇ、または１５０ｍｇとして１日２回投与することができる。

【０００９】
用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、「含むが、それに限定されない」ことを意味する。用語「本質的にから成る（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ ｏｆ）」は、方法または組成物が、具体的に言及されたステップまたは成分を含み、本発明の基本的かつ新規な特性に実質的に影響しないものを含むこともできることを意味する。「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｏｆ）」という用語は、方法または組成物が、具体的に言及されたステップまたは構成要素のみを含むことを意味する。様々な組成物及び方法は、様々な成分またはステップを「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語で記載されているが、任意の実施形態において、組成物または方法は、記載された成分またはステップに関して「本質的にからなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ ｏｆ）」または「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｏｆ）」を利用することもできるが、そのような実施形態は、簡潔さ、明確さ及び効率のために明示的に記載されていないが

、含まれている。

【００１０】

本発明の組成物及び方法を説明する前に、本発明は、これらが変化し得るので、説明された特定の工程、組成物、または方法論に限定されないことを理解されたい。さらに、特定の実施形態に記載されたプロセス、組成物、および方法論は、交換可能である。したがって、例えば、特定の実施形態に記載される組成物、投与レジメン、投与経路などは、他の特定の実施形態に記載される方法のいずれにおいても使用することができる。また、本明細書で使用される用語は、特定のバージョンまたは実施形態を説明するためだけのものであり、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される本発明の範囲を限定することを意図していないことを理解されたい。他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載する方法と類似または同等の任意の方法を、本発明の実施形態の実践または試験において使用することができるが、好ましい方法を今、記載する。本明細書に記載された全ての出版物及び参考文献は、参照により組み込まれる。本明細書のいかなる内容も、本発明が先行発明によりかかる開示に先行する権利を有しないことを認めるものとして解釈されるものではない。

【００１１】

値の範囲が提供される場合、その範囲の上限と下限の間の各介在値およびその述べられた範囲内の他の記載または介在値が開示内に包含されることが意図される。例えば、１ｍｇ～８ｍｇの範囲が記載されている場合、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇも明示的に開示され、１ｍｇ以上の値の範囲、８ｍｇ以下の値の範囲、２ｍｇ～５ｍｇまたは３ｍｇ～５ｍｇなどの範囲も開示されることが意図されている。

【００１２】

すべてのパーセント、割合および比率は、特に指定しない限り、口腔用組成物の総重量に基づき、行われたすべての測定は約２５℃で行われた。

【００１３】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形の「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、文脈上明らかにそうでない場合を除き、複数形の参照を含むことに留意しなければならない。

【００１４】

本明細書において、用語「約」は、それが使用されている数値のプラス１０％またはマイナス１０％を意味する。したがって、約５０％とは、４５％～５５％の範囲にあることを意味する。

【００１５】

治療薬と共に使用される場合の「投与する」とは、治療薬を直接または間接的に標的組織に投与し、治療薬が標的組織に正の影響を与えるように、患者に治療薬を投与することを意味する。組成物を「投与する」ことは、当該技術分野で現在知られている任意の処方で経口投与することにより達成され得る。「投与する」ことには、自己投与または医療従事者などの他の人による投与の行為が含まれ得る。

【００１６】

本明細書において、「ベースライン」という用語は、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の投与及び治療前の対象の状態を意味するが、対象は、喘息の治療のために他の薬物を投与されている場合がある。

【００１７】

本明細書で使用される場合、用語「好酸球」は、好酸球顆粒球を指す。いくつかの実施形態では、用語「好酸球」は、ヒト好酸球前駆体（ｈＥｏＰ）を指す。いくつかの実施形態では、用語「好酸球」は、好酸球系統適合前駆体（ＥｏＰ）を指す。いくつかの実施形態では、用語「好酸球」は、ヒト共通骨髄系前駆体（ｈＣＭＰ）を指す。いくつかの実施形態では、用語「好酸球」は、好酸球顆粒球、ヒト好酸球前駆体（ｈＥｏＰ）、好酸球系統適合前駆体（ＥｏＰ）、及びヒト共通骨髄系前駆体（ｈＣＭＰ）の任意の組合せを指す

。いくつかの実施形態では、用語「好酸球」は、ＣＤ３４＋ＣＤ１２５＋前駆細胞を指す。いくつかの実施形態では、用語「好酸球」は、骨髄、全身循環系、及び／または骨髄、肺、及び気道を含む器官組織内に存在する好酸球を意味する。いくつかの実施形態では、器官組織は、肺、皮膚、心臓、脳、眼、消化管、胸腺、脾臓、腎臓、膀胱、耳、鼻、副鼻腔、口腔、上気道、骨髄、またはこれらの組み合わせである。

【００１８】

「改善する」という用語は、本発明が、それが提供、適用または投与される組織の形態、特性、構造、機能および／または物理的属性のいずれかを変えることを伝えるために使用される。「改善する」はまた、活性剤が投与された個体の全体的な物理的状態を指すこともある。例えば、活性剤の投与によって疾患、状態、または障害の１つ以上の症状が緩和される場合、個人の全体的な身体的状態は「改善」され得る。

【００１９】

本明細書に開示される各実施形態において、化合物及び方法は、「それを必要とする」とも呼ばれ得るそのような治療を必要としている対象と共に、または対象に対して利用され得る。本明細書で使用される場合、「それを必要とする」という句は、対象が特定の方法または治療の必要性を有すると同定されたこと、及びその治療がその特定の目的のために対象に与えられていることを意味する。

【００２０】

「好酸球性表現型の中等度から重度の喘息」を有するヒト対象は、デクスプラミペキソール、またはその薬学的に許容される塩のいずれかの投与前に、例えば、吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）と長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）など少なくとも２つの喘息薬で既に治療を受けていても、１マイクロリットルあたり少なくとも３００細胞の末梢血中の好酸球レベルを有する。

【００２１】

本明細書では、症状、徴候、またはバイオマーカーを総称して「症状」と呼ぶ。

【００２２】

「任意の」または「任意に」は、その後に記述される構造、事象または状況が発生してもしなくてもよいこと、および、記述されることが、事象が発生する例と発生しない例を含むことを意味すると解釈される場合がある。

【００２３】

本明細書で使用される用語「患者」および「対象」は交換可能であり、本発明の化合物で治療され得る任意の生体を意味すると見なすことができる。このように、用語「患者」及び「対象」は、任意のヒトを含み得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、「患者」または「対象」は、成人、子ども、または幼児である。いくつかの実施形態では、「患者」または「対象」は、ヒトである。

【００２４】

本明細書において、「治療薬」という用語は、患者の望ましくない疾患、状態、または障害を治療、闘病、改善、または予防するために利用される薬剤を意味する。

【００２５】

本明細書で使用する「治療有効量」または「治療用量」という用語は互換性があり、研究者、獣医師、医師、または他の臨床専門家が求めている組織、系統、動物、個体、またはヒトにおいて臨床、生物学、または医薬の反応を誘発する活性剤、医薬化合物、または組成物の量を指すことがある。臨床的、生物学的、または医学的反応には、例えば、疾患、状態、または障害の病理学的または症状を経験または示している個体における疾患、状態、または障害を抑制すること、または疾患、状態、または障害の病理学的および／または症状のさらなる発展を阻止すること、または疾患、状態、または障害の病理学的または症状を経験または示している個体の疾患、状態、または障害を改善すること、または個体が経験または示す病理学的および／または症状を逆転させることが含まれてもよい。

【００２６】

「予防する」という用語は、特定の障害、疾患、または状態の予防を意味すると捉えら

れてもよい。いくつかの実施形態では、この用語は、疾患、状態または障害の素因を有し得るが、疾患、状態または障害の病理または症状をまだ経験または表していない個体において、疾患、状態または障害を予防することを意味する。

【００２７】

「治療する」という用語は、特定の障害、疾患、または状態に関連する症状の緩和及び／または特定の障害、疾患、または状態に関連する症状の悪化の予防を意味すると捉えられてもよい。いくつかの実施形態では、この用語は、障害、疾患、または状態の進行を遅らせることまたは阻止することを意味する。いくつかの実施形態では、この用語は、特定の障害、疾患、または状態に関連する症状を緩和することを指す。いくつかの実施形態では、この用語は、特定の障害、疾患、または状態に関連する症状を緩和することを指す。いくつかの実施形態では、この用語は、特定の障害、疾患、または状態のために損なわれたまたは失われた機能を回復させることを指す。

【００２８】

本明細書で使用される場合、用語「鏡像異性体」、「立体異性体」、および「光学異性体」は互換的に使用され、非対称またはキラル中心を含み、互いの鏡像である分子を指す場合がある。さらに、用語「鏡像異性体」、「立体異性体」、または「光学異性体」は、所定の立体配置において、その鏡像に重ね合わせることができない分子を表す。

【００２９】

本明細書で使用される場合、用語「光学的に純粋な」または「鏡像異性的に純粋な」は、組成物が化合物の単一の光学異性体を少なくとも９９．９５％含むことを示すと見なし得る。用語「鏡像異性的に濃縮された」は、組成物の少なくとも５１％が単一の光学異性体または鏡像異性体であることを示すと解釈してもよい。本明細書で使用される「鏡像異性体濃縮」という用語は、他方に比べて一方の鏡像異性体の量が増加することを意味する。２アミノ４，５，６，７テトラヒドロ６（プロピルアミノ）ベンゾチアゾールの「ラセミ」混合物は、２アミノ４，５，６，７テトラヒドロ６（プロピルアミノ）ベンゾチアゾールの（６Ｒ）及び（６Ｓ）鏡像異性体のほぼ等量の混合物である。

【００３０】

本開示を通じて、単語「プラミペキソール」は、特に指定されない限り、２アミノ４，５，６，７テトラヒドロ６（プロピルアミノ）ベンゾチアゾールの（６Ｓ）鏡像異性体を指すであろう。

【００３１】

用語「医薬組成物」は、少なくとも１つの有効成分を含む組成物を意味し、それによって組成物は、ヒトにおける特定の有効な結果について調査することが可能であるものとする。当業者であれば、当業者の必要性に基づいて有効成分が所望の効能を有するかどうかを決定するために適切な技術を理解し、理解するであろう。医薬組成物は、例えば、有効成分としてデクスプラミペキソールまたはデクスプラミペキソールの薬学的に許容される塩を含有し得る。あるいは、医薬組成物は、有効成分としてデクスプラミペキソールまたはデクスプラミペキソールの薬学的に許容される塩を含んでもよい。

【００３２】

「薬学的に許容される塩」とは、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずに患者の組織と接触して使用するのに適しており、妥当な利益／リスク比に見合った塩を示すことを意味する。薬学的に許容される塩は、当技術分野でよく知られている。例えば、Berge et al. (1977) J. Pharm. Sciences, Vol 6. 119に、薬学的に許容される塩が詳細に記載されている。薬学的に許容される「塩」は、任意の酸付加塩、好ましくは薬学的に許容される酸付加塩であり、例えば、臭化水素酸塩、塩酸塩、フッ化水素酸塩およびヨウ化水素酸塩などのハロゲン酸塩；例えば、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩およびリン酸塩などの無機酸塩；例えばスルホン酸塩（メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸またはｐトルエンスルホン酸、酢酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、ベンゾニックグルコン酸、乳酸、マンデル酸、ムチン酸、パモ酸、パントテン酸、シュウ酸およびマレイ

ン酸塩）のような有機酸塩およびアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩があるが、これらに限定されるわけではない。酸付加塩は、ジヒドロハロゲン酸塩、二硫酸塩、二リン酸塩、二有機酸塩などのモノ酸付加塩または二酸付加塩であってもよい。すべての場合において、酸付加塩は、本開示の生成物の特定の光学異性体との相互作用またはその沈殿に対する予想されるまたは既知の優先順位に基づいて選択されないアキラル試薬として使用される。

【００３３】

本明細書で使用する場合、用語「１日用量」は、患者に投与される1日あたりのデクスプラミペキソール、または薬学的に許容される塩の量を意味する。この量は、複数の単位用量で、または単一の単位用量で、日中の単一の時間に、または日中の複数の時間に投与され得る。

【００３４】

本明細書で使用される場合、用語「血液学的レスポンダーヒト対象」は、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の投与後に、絶対血中好酸球レベルがベースラインから５０％以上減少した、中等度から重度の喘息を有するヒト対象を意味する。

【００３５】

喘息は、不均一な疾患であり、通常、慢性の気道炎症によって特徴づけられる。喘鳴、息切れ、胸部圧迫感、咳などの呼吸器症状が、呼気流量制限とともに時間的、強度的に変化する病歴により定義される。喘息は、気道平滑筋の収縮と粘膜の腫れにより、気道が狭くなる疾患である。気道内腔の粘液産生が増加すると、さらに気流が阻害され、喘息症状の悪化につながる。その結果、呼吸が困難になり、咳、喘鳴、息切れが誘発されることがある。喘息は、人によっては些細な悩みの種である。しかし、日常生活に支障をきたし、生命を脅かす喘息発作または喘息増悪につながる可能性のある重大な問題である人もいる。現在の治療法では喘息を完治させることはできないが、一部の患者では症状を抑えることができる。

【００３６】

喘息の症状には、息切れ、胸の圧迫感や痛み、息切れによる睡眠障害、咳や喘鳴（喘鳴は小児の喘息によくみられる徴候である）、運動不耐性などがある。このような症状は、風邪やインフルエンザなどのウイルス性上気道感染症によって悪化することが一般的である。喘息患者は、喘息症状の増加からなる喘息の増悪を経験する。喘息増悪は喘息罹患の主な原因であり、喘息医療費の大きな部分を占めている。

【００３７】

喘息症状のコントロールは、通常、患者のＦＥＶ$_1$ 、呼気ピーク流量、夜間の覚醒、短時間作用型気管支拡張薬の救助薬使用、または吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）または経口コルチコステロイド（ＯＣＳ）の用量増加を必要とする他の症状に基づいて臨床医が評価する。喘息の重症度は、症状や増悪をコントロールするために必要な治療レベルによって分類される。Ｇｌｏｂａｌ Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅ ｆｏｒ Ａｓｔｈｍａ（ＧＩＮＡ）では、治療の強度を高める５つのステップ（ＧＩＮＡステップ１～５）を定めている。軽症喘息、中等症喘息、重症喘息は、それぞれＧＩＮＡステップ１～２、３、４～５に相当する。喘息用に開発された薬の多くは、吸入により服用する。喘息用に開発された薬の中には、注射を必要とするものもある。現在の治療薬にはモノクローナル抗体、例えばベンラリズマブは４週間ごとに皮下投与する必要があり、メポリズマブは４週間ごとに２回、その後８週間皮下投与する必要があり、レスリズマブは４週間ごとに静脈内投与されるものである。

【００３８】

したがって、医療介入を必要とする増悪の数を減少させるなど、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の症状を軽減または除去できる経口薬剤、特に経口投与され、単独または標準治療（ＩＣＳとしばしば呼ばれる吸入コルチコステロイド）、長時間作用型ベータ－２アゴニスト（しばしばＬＡＢＡと呼ばれる）またはそれらの組み合わせと組み合わせて長期管理薬として使用できる薬物は有益であるだろう。本明細書では、好酸球性表現型

の中等度から重度の喘息の治療において、デクスプラミペキソール、またはその薬学的に許容される塩を使用する方法を説明する。

【００３９】

理論に縛られることを望まないが、炎症は喘息の病因において重要な要素である。ＩＬ－５は、好酸球の成長、増殖、分化、募集、活性化、生存に関与する主要なサイトカインである。現在の喘息薬は、様々な方法で作用している。ＩＬ－５のシグナル伝達を阻害することで、好酸球の産生と生存の減少が見られる。その他のメカニズムとしては、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞などの免疫エフェクター細胞上のＦｃｌ＿２６３受容体に結合し、抗体依存性細胞傷害性（ＡＤＣＣ）を介して好酸球のアポトーシスを導き、好酸球レベルを低下させることが挙げられる。しかし、好酸球の減少が必ずしもすべての好酸球性疾患における臨床的成功の予測因子とはならない。鼻ポリープを伴う好酸球性慢性鼻副鼻腔炎を１日２回１５０ｍｇのデクスプラミペキソールで治療することを目的とした以前の臨床試験では、血中ＡＥＣの大きく有意な変化にもかかわらず、総ポリープスコア（ＴＰＳ）は影響を受けなかったことが観察されている。鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎は好酸球性疾患であると理解されており、メポリズマブなど他の好酸球低下剤も有効性を示している。ＫＮＳ－７６０７０４－ＣＳ２０１臨床試験は、鼻ポリープを伴う好酸球性慢性鼻副鼻腔炎の１６名を対象に、デクスプラミペキソール１５０ｍｇを１日２回投与する６ヶ月間の非盲検１群多施設共同試験として実施された。本試験では、ベースラインから６ヶ月目までのＡＥＣおよびＴＰＳの変化を主要評価項目とし、臨床的および組織学的な評価項目も追加している。本試験は、最初の共同主要評価項目を達成し、６ヶ月後にＡＥＣが９４％低下したことを示した。血中ＡＥＣの大幅かつ有意な変化とは対照的に、ＴＰＳは３ヶ月または６ヶ月いずれの時点でも影響を受けなかった（ベースライン５．２９、３ヶ月５．５０、６ヶ月５．４２［平均値］）。また、ＳＮＯＴ－２２（鼻副鼻腔炎症状）、副鼻腔ＣＴスコア、Ｓｎｉｆｆｉｎ（登録商標）Ｓｔｉｃｋｓ嗅覚検査など、慢性鼻副鼻腔炎の疾患活動性に関する他の指標にも改善は認められなかった。喘息の既往がある対象１２名では、デクスプラミペキソールによる治療でＡＣＱ６とＦＥＶ１値に変化はなかった。Laidlaw, et al. Dexpramipexole Depletes Blood and Tissue Eosinophils in Nasal Polyps With No Change in Polyp Size, The Laryngoscope, 2019 Feb; 129(2):E61-E66 (Epub 2018 Oct. 4)も参照のこと。

【００４０】

驚くべきことに、デクスプラミペキソールは、末梢血のみならず肺や鼻腔の組織においても好酸球のレベルをさらに減少させ、例えば、血中絶対好酸球数の減少、増悪回数の減少、ＦＥＶ１の増加、ＦＶＣの増加、最大呼気流量の増加、年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率の改善、および／または対象ＡＣＱ－７、ＡＣＱ－６およびＡＱＬＱスコアの改善によって、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息に対して優れた治療効果を発揮することがわかった。中等度から重度の喘息の病態には、対象の気道に粘液栓が生じ、実質的に一方通行の弁を形成し、肺に空気を入れることはできても肺から効率的に出すことができず、空気の閉じ込めと努力肺活量（ＦＶＣ）および総肺活量に対する残気量の比率（ＲＶ／ＴＬＣ）の減少につながることも含まれる。デクスプラミペキソールは、これらの粘液栓を治療し、肺活量を向上させ、医学的介入を必要とする増悪を減少させる。鼻腔内の好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）測定値は、喀痰（組織）の好酸球レベルと直接相関しており、組織病変のレベルおよび治療の成功を迅速かつ容易に評価する方法として利用できる。

【００４１】

実施形態は、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療するための方法であって、前記対象に約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソール、またはその薬学的に許容される塩を１日用量経口投与する工程を含み、前記対象は既に少なくとも２つの喘息薬を投与されており、それにより前記対象における好酸球性表現型の中度から重度の喘息を治療する、方法に関する。本明細書に記載の実施形態では、少なくとも２つの喘息薬は、吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）及び長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）である。いくつかの実施形態では、好酸球性表現型の中等

度から重度の喘息は、中等度の喘息である。いくつかの実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息は、重度の喘息である。

【００４２】

好ましい実施形態は、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の重度の喘息を治療するための方法であって、前記対象に約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソール、またはその薬学的に許容される塩を１日用量経口投与する工程を含み、前記対象は既に少なくとも２つの喘息薬を投与されており、それによって対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療する、方法に関する。本明細書に記載の実施形態では、少なくとも２つの喘息薬は、吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）及び長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）である。

【００４３】

驚くべきことに、デクスプラミペキソールを服用した対象では、ベーターアドレナリン作動薬の気管支拡張作用の可逆性が維持されている。つまり、デクスプラミペキソールは、ほぼ全ての喘息患者が使用しているベータアゴニストとは異なる作用機序で臨床的有用性を発揮するのである。したがって、デクスプラミペキソールは、他の喘息薬との併用により、相加的な効果を発揮する。

【００４４】

いくつかの実施形態では、対象は、喘息重症度がＧＩＮＡ　３であり、中等度の喘息を有すると診断された。いくつかの実施形態では、対象は、中等度の喘息と診断されており、症状を制御し、増悪を防止するために低用量の吸入コルチコステロイド及び長時間作用型気管支拡張薬（ＩＣＳ／ＬＡＢＡ）を必要とする。

【００４５】

いくつかの実施形態では、対象は、ＧＩＮＡ４～５の喘息重症度と診断され、重度の喘息を有すると診断された。いくつかの実施形態では、対象は、重度の喘息と診断されており、症状を制御し、増悪を防止するために、中用量の吸入コルチコステロイド及び長時間作用型気管支拡張薬（ＩＣＳ／ＬＡＢＡ）を必要とする。いくつかの実施形態では、対象は、重度の喘息と診断されており、症状を制御し、増悪を防止するために、高用量の吸入コルチコステロイド及び長時間作用型気管支拡張薬（ＩＣＳ／ＬＡＢＡ）を必要とする。

【００４６】

吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）は、ベクロメタゾン、フルチカゾン、シクレソニド、モメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。吸入コルチコステロイドは、低高用量吸入コルチコステロイド、中用量ＩＣＳ、または高用量ＩＣＳであってもよい。長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）は、硫酸アルブテロール、フマル酸ホルモテロール、サルメテロール、キシナフォ酸サルメテロール、酒石酸アルフォルモテロール、オロダテロール、ビランテロール、インダカテロール、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。対象が服用している吸入コルチコステロイドの量は、低用量、中用量、または高用量であってよい。

【００４７】

本明細書に記載の実施形態では、対象は、酢酸コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される経口コルチコステロイド（ＯＣＳ）を更に服用してもよい。維持用経口コルチコステロイド（ＯＣＳ）は、典型的には、１日当たり最大２０ｍｇのプレドニゾンまたは相当量で処方される。本明細書に記載の実施形態では、対象は、ウメクリジニウム、アクリジニウム、ギコピロニウム、グリコピロレート、チオトロピウム、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト（ＬＡＭＡ）をさらに服用していてもよい。

【００４８】

いくつかの実施形態では、対象は、１８歳以上である。いくつかの実施形態では、対象は、１２歳～約１７歳である。いくつかの実施形態では、対象は、約６歳～約１１歳である。いくつかの実施形態では、対象は、約２歳～約５歳である。本明細書に記載される実

施形態では、対象は成人または青年である。本明細書に記載される実施形態では、青年は、１２歳から１８歳までである。本明細書に記載される実施形態では、対象は、１８歳未満である。本明細書に記載される実施形態では、対象は、１２歳未満の子どもである。本明細書に記載される実施形態では、対象は、１８歳以上である。本明細書に記載される実施形態では、対象は、１８歳～７５歳の間である。本明細書に記載される実施形態では、対象は、１２歳～７５歳の間である。本明細書に記載される実施形態では、対象は、１２歳以上である。

【００４９】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、前記対象は、デクスプラミペキソール投与前のレベルと比較して、絶対血好酸球のレベルの減少を有する。

【００５０】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、前記対象は、１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ$_1$）、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される測定値の改善を示す。

【００５１】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、前記対象は、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、咽頭好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好塩基球のレベル、血中好酸球前駆体集団のレベル、呼気中一酸化窒素濃度及びこれらの組み合わせからなる群から選択される症状の減少を有する。

【００５２】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、前記対象は、喘息増悪の頻度の減少において改善を示す。

【００５３】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、前記対象は、１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ$_1$）、努力肺活量（ＦＶＣ）、年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率、朝のピーク呼気流量（ＰＥＦ）、喘息制御質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、セントジョージ呼吸器質問票のスコア及びその組み合わせからなる群から選択される測定値の改善を示している。

【００５４】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、前記対象は、最初の増悪までの時間、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好酸球のレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状の１つ以上における減少を有している。

【００５５】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、前記対象は、絶対血中好酸球のレベル、組織好酸球のレベル、気道の粘液栓の量、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状の１つ以上における低減を有する。

【００５６】

米国食品医薬品局（ＦＤＡ）は、医薬品開発に用いられるバイオマーカーを定義した臨床リソース「ＢＥＳＴ（Ｂｉｏｍａｒｋｅｒｓ，ＥｎｄｐｏｉｎｔＳ，ａｎｄ ｏｔｈｅｒ Ｔｏｏｌｓ）」を開発した。薬力学的／応答バイオマーカーとは、医薬品に曝露された個体において生物学的反応が生じたことを示すバイオマーカーであり、そのバイオマーカーに関連する１つ以上の予想される臨床事象が合理的に予想され得るように定義される。特定の実施形態では、対象の血中絶対好酸球数を薬力学／応答バイオマーカーとして使用することができ、１２週目の時点で臨床応答がまだ明らかでない場合でも、１２週目の治療後に好酸球数が減少していれば、対象はデクスプラミペキソールによる治療を継続するべきである。特定の実施形態では、対象の鼻好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）のレベ

ルは、薬力学的／応答バイオマーカーとして使用することができ、対象は、たとえ１２週目までに臨床応答がまだ明白でなくても、１２週目にＥＰＸのレベルが減少していれば、デクスプラミペキソールで治療を継続するべきである。これらの肯定的な薬力学的／反応バイオマーカーの結果は、患者の血中好酸球数または鼻ＥＰＸレベルのいずれかが、中等度から重度の喘息の治療においてデクスプラミペキソールを管理するツールとして使用できることを示唆している。

【００５７】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに末梢血中の好酸球レベルが１マイクロリットルあたり３００細胞未満まで減少することをもたらす。

【００５８】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間、または２週間からなる群から選択される期間までに末梢血中の好酸球のレベルが１マイクロリットルあたり２５０細胞未満まで減少することをもたらす。

【００５９】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間、または２週間からなる群から選択される期間までに末梢血中の好酸球のレベルが１マイクロリットルあたり２００細胞未満まで減少することをもたらす。

【００６０】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間、または２週間からなる群から選択される期間までに末梢血中の好酸球のレベルが１マイクロリットルあたり１５０細胞未満まで減少することをもたらす。

【００６１】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間、または２週間からなる群から選択される期間までに末梢血中の好酸球のレベルが１マイクロリットルあたり１００細胞未満まで減少することをもたらす。

【００６２】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間、または２週間からなる群から選択される期間までに末梢血中の好酸球のレベルが１マイクロリットルあたり５０細胞未満まで減少することをもたらす。

【００６３】

ある実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、少なくとも約９０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、少なくとも約５０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約８０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の

実施形態では、約１５０ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約７０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約６０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。

【００６４】

ある実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の重度の喘息の治療は、少なくとも約９０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の重度の喘息の治療は、少なくとも約５０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の重度の喘息の治療は、約８０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約１５０ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の重度の喘息の治療は、約７０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の重度の喘息の治療は、約６０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。

【００６５】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、組織中の好酸球のレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、肺組織、鼻組織、骨髄、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない組織における好酸球のレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、組織中の好酸球のレベルは、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または１００％減少される。特定の実施形態では、レベルは正常まで減少される。特定の実施形態では、レベルは、検出レベル内でゼロに減少される。

【００６６】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療すると、気道の粘液栓の量の減少がもたらされる。理論に拘束されることを望まないが、粘液栓は、重度の喘息における慢性的な気流閉塞に寄与し、好酸球は、システインチオール基を酸化する活性酸素種を生成する好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）を放出し、これがムチンタンパク質の架橋につながり、粘液をより硬くして気管支（気道）における粘液栓形成を促進させる。本明細書に記載の実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソール、またはその薬学的に許容される塩の１日用量を経口投与すると、組織好酸球のレベルが低下するので、気道好酸球ペルオキシダーゼが減少し、その結果、気道の粘液栓の量が減少し、その全てが肺機能の改善及び運動耐性の向上につながる。

【００６７】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療されるものであり、誘導喀痰好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）、鼻好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）、または咽頭好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）の濃度が低下する。好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）は、好酸球が特異的に分泌する顆粒タンパク質で、酵素免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）を用いて検出および定量することができる。ＥＰＸは、粘膜スワブまたは喀痰試料から測定される。いくつかの実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を有する対象が治療され、鼻ＥＰＸレベルは正常レベルまで低下する。実施形態において、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与後の鼻及び喀痰ＥＰＸレベルは、健康で非喘息の対照対象における鼻及び喀痰ＥＰＸレベルのレベルまで低減される。実施形態において、正常な鼻ＥＰＸレベルは、総タンパク質の約１０ｎｇ／ｍｇ未満であるが、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息は、総タンパク質の約１０ｎｇ／ｍｇより大きい鼻ＥＰＸレベルを有すると診断され得る。いくつかの実施形態で

は、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を有する対象が治療され、誘導喀痰ＥＰＸレベルは、健康で非喘息の対照対象において観察されるレベルまで低下する。正常な誘導喀痰ＥＰＸレベルは、約２００ｎｇ／ｍＬ／ｇ回収喀痰未満であり得るが、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息は、約２００ｎｇ／ｍＬ／ｇ回収喀痰を超える誘導喀痰ＥＰＸレベルを有すると診断される。特定の実施形態では、約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約８９％の鼻ＥＰＸのレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、約１５０ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の処置は、約８３％の鼻ＥＰＸのレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約３６％の鼻ＥＰＸのレベルの減少をもたらす。

【００６８】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息は、尿中好酸球顆粒タンパク質のレベルが低下するように治療される。特定の実施形態では、好酸球顆粒タンパク質は、ＭＢＰ－１（好酸球主要塩基性タンパク質－１）、ＥＤＮ（好酸球由来神経毒、ＲＮａｓｅ－２）、ＥＣＰ（好酸球カチオン性タンパク質、ＲＮａｓｅ－３）、ＥＰＸ（好酸球ペルオキシダーゼ）、シャルコー－ライデン結晶タンパク質（Ｇａｌ－１０／ＣＬＣ）及びその組み合わせからなる群から選択される。

【００６９】

いくつかの実施形態では、血中好酸球の減少は、組織好酸球バイオマーカーの減少と相関する。いくつかの実施形態では、組織好酸球バイオマーカーは、ＩＬ－５、ＩＬ－１３、ＩＬ－３３、ＳＴ２（ＩＬ１ＲＬ１）、ＣＣＬ２、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＣＬ１１、ＣＣＬ１７、ＣＣＲ３、及びこれらの組み合わせを含む２型炎症関連メディエーターからなる群から選択される。好酸球の発達は、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－３、及びＩＬ－５などのβｃ関連サイトカインを含む様々なサイトカインによって支援され、これらは、血中好酸球の減少を評価するためのバイオマーカーとしても使用することができる。いくつかの実施形態では、血中好酸球の減少は、血中好酸球前駆体集団の減少に相関する。好酸球は、造血幹細胞（ＨＳＣ）に由来し、好酸球及び好塩基球の両方は、骨髄系前駆細胞に由来する。

【００７０】

いくつかの実施形態では、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療する方法は、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量を経口投与する工程を含み、血中好塩基球のレベルが減少する。

【００７１】

いくつかの実施形態では、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の重度の喘息を治療する方法は、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソール１日用量を経口投与する工程を含み、血中好塩基球のレベルが減少する。

【００７２】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、前記対象は、喘息増悪の頻度の低減、経口コルチコステロイドの使用の低減、吸入コルチコステロイドの使用の低減、長時間作用型ベータアゴニストの使用の低減、１秒間の平均努力肺活量（FEV_1）の改善、努力肺活量（ＦＶＣ）の改善、総肺活量に対する残気量の比率（ＲＶ／ＴＬＣ）の低下、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）のスコア改善、喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）のスコア改善、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア改善またはこれらの組合せからなる群から選択される測定値の１つ以上における改善を示す。

【００７３】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を有する対象は、過去１２ヶ月間に少なくとも１回の増悪または少なくとも２回の増悪を経験した。重度の喘息増悪は、全身性コルチコステロイドの使用及び／または入院及び／または医学的介入及

び／または救急部（ＥＤ）訪問を必要とする喘息の悪化と定義される。特定の実施形態では、医学的介入は、以下：１）１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ$_1$）がベースラインから２０％以上減少、２）ピーク呼気流量（ＰＥＦＲ）が２日連続でベースラインから３０％以上減少、または３）事象の医師評価による症状または他の臨床徴候の増悪、のうち少なくとも１つによって裏付けられた。少なくとも３日間連続して経口または静脈内全身性コルチコステロイドの使用を必要とする喘息症状の増加は、重度の喘息増悪の証拠とみなされる；ＩＭコルチコステロイド（長時間作用型）の場合、１回の投与で十分である。実施形態において、増悪は、少なくとも３日間経口／全身性コルチコステロイドの使用を必要とする喘息症状及び肺機能の悪化と定義される。実施形態において、経口コルチコステロイドを維持している対象にとって、経口／全身コルチコステロイドを必要とする増悪は、既存の用量の少なくとも２倍の経口／全身コルチコステロイドを、少なくとも３日間使用することと定義される。実施形態において、増悪の頻度は、８週間、１２週間、２４週間、２６週間、３６週間、または５２週間などの特定の定義された単位時間当たりの増悪の数として定義される。本明細書に記載の実施形態では、全身性コルチコステロイド（例えば、ＯＣＳ）の使用を必要とする増悪、並びに入院または救急室訪問をもたらす増悪が、それぞれ減少した。

【００７４】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、１年当たりの増悪の数の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、単位時間当たりのより少ない増悪、または次の後続の増悪間の時間の延長のいずれかによって測定される増悪の改善である。いくつかの実施形態では、増悪率は、年間２未満、年間１未満、または年間０であるように低減される。いくつかの実施形態では、最初の重度の喘息増悪までの時間が延長された。いくつかの実施形態では、最初の重度の喘息増悪までの時間は、前回の増悪から１年以内に発生しなかった。

【００７５】

いくつかの実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の重度の喘息の治療は、１年当たりの増悪の回数の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、単位時間当たりのより少ない増悪、または次の後続の増悪間の時間の延長のいずれかによって測定される増悪の改善である。いくつかの実施形態では、増悪率は、年間２未満、年間１未満、または年間０であるように低減される。いくつかの実施形態では、最初の重度の喘息増悪までの時間が延長された。いくつかの実施形態では、最初の重度の喘息増悪までの時間は、前回の増悪から１年以内に発生しなかった。

【００７６】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療すると、対象の年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率の改善がもたらされる。年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率は、喘息増悪の定義を拡張し、日記ベースのイベントと従来から定義されている重度の増悪とを組み合わせた測定値である。日記イベントは、ピーク呼気流量の悪化、発作治療薬の使用、および朝夕と夜間の覚醒を評価した喘息症状の客観的な測定に基づいている。悪化の定義は、少なくとも２日間連続してベースラインからの変化量（閾値）に達するか、少なくとも５日間にわたる全変数の悪化に加えて、少なくとも１つの変数が少なくとも２日間連続して閾値の基準に達するかのいずれかである。日記イベントの基準を満たすには、少なくとも２つの同時基準の悪化が必要である。

【００７７】

いくつかの実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって好酸球性表現型の重度の喘息を治療すると、対象の年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率の改善がもたらされる。年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率は、喘息増悪の定義を拡張し、日記ベースのイベントと従来から定義されている重度の増悪とを組み合わせ

た測定値である。日記イベントは、ピーク呼気流量の悪化、発作治療薬の使用、および朝夕と夜間の覚醒を評価した喘息症状の客観的な測定に基づいている。悪化の定義は、少なくとも２日間連続してベースラインからの変化量（閾値）に達するか、少なくとも５日間にわたる全変数の悪化に加えて、少なくとも１つの変数が少なくとも２日間連続して閾値の基準に達するかのいずれかである。日記イベントの基準を満たすには、少なくとも２つの同時基準の悪化が必要である。

【００７８】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療すると、経口コルチコステロイド用量の減少がもたらされる。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイド用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～約５０％低減される。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイドの用量は、ゼロまで低減される。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイドの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少される。本明細書に記載される実施形態では、経口コルチコステロイドの使用は、１日おきに減らされる。本明細書に記載される実施形態において、経口コルチコステロイドの用量の減少は、漸進的であり、医師の監督下で実施される。本明細書に記載の実施形態において、経口コルチコステロイドの用量及び頻度の減少は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。

【００７９】

いくつかの実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって好酸球性表現型の重度の喘息を治療すると、経口コルチコステロイド用量の減少がもたらされる。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイド用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～約５０％低減される。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイドの用量は、ゼロまで低減される。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイドの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少される。本明細書に記載される実施形態では、経口コルチコステロイドの使用は、１日おきに減らされる。本明細書に記載される実施形態において、経口コルチコステロイドの用量の減少は、漸進的であり、医師の監督下で実施される。本明細書に記載の実施形態において、経口コルチコステロイドの用量及び頻度の減少は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。

【００８０】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療すると、吸入コルチコステロイド用量の減少がもたらされる。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイド用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～約５０％低減される。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイドの用量は、ゼロまで低減される。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイドの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少される。本明細書に記載される実施形態では、吸入コルチコステロイドの使用は、週３回未満に低減される。本明細書に記載の実施形態において、吸入コルチコステロイドの用量の減少は、漸進的であり、医師の監督下で行われる。本明細書に記載の実施形態では、吸入コルチコステロイドの用量及び頻度の減少は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。

【００８１】

いくつかの実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって好酸球性表現型の重度の喘息を治療すると、吸入コルチコステロイド用量の減少がもたらされる。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイド用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～

約５０％低減される。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイドの用量は、ゼロまで低減される。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイドの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少される。本明細書に記載される実施形態では、吸入コルチコステロイドの使用は、週３回未満に低減される。本明細書に記載の実施形態において、吸入コルチコステロイドの用量の減少は、漸進的であり、医師の監督下で行われる。本明細書に記載の実施形態では、吸入コルチコステロイドの用量及び頻度の減少は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。

【００８２】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療すると、長時間作用型ベータアゴニスト用量の低減がもたらされる。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニスト用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～約５０％低減される。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの用量は、ゼロに低減される。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少される。本明細書に記載される実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの使用は、１日１回未満に低減される。本明細書に記載される実施形態において、長時間作用型ベータアゴニストの用量の減少は、漸進的であり、医師の監督下で実施される。本明細書に記載の実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの用量及び頻度の低減は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。

【００８３】

いくつかの実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって好酸球性表現型の重度の喘息を治療すると、長時間作用型ベータアゴニスト用量の減少がもたらされる。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニスト用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～約５０％低減される。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの用量は、ゼロに低減される。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少される。本明細書に記載される実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの使用は、１日１回未満に低減される。本明細書に記載される実施形態において、長時間作用型ベータアゴニストの用量の減少は、漸進的であり、医師の監督下で実施される。本明細書に記載の実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの用量及び頻度の低減は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。

【００８４】

本明細書に記載の実施形態は、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療方法であって、デクスプラミペキソールの約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を経口投与する工程を含み、肺機能が改善される方法に関するものである。肺機能は、肺活量測定を行うことによって測定され、これは、１秒間の努力肺活量（FEV_1）、呼気の最初の１秒間で移動した空気の体積を測定するものであり、これは喘息のよく知られた尺度である。努力肺活量（ＦＶＣ）は、努力肺活量（ＦＥＶ）検査全体の間に吐き出された空気の総量である。FEV_1／ＦＶＣ比は、空気捕捉などのプロセスとは無関係に、気管支収縮のより具体的な測定値を提供する可能性のある計算された測定値である。肺機能検査は、気管支拡張前（気管支拡張薬がすべてなくなるまで十分な時間を置いた後）または気管支拡張後、通常はアルブテロールなどの短時間作用型気管支拡張薬を吸入してから１５～３０分後に検査することが可能である。気管支拡張薬の可逆性（ＢＤＲ）は、気管支拡張薬の投与前後のFEV_1を分析し、その変化を絶対値（ｍｌ）と変化率の両方で計算し評価するものである。

【００８５】
本明細書に記載の実施形態は、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の重度の喘息を治療する方法であって、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールを１日用量経口投与する工程を含み、肺機能が改善される方法に関するものである。肺機能は、肺活量測定を行うことによって測定され、これは、１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ$_1$）、呼気の最初の１秒間で移動した空気の体積を測定するものであり、これは喘息のよく知られた尺度である。努力肺活量（ＦＶＣ）は、努力肺活量（ＦＥＶ）検査全体の間に吐き出された空気の総量である。ＦＥＶ$_1$／ＦＶＣ比は、空気捕捉などのプロセスとは無関係に、気管支収縮のより具体的な測定値を提供する可能性のある計算された測定値である。肺機能検査は、気管支拡張前（気管支拡張薬がすべてなくなるまで十分な時間を置いた後）または気管支拡張後、通常はアルブテロールなどの短時間作用型気管支拡張薬を吸入してから１５～３０分後に検査することが可能である。気管支拡張薬の可逆性（ＢＤＲ）は、気管支拡張薬の投与前後のＦＥＶ$_1$を分析し、その変化を絶対値（ｍｌ）と変化率の両方で計算し評価するものである。

【００８６】
本明細書に記載の実施形態は、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療する方法であって、デクスプラミペキソールの約７５ｍｇ～約３００ｍｇの日用量を経口投与する工程を含み、ＦＥＶ$_1$が改善される、方法に関するものである。特定の実施形態では、対象は、ベースラインで約１．９Ｌ～約２．２Ｌのベースラインｆ ＥＶ$_1$を有し、これは正常／予測から約６０％の減少である。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ$_1$は、約５％～約２０％増加する。より好ましくは、ＦＥＶ$_1$は、約１０％～約２０％増加する。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ$_1$の体積は、約１５０ｍｌ～約３００ｍｌ増加する。より好ましくは、ＦＥＶ$_1$は、約２００ｍｌ～約３００ｍｌ増加する。

【００８７】
本明細書に記載の実施形態は、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の重度の喘息を治療する方法であって、デクスプラミペキソール約１５０ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を経口投与する工程を含み、ＦＥＶ$_1$が改善される、方法に関するものである。特定の実施形態では、対象は、ベースラインで約１．９Ｌ～約２．２Ｌのベースラインｆ ＥＶ$_1$を有し、これは正常／予測から約６０％の減少である。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ$_1$は、約５％～約２０％増加する。より好ましくは、ＦＥＶ$_1$は、約１０％～約２０％増加する。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ$_1$の体積は、約１５０ｍｌ～約３００ｍｌ増加する。より好ましくは、ＦＥＶ$_1$は、約２００ｍｌ～約３００ｍｌ増加する。

【００８８】
いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約１２週間、約８週間、約６週間、約４週間、約３週間、または約２週間でＦＥＶ$_1$の体積の増加をもたらす。

【００８９】
いくつかの実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約１２週間、約８週間、約６週間、約４週間、約３週間、または約２週間でＦＥＶ$_1$の体積の増加をもたらす。

【００９０】
本明細書に記載の実施形態は、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療する方法であって、デクスプラミペキソールの約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を経口投与する工程を含み、ＦＶＣが改善される、方法に関するものである。特定の実施形態では、対象は、ベースラインで約３．０Ｌ～約３．３Ｌのベースラインｆ ＶＣを有し、これは正常／予測から約７４％～８０％の減少である。いくつかの実施形態では、ＦＶＣは約２％～約１２％増加する。より好ましくは、ＦＶＣは、約８

％～約１２％増加する。いくつかの実施形態では、ＦＶＣの体積は、約２０ｍｌ～約４５０ｍｌ増加する。より好ましくは、ＦＶＣの体積は、約２００ｍｌ～約４５０ｍｌ増加する。

【００９１】

本明細書に記載される実施形態は、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の重度の喘息の治療方法であって、デクスプラミペキソールの約１５０ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を経口投与する工程を含み、ＦＶＣが改善される、方法に関するものである。特定の実施形態では、対象は、ベースラインで約３．０Ｌ～約３．３Ｌのベースラインｆ ＦＶＣを有し、これは、正常／予測からの約７４％～８０％の減少である。いくつかの実施形態では、ＦＶＣは約２％～約１２％増加する。より好ましくは、ＦＶＣは、約８％～約１２％増加する。いくつかの実施形態では、ＦＶＣの容積は、約２０ｍｌ～約４５０ｍｌ増加する。より好ましくは、ＦＶＣの体積は、約２００ｍｌ～約４５０ｍｌ増加する。

【００９２】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約１２週間、約８週間、約６週間、約４週間、約３週間、または約２週間でＦＶＣの体積の増加をもたらす。

【００９３】

いくつかの実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の重度の喘息の治療は、約１２週間、約８週間、約６週間、約４週間、約３週間、または約２週間でＦＶＣの体積の増加をもたらす。

【００９４】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療すると、朝のピーク呼気流量（ＰＥＦ）が増加する。ピークフローゾーンとは、ピークフローメーターで測定される領域のことである。ピークフローゾーンの目的は、コントロールされていない喘息の初期症状を示すことである。グリーンゾーンは、対象のピークフロー最高値の８０％～１００％である。イエローゾーンは、対象のピークフロー最高値の５０％～８０％である。このゾーンの測定値は、大きな気道が狭まり始めている徴候であり、対象は咳、疲労感、息切れ、または胸の圧迫感などの軽い症状を持ち始めるかもしれない。レッドゾーンは、対象の最高ピークフロー測定値の５０％未満である。このゾーンの測定値は、大きな気道の重度の狭窄を意味し、これは医学的緊急事態である。いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療すると、朝のピーク呼気流を測定する際に対象がグリーンゾーンに留まることができるようになる。

【００９５】

いくつかの実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって好酸球性表現型の重度の喘息を治療すると、朝のピーク呼気流量（ＰＥＦ）が増加することになる。ピークフローゾーンとは、ピークフローメーターで測定される領域のことである。ピークフローゾーンの目的は、コントロールされていない喘息の初期症状を示すことである。グリーンゾーンは、対象のピークフロー最高値の８０％～１００％である。イエローゾーンは、対象のピークフロー最高値の５０％～８０％である。このゾーンの測定値は、大きな気道が狭まり始めている徴候であり、対象は咳、疲労感、息切れ、または胸の圧迫感などの軽い症状を持ち始めるかもしれない。レッドゾーンは、対象の最高ピークフロー測定値の５０％未満である。このゾーンの測定値は、大きな気道の重度の狭窄を意味し、これは医学的緊急事態である。いくつかの実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって好酸球性表現型の重度の喘息を治療すると、朝のピーク呼気流を測定する際に対象がグリーンゾーンに留まることができるようになる。

【００９６】

気道の炎症は、ＦｅＮＯ検査（呼気中一酸化窒素分画濃度測定法）により評価すること

も可能であり、ゆっくりと吐き出した空気の中の一酸化窒素の濃度をｐｐｂで測定する。呼気中の一酸化窒素濃度が正常値より高いと、一般に気道が炎症を起こしていることを意味し、喘息の徴候となる。子どもで約２０ｐｐｂ未満、成人で約２５ｐｐｂ未満が正常値とされている。子どもで約３５ｐｐｂ、成人で約５０ｐｐｂを超えると、異常と見なされる。

【００９７】

本明細書に記載の実施形態は、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療方法であって、デクスプラミペキソールの約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を経口投与する工程を含み、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息がコントロールされる、方法に関する。喘息がコントロールされているかどうかを評価するために、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）、及び／または喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）を使用することができる。特定の実施形態では、対象は、ＡＣＱで約１．９～約２．３のベースラインスコア、及びＡＱＬＱで約４．５～約５．４のベースラインスコアを有していた。

【００９８】

本明細書に記載の実施形態は、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の重度の喘息の治療方法であって、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの日用量を経口投与する工程を含み、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息がコントロールされる、方法に関する。喘息がコントロールされているかどうかを評価するために、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）、及び／または喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）を使用することができる。特定の実施形態では、対象は、ＡＣＱで約１．９～約２．３のベースラインスコア、及びＡＱＬＱで約４．５～約５．４のベースラインスコアを有していた。

【００９９】

良好にコントロールされた喘息のＡＣＱカットオフは約０．７５のスコアであり、コントロールされていない喘息のＡＣＱカットオフは約≧１．５のスコアである。≧０．５のＡＣＱスコアの変化は、臨床的に有意であるとみなされる。本明細書に記載される実施形態では、対象は、少なくとも０．５ポイントのＡＣＱスコアの変化を有する。本明細書に記載される実施形態では、対象は、ＡＣＱのスコアの改善を有し、スコアは０．７５以下である。

【０１００】

喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）を使用すると、１９未満のスコアは、個人の喘息が十分にコントロールされていない可能性を示し、１５未満のスコアは、個人の喘息が非常に十分にコントロールされていない可能性を示す。本明細書に記載される実施形態では、対象は、少なくとも０．５ポイントのＡＣＴスコアの変化を有する。本明細書に記載の実施形態では、対象は、喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）のスコアの改善を有し、スコアは１９より大きい。

【０１０１】

ＡＱＬＱは、喘息の患者にとって最も重要な機能障害を測定するために設計された３２項目の喘息専用質問紙である。ＡＱＬＱの３２の質問は、活動制限、症状、感情機能、環境刺激の４つのドメインに分かれている。各質問は均等に重み付けされている。ＡＱＬＱの総合スコアは、３２の質問それぞれに対する回答の平均値であり、１～７の範囲である。スコア７．０は、患者が喘息による障害を有しないことを示し、スコア１．０は、重度の障害を示す。本明細書に記載の実施形態は、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療方法であって、デクスプラミペキソールの約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を経口投与する工程を含み、前記対象のＱＯＬが改善される方法に関する。本明細書に記載の実施形態は、それを必要とするヒト対象における好酸球性表現型の重度の喘息の治療方法であって、デクスプラミペキソールの約１５０ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を経口投与する工程を含み、対象のＱＯＬが改善される方法に関する。喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）は、個人のＱＯＬを評価するために使用すること

ができ、スコアは１～７の範囲であり、より高いスコアはより良いＱＯＬを示す。本明細書に記載される実施形態では、対象は、少なくとも０．５ポイントのＡＱＬＱスコアの変化を有する。本明細書に記載される実施形態では、対象は、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコアの改善を有し、スコアは３．５より大きい。

【０１０２】

本明細書に記載される実施形態において、対象は、セントジョージ呼吸器質問票のスコアの改善を有する。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、対象の全病的状態の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、対象の全体的な死亡リスクの改善をもたらす。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型の重度の喘息の治療は、対象の全病的状態の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって好酸球性表現型の重度の喘息を治療することは、対象の全体的な死亡リスクの改善をもたらす。

【０１０５】

血液学的レスポンダー

【０１０６】

実施形態は、血液学的レスポンダーヒト対象に、血液学的レスポンダーヒト対象の好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療する方法であって、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の１日用量を経口投与する工程を含み、前記血液学的レスポンダーヒト対象は、既に少なくとも２つの喘息薬を服用しているものであり、それによって血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療し、および、FEV_1を少なくとも１５０ｍｌまたは少なくとも５％改善する、方法に関する。特定の実施形態では、前記血液学的レスポンダーヒト対象は、デクスプラミペキソールによる治療の約４週目までに、FEV_1の改善を経験する。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、血液学的レスポンダーヒト対象は、１００細胞／μｌ未満への絶対好酸球数の減少を有する。

【０１０８】

吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）は、ベクロメタゾン、フルチカゾン、シクレソニド、モメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。吸入コルチコステロイドは、中高用量吸入コルチコステロイドまたは高用量ＩＣＳであってもよい。長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）は、硫酸アルブテロール、フマル酸ホルモテロール、サルメテロール、キシナフォ酸サルメテロール、酒石酸アルフォルモテロール、オロダテロール、ビランテロール、インダカテロール、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。対象が服用している吸入コルチコステロイドの量は、低用量、中用量、または高用量であってもよい。

【０１０９】

本明細書に記載の実施形態において、血液学的レスポンダーヒト対象は、酢酸コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される経口コルチコステロイド（ＯＣＳ）をさらに摂取していてもよい。維持用経口コルチコステロイド（ＯＣＳ）（１日当たり最大１０ｍｇのプレドニゾンまたは同等物）。本明細書に記載の実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、ウメクリジニウム、アクリジニウム、ギコピロニウム、グリコピロレ

ート、チオトロピウム、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト（ＬＡＭＡ）をさらに摂取していてもよい。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、１８歳以上である。いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、１２歳～約１７歳である。いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、約６歳～約１１歳である。いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、約２歳～約５歳である。本明細書に記載される実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、成人または青年である。本明細書に記載される実施形態では、青年は、１２歳から１８歳までである。本明細書に記載される実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、１８歳未満である。本明細書に記載される実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、１２歳未満の子どもである。本明細書に記載される実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、１８歳以上である。本明細書に記載の実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、１８歳～７５歳の間である。本明細書に記載される実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、１２歳～７５歳の間である。本明細書に記載される実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、１２歳以上である。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、前記血液学的レスポンダーヒト対象は、１秒間の努力肺活量（$ＦＥＶ_1$）、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される測定値の改善を示す。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、対象は、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、咽頭好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好塩基球のレベル、血中好酸球前駆体集団のレベル、呼気中一酸化窒素濃度の分量及びこれらの組み合わせからなる群から選択される症状の減少を有する。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、対象は喘息増悪の頻度の減少において改善を示す。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、対象は、１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ１）、努力肺活量（ＦＶＣ）、年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率、朝のピーク呼気流量（ＰＥＦ）、喘息制御質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、セントジョージ呼吸器質問票のスコア及びその組み合わせからなる群から選択される測定値の改善を示している。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、対象は、最初の増悪までの時間、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好酸球のレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状の１つ以上における減少を有している。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、血液学的レスポンダーヒト対象は、絶対血中好酸球のレベル、組織好酸球のレベル、気道の粘液栓の量、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状の１つ以上における低減を有する。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日

用量の経口投与による血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに、末梢血中の好酸球レベルが１マイクロリットルあたり３００細胞未満まで減少することをもたらす。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに末梢血中の好酸球レベルが１マイクロリットルあたり２５０細胞未満まで減少することをもたらす。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに、末梢血中の好酸球レベルが１マイクロリットルあたり２００細胞未満まで減少することをもたらす。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による血液学的レスポンダーヒト対象の好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに、末梢血中の好酸球レベルが１マイクロリットルあたり１５０細胞未満まで減少することをもたらす。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに、末梢血中の好酸球レベルが１マイクロリットルあたり１００細胞未満まで減少することをもたらす。

【０１２２】

一部の実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、少なくとも約９０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、少なくとも約５０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約８０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約１５０ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約７０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約６０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。

【０１２３】

一部の実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の重度の喘息の治療は、少なくとも約９０％の絶対血好酸球のレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の重度の喘息の治療は、少なくとも約５０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約３００ｍｇのデ

クスプラミペキソールの１日用量の投与による血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の重度の喘息の治療は、約８０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約１５０ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の重度の喘息の治療は、約７０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の重度の喘息の治療は、約６０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。

【０１２４】

一部の実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、組織中の好酸球のレベルの低下をもたらす。特定の実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、肺組織、鼻組織、骨髄、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない組織における好酸球のレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、組織中の好酸球のレベルは、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または１００％減少される。特定の実施形態では、レベルは正常まで低減される。特定の実施形態では、レベルは、検出レベル内でゼロに減少される。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療すると、気道の粘液栓の量の減少がもたらされる。理論に拘束されることを望まないが、粘液栓は、重度の喘息における慢性的な気流閉塞に寄与し、好酸球は、システインチオール基を酸化する活性酸素種を生成する好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）を放出し、これがムチンタンパク質の架橋につながり、粘液をより硬くして気管支（気道）における粘液栓形成を促進させる。本明細書に記載の実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソール、またはその薬学的に許容される塩の１日用量を経口投与すると、組織好酸球のレベルが低下するので、気道好酸球過酸化酵素が減少し、その結果、気道の粘液栓の量が減少し、その全てが肺機能の改善及び運動耐性の向上につながる。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療されるものであり、誘導喀痰好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）、鼻好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）、または咽頭好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）の濃度が低下する。好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）は、好酸球が特異的に分泌する顆粒タンパク質で、酵素免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）を用いて検出および定量することができる。ＥＰＸは、粘膜スワブまたは喀痰試料から測定される。いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、鼻のＥＰＸレベルが正常レベルまで低下する。実施形態において、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与後の鼻および喀痰ＥＰＸレベルは、健康で非喘息の対照対象における鼻および喀痰ＥＰＸレベルのレベルまで低減される。実施形態において、正常な鼻ＥＰＸレベルは、総タンパク質の約１０ｎｇ／ｍｇ未満であるが、血液学的レスポンダーヒト対象として同定された好酸球性表現型の中等度から重度の喘息は、総タンパク質の約１０ｎｇ／ｍｇを超える鼻ＥＰＸレベルを有すると診断され得る。いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、誘導喀痰ＥＰＸレベルは、健康で非喘息の対照対象において観察されるレベルまで減少する。正常な誘導喀痰ＥＰＸレベルは、約２００ｎｇ／ｍＬ／ｇ回収喀痰未満であり得るが、血液学的レスポンダーヒト対象として特定される好酸球性表現型の中等度から重度の喘息は、約２００ｎｇ／ｍＬ／ｇ回収喀痰を超える誘導喀痰ＥＰＸレベルを有すると診断される。特定の実施形態では、約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による血液学的レスポンダーヒト対象における好酸

球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約８９％の鼻ＥＰＸのレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、約１５０ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約８３％の鼻ＥＰＸのレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約３６％の鼻ＥＰＸのレベルの減少をもたらす。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息は、尿中好酸球顆粒タンパク質のレベルが低下するように治療される。特定の実施形態では、好酸球顆粒タンパク質は、ＭＢＰ－１（好酸球主要塩基性タンパク質－１）、ＥＤＮ（好酸球由来神経毒、ＲＮａｓｅ－２）、ＥＣＰ（好酸球カチオン性タンパク質、ＲＮａｓｅ－３）、ＥＰＸ（好酸球ペルオキシダーゼ）、シャルコー－ライデン結晶タンパク質（Ｇａｌ－１０／ＣＬＣ）及びその組み合わせからなる群から選択される。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、血中好酸球の減少は、組織好酸球バイオマーカーの減少と相関する。いくつかの実施形態では、組織好酸球バイオマーカーは、ＩＬ－５、ＩＬ－１３、ＩＬ－３３、ＳＴ２（ＩＬ１ＲＬ１）、ＣＣＬ２、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＣＬ１１、ＣＣＬ１７、ＣＣＲ３、及びこれらの組み合わせを含む２型炎症関連メディエーターからなる群から選択される。好酸球の発達は、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－３、及びＩＬ－５などのβｃ関連サイトカインを含む様々なサイトカインによって支援され、これらは、血中好酸球の減少を評価するためのバイオマーカーとしても使用することができる。いくつかの実施形態では、血中好酸球の減少は、血中好酸球前駆体集団の減少に相関する。好酸球は、造血幹細胞（ＨＳＣ）に由来し、好酸球及び好塩基球の両方は、骨髄系前駆細胞に由来する。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療する方法は、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソール１日用量を経口投与する工程を含み、血中好塩基球のレベルが減少する。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、前記血液学的レスポンダーヒト対象は、喘息増悪の頻度の減少、経口コルチコステロイドの使用量の減少、吸入コルチコステロイドの使用量の減少、長時間作用型ベータアゴニストの使用量の減少、１秒間の平均努力肺活量（ＦＥＶ）の改善、努力肺活量（ＦＶＣ）の改善、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）のスコア改善、喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）のスコア改善、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア改善またはそれらの組合せからなる群から選択される１つ以上の測定値における改善を示す。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を有する対象は、過去１２ヶ月間に少なくとも１回または少なくとも２回の増悪を経験した。重度の喘息増悪は、全身性コルチコステロイドの使用及び／または入院及び／または医学的介入及び／または救急部（ＥＤ）訪問を必要とする喘息の悪化と定義される。特定の実施形態では、医学的介入は、以下：１）１秒間の努力肺活量（FEV_1）がベースラインから２０％以上減少、２）ピーク呼気流量（ＰＥＦＲ）が２日連続でベースラインから３０％以上減少、または３）事象の医師評価による症状または他の臨床徴候の増悪、のうち少なくとも１つによって裏付けられた。全身性コルチコステロイドの使用は、静脈内経路または経口経路の場合、少なくとも３日間連続して服用すれば、重度の喘息増悪の証拠とみなされる；ＩＭ経路の場合、１回の服用で十分である。実施形

態において、増悪は、少なくとも３日間経口／全身性コルチコステロイドの使用を必要とする喘息症状及び肺機能の悪化と定義される。実施形態において、経口コルチコステロイドを維持している対象にとって、経口／全身コルチコステロイドを必要とする増悪は、既存の用量の少なくとも２倍の経口／全身コルチコステロイドを、少なくとも３日間使用することと定義される。実施形態において、増悪の頻度は、８週間、１２週間、２４週間、２６週間、３６週間、または５２週間などの特定の定義された単位時間当たりの増悪の数として定義される。本明細書に記載の実施形態では、全身性コルチコステロイド（例えば、ＯＣＳ）の使用を必要とする増悪、並びに入院または救急室訪問をもたらす増悪が、それぞれ減少した。いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、１年当たりの増悪の数の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、単位時間当たりのより少ない増悪、または次の後続の増悪間の時間の延長のいずれかによって測定される増悪の改善である。いくつかの実施形態では、増悪率は、年間２未満、年間１未満、または年間０であるように低減される。いくつかの実施形態では、最初の重度の喘息増悪までの時間が延長された。いくつかの実施形態では、最初の重度の喘息増悪までの時間は、前回の増悪から１年以内に発生しなかった。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与により、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療すると、対象の年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率が改善される。年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率は、喘息増悪の定義を拡張し、日記ベースのイベントと従来から定義されている重度の増悪を組み合わせた測定値である。日記イベントは、ピーク呼気流量の悪化、発作治療薬の使用、および朝夕と夜間の覚醒を評価した喘息症状の客観的な測定に基づいている。悪化の定義は、少なくとも２日間連続してベースラインからの変化量（閾値）に達するか、少なくとも５日間にわたる全変数の悪化に加えて、少なくとも１つの変数が少なくとも２日間連続して閾値の基準に達するかのいずれかである。日記イベントの基準を満たすには、少なくとも２つの同時の基準の悪化が必要である。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療すると、経口コルチコステロイド用量の減少がもたらされる。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイド用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～約５０％低減される。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイドの用量は、ゼロまで低減される。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイドの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少される。本明細書に記載される実施形態では、経口コルチコステロイドの使用は、１日おきに減らされる。本明細書に記載される実施形態において、経口コルチコステロイドの用量の減少は、漸進的であり、医師の監督下で実施される。本明細書に記載の実施形態において、経口コルチコステロイドの用量及び頻度の減少は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療すると、吸入コルチコステロイド用量の減少がもたらされる。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイド用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～約５０％低減される。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイドの用量は、ゼロまで低減される。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイドの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少さ

れる。本明細書に記載される実施形態では、吸入コルチコステロイドの使用は、週３回未満に低減される。本明細書に記載の実施形態において、吸入コルチコステロイドの用量の減少は、漸進的であり、医師の監督下で行われる。本明細書に記載の実施形態では、吸入コルチコステロイドの用量及び頻度の減少は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療すると、長時間作用型ベータアゴニスト用量の低減がもたらされる。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニスト用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～約５０％低減される。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの用量は、ゼロに低減される。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少される。本明細書に記載される実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの使用は、１日１回未満に低減される。本明細書に記載される実施形態において、長時間作用型ベータアゴニストの用量の減少は、漸進的であり、医師の監督下で実施される。本明細書に記載の実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの用量及び頻度の低減は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。

【０１３６】

本明細書に記載の実施形態は、血液応答者ヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療方法であって、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量を経口投与する工程を含み、肺機能が改善される方法に関するものである。肺機能は、肺活量測定を行うことによって測定され、これは、１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ$_1$）、呼気の最初の１秒間で移動した空気の体積を測定するものであり、これは喘息のよく知られた尺度である。努力肺活量（ＦＶＣ）は、努力肺活量（ＦＥＶ）検査全体の間に吐き出された空気の総量である。ＦＥＶ$_1$／ＦＶＣ比は、空気捕捉などのプロセスとは無関係に、気管支収縮のより具体的な測定値を提供する可能性のある計算された測定値である。肺機能検査は、気管支拡張前（気管支拡張薬がすべてなくなるまで十分な時間を置いた後）または気管支拡張後、通常はアルブテロールなどの短時間作用型気管支拡張薬を吸入してから１５～３０分後に検査することが可能である。気管支拡張薬の可逆性（ＢＤＲ）は、気管支拡張薬の投与前後のＦＥＶ$_1$を分析し、その変化を絶対値（ｍｌ）と変化率の両方で計算し評価するものである。

【０１３７】

本明細書に記載の実施形態は、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療方法であって、デクスプラミペキソール約７５ｍｇ～約３００ｍｇの日用量を経口投与する工程を含み、ＦＥＶ$_1$が改善される、方法に関するものである。特定の実施形態では、対象は、ベースラインで約１．９Ｌ～約２．２Ｌのベースラインｆｅｖ$_1$を有し、これは正常／予測から約６０％の減少である。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ$_1$は、約５％～約２０％増加する。より好ましくは、ＦＥＶ$_1$は、約１０％～約２０％増加する。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ$_1$の体積は、約１５０ｍｌ～約３００ｍｌ増加する。より好ましくは、ＦＥＶ$_1$は、約２００ｍｌ～約３００ｍｌ増加する。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による、血液学的レスポンダーヒト対象の好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約１２週間、約８週間、約６週間、約４週間、約３週間、または約２週間でＦＥＶ$_1$の体積の増加をもたらす。

【０１３９】

本明細書に記載の実施形態は、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型

の中等度から重度の喘息の治療方法であって、デクスプラミペキソール約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を経口投与する工程を含み、ＦＶＣが改善される、方法に関するものである。特定の実施形態では、対象は、ベースラインで約３．０Ｌ～約３．３Ｌのベースライン ＦＶＣを有し、これは正常／予測から約７４％～８０％の減少である。いくつかの実施形態では、ＦＶＣは約２％～約１２％増加する。より好ましくは、ＦＶＣは、約８％～約１２％増加する。いくつかの実施形態では、ＦＶＣの体積は、約２０ｍｌ～約４５０ｍｌ増加する。より好ましくは、ＦＶＣの体積は、約２００ｍｌ～約４５０ｍｌ増加する。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、約１２週間、約８週間、約６週間、約４週間、約３週間、または約２週間でＦＶＣの体積の増加をもたらす。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療すると、朝のピーク呼気流量（ＰＥＦ）が増加する。ピークフローゾーンとは、ピークフローメーターで測定される領域のことである。ピークフローゾーンの目的は、コントロールされていない喘息の初期症状を示すことである。グリーンゾーンは、対象のピークフロー最高値の８０％～１００％である。イエローゾーンは、対象のピークフロー最高値の５０％～８０％である。このゾーンの測定値は、大きな気道が狭まり始めている徴候であり、対象は咳、疲労感、息切れ、または胸の圧迫感などの軽い症状を持ち始めるかもしれない。レッドゾーンは、対象の最高ピークフロー測定値の５０％未満である。このゾーンの測定値は、大きな気道の重度の狭窄を意味し、これは医学的緊急事態である。いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療すると、朝のピーク呼気流を測定する際に対象がグリーンゾーンに留まることができるようになる。

【０１４２】

気道の炎症は、ＦｅＮＯ検査（呼気中一酸化窒素分画濃度測定法）により評価することも可能であり、ゆっくりと吐き出した空気の中の一酸化窒素の濃度をｐｐｂで測定する。呼気中の一酸化窒素濃度が正常値より高いと、一般に気道が炎症を起こしていることを意味し、喘息の徴候となる。子どもで約２０ｐｐｂ未満、成人で約２５ｐｐｂ未満が正常値とされている。子どもで約３５ｐｐｂ、成人で約５０ｐｐｂを超えると、異常と見なされる。

【０１４３】

本明細書に記載の実施形態は、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療方法であって、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量を経口投与する工程を含み、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息は、コントロールされる、方法に関する。喘息がコントロールされているかどうかを評価するために、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）、及び／または喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）を使用することができる。特定の実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、ＡＣＱで約１．９～約２．３のベースラインスコア、及びＡＱＬＱで約４．５～約５．４のベースラインスコアを有していた。

【０１４４】

コントロールされた喘息のＡＣＱカットオフは約０．７５のスコアであり、コントロールされていない喘息のＡＣＱカットオフは約≧１．５のスコアである。≧０．５のＡＣＱスコアの変化は、臨床的に有意であるとみなされる。本明細書に記載される実施形態では、対象は、少なくとも０．５ポイントのＡＣＱスコアの変化を有する。本明細書に記載される実施形態では、対象は、ＡＣＱのスコアの改善を有し、スコアは０．７５以下である

。

【０１４５】

喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）を使用すると、１９未満のスコアは、個人の喘息が十分にコントロールされていない可能性を示し、１５未満のスコアは、個人の喘息が非常に十分にコントロールされていない可能性を示す。本明細書に記載される実施形態では、対象は、少なくとも０．５ポイントのＡＣＴスコアの変化を有する。本明細書に記載の実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）のスコアの改善を有し、スコアは１９より大きい。

【０１４６】

ＡＱＬＱは、喘息の患者にとって最も重要な機能障害を測定するために設計された３２項目の喘息専用質問紙である。ＡＱＬＱの３２の質問は、活動制限、症状、感情機能、環境刺激の４つのドメインに分かれている。各質問は均等に重み付けされている。ＡＱＬＱの総合スコアは、３２の質問それぞれに対する回答の平均値であり、１～７の範囲である。スコア７．０は、患者が喘息による障害を有しないことを示し、スコア１．０は、重度の障害を示す。本明細書に記載の実施形態は、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療方法であって、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量を経口投与する工程を含み、対象のＱＯＬが改善される方法に関する。喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）は、個人のＱＯＬを評価するために使用することができ、スコアは１～７の範囲であり、より高いスコアはよりＱＯＬが良好であることを示す。本明細書に記載される実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、少なくとも０．５ポイントのＡＱＬＱスコアの変化を有する。本明細書に記載の実施形態では、血液学的レスポンダーヒト対象は、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコアの改善を有し、そのスコアは３．５より大きい。

【０１４７】

本明細書に記載の実施形態において、血液学的レスポンダーヒト対象は、セントジョージ呼吸器質問票のスコアの改善を有する。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による、血液学的レスポンダーヒト対象の好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、対象の全病的状態の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による、血液学的レスポンダーヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息の治療は、対象の全体的な死亡リスクの改善をもたらす。

【０１４９】

十分にコントロールされていない軽度、中等度および重度の喘息

【０１５０】

実施形態は、ヒト対象における好酸球性表現型の十分にコントロールされていない軽度、中等度、または重度の喘息を治療するための方法であって、十分にコントロールされていない喘息ヒト対象に、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の１日用量を経口投与する工程を含み、十分にコントロールされていない喘息ヒト対象は、既に少なくとも２つの喘息薬を服用しているものであり、それによって十分にコントロールされていない喘息ヒト対象の好酸球性表現型の軽度、中等度、および重度の喘息を治療する、方法に関する。

【０１５１】

一部の実施形態では、好酸球性表現型の十分にコントロールされていない中等度から重度の喘息ヒト対象は、Ｇｌｏｂａｌ Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅ ｆｏｒ Ａｓｔｈｍａ（ＧＩＮＡ）ステップ３～５の持続性喘息で、少なくとも長時間作用型ベータアゴニストと組み合わせた低用量の吸入コルチコステロイドを必要とし、１２ヶ月以上喘息の医師の診断があり、０．３０ｘ１０^{9}細胞／Ｌ以上のＡＥＣ上昇した対象である、と定義されている。いくつかの実施形態では、好酸球性表現型の十分にコントロールされていない中等度か

ら重度の喘息は、実施例２の包含基準及び除外基準（段落［０１７９］、［０１８１］、及び［０１８２］）により定義される。いくつかの実施形態では、好酸球性表現型の十分にコントロールされていない重度の喘息ヒト対象は、実施例４の包含基準及び除外基準によって定義される（表１５）。好ましい実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分に制御されていない軽度の喘息患者は、必要に応じて（毎日ではない）喘息治療を必要とする、または毎日低用量ＩＣＳ治療を行わない、ＡＣＱスコア≧１．５、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される１つ以上の以下の基準を示す。好ましい実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分に制御されていない中等度の喘息患者は、毎日の低用量ＩＣＳ＋ＬＡＢＡまたは他の長期管理治療薬を必要とすること、ＡＣＱスコア≧１．５、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される１つ以上の以下の基準を示す。好ましい実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分に制御されていない重度の喘息患者は、最低１日の中用量ＩＣＳ＋ＬＡＢＡ治療を必要とすること、１年に２回以上の喘息増悪、ＡＣＱスコア≧１．５、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される１つ以上の以下の基準を示す。

【０１５２】

吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）は、ベクロメタゾン、フルチカゾン、シクレソニド、モメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。吸入コルチコステロイドは、中高用量吸入コルチコステロイドまたは高用量ＩＣＳであってもよい。長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）は、硫酸アルブテロール、フマル酸ホルモテロール、サルメテロール、キシナフォ酸サルメテロール、酒石酸アルフォルモテロール、オロダテロール、ビランテロール、インダカテロール、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。対象が服用している吸入コルチコステロイドの量は、低用量、中用量、または高用量であってよい。低用量ＩＣＳは、約１００μｇ～約２００μｇベクロメタゾン、約３２０μｇフルニソリド、製剤に依存する約８８μｇ～約３００μｇフルチカゾン、約２００μｇモメタゾン、約２００μｇ～約４００μｇブデソニド、および約８０μｇ～約１６０μｇシクレソニドを指す。中用量ＩＣＳは、約３００μｇ～約４００μｇベクロメタゾン、約３２０μｇ～約６４０μｇフルニソリド、製剤に依存する約３００μｇ～約５００μｇフルチカゾン、約４００μｇモメタゾン、約６００μｇ～約１２００μｇブデソニド、および約２４０μｇ～約３２０μｇシクレソニドを指す。高用量ＩＣＳは、約４０μｇを超えるベクロメタゾン、約６４０μｇを超えるフルニソリド、製剤に依存する約５００μｇを超えるフルチカゾン、約４００μｇを超えるモメタゾン、約１２００μｇを超えるブデソニド、および約４００μｇ～約６４０μｇのシクレソニドを指す。

【０１５３】

本明細書に記載の実施形態において、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息患者は、酢酸コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン及びそれらの組み合わせからなる群から選択される経口コルチコステロイド（ＯＣＳ）をさらに摂取していてもよい。維持用経口コルチコステロイド（ＯＣＳ）（１日当たり最大１０ｍｇのプレドニゾンまたは同等物）。本明細書に記載の実施形態において、好酸球性表現型対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者は、ウメクリジニウム、アクリジニウム、ギコピロニウム、グリコピロレート、チオトロピウム、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト（ＬＡＭＡ）をさらに摂取していてもよい。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息患者は、１８歳以上である。いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息患者は、１２歳～約１７歳である。いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者は、約６歳～約１１歳

である。いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者は、約２歳～約５歳である。本明細書に記載される実施形態では、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者は、成人または青年である。本明細書に記載される実施形態では、青年は、１２～１８歳である。本明細書に記載される実施形態では、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者は、１８歳未満である。本明細書に記載される実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者は、１２歳未満の子どもである。本明細書に記載される実施形態では、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者は、１８歳以上である。本明細書に記載される実施形態では、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者は、１８歳～７５歳の間である。本明細書に記載される実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者は、１２歳～７５歳の間である。本明細書に記載される実施形態では、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者は、１２歳以上である。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象における十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息が治療され、前記好酸球性表現型ヒト対象における十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者は、１秒間の努力肺活量（FEV_1）、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される測定値の改善を示す。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者が治療され、対象は、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、咽頭好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好塩基球のレベル、血中好酸球前駆体集団のレベル、呼気中一酸化窒素濃度の分量及びこれらの組み合わせからなる群から選択される症状の減少を有する。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者が治療され、対象は喘息増悪の頻度の減少において改善を示す。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者が治療され、対象は、１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ１）、努力肺活量（ＦＶＣ）、年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率、朝のピーク呼気流量（ＰＥＦ）、喘息制御質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、セントジョージ呼吸器質問票のスコア及びその組み合わせからなる群から選択される測定値の改善を示している。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者が治療され、対象は、最初の増悪までの時間、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好酸球のレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状の１つ以上における減少を有している。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者は、絶対血中好酸球のレベル、組織好酸球のレベル、気道の粘液栓の量、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状の１つ以上における低減を有する。

【０１６１】
いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに、末梢血中の好酸球のレベルが１マイクロリットルあたり３００細胞未満まで減少することをもたらす。
【０１６２】
いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに、末梢血中の好酸球レベルが１マイクロリットルあたり２５０細胞未満まで減少することをもたらす。
【０１６３】
いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに、末梢血中の好酸球レベルが１マイクロリットルあたり２００細胞未満まで減少することをもたらす。
【０１６４】
いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに、末梢血中の好酸球レベルが１マイクロリットルあたり１５０細胞未満まで減少することをもたらす。
【０１６５】
いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに、末梢血中の好酸球レベルが１マイクロリットルあたり１００細胞未満まで減少することをもたらす。
【０１６６】
一部の実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者の治療は、少なくとも約９０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者の治療は、少なくとも約５０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、約８０％の血中好酸球の絶対値の低減をもたらす。特定の実施形態では、約１５０ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、約７０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、約６０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。
【０１６７】
一部の実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、少なくとも約９０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす

。特定の実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、少なくとも約５０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、約８０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約１５０ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、約７０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者を治療すると、約６０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者を治療することは、組織中の好酸球のレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息を治療することは、肺組織、鼻組織、骨髄、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない組織における好酸球のレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、組織中の好酸球のレベルは、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または１００％減少される。特定の実施形態では、レベルは正常まで低減される。特定の実施形態では、レベルは、検出レベル内でゼロに減少される。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息を治療すると、気道の粘液栓の量の減少がもたらされる。理論に拘束されることを望まないが、粘液栓は、重度の喘息における慢性的な気流閉塞に寄与し、好酸球は、システインチオール基を酸化する活性酸素種を生成する好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）を放出し、これがムチンタンパク質の架橋につながり、粘液をより硬くして気管支（気道）における粘液栓形成を促進させる。本明細書に記載の実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソール、またはその薬学的に許容される塩の１日用量を経口投与すると、組織好酸球のレベルが低下するので、気道好酸球過酸化酵素が減少し、その結果、気道の粘液栓の量が減少し、その全てが肺機能の改善及び運動耐性の向上につながる。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息が治療されるものであり、誘導喀痰好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）、鼻好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）、または咽頭好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）の濃度が低下する。好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）は、好酸球が特異的に分泌する顆粒タンパク質で、酵素免疫吸着法（ＥＬＩＳＡ法）を用いて検出および定量することができる。ＥＰＸは、粘膜スワブまたは喀痰試料から測定される。いくつかの実施形態では、ヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、鼻のＥＰＸレベルが正常レベルまで低下する。実施形態において、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与後の鼻および喀痰ＥＰＸレベルは、健康で非喘息の対照対象における鼻および喀痰ＥＰＸレベルのレベルまで低減される。実施形態において、正常な鼻ＥＰＸレベルは、総タンパク質の約１０ｎｇ／ｍｇ未満であるが、好酸球性表現型ヒト対象の中等度から重度の喘息は、総タンパク質の約１０ｎｇ／ｍｇを超える鼻ＥＰＸレベルを有すると診断され得る。いくつかの実施形態では、治療され、誘導喀痰ＥＰＸレベルは、健康で非喘息の対照対象において観察されるレベルまで低下する。正常な誘導喀痰ＥＰＸレベルは、約２００ｎｇ／ｍＬ／ｇ回収痰未満であり得るが、好酸球性

表現型ヒト対象の中等度から重度の喘息は、約２００ｎｇ／ｍＬ／ｇ回収痰を超える誘導喀痰ＥＰＸレベルを有するものとして診断される。特定の実施形態では、約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、約８９％の鼻ＥＰＸのレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、約１５０ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、約８３％の鼻ＥＰＸのレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者の治療は、約３６％の鼻ＥＰＸのレベルの減少をもたらす。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、尿中好酸球顆粒タンパク質のレベルが低下するように治療される。特定の実施形態では、好酸球顆粒タンパク質は、ＭＢＰ－１（好酸球主要塩基性タンパク質－１）、ＥＤＮ（好酸球由来神経毒、ＲＮａｓｅ－２）、ＥＣＰ（好酸球カチオン性タンパク質、ＲＮａｓｅ－３）、ＥＰＸ（好酸球ペルオキシダーゼ）、シャルコー－ライデン結晶タンパク質（Ｇａｌ－１０／ＣＬＣ）及びその組み合わせからなる群から選択される。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、血中好酸球の減少は、組織好酸球バイオマーカーの減少と相関する。いくつかの実施形態では、組織好酸球バイオマーカーは、ＩＬ－５、ＩＬ－１３、ＩＬ－３３、ＳＴ２（ＩＬ１ＲＬ１）、ＣＣＬ２、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＣＬ１１、ＣＣＬ１７、ＣＣＲ３、及びこれらの組み合わせを含む２型炎症関連メディエーターからなる群から選択される。好酸球の発達は、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－３、及びＩＬ－５などのβｃ関連サイトカインを含む様々なサイトカインによって支援され、これらは、血中好酸球の減少を評価するためのバイオマーカーとしても使用することができる。いくつかの実施形態では、血中好酸球の減少は、血中好酸球前駆体集団の減少に相関する。好酸球は、造血幹細胞（ＨＳＣ）に由来し、好酸球及び好塩基球の両方は、骨髄系前駆細胞に由来する。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息を治療する方法は、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソール１日用量を経口投与する工程を含み、血中好塩基球のレベルが低減される。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、十分にコントロールされていない好酸球性表現型の軽度、中等度から重度の喘息のヒト対象が治療され、十分にコントロールされていない喘息のヒト対象は、喘息増悪の頻度の減少、経口コルチコステロイドの使用量の減少、吸入コルチコステロイドの使用量の減少、長時間作用型ベータアゴニストの使用量の減少、１秒間の平均努力肺活量（ＦＥＶ）の改善、努力肺活量（ＦＶＣ）の改善、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）のスコア改善、喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）のスコア改善、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア改善またはそれらの組合せからなる群から選択される１つ以上の測定値における改善を示す。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者は、過去１２ヶ月間に少なくとも１回または少なくとも２回の増悪を経験した。重度の喘息増悪は、全身性コルチコステロイドの使用及び／または入院及び／または医学的介入及び／または救急部（ＥＤ）訪問を必要とする喘息の悪化と定義される。特定の実施形態では、医学的介入は、以下：１）１秒間の努力肺活量（FEV_1）がベースラインから２０％以上減少、２）ピーク呼気流量（ＰＥＦＲ）が２日連続でベースラインから３０％以上減少、または３）事象の医師評価による症状または他の臨床徴候の増悪、のうち少なくとも１つによって裏付けられた。全身性コルチコステロイ

ドの使用は、静脈内経路または経口経路の場合、少なくとも３日間連続して服用すれば、重度の喘息増悪の証拠とみなされる；ＩＭ経路の場合、１回の服用で十分である。実施形態において、増悪は、少なくとも３日間経口／全身性コルチコステロイドの使用を必要とする喘息症状及び肺機能の悪化と定義される。実施形態において、経口コルチコステロイドを維持している対象にとって、経口／全身コルチコステロイドを必要とする増悪は、既存の用量の少なくとも２倍の経口／全身コルチコステロイドを、少なくとも３日間使用することと定義される。実施形態において、増悪の頻度は、８週間、１２週間、２４週間、２６週間、３６週間、または５２週間などの特定の定義された単位時間当たりの増悪の数として定義される。本明細書に記載の実施形態では、全身性コルチコステロイド（例えば、ＯＣＳ）の使用を必要とする増悪、並びに入院または救急室訪問をもたらす増悪が、それぞれ減少した。いくつかの実施形態では、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による治療は、１年当たりの増悪の数の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、単位時間当たりのより少ない増悪、または次の後続の増悪間の時間の延長のいずれかによって測定される増悪の改善である。いくつかの実施形態では、増悪率は、年間２未満、年間１未満、または年間０であるように低減される。いくつかの実施形態では、最初の重度の喘息増悪までの時間が延長された。いくつかの実施形態では、最初の重度の喘息増悪までの時間は、前回の増悪から１年以内に発生しなかった。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息を、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの日用量の投与によって治療すると、その対象の年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率の改善がもたらされる。年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率は、喘息増悪の定義を拡張し、日記ベースのイベントと従来から定義されている重度の増悪とを組み合わせた測定値である。日記イベントは、ピーク呼気流量の悪化、発作治療薬の使用、および朝夕と夜間の覚醒を評価した喘息症状の客観的な測定に基づいている。悪化の定義は、少なくとも２日間連続してベースラインからの変化量（閾値）に達するか、少なくとも５日間にわたる全変数の悪化に加えて、少なくとも１つの変数が少なくとも２日間連続して閾値の基準に達するかのいずれかである。日記イベントの基準を満たすには、少なくとも２つの同時の基準の悪化が必要である。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息を治療すると、経口コルチコステロイド用量の減少がもたらされる。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイド用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～約５０％低減される。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイドの用量は、ゼロまで低減される。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイドの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少される。本明細書に記載される実施形態では、経口コルチコステロイドの使用は、１日おきに減らされる。本明細書に記載される実施形態において、経口コルチコステロイドの用量の減少は、漸進的であり、医師の監督下で実施される。本明細書に記載の実施形態において、経口コルチコステロイドの用量及び頻度の減少は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息を治療すると、吸入コルチコステロイド用量の減少がもたらされる。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイド用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～約５０％低減される。いく

つかの実施形態では、吸入コルチコステロイドの用量は、ゼロまで低減される。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイドの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少される。本明細書に記載される実施形態では、吸入コルチコステロイドの使用は、週３回未満に低減される。本明細書に記載の実施形態において、吸入コルチコステロイドの用量の減少は、漸進的であり、医師の監督下で行われる。本明細書に記載の実施形態では、吸入コルチコステロイドの用量及び頻度の減少は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息を治療すると、長時間作用型ベータアゴニスト用量の低減がもたらされる。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニスト用量は、長時間作用型ベータアゴニスト用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～約５０％低減される。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの用量は、ゼロに低減される。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少される。本明細書に記載される実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの使用は、１日１回未満に低減される。本明細書に記載される実施形態において、長時間作用型ベータアゴニストの用量の減少は、漸進的であり、医師の監督下で実施される。本明細書に記載の実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの用量及び頻度の低減は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。

【０１８０】

本明細書に記載の実施形態は、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息を治療する方法であって、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量を経口投与する工程を含み、肺機能が改善される、方法に関する。肺機能は、肺活量測定を行うことによって測定され、これは、１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ$_1$）、呼気の最初の１秒間で移動した空気の体積を測定するものであり、これは喘息のよく知られた尺度である。努力肺活量（ＦＶＣ）は、努力肺活量（ＦＥＶ）検査全体の間に吐き出された空気の総量である。ＦＥＶ$_1$／ＦＶＣ比は、空気捕捉などのプロセスとは無関係に、気管支収縮のより具体的な測定値を提供する可能性のある計算された測定値である。肺機能検査は、気管支拡張前（気管支拡張薬がすべてなくなるまで十分な時間を置いた後）または気管支拡張後、通常はアルブテロールなどの短時間作用型気管支拡張薬を吸入してから１５～３０分後に検査することが可能である。気管支拡張薬の可逆性（ＢＤＲ）は、気管支拡張薬の投与前後のＦＥＶ$_1$を分析し、その変化を絶対値（ｍｌ）と変化率の両方で計算し評価するものである。

【０１８１】

本明細書に記載の実施形態は、好酸球性表現型の軽症、中等症から重症のコントロールされていない喘息患者の治療方法であって、デクスプラミペキソール約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を経口投与する工程を含み、ＦＥＶ$_1$が改善される、方法に関する。特定の実施形態では、十分にコントロールされていない喘息ヒト対象は、ベースラインで約１．９Ｌ～約２．２ＬのベースラインＦＥＶ$_1$を有し、これは正常／予測から約６０％の減少である。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ$_1$は、約５％～約２０％増加する。より好ましくは、ＦＥＶ$_1$は、約１０％～約２０％増加する。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ$_1$の体積は、約１５０ｍｌ～約３００ｍｌ増加する。より好ましくは、ＦＥＶ$_1$は、約２００ｍｌ～約３００ｍｌ増加する。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、

中等度から重度の喘息の治療は、約１２週間、約８週間、約６週間、約４週間、約３週間、または約２週間でＦＥＶ$_1$の体積の増加をもたらす。

【０１８３】

本明細書に記載の実施形態は、好酸球性表現型の軽症、中等症から重症の制御されていない喘息患者を治療する方法であって、デクスプラミペキソールの約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を経口投与する工程を含み、ＦＶＣが改善される、方法に関するものである。特定の実施形態では、十分にコントロールされていない喘息ヒト対象は、ベースラインで約３．０Ｌ～約３．３ＬのベースラインＦＶＣを有し、これは正常／予測から約７４％～８０％の減少である。いくつかの実施形態では、ＦＶＣは約２％～約１２％増加する。より好ましくは、ＦＶＣは、約８％～約１２％増加する。いくつかの実施形態では、ＦＶＣの体積は、約２０ｍｌ～約４５０ｍｌ増加する。より好ましくは、ＦＶＣの体積は、約２００ｍｌ～約４５０ｍｌ増加する。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療は、約１２週間、約８週間、約６週間、約４週間、約３週間、または約２週間でＦＶＣの体積の増加をもたらす。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息を治療すると、朝のピーク呼気流量（ＰＥＦ）が増加する。ピークフローゾーンとは、ピークフローメーターで測定される領域のことである。ピークフローゾーンの目的は、コントロールされていない喘息の初期症状を示すことである。グリーンゾーンは、対象のピークフロー最高値の８０％～１００％である。イエローゾーンは、対象のピークフロー最高値の５０％～８０％である。このゾーンの測定値は、大きな気道が狭まり始めている徴候であり、対象は咳、疲労感、息切れ、または胸の圧迫感などの軽い症状を持ち始めるかもしれない。レッドゾーンは、対象の最高ピークフロー測定値の５０％未満である。このゾーンの測定値は、大きな気道の重度の狭窄を意味し、これは医学的緊急事態である。いくつかの実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息を、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって治療すると、朝のピーク呼気流を測定する際に対象がグリーンゾーンに留まることができるようになる。

【０１８６】

気道の炎症は、ＦｅＮＯ検査（呼気中一酸化窒素分画濃度測定法）により評価することも可能であり、ゆっくりと吐き出した空気の中の一酸化窒素の濃度をｐｐｂで測定する。呼気中の一酸化窒素濃度が正常値より高いと、一般に気道が炎症を起こしていることを意味し、喘息の徴候となる。子どもで約２０ｐｐｂ未満、成人で約２５ｐｐｂ未満が正常値とされている。子どもで約３５ｐｐｂ、成人で約５０ｐｐｂを超えると、異常と見なされる。

【０１８７】

本明細書に記載の実施形態は、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息を治療する方法であって、デクスプラミペキソール約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を経口投与する工程を含み、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息は、コントロールされる、方法に関する。喘息がコントロールされているかどうかを評価するために、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）、及び／または喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）を使用することができる。特定の実施形態では、十分にコントロールされていない喘息ヒト対象は、ＡＣＱで約１．９～約２．３のベースラインスコア、及びＡＱＬＱで約４．５～約５．４のベースラインスコアを有していた。

【０１８８】

コントロールされた喘息のＡＣＱカットオフは約０．７５のスコアであり、コントロールされていない喘息のＡＣＱカットオフは約≧１．５のスコアである。≧０．５のＡＣＱスコアの変化は、臨床的に有意であるとみなされる。本明細書に記載される実施形態では、十分にコントロールされていない喘息ヒト対象は、少なくとも０．５ポイントのＡＣＱスコアの変化を有する。本明細書に記載される実施形態では、対象は、ＡＣＱのスコアの改善を有し、スコアは０．７５以下である。

【０１８９】

喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）を使用すると、１９未満のスコアは、個人の喘息が十分にコントロールされていない可能性を示し、１５未満のスコアは、個人の喘息が非常に十分にコントロールされていない可能性を示している。本明細書に記載される実施形態において、十分にコントロールされていない喘息ヒト対象は、少なくとも０．５ポイントのＡＣＴスコアの変化を有する。本明細書に記載される実施形態において、十分にコントロールされていない喘息患者ヒト対象は、喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）のスコアの改善を有し、スコアは１９より大きい。

【０１９０】

ＡＱＬＱは、喘息の患者にとって最も重要な機能障害を測定するために設計された３２項目の喘息専用質問紙である。ＡＱＬＱの３２の質問は、活動制限、症状、感情機能、環境刺激の４つのドメインに分かれている。各質問は均等に重み付けされている。ＡＱＬＱの総合スコアは、３２の質問それぞれに対する回答の平均値であり、１～７の範囲である。スコア７．０は、患者が喘息による障害を有しないことを示し、スコア１．０は、重度の障害を示す。本明細書に記載の実施形態は、デクスプラミペキソールの約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を経口投与する工程を含む、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息の治療方法であって、対象のＱＯＬが改善される方法に関する。喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）は、個人のＱＯＬを評価するために使用することができ、スコアは１～７の範囲であり、スコアが高いほどＱＯＬが良好であることを示す。本明細書に記載される実施形態において、十分にコントロールされていない喘息ヒト対象は、少なくとも０．５ポイントのＡＱＬＱスコアの変化を有する。本明細書に記載される実施形態において、十分にコントロールされていない喘息患者ヒト対象は、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコアの改善を有し、そのスコアは３．５より大きい。

【０１９１】

本明細書に記載される実施形態において、十分にコントロールされていない喘息ヒト対象は、セントジョージ呼吸器質問票のスコアの改善を有する。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息を治療することは、対象の全病状を改善する結果をもたらす。いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、好酸球性表現型のヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息患者を治療することは、対象の全体的な死亡リスクの改善をもたらす。

【０１９３】

コントロールされていない重度の喘息

【０１９４】

実施形態は、ヒト対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療するための方法であって、コントロールされていない喘息のヒト対象に、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソール、またはその薬学的に許容される塩の１日用量を経口投与する工程を含み、コントロールされていない喘息のヒト対象は、既に少なくとも２つの喘息薬を服用しているものであり、それによってコントロールされていない喘息のヒト対象の好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療する、方法

に関する。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、コントロールされていない重度のヒト対象は、ＧＩＮＡステップ４及び５によって定義されている重症の喘息を有する対象のように、長時間作用型β２アゴニストと組み合わせた少なくとも中用量の吸入コルチコステロイドによる毎日の治療を、少なくとも３ヶ月および安定した用量で少なくとも１ヶ月要すること、FEV_1が〈１％であるより定義される症候性重度の喘息患者として定義される。予測値の８０％未満であり、アルブテロール吸入後１５～２５分のFEV_1が１２％以上かつ２００ｍＬ以上改善されることで証明されるように、FEV_1が予測値の〈８０％であること、気管支拡張前FEV_1≧４０％であること、ＡＣＱ－６≧１．５であること、及び全身性コルチコステロイド（筋肉内、静脈内、または経口）による治療を必要とする喘息増悪の、過去１２ヶ月間に、全身性コルチコステロイド（筋肉内、静脈内、または経口）による治療を必要とする２回以上の喘息増悪の記録された履歴、によって定義される。いくつかの実施形態では、好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息は、実施例４の包含基準及び除外基準（表１５）により定義される。好ましい実施形態では、重要基準は、喘息コントロールを維持するために最低１日の中用量ＩＣＳ＋ＬＡＢＡ治療を必要とすること、１年に２回以上の重度の喘息増悪、ＡＣＱスコア≧１．５、及びＡＥＣ≧０．３０ｘ10^9細胞／Ｌからなる群から選択される１つ以上を含む。

【０１９６】

吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）は、ベクロメタゾン、フルチカゾン、シクレソニド、モメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。吸入コルチコステロイドは、中高用量吸入コルチコステロイドまたは高用量ＩＣＳであってもよい。長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）は、硫酸アルブテロール、フマル酸ホルモテロール、サルメテロール、キシナフォ酸サルメテロール、酒石酸アルフォルモテロール、オロダテロール、ビランテロール、インダカテロール、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。対象が服用している吸入コルチコステロイドの量は、低用量、中用量、または高用量であってもよい。

【０１９７】

本明細書に記載の実施形態では、対象の好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息は、酢酸コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン及びそれらの組み合わせからなる群から選択される経口コルチコステロイド（ＯＣＳ）をさらに摂取していてもよい。維持用経口コルチコステロイド（ＯＣＳ）（１日当たり最大１０ｍｇのプレドニゾンまたは同等物）。本明細書に記載の実施形態では、対象の好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息は、ウメクリジニウム、アクリジニウム、ギコピロニウム、グリコピロレート、チオトロピウム、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される長時間作用型ムスカリン拮抗薬（ＬＡＭＡ）をさらに摂取していてもよい。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息は、１８歳以上である。いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息は、１２歳～約１７歳である。いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重篤な喘息は、約６歳～約１１歳である。いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重篤な喘息は、約２歳～約５歳である。本明細書に記載される実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息は、成人または青年である。本明細書に記載される実施形態では、青年は、１２～１８歳までである。本明細書に記載される実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重症の喘息は、１８歳未満である。本明細書に記載される実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息は、１２歳未満の子どもである。本明細書に記載される実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされ

ていない重篤な喘息は、１８歳以上である。本明細書に記載の実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息は、１８歳～７５歳の間である。本明細書に記載される実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息は、１２歳～７５歳の間である。本明細書に記載される実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息は、１２歳以上である。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息が治療され、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息は、１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ$_1$）、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される測定値の改善を示す。

【０２００】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息が治療され、対象は、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、咽頭好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好塩基球のレベル、血中好酸球前駆体集団のレベル、呼気中一酸化窒素濃度の分量及びこれらの組み合わせからなる群から選択される症状の減少を有する。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息が治療され、対象は、喘息増悪の頻度の減少において改善を示す。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息が治療され、対象は、１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ１）、努力肺活量（ＦＶＣ）、年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率、朝のピーク呼気流量（ＰＥＦ）、喘息制御質問票（ＡＣＱ）のスコア、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア、セントジョージ呼吸器質問票のスコア及びその組み合わせからなる群から選択される測定値の改善を示している。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息が治療され、対象は、最初の増悪までの時間、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好酸球のレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状の１つ以上における減少を有している。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息は、絶対血中好酸球のレベル、組織好酸球のレベル、気道の粘液栓の量、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状の１つ以上における低減を有する。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに、末梢血中の好酸球のレベルが１マイクロリットルあたり３００細胞未満まで減少することをもたらす。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに、末梢血中の好酸球レベルが１マイクロリットルあたり２５０細胞未満まで減少することをもたらす。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに、末梢血中の好酸球レベルが１マイクロリットルあたり２００細胞未満まで減少することをもたらす。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに、末梢血中の好酸球レベルが１マイクロリットルあたり１５０細胞未満まで減少することをもたらす。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の経口投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、１２週間、８週間、６週間、４週間、３週間または２週間からなる群から選択される期間までに、末梢血中の好酸球レベルが１マイクロリットルあたり１００細胞未満まで減少することをもたらす。

【０２１０】

一部の実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、少なくとも約９０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、少なくとも約５０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、約８０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約１５０ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、約７０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、約６０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。

【０２１１】

一部の実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、少なくとも約９０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約１５０ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、少なくとも約５０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、約８０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約１５０ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、約７０％の血中好酸球の絶対値の減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、約６０％の絶対的血中好酸球のレベルの減少をもたらす。

【０２１２】

一部の実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療することは、組織中の好酸球のレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度から重度の喘息を治療することは、肺組織、鼻組織、骨髄、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに

限定されない組織における好酸球のレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、組織中の好酸球のレベルは、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または１００％減少される。特定の実施形態では、レベルは正常まで低減される。特定の実施形態では、レベルは、検出レベル内でゼロに減少される。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療すると、気道の粘液栓の量の減少がもたらされる。理論に拘束されることを望まないが、粘液栓は、重度の喘息における慢性的な気流閉塞に寄与し、好酸球は、システインチオール基を酸化する活性酸素種を生成する好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）を放出し、これがムチンタンパク質の架橋につながり、粘液をより硬くして気管支（気道）における粘液栓形成を促進させる。本明細書に記載の実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソール、またはその薬学的に許容される塩の１日用量を経口投与すると、組織好酸球のレベルが低下するので、気道好酸球過酸化酵素が減少し、その結果、気道の粘液栓の量が減少し、その全てが肺機能の改善及び運動耐性の向上につながる。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、対象の好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息が治療されるものであり、誘導喀痰好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）、鼻好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）、または咽頭好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）の濃度が低下する。好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）は、好酸球が特異的に分泌する顆粒タンパク質で、酵素免疫吸着法（ＥＬＩＳＡ法）を用いて検出および定量することができる。ＥＰＸは、粘膜スワブまたは喀痰試料から測定される。いくつかの実施形態では、ヒト対象における好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療され、鼻のＥＰＸレベルが正常レベルまで低下する。実施形態において、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与後の鼻および喀痰ＥＰＸレベルは、健康で非喘息の対照対象における鼻および喀痰ＥＰＸレベルのレベルまで低減される。実施形態において、正常な鼻ＥＰＸレベルは、総タンパク質の約１０ｎｇ／ｍｇ未満であるが、好酸球性表現型ヒト対象の中等度から重度の喘息は、総タンパク質の約１０ｎｇ／ｍｇを超える鼻ＥＰＸレベルを有すると診断され得る。いくつかの実施形態では、治療され、誘導喀痰ＥＰＸレベルは、健康で非喘息の対照対象において観察されるレベルまで低下する。正常な誘導喀痰ＥＰＸレベルは、約２００ｎｇ／ｍＬ／ｇ回収痰未満であり得るが、好酸球性表現型ヒト対象の中等度から重度の喘息は、約２００ｎｇ／ｍＬ／ｇ回収痰を超える誘導喀痰ＥＰＸレベルを有するものとして診断される。特定の実施形態では、約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による対象の好酸球性表現型のコントロールされていない重篤な喘息の治療は、約８９％の鼻ＥＰＸのレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、約１５０ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、約８３％の鼻ＥＰＸのレベルの減少をもたらす。特定の実施形態では、約７５ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、約３６％の鼻ＥＰＸのレベルの減少をもたらす。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、尿中好酸球顆粒タンパク質のレベルが低下するように処置される。特定の実施形態では、好酸球顆粒タンパク質は、ＭＢＰ－１（好酸球主要塩基性タンパク質－１）、ＥＤＮ（好酸球由来神経毒、ＲＮａｓｅ－２）、ＥＣＰ（好酸球カチオン性タンパク質、ＲＮａｓｅ－３）、ＥＰＸ（好酸球ペルオキシダーゼ）、シャルコー－ライデン結晶タンパク質（Ｇａｌ－１０／ＣＬＣ）及びその組み合わせからなる群から選択される。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、血中好酸球の減少は、組織好酸球バイオマーカーの減少に相関する。いくつかの実施形態では、組織好酸球バイオマーカーは、ＩＬ－５、ＩＬ－１３、ＩＬ－３３、ＳＴ２（ＩＬ１ＲＬ１）、ＣＣＬ２、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＣＬ１１、ＣＣＬ１７、ＣＣＲ３、及びこれらの組み合わせを含む２型炎症関連メディエーターからなる群から選択される。好酸球の発達は、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－３、及びＩＬ－５などのβｃ関連サイトカインを含む様々なサイトカインによって支援され、これらは、血中好酸球の減少を評価するためのバイオマーカーとしても使用することができる。いくつかの実施形態では、血中好酸球の減少は、血中好酸球前駆体集団の減少に相関する。好酸球は、造血幹細胞（ＨＳＣ）に由来し、好酸球及び好塩基球の両方は、骨髄系前駆細胞に由来する。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療する方法は、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソール１日用量を経口投与する工程を含み、血中好塩基球のレベルが低減される。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息が治療され、コントロールされていない喘息ヒト対象は、喘息増悪の頻度の減少、経口コルチコステロイドの使用量の減少、吸入コルチコステロイドの使用量の減少、長時間作用型ベータアゴニストの使用量の減少、１秒間の平均努力肺活量（ＦＥＶ）の改善、努力肺活量（ＦＶＣ）の改善、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）のスコア改善、喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）のスコア改善、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコア改善またはそれらの組合せからなる群から選択される１つ以上の測定値における改善を示す。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息は、過去１２ヶ月間に少なくとも１回または少なくとも２回の増悪を経験した。重度の喘息増悪は、全身性コルチコステロイドの使用及び／または入院及び／または医学的介入及び／または救急部（ＥＤ）訪問を必要とする喘息の悪化と定義される。特定の実施形態では、医学的介入は、以下：１）１秒間の努力肺活量（FEV_1）がベースラインから２０％以上減少、２）ピーク呼気流量（ＰＥＦＲ）が２日連続でベースラインから３０％以上減少、または３）事象の医師評価による症状または他の臨床徴候の増悪、のうち少なくとも１つによって裏付けられた。全身性コルチコステロイドの使用は、静脈内経路または経口経路の場合、少なくとも３日間連続して服用すれば、重度の喘息増悪の証拠とみなされる；ＩＭ経路の場合、１回の服用で十分である。実施形態において、増悪は、少なくとも３日間経口／全身性コルチコステロイドの使用を必要とする喘息症状及び肺機能の悪化と定義される。実施形態において、経口コルチコステロイドを維持している対象にとって、経口／全身コルチコステロイドを必要とする増悪は、既存の用量の少なくとも２倍の経口／全身コルチコステロイドを、少なくとも３日間使用することと定義される。実施形態において、増悪の頻度は、８週間、１２週間、２４週間、２６週間、３６週間、または５２週間などの特定の定義された単位時間当たりの増悪の数として定義される。本明細書に記載の実施形態では、全身性コルチコステロイド（例えば、ＯＣＳ）の使用を必要とする増悪、並びに入院または救急室訪問をもたらす増悪が、それぞれ減少した。いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療すると、１年当たりの増悪の数の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、単位時間当たりのより少ない増悪、または次の後続の増悪間の時間の延長のいずれかによって測定される増悪の改善である。いくつかの実施形態では、増悪率は、年間２未満、年間１未満、または年間０であるように低減される。いくつかの実施形態では、最初の重度の喘息増悪までの時間が延長された。いくつかの実施形態では、最初の重度の喘息増悪までの時間は、前回の増悪から１年以内に発生しなかった。

【０２２０】
いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療すると、対象の年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率が改善されることになる。年換算ＣｏｍｐＥｘイベント率は、喘息増悪の定義を拡張し、日記ベースのイベントと従来から定義されている重度の増悪とを組み合わせた測定値である。日記イベントは、ピーク呼気流量の悪化、発作治療薬の使用、および朝夕と夜間の覚醒を評価した喘息症状の客観的な測定に基づいている。悪化の定義は、少なくとも２日間連続してベースラインからの変化量（閾値）に達するか、少なくとも５日間にわたる全変数の悪化に加えて、少なくとも１つの変数が少なくとも２日間連続して閾値の基準に達するかのいずれかである。日記イベントの基準を満たすには、少なくとも２つの同時の基準の悪化が必要である。
【０２２１】
いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療すると、経口コルチコステロイド用量が低減されることになる。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイド用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～約５０％低減される。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイドの用量は、ゼロまで低減される。いくつかの実施形態では、経口コルチコステロイドの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少される。本明細書に記載される実施形態では、経口コルチコステロイドの使用は、１日おきに減らされる。本明細書に記載される実施形態において、経口コルチコステロイドの用量の減少は、漸進的であり、医師の監督下で実施される。本明細書に記載の実施形態において、経口コルチコステロイドの用量及び頻度の減少は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。
【０２２２】
いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療すると、吸入コルチコステロイド用量が低減されることになる。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイド用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～約５０％低減される。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイドの用量は、ゼロまで低減される。いくつかの実施形態では、吸入コルチコステロイドの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少される。本明細書に記載される実施形態では、吸入コルチコステロイドの使用は、週３回未満に低減される。本明細書に記載の実施形態において、吸入コルチコステロイドの用量の減少は、漸進的であり、医師の監督下で行われる。本明細書に記載の実施形態では、吸入コルチコステロイドの用量及び頻度の減少は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。
【０２２３】
いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療すると、長時間作用型ベータアゴニスト用量の低減がもたらされる。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニスト用量は、長時間作用型ベータアゴニスト用量は、約９０％～約１００％、約７５％～約９０％、約５０％～約７５％、または約１０％～約５０％低減される。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの用量は、ゼロに低減される。いくつかの実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの使用頻度は、９０～１００％の減少、７５～９０％の減少、５０～７５％の減少、または少なくとも５０％の減少など、ベースラインから減少される。本明細書に記載される実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの使用は、１日１回未満に低減される。本明細書に記載される実施形態において、長時間作用型ベータアゴニストの用量の減少は、漸進的

であり、医師の監督下で実施される。本明細書に記載の実施形態では、長時間作用型ベータアゴニストの用量及び頻度の低減は、喘息のコントロールを維持しながら行われる。

【０２２４】

本明細書に記載の実施形態は、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療する方法であって、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量を経口投与する工程を含み、肺機能が改善される、方法に関する。肺機能は、肺活量測定を行うことによって測定され、これは、１秒間の努力肺活量（ＦＥＶ$_1$）、呼気の最初の１秒間で移動した空気の体積を測定するものであり、これは喘息のよく知られた尺度である。努力肺活量（ＦＶＣ）は、努力肺活量（ＦＥＶ）検査全体の間に吐き出された空気の総量である。ＦＥＶ$_1$／ＦＶＣ比は、空気捕捉などのプロセスとは無関係に、気管支収縮のより具体的な測定値を提供する可能性のある計算された測定値である。肺機能検査は、気管支拡張前（気管支拡張薬がすべてなくなるまで十分な時間を置いた後）または気管支拡張後、通常はアルブテロールなどの短時間作用型気管支拡張薬を吸入してから１５～３０分後に検査することが可能である。気管支拡張薬の可逆性（ＢＤＲ）は、気管支拡張薬の投与前後のＦＥＶ$_1$を分析し、その変化を絶対値（ｍｌ）と変化率の両方で計算し評価するものである。

【０２２５】

本明細書に記載の実施形態は、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療する方法であって、デクスプラミペキソール約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を経口投与する工程を含み、ＦＥＶ$_1$が改善される、方法に関する。特定の実施形態では、コントロールされていない喘息ヒト対象は、ベースラインで約１．９Ｌ～約２．２ＬのベースラインＦＥＶ$_1$を有し、これは正常／予測から約６０％の減少である。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ$_1$は、約５％～約２０％増加する。より好ましくは、ＦＥＶ$_1$は、約１０％～約２０％増加する。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ$_1$の体積は、約１５０ｍｌ～約３００ｍｌ増加する。より好ましくは、ＦＥＶ$_1$は、約２００ｍｌ～約３００ｍｌ増加する。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの日用量の投与による、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、約１２週間、約８週間、約６週間、約４週間、約３週間、または約２週間でＦＥＶ$_1$の体積の増加をもたらす。

【０２２７】

本明細書に記載の実施形態は、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療する方法であって、デクスプラミペキソールの約７５ｍｇ～約３００ｍｇの１日用量を経口投与する工程を含み、ＦＶＣが改善される、方法に関するものである。特定の実施形態では、コントロールされていない喘息ヒト対象は、ベースラインで約３．０Ｌ～約３．３ＬのベースラインＦＶＣを有し、これは正常／予測から約７４％～８０％の減少である。いくつかの実施形態では、ＦＶＣは約２％～約１２％増加する。より好ましくは、ＦＶＣは、約８％～約１２％増加する。いくつかの実施形態では、ＦＶＣの体積は、約２０ｍｌ～約４５０ｍｌ増加する。より好ましくは、ＦＶＣの体積は、約２００ｍｌ～約４５０ｍｌ増加する。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与による、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息の治療は、約１２週間、約８週間、約６週間、約４週間、約３週間、または約２週間でＦＶＣの体積の増加をもたらす。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療すると、朝のピーク呼気流量（ＰＥＦ）が増加する。ピークフローゾーンとは、

ピークフローメーターで測定される領域のことである。ピークフローゾーンの目的は、コントロールされていない喘息の初期症状を示すことである。グリーンゾーンは、対象のピークフロー最高値の８０％～１００％である。イエローゾーンは、対象のピークフロー最高値の５０％～８０％である。このゾーンの測定値は、大きな気道が狭まり始めている徴候であり、対象は咳、疲労感、息切れ、または胸の圧迫感などの軽い症状を持ち始めるかもしれない。レッドゾーンは、対象の最高ピークフロー測定値の５０％未満である。このゾーンの測定値は、大きな気道の重度の狭窄を意味し、これは医学的緊急事態である。いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療すると、朝のピーク呼気流を測定する際に、対象がグリーンゾーンに留まることができるようになる。

【０２３０】

気道の炎症は、ＦｅＮＯ検査（呼気中一酸化窒素分画濃度測定法）により評価することも可能であり、ゆっくりと吐き出した空気の中の一酸化窒素の濃度をｐｐｂで測定する。呼気中の一酸化窒素濃度が正常値より高いと、一般に気道が炎症を起こしていることを意味し、喘息の徴候となる。子どもで約２０ｐｐｂ未満、成人で約２５ｐｐｂ未満が正常値とされている。子どもで約３５ｐｐｂ、成人で約５０ｐｐｂを超えると、異常と見なされる。

【０２３１】

本明細書に記載の実施形態は、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療する方法であって、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量を経口投与する工程を含み、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息がコントロールされる、方法に関する。喘息が制御されているかどうかを評価するために、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ）、及び／または喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）を使用することができる。特定の実施形態では、コントロールされていない喘息ヒト対象は、ＡＣＱで約１．９～約２．３のベースラインスコア、及びＡＱＬＱで約４．５～約５．４のベースラインスコアを有していた。

【０２３２】

コントロールされた喘息のＡＣＱカットオフは約０．７５のスコアであり、コントロールされていない喘息のＡＣＱカットオフは約≧１．５のスコアである。≧０．５のＡＣＱスコアの変化は、臨床的に有意であるとみなされる。本明細書に記載される実施形態では、十分にコントロールされていない喘息ヒト対象は、少なくとも０．５ポイントのＡＣＱスコアの変化を有する。本明細書に記載される実施形態では、対象は、ＡＣＱのスコアの改善を有し、スコアは０．７５以下である。

【０２３３】

喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）を使用すると、１９未満のスコアは、個人の喘息が十分にコントロールされていない可能性を示し、１５未満のスコアは、個人の喘息が非常に十分にコントロールされていない可能性を示している。本明細書に記載される実施形態において、十分にコントロールされていない喘息ヒト対象は、少なくとも０．５ポイントのＡＣＴスコアの変化を有する。本明細書に記載される実施形態において、十分にコントロールされていない喘息患者ヒト対象は、喘息コントロールテスト（ＡＣＴ）（商標）のスコアの改善を有し、スコアは１９より大きい。

【０２３４】

ＡＱＬＱは、喘息の患者にとって最も重要な機能障害を測定するために設計された３２項目の喘息専用質問紙である。ＡＱＬＱの３２の質問は、活動制限、症状、感情機能、環境刺激の４つのドメインに分かれている。各質問は均等に重み付けされている。ＡＱＬＱの総合スコアは、３２の質問それぞれに対する回答の平均値であり、１～７の範囲である。スコア７．０は、患者が喘息による障害を有しないことを示し、スコア１．０は、重度の障害を示す。本明細書に記載の実施形態は、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量を経口投与する工程を含む、対象における好酸球性表現型のコント

ロールされていない重度の喘息を治療する方法であって、対象のＱＯＬが改善される方法に関する。喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）は、個人のＱＯＬを評価するために使用することができ、スコアは１～７の範囲であり、スコアが高いほどＱＯＬが良好であることを示す。本明細書に記載される実施形態では、コントロールされていない喘息ヒト対象は、少なくとも０．５ポイントのＡＱＬＱスコアの変化を有する。本明細書に記載される実施形態において、十分にコントロールされていない喘息患者ヒト対象は、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）のスコアの改善を有し、そのスコアは３．５より大きい。

【０２３５】

本明細書に記載される実施形態において、コントロールされていない喘息ヒト対象は、セントジョージ呼吸器質問票のスコアの改善を有する。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療することは、対象の全病状を改善する結果をもたらす。いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量の投与によって、対象における好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療することは、対象の全体的な死亡リスクの改善をもたらす。

【０２３７】

投与量およびタイミング

【０２３８】

本明細書に記載の実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩は、約７５ｍｇ／日の１日用量でヒト対象に投与され得る。

【０２３９】

本明細書に記載の実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩は、約１５０ｍｇ／日の１日用量でヒト対象に投与され得る。

【０２４０】

本明細書に記載の実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩は、約３００ｍｇ／日の１日用量でヒト対象に投与され得る。

【０２４１】

本明細書に記載の実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩は、１日２回、約３７．５ｍｇの用量でヒト対象に投与され得る。

【０２４２】

本明細書に記載の実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩は、１日２回、約７５ｍｇの用量でヒト対象に投与され得る。

【０２４３】

本明細書に記載の実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩は、１日２回、約３００ｍｇの用量でヒト対象に投与され得る。

【０２４４】

本明細書に記載される実施形態では、デクスプラミペキソールは、１日１回、最大２４週間投与される。本明細書に記載の実施形態では、デクスプラミペキソールは、１日１回、最大１２週間投与される。本明細書に記載の実施形態では、デクスプラミペキソールは、１日１回、最大８週間投与される。本明細書に記載される実施形態では、デクスプラミペキソールは、１日１回、最大６週間投与される。本明細書に記載される実施形態では、デクスプラミペキソールは、１日１回、最大４週間投与される。本明細書に記載の実施形態では、デクスプラミペキソールは、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が解決されるまで、１日１回投与される。本明細書に記載の実施形態では、デクスプラミペキソールは、対象の生涯にわたって１日１回投与される。

【０２４５】

本明細書に記載される実施形態では、デクスプラミペキソールは、１日２回、最大２４週間投与される。本明細書に記載される実施形態では、デクスプラミペキソールは、１日

２回、最大１２週間投与される。本明細書に記載の実施形態では、デクスプラミペキソールは、１日２回、最大８週間投与される。本明細書に記載される実施形態では、デクスプラミペキソールは、１日２回、最大６週間投与される。本明細書に記載の実施形態では、デクスプラミペキソールは、１日２回、最大４週間投与される。本明細書に記載の実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が解決されるまで、デクスプラミペキソールを１日２回投与する。本明細書に記載の実施形態では、デクスプラミペキソールは、対象の生涯にわたって１日２回投与される。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、血中好酸球の減少は、治療の１週間以内、治療の２週間以内、治療の３週間以内、治療の４週間以内、治療の５週間以内、治療の６週間以内、治療の７週間以内、治療の８週間以内、治療の９週間以内、治療の１０週間以内、治療の１１週間以内、または治療の１２週間以内において低減される。いくつかの実施形態では、血中好酸球の減少は、対象が１２週間治療される場合に減少する。

【０２４７】

驚くべきことに、デクスプラミペキソールによる治療は、寛解効果をもたらす。特定の実施形態では、好酸球性表現型の中等度から重度の喘息は、デクスプラミペキソールが約１週間、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間、約６週間、約７週間、約８週間、約９週間、約１０週間、約１１週間、または約１２週間中止された後でも制御が維持される。特定の実施形態では、デクスプラミペキソールが約１週間、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間、約６週間、約７週間、約８週間、約９週間、約１０週間、約１１週間、または約１２週間中止された後も、血中好酸球のレベルは低下したままである。

【０２４８】

特定の実施形態では、デクスプラミペキソールは、レバルブテロール、イプラトロピウムブロミド、ブデソニド／ホルモテロール、イプラトロピウム、フルチカソン／サルメテロール、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される気管支拡張薬と組み合わせて投与される。特定の実施形態では、デクスプラミペキソールは、ジリュートン、ザフィルルカスト、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される抗炎症剤と組み合わせて投与される。

【０２４９】

特定の実施形態では、デクスプラミペキソールは、メポリズマブ（ＮＵＣＡＬＡ（登録商標））に代えて投与される。特定の実施形態では、デクスプラミペキソールは、レスリズマブ（ＣＩＮＱＡＩＲ（登録商標））に代えて投与される。特定の実施形態では、デクスプラミペキソールは、ベンラリズマブ（ＦＡＳＥＮＲＡ（登録商標））に代えて投与される。特定の実施形態では、デクスプラミペキソールは、デュピルマブ（ＤＵＰＩＸＥＮＴ（登録商標））に代えて投与される。特定の実施形態では、デクスプラミペキソールは、テゼペルマブに代えて投与される。

【０２５０】

当業者であれば、それを必要とするヒト対象に投与される用量及びタイミングを理解し、理解するであろう。処置の用量及び期間は変化してもよく、肺組織及び非肺組織の改善を監視及び測定することに基づく当業者による評価に基づいてもよい。この評価は、喘鳴の減少または息切れの減少などの改善の外見的な物理的徴候、または内部の生理学的徴候またはマーカーに基づいて行われてもよい。投与量はまた、治療される状態または疾患、治療される状態または疾患の程度、さらに対象の年齢、体重、体格指数および体表面積に依存することができる。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、デクスプラミペキソールの治療有効量、１日用量、または単位用量は、１日１回または１日複数回、例えば１～５回、１日２回または１日３回または隔日に投与されてもよい。

【０２５２】

実施形態はまた、本明細書に開示される状態を治療するためにデクスプラミペキソール

またはその薬学的に許容される塩を経口投与するための投与レジメンに向けられる。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、１つ以上の単位用量での初期用量として等量のデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を有する複数の日用量を含むことができる用量レジメンを含んでいてもよい。他の実施形態では、投与レジメンは、１つ以上の単位用量でのデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の初期用量、次に１つ以上の単位用量での初期用量としてのより低い量のデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を有する複数の毎日の用量を含んでもよい。投与レジメンは、初回投与に続いて、１回以上の維持用量を投与してもよい。初回投与に続く複数回の投与は、維持投与であってもよい。

【０２５３】

そのような実施形態は、初回投与量及び毎日の投与量によって制限されない。例えば、特定の実施形態では、初回投与量及び複数の１日用量の各々は、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールであってよい。好ましい実施形態では、初回投与量は、約３７．５ｍｇを１日２回、または約１５０ｍｇを１日２回である。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、約３７．５ｍｇの２つの単位用量が毎日投与され、ここで、各単位用量は、実質的に等しくてもよい。いくつかの実施形態では、約３７．５ｍｇの３つの単位用量が毎日投与され、ここで、各単位用量は実質的に等しくてもよい。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、約７５ｍｇの２つの単位用量が毎日投与され、ここで、各単位用量は実質的に等しくてもよい。いくつかの実施形態では、約７５ｍｇの３つの単位用量が毎日投与され、ここで、各単位用量は実質的に等しくてもよい。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、約１５０ｍｇの２つの単位用量が毎日投与され、ここで、各単位用量は実質的に等しくてもよい。いくつかの実施形態では、約１５０ｍｇの３つの単位用量が毎日投与され、ここで、各単位用量は実質的に等しくてもよい。

【０２５７】

一定期間の初期投与に続いて、維持投与は、それぞれ３７．５ｍｇまたは１５０ｍｇの錠剤として１日２回投与される７５ｍｇ～約３００ｍｇの初期１日用量未満の投与、または１日１回の１日用量の投与を含み得る。好ましい実施形態において、維持用量は、７５ｍｇを１日１回または３００ｍｇを１日１回である。

【０２５８】

さらなる実施形態において、本方法は、初期投与レジメン及び維持投与レジメンを含んでもよい。特定の実施形態では、初期投与レジメンは、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の維持投与レジメンよりも高い用量を、単回投与として、またはデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の維持投与レジメンを始める前の限定期間、増加した用量を投与することにより、投与することを含んでもよい。いくつかの実施形態では、維持投与レジメンを受ける対象は、維持投与レジメン中の１回または複数回に、１回または複数回の高用量治療を投与され得る。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、初期投与レジメン及び維持投与レジメンは、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を１日１回、または１日２回投与することを含んでもよい。そのような実施形態では、投与レジメンは、１、２、３、４、５、６または７日間、最大４週間、最大８週間または最大１２週間、初期投与量を投与し続けることができる。いくつかの実施形態では、初回投与量及び／または維持投与量を投与するための用量レジメンは、長期間にわたって継続してもよい。様々な実施形態は、維持用量が漸増または他の方法で投与レジメンを変更することなく長期間維持される、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の投与レジメンに向けられる。そのような実施形態では、延長された期間は、約１２週間以上、約６ヶ月以上、約１年以上、２、３、４、５、または１０年以上、及び特定の実施形態では、不定期間であってよい。

【０２６０】
いくつかの実施形態では、約７５ｍｇ～約３００ｍｇのデクスプラミペキソールの１日用量による治療は、ドーパミンアゴニズムに関連する有害な副作用がない。
【０２６１】
デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を固形剤で含む経口医薬組成物としては、ソフトゲル、錠剤、カプセル、カシェット、ペレット、丸薬、粉末および顆粒が挙げられるが、これらに限定されない；その他の経口剤形としては、溶液、懸濁液、乳濁液および乾燥粉末が挙げられるが、これらに限定されない。
【０２６２】
最後に、本明細書に開示された本発明の実施形態は、本発明の原理を例示するものであることが理解されるであろう。採用され得る他の改変は、本発明の範囲内である。したがって、限定ではなく例として、本発明の代替的な構成が、本明細書の教示に従って利用され得る。したがって、本発明は、まさに図示および説明されたとおりに限定されるものではない。
【０２６３】
実施例
実施例１－剤形の説明
【０２６４】
デクスプラミペキソール二塩酸塩一水和物１５０ｍｇを含有する経口投与用の錠剤は、表Ａに記載のとおり製剤化されている。
【表Ａ】

表 A. デクスプラミペキソール錠の成分

成分	機能	1 錠あたりの量(mg)
デクスプラミペキソール二塩酸塩一水和物	製剤原料	150.0
微結晶性セルロース/セルロース、微結晶	希釈剤	132.2
マンニトール	希釈剤	75.0
クロスポビドン	崩壊剤	15.0
ステアリン酸マグネシウム	流動促進剤	2.8
	コア合計	375.0
錠剤被覆		
オパドリーII ホワイト	フィルム形成剤	11.3
	被覆錠剤 合計	386.3

【０２６５】
１２．５、２０、３７．５、７５、１２５、１５０、および２００ｍｇのデクスプラミペキソール二塩酸塩一水和物を含有する錠剤のまとめを表Ｂに提供する。１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、または２００ｍｇの錠剤は同じ相対製剤を構成するが、錠剤の大きさは投与用量に比例する。

【表Ｂ】

表 B : 処方

	錠剤強度(mg)と処方(%)					
成分	12.5mg	37.5mg	75mg	125mg	150mg	200mg
デクスプラミペキソール二塩酸塩一水和物(%)	4.00	12.00	24.00	40.00	40.00	40.00
微結晶性セルロース/セルロース、微結晶(%)	58.22	53.11	45.46	35.25	35.25	35.25
マンニトール(%)	33.03	30.14	25.79	20.00	20.00	20.00
クロスポビドン (%)	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
ステアリン酸マグネシウム(%)	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
合計(%)	100	100	100	100	100	100

【０２６６】

実施例２－第２相臨床試験－ＫＮＳ－７６０７０４－ＡＳ２０１「好酸球性喘息を有する対象における好酸球に対するデクスプラミペキソールの効果に関する無作為化、二重盲検、プラセボ対照の用量範囲バイオマーカー試験」

【０２６７】

本臨床試験の主要目的は、好酸球性喘息を有する対象の血中好酸球数の減少に対するデクスプラミペキソールの有効性を評価することであった。副次的目的は、好酸球性喘息の対象に１２週間投与されたデクスプラミペキソールの安全性および忍容性の評価、肺機能、喘息コントロールおよびクオリティ・オブ・ライフに対するデクスプラミペキソールの有効性の評価、ならびに７５ｍｇ／日、１５０ｍｇ／日および３００ｍｇ／日のデクスプラミペキソールの血中好酸球数に対する相対効果の評価であった。また、臨床試験では、組織好酸球バイオマーカーの減少に対するデクスプラミペキソールの有効性、血中好塩基球数の減少に対するデクスプラミペキソールの有効性、血中好酸球前駆細胞集団に対するデクスプラミペキソールの効果、血中好酸球数低下の発現、デクスプラミペキソール中止後の血中好酸球数回復の評価、喘息血清バイオマーカーに対するデクスプラミペキソールの効果の評価、肺機能の変化による好酸球低下と喘息コントロールとの相関を評価し、試験で使用した用量範囲全体におけるデクスプラミペキソールの曝露を評価し、デクスプラミペキソール曝露と好酸球低下反応の関係を調べ、血液レスポンダーを特定するための潜在的な予測バイオマーカーを検討した。

【０２６８】

臨床試験で使用した評価項目は、表１のとおりである。

【表１】

表 1：測定可能な評価項目

主要評価項目	副次的評価項目	探索的評価項目
ベースラインから 12 週目までの血中好酸球数絶対値の変化	ベースラインから 12 週目までの気管支拡張前 FEV1 の変化	ベースラインから 12 週目までの咽頭及び鼻腔内の好酸球ペルオキシダーゼ濃度の変化
	ベースラインから 12 週目までの喘息コントロール質問票（ACQ-6）スコアの変化	
	ベースラインから 12 週目までの喘息コントロール質問票（ACQ-7）スコアの変化	ベースラインから 12 週目までの血中好塩基球数の変化
	ベースラインから 12 週目までの気管支拡張後の FEV1 の変化	ベースラインから 12 週目までの血中好酸球前駆細胞集団の変化
	ベースラインから 12 週目までの喘息のＱＯＬ質問票（AQLQ）により測定されたクオリティ・オブ・ライフの変化	ベースラインから 12 週目までの呼気中一酸化窒素濃度（FeNO）の変化
	AE の発生率と重症度、バイタルサインの変化、臨床検査室の安全性試験、身体検査、体重および心電図	ベースラインから 12 週目までに血中好酸球数が 90%以上減少した対象と定義される血液学的レスポンダーの割合
		ベースラインから 12 週目までの、その時点またはそれ以前に血液学的応答を有する対象の割合として各時点で定義される好酸球応答の速度論
		好酸球回復期におけるデクスプラミペキソール投与中止後の血中好酸球回復の速度論、AEC がベースライン値の 50%以上である対象の割合として定義される、12 週目から 24 週目まで（血液学的レスポンダー集団）

		末梢血中のバイオマーカー（サイトカインなど）の変化：ベースラインから12週目までの変化。IL-5、IL-13、IL-33、ST2、CCL2、CCL3、CCL4、CCL11、CCL17などの2型炎症関連メディエーターのバイオマーカー評価のための試料保存と試験のために、血清試料は、ベースライン、12週目、24週目の来院時に採取される。
		ベースラインから12週目までの尿中好酸球顆粒タンパク質の変化
		試験で使用された試験用量範囲におけるデクスプラミペキソールの血漿濃度
		血漿濃度によるデクスプラミペキソールによって測定されるデクスプラミペキソール曝露と好酸球低下反応との相関
		全ゲノムDNAシーケンサーによる血液学的レスポンダー予測する遺伝子バイオマーカーの探索

【０２６９】
臨床試験では、デクスプラミペキソール錠７５ｍｇ／日、１５０ｍｇ／日、３００ｍｇ／日をＢＩＤで１２週間経口投与した場合と、プラセボとの比較試験が行われた。臨床試験では、約１００名の対象をプラセボ、デクスプラミペキソール７５ｍｇ／日、１５０ｍｇ／日、３００ｍｇ／日（各群２５名）に約１：１：１：１で無作為に割り付け、試験を実施した。表２は、臨床試験に選ばれた対象の概要である。プロトコルは、ＧＩＮＡステップ３～５で定義された中等度から重症の症候性好酸球性喘息患者（１８～７５歳）を登録した。対象は、スクリーニングおよびベースライン時のＦＥＶ１が予測値の８０％未満であり、スクリーニング時のアルブテロール吸入後の気管支拡張薬ＦＥＶ１可逆率が１２％以上かつ２００ｍｌ以上である必要がある。

【表２】

表 2：スクリーニングの属性とベースライン特性のまとめ

	プラセボ (n=27)	デクスプラミペキソール 75mg/日 (n=22)	デクスプラミペキソール 150mg/日 (n=26)	デクスプラミペキソール 300mg/日 (n=28)
平均年齢	45.8	46.6	44.5	44.6
性別：男性 (%)	10 (37.0%)	11 (50.0%)	12 (46.2%)	12 (42.9%)
性別：女性 (%)	17 (63.0%)	11 (50.0%)	14 (53.8%)	16 (57.1%)
人種：白人	21 (77.8%)	17 (77.3%)	16 (61.5%)	22 (78.6%)
人種：アフリカ系アメリカ人	4 (14.8%)	4 (18.2%)	6 (23.1%)	6 (21.4%)
人種：アジア	1 (3.7%)	1 (4.5%)	2 (7.7%)	--
人種：その他	1 (3.7%)	--	2 (7.6%)	--
BMI の平均値	34.31	31.73	33.44	32.13
平均喘息期間 (年)	30.21	33.16	29.08	30.87
GINA ステップ 3* (%)	10 (37.0%)	8 (36.4%)	4 (15.4%)	3 (10.7%)
GINA ステップ 4* (%)	14 (51.9%)	9 (40.9%)	15 (57.7%)	19 (67.9%)
GINA ステップ 5* (%)	3 (11.1%)	5 (22.7%)	7 (26.9%)	6 (21.4%)
ベースライン FEV1 (L)	2-05	1-98	2-03	2-11
ベースライン FEV1 (% 予測値)	62.7	59.0	63.6	62.3

* 2019 年 GINA ガイドラインの定義による。

【０２７０】

この臨床試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群、用量範囲、多施設共同試験である。対象は、本試験の導入期間中に非盲検プラセボを受け、本試験の主要評価期間中に二重盲検試験薬を受けた。図１参照。

【０２７１】

治療期間と追跡調査には以下を含む：１）導入期間：ベースライン開始までのスクリーニング。対象は、適格基準を満たすかどうかを評価するためのスクリーニング評価を受けた。対象を導入期間（少なくとも１２日間）に参加させ、安定した喘息投薬レジメンを確認し、投与スケジュールの順守を評価した後、適格対象を無作為化した。２）主要評価期間：ベースラインから１２週目終了まで。ベースライン評価の収集後、対象に１２週間の治験薬の投与を開始した。対象は、４週目、８週目、１２週目に施設訪問を行い、２週目と６週目にＣＢＣを採取した（施設または遠隔）。１２週目の訪問は、本試験の主要アウトカム訪問であった。対象は１２週目の訪問時に試験薬の最後の用量を服用した。３）好酸球回復期：１２週目の評価終了から２４週目まで。主要評価期間の後、対象は好酸球回復期間に入った。この期間中、対象は１６週目または１８週目のいずれかに施設で受診した。特定の施設は、その施設に登録された対象の１６週または１８週目の診察を行うように指定された。２０週目および２４週目の診察は、施設または指定された遠隔の検査施設で行われた。

【０２７２】
試験集団：本試験では、Ｇｌｏｂａｌ Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅ ｆｏｒ Ａｓｔｈｍａ（ＧＩＮＡ）ステップ３～５の持続性喘息（長時間作用型ベータアゴニストと組み合わせた低用量の吸入コルチコステロイドを少なくとも必要とする）を有する対象に対し、既存の喘息治療にデクスプラミペキソールを追加投与した。試験集団は、医師による喘息の診断が１２ヶ月以上あり、本明細書に記載の適格基準を有する対象に限定された。好酸球性喘息の定義におけるその役割に加え、血中絶対好酸球数（ＡＥＣ）は、喘息増悪の大きなリスクに関連するバイオマーカーでもある。さらに、ＡＥＣの上昇は、抗好酸球療法に対する臨床的改善が大きい患者を予測することができる。したがって、本試験の適格基準では、ＡＥＣ≧０．３０ｘ１０^{9}／Ｌであることが要求されている。この適格基準は、承認された好酸球減少生物製剤の添付文書と同等の喘息集団を選択することを意図したものである。

【０２７３】
試験設計： 喘息患者の約半数は、典型的には吸入コルチコステロイドと長時間作用型ベータアゴニストからなる承認済みの喘息治療を行っても、喘息症状および増悪の十分な制御を達成できない。原因となる要因のいくつかは、最適以下の服薬アドヒアランスおよび吸入技術の低さなど、修正可能なものもあるが、利用可能な喘息薬物療法の本質的な欠陥が反映されているものもある。この欠陥は、特に重度の喘息増悪を起こしやすい患者において顕著に見られる。メポリズマブ、レスリズマブ、およびベンラリズマブなどの好酸球低下生物製剤は、血中および／または組織の好酸球を大幅に低下させると、喘息増悪の軽減および喘息症状の改善をもたらすことを明確に示している。しかし、これらの生物製剤はすべて非経口投与を必要とする。したがって、好酸球性喘息の管理のために、デクスプラミペキソールなどの経口好酸球低下薬の必要性と機会が存在する。第４アームの用量範囲プラセボ対照設計は、薬物曝露の範囲を提供するために選択された。血中好酸球の減少は、今後の臨床開発で使用する最小有効量の特定を容易にするために、主要評価項目として選択された。１２週間の主要評価期間は、好酸球減少のような薬力学的評価項目と、好酸球減少の結果として改善する可能性のある臨床的評価項目（ＦＥＶ１、ＦＶＣ、ＡＣＱ－６、ＡＣＱ－７、およびＡＱＬＱ）の両方を観察するのに十分な時間を確保するために選択された。１２週間の好酸球回復期は、ほとんどの対象でベースライン付近まで回復すると予想されることに基づいて選択された。

【０２７４】
患者の包含／除外基準。この試験に参加するためには、候補者は以下の条件を満たしている必要がある。

１． インフォームドコンセントに署名していること。

２．同意時の年齢が１８歳以上７５歳未満の男性または女性。

３．インフォームドコンセントの時点から試験薬最終投与後１ヶ月（女性）または３ヶ月（男性）まで、１つの有効性の高い避妊方法または２つのプロトコルで許容される避妊方法を同時に実践する意思を有すること。

４． Ｇｌｏｂａｌ Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅ ｆｏｒ Ａｓｔｈｍａ（ＧＩＮＡ）２０１８ガイドラインに基づく、１２ヶ月以上（ベースラインと比較して）の医師による喘息の診断。

５． 最低でも低用量の吸入コルチコステロイドと長時間作用型β２アゴニスト（ＧＩＮＡステップ３～５）の併用による治療を必要とする喘息で、スクリーニングの少なくとも１ヶ月前から安定した用量で治療を受けている者。長時間作用型β２アゴニストを使用せず、他のコントローラーを使用している対象は、本試験に適格ではない。

６． 気管支拡張薬の可逆性：スクリーニング時にアルブテロール吸入後１５～２５分でＦＥＶ１が１２％以上かつ２００ｍＬ以上改善することで証明される。

７． スクリーニングおよびベースラインの気管支拡張前ＦＥＶ１が予測値の４０％以上かつ８０％未満であること。

８． スクリーニング訪問時にＡＥＣ≧０．３０ｘ１０^{9}／Ｌであること。初期値が

０．２５～０．２９ｘ１０^{9}／Ｌの場合、１回繰り返すことができる。２回目のＡＥＣは０．３０ｘ１０^{9}／Ｌ以上でなければならない。

９．　スクリーニング時にＡＣＱ－７≧１．５。

１０．　ベースライン時の妊娠検査が陰性であること。

１１．　スマートボトルで記録された導入期間（最低１２日間のアドヒアランスデータ）の１日２回プラセボ服用によるアドヒアランスが８５％以上であること。

【０２７５】

除外基準。ベースライン時までに以下のいずれかが記録されている候補者は、試験登録から除外された。

１．　ベースライン時に治験責任医師によって不安定と判断された喘息。

２．　ベースライン訪問前８週間以内の喘息増悪の治療。

３．　本試験結果の解釈を混乱させる可能性のある、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症、好酸球性消化器疾患、好酸球増多症候群または肺疾患（例えば、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症）の現在における診断。

４．　ベースライン前４週間以内の、副鼻腔および中耳を含む上気道または下気道の感染。

５．　スクリーニング前の８週間の全身性コルチコステロイドによる治療。

６．　ベースライン前の３０日間または５半減期前のいずれか長い期間での治験薬による治療。

７．　ベースライン前の５半減期以内の、ベンラリズマブ、デュピルマブ、メポリズマブ、レスリズマブ、オマリズマブ、またはＴＮＦ阻害剤を含むモノクローナル抗体療法による治療。

８．　ベースラインから４週間以内のプラミペキソールによる治療。

９．　好中球減少の実質的なリスクがあることが知られている特定の薬剤による治療。

１０．　試験実施中に計画された外科的処置。

１１．　悪性腫瘍の既往歴。基底細胞癌、皮膚の限局性扁平上皮癌、または子宮頸部の上皮内癌を有する対象は、対象が寛解状態にあり、スクリーニングの１２ヶ月以上前に治癒的治療が完了していることを条件として、除外されない。他の悪性腫瘍を有する対象は、対象が寛解状態にあり、治癒的治療がスクリーニングの５年以上前に完了していることを条件として、除外されない。

１２．　ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染の既往歴。

１３．　Ｂ型またはＣ型肝炎の活動性感染症。Ｃ型肝炎の既往があり、１年以上ウイルス量が検出されない対象は除外しない。

１４．　スクリーニング時の推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）〈６０ｍＬ／分／１．７３ｍ２と定義（慢性腎臓病疫学共同研究［ＣＫＤ－ＥＰＩ］の方程式を使用する）される、腎機能障害。

１５．　不安定または重篤な心疾患、肝疾患、腎疾患、その他医学的に重要な疾病の既往歴。

１６．　対象が試験評価を受けること、訪問スケジュールを順守すること、または治験の要求事項を順守することを妨げる可能性のある医学的またはその他の状態。

１７．　ベースライン前６ヶ月以内の蠕虫感染症。

１８．　スクリーニング前１年以内の喫煙または吸入式ニコチン送達装置の使用、または年間１０パック以上の喫煙歴。

１９．　アルコールまたはその他の薬物乱用の既知または疑いがあること。

２０．　試験投与スケジュールの非順守の既知または疑いがあること。

２１．　咽頭または鼻腔スワブを含む、プロトコルに概説された手順に従う意思がない、または従えないこと。

２２．　スクリーニング時の絶対好中球数が２．０ｘ１０^{9}／Ｌ未満、または絶対好中球数が２．０ｘ１０^{9}／Ｌ未満の記録された既往歴。

２３．　ＱＴ延長症候群または不整脈の既往歴。

２４．　スクリーニング訪問時またはベースライン時の投与前に、Ｆｒｉｄｅｒｉｃｉａの心拍補正式（ＱＴｃＦ）で算出したＱＴｃ間隔〉４５０ｍｓの延長を示す心電図。ＱＴｃＦ間隔は３回の測定の平均として算出される。

２５．　スクリーニングまたはベースライン時の安静時心電図に臨床的に重要な異常があり、以下のいずれかを含む：

ａ）ＰＲ間隔〉２１０ｍｓ；

ｂ）ＱＲＳ〉１１０ｍｓ；

ｃ）心拍数〈４５ｂｐｍまたは〉１００ｂｐｍ（３回の評価の平均値）。

２６．　妊娠中または授乳中の女性。

【０２７６】

併用療法。併用療法とは、スクリーニング訪問から対象の最終検査までの間に投与された薬物または物質である。すべての併用療法は、対象の情報源文書と症例報告書（ＣＲＦ）に記録された。

【０２７７】

併用療法の制限。吸入コルチコステロイド：吸入または経鼻副腎皮質ステロイドの投与量は、試験薬初回投与前の少なくとも４週間は安定で、試験期間中は一定であった。全身性コルチコステロイド：試験中に発生した喘息増悪の治療のために、医学的適応のある全身性コルチコステロイドの使用が試験中に許可された。治験薬：治験期間中、治験薬の使用は禁止された。モノクローナル抗体療法：ベンラリズマブ、デュピルマブ、メポリズマブ、レスリズマブ、オマリズマブ、またはＴＮＦ阻害剤を含むモノクローナル抗体療法の使用は、試験期間中禁止された。プラミペキソール：本試験期間中、プラミペキソールの使用は禁止された。好中球減少の実質的なリスクがあることが知られている薬剤を選択した。好中球減少の実質的なリスクがあることが知られている薬剤は、試験期間中、使用が禁止された。

【０２７８】

安全性の評価：身体検査、バイタルサイン（収縮期および拡張期血圧、呼吸数、心拍数、体温）、体重、１２誘導心電図、臨床検査値（血液学、血液化学、尿検査）、妊娠検査、有害事象モニタリングおよび併用薬のモニタリングは、試験期間中継続的に実施された。好中球減少はデクスプラミペキソールで特に注目される有害事象であるため、好中球数は中央検査室で報告され、試験担当のメディカルモニターによってモニタリングされた。好中球減少症の症例報告書が試験中に利用され、好中球減少症のあらゆる実験室の事象と同時に詳細な臨床情報が記録された。アルブテロールとデクスプラミペキソールの潜在的な心臓の薬物相互作用を評価するため、８週目の心電図は、デクスプラミペキソール血漿濃度のおおよそC_{max}と一致するように時間を設定された。

【０２７９】

有効性の評価：血中好酸球数、肺機能（ＦＥＶ１）の変化、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ－６）、喘息コントロール質問票（ＡＣＱ－７）、喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）、呼気中一酸化窒素、咽頭および鼻の好酸球過酸化酵素は試験中定期的に採取された。

【０２８０】

薬物動態の評価：血漿中薬物濃度は、４週目（トラフ）、８週目（トラフおよび投与後２時間）および１２週目（トラフ）の各訪問時に採血した。デクスプラミペキソールのトラフ血漿中濃度は、デクスプラミペキソールの曝露と好酸球減少作用の関係を評価するために使用された。

【０２８１】

統計：本試験では、試験実施施設ごとに層別化されたブロック無作為化を用いた。安全性解析には安全性サンプル集団が、有効性解析には修正ＩＴＴ集団が用いられた。有効性解析には、少なくとも１回の試験薬投与を受け、有効性評価項目の少なくとも１つについて無作為化後評価を受けたすべての対象からなる修正ＩＴＴ集団を用いた。

【０２８２】

本試験の主要評価項目は、ベースラインから１２週目までの血中絶対好酸球数の変化で

あった。絶対好酸球数はｌｏｇ１０スケールに変換された。ゼロの対数を取らないように、ゼロは従来の単位では５細胞／μＬ、国際単位系（ＳＩ）では定量化の下限の５０％である０．００５×１０^{9}／Ｌに置き換えた。有効性解析に使用するベースラインの好酸球数は、スクリーニングからベースライン訪問までの間に得られた全好酸球数の幾何平均値を使用した。分散分析（ＡＮＯＶＡ）に基づいて各デクスプラミペキソール治療群をプラセボと比較するｐ値とともに、各訪問時に観察された値の幾何平均と標準偏差を治療群別に示した。

【０２８３】

主要分析は、ベースライン、カテゴリー変数としてＧＩＮＡ治療ステップの３段階、固定効果としての治療、訪問、訪問による治療の相互作用、訪問によるベースラインの相互作用、ランダム効果として対象を用いた反復測定による混合効果モデル（ＭＭＲＭ）を用いて行った。非構造化共分散が用いられた。

【０２８４】

１２週目のデクスプラミペキソール群治療効果および治療群対プラセボ効果は、ＭＭＲＭ内の対比で検定された。治療効果の推定ＬＳ平均および各訪問時の治療効果の推定差は、治療効果の推定幾何平均および治療効果の幾何平均の比を９５％ＣＩとともに示すために、元の尺度に逆変換された。

【０２８５】

プールされた１５０ｍｇ／日と３００ｍｇ／日群とプラセボ群の１２週目の治療効果を検証するために対比を作成した。１２週目の対数線形用量反応の治療効果をテストするために、対比を作成した。

【０２８６】

主要評価項目に関する３つの用量群対プラセボを試験するため、および、ＦＥＶ１を試験するためのαレベルを制御するために、以下の順序で閉じた階層的検定手順を使用した：１．まず、３００ｍｇ／日用量群は、血中絶対好酸球数の変化についてプラセボと比較試験し、これが〈０．０５レベルに達した場合、２．１５０ｍｇ／日用量群は、血中絶対好酸球数の変化について０．０５レベルでプラセボと比較試験し、これが〈０．０５レベルに達した場合、３．その後、３．プールされた１５０ｍｇ／日用量群と３００ｍｇ／日用量群について、１２週目のＦＥＶ１の変化をプラセボと比較して０．０５レベルで試験し、４．７５ｍｇ／日用量群について血中絶対好酸球数の変化をプラセボと比較して０．０５レベルで試験し、これが〈０．０５レベルに達した場合。

【０２８７】

全ての対象が１２週目の訪問（主要アウトカム訪問）が完了した時点で有効性の中間解析を行った。１２週目の訪問後、対象は試験薬を中止し、主要評価項目の評価を完了したため、中間解析におけるｐ値調整は行わなかった。１２週目以降の訪問の主な目的は、試験薬中止後の好酸球の回復を観察し、対象の安全性をモニターすることであった。

【０２８８】

サンプルサイズ：本試験の主要評価項目は、ベースラインから１２週目までの血中絶対好酸球数の変化であった。鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎患者を対象としたデクスプラミペキソールの非盲検試験（ＫＮＳ－７６０７０４－ＣＳ２０１）において、デクスプラミペキソールは好酸球を９４％減少（ベースラインに対する評価項目の比＝対数底ｅスケールで－２．８１）させた。ベースラインに対する評価項目の比率の標準偏差は、対数底ｅスケールで１．８２であった。

【０２８９】

デクスプラミペキソールで血中好酸球の真の減少が８５％、プラセボで１０％であれば、アームあたり１９人の対象で約８４％の検出力が得られた。血中好酸球の真の減少がデクスプラミペキソールで９０％、プラセボで１０％であれば、検出力は９５％であった。サンプルサイズは、２標本のｔ検定の方法論を用いて計算された。血中好酸球の最終観察が行われなかった対象の脱落率を約２０％と仮定すると、アームごとに無作為化された２５名の対象のサンプルサイズが得られる。

【０２９０】
臨床試験の結果、主要評価項目である好酸球減少率は極めて有意であり、この極めて有意な用量反応傾向は、すべての用量レベルにおいて絶対好酸球数（ＡＥＣ）に有意な影響を与えることが示された。ＡＥＣが５０５以上減少した対象、またはＡＥＣが１００細胞／μＬ未満に減少した対象と定義される血液学的レスポンダーの増加につながる。ＦＥＶ１の増加は好酸球数の減少と高い相関があり、血液学的レスポンダーはＦＥＶ１で測定した肺機能が臨床的に重要かつ統計的に有意に改善された。
【０２９１】
完全を期すために、表３に、試験アームごとの試験を完了した対象の最終的な数を示す。
【表３】

表 3：対象の配置と試験の割り当ての概要（母集団：全対象）

	プラセボ (N=27) n (%)	デクスプラミペキソール 75mg/日(N=22) n (%)	デクスプラミペキソール 150mg/日 (N=26) n (%)	デクスプラミペキソール 300mg/日 (N=28) n (%)	全体(N=103) n (%)
一次評価段階を終了	25 (92.6%)	22 (100%)	24 (92.3%)	28 (100%)	99 (96.1%)
一次評価段階を中止	2 (7.4%)	--	2 (7.7%)	--	4 (3.9%)
有害事象	1 (3.7%)	--	--	--	1 (1.0%)
対象による離脱	1 (3.7%)	--	1 (3.8%)	--	2 (1.9%)
医師の判断	--	--	1 (3.8%)	--	1 (1.0%)

n=有効な観察を行った対象数, N=対象数, %=有効な観察を行った対象の割合(n/Nx100)

【０２９２】
本試験の主要評価項目は達成された：１２週目の血中好酸球数がベースラインと比較して極めて有意に減少することが確認された。表４に見られるように、ＡＥＣの最大８０％の減少が観察された。図２Ａ及び図２Ｂは、１２週目まで用量依存的にＡＥＣが低下し、１２週目のデクスプラミペキソール中止後も継続し、その後の１３～２４週目でベースラインＡＥＣに戻る。

【表４】

表 4：一次評価段階における血中絶対好酸球数の解析結果（母集団：有効性）

時点	治療	n	解析 ベースライン (細胞/μL)	ベースラインの幾何学的 LS 平均値に対する比率	比 vs プラセボ 幾何学的 LS 平均 (95%CI)	P 値 vs プラセボ
12 週目 (主要評価項目)	プラセボ	25	382	0.8980		
	75mg/日 デクスプラミペキソール	22	404	0.4031	0.4489 (0.231, 0.874)	0.0190
	150mg/日 デクスプラミペキソール	24	374	0.3056	0.3403 (0.177, 0.653)	0.0014
	300mg/日 デクスプラミペキソール	28	438	0.2051	0.2283 (0.121, 0.431)	<0.0001
12 週目の対数線形用量反応傾向						<0.0001

【０２９３】

プラセボと比較して、デクスプラミペキソールによる鼻腔組織ＥＰＸのベースラインに対する比率の有意な低下が、１５０ｍｇ／日及び３００ｍｇ／日のデクスプラミペキソール用量群の両方で１２週目に観察された（図８）。さらに、図９は、鼻腔組織好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＸ）の減少および血中絶対好酸球数（ＡＥＣ）の減少との強い相関を示した。

【０２９４】

表５および図３は、臨床試験で得られた、プラセボと比較して有意に改善されたＦＥＶ１のデータを３つの用量群ごとに示したものである。

【表５】

表 5：FEV1 データ

時点	治療	n	ベースラインからの変化量（L）LSM	プラセボとの差(L) LSM (95% CI) [SE]	P 値 vs プラセボ
分析ベースライン	プラセボ	26			
	75mg/日 デクスプラミペキソール	22			
	150mg/日 デクスプラミペキソール	25			
	300mg/日 デクスプラミペキソール	28			
第 4 週	プラセボ	23	-0.0153		
	75mg/日 デクスプラミペキソール	20	0.150	0.165 (-0.00345, 0.334) [0.0848]	0.0548
	150mg/日 デクスプラミペキソール	22	0.151	0.166 (-.000183, 0.333) [0.0836]	0.0502
	300mg/日 デクスプラミペキソール	23	0.0685	0.0838 (-0.0815, 0.249) [0.0831]	0.3161
第 8 週	プラセボ	20	-0.00645		
	75mg/日 デクスプラミペキソール	15	0.204	0.210 (-0.00197, 0.423) [0.107]	0.0521
	150mg/日 デクスプラミペキソール	21	0.166	0.173 (-0.0294, 0.374) [0.102]	0.0930
	300mg/日 デクスプラミペキソール	22	0.248	0.254 (0.0550, 0.453) [0.100]	0.0130
第 12 週	プラセボ	17	0.0470		
	75mg/日 デクスプラミペキソール	18	0.168	0.121 (-0.107, 0.349) [0.115]	0.2942
	150mg/日 デクスプラミペキソール	21	0.0601	0.0131 (-0.209, 0.235) [0.112]	0.9071

	300mg/日 デクスプラミペキソール	24	0.209	0.162 (-0.0546, 0.379) [0.109]	0.1406
第16週または第18週	プラセボ	22	-0.0328		
	75mg/日 デクスプラミペキソール	17	0.295	0.327 (0.105, 0.550) [0.112]	0.0043
	150mg/日 デクスプラミペキソール	20	0.128	0.161 (-0.0544, 0.377) [0.109]	0.1411
	300mg/日 デクスプラミペキソール	25	0.207	0.240 (0.0320, 0.448) [0.105]	0.0242

【０２９５】

３００ｍｇ／日デクスプラミペキソール群における肺機能のデータは、表６Ａ～６Ｅに、すべての時点で観察されたプラセボに対する気管支拡張前のＦＥＶ１改善として記載されている。これは、デクスプラミペキソールのＦＥＶ１に対する薬力学的効果が持続し、投薬中止後も観察されることを示すものである。

【表６Ａ】

表 **6A**：母集団有効性。気管支拡張前の **FEV1 (L)**、ベースラインからの変化率

		プラセボ (N = 27)	75 mg/日 デクスプラミペキソール (N = 22)	150mg/日 デクスプラミペキソール (N＝25)	300mg/日 デクスプラミペキソール (N=28)
時点	統計値	%変化	%変化	%変化	%変化
第4週	平均値	**0.0654**	**6.25**	**7.31**	**1.42**
	n	23	20	22	23
第8週	平均値	**1.92**	**12.0**	**7.57**	**15.5**
	n	20	15	21	22
第12週	平均値	**3.63**	**9.27**	**3.14**	**12.5**
	n	17	18	21	24
第16週または第18週	平均値	**0.110**	**17.6**	**7.71**	**10.8**
	n	22	17	20	25

【表６Ｂ】

表 6B：気管支拡張前の FEV1(L)

時点	統計値	観察されたプラセボ(N=27)	観察された 75mg/日 dex (N=22)	観察された 150mg/日 dex (N=25)	観察された 300mg/日 dex (N=28)
スクリーニング	平均値	1.98	2.03	1.93	2.06
	SE	0.0905	0.135	0.115	0.0933
	中央値	1.91	2.06	1.86	2.10
	最小	1.22	1.02	0.970	1.14
	最大	2.93	3.46	3.60	2.95
	n	26	22	25	28
ベースライン訪問	平均値	2.06	1.99	2.03	2.12
	SE	0.117	0.132	0.115	0.0989
	中央値	1.89	1.91	2.00	1.98
	最小	1.23	1.17	1.08	1.35
	最大	3.50	3.88	3.26	3.04
	n	24	20	24	27

【表６Ｃ】

表 6C：気管支拡張前の FEV1(L)

時点	統計値	プラセボ (N=27) 観察	変化	%変化	75 mg/日 デクスプラミペキソール(N=22) 観察	変化	%変化	150 mg/日 デクスプラミペキソール(N=25) 観察	変化	%変化	300 mg/日 デクスプラミペキソール(N=28) 観察	変化	%変化
分析 ベースライン*	平均値	2.05			1.98			2.03			2.11		
	SE	0.111			0.123			0.111			0.0957		
	中央値	1.89			1.91			2.02			1.97		
	最小	1.23			1.17			1.08			1.35		
	最大	3.50			3.88			3.26			3.04		
	n	26			22			25			28		
第4週	平均値	2.08	-.000435	0.0654	2.10	0.130	6.25	2.15	0.123	7.31	2.14	0.0417	1.42
	SE	0.125	0.0412	1.90	0.156	0.0658	2.98	0.126	0.0642	3.40	0.136	0.0608	3.03
	中央値	1.89	-0.0100	-0.680	2.10	0.0750	4.85	2.05	0.0800	4.54	2.16	0.0700	3.95
	最小	1.19	-0.440	-17.0	1.22	-0.240	-12.6	1.14	-0.400	-16.2	1.01	-0.710	-41.3
	最大	3.42	0.590	29.2	3.78	1.14	46.5	3.65	0.960	47.5	3.48	0.520	22.9
	n	23	23	23	20	20	20	22	22	22	23	23	23

【表６Ｄ】

表 6D：気管支拡張前の FEV1(L)

時点	統計値	プラセボ (N=27) 観察	変化	%変化	75 mg/日 デクスプラミペキソール(N=22) 観察	変化	%変化	150 mg/日 デクスプラミペキソール(N=25) 観察	変化	%変化	300 mg/日 デクスプラミペキソール(N=28) 観察	変化	%変化
第8週	平均値	2.09	0.0360	1.92	2.28	0.237	12.0	2.21	0.130	7.57	2.32	0.277	15.5
	SE	0.129	0.0438	2.10	0.187	0.0833	4.39	0.130	0.0847	4.11	0.116	0.0851	4.45
	中央値	2.00	0.0150	0.863	2.24	0.170	10.7	2.22	0.0900	3.88	2.40	0.250	10.5
	最小	1.38	-0.440	-17.5	1.02	-0.470	-31.5	1.30	-0.400	-18.8	1.38	-0.470	-17.3
	最大	3.58	0.440	20.4	3.86	0.900	36.7	3.28	1.19	58.9	3.29	1.35	70.3
	n	20	20	20	15	15	15	21	21	21	22	22	22
第12週	平均値	2.13	0.0706	3.63	2.24	0.207	9.27	2.12	0.0414	3.14	2.29	0.236	12.5
	SE	0.129	0.0435	2.02	0.183	0.0868	4.21	0.132	0.0965	4.32	0.119	0.0768	4.18
	中央値	1.95	0.0500	2.78	2.08	0.115	5.48	2.11	-0.0400	-1.72	2.45	0.210	10.0
	最小	1.44	-0.200	-9.90	0.980	-0.330	-25.2	0.960	-0.920	-30.5	1.23	-0.320	-18.6
	最大	3.31	0.420	19.4	3.94	1.28	52.2	3.19	1.06	52.5	3.38	1.19	64.3
	n	18	17	17	18	18	18	21	21	21	24	24	24

【表６Ｅ】

表 6E：気管支拡張前予測 FEV1 率（%）

時点	統計値	プラセボ (N=27) 観察	変化	%変化	75 mg/日 デクスプラミペキソール (N=22) 観察	変化	%変化	150 mg/日 デクスプラミペキソール (N=25) 観察	変化	%変化	300 mg/日 デクスプラミペキソール (N=28) 観察	変化	%変化
分析													
ベースライン[a]	平均値	62.7			59.0			63.6			62.3		
	SE	1.48			2.31			1.90			1.95		
	中央値	64.0			57.8			64.9			64.8		
	最小	46.1			43.8			41.7			41.0		
	最大	78.7			78.2			79.9			78.9		
	n	26			22			25			28		
第4週	平均値	63.2	0.114	0.0641	62.2	3.59	6.24	67.4	3.95	7.31	62.5	0.607	1.42
	SE	2.11	1.15	1.90	2.75	1.58	2.98	2.22	1.99	3.41	2.62	1.81	3.03
	中央値	64.3	-0.380	-0.690	64.4	2.69	4.85	69.2	2.85	4.54	62.3	2.34	3.94
	最小	44.6	-9.78	-17.0	40.3	-6.02	-12.6	45.4	-9.82	-16.2	32.2	-22.6	-41.3
	最大	82.6	16.6	29.2	81.1	23.0	46.5	83.0	26.7	47.5	83.1	14.5	22.9
	n	23	23	23	20	20	20	22	22	22	23	23	23

【０２９６】

ＦＥＶ$_1$データのプール解析により、デクスプラミペキソールで治療された対象に見られる改善の大きさの証拠を提供する、表７を参照。

【表７】

表７：プールされたデータ

試験アーム	訪問	プールされたデータポイント (n) プラセボ	プールされたデータポイント (n) Dex	ΔFEV1 vs プラセボ (mL) LSM (SEM)	P 値 vs プラセボ
75mg/日	第 4, 8, 12, 16 /18 週プールされた	82	70	206 (86.3)	0.0190
150mg/日	第 4, 8, 12, 16 /18 週プールされた	82	84	126 (84.4)	0.1322
300mg/日	第 4, 8, 12, 16 /18 週プールされた	82	94	185 (83.0)	0.0282
全 Dex アームがプールされた@	第 4 週	23	65	138 (68.0)	0.0450
全 Dex アームがプールされた@	第 8 週	20	58	212 (83.5)	0.0128
全 Dex アームがプールされた@	第 12 週	17	63	99 (92.5)	0.288
全 Dex アームがプールされた@	第 16/18 週	22	62	233 (87.9)	0.0069
全 Dex アームがプールされた@	第 4, 8, 12, 16 /18 週プールされた	82	248	173 (68.8)	0.0136

【０２９７】

肺機能の有意な改善は、ＦＶＣの体積の増加においても観察される。全ての用量群における気管支拡張前のＦＶＣに関するデータは、表８、９、および図４に提供されている。ＦＶＣにおけるこのデクスプラミペキソールの改善は、喘息患者における病的状態および死亡率の減少につながる空気捕捉および粘液栓に対する効果を示している。

【表 8】

表 8：気管支拡張前の FVC の改善

時点	治療	n	ベースラインからの変化 LSM	プラセボとの差 LSM（95% CI）［SE］	P 値 vs プラセボ
分析ベースライン	プラセボ	26			
	75mg/日デクスプラミペキソール	22			
	150mg/日 デクスプラミペキソール	25			
	300mg/日デクスプラミペキソール	27			
第 4 週	プラセボ	23	0.0140		
	75mg/日デクスプラミペキソール	20	0.0925	0.0785 (-0.121, 0.278) [0.100]	0.4348
	150mg/日 デクスプラミペキソール	22	0.122	0.108 (-0.0880, 0.305) [0.0987]	0.2756
	300mg/日 デクスプラミペキソール	23	0.0983	0.0844 (-0.112, 0.281) [0.0988]	0.3958
第 8 週	プラセボ	20	0.00630		
	75mg/日デクスプラミペキソール	15	0.155	0.149 (-0.0854, 0.383) [0.118]	0.2101
	150mg/日 デクスプラミペキソール	21	0.152	0.146 (-0.0753, 0.368) [0.111]	0.1930
	300mg/日デクスプラミペキソール	22	0.322	0.316 (0.0952, 0.536) [0.111]	0.0056

時点	治療	n	ベースラインからの変化 LSM	プラセボとの差 LSM（95% CI）［SE］	P 値 vs プラセボ
第 12 週	プラセボ	17	0.0410		
	75mg/日デクスプラミペキソール	18	0.181	0.140 (-0.107, 0.388) [0.125]	0.2629
	150mg/日 デクスプラミペキソール	21	0.0714	0.0304 (-0.211, 0.271) [0.121]	0.8027
	300mg/日デクスプラミペキソール	24	0.257	0.216 (-0.0221, 0.453) [0.120]	0.0749
第 16 週または第 18 週	プラセボ	22	-0.0326		
	75mg/日デクスプラミペキソール	17	0.297	0.329 (0.0674, 0.592) [0.132]	0.0143
	150mg/日 デクスプラミペキソール	20	0.143	0.175 (-0.0791, 0.430) [0.128]	0.1744
	300mg/日デクスプラミペキソール	25	0.267	0.299 (0.0539, 0.545) [0.124]	0.0174

【表９】

表 9：母集団：有効性：気管支拡張前の FVC（L）、ベースラインからの%変化

		プラセボ (N = 27)	75 mg/日 デクスプラミペキソール (N = 22)	150mg/日 デクスプラミペキソール (N＝25)	300mg/日 デクスプラミペキソール (N=28)
時点	統計	%変化	%変化	%変化	%変化
第 4 週	平均	**1.90**	**2.82**	**3.54**	**1.91**
	n	23	20	22	23
第 8 週	平均	**2.21**	**7.17**	**5.28**	**11.5**
	n	20	15	21	22
第 12 週	平均	**2.83**	**7.93**	**3.63**	**8.95**
	n	17	18	21	24
第 16 週または第 18 週	平均	**1.55**	**13.4**	**7.33**	**9.11**
	n	22	17	20	25

【０２９８】

表１０は、気管支拡張薬の可逆性、アルブテロール気管支拡張薬の前／後（同日）でのFEV_1の％改善を解析するためのデータを提供する。試験参加基準では、スクリーニン

グ時に≧１２％かつ≧２００ｍＬが必要であった。これらの値は、喘息の診断において認められている。

【０２９９】

１２週目では、可逆率は様々な試験アームで同様であり、３つのＤＥＸ群対プラセボでも同様である。これは、ＤＥＸによって気管支拡張薬の可逆性が保持され、ＤＥＸのＦＥＶ$_1$ 効果がアルブテロールの気管支拡張効果に相加的に作用していることを示している。アルブテロールと長時間作用型ベータアゴニスト（ＬＡＢＡ）はいずれもベータアドレナリン受容体を介して作用することから、ＤＥＸによるＬＡＢＡ治療の有用性が示唆された。

【表１０】

表 10：気管支拡張薬投与後の FEV1 可逆率（%）

母集団：有効性 パラメータ気管支拡張後の FEV1 回復率（mL）													
		プラセボ (N = 27)			75 mg/日 デクスプラミペキソール (N = 22)			150mg/日 デクスプラミペキソール (N＝25)			300mg/日 デクスプラミペキソール (N=28)		
	統計値	観察された	変化	%変化	観察された	変化	%変化	観察された	変化	%変化	観察された	変化	%変化
分析ベースライン※1	平均値	388			343			356			427		
	SE	58.4			53.1			45.1			52.7		
	中央値	340			335			330			405		
	最小	40.0			-60.0			-70.0			-110		
	最大	1570			1050			1100			1080		
	n	27			22			25			28		
第 12 週	平均値	290	-102	10.8	264	-112	-58.7	279	-72.3	-39.8	336	-109	-19.6
	SE	48.5	70.2	27.2	49.6	69.8	39.5	34.9	62.7	33.6	52.0	78.6	21.1
	中央値	290	-20.0	-15.4	235	-55.0	-49.9	235	0	-9.68	290	-50.0	-19.0
	最小	-300	-1040	-183	-50.0	-790	-667	-20.0	-980	-700	-120	-1020	-336
	最大	640	230	425	580	400	208	590	490	105	1140	590	222
	n	19	19	19	18	18	18	22	22	22	23	23	23

【０３００】

本試験ではさらに、１２週目の血中好酸球数が５０個／μＬ以下の対象として定義された血液学的レスポンダーを特定した。血液学的レスポンダーの数は、デクスプラミペキソール治療群でプラセボに比べ有意に増加し、用量依存的であった。表１０を参照。さらに、デクスプラミペキソール治療群では、ＡＥＣがベースラインから５０％以上減少した対象の数が、プラセボ投与群と比較して有意に多かった。表１１を参照。

【表１１】

表 11：主要評価段階における血中絶対好酸球数の部門別概要（母集団：有効性）

時点	部門	プラセボ (N=24) n (%)	75mg/日 デクスプラミペキソール (N=22) n (%)	150mg/日 デクスプラミペキソール (N=24) n (%)	300mg/日 デクスプラミペキソール (N=28) n (%)
第 12 週	AEC ≦50 細胞/μL [フィッシャーの正確検定 p 値 vs プラセボ]	---	5 (22.7%) [0.0172]	9 (37.5%) [0.0006]	12 (42.9%) [0.0001]
第 12 週	ベースラインから 12 週目の AEC≧50%減少［フィッシャーの正確検定 p 値 vs プラセボ］	1 (4.2%)	11 (50.07%) [0.00052]	15 (62.5%) [0.000028]	16 (57.1%) [0.000058]

n=有効な観察を行った対象数, N=対象数, 結果は n(%)として表され、パーセンテージは、時点での部門内の観察数／時点での観察の総数×１００として計算される。

【０３０１】

表１２及び図５は、これらの血液学的レスポンダーが、ベースライン後の全ての時点においてＦＥＶ１の有意な増加を示したことを実証している。ＦＥＶ１の改善は、４００／μＬ未満を有するサブグループで見られ、ベースラインＡＥＣ≧４００／μＬのサブグループにおけるＦＥＶ１の改善は、図７に示すプラセボと比較してさらに大きいことが示された。

【表１２】

表 12：気管支拡張前の FEV1（L）プールされたデクスプラミペキソール試験アーム（12 週目の AEC 減少が 50%以上または 50%未満で分割）

時点	治療	n	ベースライン観察された生の平均値		
分析ベースライン	プラセボ	26	2.05		
	プールされたデクスプラミペキソール(≥50% 12 週目の AEC 減少)	42	1.97		
	プールされたデクスプラミペキソール(<50% 12 週目の AEC 減少)	33	2.14		

時点	治療法	n	ベースラインからの変化 LSM	プラセボとの差 LSM（95% CI）［SE］	P 値 vs プラセボ
第 4 週	プラセボ	23	-0.0117		
	プールされたデクスプラミペキソール(≥50%AEC red @ W12)	35	0.163	0.175 (0.0277, 0.322) [0.0741]	0.0205
	プールされたデクスプラミペキソール (<50% AEC red @ W12)	30	0.0742	0.0859 (-0.0689, 0.241) [0.0778]	0.2729
第 8 週	プラセボ	20	-0.00109		
	プールされたデクスプラミペキソール(≥50% AEC red @ W12)	34	0.275	0.276 (0.0988, 0.453) [0.0890]	0.0026
	プールされたデクスプラミペキソール (<50% AEC red @ W12)	24	0.131	0.132 (-0.0593, 0.323) [0.0961]	0.1743

時点	治療	n	ベースライン観察された生の平均値		
第 12 週	プラセボ	17	0.0528		
	プールされたデクスプラミペキソール(≥50% AEC red @ W12)	36	0.261	0.208 (0.0171, 0.399) [0.0960]	0.0331
	プールされたデクスプラミペキソール (<50% AEC red @ W12)	27	0.00797	-0.0448 (-0.248, 0.158) [0.102]	0.6622
第 16 週または第 18 週	プラセボ	22	-0.0289		
	プールされたデクスプラミペキソール(≥50% AEC red @ W12)	36	0.258	0.287 (0.0970, 0.476) [0.0955]	0.0035
	プールされたデクスプラミペキソール (<50% AEC red @ W12)	26	0.140	0.169 (-0.0350, 0.373) [0.103]	0.1034

【０３０２】

結論：デクスプラミペキソールによる中等度から重度の喘息の治療は、対象において非常に有意で用量依存的な好酸球の低下反応を示した。この治療法は、好酸球の減少と相関する肺機能をさらに改善した。驚くべきことに、デクスプラミペキソールで治療した対象の約６０％が、絶対好酸球数（ＡＥＣ）が５０％以上減少し、ＦＥＶ１が有意に増加したことが確認された。最後に、デクスプラミペキソールは、すべての用量レベルで良好な忍容性を示した。デクスプラミペキソールのＦＥＶ１のベースラインからの改善の大きさおよび統計的有意性（表５および図３に示す）は、ベンラリズマブおよびメポリズマブの第２相臨床試験で示されたものと同等またはそれ以上であった。図６に見られるように、デクスプラミペキソールのＦＥＶ１改善能力および肺機能に対する効果は、メポリズマブおよびベンラリズマブと高い競争力を有している。

【０３０３】

表１３に示すように、デクスプラミペキソールの投与により、複数の用量群でＡＣＱ－６スコアの改善が認められ、喘息治療の改善と喘息コントロールの改善の両方が示された。

【表１３】

表 13：第 12 週での ACQ-6 数値改善

治療	n	ベースラインからの変化 LSM	プラセボとの差 LSM (95% Cl)	P 値 vs プラセボ
プラセボ	25	-0.391		
75mg/日 デクスプラミペキソール	22	-0.419	-0.0276 (-0.560, 0.505)	0.9182
150mg/日 デクスプラミペキソール	24	-0.437	-0.0457 (-0.575, 0.484)	0.8642
300mg/日 デクスプラミペキソール	28	-0.655	-0.264 (-0.772, 0.245)	0.3059

【０３０４】
ＡＥＣが５０％以上のサブグループにおけるより大きなＡＣＱ－６の改善、およびΔΔＦＥＶ１≧１００ｍＬのサブグループにおけるより大きなＡＣＱ－６の改善を、それぞれ図１０および図１１に示す。
【０３０５】
実施例３．Ｔ２－ＨＩＧＨ重度の喘息表現型（血中好酸球レベルを使用）に層別化された患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、プラットフォーム臨床試験。
【０３０６】
ＢＥＡＴ－ＳＡ　Ｔ２－ＨＩＧＨ試験（概要を表１４に示す）では、デクスプラミペキソール投与患者における血中好酸球の低下が、対応するプラセボと比較して、重症増悪の抑制と関連しているかどうかを検証する。１００名の参加者を募集し、５０名をデクスプラミペキソール投与群、５０名をプラセボ投与群に無作為に割り付ける。

【表１４】

表 14：臨床研究試験の概要

試験参加者	(i)増悪傾向（年間 2 回以上、喘息の悪化による全身性ステロイドの急性処方および/または抗生物質の急性処方を 3 日以上使用、または病院/A&E への入院）かつ(ii)ATS/ERS 合意基準による重度の喘息を有する患者である。 モノクローナルの適応となる患者は、BEAT-SA にも適応となり、プラセボを投与される可能性が 50%であることを十分に説明した上で、参加を希望する場合には、試験に参加することが可能である。また、モノクローナル治療に失敗した患者でも、生物学的ウォッシュアウト期間（4 ヶ月）の後に、本試験に参加することが可能である。
予定されるサンプル数	T2-HIGH：100 名（デクスプラミペキソール 50 名、Placebo 50 名）。
治療期間	1 年（追跡調査）
剤形、投与量、投与経路	デクスプラミペキソール 150 mg（または適合するプラセボ）を 1 日 2 回、経口投与。
主要目的	(i) 英国の重度の喘息専門施設において、重症で増悪しやすい喘息患者を特定する。 (ii) 血中好酸球レベルを用いて患者を T2-HIGH 表現型に層別化する。 (iii) 経口デクスプラミペキソール（T2-HIGH）または一致するプラセボの 52 週間、第 II 相、無作為化二重盲検プラセボ対照増悪試験（RDBPCT）を実施すること。
主要アウトカム評価項目	以下のうち 1 つ以上と定義される重度の増悪の年間発生率： (i) 全身性ステロイド（錠剤、懸濁液または注射剤）の使用または全身性ステロイドの増量（安定維持の場合）が 3 日以上 (ii) 喘息に対する抗生物質の新規処方が 3 日以上 (iii) (i)と(ii)の両方 (iv) 喘息による入院、または全身性ステロイドや抗生物質が必要な救急科への入院

副次アウトカム評価項目	患者は、3、6、9、12ヶ月目にベースラインからの変化について評価される。 試験訪問（ベースライン、5、8、11および14） ☒ ジュニパー6段階喘息コントロールスコア(ACQ-6) ☒ ジュニパー喘息のQOL調査票(AQLQ S) ☒ 気管支拡張薬投与前後のFEV1およびFEV1/FVCの推移 ☒ 血中好酸球・好中球の絶対値 ($x10^9$/L) ☒ 鼻腔内好酸球顆粒タンパク質 ☒ 呼気中一酸化窒素濃度（FeNO) ☒ 副鼻腔内アウトカム検査（SNOT-22） ☒ EuroQOL-5D-5L質問票（ベースラインおよび最終診察時） ☒ 労働生産性と活動障害（WPAI) ☒ (ベースラインと最終訪問）追加の副次アウトカムには以下が含まれる： ☒ 最初の重度増悪までの時間 ☒ 全身性ステロイド剤、抗生物質、またはその両方の使用によって定義される重度増悪イベントの年間発生率 ☒ 有害事象
機械的アウトカム	T2-HIGH試験の機械的アウトカムは、CompEXサブ試験評価のため、3ヶ月間隔（ディスバイオシスおよび顆粒球性炎症のマーカー）および1日2回（デジタル喘息日記の任意使用）測定される。

【０３０７】
参加資格基準
【０３０８】
包含基準：
●１８歳以上、８０歳未満の男女。
●文書によるインフォームドコンセントが可能であること。
●ＡＴＳ／ＥＲＳ重度の喘息ガイドラインに基づく重度の喘息の診断（参加者は、過去に高用量のＩＣＳ投与により副作用が生じた場合、治験責任医師の判断により、ＡＴＳ／ＥＲＳ基準で承認されたよりも現在のＩＣＳの低用量で参加することができる）。
●スクリーニング前に少なくとも１ヶ月、安定した喘息治療を受けていること。

●ＭＤＴの最初の事前スクリーニングレビューから１２ヶ月以内に２回以上の重度の増悪として定義される「増悪しやすい喘息」の病歴。喘息症状の悪化により、以下のうち１つ以上を必要とするものと定義される：
●３日以上の全身性ステロイド（錠剤、懸濁液、注射）の使用、または全身性ステロイドの増量（安定した維持ステロイドを使用している場合）。
●喘息が原因で新たに抗生物質を処方された日が３日以上ある場合。
●（ｉ）および（ｉｉ）の両方。
●喘息による入院、または全身性ステロイド剤（錠剤、懸濁液、注射）、抗生物質を必要とする救急科の入院。
●上記のいずれかが７日以上離れて確認された場合、これらは別の／新たな増悪事象と定義されるであろう。
●研究プロトコルの要件を順守する意思と能力があること。
【０３０９】
除外基準
●スクリーニング時に、現在、治験薬または治験機器の試験に参加していること。
●治験期間中に２１日以上の連休を予定している患者。
●スクリーニング前４ヶ月以内または半減期５回以内（いずれか長い方）にオマリズマブ、メポリズマブ、レスリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブなどの生物製剤による治療を受けたことがある。
●スクリーニングから６ヶ月以内にすべての熱形成術の治療が完了したものと定義される、気管支熱形成術による最近の治療。
●スクリーニング訪問後４週間以内に入院した、または、高用量（≧１０ｍｇのプレドニゾロン／日）の経口コルチコステロイド（ＯＣＳ）療法を新たに処方する必要があった患者。
●最近（スクリーニングから４週間以内）または現在、抗生物質を必要とする下気道感染症（喘息増悪以外の他の目的で服用した抗生物質は除く）。
●喘息以外の急性疾患で、治験開始時に患者の健康状態または治験の評価項目評価を損なう可能性があると治験責任医師が判断した場合。
●不安定または重篤な心疾患、肝疾患、腎疾患、あるいは治験責任医師が試験参加に禁忌と考えるその他の医学的に重要な疾患の既往歴がある。
●過去１年以内の現在の喫煙歴、または年間１５パック年以上の喫煙歴（電子タバコを除く）。
●ＢＭＩ（ボディマス指数）が１７以下または４５ｋｇ／ｍ^{2}以上の患者。
●ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、Ｂ型肝炎またはＣ型肝炎の既往歴がある。
●局所再発または転移の有無にかかわらず、現在または過去５年以内に治療または未治療を問わず、任意の臓器系の悪性腫瘍（限局性皮膚基底細胞癌を除く）の既往歴がある。
●スクリーニングから２年以内に精神障害の診断および統計マニュアル（第５版）物質使用障害ガイドラインで定義されているアルコールまたは薬物乱用の既往（またはその疑いのある既往）があること。
●ＱＴ延長症候群の既往歴、あるいはスクリーニングまたはベースライン時にＱＴｃＦ間隔（Ｆｒｉｄｅｒｉｃｉａのもの）が４５０ミリ秒を超える延長をしている。
●女性の場合、妊娠中または授乳中であるか、あるいは試験期間中に妊娠する予定である。ここで、妊娠とは、受胎後、妊娠が終了するまでの女性の状態をいい、ｈＣＧ検査陽性により確認される。
●試験薬投与中および治療後１ヶ月間、有効性の高い２種類の避妊法を使用していない限り、生理的に妊娠可能なすべての女性として定義される妊娠の可能性のある女性。
●治験薬投与中および最終投与後少なくとも３ヶ月間、有効な避妊方法を使用する意思のない男性。
●スクリーニング時に臨床的に重要な臨床検査異常（試験適応に関連しない）を有する患者（ただし、これらに限定されない）。

●スクリーニング時のＡＳＴまたはＡＬＴ〉２．０×正常上限（ＵＬＮ）または総ビリルビン〉１．３×ＵＬＮ（ギルバート症候群の患者を除き、組み入れの適否は現地研究者の裁量に委ねられる）。
●スクリーニング時のＭＤＲＤ方程式による推定糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）〈５５ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}
●ベースラインから４週間以内のプラミペキソール（Ｍｉｒａｐｅｘ（登録商標））による治療。
●臨床医により蠕虫寄生虫の未治療の感染症が疑われる患者。
●著しい好中球減少を伴うことが知られている薬剤の併用。
●スクリーニング時の絶対好中球数が２．０ｘ１０^{9}／Ｌ未満、またはスクリーニング後２年以内に現地治験責任医師が利用できるＮＨＳ電子病理システムで絶対好中球数が２．０ｘ１０^{9}／Ｌ未満の記録された履歴。
●好中球減少性疾患（好中球減少性敗血症など）の既往歴がある。

【０３１０】
試験的治療：参加者はデクスプラミペキソール１５０ｍｇ（または対応するプラセボ）を１日２回、最長５２週間経口投与するよう無作為化される。

【０３１１】
評価：

【０３１２】
１．質問票

【０３１３】
ジュニパー喘息コントロール６点質問票（ＡＣＱ－６）－ベースラインおよび５、８、１１、１４回目の訪問時。ＡＣＱ－６は、喘息の症状コントロールの改善を評価するために使用される（６）。ＡＣＱ－６は、もともと１７歳から９０歳までの喘息患者を対象に検証された（２、３、ＧＩＮＡガイドラインで推奨されているいくつかの喘息コントロール指標の一つ）。ＡＣＱ－６は、症状評価に関する５項目と、救助用気管支拡張薬の使用に関する１項目の６項目から構成されている。ＡＣＱ－６は、最小の重要な差異（ＭＩＤ）または臨床的に重要と考えられる最小の変化（０．５）を含め、完全に検証されている。ＡＣＱ－６は、クリニックで自己記入する（質問１～６のみ）ので、数分で完了する。参加者は、過去１週間の体調を尋ねられ、０は「完全にコントロールされている」、６は「非常にコントロールされていない」ことを示す６段階評価で各項目を点数化する。合計得点は、すべての質問の平均値として計算される。この質問表は、他の評価の前に必ず完了する必要がある。

【０３１４】
ジュニパー喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ　Ｓ）－ベースラインおよび５、８、１１、１４回目の訪問時。試験参加者の健康関連ＱＯＬを測定するために、疾患別標準化版喘息のＱＯＬ質問票（ＡＱＬＱ）が使用される。この尺度は、もともと１７歳から７０歳の喘息患者を対象に検証されたものである（７）。ＡＱＬＱは、喘息患者にとって最も重要な機能的障害を測定するために設計された３２項目の質問票である。症状、感情機能、環境刺激、活動制限の４つの領域から構成されている。最小の重要な差異（ＭＩＤ）または臨床的に重要と考えられる最小の変化（０．５）を含め、完全に検証されている。ＡＱＬＱはクリニックで自己記入し、４～５分程度で完了する。ＡＱＬＱはＡＣＱ－６とともに実施され、ＡＣＱ－６は１週間の回想法であるため、ＡＱＬＱの記入者は過去１週間の体験も思い出し、各項目を７段階（７＝全く障害なし～１＝重度障害）で採点するよう求められる。ＡＱＬＱは領域固有のスコアと合計スコアをもたらし、これは全３２問に対する平均応答である。

【０３１５】
副鼻腔内アウトカム検査（ＳＮＯＴ－２２）－ベースラインおよび５、８、１１、１４回目の訪問時。このテストは、身体的問題、機能的制限、感情的影響など、健康や健康に関連するＱＯＬの幅広い問題を通じて、慢性鼻副鼻腔炎が参加者のＱＯＬに与える影響を

明らかにする（８）。質問は全部で２２問あり、参加者は過去２週間の問題点を思い出し、評価するよう求められる。採点は、問題なし（０）、非常に軽度の問題（１）、軽度または軽微な問題（２）、中等度の問題（３）、重度の問題（４）、可能な限り悪い問題（５）の６つのバンドに分かれている。

【０３１６】

ＥｕｒｏＱＯＬ－５Ｄ－５Ｌ質問票－ベースラインおよび１４回目の訪問時。ＥｕｒｏＱＯＬ－５Ｄ（ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ）は、臨床評価のためのシンプルで一般的な健康状態の尺度を提供するために標準化された健康状態の評価である（９，１０）。５つの側面（可動性、セルフケア、普段の活動、痛み／不快感、不安／抑うつ）をカバーする２ページからなり、参加者はこれらの各側面でどの程度の容易さまたは困難さを有しているか、最もよく表す付属文を選択する（１を問題／痛み／不安／抑うつなし、５をできない／極度の不安／抑うつとして採点する）。また、アンケートでは、その日の健康状態を１～１００のスケールで、１＝想像できる最悪の健康状態、１００＝想像できる最高の健康状態として回答してもらう。

【０３１７】

労働生産性および活動障害質問票（ＷＰＡＩ）－ベースラインおよび１４回目の訪問時。ＷＰＡＩは、有給および無給の活動の障害を測定するために使用される６項目の質問紙である。参加者は、雇用されているかどうか、過去７日間に健康問題やその他の理由で休んだ時間、実際に働いた時間、健康状態が仕事中の生産性にどの程度影響したか、健康状態が通常の無給の活動の生産性にどの程度影響したか（０＝影響なし、１０＝強い影響）を思い出すよう質問される。結果はパーセンテージに変換される。

【０３１８】

肺機能検査

【０３１９】

呼気中一酸化窒素分画（ＦｅＮＯ）－ベースラインおよび５、８、１１、１４回目の訪問時。呼気中一酸化窒素分画（ＦｅＮＯ）は、気道炎症の非侵襲的マーカーとして広く受け入れられている。呼気中一酸化窒素分画は、ＡＴＳおよびＥＲＳによる呼気中一酸化窒素の測定に適した機器の校正を含む標準化技術に関する最近発表されたガイドラインに従って測定される（１２）。肺活量測定操作により呼気ＮＯ濃度が一時的に低下することが示されているため、ＦｅＮＯ測定は肺活量測定評価の前に実施する必要がある。ＦｅＮＯ測定は、個々の試験参加者について、試験会場で同じ時間帯に実施されなければならない。再現性のある呼気を繰り返し行い、互いの測定値が１０％以内に収まるようにする必要がある。呼気ＮＯはこれら２つの値の平均値である。呼気の持続時間は、安定したＮＯプラトーを得るために十分でなければならない（最大１０秒）。患者を疲れさせないために、呼気を繰り返す間に休ませるため、少なくとも３０秒間の周期性呼吸をさせる。参加者は、適切な高さと位置に機器を設置し、快適に着席している必要がある。参加者は、測定の少なくとも２時間前に飲食を控える。参加者は、測定の１時間前から激しい運動を避ける必要がある。ＦｅＮＯ値は気道閉塞の程度や気管支拡張後に変化することがあるため、最後に気管支拡張薬を投与した時間を記録しておく必要がある。呼吸器感染症は、喘息における呼気中ＮＯ濃度の上昇につながる可能性があるため、参加者の医療ファイル（およびＣＲＦにＡＥとして）に記録する必要がある。息止めはＮＯの蓄積を招き、呼気ＮＯの対時間プロファイルにＮＯピークを生じさせるので、ＦｅＮＯの前に行うべきではない。

【０３２０】

肺活量測定ベースラインおよび５、８、１１、１４回目の訪問時。機器。肺活量計は、米国胸部学会（ＡＴＳ）／ＥＲＳの肺活量測定の標準化で推奨されている仕様と性能基準を満たしている必要がある。肺活量計はＦＶＣトレーシングを印刷する能力を有していなければならない。（Ｇｌｏｂａｌ Ｌｕｎｇ Ｆｕｎｃｔｉｏｎ Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅ［ＧＬＩ］に沿って）肺活量測定評価は適切に行われ、すべての値はＺスコア正規化値としてＧＬＩ国際肺活量測定参照式に従って報告されなければならない。較正スパイロメーターは、毎朝、試験のための肺活量測定を行う前に較正する必要がある。較正値は記録さ

れ、ソースデータとして施設に保存される。

【０３２１】

実施例４：重症好酸球性喘息における喘息増悪に対するデクスプラミペキソールの効果に関する無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験

【表１５】

表 **15**：段階 **3** プロトコル

目的	***主目的*** ☒ 重症好酸球性喘息患者を対象としたデクスプラミペキソールの喘息増悪抑制効果を検討する。 ***副次的目的*** ☒ デクスプラミペキソールの肺機能および喘息コントロールに対する有効性を評価する。 ☒ 好酸球性喘息患者を対象にデクスプラミペキソールを 52 週間投与し、安全性および忍容性を評価すること。 ***探索的目的*** 本研究の探索的な目的には、以下のような検討が含まれる。 ☒ デクスプラミペキソールの臨床的および血液学的レスポンダーを同定するためのバイオマーカーの有用性 ☒ 組織好酸球減少のキネティクスを評価する
評価項目	***主要評価項目*** ☒ 重度の喘息増悪、デクスプラミペキソール対プラセボ試験群における年換算の頻度、4 週目から 52 週目までで測定したもの *重度の喘息増悪とは、全身性コルチコステロイドの使用、入院、救急部（ED）の受診を必要とする喘息の悪化と定義される。全身性コルチコステロイドの使用は、静脈内投与または経口投与の場合、少なくとも連続 3 日間服用した場合に重度の喘息増悪の証拠とみなされる；IM 投与の場合、1 回の投与で十分である。4 週目から 52 週目までの解析期間の正当性については、「統計情報」の項を参照。* ***副次的評価項目*** ☒ 気管支拡張前 FEV1、12、16、21 週目の平均値、ベースラインからの変化率 ☒ デクスプラミペキソール群対プラセボ群の重度の喘息増悪頻度を年換算し、ベースラインから 52 週目までに測定。 ☒ 気管支拡張前 FVC、12 週、16 週、21 週の平均値、ベースラインからの変化量 ☒ 年換算した CompEx イベント発生率、4 週目から 52 週目まで ☒ CompEx イベントの年間発生率、ベースラインから 52 週目まで ☒ 救急外来や入院を必要とする増悪の年間発生頻度 ☒ 気管支拡張後 FEV1（12 週、16 週、21 週の平均値）、ベースラインからの変化量 ☒ 朝のピーク呼気流量（PEF）、ベースラインから 52 週目までの変化 ☒ 喘息コントロール質問票-6(ACQ)、ベースラインから 52 週目までの変化

	☒ 喘息の QOL 質問票（AQLQ+12）、ベースラインから 52 週目までの変化 ☒ AE 発生率、重症度、バイタルサイン、臨床検査値安全性試験、身体所見、体重、心電図の変化 ***三次・探索的評価項目*** ☒ 重度の喘息増悪までの期間 ☒ 鼻好酸球ペルオキシダーゼ（EPX）/タンパク質比、ベースラインからの変化 ☒ EPX の減少の動態 ☒ 血中好酸球数のベースラインからの変化 ☒ デクスプラミペキソールの血液学的反応性を同定するための末梢血中スクリーニング／ベースライン バイオマーカーのアセスメント ☒ ベースラインと全好酸球数の平均値を比較し、血中好酸球数が 50%以上減少した対象と定義される血液学的レスポンダーの割合 16 週目から主要評価項目診察時まで ☒ 血液学的効果：重症増悪の年間発生頻度、気管支拡張前後の FEV1、ACQ、PEF のベースラインからの変化。 ☒ スクリーニングまたはベースラインの血中好酸球数が $0.40x10^9$ /L (G/L) 以上の対象：重度の増悪の年率頻度、気管支拡張器前後の FEV1 のベースラインからの変化、CompEx イベント率 ACQ、および PEF の年換算値。 ☒ 全ゲノム DNA シーケンサーによる血液学的レスポンダーを予測する遺伝子バイオマーカーの探索
試験薬	150mg/日、300mg/日、またはプラセボでの 52 週間のデクスプラミペキソール試験薬錠剤 BID の経口投与
対象の数	900 名の対象（治療アームあたり 300 名）。各アームの対象は、最初のスクリーニングから導入までのいずれかの時点で、ピーク時の血中好酸球数が $0.30x10^9$ /L (G/L) 以上かつ 0.30 G/L 未満であるかどうかによって 2:1 に、すなわち 200 人と 100 人に層別化される。

試験部門	目標対象数	
	高好酸球層	低好酸球層
プラセボ	200	100
デクスプラミペキソール 150mg/日	200	100
デクスプラミペキソール 300mg/日	200	100

試験集団	本試験では、GINA ステップ 4 および 5 で定義された 12～74 歳の症候性重度の喘息患者が登録される。対象は、スクリーニングおよびベース

	ラインの両時点で、FEV1 が予測値の 80%未満であることが必要である。
研究の理由	好酸球性喘息を対象としたデクスプラミペキソールの無作為化二重盲検プラセボ対照用量設定試験 KNS-760704-AS201 では、デクスプラミペキソールが血中好酸球数を有意かつ用量依存的に低下させることが確認された。300mg/日投与群では，プラセボ補正後の FEV1 がベースラインから 200mL 以上増加し，第 8 週から第 16/18 週の平均値で確認された。また、150mg/日、75mg/日群でも FEV1 の大幅な改善がみられた。メポリズマブ第 2b 相及び第 3 相試験の事後解析では、FEV1 と FVC の改善度が高い対象ほど増悪率が低いことが示された[1]。このことから、デクスプラミペキソールによるエアフローの改善は、喘息増悪の抑制につながる可能性が高いと考えられる。増悪は喘息の重要な病態であり、抗好酸球治療薬によって改善される最も予測可能で反応性の高い臨床評価項目であるため、年換算増悪率を主要評価項目として選択した。
試験設計	本試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定、多施設共同試験である。本試験では、導入期間中はプラセボを非盲検で投与し、主要評価期間中は二重盲検で試験薬を投与する予定である。
治療期間と追跡調査	***研究段階*** **導入段階：**スクリーニングからベースライン開始まで ☒ 対象は、スクリーニング評価を受け、適格基準を満たすかどうかを判断される。対象を導入期間（最低 21 日間）に参加させ、安定した喘息薬物療法を確認し、投与スケジュールの順守を評価した後、適格な対象を無作為に割り当てる。 **主要評価段階：**ベースラインから 52 週目終了まで。 ☒ すべてのベースライン評価終了後、対象は 52 週間にわたり試験薬の投与を受ける。52 週目の来院が本試験の主要評価項目となる。 **好酸球の回復期：**52 週目の評価終了から 56 週目まで。 ☒ 非盲検延長試験を継続する対象は、52 週目の訪問時に移行し、56 週目の訪問を完了しない。
用量選択の根拠	300mg/日および 150mg/日の用量は、KNS-760704-AS201 試験で認められた血中および組織中の好酸球減少の大きさと統計的有意性から選択されたものである。また、300mg/日群およびそれ以下の用量で認められた大きな FEV1 改善も、この投与方法を支持している。最後に、KNS-760704-AS201 試験および筋萎縮性側索硬化症や好酸球関連疾患の過去の試験における上記用量の優れた安全性と忍容性は、この試験での使用をさらに支持するものである。

包含基準：	本試験に参加するためには、候補者はスクリーニング検査時、または以下に示す個々の参加資格基準で指定された時点で、以下の参加資格基準を満たす必要がある。 1. インフォームド・コンセントへの署名 2. 無作為化時の年齢が 12 歳以上 75 歳未満の男性または女性 **気管支喘息関連基準** 3. Global Initiative for Asthma (GINA) 2020 Guidelines に基づく、12 ヶ月以上の喘息の医師による診断。 4. 少なくとも中用量の吸入コルチコステロイドと長時間作用型 β2 アゴニスト（GINA ステップ 4-5）の併用による毎日の治療を、少なくとも 3 ヶ月間必要とし、スクリーニングの少なくとも 1 ヶ月前から安定した用量で治療している喘息。長時間作用型 β2 アゴニストを含まない他のコントローラーを使用している対象は、本試験に適格ではない。 5. 気管支拡張薬の可逆性：スクリーニング時にアルブテロール吸入後 15～25 分で FEV1 が 12%以上かつ 200mL 以上改善することで証明される。 6. スクリーニングおよびベースライン時の気管支拡張前 FEV1 が予測値の 40%以上かつ 80%未満。 7. スクリーニング時に ACQ-6≧1.5。 8. スクリーニング前の 12 ヶ月間に、全身性コルチコステロイド（筋肉内、静脈内、または経口）による治療を必要とする喘息増悪の履歴が 2 回以上あることが証明されていること。 **一般的な病歴** 9. スクリーニング時の妊娠検査が陰性であること 10. 試験期間中は有効な避妊を行う意思があり、試験治療の最終投与後 1 ヶ月間（女性）または 3 ヶ月間（男性）避妊を継続する意思と能力があること。
除外基準：	候補者は、スクリーニング検査時、または以下に示す個々の基準で指定された時点で、以下の除外基準のいずれかが存在する場合、試験参加から除外される。 **1. 気管支喘息関連基準** 1. ベースライン訪問前 8 週間以内の急性喘息増悪による入院または救急治療 2. 本試験結果の解釈を混乱させる可能性のある、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症、好酸球性消化器疾患、好酸球増多症候群または肺疾患（例

	えば、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症）の現在における診断。 3. 呼吸器感染症。スクリーニング前 4 週間以内に上気道感染、下気道感染、副鼻腔感染、中耳炎のいずれかを発症している。 **2. 使用禁止薬物** 1. 過去 5 ヶ月以内に生物学的製剤の治験薬による治療を受けている。過去 30 日または 5 半減期のいずれか長い期間、生物学的製剤以外の治験薬による治療。 2. ベースライン前の 5 半減期以内に、ベンラリズマブ、デュピルマブ、メポリズマブ、レスリズマブ、オマリズマブ、または TNF 阻害剤を含むモノクローナル抗体療法による治療。 3. ベースラインから 4 週間以内にプラミペキソール（Mirapex（登録商標））による治療を実施 4. QTc 間隔を延長することが知られている薬物による治療 5. 好中球減少の実質的なリスクがあることが知られている選択された薬剤による治療 **3. 一般的な病歴** 1. 悪性腫瘍の既往歴。ただし、以下の例外を除く。基底細胞癌、限局性皮膚扁平上皮癌、子宮頸部の上皮内癌の対象は、寛解状態にあり、スクリーニングの 12 ヶ月以上前に治癒的治療が完了していることを条件として、除外されない。他の悪性腫瘍の患者は、寛解状態にあり、治癒的治療がスクリーニングの 5 年以上前に完了していることを条件として、除外されない。 2. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）または B 型もしくは C 型肝炎の慢性感染の既往歴。 3. 不安定または重篤な心疾患、肝疾患、腎疾患、またはその他の医学的に重要な疾患の既往歴。 4. 対象が治験の手続きを受けること、訪問スケジュールを順守すること、または治験の要求事項を順守することを妨げる可能性がある医学的またはその他の状態。 5. 最近の寄生虫感染歴、またはスクリーニング前 6 ヶ月以内の寄生虫常在地域への渡航歴 6. 過去 1 年以内の現在の喫煙歴、または年間 10 パック以上の喫煙歴 7. 既知のコンプライアンス違反、またはアルコールまたは薬物乱用、またはその疑い 8. プロトコルに記載された手順に従う意思がない、または従うことができない

	9. ボディマス指数 > 40 kg/m ^{2} **4. 臨床安全ラボ** 1. スクリーニング時の絶対好中球数が 2.00G/L 未満、または絶対好中球数が 2.00G/L 未満の記録された既往歴 2. 腎機能障害（推定糸球体濾過量（eGFR）と定義される <60 mL/分/1.73m^2 スクリーニング時（慢性腎臓病疫学共同研究[CKD-EPI]の方程式を使用）） **5. 心臓の安全性** 1. QT 延長症候群または不整脈の既往歴。 2. スクリーニング時または投与 1 日目に QT/QTc 間隔が 450ms 以上延長している心電図を示す。QT/QTc 間隔は 3 回の測定の平均値として算出。 3. スクリーニング時または投与 1 日目の QTc 間隔変化の解釈を妨げる可能性のある安静時心電図における臨床的に重要な異常（以下のいずれかを含む）。 a. 心拍数 <45 bpm または >100 bpm (3 回の評価の平均値) **6. 妊娠／授乳期** 1. 妊娠中または授乳中の女性
安全性の評価	身体検査、バイタルサイン（収縮期および拡張期血圧、呼吸数、心拍数、体温）、体重、12 誘導-心電図、臨床検査値（血液学、血液化学、尿検査）、妊娠検査、有害事象モニタリング、試験中の併用薬モニタリングなどを行いる。-好中球減少症の可能性の評価には、好中球減少症症例報告書が使用される。
有効性の評価	喘息増悪率、喘息コントロール質問票（ACQ-6）、肺機能（FEV1）の変化、喘息の QOL 質問票（AQLQ+12）、血液好酸球数
薬物動態の評価	以下のスケジュールに従って、各対象の血漿中薬物濃度を測定する。 ベースラインの訪問：デクスプラミペキソールの投与前 12 週目の訪問：投与前 31 週目の訪問：投与前

【０３２２】
本明細書で引用した各特許、特許出願、刊行物およびアクセッション番号の開示内容は、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれるものとする。
【０３２３】
本開示は、様々な実施形態を参照して開示されてきたが、本開示の真の精神及び範囲から逸脱することなく、これらの他の実施形態及び変形が当業者によって考案され得ることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、全てのそのような実施形態及び同等の変形を含むように解釈されることを意図している。

【図面】

【図１】

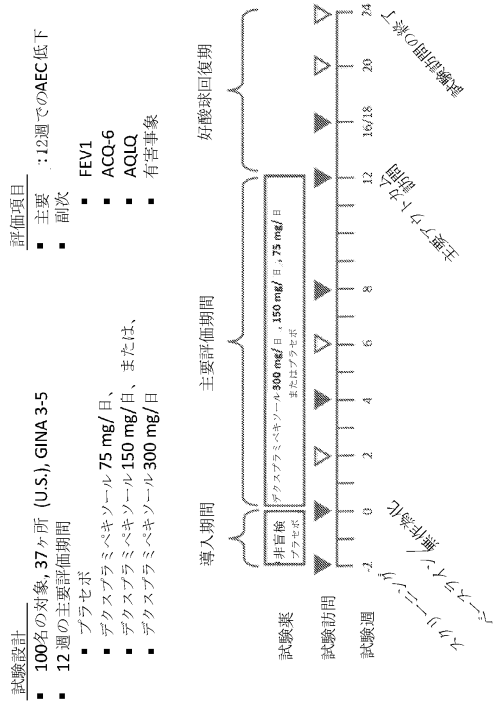


FIG. 1

【図２Ａ】

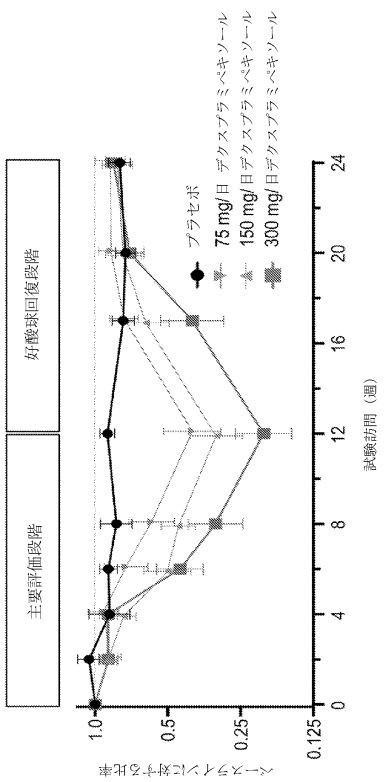


FIG. 2A

【図２Ｂ】

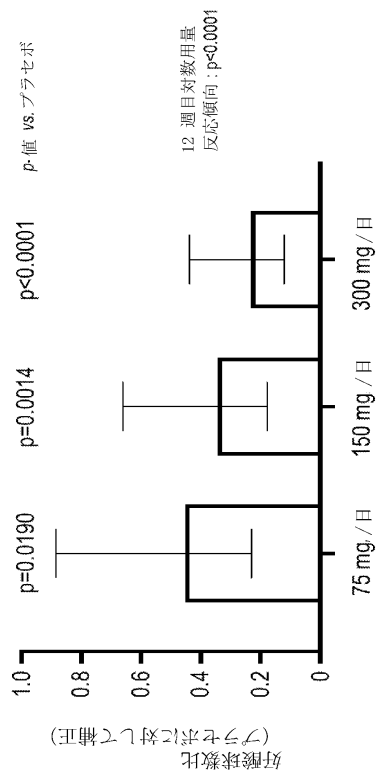


FIG. 2B

【図３】

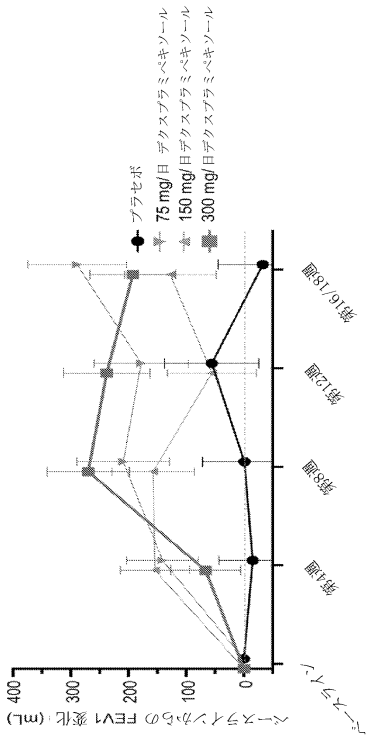


FIG. 3

【図４】

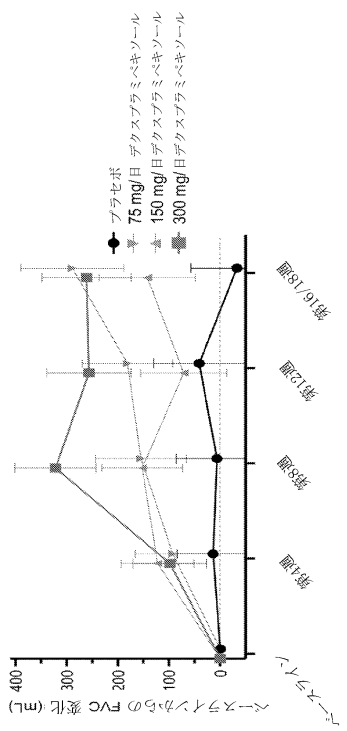


FIG. 4

【図５】

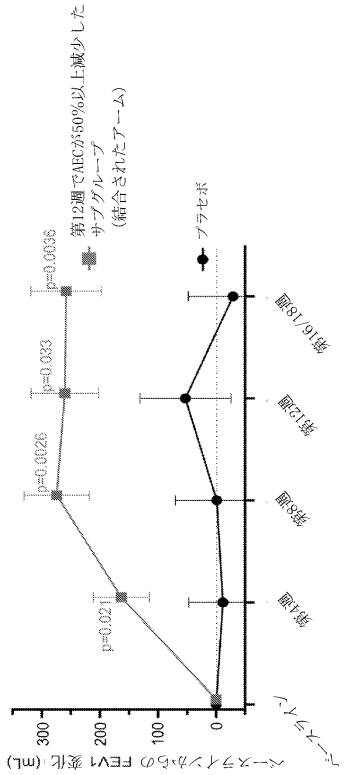


FIG. 5

【図６】

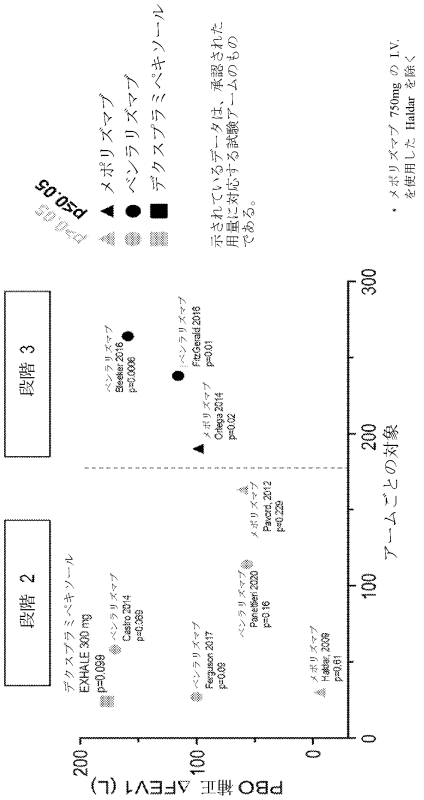


FIG. 6

【図７】

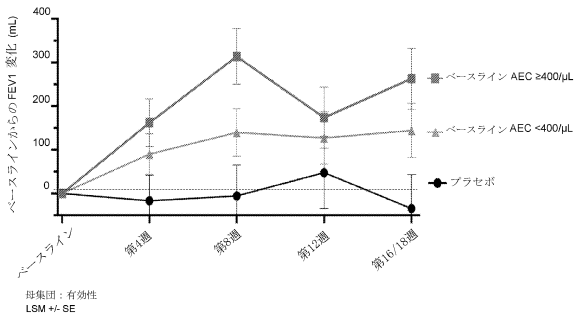


FIG. 7

【図８】

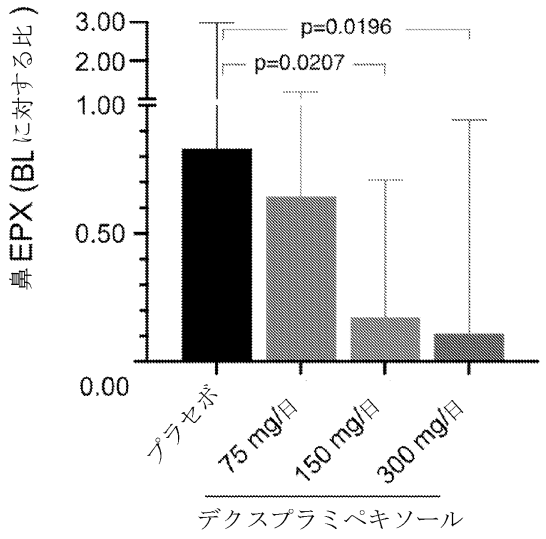


FIG. 8

【図９】

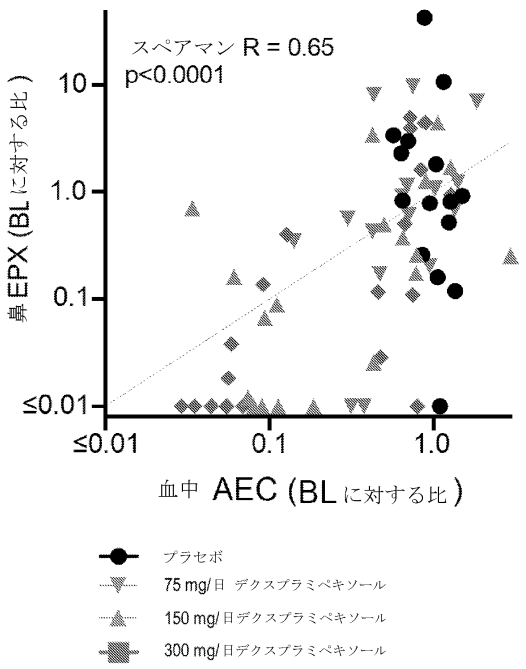


FIG. 9

【図１０】

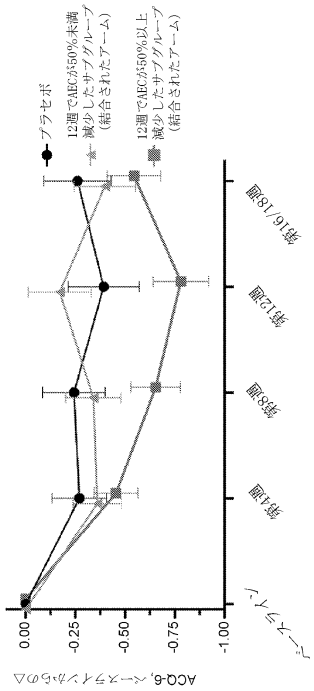


FIG. 10

【図１１】

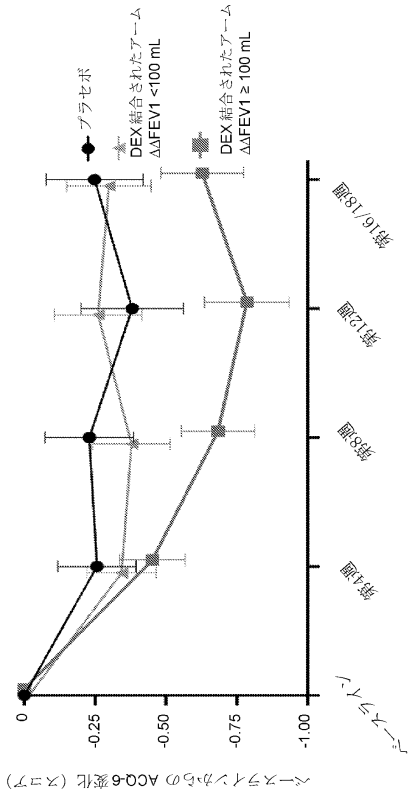


FIG. 11

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/44719

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/428; A61K 9/00; A61P 29/02 (2021.01)
CPC - A61K 31/428; A61P 29/02

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)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2018/271839 A1 (Knopp Biosciences, LLC) 27 September 2018 (27.09.2018) para [0002], para [0030], para [0056]-[0058], para [0069], para [0101]-[0103], para [0119]-[0120], para [0139], para [0165],	1-72
Y	US 2015/246119 A1 (Sanofi et al.) 03 September 2015 (03.09.2015) para [0007], para [0009], para [0015], para [0025]-[0026], para [0039], para [0041], para [0058], para [0122], para [0145], para [0147],	1-72
A	US 2015/018397 A1 (Knopp Biosciences, LLC) 15 January 2015 (15.01.2015) entire document	1-72
A	US 2011/020339 A1 (Hargreave et al.) 27 January 2011 (27.01.2011) entire document	1-72
A	US 2007/191439 A1 (Castaldi et al.) 16 August 2007 (16.08.2007) entire document	1-72
A	WO 2013/034173 A1 (Synthon BV) 14 March 2013 (14.03.2013) entire document	1-72

☐ 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
18 October 2021	NOV 16 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		ＦＩ		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/58 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/58	
Ａ６１Ｋ	*31/538 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/538	
Ａ６１Ｋ	*31/439 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/439	
Ａ６１Ｋ	*31/4704(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4704	
Ａ６１Ｋ	*31/137 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/137	
Ａ６１Ｋ	*31/167 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/167	

(32)優先日　令和3年2月8日(2021.2.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/174,938
(32)優先日　令和3年4月14日(2021.4.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,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

Ｆターム（参考）　DA12 MA03 MA04 MA52 NA05 ZA59 ZC75
4C206　FA14 GA31 MA03 MA04 MA72 NA05 ZA59 ZC75