

概要

治験計画番号: 156-102-00123 の治験総括報告書概要

治験依頼者名：大塚製薬株式会社

被験薬名：トルバプタン（OPC-41061）

治験の標題：

過剰な体液貯留を有する小児心不全患者を対象としてトルバプタンの有効性，安全性，薬物動態，及び薬力学的作用を検討する多施設共同，非盲検，用量検討試験

治験責任医師又は治験調整医師，及び治験実施医療機関：多施設共同（日本国内 29 施設）

公表文献：該当せず。

治験期間：

最初の被験者の同意取得日：2018 年 3 月 7 日

最後の被験者の最終観察日：2021 年 7 月 15 日

開発のフェーズ：第 3 相

治験の中断：本治験では計画外の中断はなかった。

治験の科学的根拠及び妥当性：

小児心不全患者の体液貯留は，さまざまな原因で引き起こされ，幅広く利尿薬が使用されている。小児患者に使用されている利尿薬は，成人と同様，既存の利尿薬（主にループ利尿薬）であるが，効果不十分な小児患者も存在する。トルバプタンは，既存の利尿薬と異なる作用機序を有し，日本国内では 2010 年 10 月に「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」を効能効果として成人に対して承認されたが，これまで小児の心不全による体液貯留に対する有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施されていない。そこで，今回，既存の利尿薬を投与しても過剰な体液貯留を有する小児心不全患者を対象として，トルバプタンの有効性，安全性，薬物動態，薬力学的作用を検討する目的で本治験を計画した。

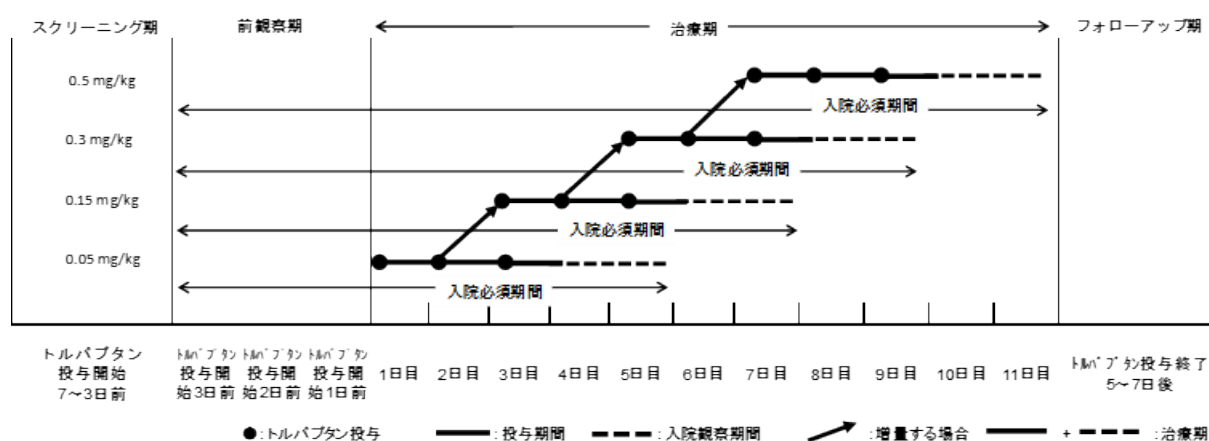
目的：

主目的：体液貯留を有する小児心不全患者にトルバプタンを投与し，トルバプタンの有効性，安全性及び用法・用量を検討する。

副次的目的：体液貯留を有する小児心不全患者にトルバプタンを投与し，トルバプタンの薬物動態及び薬力学的作用を検討する。

治験方法：

本治験は、非盲検、非対照、用量漸増、多施設共同試験であった。本治験では、安全性の確保のため、低用量から投与を開始する用量漸増法を採用した。治験デザインの基本的な概略を下図に示す。スクリーニング検査終了後、被験者をトルバプタン投与開始3日目の夕食前から入院させた。トルバプタンは、0.05 mg/kg/日から投与を開始し、尿量増加が十分な場合は、0.05 mg/kg/日を3日間投与することとした。尿量増加が不十分な場合は、0.15 mg/kg/日、0.3 mg/kg/日、0.5 mg/kg/日と規定に従って増量することとした。増量する場合は、被験者ごとに尿量増加が十分な用量を決定し、その用量を3日間投与することとした。ただし、0.5 mg/kg/日まで増量したときは、0.5 mg/kg/日を3日間投与することとした。トルバプタン最終投与後は2日間入院を継続し、被験者の状態を確認した。また、トルバプタン最終投与5～7日後にフォローアップを実施した。

**被験者数：**

目標被験者数：60 例

スクリーニングされた被験者数：67 例

治験薬が投与された被験者数：60 例

診断及び選択基準：他の利尿薬を投与しても過剰な体液貯留を有する小児心不全患者

選択基準

- 1) 代諾者による同意取得時の患者の年齢が生後6ヵ月以上15歳未満の男女
- 2) 以下のいずれかの利尿薬を投与され効果不十分のため過剰な体液貯留を有する患者のうち、以下の利尿薬を増量しても十分な効果が期待できない患者、又は電解質異常などの副作用又はその懸念から利尿薬の増量が困難と治験責任又は分担医師が判断した患者
 - フロセミド内服 0.5 mg/kg/日以上
アゾセミドについては 30 mg, トラセミド 4 mg をフロセミド 20 mg として、換算することとする。
 - ヒドロクロロチアジド 2 mg/kg/日以上

Until the information herein is released by Otsuka to the public domain, the contents of this document are Otsuka confidential information and should not be duplicated or re-distributed without prior written consent of Otsuka.

- トリクロルメチアジド 0.05 mg/kg/日以上
 - スピロラクトン 1 mg/kg/日以上
- 3) 口渇を訴えられる患者。ただし、低年齢のため口渇が訴えられない患者であっても、水分の IN（摂取量）/OUT（排泄量）の厳密な管理（トルバプタン投与開始後 8 時間及び増量時は頻回に確認を行い、それ以外については少なくとも 8 時間ごとに確認する）を行うことができる患者は治験に組入れることができる。なお、上記の管理を行うことが可能であっても、治験責任又は分担医師が安全にトルバプタンを投与できないと判断した患者は除く。
- 4) トルバプタン投与開始 3 日前から最終投与の翌々日まで入院可能な患者

除外基準

- 1) スクリーニング及び前観察期間中に過剰な体液貯留状態が改善した患者
- 2) 水分摂取が困難な患者（口渇を感じない患者を含む）
- 3) 循環血液量の減少が疑われる患者
- 4) 補助循環装置を装着している患者
- 5) 高ナトリウム血症の患者（血清又は血中ナトリウム濃度が 145 mEq/L を超える患者）
- 6) 血清又は血中カリウム濃度が年齢と性別に応じた基準値上限を超える患者
- 7) 肝機能障害の合併又は既往のある患者（スクリーニング検査時又は前観察期中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼの値が年齢と性別に応じた基準値上限の 3 倍以上の患者を含む）
- 8) 小児慢性腎臓病（小児 CKD）診断時の腎機能評価の手引き「血清クレアチニンによる CKD ステージ判定表（mg/dL）」において血清クレアチニン値がステージ 3 以上の患者
- 9) 無尿の患者
- 10) 尿路の狭窄、結石、腫瘍などによる尿排泄障害の患者
- 11) 代諾者による同意取得日の 30 日以内に他の治験に参加した患者
- 12) 過去にトルバプタンを投与された患者
- 13) 本治験薬の投与前に授乳中である又は妊娠検査が陽性となった女性
- 14) 妊娠又は妊娠している可能性のある女性、又は本治験中及び治験薬の最終投与から 30 日間妊娠活動を行わないことに同意できない患者
- 15) 被授乳の患者（ただし、搾乳などにより水分摂取量の測定が可能であり、母親が同意取得の 1 週間前から最終投与翌々日の検査終了時まで併用禁止薬及び併用制限薬を服用しない場合は除く）
- 16) 治験責任又は分担医師が治験参加に不相当と判断した患者

被験薬、用法及び用量、剤形、投与方法、ロット番号：

被験薬、剤形：トルバプタン 1%顆粒又はトルバプタン 15 mg 錠

用法用量：1 日 1 回朝食後に経口投与

投与方法：

開始用量は 0.05 mg/kg/日 で、治療期 2 日目以降は規定に従って、必要であれば 0.15 mg/kg/日、0.3 mg/kg/日、0.5 mg/kg/日 と増量し、被験者ごとに決定した用量（評価用量）を 3 日間投与した。各被験者の治験薬投与開始 1 日前の体重に合わせて投与量を算出するが、15 mg/日を最高用量とした。15 mg/日の場合は 15 mg 錠を投与してもよいこととした。増量後に過剰な利尿作用が認められた場合又は被験者の安全性に懸念があると治験責任又は分担医師が判断した場合は、1 段階のみ減量可能とした。評価用量を 3 日間投与した後、継続投与が必要かつ安全性を確保できると治験責任又は分担医師が判断した場合は、最大 4 日間の継続投与を可能とした。

ロット番号（使用期限）：

- トルバプタン 1%顆粒：7A99SG3（2019/7/31）、8J95SG1（2021/4/30）、1A98SG1（2023/7/31）
- トルバプタン 15 mg 錠：15L77A015A（2019/12/7）、18L94A015（2022/12/24）

対照薬、用法及び用量、剤形、投与方法、ロット番号：該当せず

投与期間：3～13 日間

観察、検査又は評価項目：

有効性：体重、1 日尿量、うっ血症状 [浮腫（下肢、眼瞼、その他）、呼吸困難、頸静脈怒張、安静時呼吸数、脈拍数]、胸部 X 線撮影（肺うっ血、心胸郭比、胸水貯留）、中心静脈圧（中心静脈カテーテルを留置している被験者のみ）、心嚢水の貯留（心エコー検査が必要な被験者のみ）

薬力学：1 日飲水量、血清浸透圧、血清又は血中ナトリウム濃度、血清又は血中カリウム濃度、尿浸透圧、尿中ナトリウム・カリウム濃度、血漿中アルギニンバソプレシン（AVP）濃度（測定可能な被験者のみ）

薬物動態：血漿中薬物濃度測定

安全性：有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査

評価基準：

有効性：

主要評価項目：以下の条件を満たす被験者の割合。

- トルバプタン評価用量の投与 3 日目翌日の体重が、治療期 1 日目の朝食前の体重より 1.7%以上減少

ただし、トルバプタン評価用量投与開始から 3 日間の平均 1 日尿量が、前観察期の 1 日尿量より増加していることを必須条件とした。中止例については中止時までに得られた平均 1 日尿量が前観察期の 1 日尿量より増加していることを必須条件とした。

副次的評価項目：

- 体重

- うっ血症状 [浮腫 (下肢, 眼瞼, その他), 呼吸困難, 頸静脈怒張, 肺うっ血, 心胸郭比, 安静時呼吸数, 脈拍数, 胸水貯留], 中心静脈圧 (中心静脈カテーテルを留置している被験者のみ), 心嚢水の貯留 (トルバプタン投与前に, 貯留状況を確認するために心エコー検査が実施された被験者のみ)
- 1日尿量

薬物動態: トルバプタン (OPC-41061) 及び代謝物 (DM-4103 及び DM-4107) の血漿中薬物濃度

薬力学的作用: 1日飲水量, 1日水分収支, 血清浸透圧, 血清又は血中ナトリウム濃度, 血清又は血中カリウム濃度, 尿浸透圧, 1日尿中ナトリウム排泄量, 1日尿中カリウム排泄量, 血漿中 AVP 濃度

安全性: 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 12誘導心電図検査

薬物動態, 薬力学的作用の評価方法:

薬物動態解析用生体試料分析: トルバプタン (OPC-41061), DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度は, 東レリサーチセンターでバリデートされた高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。

薬力学的作用:

- 1日飲水量: 尿量測定と同じ時間帯に飲水量 [飲料 (ジュース, 牛乳, お茶, ミルクなど), 水及び輸液など] を測定した。前観察期は朝食後の排尿を指導した時点を起点とし, 翌日の治験薬投与直前の完全排尿までの1日飲水量を測定した。
- 1日水分収支: 「1日飲水量」 - 「1日尿量」で算出した。
- 血清浸透圧, 血清又は血中ナトリウム濃度, 血清又は血中カリウム濃度: 院内測定又は規定の臨床検査関連業務受託機関で定められた手順に従って測定した。
- 尿浸透圧: 1日尿量を測定後に, 蓄尿 (おむつを使用している被験者で採取可能な場合はスポット尿) の一部を院内測定又は規定の臨床検査関連業務受託機関で定められた手順に従って測定した。
- 1日尿中ナトリウム排泄量, 1日尿中カリウム排泄量: 1日尿量を測定後に, 蓄尿 (おむつを使用している被験者で採取可能な場合はスポット尿) の一部から尿中ナトリウム濃度, 尿中カリウム濃度を院内測定又は規定の臨床検査関連業務受託機関で定められた手順に従って測定し, 尿中ナトリウム濃度, 尿中カリウム濃度に1日尿量をかけることで, 1日あたりの尿中排泄量を算出した。
- 血漿中 AVP 濃度: 測定可能な被験者について血漿中 AVP 濃度測定用の採血を行い, 規定の臨床検査関連業務受託機関で集中測定した。

統計手法:

被験者数の設定根拠: 主要評価項目について, 有効性評価の基準となる閾値を設定したうえで, 二項分布を用いて, 主要評価項目達成割合の95%信頼区間 (CI) 下限値が閾値を超える確率

を90%以上に保つ被験者数を探索し、必要な被験者数の設定を行った。被験者数の設定に必要な閾値及び二項分布の母比率の参考として、医師へのヒアリングを基に閾値を0.3、二項分布の母比率を0.5~0.6とした。母比率を0.5とした場合は68例以上、母比率を0.6とした場合は30例以上となった。以上より、被験者数としては、30~68例が妥当と考えられ、実施可能性などから60例を必要な被験者数とした。

解析対象：

- 最大の解析対象集団（FAS）：治験薬を1回以上投与され、治験薬投与後の体重及び1日尿量のデータが得られた被験者
- 用量維持解析対象集団：FASのうち、同一用量を3日以上投与できた被験者
- 安全性解析対象集団：治験薬を1回以上投与された被験者
- 薬物動態解析対象集団：治験薬を1回以上投与され、治験薬投与後の薬物濃度データが得られた被験者
- 薬力学解析対象集団：治験薬を1回以上投与され、治験薬投与後の薬力学データが得られた被験者

評価用量の定義：増量及び減量の規定に従って投与された用量のうち、下記の条件を満たす用量を各被験者の評価用量とした。

- 1) 増量の過程で「尿量増加が十分」となった場合、又は「尿量増加が十分」とならず0.5 mg/kg/日まで増量した場合
 - その後減量しなかった場合は、その用量
 - その用量を3日間投与せず減量した場合は、減量後の用量
 - その用量で3日投与した後に減量した場合は、減量前の用量
- 2) 増量の過程で「尿量増加が十分」となるまでに治験薬投与を中止した場合
 - 最終投与時の用量

有効性：

有効性の解析にはFAS及び用量維持解析対象集団を用いた。評価用量投与開始後の各時期及び治験薬投与開始からの経過日数ごとの集計を行った。ベースラインを評価用量開始日とした集計も行った。サブグループ解析として、年齢区分（低年齢区分：6ヵ月以上2歳未満、中年齢区分：2歳以上7歳未満、高年齢区分：7歳以上15歳未満）別、評価用量（0.05 mg/kg/日、0.15 mg/kg/日、0.3 mg/kg/日、0.5 mg/kg/日）別（全体及び年齢区分ごと）にも同様の解析を行った。

なお、有効性の評価は、主要評価項目のみならず、その他の評価項目の結果なども踏まえて総合的に判断した。

主要評価項目：トルバプタン評価用量の投与3日目翌日の体重が、ベースライン（治療期1日目の朝食前）の体重より1.7%以上減少した被験者の例数、割合及び95%CIを算出した。

副次的評価項目：

- 体重変化率
実測値及びベースラインからの体重の変化率について、記述統計量を算出した。

- 下肢浮腫，肺うっ血
各症状の程度の推移について，治験薬投与前後のシフトテーブルを作成した。また，改善率（ベースライン時に症状があり，治験薬投与後に著明改善又は改善となった被験者の割合）及び消失率（ベースライン時に症状があり，治験薬投与後に症状がなしたとなった被験者の割合）について，例数，割合及び95%CIを算出した。
- 眼瞼浮腫，頸静脈怒張，呼吸困難，胸水貯留
各症状の有無の推移について，治験薬投与前後のシフトテーブルを作成した。また，消失率について，例数，割合及び95%CIを算出した。
- 安静時呼吸数，脈拍数
実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出し，ベースラインからの変化量については95%CIを算出した。
- 心胸郭比
実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出し，ベースラインからの変化量については95%CIを算出した。
- その他の浮腫，中心静脈圧，心嚢水の貯留
一覧表を作成した。
- 1日尿量
正確な1日量が測定できているデータを用いて，実測値及びベースラインからの変化量について，記述統計量を算出した。

薬物動態：薬物動態解析対象集団を対象とし，トルバプタン（OPC-41061）及び代謝物（DM-4103及びDM-4107）の血漿中薬物濃度について，全体及び年齢区分（低年齢区分：6ヵ月以上2歳未満，中年齢区分：2歳以上7歳未満，高年齢区分：7歳以上15歳未満）別に，それぞれ化合物，採血時期，及び用量ごとに記述統計量を算出した。トルバプタン（OPC-41061）の母集団薬物動態解析は別途実施し報告することとした。

薬力学的作用：薬力学解析対象集団を対象とし，各評価項目について，実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

安全性：治験薬投与開始後に発現した有害事象の発現割合（例数）を集計した。

結果の要約：

被験者の内訳，人口統計学的特性，及び被験者背景：

- 治験薬が投与された60例中46例（76.7%）が投与を完了した。14例（23.3%）が中止し，そのうち，電解質異常による中止が10例（血清又は血中カリウム濃度上昇6例，血清又は血中ナトリウム濃度上昇4例），増量規定（尿量増加不十分）に合致したが体重減少又は体液貯留改善が認められたため中止が2例であった。評価用量のトルバプタンを3日間超えて継続投与された被験者は3/60例（5.0%）であった。減量した被験者はいなかった。FASには59例，用量維持解析対象集団には47例，薬物動態解析対象集団には44例，安全性解析対象集団及び薬力学解析対象集団には60例全例が採用された。

- 性別は男女で差はなかった（男児：28例，女児：31例）。平均年齢は5.44歳，中央値（範囲）は3.00（0.0～14.0）歳で，年齢区分別では，低年齢区分（6ヵ月以上2歳未満）が33.9%（20/59例），中年齢区分（2歳以上7歳未満）が27.1%（16/59例），高年齢区分（7歳以上15歳未満）が39.0%（23/59例）であった。体重の中央値（範囲）は，13.1（4.6～56.3）kgであった。手術歴のある被験者は66.1%（39/59例）であった。
- ベースライン時点で下肢浮腫は軽度が59.3%（35/59例），中等度が1.7%（1/59例）の被験者に認められ，高度の下肢浮腫を認めた被験者はいなかった。眼瞼浮腫は44.1%（26/59例），呼吸困難は11.9%（7/59例），頸静脈怒張は39.0%（23/59例），胸水貯留は18.6%（11/59例）の被験者に認められた。肺うっ血は軽度が54.2%（32/59例），中等度が18.6%（11/59例）の被験者に認められ，高度の肺うっ血を認めた被験者はいなかった。ループ利尿薬と抗アルドステロン薬の2剤併用した被験者が76.3%（45/59例），利尿薬以外の心不全治療薬を使用していた被験者は39.0%（23/59例）であった。

有効性の結果：

- 主要評価項目として設定した，評価用量投与開始後の平均1日尿量が増加している条件下で，FASでの評価用量3日目翌日の体重がベースラインから1.7%以上減少した被験者の割合は22.8% [13/57例，95%CI（0.127，0.358）] であった。この95%CI下限値0.127は，本治験の目標被験者数の算出で設定した有効性評価の基準となる閾値である0.3を超えなかった。
- 評価用量3日目翌日の体重のベースラインからの変化率 [平均値 ± 標準偏差（SD）（95%CI）] は $-0.371 \pm 2.470\%$ （-1.026，0.285）で，体重はベースラインと比較して減少する傾向が認められた。
- ベースライン時にうっ血症状がある被験者で，評価用量3日目の下肢浮腫の改善率は68.6%（24/35例）であり，眼瞼浮腫の消失率は69.2%（18/26例），頸静脈怒張の消失率は45.5%（10/22例），呼吸困難の消失率は42.9%（3/7例）であった。治験薬最終投与翌日の肺うっ血の改善率は51.6%（16/31例），胸水貯留の消失率は80.0%（8/10例）であり，心胸郭比のベースラインからの変化量 [平均値 ± SD（95%CI）] は， $-1.13 \pm 3.45\%$ （-2.16，-0.11）であった。評価用量3日目の安静時呼吸数及び脈拍数のベースラインからの変化量 [平均値 ± SD（95%CI）] は， -1.0 ± 7.1 回/分（-2.8，0.9）及び 1.7 ± 16.4 拍/分（-2.6，6.0）であった。
- 中心静脈カテーテルを留置している被験者のうち，治験薬投与前後で中心静脈圧が測定可能であった被験者3例の中心静脈圧は，治験薬投与前後で特に変化は認められなかった。治験薬投与前に心嚢水の過剰貯留が認められた被験者6例のうち5例は，治験薬投与後に心嚢水の治験薬投与前からの減少が認められた。
- 評価用量投与開始後の1日尿量のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）は，評価用量1日目で $53.1 \pm 52.9\%$ 増加し，2日目で $47.8 \pm 43.3\%$ ，3日目も $45.8 \pm 29.3\%$ と評価用量投与開始から3日間を通して増加した。

薬物動態，薬力学的作用の結果：

薬物動態

- トルバプタン（OPC-41061）の血漿中濃度（平均値）は投与後 2～4 時間で最も高い値を示し，その後低下した。
- トルバプタン（OPC-41061）の投与後 2～4 時間の血漿中濃度（平均値）は，およそ評価用量に応じた増加が認められた。

薬力学的作用

- 評価用量投与開始後の 1 日尿量のベースラインからの変化率（平均値 \pm SD，以下同様）は，評価用量 1 日目 $53.1 \pm 52.9\%$ ，2 日目 $47.8 \pm 43.3\%$ ，3 日目 $45.8 \pm 29.3\%$ であった。1 日飲水量のベースラインからの変化量は，評価用量 1 日目 388.5 ± 498.4 mL，2 日目 349.1 ± 387.9 mL，3 日目 387.6 ± 343.8 mL，1 日水分収支のベースラインからの変化量は，評価用量 1 日目 -96.3 ± 363.7 mL，2 日目 -68.0 ± 338.0 mL，3 日目 0.6 ± 243.3 mL であった。治験薬投与開始からの経過日数ごとでは，ベースラインからの 1 日尿量の変化率（平均値）は $18.9\% \sim 46.4\%$ ，1 日飲水量及び 1 日水分収支の変化量（平均値）はそれぞれ $164.5 \sim 365.5$ mL 及び $-98.9 \sim 18.4$ mL であった。1 日尿量及び 1 日飲水量は，評価用量投与開始から 3 日間を通してベースラインと比較して増加が認められた。1 日水分収支は，評価用量投与 1 日目及び 2 日目でベースラインと比較して減少が認められたが，3 日目では大きな変動は認められなかった。
- 尿浸透圧は評価用量投与開始から 3 日間を通してベースラインと比較して低下した。1 日尿中ナトリウム及びカリウム排泄量ではいずれも大きな変動は認められなかった。
- 血清浸透圧及び血清又は血中ナトリウム濃度は評価用量投与開始から 3 日間を通してベースラインと比較して軽度の増加が認められた。血清又は血中カリウム濃度に大きな変動は認められなかった。
- 治験薬最終投与翌日の血漿中 AVP 濃度はベースラインと比較して増加した。

安全性の結果：

- 有害事象の発現割合は 43.3% （26/60 例）で，2 例以上に発現した有害事象は，口渇が 4 例（ 6.7% ），貧血，便秘，口内乾燥，嘔吐，発熱及び高カリウム血症が各 2 例（ 3.3% ）であった。これらの有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。副作用の発現割合は 16.7% （10/60 例）で，重症度はすべて軽度であった。2 例以上に発現した副作用は，口渇が 4 例（ 6.7% ），口内乾燥が 2 例（ 3.3% ）であった。
- 治験薬投与された 60 例の評価用量の内訳は， 0.05 mg/kg/日の被験者が 22 例， 0.15 mg/kg/日の被験者が 24 例， 0.3 mg/kg/日の被験者が 6 例， 0.5 mg/kg/日の被験者が 8 例であった。用量に応じて有害事象の発現割合が高くなることはなかった。また，年齢区分（低年齢区分，中年齢区分，高年齢区分）間で，有害事象の発現事象や発現割合に大きな違いは認められなかった。

- 重篤な有害事象は慢性心不全で、1例のみに発現した。治験薬投与終了後の発現であり、治験薬との関連性はないと判断された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は2例（3.3%）に認められた。2例とも中止基準に該当したための中止であった。いずれも高カリウム血症で治験薬との関連性はないと判断され、重症度は軽度で、投与中止後に回復した。
- 注目すべき有害事象として脱水及び腎機能障害が各1例（同一被験者）に発現し、いずれも投与中止後の発現であり、治験薬との関連性はないと判断された。
- 臨床検査、バイタルサイン及び12誘導心電図検査で、安全性上問題となる変化は認められなかった。高カリウム血症の2例以外に、有害事象として報告されなかったが、治験薬投与中止した電解質異常が8例（血清又は血中ナトリウム濃度上昇4例、血清又は血中カリウム濃度上昇4例）に認められた。いずれも投与中止により回復した。

結論：

小児心不全患者（生後6ヵ月以上15歳未満の男女）にトルバプタンを0.05 mg/kg/日から投与を開始し、尿量増加が不十分な場合に0.15 mg/kg/日、0.3 mg/kg/日、0.5 mg/kg/日と漸増投与した。あらかじめ設定した主要評価項目（評価用量投与開始後の平均1日尿量が増加している条件下で評価用量3日目翌日の体重がベースラインから1.7%以上減少した被験者の割合）による有効性は示すことができなかったものの、体重減少、1日尿量の増加、及びうっ血症状の改善が認められた。いずれの用量でも安全性に大きな問題はなく、小児への投与で新たな安全性上の懸念は認められなかった。