(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116419746 A
(43)申请公布日 2023.07.11

(21)申请号 202180068016.4
(22)申请日 2021.08.05
(30)优先权数据
63/061,226 2020.08.05 US
63/136,933 2021.01.13 US
63/147,024 2021.02.08 US
63/174,938 2021.04.14 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.04.03
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/044719 2021.08.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/031956 EN 2022.02.10
(71)申请人 阿瑞泰治疗公司
地址 美国北卡罗莱纳州
(72)发明人 C·P·普拉森
(74)专利代理机构 北京市立方律师事务所 11330
专利代理师 杨剑
(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)

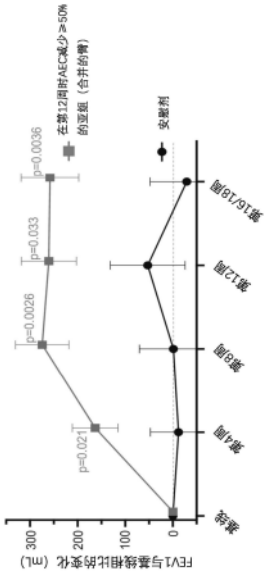
权利要求书5页 说明书73页 附图12页

(54)发明名称

右旋普拉克索用于治疗中度至重度哮喘的用途

(57)摘要

本文公开了在有需要的人类受试者中使用每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘,以及在有需要的人类受试者中使用每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘的方法。



CN 116419746 A

1.一种在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法,所述方法包括向所述受试者口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐,其中所述受试者已接受至少两种哮喘药物,从而在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述至少两种哮喘药物是吸入性皮质类固醇(ICS)和长效β激动剂(LABA)。

3.如权利要求2所述的方法,其中所述吸入性皮质类固醇(ICS)选自由倍氯米松、氟替卡松、环索奈德、莫美他松、布地奈德、氟尼缩松及其组合组成的组。

4.如权利要求2所述的方法,其中所述长效β激动剂(LABA)选自由硫酸沙丁胺醇、富马酸福莫特罗、沙美特罗、昔萘酸沙美特罗、酒石酸阿福特罗、奥达特罗、芜地溴铵、维兰特罗、茚达特罗及其组合组成的组。

5.如权利要求1所述的方法,其中在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘降低了血液嗜酸性粒细胞的绝对水平。

6.如权利要求5所述的方法,其中所述血液嗜酸性粒细胞的绝对水平被降低至少约50%。

7.如权利要求1所述的方法,其中在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘改善了选自1秒内用力呼气量(FEV_1)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分及其组合的测量值。

8.如权利要求1所述的方法,其中在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘减轻了选自由鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、咽嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜碱性粒细胞水平、血液嗜酸性粒细胞祖细胞群水平、呼出一氧化氮分数及其组合组成的组的症状。

9.如权利要求1所述的方法,其中在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘降低了哮喘恶化的频率。

10.如权利要求1所述的方法,其中在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘改善了选自由1秒内用力呼气量(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、年化CompEx事件率、早晨呼气峰值流量(PEF)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分及其组合组成的组的测量值。

11.如权利要求1所述的方法,其中在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘减轻了选自由首次恶化的时间、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜酸性粒细胞水平及其组合组成的组的症状。

12.如权利要求1所述的方法,其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为约150mg/日。

13.如权利要求12所述的方法,其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为以每日两次、每次75mg给药。

14.如权利要求1所述的方法,其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为约300mg/日。

15.如权利要求14所述的方法,其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为以每日两次、每次150mg给药。

16.如权利要求1所述的方法，其中所述受试者的年龄大于12岁且小于75岁。

17.如权利要求1所述的方法，其中所述受试者的年龄为约18岁或更大。

18.如权利要求1所述的方法，其中所述受试者的年龄为约12岁至约17岁。

19.如一种在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法，所述方法包括向所述血液学应答人类受试者口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐，其中所述血液学应答人类受试者已接受至少两种哮喘药物，从而在所述血液学应答人类受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，并且其中所述FEV_1改善了至少150ml或减少至少5％。

20.如权利要求19所述的方法，其中所述血液学应答人类受试者的AEC减少到少于100个细胞/μl。

21.如权利要求19所述的方法，其中所述至少两种哮喘药物是吸入性皮质类固醇(ICS)和长效β激动剂(LABA)。

22.如权利要求21所述的方法，其中所述吸入性皮质类固醇(ICS)选自由倍氯米松、氟替卡松、环索奈德、莫美他松、布地奈德、氟尼缩松及其组合组成的组。

23.如权利要求21所述的方法，其中所述长效β激动剂(LABA)选自由硫酸沙丁胺醇、富马酸福莫特罗、沙美特罗、昔萘酸沙美特罗、酒石酸阿福特罗、奥达特罗、维兰特罗、茚达特罗及其组合组成的组。

24.如权利要求19所述的方法，其中所述血液嗜酸性粒细胞的绝对水平被降低约90％。

25.如权利要求19所述的方法，其中在所述血液学应答人类受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘改善了选自由1秒内用力呼气量(FEV_1)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分及其组合组成的组的测量值。

26.如权利要求19所述的方法，其中在所述血液学应答人类受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘减轻了选自由鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、咽嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜碱性粒细胞水平、血液嗜酸性粒细胞祖细胞群水平、呼出一氧化氮分数及其组合组成的组的症状。

27.如权利要求19所述的方法，其中在所述血液学应答人类受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘降低了哮喘恶化的频率。

28.如权利要求19所述的方法，其中在所述血液学应答人类受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘改善了选自由1秒内用力呼气量(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、年化CompEx事件率、早晨呼气峰值流量(PEF)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分及其组合组成的组的测量值。

29.如权利要求19所述的方法，其中在所述血液学应答人类受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘减轻了选自由首次恶化的时间、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜酸性粒细胞水平及其组合组成的组的症状。

30.如权利要求19所述的方法，其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为约150mg/日。

31.如权利要求30所述的方法，其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为以每日两次、每次75mg给药。

32.如权利要求19所述的方法，其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为约

300mg/日。

33.如权利要求32所述的方法，其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为以每日两次、每次150mg给药。

34.如权利要求19所述的方法，其中所述血液学应答人类受试者的年龄大于12岁且小于75岁。

35.如权利要求19所述的方法，其中所述血液学应答人类受试者的年龄为约18岁或更大。

36.如权利要求19所述的方法，其中所述血液学应答人类受试者的年龄为约12岁至约17岁。

37.一种在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度至重度哮喘的方法，所述方法包括向所述受试者口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐，其中所述受试者已接受至少两种哮喘药物，从而在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度至重度哮喘。

38.如权利要求37所述的方法，其中所述至少两种哮喘药物是吸入性皮质类固醇(ICS)和长效β激动剂(LABA)。

39.如权利要求40所述的方法，其中所述吸入性皮质类固醇(ICS)选自由倍氯米松、氟替卡松、环索奈德、莫美他松、布地奈德、氟尼缩松及其组合组成的组。

40.如权利要求40所述的方法，其中所述长效β激动剂(LABA)选自由硫酸沙丁胺醇、富马酸福莫特罗、沙美特罗、昔萘酸沙美特罗、酒石酸阿福特罗、奥达特罗、芜地溴铵、维兰特罗、茚达特罗及其组合组成的组。

41.如权利要求37所述的方法，其中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度至重度哮喘的人类受试者降低了血液嗜酸性粒细胞的绝对水平。

42.如权利要求43所述的方法，其中所述血液嗜酸性粒细胞的绝对水平被降低至少约50％。

43.如权利要求37所述的方法，其中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度至重度哮喘的人类受试者改善了选自由1秒内用力呼气量(FEV_1)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分及其组合组成的组的测量值。

44.如权利要求37所述的方法，其中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度至重度哮喘的人类受试者减轻了选自由鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、咽嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜碱性粒细胞水平、血液嗜酸性粒细胞祖细胞群水平、呼出一氧化氮分数及其组合组成的组的症状。

45.如权利要求37所述的方法，其中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度至重度哮喘的人类受试者降低了哮喘恶化的频率。

46.如权利要求37所述的方法，其中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度至重度哮喘的人类受试者改善了选自由1秒内用力呼气量(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、年化CompEx事件率、早晨呼气峰值流量(PEF)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分及其组合组成的组的测量值。

47.如权利要求37所述的方法，其中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度至重度哮喘的人类受试者减轻了选自由首次恶化的时间、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶

水平、血液嗜酸性粒细胞水平及其组合组成的组的症状。

48.如权利要求37所述的方法，其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为约150mg/日。

49.如权利要求50所述的方法，其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为以每日两次、每次75mg给药。

50.如权利要求37所述的方法，其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为约300mg/日。

51.如权利要求52所述的方法，其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为以每日两次、每次150mg给药。

52.如权利要求37所述的方法，其中所述受试者的年龄大于12岁且小于75岁。

53.如权利要求37所述的方法，其中所述受试者的年龄为约18岁或更大。

54.如权利要求37所述的方法，其中所述受试者的年龄为约12岁至约17岁。

55.一种在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的未控制重度哮喘的方法，所述方法包括向所述受试者口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐，其中所述受试者已接受至少两种哮喘药物，从而在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制重度哮喘，并且其中所述受试者表现出选自由需要每日最低中等剂量ICS加上LABA治疗、每年2次或更多次哮喘恶化、ACQ评分≥1.5及其任何组合组成的组的至少一种标准。

56.如权利要求57所述的方法，其中所述至少两种哮喘药物是吸入性皮质类固醇(ICS)和长效β激动剂(LABA)。

57.如权利要求60所述的方法，其中所述吸入性皮质类固醇(ICS)选自由倍氯米松、氟替卡松、环索奈德、莫美他松、布地奈德、氟尼缩松及其组合组成的组。

58.如权利要求60所述的方法，其中所述长效β激动剂(LABA)选自由硫酸沙丁胺醇、富马酸福莫特罗、沙美特罗、昔萘酸沙美特罗、酒石酸阿福特罗、奥达特罗、芜地溴铵、维兰特罗、茚达特罗及其组合组成的组。

59.如权利要求57所述的方法，其中在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制重度哮喘降低了血液嗜酸性粒细胞的绝对水平。

60.如权利要求63所述的方法，其中所述血液嗜酸性粒细胞的绝对水平被降低至少约50％。

61.如权利要求57所述的方法，其中在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制重度哮喘改善了选自由1秒内用力呼气量(FEV_1)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分及其组合组成的组的测量值。

62.如权利要求57所述的方法，其中在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制重度哮喘减轻了选自由鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、咽嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜碱性粒细胞水平、血液嗜酸性粒细胞祖细胞群水平、呼出一氧化氮分数及其组合组成的组的症状。

63.如权利要求57所述的方法，其中在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制重度哮喘降低了哮喘恶化的频率。

64.如权利要求57所述的方法，其中在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未

控制重度哮喘改善了选自由1秒内用力呼气量(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、年化CompEx事件率、早晨呼气峰值流量(PEF)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分及其组合组成的组的测量值。

65.如权利要求57所述的方法,其中在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制重度哮喘减轻了选自由首次恶化的时间、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜酸性粒细胞水平及其组合组成的组的症状。

66.如权利要求57所述的方法,其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为约150mg/日。

67.如权利要求70所述的方法,其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为以每日两次、每次75mg给药。

68.如权利要求57所述的方法,其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为约300mg/日。

69.如权利要求72所述的方法,其中所述右旋普拉克索或其可药用盐的每日剂量为以每日两次、每次150mg给药。

70.如权利要求57所述的方法,其中所述受试者的年龄大于12岁且小于75岁。

71.如权利要求57所述的方法,其中所述受试者的年龄为约18岁或更大。

72.如权利要求57所述的方法,其中所述受试者的年龄为约12岁至约17岁。

右旋普拉克索用于治疗中度至重度哮喘的用途

[0001] 与相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年8月5日提交的美国临时申请号63/061,226、2021年1月13日提交的美国临时申请号63/136,933、2021年2月8日提交的美国临时申请号63/147,024和2021年4月14日提交的美国临时申请号63/174,938的利益。每个这些申请的公开内容通过参考并入本文。

发明内容

[0003] 本发明的实施方式涉及在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法，所述方法包括向所述受试者口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐，其中所述受试者已使用至少两种哮喘药物，从而在所述人类受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘。在某些实施方式中，所述至少两种哮喘药物是吸入性皮质类固醇(ICS)和长效β激动剂(LABA)。在本文描述的实施方式中，嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘通过减轻选自由血液嗜酸性粒细胞绝对水平、组织嗜酸性粒细胞水平、气道中黏液塞的量、痰液嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、咽嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平及其组合组成的组的一种或多种症状得以治疗。在本文描述的实施方式中，嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘通过改善选自由哮喘恶化的频率、口服皮质类固醇的使用、吸入性皮质类固醇的使用、长效β激动剂的使用、短效β激动剂的使用、抢救药物的使用、平均1秒内用力呼气量(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘控制试验(ACT)™评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分及其组合组成的组的一种或多种症状得以治疗。

[0004] 附图简述

[0005] 图1提供了研究计划的记录。

[0006] 图2A图示了直至第24周的血液嗜酸性粒细胞绝对计数的几何平均值(SE)。图2B示出了第12周的校正到安慰剂的嗜酸性粒细胞计数比。

[0007] 图3证实了在所有剂量组中右旋普拉克索对FEV_1的改善。

[0008] 图4证实了在所有剂量组中右旋普拉克索对FVC的改善。

[0009] 图5示出了在AEC降低≥50％(在第12周时测量，血液学应答者)的右旋普拉克索亚组中看到的在所有基线后研究时间点时FEV_1的显著增加。

[0010] 图6提供了右旋普拉克索、贝那利珠单抗和美泊利单抗对FEV_1肺功能的影响的比较。

[0011] 图7示出了在基线AEC≥400/μL的亚组中更大的FEV_1改善。

[0012] 图8示出了在第12周时由右旋普拉克索引起的显著组织EPX降低。

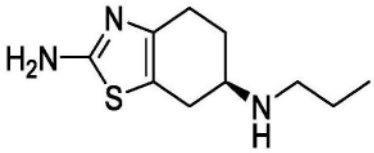
[0013] 图9示出了由右旋普拉克索引起的血液嗜酸性粒细胞降低与鼻组织EPX降低之间的相关性。

[0014] 图10示出了在AEC降低≥50％的亚组中更大的ACQ-6改善。

[0015] 图11示出了在Δ ΔFEV_1≥100mL的亚组中更大的ACQ-6改善。

[0016] 详细描述

[0017] 右旋普拉克索((6R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙基氨基)苯并噻唑)是具有下述结构的合成的氨基苯并噻唑衍生物：

[0018] 

[0019] 当在本文中使用时,右旋普拉克索可以作为游离碱或可药用盐、优选为二盐酸盐给药。当在本文中使用时,右旋普拉克索为99.9％至100％对映异构纯。药物组合物中包含的右旋普拉克索可以具有至少99.5％、优选地至少99.6％、优选地至少99.7％、优选地至少99.8％、优选地至少99.9％、优选地至少99.95％或更优选地至少99.99％的右旋普拉克索手性纯度。在某些实施方式中,右旋普拉克索手性纯度为100％。在某些实施方式中,所述组合物具有99.9％或更高的右旋普拉克索手性纯度。在某些实施方式中,所述组合物具有99.95％或更高的右旋普拉克索手性纯度。在某些实施方式中,所述组合物具有99.99％或更高的右旋普拉克索手性纯度。本文中使用的普拉克索即右旋普拉克索的高手性纯度允许治疗组合物可以具有广泛的个体和每日剂量范围。

[0020] 简洁起见,本文描述的药物组合物中右旋普拉克索或其可药用盐的量、手性纯度和剂型的所有实施方式均被独立地提供,但可以以任何适合的组合方式相结合。

[0021] 尽管与本文描述的相似或等同的任何方法和材料均可用于本发明实施方式的实践或试验,但现在描述了示例性方法、装置和材料。

[0022] 在每个本文描述的实施方式中,所述方法可以由口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐组成。更优选地,所述方法可以由口服给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐组成。右旋普拉克索或其可药用盐可以每日两次,每次37.5mg、75mg或150mg给药。

[0023] 术语“包含”意味着“包括但不限于”。术语“基本上由……组成”意味着所述方法或组合物包括具体叙述的步骤或组分,并且还可以包括不实质性影响本发明的基本和新颖特征的步骤或组分。术语“由……组成”意味着所述方法或组合物只包括具体叙述的步骤或组分。尽管各种不同组合物和方法根据“包含”各种不同组分或步骤来描述,但在任何实施方式中,所述组合物或方法也可以使用“基本上由……组成”或“由……组成”来指称所描述的组分或步骤,但为了简洁、清晰和高效起见,此类实施方式未得到明确列出和包括。

[0024] 在描述本发明的组合物和方法之前,应该理解,本发明不限于所描述的特定过程、组合物或方法,因为它们可能改变。此外,在特定实施方式中描述的过程、组合物和方法是可互换的。因此,例如,在特定实施方式中描述的组合物、剂量方案、给药途径等可以在其他特定实施方式中描述的任何方法中使用。还应该理解,在描述中使用的术语仅仅是出于描述特定版本或实施方式的目的,并且不打算限制本发明的范围,本发明的范围仅由随附的权利要求书限制。除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语均具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管与本文描述的相似或等同的任何方法可用于本发明实施方式的实践或试验,但现在描述了优选的方法。本文中提到的所有出版物和参考文献通过参考并入本文。本文中的任何内容均不应被解释为承认本发明无权凭借先有发明

而在时间上早于此类公开。

[0025] 在提供值的范围的情况下，意图将该范围的上限与下限之间的每个居间值以及该陈述的范围内的任何其他陈述值或居间值涵盖在本公开中。例如，如果陈述了1mg至8mg的范围，则意味着也明确公开了2mg、3mg、4mg、5mg、6mg和7mg和大于或等于1mg的值的范围和小于或等于8mg的值的范围以及在例如2mg-5mg或3mg-5mg之内的范围等。

[0026] 除非另有规定，否则所有百分率、份数和比率均基于口服组合物的总重量，并且所有测量均在约25℃下进行。

[0027] 必须指出，当在本文中和随附的权利要求书中使用时，没有具体数量的指称包括复数指称物，除非上下文明确叙述不是如此。

[0028] 当在本文中使用时，术语“约”意味着与其一起使用的数字的数值的正负10％。因此，约50％意味着在45％至55％的范围内。

[0029] 当与治疗剂相结合使用时，“给药”意味着将治疗剂直接或间接给药到靶组织中或其上，以将治疗剂给药到患者，由此所述治疗剂正面影响它所靶向的组织。“给药”组合物可以通过在本领域中目前已知的任何制剂中口服给药来实现。“给药”可以包括自行给药或由其他人例如医疗保健提供者给药的行动。

[0030] 当在本文中使用时，术语“基线”是指受试者在用右旋普拉克索或其可药用盐给药和治疗之前的状态；然而，所述受试者可能正接受治疗哮喘的其他药物。

[0031] 当在本文中使用时，术语“嗜酸性粒细胞”是指嗜酸性粒细胞。在某些实施方式中，术语“嗜酸性粒细胞”是指人类嗜酸性粒细胞祖细胞(hEoP)。在某些实施方式中，术语“嗜酸性粒细胞”是指嗜酸性粒细胞谱系定型祖细胞(EoP)。在某些实施方式中，术语“嗜酸性粒细胞”是指人类共同髓系祖细胞(hCMP)。在某些实施方式中，术语“嗜酸性粒细胞”是指嗜酸性粒细胞、人类嗜酸性粒细胞祖细胞(hEoP)、嗜酸性粒细胞谱系定型祖细胞(EoP)和人类共同髓系祖细胞(hCMP)的任何组合。在某些实施方式中，术语“嗜酸性粒细胞”是指CD34+CD125+祖细胞。在某些实施方式中，术语“嗜酸性粒细胞”是指驻留在骨髓中、系统性循环系统中和/或器官组织包括骨髓、肺和气道中的嗜酸性粒细胞。在某些实施方式中，所述器官组织是肺、皮肤、心、脑、眼、胃肠道、胸腺、脾、肾、膀胱、耳、鼻、鼻窦、口腔、上呼吸道、骨髓或其组合。

[0032] 术语“改善”用于表示本发明改变了它被提供、施用或给药到的组织的形式、特征、结构、功能和/或物理属性。“改善”也可以是指活性药剂已被给药到的个体的总体身体状态。例如，如果疾病、病症或障碍的一种或多种症状通过活性药剂的给药得以缓解，则个体的总体身体状态可能“改善”。

[0033] 在本文公开的每个实施方式中，化合物和方法可以与需要此类治疗、也可以被称为“有需要”的受试者一起使用或用于所述受试者。当在本文中使用时，短语“有需要的”意味着所述受试者已被鉴定为需要所述特定方法或治疗，并且所述治疗正被提供给所述受试者用于该特定目的。

[0034] 具有“嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘”的人类受试者，在右旋普拉克索或其可药用盐的任何给药之前，在外周血中具有至少300个细胞/微升的嗜酸性粒细胞水平，即使所述受试者已接受使用一种或多种哮喘药物例如至少两种哮喘药物、例如吸入性皮质类固醇(ICS)和长效β激动剂(LABA)的治疗。

[0035] 对症状、体征或生物标志物的任何指称在本文中被合称为“症状”。

[0036] “任选的”或“任选地”可以意味着随后描述的结构、事件或情况可能发生或可能不发生，并且所描述的包括所述事件发生的情况和所述事件不发生的情况。

[0037] 当在本文中使用时，术语“患者”和“受试者”可互换，并且可以意指可用本发明的化合物治疗的任何活的生物体。因此，术语“患者”和“受试者”可以包括但不限于任何人类。在某些实施方式中，所述“患者”或“受试者”是成人、儿童或婴儿。在某些实施方式中，所述“患者”或“受试者”是人类。

[0038] 当在本文中使用时，术语“治疗剂”意味着用于治疗、对抗、改善或预防患者的不想有的疾病、病症或障碍的药剂。

[0039] 当在本文中使用时，术语“治疗有效量”或“治疗剂量”可互换，并且可以是指在组织、系统、动物、个体或人类中引发研究人员、兽医、药剂师或其他临床专业人员正在寻求的临床、生物学或医学响应的活性药剂、药物化合物或组合物的量。临床、生物学或医学响应可以包括例如在正经历或表现出疾病、病症或障碍的病理或症状的个体中抑制所述疾病、病症或障碍，或停止所述疾病、病症或障碍的病理和/或症状的进一步发展，或在正经历或表现出疾病、病症或障碍的病理或症状的个体中改善所述疾病、病症或障碍，或逆转所述个体经历或表现出的病理和/或症状。

[0040] 术语“预防”可以意味着特定障碍、疾病或病症的预防。在某些实施方式中，所述术语是指在可能易患疾病、病症或障碍但尚未经历或表现出所述疾病、病症或障碍的病理或症状的个体中预防所述疾病、病症或障碍。

[0041] 术语“治疗”可以意味着减轻与特定障碍、疾病或病症有关的症状和/或阻止与特定障碍、疾病或病症有关的症状的恶化。在某些实施方式中，所述术语是指减缓或停止所述障碍、疾病或病症的进展。在某些实施方式中，所述术语是指减轻与所述特定障碍、疾病或病症有关的症状。在某些实施方式中，所述术语是指减轻与所述特定障碍、疾病或病症有关的症状。在某些实施方式中，所述术语是指恢复因特定障碍、疾病或病症而损伤或丧失的功能。

[0042] 当在本文中使用时，术语“对映异构体”、“立体异构体”和“光学异构体”可以互换使用，并且是指含有不对称或手性中心并且为彼此的镜像的分子。此外，术语“对映异构体”、“立体异构体”或“光学异构体”描述了在给定构型下不能叠加在其镜像上的分子。

[0043] 当在本文中使用时，术语“光学纯的”或“对映异构纯的”可以是指组合物含有至少99.95％的化合物的单一光学异构体。术语“对映异构富集的”可以是指至少51％的组合物采取单一光学异构体或对映异构体。当在本文中使用时，术语“对映异构体富集”是指增加一种对映异构体与另一种对映异构体相比的量。2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙基氨基)-苯并噻唑的“外消旋”混合物是2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙基氨基)-苯并噻唑的大约等量的(6R)和(6S)对映异构体的混合物。

[0044] 在整个本公开中，除非另有指明，否则词语“普拉克索”是指2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙基氨基)-苯并噻唑的(6S)对映异构体。

[0045] 术语“药物组合物”意味着包含至少一种活性成分的组合物，由此所述组合物适合于在人类中研究特定的有效结果。本领域普通技术人员将会理解并认识到适合于根据专业技术人员的需求确定活性成分是否具有所需有效结果的技术。药物组合物可以例如含有右

旋普拉克索或右旋普拉克索的可药用盐作为活性成分。或者，药物组合物可以含有右旋普拉克索或右旋普拉克索的可药用盐作为活性成分。

[0046] “可药用盐”意指那些在合理的医学判断范围内，适合与患者的组织接触使用而没有过度毒性、刺激性、过敏反应等，并与合理的利益/风险比相称的盐。可药用盐在本领域中是公知的。例如，Berge等，(1977)J.Pharm.Sciences,Vol 6.119详细描述了可药用盐。可药用的“盐”是任何酸加成盐，优选为可药用酸加成盐，包括但不限于氢卤酸盐例如氢溴酸盐、盐酸盐、氢氟酸盐和氢碘酸盐，无机酸盐例如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐和磷酸盐，有机酸盐例如磺酸盐(甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐)、乙酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、粘酸盐、帕莫酸盐、泛酸盐、草酸盐和马来酸盐，以及氨基酸盐例如天冬氨酸盐或谷氨酸盐。所述酸加成盐可以是单酸或二酸加成盐，例如二氢卤酸盐、二硫酸盐、二磷酸盐或二有机酸盐。在所有情况下，所述酸加成盐被用作非手性试剂，其不在与本公开产品的特定光学异构体的相互作用或其沉淀的任何预期或已知偏好性的基础上选择。

[0047] 当在本文中使用时，术语“每日剂量”是指每日给药到患者的右旋普拉克索或可药用盐的量。该量可以在多个单位药剂中或单个单位药剂中，在一日内单次或一日内多次给药。

[0048] 当在本文中使用时，术语“血液学应答人类受试者(hematologic responder human subject)”是指患有中度至重度哮喘的人类受试者，其在给药右旋普拉克索或其可药用盐后血液嗜酸性粒细胞绝对水平相比于基线降低大于或等于50％。

[0049] 哮喘是一种异质性疾病，通常以慢性气道炎症为特征。它由呼吸系统症状史定义，所述症状例如随时间且强度可变的喘息、呼吸短促、胸闷和咳嗽，以及呼气气流限制。哮喘是一种由于气道平滑肌收缩和黏膜肿胀而导致气道狭窄的病症。气道管腔内黏液产生的增加进一步造成气流的阻塞和哮喘症状的加重。这会使呼吸困难，并引发咳嗽、喘息和呼吸短促。对某些人来说，哮喘是一种小麻烦。对其他人来说，它是一种干扰日常活动的重大问题，并可能导致危及生命的哮喘发作或恶化。目前的治疗方法无法治愈哮喘，但在某些患者中可以控制其症状。

[0050] 哮喘的体征和症状包括：呼吸短促，胸闷或疼痛，由呼吸短促引起的睡眠困难，咳嗽或喘息(喘息是儿童哮喘的常见体征)，以及运动不耐。这些症状和体征通常因病毒性上呼吸道感染例如感冒或流感而加重。哮喘患者经历哮喘的发作性恶化，这由他们的哮喘症状的加重组成。哮喘恶化是哮喘发病的主要原因，并占哮喘医疗费用的很大一部分。

[0051] 哮喘症状的控制通常由临床医生根据患者的FEV_1、呼气流量峰值、夜间觉醒、短效支气管扩张剂抢救药物的使用或需要提高吸入性皮质类固醇(ICS)或口服皮质类固醇(OCS)剂量的其他症状来评估。哮喘严重程度通过控制症状和恶化所需的治疗水平来分类。全球哮喘防治创议(GINA)定义了提高治疗强度的5个步骤(GINA步骤1-5)。轻度、中度和重度哮喘分别对应于GINA步骤1-2、3和4-5。为哮喘开发的许多药物通过吸入进行用药。某些为哮喘开发的药物需要注射。当前的治疗包括单克隆抗体，例如必须每4周皮下给药的贝那利珠单抗、必须每4周共两剂然后每8周皮下给药的美泊利单抗和每4周静脉内给药的瑞利珠单抗。

[0052] 因此，可以减轻或消除嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的症状例如减少需要

医学干预的恶化的次数的口服药物将是有益的,特别是口服给药并且可以单独地或与标准治疗(例如吸入性皮质类固醇,通常被称为ICS)、长效β-2激动剂(通常被称为LABA)或其组合相组合用作控制药物的药物。本文描述了在治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘中使用右旋普拉克索或其可药用盐的方法。

[0053] 不希望受到理论限制,炎症是哮喘病理发生中的一个重要组分。IL-5是一种负责嗜酸性粒细胞的生长、增殖、分化、招募、活化和存活的重要细胞因子。当前的哮喘药物以各种不同方式工作。通过抑制IL-5信号传导,可以观察到嗜酸性粒细胞的产生和存活率的降低。其他机制包括与免疫效应细胞例如自然杀伤(NK)细胞上的FcγRIII受体结合,从而通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)导致嗜酸性粒细胞的凋亡,来降低嗜酸性粒细胞水平。然而,嗜酸性粒细胞水平的降低不一定预示了在所有嗜酸性粒细胞疾病中的临床成功。在涉及每日两次使用150mg右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉的以前的临床试验中,观察到尽管血液AEC具有大且显著的变化,但息肉总评分(TPS)不受影响。慢性鼻窦炎伴鼻息肉被理解为是一种嗜酸性粒细胞疾病,并且其他降低嗜酸性粒细胞的药物例如美泊利单抗已显示出疗效。KNS-760704-CS201临床试验是每日两次150mg右旋普拉克索的一项开放标签单臂多中心的6个月试验,征召了16位患有嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉的受试者。共同主要终点是从基线至第6个月的AEC变化和息肉总评分(TPS)变化,并评估了其他临床和组织学终点。所述试验达到了第一个共同主要终点,表明在6个月后AEC降低94%。与血液AEC的大且显著的改变相反,TPS在3或6个月时间点时不受影响(基线5.29;3个月5.50;6个月5.42[平均值])。包括SNOT-22(鼻窦炎症状)、鼻窦CT评分和Sniffin®Sticks嗅觉测试在内的慢性鼻窦炎疾病活动的其他指标也没有得到改善。在具有哮喘史的12位受试者中,右旋普拉克索治疗未改变ACQ6和FEV1值。也参见Laidlaw等,右旋普拉克索耗尽鼻息肉中的血液和组织嗜酸性粒细胞而不改变息肉尺寸(Dexpramipexole Depletes Blood and Tissue Eosinophils in Nasal Polyps With No Change in Polyp Size),The Laryngoscope,2019Feb;129(2):E61-E66(Epub 2018Oct.4)。

[0054] 令人吃惊的是,右旋普拉克索不仅在外周血中,而且在肺和鼻道的组织中进一步降低嗜酸性粒细胞水平,这例如通过降低血液嗜酸性粒细胞绝对计数、减少恶化次数、提高FEV1、提高FVC、提高呼气流量峰值、改善年化CompEx事件率和/或改善受试者的ACQ-7、ACQ-6和AQLQ评分,导致在治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘中优越的效能。中度至重度哮喘的发病机理还包括受试者气道中黏液塞的形成,实际上产生了单向阀,允许空气进入肺部但不能有效地离开肺部,导致空气滞留以及用力肺活量(FVC)和残留容积与总肺容量比率(RV/TLC)的降低。右旋普拉克索治疗这些黏液塞,提高肺容量,并减少需要医学干预的恶化。鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)测量值与痰液(组织)嗜酸性粒细胞水平直接相关,并且可用作快速容易地评估组织参与水平和治疗成功的方法。

[0055] 实施方式涉及用于在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法,所述方法包括向所述受试者口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐,其中所述受试者已使用至少两种哮喘药物,从而在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘。在本文描述的实施方式中,所述至少两种哮喘药物是吸入性皮质类固醇(ICS)和长效β激动剂(LABA)。在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘是中度哮喘。在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型

的中度至重度哮喘是重度哮喘。

[0056] 优选实施方式涉及在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘的方法，所述方法包括向所述受试者口服给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐，其中所述受试者已接受至少两种哮喘药物，从而在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘。在本文描述的实施方式中，所述至少两种哮喘药物是吸入性皮质类固醇(ICS)和长效β激动剂(LABA)。

[0057] 令人吃惊的是，在服用右旋普拉克索的受试者中β-肾上腺素能激动剂支气管扩张剂的可逆性得以维持。换句话说，与β激动剂这类被几乎所有哮喘患者使用的药物相比，右旋普拉克索提供了具有不同作用机制的临床益处。因此，当与其他哮喘药物一起服用时，右旋普拉克索的效果是累加的。

[0058] 在某些实施方式中，所述受试者已被诊断为具有GINA 3的哮喘严重程度，并被诊断为患有中度哮喘。在某些实施方式中，所述受试者已被诊断为患有中度哮喘，并需要低剂量吸入性皮质类固醇和长效支气管扩张剂(ICS/LABA)来控制症状和防止恶化。

[0059] 在某些实施方式中，所述受试者已被诊断为具有GINA 4-5的哮喘严重程度，并被诊断为患有重度哮喘。在某些实施方式中，所述受试者已被诊断为患有重度哮喘，并需要中剂量吸入性皮质类固醇和长效支气管扩张剂(ICS/LABA)来控制症状和防止恶化。在某些实施方式中，所述受试者已被诊断为患有重度哮喘，并需要高剂量吸入性皮质类固醇和长效支气管扩张剂(ICS/LABA)来控制症状和防止恶化。

[0060] 所述吸入性皮质类固醇(ICS)选自由倍氯米松、氟替卡松、环索奈德、莫美他松、布地奈德、氟尼缩松及其组合。所述吸入性皮质类固醇可以是低剂量吸入性皮质类固醇、中剂量ICS或高剂量ICS。所述长效β激动剂(LABA)选自由硫酸沙丁胺醇、富马酸福莫特罗、沙美特罗、昔萘酸沙美特罗、酒石酸阿福特罗、奥达特罗、维兰特罗、茚达特罗及其组合组成的组。所述受试者服用的吸入性皮质类固醇的量可以是低剂量、中剂量或高剂量。

[0061] 在本文描述的实施方式中，所述受试者还可以服用选自由醋酸可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基强的松龙、泼尼松龙、强的松及其组合的口服皮质类固醇(OCS)组成的组。维持性口服皮质类固醇(OCS)的处方量通常为每日至多20mg强的松或等效量。在本文描述的实施方式中，所述受试者可以进一步服用选自由芜地溴铵、阿地溴铵、gycopyrronium、格隆溴铵、噻托溴铵及其组合组成的组的长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)。

[0062] 在某些实施方式中，所述受试者的年龄是18岁或更大。在某些实施方式中，所述受试者的年龄是12岁至约17岁。在某些实施方式中，所述受试者是约6岁至约11岁。在某些实施方式中，所述受试者是约2岁至约5岁。在本文描述的实施方式中，所述受试者是成人或青少年。在本文描述的实施方式中，所述青少年的年龄是12直至18岁。在本文描述的实施方式中，所述受试者的年龄不到18岁。在本文描述的实施方式中，所述受试者是年龄不到12岁的儿童。在本文描述的实施方式中，所述受试者的年龄是18岁或更大。在本文描述的实施方式中，所述受试者的年龄在18至75岁之间。在本文描述的实施方式中，所述受试者的年龄在12至75岁之间。在本文描述的实施方式中，所述受试者的年龄是12岁或更大。

[0063] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到治疗，其中所述受试者的血液嗜酸性粒细胞的绝对水平与给药右旋普拉克索之前的水平相比降低。

[0064] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到治疗，其中所述受试者显示出选自由1秒内用力呼气量(FEV_1)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分及其组合组成的组的测量值的改善。

[0065] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到治疗，其中所述受试者的选自由鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、咽嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜碱性粒细胞水平、血液嗜酸性粒细胞祖细胞群水平、呼出一氧化氮分数及其组合组成的组的症状减轻。

[0066] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到治疗，其中所述受试者显示出哮喘恶化的频率下降的改善。

[0067] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到治疗，其中所述受试者显示出选自由1秒内用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、年化CompEx事件率、早晨呼气峰值流量(PEF)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分、圣乔治呼吸问卷评分及其组合组成的组的测量值的改善。

[0068] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到治疗，其中所述受试者的选自由首次恶化的时间、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜酸性粒细胞水平及其组合组成的组的一种或多种症状减轻。

[0069] 在某些实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到治疗，并且所述受试者的选自由血液嗜酸性粒细胞绝对水平、组织嗜酸性粒细胞水平、气道中黏液塞的量、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平及其组合组成的组的一种或多种症状减轻。

[0070] 美国食品和药物管理局(FDA)开发了一种临床资源BEST(生物标志物、终点和其他工具)，其定义了在药物开发中使用的生物标志物。药效学/响应生物标志物被定义为一种表明在已接触医疗产品的个体中发生了生物学响应的生物标志物，以便可以合理地预测与该生物标志物相关的一个或多个预期临床事件。在某些实施方式中，受试者的血液嗜酸性粒细胞绝对计数可用作药效学/响应生物标志物，并且如果在治疗12周后所述嗜酸性粒细胞计数降低，则即使在第12周时临床响应尚不显著，所述受试者应继续用右旋普拉克索治疗。在某些实施方式中，受试者的鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平(EPX)可以用作药效学/响应生物标志物，并且如果在第12周时EPX的水平已经降低，则即使在第12周时临床响应尚不显著，所述受试者应继续用右旋普拉克索治疗。这些药效学/响应生物标志物的阳性结果表明，患者的血液嗜酸性粒细胞计数或鼻EPX水平可以在治疗中度至重度哮喘中用作管理右旋普拉克索的工具。

[0071] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中嗜酸性粒细胞的水平降低到低于300个细胞/微升。

[0072] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中嗜酸性粒细胞的水平降低到低于250个细胞/微升。

[0073] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中嗜酸性粒细胞的水平降低到低于200个细胞/微升。

[0074] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中嗜酸性粒细胞的水平降低到低于150个细胞/微升。

[0075] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中嗜酸性粒细胞的水平降低到低于100个细胞/微升。

[0076] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中嗜酸性粒细胞的水平降低到低于50个细胞/微升。

[0077] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约90％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约50％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约80％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约70％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约60％。

[0078] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约90％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约50％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约80％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约70％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约60％。

[0079] 在某些实施方式中，治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘导致组织中的嗜酸性粒细胞水平降低。在某些实施方式中，治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘导致包括但不限于肺组织、鼻组织、骨髓及其组合的组织中的嗜酸性粒细胞水平降低。在某些实施方式中，所述组织中的嗜酸性粒细胞水平降低至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％或100％。在某些实施方式中，所述水平降低到正常。在某些实施方式中，在检测水平内所述水平降低到零。

[0080] 在某些实施方式中，治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘导致气道中黏液塞的量降低。不希望受到理论限制，黏液塞在重度哮喘中造成慢性气流阻塞，并且嗜酸性粒细胞释放嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)，这产生氧化半胱氨酸硫醇基团的活性氧，引起黏蛋白的交联，使黏液更硬，并促进支气管(气道)中黏液塞的形成。在本文描述的实施方式中，

口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐降低组织嗜酸性粒细胞水平,从而减少气道嗜酸性粒细胞过氧化物酶,这进而减少气道中黏液塞的量,所有这些都导致肺功能改善和更大的运动耐量。

[0081] 在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得以治疗,其中诱导的痰液嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)或咽嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)的浓度降低。嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)是一种由嗜酸性粒细胞独一无二地分泌的颗粒蛋白,其可以使用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测和定量。EPX从黏液拭子或痰液样品测量。在某些实施方式中,所述患有嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的受试者得以治疗,并且鼻EPX水平降低到正常水平。在实施方式中,在给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索后,所述鼻和痰液EPX水平降低到健康的无哮喘对照受试者中的鼻和痰液EPX水平的程度。在实施方式中,正常鼻EPX水平低于约10ng/mg总蛋白,而嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘可以被诊断为具有高于约10ng/mg总蛋白的鼻EPX水平。在某些实施方式中,所述患有嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的受试者得以治疗,并且所述诱导的痰液EPX水平被降低到在健康的无哮喘对照受试者中观察到的水平。正常的诱导痰液EPX水平可以低于约200ng/mL/g回收痰液,而嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘被诊断为具有高于约200ng/mL/g回收痰液的诱导痰液EPX水平。在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘,导致鼻EPX水平降低约89%。在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约150mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘,导致鼻EPX水平降低约83%。在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约75mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘,导致鼻EPX水平降低约36%。

[0082] 在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得以治疗,其中尿液嗜酸性粒细胞颗粒蛋白的水平降低。在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞颗粒蛋白选自由MBP-1(嗜酸性粒细胞主要碱性蛋白-1)、EDN(嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素,RNase-2)、ECP(嗜酸性粒细胞阳离子蛋白,RNase-3)、EPX(嗜酸性粒细胞过氧化物酶)、Charcot-Leyden晶体蛋白(Gal-10/CLC)及其组合组成的组。

[0083] 在某些实施方式中,血液嗜酸性粒细胞的减少与组织嗜酸性粒细胞生物标志物的减少相关联。在某些实施方式中,所述组织嗜酸性粒细胞生物标志物选自2型炎症相关介导物,包括IL-5、IL-13、IL-33、ST2(IL1RL1)、CCL2、CCL3、CCL4、CCL11、CCL17、CCR3及其组合。嗜酸性粒细胞发育由各种不同的细胞因子支持,包括βc相关细胞因子例如GM-CSF、IL-3和IL-5,它们也可用作生物标志物来评估血液嗜酸性粒细胞的减少。在某些实施方式中,血液嗜酸性粒细胞的减少与血液嗜酸性粒细胞祖细胞群的减少相关联。嗜酸性粒细胞源自于造血干细胞(HSC),并且嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞两者均源自于髓系祖细胞。

[0084] 在某些实施方式中,所述在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索,其中血液嗜碱性粒细胞水平被降低。

[0085] 在某些实施方式中,所述在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘的方法包括口服给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索,其中所述血液嗜碱性粒细胞水平被降低。

[0086] 在某些实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得以治疗，并且所述受试者显示出选自由哮喘恶化的频率降低、口服皮质类固醇的使用减少、吸入性皮质类固醇的使用减少、长效β激动剂的使用减少、平均1秒内用力呼气量(FEV_1)改善、用力肺活量(FVC)改善、残留容积与总肺容量比率(RV/TLC)降低、哮喘控制问卷(ACQ)评分改善、哮喘控制试验(ACT)™评分改善、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分改善或其组合组成的组的一种或多种测量值的改善。

[0087] 在某些实施方式中，所述患有嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的受试者在过去的12个月内经历至少1次或至少2次哮喘恶化。重度哮喘恶化被定义为需要使用系统性皮质类固醇和/或住院治疗和/或医疗干预和/或急诊科(ED)就诊的哮喘加重。在某些实施方式中，所述医疗干预使用下述至少一者确认：1)1秒内用力呼气量(FEV_1)从基线减少20％或更多，2)连续2天呼气流速峰值(PEFR)从基线减少30％或更多，或3)根据医生对事件的评估，症状或其他临床体征加重。需要至少连续3天使用口服或静脉内系统性皮质类固醇的哮喘症状的增加，被认为是重度哮喘恶化的证据；对于IM皮质类固醇(更长效)来说，单剂就已足够。在实施方式中，恶化被定义为需要使用口服/系统性皮质类固醇至少3天的哮喘症状和肺功能的加重。在实施方式中，对于使用维持性口服皮质类固醇的受试者来说，需要口服/系统性皮质类固醇的恶化被定义为至少3天使用至少加倍的现有剂量的口服/系统性皮质类固醇。在实施方式中，恶化频率被定义为每个特别定义的时间单位例如8周、12周、24周、26周、36周或52周的恶化次数。在本文描述的实施方式中，需要使用系统性皮质类固醇(例如OCS)的恶化以及导致住院治疗或急诊室就诊的恶化各自减少。

[0088] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致每年恶化次数减少。在某些实施方式中，恶化的改善通过每单位时间更少的恶化或与下一次恶化之间的时间的延长来度量。在某些实施方式中，所述恶化率减少到少于每年2次、少于每年1次，或者是每年0次。在某些实施方式中，所述首次重度哮喘恶化的时间被延长。在某些实施方式中，所述首次重度哮喘恶化的时间在先前恶化后的1年内不出现。

[0089] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致每年恶化次数的减少。在某些实施方式中，恶化的改善通过每单位时间更少的恶化或与下一次恶化之间的时间的延长来度量。在某些实施方式中，所述恶化率减少到少于每年2次、少于每年1次，或者是每年0次。在某些实施方式中，所述首次重度哮喘恶化的时间被延长。在某些实施方式中，所述首次重度哮喘恶化的时间在先前恶化后的1年内不出现。

[0090] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致受试者的年化CompEx事件率的改善。年化CompEx事件率是哮喘恶化的扩展定义的测量值，将基于日记的事件与传统定义的严重恶化相结合。日事件是基于呼气流量峰值变差、缓解药使用以及在早晚和夜间觉醒时评估的哮喘症状的客观度量。变差被定义为至少连续2天达到与基线相比的预定变化(阈值)，或至少5天的时间段内所有变量变差加上至少连续2天至少一种变量达到阈值标准。为了满足日事件的标准，需要至少两个并发标准的变差。

[0091] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗

嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致受试者的年化CompEx事件率的改善。年化CompEx事件率是哮喘恶化的扩展定义的测量值，将基于日事件与传统定义的严重恶化相结合。日事件基于呼气流量峰值变差、缓解药使用以及在早晚和夜间觉醒时评估的哮喘症状的客观度量。变差被定义为至少连续2天达到与基线相比的预定变化(阈值)，或至少5天的时间段内所有变量变差加上至少连续2天至少一种变量达到阈值标准。为了满足日事件的标准，需要至少两个并发标准的变差。

[0092] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致口服皮质类固醇剂量降低。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇剂量被降低到零。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，口服皮质类固醇的使用被降低到每隔一天使用。在本文描述的实施方式中，口服皮质类固醇剂量的降低是逐渐的，并在医生监督下进行。在本文描述的实施方式中，在维持哮喘控制的同时进行口服皮质类固醇剂量和频率的降低。

[0093] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致口服皮质类固醇剂量降低。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇剂量被降低到零。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，口服皮质类固醇的使用被降低到每隔一天使用。在本文描述的实施方式中，口服皮质类固醇剂量的降低是逐渐的，并在医生监督下进行。在本文描述的实施方式中，在维持哮喘控制的同时进行口服皮质类固醇剂量和频率的降低。

[0094] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致吸入性皮质类固醇剂量降低。在某些实施方式中，所述吸入性皮质类固醇剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述吸入性皮质类固醇剂量被降低到零。在某些实施方式中，所述吸入性皮质类固醇的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，所述吸入性皮质类固醇的使用被降低到每周少于3次。在本文描述的实施方式中，吸入性皮质类固醇剂量的降低是逐渐的，并在医生监督下进行。在本文描述的实施方式中，在维持哮喘控制的同时进行吸入性皮质类固醇剂量和频率的降低。

[0095] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致吸入性皮质类固醇剂量降低。在某些实施方式中，所述吸入性皮质类固醇剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述吸入性皮质类固醇剂量被降低到零。在某些实施方式中，所述吸入性皮质类固醇的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，所述吸入性皮质类固醇的使用被降低到每周少于3次。在本文描述的实施方式中，吸入性皮质类固醇剂量的降低是逐渐的，并在

医生监督下进行。在本文描述的实施方式中，在维持哮喘控制的同时进行吸入性皮质类固醇剂量和频率的降低。

[0096] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致长效β激动剂剂量降低。在某些实施方式中，所述长效β激动剂剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述长效β激动剂剂量被降低到零。在某些实施方式中，所述长效β激动剂的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，所述长效β激动剂的使用被降低到少于每天1次。在本文描述的实施方式中，长效β激动剂剂量的降低是逐渐的，并在医生监督下进行。在本文描述的实施方式中，在维持哮喘控制的同时进行长效β激动剂剂量和频率的降低。

[0097] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致长效β激动剂剂量降低。在某些实施方式中，所述长效β激动剂剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述长效β激动剂剂量被降低到零。在某些实施方式中，所述长效β激动剂的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，所述长效β激动剂的使用被降低到少于每天1次。在本文描述的实施方式中，长效β激动剂剂量的降低是逐渐的，并在医生监督下进行。在本文描述的实施方式中，在维持哮喘控制的同时进行长效β激动剂剂量和频率的降低。

[0098] 本文描述的实施方式涉及在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中肺功能得以改善。肺功能通过进行肺活量测定法来测量，所述测定法测量1s内用力呼气量(FEV_1)，即呼气的第一秒内移动的空气体积，这是一种公认的哮喘测量方法。用力肺活量(FVC)是在整个用力呼气量(FEV)测试期间呼出的空气的总体积。FEV_1/FVC比率是一种计算的度量值，可以提供支气管收缩的更具体的度量，而不依赖于诸如空气滞留的过程。肺功能测试可以在支气管扩张剂之前(在等待足够的时间以使所有支气管扩张剂药物完全被清除之后)或支气管扩张剂之后，通常为吸入短效支气管扩张剂例如沙丁胺醇后15-30分钟进行测试。通过分析支气管扩张剂之前和之后的FEV_1，并将所述变化计算为绝对变化(ml)和百分率变化两者，来计算和评估支气管扩张剂的可逆性(BDR)。

[0099] 本文描述的实施方式涉及在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索，其中肺功能得以改善。肺功能通过进行肺活量测定法来测量，所述测定法测量1s内用力呼气量(FEV_1)，即呼气的第一秒内移动的空气体积，这是一种公认的哮喘测量方法。用力肺活量(FVC)是在整个用力呼气量(FEV)测试期间呼出的空气的总体积。FEV_1/FVC比率是一种计算的度量值，可以提供支气管收缩的更具体的度量，而不依赖于诸如空气滞留的过程。肺功能测试可以在支气管扩张剂之前(在等待足够的时间以使所有支气管扩张剂药物已被清除之后)或支气管扩张剂之后、通常为吸入短效支气管扩张剂例如沙丁胺醇后15-30分钟进行测试。通过分析支气管扩张剂之前和之后的FEV_1，并将所述变化计算为绝对变化(ml)和百分率变化两者，来计算和评估支气管扩张剂的可逆性(BDR)。

[0100] 本文描述的实施方式涉及在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中

度至重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中FEV_1得以改善。在某些实施方式中，所述受试者在基线时具有约1.9L至约2.2L的基线FEV_1，其从正常/预测值降低约60％。在某些实施方式中，所述FEV_1提高约5％至约20％。更优选地，所述FEV_1提高约10％至约20％。在某些实施方式中，所述FEV_1的体积增加约150ml至约300ml。更优选地，所述FEV_1增加约200ml至约300ml。

[0101] 本文描述的实施方式涉及在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索，其中FEV_1得以改善。在某些实施方式中，所述受试者在基线时具有约1.9L至约2.2L的基线FEV_1，其从正常/预测值降低约60％。在某些实施方式中，所述FEV_1提高约5％至约20％。更优选地，所述FEV_1提高约10％至约20％。在某些实施方式中，所述FEV_1的体积增加约150ml至约300ml。更优选地，所述FEV_1增加约200ml至约300ml。

[0102] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致在约12周、约8周、约6周、约4周、约3周或约2周内FEV_1的体积增加。

[0103] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致在约12周、约8周、约6周、约4周、约3周或约2周内FEV_1的体积增加。

[0104] 本文描述的实施方式涉及在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中FVC得以改善。在某些实施方式中，所述受试者具有约3.0L至约3.3L的基线FVC，其从正常/预测值降低约74％-80％。在某些实施方式中，所述FVC提高约2％至约12％。更优选地，所述FVC提高约8％至约12％。在某些实施方式中，所述FVC的体积增加约20ml至约450ml。更优选地，所述FVC的体积增加约200ml至约450ml。

[0105] 本文描述的实施方式涉及在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索，其中FVC得以改善。在某些实施方式中，所述受试者具有约3.0L至约3.3L的基线FVC，其从正常/预测值降低约74％-80％。在某些实施方式中，所述FVC提高约2％至约12％。更优选地，所述FVC提高约8％至约12％。在某些实施方式中，所述FVC的体积增加约20ml至约450ml。更优选地，所述FVC的体积增加约200ml至约450ml。

[0106] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致在约12周、约8周、约6周、约4周、约3周或约2周内FVC的体积增加。

[0107] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致在约12周、约8周、约6周、约4周、约3周或约2周内FVC的体积增加。

[0108] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致早晨呼气峰值流量(PEF)的提高。峰值流量区是峰值流量计上的测量区域。峰值流量区的目标是显示未控制哮喘(uncontrolled asthma)的早期症状。绿色区域是受试者的最高峰值流量读数的80％至100％。黄色区域是受试者的

最高峰值流量读数的50％至80％。该区域中的测量结果是大气道开始变窄的迹象，并且受试者可能开始具有轻度症状例如咳嗽、感到疲倦、感到呼吸短促或胸闷。红色区域是受试者的最高峰值流量读数的小于50％。该区域中的读数意味着大气道严重变窄，这是一种医疗紧急情况。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致受试者在测量早晨呼气峰值流量时能够保持在绿色区域中。

[0109] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致早晨呼气峰值流量(PEF)的提高。峰值流量区是峰值流量计上的测量区域。峰值流量区的目标是显示未控制哮喘的早期症状。绿色区域是受试者的最高峰值流量读数的80％至100％。黄色区域是受试者的最高峰值流量读数的50％至80％。该区域中的测量结果是大气道开始变窄的迹象，并且受试者可能开始具有轻度症状例如咳嗽、感到疲倦、感到呼吸短促或胸闷。红色区域是受试者的最高峰值流量读数的小于50％。该区域中的读数意味着大气道严重变窄，这是一种医疗紧急情况。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致受试者在测量早晨呼气峰值流量时能够保持在绿色区域中。

[0110] 气道炎症也可以使用FeNO测试、即呼出一氧化氮的分数浓度来评估，其中以十亿分率(ppb)为单位来测量你缓慢呼出的空气中的一氧化氮水平。高于正常的呼出一氧化氮水平通常意味着气道发炎，这是哮喘的征兆。儿童中低于约20ppb和成人中低于约25ppb的水平被认为是正常的。儿童中高于约35ppb和成人中高于50ppb被认为是异常的。

[0111] 本文描述的实施方式涉及在有需要治疗的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到控制。哮喘控制问卷(ACQ)和/或哮喘控制试验(ACT)™可用于评估哮喘是否正得到控制。在某些实施方式中，所述受试者在ACQ上具有约1.9至约2.3的基线评分，并在AQLQ上具有约4.5至约5.4的基线评分。

[0112] 本文描述的实施方式涉及在有需要治疗的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索，其中嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到控制。哮喘控制问卷(ACQ)和/或哮喘控制试验(ACT)™可用于评估哮喘是否正得到控制。在某些实施方式中，所述受试者在ACQ上具有约1.9至约2.3的基线评分，并在AQLQ上具有约4.5至约5.4的基线评分。

[0113] 控制良好的哮喘的ACQ截止值是约0.75的评分，未控制哮喘的ACQ截止值是约≥1.5的评分。≥0.5的ACQ评分变化被认为是临床上显著的。在本文描述的实施方式中，所述受试者的ACQ评分变化为至少0.5分。在本文描述的实施方式中，所述受试者具有ACQ评分的改善，并且所述评分小于或等于0.75。

[0114] 使用哮喘控制试验(ACT)™，小于19的评分指示所述个体的哮喘可能未得到良好地控制，并且小于15的评分指示所述个体的哮喘可能控制得非常差。在本文描述的实施方式中，所述受试者的ACT评分变化为至少0.5分。在本文描述的实施方式中，所述受试者具有哮喘控制试验(ACT)™评分的改善，并且所述评分大于19。

[0115] AQLQ是一种32项哮喘特异性问卷，其被设计用于测量对哮喘患者最为重要的功能损害。AQLQ中的32个问题分为四个领域：活动限制，症状，情绪功能和环境刺激。每个问题的

权重相等。AQLQ总分是对32个问题中的每一个问题的回答的平均值，范围从1至7。7.0的评分指示所述患者没有由哮喘造成的损害，1.0的评分指示严重损害。本文描述的实施方式涉及在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中所述受试者的生活质量得到改善。本文描述的实施方式涉及在有需要的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索，其中所述受试者的生活质量得到改善。所述哮喘生活质量问卷(AQLQ)可用于评估个体的生活质量，评分范围为1-7，较高的评分指示较好的生活质量。在本文描述的实施方式中，所述受试者的AQLQ评分变化为至少0.5分。在本文描述的实施方式中，所述受试者具有哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分的改善，并且所述评分大于3.5。

[0116] 在本文描述的实施方式中，所述受试者具有圣乔治呼吸问卷评分的改善。

[0117] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致受试者的总发病率的改善。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致受试者的总死亡风险的改善。

[0118] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致受试者的总发病率的改善。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致受试者的总死亡风险的改善。

[0119] 血液学应答

[0120] 实施方式涉及在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法，所述方法包括向所述血液学应答人类受试者口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐，其中所述血液学应答人类受试者已接受至少两种哮喘药物，从而在所述血液学应答人类受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，并将FEV_1改善至少150ml或至少5％。在某些实施方式中，所述血液学应答人类受试者到用右旋普拉克索治疗的约第4周为止经历FEV_1的改善。

[0121] 在某些实施方式中，所述血液学应答人类受试者的嗜酸性粒细胞绝对计数降低到低于100个细胞/μl。

[0122] 所述吸入性皮质类固醇(ICS)选自由倍氯米松、氟替卡松、环索奈德、莫美他松、布地奈德、氟尼缩松及其组合组成的组。所述吸入性皮质类固醇可以是中-高剂量吸入性皮质类固醇或高剂量ICS。所述长效β激动剂(LABA)选自由硫酸沙丁胺醇、富马酸福莫特罗、沙美特罗、昔萘酸沙美特罗、酒石酸阿福特罗、奥达特罗、维兰特罗、茚达特罗及其组合组成的组。所述受试者正服用的吸入性皮质类固醇的量可以是低剂量、中剂量或高剂量。

[0123] 在本文描述的实施方式中，所述血液学应答人类受试者还可能服用选自由醋酸可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基强的松龙、泼尼松龙、强的松及其组合组成的组的口服皮质类固醇(OCS)。维持性口服皮质类固醇(OCS)(至多为每日10mg强的松或等效量)。在本文描述的实施方式中，所述血液学应答人类受试者还可能正服用长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)，所述LAMA选自由芜地溴铵、阿地溴铵、gycopyrronium、格隆溴铵、噻托溴铵及其组合组成的组。

[0124] 在某些实施方式中，所述血液学应答人类受试者的年龄是18岁或更大。在某些实施方式中，所述血液学应答人类受试者的年龄是12岁至约17岁。在某些实施方式中，所述血液学应答人类受试者是约6岁至约11岁。在某些实施方式中，所述血液学应答人类受试者是约2岁至约5岁。在本文描述的实施方式中，所述血液学应答人类受试者是成人或青少年。在本文描述的实施方式中，所述青少年的年龄是12岁直至18岁。在本文描述的实施方式中，所述血液学应答人类受试者的年龄小于18岁。在本文描述的实施方式中，所述血液学应答人类受试者是年龄小于12岁的儿童。在本文描述的实施方式中，所述血液学应答人类受试者的年龄是18岁或更大。在本文描述的实施方式中，所述血液学应答人类受试者的年龄在18至75岁之间。在本文描述的实施方式中，所述血液学应答人类受试者的年龄在12至75岁之间。在本文描述的实施方式中，所述血液学应答人类受试者的年龄是12岁或更大。

[0125] 在某些实施方式中，所述血液学应答人类受试者中的嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到治疗，其中所述血液学应答人类受试者示出选自由1秒内用力呼气量(FEV_1)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分及其组合组成的组的测量值的改善。

[0126] 在某些实施方式中，所述血液学应答人类受试者中的嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到治疗，其中所述受试者具有选自由鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、咽嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜碱性粒细胞水平、血液嗜酸性粒细胞祖细胞群水平、呼出一氧化氮分数及其组合的组的症状的减轻。

[0127] 在某些实施方式中，所述血液学应答人类受试者中的嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到治疗，其中所述受试者显示出哮喘恶化的频率降低的改善。

[0128] 在某些实施方式中，所述血液学应答人类受试者中的嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到治疗，其中所述受试者显示出选自由1秒内用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、年化CompEx事件率、晨间呼气峰值流量(PEF)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分、圣乔治呼吸问卷评分及其组合组成的组的测量值的改善。

[0129] 在某些实施方式中，所述血液学应答人类受试者中的嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到治疗，其中所述受试者具有选自由首次恶化的时间、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜酸性粒细胞水平及其组合组成的组的一种或多种症状的减轻。

[0130] 在某些实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到治疗，并且所述血液学应答人类受试者具有选自由血液嗜酸性粒细胞绝对水平、组织嗜酸性粒细胞水平、气道中黏液塞的量、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平及其组合组成的组的一种或多种症状的减轻。

[0131] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于300个细胞/微升。

[0132] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于250个细胞/微升。

[0133] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于200个细胞/微升。

[0134] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于150个细胞/微升。

[0135] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于100个细胞/微升。

[0136] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约90％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约50％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约80％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约70％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约60％。

[0137] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约90％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应的人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约50％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约80％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约70％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约60％。

[0138] 在某些实施方式中，在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致组织中的嗜酸性粒细胞水平降低。在某些实施方式中，在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致包括但不限于肺组织、鼻组织、骨髓及其组合的组织中的嗜酸性粒细胞水平降低。在某些实施方式中，所述组织中的嗜酸性粒细胞水平降低至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至

少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％或100％。在某些实施方式中，所述水平被降低到正常。在某些实施方式中，在检测水平内将所述水平降低至零。

[0139] 在某些实施方式中，在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘导致气道中黏液塞的量降低。不希望受到理论限制，黏液塞在重度哮喘中造成慢性气流阻塞，并且嗜酸性粒细胞释放嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)，其产生活性氧进而氧化半胱氨酸硫醇基团，引起黏蛋白的交联，使黏液更硬，并促进支气管(气道)中黏液塞的形成。在本文描述的实施方式中，口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐降低组织嗜酸性粒细胞水平，从而减少气道嗜酸性粒细胞过氧化物酶，这进而减少气道中黏液塞的量，所有这些都导致肺功能改善和更大的运动耐量。

[0140] 在某些实施方式中，在血液学应答人类受试者中所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得以治疗，其中诱导的痰液嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)或咽嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)的浓度降低。嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)是一种由嗜酸性粒细胞独一无二地分泌的颗粒蛋白，其可以使用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测和定量。EPX从黏液拭子或痰液样品测量。在某些实施方式中，在血液学应答人类受试者中所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得以治疗，并且鼻EPX水平降低到正常水平。在实施方式中，在给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索后，所述鼻和痰液EPX水平降低到健康的无哮喘对照受试者中的鼻和痰液EPX水平的水平。在实施方式中，因正常鼻EPX水平低于约10ng/mg总蛋白而被鉴定为血液学应答人类受试者，其嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘可以被诊断为具有高于约10ng/mg总蛋白的鼻EPX水平。在某些实施方式中，在血液学应答人类受试者中所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得以治疗，并且所述诱导的痰液EPX水平被降低到在健康的无哮喘对照受试者中观察到的水平。因正常的诱导痰液EPX水平可以低于约200ng/mL/g回收痰液而被鉴定为血液学应答人类受试者，其嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘被诊断为具有高于约200ng/mL/g回收痰液的诱导痰液EPX水平。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致鼻EPX水平降低约89％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致鼻EPX水平降低约83％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致鼻EPX水平降低约36％。

[0141] 在某些实施方式中，在血液学应答人类受试者中所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得以治疗，其中尿液嗜酸性粒细胞颗粒蛋白的水平降低。在某些实施方式中，所述嗜酸性粒细胞颗粒蛋白选自由MBP-1(嗜酸性粒细胞主要碱性蛋白-1)、EDN(嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素，RNase-2)、ECP(嗜酸性粒细胞阳离子蛋白，RNase-3)、EPX(嗜酸性粒细胞过氧化物酶)、Charcot-Leyden晶体蛋白(Gal-10/CLC)及其组合组成的组。

[0142] 在某些实施方式中，血液嗜酸性粒细胞的减少与组织嗜酸性粒细胞生物标志物的减少相关联。在某些实施方式中，所述组织嗜酸性粒细胞生物标志物选自2型炎症相关介导物，包括IL-5、IL-13、IL-33、ST2(IL1RL1)、CCL2、CCL3、CCL4、CCL11、CCL17、CCR3及其组合。嗜酸性粒细胞发育由各种不同的细胞因子支持，包括βc相关细胞因子例如GM-CSF、IL-3和IL-5，它们也可用作生物标志物来评估血液嗜酸性粒细胞的减少。在某些实施方式中，血液

嗜酸性粒细胞的减少与血液嗜酸性粒细胞祖细胞群的减少相关联。嗜酸性粒细胞源自于造血干细胞(HSC),并且嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞两者均源自于髓系祖细胞。

[0143] 在某些实施方式中,所述在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索,其中所述血液嗜碱性粒细胞水平被降低。

[0144] 在某些实施方式中,在血液学应答人类受试者中所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得以治疗,并且所述血液学应答人类受试者显示出选自由哮喘恶化的频率降低、口服皮质类固醇的使用减少、吸入性皮质类固醇的使用减少、长效β激动剂的使用减少、平均1秒内用力呼气量(FEV_1)改善、用力肺活量(FVC)改善、残留容积与总肺容量比率(RV/TLC)降低、哮喘控制问卷(ACQ)评分改善、哮喘控制试验(ACT)™评分改善、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分改善或其组合组成的组的一种或多种测量值的改善。

[0145] 在某些实施方式中,在血液学应答人类受试者中,所述患有嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的受试者在过去的12个月内经历至少1次或至少2次恶化。重度哮喘恶化被定义为需要使用系统性皮质类固醇和/或住院治疗和/或医疗干预和/或急诊科(ED)就诊的哮喘加重。在某些实施方式中,所述医疗干预使用下述至少一者确认:1)1秒内用力呼气量(FEV_1)从基线减少20%或更多,2)连续2天呼气流速峰值(PEFR)从基线减少30%或更多,或3)根据医生对事件的评估,症状或其他临床体征加重。对于静脉内或口服途径来说,系统性皮质类固醇如果服用至少连续3天,其使用被认为是重度哮喘恶化的证据;对于IM途径来说,单剂就已足够。在实施方式中,恶化被定义为需要使用口服/系统性皮质类固醇至少3天的哮喘症状和肺功能的加重。在实施方式中,对于使用维持性口服皮质类固醇的受试者来说,需要口服/系统性皮质类固醇的恶化被定义为至少3天使用至少加倍的现有剂量的口服/系统性皮质类固醇。在实施方式中,恶化频率被定义为每个特别定义的时间单位例如8周、12周、24周、26周、36周或52周的恶化次数。在本文描述的实施方式中,需要使用系统性皮质类固醇(例如OCS)的恶化以及导致住院治疗或急诊室就诊的恶化各自减少。在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘,导致每年恶化次数减少。在某些实施方式中,恶化的改善通过每单位时间更少的恶化或与下一次恶化之间的时间的延长来度量。在某些实施方式中,所述恶化率减少到少于每年2次、少于每年1次,或者是每年0次。在某些实施方式中,所述首次重度哮喘恶化的时间被延长。在某些实施方式中,所述首次重度哮喘恶化的时间在以前的恶化的1年内不出现。

[0146] 在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘,导致受试者的年化CompEx事件率的改善。年化CompEx事件率是哮喘恶化的扩展定义的测量值,将基于日事件与传统定义的严重恶化相结合。日事件基于呼气流量峰值变差、缓解药使用以及在早晚和夜间觉醒时评估的哮喘症状的客观度量。恶化被定义为至少连续2天达到与基线相比的预定变化(阈值),或至少5天的时间段内所有变量变差加上至少连续2天至少一种变量达到阈值标准。为了满足日事件的标准,需要至少两个并发标准的恶化。

[0147] 在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘,导致口服皮质类固醇剂

量降低。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇剂量被降低到零。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，口服皮质类固醇的使用被降低到每隔一天使用。在本文描述的实施方式中，口服皮质类固醇剂量是在医生监督下逐渐降低的。在本文描述的实施方式中，在保持控制哮喘的同时进行口服皮质类固醇剂量和频率的降低。

[0148] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致吸入性皮质类固醇剂量降低。在某些实施方式中，所述吸入性皮质类固醇剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述吸入性皮质类固醇剂量被降低到零。在某些实施方式中，所述吸入性皮质类固醇的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，所述吸入性皮质类固醇的使用被降低到每周少于3次。在本文描述的实施方式中，吸入性皮质类固醇剂量的降低是逐渐的，并在医生监督下进行。在本文描述的实施方式中，在维持哮喘控制的同时进行吸入性皮质类固醇剂量和频率的降低。

[0149] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致长效β激动剂剂量降低。在某些实施方式中，所述长效β激动剂剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述长效β激动剂剂量被降低到零。在某些实施方式中，所述长效β激动剂的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，所述长效β激动剂的使用被降低到少于每天1次。在本文描述的实施方式中，长效β激动剂剂量是在医生监督下逐渐降低的。在本文描述的实施方式中，在保持控制哮喘的同时进行长效β激动剂剂量和频率的降低。

[0150] 本文描述的实施方式涉及在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中肺功能得以改善。肺功能通过进行肺活量测定法来测量，所述测定法测量1s内用力呼气量(FEV_1)，即呼气的第一秒内移动的空气体积，这是一种公认的哮喘测量方法。用力肺活量(FVC)是在整个用力呼气量(FEV)测试期间呼出的空气的总体积。FEV_1/FVC比率是一种计算的度量值，可以提供支气管收缩的更具体的度量，而不依赖于诸如空气滞留的过程。肺功能测试可以在支气管扩张剂之前(在等待足够的时间以使所有支气管扩张剂药物完全被清除之后)或支气管扩张剂之后、通常为吸入短效支气管扩张剂(例如沙丁胺醇)后15-30分钟进行测试。通过分析支气管扩张剂之前和之后的FEV_1，并将所述变化计算为绝对变化(ml)和百分率变化两者，来计算和评估支气管扩张剂的可逆性(BDR)。

[0151] 本文描述的实施方式涉及在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中FEV_1得以改善。在某些实施方式中，所述受试者在基线时具有约1.9L至约2.2L的基线FEV_1，其从正常/预测值降低约60％。在某些实施方式中，所述FEV_1提高约5％至约20％。

更优选地，所述FEV_1提高约10％至约20％。在某些实施方式中，所述FEV_1的体积增加约150ml至约300ml。更优选地，所述FEV_1增加约200ml至约300ml。

[0152] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致在约12周、约8周、约6周、约4周、约3周或约2周内FEV_1的体积增加。

[0153] 本文描述的实施方式涉及在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中FVC得以改善。在某些实施方式中，所述受试者具有约3.0L至约3.3L的基线FVC，其从正常/预测值降低约74％-80％。在某些实施方式中，所述FVC提高约2％至约12％。更优选地，所述FVC提高约8％至约12％。在某些实施方式中，所述FVC的体积增加约20ml至约450ml。更优选地，所述FVC的体积增加约200ml至约450ml。

[0154] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致在约12周、约8周、约6周、约4周、约3周或约2周内FVC的体积增加。

[0155] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致晨间呼气峰值流量(PEF)的提高。峰值流量区是峰值流量计上的测量区域。峰值流量区的目的是显示未控制哮喘的早期症状。绿色区域的测量结果是受试者的最高峰值流量读数的80％至100％。黄色区域的测量结果是受试者的最高峰值流量读数的50％至80％，该区域中的测量结果是大气道开始变窄的迹象，并且受试者可能开始具有轻度症状例如咳嗽、感到疲倦、感到呼吸短促或胸闷。红色区域是小于受试者的最高峰值流量读数的50％，读数落在该区域意味着大气道严重变窄，这是一种医疗紧急情况。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘，导致受试者在测量晨间呼气峰值流量时能够保持在绿色区域中。

[0156] 气道炎症也可以使用FeNO测试、即呼出一氧化氮的分数浓度来评估，其中以十亿分率(ppb)为单位来测量缓慢呼出的空气中的一氧化氮水平。高于呼出一氧化氮的正常水平通常意味着气道发炎，这是哮喘的征兆。儿童中低于约20ppb和成人中低于约25ppb的水平被认为是正常的。儿童中高于约35ppb和成人中高于50ppb被认为是异常的。

[0157] 本文描述的实施方式涉及在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中在血液学应答人类受试者中嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得到控制。哮喘控制问卷(ACQ)和/或哮喘控制试验(ACT)™可用于评估哮喘是否正得到控制。在某些实施方式中，所述血液学应答人类受试者在ACQ上具有约1.9至约2.3的基线评分，并在AQLQ上具有约4.5至约5.4的基线评分。

[0158] 受控哮喘的ACQ截止值是约0.75的评分，未控制哮喘的ACQ截止值是约1.5的评分。ACQ评分变化≥0.5认为是临床上显著的。在本文描述的实施方式中，所述血液学应答人类受试者的ACQ评分变化为至少0.5分。在本文描述的实施方式中，所述血液学应答人类受试者具有ACQ评分的改善，并且所述评分小于或等于0.75。

[0159] 使用哮喘控制试验(ACT)™，评分小于19指示所述个体的哮喘可能未得到良好地控

制,并且评分小于15指示所述个体的哮喘可能控制得非常差。在本文描述的实施方式中,所述血液学应答人类受试者的ACT评分变化为至少0.5分。在本文描述的实施方式中,所述血液学应答人类受试者具有哮喘控制试验(ACT)™评分的改善,并且所述评分大于19。

[0160] AQLQ是一种32项哮喘特异性问卷,其被设计用于测量对哮喘患者最为重要的功能损害。AQLQ中的32个问题分为四个领域:活动限制、症状、情绪功能和环境刺激。每个问题的权重相等。AQLQ总分是对32个问题中的每一个问题的回答的平均值,范围从1至7。7.0的评分表示所述患者没有由哮喘造成的损害,1.0的评分指示造成严重损害。本文描述的实施方式涉及在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的方法,所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索,其中所述受试者的生活质量得到改善。所述哮喘生活质量问卷(AQLQ)可用于评估个体的生活质量,评分范围为1-7,较高的评分表示较好的生活质量。在本文描述的实施方式中,所述血液学应答人类受试者的AQLQ评分变化为至少0.5分。在本文描述的实施方式中,所述血液学应答人类受试者具有哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分的改善,并且所述评分大于3.5。

[0161] 在本文描述的实施方式中,所述血液学应答人类受试者圣乔治呼吸问卷评分有改善。

[0162] 在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘,导致受试者的总发病率的改善。在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在血液学应答人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘,进而改善受试者的总死亡风险。

[0163] 未良好控制(not well-controlled)的轻度、中度和重度哮喘

[0164] 实施方式涉及在人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度或重度哮喘的方法,所述方法包括向所述未良好控制哮喘的人类受试者口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐,其中所述未良好控制哮喘的人类受试者已接受至少两种哮喘药物,从而在所述未良好控制哮喘的人类受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘。

[0165] 在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的中度至重度哮喘人类受试者被定义为患有全球哮喘防治创议(GINA)步骤3-5的持续性哮喘,需要与长效β-激动剂联合的至少低剂量吸入性皮质类固醇,医生诊断哮喘≥12个月,并且AEC升高到≥$0.30x10^9$个细胞/L的受试者。在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的中度至重度哮喘由实施例2的纳入和排除标准(段落[0179]、[0181]和[0182])定义。在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的重度哮喘人类受试者由实施例4的纳入和排除标准(表15)定义。在优选实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度哮喘的人类受试者表现出选自由需要按需(不是每日)哮喘治疗或不超过每日低剂量ICS的治疗、ACQ评分≥1.5及其组合组成的组的标准中的一者或多者。在优选实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的中度哮喘的人类受试者表现出选自由需要每日低剂量ICS加上LABA或其他控制药治疗、ACQ评分≥1.5及其组合组成的组的标准中的一者或多者。在优选实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的重度哮喘的人类受试者表现出选自由需要至少每日中剂量ICS加上LABA治疗、每年2次或更多次哮喘恶化、ACQ评分≥1.5

及其组合组成的组的标准中的一者或多者。

[0166] 所述吸入性皮质类固醇(ICS)选自由倍氯米松、氟替卡松、环索奈德、莫美他松、布地奈德、氟尼缩松及其组合组成的组。所述吸入性皮质类固醇可以是中-高剂量吸入性皮质类固醇或高剂量ICS。所述长效β激动剂(LABA)选自由硫酸沙丁胺醇、富马酸福莫特罗、沙美特罗、昔萘酸沙美特罗、酒石酸阿福特罗、奥达特罗、维兰特罗、茚达特罗及其组合组成的组。所述受试者正服用的吸入性皮质类固醇的量可以是低剂量、中剂量或高剂量。低剂量ICS是指:约100μg至约200μg倍氯米松,约320μg氟尼缩松,约88μg至约300μg氟替卡松(取决于制剂),约200μg莫美他松,约200μg至约400μg布地奈德和约80μg至约160μg环索奈德。中剂量ICS是指:约300μg至约400μg倍氯米松,约320μg至约640μg氟尼缩松,约300μg至约500μg氟替卡松(取决于制剂),约400μg莫美他松,约600μg至约1200μg布地奈德和约240μg至约320μg环索奈德。高剂量ICS是指:大于约40μg倍氯米松,大于约640μg氟尼缩松,大于约500μg氟替卡松(取决于制剂),大于约400μg莫美他松,大于约1200μg布地奈德和约400μg至约640μg环索奈德。

[0167] 在本文描述的实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度至重度哮喘的人类受试者还可能正服用选自由醋酸可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基强的松龙、泼尼松龙、强的松及其组合组成的组的口服皮质类固醇(OCS)。维持性口服皮质类固醇(OCS)(至多每日10mg强的松或等效量)。在本文描述的实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度至重度哮喘受试者还可能正服用选自由芜地溴铵、阿地溴铵、gycopyrronium、格隆溴铵、噻托溴铵及其组合组成的组的长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)。

[0168] 在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者的年龄是18岁或更大。在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者的年龄是12岁至约17岁。在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者是约6岁至约11岁。在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者是约2岁至约5岁。在本文描述的实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者是成人或青少年。在本文描述的实施方式中,所述青少年的年龄是12岁直至18岁。在本文描述的实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者的年龄小于18岁。在本文描述的实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者是年龄小于12岁的儿童。在本文描述的实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者的年龄是18岁或更大。在本文描述的实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者的年龄在18岁至75岁之间。在本文描述的实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者的年龄在12岁至75岁之间。在本文描述的实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者的年龄是12岁或更大。

[0169] 在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者获得治疗,其中所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者表现出选自由1秒内用力呼气量(FEV_1)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分及其组合组成的组的测量值的改善。

[0170] 在某些实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者获得治疗，其中所述受试者具有选自由鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、咽嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜碱性粒细胞水平、血液嗜酸性粒细胞祖细胞群水平、呼出一氧化氮分数及其组合组成的组的症状的减轻。

[0171] 在某些实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者获得治疗，其中所述受试者表现出哮喘恶化的频率降低的改善。

[0172] 在某些实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者得到治疗，其中所述受试者表现出选自由1秒内用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、年化CompEx事件率、早晨呼气峰值流量(PEF)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分、圣乔治呼吸问卷评分及其组合组成的组的测量值的改善。

[0173] 在某些实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者获得治疗，其中所述受试者具有选自由首次恶化的时间、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜酸性粒细胞水平及其组合组成的组的一种或多种症状的减轻。

[0174] 在某些实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者具有选自由血液嗜酸性粒细胞绝对水平、组织嗜酸性粒细胞水平、气道中黏液塞的量、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平及其组合组成的组的一种或多种症状的减轻。

[0175] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于300个细胞/微升。

[0176] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于250个细胞/微升。

[0177] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于200个细胞/微升。

[0178] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于150个细胞/微升。

[0179] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于100个细胞/微升。

[0180] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致血液嗜

酸性粒细胞的绝对水平降低至少约90％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约50％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约80％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约70％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约60％。

[0181] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约90％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约50％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约80％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约70％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约60％。

[0182] 在某些实施方式中，治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者导致组织中的嗜酸性粒细胞水平降低。在某些实施方式中，治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者导致包括但不限于肺组织、鼻组织、骨髓及其组合的组织中的嗜酸性粒细胞水平降低。在某些实施方式中，所述组织中的嗜酸性粒细胞水平降低至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％或100％。在某些实施方式中，所述水平被降低到正常。在某些实施方式中，在检测水平内将所述水平降低至零。

[0183] 在某些实施方式中，治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者导致气道中黏液塞的量降低。不希望受到理论限制，黏液塞在重度哮喘中造成慢性气流阻塞，并且嗜酸性粒细胞释放嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)产生活性氧，进而氧化半胱氨酸硫醇基团，引起黏蛋白的交联，使黏液更硬，并促进支气管(气道)中黏液塞的形成。在本文描述的实施方式中，口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐降低组织嗜酸性粒细胞水平，减少了气道嗜酸性粒细胞过氧化物酶，进而减少气道中黏液塞的量，所有这些都导致肺功能改善和更大的运动耐量。

[0184] 在某些实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者得以治疗，其中诱导的痰液嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)、鼻嗜酸性粒细

胞过氧化物酶(EPX)或咽嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)的浓度降低。嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)是一种由嗜酸性粒细胞特定分泌的颗粒蛋白,其可以使用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测和定量。EPX从黏液拭子或痰液样品测量。在某些实施方式中,在人类受试者中所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘得以治疗,并且鼻EPX水平降低到正常水平。在实施方式中,在给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索后,所述鼻和痰液EPX水平降低到健康的无哮喘对照受试者中的鼻和痰液EPX水平的水平。在实施方式中,正常鼻EPX水平低于约10ng/mg总蛋白,而嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘人类受试者可以被诊断为具有高于约10ng/mg总蛋白的鼻EPX水平。在某些实施方式中,在人类受试者中所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘得以治疗,并且所述诱导的痰液EPX水平被降低到在健康的无哮喘对照受试者中观察到的水平。正常的诱导痰液EPX水平可以低于约200ng/mL/g回收痰液,而嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘的人类受试者被诊断为具有高于约200ng/mL/g回收痰液的诱导痰液EPX水平。在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者,导致鼻EPX水平降低约89%。在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约150mg的右旋普拉克索治疗所述未被良好控制的嗜酸性粒细胞表型的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者,导致鼻EPX水平降低约83%。在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约75mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者,导致鼻EPX水平降低约36%。

[0185] 在某些实施方式中,在人类受试者中所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘得以治疗,其中尿液嗜酸性粒细胞颗粒蛋白的水平降低。在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞颗粒蛋白选自由MBP-1(嗜酸性粒细胞主要碱性蛋白-1)、EDN(嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素,RNase-2)、ECP(嗜酸性粒细胞阳离子蛋白,RNase-3)、EPX(嗜酸性粒细胞过氧化物酶)、Charcot-Leyden晶体蛋白(Gal-10/CLC)及其组合组成的组。

[0186] 在某些实施方式中,血液嗜酸性粒细胞的减少与组织嗜酸性粒细胞生物标志物的减少相关联。在某些实施方式中,所述组织嗜酸性粒细胞生物标志物选自2型炎症相关介导物,包括IL-5、IL-13、IL-33、ST2(IL1RL1)、CCL2、CCL3、CCL4、CCL11、CCL17、CCR3及其组合。嗜酸性粒细胞发育由各种不同的细胞因子支持,包括βc相关细胞因子例如GM-CSF、IL-3和IL-5,它们也可用作生物标志物来评估血液嗜酸性粒细胞的减少。在某些实施方式中,血液嗜酸性粒细胞的减少与血液嗜酸性粒细胞祖细胞群的减少相关联。嗜酸性粒细胞源自于造血干细胞(HSC),并且嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞两者均源自于髓系祖细胞。

[0187] 在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者的治疗方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索,其中所述血液嗜碱性粒细胞水平被降低。

[0188] 在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者得以治疗,并且所述未良好控制的哮喘人类受试者显示出选自由哮喘恶化的频率降低、口服皮质类固醇的使用减少、吸入性皮质类固醇的使用减少、长效β激动剂的使用减少、平均1秒内用力呼气量(FEV_1)改善、用力肺活量(FVC)改善、残留容积与总肺容量比率(RV/TLC)降低、哮喘控制问卷(ACQ)评分改善、哮喘控制试验(ACT)™评分改善、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分改善或其组合组成的组的一种或多种测量值的改善。

[0189] 在某些实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者在过去的12个月内经历至少1次或至少2次恶化。重度哮喘恶化被定义为需要使用系统性皮质类固醇和/或住院治疗和/或医疗干预和/或急诊科(ED)就诊的哮喘加重。在某些实施方式中，所述医疗干预使用下述至少一者确认：1)1秒内用力呼气量(FEV_1)从基线减少20％或更多，2)连续2天呼气流速峰值(PEFR)从基线减少30％或更多，或3)根据医生对事件的评估，症状或其他临床体征加重。对于静脉内或口服途径来说，系统性皮质类固醇如果服用至少连续3天，其使用被认为是重度哮喘恶化的证据；对于IM途径来说，单剂就已足够。在实施方式中，恶化被定义为需要使用口服/系统性皮质类固醇至少3天的哮喘症状和肺功能的加重。在实施方式中，对于使用维持性口服皮质类固醇的受试者来说，需要口服/系统性皮质类固醇的恶化被定义为至少3天使用至少加倍的现有剂量的口服/系统性皮质类固醇。在实施方式中，恶化频率被定义为每个特别定义的时间单位例如8周、12周、24周、26周、36周或52周的恶化次数。在本文描述的实施方式中，需要使用系统性皮质类固醇(例如OCS)的恶化以及导致住院治疗或急诊室就诊的恶化各自减少。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致每年恶化次数减少。在某些实施方式中，恶化的改善通过每单位时间更少的恶化或与下一次恶化之间的时间的延长来度量。在某些实施方式中，所述恶化率减少到少于每年2次、少于每年1次，或者是每年0次。在某些实施方式中，所述首次重度哮喘恶化的时间被延长。在某些实施方式中，所述首次重度哮喘恶化的时间在以前恶化的1年内不出现。

[0190] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致受试者的年化CompEx事件率的改善。年化CompEx事件率是哮喘恶化的扩展定义的测量值，将基于日事件与传统定义的严重恶化相结合。日事件基于呼气流量峰值变差、缓解药使用以及在早晚和夜间觉醒时评估的哮喘症状的客观度量。变差被定义为至少连续2天达到与基线相比的预定变化(阈值)，或至少5天的时间段内所有变量变差加上至少连续2天至少一种变量达到阈值标准。为了满足日事件的标准，需要至少两个并发标准的变差。

[0191] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致口服皮质类固醇剂量降低。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇剂量被降低到零。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，口服皮质类固醇的使用被降低到每隔一天使用。在本文描述的实施方式中，口服皮质类固醇剂量是在医生监督下进行逐渐降低的。在本文描述的实施方式中，在维持控制哮喘的同时进行口服皮质类固醇剂量和频率的降低。

[0192] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致吸入性皮质类固醇剂量降低。在某些实施方式中，所述吸入性皮质类固醇剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述吸入

性皮质类固醇剂量被降低到零。在某些实施方式中，所述吸入性皮质类固醇的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，所述吸入性皮质类固醇的使用被降低到每周少于3次。在本文描述的实施方式中，吸入性皮质类固醇剂量是在医生监督下逐渐降低的，。在本文描述的实施方式中，在维持控制哮喘的同时进行吸入性皮质类固醇剂量和频率的降低。

[0193] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致长效β激动剂剂量降低。在某些实施方式中，所述长效β激动剂剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述长效β激动剂剂量被降低到零。在某些实施方式中，所述长效β激动剂的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，所述长效β激动剂的使用被降低到少于每天1次。在本文描述的实施方式中，长效β激动剂剂量是在医生监督下逐渐降低的。在本文描述的实施方式中，在维持哮喘控制的同时进行长效β激动剂剂量和频率的降低。

[0194] 本文描述的实施方式涉及治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中肺功能得以改善。肺功能通过进行肺活量测定法来测量，所述测定法测量1s内用力呼气量(FEV_1)，即呼气的第一秒内移动的空气体积，这是一种公认的哮喘测量方法。用力肺活量(FVC)是在整个用力呼气量(FEV)测试期间呼出的空气的总体积。FEV_1/FVC比率是一种计算的度量值，可以提供支气管收缩的更具体的度量，而不依赖于诸如空气滞留的过程。肺功能测试可以在使用支气管扩张剂之前(在等待足够的时间以使所有支气管扩张剂药物已被清除之后)或使用支气管扩张剂之后、通常为吸入短效支气管扩张剂例如沙丁胺醇后15-30分钟进行测试。通过分析支气管扩张剂之前和之后的FEV_1，并将所述变化计算为绝对变化(ml)和百分率变化两者，来计算和评估支气管扩张剂的可逆性(BDR)。

[0195] 本文描述的实施方式涉及治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中FEV_1得以改善。在某些实施方式中，所述未良好控制的哮喘人类受试者在基线时具有约1.9L至约2.2L的基线FEV_1，其从正常/预测值降低约60％。在某些实施方式中，所述FEV_1提高约5％至约20％。更优选地，所述FEV_1提高约10％至约20％。在某些实施方式中，所述FEV_1的体积增加约150ml至约300ml。更优选地，所述FEV_1增加约200ml至约300ml。

[0196] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致在约12周、约8周、约6周、约4周、约3周或约2周内FEV_1的体积增加。

[0197] 本文描述的实施方式涉及治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中FVC得以改善。在某些实施方式中，所述未良好控制的哮喘人类受试者具有约3.0L至约3.3L的基线FVC，其从正常/预测值降低约74％-80％。在某些实施方式中，所述FVC提高约2％至约12％。更优选地，所述FVC提高约8％至约12％。在某些实施方式中，所述FVC的体积增加约20ml至约450ml。更优选地，所述FVC的体积增加约200ml至约450ml。

[0198] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致在约12周、约8周、约6周、约4周、约3周或约2周内FVC的体积增加。

[0199] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致晨间呼气峰值流量(PEF)的提高。峰值流量区是峰值流量计上的测量区域。峰值流量区旨在显示未控制的哮喘的早期症状。绿色区域是受试者的最高峰值流量读数的80％至100％。黄色区域是受试者的最高峰值流量读数的50％至80％，该区域中的测量结果是大气道开始变窄的迹象，并且受试者可能开始具有轻度症状例如咳嗽、感到疲倦、感到呼吸短促或胸闷。红色区域是小于受试者的最高峰值流量读数的50％，该区域中的读数意味着大气道严重变窄，这是一种医疗紧急情况。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者，导致受试者在测量早晨呼气峰值流量时能够保持在绿色区域中。

[0200] 气道炎症也可以使用FeNO测试，即呼出一氧化氮的分数浓度来评估，其中以十亿分率(ppb)为单位来测量缓慢呼出的空气中的一氧化氮水平。高于呼出一氧化氮正常水平的通常意味着气道发炎，这是哮喘的征兆。儿童中低于约20ppb和成人中低于约25ppb的水平被认为是正常的。儿童中高于约35ppb和成人中高于50ppb被认为是异常的。

[0201] 本文描述的实施方式涉及治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中所述人类受试者中嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘得到控制。哮喘控制问卷(ACQ)和/或哮喘控制试验(ACT)™可用于评估哮喘是否正得到控制。在某些实施方式中，所述未良好控制的哮喘人类受试者在ACQ上具有约1.9至约2.3的基线评分，并在AQLQ上具有约4.5至约5.4的基线评分。

[0202] 受控哮喘的ACQ截止值是约0.75的评分，未控制哮喘的ACQ截止值是约1.5的评分。ACQ评分变化≥0.5被认为是临床上显著的。在本文描述的实施方式中，所述未良好控制的哮喘人类受试者的ACQ评分变化为至少0.5分。在本文描述的实施方式中，所述未良好控制的哮喘人类受试者具有ACQ评分的改善，并且所述评分小于或等于0.75。

[0203] 使用哮喘控制试验(ACT)™，小于19的评分表示所述个体的哮喘可能未得到良好地控制，并且小于15的评分指示所述个体的哮喘可能控制得非常差。在本文描述的实施方式中，所述未良好控制的哮喘人类受试者的ACT评分变化为至少0.5分。在本文描述的实施方式中，所述未良好控制的哮喘人类受试者具有哮喘控制试验(ACT)™评分的改善，并且所述评分大于19。

[0204] AQLQ是一种32项哮喘特异性问卷，其被设计用于测量对哮喘患者最为重要的功能损害。AQLQ中的32个问题分为四个领域：活动限制、症状、情绪功能和环境刺激。每个问题的权重相等。AQLQ总分是对32个问题中的每一个问题的回答的平均值，范围从1至7。7.0的评分指示所述患者没有由哮喘造成的损害，1.0的评分指示严重损害。本文描述的实施方式涉及治疗嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中所述受试者的生活质量得到改善。所述哮喘生活质量问卷(AQLQ)可用于评估个体的生活质量，评分范围为

1-7,较高的评分指示较好的生活质量。在本文描述的实施方式中,所述未良好控制的哮喘的人类受试者的AQLQ评分变化为至少0.5分。在本文描述的实施方式中,所述未良好控制的哮喘的人类受试者具有哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分的改善,并且所述评分大于3.5。

[0205] 在本文描述的实施方式中,所述未良好控制的哮喘人类受试者具有圣乔治呼吸问卷评分的改善。

[0206] 在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者,导致受试者的总发病率的改善。在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未良好控制的轻度、中度和重度哮喘的人类受试者,导致受试者的总死亡风险的改善。

[0207] 未控制的重度哮喘

[0208] 实施方式涉及在人类受试者中治疗嗜酸性粒细胞表型的未控制重度哮喘的方法,所述方法包括向所述未控制的哮喘人类受试者口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐,其中所述未控制的哮喘人类受试者已使用至少两种哮喘药物,从而在所述未控制的哮喘人类受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制重度哮喘。

[0209] 在某些实施方式中,所述未控制的重度人类受试者被定义为患有由GINA步骤4和5所定义的症状严重的哮喘的受试者,其需要用与长效β2激动剂联合的至少中剂量的吸入性皮质类固醇每日治疗至少3个月并以稳定的剂量治疗至少1个月,并且其具有<预测值的80%的FEV_1,正如通过吸入沙丁胺醇后15至25分钟FEV_1改善≥12%和≥200mL所证实的,支气管扩张剂使用前FEV1≥40%,ACQ-6≥1.5,记录的病史为在过去的12个月内需要用系统性皮质类固醇(肌肉内、静脉内或口服)治疗的哮喘恶化的次数≥2次。在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘由实施例4的纳入和排除标准(表15)定义。在优选实施方式中,重要标准包括选自由需要每日最低中等剂量ICS加上LABA治疗来维持哮喘控制、每年2次或更多次重度哮喘恶化、ACQ评分≥1.5和AEC≥$0.30x10^9$个细胞/L组成的组中的一者或多者。

[0210] 所述吸入性皮质类固醇(ICS)选自由倍氯米松、氟替卡松、环索奈德、莫美他松、布地奈德、氟尼缩松及其组合组成的组。所述吸入性皮质类固醇可以是中-高剂量吸入性皮质类固醇或高剂量ICS。所述长效β激动剂(LABA)选自由硫酸沙丁胺醇、富马酸福莫特罗、沙美特罗、昔萘酸沙美特罗、酒石酸阿福特罗、奥达特罗、维兰特罗、茚达特罗及其组合组成的组。所述受试者正服用的吸入性皮质类固醇的量可以是低剂量、中剂量或高剂量。

[0211] 在本文描述的实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘受试者还可能正服用选自由醋酸可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基强的松龙、泼尼松龙、强的松及其组合组成的组的口服皮质类固醇(OCS)。维持性口服皮质类固醇(OCS)(至多每日10mg强的松或等效量)。在本文描述的实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘受试者还可能正服用选自由芜地溴铵、阿地溴铵、gycopyrronium、格隆溴铵、噻托溴铵及其组合组成的组的长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)。

[0212] 在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘受试者的年龄是18岁或更大。在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘受试者的年龄是12岁至约17岁。在某些实施方式中,所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘受试

者是约6岁至约11岁。在某些实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘受试者是约2岁至约5岁。在本文描述的实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘受试者是成人或青少年。在本文描述的实施方式中，所述青少年的年龄是12岁直至18岁。在本文描述的实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘受试者的年龄小于18岁。在本文描述的实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘受试者是年龄小于12岁的儿童。在本文描述的实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘受试者的年龄是18岁或更大。在本文描述的实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘受试者的年龄在18至75岁之间。在本文描述的实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘受试者的年龄在12至75岁之间。在本文描述的实施方式中，所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘受试者的年龄是12岁或更大。

[0213] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘得到治疗，其中所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘显示出选自由1秒内用力呼气量(FEV_1)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分及其组合组成的组的测量值的改善。

[0214] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘得到治疗，其中所述受试者具有选自由鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、咽嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜碱性粒细胞水平、血液嗜酸性粒细胞祖细胞群水平、呼出一氧化氮分数及其组合组成的组的症状的减轻。

[0215] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘获得治疗，其中所述受试者显示出哮喘恶化的频率降低的改善。

[0216] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘获得治疗，其中所述受试者显示出选自由1秒内用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、年化CompEx事件率、早晨呼气峰值流量(PEF)、哮喘控制问卷(ACQ)评分、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分、圣乔治呼吸问卷评分及其组合组成的组的测量值的改善。

[0217] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘得到治疗，其中所述受试者具有选自由首次恶化的时间、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平、血液嗜酸性粒细胞水平及其组合组成的组中的一种或多种症状的减轻。

[0218] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘具有选自由血液嗜酸性粒细胞绝对水平、组织嗜酸性粒细胞水平、气道中黏液塞的量、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶水平及其组合组成的组中的一种或多种症状的减轻。

[0219] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于300个细胞/微升。

[0220] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于250个细胞/微升。

[0221] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索

在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于200个细胞/微升。

[0222] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于150个细胞/微升。

[0223] 在某些实施方式中，通过口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致到选自12周、8周、6周、4周、3周或2周的时间段为止，外周血中的嗜酸性粒细胞水平降低到低于100个细胞/微升。

[0224] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约90％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约50％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约80％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约70％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约60％。

[0225] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约90％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低至少约50％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约80％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约70％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致血液嗜酸性粒细胞的绝对水平降低约60％。

[0226] 在某些实施方式中，在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致组织中的嗜酸性粒细胞水平降低。在某些实施方式中，在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致包括但不限于肺组织、鼻组织、骨髓及其组合的组织中的嗜酸性粒细胞水平降低。在某些实施方式中，所述组织中的嗜酸性粒细胞水平降低至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％或100％。在某些实施方式中，所述水平被降低到

正常。在某些实施方式中，在检测水平内将所述水平降低至零。

[0227] 在某些实施方式中，在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘导致气道中黏液塞的量降低。不希望受到理论限制，黏液塞在重度哮喘中造成慢性气流阻塞，并且嗜酸性粒细胞释放嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)，这产生氧化半胱氨酸硫醇基团的活性氧，引起黏蛋白的交联，使黏液更硬，并促进支气管(气道)中黏液塞的形成。在本文描述的实施方式中，口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索或其可药用盐降低组织嗜酸性粒细胞水平，从而减少气道嗜酸性粒细胞过氧化物酶，这进而减少气道中黏液塞的量，所有这些都导致肺功能改善和更大的运动耐量。

[0228] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘得以治疗，其中诱导的痰液嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)、鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)或咽嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)的浓度降低。嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)是一种由嗜酸性粒细胞特定分泌的颗粒蛋白，其可以使用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测和定量。EPX从黏液拭子或痰液样品测量。在某些实施方式中，所述人类受试者中的所述嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘得以治疗，并且鼻EPX水平降低到正常水平。在实施方式中，在给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索后，所述鼻和痰液EPX水平降低到健康的无哮喘对照受试者中的鼻和痰液EPX水平的水平。在实施方式中，正常鼻EPX水平低于约10ng/mg总蛋白，而嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘人类受试者可以被诊断为具有高于约10ng/mg总蛋白的鼻EPX水平。在某些实施方式中，所述人类受试者中的所述嗜酸性粒细胞表型的重度哮喘得以治疗，并且所述诱导的痰液EPX水平被降低到在健康的无哮喘对照受试者中观察到的水平。正常的诱导痰液EPX水平可以低于约200ng/mL/g回收痰液，而嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘人类受试者被诊断为具有高于约200ng/mL/g回收痰液的诱导痰液EPX水平。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致鼻EPX水平降低约89％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约150mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致鼻EPX水平降低约83％。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致鼻EPX水平降低约36％。

[0229] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘得以治疗，其中尿液嗜酸性粒细胞颗粒蛋白的水平降低。在某些实施方式中，所述嗜酸性粒细胞颗粒蛋白选自由MBP-1(嗜酸性粒细胞主要碱性蛋白-1)、EDN(嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素，RNase-2)、ECP(嗜酸性粒细胞阳离子蛋白，RNase-3)、EPX(嗜酸性粒细胞过氧化物酶)、Charcot-Leyden晶体蛋白(Gal-10/CLC)及其组合组成的组。

[0230] 在某些实施方式中，血液嗜酸性粒细胞的减少与组织嗜酸性粒细胞生物标志物的减少相关联。在某些实施方式中，所述组织嗜酸性粒细胞生物标志物选自2型炎症相关介导物，包括IL-5、IL-13、IL-33、ST2(IL1RL1)、CCL2、CCL3、CCL4、CCL11、CCL17、CCR3及其组合。嗜酸性粒细胞发育由各种不同的细胞因子支持，包括βc相关细胞因子例如GM-CSF、IL-3和IL-5，它们也可用作生物标志物来评估血液嗜酸性粒细胞的减少。在某些实施方式中，血液嗜酸性粒细胞的减少与血液嗜酸性粒细胞祖细胞群的减少相关联。嗜酸性粒细胞源自于造血干细胞(HSC)，并且嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞两者均源自于髓系祖细胞。

[0231] 在某些实施方式中，在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘的方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中所述血液嗜碱性粒细胞水平被降低。

[0232] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘得以治疗，并且所述未控制的哮喘人类受试者显示出选自由哮喘恶化的频率降低、口服皮质类固醇的使用减少、吸入性皮质类固醇的使用减少、长效β激动剂的使用减少、平均1秒内用力呼气量(FEV_1)改善、用力肺活量(FVC)改善、残留容积与总肺容量比率(RV/TLC)降低、哮喘控制问卷(ACQ)评分改善、哮喘控制试验(ACT)™评分改善、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分改善或其组合组成的组的一种或多种测量值的改善。

[0233] 在某些实施方式中，所述受试者中的嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘在过去的12个月内经历至少1次或至少2次恶化。重度哮喘恶化被定义为需要使用系统性皮质类固醇和/或住院治疗和/或医疗干预和/或急诊科(ED)就诊的哮喘加重。在某些实施方式中，所述医疗干预使用下述至少一者确认：1)1秒内用力呼气量(FEV_1)从基线减少20％或更多，2)连续2天呼气流速峰值(PEFR)从基线减少30％或更多，或3)根据医生对事件的评估，症状或其他临床体征加重。对于静脉内或口服途径来说，系统性皮质类固醇如果服用至少连续3天，其使用被认为是重度哮喘恶化的证据；对于IM途径来说，单剂就已足够被认为是重度哮喘恶化的证据。在实施方式中，恶化被定义为需要使用口服/系统性皮质类固醇至少3天的哮喘症状和肺功能的加重。在实施方式中，对于使用维持性口服皮质类固醇的受试者来说，需要口服/系统性皮质类固醇的恶化被定义为至少3天使用至少加倍的现有剂量的口服/系统性皮质类固醇。在实施方式中，恶化频率被定义为每个特别定义的时间单位例如8周、12周、24周、26周、36周或52周的恶化次数。在本文描述的实施方式中，需要使用系统性皮质类固醇(例如OCS)的恶化以及导致住院治疗或急诊室就诊的恶化各自减少。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致每年恶化次数减少。在某些实施方式中，恶化的改善通过每单位时间更少的恶化或与下一次恶化之间的时间的延长来度量。在某些实施方式中，所述恶化率减少到少于每年2次、少于每年1次，或者是每年0次。在某些实施方式中，所述首次重度哮喘恶化的时间被延长。在某些实施方式中，所述首次重度哮喘恶化的时间在以前的恶化的1年内不出现。

[0234] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致受试者的年化CompEx事件率的改善。年化CompEx事件率是哮喘恶化扩展定义的测量值，将基于日事件与传统定义的严重恶化相结合。日事件基于呼气流量峰值变差、缓解药使用以及在早晚和夜间觉醒时评估的哮喘症状的客观度量。恶化被定义为至少连续2天达到与基线相比的预定变化(阈值)，或至少5天的时间段内所有变量恶化加上至少连续2天至少一种变量达到阈值标准。为了满足日事件的标准，需要至少两个并发标准的恶化。

[0235] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致口服皮质类固醇剂量降低。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇剂量被降低

到零。在某些实施方式中，所述口服皮质类固醇的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，口服皮质类固醇的使用被降低到每隔一天使用。在本文描述的实施方式中，口服皮质类固醇剂量是在医生监督下逐渐降低的。在本文描述的实施方式中，在维持控制哮喘的同时进行口服皮质类固醇剂量和频率的降低。

[0236] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致吸入性皮质类固醇剂量降低。在某些实施方式中，所述吸入性皮质类固醇剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述吸入性皮质类固醇剂量被降低到零。在某些实施方式中，所述吸入性皮质类固醇的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，所述吸入性皮质类固醇的使用被降低到每周少于3次。在本文描述的实施方式中，吸入性皮质类固醇剂量是在医生监督下逐渐降低的。在本文描述的实施方式中，在维持哮喘控制的同时进行吸入性皮质类固醇剂量和频率的降低。

[0237] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致长效β激动剂剂量降低。在某些实施方式中，所述长效β激动剂剂量降低约90％至约100％、约75％至约90％、约50％至约75％或约10％至约50％。在某些实施方式中，所述长效β激动剂剂量被降低到零。在某些实施方式中，所述长效β激动剂的使用频率从基线降低，例如降低90-100％、降低75-90％、降低50-75％或降低至少50％。在本文描述的实施方式中，所述长效β激动剂的使用被降低到少于每天1次。在本文描述的实施方式中，长效β激动剂的剂量是在医生监督下逐渐降低的。在本文描述的实施方式中，在维持控制哮喘的同时进行长效β激动剂剂量和频率的降低。

[0238] 本文描述的实施方式涉及在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中肺功能得以改善。肺功能通过进行肺活量测定法来测量，所述测定法测量1s内用力呼气量(FEV_1)，即呼气的第一秒内移动的空气体积，这是一种公认的哮喘测量方法。用力肺活量(FVC)是在整个用力呼气量(FEV)测试期间呼出的空气的总体积。FEV_1/FVC比率是一种计算的度量值，可以提供支气管收缩的更具体的度量，而不依赖于诸如空气滞留的过程。肺功能测试可以在使用支气管扩张剂之前(在等待足够的时间以使所有支气管扩张剂药物已被清除之后)或使用支气管扩张剂之后、通常为吸入短效支气管扩张剂例如沙丁胺醇后15-30分钟进行测试。通过分析支气管扩张剂之前和之后的FEV_1，并将所述变化计算为绝对变化(ml)和百分率变化两者，来计算和评估支气管扩张剂的可逆性(BDR)。

[0239] 本文描述的实施方式涉及在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中FEV_1得以改善。在某些实施方式中，所述未控制的哮喘人类受试者在基线时具有约1.9L至约2.2L的基线FEV_1，其从正常/预测值降低约60％。在某些实施方式中，所述FEV_1提高约5％至约20％。更优选地，所述FEV_1提高约10％至约20％。在某些实施方式中，所述FEV_1的体积增加约150ml至约300ml。更优选地，所述FEV_1增加约200ml至约300ml。

[0240] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致在约12周、约8周、约6周、约4周、约3周或约2周内FEV_1的体积增加。

[0241] 本文描述的实施方式涉及在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中FVC得以改善。在某些实施方式中，所述未控制的哮喘人类受试者具有约3.0L至约3.3L的基线FVC，其从正常/预测值降低约74％-80％。在某些实施方式中，所述FVC提高约2％至约12％。更优选地，所述FVC提高约8％至约12％。在某些实施方式中，所述FVC的体积增加约20ml至约450ml。更优选地，所述FVC的体积增加约200ml至约450ml。

[0242] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致在约12周、约8周、约6周、约4周、约3周或约2周内FVC的体积增加。

[0243] 在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致早晨呼气峰值流量(PEF)的提高。峰值流量区是峰值流量计上的测量区域。峰值流量区的目标是显示未控制的哮喘的早期症状。绿色区域是受试者的最高峰值流量读数的80％至100％。黄色区域是受试者的最高峰值流量读数的50％至80％，该区域中的测量结果是大气道开始变窄的迹象，并且受试者可能开始具有轻度症状例如咳嗽、感到疲倦、感到呼吸短促或胸闷。红色区域是小于受试者的最高峰值流量读数的50％，该区域中的读数意味着大气道严重变窄，这是一种医疗紧急情况。在某些实施方式中，通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘，导致受试者在测量晨间呼气峰值流量时能够保持在绿色区域中。

[0244] 气道炎症也可以使用FeNO测试、即呼出的一氧化氮分数浓度来评估，其中以十亿分率(ppb)为单位来测量缓慢呼出的空气中的一氧化氮水平。呼出的一氧化氮高于正常水平通常意味着气道发炎，这是哮喘的征兆。儿童中低于约20ppb和成人中低于约25ppb的水平被认为是正常的。儿童中高于约35ppb和成人中高于50ppb被认为是异常的。

[0245] 本文描述的实施方式涉及在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘的方法，所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索，其中所述受试者中嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘得到控制。哮喘控制问卷(ACQ)和/或哮喘控制试验(ACT)™可用于评估哮喘是否正得到控制。在某些实施方式中，所述未控制的哮喘人类受试者在ACQ上具有约1.9至约2.3的基线评分，并在AQLQ上具有约4.5至约5.4的基线评分。

[0246] 受控哮喘的ACQ截止值是约0.75的评分，未控制的哮喘的ACQ截止值是约1.5的评分。ACQ评分变化≥0.5被认为是临床上显著的。在本文描述的实施方式中，所述未控制的哮喘人类受试者的ACQ评分变化为至少0.5分。在本文描述的实施方式中，所述未控制的哮喘人类受试者具有ACQ评分的改善，并且所述评分小于或等于0.75。

[0247] 使用哮喘控制试验(ACT)™，小于19的评分指示所述个体的哮喘可能未得到良好地控制，并且小于15的评分指示所述个体的哮喘可能控制得非常差。在本文描述的实施方式中，所述未控制的哮喘人类受试者的ACT评分变化为至少0.5分。在本文描述的实施方式中，

所述未控制的哮喘人类受试者具有哮喘控制试验(ACT)™评分的改善,并且所述评分大于19。

[0248] AQLQ是一种32项哮喘特异性问卷,其被设计用于测量对哮喘患者最为重要的功能损害。AQLQ中的32个问题分为四个领域:活动限制、症状、情绪功能和环境刺激。每个问题的权重相等。AQLQ总分是对32个问题中的每一个问题的回答的平均值,范围从1至7。7.0的评分表示所述患者没有由哮喘造成的损害,1.0的评分指示严重损害。本文描述的实施方式涉及在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘的方法,所述方法包括口服给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索,其中所述受试者的生活质量得到改善。所述哮喘生活质量问卷(AQLQ)可用于评估个体的生活质量,评分范围为1-7,较高的评分指示较好的生活质量。在本文描述的实施方式中,所述未控制的哮喘人类受试者的AQLQ评分变化为至少0.5分。在本文描述的实施方式中,所述未控制的哮喘人类受试者具有哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分的改善,并且所述评分大于3.5。

[0249] 在本文描述的实施方式中,所述未控制的哮喘人类受试者具有圣乔治呼吸问卷评分的改善。

[0250] 在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘,导致受试者的总发病率的改善。在某些实施方式中,通过给药每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索在所述受试者中治疗所述嗜酸性粒细胞表型的未控制的重度哮喘,导致受试者的总死亡风险的改善。

[0251] 剂量和时间安排

[0252] 在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索或其可药用盐可以以约75mg/日的每日剂量给药到所述人类受试者。

[0253] 在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索或其可药用盐可以以约150mg/日的每日剂量给药到所述人类受试者。

[0254] 在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索或其可药用盐可以以约300mg/日的每日剂量给药到所述人类受试者。

[0255] 在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索或其可药用盐可以以每日两次,每次约37.5mg的剂量给药到所述人类受试者。

[0256] 在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索或其可药用盐可以以每日两次,每次约75mg的剂量给药到所述人类受试者。

[0257] 在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索或其可药用盐可以以每日两次,每次约300mg的剂量给药到所述人类受试者。

[0258] 在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索每日一次给药长达24周。在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索每日一次给药长达12周。在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索每日一次给药长达8周。在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索每日一次给药长达6周。在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索每日一次给药长达4周。在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索每日一次给药直至所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘消退。在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索在所述受试者的寿命内每日给药一次。

[0259] 在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索每日两次给药长达24周。在本文描述的实施方式中,右旋普拉克索每日两次给药长达12周。在本文描述的实施方式中,右旋普拉克

索每日两次给药长达8周。在本文描述的实施方式中，右旋普拉克索每日两次给药长达6周。在本文描述的实施方式中，右旋普拉克索每日两次给药长达4周。在本文描述的实施方式中，右旋普拉克索每日两次给药直至所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘消退。在本文描述的实施方式中，右旋普拉克索在所述受试者的寿命内每日给药两次。

[0260] 在某些实施方式中，所述血液嗜酸性粒细胞的减少在1周的治疗内、2周的治疗内、3周的治疗内、4周的治疗内、5周的治疗内、6周的治疗内、7周的治疗内、8周的治疗内、9周的治疗内、10周的治疗内、11周的治疗内或12周的治疗内降低。在某些实施方式中，所述血液嗜酸性粒细胞的减少被降低，其中所述受试者被治疗12周。

[0261] 令人吃惊的是，使用右旋普拉克索的治疗产生了推迟效应。在某些实施方式中，在右旋普拉克索已停药约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周或约12周后，所述嗜酸性粒细胞表型的中度至重度哮喘仍得以控制。在某些实施方式中，在右旋普拉克索已停药约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周或约12周后，血液嗜酸性粒细胞水平仍然降低。

[0262] 在某些实施方式中，所述右旋普拉克索与选自由左旋沙丁胺醇、异丙托溴铵、布地奈德/福莫特罗、异丙托铵、氟替卡松/沙美特罗及其组合组成的组的支气管扩张剂联合给药。在某些实施方式中，所述右旋普拉克索与选自由齐留通、扎鲁司特及其组合组成的组的消炎药联合给药。

[0263] 在某些实施方式中，所述右旋普拉克索代替美泊利单抗(NUCALA®)给药。在某些实施方式中，所述右旋普拉克索代替瑞利珠单抗(CINQAIR®)给药。在某些实施方式中，所述右旋普拉克索代替贝那利珠单抗(FASENRA®)给药。在某些实施方式中，所述右旋普拉克索代替度普利尤单抗(DUPIXENT®)给药。在某些实施方式中，所述右旋普拉克索代替tezepelumab给药。

[0264] 本领域普通技术人员将会理解并认识到将要给药到有需要的人类受试者的剂量和剂量上的时间安排。治疗的剂量和持续时间可以变化，并且可以基于本领域普通技术人员在监测和测量肺和非肺组织的改善的基础上进行的评估。这种评估可以在外在的身体改善迹象例如喘息减少或呼吸短促减少或内在的生理体征或标志物的基础上做出。剂量也可能取决于正在治疗的病症或疾病、正在治疗的病症或疾病的程度以及受试者的年龄、体重、体重指数和体表面积。

[0265] 在某些实施方式中，右旋普拉克索的治疗有效量、每日剂量或单一单位剂量可以每日一次或每日多次例如1至5剂、每日两次或每日三次或每隔日一次给药。

[0266] 实施方式还涉及口服给药右旋普拉克索或其可药用盐以治疗本文公开的病症的剂量方案。例如，在某些实施方式中，本文描述的方法可以包含一种包括多个每日剂量的剂量方案，所述每日剂量具有等量的右旋普拉克索或其可药用盐作为在一个或多个单位药剂中的初始剂量。在其他实施方式中，所述剂量方案可以包括在一个或多个单位药剂中的初始剂量的右旋普拉克索或其可药用盐，然后是多个每日剂量，所述每日剂量具有较少量的右旋普拉克索或其可药用盐作为在一个或多个单位药剂中的初始剂量。所述剂量方案可以给药初始剂量，然后是一个或多个维持剂量。所述在给药初始剂量之后的多个剂量可以是维持剂量。

[0267] 此类实施方式不受初始剂量和每日剂量的量的限制。例如，在特定实施方式中，所述初始剂量和所述多个每日剂量中的每一者可以是约75mg至约300mg的右旋普拉克索。在优选实施方式中，所述初始剂量是每日两次每次约37.5mg，或每日两次每次约150mg。

[0268] 在某些实施方式中，每日给药两个约37.5mg的单位药剂，其中每个单位药剂可以基本上相等。在某些实施方式中，每日给药三个约75mg的单位药剂，其中每个单位药剂基本上相等。

[0269] 在某些实施方式中，每日给药两个约150mg的单位药剂，其中每个单位药剂可以基本上相等。在某些实施方式中，每日给药三个约150mg的单位药剂，其中每个单位药剂基本上相等。

[0270] 在给药初始剂量一段时间后，所述维持药剂可以包括给药少于75mg至约300mg的每日初始剂量，其每日两次分别作为37.5mg或150mg的片剂给药，或每日一次给药所述每日剂量。在优选实施方式中，所述维持剂量是每日一次75mg或每日一次300mg。

[0271] 在其他实施方式中，所述方法可以包括初始给药方案和维持给药方案。在某些实施方式中，所述初始给药方案可以包括作为单次给药来给药比维持给药方案更高剂量的右旋普拉克索或其可药用盐，或者给药提高的剂量一段有限的时间，然后开始右旋普拉克索或其可药用盐的维持给药方案。在某些实施方式中，经历维持方案的受试者可以在维持给药方案期间一次或多次给药一个或多个较高剂量的治疗。

[0272] 在某些实施方式中，所述初始给药方案和维持给药方案可以包括每日一次或每日两次给药右旋普拉克索或其可药用盐。在此类实施方式中，所述给药方案可以持续给药初始剂量1、2、3、4、5、6或7天、直至4周、直至8周或直至12周。在某些实施方式中，所述用于给药初始剂量和/或维持剂量的给药方案可以持续延长的时间段。各种不同的实施方式涉及右旋普拉克索或其可药用盐的给药方案，其中将维持剂量维持延长的时间段而不进行滴定或以其他方式给药给药方案。在此类实施方式中，所述延长的时间段可以是约12周或更长、约6个月或更长、约1年或更长、2、3、4、5或10年或更长，或者在某些实施方式中是无限期时间段。

[0273] 在某些实施方式中，使用每日剂量为约75mg至约300mg的右旋普拉克索的治疗没有与多巴胺激动作用相关的不良副作用。

[0274] 含有右旋普拉克索或其可药用盐的采取固体剂型的口服药物组合物可以包括但不限于软凝胶、片剂、胶囊、扁囊剂、球丸、丸剂、粉剂和颗粒剂；其他口服剂型包括但不限于溶液、悬液、乳液和干粉。

[0275] 最后，应当理解，本文公开的本发明的实施方式说明了本发明的原理。可以采用的其他修改在本发明的范围之内。因此，作为示例而非限制，可以根据本文的教导使用本发明的可选配置。因此，本发明不限于仅仅示出和描述的那些方式。

实施例

[0276] 实施例1-剂型的描述

[0277] 含有150mg右旋普拉克索二盐酸盐单水合物的用于口服给药的片剂如表A中所述来配制。

[0278] 表A：右旋普拉克索片剂的组成

[0279]

组分	功能	每个片剂的量（mg）
右旋普拉克索二盐酸盐单水合物	药物物质	150.0
微晶纤维素/微晶纤维素	稀释剂	132.2
甘露糖醇	稀释剂	75.0
交聚维酮	崩解剂	15.0
硬脂酸镁	助流剂	2.8
	核心总量	375.0
片剂包衣		
欧巴代（Opadry）II 白色	成膜剂	11.3
	包衣片剂总量	386.3

[0280] 含有12.5、20、37.5、75、125、150和200mg右旋普拉克索二盐酸盐单水合物的片剂的概述提供在表B中。具有125mg、150mg或200mg的片剂包含相同的相对配方，但片剂的尺寸将与剂量成正比。

[0281] 表B:配方

[0282]

	片剂强度（mg）和配方（%）					
组分	12.5 mg	37.5 mg	75 mg	125 mg	150 mg	200 mg
右旋普拉克索二盐酸盐单水合物（%）	4.00	12.00	24.00	40.00	40.00	40.00
微晶纤维素/微晶	58.22	53.11	45.46	35.25	35.25	35.25

[0283]

纤维素（%）						
甘露糖醇（%）	33.03	30.14	25.79	20.00	20.00	20.00
交聚维酮（%）	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
硬脂酸镁（%）	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
总计（%）	100	100	100	100	100	100

[0284] 实施例2-2期临床研究-KNS-760704-AS201“在患有嗜酸性粒细胞性哮喘的受试者中右旋普拉克索对嗜酸性粒细胞的影响的随机、双盲、安慰剂对照、剂量范围、生物标志物研究”

[0285] 所述临床研究的主要目的是评估右旋普拉克索在患有嗜酸性粒细胞性哮喘的受试者中减少血液嗜酸性粒细胞计数的功效。所述临床研究的次要目的是评估在患有嗜酸性粒细胞性哮喘的受试者中给药12周的右旋普拉克索的安全性和耐受性，以评估右旋普拉克索对肺功能、哮喘控制和生活质量的功效，并评估以75mg/日、150mg/日和300mg/日给药的右旋普拉克索对血液嗜酸性粒细胞计数的相对影响。所述临床研究还评估右旋普拉克索在降低组织嗜酸性粒细胞生物标志物方面的功效，评估右旋普拉克索在减少血液嗜碱性粒细

胞计数方面的功效，评估右旋普拉克索对血液嗜酸性粒细胞祖细胞群的影响，评估血液嗜酸性粒细胞降低的开始，评估右旋普拉克索停药之后血液嗜酸性粒细胞计数的恢复，评估右旋普拉克索对哮喘血清生物标志物的影响，评估嗜酸性粒细胞减少与肺功能和哮喘控制的变化之间的相关性，评估在所述研究中使用的剂量范围内右旋普拉克索的暴露，研究右旋普拉克索暴露与嗜酸性粒细胞减少应答之间的关系，并调查鉴定血液学应答者的潜在预测性生物标志物。

[0286] 在所述临床研究中使用的终点如表1中所述。

[0287] 表1：可测量的终点

[0288]

主要终点	次要终点	探索性终点
从基线到第 12 周血液嗜酸性粒细胞	从基线到第 12 周支气管扩张剂前 FEV1	从基线到第 12 周咽和鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶浓度的

[0289]

绝对计数的变化	的变化	变化
	从基线到第 12 周哮喘控制问卷（ACQ-6）评分的变化	
	从基线到第 12 周哮喘控制问卷（ACQ-7）评分的变化	从基线到第 12 周血液嗜碱性粒细胞的变化
	从基线到第 12 周支气管扩张剂后 FEV1 的变化	从基线到第 12 周血液嗜酸性粒细胞祖细胞群的变化
	从基线到第 12 周通过哮喘生活质量问卷（AQLQ）所测量的生活质量的变化	从基线到第 12 周呼出一氧化氮分数（FeNO）的变化
	AE 的发生率和严重程度，生命体征变化，临床实验室安全测试，体检，体重和 ECG	血液学应答者的分数，所述应答者被定义为从基线到第 12 周血液嗜酸性粒细胞计数减少≥90%的受试者
		从基线到第 12 周嗜酸性粒细胞应答的动力学，其在每个时间点被定义为在该时间点或以前具有血液学应答的受试者的分数
		在右旋普拉克索停药后嗜酸性粒细胞恢复期间血液嗜酸性粒细胞恢复的动力学，其被定义为在第 12 周至第 24 周随着时间的推移 AEC≥基线值的 50%的受试者（血液学应答者

		群体）的分数
		外周血中生物标志物（例如细胞因子）的变化：从基线到第12周的变化。在基线、第12周和第24周访视时采集血清样品，用于储存和样品测试，以进行包括IL-5、IL-13、IL-33、ST2、CCL2、CCL3、CCL4、CCL11和CCL17在内的2型炎症相关介导物的生物标志物评估。
		从基线到第12周尿液嗜酸性粒细胞颗粒蛋白的变化
		在研究中使用的研究剂量范围内右旋普拉克索的血浆浓度
		通过右旋普拉克索血浆浓度所度量的右旋普拉克索暴露与嗜酸性粒细胞减少应答之间的相关性
		全基因组DNA测序以发现鉴定血液学应答者的潜在预测性遗传生物标志物

[0290]

[0291] 所述临床研究试验了相比于安慰剂以75mg/日、150mg/日和300mg/日的剂量BID口服给药12周的右旋普拉克索片剂。所述临床研究试验了大约100位受试者，对于安慰剂、75mg/日右旋普拉克索、150mg/日右旋普拉克索和300mg/日右旋普拉克索以大约1:1:1:1随机分组(每臂25位)。表2提供了为所述临床研究选择的受试者的概述。所述方案征集18-75岁的具有由GINA步骤3-5所定义的中度至更高疾病严重程度的有症状的嗜酸性粒细胞性哮喘受试者。受试者必须在筛查和基线时的FEV1<预测值的80％，并且在筛查时沙丁胺醇吸入后支气管扩张剂FEV1可逆性≥12％且≥200ml。

[0292] 表2:筛查人口统计学和基线特征的概述

[0293]

	安慰剂（n=27）	75 mg/日的右旋普拉克索（n=22）	150 mg/日的右旋普拉克索（n=26）	300 mg/日的右旋普拉克索（n=28）
平均年龄	45.8	46.6	44.5	44.6
性别：男性（%）	10（37.0%）	11（50.0%）	12（46.2%）	12（42.9%）
性别：女性（%）	17（63.0%）	11（50.0%）	14（53.8%）	16（57.1%）
种族：白人	21（77.8%）	17（77.3%）	16（61.5%）	22（78.6%）
种族：非裔美国人	4（14.8%）	4（18.2%）	6（23.1%）	6（21.4%）
种族：亚裔	1（3.7%）	1（4.5%）	2（7.7%）	--
种族：其他	1（3.7%）	--	2（7.6%）	--
平均BMI	34.31	31.73	33.44	32.13
平均哮喘持续时间（yrs）	30.21	33.16	29.08	30.87
GINA步骤3*（%）	10（37.0%）	8（36.4%）	4（15.4%）	3（10.7%）
GINA步骤4*（%）	14（51.9%）	9（40.9%）	15（57.7%）	19（67.9%）
GINA步骤5*（%）	3（11.1%）	5（22.7%）	7（26.9%）	6（21.4%）
基线FEV1（L）	2·05	1·98	2·03	2·11
基线FEV1（预测值的%）	62.7	59.0	63.6	62.3

[0294] *如2019GINA指导纲要中所定义

[0295] 这项临床研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组、剂量范围、多中心研究。受试者在研究的导入期中接受非盲安慰剂，并且受试者在研究的主要评估期内接受双盲研究药物。参见图1。

[0296] 治疗和访视期间包括：1)导入期：筛查直至基线开始。受试者经历筛查评估以评估他们是否满足资格标准；受试者参加导入期(持续时间至少12天)以确认稳定的哮喘药物方

案并评估对给药时间表的遵守情况，然后将合格的受试者随机分组。2)主要评估期：基线直至第12周完成。在收集所有基线评估后，受试者开始接受12周的研究药物；受试者在第4周、第8周和第12周现场访视，并在第2周和第6周(在现场或远处)收集CBC。第12周访视是所述研究的主要结果访视；受试者在第12周访视时服用最后一剂研究药物。3)嗜酸性粒细胞恢复期：第12周评估的结束直至第24周。在主要评估期后，受试者进入嗜酸性粒细胞恢复期；在此期间，受试者在第16周或第18周进行现场观察；指定特定地点对在其地点征集的受试者进行第16周或第18周访视；第20周和第24周访视在现场或指定的远程实验室设施进行。

[0297] 研究群体：在本研究中，在患有全球哮喘防治创议(GINA)步骤3-5持续性哮喘(需要与长效β-激动剂联合的至少低剂量吸入性皮质类固醇)的受试者中，向现有的哮喘疗法添加右旋普拉克索。所述研究群体限于具有医生的哮喘诊断≥12个月和本文描述的资格标准的受试者。除了在定义嗜酸性粒细胞性哮喘中的作用之外，血液嗜酸性粒细胞绝对计数(AEC)也是与哮喘恶化的更高风险相关的生物标志物。此外，升高的AEC预测了对于抗嗜酸性粒细胞疗法具有更大临床改善的患者。因此，这个试验的资格标准要求AEC≥$0.30x10^9$/L。这个资格标准旨在选择与已批准的降低嗜酸性粒细胞的生物制剂的包装标签相当的哮喘群体。

[0298] 研究设计：大约一半的哮喘患者在用已批准的哮喘疗法(通常由吸入性皮质类固醇和长效β-激动剂组成)治疗时，未能充分控制哮喘症状和恶化。尽管某些责任性因素例如药物依从性未达最优和吸入器技术不佳是可改变的，但其他因素反映了可用的哮喘药物疗法的内在缺陷。这种缺陷在易发生重度哮喘恶化的患者中尤为明显。减少嗜酸性粒细胞的生物制剂例如美泊利单抗、瑞利珠单抗和贝那利珠单抗已清楚地表明，它们可以显著减少血液和/或组织嗜酸性粒细胞从而减少哮喘的恶化以及改善哮喘症状。然而，所有所述生物制剂都需要肠胃外给药。因此，用于管理嗜酸性粒细胞性哮喘的减少嗜酸性粒细胞的口服药物例如右旋普拉克索，存在着需求和机会。为了提供一定范围的药物暴露，选择了4臂剂量范围安慰剂对照设计。选择减少血液嗜酸性粒细胞作为主要终点，以便于鉴定用于未来临床开发的最低有效剂量。选择12周的主要评估期是为了提供足够的时间来观察药效学终点例如嗜酸性粒细胞减少，以及可能作为嗜酸性粒细胞减少的结果而改善的临床终点(FEV1、FVC、ACQ-6、ACQ-7和AQLQ)。12周的嗜酸性粒细胞恢复期是基于在大多数受试者中预期恢复到接近基线计数的时间而选择的。

[0299] 患者纳入/排除标准。为了有资格参加本研究，候选者必须满足下述标准：

[0300] 1.签署知情同意书；

[0301] 2同意时年龄≥18岁且<75岁的男性或女性；

[0302] 3.愿意从知情同意之时直至最后一剂研究药物后1个月(女性)或3个月(男性)采用一种高效避孕方法或串联的两种方案可接受的避孕方法；

[0303] 4.基于2018年全球哮喘防治创议(GINA)指南，医生诊断的哮喘≥12个月(相对于基线)；

[0304] 5.在筛查前需要用至少低剂量的且与长效β2激动剂联合的吸入性皮质类固醇(GINA步骤3-5)以稳定的剂量治疗至少1个月的哮喘。使用其他控制药选项而不使用长效β2激动剂的受试者不具备本研究的资格；

[0305] 6.支气管扩张剂的可逆性，如筛查时在吸入沙丁胺醇后15至25分钟FEV1改善≥

12%且≥200mL可证实；

[0306] 7.在筛查和基线时支气管扩张剂前FEV1≥预测值的40%且<预测值的80%；

[0307] 8.在筛查访视时AEC≥0.30x10^9/L。如果初始值在0.25-0.29x10^9/L之间，可以重复一次；第二次AEC必须≥0.30x10^9/L；

[0308] 9.在筛查时ACQ-7≥1.5；

[0309] 10.在基线时妊娠试验阴性；

[0310] 11.根据智能瓶记录，在导入期内(至少12天的依从性数据)每日两次服用安慰剂的依从性≥85%。

[0311] 排除标准。如果到基线为止记录到下述任何一项，则候选者被排除在研究登记之外：

[0312] 1.现场研究人员认为在基线时哮喘不稳定；

[0313] 2.在基线访视之前8周内进行哮喘恶化的治疗；

[0314] 3.目前被诊断为过敏性支气管肺曲霉病、嗜酸性粒细胞性肉芽肿伴多血管炎、嗜酸性粒细胞性胃肠道疾病或嗜酸性粒细胞增多综合征或肺部疾病(例如慢性阻塞性肺病、特发性肺纤维化)，所述疾病可能会混淆对本试验结果的解释；

[0315] 4.在基线前4周内包括副鼻窦和中耳在内的上呼吸道或下呼吸道感染；

[0316] 5.在筛查前8周内用系统性皮质类固醇治疗；

[0317] 6.在之前30天或基线前5个半衰期(以较长者为准)内用试验性药物治疗；

[0318] 7.在基线前5个半衰期内用包括贝那利珠单抗、度普利尤单抗、美泊利单抗、瑞利珠单抗、奥马珠单抗或TNF抑制剂在内的单克隆抗体疗法治疗；

[0319] 8.在基线的4周内用普拉克索治疗；

[0320] 9.用已知具有中性粒细胞减少的实质性风险的选定药物治疗；

[0321] 10.在研究进行期间计划进行外科手术；

[0322] 11.恶性肿瘤病史，不排除患有基底细胞癌、局部皮肤鳞状细胞癌或原位宫颈癌的受试者，前提是所述受试者处于缓解中，并且治愈性疗法在筛查前已完成≥12个月，不排除患有其他恶性肿瘤的受试者，前提是所述受试者处于缓解中，并且治愈性疗法在筛查前已完成≥5年；

[0323] 12.已知的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染史；

[0324] 13.活动性乙型或丙型肝炎感染，不排除具有丙型肝炎病史并且检测不到病毒载量≥1年的受试者；

[0325] 14.肾功能障碍，其被定义为在筛查时估算的肾小球滤过率(eGFR)<60mL/min/1.73m^2(使用慢性肾病流行病学协作[CKD-EPI]公式)；

[0326] 15.不稳定或严重心脏、肝脏或肾脏疾病或其他医学重大疾病的病史；

[0327] 16.可能干扰受试者进行研究评估、遵守访视时间表或遵守研究要求的能力的医学或其他状况；

[0328] 17.在基线前6个月内的蠕虫感染；

[0329] 18.筛查前1年内使用任何烟雾或吸入尼古丁输送装置或吸烟史≥10包年；

[0330] 19.已知或怀疑酒精或其他物质滥用；

[0331] 20.已知或怀疑不遵守研究给药计划；

[0332] 21.不愿意或无法遵循方案中概述的程序,包括咽拭子或鼻拭子;

[0333] 22.筛查时中性粒细胞绝对计数<$2.0x10^9$/L,或任何记录的中性粒细胞绝对计数<$2.0x10^9$/L的病史;

[0334] 23.长QT综合征或或心律失常的病史;

[0335] 24.在筛查访视或基线给药前,ECG显示使用Fridericia's心率校正公式计算的QTc(QTcF)间期延长>450ms,QTcF间期被计算为三次平行测定的平均值;

[0336] 25.在筛查或基线时静息ECG中的临床重要的异常,包括下述任一项:

[0337] a)PR间期>210ms,

[0338] b)QRS>110ms,

[0339] c)心率<45bpm或>100bpm(3次评估的平均值);

[0340] 26.妊娠或哺乳期女性。

[0341] 伴随治疗。伴随治疗是在筛查访视与受试者最后一次研究访视之间给药的任何药物或物质。所有伴随药物均记录在受试者的源文件中和病例报告表(CRF)上。

[0342] 伴随治疗的限制。吸入性皮质类固醇:在第一剂研究药物之前任何吸入或鼻内皮质类固醇的剂量稳定至少4周,并在整个研究期间保持恒定。系统性皮质类固醇:在研究中允许根据医学指示使用系统性皮质类固醇治疗在研究期间发生的哮喘恶化。试验性药物:在研究期间禁止使用试验性药物。单克隆抗体疗法:在整个研究期间禁止使用包括贝那利珠单抗、度普利尤单抗、美泊利单抗、瑞利珠单抗、奥马珠单抗或TNF抑制剂在内的单克隆抗体疗法。普拉克索:在整个研究期间禁止使用普拉克索。已知具有中性粒细胞减少的实质性风险的选定药物:在研究期间禁止使用已知具有中性粒细胞减少的实质性风险的药物。

[0343] 安全性评估:在整个研究期间,对身体检查、生命体征(收缩压和舒张压、呼吸率、心率和体温)、体重、12导联心电图、临床实验室评估(血液学、血液化学和尿液分析)、妊娠试验、不良事件监测和伴随药物进行监测。由于中性粒细胞减少是右旋普拉克索特别感兴趣的不良事件,因此使用中心实验室报告中性粒细胞计数,并由研究医学监测人员监测。在研究期间使用中性粒细胞减少病例报告表来捕获与任何中性粒细胞减少的实验室事件同时发生的详细临床信息。为了评估沙丁胺醇和右旋普拉克索的潜在心脏药物相互作用,将第8周ECG的时间确定为与右旋普拉克索血浆浓度的大约C_{max}相对应。

[0344] 功效评估:在研究期间定期收集血液嗜酸性粒细胞计数、肺功能(FEV1)变化、哮喘控制问卷(ACQ-6)、哮喘控制问卷(ACQ-7)、哮喘生活质量问卷(AQLQ)、呼出一氧化氮、咽和鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶。

[0345] 药代动力学评估:在第4周(低谷)、第8周(低谷和给药后2小时)和第12周(低谷)访视时采集血液用于血浆药物浓度。使用右旋普拉克索低谷血浆浓度来评估右旋普拉克索暴露与嗜酸性粒细胞减少应答之间的关系。

[0346] 统计学:所述研究采用了按研究地点分层的分组随机化。将安全性样品群体用于所有安全性分析,并将改良ITT群体用于功效分析。将所述改良ITT群体用于功效分析,所述群体由接受至少一剂研究药物和对至少一个功效终点进行至少一次随机后评估的所有受试者组成。

[0347] 本研究的主要终点是从基线到第12周血液嗜酸性粒细胞绝对计数的变化。将嗜酸性粒细胞绝对计数转换为log10标度。为了避免取零的对数,将零用常规单位的5个细胞/μl

和国际单位制(SI)的0.005×10^9/L代替,这是定量下限的50%。将在筛查和基线访视之间获得的所有嗜酸性粒细胞计数的几何平均值用于确立在功效分析中使用的基线嗜酸性粒细胞计数。给出了治疗组在每次访视时的观察值的集合平均值和标准偏差,并在方差分析(ANOVA)的基础上给出了每个右旋普拉克索治疗组与安慰剂相比的p-值。

[0348] 主分析是具有重复测量的混合效应模型(MMRM),项为基线、作为分类变量的GINA 3级治疗步骤、作为固定效应的治疗、访视、治疗与访视的相互作用和基线与访视的相互作用,以及作为随机效应的受试者。使用了非结构化协方差。

[0349] 通过MMRM内的对比,测试了第12周时右旋普拉克索组的治疗效果和治疗组相比于安慰剂的效果。将每次访视时治疗效果的估算LS平均值和治疗效果的估算差值反向转换为原始标度,以呈现出治疗效果的估算几何平均值和治疗效果的几何平均值比率以及95% CI。

[0350] 生成了合并的150mg/日和300mg/日组相比于安慰剂组的对比,以测试第12周时的治疗效果。生成了对数-线性剂量响应的对比,以测试第12周时的治疗效果。

[0351] 为了控制测试3个剂量组相比于安慰剂的主要终点和测试FEV1的α水平,以下述顺序使用了封闭分级测试程序:1.首先,测试了300mg/日剂量组相比于安慰剂的血液嗜酸性粒细胞绝对计数变化以及它是否达到<0.05的水平;2.测试150mg/日剂量组相比于处于0.05水平下的安慰剂的血液嗜酸性粒细胞绝对计数变化以及它是否达到<0.05的水平;3.测试合并的150和300mg/日剂量组相比于处于0.05水平下的安慰剂在第12周时FEV1变化;4.测试75mg/日剂量组相比于处于0.05水平下的安慰剂的血液嗜酸性粒细胞绝对计数变化以及它是否达到<0.05的水平。

[0352] 在所有受试者已完成第12周访视(主要结果访视)后,对功效进行中期分析。由于受试者在第12周访视后停止服用研究药物,并且他们完成了主要终点评估,因此没有对中期分析进行p值调整。第12周后访视的主要目的是观察停用研究药物后嗜酸性粒细胞的恢复情况并监测受试者的安全性。

[0353] 样本量:本研究的主要终点是从基线到第12周血液嗜酸性粒细胞绝对计数的变化。在一项对患有慢性鼻窦炎伴鼻息肉的受试者进行的右旋普拉克索的非盲研究(KNS-760704-CS201)中,右旋普拉克索使嗜酸性粒细胞减少94%(在以e为底的对数标度上终点与基线之比=-2.81)。在以e为底的对数标度上,终点与基线之比的标准偏差为1.82。

[0354] 如果血液嗜酸性粒细胞的真实减少在使用右旋普拉克索时为85%并且在使用安慰剂时为10%,则每臂19位受试者提供了大约84%的效力。如果血液嗜酸性粒细胞的真实减少在使用右旋普拉克索时为90%并且在使用安慰剂时为10%,则效力为95%。使用双样本t-检验方法计算样本量。假设没有对血液嗜酸性粒细胞进行最终观察的受试者的退组率约为20%,则得到样本量为每臂随机分配25位受试者。

[0355] 临床研究结果表明,嗜酸性粒细胞减少的主要终点非常显著,并且在所有剂量水平下这种高度显著的剂量响应趋势均对嗜酸性粒细胞绝对计数(AEC)具有显著影响。所述高度显著的剂量依赖性响应导致血液学应答者增加,所述应答者被定义为AEC减少≥505或AEC减少到<100个细胞/μl的受试者。FEV1的增加与嗜酸性粒细胞计数的减少高度相关,并且血液学应答者具有通过FEV1测量的肺功能的临床重要且统计显著的改善。

[0356] 为完整起见,表3提供了每个研究臂完成研究的受试者的最终数量。

[0357] 表3:受试者分布和研究任务的概述(群体:所有受试者s

[0358]

	安慰剂	75 mg/日 右	150 mg/日 右	300 mg/日 右	总 数

[0359]

	(N=27) n (%)	旋普拉克索 (N=22) n (%)	旋普拉克索 (N=26) n (%)	旋普拉克索 (N=28) n (%)	(N=103) n (%)
完成主要评估阶段	25 (92.6%)	22 (100%)	24 (92.3%)	28 (100%)	99 (96.1%)
终止主要评估阶段	2 (7.4%)	--	2 (7.7%)	--	4 (3.9%)
不良事件	1 (3.7%)	--	--	--	1 (1.0%)
受试者退出	1 (3.7%)	--	1 (3.8%)	--	2 (1.9%)
医生决定	--	--	1 (3.8%)	--	1 (1.0%)

[0360] n=具有有效观察结果的受试者数量,N=受试者数量,%=具有有效观察结果的受试者的百分率(n/Nx100)

[0361] 达到了所述研究的主要终点:在第12周时观察到血液中嗜酸性粒细胞计数与基线相比的显著减少。正如可以在表4中看到的,观察到AEC减少多达80%。图2A和2B图示了直至第12周AEC以剂量依赖性方式减少,并在第12周右旋普拉克索停药后继续,随后在第13-24周中返回到基线AEC。

[0362] 表4:在主要评估阶段中血液嗜酸性粒细胞绝对计数的主分析(群体:功效)

[0363]

时间点	治疗	n	分析基线(细胞/μL)	与基线之比的几何LS平均值	与安慰剂之比的几何LS平均值(95%CI)	相比于安慰剂的P-值
第12周(主要终点)	安慰剂	25	382	0.8980		
	75 mg/日的右旋普拉克索	22	404	0.4031	0.4489 (0.231, 0.874)	0.0190
	150 mg/日的右旋普拉克索	24	374	0.3056	0.3403 (0.177, 0.653)	0.0014
	300 mg/日的右旋普拉克索	28	438	0.2051	0.2283 (0.121, 0.431)	<0.0001
第12周对数-线性剂量响应趋势						<0.0001

[0364] 与安慰剂相比,在第12周时在150mg/日和300mg/日的右旋普拉克索剂量组中均观察到右旋普拉克索显著降低鼻组织EPX与基线的比值(图8)。此外,图9证实了与鼻组织嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)降低和血液嗜酸性粒细胞绝对计数(AEC)减少的强相关性。

[0365] 表5和图3呈现了3个剂量组中的每一者与安慰剂相比来自于临床研究的FEV1数据的显著改善。

[0366] 表5:FEV1数据

[0367]

时间点	治疗	n	与基线相比的变化（L）LSM	相比于安慰剂的差值（L）LSM（95% CI）[SE]	相比于安慰剂的 P-值
分析基线	安慰剂	26			
	75 mg/日的右旋普拉克索	22			
	150 mg/日的右旋普拉克索	25			
	300 mg/日的右旋普拉克索	28			
第 4 周	安慰剂	23	-0.0153		
	75 mg/日的右旋普拉克索	20	0.150	0.165（-0.00345, 0.334） [0.0848]	0.0548
	150 mg/日的右旋普拉克索	22	0.151	0.166（-.000183, 0.333） [0.0836]	0.0502
	300 mg/日的右旋普拉克索	23	0.0685	0.0838（-0.0815, 0.249） [0.0831]	0.3161
第 8 周	安慰剂	20	-0.00645		
	75 mg/日的右旋普拉克索	15	0.204	0.210（-0.00197, 0.423） [0.107]	0.0521
	150 mg/日的右旋普拉克索	21	0.166	0.173（-0.0294, 0.374） [0.102]	0.0930
	300 mg/日的右旋普拉克索	22	0.248	0.254（0.0550, 0.453） [0.100]	0.0130
第 12 周	安慰剂	17	0.0470		
	75 mg/日的右旋普拉克索	18	0.168	0.121（-0.107, 0.349） [0.115]	0.2942
	150 mg/日的右旋普拉克索	21	0.0601	0.0131（-0.209, 0.235） [0.112]	0.9071
	300 mg/日的右旋普拉克索	24	0.209	0.162（-0.0546, 0.379） [0.109]	0.1406
第 16 周或第 18 周	安慰剂	22	-0.0328		
	75 mg/日的右旋普拉克索	17	0.295	0.327（0.105, 0.550） [0.112]	0.0043
	150 mg/日的右旋普拉克索	20	0.128	0.161（-0.0544, 0.377） [0.109]	0.1411
	300 mg/日的右旋普拉克索	25	0.207	0.240（0.0320, 0.448） [0.105]	0.0242

[0368] 300mg/日的右旋普拉克索组中的肺功能数据，作为在所有时间点观察到的支气管扩张剂前FEV1相比于安慰剂的改善提供在表6A-6E中。这证实了右旋普拉克索对FEV1的药效学作用是持久的，并在停药后仍观察到。

[0369] 表6A：群体：功效：支气管扩张剂前FEV1(L)，与基线相比的变化%

[0370]

		安慰剂（N = 27）	75 mg/日的右旋普拉克索（N = 22）	150 mg/日的右旋普拉克索（N = 25）	300 mg/日的右旋普拉克索（N = 28）
时间点	统计量	变化%	变化%	变化%	变化%
第 4 周	平均值	**0.0654**	**6.25**	**7.31**	**1.42**
	n	23	20	22	23
第 8 周	平均值	**1.92**	**12.0**	**7.57**	**15.5**
	n	20	15	21	22
第 12 周	平均值	**3.63**	**9.27**	**3.14**	**12.5**
	n	17	18	21	24
第 16 周或第 18 周	平均值	**0.110**	**17.6**	**7.71**	**10.8**
	n	22	17	20	25

[0371] 表6B:支气管扩张剂前FEV1(L)

[0372]

时间点	**统计量**	**观察到的安慰剂（N=27）**	**观察到的 75 mg/日 dex（N=22）**	**观察到的 150 mg/日 dex（N=25）**	**观察到的 300 mg/日 dex（N=28）**
筛查	平均值	1.98	2.03	1.93	2.06
	SE	0.0905	0.135	0.115	0.0933
	中位数	1.91	2.06	1.86	2.10
	Min	1.22	1.02	0.970	1.14
	Max	2.93	3.46	3.60	2.95
	n	26	22	25	28
基线访视	平均值	2.06	1.99	2.03	2.12
	SE	0.117	0.132	0.115	0.0989
	中位数	1.89	1.91	2.00	1.98
	Min	1.23	1.17	1.08	1.35
	Max	3.50	3.88	3.26	3.04
	n	24	20	24	27

[0373] 表6C:支气管扩张剂前FEV1(L)

[0374]

时间点	统计量	安慰剂 (N=27) 观察到的变化	变化%	75 mg/日的右旋普拉克索 (N=22) 观察到的变化	变化%	150 mg/日的右旋普拉克索 (N=25) 观察到的变化	变化%	300 mg/日的右旋普拉克索 (N=28) 观察到的变化	变化%
分析基线*	平均值	2.05		1.98		2.03		2.11	
	SE	0.111		0.123		0.111		0.0957	
	中位数	1.89		1.91		2.02		1.97	
	Min	1.23		1.17		1.08		1.35	
	Max	3.50		3.88		3.26		3.04	
	n	26		22		25		28	
第4周	平均值	2.08	-.000435	2.10	0.130	2.15	0.123	2.14	0.0417
	SE	0.125	0.0412	0.156	0.0658	0.126	0.0642	0.136	0.0608
	中位数	1.89	-0.0100	2.10	0.0750	2.05	0.0800	2.16	0.0700
	Min	1.19	-0.440	1.22	-0.240	1.14	-0.400	1.01	-0.710
	Max	3.42	0.590	3.78	1.14	3.65	0.960	3.48	0.520
	n	23	23	20	20	22	22	23	23
	平均值		0.0654		6.25		7.31		1.42
	SE		1.90		2.98		3.40		3.03
	中位数		-0.680		4.85		4.54		3.95
	Min		-17.0		-12.6		-16.2		-41.3
	Max		29.2		46.5		47.5		22.9
	n		23		20		22		23

[0375] 表6D:支气管扩张剂前FEV1(L)

[0376]

时间点	统计量	安慰剂 (N=27) 观察到的变化	安慰剂 (N=27) 变化%	75 mg/日的右旋普拉克索 (N=22) 观察到的变化	75 mg/日的右旋普拉克索 (N=22) 变化%	150 mg/日的右旋普拉克索 (N=25) 观察到的变化	150 mg/日的右旋普拉克索 (N=25) 变化%	300 mg/日的右旋普拉克索 (N=28) 观察到的变化	300 mg/日的右旋普拉克索 (N=28) 变化%
第8周	平均值	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
	中位数	2.00	0.0150	0.863	2.24	0.170	10.7	2.22	0.0900	3.88	2.40	0.250	10.5
	Min	1.38	-0.440	-17.5	1.02	-0.470	-31.5	1.30	-0.400	-18.8	1.38	-0.470	-17.3
	Max	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周	平均值	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
	中位数	1.95	0.0500	2.78	2.08	0.115	5.48	2.11	-0.0400	-1.72	2.45	0.210	10.0
	Min	1.44	-0.200	-9.90	0.980	-0.330	-25.2	0.960	-0.920	-30.5	1.23	-0.320	-18.6
	Max	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

[0377] 表6E:支气管扩张剂前预测FEV1的百分数(%)

[0378]

时间点	统计量	安慰剂 (N=27) 观察到的变化	变化%	75 mg/日的右旋普拉克索 (N=22) 观察到的变化	变化%	150 mg/日的右旋普拉克索 (N=25) 观察到的变化	变化%	300 mg/日的右旋普拉克索 (N=28) 观察到的变化	变化%
分析基线*	平均值	62.7		59.0		63.6		62.3	
	SE	1.48		2.31		1.90		1.95	
	中位数	64.0		57.8		64.9		64.8	
	Min	46.1		43.8		41.7		41.0	
	Max	78.7		78.2		79.9		78.9	
	n	26		22		25		28	
第4周	平均值	63.2	0.114	62.2	3.59	67.4	3.95	62.5	0.607	1.42
	SE	2.11	1.15	2.75	1.58	2.98	2.22	1.99	2.62	1.81	3.03
	中位数	64.3	-0.380	64.4	2.69	4.85	69.2	2.85	62.3	2.34	3.94
	Min	44.6	-9.78	40.3	-6.02	-12.6	45.4	-9.82	-16.2	-22.6	-41.3
	Max	82.6	16.6	81.1	23.0	46.5	83.0	26.7	47.5	83.1	14.5	22.9
	n	23	23	20	20	20	22	22	22	23	23	23

[0379] FEV1数据的合并分析提供了在用右旋普拉克索治疗的受试者中观察到的改善程度的证据,参见表7。

[0380] 表7:合并数据

[0381]

研究臂	访视	合并数据点（n）安慰剂	合并数据点（n）Dex	相比于安慰剂的ΔFEV1（mL）LSM（SEM）	相比于安慰剂的 P-值
75 mg/日	合并第 4、8、12 和 16/18 周	82	70	206（86.3）	0.0190
150 mg/日	合并第 4、8、12 和 16/18 周	82	84	126（84.4）	0.1322
300 mg/日	合并第 4、8、12 和 16/18 周	82	94	185（83.0）	0.0282
合并所有的 Dex 臂	第 4 周	23	65	138（68.0）	0.0450
合并所有的 Dex 臂	第 8 周	20	58	212（83.5）	0.0128
合并所有的 Dex 臂	第 12 周	17	63	99（92.5）	0.288
合并所有的 Dex 臂	第 16 周/18	22	62	233（87.9）	0.0069
合并所有的 Dex 臂	合并第 4、8、12 和 16/18 周	82	248	173（68.8）	0.0136

[0382] 也在FVC体积增加方面观察到肺功能的显著改善。所有剂量组中支气管扩张剂前FVC的数据提供在表8、9和图4中。这种右旋普拉克索对FVC的改善证实了对空气滞留和黏液塞的影响，这转变成哮喘患者中发病率和死亡率的降低。

[0383] 表8：支气管扩张剂前FVC改善

[0384]

时间点	治疗	n	与基线相比的变化 LSM	相比于安慰剂的差值 LSM（95% CI） [SE]	相比于安慰剂的 P-值
分析基线	安慰剂	26			
	75 mg/日的右旋普拉克索	22			
	150 mg/日的右旋普拉克索	25			
	300 mg/日的右旋普拉克索	27			
第 4 周	安慰剂	23	0.0140		

时间点	治疗	n	与基线相比的变化 LSM	相比于安慰剂的差值 LSM（95% CI） [SE]	相比于安慰剂的 P-值
	75 mg/日的右旋普拉克索	20	0.0925	0.0785（-0.121, 0.278） [0.100]	0.4348
	150 mg/日的右旋普拉克索	22	0.122	0.108（-0.0880, 0.305） [0.0987]	0.2756
	300 mg/日的右旋普拉克索	23	0.0983	0.0844（-0.112, 0.281） [0.0988]	0.3958
第 8 周	安慰剂	20	0.00630		
	75 mg/日的右旋普拉克索	15	0.155	0.149（-0.0854, 0.383） [0.118]	0.2101
	150 mg/日的右旋普拉克索	21	0.152	0.146（-0.0753, 0.368） [0.111]	0.1930
	300 mg/日的右旋普拉克索	22	0.322	0.316（0.0952, 0.536） [0.111]	0.0056
第 12 周	安慰剂	17	0.0410		
	75 mg/日的右旋普拉克索	18	0.181	0.140（-0.107, 0.388） [0.125]	0.2629
	150 mg/日的右旋普拉克索	21	0.0714	0.0304（-0.211, 0.271） [0.121]	0.8027
	300 mg/日的右旋普拉克索	24	0.257	0.216（-0.0221, 0.453） [0.120]	0.0749
第 16 周或第 18 周	安慰剂	22	-0.0326		
	75 mg/日的右旋普拉克索	17	0.297	0.329（0.0674, 0.592） [0.132]	0.0143
	150 mg/日的右旋普拉克索	20	0.143	0.175（-0.0791, 0.430） [0.128]	0.1744
	300 mg/日的右旋普拉克索	25	0.267	0.299（0.0539, 0.545） [0.124]	0.0174

[0385]

[0386] 表9:群体:功效:支气管扩张剂前FVC(L),与基线相比变化的%

		安慰剂（N = 27）	75 mg/日的右旋普拉克索（N = 22）	150 mg/日的右旋普拉克索（N = 25）	300 mg/日的右旋普拉克索（N = 28）
时间点	统计量	变化%	变化%	变化%	变化%
第 4 周	平均值	1.90	2.82	3.54	1.91
	n	23	20	22	23
第 8 周	平均值	2.21	7.17	5.28	11.5
	n	20	15	21	22
第 12 周	平均值	2.83	7.93	3.63	8.95
	n	17	18	21	24
第 16 周或	平均值	1.55	13.4	7.33	9.11

[0387]

[0388]

		安慰剂（N = 27）	75 mg/日的右旋普拉克索（N = 22）	150 mg/日的右旋普拉克索（N = 25）	300 mg/日的右旋普拉克索（N = 28）
时间点	统计量	变化%	变化%	变化%	变化%
第 18 周	n	22	17	20	25

[0389] 表10提供了分析支气管扩张剂可逆性的数据，即使用沙丁胺醇支气管扩张剂前/后(同一天)FEV1的改善%。研究进入标准要求筛查时≥12%且≥200mL。这些值在诊断哮喘中是公认的。

[0390] 在第12周时，可逆性%在不同研究臂之间相近，并且3个DEX臂相比于安慰剂不相上下。这表明使用DEX时支气管扩张剂可逆性得以保留，并且DEX的FEV_1效果累加到沙丁胺醇支气管扩张剂的效果。鉴于沙丁胺醇和长效β激动剂(LABA)药物均通过β-肾上腺素能受体起作用，这表明了使用DEX的LABA疗法的价值。

[0391] 表10：支气管扩张剂后FEV1可逆性百分数(%)

[0392]

群体：功效 参数：支气管扩张剂后 FEV1 可逆性（mL）													
		安慰剂（N = 27）			75 mg/日的右旋普拉克索（N = 22）			150 mg/日的右旋普拉克索（N = 25）			300 mg/日的右旋普拉克索（N = 28）		
	统计量	观察到的	变化	变化%	观察到的	变化	变化%	观察到的	变化	变化%	观察到的	变化	变化%
分析基线*	平均值	388			343			356			427		
	SE	58.4			53.1			45.1			52.7		
	中位数	340			335			330			405		
	Min	40.0			-60.0			-70.0			-110		
	Max	1570			1050			1100			1080		
	n	27			22			25			28		
第 12 周	平均值	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
	中位数	290	-20.0	-15.4	235	-55.0	-49.9	235	0	-9.68	290	-50.0	-19.0
	Min	-300	-1040	-183	-50.0	-790	-667	-20.0	-980	-700	-120	-1020	-336
	Max	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

[0393] 所述研究还鉴定了血液学应答者，其被定义为在第12周时血液嗜酸性粒细胞计数≤50个细胞/μl的受试者。与安慰剂组相比，在右旋普拉克索治疗组中血液学应答者的数量显著增加，并且是剂量依赖性的，参见表10。此外，与安慰剂组相比，在右旋普拉克索治疗组中存在显著数量受试者与基线相比AEC减少大于或等于50%，参见表11。

[0394] 表11：主要评估阶段中血液嗜酸性粒细胞绝对计数的分类汇总(群体：功效)

[0395]

时间点	类别	安慰剂（N=24）n（%）	75 mg/日的右旋普拉克索（N=22）n（%）	150 mg/日的右旋普拉克索（N=24）n（%）	300 mg/日的右旋普拉克索（N=28）n（%）
第12周	AEC ≤50个细胞/μl [相比于安慰剂的Fisher's精确检验p-值]	---	5（22.7%）[0.0172]	9（37.5%）[0.0006]	12（42.9%）[0.0001]
第12周	从基线到第12周AEC减少≥50% [相比于安慰剂的Fisher's精确检验p-值]	1（4.2%）	11（50.07%）[0.00052]	15（62.5%）[0.000028]	16（57.1%）[0.000058]

[0396] n＝具有有效观察结果的受试者数量，n＝受试者数量，结果呈现为n(%)，其中百分数被计算为在时间点时在类别中的观察数量/在时间点时的观察总数*100。

[0397] 表12和图5证实，这些血液学应答者在所有基线后时间点显示出FEV1的显著增加。在<400/μL的亚组中观察到FEV1改善，并在基线AEC≥400/μL的亚组中观察到与安慰剂相比甚至更大的FEV1改善，如图7中所示。

[0398] 表12：合并的右旋普拉克索研究臂的支气管扩张剂前FEV1(L)(以低12周时AEC减少≥或<50％划分)

[0399]

时间点	治疗	n	基线观察到的原始平均值		
分析基线	安慰剂	26	2.05		
	合并的右旋普拉克索(在第12周时AEC减少≥50%)	42	1.97		
	合并的右旋普拉克索(在第12周时AEC减少<50%)	33	2.14		

时间点	治疗	n	与基线相比的变化LSM	与安慰剂相比的差值LSM（95% CI）[SE]	与安慰剂相比的P-值
第4周	安慰剂	23	-0.0117		

[0400]

时间点	治疗	n	基线观察到的原始平均值		
	合并的右旋普拉克索(在第12周时AEC减少≥50%)	35	0.163	0.175（0.0277, 0.322） [0.0741]	0.0205
	合并的右旋普拉克索(在第12周时AEC减少<50%)	30	0.0742	0.0859（-0.0689, 0.241） [0.0778]	0.2729
第8周	安慰剂	20	-0.00109		
	合并的右旋普拉克索(在第12周时AEC减少≥50%)	34	0.275	0.276（0.0988, 0.453） [0.0890]	0.0026
	合并的右旋普拉克索(在第12周时AEC减少<50%)	24	0.131	0.132（-0.0593, 0.323） [0.0961]	0.1743
第12周	安慰剂	17	0.0528		
	合并的右旋普拉克索(在第12周时AEC减少≥50%)	36	0.261	0.208（0.0171, 0.399） [0.0960]	0.0331
	合并的右旋普拉克索(在第12周时AEC减少<50%)	27	0.00797	-0.0448（-0.248, 0.158） [0.102]	0.6622
第16周或第18周	安慰剂	22	-0.0289		
	合并的右旋普拉克索(在第12周时AEC减少≥50%)	36	0.258	0.287（0.0970, 0.476） [0.0955]	0.0035
	合并的右旋普拉克索(在第12周时AEC减少<50%)	26	0.140	0.169（-0.0350, 0.373） [0.103]	0.1034

[0401] 结论:在受试者中使用右旋普拉克索治疗中度至重度哮喘显示出非常显著的剂量依赖性嗜酸性粒细胞减少。这种治疗进一步改善肺功能,这与嗜酸性粒细胞减少相关。令人吃惊的是,大约60％的右旋普拉克索治疗的受试者观察到嗜酸性粒细胞绝对计数(AEC)的减少大于或等于50％和FEV1的显著增加。最后,右旋普拉克索在所有剂量水平上均耐受良好。右旋普拉克索的与基线相比的FEV1改善(示出在表5和图3中)的幅度和统计显著性与在贝那利珠单抗和美泊利单抗的2期临床试验中所证实的相当或更大。正如可以在图6中看到的,右旋普拉克索改善FEV1和影响肺功能的能力与美泊利单抗和贝那利珠单抗具有高度竞争性。

[0402] 如表13中所示,几个剂量组的右旋普拉克索给药显示了ACQ-6评分改善,这表明哮喘治疗的改善和哮喘控制的改善两者。

[0403] 表13:12周时ACQ-6的数值改善

[0404]

治疗	n	与基线相比的变化 LSM	与安慰剂相比的差值 LSM（95% CI）	与安慰剂相比的 P-值
安慰剂	25	-0.391		
75 mg/日的右旋普拉克索	22	-0.419	-0.0276（-0.560, 0.505）	0.9182
150 mg/日的右旋普拉克索	24	-0.437	-0.0457（-0.575, 0.484）	0.8642
300 mg/日的右旋普拉克索	28	-0.655	-0.264（-0.772, 0.245）	0.3059

[0405] ≥50％AEC的亚组中更大的ACQ-6改善和ΔΔFEV1≥100mL的亚组中更大的ACQ-6改善分别示出在图10和图11中。

[0406] 实施例3:在分层为T2-HIGH重度哮喘表型(使用血液嗜酸性粒细胞水平)的患者中的随机、双盲、安慰剂对照、平台临床试验

[0407] BEAT-SA T2-HIGH试验(概述阐述在表14中)将测试与匹配的安慰剂相比,接受右旋普拉克索的患者中血液嗜酸性粒细胞的减少是否与严重恶化的减少相关。将招募100名参与者,其中50人随机接受右旋普拉克索,50人接受安慰剂。

[0408] 表14:临床研究试验的概述

[0409]

试验参与者	患者既（i）易于恶化（每年≥2 次；因哮喘加重而使用系统性类固醇急性处方和/或抗生素急性处方或住院/A&E 超过 3 天），又患有（ii） 符合 ATS/ERS 共识标准的重度哮喘。 符合单克隆抗体治疗条件的患者也有资格参加 BEAT-SA，并且在充分解释有 50%的机会接受安慰剂后，如果他们愿意参加，可以提供试验。单克隆抗体治疗失败的患者也可以在一段生物制剂清除期（4 个月）后提供试验。
计划的样本量	T2-HIGH：100 位（50 位右旋普拉克索，50 位安慰剂）
治疗时长	1 年（随访）

[0410]

制剂、剂量、给药途径	150 mg 右旋普拉克索（或匹配的安慰剂），每日两次，口服
主要目标	（i）在 UK 重度哮喘专科中心鉴定患有严重、易恶化哮喘的患者。 （ii）使用血液嗜酸性粒细胞水平将患者分层为 T2-HIGH 表型。. （iii）进行口服右旋普拉克索（T2-HIGH）或匹配的安慰剂的 52 周、II 期、随机双盲安慰剂对照恶化试验（RDBPCT）。
主要结果指标	严重恶化的年率被定义为下述一者或多者： （i）使用系统性类固醇（片剂、悬液或注射液）或增加系统性类固醇（如果维持剂量稳定的话）≥3 天 （ii）新开出用于哮喘的抗生素处方≥3 天 （iii）（i）和（ii）两者 （iv）因哮喘入院，或进入急诊科并需要系统性类固醇或抗生素
次要结果指标	将在第 3、6、9 和 12 个月评估患者与基线相比的变化： 研究访视（基线、5、8、11 和 14） ● Juniper 六分哮喘控制评分（ACQ-6） ● Juniper 哮喘生活质量问卷（AQLQ S） ● 使用支气管扩张剂之前和之后的 FEV1 和 FEV1/FVC ● 血液嗜酸性粒细胞和中性粒细胞绝对水平（$x10^9$/L） ● 鼻嗜酸性粒细胞颗粒蛋白 ● 呼出一氧化氮分数水平（FeNO） ● 鼻腔鼻窦结果测试（SNOT-22） ● EuroQOL-5D-5L 问卷（基线和最终访视） ● 工作效率和活动损害（WPAI）●（基线和最终访视）其他次要结果包括： ● 首次严重恶化的时间 ● 由使用系统性类固醇、抗生素或两者定义的严重恶化事件的年发生率 ● 不良事件

[0411]

机制结果	T2-HIGH 试验的机制结果将每隔 3 个月（生态失调和粒细胞炎症标志物）和每天两次（任选地使用数字哮喘日记）进行测量，用于 CompEX 子研究评估。

[0412] 参与者资格标准

[0413] 纳入标准：

[0414] • 年龄≥18岁且<80岁的男性和女性患者。

[0415] • 能够提供书面知情同意书。

[0416] • 根据ATS/ERS重度哮喘指南诊断为重度哮喘(如果以前的高ICS剂量导致副作用,研究人员可以斟酌决定纳入当前ICS剂量低于ATS/ERS标准认可的剂量的参与者)。

[0417] • 在筛查前进行至少一个月稳定的哮喘治疗。

[0418] • “易恶化哮喘”的病史,其被定义为在MDT初始预筛查审查的12个月内≥2次严重恶化。被定义为哮喘症状加重需要下述一项或多项：

[0419] • (i)使用系统性类固醇(片剂、悬液或注射液)或增加系统性类固醇(对于服用稳定的维持类固醇的参与者来说)3天或更多天；

[0420] • (ii)因哮喘新开出抗生素处方3天或更多天；

[0421] • (i)和(ii)两者。

[0422] • 因哮喘入院,或进入急诊科并需要系统性类固醇(片剂、悬液或注射液)或抗生素。

[0423] • 如果相隔>7天鉴定到上述任一情况,它们将被定义为单独的/新的恶化事件。

[0424] • 愿意并且能遵守研究方案要求。

[0425] 排除标准

[0426] • 在筛查时正参加试验性药物或装置的试验。

[0427] • 计划在试验期间连续休假超过21天的患者。

[0428] • 在筛查之前四个月或五个半衰期(以较长者为准)内接受过生物制剂例如奥马珠单抗、美泊利单抗、瑞利珠单抗、贝那利珠单抗或度普利尤单抗的治疗。

[0429] • 最近使用支气管热成形术进行治疗,其被定义为在筛查的6个月内完成所有热成形术治疗环节。

[0430] • 在筛查访视的4周内已住院或需要新处方的高剂量(≥10mg泼尼松龙/日)口服皮质类固醇(OCS)的患者。

[0431] • 近期(在筛查的4周内)或当前需要抗生素的下呼吸道感染(这不包括因哮喘恶化之外的其他目的服用抗生素)。

[0432] • 在研究开始时被研究人员认为可能会损害患者健康或研究终点评估的哮喘之外的急性疾病。

[0433] • 不稳定或严重心脏、肝脏或肾脏疾病或被研究人员认为是研究参与的禁忌症的其他医学重大疾病的病史。

[0434] • 在过去一年内吸烟或≥15包/年的既往吸烟史(不包括电子烟)。

[0435] • 体重指数(BMI)≤17或≥45kg/m^2的患者。

[0436] • 人类免疫缺陷病毒(HIV)或乙型或丙型肝炎病史。

[0437] • 当前或过去5年内治疗或未治疗的任何器官系统的恶性肿瘤史(局部皮肤基底细胞癌除外),无论是否存在局部复发或转移的证据。

[0438] • 在筛查的两年内酒精或物质滥用史(或疑似史),其由精神障碍诊断和统计手册(第5版)物质使用障碍指南所定义。

[0439] • 在筛查或基线时长QT综合征或QTcF间期(Fridericia's)延长>450msec的病史。

[0440] • 如果是女性,在研究期间妊娠或哺乳或计划妊娠,其中妊娠被定义为女性在受孕后直至妊娠终止的状态,并通过hCG实验室检测阳性确认。

[0441] • 有生育潜力的女性,其被定义为所有在生理上有能力怀孕的女性,除非她们在研究治疗给药期间和治疗后1个月使用2种高效避孕形式。

[0442] • 在试验治疗给药期间和最后一次给药后至少3个月,不愿意使用有效避孕方法的男性。

[0443] • 筛查时具有临床上显著的实验室异常(与研究适应症无关)的患者,包括(但不限于):

[0444] • 筛查时AST或ALT>2.0倍正常上限(ULN)或总胆红素>1.3倍ULN(Gilberts综合征患者除外,其纳入的适合性由当地研究人员斟酌决定)。

[0445] • 筛查时通过MDRD等式估算的肾小球滤过率(eGFR)<55mL/分钟/1.73m^2。

[0446] • 在基线的4周内用普拉克索(Mirapex®)治疗。

[0447] • 临床医生怀疑患有未治疗的蠕虫寄生虫感染的患者。

[0448] • 伴随使用已知与严重中性粒细胞减少相关的药物。

[0449] • 筛查时中性粒细胞绝对计数<2.0x10^9/L,或在筛查的两年内在当地研究人员可用的NHS电子病理系统上任何记录的中性粒细胞绝对计数<2.0x10^9/L的病史。

[0450] • 中性粒细胞减少疾病例如中性粒细胞减少性败血症的既往病史。

[0451] 试验治疗:参与者将随机接受150mg右旋普拉克索(或匹配的安慰剂),每日口服两次,最多52周。

[0452] 评估:

[0453] 1.问卷

[0454] Juniper哮喘控制6分问卷(ACQ-6)-基线和访视5、8、11和14。ACQ-6用于评估哮喘症状控制的改善(6)。ACQ-6最初在17岁至90岁的哮喘参与者中得到验证(2,3,并且是由GINA指南推荐的几种哮喘控制措施之一)。ACQ-6由6项组成:5项关于症状评估,1项关于抢救性支气管扩张剂使用。ACQ-6已得到充分验证,包括最小重要差异(MID)或可以被认为是临床上重要的最小变化(0.5)。ACQ-6将在诊所由患者自主操作(仅仅问题1-6),只需几分钟即可完成。参与者被问及过去一周内的感受,并在6分的反应量表上对每一项进行评分,其中0表示"完全受控",6表示"严重失控"。总分被计算为所有问题的平均值。所述问卷应该始终在任何其他评估之前完成。

[0455] Juniper哮喘生活质量问卷(AQLQ S)-基线和访视5、8、11和14。哮喘生活质量问卷(AQLQ)的疾病特异性标准化版本将被用于度量试验参与者中的健康相关生活质量。经验证,所述度量最初适用于17至70岁的哮喘参与者(7)。AQLQ是一份32项的问卷,被设计用于测量对哮喘参与者来说最为重要的功能损害。它由4个领域组成:症状、情绪功能、环境刺激和活动限制。充分的验证已被证实,包括最小重要差异(MID)或可以被认为是临床上重要的

最小变化(0.5)。AQLQ将在诊所由患者自主操作,花费约4至5分钟完成。鉴于AQLQ将与具有周回忆的ACQ-6一起提供,完成AQLQ的参与者也被要求回忆他们在过去一周内的经历,并在7分的量表上对每一项进行评分(7＝完全不受损至1＝严重受损)。AQLQ产生领域特异性评分和总分,所述总分是对所有32个问题的回答的平均值。

[0456] 鼻腔鼻窦结果测试(SNOT-22)-基线和访视5、8、11和14。这项测试通过一系列健康和健康相关的生活质量问题例如身体问题、功能限制和情绪后果,其强调了慢性鼻窦炎对参与者生活质量的影响(8)。总共有22个问题,并且参与者被要求回忆他们在过去两周的问题并进行评分。评分分成6个等级:无问题(0),非常轻度问题(1),轻度或轻微问题(2),中度问题(3),严重问题(4)和最糟糕的问题(5)。

[0457] EuroQOL-5D-5L问卷-基线的访视14。EuroQOL-5D(EQ-5D-5L)是一种标准化的健康状况评估,为临床评估提供了一种简单、通用的健康度量(9,10)。它由2页组成,涵盖5个维度(移动性、自我照顾、日常活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁),并要求参与者选择最好地描述他们在每个这些维度上的轻松或困难程度的随附陈述(1分为无问题/疼痛/焦虑/抑郁,5分为无能力/极度焦虑/抑郁)。所述问卷还要求参与者在1-100的量表上表明他们在当天的健康状况,1＝你能想象的最糟糕的健康状况,100＝你能想象到的最好的健康状况。

[0458] 工作效率和活动损害问卷(WPAI)-基线的访视14。WPAI是一份6项问卷,用于度量有偿和无偿活动的损害情况。参与者被问及是否有工作,并回忆过去7天内因健康问题或其他原因错过了多少小时的工作、实际工作时间、健康程度影响工作时的生产率、以及也受健康程度影响的正常无偿活动中的生产率(0＝无影响,10＝严重影响)。然后将结果转换为百分率。

[0459] 肺功能测试

[0460] 呼出一氧化氮分数(FeNO)-基线和访视5、8、11和14。呼出一氧化氮分数(FeNO)被广泛认为是气道炎症的非侵入性标志物。将根据最近发布的标准化技术指南,包括适用于通过ATS和ERS测量呼出一氧化氮的设备校准,来测量呼出一氧化氮分数(12)。FeNO测量应该在肺活量测定评估之前进行,因为肺活量测定操作已被证明会暂时降低呼出NO水平。对于每个试验参与者来说,FeNO测量必须在研究地点,在一天的同一时间进行。应进行反复的、可重复的呼气,以获得在彼此的10％以内的测量结果。呼气NO是这两个值的平均值。为了获得稳定的NO平台,呼气的持续时间必须足够(至多10秒)。允许参与者在重复呼气之间进行至少30秒的放松潮汐式呼吸来休息,以免患者筋疲力尽。参与者应舒适地坐着,并使设备处于适合的高度和位置。在测量前参与者应至少2小时避免进食和饮水。在测量前1小时,参与者应避免剧烈运动。应注意最后一次支气管扩张剂的时间,因为FeNO水平可能随着气道阻塞程度或在支气管扩张后变化。呼吸道感染可能导致哮喘中呼出的NO水平升高,因此感染应记录在参与者的医疗档案中(并作为CRF中的AE)。屏息导致NO积累,在NO与时间的呼出曲线中产生NO峰值,因此在FeNO之前应该制止。

[0461] 肺活量测定-基线和访视5、8、11和14。设备:肺活量测定仪必须符合美国胸科学会(ATS)/ERS肺活量测定的标准化中建议的规范和性能标准。肺活量测定仪必须能够打印FVC描记图。肺活量测定评估应充分进行(符合全球肺功能倡议[GLI]),并且所有值均应根据GLI国际肺活量测定参考方程报告为Z评分归一化值。校准:肺活量测定仪应该在每天早晨进行试验的任何肺活量测量之前校准。校准值将在现场被记录并作为源数据存储。

[0462] 实施例4:在嗜酸性粒细胞性重症哮喘中右旋普拉克索对哮喘恶化的影响的随机、双盲、安慰剂对照研究

[0463] 表15:3期方案

[0464]

目标:	***主要目标*** • 在患有嗜酸性粒细胞性重症哮喘的受试者中评估右旋普拉克

[0465]

	索在减少哮喘恶化中的功效 ***次要目标*** • 评估右旋普拉克索对肺功能和哮喘控制的功效 • 评估右旋普拉克索在患有嗜酸性粒细胞性哮喘的受试者中给药 52 周的安全性和耐受性 ***探索性目标*** 所述研究的探索性目标包括检查： • 生物标志物用于鉴定右旋普拉克索临床和血液学应答者的用途 • 评估组织嗜酸性粒细胞减少的动力学
终点：	***主要终点*** • 从第 4 周至第 52 周测量到的右旋普拉克索与安慰剂研究臂相比重度哮喘恶化的年化频率 *重度哮喘恶化被定义为需要使用系统性皮质类固醇和/或住院治疗和/或急诊科（ED）就诊的哮喘加重。对于静脉内或口服途径来说，系统性皮质类固醇如果连续服用至少 3 天，则其使用被认为是重度哮喘恶化的证据；对于 IM 途径来说，单剂就已足够。关于第 4 周至第 52 周分析窗口的理由，参见统计学部分。* ***次要终点*** • 支气管扩张剂前 FEV1，第 12、16 和 21 周的平均值，与基线相比的变化 • 从基线访视到第 52 周测量的右旋普拉克索相比于安慰剂研究臂的重度哮喘恶化的年化频率 • 支气管扩张剂前 FVC，第 12、16 和 21 周的平均值，与基线相比的变化 • 年化 CompEx 事件率，第 4 周至第 52 周 • 年化 CompEx 事件率，基线至第 52 周 • 需要 ED 访视或住院治疗的恶化的年化频率 • 支气管扩张剂后 FEV1，第 12、16 和 21 周的平均值，与基线相比的变化

[0466]

	• 早晨呼气峰值流量（PEF），从基线到第 52 周的变化 • 哮喘控制问卷-6（ACQ），从基线到第 52 周的变化 • 哮喘生活质量问卷（AQLQ+12），从基线到第 52 周的变化 • AE 的发生率和严重程度、生命体征的变化、临床实验室安全性测试、体检、体重和 ECG ***第三和探索性终点*** • 首次重度哮喘恶化的时间 • 鼻嗜酸性粒细胞过氧化物酶（EPX）与蛋白质之比，与基线相比的变化 • EPX 降低的动力学 • 血液嗜酸性粒细胞计数与基线相比的变化 • 评估外周血中的筛查/基线生物标志物，以鉴定右旋普拉克索血液学应答者 • 血液学应答者分数，其被定义为将基线与第 16 周至主要结果访视的所有嗜酸性粒细胞计数的平均值相比，血液嗜酸性粒细胞计数减少≥50%的受试者 • 在血液学应答者中：严重恶化的年化频率，支气管扩张剂之前和之后的 FEV1、ACQ 和 PEF 与基线相比的变化 • 在筛查或基线血液嗜酸性粒细胞计数≥0.40x10^9/L（G/L）的受试者中：严重恶化的年化频率，支气管扩张剂之前和之后的 FEV1、年化 CompEx 事件率、ACQ 和 PEF 与基线相比的变化 • 全基因组 DNA 测序，以发现鉴定血液学应答者的潜在预测性遗传生物标志物
研究药物：	以 150 mg/日、300 mg/日的剂量 BID 口服给药右旋普拉克索研究药物片剂或安慰剂 52 周
受试者数量：	900 位受试者（每个治疗臂 300 位）。在每个臂内，根据从初始筛查直至导入期的任何时间的峰值血液嗜酸性粒细胞计数≥0.30x10^9/L（G/L）和<0.30 G/L，将受试者 2:1 分层，即 200 和 100 位受试者。
	研究臂 受试者的目标数量

[0467]

		高嗜酸性粒细胞层	低嗜酸性粒细胞层
	安慰剂	200	100
	右旋普拉克索 150 mg/日	200	100
	右旋普拉克索 300 mg/日	200	100
研究群体：	所述方案将招募 12-74 岁有症状的由 GINA 步骤 4 和 5 所定义的重度哮喘受试者。受试者在筛查和基线访视时均必须具有<预测值的 80%的 FEV1。		
研究依据：	在 KNS-760704-AS201，即右旋普拉克索在嗜酸性粒细胞性哮喘中的随机、双盲、安慰剂对照剂量范围试验中，右旋普拉克索表现出血液嗜酸性粒细胞计数的显著且剂量依赖性减少。在 300 mg/日臂中，从第 8 周直至第 16/18 周，安慰剂校正的 FEV1 与基线相比平均增加超过 200 mL。在 150 和 75 mg/日臂中，也观察到 FEV1 的显著改善。在美泊利单抗 2b 期和 3 期试验的事后分析中，FEV1 和 FVC 改善较大的受试者具有较低的恶化率 [1]。这表明使用右旋普拉克索时看到的气流改善可能转变成哮喘恶化减少。在主要终点处选择年化恶化率是因为恶化是哮喘的重要发病，并且是被抗嗜酸性粒细胞治疗剂改善的最可预测且最具响应性的临床终点。		
研究设计	这是一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组、剂量范围、多中心研究。受试者将在导入期内接受非盲安慰剂，并在研究的主要评估期内接受双盲研究药物。		
治疗和访视的持续时间：	***研究阶段*** **导入期**：筛查直至基线开始 • 受试者将经历筛查评估，以评估他们是否符合资格标准。他们将参与导入期（时长为至少 21 天），以确认稳定的哮喘药物方案并评估对给药时间表的依从性，然后将合格的受试者随机分组。 **主要评估期**：基线直至第 52 周结束 • 在收集所有基线评估后，受试者将开始接受 52 周的研究药物。		

[0468]

	第 52 周访视是所述研究的主要结果访视。 **嗜酸性粒细胞恢复期**：第 52 周评估结束直至第 56 周。 • 继续进行非盲扩展研究的受试者将在第 52 周访视时转变，并且将不会完成第 56 周访视。
剂量选择的依据：	选择 300 mg/日和 150 mg/日的剂量是因为在 KNS-760704-AS201 试验中观察到的血液和组织嗜酸性粒细胞减少的幅度和统计显著性。在 300 mg/日臂和更低剂量中注意到的大幅度 FEV1 改善也支持这种给药方案。最后，在 KNS-760704-AS201 试验和以前的肌萎缩性侧索硬化和嗜酸性粒细胞相关疾病的试验中上述剂量的优异安全性和耐受性，进一步支持了它们在本试验中的使用。
纳入标准：	为了有资格参与本研究，候选者必须在筛查访视或下面列出的各个资格标准中规定的时间点时满足下述资格标准： 1. 签署知情同意书 2. 随机分组时年龄≥12 岁或<75 岁的男性或女性 **哮喘相关标准** 3. 根据全球哮喘防治创议（GINA）2020 年指南，被医生诊断为哮喘≥12 个月 4. 在筛查前需要用至少中剂量的吸入性皮质类固醇联合长效 β2 激动剂（GINA 步骤 4-5）每日治疗至少 3 个月并用稳定剂量治疗至少 1 个月的哮喘。使用其他控制药选项而不使用长效 β2 激动剂的受试者不符合本研究的资格。 5. 筛查时支气管扩张剂的可逆性，其通过在吸入沙丁胺醇后 15 至 25 分钟 FEV1 改善≥12%且≥200 mL 所证实。 6. 在筛查和基线时支气管扩张剂前 FEV1 ≥预测值的 40%且<80%。 7. 筛查时 ACQ-6 ≥1.5 8. 在筛查前 12 个月内，记录到需要使用系统性皮质类固醇（肌肉内、静脉内或口服）治疗的哮喘恶化≥ 2 次的病史。 **一般病史**

[0469]

	9. 筛查时妊娠试验阴性 10. 在研究期间愿意采取有效避孕，并且在研究治疗的最后一剂后愿意并且能够继续避孕 1 个月（女性）或 3 个月（男性）。
排除标准：	如果在筛查访视时或在下面列出的各个标准中规定时间点时存在任何下述排除标准，则候选者将被排除在研究进入之外： **1. 哮喘相关标准** 1. 在基线访视前 8 周内因急性哮喘恶化而进行住院治疗或急诊室治疗 2. 目前诊断到可能混淆对本试验发现的解释的过敏性支气管肺曲霉病、嗜酸性粒细胞性肉芽肿伴多血管炎、嗜酸性粒细胞性胃肠道疾病或嗜酸性粒细胞增多综合征或肺部疾病（例如慢性阻塞性肺病、特发性肺纤维化）。 3. 呼吸道感染：在筛查前 4 周内上呼吸道或下呼吸道、鼻窦或中耳感染 **2. 禁用药物** 1. 在过去 5 个月内用生物制剂试验性药物治疗。在之前 30 天或 5 个半衰期内（以较长者为准）用非生物制剂试验性药物治疗。 2. 在基线前 5 个半衰期内用包括贝那利珠单抗、度普利尤单抗、美泊利单抗、瑞利珠单抗、奥马珠单抗在内的单克隆抗体疗法或 TNF 抑制剂治疗。 3. 在基线的 4 周内用普拉克索（Mirapex®）治疗 4. 用已知延长 QTc 间期的药物治疗 5. 用已知具有中性粒细胞减少的实质性风险的选定药物治疗 **3. 一般病史** 1. 恶性肿瘤病史，以下情况除外。不排除患有基底细胞癌、局部皮肤鳞状细胞癌或原位宫颈癌的受试者，前提是所述受试者处于缓解中，并且在筛查前≥12 个月完成治愈疗法。不排除患有其他恶性肿瘤的受试者，前提是所述受试者处于缓解中，且在筛查前≥5 年完成治愈疗法。 2. 人类免疫缺陷病毒（HIV）或慢性乙型或丙型肝炎感染史

[0470]

	3. 不稳定或严重心脏、肝脏或肾脏疾病或其他医学重大疾病的病史 4. 可能干扰受试者经历研究过程、顺从访视时间表或遵守研究要求的能力的医疗或其他状况 5. 筛查前 6 个月内有最近的寄生虫感染史或寄生虫流行地区旅行史 6. 过去一年内吸烟或≥10 包年的吸烟史 7. 已知或怀疑不顺从或酒精或药物滥用 8. 不愿意或无法遵循方案中概述的程序 9. 体重指数>40 kg/m^2 **4. 临床安全实验室** 1. 在筛查时中性粒细胞绝对计数<2.00 G/L，或任何记录到的中性粒细胞绝对计数<2.00 G/L 的病史 2. 肾功能障碍，被定义为在筛查时估算的肾小球滤过率（eGFR）<60 mL/min/1.73m^2（使用慢性肾病流行病学协作[CKD-EPI]公式） **5. 心脏安全** 1. 长 QT 综合征或心律失常的病史 2. 在筛查时或第 1 天给药前显示出 QT/QTc 间期延长>450 ms 的 ECG。QT/QTc 间期被计算为三次平行测定的平均值 3. 在筛查时或第 1 天给药前静息 ECG 中可能干扰 QTc 间期变化的解释的临床上重要的异常，包括下述任一项： a. 心率<45 bpm 或>100 bpm（3 次评估的平均值） **6. 妊娠/哺乳** 1. 妊娠女性或哺乳期女性
安全性评估“	体格检查；生命体征（收缩压和舒张压、呼吸率、心率和体温）；体重；12 导联 ECG；临床实验室评估（血液学、血液化学和尿液分析）；妊娠试验；不良事件监测；以及整个研究期间的伴随药物监测。为了评估潜在的中性粒细胞减少，将使用中性粒细胞减少病例报告表。
功效评	哮喘恶化率；哮喘控制问卷（ACQ-6）；肺功能（FEV1）变化；

[0471]

估：	哮喘生活质量问卷（AQLQ+12）；血液嗜酸性粒细胞计数。
药物动力学评估：	根据下述时间表从每位受试者获得血浆药物浓度： 基线访视：给药右旋普拉克索之前 第 12 周访视：给药前 第 31 周访视：给药前

[0472] 本文引用的每一个专利、专利申请、出版物和登记号的公开内容整体通过参考并入本文。

[0473] 尽管本公开已参考各种不同实施方式进行了公开，但显然本领域其他技术人员可以设计其他实施方式和这些实施方式的变化形式，而不背离本公开的真正精神和范围。随附的权利要求书打算被解释为包括所有此类实施方式和等效的变化形式。

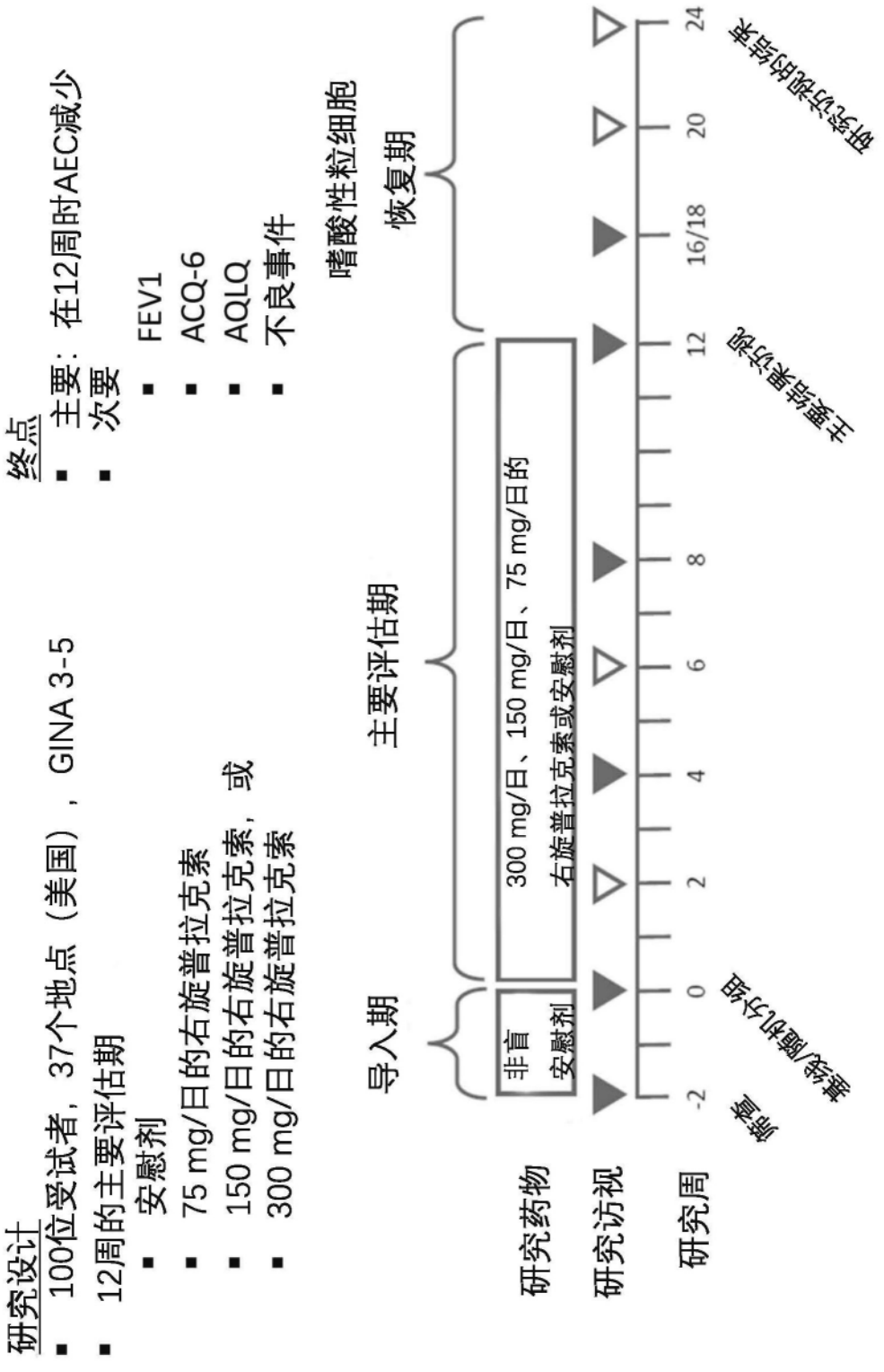

研究设计
100位受试者，37个地点（美国），GINA 3-5
12周的主要评估期
安慰剂
75 mg/日的右旋普拉克索
150 mg/日的右旋普拉克索，或
300 mg/日的右旋普拉克索
终点
主要：在12周时AEC减少
次要
FEV1
ACQ-6
AQLQ
不良事件
嗜酸性粒细胞
导入期
主要评估期
恢复期
非盲
安慰剂
300 mg/日、150 mg/日、75 mg/日的
右旋普拉克索或安慰剂
研究药物
研究访视
研究周
-2
0
2
4
6
8
12
16/18
20
24
筛选
基线/随机分组
主要结果访视
研究访视的结束

图1

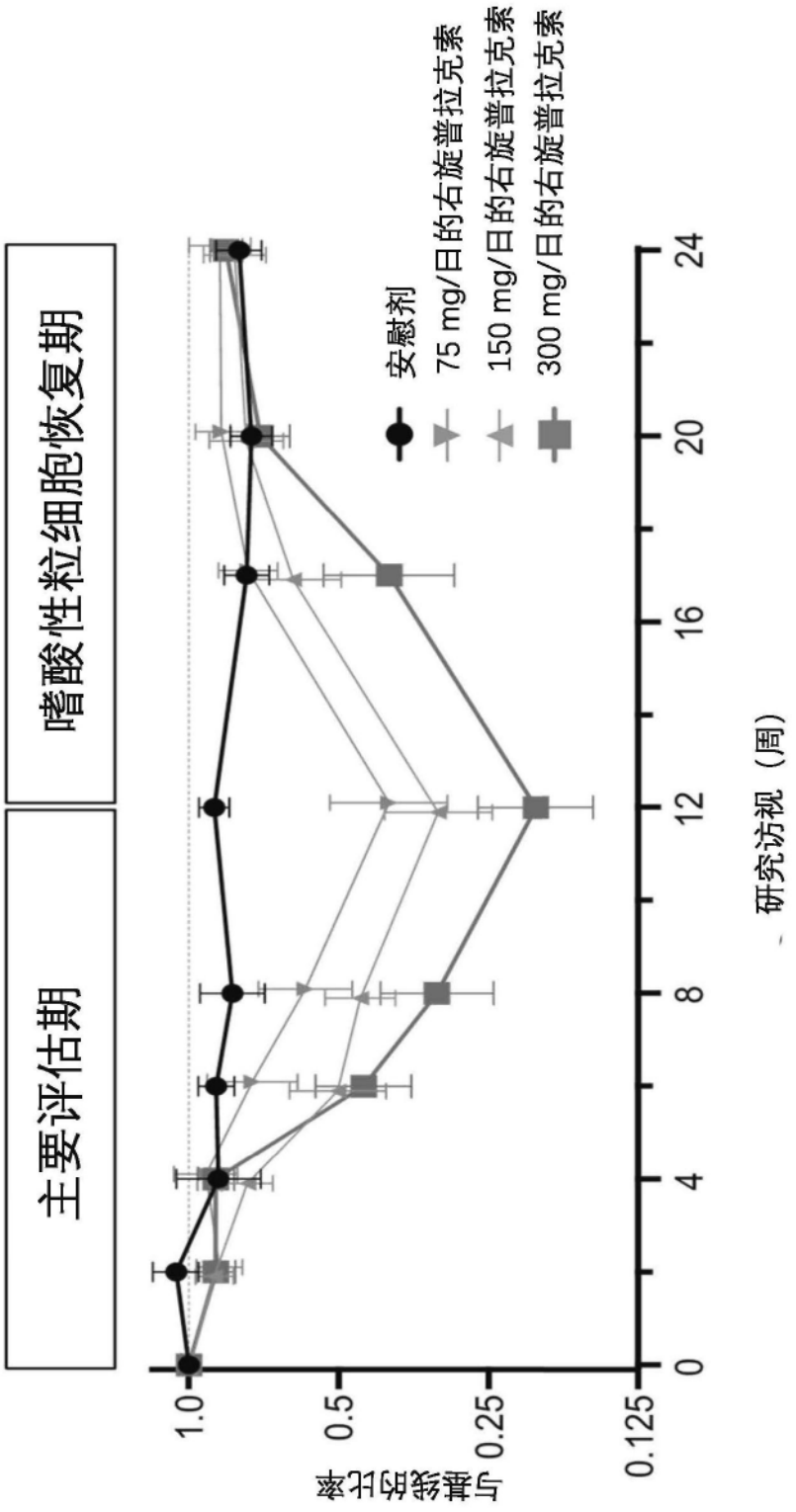

主要评估期
嗜酸性粒细胞恢复期
安慰剂
75 mg/日的右旋普拉克索
150 mg/日的右旋普拉克索
300 mg/日的右旋普拉克索
与基线的比率
1.0
0.5
0.25
0.125
0
4
8
12
16
20
24
研究访视（周）

图2A

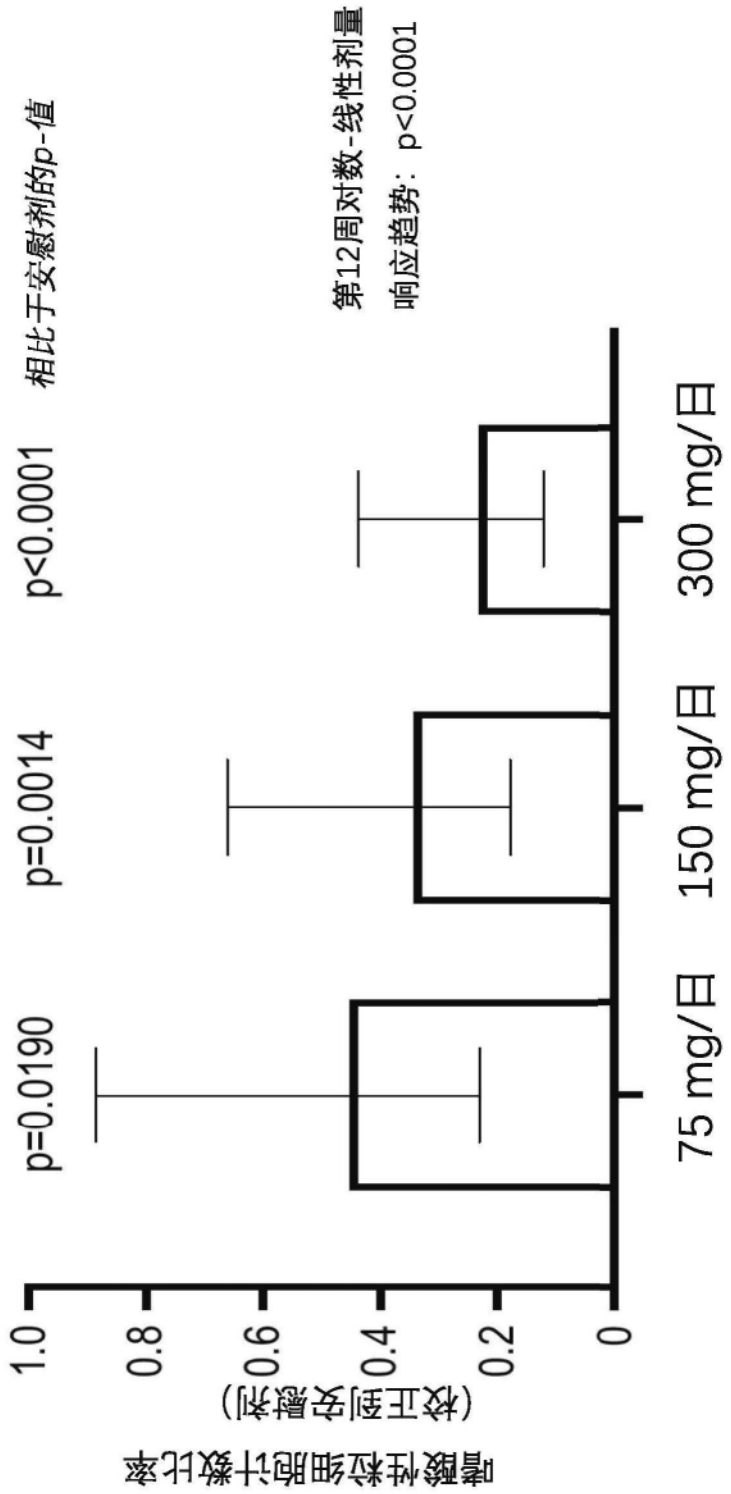

嗜酸性粒细胞计数比率
(校正到安慰剂)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
p=0.0190
p=0.0014
p<0.0001
相比于安慰剂的p-值
第12周对数-线性剂量
响应趋势： p<0.0001
75 mg/日
150 mg/日
300 mg/日

图2B

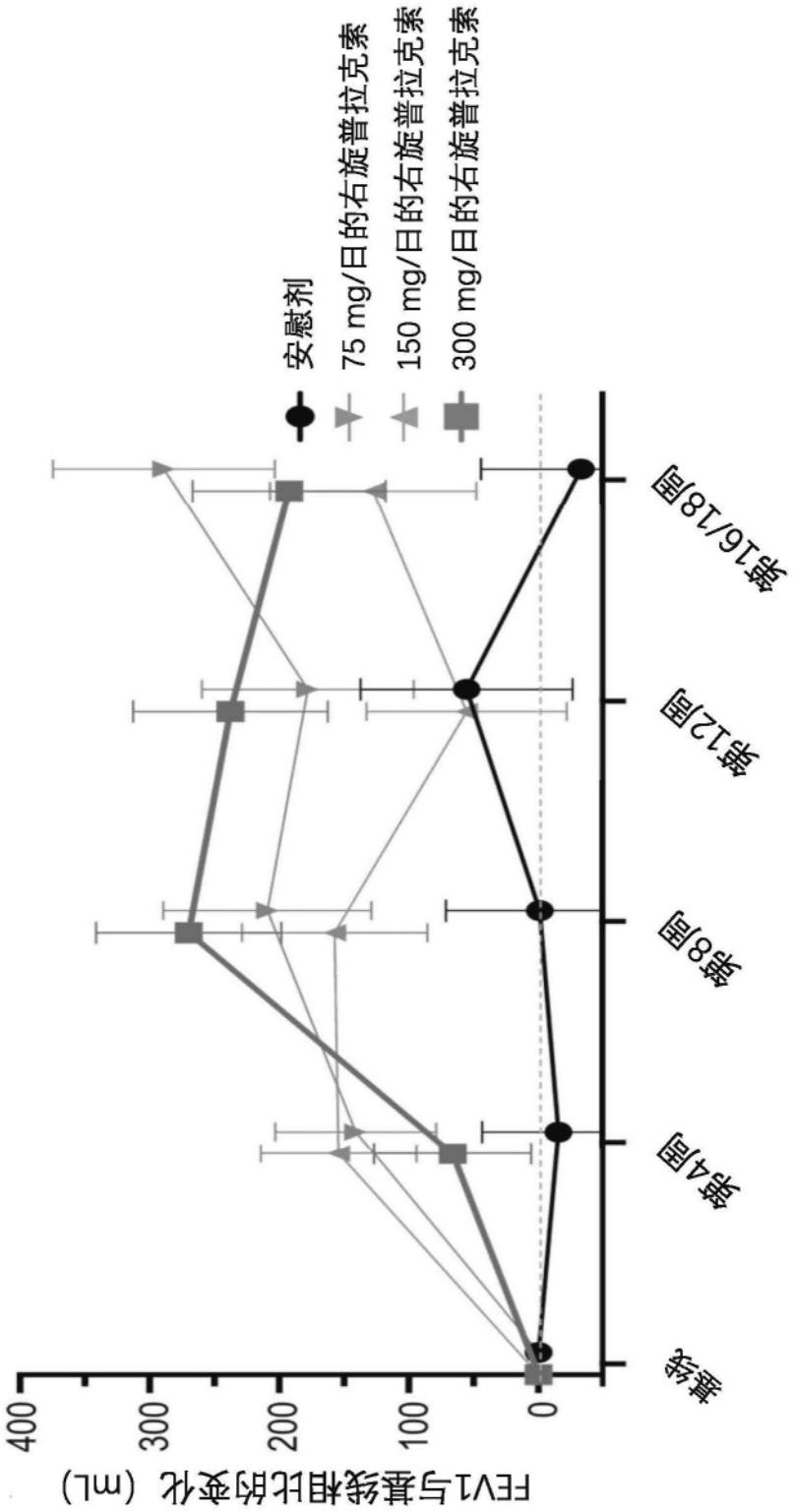

安慰剂
75 mg/日的右旋普拉克索
150 mg/日的右旋普拉克索
300 mg/日的右旋普拉克索
FEV1与基线相比的变化（mL）
400
300
200
100
0
基线
第4周
第8周
第12周
第16/18周

图3

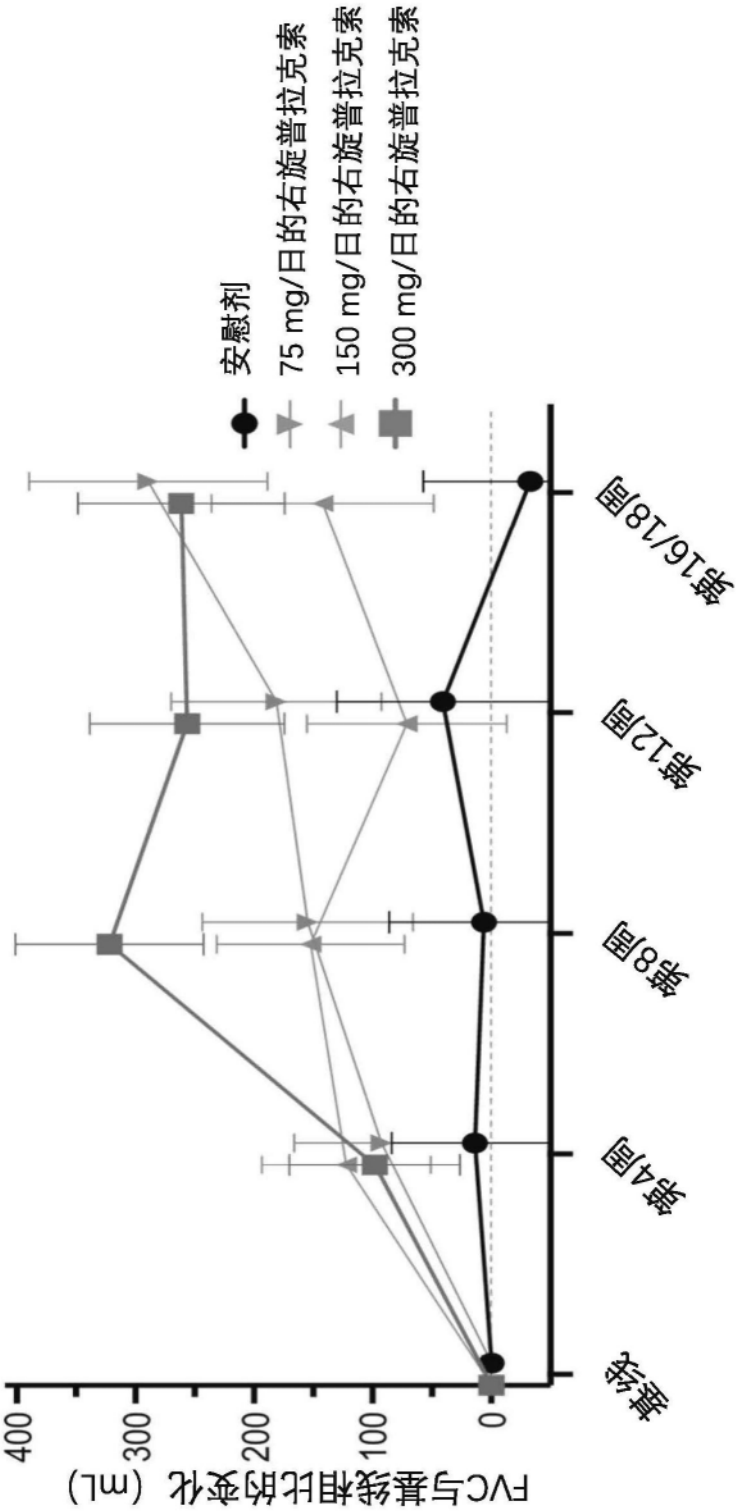

安慰剂
75 mg/日的右旋普拉克索
150 mg/日的右旋普拉克索
300 mg/日的右旋普拉克索
FVC与基线相比的变化 (mL)
400
300
200
100
0
基线
第4周
第8周
第12周
第16/18周

图4

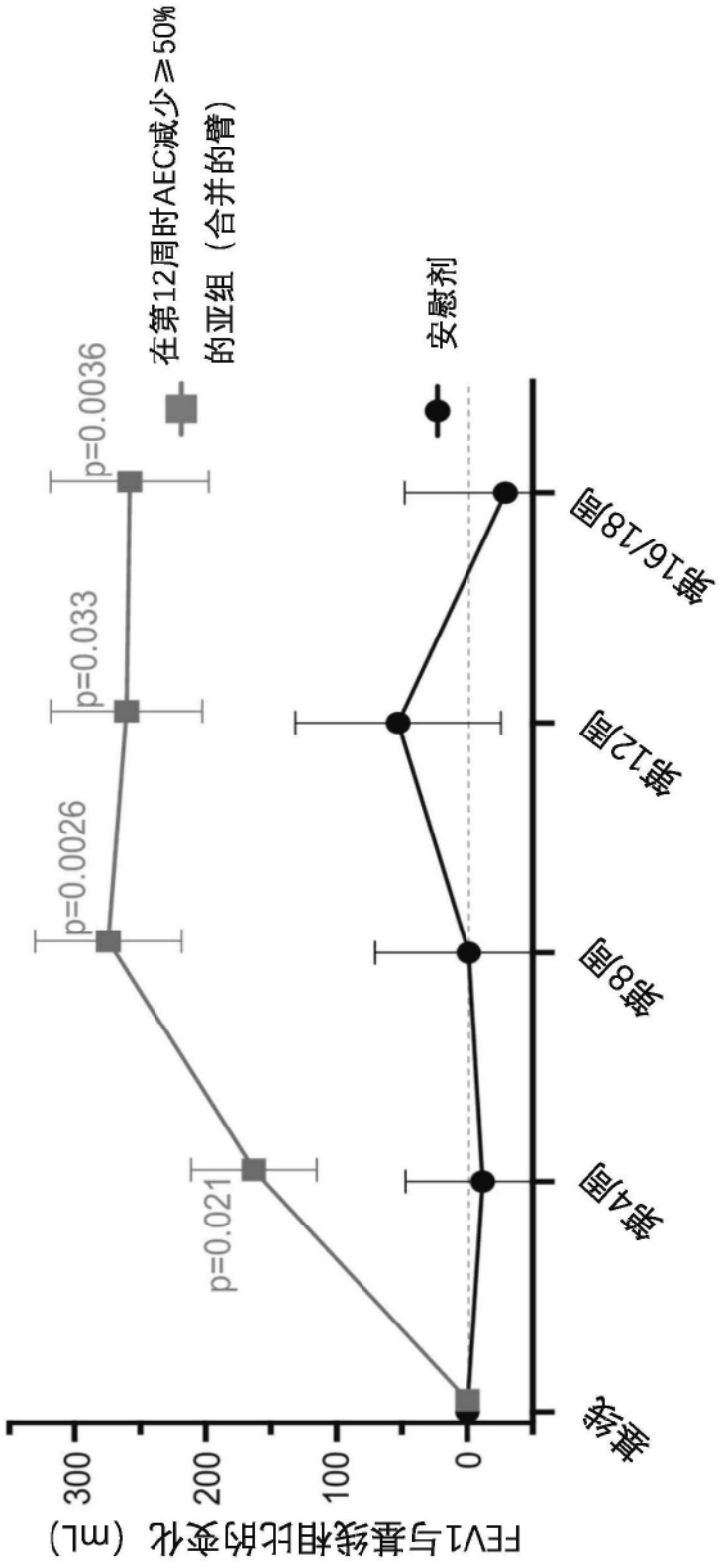

在第12周时AEC减少≥50%
的亚组（合并的臂）
安慰剂
p=0.0036
p=0.033
p=0.0026
p=0.021
300
200
100
0
FEV1与基线相比的变化（mL）
基线
第4周
第8周
第12周
第16/18周

图5

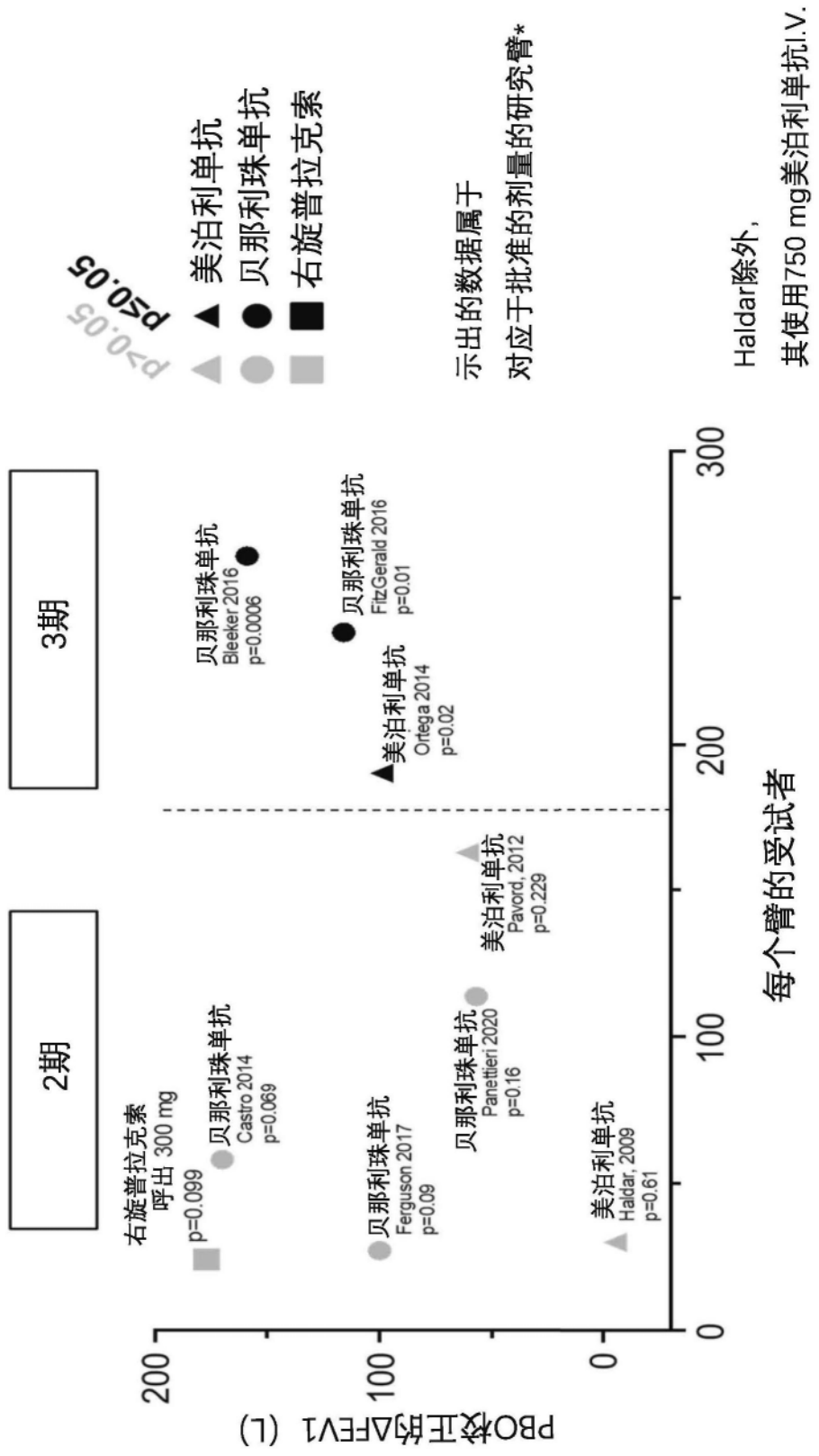

P≥0.05
P<0.05
美泊利单抗
贝那利珠单抗
右旋普拉克索
示出的数据属于
对应于批准的剂量的研究臂*
Haldar除外，
其使用750 mg美泊利单抗I.V.
2期
3期
右旋普拉克素
呼出 300 mg
p=0.099
贝那利珠单抗
Castro 2014
p=0.069
贝那利珠单抗
Ferguson 2017
p=0.09
贝那利珠单抗
Panettieri 2020
p=0.16
美泊利单抗
Haldar, 2009
p=0.61
美泊利单抗
Pavord, 2012
p=0.229
贝那利珠单抗
Bleeker 2016
p=0.0006
贝那利珠单抗
FitzGerald 2016
p=0.01
美泊利单抗
Ortega 2014
p=0.02
PBO校正的ΔFEV1 (L)
200
100
0
0
100
200
300
每个臂的受试者

图6

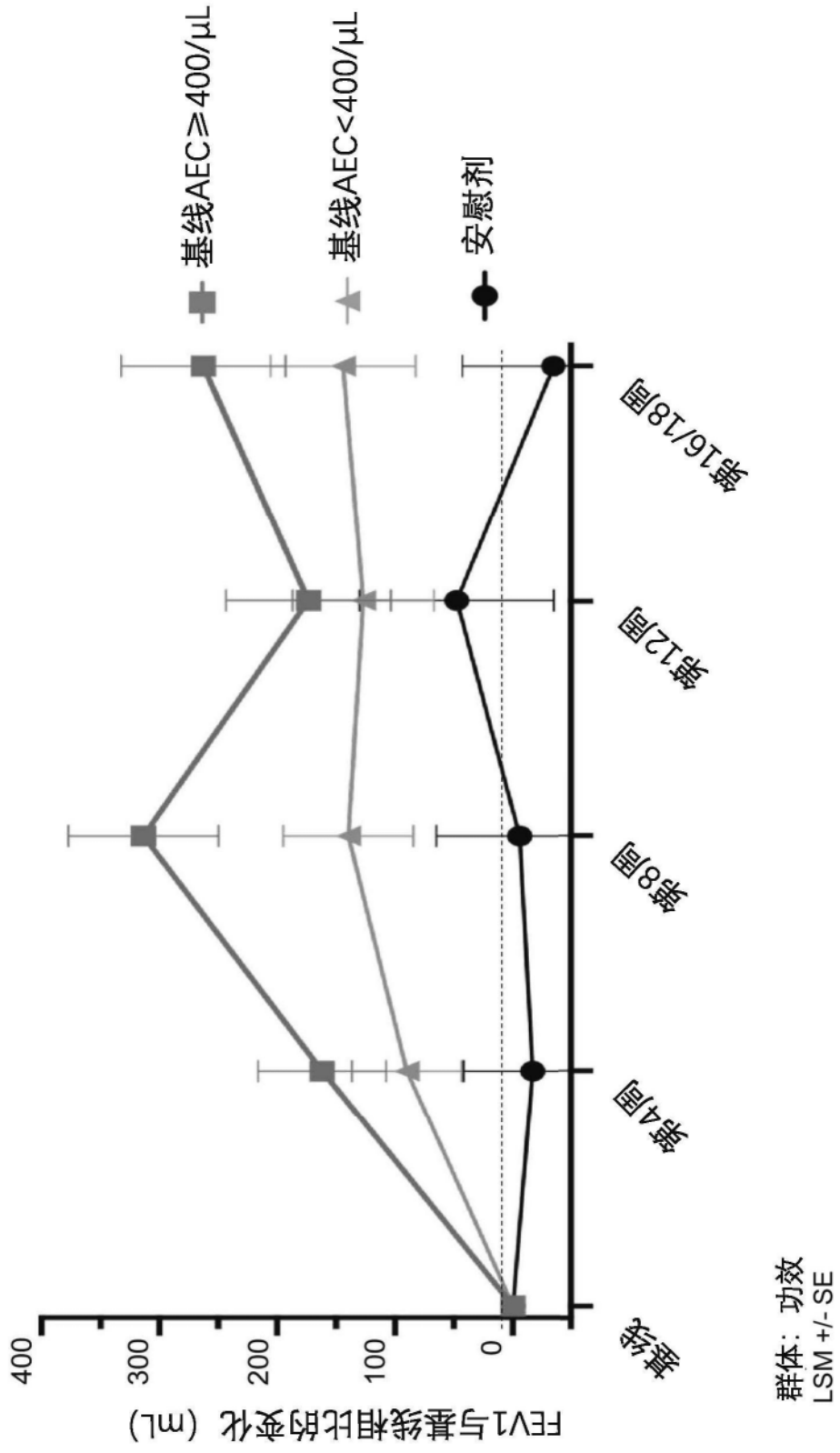

基线AEC≥400/μL
基线AEC<400/μL
安慰剂
FEV1与基线相比的变化 (mL)
400
300
200
100
0
基线
第4周
第8周
第12周
第16/18周
群体：功效
LSM +/- SE

图7

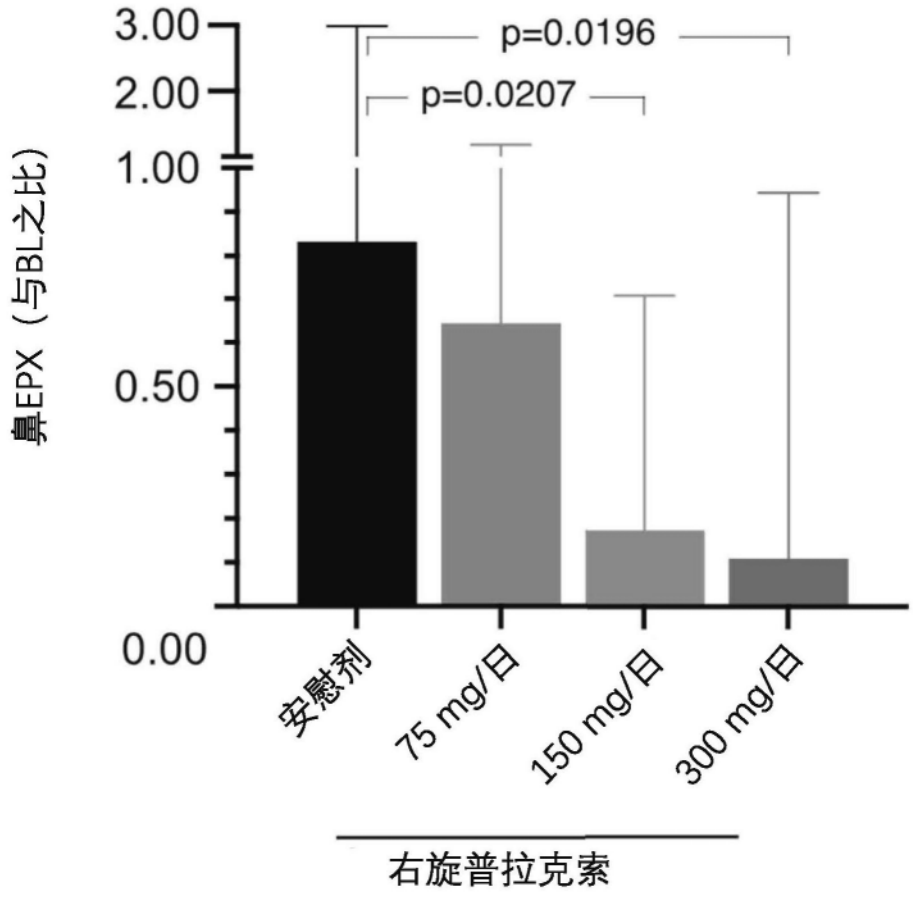

3.00
2.00
1.00
0.50
0.00
鼻EPX（与BL之比）
p=0.0196
p=0.0207
安慰剂
75 mg/日
150 mg/日
300 mg/日
右旋普拉克索

图8

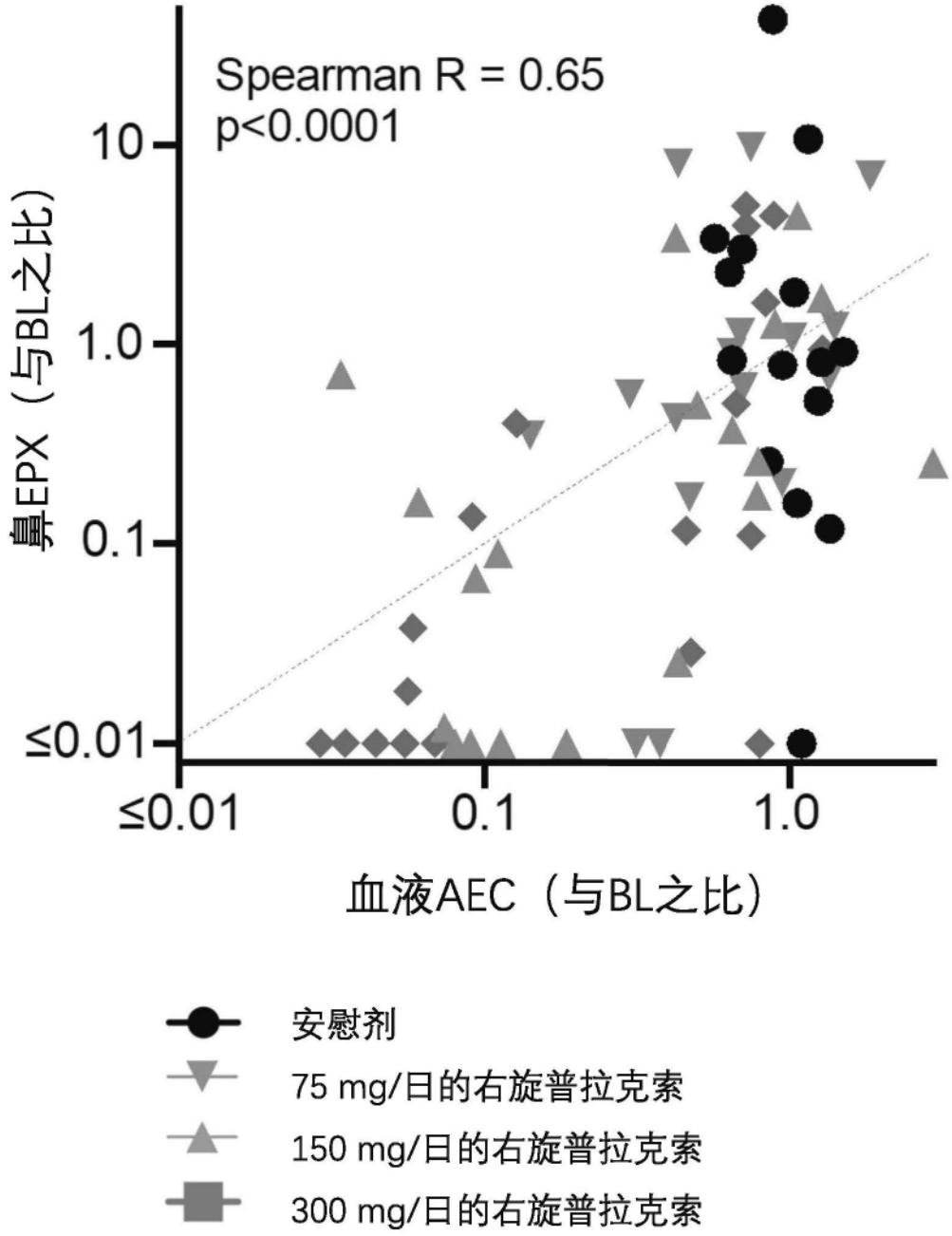

Spearman R = 0.65
p<0.0001
10
1.0
0.1
≤0.01
鼻EPX（与BL之比）
≤0.01
0.1
1.0
血液AEC（与BL之比）
安慰剂
75 mg/日的右旋普拉克索
150 mg/日的右旋普拉克索
300 mg/日的右旋普拉克索

图9

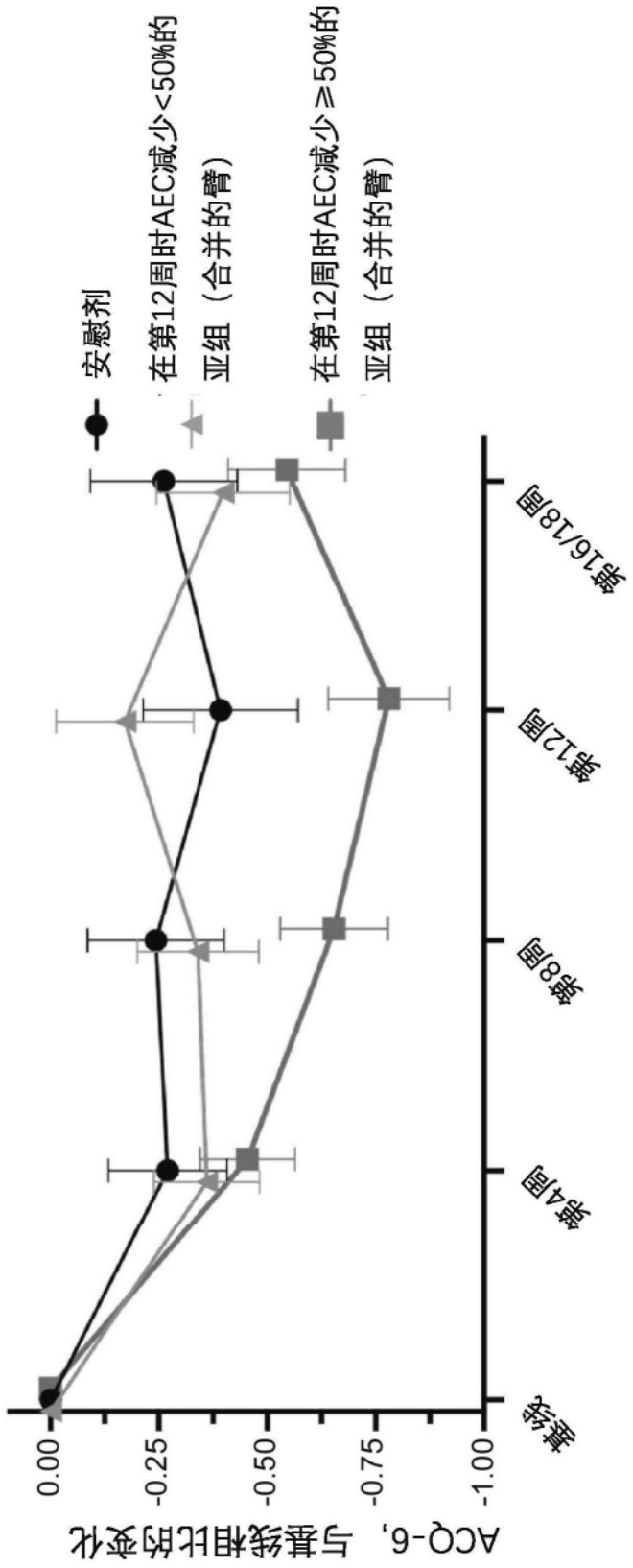

安慰剂
在第12周时AEC减少<50%的亚组（合并的臂）
在第12周时AEC减少≥50%的亚组（合并的臂）
基线
第4周
第8周
第12周
第16/18周
0.00
-0.25
-0.50
-0.75
-1.00
ACQ-6，与基线相比的变化

图10

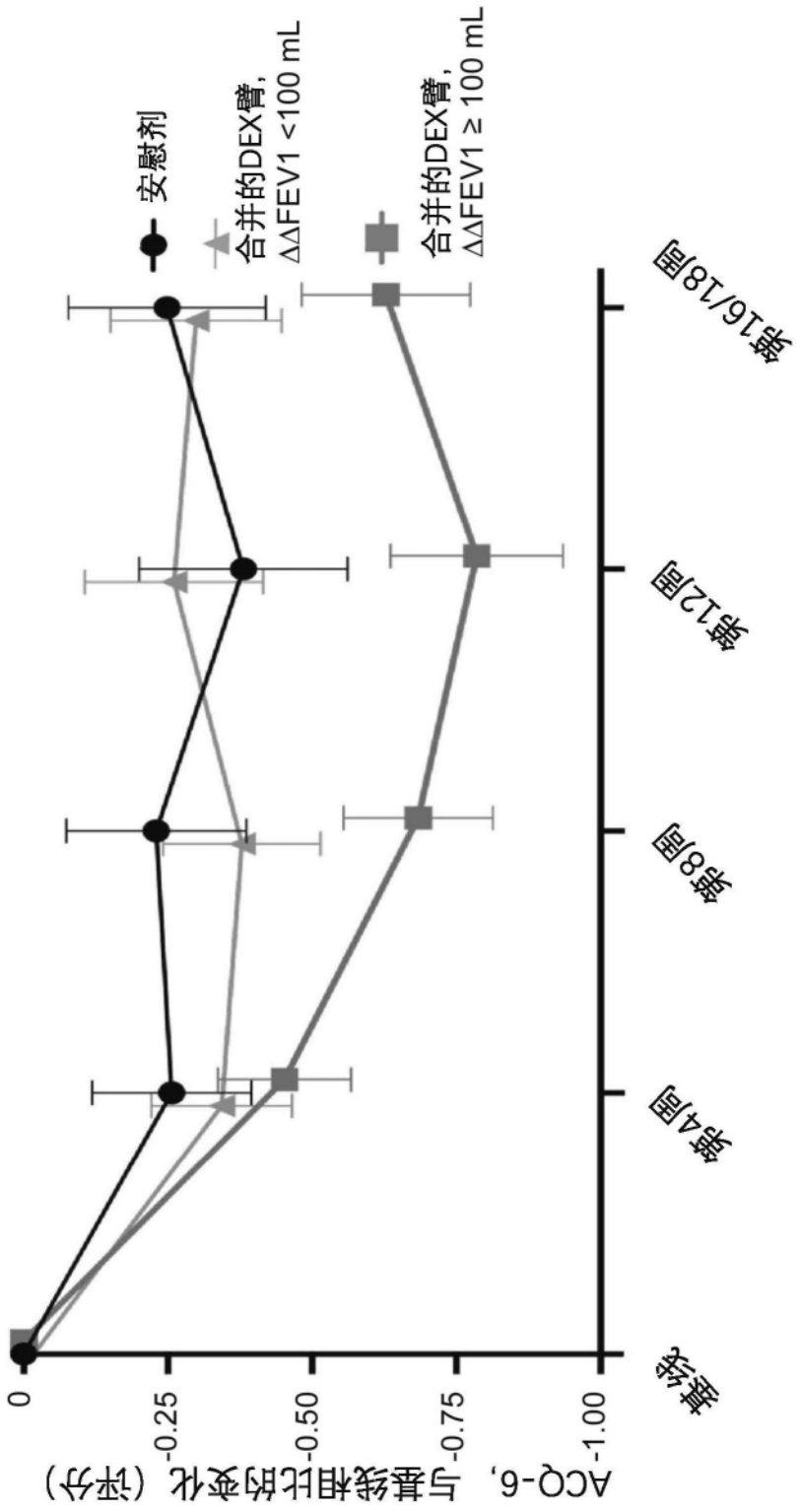

安慰剂
合并的DEX臂，
ΔΔFEV1 <100 mL
合并的DEX臂，
ΔΔFEV1 ≥ 100 mL
基线
第4周
第8周
第12周
第16/18周
0
-0.25
-0.50
-0.75
-1.00
ACQ-6，与基线相比的变化（评分）

图11