

Asundexian versus Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation

–心房細動患者における、アスンデキサンとアピキサバンの比較検討–

J.P. Piccini, M.R. Patel, J. Steffel, K. Ferdinand, I.C. Van Gelder, A.M. Russo, C.-S. Ma, S.G. Goodman, J. Oldgren, C. Hammett, R.D. Lopes, M. Akao, R. De Caterina, P. Kirchhof, D.A. Gorog, M. Hemels, M. Rienstra, W.S. Jones, J. Harrington, G.Y.H. Lip, S.J. Ellis, F.W. Rockhold, C. Neumann, J.H. Alexander, T. Viethen, J. Hung, R. Coppolecchia, H. Mundl, and V. Caso, for the OCEANIC-AF Steering Committee and Investigators

The New England journal of medicine. 2024 Sep 01; doi: 10.1056/NEJMoa2407105.

背景

心房細動患者における直接作用型経口抗凝固薬による脳卒中予防は、出血リスクを伴い、その使用はときに制限される。アスンデキサンは第 XI 活性化因子(XIa)阻害薬であり、出血リスクが少なく、脳卒中予防に効果的である可能性がある。

方法

第 3 相国際二重盲検試験において、心房細動の塞栓症の高リスク患者を 1:1 の割合で無作為に抽出し、アスンデキサンを 1 日 1 回 50mg 投与する群と、標準用量のアピキサバンを投与する群に割り付けた。有効性の主要評価項目は、脳卒中または全身塞栓症予防に関し、アスンデキサンがアピキサバンに対し少なくとも非劣性か否かを判断することだった。安全性の主要評価項目は、アスンデキサンがアピキサバンより重大出血事象に関し優位性があるか否かを判断することであった。

結果

本試験では、無作為に割り付けされた患者、計 14,810 人が対象となった。患者の平均年齢は 73.9 ± 7.7 歳であり、35.2%が女性、18.6%が慢性腎臓病、18.2%が脳卒中または一過性脳虚血発作の既往歴があり、16.8%が 6 週間以内に経口抗凝固薬の投与を受けており、平均 CHA₂DS₂-VASc スコアは 4.3 ± 1.3 だった。この試験は独立データ監視委員会の勧告により早期に中止となった。アスンデキサン投与群では 98 例(1.3%)に脳卒中または全身塞栓症が発生し、アピキサバン投与群では 26 例(0.4%)に発生した(ハザード比:3.79、95%信頼区間[CI]:2.46–5.83)。重大出血は、アスンデキサン投与群 17 人(0.2%)と、アピキサバン投与群 53 人(0.7%)に発生した(ハザード比:0.32、95% CI:0.18–0.55)。

有害事象の発生率は、両群で同等であった。

結論

脳卒中リスクの高い心房細動患者において、アスンデキサンによる 1 日 1 回 50mg 投与の治療は、アピキサバンによる治療よりも脳卒中または全身塞栓症の発生率が高かった。この期間中、アスンデキサンによる治療では、アピキサバンによる治療よりも重大な出血事象が少なかった。

コメント

現在、本邦では 5 種類の経口抗凝固薬が用いられており、それぞれ凝固カスケードの異なる部位を阻害している。ワルファリンはビタミン K 作用を阻害し、ダビガトランはトロンビン作用を阻害、エドキサバン、リバロキサバン、アピキサバンは第 Xa 因子を阻害する。今回用いられたアスンデキサンはカスケードにおいて、より上流の XIa 因子を阻害している。今回の報告において、アスンデキサン群で梗塞発生率が高かったことから早期中止となった。一方、出血イベントは同群で少ない結果となっている。この結果となった原因の詳細は不明だが、アピキサバン群で脳卒中や全身性塞栓症の発生率が低かったことは、併存疾患や脳卒中リスク因子が予想より低かったことが原因と考えられる。

今回の報告ではアスンデキサン 50 mg を 1 日 1 回投与されているが、より高用量で用いた場合の効果は不透明である。2022 年に Lancet に発表されたアスンデキサンの第 2 相試験に関する報告では、アスンデキサン 20 mg および 50 mg はアピキサバン標準用量と比較し出血リスクが低下したとの報告があり、今後梗塞の発生率について様々な用量での検討が必要である。

適切な抗凝固療法下においても脳塞栓を繰り返す抗凝固療法が無効である症例には、欧米では経皮的左心耳閉鎖術が実臨床でも広がってきている。新たなカスケードをターゲットとした抗凝固薬の開発はある面で難しい課題となるかもしれない。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

吉野 裕