

原 著

慢性腎不全患者を対象としたK-LA5の 実薬対照無作為化比較試験

— K-LA5-001 試験 (第Ⅲ相) —

前 田 兼 徳^{1,*}・山 川 智 之^{2,*}・熊 川 健二³
井 上 雅 裕⁴・梶 本 俊 一⁵・小 林 克 己⁶
若 井 陽 希⁷・神 田 英一郎⁸・今 井 利 一⁹
神 應 裕¹⁰・福 島 正 樹¹¹・川 合 徹¹²
谷 口 正 智¹³・岡 村 幹 夫^{14,**}・秋 澤 忠 男^{15,**}

要 旨

K-LA5は、わが国で主流の透析剤に比べてK濃度が0.3mEq/L高い2.3mEq/L、Mg濃度が0.2mEq/L高い1.2mEq/L、および酢酸濃度が約半分の4.2mEq/Lと低値であり、またCa濃度が2.6mEq/Lとわが国で初めての濃度設定であることを主な特徴とする新しいタイプの透析剤である。血液透析施行中の慢性腎不全患者を対象に、K-4（販売名：キンダリー®透析剤AF4号）を対照薬としてK-LA5の有効性、安全性を非盲検、多施設、無作為化、クロスオーバー試験で検討した。登録症例数は合計131例で、主要評価

- 1：医療法人社団兼愛会 前田医院 2：特定医療法人仁真会 白鷺病院
3：公益財団法人湯浅報恩会 寿泉堂クリニック
4：国保小見川総合病院（現名称・香取おみがわ医療センター） 5：医療法人社団汀会 津田沼医院
6：保谷厚生病院（現名称・医療法人社団花みずき会 保谷厚生病院）
7：医療法人社団麗星会 品川ガーデンクリニック
8：国家公務員共済組合連合会 東京共済病院（現所属・川崎医科大学 医学部）
9：医療法人社団健栄会 二子玉川駅前クリニック 10：神應透析クリニック
11：医療法人創和会 重井医学研究所附属病院 12：医療法人 中央内科クリニック
13：医療法人医心会 福岡腎臓内科クリニック
14：社会医療法人弘道会 萱島生野病院（現所属・社会医療法人弘道会 なにわ生野病院）
15：昭和大学医学部内科学講座 腎臓内科学部門
*：治験調整医師 **：医学専門家

責任著者連絡先：医療法人社団兼愛会 前田医院 前田兼徳

〒855-0043 長崎県島原市新田町587-2

Tel：0957-62-6501 Fax：0957-64-4639 E-mail：emazeaux@shimabara.jp

項目は高窒素血症物質の除去効果、血清電解質の是正効果および血液酸塩基平衡の是正効果である。測定はベースライン、4週、6週目に行われた。K-LA5のK-4に対する非劣性は検証できなかったが、K-LA5は主要評価項目のうち血清補正Ca濃度の是正効果を除き、K-4と同等の効果を示した。これは主要評価項目に応じた検出力が考慮されていなかったことが原因であった。有害事象の発現割合は薬剤間で差がなく、K-LA5に副作用は認められなかったことから、K-LA5はK-4と同様の安全性を有すると考えられた。

緒言

わが国では1960年代に慢性腎不全での透析治療が開始され、その後約半世紀にわたって大きな進歩を遂げてきた。透析液の組成や濃度についても、わが国のCDDS (Central Dialysis fluid Delivery System; 中央透析液供給システム) に対応した改良が重ねられた。欧米諸国では、個人型システムを中心とした透析液の電解質組成の改良があり、1960年代から現在までの変化をみると、Na (ナトリウム) 濃度は浸透圧の問題から135~140mEq/L付近に増加傾向に、K (カリウム) 濃度は国で差があるが、米国では2.0~2.5mEq/Lで大きな変化はなく、欧州では2.0mEq/Lから3.0~4.0mEq/Lに増加している¹⁾。Ca (カルシウム) 濃度は変化が大きく、1960年代は2.5mEq/L、1970年代は3.5mEq/L、1980年代では活性型ビタミンDの登場で2.5~3.0mEq/Lと低下傾向である²⁾。Mg (マグネシウム) 濃度は1980年代までは1.5mEq/Lが一般的であったが、その後は0.75~1.0mEq/Lが多く使用されている³⁾。アルカリ剤の濃度については、酢酸透析液、酢酸含有重炭酸透析液、さらに2000年に考案されたクエン酸含有重炭酸透析液を含め⁴⁾、総量としてのアルカリ剤濃度は35~40mEq/Lと大きな変化はない。わが国においては、Na濃度、Ca濃度については欧米諸国と同様の傾向であり、K濃度は1980年代には2.5mEq/Lが使用されていたが、1990年代からは2.0mEq/Lと変化はなく、Mg濃度についても1.0mEq/Lと一定である。アルカリ剤

濃度についても、総アルカリ剤濃度は35mEq/L付近で変化はない。また、2007年にクエン酸含有透析液が導入されている。すなわち、わが国では酢酸含有重炭酸透析液の普及以後、約30年にわたってCa以外の透析液組成のコンセプトに大きな変化はないといえる。

透析液の組成の問題は、患者高齢化と大きな関連がある。わが国の2018年末のJSDT (日本透析医学会) 統計調査⁵⁾では、透析人口は約34万人、その平均年齢は68.8歳、そのうち60歳以上は78%、70歳以上は52%を占めている。高齢透析患者の特徴は食事摂取量の低下による低栄養傾向にあることである。表1は、わが国での年齢層別による栄養評価因子と血清電解質の関連をみたものである。70歳以上ではBMI (Body Mass Index; 体格指数)、血清アルブミン (Alb)、%CGR (%クレアチニン産生速度) やGNRI (Geriatric Nutritional Risk Index; 栄養関連指標) の低下があり、これによる血清K、Ca、補正Ca、Pi (リン) 濃度の低下がみられ⁶⁾、血清Mg濃度も加齢とともに低下傾向にある⁷⁾。これらは高齢透析患者のサルコペニアの問題や⁸⁾、死亡リスク増大との関連性も指摘されている⁹⁾。1990年代は透析患者の平均年齢は50歳前後であり、その食事摂取量と活動度およびCDDSという観点から、透析液組成も適応となる患者の割合ができるだけ最大になるように、現在の透析液組成が設計されてきた。しかし、高齢透析患者での血清電解質濃度の変化は、適正な透析という観点からは問題があり、透析液組成も再検討する必要性がでてきている。

表1 年齢層別による栄養評価と血清電解質

	BMI (kg/m ²)	Alb (g/dL)	K (mmol/L)	Ca (mg/dL)	補正Ca (mg/dL)	Pi (mg/dL)	% CGR	GNRI*
70歳以上 (N=5,784)	20.7 (3.1)	3.57 (0.39)	4.86 (0.83)	8.9 (0.8)	9.31 (0.79)	4.91 (1.29)	95 (26)	91.0 (7.5)
60-69歳 (N=4,636)	21.3 (3.3)	3.72 (0.37)	5.04 (0.80)	9.1 (0.8)	9.39 (0.82)	5.32 (1.35)	100 (24)	93.9 (7.0)
60歳未満 (N=4,712)	21.9 (4.0)	3.86 (0.36)	5.10 (0.77)	9.2 (0.8)	9.37 (0.80)	5.72 (1.44)	100 (23)	96.3 (6.6)

平均 (S.D.)

* : Geriatric Nutritional Risk Index : 栄養関連指標

文献6) のデータを改変して年齢層別に栄養評価と血清電解質を示した。

このようなわが国の現状に対応した透析液として、透析液組成の中でもK, Ca, Mg, および酢酸濃度について、K濃度をわが国で主流の透析剤に比べて0.3mEq/L高い2.3mEq/L, Mg濃度を0.2mEq/L高い1.2mEq/L, 酢酸濃度を4.2mEq/L, Ca濃度を2.6mEq/Lとした新しいコンセプトのK-LA5透析剤が扶桑薬品工業(株)で開発された。今回、その安全性や有効性を検討する第Ⅲ相試験を実施したので報告する。

I 対象および方法

本治験はヘルシンキ宣言の精神、医薬品医療機器等法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日厚生省令第28号)および当該省令の一部を改正する省令および関連通知を遵守し、2016年1~10月に実施した。治験の実施に先立ち、各治験実施医療機関の治験審査委員会の承認を得た。また、本治験の介入が始まる前にすべての患者から治験への参加の同意を文書にて取得した。なお、治験概要は日本医薬情報センターの臨床試験情報へ登録した(JapicCTI-163134)。

また、本稿では透析液の重炭酸、酢酸、K, CaおよびMg濃度については、引用文献によっては当量単位とモル単位が混在しており紛ら

わしいことと、臨床検査における血清(血漿)電解質濃度はモル単位を用いるのが正しい表記であることから、透析液濃度としては当量単位(mEq)、血清、血漿、血中濃度はモル単位(mmol)とした。表示単位は特に指定のない限り、平均〔標準偏差(S.D.)〕とした。換算係数は重炭酸、酢酸NaおよびKについてはmEq/L=mmol/Lである。CaとMgについてはmEq/L=mmol/L×2であるが、引用文献中にはmgとmmol(mEq)が混在しており、比較するために必要な箇所はmgまたはmmolに統一した。換算係数は、Caはmg/dL×0.2495=mmol/L, Mgは、mg/dL×0.4114=mmol/Lである。また引用文献中の濃度には、血清または血漿が使われていたが血清濃度=血漿濃度とし血清濃度で表記した。

1. 対象

血液透析療法を実施している慢性腎不全患者で、週3回、1回3時間以上6時間未満の血液透析療法を施行している患者のうち、同意取得時に20歳以上かつ80歳以下で、あらかじめ十分に治験内容を説明し、自由意思による文書同意を得た患者を対象とした。ただし、以下の基準に1つでも抵触する患者は除外した。

- (1)同意取得時に透析導入後12週以内の患者
- (2)高度の肝機能障害(登録日前4週以内のASTまたはALTが100IU/L以上)の患者

表2 治験薬の希釈調製後の電解質・糖濃度（理論値）

	電解質濃度 (mEq/L)							ブドウ糖 (mg/dL)
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻	HCO ₃ ⁻	C ₆ H ₁₂ O ₆
K-LA5	140	2.3	2.6	1.2	113.9	4.2 ^{a)}	30	150
K-4	140	2.0	2.75	1.0	112.25	8 ^{a)}	27.5	125

a) : pH調節剤水酢酸のCH₃COO⁻ 2mEq/Lを含む。

被験薬K-LA5と対照薬K-4の希釈調製後の電解質・糖濃度（理論値）を示した。

表3 投与群と試験期間

群	前観察期 (2週間)	治験薬投与期		後観察期 (1週間)
		第I期 (6週間)	第II期 (6週間)	
A群 (被験薬先行群)	既存治療	K-LA5	K-4	既存治療
B群 (対照薬先行群)		K-4	K-LA5	

本治験は、実薬対照、2剤2期クロスオーバー試験とし、K-LA5から開始し（第I期）、K-4に移行する（第II期）A群（被験薬先行群）と、K-4から開始し、K-LA5に移行するB群（対照薬先行群）に分けた。また、治験薬投与期間は各期とも6週間とし、前観察期として2週間、後観察期として1週間でそれぞれ設定した。

- (3)高度心疾患〔心不全の重症度分類（NYHA）Class III以上〕を合併する患者
- (4)高度の呼吸器障害（登録日前4週以内のPO₂が60mmHg未満）の患者
- (5)登録・割付時に妊娠している、授乳中である、または血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）定量検査で妊娠の可能性が否定できなかった女性患者および同意取得後から後観察期を通じて避妊を行えない女性患者
- (6)同意取得前12週以内に他の治験に参加した患者
- (7)その他、治験責任医師等が不適当と判断した患者

2. 治験薬と治療方法

1) 治験薬

治験薬（被験薬：K-LA5, 対照薬：K-4）の

希釈調製後の電解質・糖濃度（理論値）を表2に示した。なお両薬剤とも、炭酸水素ナトリウムのみからなるB液と、それ以外の成分からなるA液を別々のポリエチレン製容器に充填したものを1セットとした製剤である。

2) 治験計画

治験デザインは非盲検クロスオーバー試験とし、K-LA5から開始しK-4に移行するA群と、K-4から開始しK-LA5に移行するB群に、治験実施医療機関をブロックとした置換ブロック法を用いて、各群の比率が1:1となるように無作為に割り付けた。治験薬投与期間は各期とも6週間とし、前観察期として2週間、後観察期として1週間でそれぞれ設定した（表3）。また、観察・検査スケジュールを表4に示した。

表4 観察・検査スケジュール

項目	同意 取得	登録	前観察期		治験薬投与期												後観 察期	
			1	2	第Ⅰ期						第Ⅱ期							
時期 (週)			1	2	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	
患者背景	←→																	
透析条件 ^{a)}			←															→
バイタルサイン ^{b)}			←															→
血液学的検査 ^{c)}			●		●						●							●
血液生化学的検査1 ^{c)}			●		●						●							●
血液生化学的検査2 ^{d)}			●		●			●		○	●			●			○	●
血糖 ^{e)}			●							●							●	●
iPTH ^{e),*}			●		●						●							●
酢酸 ^{c)}			●							●							●	●
血液ガス ^{d)}			●		●			●		○	●			●			○	●
標準12誘導心電図 ^{c)}			●		●						●							●
併用治療			←															→
有害事象	←																	→

a) : 毎透析時

b) : 毎透析前後。血圧、脈拍は前観察期1週目、第Ⅰ期6週目、第Ⅱ期6週目、後観察期1週目の週1回目の透析中1時間ごとにも測定。

c) : 週1回目の透析前

d) : 週1回目の透析前後。○のみ週3回目の透析前後も検査。

e) : 週1回目の透析前、2時間、透析後

* : intact Parathyroid Hormone ; インタクト副甲状腺ホルモン

【患者背景】 性別、生年月日、透析導入年月、入院・外来の別、AST、ALT、PO₂、妊娠検査（女性のみ）、ドライウエイト、身長、原疾患、病歴

【透析条件】 透析剤、ダイアライザ、透析時間、血液流量、透析液流量、除水量

【バイタルサイン】 血圧（収縮期、拡張期）、脈拍、体重

【血液学的検査】 白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数

【血液生化学的検査1】 AST、ALT、γ-GT、ALP、LD、総コレステロール

【血液生化学的検査2】 総蛋白、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Mg、総Ca、補正Ca*、イオン化Ca、Pi

【血液ガス】 pH、PO₂、PCO₂、重炭酸

* : 補正Ca濃度 = 総Ca濃度 + (4 - Alb値) [Alb値が4g/dL未満の場合]

3) 用法・用量

K-LA5およびK-4ともに、通常、A液：B液：透析用希釈用水 = 1：1.26：32.74の希釈・調製比率の重炭酸型透析液供給装置を用いて血液透析を行う場合の灌流液として使用した。用量は透析時間により異なるが、通常、灌流

液として150～300Lを用いた。

4) 併用禁止治療等

前観察期から治験薬投与期間を通じて禁止した併用治療は、炭酸水素ナトリウム注射液、補正用電解質液（生理食塩液、高張塩化ナトリウム液を除く）、ブドウ糖液（注射用医薬品

表5 主要評価項目の基準範囲と非劣性限界値

主要評価項目		基準範囲	非劣性限界値
除去効果*	BUN	—	-3.2%
	Cre	—	-3.0%
	UA	—	-3.5%
是正効果**	Na	135<値<145mmol/L	-8.0%
	K	3.0<値<4.5mmol/L	-8.0%
	補正Ca	8.4<値<10.0mg/dL	-6.8%
	Mg	2.2<値<3.0mg/dL	-4.5%
	重炭酸	22.0<値<32.0mmol/L	-8.6%

*：除去率 [(1-透析後/透析前)×100] (%)

**：是正割合 (透析後値が基準範囲を満たしている症例数の割合)

高窒素血症物質除去効果は投与6週1回目の除去率，血清電解質は正効果および血液酸塩基平衡は正効果は投与6週1回目の是正割合について，薬剤間差 (K-LA5-K-4) の両側95% CI下限が非劣性限界値以上のときに，非劣性が検証されたとした。

の溶解・希釈剤として用いる場合は除く)，ろ過型人工腎臓用補充液，腹膜透析液，他の治験薬の投与，および他の治験機器の使用とした。また，ダイアライザ，透析回数の変更は，前観察期から治験薬投与期を通して行わないこととした。なお，治験薬投与期の透析時間，透析液流量，および血液流量は，前観察期に行われた範囲内の変更は可能とした。

3. 統計解析

1) 有効性

主要評価項目，副次的評価項目の主たる解析対象集団を治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) とした。主要評価項目は，高窒素血症物質 (尿素窒素，クレアチニン，尿酸) 除去効果，血清電解質 (Na, K, 補正Ca, Mg) 是正効果，および血液酸塩基平衡 (重炭酸) 是正効果とした。高窒素血症物質除去効果は投与6週1回目の除去率 [(1-透析後/透析前)×100]，血清電解質は正効果および血液酸塩基平衡は正効果は投与6週1回目は是正割合 (透析後値が基準範囲を満たしている症例数の割合) について，薬剤間差 (K-LA5-

K-4) の両側95%信頼区間 (95% CI) 下限が非劣性限界値以上のときに，非劣性が検証されたとした (表5)。信頼区間は線形混合効果モデルおよび一般化推定方程式を用いて算出した。

副次的評価項目は，血清電解質 (Na, K, Cl, 総Ca, 補正Ca, イオン化Ca, Mg, Pi)，血液酸塩基平衡 (重炭酸, pH)，血圧 (収縮期, 拡張期, 平均)，脈拍，酢酸，iPTH (intact Parathyroid Hormone；インタクト副甲状腺ホルモン)，血液透析量 (Kt/V)，n-PCR (normalized Protein Catabolic Rate；標準化蛋白異化率)，および血糖について，時点別に要約統計量を算出し，推移図を作成した。なお，副次的評価項目は探索的な位置付けであり，算出した信頼区間および検定は多重性を考慮していない。

2) 安全性

試験治療が行われた全症例の集団を安全性評価項目の解析対象集団とした。安全性評価項目の有害事象は，治験薬が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，あるいは意

表6 主要評価項目の予測値

評価項目		K-LA5 平均値	K-4 平均値	標準偏差	相関係数
除去効果	BUN (除去率)	66.50%	66.50%	6.60%	—
	Cre (除去率)	61.00%	61.00%	6.10%	—
	UA (除去率)	71.30%	71.30%	6.50%	—
是正効果	Na (透析後値)	140.1 mmol/L	140.1 mmol/L	2.9 mmol/L	0.8
	K (透析後値)	3.68 mmol/L	3.51 mmol/L	0.33 mmol/L	0.7
	補正Ca (透析後値)	9.26 mg/dL	9.55 mg/dL	0.49 mg/dL	0.7
	Mg (透析後値)	2.54 mg/dL	2.31 mg/dL	0.23 mg/dL	0.8
	重炭酸 (透析後値)	26.45 mmol/L	25.67 mmol/L	1.92 mmol/L	0.6

症例数をシミュレーションにより算出するため、キンダリー透析剤4Eの臨床試験結果¹⁰⁾等より高窒素血症物質除去効果、血清電解質是正効果および血液酸塩基平衡是正効果を予測した。

図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のことであり、当該治験薬の投与との因果関係の有無に関係はないと定義し、治験薬との因果関係が「はい」、「不明」の有害事象を副作用とした。有害事象および副作用は、症例報告書に記載された症状・項目名をMedDRA/J (Ver.19.0)に基づきコーディングを行い、器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) で集計し、発現件数、発現例数、発現割合を求めた。

3) 症例設計

キンダリー[®]透析剤4Eの臨床試験結果¹⁰⁾等より予測した高窒素血症物質除去効果、血清電解質是正効果および血液酸塩基平衡是正効果 (表6)、ならびに事前に設定した非劣性限界値を用いて、有意水準両側5%で検出力80%を満たす症例数を2変量正規分布乱数に従ったシミュレーションにより算出した。その結果、最低必要症例数を各群合計110例、目標登録症例数を各群合計120例とした。

II 結果

1. 被験者の内訳

被験者の内訳を図1に示した。139例の患者

から文書による同意を取得し、そのうち131例が組み入れ対象として適格であると判断された。各投与群の登録症例数は、A群で66例、B群で65例であった。組み入れ後に中止となった症例を未完了症例と定義した。未完了症例数は、治験薬投与前に中止したB群の3例および治験薬投与開始後第I期に中止したA群の1例、第II期に中止したB群の1例の計5例で、投与完了例数は、A群65例、B群61例であった。第II期に中止したB群の1例はPPS第I期採用、PPS第II期不採用であり、他の4例はPPS第I期、PPS第II期ともに不採用であった。

安全性解析対象集団と最大の解析対象集団 (FAS) は同一でA群66例、B群62例、計128例であった。PPSは、第I期はA群60例、B群57例、計117例、第II期はA群65例、B群55例、計120例であった。

2. 被験者背景

被験者背景を表7に示した。被験者の性別は、男性が64.0% (80/125例)、女性が36.0% (45/125例) で、男性の割合が大きかった。原疾患は、糖尿病性腎症が42.4% (53/125例) で最も多く、次いで慢性糸球体腎炎が20.0% (25/125例)、腎硬化症が14.4% (18/125例)、多発性嚢胞腎が8.0% (10/125例) であった。

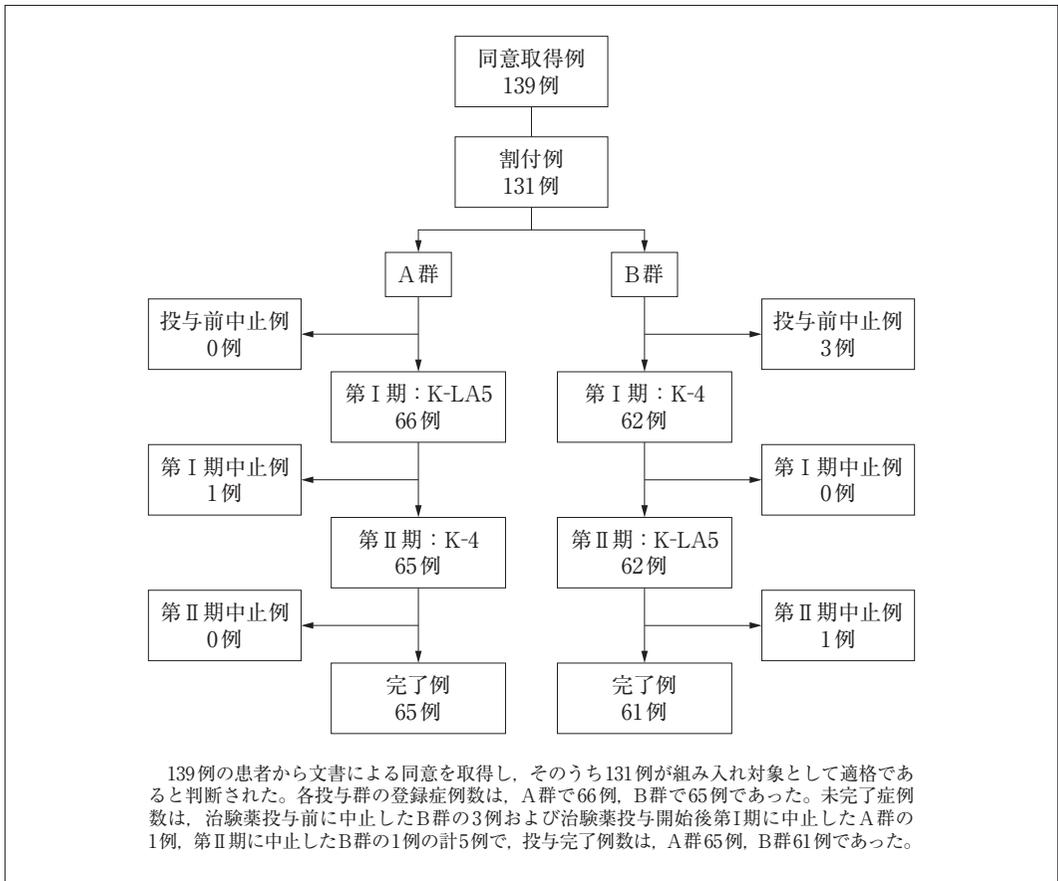


図1 被験者の内訳

年齢、透析歴の平均値 (S.D.) は、それぞれ 63.8 (10.5) 歳, 81.5 (66.7) カ月であった。

被験者の透析条件として、前観察期1回目の透析時間、血液流量、透析液流量の平均値 (S.D.) は、それぞれ4.285 (0.490) 時間, 223.15 (36.91) mL/min, 487.2 (32.9) mL/minであった。

3. 有効性

主要評価項目である高窒素血症物質除去効果、血清電解質は正効果、および血液酸塩基平衡是正効果のうち、血清補正Ca濃度を除くすべての項目で薬剤間差の両側95%CIの下限は非劣性限界値以上であった (表8, 9)。血清補正Ca濃度の是正割合は、薬剤間差の両側95%CIの下限は-7.54%で非劣性限界値の

-6.8%より小さかった。なお、K-LA5の是正割合の推定値は92.1%で高い値を示しており、K-4の是正割合の推定値93.4%との差は1.3%と小さかった。

副次的評価項目である血清電解質、血液酸塩基平衡、血液透析量は治験薬投与期間中の推移を図2~4および表10に、iPTHは試験期間中の透析前値の推移を図5に、血圧、脈拍、酢酸、血糖は投与6週1回目の透析開始後の時間ごとの推移を図6~8に示した。血清電解質および酢酸は各薬剤中の電解質濃度の差を反映していた。血液酸塩基平衡の評価に用いたpHおよび重炭酸はともにK-LA5がK-4より低かったが、pHの差は約0.01、重炭酸の差は約1.0mmol/Lであり僅かであった。Kt/V、

表7 被験者背景

		A群 (N=65)	B群 (N=60)	計 (N=125)
年齢, 歳, 平均 (S.D.)		63.8 (9.7)	63.8 (11.4)	63.8 (10.5)
年齢, 例数 (%)	65歳未満	27 (41.5)	26 (43.3)	53 (42.4)
	65歳以上75歳未満	33 (50.8)	21 (35.0)	54 (43.2)
	75歳以上	5 (7.7)	13 (21.7)	18 (14.4)
性別, 例数 (%)	男	39 (60.0)	41 (68.3)	80 (64.0)
	女	26 (40.0)	19 (31.7)	45 (36.0)
入院・外来, 例数 (%)	外来	65 (100.0)	60 (100.0)	125 (100.0)
	入院	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原疾患, 例数 (%)	糖尿病性腎症	26 (40.0)	27 (45.0)	53 (42.4)
	慢性糸球体腎炎	18 (27.7)	7 (11.7)	25 (20.0)
	腎硬化症	8 (12.3)	10 (16.7)	18 (14.4)
	多発性嚢胞腎	4 (6.2)	6 (10.0)	10 (8.0)
	慢性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急速進行性糸球体腎炎	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.8)
	SLE腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明 その他	7 (10.8) 5 (7.7)	4 (6.7) 5 (8.3)	11 (8.8) 10 (8.0)
既往歴, 例数 (%)	あり	40 (61.5)	31 (51.7)	71 (56.8)
	なし	25 (38.5)	29 (48.3)	54 (43.2)
合併症, 例数 (%)	あり	65 (100.0)	60 (100.0)	125 (100.0)
	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ドライウエイト, kg, 平均 (S.D.)		59.66 (12.52)	63.08 (14.93)	61.30 (13.78)
ドライウエイト, 例数 (%)	50kg未満	16 (24.6)	13 (21.7)	29 (23.2)
	50kg以上60kg未満	21 (32.3)	13 (21.7)	34 (27.2)
	60kg以上70kg未満	17 (26.2)	19 (31.7)	36 (28.8)
	70kg以上	11 (16.9)	15 (25.0)	26 (20.8)
身長, cm, 平均 (S.D.)		160.98 (9.38)	161.64 (9.98)	161.30 (9.64)
透析歴, カ月, 平均 (S.D.)		84.7 (69.0)	78.1 (64.4)	81.5 (66.7)

解析対象集団：PPS

PPSの被験者背景を示した。

表8 高窒素血症物質の除去率

項目	投与薬剤	例数	除去率, %	
			最小二乗平均 (95% CI)	最小二乗平均の差 (95% CI)
尿素窒素	K-LA5	115	71.78 (70.44, 73.13)	0.1735 (-0.2765, 0.6235)
	K-4	122	71.61 (70.27, 72.95)	
クレアチニン	K-LA5	115	65.35 (64.06, 66.64)	0.4675 (-0.0128, 0.9478)
	K-4	122	64.88 (63.60, 66.17)	
尿酸	K-LA5	115	76.26 (75.08, 77.45)	0.5659 (0.0616, 1.0701)
	K-4	122	75.70 (74.52, 76.87)	

解析対象集団：PPS

投与6週1回目の透析による高窒素血症物質（尿素窒素，クレアチニン，尿酸）の除去率を示した。すべての項目で薬剤間差の両側95%CIの下限は非劣性限界値（表5）以上であった。

表9 血清電解質および重炭酸の是正割合

項目	投与薬剤	例数	是正割合, % (95% CI)	是正割合の差 (95% CI)
Na	K-LA5	115	94.8 (89.0, 98.1)	-2.88 (-7.14, 1.38)
	K-4	122	97.5 (93.0, 99.5)	
K	K-LA5	115	94.8 (89.0, 98.1)	22.50 (15.05, 29.95)
	K-4	122	72.1 (63.3, 79.9)	
補正Ca	K-LA5	114	92.1 (85.5, 96.3)	-0.90 (-7.54, 5.74)
	K-4	122	93.4 (87.5, 97.1)	
Mg	K-LA5	115	69.6 (60.3, 77.8)	59.62 (50.27, 68.98)
	K-4	122	9.8 (5.2, 16.6)	
重炭酸	K-LA5	115	93.9 (87.9, 97.5)	0.36 (-4.99, 5.71)
	K-4	122	93.4 (87.5, 97.1)	

解析対象集団：PPS

投与6週1回目の透析による血清電解質（Na, K, 補正Ca, Mg）および重炭酸の是正割合を示した。補正Caを除くすべての項目で薬剤間差の両側95%CIの下限は、非劣性限界値（表5）以上であった。

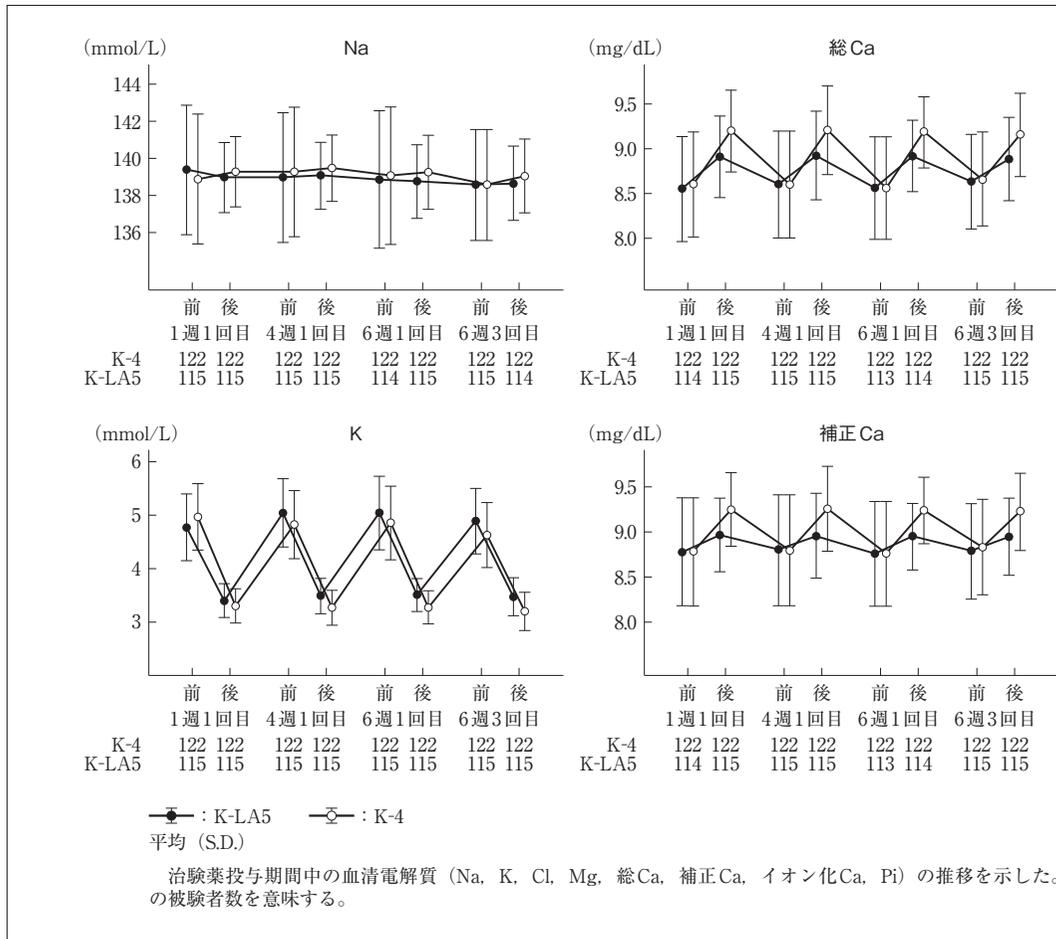


図2 血清

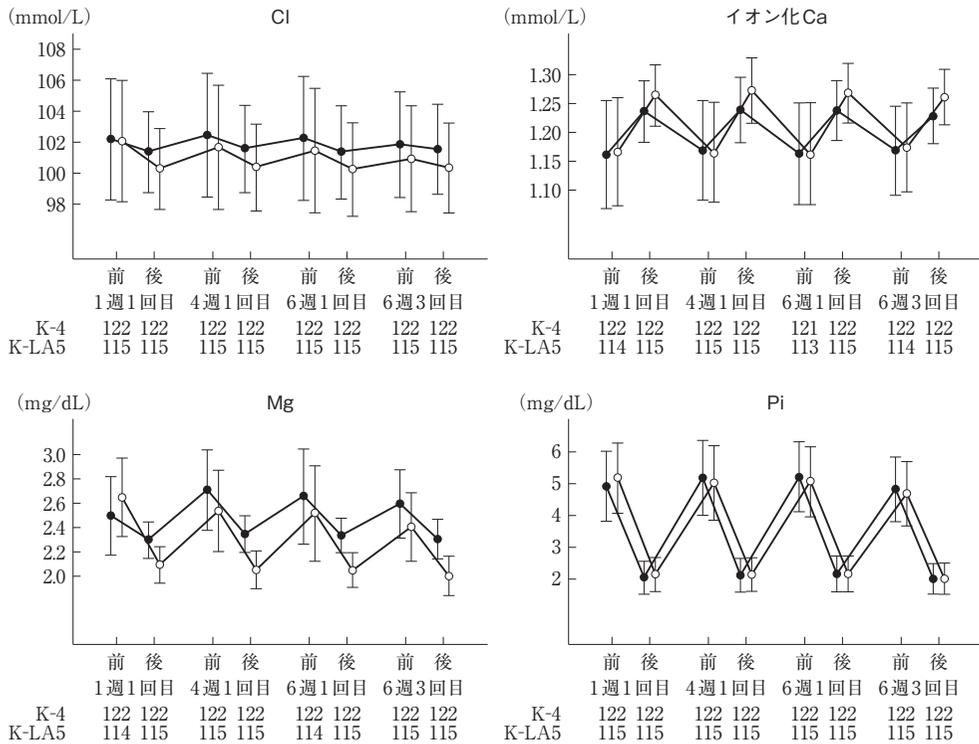
n-PCRともに投与薬剤間に差は認められなかった。iPTHは投与薬剤間に差は認められなかった。投与6週1回目の1時間ごとの血圧の変化に薬剤間差は認められなかったが、脈拍の変化には薬剤間差が認められ、K-LA5透析後の方がK-4透析後よりも脈拍数が少なかった。透析前の酢酸に投与薬剤による違いは認められなかったが、透析2時間後および透析後の測定値はK-LA5の方が低く、平均値の差(95% CI)はそれぞれ -0.4271 ($-0.4634, -0.3907$) mmol/L, -0.3970 ($-0.4334, -0.3606$) mmol/Lであった。血糖値はK-LA5の透析後、K-4の2時間後および透析後に低下が認められ、2

時間後はK-LA5の方がK-4よりも高く、平均値の差(95% CI)は 8.8455 ($2.0304, 15.6606$) mg/dLであった。

また、血清K濃度と血清Mg濃度は4週1回目の濃度分布を図9, 10に、血糖はDM (Diabetes Mellitus; 糖尿病) と非DM別に6週1回目の透析開始後の時間ごとの推移を表11に示した。

4. 安全性

有害事象の発現割合は、K-LA5に50.0% (64/128例)、K-4に54.3% (69/127例)であり、発現割合の差(95% CI)は -4.33 ($-16.79, 8.13$)であった。また、副作用の発現割合は、



各薬剤中の電解質濃度の差を反映した推移を示した。前は透析前、後は透析後を表わす。下部の数字は薬剤群ごと

電解質の推移図

K-LA5に0% (0/128例), K-4に0.8% (1/127例)であり, 発現割合の差 (95% CI) は-0.79 (-13.00, 11.45)であった。有害事象および副作用の発現割合は, 薬剤間で差がなかった。SOC, PTごとの有害事象について, 投与薬剤別に発現件数, 発現例数, 発現割合を表12に示した。副作用は, K-LA5において発現はなく, K-4には1例 (0.8%) 1件に湿疹の発現が認められ, 重症度は中等度であった。

本治験で死亡例はなかった。重篤な有害事象は, K-LA5およびK-4に各3例認められた。発現内容は, K-LA5に「膀胱感染」, 「胃癌」, 「発熱」, K-4に「鎖骨下静脈狭窄」, 「冠動脈狭窄」,

「胃癌」であった。K-LA5およびK-4の「胃癌」は同一の症例であった。いずれも治験薬との因果関係はなかった。

III 考 察

K-LA5を被験薬, K-4を対照薬として, 血液透析施行中の慢性腎不全患者を対象にK-LA5の有効性と安全性を検討する非盲検クロスオーバー試験を実施した。K-LA5は血清補正Ca濃度の是正効果を除き, K-4と同等の効果を示した。血清補正Ca濃度についてもK-4との差は小さく, 血清K濃度, Mg濃度の是正

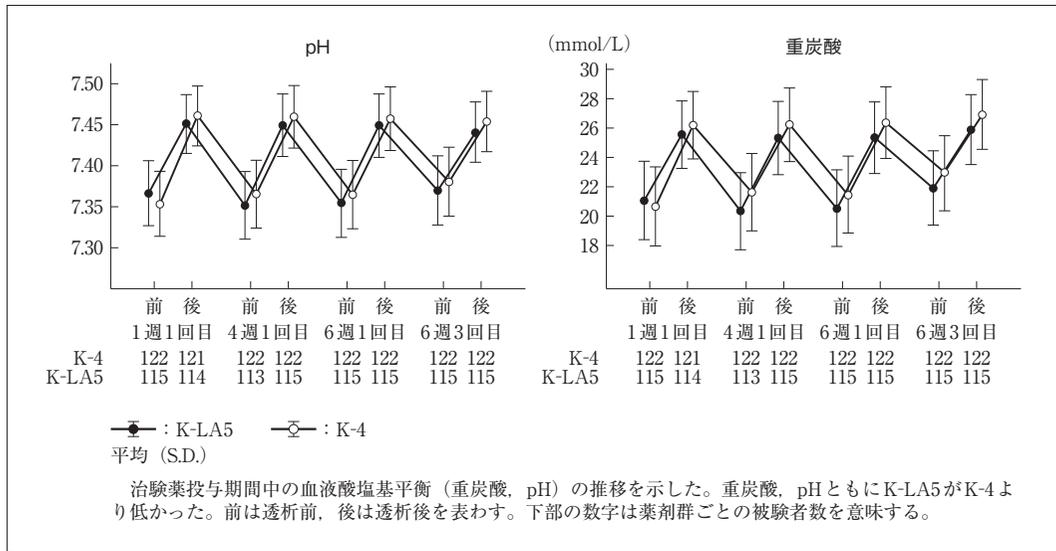


図3 血液酸塩基平衡の推移図

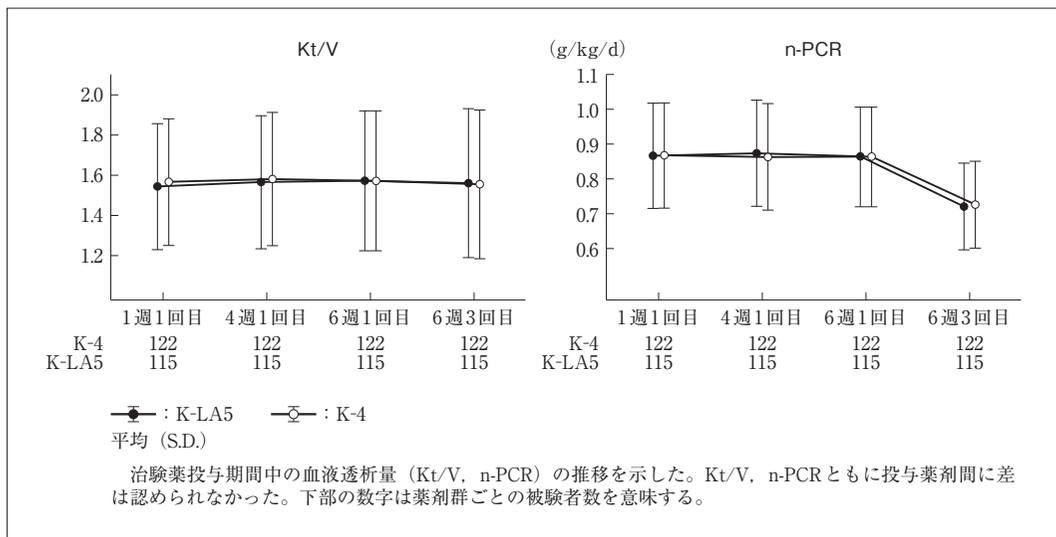


図4 血液透析量の推移図

割合はK-LA5で高かった。また、K-LA5はK-4と同等の安全性を有すると考えられた。血清補正Ca濃度については、薬剤間差の両側95%CIの下限が非劣性限界値よりも小さかったため、K-LA5のK-4に対する非劣性は検証できなかった。これは、主要評価項目の8項目ごとに検出力80%で症例数を算出し、

最大の症例数に基づき全体の症例数を設定したため、試験全体としての検出力が不足したといった治験デザインが原因であり、K-LA5の透析剤としての有用性は示されたと考えている。

K-LA5はわが国の高齢化という現状に対応した新しいコンセプトの透析剤であり、透

析液濃度として重炭酸を30mEq/L, 酢酸を4.2mEq/L, Kを2.3mEq/L, Caを2.6mEq/L, Mgを1.2mEq/Lとしたものである。これらの濃度の組み合わせは海外ですでに実用化されている各種透析液組成濃度の範囲内に収まる濃度であり, K-LA5の濃度設定についてはそれぞれの研究を参考とした。しかし, わが国と海外では透析治療における考え方に大きな違いがあり, 海外では個人型透析装置による処方透析が, わが国ではCDDSによる多人数同時透析が主流である。これは透析液組成を考える上で重要である。さらに, 血液生化学検査も海外では週中日, わが国では週初めとなっていることが一般的である。これは透析療法が間歇的治療であることから, その病態生理は定常状態にあることはなく, 週平均とされる週中日の値を参考とするか, 週での最大に変化した時点を参考とするかの考え方の違いであり, 検査所見の解釈にも配慮する必要がある。また, 欧米人との体格差や食生活の違いも考慮しなければならない。

K-LA5の組成については, わが国と海外の違いを最大限考慮したが, 高齢透析患者での透析液組成に関する研究は少なく, 不確定な要素があることは否めない。本治療では, 既成の製品との非劣性試験として有効性, 安全性の評価を中心に行われたが, 新しい組成としての考え方や評価については組成別に考察する。また, 透析液ブドウ糖濃度の150mg/dLは既存の濃度であり新規性はないが, 若干の考察を加えた。

アルカリ剤濃度

血液透析治療における酸塩基平衡, 特に代謝性アシドーシスの是正は透析患者の適正な管理にとって重要な課題である。腎機能が廃絶した患者での酸塩基異常の病態と透析による間歇的な是正には不確定な部分が多く, また基本である酸塩基生理学も透析治療が普及した半世紀の間にその理論や概念が大きく変化している。特に代謝性アシドーシスの是正

については, 古典的な視点は過剰な水素イオン (H^+) の除去を前提とし, H^+ の緩衝のための血中重炭酸濃度が注目された。しかし最近では, 蛋白への H^+ 結合に重点がおかれ, そのコントロールとしての H^+ 濃度そのもの (pH) が重要とされている¹¹⁾。これは酵素や収縮蛋白など体の重要蛋白の機能が H^+ 濃度により大きな影響を受けるからである。この概念は透析治療でも同様であり, 従来は代謝性アシドーシスを是正するための血中重炭酸濃度が重要とされていたが, 最近では蛋白への H^+ 結合の是正, すなわちアシドーシスだけでなくアルカローシスを含めた H^+ 濃度管理 (pH管理) が重要となっている。この重炭酸濃度中心の考え方の矛盾が端的に現れているのは, 透析液アルカリ剤を述べる上での課題である至適血中重炭酸濃度の問題である。

現在の2剤混合型 (いわゆるA液とB液) の重炭酸透析液が普及して, 代謝性アシドーシスの適正な是正についての血中重炭酸濃度の大規模研究が多く行われるようになった。最初の研究は1990年の米国でのNMC (National Medical Care) の12,099名の研究であり, 透析条件や検査データと死亡リスクの関連性を解析したものである。ロジスティック回帰分析で, 透析時間, 血清アルブミンおよび血中重炭酸濃度が独立した危険因子であり, 特に血中重炭酸濃度と死亡リスクとの間にはU字関係があり17.5~25mmol/Lの間で最も死亡リスクが低いことが示された¹²⁾。2000年と2003年のK/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative; 腎臓病予後改善イニシアチブ) ガイドライン¹³⁾¹⁴⁾では, アシドーシスによる蛋白異化や骨代謝異常の観点から血中重炭酸濃度は22mmol/L以上が推奨され, 2004年のDOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) の7カ国, 7,140名を対象とした解析¹⁵⁾では, 血中重炭酸濃度と調整後死亡リスクはU字関係があり, 17~21mmol/Lで最も死亡リスクが低いことが

表10 血清電解質および血液酸塩基平衡の

	K-LA5			
	1週1回目	4週1回目	6週1回目	6週3回目
Na (mmol/L)				
透析前	139 (3) 115	139 (3) 115	139 (4) 114	139 (3) 115
透析後	139 (2) 115	139 (2) 115	139 (2) 115	139 (2) 114
K (mmol/L)				
透析前	4.77 (0.62) 115	5.05 (0.64) 115	5.05 (0.69) 115	4.90 (0.61) 115
透析後	3.40 (0.32) 115	3.49 (0.33) 115	3.51 (0.31) 115	3.48 (0.36) 115
Cl (mmol/L)				
透析前	102 (4) 115	103 (4) 115	102 (4) 115	102 (3) 115
透析後	101 (3) 115	102 (3) 115	101 (3) 115	102 (3) 115
Mg (mg/dL)				
透析前	2.50 (0.32) 114	2.71 (0.33) 115	2.66 (0.39) 114	2.60 (0.28) 115
透析後	2.30 (0.15) 115	2.35 (0.15) 115	2.34 (0.14) 115	2.31 (0.16) 115
総Ca (mg/dL)				
透析前	8.55 (0.59) 114	8.60 (0.60) 115	8.56 (0.58) 113	8.63 (0.53) 115
透析後	8.91 (0.46) 115	8.92 (0.50) 115	8.92 (0.40) 114	8.89 (0.47) 115
補正Ca (mg/dL)				
透析前	8.78 (0.60) 114	8.80 (0.61) 115	8.76 (0.58) 113	8.79 (0.53) 115
透析後	8.97 (0.41) 115	8.96 (0.47) 115	8.95 (0.37) 114	8.95 (0.43) 115
イオン化Ca (mmol/L)				
透析前	1.16 (0.09) 114	1.17 (0.09) 115	1.16 (0.09) 113	1.17 (0.08) 114
透析後	1.24 (0.05) 115	1.24 (0.06) 115	1.24 (0.05) 115	1.23 (0.05) 115
Pi (mg/dL)				
透析前	4.92 (1.11) 115	5.19 (1.18) 115	5.22 (1.11) 115	4.83 (1.03) 115
透析後	2.04 (0.53) 115	2.12 (0.53) 115	2.16 (0.55) 115	2.01 (0.49) 115
重炭酸 (mmol/L)				
透析前	21.1 (2.7) 115	20.3 (2.6) 113	20.5 (2.6) 115	21.9 (2.5) 115
透析後	25.6 (2.3) 114	25.3 (2.5) 115	25.3 (2.4) 115	25.9 (2.4) 115
pH				
透析前	7.37 (0.04) 115	7.35 (0.04) 113	7.35 (0.04) 115	7.37 (0.04) 115
透析後	7.45 (0.04) 114	7.45 (0.04) 115	7.45 (0.04) 115	7.44 (0.04) 115

解析対象集団：PPS

治験薬投与期間中の血清電解質 (Na, K, Cl, Mg, 総Ca, 補正Ca, イオン化Ca, Pi, 重炭酸, pH)

経時推移

K-4			
1週1回目	4週1回目	6週1回目	6週3回目
139 (3) 122	139 (4) 122	139 (4) 122	139 (3) 122
139 (2) 122	139 (2) 122	139 (2) 122	139 (2) 122
4.97 (0.69) 122	4.83 (0.64) 122	4.86 (0.70) 122	4.64 (0.61) 122
3.30 (0.37) 122	3.27 (0.36) 122	3.28 (0.34) 122	3.21 (0.32) 122
102 (4) 122	102 (4) 122	102 (4) 122	101 (3) 122
100 (2) 122	100 (3) 122	100 (3) 122	100 (2) 122
2.65 (0.35) 122	2.54 (0.32) 122	2.52 (0.34) 122	2.41 (0.29) 122
2.10 (0.15) 122	2.06 (0.15) 122	2.06 (0.16) 122	2.01 (0.19) 122
8.60 (0.57) 122	8.60 (0.57) 122	8.56 (0.57) 122	8.66 (0.60) 122
9.20 (0.44) 122	9.21 (0.44) 122	9.19 (0.48) 122	9.16 (0.46) 122
8.78 (0.58) 122	8.80 (0.56) 122	8.76 (0.55) 122	8.84 (0.60) 122
9.25 (0.41) 122	9.26 (0.40) 122	9.24 (0.43) 122	9.23 (0.40) 122
1.17 (0.09) 122	1.17 (0.08) 122	1.16 (0.09) 121	1.17 (0.08) 122
1.27 (0.06) 122	1.27 (0.05) 122	1.27 (0.06) 122	1.26 (0.05) 122
5.18 (1.13) 122	5.03 (1.29) 122	5.07 (1.17) 122	4.70 (1.10) 122
2.15 (0.55) 122	2.15 (0.56) 122	2.17 (0.56) 122	2.03 (0.60) 122
20.7 (2.5) 122	21.6 (2.8) 122	21.5 (2.7) 122	23.0 (2.6) 122
26.2 (2.4) 121	26.2 (2.5) 122	26.4 (2.7) 122	26.9 (2.5) 122
7.35 (0.04) 122	7.37 (0.04) 122	7.37 (0.04) 122	7.38 (0.04) 122
7.46 (0.04) 121	7.46 (0.04) 122	7.46 (0.04) 122	7.45 (0.04) 122

平均 (S.D.) 例数

の推移を示した。各薬剤中の電解質濃度の差を反映した推移を示した。

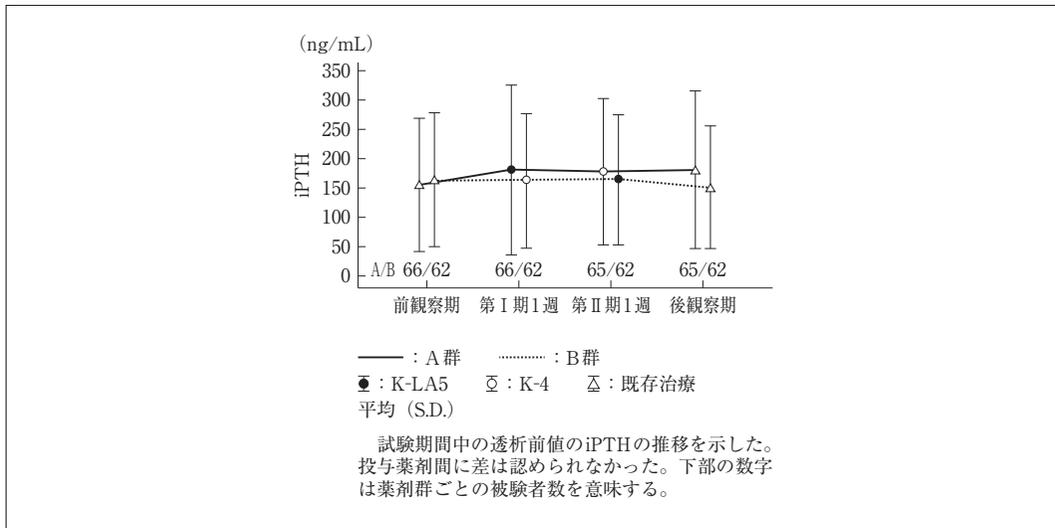


図5 iPTHの推移図

示された。2006年には米国のDaVita施設の56,385名の患者で血中重炭酸濃度と2年間の生存率が検討され、血中重炭酸濃度と死亡リスクにはU字関係があり17~27mEq/Lで死亡リスクの低下が報告¹⁶⁾され、これと同じ傾向は2013年の同施設での110,951名での再調査¹⁷⁾でも確認されている。これらの研究を考察する際の注意点は、酵素法による総CO₂ (TCO₂)濃度による週中日の測定であることから、血液ガス分析による週初めの測定が一般的であるわが国のデータと比較する場合は2.4mmol/L程度低く評価する必要があることである¹⁵⁾。これは重炭酸緩衝系でのH₂CO₃濃度(炭酸濃度)がpH7.4では1.2mmol/L程度であることと、さらに週中日と週初め(中2日)での採血では1.2mmol/L程度の差があることに由来する。またわが国の血液ガス分析による血中重炭酸濃度と死亡リスクの関係では、栄養因子調整後はJ字カーブとなり、調整前に透析前血中重炭酸濃度22mmol/L以上でみられたリスクが低下するとされ、海外と同様の結果が示されている¹⁸⁾。

以上の大規模観察研究からは、適正な透析前血中重炭酸濃度の一定した見解はなく、こ

れには2つの理由が推測される。1つは交絡因子の問題である。DOPPS, DaVitaおよびJSDT調査での多変量解析に共通する調整因子は年齢、性別、透析期間、Kt/V、DMの有無、BMI、血清アルブミン、n-PCRの8項目であるが、各研究ではこれら以外の独自の因子が追加されており、多重共線性や調整しきれていない残余交絡が関与する可能性がある。もう1つは上述したが、重炭酸中心の酸塩基の考え方には限界があることである。例えば、欧米の研究ではすべてTCO₂が酸塩基は正のマーカーとされるが、これには血中のH⁺濃度(pH)の変化は全く反映されず、TCO₂が正常値であっても呼吸性のアシドーシスまたはアルカローシスにより見かけ上で正常化してみえている可能性があり、これらによるリスクは調整することは不可能である。このことについては、Yamamotoら⁶⁾が2008年から2009年のJSDTの15,132名のデータを用いて、血液ガス分析による透析前血中重炭酸濃度とpHをそれぞれ4階層に分けて、心血管死、全死亡のリスクとの関連性を解析している。透析前後の血中重炭酸濃度と死亡リスクには関連性はなく、透析前pHが7.4以上で死亡リス

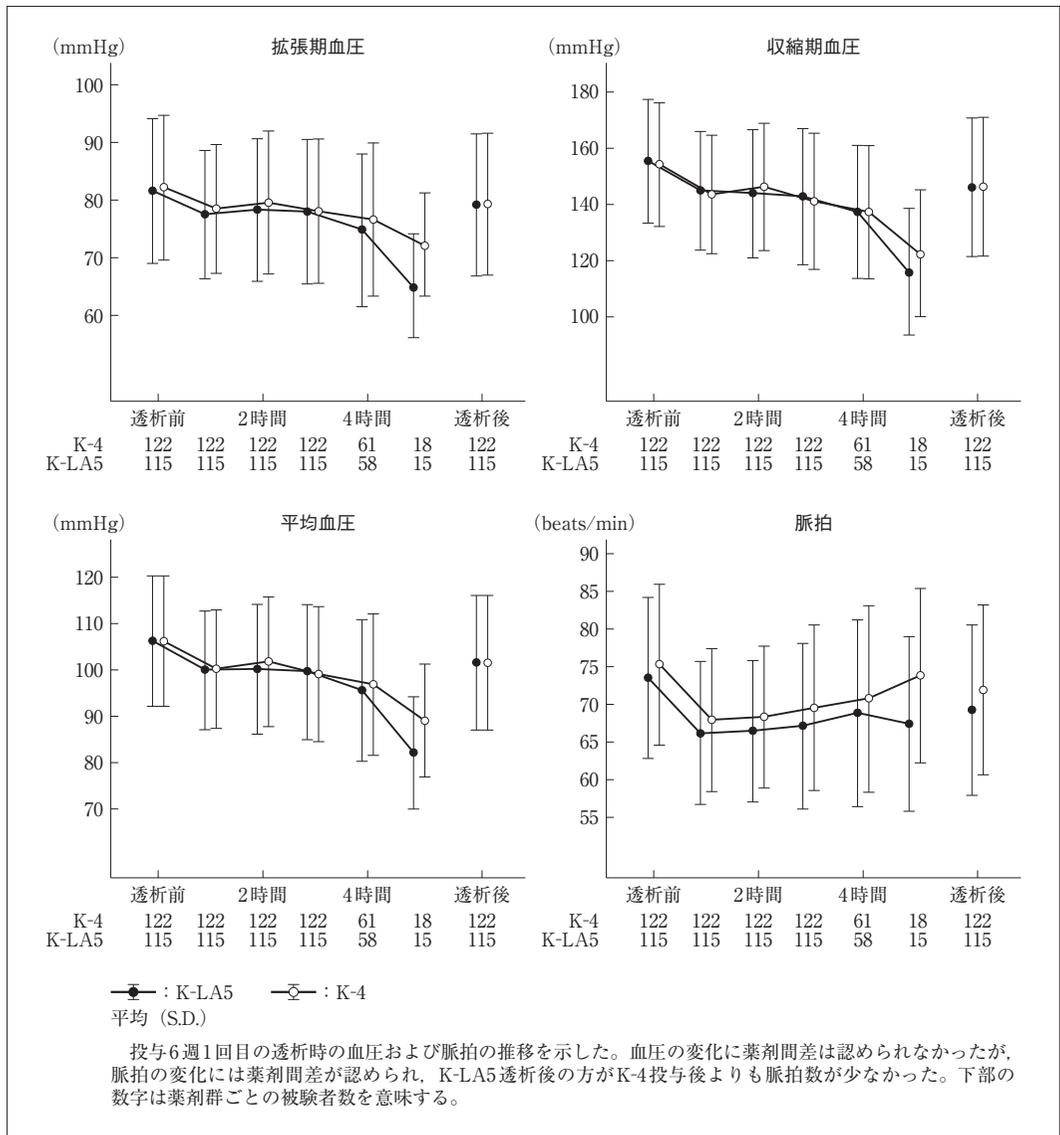


図6 血圧および脈拍の推移図

ク HRは1.36 (95% CI ; 1.13-1.65), 透析後 pH が7.4未満で死亡リスク HRは1.36 (95% CI ; 1.00-1.49) と有意であった。この結果は血中重炭酸濃度よりも血中 pH が有意なマーカーであることを示しており, H^+ 濃度中心の考え方が重要であることを示唆している。血液ガス分析から得られる血中重炭酸濃度は真の測定値ではなく Henderson-Hasselbalch の式に

よる換算値にすぎず, 酵素法による TCO_2 から導かれる血中重炭酸濃度とは実は似て非なるものであることにも留意が必要である。前述のように血液ガス分析による血中重炭酸濃度と死亡リスクには有意な関連が認められないことより⁶⁾, 本稿では血中重炭酸濃度の評価は参考程度に留める。

わが国における年齢層別の血中 pH および

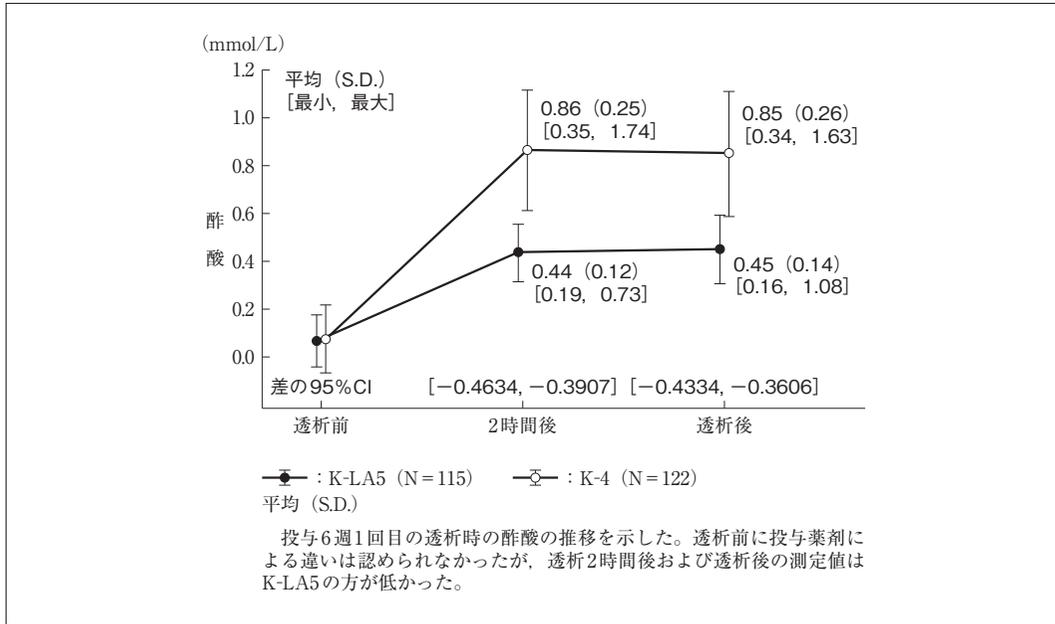


図7 酢酸の推移図

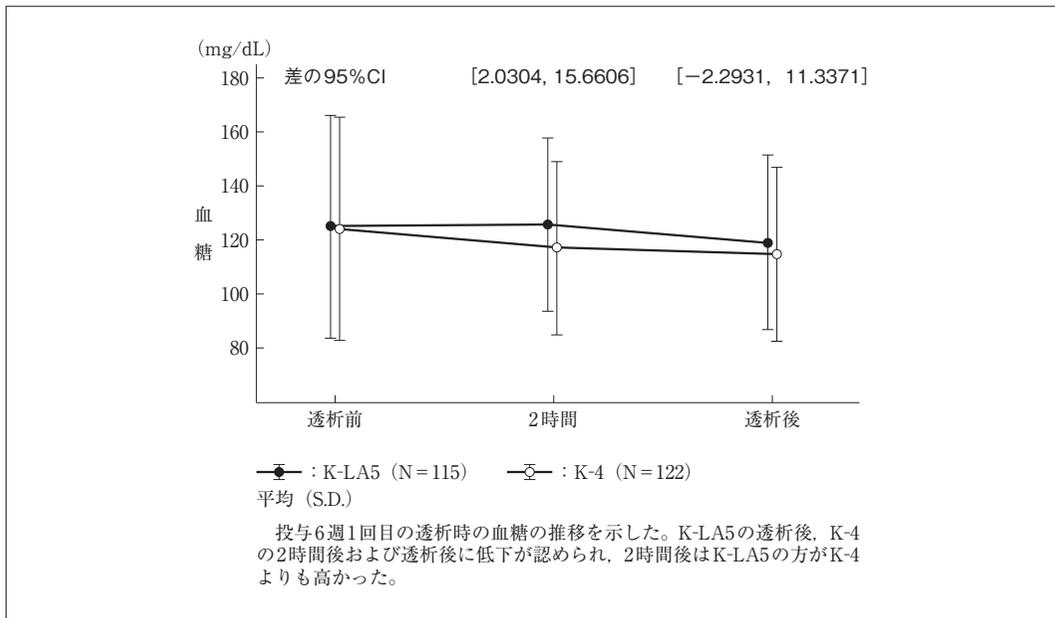


図8 血糖の推移図

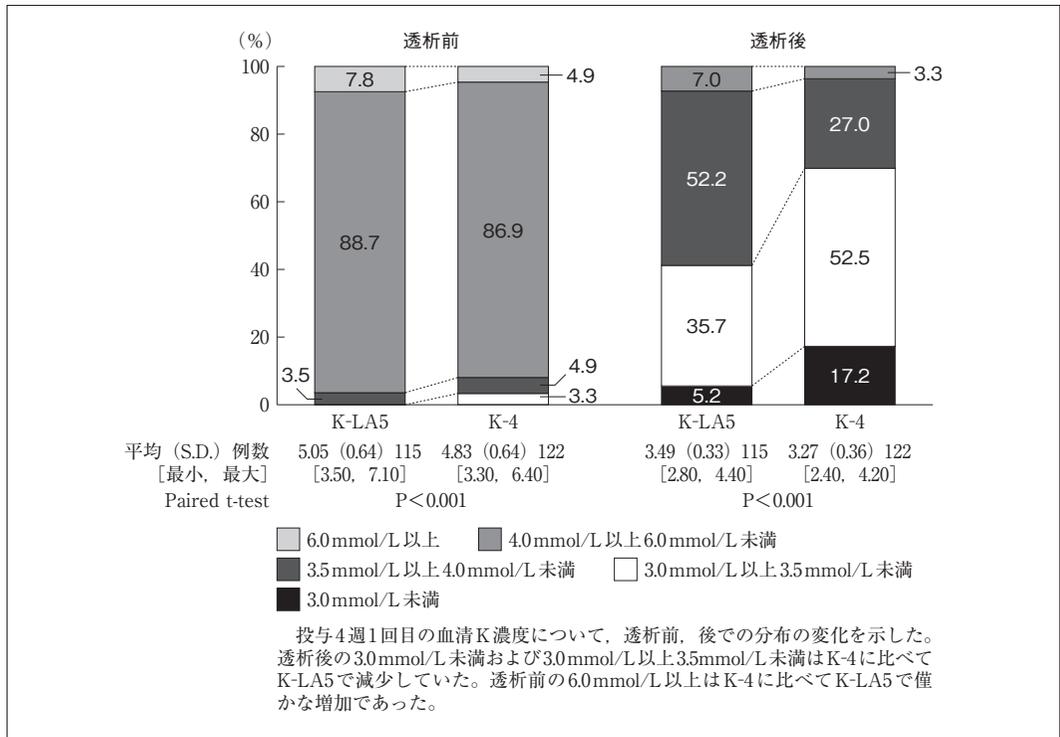


図9 血清K濃度分布 (4週1回目)

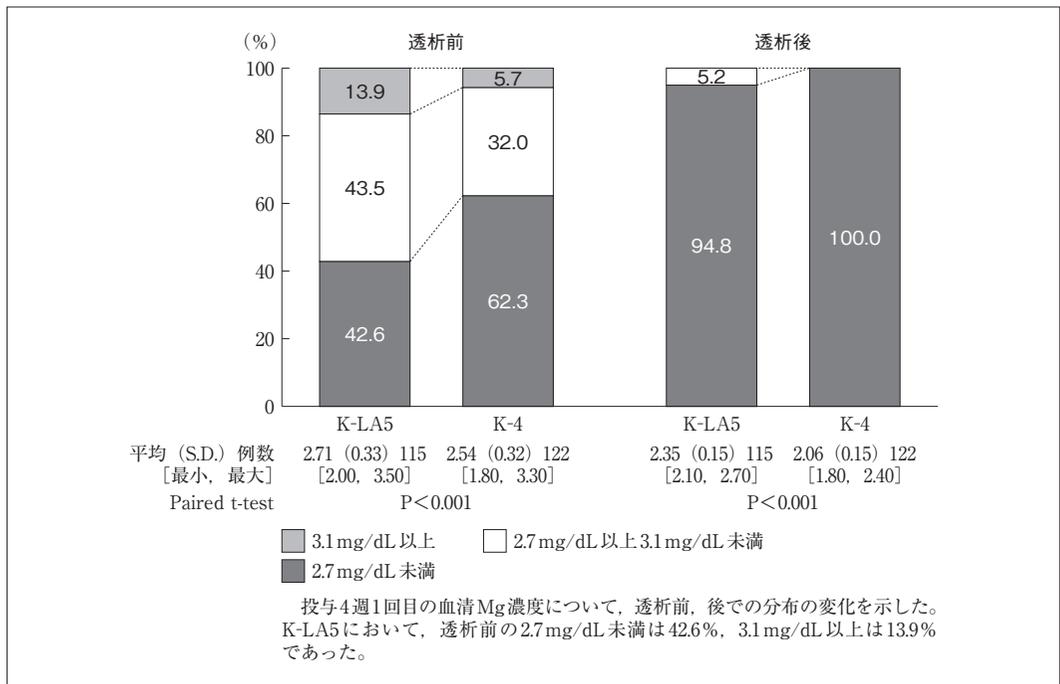


図10 血清Mg濃度分布 (4週1回目)

表11 糖尿病, 非糖尿病別の血糖値の推移 (6週1回目)

	K-LA5						K-4					
	透析前		2時間後		透析後		透析前		2時間後		透析後	
全被験者	125.0 (41.2)	115	125.9 (32.1)	115	119.4 (32.2)	115	124.2 (42.0)	122	117.2 (29.0)	122	115.0 (34.1)	122
非糖尿病	104.5 (17.2)	62	113.0 (24.3)	62	110.1 (26.6)	62	105.3 (19.4)	68	105.8 (23.3)	68	108.3 (29.8)	68
糖尿病	149.1 (47.8)	53	141.0 (33.7)	53	130.2 (35.0)	53	147.9 (50.2)	54	131.6 (29.2)	54	123.4 (37.5)	54

解析対象集団: PPS, 単位: mg/dL

平均 (S.D.) 例数

投与6週1回目の透析時の血糖値の推移を, 糖尿病および非糖尿病別に示した。非糖尿病ではK-LA5とK-4の推移に差は認められなかった。

血中重炭酸濃度と透析条件, 栄養評価因子の比較を表13に示す。70歳以上では60歳未満と比較して, 透析条件(透析液総アルカリ剤濃度とKt/V)は同じであっても, 透析前血中重炭酸濃度は21.0 (2.8) mmol/Lと60歳未満より1mmol/L程度高値となっている。また透析前血中pHも70歳以上では7.36 (0.05)と60歳未満の血中pH 7.35 (0.05)と比較して0.01程度高くなっている。これには70歳以上での低体重, 低アルブミン血症やn-PCRの低下に示される低栄養状態が関係していることが推測される。現在, わが国で使用されている重炭酸濃度25~30mEq/L, 酢酸濃度8~10mEq/Lの透析液では, 高齢者や低栄養患者においてはその多くの酸塩基平衡は過正となる可能性がある。酸塩基平衡の過正を回避するためには, 透析液総アルカリ剤濃度を下げる必要があるが, 従来まではアルカリ剤としての重炭酸と酢酸は同じ能力をもち, 重炭酸と酢酸のどちらで調整されても効果は同じものと捉えられてきた。2012年には米国FDA (Food and Drug Administration) から, 酸塩基正として酢酸(クエン酸)も重炭酸濃度に合計するように警告が出されている¹⁹⁾。しかし最近の研究²⁰⁾では, 酢酸は結果的に等価の重炭酸に代謝されるが, 重炭酸と酢酸でその酸塩基は正効果には差があり, 酢酸が大きな役割をもつことが指摘されている。透析中に負荷された重炭酸は, 主に細胞内からのH⁺により

中和(titration)され, このH⁺の由来は, 非重炭酸緩衝系からと透析中に産生される有機酸からに分けられる²¹⁾。有機酸産生は透析によってもたらされる急激なアルカレミアを阻止しようとする生体の重要なネガティブ・フィードバック機構であり, 中和に働くすべてのH⁺の約2/3を占めるとされる²²⁾。重炭酸Naと反応した産生有機酸は有機酸Naとなるが, もしこれが保持されるなら有機酸Naは等モルのアルカリとなるので酸塩基正には影響はないが, 実際には透析により除去されるために重炭酸は消費されて酸塩基正能は低下する²³⁾。この有機酸産生量は透析中の血中H⁺濃度に依存しており, 高いほど大きく²⁴⁾, したがって透析液のアルカリ剤濃度が高いほど大きい。透析液の重炭酸濃度は血中の重炭酸濃度に直接的に影響するが, 酢酸から重炭酸への代謝は透析液の重炭酸濃度そのものの多寡には影響を受けない。この透析中の血中重炭酸の変化についてはSargentとGennariらが詳細に検討している²⁰⁾²²⁾²⁵⁾。

酢酸にはその特有の生理作用による酢酸不耐症と酢酸過敏症の問題がある。酢酸不耐症については, 過去の酢酸透析液には酢酸が35~40mEq/L含まれ, これは生体の酢酸代謝能力を超える可能性があり, それに起因する諸症状が大きな問題であった。酢酸不耐症を発症する血中酢酸濃度についてはいくつかの研究がありKishimotoらの研究²⁶⁾では2mmol/

表12 有害事象

	K-LA5 (N=128)			K-4 (N=127)		
	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)
全事象	111	64	50.0	120	69	54.3
心臓障害	1	1	0.8	1	1	0.8
心房細動	1	1	0.8	0	0	0.0
冠動脈狭窄	0	0	0.0	1	1	0.8
内分泌障害	1	1	0.8	1	1	0.8
続発性副甲状腺機能亢進症	1	1	0.8	1	1	0.8
眼障害	3	3	2.3	2	2	1.6
眼の異常感	1	1	0.8	0	0	0.0
結膜出血	2	2	1.6	2	2	1.6
胃腸障害	23	17	13.3	8	7	5.5
上腹部痛	1	1	0.8	0	0	0.0
慢性胃炎	1	1	0.8	1	1	0.8
便秘	1	1	0.8	0	0	0.0
下痢	7	6	4.7	4	3	2.4
胃食道逆流性疾患	1	1	0.8	1	1	0.8
悪心	1	1	0.8	0	0	0.0
膵嚢胞	1	1	0.8	1	1	0.8
口内炎	1	1	0.8	0	0	0.0
歯痛	0	0	0.0	1	1	0.8
嘔吐	8	6	4.7	0	0	0.0
軟便	1	1	0.8	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	5	4	3.1	3	3	2.4
胸部不快感	1	1	0.8	0	0	0.0
倦怠感	1	1	0.8	1	1	0.8
発熱	2	2	1.6	0	0	0.0
末梢腫脹	0	0	0.0	1	1	0.8
穿刺部位疼痛	1	1	0.8	1	1	0.8

(表つづく)

L以上、わが国の他の研究²⁷⁾では5mmol/L以上、海外の研究²⁸⁾では8mmol/L以上とされている。現在の重炭酸透析においてもこの基準値が適用されるが、小北ら²⁹⁾の391名の研究では、透析液酢酸濃度8mEq/Lでの4時間後の血中酢酸濃度は0.92 (0.26) mmol/L、透析液酢酸濃度10mEq/Lでは4時間後の血中酢酸濃度は1.22 (0.36) mmol/Lと、酢酸透析液時

代の報告に比べるといずれも許容範囲内であり、症候性低血圧があり血中酢酸濃度が2mmol/L以上を酢酸不耐症と定義した場合の発症は1名 (0.3%) のみであり、透析液酢酸濃度10mEq/L以下であれば、酢酸不耐症の基準での最低値の2mmol/Lを超えることはほぼないとされている。本治験での透析後の平均血中酢酸濃度 (S.D.) [最小値-最大値] は被験薬

(表12 有害事象のつづき)

	K-LA5 (N=128)			K-4 (N=127)		
	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)
全事象	111	64	50.0	120	69	54.3
感染症および寄生虫症	22	21	16.4	31	26	20.5
気管支炎	1	1	0.8	2	2	1.6
結膜炎	0	0	0.0	1	1	0.8
胃腸炎	1	1	0.8	2	2	1.6
ウイルス性胃腸炎	0	0	0.0	1	1	0.8
帯状疱疹	1	1	0.8	1	1	0.8
易感染性亢進	1	1	0.8	1	1	0.8
インフルエンザ	1	1	0.8	0	0	0.0
鼻咽頭炎	13	13	10.2	15	14	11.0
外耳炎	1	1	0.8	0	0	0.0
咽頭炎	1	1	0.8	3	3	2.4
肺炎	0	0	0.0	1	1	0.8
足部白癬	0	0	0.0	2	2	1.6
膝感染	1	1	0.8	0	0	0.0
ウイルス性腸炎	1	1	0.8	2	2	1.6
傷害、中毒および処置合併症	18	17	13.3	20	17	13.4
動物咬傷	1	1	0.8	0	0	0.0
胸部の圧挫傷	0	0	0.0	1	1	0.8
転倒	0	0	0.0	1	1	0.8
靭帯捻挫	2	2	1.6	1	1	0.8
脊椎圧迫骨折	1	1	0.8	0	0	0.0
皮下血腫	1	1	0.8	1	1	0.8
脛骨骨折	0	0	0.0	1	1	0.8
擦過傷	0	0	0.0	1	1	0.8
挫傷	2	2	1.6	5	5	3.9
創傷	2	2	1.6	2	2	1.6
熱傷	1	1	0.8	2	2	1.6
シャント狭窄	3	3	2.3	2	2	1.6
シャント機能不全	0	0	0.0	1	1	0.8
処置による低血圧	4	4	3.1	2	2	1.6
皮膚擦過傷	1	1	0.8	0	0	0.0
臨床検査	5	5	3.9	5	5	3.9
β ₂ ミクログロブリン増加	1	1	0.8	1	1	0.8
血圧上昇	0	0	0.0	1	1	0.8
心電図QT延長	2	2	1.6	2	2	1.6
ヘモグロビン増加	1	1	0.8	0	0	0.0
肝機能検査値上昇	1	1	0.8	1	1	0.8

(表つづく)

(表のつづき)

	K-LA5 (N=128)			K-4 (N=127)		
	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)
全事象	111	64	50.0	120	69	54.3
代謝および栄養障害	1	1	0.8	2	2	1.6
高リン酸塩血症	1	1	0.8	2	2	1.6
筋骨格系および結合組織障害	7	6	4.7	11	11	8.7
関節痛	1	1	0.8	2	2	1.6
背部痛	2	2	1.6	2	2	1.6
側腹部痛	0	0	0.0	1	1	0.8
出血性関節症	1	1	0.8	1	1	0.8
筋攣縮	0	0	0.0	1	1	0.8
筋骨格痛	1	1	0.8	3	3	2.4
四肢痛	1	1	0.8	0	0	0.0
滑液嚢腫	1	1	0.8	1	1	0.8
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3	3	2.3	3	3	2.4
胃癌	1	1	0.8	1	1	0.8
脂漏性角化症	1	1	0.8	2	2	1.6
皮膚乳頭腫	1	1	0.8	0	0	0.0
神経系障害	5	5	3.9	5	5	3.9
手根管症候群	0	0	0.0	1	1	0.8
浮動性めまい	2	2	1.6	3	3	2.4
感覚鈍麻	1	1	0.8	1	1	0.8
ヘルペス後神経痛	1	1	0.8	0	0	0.0
肋間神経痛	1	1	0.8	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	0.8	0	0	0.0
卵巣嚢胞	1	1	0.8	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	6	4.7	8	8	6.3
発声障害	1	1	0.8	1	1	0.8
胸水	0	0	0.0	1	1	0.8
湿性咳嗽	1	1	0.8	0	0	0.0
鼻漏	3	2	1.6	0	0	0.0
上気道の炎症	1	1	0.8	3	3	2.4
口腔咽頭不快感	1	1	0.8	0	0	0.0
口腔咽頭痛	0	0	0.0	3	3	2.4

(表つづく)

(表12 有害事象のつづき)

	K-LA5 (N=128)			K-4 (N=127)		
	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 割合 (%)
全事象	111	64	50.0	120	69	54.3
皮膚および皮下組織障害	7	7	5.5	12	12	9.4
冷汗	1	1	0.8	0	0	0.0
皮膚嚢腫	0	0	0.0	1	1	0.8
接触性皮膚炎	0	0	0.0	2	2	1.6
皮膚乾燥	1	1	0.8	1	1	0.8
湿疹	1	1	0.8	2	2	1.6
皮下出血	2	2	1.6	2	2	1.6
そう痒症	2	2	1.6	2	2	1.6
皮膚剥脱	0	0	0.0	1	1	0.8
皮脂欠乏症	0	0	0.0	1	1	0.8
血管障害	2	2	1.6	8	7	5.5
高血圧	1	1	0.8	3	3	2.4
血管痛	0	0	0.0	1	1	0.8
内出血	1	1	0.8	3	3	2.4
鎖骨下静脈狭窄	0	0	0.0	1	1	0.8

MedDRA Ver.19.0

投与期（第Ⅰ期，第Ⅱ期）をまたいで発現した有害事象は投与薬剤ごとに分割してカウントした。前観察期と同一の有害事象を除外している。

器官別大分類（SOC），基本語（PT）ごとの有害事象について，投与薬剤別に発現件数，発現例数，発現割合を示した。

表13 年齢層別での酸塩基と透析条件，栄養評価因子の比較

	透析液 重炭酸 (mEq/L)	透析液 総アルカリ (mEq/L)	透析後 体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	Alb (g/dL)	Kt/V	n-PCR (g/kg/day)	透析前 血中pH	透析前 血中重炭酸 (mmol/L)
70歳以上 (N=5,784)	27.9 (3.4)	34.1 (2.1)	50.1 (9.5)	20.7 (3.1)	3.6 (0.4)	1.43 (0.29)	0.85 (0.16)	7.36 (0.05)	21.0 (2.8)
60-69歳 (N=4,636)	27.9 (3.3)	34.1 (2.1)	54.3 (10.3)	21.3 (3.3)	3.7 (0.4)	1.45 (0.28)	0.89 (0.17)	7.35 (0.05)	20.4 (2.9)
60歳未満 (N=4,712)	27.8 (3.3)	34.1 (2.1)	58.4 (13.3)	21.9 (4.0)	3.9 (0.4)	1.44 (0.31)	0.92 (0.17)	7.35 (0.05)	20.1 (2.9)

平均 (S.D.)

文献6) のデータを改変して年齢層別に酸塩基と透析条件，栄養評価因子を示した。

K-LA5では0.45 (0.14) [0.16-1.08] mmol/L, 対照薬K-4では0.85 (0.26) [0.34-1.63] mmol/Lであり, 他の研究²⁹⁾³⁰⁾での値ともほぼ一致している。

酢酸不耐症の機序としては有機酸がもつ薬理作用が原因であるとされ, 心循環系への影響や炎症作用が, 酢酸含有重炭酸透析と無酢酸重炭酸透析 (Acetate-Free Biofiltration ; AFB) やクエン酸含有重炭酸透析液との比較で報告されている。心循環系への作用については酢酸による末梢血管拡張作用³¹⁾³²⁾, AFBでの血圧安定性³³⁾³⁴⁾や心筋収縮能の安定性³⁵⁾³⁶⁾が認められている。しかし, クエン酸含有重炭酸透析液との比較では血圧低下には差がないという報告³⁷⁾³⁸⁾もある。酢酸不耐症に関連した問題として過敏症 (hypersensitivity) があげられる。これについては酢酸透析液の時代から症例報告があり, 曝露後の発症時期や透析中の発症時間帯は必ずしも一定ではなく, 主たる症状は掻痒, 呼吸困難, 発熱, 低血圧などのアレルギー反応であるとされる^{39)~42)}。最近の3~8mEq/Lの酢酸を含む重炭酸透析液でもいくつかの症例報告があるが, 好酸球数, 血清IgE, サイトカイン濃度, CRPや薬物誘発性リンパ球刺激試験 (Drug-induced Lymphocyte Stimulation Test ; DLST) など, その原因が調べられているにもかかわらず一定の見解はないのが実情である^{43)~47)}。この過敏症はAFBで改善することから, 広義に酢酸不耐症とされることもあるが, われわれが知る限り, わが国を含む世界での報告は数例のみであり, 非常にまれであると考えられる。また, 血中酢酸濃度が低値であっても濃度依存的であるかどうかは不明であり, K-LA5の透析液酢酸濃度4.2mEq/Lでも発症する可能性は否定できず, 今後の研究課題である。

以上の結果とわが国のCDDSの普及率を鑑みて, 本透析液は総アルカリ剤濃度を34.2mEq/Lと従来の透析液と同程度としたものであるが, 透析前血中pHの低い症例には重炭酸に

よる酸塩基是正が効果的に作用するように, そして透析前血中pHが高い症例には酢酸による酸塩基是正効果を低減させるように透析液重炭酸濃度を高め, 一方で透析液酢酸濃度を低めに設定したものである。実際に, 4週目の透析前血中重炭酸濃度の比較では, K-4では21.6 (2.8) mmol/L, K-LA5では20.3 (2.6) mmol/Lであり, K-LA5で透析前重炭酸濃度が低くなっている。同じく4週目の透析前血中pHの比較では, K-4では7.37 (0.04), K-LA5では7.35 (0.04) であり, K-LA5で透析前血中pHが低く抑えられている。K-LA5の重炭酸濃度30mEq/L, 酢酸濃度4.2mEq/Lはわが国の現状が考慮されたバランスであるといえよう。

K濃度

K中毒予防の観点から, 従来の透析液K濃度は低めに設定されていた。しかし高K血症による死亡率は, 米国の2015年USRDS (United States Renal Data System) 報告⁴⁸⁾で0.3%, わが国の2018年末のJSDT統計調査⁵⁾では1.9%であり, 死亡原因としては少なくなっている。高K血症の頻度は, 2003年のDOPPS⁴⁹⁾では, 高K血症を6mEq/L以上とした場合, その割合は欧州諸国で20.0%, 米国で6.3%, わが国の2008年末JSDT統計調査⁵⁰⁾では10.7%である。わが国の透析液K濃度は長年にわたって2.0mEq/Lと同一であったが, 欧州諸国では高K血症の頻度が多いにもかかわらず3.0~4.0mEq/Lの使用が増加しており, これは高K血症よりも, 透析後の低K血症やK濃度勾配 (透析液-血清K濃度較差) の増大によるリスクが注目されているからである¹⁾。米国での80万人規模を対象とした調査⁵¹⁾では, 血清K濃度勾配と入院率および救急受診率のリスクとの間に有意な相関があり, 濃度勾配4.0mEq/L以上でその調整後オッズ比が有意に増加している。Kの急速な除去は短時間での血清K濃度勾配の増大を来し, 不整脈⁵²⁾⁵³⁾や透析終了後のリバウンド高K血症⁵⁴⁾と関連するとされており, 透析液K濃度は2.0mEq/

L以上が推奨されている。

血清K濃度と死亡リスクの関係では、英国の20万人規模を対象とした調査⁵⁵⁾で、死亡リスクは血清K濃度とU字型の関連を示し、血清K濃度4.0mmol/L未満と5.0mmol/L以上で有意に上昇している。米国の74,219名における研究⁵⁶⁾でも血清K濃度と死亡リスクにはU字型の関連がみられ、4.6~5.6mmol/Lの間で最も死亡リスクが低いが、4.0mmol/L未満での高リスクは栄養因子補正で低減することから、低K血症での高リスクは低栄養が原因であることが示されている。わが国のJSDT調査¹⁸⁾でも低K血症の高リスクと栄養不良との関連が示唆されている。透析後の低K血症の問題では、2019年のJ-DOPPS (Japan-DOPPS) 研究⁵⁷⁾で、透析後血清K濃度3.0~3.5mmol/Lと比較して、3.0mmol/L未満のハザード比(HR) および95% CIは調整モデルで1.44 (95% CI : 1.14-1.82)、透析前の血清K濃度で調整したモデルでは1.10 (95% CI : 0.84-1.44)であり、透析前と透析後で低K血症を呈するモデルではHRは1.72 (95% CI : 1.35-2.19)と最も高リスクであった。ここでは透析後の低K血症は死亡リスクと関連しており、透析前の低K血症を合併した場合にそのリスクは高いと結論している。

低K血症における高リスクは栄養不良が原因であることが示唆されている一方で、不整脈との関係も指摘されている。低K血症または高K血症に関連した死亡においては、致死性不整脈によるSCD (Sudden Cardiac Death ; 心臓突然死) が重要とされている⁴⁸⁾。2009~2015年のJ-DOPPSでの調査⁵⁷⁾でもSCDは、全死亡の16%を占めるとされ、わが国においても注意すべきとされている。SCDと血清K濃度との関係では、43,200名のケースコントロール研究で、SCDの症例502名と年齢、透析期間をマッチさせた1,632名での比較研究⁵⁸⁾において、透析前血清K濃度とSCDの間にはV字関係があり、血清K濃度が5.1mmol/L

L未満の患者で1mmol/Lの低下でリスクは49%上昇し、5.1mmol/L以上の患者では1mmol/Lの上昇でリスクは38%上昇するとされている。SCDと透析液K濃度との関連性では、低K透析液 (0または1.0mEq/L) での頻度が2倍とされるが⁵⁹⁾、透析液K濃度との間には有意な関連を認めないという報告⁵⁸⁾もある。また致死性心室性不整脈は透析前後のQTc延長やQT dispersionの変化と関連し、これらをモニターすることが重要とされている⁶⁰⁾。QTc間隔については、低K透析液で延長するが⁵³⁾⁶¹⁾、透析液Ca濃度およびMg濃度とも関連がみられる。

K-LA5のK濃度は、以上の血清K濃度と透析液K濃度についての研究を考慮し2.3mEq/Lに設定された。その理由は、第一にK濃度2.0mEq/Lの透析液は低K透析液に分類され死亡リスクが高いことである。次に透析後の低K血症の問題であり、血清K濃度勾配の増大がリスクに関係することである。わが国の2009年のJSDT調査では、血清K濃度は透析前値4.9 (0.8) mmol/L、透析後値3.5 (0.4) mmol/Lであり、透析前血清K濃度は4.0~6.0mmol/L、透析後血清K濃度は3.5~4.0mmol/Lで調整後死亡リスクが低い。この値を基準とすると、透析前血清K濃度4.0mmol/L未満は10.4%、透析後血清K濃度3.5mmol/L未満は44.7%存在する。特に透析後血清K濃度3.5mmol/L未満のうち、3.0~3.5mmol/Lの患者が最も多く存在する (37.0%)¹⁸⁾。この傾向は表1のデータのサブ解析では70歳以上の高齢者に顕著であり、透析前血清K濃度4.0mmol/L未満は12.9%、透析後血清K濃度3.5mmol/L未満は51.6%、3.0~3.5mmol/Lは41.4%と増加する⁶⁾。透析液K濃度を単純に2.0mEq/Lから0.5mEq/L上昇させると (2.5mEq/L)、この透析後血清K濃度3.0~3.5mmol/Lに属する患者の透析後値を基準値内 (3.5mmol/L以上) に上方修正することが可能と考えられる。しかし、今回は高K血症の危険性を考慮して透

析液K濃度を2.3mEq/Lに留めたものである。結果として今回のK-LA5とK-4の4週目の透析前の血清K濃度は、K-LA5が5.05 (0.64) mmol/L、K-4が4.83 (0.64) mmol/L (P<0.001)、透析後はK-LA5が3.49 (0.33) mmol/L、K-4で3.27 (0.36) mmol/L (P<0.001) となっており、K-LA5により透析前後ともに0.22mmol/Lの血清K濃度の上昇を認めている。透析後血清K濃度3.5mmol/L未満はK-4で69.7%、K-LA5で40.9%、3.0~3.5mmol/LはK-4で52.5%、K-LA5で35.7%と減少しており、透析後低K血症が改善されている。透析前血清K濃度の上昇が予測され一定の注意が必要であるが、透析前血清K濃度6mmol/L以上はK-4で4.9%、K-LA5で7.8%と若干の増加はしているもののそれほど高頻度とはいえず、影響は少ないものと推測される (図9)。透析液K濃度の2.3mEq/Lは適切な濃度であると考えられ、K-LA5のK濃度はわが国の現状が考慮されているといえる。

Ca濃度

CKD-MBD (CKD-Mineral and Bone Disorder:慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常) 診療の中心は、適正な血清Pi濃度、血清Ca濃度およびPTHの管理であり、このためにはP吸着薬、活性型ビタミンD製剤、そしてカルシミメティクスが用いられる一方で、透析方法や透析液も考慮されるべきである。この中で、透析液Ca濃度は血清Ca濃度と透析前後のCa出納 (バランス) をコントロールできる手段として重要である。活性型ビタミンD製剤が登場する以前には、低Ca血症の治療のために透析液Ca濃度は3.5mEq/Lが使用されたが、現在では1.5~3.5mEq/Lと幅広い濃度が使われるようになった。わが国では、透析液Ca濃度は主に2.5、2.75および3.0mEq/Lが使用されている。2012年の「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン (以下、JSDTガイドライン)」⁶²⁾では、透析液Ca濃度2.5mEq/Lの特徴として、

血清Ca濃度の低下、PTHの上昇、それにより活性型ビタミンD製剤や炭酸Caなどの投与が容易になること、透析液Ca濃度3.0mEq/Lでは、Ca負荷によりPTHがコントロールしやすくなるが、炭酸Caや活性型ビタミンD製剤との併用によって高Ca血症を来しやすいことが明記されている。この透析液Ca濃度2.5mEq/Lと3.0mEq/Lの長所と短所を補う形で、引き続き透析液Ca濃度2.75mEq/Lの透析液が上市された経緯がある。

血清Ca濃度については、わが国のJSDTガイドライン⁶²⁾では血清補正Ca濃度で8.4~10.0mg/dLの範囲が目標値とされており、高Ca血症もしくは低Ca血症が遷延する場合は透析液Ca濃度の変更を推奨している。また、このガイドラインをもとにした128,125名の調査⁶³⁾では、血清補正Ca濃度9.5mg/dL以上で死亡リスクは高く、血清Pi濃度と血清補正Ca濃度を目標値内に管理することが重要とされている。2003年のK/DOQI¹⁴⁾での血清補正Ca濃度の基準値は、最小値で8.4~9.5mg/dL、最大値は10.2mg/dLである。透析液Ca濃度については、通常治療では2.5mEq/Lが望ましいが、最大値を超えた場合は1.5~2.0mEq/Lの使用を推奨している。2017年のKDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)⁶⁴⁾では透析液Ca濃度は2.5mEq/Lと3.0mEq/Lの間を提案している。透析液Ca濃度と死亡リスクの関連では、DOPPSの17,236名を対象とした調査⁶⁵⁾で、透析液Ca濃度は全死亡と関連し、1mEq/Lの上昇でRR (相対リスク) は1.13倍増加、別の1,182名を対象とした16カ月の前向きコホート研究⁶⁶⁾では、透析液Ca濃度2.5、3.0と3.5mEq/Lとの比較で、3.5mEq/Lで全死亡および心血管または感染関連入院のリスク増加があり、2.5mEq/Lと3.0mEq/Lの間には統計学的有意差を認めていない。透析液Ca濃度と異所性石灰化の関係では、透析液Ca濃度3.0mEq/Lは大動脈石灰化の危険因子であり⁶⁷⁾、透析液Ca濃度2.5mEq/Lは

3.5mEq/Lに比べて骨代謝回転を改善し⁶⁸⁾、3.0mEq/Lと比べて冠動脈石灰化の進行を抑制するとしている⁶⁹⁾。頸動脈内膜中膜厚と頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度の研究⁷⁰⁾では透析液Ca濃度2.5mEq/Lで2年後に有意に低下している。

Caには多くの生理学的作用があり、透析中の心循環系への影響が指摘されている。心機能、血圧への影響では、高Ca透析液(3.0~3.5mEq/L)で血圧の安定⁷¹⁾⁷²⁾と心筋収縮能の増加⁷³⁾⁷⁴⁾が認められている。一方、低血圧と筋痙攣の発症頻度については透析液Ca濃度2.5mEq/Lと3.0mEq/Lで有意差を認めないという報告⁷⁵⁾がある。わが国での透析液Ca濃度2.75mEq/Lの3.0mEq/Lを対照とした第Ⅲ相試験¹⁰⁾では、透析前後の収縮期血圧は2.75mEq/L群で143(17)mmHgから137(20)mmHgに有意に低下、3.0mEq/L群では変化を認めていない。今回のK-LA5では、K-4との間には血圧に臨床上意味のある違いは認めていない(図6)。透析中の心循環系・血圧への影響については、透析液および血清Ca濃度以外にも多くの因子が関与し、高Ca透析液での血圧の安定性については明らかではない。

Caのもう1つの心循環系への作用として、K濃度、Mg濃度と同様にQTcへの影響がある。特にQTc延長は心室性不整脈やSCDの原因であり、臨床上大きな問題となる⁷⁶⁾。透析液Ca濃度2.5、3.0と3.5mEq/Lでの比較研究では、3.0mEq/Lでは透析中のQTcは安定、3.5mEq/Lでは短縮、QTc dispersionに変化はないが、2.5mEq/LではQTcの延長、QTc dispersionの増加が認められている。また、QTcの変化は、血清イオン化Ca(iCa)の変化と逆相関するとされる⁷⁷⁾。510名のSCD患者と、これにマッチングさせた1,560名の患者での研究⁷⁸⁾では、SCD頻度は低Ca透析液(2.5mEq/L未満)で2倍の上昇、血清補正Ca濃度1mg/dLの増加で1.1倍の上昇、血

清-透析液Ca濃度勾配の1mEq/Lの増加で1.4倍上昇し、血清補正Ca濃度の高い患者に対する低Ca濃度透析液の使用の危険性が示唆されている。QTc間隔については透析液K、Caおよび重炭酸濃度が相互に影響するとされ、低K(2mEq/L)、低Ca(2.5mEq/L)および高重炭酸(34mEq/L)透析液では、高K(3mEq/L)、高Ca(3.5mEq/L)および低重炭酸(30mEq/L)透析液と比較してQTc間隔は延長する⁷⁹⁾。別の研究⁵³⁾では、最長のQTcは、低K(2mEq/L)および低Ca(2.5mEq/L)透析液で観察され、最短のQTcは高K(3mEq/L)および高Ca(3.5mEq/L)透析液で認められたとしている。透析液ではK、Ca濃度および重炭酸濃度の組み合わせがとても重要となる。

透析液Ca濃度の選択にはCaバランスが最も重要である。Caバランスを調整する主な因子は透析液Ca濃度と血清Ca濃度であるが、さらにPTHやCKD-MBD関連薬剤にも影響を受けるため複雑きわまりない。Caバランスには2つの考え方があり、1つは1透析当りのバランスであり、もう1つは週当たりのバランスである。週当たりのバランスはPiのバランスと同様で、透析によるCa移動量〔除去(負)か負荷(正)]と非透析時のCa吸収量の総バランスとして捉えられる⁸⁰⁾⁸¹⁾。透析液Ca濃度別の1透析当りのCaバランスにはいくつかの研究がある(表14)^{82)~84)}。これらのCaバランスについての研究は、透析前血清Ca濃度、iCa濃度、除水量が一定でないために一律に語ることはできないが、おおまかにみると透析液Ca濃度2.5mEq/L未満の使用下では負、透析液Ca濃度2.5mEq/L以上の使用下では正となっている。このことから一般的な見解は、透析液Ca濃度2.5mEq/Lが平均して1透析当りのCaバランスをニュートラル(±0)近くにできると考えられる。透析中の血清iCa濃度とiPTH濃度の変化では、Karohlら⁸³⁾の研究で

表14 透析液Ca濃度別の1透析当たりのCaバランス

透析液Ca (mEq/L)	1.5	2.0	2.5	2.75	3.0	3.5
Hou ⁸²⁾	-232 (40)		216 (136)			876 (92)
Karohl ⁸³⁾		-578 (389)	-468 (563)		46 (400)	405 (413)
Basile ⁸⁴⁾			75 (122)	182 (125)	293 (228)	

単位, 平均 (S.D.) (mg)

文献82), 83), 84) のデータから透析液Ca濃度別に1透析当たりのCaバランスを示した。

透析液Ca濃度2.0mEq/L使用下で血清iCa濃度の低下とiPTH濃度の上昇が, 透析液Ca濃度2.5mEq/L使用下では血清iCa濃度は低下するがiPTH濃度には変化なく, 透析液Ca濃度3.0mEq/Lと3.5mEq/Lでは血清iCa濃度の上昇とiPTH濃度の低下を認めている。Basileら⁸⁴⁾の研究では, 血清iPTH濃度は透析液Ca濃度2.5mEq/L施行下で上昇, 透析液Ca濃度2.75mEq/Lと3.0mEq/L使用下で低下を認めている。

週当たりのCaバランスでは, Gotchら⁸¹⁾⁸⁵⁾のモデル研究でCaバランスをCa摂取量と活性型ビタミンD用量, iCaダイアリザンス, 血清iCa濃度と透析液iCa濃度差, 限外ろ過率および透析時間の関数モデルとし, 320名での研究で非透析時のCa摂取量は160 (67) mg/dayであり, Caバランスがニュートラルとなるための透析液Ca濃度は2.5mEq/Lより低く, 平均で2.0~2.2mEq/L付近であるとしている。実測での研究⁸⁶⁾では, 透析液Ca濃度2.7mEq/Lでの週当たりのCaバランスは-227 (541) mgであったが, その内訳は17名で-513 (349) mgの負, 8名では379 (323) mgの正であった。わが国でCaバランスを考える際の1つの問題として, 日本人の体格やCa摂取量がある。日本人は欧米人に比べてCa摂取量は低く, 特に透析患者では6~8mg/kg/dayとされる⁸⁷⁾⁸⁸⁾。わが国の透析患者でのCaバランスの研究は2つあり, Sakohら⁸⁹⁾の24名での非ランダム化介入研究では, 1透析

当たりのCaバランス (中央値 [四分位]) は, 透析液Ca濃度2.5mEq/L使用下で-60 [-195, 45] mgと負であり, 2.75mEq/L使用下では15 [-225, 340] mgとほぼニュートラル, 3.0mEq/L使用下で210 [0, 375] mgと正であった。伊達⁸⁰⁾の33名での報告では, 1日のCa摂取量を400mg, 吸収率を20%として, 週当たりのCa吸収量は560mgであり, これをニュートラルにする1透析当たりのCa除去量は約190mgであるとした。この条件で, 透析液Ca濃度2.0, 2.5, 3.0mEq/Lでの除水量を一定 (平均2.4kg), 透析前血清iCa濃度を正常値付近 (2.5~2.6mEq/L) とした場合のCaバランスはすべての濃度で負であり, それぞれ-522.5 (188.3), -306.4 (190.6), -162.7 (29.8) mgであるとした (いずれも実測値)。このわが国での研究は極めて重要であり, 血清iCa濃度が2.5mEq/L付近で平均的な除水量の場合, 透析液Ca濃度3.0mEq/Lでも週当たりのCaバランスはニュートラル近くにすることができることを示唆している。Caバランスを負にするか正にするか, 1透析当たりで考えるか週当たりで考えるかについては一定した見解はないが, 慢性的なCaの過負荷や高Ca血症は異所性石灰化の原因となり, これを予防するためには1透析当たりのCaバランスを負に, また, 週当たりの大きな負のCaバランスは高回転骨や骨粗しょう症の原因となるため, そのバランスはニュートラル近くとしCKD-MBD関連薬剤で調整するこ

とが重要といえる。

Caバランスの測定値は幅が大きく一定していない。これは測定法による差やCa含有P吸着薬、活性型ビタミンD製剤の使用に少なからず影響を受けるからであるが、最大の理由はCaバランスは透析性CaとしてのiCaとcCa (complexed Ca; 陰イオン結合型Ca)の限外ろ過または拡散による移動量として捉えられ、つまりCaバランスは血清iCa/cCa濃度と透析液Ca濃度との濃度勾配や除水量によって決定され⁹⁰⁾、同じ透析液Ca濃度であっても各患者間で大きく変わってくるためと考えられる。

今回のK-LA5のCa濃度のコンセプトは、わが国のCDDSでの週3回4時間透析という条件と高齢透析患者の増加という状況下で、1透析当たりのCaバランスの大きな正は回避し、週当たりのバランスをニュートラル近くにする、その上での微調整は薬剤等により患者個々で対応するという原則に則っている。透析液Ca濃度2.6mEq/Lは①高齢透析患者は低栄養傾向から血清Ca、補正Ca濃度の低下があり(表1)、これに伴うiCa濃度の低下が想定されること、②Caバランスは、透析液Ca濃度2.5mEq/Lでは負の傾向であり、2.75mEq/Lでは正の傾向であることから、患者間で実際には差があるものの、最大公約数の患者のニーズに応えるべくこのほぼ中間値である2.6mEq/Lと設定したものである。透析液Ca濃度2.6mEq/Lは適切な濃度であると考えられ、K-LA5のCa濃度はわが国の現状が考慮されているといえる。Caバランスについては本治験では測定されていないが、今後は週当たりのCaマスマバランスの検証が必要である。

Mg濃度

透析治療においては、腎での排泄障害から高Mg血症が問題とされてきたが、透析液Mg濃度は1980年代までは主に1.5mEq/L (1.82mg/dL)が使用され、この濃度は正常血清Mg濃

度の下限值(1.8mg/dL)であることから、積極的に除去するよりも血清Mg濃度をやや高値に維持することが目的とされていた。これは高Mg血症がPTHの分泌を抑制することが1つの理由でもあったが、その後、活性型ビタミンD製剤が使用可能になり、高Mg血症の是正のために透析液Mg濃度は0.75~1.0mEq/Lの低濃度が使用されるようになった。しかし血清Mg濃度の正常値を1.8~2.6mg/dLとすると、わが国の2009年のデータ¹⁸⁾では1.8mg/dL未満は1.8%、2.7mg/dL以上は40.5%であり、高Mg傾向となっている。

MgはCa同様の血漿分画をもつことが知られており、生理活性をもつイオン化型の濃度が重要である。腎機能正常者では血清Mg濃度の60~70%はイオン化型(iMg)、25%が蛋白結合型として存在する。残りの5~10%は非蛋白陰イオンとの複合型(cMg)である。透析患者ではcMgは16%程度と増加しているが、iMgの割合は腎機能正常者と同程度とされる³¹⁹⁾。またCa同様にMgは血中pHの上昇によってアルブミンとの結合割合が増加しiMg分画は低下する。しかし、このpH増加によるiMg濃度低下の程度は、pH単位当たり0.12mmol/L (0.29mg/dL)であり、これはiCaよりも大幅に小さく[pH単位当たり0.36mmol/L (1.44mg/dL)]、生理学的なpHの変動範囲ではiMgの変動は臨床的に問題ないとされる⁹²⁾。実際には透析患者と年齢および性別を一致させた腎機能正常者との比較で、血清総Mg濃度がそれぞれ2.43 (0.46) mg/dLと1.99 (0.19) mg/dLのとき、血清iMg濃度はそれぞれ1.65 (0.27) mg/dLと1.36 (0.15) mg/dLであり、iMgの割合としては68.6 (2.9) %と68.7 (5.3) %で差を認めていない。さらに透析患者では透析前後でのiMgと総Mgの相関は高く(前、 $r=0.976$; 後、 $r=0.925$)、iCaと総Caの相関(前、 $r=0.724$; 後、 $r=0.423$)とはあきらかに相違している⁹¹⁾⁹³⁾。これらのことは、iMgの分画割合はpHには

は関係しないこと、および血清 iMg 濃度は、透析液の Mg 濃度に依存するがその血清割合は一定しており、総 Mg 濃度からある程度正確に推測できることを示唆している。

透析液 Mg 濃度と血清 Mg 濃度の関係については、Mg 濃度 1.5 mEq/L の透析液では血清 Mg 濃度 2.71 (0.55) mg/dL⁹⁴⁾、および 2.94 (0.29) mg/dL⁹⁵⁾、わが国の 40 名での報告では血清 Mg 濃度 3.15 (0.64) mg/dL⁹⁶⁾、Mg 濃度 1.0 mEq/L の透析液では血清 Mg 濃度 2.21 (0.18) mg/dL⁹⁷⁾、わが国の 142,555 名の報告では血清 Mg 濃度 2.61 (0.52) mg/dL⁷⁾ となっている。これらの研究ではすべての患者において活性型ビタミン D 製剤が投与されているが、投与されていない 110 名での研究⁹⁸⁾では Mg 濃度 1.0 mEq/L の透析液では血清 Mg 濃度 2.8 (0.4) mg/dL となっている。また低 Mg 血症患者は高齢、DM、低栄養の傾向があり⁹⁹⁾、低アルブミン血症 (<3.5 g/dL) と関連するとされている¹⁰⁰⁾。血清 Mg 濃度は Mg 摂取量や活性型ビタミン D 製剤の投与量に大きな影響を受けるために、透析液 Mg 濃度との関係は一定していないが、わが国のデータからは Mg 濃度 1.5 mEq/L の透析液使用下では患者は高 Mg 血症の傾向となっている。

血清 Mg 濃度と死亡リスクの関係では、Ishimura ら¹⁰¹⁾ の 515 名を対象とした平均 51 カ月の追跡研究で、血清 Mg 濃度が 2.77 mg/dL 以上で未満に比べて死亡率は低く、血清 Mg 濃度の 1 mg/dL の上昇で死亡率は 0.485 倍となり、特に非心血管死亡のリスクは 0.318 倍であるとしている。Sakaguchi ら⁷⁾ は、わが国の JSDT 調査 142,555 人の観察研究で、血清 Mg 濃度と心血管関連死亡率および全死亡の間には U 字型の関係があり、血清 Mg 濃度が 2.7 mg/dL 未満および 3.1 mg/dL 以上で死亡リスクが高くなるとし、高 Mg 血症よりも低 Mg 血症でその影響は大きいとした。さらに追加研究¹⁰²⁾として血清 Pi 濃度の増加により、血清 Mg 濃度が 3.1 mg/dL 未満で心血管関連死亡の

リスクが上昇したが、3.1 mg/dL 以上ではリスクの増加はないとし、血清 Pi 濃度が 6.0 mg/dL 以上の患者では、血清 Mg 濃度の増加とともに心血管系死亡リスクの低下を認めている。別の 27,544 名を対象とした 1 年間の追跡調査¹⁰³⁾では血清 Mg 濃度の増加とともに死亡リスクは直線的に低下し、血清 Mg 濃度が 2.55 mg/dL 以上で、血清 Mg 濃度が 1.58 mg/dL 未満よりも生存率が高いとした。9,359 名を対象とした 5 年間の追跡調査¹⁰⁰⁾では、血清 Mg 濃度 2.2~2.4 mg/dL を基準として、1.8 mg/dL 未満では死亡リスク (HR) は 1.39 (95% CI : 1.23-1.58)、1.8~2.0 mg/dL では HR 1.20 (95% CI : 1.06-1.36) であり、血清 Mg 濃度 2.0 mg/dL 未満が高リスクであるとしている。これらの報告からは血清 Mg 濃度は正常値 (2.6 mg/dL) 以上での管理が重要であることが示唆される。

Mg には石灰化抑制作用があるとされ、その機序は *in vitro* の研究で安定なアパタイト形成の阻害¹⁰⁴⁾ および血管平滑筋細胞の骨芽細胞への分化の減少、さらに細胞内への Ca 流入の抑制¹⁰⁵⁾ であるとされている。透析患者における研究では P 吸着薬として Mg 製剤を投与された患者での 18 カ月の報告¹⁰⁶⁾で、血清 Mg 濃度の増加に伴う冠動脈石灰化スコア進行の遅延、別の 2 カ月間の報告¹⁰⁷⁾では頸動脈内膜中膜厚の改善を認めている。一方、54 名での 4 カ月間の研究¹⁰⁸⁾では血清 Mg 濃度は 2.16 (0.27) mg/dL から 2.4 (0.27) mg/dL に上昇したが、この程度の上昇では頸動脈内膜中膜厚に影響はないとしている。石灰化に対する Mg の抑制効果は血管に限らず骨にもみられ、Mg は骨石灰化を抑制する可能性がある。10 名の研究¹⁰⁹⁾では、透析液 Mg 濃度の 1.0 mEq/L から 0.5 mEq/L への変更により 1 年間で骨軟化症の改善が報告されている。また、Mg は Ca 受容体も活性化するため、PTH や骨代謝マーカーにも影響し、血清 Mg 濃度と iPTH 濃度¹¹⁰⁾ および FGF-23 (Fibroblast Growth Factor 23 ; 線維芽細胞増殖因子 23) 濃度¹¹¹⁾の間には

逆相関があることが報告されている。石灰化の観点からは血管石灰化と骨石灰化の両方を考慮する必要がある。

本治験で透析液Mg濃度を決めるにあたって、死亡リスクなどの観点から高い血清Mg濃度に優位性があり、そのため透析液Mg濃度は1.0mEq/Lでは低値であり、わが国での報告¹⁰¹⁾¹⁰²⁾である血清Mg濃度2.7~3.0mg/dLを目標値として、透析液Mg濃度を1.0~1.5mEq/Lの範囲内である1.2mEq/Lとした。実際の測定値では、K-LA5の4週目の透析前値は2.71 (0.33) mg/dLと目標値である血清Mg濃度2.7mg/dL以上を達成している。しかしK-LA5の4週目の透析前血清Mg濃度の分布では、2.7mg/dL未満は42.6%、3.1mg/dL以上は13.9%存在し、最低値は2.0mg/dL、最高値は3.5mg/dLであり、今後はMgバランス測定による検証が必要であると考えられる(図10)。透析液Mg濃度の1.2mEq/Lは適切な濃度であると考えられ、K-LA5のMg濃度はわが国の現状が考慮されているといえる。

ブドウ糖濃度

わが国の透析液ブドウ糖濃度は100, 125, 150mg/dLが主流である。この濃度は透析前後の血糖値に大きな影響を及ぼさないことと、一部のDM患者での透析中の低血糖にも対応できるように設定されたものである。しかし、JSDTの2018年末調査⁵⁾では、新規導入患者でのDMの割合は42.3%、全体としてDMの割合は39.0%となっている。さらに、DM患者の平均年齢は68.1歳であり、70歳以上の患者は48.8%を占め、DM患者への対応が重要となってきている。また、高齢患者ではインスリンの分泌能の低下があり、筋肉量や活動量の低下もインスリンの作用を低下させることになり、高齢患者での高血糖傾向も問題となっている。

DM患者における高血糖のコントロールは生命予後に関与するが、低血糖も問題であり、特に、透析中の低血糖回避は重要である。日

本透析医学会の「血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012」¹¹²⁾では、インスリン治療中の患者で透析前血糖値が高い場合、血糖値と透析液間のブドウ糖濃度較差が大きくなり、透析中に血糖値が急速にしかも著明に低下する可能性があること、また、透析中の血糖値の低下が大きいと、透析終了後に血糖値の上昇が惹起(透析起因性高血糖)されることがあり、透析後の高血糖防止には、透析中の血糖値の変動を少なくするために、比較的高いブドウ糖濃度透析液の使用を推奨している。

透析液ブドウ糖濃度の至適性はブドウ糖のバランスから判断されるが、透析前後の血糖値変化だけでは、血糖値が耐糖能や食事の影響を受けるために困難である。バランス測定としては、透析器のA (Artery; 動脈) 側、V (Vein; 静脈) 側での血糖値の変化が最も正確な方法である。古谷ら¹¹³⁾の16名での研究では、透析液ブドウ糖濃度100mg/dLの場合、A側で100~200mg/dLの血糖値はV側では90mg/dL付近に低下し、この低下は赤血球へのブドウ糖の取り込みが原因であるとされている。透析液ブドウ糖は透析液組成の中で唯一の非電解質であり、その透析膜を介した移動は他の電解質とは相違する。透析液と血漿の間の物質移動は、血漿濃度は血漿水濃度に換算し、電解質であればDonnan効果を加味することが必要である。ブドウ糖は非電解質であるためにDonnan効果は作用せず、血漿水濃度のみの補正となる。血漿ブドウ糖濃度100mg/dLは血漿水濃度で107mg/dL・H₂Oとなり(血漿蛋白が7.0g/dLのとき1.07倍)、この濃度と透析液の100mg/dL・H₂Oの間で拡散が起こり、最終的に血漿水濃度は100mg/dL・H₂Oに収束し、これは血漿濃度では93mg/dLとなる。透析液ブドウ糖濃度125mg/dLであれば血漿は117mg/dL、透析液ブドウ糖濃度150mg/dLであれば血漿は140mg/dLに収束する。つまり、個人差はあるが、透析液ブドウ糖濃度は血漿濃度より5~9mg/dL程度

低張となる。血糖値が極端に高値でない限り、このV側の血糖値の透析液ブドウ糖濃度未満までへの低下は、ブドウ糖の赤血球への取り込みに加えて血漿水補正が大きく関与していると考えられる。このバランス研究からは、血糖値が正常域であれば、透析液ブドウ糖濃度100mg/dLではやや負、125mg/dLでやや正、150mg/dLで正であると推測される。しかし、DM患者では異なる。

K-LA5のブドウ糖濃度150mg/dLは、DM患者での透析前の血糖値と透析液濃度較差、および透析前後での濃度較差をできるだけ小さくすることを目的としている。実際の報告¹¹⁴⁾では、透析液ブドウ糖濃度100mg/dLで透析中の食事なしの場合、食事療法中のDM患者での透析前後の血糖値は前値156(36)mg/dL、後値98(22)mg/dL、薬物療法中のDM患者の前値は197(72)mg/dL、後値124(73)mg/dLと透析前は高値であり、前後の濃度較差も増加している。筆頭筆者の施設での61名での検討でも、透析液ブドウ糖濃度125mg/dLでは、食事なしのDM患者で透析前値143(10)mg/dL、後値90(10)mg/dLと前値、前後較差ともに増加している。これらの結果は、血漿水補正を考慮すると、透析液ブドウ糖濃度は100または125mg/dLではかなり負であり、150mg/dL程度で適切である可能性を示唆している。非DM患者での透析液ブドウ糖濃度150mg/dLの使用については過負荷の可能性もあるが、今回の結果では、患者全体での透析中の血糖値の変化はK-LA5とK-4で差はなく、非DM患者では、透析前後はK-LA5で前値104.5(17.2)mg/dL、後値110.1(26.6)mg/dL、K-4では前値105.3(19.4)mg/dL、後値108.3(29.8)mg/dLと差は認めておらず(表11, 図8)、大きな負荷になっていないことが推測されるが、むしろ高齢者では負にならないことが重要であるかもしれない。

以上のような観点から、わが国のCDDSと糖尿病腎症患者の増加を考慮して、透析液ブ

ドウ糖濃度は150mg/dLが望ましいと考える。

以上、K-LA5の透析液重炭酸濃度、酢酸濃度、K濃度、Ca濃度、Mg濃度、ブドウ糖濃度についてのコンセプトを述べてきた。この組成は、高齢患者や長期透析患者における低栄養および筋肉量減少やADL(Activities of Daily Living:日常生活動作)の低下とDM患者の増加を想定して設計されたものであり、この場合に生じる血清電解質や酸塩基状態の変化を是正し、栄養・運動治療の効果を高めることが目標である。特に、低K血症による不整脈は心肺機能を低下させ、酸塩基過是正は食欲などの種々の症状を悪化させる。しかし、わが国のCDDSという条件下では透析液はすべての患者に対応できなければならない。本治験では非高齢者や栄養が十分である患者でも大きな問題はないと考えられるが、高K血症、高Mg血症や代謝性アシドーシスの不十分な是正には注意する必要がある。また、オンラインHDF(hemodiafiltration:血液ろ過透析)や長時間透析、頻回透析などの発展的血液浄化法や高効率透析は、高齢患者に似た血清電解質の変化や酸塩基過是正を示すことから、これらにも対応可能な組成と考えている。

結 論

K-LA5は、わが国で主流の従来の透析剤に比べて酢酸濃度が4.2mEq/Lと低値であること、K濃度が0.3mEq/L高い2.3mEq/Lであること、Ca濃度が2.6mEq/Lと新しい設定であること、Mg濃度が0.2mEq/L高い1.2mEq/Lであることを主な特徴とする透析剤である。血液透析を施行中の慢性腎不全患者を対象にK-LA5のK-4に対する有効性、安全性を非盲検クロスオーバー試験により確認したところ、血清補正Ca濃度の是正効果を除き、K-4と同等の効果を示した。血清補正Ca濃度につい

でもK-4との差は小さく、K、Mgの是正割合はK-LA5で高かった。K-LA5はK-4と同様の安全性を有すると考えられた。

K-LA5のK-4に対する非劣性は検証できなかったが、K-LA5の透析剤としての有用性が示された。

<謝辞>

本治験にご協力いただいた患者各位へ御礼申し上げます。また、各治験実施医療機関の治験担当医師の先生方ならびにスタッフの皆様に御礼申し上げます。

利益相反

本治験は扶桑薬品工業株式会社が治験依頼者として実施した。前田兼徳、山川智之は本治験の治験調整医師であり、熊川健二郎、井上雅裕、梶本俊一、小林克己、若井陽希、神田英一郎、今井利一、神應 裕、福島正樹、川合 徹、谷口正智は本治験の治験責任医師であり、岡村幹夫、秋澤忠男は本治験の医学専門家である。本稿の投稿料は扶桑薬品工業株式会社が負担した。

引用文献

- 1) Karaboyas A, et al. Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis : Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2017 ; **69** : 266-77.
- 2) van der Sande FM, et al. Dialysate Calcium Levels : Do They Matter?. *Blood Purif.* 2019 ; **47** : 230-5.
- 3) Alhosaini M, et al. Magnesium and Dialysis : The Neglected Cation. *Am J Kidney Dis.* 2015 ; **66** : 523-31.
- 4) Ahmad S, et al. Dialysate made from dry chemicals using citric acid increases dialysis dose. *Am J Kidney Dis.* 2000 ; **35** : 493-9.
- 5) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢

性透析療法の現況2018年12月31日現在. 透析会誌 2019 ; **52** : 679-754.

- 6) Yamamoto T, et al. Predialysis and Postdialysis pH and Bicarbonate and Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Long-term Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2015 ; **66** : 469-78.
- 7) Sakaguchi Y, et al. Hypomagnesemia Is a Significant Predictor of Cardiovascular and Non-Cardiovascular Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *Kidney Int.* 2014 ; **85** : 174-81.
- 8) Bataille S, et al. The Diagnosis of Sarcopenia Is Mainly Driven by Muscle Mass in Hemodialysis Patients. *Clin Nutr.* 2017 ; **36** : 1654-60.
- 9) Hwang JC, et al. Hypokalemia Is Associated With Increased Mortality Rate in Chronic Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2011 ; **32** : 254-61.
- 10) 重松 隆ほか. Ca濃度2.75mEq/L透析剤K-FT1の臨床的検討. 新薬と臨牀 2012 ; **61** : 368-87.
- 11) Kamel KS, Halperin ML. *Fluid, Electrolyte and Acid-base Physiology : a problem-based approach.* Philadelphia, PA : Elsevier ; 2017. p.3-32.
- 12) Lowrie EG, et al. Death Risk in Hemodialysis Patients : The Predictive Value of Commonly Measured Variables and an Evaluation of Death Rate Differences Between Facilities. *Am J Kidney Dis.* 1990 ; **15** : 458-82.
- 13) National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2000 ; **35**(6 Suppl. 2) : S1-140.
- 14) National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am*

- J Kidney Dis.* 2003 ; **42**(4 Suppl. 3) : S1-201.
- 15) Bommer J, et al. Association of Predialysis Serum Bicarbonate Levels With Risk of Mortality and Hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004 ; **44** : 661-71.
- 16) Wu DY, et al. Association Between Serum Bicarbonate and Death in Hemodialysis Patients : Is It Better to Be Acidotic or Alkalotic?. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 ; **1** : 70-8.
- 17) Vashistha T, et al. Dialysis Modality and Correction of Uremic Metabolic Acidosis : Relationship With All-Cause and Cause-Specific Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 ; **8** : 254-64.
- 18) 日本透析医学会統計調査委員会. 図説わが国の慢性透析療法の現況2009年12月31日現在. 日本透析医学会 2010 ; 1-99.
- 19) Food and Drug Administration. Dialysate Concentrates and Alkali Dosing Errors with Hemodialysis : FDA Safety Communication. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm305477.htm>. 2012 ; May 25.
- 20) Gennari FJ, et al. Acetate Metabolism, Organic Acid Production, and the Independent Effects of Bicarbonate and Acetate as Alkalinizing Agents in Dialysis Bath Solutions. *Semin Dial.* 2019 ; **32** : 274-5.
- 21) Gennari FJ. Acid-base homeostasis in end-stage renal disease. *Semin Dial.* 1996 ; **9** : 404-11.
- 22) Sargent JA, et al. Changing dialysate composition to optimize acid-base therapy. *Semin Dial.* 2019 ; **32** : 248-54.
- 23) Ward RA, et al. Hemodialysate Composition and Intradialytic Metabolic, Acid-Base and Potassium Changes. *Kidney Int.* 1987 ; **32** : 129-35.
- 24) Hood VL, et al. Protection of Acid-Base Balance by pH Regulation of Acid Production. *N Engl J Med.* 1998 ; **339** : 819-26.
- 25) Sargent JA, et al. Acid-base homeostasis during hemodialysis : New insights into the mystery of bicarbonate disappearance during treatment. *Semin Dial.* 2018 ; **31** : 468-78.
- 26) Kishimoto T, et al. Morbidity, instability, and serum acetate levels during hemodialysis. Artificial Organs Proceedings of the 2nd meeting of ISAO. 1979 ; 101-8.
- 27) 窪田篤子ほか. 血液透析および血液濾過治療におけるアルカリ化剤の比較. 腎と透析 1983 ; **15** : 97-104.
- 28) Vinay P, et al. The Acid-Base Status Does Not Influence the Rate of Acetate Metabolism in Hemodialyzed Patients. *Clin Invest Med.* 1986 ; **9** : 160-6.
- 29) 小北克也ほか. 重炭酸透析における症候性低血圧症と酢酸不耐症について. 透析会誌 2016 ; **49** : 483-91.
- 30) Smith WB, et al. The Dynamics of the Metabolism of Acetate and Bicarbonate Associated With Use of Hemodialysates in the AB-ChD Trial : A Phase IV, Prospective, Single Center, Single Blind, Randomized, Cross-Over, Two Week Investigation. *BMC Nephrol.* 2017 ; **18** : 273.
- 31) Aizawa Y, et al. Depressant action of acetate upon the human cardiovascular system. *Clin Nephrol.* 1977 ; **8** : 477-80.
- 32) Kishimoto T, et al. Acetate Intolerance in Hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1983 ; **29** : 402-7.
- 33) Zucchelli P, et al. Acetate-free Biofiltration : Hemodiafiltration With Base-Free Dialysate. *Blood Purif.* 1990 ; **8** : 14-22.
- 34) Movilli E, et al. A Prospective Comparison of Bicarbonate Dialysis, Hemodiafiltration, and Acetate-Free Biofiltration in the Elderly. *Am J Kidney Dis.* 1996 ; **27** : 541-7.

- 35) Kirkendol PL, et al. A Comparison of the Cardiovascular Effects of Sodium Acetate, Sodium Bicarbonate and Other Potential Sources of Fixed Base in Hemodialysate Solutions. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1977 ; **23** : 399-405.
- 36) Grandi E, et al. Induction of NO Synthase 2 in Ventricular Cardiomyocytes Incubated With a Conventional Bicarbonate Dialysis Bath. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 ; **23** : 2192-7.
- 37) 斎藤 明ほか. 酢酸フリー透析剤SZ-D21 多施設共同比較臨床試験 (第Ⅲ相試験). 診療と新薬 2007 ; **44** : 260-78.
- 38) Daimon S, et al. Comparison of Acetate-Free Citrate Hemodialysis and Bicarbonate Hemodialysis Regarding the Effect of Intra-Dialysis Hypotension and Post-Dialysis Malaise. *Ther Apher Dial*. 2011 ; **15** : 460-5.
- 39) Ei K, et al. Hemodialysis-associated Asthma in a Renal Failure Patient. *Nephron*. 1980 ; **25** : 247-8.
- 40) Caravaca F, et al. Hypersensitivity Reactions Related to Acetate Dialyzate and Cellulose Acetate Membrane. *Nephron*. 1987 ; **45** : 158-9.
- 41) Papadakis JT, et al. Hypersensitivity Reactions During Hemodialysis Related to the Use of Acetate Dialysate. A Case Report. *Clin Nephrol*. 1991 ; **35** : 224-6.
- 42) Yang CS, et al. Hypersensitivity to Acetate Dialysate : Report of a Case. *J Formos Med Assoc*. 1991 ; **90** : 800-2.
- 43) 高木通乃ほか. 酢酸不耐症によると思われる透析後の発熱を認めた2型糖尿病腎不全の1例. 透析会誌 2014 ; **47** : 697-701.
- 44) Saito T, et al. Metabolic and Hemodynamic Advantages of an Acetate-Free Citrate Dialysate in a Uremic Case of Congenital Methylmalonic Acidemia. *Am J Kidney Dis*. 2009 ; **54** : 764-9.
- 45) Kato A, et al. Hypersensitivity Reactions to Acetate in the Bicarbonate Dialysate in a Patient Undergoing Pre-Dilution Online Hemodiafiltration. *CEN Case Rep*. 2016 ; **5** : 31-3.
- 46) 肥沼佳奈ほか. 酢酸含有重炭酸透析液によるアレルギーが疑われた1例. 透析会誌 2018 ; **51** : 545-50.
- 47) Nishiuchi Y, et al. Hypersensitivity reactions to bicarbonate dialysate containing acetate : a case report with literature review. *CEN Case Rep*. 2020 ; **9** : 243-6.
- 48) Melissa S, et al. Sudden Cardiac Death Among Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2017 ; **69** : 684-95.
- 49) Saran R, et al. Nonadherence in Hemodialysis : Associations With Mortality, Hospitalization, and Practice Patterns in the DOPPS. *Kidney Int*. 2003 ; **64** : 254-62.
- 50) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況 2008年12月31日現在. 透析会誌 2010 ; **43** : 1-35.
- 51) Brunelli SM, et al. Serum-to-dialysate Potassium Gradient and Its Association With Short-Term Outcomes in Hemodialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 ; **33** : 1207-14.
- 52) Redaelli B, et al. Effect of a New Model of Hemodialysis Potassium Removal on the Control of Ventricular Arrhythmias. *Kidney Int*. 1996 ; **50** : 609-17.
- 53) Genovesi S, et al. Electrolyte Concentration During Haemodialysis and QT Interval Prolongation in Uraemic Patients. *Europace*. 2008 ; **10** : 771-7.
- 54) Feig PU, et al. Effect of Potassium Removal During Hemodialysis on the Plasma Potassium Concentration. *Nephron*. 1981 ; **27** : 25-30.
- 55) Furuland H, et al. Serum Potassium as a Pre-

- dictor of Adverse Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease : New Risk Equations Using the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMC Nephrol.* 2018 ; **19** : 211.
- 56) Kovesdy CP, et al. Serum and Dialysate Potassium Concentrations and Survival in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 ; **2** : 999-1007.
- 57) Ohnishi T, et al. Postdialysis Hypokalemia and All-Cause Mortality in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 ; **14** : 873-81.
- 58) Pun PH, et al. Modifiable Risk Factors Associated With Sudden Cardiac Arrest Within Hemodialysis Clinics. *Kidney Int.* 2011 ; **79** : 218-27.
- 59) Karnik JA, et al. Cardiac Arrest and Sudden Death in Dialysis Units. *Kidney Int.* 2001 ; **60** : 350-7.
- 60) Morris STW, et al. QT Dispersion Before and After Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1999 ; **10** : 160-3.
- 61) Alabd MA, et al. QT Interval and QT Dispersion in Patients Undergoing Hemodialysis : Revisiting the Old Theory. *Nephron Extra.* 2011 ; **1** : 1-8.
- 62) 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌 2012 ; **45** : 301-56.
- 63) Taniguchi M, et al. Serum Phosphate and Calcium Should Be Primarily and Consistently Controlled in Prevalent Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial.* 2013 ; **17** : 221-8.
- 64) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017 ; **7** : 1-59.
- 65) Young EW, et al. Predictors and Consequences of Altered Mineral Metabolism : The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2005 ; **67** : 1179-87.
- 66) Kim HW, et al. Impact of Dialysate Calcium Concentration on Clinical Outcomes in Incident Hemodialysis Patients. *Medicine (Baltimore).* 2015 ; **94**(40) : e1694.
- 67) Yamada K, et al. Risk Factors of the Progression of Abdominal Aortic Calcification in Patients on Chronic Haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 ; **22** : 2032-7.
- 68) Ok E, et al. Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016 ; **27** : 2475-86.
- 69) Wen Y, et al. Safety of Low-calcium Dialysate and Its Effects on Coronary Artery Calcification in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Sci Rep.* 2018 ; **8** : 5941.
- 70) He Z, et al. Effects of Lowering Dialysate Calcium Concentration on Carotid Intima-Media Thickness and Aortic Stiffness in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis : A Prospective Study. *Blood Purif.* 2016 ; **42** : 337-46.
- 71) Kyriazis J, et al. Intradialytic and Interdialytic Effects of Treatment With 1.25 and 1.75 mmol/L of Calcium Dialysate on Arterial Compliance in Patients on Hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2000 ; **35** : 1096-103.
- 72) Gabutti L, et al. Haemodynamic Consequences of Changing Bicarbonate and Calcium Concentrations in Haemodialysis Fluids. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 ; **24** : 973-81.
- 73) Henrich WL, et al. Increased Ionized Calcium and Left Ventricular Contractility During Hemodialysis. *N Engl J Med.* 1984 ; **310** :

- 19-23.
- 74) van der Sande FM, et al. Effect of Dialysate Calcium Concentrations on Intradialytic Blood Pressure Course in Cardiac-Compromised Patients. *Am J Kidney Dis.* 1998 ; **32** : 125-31.
- 75) Spasovski G, et al. Improvement of Bone and Mineral Parameters Related to Adynamic Bone Disease by Diminishing Dialysate Calcium. *Bone.* 2007 ; **41** : 698-703.
- 76) Genovesi S, et al. A Case Series of Chronic Haemodialysis Patients : Mortality, Sudden Death, and QT Interval. *Europace.* 2013 ; **15** : 1025-33.
- 77) Näppi SE, et al. QTc Dispersion Increases During Hemodialysis With Low-Calcium Dialysate. *Kidney Int.* 2000 ; **57** : 2117-22.
- 78) Pun PH, et al. Dialysate Calcium Concentration and the Risk of Sudden Cardiac Arrest in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 ; **8** : 797-803.
- 79) Di Iorio B, et al. Dialysate Bath and QTc Interval in Patients on Chronic Maintenance Hemodialysis : Pilot Study of Single Dialysis Effects. *J Nephrol.* 2012 ; **25** : 653-60.
- 80) 伊達敏行. 透析液の種類と選択—私の選択—
①医師に訊く. 透析フロンティア 2005 ; **15**(2) : 5-7.
- 81) Gotch FA. Pro/Con Debate : The Calculation on Calcium Balance in Dialysis Lowers the Dialysate Calcium Concentrations (Pro Part). *Nephrol Dial Transplant.* 2009 ; **24** : 2994-6.
- 82) Hou SH, et al. Calcium and Phosphorus Fluxes During Hemodialysis With Low Calcium Dialysate. *Am J Kidney Dis.* 1991 ; **18** : 217-24.
- 83) Karohl C, et al. Effects of Bone Remodelling on Calcium Mass Transfer During Haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 ; **25** : 1244-51.
- 84) Basile C, et al. Effect of Dialysate Calcium Concentrations on Parathyroid Hormone and Calcium Balance During a Single Dialysis Session Using Bicarbonate Hemodialysis : A Crossover Clinical Trial. *Am J Kidney Dis.* 2012 ; **59** : 92-101.
- 85) Gotch F, et al. Calcium Balance in Dialysis Is Best Managed by Adjusting Dialysate Calcium Guided by Kinetic Modeling of the Interrelationship Between Calcium Intake, Dose of Vitamin D Analogues and the Dialysate Calcium Concentration. *Blood Purif.* 2010 ; **29** : 163-76.
- 86) Waniewski J, et al. Quantification of Dialytic Removal and Extracellular Calcium Mass Balance During a Weekly Cycle of Hemodialysis. *PLoS One.* 2016 ; **11**(4) : e0153285.
- 87) 白石順子ほか. 慢性透析患者のリン, カルシウムの摂取量について. 透析会誌 1987 ; **20** : 787-91.
- 88) 安武健一郎ほか. 慢性腎臓病の食事療法基準からみた維持血液透析患者の栄養素摂取量の実態 : たんぱく質・エネルギー消費状態 (PEW) の視点から. 透析会誌 2011 ; **44** : 1077-84.
- 89) Sakoh T, et al. Short- and Long-term Effects of Dialysate Calcium Concentrations on Mineral and Bone Metabolism in Hemodialysis Patients : The K4 Study. *Kidney Med.* 2019 ; **1** : 296-306.
- 90) Di Filippo S, et al. Assessment of Intradialytic Calcium Mass Balance by a Single Pool Variable-Volume Calcium Kinetic Model. *Hemodial Int.* 2018 ; **22** : 126-35.
- 91) Saha H, et al. Measurement of Serum Ionized Versus Total Levels of Magnesium and Calcium in Hemodialysis Patients. *Clin Nephrol.* 1996 ; **46** : 326-31.
- 92) Wang S, et al. pH Effects on Measurements of Ionized Calcium and Ionized Magnesium in Blood. *Arch Pathol Lab Med.* 2002 ; **126** :

- 947-50.
- 93) Del Giorno R, et al. Ionized and Total Serum Magnesium in Hemodialysis : Predictors and Variability. A Longitudinal Cross-Sectional Study. *Clin Exp Nephrol*. 2018 ; **22** : 620-8.
- 94) Nilsson P, et al. Magnesium Studies in Hemodialysis Patients Before and After Treatment With Low Dialysate Magnesium. *Nephron*. 1984 ; **37** : 25-9.
- 95) Kyriazis J, et al. Dialysate Magnesium Level and Blood Pressure. *Kidney Int*. 2004 ; **66** : 1221-31.
- 96) 橋本寛文ほか. 透析液マグネシウム濃度の再検討. 透析会誌 1985 ; **18** : 315-8.
- 97) Alhosaini M, et al. Hypomagnesemia in Hemodialysis Patients : Role of Proton Pump Inhibitors. *Am J Nephrol*. 2014 ; **39** : 204-9.
- 98) Navarro JF, et al. Relationship Between Serum Magnesium and Parathyroid Hormone Levels in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 1999 ; **34** : 43-8.
- 99) Courivaud C, et al. Magnesium and the Risk of All-Cause and Cardiac Mortality in Hemodialysis Patients : Agent Provocateur or Innocent Bystander?. *Kidney Int*. 2014 ; **85** : 17-20.
- 100) Li L, et al. Hypomagnesemia and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2015 ; **66** : 1047-55.
- 101) Ishimura E, et al. Serum Magnesium Concentration Is a Significant Predictor of Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Magnes Res*. 2007 ; **20** : 237-44.
- 102) Sakaguchi Y, et al. Magnesium Modifies the Cardiovascular Mortality Risk Associated With Hyperphosphatemia in Patients Undergoing Hemodialysis : A Cohort Study. *PLoS One*. 2014 ; **9**(12) : e116273.
- 103) Lacson Jr E, et al. Serum Magnesium and Mortality in Hemodialysis Patients in the United States : A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2015 ; **66** : 1056-66.
- 104) Cheng PT, et al. Effects of Magnesium on Calcium Phosphate Formation. *Magnesium*. 1988 ; **7** : 123-32.
- 105) Kircelli F, et al. Magnesium Reduces Calcification in Bovine Vascular Smooth Muscle Cells in a Dose-Dependent Manner. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 ; **27** : 514-21.
- 106) Spiegel DM, et al. Long-term Effects of Magnesium Carbonate on Coronary Artery Calcification and Bone Mineral Density in Hemodialysis Patients : A Pilot Study. *Hemodial Int*. 2009 ; **13** : 453-9.
- 107) Turgut F, et al. Magnesium Supplementation Helps to Improve Carotid Intima Media Thickness in Patients on Hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2008 ; **40** : 1075-82.
- 108) Mortazavi M, et al. Effect of Magnesium Supplementation on Carotid Intima-Media Thickness and Flow-Mediated Dilatation Among Hemodialysis Patients : A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Eur Neurol*. 2013 ; **69** : 309-16.
- 109) Gonella M, et al. Improved Bone Morphology by Normalizing Serum Magnesium in Chronically Hemodialyzed Patients. *Miner Electrolyte Metab*. 1988 ; **14** : 240-5.
- 110) Ohya M, et al. Significance of Serum Magnesium as an Independent Correlative Factor on the Parathyroid Hormone Level in Uremic Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 ; **99** : 3873-8.
- 111) Iguchi A, et al. Serum Magnesium Concentration Is Inversely Associated With Fibroblast Growth Factor 23 in Haemodialysis Patients. *Nephrology (Carlton)*. 2014 ; **19** : 667-71.
- 112) 日本透析医学会. 血液透析患者の糖尿病治療が

- イド2012. 透析会誌 2013 ; 46 : 311-57. 114) 小松まち子ほか. 血液透析中の血糖低下と血清インスリン濃度の関係. 透析会誌 2007 ; 40 : 907-12.
- 113) 古谷裕章ほか. 透析液ブドウ糖濃度の臨床的研究. 透析会誌 1996 ; 29 : 1201-5.

**An Active-controlled, Randomized Study of K-LA5
in Patients with Chronic Renal Failure**
— K-LA5-001 study (phase III) —

Kanenori Maeda¹, Tomoyuki Yamakawa², Kenjiro Kumakawa³, Masahiro Inoue⁴,
Shunichi Kajimoto⁵, Katsumi Kobayashi⁶, Haruki Wakai⁷, Eiichiro Kanda⁸,
Toshikazu Imai⁹, Yutaka Kanno¹⁰, Masaki Fukushima¹¹, Toru Kawai¹²,
Masatomo Taniguchi¹³, Mikio Okamura¹⁴ and Tadao Akizawa¹⁵

- 1 : *Department of Urology, Nephrology and Dermatology, Maeda Clinic*
2 : *Kidney Center, Shirasagi Hospital*
3 : *Jusendo Clinic*
4 : *Omigawa General Hospital (Current name · Katori Omigawa Medical Centre)*
5 : *Tsudanuma Urology and dialysis Clinic*
6 : *HOYA KOSEI HOSPITAL*
7 : *Shinagawa garden clinic*
8 : *Tokyo Kyosai Hospital (Current affiliation · KAWASAKI MEDICAL SCHOOL)*
9 : *Futakotamagawa Ekimae Clinic*
10 : *Kanno Dialysis & Vascular Access Clinic*
11 : *Shigei Medical Research Hospital*
12 : *CHUOU NAIKA CLINIC*
13 : *Fukuoka Renal Clinic*
14 : *Department of Internal Medicine, Kayashima Ikuno Hospital*
(*Current affiliation · Department of Internal Medicine, Naniwa Ikuno Hospital*)
15 : *Division of Nephrology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine*

Corresponding author : Kanenori Maeda
Department of Urology, Nephrology and Dermatology, Maeda Clinic
587-2, Shindencho, Shimabara, Nagasaki 855-0043, Japan
Tel : +81-957-62-6501 Fax : +81-957-64-4639 E-mail : emazeaux@shimabara.jp

Abstract

A new type of dialysate has been developed for Japanese hemodialysis patients (K-LA5 : Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd. Japan). The new dialysate has a composition of 0.3mEq/L higher of potassium (2.3mEq/L), 0.2mEq/L higher of magnesium (1.2mEq/L), and about half the concentration of acetate (4.2mEq/L) compared to the mainstream dialysates in Japan. A calcium concentration is 2.6mEq/L, which has never been used in Japan. An open-label, multicenter, randomized, crossover study was conducted to demonstrate non-inferiority of the efficacy and safety using K-4 di-

alysate (Kindaly AF-4 ; Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd.) as a control. A total of 131 patients were enrolled. The primary endpoints were the correction of azotemia and the correction of serum electrolytes including blood acid-base balance. We measured mean changes of biochemical parameters at baseline and weeks 4 and 6. Although results did not demonstrate the non-inferiority of K-LA5 to K-4, the effects were comparable to K-4 with the exception of correction of adjusted Ca. This was thought to be due to a lack of statistical power, in which sample size was not considered for the primary endpoints. The incidence of adverse events did not differ between two dialysates. K-LA5 seems to have similar efficacy and safety as K-4.

(受理日 : 2020年10月12日)