

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03802053. X

A61K 39/395

A61K 31/436

A61P 37/08

A61P 11/06

[43] 公开日 2005 年 5 月 4 日

[11] 公开号 CN 1612751A

[22] 申请日 2003. 1. 9 [21] 申请号 03802053. X

[30] 优先权

[32] 2002. 1. 9 [33] GB [31] 0200429. 9

[86] 国际申请 PCT/EP2003/000154 2003. 1. 9

[87] 国际公布 WO2003/057249 英 2003. 7. 17

[85] 进入国家阶段日期 2004. 7. 9

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 C·E·欧文 H·G·福克斯

C·沃克

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 3 页 说明书 20 页

[54] 发明名称 包括施用抗 IgE 抗体和抗过敏化合物、用于过敏性疾病的组合治疗

[57] 摘要

本发明涉及药物组合物，其包含抗 IgE 抗体和至少一种另外的抗过敏化合物，以及任选地至少一种可药用载体，所述抗过敏化合物选自抗炎剂、白三烯调节剂、支气管扩张剂、抗组胺剂、白介素拮抗剂、肥大细胞抑制剂和免疫治疗剂如 33 - 表氯，33 - 脱氧子囊霉素(匹美莫司)，其中活性成分以游离形式或以可药用盐形式存在，所述药物组合物用于同时、分别或相继使用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 药物组合物，其包含作为活性成分的抗 IgE 抗体和至少一种另外的抗过敏化合物以及任选地至少一种可药用载体，所述抗过敏化合物选自抗炎剂、白三烯调节剂、支气管扩张剂、抗组胺剂、白介素拮抗剂、肥大细胞抑制剂和免疫治疗剂，其中的活性成分以游离形式或可药用盐形式存在；该药物组合物用于同时、分别或相继使用。

2. 根据权利要求 1 的组合物，其中的抗 IgE 抗体和至少一种另外的抗过敏化合物被包含在单个药物制剂中。

3. 根据权利要求 1 或 2 的组合物，其中的抗 IgE 抗体为奥马佐单抗。

4. 根据权利要求 3 的组合物，其特征在于：奥马佐单抗的施用浓度取决于待治疗患者的基线 IgE 水平。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项的组合物，其特征在于：该组合包含另外的单克隆抗体。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项的组合物，其特征在于：该组合物包含至少一种免疫治疗剂作为另外的药学活性化合物。

7. 根据权利要求 6 的组合物，其特征在于：免疫治疗剂为大环内酯 T 细胞免疫调节剂或免疫抑制剂。

8. 根据权利要求 7 的组合物，其特征在于：大环内酯 T 细胞免疫调节剂或免疫抑制剂为结合 FKBP12 的钙调磷酸酶抑制剂或有丝分裂原活化的激酶调节剂或抑制剂。

9. 根据权利要求 8 的组合物，其特征在于：结合 FKBP12 的钙调磷酸酶抑制剂或有丝分裂原活化的激酶调节剂或抑制剂为子囊霉素或雷帕霉素。

10. 根据权利要求 9 的组合物，其特征在于：子囊霉素为 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项的组合物，其中的抗 IgE 抗体为奥马佐单抗，且免疫治疗剂为 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项的组合物，其中的抗 IgE 抗体和抗

过敏化合物以对过敏性疾病联合治疗有效的各个量存在。

13. 根据权利要求 12 的组合物，其中的抗 IgE 抗体和抗过敏化合物以对哮喘联合治疗有效的各个量存在。

14. 预防、延缓进展或治疗过敏性疾病的方法，包括向温血动物施用治疗有效量的根据权利要求 1 至 13 中任一项的组合物。

15. 治疗过敏性疾病的方法，包括向温血动物施用治疗有效量的抗 IgE 抗体和抗过敏化合物。

16. 根据权利要求 15 的治疗过敏性疾病的方法，其中抗 IgE 抗体为奥马佐单抗。

17. 根据权利要求 15 或 16 的治疗过敏性疾病的方法，其中抗过敏化合物包括免疫治疗剂。

18. 根据权利要求 17 的治疗过敏性疾病的方法，其中免疫治疗剂为大环内酯 T 细胞免疫调节剂或免疫抑制剂。

19. 根据权利要求 18 的治疗过敏性疾病的方法，其中大环内酯 T 细胞免疫调节剂或免疫抑制剂为结合 FKBP12 的钙调磷酸酶抑制剂或有丝分裂原活化的激酶调节剂或抑制剂。

20. 根据权利要求 19 的治疗过敏性疾病的方法，其中结合 FKBP12 的钙调磷酸酶抑制剂或有丝分裂原活化的激酶调节剂或抑制剂为子囊霉素或雷帕霉素。

21. 根据权利要求 20 的治疗过敏性疾病的方法，其中子囊霉素为 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)。

22. 根据权利要求 15 的治疗过敏性疾病的方法，其中抗 IgE 抗体为奥马佐单抗，且免疫治疗剂为 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)。

23. 治疗过敏性疾病的方法，其中抗 IgE 抗体和抗过敏化合物共同施用。

24. 治疗过敏性疾病的方法，其中奥马佐单抗和 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)共同施用。

25. 根据权利要求 23 的治疗过敏性疾病的方法，其中奥马佐单抗在 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)之前施用。

26. 根据权利要求 1 至 13 中任一项的组合物在药品中的用途。

27. 根据权利要求 1 至 13 中任一项的组合物在制备用于治疗患有过敏性疾病的温血动物的药物中的用途。

28. 根据权利要求 1 至 13 中任一项的组合物用于预防或治疗过敏性疾病的用途。

29. 奥马佐单抗和 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)在制备用于治疗患有过敏性疾病的温血动物的药物中的用途。

30. 抗过敏化合物在制备用于治疗处于奥马佐单抗治疗中的患者的药物中的用途。

31. 根据权利要求 30 的抗过敏化合物的用途, 其中抗过敏化合物为免疫治疗剂。

32. 根据权利要求 31 的抗过敏化合物的用途, 其中免疫治疗剂为大环内酯 T 细胞免疫调节剂或免疫抑制剂。

33. 根据权利要求 32 的抗过敏化合物的用途, 其中大环内酯 T 细胞免疫调节剂或免疫抑制剂为结合 FKBP12 的钙调磷酸酶抑制剂或有丝分裂原活化的激酶调节剂或抑制剂。

34. 根据权利要求 33 的抗过敏化合物的用途, 其中结合 FKBP12 的钙调磷酸酶抑制剂或有丝分裂原活化的激酶调节剂或抑制剂为子囊霉素或雷帕霉素。

35. 根据权利要求 34 的免疫治疗剂的用途, 其中子囊霉素为 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)

36. 一种药盒, 其包含作为活性剂的根据权利要求 1 至 13 中任一项的组合物, 以及用于其在预防、延缓进展或治疗过敏性疾病中同时、分别或相继使用的说明书。

包括施用抗 IgE 抗体和抗过敏化合物、用于过敏性疾病的组合治疗

发明背景

过敏性疾病治疗中通常接受的目标是提供症状的减轻、改善生活质量和预防急性和慢性并发症。过敏性疾病的治疗随着症状的严重性和类型而变化。短期目标包括减轻目前症状，而长期目标还包括避免将来发生过敏性反应。为了达到所述治疗目标，通常需要对患有过敏性疾病的患者给予药物治疗。例如，皮质类甾醇如地塞米松或泼尼松可减轻免疫反应并可用于减轻过敏性疾病的症状，抗组胺剂如苯海拉明可较好地减轻过敏性疾病的轻度至中度症状，而且肾上腺素可用于减轻呼吸道肿胀和其它威胁生命的过敏性疾病的症状。通常，避免过敏原对于长期治疗、特别是对于食物或药物的过敏性反应是重要的。并且，如果不能避免过敏原，偶尔会推荐进行脱敏(免疫治疗)。脱敏包括以不断增加的剂量定期注射过敏原。

例如，在过敏性哮喘中，治疗的目标是通过药物治疗控制症状。可以使用多种治疗过敏性哮喘的药物。这些药物包括各种化学和治疗类型的抗过敏化合物，如例如抗炎物质、白三烯抑制剂、支气管扩张剂、色甘酸钠和氨基茶碱或茶碱。患有轻度哮喘，即不经常发作的患者可根据需要使用支气管扩张剂，而患有严重哮喘，例如症状每周发作两次以上的患者应该用抗炎药物进行治疗，优选使用吸入式皮质类甾醇，此外还使用吸入式支气管扩张剂。急性严重哮喘需要医学评价并可能需要住院治疗、供氧和静脉内施用药物。

然而，通常仍然需要改进当前可使用的药物，以便更好地控制症状并改善潜在的疾病过程，以满足控制过敏性疾病的治疗难题。

发明概述

本发明提供了药物组合物，其包含抗 IgE 抗体和至少一种另外的抗过敏化合物以及任选地至少一种可药用载体，所述抗过敏化合物选自抗炎剂、白三烯调节剂、支气管扩张剂、抗组胺剂、白介素拮抗剂、肥大细胞抑制剂和免疫治疗剂如 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)的其中活性成分以游离形式或可药用盐形式存在，该药物组合物用于同时、分别或相继使用。

本发明还提供了用于预防、延缓进展或治疗过敏性疾病的方法，包括向温血动物施用治疗有效量的本发明的组合物。

此外，提供了治疗过敏性疾病的方法，包括向温血动物施用治疗有效量的抗 IgE 抗体和抗过敏化合物。

在本发明的另一方面，提供了本发明组合物在药品中的用途。

此外，提供了本发明组合物在制备用于治疗患有过敏性疾病的患者的药物中的用途。

另一方面，提供了一种药盒，包含作为活性剂的本发明组合物以及用于其在预防、延缓进展或治疗过敏性疾病中同时、分别或相继使用的说明书。

发明详述

本发明涉及一种组合，分别如组合制剂或药物组合物，其包含抗 IgE 抗体和至少一种另外的抗过敏化合物以及任选地至少一种可药用载体，所述抗过敏化合物选自抗炎剂、白三烯调节剂、支气管扩张剂、抗组胺剂、白介素拮抗剂、肥大细胞抑制剂和免疫治疗剂，其中活性成分以游离形式或以可药用盐形式存在，该组合用于同时、分别或相继使用，特别用于预防、延缓进展或治疗过敏性疾病，特别是过敏性哮喘、季节性过敏性鼻炎、常年性过敏性鼻炎和特应性皮炎，以及与过敏性疾病相关的疾病和病症。

上述抗 IgE 抗体和至少一种另外的抗过敏化合物可以独立给药或者通过使用具有不同量的组分的不同固定组合给药。这样，药盒的各部分可例如按时间顺序交错施用，即药盒的任何部分在不同时间点且以相等或不等

的时间间隔施用。优选地，所选择的时间间隔应使得各部分组合使用对所治疗疾病或病症的效果好于仅使用任何一种组分得到的效果。优选地，至少有一种有益效果，例如活性成分的效果相互增强、额外的有益效果、较少的副作用、非有效剂量的一种或每种活性成分的组合治疗效果，以及特别是抗 IgE 抗体分别和上述至少一种另外的化合物之间的协同作用，例如大于加合的效果。

本发明意义上的“抗 IgE 抗体”可以是任何抗 IgE 抗体的抗体，尤其是抗 IgE 抗体的 Fc 部分的抗体。优选地，抗 IgE 抗体是人源化的鼠抗体或完全的人源抗体。优选地，抗 IgE 抗体是一种非致敏的抗 IgE 抗体。因此，优选地，本发明的 IgE 抗体不会导致肥大细胞或嗜碱性粒细胞释放组胺。

本发明优选的抗 IgE 抗体是如下文进一步定义的名为奥马佐单抗 (Omalizumab, E25)、E26、CGP56901、CGP51901 的抗体或它们的片段和衍生物。最优选地，抗 IgE 抗体是奥马佐单抗，其也称为“E25”。另一种尤其优选的抗 IgE 抗体是如下文进一步定义的名为“E26”的抗体。

通常，抗 IgE 抗体在现有文献中述及，并且在国际申请 WO 93/04173 和 WO 99/01556 中有更详细的描述。例如，WO 99/01556 在图 12 和序列 ID No.13-14 中具体描述了奥马佐单抗。在 WO 99/01556 中描述了含有 E26 序列的抗体分子，并且根据图 12-15，这些分子选自 F(ab)片段(序列 ID Nos. 19-20)、sFv 片段(序列 ID No. 22)和 F(ab)'₂ 片段(序列 Nos. 24-25)。在本发明中，应相应地对术语 E25 和 E26 进行理解。

本发明还包括美国专利 US6,066,718、US6,072,035 和 US5,958,708 中具体描述的抗体。

美国专利 5,449,760 概括描述了与可溶性 IgE 结合但不与 B 细胞或嗜碱性粒细胞表面上的 IgE 结合的抗 IgE 抗体。这类抗体与可溶性 IgE 结合并通过例如阻断 IgE 受体结合位点、阻断抗原结合位点和/或彻底从循环中除去 IgE 而抑制 IgE 的活性。其它抗 IgE 抗体和由抗 IgE 抗体衍生的 IgE 结合片段在美国专利 5,656,372 中述及。美国专利 5,543,144 描述了与可溶

性 IgE 和表达 IgE 的 B 细胞上的膜结合 IgE 结合但不与嗜碱性粒细胞结合的 IgE 结合的抗 IgE 抗体。

本发明的“抗过敏化合物”可选自(1)抗炎剂、(2)白三烯调节剂、(3)支气管扩张剂、(4)抗组胺剂、(5)白介素拮抗剂、(6)肥大细胞抑制剂和(7)免疫治疗剂。

此处所用术语“抗炎剂”包括可用于治疗过敏性疾病的甾类和非甾类活性剂。本发明优选的抗炎剂为皮质类甾醇，尤其是“吸入式皮质类甾醇”。具体地，本发明意义上的抗炎剂可选自：

- 吸入式皮质类甾醇，如丙酸倍氯米松、氟尼缩松、氟羟泼尼松龙、布地奈德、氟替卡松 (FloventTM)、地塞米松；
- 静脉内皮质类甾醇，如泼尼松、甲基氢化泼尼松、氢化可的松。

其它有用的抗炎药是趋化因子受体例如 CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9 和 CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5 的其它拮抗剂，尤其是受体 CCR2、CCR3、CCR4 和 CCR8 的拮抗剂。实例为 Schering-Plough 的拮抗剂 SC-351125、SCH-55700 和 SCH-D，Takeda 的拮抗剂如氯化 N-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-铵(TAK-770)，和 US6166037(尤其是权利要求 18 和 19)、WO00/66558 (尤其是权利要求 8)和 WO00/66559(尤其是权利要求 9)中描述的 CCR-5 拮抗剂。还包括磷酸二酯酶(PED4)抑制剂如 Cilomilast(ArifloTM)、Roflumilast(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough) 和 PD189659(Parke-Davis)。

此处所用术语“白三烯调节剂”包括优选的白三烯功能拮抗剂。这些化合物可以靶定参与相关的白三烯通路的受体或其它参与白三烯的生成或清除的酶。具体地，本发明意义上的白三烯调节剂可选自：

- LTD4 受体激动剂类，如扎鲁司特(Zafirlukast, AccolateTM)或孟鲁司特(Montelukast, SingulairTM)，

- 5-脂氧化酶抑制剂类，如 Zileuton(ZyfloTM),
- LTB4 拮抗剂类，如 US5451700 中描述的 LTB4 拮抗剂。

此处所用术语“支气管扩张剂”包括短效(持续短时间)或长效(持续长时间)支气管扩张剂。它们包括例如抗胆碱能或抗毒蕈碱剂，如异丙托溴铵(AtroventTM)、溴乙东莨菪碱、噻托溴铵(tiotropium bromide)、氨茶碱、胆茶碱、茶碱(AerolateTM)和优选地， $\beta 2$ 肾上腺素能激动剂。

本发明意义上的“ $\beta 2$ 肾上腺素能激动剂”可选自：

- 长效 $\beta 2$ 激动剂，如福莫特罗或沙美特罗，
- 短效 $\beta 2$ 激动剂，如沙丁胺醇、比托特罗、肾上腺素、非诺特罗、异他林、异丙肾上腺素、间羟异丙肾上腺素、吡布特罗、丙卡特罗和特布他林。

此处所用术语“抗组胺剂”包括减少组胺释放的化合物以及阻断组胺功能的化合物。优选的组合伙伴是非镇静抗组胺剂。具体地，本发明意义上的抗组胺剂可选自氯雷他定(ClaritinTM)、地氯雷他定(desloratidine, NeoClaritinTM)、西替利嗪(ZyrtecTM)、左旋西替利嗪(XyzalTM)、阿斯咪唑(HismanalTM)、去甲阿斯咪唑、对乙酰氨基酚、氯马斯汀、异丙嗪、苯海拉明和非索那定。

此处所用术语“白介素拮抗剂”包括抗靶标的中和单克隆抗体，这些靶标包括 IL-4、IL-5、IL-8、IL-9、IL-13、ICAM-1、IL-17、IL-1 及其变体、MCP-1 和嗜酸细胞活化趋化因子(eotaxin)。具体地，本发明意义上的白介素拮抗剂可选自 ABX-IL8(抗-IL8 抗体)、SB 240683(抗-IL4 抗体)、SB 203580(抗-IL1 抗体)、Mepolizumab(抗-IL-5 抗体)和 SCH 55700(抗-IL5 抗体)。

此外，白介素拮抗剂还包括可溶性受体拮抗剂和/或融合蛋白。优选的实例具体为抗 IL-4、IL-13 和 IL-17 的可溶性受体拮抗剂和/或融合蛋白。本发明意义上的白介素抗体还包括所谓的突变蛋白抗体，包括来自 Bayer 的抗 IL-4 的 BAY 169996。因此，本发明意义上的白介素拮抗剂也可选自可溶性 IL-4 受体(NuvanceTM)、白介素-13 IgGFc 融合蛋白和可溶性 IL-1

受体 I 和 II 型。

本发明意义上的“肥大细胞抑制剂”可选自色甘酸药物(色甘酸和色甘酸钠)(IntalTM)、Nedocromil(TiladeTM)和氮革斯丁(AstelTM, OptivarTM)。

此处所用术语“免疫治疗剂”包括本领域中公知的标准免疫治疗手段,也包括免疫偏离手段如用免疫调节剂治疗。具体地,本发明意义上的免疫治疗剂可选自免疫原性肽(例如 CatPAD(Heska)、DNA 疫苗(例如 Dynavax Amb a1 免疫刺激寡脱氧核糖核苷酸缀合物(AIC)、CpG 核苷酸)和 SRL172(SR Pharma)。

合适的免疫调节剂为例如大环内酯 T 细胞免疫调节剂或免疫抑制剂。此处应将大环内酯 T 细胞免疫调节剂或免疫抑制剂理解为具有包括内酯或内酰胺部分的大环化合物结构的 T 细胞免疫调节剂或 T 细胞免疫抑制剂。尽管其优选具有至少某些 T 细胞免疫调节或免疫抑制活性,其还可同时或主要显示其它药学性质,如抗炎活性。大环内酯 T 细胞免疫调节剂或免疫抑制剂的一个优选的实例为结合 FKBP12 的钙调磷酸酶抑制剂或有丝分裂原活化的激酶调节剂或抑制剂,尤其是子囊霉素或雷帕霉素。其优选为子囊霉素。尽管所述大环内酯优选具有至少某些调节或抑制钙调磷酸酶或有丝分裂原活化的激酶的活性,其也可同时或主要显示其它药学性质,如抗炎活性。其优选为相对于其它相同结构类型的成员具有相当长效活性的化合物例如子囊霉素,例如其被缓慢代谢降解为无活性产物。子囊霉素或雷帕霉素应该被理解为子囊霉素或雷帕霉素本身或者它们的衍生物。衍生物应被理解为母体化合物的拮抗剂、激动剂或类似物,其保留了母体化合物的基本结构并调节至少一种母体化合物的生物学、例如免疫学性质。

合适的子囊霉素为例如如 EP 184162、EP 315978、EP 323042、EP 423714、EP 427680、EP 465426、EP 474126、WO 91/13889、WO 91/19495、EP 484936、EP 523088、EP 532089、EP 569337、EP 626385、WO 93/5059 和 WO 97/8182 中所述;

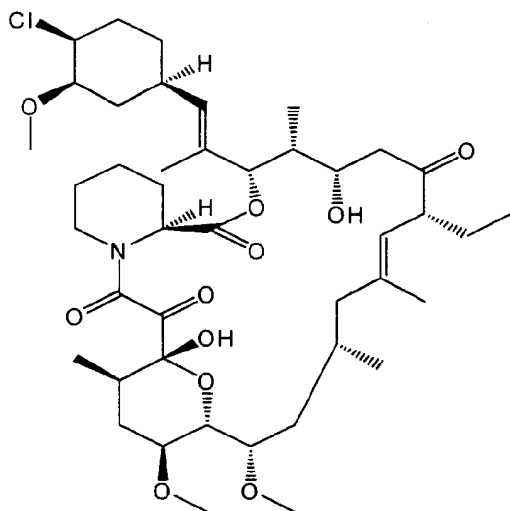
尤其是:

- 子囊霉素;

- 藤霉素(FK506; Prograf[®]);
- 咪唑基甲氧基子囊霉素(WO 97/8182 的实施例 1 并作为式 I 化合物);
- 32-O-(1-羟基乙基吡啶-5-基)子囊霉素(L-732531)(Transplantation 65 [1998] 10-18,18-26, 第 11 页, 图 1; 和
- (32-脱氧,32-表-N1-四唑基)子囊霉素(ABT-281)(J.Invest.Dermatol. 12 [1999]729-738, 第 730 页, 图 1);

优选地:

- {1R,5Z,9S,12S-[1E-(1R,3R,4R)],13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}-17-乙基-1,14-二羟基-12-[2-(4-羟基-3-甲氧基环己基)-1-甲基乙烯基]-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧杂-4-氮杂三环[22.3.1.0(4,9)]二十八碳-5,18-二烯-2,3,10,16-四酮(EP 626385 中实施例 8), 以下称为“5,6-脱氢子囊霉素”;
- {[1E-(1R,3R,4R)]1R,4S,5R,6S,9R,10E,13S,15S,16R,17S,19S,20S}-9-乙基-6,16,20-三羟基-4-[2-(4-羟基-3-甲氧基环己基)-1-甲基乙烯基]-15,17-二甲氧基-5,11,13,19-四甲基-3-氧杂-22-氮杂三环[18.6.1.0(1,22)]二十七碳-10-烯-2,8,21,27-四酮(EP 569337 中实施例 61d 和 71), 以下称为“ASD 732”;
- 和
- 匹美莫司(pimecrolimus)(INN 推荐)(ASM981; Elidel[™]), 即式 I 的 {[1E-(1R,3R,4S)]1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}-12-[2-(4-氟-3-甲氧基环己基)-1-甲基乙烯基]-17-乙基-1,14-二羟基-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧杂-4-氮杂三环[22.3.1.0(4,9)]二十八碳-18-烯-2,3,10,16-四酮(EP 427680 中实施例 66a),



以下称为“33-表氯,33-脱氧子囊霉素”。

适宜的雷帕霉素例如如 USP 3'929'992、WO 94/9010 和 USP 5'258'389 中所述，优选西罗莫司(sirolimus)(雷帕霉素；Rapamune[®])和依维莫司(everolimus)(RAD001；Certican[®])。

适宜的免疫调节剂的一个实例在实施例 2 中给出。从而，本发明优选的实施方案包括大环内酯 T 细胞免疫调节剂或免疫抑制剂。在一个实施方案中，大环内酯 T 细胞免疫调节剂或免疫抑制剂为结合 FKBP12 的钙调磷酸酶抑制剂或有丝分裂原活化的激酶调节剂或抑制剂，尤其是子囊霉素或雷帕霉素。优选其为子囊霉素，如 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)。

通过编号、通用名或商用名鉴定的活性剂的结构可以从现行版的标准概要“默克索引”或“临床医生案头参考(PDR)”或从数据库例如 Patent International(例如 IMS World Publication)得到。其相应内容在此引入作为参考。本领域的技术人员完全能够鉴定活性剂，并基于这些参考文献同样可以制备活性剂，并在体外或体内标准试验模型中试验这些活性剂的药理学适应症和性质。

应该理解的是：在方法的讨论中，对活性成分的指代也包括可药用盐。如果这些活性成分具有例如至少一个碱性中心，则它们可形成酸加成盐。如果需要，也可以形成具有额外存在的碱性中心的相应酸加成盐。具有酸

性基团(例如 COOH)的活性成分也可以与碱形成盐。活性成分或其可药用盐还可以以水合物的形式使用或者包括其它用于结晶的溶剂。

包含抗 IgE 抗体如例如奥马佐单抗和至少一种选自抗炎剂、白三烯调节剂、支气管扩张剂、抗组胺剂、白介素拮抗剂、肥大细胞抑制剂和免疫治疗剂的另外的化合物的组合以下将被称为“本发明的组合”，其中的活性成分如 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)以游离形式或如果存在至少一个成盐基团以可药用盐形式存在。

本发明的组合适于预防过敏性反应以及治疗预先存在的过敏性病症。

此处所用术语“治疗”包括减轻疾病的一种或多种症状、削弱疾病的程度、稳定疾病、延迟或减慢疾病进展、改善或缓和疾病，以及部分或完全缓解。

术语“温血动物”或“哺乳动物”包括人。

术语“预防”指向健康患者预防性施用所述组合，以防止此处所述疾病和病症的爆发。此外，术语“预防”指向处于待治疗过敏性疾病前期的患者预防性施用这种组合。

此处所用术语“延缓进展”指向处于待治疗过敏性疾病前期的患者施用所述组合，在所述患者中诊断出相应疾病的前期形式(preform)。

术语“过敏性疾病”应根据其在药学领域中的含义理解。具体地，本发明意义上的过敏性疾病包括以对抗原具有过敏性和/或特应性免疫学反应为特征的疾病，该疾病导致患有过敏性疾病患者的过敏性和/或特应性症状。术语“过敏性疾病”尤其包括以循环 IgE 水平升高为特征的疾病。过敏性疾病的特征通常是生成抗原特异性 IgE 和该 IgE 抗体所致的效果。如本领域中所熟知，IgE 与肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的 IgE 受体结合。在后来暴露于被 IgE 所识别的抗原时，抗原与肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的 IgE 交联，导致这些细胞脱粒。

过敏性疾病的优选实例是过敏性哮喘、过敏性鼻炎如季节性过敏性鼻炎和常年性过敏性鼻炎，以及特应性皮炎。

作为临床疾病的过敏性哮喘的特征是气道炎症、可逆性气道阻塞以及

称为超反应性的敏感性增加。对气流的阻塞是通过一秒内用力呼气量(FEV₁)的减少而测量，其是通过与基线肺活量测定相比较得到。气道的高反应性通过 FEV₁ 应答极低水平的组胺或醋甲胆碱的降低来识别。高反应性可因气道暴露于过敏原而加重。过敏试验可有助于鉴定患有持续性哮喘的患者中的过敏原。常见过敏原包括宠物毛屑、尘螨、蟑螂过敏原、霉和花粉。常见呼吸刺激物包括烟草的烟、污染和燃烧木材或气体的烟雾。

过敏性鼻炎是一种临床疾病，其特征是鼻塞、流涕、喷嚏和瘙痒。这些症状的严重性可因年份而异，偶尔会自行缓解。因此，过敏性鼻炎通过症状是否在特定季节发生(SAR 或季节性过敏性鼻炎)或全年发生(PAR 或常年性过敏性鼻炎)而分类。季节性过敏性鼻炎通常由依赖风进行交叉授粉的植物如草、树、杂草和霉菌孢子的花粉导致。如果未对过敏性鼻炎进行治疗或者治疗不足，那么可导致严重的并发症如鼻息肉、复发性鼻窦炎、复发性耳感染和听力丧失。社会心理学影响可包括工作或学习缺勤、表现差、食欲不良、不适和慢性疲劳。

特应性皮炎是一种涉及皮肤内的过敏性反应的皮肤病，其特征是炎症、瘙痒和脱皮。特应性皮炎可以以幼年或成年形式发生。通常存在哮喘、枯草热、湿疹、银屑病或其它过敏性疾病或过敏性相关疾病的家族史。在成人中，其通常是慢性病症。神经性皮炎也是特应性皮炎的一种形式。其特征是自身持续性搔-痒循环。尽管在紧张时症状增加，但是也存在神经纤维的生理变化。过敏反应在皮肤中发生，导致慢性炎症。

过敏性疾病和相关疾病或病症的性质是多因素的。在某些情况下，可以将具有不同作用机理的药物组合。然而，仅仅考虑具有不同作用模式但作用于类似领域的药物的任何组合未必可得到具有有益效果的组合。

更令人惊讶的是这样的发现：与仅施用本发明组合中所用药物活性成分之一的单一治疗相比，本发明组合的组合施用导致有益的、特别是协同的治疗效果和/或组合治疗导致的其它益处，如惊人的功效延长、更宽范围的治疗性治疗和对与过敏性哮喘或季节性过敏性鼻炎相关的疾病和病症的惊人的有益效果。

因此,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗 IgE 抗体如例如奥马佐单抗以及至少一种另外的化合物,选自抗炎剂、白三烯调节剂、支气管扩张剂、抗组胺剂、白介素拮抗剂、肥大细胞抑制剂和免疫治疗剂,或如果可能的话这些化合物的可药用盐。

优选地,至少一种选自上组的另外的药理学活性化合物为单克隆抗体,如抗白介素抗体或免疫治疗剂。抗体和疫苗尤其适合于以用于肠胃外、尤其是皮下施用的固定组合施用。

一种尤其优选的药物组合物包含抗 IgE 抗体如例如奥马佐单抗和大环内酯 T 细胞免疫调节剂或免疫抑制剂如例如 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)的组合。

用奥马佐单抗的治疗可分别在用本发明的抗过敏化合物治疗之前、期间或同时开始。

应该理解的是:依照本发明治疗的过敏性疾病如过敏性哮喘或季节性过敏性鼻炎的疾病症状的任何统计学显著的减弱都处于本发明范围内。

在实际使用中,根据常规制药混合技术可将抗过敏化合物或其组合作为活性成分与药用载体紧密混合。载体可采取多种形式,这取决于施用所需的制剂形式,例如口服或肠胃外(包括静脉内)。在制备口服剂量形式的组合物时,可以使用任何常用的药用介质,或者对于口服固体制剂如例如粉剂、胶囊剂和片剂,可以使用载体、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等,固体口服制剂优于液体制剂。片剂和胶囊剂由于易于施用而代表了最有利的口服剂量单位形式,在这种情况下显然使用了固体药用载体。

术语“施用”也包括使用可在体内转化为选择性抗过敏药物的任何抗过敏药物的前药。因此,应该将本发明理解为包括所有同时或交替治疗的这些方案,并且术语“施用”也应作相应理解。

本发明的另一方面为包含本发明组合的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于预防、延缓进展或治疗过敏性疾病,尤其是过敏性哮喘或季节性过敏性鼻炎或与过敏性疾病相关的疾病或病症。

还提供了预防、延缓进展或治疗过敏性疾病的方法和用于预防、延缓

进展或治疗过敏性疾病的药物组合物。所述治疗包括向需要这种治疗的患者施用包含药用载体和治疗有效量的本发明组合的药物组合物。

本发明的另一方面是治疗患有过敏性疾病、尤其是过敏性哮喘(AA)、季节性过敏性鼻炎(SAR)、常年性过敏性鼻炎(PAR)和特应性皮炎(AD)或与过敏性疾病相关的疾病或病症的温血动物、特别是人的方法，包括向所述动物同时或以任何顺序相继、分别或以固定组合施用对过敏性疾病联合治疗有效量的本发明的组合，其中活性成分也可以以其可药用盐形式存在。

本发明尤其涉及药盒或商业包装，包含联合治疗有效量的本发明组合以及其用于治疗过敏性疾病、尤其是过敏性哮喘(AA)、季节性过敏性鼻炎(SAR)、常年性过敏性鼻炎(PAR)和特应性皮炎(AD)或与过敏性疾病相关的疾病或病症的说明书。

组合治疗中所用的每种活性成分的治疗有效剂量可因所用的特定化合物或药物组合物、施用模式、所治疗病症、所治疗病症的严重性、温血动物的种类、体重、性别、饮食和年龄而异。因此，采用本发明化合物的剂量方案是根据各种因素进行选择的，这些因素包括施用途径和患者的肾和肝功能。普通内科医生、临床医生或兽医可容易地确定并开具预防、逆转或阻止病症进展所需的药物有效量。最精确地获得产生功效而无毒性的药物浓度需要基于药物到达目标位点的动力学的方案。这包括对药物的分布、平衡和清除的考察。所以，可以调节如下文所述的本发明组合的任何单个组分的给药方案，即剂量水平和给药频率，以提供最佳的治疗响应。

通常，用于治疗过敏性疾病、尤其是过敏性哮喘(AA)、季节性过敏性鼻炎(SAR)、常年性过敏性鼻炎(PAR)和特应性皮炎(AD)或与过敏性疾病相关的疾病或病症中施用的奥马佐单抗和 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)的协同有效量例如根据表 3 的奥马佐单抗的量，以及组合或共同施用(co-administration)的多达约 2mg/kg/天的 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)的量，例如约 0.01mg/kg/天至约 2mg/kg/天，优选约 0.5mg/kg/天。从而，共同施用的这些化合物的适宜的单位剂量形式可例如含有 125mg 至约 375mg 的奥马佐单抗和约 0.5mg 至约 100mg、优选约 3mg 至约 30mg 的

33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)。施用的日剂量可以以单剂施用,但也可以分为两个、三个或四个剂量。对于全身性施用如皮下(s.c)或静脉内(i.v)施用,有效剂量低于经口施用所需的剂量,例如其可以是口服剂量的约 1/5。

“共同施用”是指在相同载体或分别的载体中一起施用本发明组合物的各组分。所述化合物可以作为固定组合施用或者以分别的剂量形式施用。所述化合物也可以在基本相同的时间例如 15 分钟或更少的时间内、在相同载体中或分别的载体中施用。或者,可在施用 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)前施用奥马佐单抗,例如在接受 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)前 4 或 2 周、或仅仅 3 天、或近至约 15 分钟前施用。已经接受奥马佐单抗治疗的患者可在奥马佐单抗治疗间隔内如例如实施例 1 和表 3 所述的 2 周或 4 周间隔内的任何时间接受 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)。

应该理解的是:单一剂量的各个剂量形式所含的一种或多种活性成分的单位含量自身不必构成有效量,因为可通过施用多个剂量单位达到必需的有有效量。

通过参考下面的实施例可以更充分地理解本发明。然而,不应将这些实施例理解为是对本发明范围的限制。

实施例

通过成熟的试验模型且特别是此处所述的那些试验模型可显示:本发组合可导致对过敏性疾病、尤其是过敏性哮喘、季节性过敏性鼻炎、常年性过敏性鼻炎和特应性皮炎以及与过敏性疾病相关的疾病和病症的更有效的预防或优选治疗。

相关领域的技术人员完全能够选择相关体外或动物试验模型以评估上下文指出的治疗适应症和有益效果。通常相关领域技术人员可进行相关的临床研究以评估上下文指出的治疗适应症和有益效果。例如,待试组合物或组合的抗 IgE 抗体可不必与不同与灵长类动物和人的小型哺乳动物的 IgE 进行交叉反应。

实施例 1

临床研究

临床研究证明了例如本发明组合的协同作用。对本申请中定义的过敏性疾病和与过敏性疾病相关的病症的有益效果可直接通过这些研究的结果或通过本领域技术人员公知的研究设计的变化来确定。

这些研究尤其适于评价用抗 IgE 抗体如例如奥马佐单抗和此处所提及的其它活性成分的单一治疗与本发明组合相对例如恶化速率、症状控制、伴随用药或过敏性疾病的其它相关功能参数如例如肺功能的效果。游离 IgE 的测量也可作为疗效的标记。各研究的长短取决于待试的组合，在许多情况下可能需要持续至少 16 周。

在患有过敏性哮喘的受试对象中进行临床双盲随机化的平行组研究以评价与组合伙伴一起施用的抗 IgE 抗体的功效的实施例

选择诊断为过敏性哮喘的受试对象进行这些试验。在该研究中以用安慰剂所获得的对照确定了解救药物摄入(如抗组胺药和皮质类甾醇)减少和/或临床症状减轻的效果。

功效参数评分为每日症状评分的平均值和中值，每日症状评分是基于患者的每日临床症状评价计算。症状被分为 7 类(鼻塞、流涕、鼻痒、喷嚏和眼睛发痒、流泪、红眼)。每一类可评为 0-3 分(无-轻度-中度-重度)。所给出的每日解救用药评分为：无用药：0；局部施用抗组胺剂：1；全身施用抗组胺剂：2；口服或局部施用皮质类甾醇：3。仅评价每天的最高评分。

主要结果变量为症状量(symptom load)(平均每日症状评分加平均每日解救用药评分)。所测量的次级临床功效变量为：症状评分(每日症状评分的平均值)、解救用药评分(在整个花粉季节中每日解救用药评分的平均值)、解救和/或伴随用药的天数比例、研究者对治疗耐受性的整体评价。安全性评价包括监测和记录所有不良事件和严重不良事件、血液学、血清化学和尿液实验室评价。

在开始 16-24 周的双盲治疗前，向受试对象施用 4 周抗 IgE 抗体如例

如奥马佐单抗、配对安慰剂和与组合伙伴配对的安慰剂(I期)。然后将受试对象分为4个治疗组进行如表1中描述的16-24周的双盲研究(II期)。每个治疗组中随机分配约50至250名受试对象。每个受试对象的总研究时间、包括导入期(run-in period)可为例如20-28周。可用本领域公知的方法进行统计分析。

表1: 双盲研究的治疗组

1.)抗 IgE 抗体* + 组合伙伴安慰剂
2.)抗 IgE 抗体 安慰剂* + 组合伙伴
3.)抗 IgE 抗体* + 组合伙伴
4.)抗 IgE 抗体 安慰剂* + 组合伙伴安慰剂

*皮下施用

在抗 IgE 抗体为奥马佐单抗的临床研究中，选择以下施用和剂量方案：

所提供的奥马佐单抗为无菌冻干制剂，可重构至奥马佐单抗终浓度为125mg/ml。每个10 ml小瓶含有208mg rhuMAb-E25。奥马佐单抗必须在(2°C-8°C)冰箱保存，直至向受试对象施用时，勿冷冻。每个小瓶用1.3ml 无菌注射用水(SWI)重构，将内容物轻轻旋动30秒，然后静置长达5分钟以溶解。然后吸取1.2 ml以递送150mg rhuMAb-E25。该制剂不含防腐剂并且仅用于单剂量施用。

重构后，基于基线 IgE 水平使随机分配接受奥马佐单抗的患者接受盲试药物。相应的安慰剂组基于 IgE 水平接受安慰剂。

使用一次性25号针和一次性塑料结核菌素型注射器施用奥马佐单抗。在右臂的三角肌区进行注射。或者，如果医学上显著的原因使得不能在三角肌区施用，则可在右股进行注射。注射于皮下施用。

奥马佐单抗剂量基于基线游离血清 IgE 水平，该剂量设计用于抑制游离血清 IgE 至低于25ng/ml的水平。例如，在患有哮喘的患者中，可每2或4周皮下施用150-375mg 奥马佐单抗(见表2和3的给药方案)。

表 2: 奥马佐单抗给药方案/每剂(mg)注射数

剂量(mg)	注射数	注射体积(mL)
150	1	1.2
225	2	1.8(1.2+0.6)
300	2	2.4(1.2+1.2)
375	3	3.0(1.2+1.2+0.6)

根据表 3 所示方案, 奥马佐单抗的剂量基于患者的体重和治疗前所测量的其总血清 IgE 水平。

表 3: 奥马佐单抗剂量, SQ 施用

基 线 IgE(IU/mL)	每剂毫克数(mg)						给药频率
	体重(kg)						
	20-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-90	
>30-100	150	150	150	150	150	150	Q4wk
>100-200	150	150	300	300	300	300	
>200-300	150	300	300	300	225	225	Q2wk
>300-400	300	300	225	225	225	300	
>400-500	300	225	225	300	300	375	
>500-600	300	225	300	300	375		不给药
>600-700	225	225	300	375			
>700-800	225	300	375				
>800-900	225	300	375				
>900-1000	300	375					
>1000-1100	300	375					
>1100-1200	300						
>1200-1300	375						

如果剂量使得一次随访注射施用的体积太大，则可采取每 2 周的方案 (Q2wk)。

SAR 给药：对于 SAR，可每 3 或 4 周皮下施用奥马佐单抗 300mg。这导致每 4 周 300 或 400mg 的固定剂量。给药频率通过治疗开始前测量的基线血清总 IgE 水平(IU/mL)确定(表 4)。在已知患有 SAR 的患者中，奥马佐单抗治疗可于预期的花粉季节开始前 2 周开始。

表 4: 成人和儿童(6 岁或以上)的奥马佐单抗剂量，SQ 施用，以 SAR 为例

基线血清 IgE(IU/mL)	mg/剂	给药频率
30-150	300	每 4 周
150-700	300	每 3 周

所有试验均遵循 GLP(最佳实验室管理规范，Good Laboratory Practice)原则、按照本领域公知的方法进行。

可对上述各项研究参数进行修饰，例如以便优化此处提及的特定疾病或适应症的剂量、以解决研究中的耐受性问题或以较少的努力获得相似或相同的结果。例如，在这类临床试验中可涉及不同的受试对象群，可以改变安慰剂导入期(I 期)的期限，即其可延长、缩短或取消；可延迟随访方案；可改变随访指示；或者可删除上述研究中待确定的一种或多种参数或可添加对其它参数(见下文)的确定。

其它参数可在研究过程中确定，例如通过附加试验确定。例如，可以在家中每天使用测量肺容积的简单设备尖峰流量计以检查肺功能。个体极限尖峰流量值为 50-80%表明中度哮喘恶化，而低于 50%的值表明严重恶化。

如果将本发明组合策划为奥马佐单抗和 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)的组合，则 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)可在相同载体或分别的载体中共同施用。所述化合物可作为固定组合施用或者可以以分别的剂量形式施用。所述化合物也可在基本相同的时间例如 15 分钟或更少的时

间内、在相同的载体或分别的载体中施用。或者，奥马佐单抗可在施用 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)之前施用，例如在接受 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)前 4 或 2 周、或仅仅 3 天、或近至约 15 分钟前施用。正在接受奥马佐单抗治疗的患者可在奥马佐单抗治疗间隔内的任何时间接受 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)，例如如实施例 1 和表 3 所述的 2 周或 4 周的间隔。

结果

与仅应用本发明组合所用活性成分之一的单一治疗相比，组合施用本发明组合如尤其是奥马佐单抗和 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)的组合特别地对过敏性疾病产生了有益的、特别是协同的治疗效果，和/或额外的益处，或安全性得到改善。其它益处为例如根据本发明组合的较低剂量的单个药物可用以降低剂量，例如不仅所需要的剂量更小而且使用频率更低，或者可用于降低副作用的发生率。

此外，在如此处公开的多种组合中，令人惊讶的是：所观察的活性成分之一的副作用在应用本发明组合时不发生累积。

此外，特别在用本发明组合的组分之一单一治疗难以控制的患者中观察到该有益的治疗效果、额外的益处以及惊人的有益效果。

实施例 2

动物研究

动物

在整个研究中使用约 7 周龄的雄性 BALB/c 小鼠(Harlan, UK)。以无卵白蛋白(OVA)的食物饲养小鼠。所有实验方案均符合 Home Office 1986 Animal Scientific Act 并经 NHRC 动物福利委员会批准。

致敏和气道攻击

用 0.2ml 0.9% wt/vol NaCl(盐水)经腹膜内免疫 BALB/c 小鼠，所述

NaCl(盐水)含有 100 μ g 吸附于 1.6mg 氢氧化铝(Sigma)中的卵白蛋白(5 重结晶, Sigma, UK)。初次注射后 14 天, 类似地用抗原/佐剂加强小鼠。第 21 天, 使用 20mg/ml 卵白蛋白的磷酸盐缓冲盐水溶液, 将小鼠暴露于气雾状卵白蛋白 20 分钟以进行一次攻击。对照动物类似地用卵白蛋白免疫并用 PBS 攻击。

体内化合物治疗方案

在致敏加强前之即对小鼠静脉内施用抗鼠 IgE 抗体(I-5; Coyle AJ 等人, (1996) J Exp Med; 183(3):1303-10)或大鼠 IgG(Sigma)。小鼠接受一次单剂量为 200 μ g 的抗体, 经尾静脉以 50 μ g 注射。在气雾攻击 1 小时前和 6 小时后使小鼠接受口服施用 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)20% 固体分散剂(10 或 30mg/kg)或载体。

支气管肺泡灌洗(BAL)细胞计数和鉴别

在攻击后 24 小时, 通过腹膜内注射 4mg/kg 戊巴比妥钠(Rhone Merieux, Harlow, UK)麻醉小鼠。通过气管插管收集 BAL 液并用共 1.2ml 盐水溶液(3 \times 0.4ml/每次)清洗肺部。确定总细胞计数并进行细胞离心涂片制备(Shandon Scientific Ltd., Cheshire, UK)。将细胞用 Diff-Quik(Baxter Dade AG, Dudingen, 瑞士)染色并使用标准形态学标准对 200 个细胞进行分类计数。结果表示为 BAL 中分类绝对计数和总细胞计数。

结果表示为所示动物数(表 5)的平均值 \pm SEM。用单尾方差分析法(ANOVA)确定组间显著性。如果发现显著性方差, 则使用 Student's t 检验评价平均值间的可比性。P<0.05 的值被认为是显著的。

结果

与 PBS 气雾化的对照相比, 24h 时气雾化卵白蛋白诱导 BAL 液中嗜酸性粒细胞和巨噬细胞数增加。抗原加强时以 10mg/kg 施用抗鼠 IgE 抗体, 在该动物模型中没有观察到对气道炎症的显著效果。此外, 单独口服施用

10mg/kg 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)对 BAL 液中 OVA 诱导的炎症没有显著效果, 尽管增加剂量至 30mg/kg 使气道嗜酸性粒细胞减少了 78%。然而, 在预先施用抗鼠 IgE 抗体(10mg/kg)的小鼠中施用 10mg/kg 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)使嗜酸性粒细胞较少了 66%。该结果表明: 与在这些剂量下单独施用任一种试剂相比, 这种组合治疗获得了对过敏原诱导的过敏性气道炎症的额外保护作用。

表 5 BAL 中分类白细胞计数($\times 10^5/\text{ml}$)汇总

治疗组	攻击	嗜中性 粒细胞	嗜酸性 粒细胞	巨噬细胞	淋巴 细胞	总细胞 计数
同种型/载体	PBS	0.01 \pm 0.01	0.00	0.48 \pm 0.07	0.00	0.50 \pm 0.07
同种型/载体	OVA	0.08 \pm 0.02	0.66 \pm 0.10	1.43 \pm 0.20	0.00	2.00 \pm 0.24
抗 IgE/载体	OVA	0.13 \pm 0.04	0.92 \pm 0.20	0.86 \pm 0.12	0.00	1.92 \pm 0.30
同种型/子囊霉素 *10mg/kg	OVA	0.08 \pm 0.04	0.65 \pm 0.26	0.93 \pm 0.15	0.00	1.63 \pm 0.40
抗 IgE/子囊霉素 *10mg/kg	OVA	0.06 \pm 0.03	0.22 \pm 0.08	0.67 \pm 0.10	0.00	0.95 \pm 0.15
同种型/子囊霉素 *30mg/kg	OVA	0.03 \pm 0.01	0.15 \pm 0.04	0.85 \pm 0.18	0.00	1.03 \pm 0.22
抗 IgE/子囊霉素 *30mg/kg	OVA	0.01 \pm 0.01	0.05 \pm 0.02	0.66 \pm 0.18	0.00	0.72 \pm 0.27

*子囊霉素为 33-表氯,33-脱氧子囊霉素(匹美莫司)