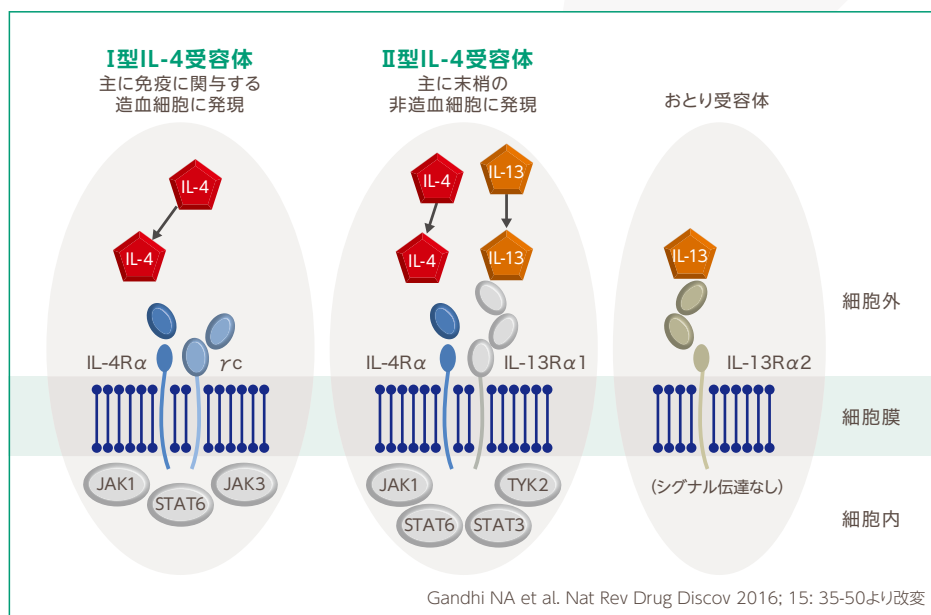


# Refocus on Type2

～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

薬価基準収載

# デュピクセント®

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

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)

## 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)

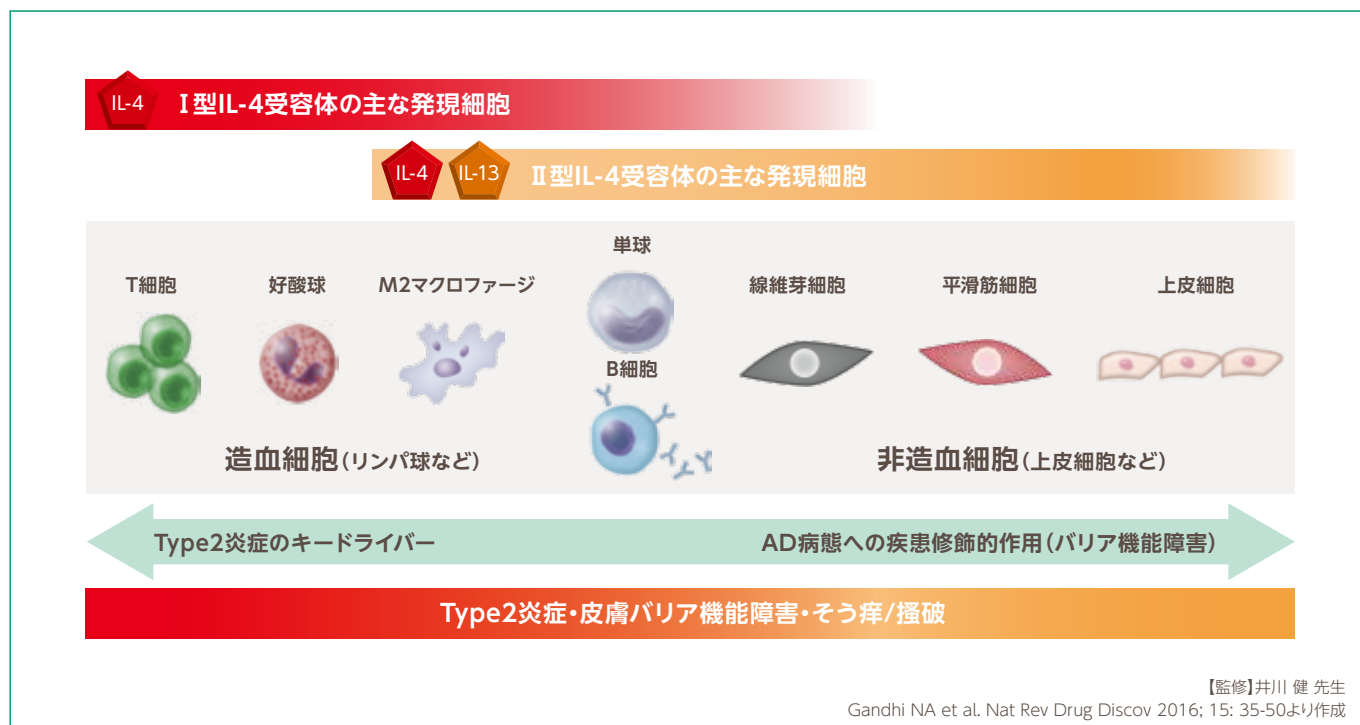
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

sanofi

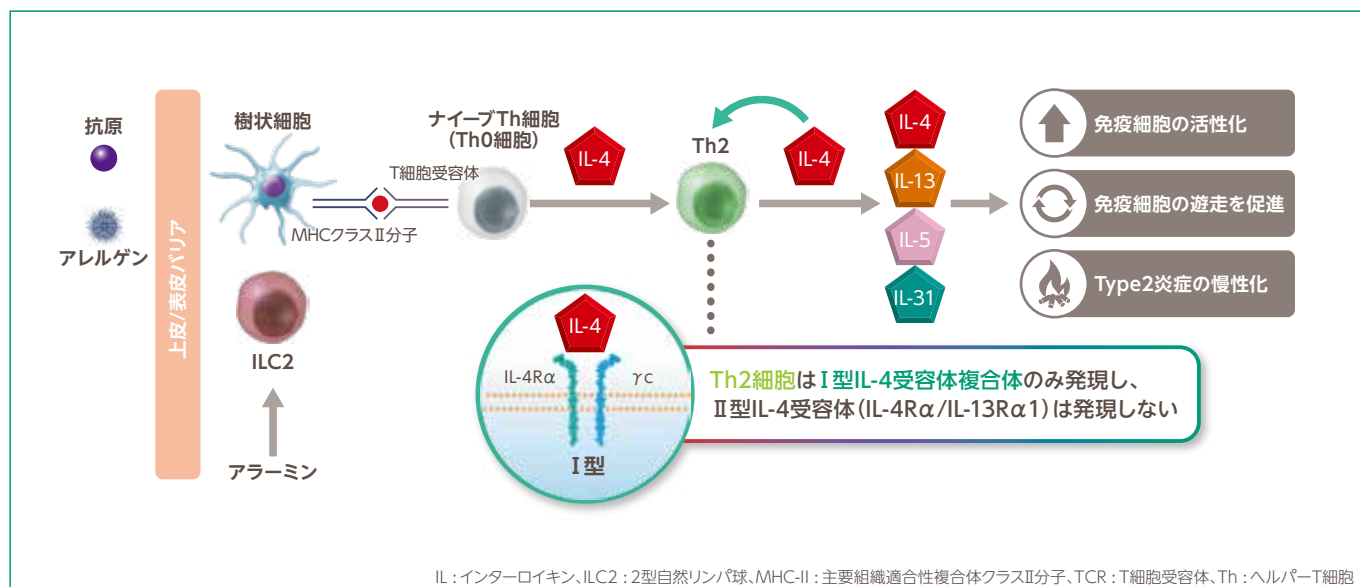
REGENERON

# 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<sup>1-12)</sup>。
- ▶▶ 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。

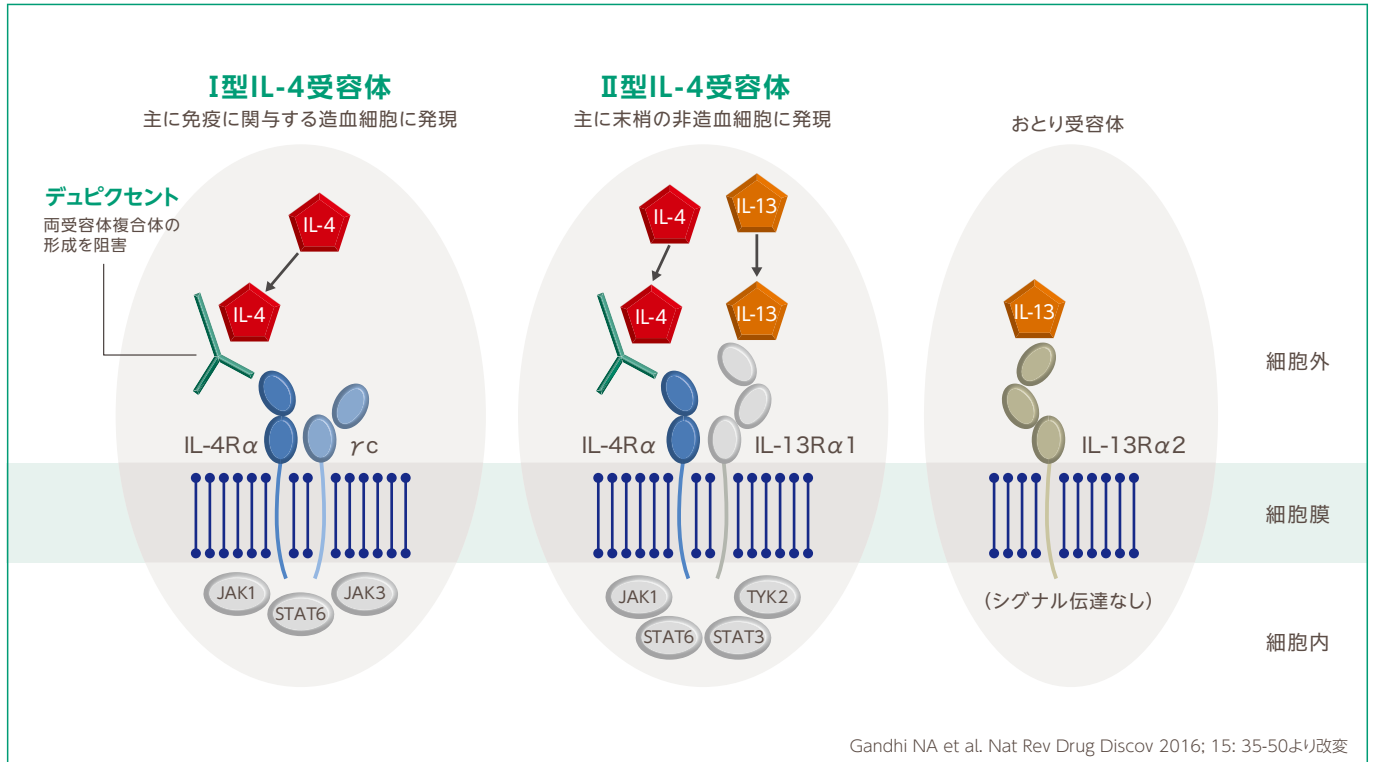


1) Gandhi NA et al. Nat Rev Drug Discov 2016; 15: 35-50  
2) Furue M. J Clin Med 2020; 9: 3741  
3) Newcomb DC et al. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 1006-1013. e1-4  
4) Brusselle GG et al. Nat Med 2013; 19: 977-979  
5) Robinson D et al. Clin Exp Allergy 2017; 47: 161-175  
6) Weidinger S et al.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



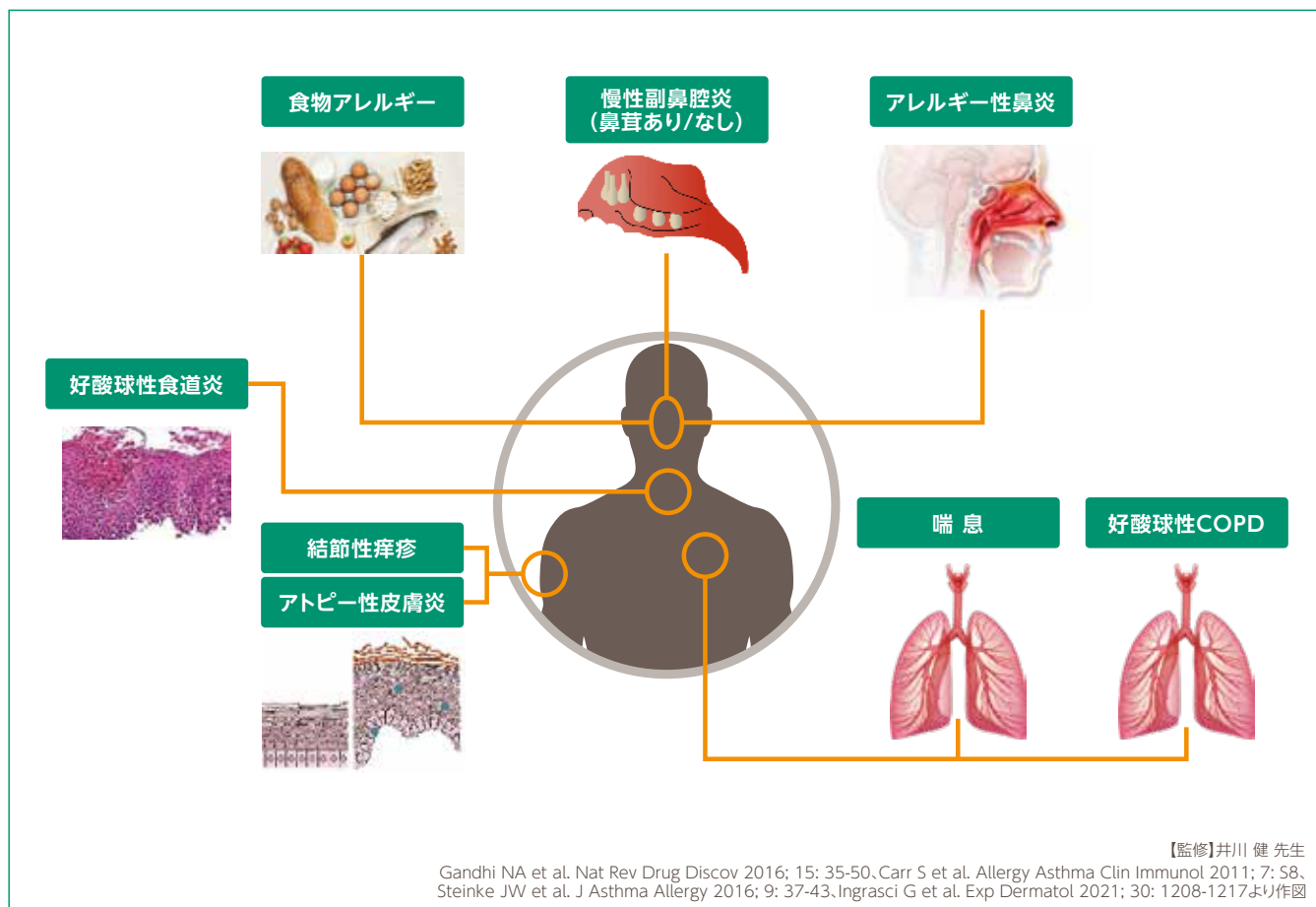
- ▶ デュピクセント®はリンパ節・皮膚組織の両方においてIL-4、IL-13のシグナル伝達を阻害することで、アトピー性皮膚炎、結節性痒疹の炎症、痒み、皮疹を抑制することが期待されます。



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シリンジ

(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	デュピクセント皮下注300mgペン	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	デュピクセント皮下注200mgシリンジ
承認番号	30200AMX00926	23000AMX00015	30500AMX00261
承認年月	2020年9月	2018年1月	2023年9月
薬価基準収載年月	2020年11月	2018年4月	2023年11月
販売開始年月	2020年11月	2018年4月	2023年12月

貯法：凍結を避け、2~8℃にて保存 有効期間：36箇月

### 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

販売名	デュピクセント皮下注300mgペン	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	デュピクセント皮下注200mgシリンジ	
成分	1製剤(2mL)中の分量	1製剤(2mL)中の分量	1製剤(1.14mL)中の分量	
有効成分	デュピルマブ(遺伝子組換え) <sup>(a1)</sup>	300mg	300mg	200mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.4mg	5.4mg	3.10mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.0mg	1.0mg	0.60mg
	L-アルギニン塩酸塩	10.5mg	10.5mg	12.01mg
	酢酸ナトリウム水和物	2.6mg	2.6mg	1.50mg
	氷酢酸	0.3mg	0.3mg	0.19mg
	精製白糖	100mg	100mg	57.00mg
	ポリソルベート80	4mg	4mg	2.28mg

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

販売名	デュピクセント皮下注300mgペン	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	デュピクセント皮下注200mgシリンジ
性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(注射剤)		
pH	5.6~6.2		
浸透圧比	約1.0(生理食塩液に対する比)		

#### \* 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<sup>(a2)</sup>

○結節性痒疹

○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)<sup>(a3)</sup>

○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)<sup>(a2)</sup>

##### 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<sup>(a2)</sup>

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一定期間施行しても、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査に基づいて他の皮膚疾患との鑑別を行うこと。

##### (気管支喘息)

5.6 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。

5.7 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。[17.1.5参照]

5.8 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。

##### (鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)

5.9 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か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。

##### (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。

##### (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。

\* 7.2 200mgシリンジと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シリンジを使用しないこと。

#### 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可能性があり、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、本剤投与中から、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 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められていた。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。

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)

8.9 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、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、本剤の相同抗体を妊娠カニコウ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か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、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。

###### (気管支喘息)

12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]

###### 11.2 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	
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
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
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	
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 他の薬剤と混合しないこと。
- \* 14.2.4 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について、アトピー性皮膚炎患者では、成人はそれぞれ約6%、約2%及び約1%、12～17歳はそれぞれ約16%、約3%及び約5%、並びに生後6カ月～11歳はそれぞれ約2%、0%及び約1%であった。結節性痒疹患者では、それぞれ約8%、約1%及び約3%、気管支喘息患者では、それぞれ約5%、約2%及び約2%、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では、それぞれ約5%、約2%及び約3%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0.6%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。

##### 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を製造販売後に実施すること。

##### \* 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シリンジ)  
1.14mL×1本

- ★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。

2023年12月改訂(第7版)  
\* 2023年9月改訂(第6版、用量変更)

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**