

Trapidil(ロコルナール®)の効果: JMIC-M/JAMIS 他(141010)

患者の紹介を受けた。狭心症で内服中の Trapidil(ロコルナール®)の効果調べてみることにした。

ちなみに、文献 1 のガイドラインによると、以下のような記載がある。不安定狭心症や非急性期心筋梗塞に対する役割が示されている。

- これは TXA2 の合成および作用を抑制し、さらにプロスタサイクリンの産生を促進し抗血小板効果を有すると考えられている。古くからある薬剤であり、我が国では狭心症に対し適応を有している。最近、open-label ではあるが、我が国での多施設研究が行われ、冠患症例での心事故抑制効果が確認されている。また同様に、我が国で急性心筋梗塞症例について再梗塞などの心事故抑制効果が認められた。
- 不安定狭心症
クラス II
アスピリンやチクロピジン(あるいはクロピドグレル)が使用できない場合のシロスタゾール、トラピジルの投与。
- 他の抗血小板薬として、我が国ではシロスタゾールやトラピジルの効果が報告されているが、不安定狭心症に対する大規模試験は内外において実施されていない。
- 心筋梗塞(非急性期)
クラス I
アスピリンが禁忌の場合のトラピジル 300mg/日の投与。
- この試験(JAMIS)では心筋梗塞後慢性期においてトラピジル 300mg/日の投与によって心血管イベントの発生率が有意に低下し、この効果はアスピリンの効果を上回る可能性があることが示された。JMIC-M では冠動脈造影にて確認された冠動脈疾患患者においてトラピジル 300mg/日の投与が、心血管イベントの発生を抑制し予後を改善することが示された。トラピジルの効果はエントリー患者のおよそ半数の心筋梗塞既往の患者群でより顕著であった。

ガイドラインで紹介されていた JMIC-M から読んでみる。

●PECO

P: patients with angiographic evidence of coronary artery disease (CAD)(1,743 patients with CAD

who were < or =70 years old and had angiographic evidence of >25% stenosis in any coronary artery.)

E:trapidil 100 mg 3 times daily (trapidil group, n = 873)

C:without trapidil (control group, n = 870).

O:End points: The primary end point was a composite of cardiovascular events, including cardiac death, nonfatal myocardial infarction, hospitalization for heart failure, hospitalization due to recurrence of angina pectoris, and cerebrovascular disorders, including stroke or transient ischemic attack.

血管造影法で確定した冠動脈狭窄のある 70 歳以上の患者に対して、trapidil 100mg を 1 日 3 回服用させると、そうでない場合と比較して、心血管イベント(心臓死、非致死性心筋梗塞、心不全による入院、狭心症再発による入院、脳血管障害)が減少するかどうかを検討した試験であることが分かる。

●妥当か

抄録中に、open-label, randomized trial、The mean follow-up period was 924 days.などのキーワードが記載させれている。本文の Statistical analysis には All the analyses were conducted on an intention-to-treat basis.と記載されている。

ちなみに、オープン試験では、狭心症や入院といったエンドポイントを設定すると、イベントが増える方向にバイアスがかかる可能性がある。結果を読むときには注意しようと思う。

●結果

血管イベントは trapidil 群で 11.1%、コントロール群で 14.9%であり、trapidil 群で 25%少ない。

この数値を用いて、RRR、ARR、NNT を再計算してみる。

RRR: $1 - (11.1/14.9) = 0.255$ 26%

ARR: $14.9 - 11.1 = 3.8$ 3.8%

NNT: $1/ARR = 26.3$ 27 人 (924 日 \div 2.5 年)

The incidence of cardiovascular events, including cardiac death, nonfatal myocardial infarction,

angina pectoris/heart failure requiring hospitalization, and cerebrovascular events was 11.1% in the trapidil group and 14.9% in the control group (relative risk 0.75, 95% confidence interval 0.58 to 0.98, $p = 0.036$).

| Event | Trapidil (n = 873) | Control (n = 870) | Relative Risk (95% CI) | p Value |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|---------|
| Cardiovascular event | 97 (11.1%) | 130 (14.9%) | 0.75 (0.58-0.98) | 0.036 |
| Cardiac event | 86 (9.9%) | 116 (13.3%) | 0.75 (0.57-0.99) | 0.042 |
| Death from coronary artery disease | 3 (0.3%) | 10 (1.1%) | 0.31 (0.09-1.12) | 0.059 |
| Nonfatal myocardial infarction | 17 (2.0%) | 17 (2.0%) | 1.02 (0.52-2.00) | 0.946 |
| Hospitalization for angina | 64 (7.3%) | 86 (9.9%) | 0.76 (0.55-1.04) | 0.088 |
| Revascularization | 51 (5.8%) | 72 (8.3%) | 0.72 (0.50-1.03) | 0.067 |
| New lesion | 36 (4.1%) | 51 (5.9%) | 0.72 (0.47-1.11) | 0.133 |
| Restenosis | 17 (1.9%) | 28 (3.2%) | 0.61 (0.34-1.12) | 0.108 |
| Hospitalization for heart failure | 4 (0.5%) | 8 (0.9%) | 0.51 (0.15-1.70) | 0.264 |
| Stroke | 7 (0.8%) | 18 (2.1%) | 0.40 (0.17-0.95) | 0.032 |
| Transient ischemic attack | 4 (0.5%) | 1 (0.1%) | 4.13 (0.46-36.99) | 0.168 |

Relative risk was calculated by Cox proportional-hazards analysis.
p Values were derived with the stratified log-rank test.
CI = confidence interval.

(参考文献 2 より引用)

仮に、入院や TIA などのバイアスが入りやすい項目を除外しても、減少の傾向は変わらないようだ。冠動脈疾患による死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中だけを各々カウントすると、27/873=3.1%、45/870=5.2%となる。これをもとに NNT を再計算すると、48 人(924 日 \div 2.5 年)と計算できる。

次に耐運動能を評価した論文を読んでみる。

●PECO

P: patients with chronic stable angina

E: 200 mg trapidil t.i.d.

C: isosorbide-dinitrate (ISDN) 20 mg b.i.d.

O: The therapeutic effect was measured in terms of responder rate as change in total exercise time (TET) by at least 60 seconds using the bicycle ergometer test. (Primary endpoint was the improvement in an exercise tolerance test (in seconds, after 12 weeks of treatment) measured as responder rate, with a clinical responder having a minimum improvement of 60 seconds.)

The primary hypothesis to be tested was that the responder rate (RR) for trapidil would not be inferior by more than 15% to that in the positive control group (ISDN).

安定狭心症の患者に対して、1日3回 trapidil 200mg を服用してもらいと、1日2回 isosorbide-dinitrate 20mg を服用してもらう場合と比較して、耐運動能の改善(自転車エルゴメーターで60秒以上の改善)を認めた患者が、15%以上劣ることがないことを検討した非劣性試験であることが分かる。

●妥当か

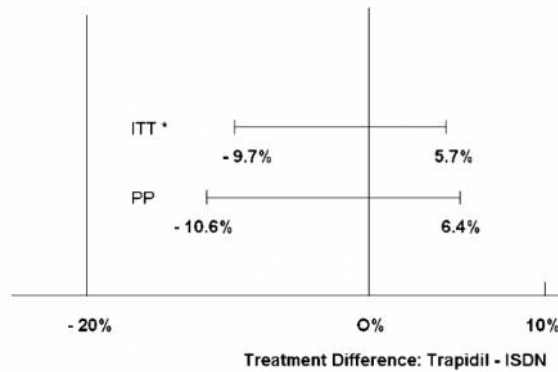
抄録中に、12 weeks、double-blind, randomized study などのキーワードがある。本文の Statistics に、The intention-to-treat (ITT) population includes all randomized subjects who have received at least one dose of study medication.の記載がある。

●結果

耐運動能の改善を認めた患者は trapidil 群で 45.3%、ISDN 群で 47.4%であり、差を認めない。

A total of 648 patients were included in the study. Responder rates in the Per-Protocol (PP) population (n = 529) were 50.4% (n = 133) in the trapidil group and 52.5% (n = 139) in the ISDN group (p = 0.233). As the lower non-inferiority limit (-15%) was clearly excluded from the 95% CI (pp: -10.6%, +6.4%; ITT -9.7%, 5.7%), non-inferiority of trapidil compared to ISDN can be concluded. Trapidil 200 mg t.i.d. combined with short-acting NTG prn as rescue medication over 12 weeks in subjects with chronic stable angina pectoris proved to have similar effects on TET and on other clinical endpoints as ISDN 20 mg b.i.d.

For the ITT population the responder rate was 45.3% (n=146) for the trapidil and 47.4% (n=153) for the ISDN group. The confidence interval in the ITT population (-9.7%; 5.7%) was also within the predefined limits



* Last Observation Carried Forward

(a) Response rate:

- clinical responder = TET change from baseline \geq 60 sec

- clinical non-responder = TET change from baseline < 60 sec.

Fig. 2 Two-sided 95% for the difference in clinical response rates for trapidil vs. ISDN. The confidence interval (CI), for the PP and ITT population clearly excludes the lower non-inferiority limit. (ITT intention to treat; PP per protocol; sec seconds; TET total exercise time)

(参考文献 3 より引用)

次に、JAMIS を読んでみる。

●PECO

P: patients with AMI admitted within 1 month from the onset of symptoms.

E: aspirin 81 mg/day, trapidil 300 mg/day (250 were randomly assigned to treatment with 81 mg aspirin (aspirin group), 243 to that with trapidil (trapidil group))

C: no antiplatelets (230 were not given antiplatelet agents)

O: The primary objective was to compare the effect of these 3 regimens on cardiovascular events, such as cardiovascular death (including sudden death), reinfarction, uncontrolled unstable angina requiring admission to the hospital, and nonfatal ischemic stroke.

心筋梗塞後の患者に対して、1日 81 mg の aspirin を投与、または、1日 300 mg の trapidil を投与すると、抗血小板薬を投与しない場合と比較して、心血管イベント(心血管死、再梗塞、コントロール不良で入院を要する不安定狭心症、非致死性脳梗塞)が減少するかどうかを検討した研究であることが分かる。

●妥当か

抄録中に、open-label, randomized controlled trial、The mean follow-up period was 475 days.などのキーワードが記載されている。本文の statistical analysis には、The event analyses included all randomized patients.とあり、ITT 解析されていると読める。(ただし、広義での ITT 解析)

Therefore, patients with evidence of congestive heart failure, severe angina unresponsive to medical therapy, serious ventricular arrhythmia, coexisting severe illness, or known hypersensitivity to aspirin or trapidil were excluded from the study. Randomization was determined during admission 1 to 2 weeks before discharge. If these conditions appeared after randomization, patients were excluded from the study.

●結果

心血管イベントは aspirin 群で 36 例と 21%少ない傾向であった。trapidil 群は 22 例と 50%少なかった。

再梗塞については aspirin 群で 73%少なかった。trapidil 群は 50%少ない傾向であった。

副作用は trapidil 群で多いように見える。

This study demonstrated that long-term use of aspirin at the dose of 81 mg/day reduced the incidence of recurrent AMI compared with the group receiving no antiplatelets after AMI ($p = 0.0045$) and that trapidil also reduced the occurrence of reinfarction compared with the group receiving no antiplatelets, but the difference was not significant ($p = 0.0810$). The incidence of cardiovascular events including cardiovascular death, reinfarction, uncontrolled unstable angina requiring admission to hospital, and nonfatal ischemic stroke was reduced in the group receiving 300 mg trapidil daily compared with the group receiving no antiplatelets ($p = 0.0039$). The use of aspirin 81 mg/day provided almost no benefit over no antiplatelets therapy in the incidence of cardiovascular events.

| | Treatment Group | | | Log Rank p Value | | OR (95% CI) | |
|-------------------------------|-----------------|--------------|-------------|------------------|--------|------------------------|------------------------|
| | Aspirin (A) | Trapidil (T) | Control (C) | A vs C | T vs C | A vs C | T vs C |
| Follow-up (d) mean ± SE | 488 ± 14 | 478 ± 14 | 457 ± 16 | | | | |
| Reinfarction | 5 | 9 | 17 | 0.0045 | 0.0810 | 0.271 (0.101–0.722) | 0.501 (0.228–1.101) |
| Cardiovascular death | 6 | 4 | 5 | 0.9161 | 0.6968 | 1.104 (0.342–3.569) | 0.757 (0.206–2.785) |
| Cardiovascular events* | 36 | 22 | 42 | 0.1961 | 0.0039 | 0.789 (0.525–1.185) | 0.496 (0.306–0.804) |
| Noncardiac death | 3 | 4 | 2 | | | | |
| Prophylactic PTCA or stenting | 16 | 8 | 7 | | | 1.502 (0.628–3.594) | 1.082 (0.399–2.935) |
| Adverse effects | 7 | 16 | | | | | |

* Cardiovascular events indicate cardiovascular death (including sudden death), reinfarction, uncontrolled unstable angina requiring admission to the hospital, and nonfatal ischemic stroke.
The odds ratio of adverse experiences between the aspirin versus trapidil groups was 0.425 (95% CI 0.178 to 1.015).
OR = odds ratio.

(参考文献 3 より引用)

一概には言えないが、アスピリンのエビデンスについてはゆるぎないと思う。それでも、アスピリンが使えないようなケースでは十分候補にしていい薬剤なのだと思う。

●薬価

ロコルナール錠 100mg 錠 25.6 円
トラピジル錠 100mg「トーワ」錠 5.6 円

●添付文書

効能・効果

狭心症

用法・用量

トラピジルとして、通常成人 1 回 100mg を 1 日 3 回経口投与する。
なお、症状により適宜増減する。

使用上の注意

慎重投与

(次の患者には慎重に投与すること)

肝障害のある患者[副作用が発現しやすくなる。]

副作用

総症例 12,274 例中、330 例(2.7%)に副作用が認められている。その主なものは発疹、そう痒感等の過敏症状(0.3%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能障害(0.2%)、食欲不振、悪心・嘔気等の消化器症状(2.5%)、頭痛、めまい等の精神神経系症状(0.5%)、胸部圧迫感、心悸亢進等の循環器系症状(0.3%)であった。(1983 年までの集計)

参考文献

1. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008 年度合同研究班報告)。循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009 年改訂版)
2. Hirayama A, Kodama K, Yui Y, Nonogi H, Sumiyoshi T, Origasa H, Hosoda S, Kawai C; Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-Mochida Investigators. Effect of trapidil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease (results from the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-Mochida [JMIC-M]). Am J Cardiol. 2003 Oct 1;92(7):789-93. PubMed PMID: 14516877.
3. Meinertz T, Lehmacher W; Trapidil/ISDN Study Group. Trapidil is as effective as isosorbide-dinitrate for treating stable angina pectoris: a multinational, multicenter, double-blind, randomized study. Clin Res Cardiol. 2006 Apr;95(4):217-23. Epub 2006 Mar 22. PubMed PMID: 16598591.
4. Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Miyazaki S, Hattori R, Saito M, Ishikawa K, Masuda Y, Yamaguchi T, Motomiya T, Tamura Y. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. Am J Cardiol. 1999 May 1;83(9):1308-13. PubMed PMID: 10235086.