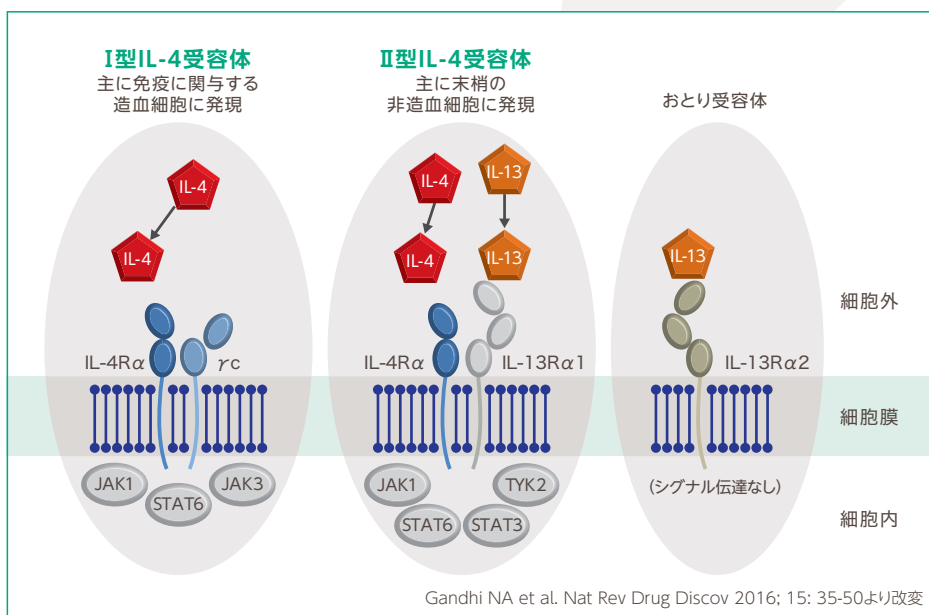


Refocus on Type2

～今こそおさえないIL-4、IL-13の働き～



アトピー性皮膚炎をはじめとするType2炎症性疾患の治療選択肢は近年急増し、以前に比べ長期寛解維持が実現しやすくなりました。一方、病態理解も進んだため、その病態と照らし合わせながら、治療選択を行うことが求められる時代へと移行しようとしています。本稿では、Type2炎症のキードライバーと考えられているIL-4、IL-13についておさえておきたいポイントをわかりやすく解説します。

監修

井川 健 先生

獨協医科大学医学部 皮膚科学講座 主任教授



ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体

デュピクセント®

DUPIXENT® デュピルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

皮下注300mgペン
皮下注300mgシリンジ
皮下注200mgペン
皮下注200mgシリンジ

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

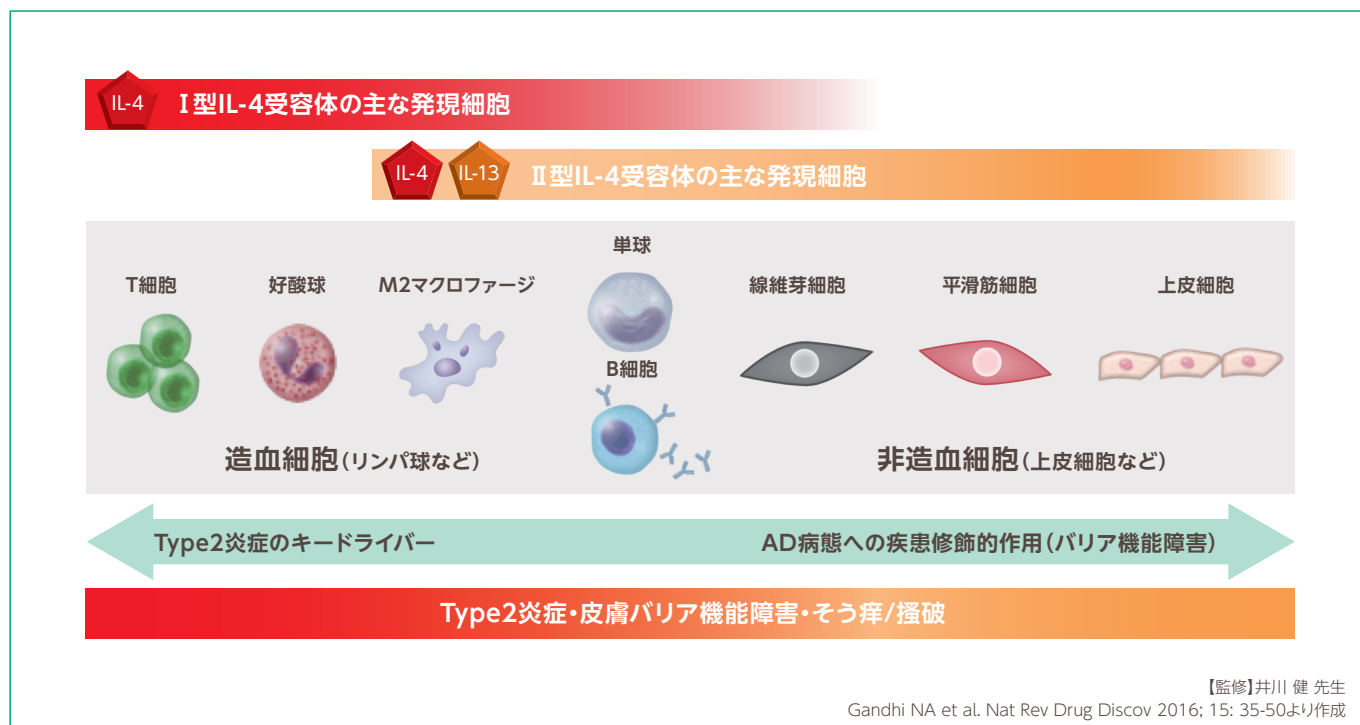
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

sanofi

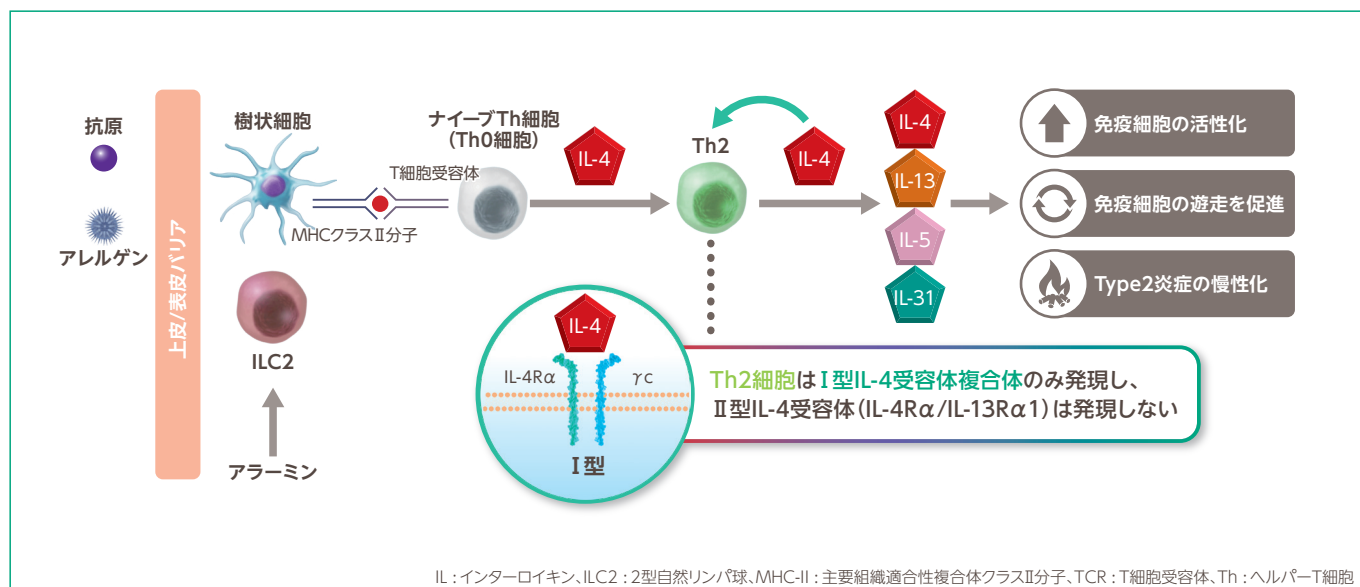
REGENERON

IL-4はI型IL-4受容体とII型IL-4受容体に IL-13はII型IL-4受容体に結合することで 二量体を形成しシグナル伝達を起こします

- ▶▶ I型IL-4受容体は主に造血細胞に発現し、II型IL-4受容体は主に非造血細胞に発現します。
- ▶▶ Type2炎症、バリア機能障害の抑制には、I型IL-4受容体、II型IL-4受容体の両方を介したシグナル伝達抑制が重要だと考えられます。



- ▶▶ IL-4はTh2細胞の分極を誘導し、Type2炎症を増強させます¹⁻¹²⁾。
- ▶▶ Th2細胞より産生されたIL-4は、オートクライン作用によりTh2細胞をさらに活性化させます。

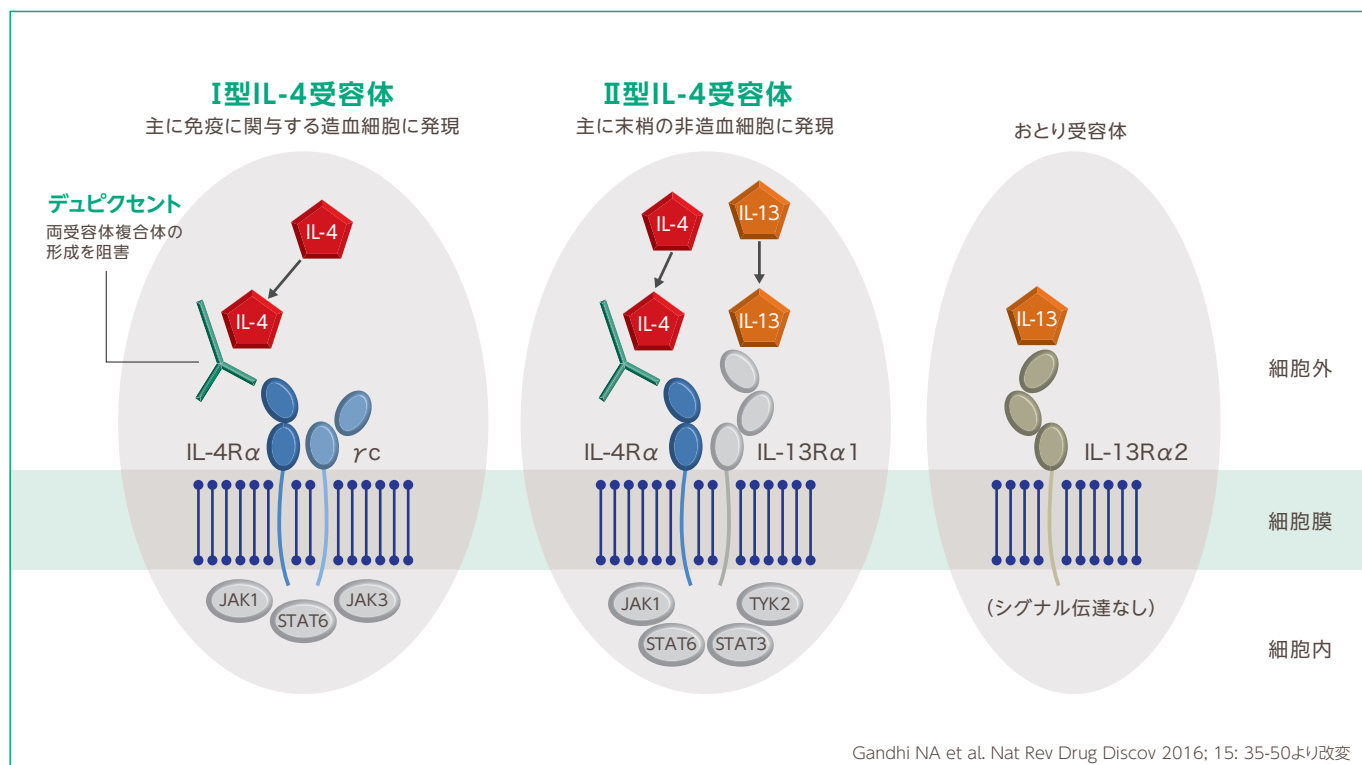


1) Gandhi NA et al. Nat Rev Drug Discov 2016; 15: 35-50
2) Furue M. J Clin Med 2020; 9: 3741
3) Newcomb DC et al. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 1006-1013. e1-4
4) Brusselle GG et al. Nat Med 2013; 19: 977-979
5) Robinson D et al. Clin Exp Allergy 2017; 47: 161-175
6) Weidinger S et al. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 1

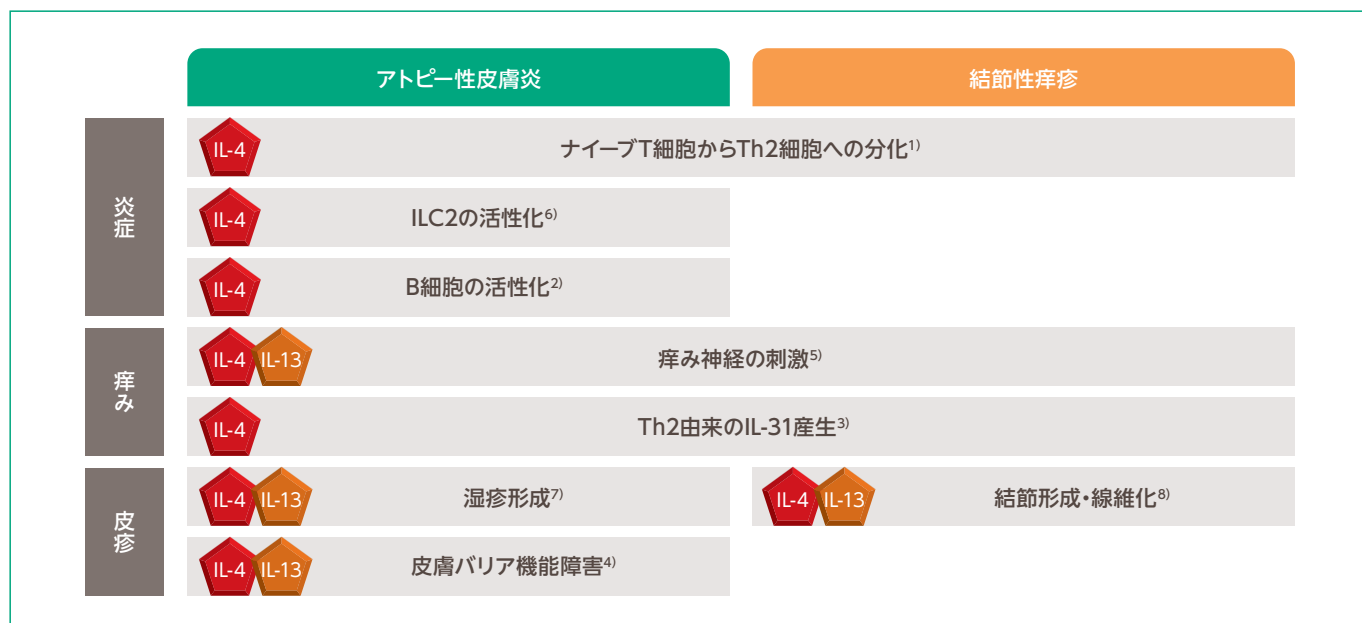
7) Gittler JK et al. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 1344-1354
8) Akdis CA et al. Allergy 2020; 75: 1582-1605
9) Davis BP. Clin Rev Allergy Immunol 2018; 55: 19-42
10) Haddad E-B et al. Dermatol Ther (Heidelb) 2022; 12: 1501-1533
11) Mack MR, Kim BS. Trends Immunol 2018; 39: 980-991
12) Yosipovitch G et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34: 239-250

デュピクセント®はIL-4、IL-13の両方のシグナル伝達を阻害することでType2炎症を抑制するヒト型抗ヒトIL-4/13受容体抗体製剤です

- ▶ デュピクセント®はIL-4受容体αサブユニット (IL-4Rα) に特異的なヒト型モノクローナル抗体です。
- ▶ I型IL-4受容体、II型IL-4受容体のどちらにも結合するため、IL-4、IL-13の両方のシグナル伝達を阻害できます。



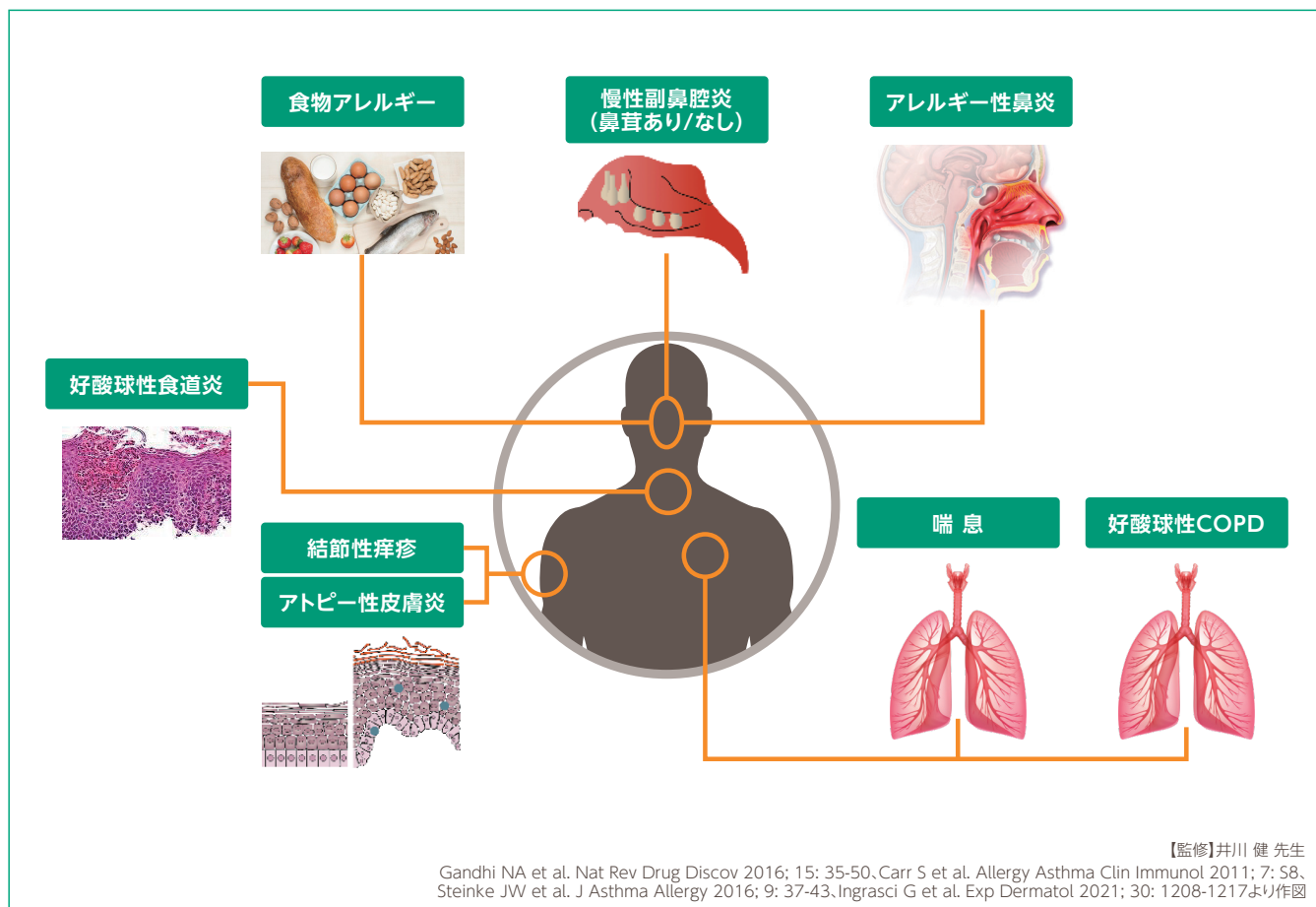
- ▶ デュピクセント®はリンパ節・皮膚組織の両方においてIL-4、IL-13のシグナル伝達を阻害することで、アトピー性皮膚炎、結節性痒疹の炎症、痒み、皮疹を抑制することが期待されます。



1) Haddad EB et al. Dermatol Ther (Heidelb) 2022; 12: 1501-1533
 2) Le Floc'h A et al. Allergy 2020; 75: 1188-1204
 3) Stott B et al. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 446-454. e5
 4) Beck LA et al. JID Innov 2022; 2: 100131

5) Oetjen LK et al. Cell 2017; 171: 217-228. e13
 6) Y Imai et al. J Invest Dermatol 2019; 139: 2185-2194. e3
 7) Gittler JK et al. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 1344-1354
 8) Ingrassi G et al. Exp Dermatol 2021; 30: 1208-1217

Type2炎症は様々なアレルギー疾患に関与していると考えられています



井川先生コメント

Type2炎症性疾患の病態が解明されるにつれて、治療も徐々にアップデートされ、今ではステロイドだけではなく多くの分子標的薬が使えるようになりました。

治療選択肢が増えたことで、以前のように重症患者さんの治療に難渋することも少なくなったかと思えます。しかしその反面、いったいどの薬剤を患者さんに選択すべきなのか、先生方も臨床現場で悩まれることが多いのではないのでしょうか。

そのような時代だからこそ、今一度病態に立ち返り、基礎と臨床を結びつけて治療選択をすることが非常に重要だと私は考えております。

今回は、Type2炎症のキードライバーと考えられているIL-4、IL-13を受容体、病態の観点から解説させていただきました。IL-4、IL-13、それぞれの特性を理解したうえで、分子標的薬を使い分けることが、今、皮膚科専門医に求められていることではないのでしょうか。

本稿が皆様の臨床のお役に立てますと幸いです。



ヒト型抗IL-4/13受容体モノクローナル抗体

薬価基準収載

デュピクセント®

DUPIXENT® デュピルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

皮下注300mgペン
皮下注300mgシリンジ
皮下注200mgペン
皮下注200mgシリンジ

Table with columns: (一部)最適用推進ガイドライン対象品目, 日本標準商品分類番号, 87449, 販売名, 承認番号, 承認年月, 薬価基準収載年月, 販売開始年月, and sub-table for Dupixent injections.

貯法:凍結を避け、2~8℃にて保存 有効期間:36ヵ月

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

Table showing composition of Dupixent injections, including active ingredients (Dupilumab, L-histidine, etc.) and excipients (sodium acetate, etc.).

注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

Table showing physical characteristics of Dupixent injections, such as color, pH, and osmolality.

*4. 効能又は効果

300mgペン、300mgシリンジ

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

- アトピー性皮膚炎⁽²⁾
○結節性痒疹
○特発性の慢性蕁麻疹
○気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)⁽²⁾
○慢性閉塞性肺疾患(既存治療で効果不十分な患者に限る)⁽²⁾
○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(既存治療で効果不十分な患者に限る)⁽²⁾

200mgペン、200mgシリンジ

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

- アトピー性皮膚炎⁽²⁾
○特発性の慢性蕁麻疹
○気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)⁽²⁾

注) 最適用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

(アトピー性皮膚炎)

- 5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及び患者に用いること。[17.1.1-17.1.3参照]
5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

(結節性痒疹)

- 5.4 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、本剤はステロイド外用剤等による治療を施行しても、痒疹結節を主体とする病変が多発し、複数の部位に及び患者に用いること。[17.1.4参照]

- 5.5 最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状及び全身検索に基づいて他の皮膚疾患との鑑別を行うこと。

(特発性の慢性蕁麻疹)

- 5.6 食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミンH1受容体拮抗薬の増量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与すること。[17.1.5参照]

(気管支喘息)

- 5.7 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
5.8 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー(血中好酸球数、FeNO、IgE等)の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6-17.1.8参照]

- 5.9 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

(慢性閉塞性肺疾患)

- 5.10 最新のガイドライン等を参考に、長時間作用性β2刺激薬(LABA)、長時間作用性抗コリン薬(LAMA)

及び吸入ステロイド薬(吸入ステロイド薬が禁忌の場合はLABA及びLAMA)の併用療法で全身性ステロイド薬の投与等が必要な増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

- 5.11 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、慢性閉塞性肺疾患の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー(血中好酸球数等)を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9参照]

- 5.12 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)

- 5.13 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。

*6. 用法及び用量

(アトピー性皮膚炎)

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、生後6ヵ月以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

- 5kg以上15kg未満:1回200mgを4週間隔
15kg以上30kg未満:1回300mgを4週間隔
30kg以上60kg未満:初回に400mg、その後は1回200mgを2週間隔
60kg以上:初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔

(結節性痒疹)

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

(特発性の慢性蕁麻疹)

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

- 30kg以上60kg未満:初回に400mg、その後は1回200mgを2週間隔
60kg以上:初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔

(気管支喘息)

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

- 15kg以上30kg未満:1回300mgを4週間隔
30kg以上:1回200mgを2週間隔

(慢性閉塞性肺疾患)

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを2週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1回300mgを4週間隔で皮下投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

(アトピー性皮膚炎)

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

(アトピー性皮膚炎、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息)

- *7.2 200mgシリンジ又は200mgペンと300mgシリンジ又は300mgペンの生物学的同等性試験は実施していないため、600mgを投与する際には200mgシリンジ又は200mgペンを使用しないこと。

(特発性の慢性蕁麻疹)

7.3 臨床試験において、本剤の24週以降の使用経験は無いため、24週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。特に、用法及び用量どおり、24週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けまいよう注意すること。[17.1.5参照]

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

8.1 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化することがあり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与前から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

8.2 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。[11.1.1参照]

8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

- *8.4 好酸球増加症があらわれることがあり、特に喘息治療中の患者では好酸球性肺炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症等の臨床症状を伴う好酸球増加症の発現も認められている。これらは経口ステロイド薬の減量・中止時以外にも認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。[11.1.2参照]

8.5 本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により2型免疫応答を抑制する。2型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。[9.1.1参照]

8.6 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

8.7 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者自ら又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者又はその保護者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないよう患者又はその保護者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

(アトピー性皮膚炎)

8.8 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

(気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患)

8.9 本剤の投与開始後に症状がコントロール不良又は悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者に指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。[8.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

*9.7 小児等

(アトピー性皮膚炎)

低出生体重児、新生児及び生後6カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

(結節性痒疹、慢性閉塞性肺疾患、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(特発性の慢性蕁麻疹)

6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。臨床試験において、6歳以上12歳未満の小児に対する投与経験は極めて限られている。

(気管支喘息)

6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般的に生理機能(免疫機能等)が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症

アナフィラキシー(0.1%未満)が報告されている。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅、血管性浮腫等があらわれる可能性がある。[8.2参照]

*11.1.2 好酸球増加症(0.9%)

喘息治療中の患者では、好酸球性肺炎(0.1%未満)や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(頻度不明)も報告されている。[8.4参照]

*11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	蟻虫症
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症、角膜炎、潰瘍性角膜炎
注射部位	注射部位紅斑	注射部位反応、注射部位そう痒感、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位内出血、注射部位発疹、注射部位皮膚炎	
神経系障害		頭痛	
皮膚および皮下組織障害		発疹	
その他		発熱、関節痛	血清病、血清病様反応

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に300mgシリンジ及び300mgペンは45分以上、200mgシリンジ及び200mgペンは30分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。

14.1.3 投与直前まで本剤のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを外して投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

14.2.3 皮膚及び皮下組織の薄い患者に投与する際にはシリンジ製剤を用いること。

14.2.4 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.5 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

*15.1 臨床使用に基づく情報

本剤を投与したときの抗薬物抗体(ADA)陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合は下表のとおりであった。なお、プラセボ群のADA陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合は、それぞれ約4%、約2%及び約1%であった。高抗体価(10,000超)のADAの発現例(発現頻度1%未満)では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

ADA陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合

効能		ADA陽性反応発現割合	持続するADA陽性反応発現割合	中和抗体陽性反応発現割合
アトピー性皮膚炎	成人	約6%	約2%	約1%
	12~17歳	約16%	約3%	約5%
	生後6カ月~11歳	約2%	0%	約1%
結節性痒疹		約8%	約1%	約3%
特発性の慢性蕁麻疹		約7%	約1%	約2%
気管支喘息	12歳以上	約5%	約2%	約2%
	6~11歳	約6%	約3%	約2%
慢性閉塞性肺疾患		約8%	約3%	約3%
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎		約5%	約2%	約3%

20. 取扱い上の注意

20.1 冷蔵庫から取り出した後は、外箱に入れたまま25℃以下で保存し、14日以内に使用すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.3 本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

(デュピクセント皮下注300mgペン)

2mL×1本

(デュピクセント皮下注300mgシリンジ)

2mL×1本

(デュピクセント皮下注200mgペン)

1.14mL×1本

(デュピクセント皮下注200mgシリンジ)

1.14mL×1本

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905

<https://www.sanofimedicalinformation.com>



★詳細は電子添文をご参照ください。

★電子添文の改訂にご留意ください。

★資料は当社医薬情報担当者にご請求ください。

*2025年12月改訂(第13版)

2025年11月改訂(第12版)

製造販売元: **サノフィ株式会社**

〒163-1488

東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

販売提携: **リジェネロン・ジャパン株式会社**

〒105-5518

東京都港区虎ノ門二丁目6番1号

詳しくは製品情報サイトをご覧ください。

sanofi | Campus

サノフィ キャンパス

検索