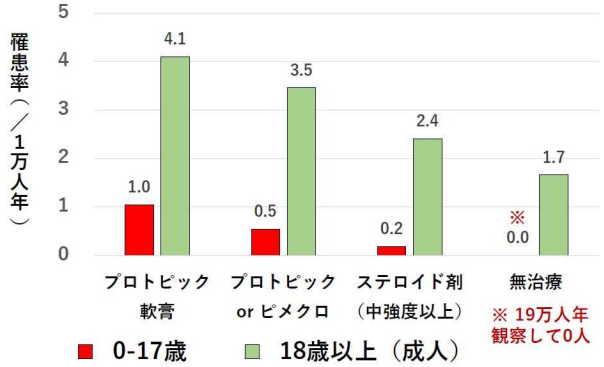
薬のチェック106号 **Web資料４**

害反応:プロトピック軟膏の発がん性：重要な追加資料あり

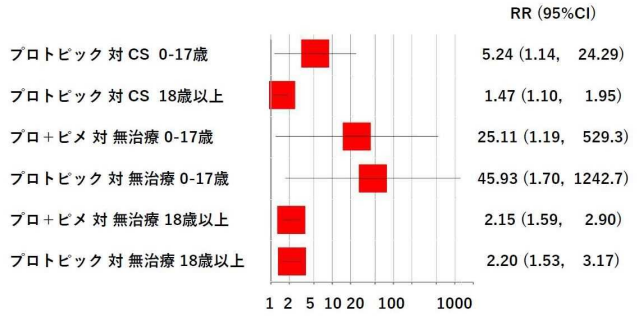
図３：プロトピック軟膏など使用者の悪性リンパ腫罹患率
（ヨーロッパコホート研究より、小児と成人を別に集計、無治療とも比較）



薬のチェック
１０６号、
Web資料４
2023-3-15

詳しい図は、
４～６枚目の
スライドを

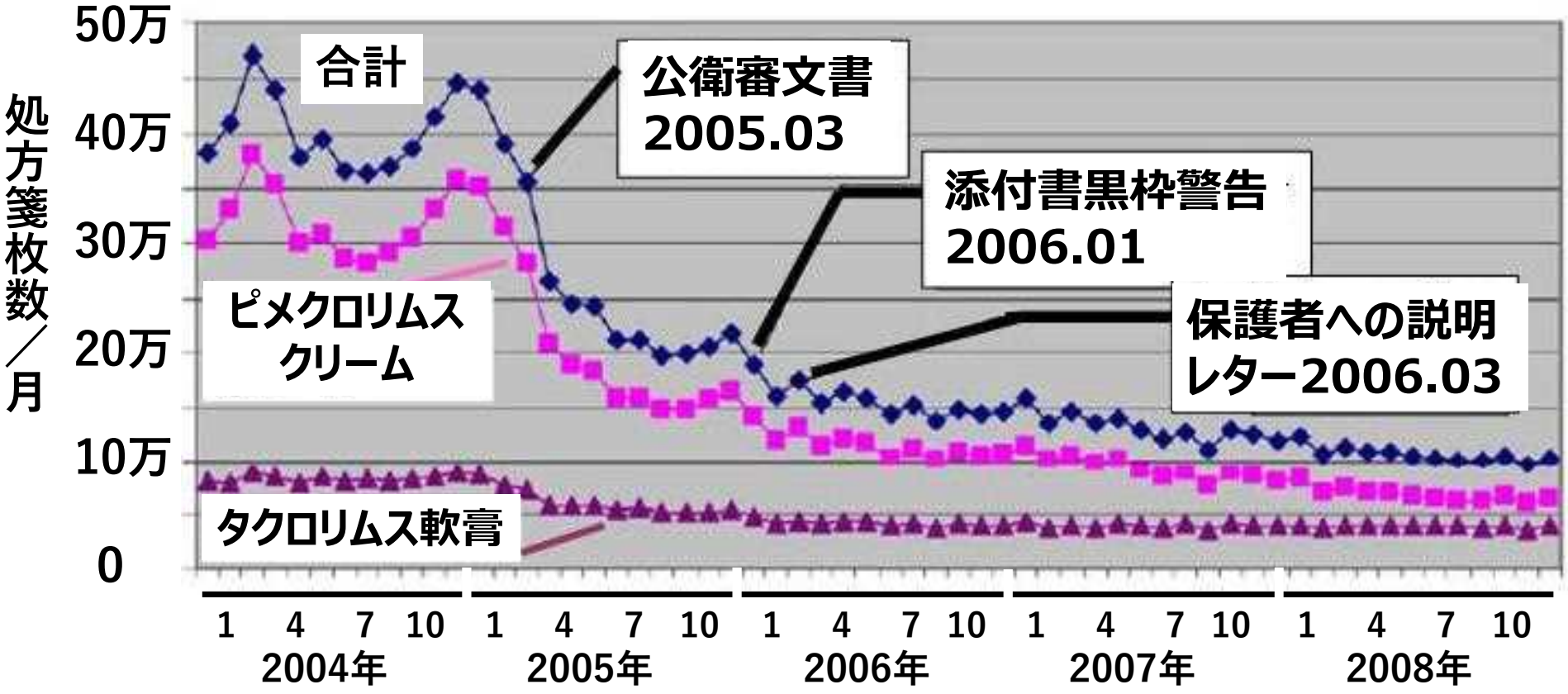
図4：プロトピック軟膏など使用者の悪性リンパ腫罹患危険度
（ヨーロッパコホート研究より、小児と成人を別に集計、無治療とも比較すると）



小児だけを無治療群と比較すると、危険度は46倍にもなる

106号印刷後に、プロトピック軟膏の発がん性に関し重要なデータを含む論文（Castellsagueら）**を発見しました。これは、小児（18歳未満）と成人（18歳以上）に分けて、集計したヨーロッパにおける大規模研究です。ステロイド剤と無治療群との比較もされているので、間接的に、プロトピック軟膏と無治療との間接的が比較が可能でした。成人では無治療に比較して２倍程度でしたが、小児では無治療と比較すると、プロトピック軟膏使用で４６倍との危険度になりました。これは、小児は無治療の場合、19万人年（日本調査の３0倍超）追跡でも１人も悪性リンパ腫は発症しなかったからです。しかし、プロトピック軟膏では１万人年に１人程度発症していました。日本の調査ではプロトピック軟膏による１万人年に１人の頻度の悪性リンパ腫も検出は不能。**
論文は、Castellsague J, Kuiper JG, Pottegard A, et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of Topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation - JOELLE study). *Clin Epidemiol*. 2018;10:299-310. doi:10.2147/CLEP.S146442 **です。**

図１：米国タクロリムスなどの処方箋枚数の推移[4]



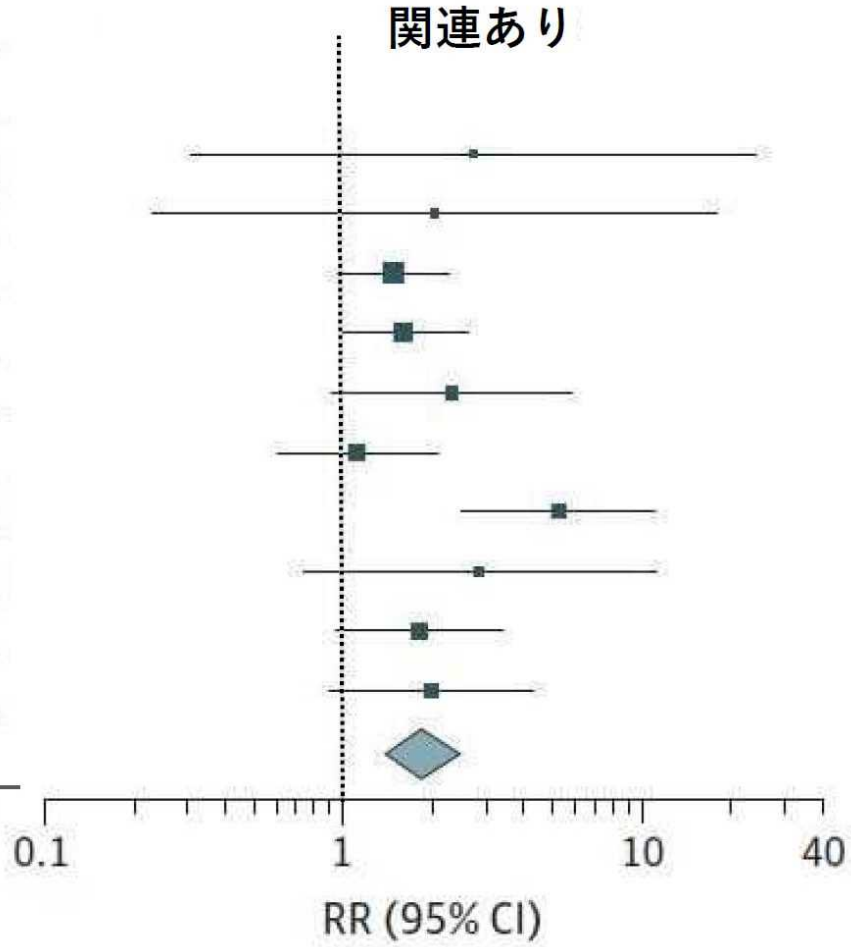
Greene P et al. BPCA Drug Use Review: Comparison of Elidel® cream and Protopic® ointment utilization trends following 2006 labeling changes.
http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeeting Materials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM204723.pdf Accessed on 2010-4-4

図２：プロトピック軟膏など免疫抑制剤系外用剤と悪性リンパ腫

（Lam et alのシステマティックレビューの結果そのまま、ステロイド外用剤使用で補正すみ）

著者、年（製剤）	RR（95%CI）
Cai et al, 2016 (PIM)[a]	2.76 (0.29-26.27)
Cai et al, 2016 (TAC)[b]	2.02 (0.21-19.31)
Deleuran et al, 2016	1.46 (0.94-2.27)
Hui et al, 2009 (PIM) (BCL)	1.58 (0.95-2.63)
Hui et al, 2009 (PIM) (TCL)	2.32 (0.89-6.06)
Hui et al, 2009 (TAC) (BCL)	1.09 (0.58-2.06)
Hui et al, 2009 (TAC) (TCL)	5.44 (2.51-11.79)
Margolis et al, 2015	2.90 (0.71-11.86)
Schneeweiss et al, 2009 (PIM)	1.79 (0.92-3.48)
Schneeweiss et al, 2009 (TAC)	1.97 (0.87-4.48)
総合リスク比	1.86 (1.39-2.49)

$P < 0.001$, $I^2 = 27\%$

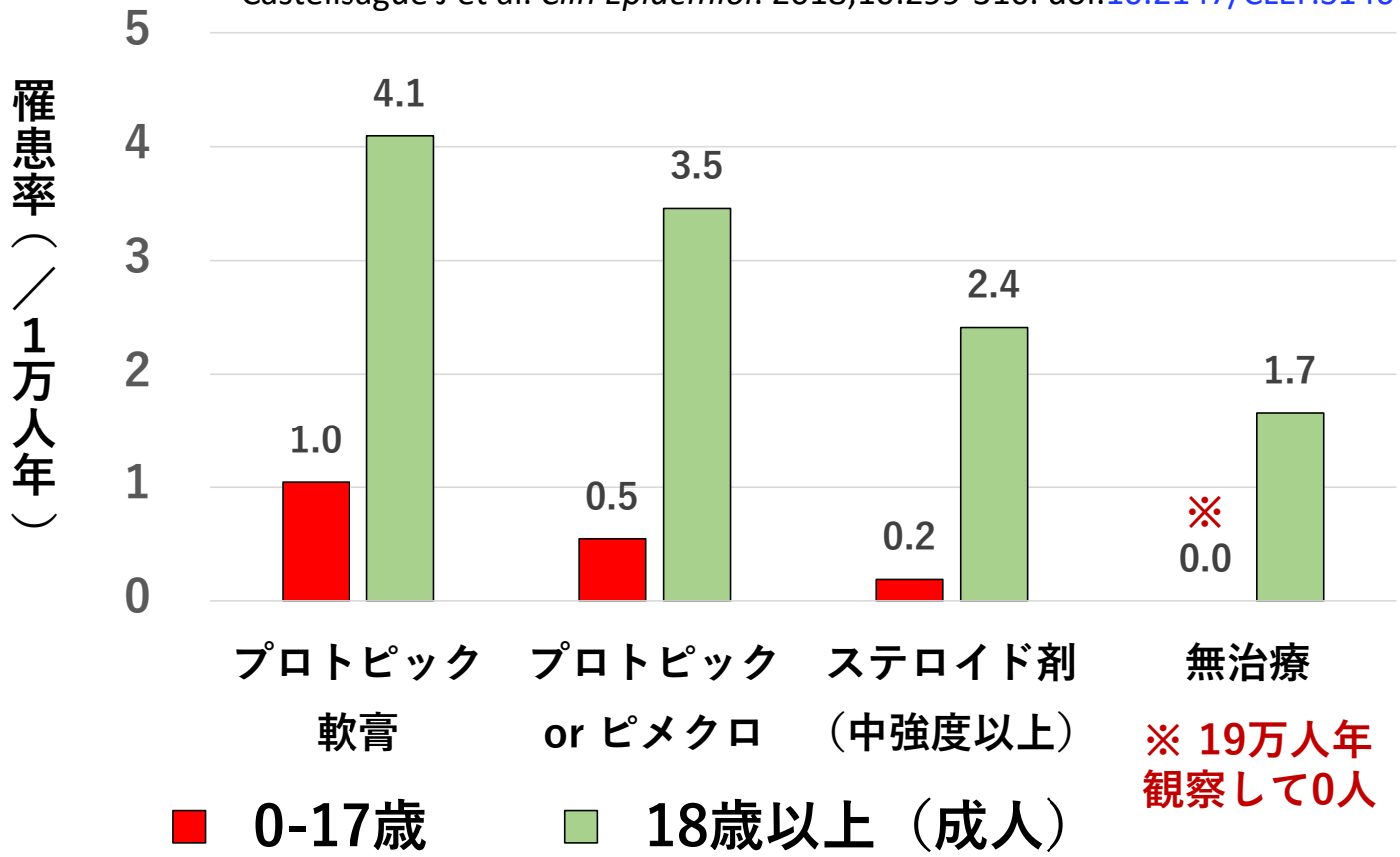


Lam M et al： JAMA Dermatol. 2021 May 1;157(5):549-558. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0345

追加資料 図３：プロトピック軟膏など使用者の悪性リンパ腫罹患率

（ヨーロッパのコホート研究より、小児と成人を別に集計、無治療とも比較）

Castellsague J et al. *Clin Epidemiol*. 2018;10:299-310. doi:10.2147/CLEP.S146442



ステロイド外用剤との比較よりも、無治療者との比較の方が危険度は大きくなる。
小児は無治療の場合、19万人年（日本調査の３0倍超）追跡でも１人も悪性リンパ腫は発症しない。
しかし、プロトピック軟膏では１万人年に１人程度発症しうる。それでも日本の調査では検出不能。

追加資料 図３の説明

・106号印刷後に発見した重要な論文（Castellsagueら）の解析結果。

Castellsague J et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation – JOELLE study). *Clin Epidemiol*. 2018;10:299-310. doi:10.2147/CLEP.S146442

・これは、小児（18歳未満）と成人（18歳以上）に分け、(1)プロトピック軟膏など群と(2)ステロイド外用剤（中強度以上）群、(3)無治療群に分けて追跡しています。

・小児だけでも、(1) 15万人年、(2) 74万人年、(3) 19万人年を追跡、成人は、(1) 35万人年、(2) 225万人年、(3) 72万人年を追跡しています。

・主な比較は、プロトピック軟膏などと、ステロイド剤との比較ですが、ステロイド剤の危険度が、無治療と比較されているので、間接的に無治療とプロトピック軟膏などとの比較が可能でしたので、計算をしました。

・図３は、悪性リンパ腫の罹患率を、日本の調査とも比較が容易になるように、１万人年あたりで、小児と成人に分けて、プロトピック軟膏単独群、ピメクロリムスとも合わせた群、ステロイド剤、無治療群について示したものです。

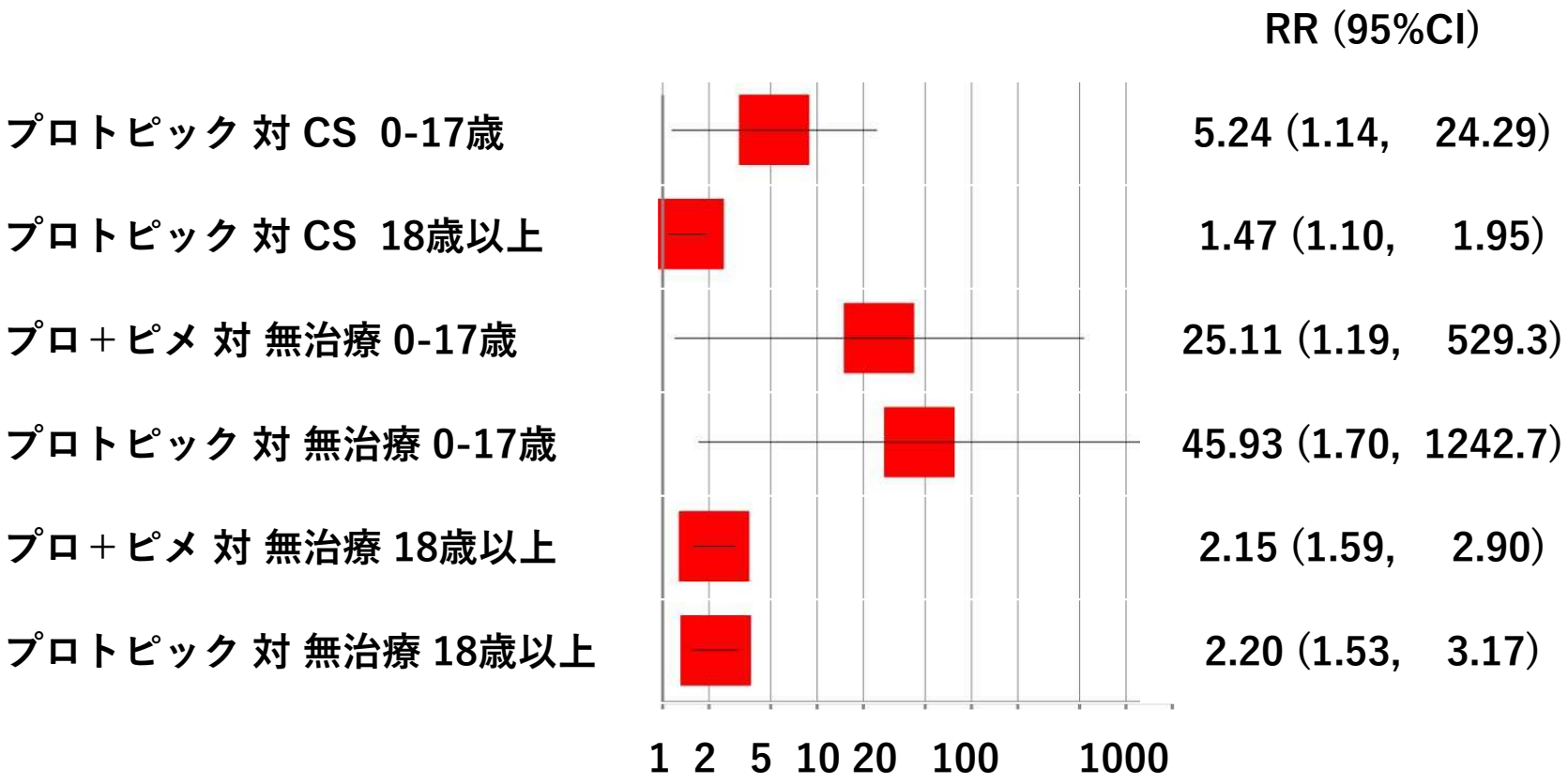
・小児は無治療の場合、日本調査（6000人年たらず）の３0倍超に相当する19万人年を追跡しても、１人も悪性リンパ腫は発症しなかったのですが、プロトピック軟膏では１万人年に１人程度発症していました。これの倍率については、図４に示しますが、46倍と推定されました。

・日本の調査では6000人年たらずですから、プロトピック軟膏による１万人年に１人の頻度の悪性リンパ腫が発症しなかったのは当然です。

追加資料 図4：プロトピック軟膏など使用者の悪性リンパ腫罹患危険度

（ヨーロッパのコホート研究より、小児と成人を別に集計、無治療とも比較すると）

Castellsague J et al. *Clin Epidemiol*. 2018;10:299-310. doi:10.2147/CLEP.S146442 のデータを用いて薬のチェックで作図



小児だけを無治療群と比較すると、危険度は46倍にもなる。
詳しくは薬のチェック、番外編で扱います。