

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-538338

(P2022-538338A)

(43)公表日 令和4年9月1日(2022.9.1)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/505 (2006.01)	A 6 1 K	31/505	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	31/513 (2006.01)	A 6 1 K	31/513		
A 6 1 K	31/5365(2006.01)	A 6 1 K	31/5365		
A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K	31/675		
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/18		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全28頁) 最終頁に続く
(21)出願番号 特願2021-577856(P2021-577856)		(71)出願人 510020022			
(86)(22)出願日 令和2年7月2日(2020.7.2)				ヤンセン・サイエンシズ・アイルランド	
(85)翻訳文提出日 令和4年2月22日(2022.2.22)				・アンリミテッド・カンパニー	
(86)国際出願番号 PCT/EP2020/068734				アイルランド国 コーク州 リングスキデ	
(87)国際公開番号 WO2021/001508				ィ シーオー, バーナヒリー	
(87)国際公開日 令和3年1月7日(2021.1.7)		(74)代理人 100092783			
(31)優先権主張番号 62/870,413				弁理士 小林 浩	
(32)優先日 令和1年7月3日(2019.7.3)		(74)代理人 100095360			
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)				弁理士 片山 英二	
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		(74)代理人 100093676			
,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(				弁理士 小林 純子	
AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		(74)代理人 100120134			
T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR				弁理士 大森 規雄	
,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		(74)代理人 100194423			
				弁理士 植竹 友紀子	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 リルピビリンを用いて小児患者におけるH I Vを治療する方法

(57)【要約】

本開示は、小児対象におけるH I V感染症を治療するためのリルピビリン又はその塩の使用を対象とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

H I V ウイルスに感染した小児対象を治療する方法であって、前記対象に、
1 日 1 回の、2 5 m g 以下の、リルピビリンである非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤又は
等量のリルピビリンの薬学的に許容される塩

を投与することを含み、

前記対象は、1 1 k g 以上の体重であり、治療を経験しており、且つ中断された第 1 の抗
レトロウイルスレジメンを投与されており、

前記対象は、少なくとも 2 4 週間の、前記リルピビリン又は等量の前記リルピビリンの薬
学的に許容される塩の前記 1 日 1 回の投与後、血漿 1 m L あたり 5 0 コピー以下 ($\leq 5 0$
c / m L) の H I V ウイルス粒子のウイルス量を示す、方法。

10

【請求項 2】

前記対象は、リルピビリンの薬学的に許容される塩を投与される、請求項 1 に記載の方
法。

【請求項 3】

前記リルピビリンの薬学的に許容される塩は、リルピビリンの塩酸塩である、請求項 1
又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記小児対象にドルテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、
テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン又はこれらの組み合わせを投与することを
更に含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記小児対象は、 $\geq 2 \sim < 1 2$ 歳である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記小児対象は、 $< 2 5$ k g の体重を有する、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方
法。

【請求項 7】

前記小児対象は、 $\leq 7 0$ k g の体重を有する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方
法。

【請求項 8】

前記小児対象は、前記リルピビリン又は等量の前記リルピビリンの薬学的に許容される
塩の前記 1 日 1 回の投与前に、血漿 1 m L あたり 5 0 コピー以下 ($\leq 5 0$ c / m L) の H
I V ウイルス粒子のウイルス量を示す、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記 H I V ウイルスは、H I V - 1 である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方
法。

【請求項 1 0】

前記 2 5 m g 以下の、リルピビリンである非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤又は前記等
量の前記リルピビリンの薬学的に許容される塩は、単回単位剤形として投与される、請求
項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 1 1】

前記 2 5 m g 以下の、リルピビリンである非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤又は前記等
量の前記リルピビリンの薬学的に許容される塩は、複数の単回単位剤形において投与され
る、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記対象は、少なくとも 4 8 週間の、前記リルピビリン又は前記リルピビリンの薬学的
に許容される塩の 1 日 1 回の投与後、血漿 1 m L あたり 5 0 コピー以下 ($\leq 5 0$ c / m L)
の H I V - 1 ウイルス粒子のウイルス量を示す、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載
の方法。

【請求項 1 3】

50

H I V ウイルスに感染した小児対象を治療する方法で使用するための、リルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩である非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤であって、前記方法は、前記対象に、

1 日 1 回の、2 5 m g 以下の、リルピビリンである前記非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤又は等量の前記リルピビリンの薬学的に許容される塩

を投与することを含み、

前記対象は、1 1 k g 以上の体重であり、治療を経験しており、且つ中断された第 1 の抗レトロウイルスレジメンを投与されており、

前記対象は、少なくとも 2 4 週間の、前記リルピビリン又は等量の前記リルピビリンの薬学的に許容される塩の前記 1 日 1 回の投与後、血漿 1 m L あたり 5 0 コピー以下 ($\leq 5 0$ c / m L) の H I V ウイルス粒子のウイルス量を示す、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。

10

【請求項 1 4】

前記対象は、リルピビリンの薬学的に許容される塩を投与される、請求項 1 3 に記載の使用のためのリルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩である非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。

【請求項 1 5】

前記リルピビリンの薬学的に許容される塩は、リルピビリンの塩酸塩である、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の使用のためのリルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩である非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。

20

【請求項 1 6】

前記方法は、前記小児対象に、ドルテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン又はこれらの組み合わせを投与することを更に含む、請求項 1 3 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の使用のためのリルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩である非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。

【請求項 1 7】

前記小児対象は、 $\geq 2 \sim < 1 2$ 歳である、請求項 1 3 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の使用のためのリルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩である非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。

30

【請求項 1 8】

前記小児対象は、 $< 2 5$ k g の体重を有する、請求項 1 3 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の使用のためのリルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩である非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。

【請求項 1 9】

前記小児対象は、 $\leq 7 0$ k g の体重を有する、請求項 1 3 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の使用のためのリルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩である非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。

【請求項 2 0】

前記小児対象は、前記リルピビリン又は等量の前記リルピビリンの薬学的に許容される塩の前記 1 日 1 回の投与前に、血漿 1 m L あたり 5 0 コピー以下 ($\leq 5 0$ c / m L) の H I V ウイルス粒子のウイルス量を示す、請求項 1 3 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の使用のためのリルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩である非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。

40

【請求項 2 1】

前記 H I V ウイルスは、H I V - 1 である、請求項 1 3 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の使用のためのリルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩である非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。

【請求項 2 2】

前記 2 5 m g 以下の、リルピビリンである前記非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤又は前

50

記等量の前記リルピビリンの薬学的に許容される塩は、単回単位剤形として投与される、請求項 13～21 のいずれか一項に記載の使用のためのリルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩である非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。

【請求項 23】

前記 25 mg 以下の、リルピビリンである非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤又は前記等量の前記リルピビリンの薬学的に許容される塩は、複数の単回単位剤形において投与される、請求項 13～21 のいずれか一項に記載の使用のためのリルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩である非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。

【請求項 24】

前記対象は、少なくとも 48 週間の、前記リルピビリン又は前記リルピビリンの薬学的に許容される塩の 1 日 1 回の投与後、血漿 1 mL あたり 50 コピー以下 ($\leq 50 \text{ c/mL}$) の HIV-1 ウイルス粒子のウイルス量を示す、請求項 13～23 のいずれか一項に記載の使用のためのリルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩である非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。

10

【請求項 25】

HIV ウイルスに感染した小児対象を治療する方法で使用するための、ドルテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン又はこれらの組み合わせであって、前記方法は、前記対象に、

前記ドルテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン又はこれらの組み合わせと、

20

1 日 1 回の、25 mg 以下の、リルピビリンである非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤又は等量のリルピビリンの薬学的に許容される塩と

を投与することを含み、

前記対象は、11 kg 以上の体重であり、治療を経験しており、且つ中断された第 1 の抗レトロウイルスレジメンを投与されており、

前記対象は、少なくとも 24 週間の、前記リルピビリン又は等量の前記リルピビリンの薬学的に許容される塩の前記 1 日 1 回の投与後、血漿 1 mL あたり 50 コピー以下 ($\leq 50 \text{ c/mL}$) の HIV ウイルス粒子のウイルス量を示す、ドルテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン又はこれらの組み合わせ。

30

【請求項 26】

請求項 14、15 又は 17～24 のいずれか一項以上に記載の特徴を更に含む、請求項 25 に記載の使用のためのドルテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン又はこれらの組み合わせ。

【請求項 27】

HIV ウイルスに感染した小児対象を治療するための薬剤の製造のための、リルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩である非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤の使用であって、前記薬剤は、前記対象に、

1 日 1 回の、25 mg 以下の、リルピビリンである前記非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤又は等量の前記リルピビリンの薬学的に許容される塩

40

を投与するために調製され、

前記対象は、11 kg 以上の体重であり、治療を経験しており、且つ中断された第 1 の抗レトロウイルスレジメンを投与されており、

前記対象は、少なくとも 24 週間の、前記薬剤の 1 日 1 回の投与後、血漿 1 mL あたり 50 コピー以下 ($\leq 50 \text{ c/mL}$) の HIV ウイルス粒子のウイルス量を示す、使用。

【請求項 28】

HIV ウイルスに感染した小児対象を治療するための薬剤の製造のための、ドルテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン又はこれらの組み合わせの使用であって、前記薬剤は、前記対象に、

1 日 1 回の、25 mg 以下の、リルピビリンである非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤又は

50

等量のリルピビリンの薬学的に許容される塩

を投与するために調製され、

前記対象は、11kg以上の体重であり、治療を経験しており、且つ中断された第1の抗レトロウイルスレジメンを投与されており、

前記対象は、少なくとも24週間の、前記リルピビリン又は等量の前記リルピビリンの薬学的に許容される塩の前記1日1回の投与後、血漿1mLあたり50コピー以下（ $\leq 50 \text{ c/mL}$ ）のHIVウイルス粒子のウイルス量を示す、使用。

【請求項29】

請求項14、15又は17～24のいずれか一項以上に記載の特徴を更に含む、請求項27又は28に記載の使用。

【請求項30】

HIVウイルスに感染した小児対象を治療することにおける同時、個別又は順次使用のための組み合わせ調製物として、

リルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩である非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤と、

ドルテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン又はこれらの組み合わせと

を含有する製品であって、前記治療することは、前記対象に、

1日1回の、25mg以下の、リルピビリンである前記非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤又は等量の前記リルピビリンの薬学的に許容される塩

を投与することを含み、

前記対象は、11kg以上の体重であり、治療を経験しており、且つ中断された第1の抗レトロウイルスレジメンを投与されており、

前記対象は、少なくとも24週間の、前記リルピビリン又は等量の前記リルピビリンの薬学的に許容される塩の前記1日1回の投与後、血漿1mLあたり50コピー以下（ $\leq 50 \text{ c/mL}$ ）のHIVウイルス粒子のウイルス量を示す、製品。

【請求項31】

請求項14、15又は17～24のいずれか一項以上に記載の特徴を更に含む、請求項30に記載の製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、小児対象におけるHIV感染症を治療するためのリルピビリン又はその塩の使用を対象とする。

【背景技術】

【0002】

HIVに感染した対象は、ヌクレオシド／ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤（NRTI）、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、プロテアーゼ阻害剤、薬物動態（PK）ブースター、インテグラーゼ阻害剤及び融合阻害剤を含む複数の薬剤の組み合わせ（高活性抗レトロウイルス薬（ARV）療法）で定期的に治療される。この治療は、相当な割合の対象においてHIV-1リボ核酸（RNA）を検出不可可能なレベルまで低減させ、ウイルス抵抗性が発生するリスクを弱める。

【発明の概要】

【0003】

ジアリールピリミジン誘導体であるリルピビリン（RPV、旧名TMC278 [R278474]）は、野生型（WT）HIV1及びNNRTI抵抗性HIV1変異体に対するインビトロ活性を備える強力な非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（NNRTI）である。青年及び小児における年齢／体重に適した療法の開発に対する医学的必要性が依然として存在する。

【0004】

10

20

30

40

50

本開示は、H I V ウイルスに感染した小児対象を治療する方法を対象とする。対象は、11 kg 以上の体重であり、且つ治療を経験しており、且つ中断された第1の抗レトロウイルスレジメンを投与されている。方法は、1日1回、25 mg 以下の、リルピビリンである非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（又は等量のリルピビリンの薬学的に許容される塩）を投与することを含む。記載される方法によれば、対象は、少なくとも24週間のリルピビリン又は等量のリルピビリンの薬学的に許容される塩の1日1回の投与後、血漿1 mL あたり50コピー以下（ $\leq 50 \text{ c/mL}$ ）のH I V ウイルス粒子のウイルス量を示す。

【0005】

本開示は、本開示の一部を形成する、実施例に関連して解釈される以下の詳細な説明を参照することによってより容易に理解することができる。本開示は、本明細書に記載され、且つ／又は示される特定の装置、方法、用途、条件又はパラメータに限定されるものではなく、本明細書で使用される用語は、単に例として特定の実施形態を説明することを目的とし、特許請求される本開示を限定することを意図するものではないことを理解されたい。

10

【0006】

添付の特許請求の範囲を含む本明細書で使用されるとき、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その」は、複数形を包含し、特定の数値の参照は、文脈が明確に指示する場合を除いて、少なくともその特定の値を包含する。

【0007】

値の範囲が表されている場合、別の実施形態は、1つの特定の値から及び／又は他の特定の値までを包含する。全ての範囲は、包括的且つ組み合わせ可能である。更に、範囲内に記載される値の参照は、その範囲内のあらゆる値を含む。値が、先行詞「約」を用いることによって近似値として表される場合、特定の値が別の実施形態を形成することが理解されるであろう。量、時間の長さなどの測定可能な値に言及する場合に本明細書で使用する時、用語「約」は、その値の適度の変動、例えば指定された値から $\pm 10\%$ などを包含するものとする。例えば、「約50%」という表現は、50の $\pm 10\%$ 、すなわち45%～55%を含み得る。

20

【0008】

明確さのために、個別の実施形態に関連して本明細書に記載される本開示の特定の特徴は、単一の実施形態において組み合わせても提供され得ることを理解されたい。反対に、簡潔さのために、単一の実施形態に関連して説明される本開示の種々の特徴は、個別に又は任意の副組み合わせでも提供され得る。

30

【0009】

本発明は、本開示の一部分を形成する以下の詳細な説明を参照することで理解することができる。本発明は、本明細書に記載され、且つ／又は示される特定の方法、条件又はパラメータに限定されるものではなく、本明細書で使用される専門用語は、単に例として特定の実施形態を説明することを目的とし、特許請求される本発明を限定することを意図するものではない。

【0010】

本出願に関連して用いられる科学用語及び技術用語は、本明細書で別段定義されない限り、当業者によって共通して理解される意味を有するものとする。

40

【0011】

「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容されるものであり、且つ所望の親化合物の薬理学的活性を保持する、本開示の化合物の塩を指す。特に、こうした塩は、非毒性であり、無機又は有機の酸付加塩及び塩基付加塩であり得る。具体的には、こうした塩としては、以下のものが挙げられる：(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸及び同様のものなどの無機酸により形成されるか若しくは酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、酒石酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-

50

エタノールスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ〔2.2.2〕-オクター-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸及び同様のものなどの有機酸により形成される酸付加塩；又は（2）親化合物中に存在する酸プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン若しくはアルミニウムイオンによって置換されるか、又はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン及び同様のものなどの有機塩基と配位するときに形成される塩。塩としては、一例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど、また化合物が塩基官能性を含む場合、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などの非毒性の有機又は無機酸の塩が更に挙げられる。

10

【0012】

1日1回の25mgの用量のリルピビリンは、米国、カナダ、日本及び欧州連合諸国を含む複数の国において、単剤25mg錠剤（EDURANT）として又はいくつかの固定用量の組み合わせ（すなわちインテグラゼ阻害剤ドルテグラビル〔DTG〕、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩／エムトリシタビン〔TDF／FTC〕及びテノホビルアラフェナミド／FTC〔TAF／FTC〕との）の一部としてのいずれかで、抗レトロウイルス（ARV）治療にナীবなHIV-1に感染した成人の治療に認可されている。リルピビリン含有製品の商標としては、COMPLERA（エムトリシタビン／リルピビリン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩）、ODEFSEY及びJULUCA（ドルテグラビル／リルピビリン）が挙げられる。

20

【0013】

本開示は、HIVウイルスに感染した小児対象を治療する方法又はHIVウイルスに感染した小児対象を治療する方法を対象とする。好ましい態様では、小児対象は、HIV-1ウイルスに感染している。小児対象は、18歳未満、好ましくは ≥ 2 歳 < 12 歳である。他の態様では、小児対象は、 ≥ 6 歳 < 12 歳である。いくつかの態様では、小児対象は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17歳である。

30

【0014】

本開示によれば、記載される方法を用いて治療される小児対象は、11kg以上の体重である。いくつかの態様では、記載される方法を用いて治療される小児対象は、11kg $\sim$ 25kg、例えば11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25kgの体重である。他の態様では、記載される方法を用いて治療される小児対象は、25kg超、例えば26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69又は70kgの体重である。

40

【0015】

本開示によれば、小児対象は、「治療を経験しており」、すなわち、対象は、抗レトロウイルス薬を過去に投与されている。同様に本開示によれば、小児対象は、1つ以上の抗レトロウイルス薬からなる第1の（例えば、事前）抗レトロウイルスレジメンを過去に投与されており、第1の抗レトロウイルスレジメンは、本明細書に開示される方法のいずれかを開始する前に中断されている。いくつかの態様では、第1の抗レトロウイルスレジメンは、本明細書に開示される任意の方法を開始する12時間以上前に中断される。

【0016】

記載される方法によれば、小児対象（好ましくは ≥ 2 歳 < 12 歳）は、約25mg以

50

下、好ましくは25mg以下の、リルピビリンである非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤を投与される。好ましくは、本開示の方法において、小児対象に投与される唯一の非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤は、リルピビリン又はその塩である。いくつかの態様では、小児対象（好ましくは ≥ 2 歳 < 12 歳）は、リルピビリンの薬学的に許容される塩を、25mg以下のリルピビリンに同等の量で投与される。リルピビリン塩としては、例えば、リルピビリン塩酸塩が挙げられる。

【0017】

いくつかの態様では、小児対象は、11kg $\sim$ 25kgの体重である。これらの態様のいくつかでは、小児対象は、15mgのリルピビリン（又は等量のリルピビリンの薬学的に許容される塩）を1日1回投与される。

10

【0018】

いくつかの態様では、小児対象は、25kg超の体重である。これらの態様のいくつかでは、小児対象は、25mgのリルピビリン（又は等量のリルピビリンの薬学的に許容される塩）を1日1回投与される。いくつかの態様では、小児対象は、治療にナীবプである。いくつかの態様では、小児対象は、治療を経験している。

【0019】

いくつかの態様では、小児対象は、2.5mg $\sim$ 約25mg、例えば2.5、5、7、5、10、12.5、15、17.5、20、22.5又は25mgのリルピビリン（又は等量のリルピビリンの薬学的に許容される塩）を1日1回投与される。

【0020】

いくつかの態様では、その量のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、単回単位剤形として投与される。すなわち、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩の1日量の全ては、錠剤又はカプセルである単回用量で投与される。例えば、リルピビリンの1日量の全ては、25mgの錠剤若しくはカプセル又は15mgの錠剤若しくはカプセルとして投与される。

20

【0021】

いくつかの態様では、その量のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、複数の単位剤形として投与される。すなわち、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩の1日量の全ては、いくつかの投薬単位として投与される。例えば、15mgの1日のリルピビリン用量が6個の錠剤又はカプセルとして投与され、各錠剤又はカプセルは、2.5mgのリルピビリンを含有する。別の例では、17.5mgの1日のリルピビリン用量が7個の錠剤又はカプセルとして投与され、各錠剤又はカプセルは、2.5mgのリルピビリンを含有する。別の例では、7.5mgの1日のリルピビリン用量が3個の錠剤又はカプセルとして投与され、各錠剤又はカプセルは、2.5mgのリルピビリンを含有する。

30

【0022】

本開示のいくつかの態様では、リルピビリンの投与（又は等量のリルピビリンの薬学的に許容される塩）の投与は、対象が食事摂取状態にあるときのものである。本開示のいくつかの態様では、リルピビリンの投与（又は等量のリルピビリンの薬学的に許容される塩の投与）は、対象が絶食状態にあるときのものである。

【0023】

記載される方法によれば、小児対象は、少なくとも24週間のリルピビリン（又はリルピビリン塩）の1日1回の投与後、血漿1mLあたり50コピー以下のHIVウイルス粒子（例えば、HIV-1ウイルス粒子）のウイルス量を示す。

40

【0024】

本開示のいくつかの態様では、小児対象は、少なくとも48週間のリルピビリン（又はリルピビリン塩）の1日1回の投与後、血漿1mLあたり50コピー以下のHIVウイルス粒子（例えば、HIV-1ウイルス粒子）のウイルス量を示す。

【0025】

本開示のいくつかの態様では、小児対象は、24 $\sim$ 48週間（例えば24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、

50

40、41、42、43、44、45、46、47又は48週間)のリルピビリン(又はリルピビリン塩)の1日1回の投与後、血漿1mLあたり50コピー以下のHIVウイルス粒子(例えば、HIV-1ウイルス粒子)のウイルス量を示す。

【0026】

いくつかの態様では、リルピビリン又はリルピビリン塩の投与に加えて、小児対象は、リルピビリン又はリルピビリン塩ではない1つ以上の薬物を含む抗レトロウイルス(ARV)バックグラウンドレジメンを投与される。ARVバックグラウンドレジメンは、例えば、HIV-1ウイルスなどのHIVウイルスに感染した対象を治療するために当技術分野で使用される任意の1つ以上の活性薬剤成分(API)を含み得る。HIVウイルスに感染した対象の治療に有用なAPIとしては、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤及びヌクレオチド逆転写酵素阻害剤が挙げられる。いくつかの態様では、ARVバックグラウンドレジメンは、2つ又は3つ以上のヌクレオシド逆転写酵素阻害剤及び／又はヌクレオチド逆転写酵素阻害剤を含む。ARVバックグラウンドレジメンで使用するためのAPIの例としては、例えば、アジドチミジン(AZT)、アバカビル(ABC)、ラミブジン(3TC)、ドルテグラビル、テノホビル、テノホビルの薬学的に許容される塩、テノホビルプロドラッグ(例えば、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド)、テノホビルプロドラッグの薬学的に許容される塩(例えば、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩)、エムトリシタビン及びこれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0027】

本開示のいくつかの態様では、小児対象は、リルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩の投与前にウイルス抑制されている。例えば、小児対象は、リルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩の1日1回の投与前に、血漿1mLあたり50コピー以下のHIVウイルス粒子(例えば、HIV-1ウイルス粒子)のウイルス量を示し得る。いくつかの態様では、小児対象は、リルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩の1日1回の投与前に少なくとも12ヶ月ウイルス抑制されている。いくつかの態様では、小児対象は、リルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩の1日1回の投与前に2～12ヶ月ウイルス抑制されている。いくつかの態様では、小児対象は、リルピビリン又はリルピビリンの薬学的に許容される塩の1日1回の投与前に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11又は12ヶ月ウイルス抑制されている。

20

【0028】

本開示のいくつかの態様では、小児対象を治療する方法は、思春期発育、例えばタナー段階によって査定した思春期発育に有意な影響を及ぼさない。本開示の他の態様では、小児対象を治療する方法は、青年期の成長に有意な影響を及ぼさない。

30

【0029】

本開示のいくつかの態様では、方法の結果、従来の治療方法と比較して、グレード3又は4の医薬品副作用(ADR)の発生率が低下する。ADRとしては、例えば、頭痛、悪心、不眠、めまい、異常な夢、発疹、腹痛、抑うつ、疲労及び嘔吐が挙げられる。

【0030】

本開示のいくつかの態様では、方法の結果、従来の治療方法と比較して、グレード2のADRの発生率が低下する。ADRとしては、例えば、抑うつ、頭痛、不眠、トランスアミナーゼの増加、発疹及び腹痛が挙げられる。

40

【0031】

本開示のいくつかの態様では、方法の結果、従来の治療方法と比較して、ウイルス学的失敗の発生率が低下する。本開示のいくつかの態様では、方法の結果、従来の治療方法と比較して、治療耐性の発生率が低下する。本開示のいくつかの態様では、方法の結果、従来の治療方法と比較して、薬物・薬物相互作用の発生率が低下する。本開示のいくつかの態様では、方法の結果、従来の治療法と比較して、体脂肪再分布及び／又は体脂肪蓄積(例えば、中心性肥満、頸背部脂肪肥大(野牛肩)、末梢部の痩せ、顔の痩せ、乳房肥大及び「クッシング様外観」)の発生率が低下する。本開示のいくつかの態様では、方法の結果、従来の治療法と比較して、免疫再構成炎症症候群(例えば、無症候性又は症候性の日

50

和見感染症（マイコバクテリウムアビウム複合体、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス・ジロヴェシ（*Pneumocystis jirovecii*）肺炎及び結核など）に対する炎症反応）の発生率が低下する。

【0032】

以下の実施例は、本発明の例示であり、限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0033】

これは、 ≥ 2 歳 <12 歳で体重が少なくとも 11 kg のHIV1感染参加者（男児及び女児）における、他の調査研究者が選択したARVと組み合わせた、1日1回のRPVへの切り替えのPK、安全性、耐容性及び効力を評価するための第2相非盲検シングルアーム多施設介入研究である。

10

【0034】

全ての参加者は、6週間以内に完了されるスクリーニング段階を有する。スクリーニング段階は、予測不可能な状況が起きた場合、最大で2週間延長され得る。全ての参加者は、研究介入段階において48週間の非盲検の治療を受ける。スクリーニング及び研究介入段階を含む各参加者の合計研究期間は、約54週間である。独立データモニタリング委員会（）がこの研究に任命される。

【0035】

介入群及び期間

リルピビリン（ 25 mg 若しくは体重に基づく用量又は等量のリルピビリン塩）は、N（t）RTIなどの他のARV及びインテグラーゼ阻害剤を含有する調査研究者が選択したバックグラウンドレジメンと組み合わせて1日1回経口投与される。しかしながら、PKブースターを必要とするプロテアーゼ阻害剤及びARVは、ベースライン以降では許可されない。

20

【0036】

参加者は、全員が48週間の合計治療期間に到達する（又はそれより前に中断する）まで研究介入及びARVバックグラウンドレジメンを継続する（妥当な場合にはデータ評価期間を通して）。妥当な場合、体重の変化に起因するRPVの用量調節が許可される。

【0037】

効力の評価

重要な効力査定としては、血漿HIV-1RNAウイルス量の判定及びCD4+細胞計数の測定が挙げられる。

30

【0038】

薬物動態学的評価

薬物動態

個々の血漿濃度－時間データに基づき、実際に取りれた用量及び実施のPKサンプリング時間を用いて、以下のRPVのPKパラメータを導出する： C_{0h} 、 C_{min} 、 C_{max} 、 C_{ss} 、 a_v 、 t_{max} 、 AUC_{24h} 、 CL/F 、 V_{ss}/F 及びFI。

【0039】

集団薬物動態

40

個々の血漿濃度－時間データに基づき、実際に取りれた用量及び実施のPKサンプリング時間を用いて、集団PKモデリングを用いてRPVのPKパラメータ及び曝露情報を導出する。

【0040】

薬物動態／薬力学的評価

薬物動態／PD評価は、PKと安全性／効力変数との関係を研究するために実施される。

【0041】

安全性評価

重要な安全性査定としては、（S）AE及びHIV関連事象の監視（HIV感染症にお

50

ける A I D S 指標疾患及びステージ 3 指標日和見疾患〔2014 年からの判定基準によれば、ステージ 3 疾患のカットオフは、6 歳である〕を含む)、臨床検査室試験(≥6 歳〜<12 歳の参加者における内分泌査定を含む)、心血管安全性の監視(バイタルサイン及び 12 誘導心電図)並びに理学的検査(成長を含む)が挙げられる。加えて、この集団に対する現地の標準治療の一部として、質問表又は他の手段(現場で利用可能な)を用いた抑うつの評価が実施される。

【0042】

他の評価

他の査定及び手順としては、P B M C 中の R A M の H I V - 1 遺伝子型判定及び遡及評価による耐性試験、日記を完成することによる R P V 摂取量の文書化、治療の遵守が挙げられる。

10

【0043】

統計的方法

一次分析(正式なデータベースロックを用いた)は、全ての参加者が第 24 週に到達したときに完了する(又はそれより前に中断される)。最終分析(正式なデータベースロックを用いた)は、全ての参加者が第 48 週に到達したときに完了する(又はそれより前に中断される)。各分析に対する詳細な統計分析プラン(S A P)は、データベースロックの前に記述されてサインオフされる。

【0044】

効力分析

20

効力分析

血漿ウイルス量

転帰分析(すなわち血漿ウイルス量が<50 及び<400 H I V - 1 R N A コピー/mL の参加者の割合)を、スナップショットアプローチを用いて実施する。スナップショット分析は、訪問ウインドウ(すなわち第 24 週及び 48 週)内で最後に観察された血漿ウイルス量データに基づいている。スナップショットアプローチあたりのウイルス学的失敗(すなわち H I V - 1 R N A ≥ 50 及び ≥ 400 コピー/mL)を伴う参加者の割合が提供される。プロトコルによって許可されない耐容性を理由に A R V を切り替えた参加者は、このスナップショットアプローチに対してウイルス学的失敗であるとみなされる。割合は、各時点における C l o p p e r P e a r s o n 95%信頼区画(C I)の百分率として表される。

30

【0045】

時間対事象データ(すなわちウイルス学的反応喪失までの時間)は、カプラン・マイヤー曲線によって図示される。

【0046】

C D 4 + 細胞計数

分析は、観察された値及び N C = F を用いた帰属値に基づき、すなわち、研究を早期中断した参加者は、中断後にベースライン値を代入したそれらの C D 4 + 細胞計数を有し(0 の変化をもたらす)、且つ中間の欠測値に対する最後の観察が繰り越された代入を有する。

40

【0047】

実際のデータ及びベースラインからの変化は、記述的且つ図式的に示される。

【0048】

安全性分析

有害事象/H I V 関連事象

各治療中に発現した A E / H I V 関連事象に関して、所与の事象の少なくとも 1 回の発生を経験した参加者の百分率を研究段階ごとに集計する(すなわちスクリーニング段階、介入段階及びフォローアップ)。個別の集計は、必要に応じて、重症度及び研究介入との関係ごとに行われる。

【0049】

50

死亡したか、A Eのために研究介入を中断したか又はグレード3／4のA E、特に興味深いA Eの若しくはS A Eを経験した参加者の要約、リスト化、データセット又は参加者の談話は、適宜提供され得る。

【0050】

臨床検査室試験

検査室データは、検査室試験の種類ごとに要約される。記述統計は、それぞれの予定された時点において、ベースラインにおける各検査室分析質に関して且つ観察された値及びベースラインからの変化に関して計算される。記述統計は、観察数（n）、平均、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を含む。

【0051】

ベースラインからの変化の頻度の集計は、介入前対介入後クロス集計（平均範囲未満、平均範囲内及び平均範囲超の分類を含む）で示される。利用可能な試験に関して、検査室異常は、エイズ治療研究部（、DAIDS）等級表を用いて判定される。ベースライン後の最悪の異常グレードの頻度集計が生成される。必要に応じて、グレード3／4検査室異常を生じた参加者に関して頻度集計及びリスト化が提供される。

【0052】

心電図

ECG値及びベースラインからの変化の記述統計は、それぞれの予定された時点で要約される。記述統計は、観察数（n）、平均、SD、中央値、最小値及び最大値を含む。異常の頻度集計が行われる。

【0053】

バイタルサイン

脈拍数及び血圧（収縮期及び拡張期）（背臥位及び起立位）値並びにベースラインからの変化の記述統計は、それぞれの予定された時点で要約される。記述統計は、観察数（n）、平均、SD、中央値、最小値及び最大値を含む。臨床的に問題となる限界値を超えた値を有する参加者の百分率は、各時点で要約される。

【0054】

理学的検査

体組織あたりの理学的検査の所見は、それぞれの予定された時点で要約される。理学的検査の異常は、リスト化される。

【0055】

成長は、定期的に追跡され、標準化成長曲線を用いて連続的に評価される。身長、対年齢身長比、体重、対年齢体重比、肥満指数（BMI）及び対年齢BMI比の記述統計は、ベースラインと、観測される値及びベースラインからの変化に関してそれぞれの予定された時点とにおいて計算される。記述統計は、観察数（n）、平均、SD、中央値、最小値及び最大値を含む。

【0056】

タナー段階（恥毛及び生殖器／胸部に関する）は、年齢ごとのベースラインに対してクロス集計される。加えて、女兒では、治療中における初回月経の発生もベースラインに対してクロス集計され、初経の日付がリスト化される。

【0057】

薬物動態分析

同サイズ（n）、算術平均、SD、変動係数（の百分率）（[%] CV）、幾何平均、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計は、RPVのPKパラメータから導出された全ての個体に関して計算される。

【0058】

効力及び安全性パラメータは、PK／PD分析に供する。様々な効力及び安全性パラメータは、RPVのPKにリンクして、グラフィカルツール及び可能な場合には統計モデルを適用する。

【0059】

10

20

30

40

50

他の分析

頻度の集計及びリスト化が生成される。

【0060】

エンドポイント

主要エンドポイント

投与時間からRPV投与後24時間までの血漿濃度－時間曲線下の領域。

グレード3／4のAE、SAE、HIV関連事象（HIV感染症における後天性免疫不全症候群（AIDS）指標疾患及びステージ3指標日和見疾患を含む）及び24週間の研究治療を通して研究介入の中断につながるAEの発生率。

【0061】

副次的エンドポイント

24及び48週間の研究治療を通じたAE／HIV関連事象の発生率及び重症度並びにこれらのRPVに対する関連性。

24及び48週間の研究治療を通じた、毒性グレード／異常対臨床検査室パラメータ、ECGパラメータ、バイタルサイン及び理学的検査の基準におけるベースラインからの経時的な変化及び推移。

24及び48週間の研究治療を通じた、米国食品医薬品局（FDA）スナップショットアプローチを用いてHIV-1RNA<50及び ≥ 50 コピー／mLを有する参加者の割合。

24及び48週間の研究治療を通じた、CD4⁺細胞計数（絶対的及び合計リンパ球に対する百分率）によって測定した免疫学的変化。

RPVの薬物動態パラメータ（血漿濃度－時間曲線（AUC）下の領域以外）。

24及び48週間の研究治療を通じた、集団PKモデリングによって導出されるRPVの薬物動態パラメータ。

24及び48週間の研究治療を通じた、ウイルス学的失敗時点でのウイルス遺伝子型。

Pediatric European Network for the Treatment of AIDS（PENTA）遵守質問表並びに24及び48週間の研究治療を通して研究介入の報告義務によって査定した治療の遵守。

24及び48週間の研究治療を通じた、遡及的な末梢血単核球（PBMC）又は血漿ベース分析によって査定した、HIV-1DNA又はHIV-1RNAの変異。

【0062】

研究の設計

これは、 ≥ 2 歳～<12歳で体重が少なくとも11kgのHIV-1感染参加者（男児及び女児）における、他の調査研究者が選択したARVと組み合わせた1日1回のRPVへの切り替えのPK、安全性、耐容性及び効力を評価するための第2相非盲検シングルアーム多施設介入研究である。

【0063】

全体的な規制上の要件に従うため、約40人の参加者（ベースラインで体重が<25kgの約12人の参加者を含む）がこの研究に登録される。標的の約25～30人の参加者がこの研究に登録される。この研究の参加者の実数は、登録された参加者の数に応じて変わる。体重が<25kg及び ≥ 25 kgの参加者が並行して登録される。

【0064】

各参加者は、スクリーニング時に少なくとも6ヶ月間の安定したARVレジメン上でウイルス学的に抑制される必要がある（すなわちHIV-1 RNA<50コピー／mL）、またウイルス学的失敗の経歴がない必要がある。加えて、参加者は、入手可能であれば、そのヒストリカルなHIV-1遺伝子型判定の結果によって証明して、いかなるRPV耐性関連変異（RAM）も欠いているべきである。しかしながら、 ≥ 2 歳～<6歳の参加者は、治験依頼者に提供される、スクリーニング時点で入手可能なヒストリカルなHIV-1遺伝子型判定の結果を有しているべきである。ヒストリカルなHIV-1遺伝子型判定結果及び亜型の入手可能性は、CRFに記録する必要がある。 ≥ 6 歳～<12歳の参加者

10

20

30

40

50

の場合、ヒストリカルなH I V - 1 遺伝子型判定結果の入手可能性は、C R F に記録すべきである。

【0065】

リルピビリン（25mg 若しくは体重に基づく用量又は等量のリルピビリン塩）は、N（t）RTIなどの他のARV及びインテグラーゼ阻害剤を含有する調査研究者が選択したバックグラウンドレジメンと組み合わせて1日1回経口投与される。しかしながら、PKブースターを必要とするプロテアーゼ阻害剤及びARVは、ベースライン以降では許可されない。

【0066】

参加者は、全員が48週間の合計治療期間に到達する（又はそれより前に中断する）まで研究介入及びARVバックグラウンドレジメンを継続する（妥当な場合にはデータ評価期間を通して）。妥当な場合、体重の変化に起因するRPVの用量調節が許可される。

【0067】

全ての参加者は、6週間以内に完了することを目的としたスクリーニング段階を有する。しかしながら、スクリーニング段階は、予測不可能な状況が起きた場合、最大で2週間延長され得る。全ての参加者は、研究介入段階において48週間の非盲検の治療を受ける。研究完了時、RPVによる治療からの臨床的利益を経験し続けている参加者は、研究治療を継続する機会が与えられる。スクリーニング及び研究介入段階を含む各参加者の合計研究期間は、約54週間である。

【0068】

重要な安全性査定としては、（S）AE及びHIV関連事象の監視（HIV感染症におけるAIDS指標疾患及びステージ3指標日和見疾患〔2014年からの判定基準によれば、ステージ3疾患のカットオフは、6歳である〕を含む）、臨床検査室試験（ ≥ 6 歳〜 < 12 歳の参加者における内分泌査定を含む）、心血管安全性の監視（バイタルサイン及び12誘導心電図）並びに理学的検査（成長を含む）が挙げられる。加えて、この集団に対する現地の標準治療の一部として、質問表又は他の手段（現場で利用可能な）を用いた抑うつの評価が実施される。

【0069】

重要な効力査定としては、血漿HIV-1RNAウイルス量の判定及びCD4⁺細胞計数の測定が挙げられる。

【0070】

他の査定及び手順としては、PBMC中のRAMのHIV-1遺伝子型判定及び遡及評価による耐性試験、日記を完成することによるRPV摂取量の文書化、治療の遵守などが挙げられる。

【0071】

一次分析（正式なデータベースロックを用いた）は、全ての参加者が第24週に到達したときに完了し（又はそれより前に中断され）、続いて、最終分析（正式なデータベースロックを用いた）は、全ての参加者が第48週に到達したときに完了する（又はそれより前に中断される）。

【0072】

研究集団

小児における新規の強力なARV及び年齢／体重に適した製剤を開発することの医学的必要性のために、HIV-1に感染した ≥ 2 歳〜 < 12 歳の小児（男児及び女児）が登録される。

【0073】

HIV感染症を患う小児は、健康な小児と比較して成長不全及び低体重を呈する場合が多く、更なる成長障害のリスク因子が存在する場合にはなおさらであることが知られている。HIV-1に感染した小児集団の代表的な分画が研究され得ることを確実にするため、体重11kgの子供（すなわち2歳の健康な女児の体重の成長曲線の10パーセントイル値）は、研究に参加することが認められる。

10

20

30

40

50

【0074】

臨床研究では、アバカビル（ABC）を投与された成人及び小児参加者の約5%で過敏性反応が報告されている。こうした反応が発生するリスクは、ヒト白血球抗原（HLA）-B*5701対立遺伝子の存在と関係しているため、過敏性反応のリスクを制限するために、過去の文書化されたHLA-B*5701陰性結果のない参加者（これらに対して調査研究者がバックグラウンドレジメンにABCを検討する）は、スクリーニング時にHLA-B*5701検査で陰性反応が出るべきである。ABC含有バックグラウンドレジメンへの切り替えが研究中に計画された場合、ABC治療を開始する適格性を判定するためにHLA-B*5701検査が実施されなければならない（過去の文書化された陰性結果が入手可能である場合を除く）。

10

【0075】

研究介入投与

HIV-1に感染した参加者における複数のARVの組み合わせ使用は、固有の高いHIV変異率のために現在推奨されている。したがって、全ての参加者は、RPVに加えて、調査研究者の選択するバックグラウンドレジメンを投与される。ARTの治療ガイドラインに従い、選択されたARVに対する感受性は、ヒストリカルなHIV-1遺伝子型判定結果を用いてスクリーニング時に確立される。≥6歳〜<12歳の参加者は、この年齢群の参加者が、特に発展途上国においてヒストリカルなHIV-1遺伝子型判定結果の入手可能性が限られ、またHIV-1変異の消滅が予想されるため、スクリーニング時に入手可能なヒストリカルなHIV-1遺伝子型判定結果を有することを必要とされない。

20

【0076】

研究の査定

PK査定は、少なくとも4週間の研究治療後に実施される。血液試料回収スキームは、回収される最小限の血液試料数で正確且つ完全にRPVのPKを記述するように設計された。

【0077】

ウイルス学的反応を喪失した場合、RAMの蓄積を回避し、適時の研究中止を可能にするために、リアルタイムの血漿ベースウイルス耐性試験に加えて、頻繁な血漿ウイルス量の監視が実施される。CD4⁺細胞計数を判定するための試料は、血漿ウイルス量試料に加えて取られる。

30

【0078】

非臨床研究は、副腎ホルモンの変化を示した。予防措置として、臨床検査室査定は、RPVの任意の臨床的に関連する副腎又は生殖腺の効果が観察されるか否かを検証するために、≥6歳〜<12歳の参加者における内分泌評価も含む。

【0079】

認可されたNNRTIを投与された参加者において、主に精神疾患又は物質乱用の経歴を有する参加者において妄想及び不適当行動が報告された。RPVで治療される参加者における抑うつリスクを査定するために、この集団に対する現地の標準治療の一部として、質問表又は他の手段（現場で利用可能な）を用いた評価が実施される。これは、誰が精神保健の専門家による完全な精神保健査定を受ける必要があるかを判定する。研究中に発生する任意の臨床的に関連する変化は、AEとして報告される。

40

【0080】

服薬の遵守は、全ての治療レジメンの成功に不可欠である。更に、本研究において、RPVに対する準最適な遵守は、RPVのPK査定に対して影響を有する。更に、RPVのみを維持しながら（すなわち実質上の単剤療法）バックグラウンドARVレジメンに対する遵守が不十分であると、ウイルス複製の抑制が不完全となり治療に失敗するだけでなく、潜在的に薬剤耐性ウイルスの発生をもたらす可能性がある。これは、小児において遵守の問題が頻繁に起きることの証拠である。無作為化治療研究では、介護者は、小児の30%が、過去3日間に1回以上のARVの用量を投与し損ねたことを報告した。これらの所見は、高い遵守レベルを維持することの困難さを示し、家族と協力して遵守査定、教育に

50

取り組むことの必要性を強調し、ケアの不可欠な要素を支援する。本研究では、R P V 及びバックグラウンド A R V に対する服薬順守は、P E N T A 遵守質問表によって査定される。R P V に対する服薬順守は、錠剤数によっても査定される（研究介入の報告義務）。参加者による R P V 又はバックグラウンド A R V 摂取がプロトコルに従っていない場合、調査研究者は、将来においてプロトコルに遵守することを確実にするために必要な手段を取る。

【 0 0 8 1 】

【表 1】

包含基準

1.	スクリーニング時に年齢が ≥ 2 歳 $\sim <12$ 歳である。	10
2.	体重がスクリーニング時に少なくとも 11kg である。	
3.	文書化された慢性 HIV-1 感染症を有する。	
4.	4.1 安定な ARV レジメンでウイルス学的に抑制されており、これは少なくとも 2 つの血漿ウイルス量が <50 の HIV-1 RNA コピー/mL である文書化された証拠を有し、1 つはスクリーニングの 2 $\sim$ 12 ヶ月前であり、もう 1 つはスクリーニング時である	
6.	親(利用可能である場合は、又は現地の要件に従い、両親ともであることが好ましい)(又は参加者の法的条件を満たす代理人)は、ICF に署名して、本研究の目的、及び必要な手順を理解し、また、子を本研究に参加させることを進んで許可することを示さなくてはならない。本研究の内容を理解する能力のある参加者(通常は年齢が ≥ 7 歳)からも同意が必要である。	20
7.	プロトコル要件に従うことができる。	
8.	任意の ARV 分類に切り替えることができる。	
9.	治療的 HIV ワクチンで治療されたことがない。	
10.	或いは、スクリーニング時の理学的検査、病歴、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図に基づき健康且つ医学的に安定している。異常がある場合は、研究集団における基礎疾患と一致しなければならない。この判定は、参加者の原始文書に記録され、調査研究者により頭文字で署名されなければならない。	30
11.	或いは、スクリーニング時に実施された臨床検査室試験に基づき健康である。生化学、血液、又は尿検査の結果が通常の基準範囲外である場合は、異常又は正常値からの逸脱が、臨床的に有意ではない、又は研究集団に適しており、且つ妥当であると調査研究者が判断した場合のみ、参加者は包含され得る。この判定は、参加者の原始文書に記録され、調査研究者により頭文字で署名されなければならない。	
12.	年齢が ≥ 2 歳 $\sim <6$ 歳の小児のスクリーニング時のヒストリカルな HIV-1 遺伝子型判定結果(≥ 6 歳 $\sim <12$ 歳の小児の場合は、スクリーニング時にヒストリカルな HIV-1 遺伝子型判定結果が入手可能であれば)が、RPV に対する、且つ選択されたバックグラウンド ARV に対する感受性を示さなければならない。	40
13.	女兒は、妊娠中でなく且つ授乳中でない場合は参加適格である。	
14.	潜在的出産能力のある女兒は、スクリーニング時に高感度血清 β -ヒト絨毛性ゴナドトロピン試験で陰性でなくてはならない。	

【 0 0 8 2 】

【表 2】

15.	潜在的出産能力があり異性と性的関係を持つ女児は、効果の高い避妊法を実践し(一貫して且つ正確に用いられた場合の 1 年当たりの失敗率が<1%)、且つ、研究治療を受けている間、及び最後の RPV 摂取から少なくとも 30 日間は効果の高い方法を続けることに同意しなければならない。
16.	異性と性的関係を持つ男児は、効果の高い避妊法を実践し(一貫して且つ正確に用いられた場合の 1 年当たりの失敗率が<1%)、且つ、研究治療を受けている間、及び最後の RPV 摂取から少なくとも 30 日間は効果の高い方法を続けることに同意しなければならない。 全ての HIV-1 に感染した男児は、HIV 感染のリスクを低減するためにコンドームの使用を忠告される。
17.	生活様式の制限を遵守することができる

10

【 0 0 8 3 】

20

30

40

50

【表 3】

除外基準

1.	過去に文書化された HIV-2 感染症を有する																																								
2.	急性(原発性)HIV-1 感染症を有すると分かっているか、又はその疑いがある。																																								
3.	研究介入の計画された最初の用量以前の 4 週間以内に任意の認可されない併用療法を受けた。																																								
4.	スクリーニング時に HLA-B*5701 で陽性である(調査研究者がバックグラウンドレジメンに ABC を検討する場合)。検査陽性の場合、ABC は投与することができないが、その代わりに、調査研究者はバックグラウンドレジメン中の別の ARV を選択することができる。HLA-B*5701 試験は、過去に文書化された陰性結果を有する参加者には必要とされない。																																								
5.	任意の現在の副腎機能不全、又はその病歴。																																								
6.	調査研究者の見解では本研究の結果を損なうことになる、任意の活性な臨床的に有意な疾患(例えば、肺炎、心機能障害、活性且つ有意な精神疾患、臨床上の副腎不全の疑い、及び肝障害)、又はスクリーニング若しくは病歴における所見。																																								
7.	失敗時点で HIV-1 遺伝子型結果の入手可能性がある又はない ARV に対するウイルス学的失敗の経歴。																																								
8.	原始文書で入手可能なヒストリカルデータからの RPV 又は選択されたバックグラウンド ARV に対する耐性の文書化された遺伝子型の証拠(すなわち、米国国際抗ウイルス学会 (International Antiviral Society United States of America [IAS-USA]) NNRTI RAM 及びその他の関連する刊行物を基準にして編集された下記のリストからの少なくとも 1 つの NNRTI RAM)。 <table><tr><td>A098G</td><td>V106M</td><td>Y181C</td><td>G190S</td></tr><tr><td>L100I</td><td>V108I</td><td>Y181I</td><td>G190T</td></tr><tr><td>K101E</td><td>E138A</td><td>Y181V</td><td>P225H</td></tr><tr><td>K101P</td><td>E138G</td><td>Y188C</td><td>F227C</td></tr><tr><td>K101Q</td><td>E138K</td><td>Y188H</td><td>M230I</td></tr><tr><td>K103H</td><td>E138Q</td><td>Y188L</td><td>M230L</td></tr><tr><td>K103N</td><td>E138R</td><td>G190A</td><td>P236L</td></tr><tr><td>K103S</td><td>V179E</td><td>G190C</td><td>K238N</td></tr><tr><td>K103T</td><td>V179D</td><td>G190E</td><td>K238T</td></tr><tr><td>V106A</td><td>V179T</td><td>G190Q</td><td>Y318F</td></tr></table>	A098G	V106M	Y181C	G190S	L100I	V108I	Y181I	G190T	K101E	E138A	Y181V	P225H	K101P	E138G	Y188C	F227C	K101Q	E138K	Y188H	M230I	K103H	E138Q	Y188L	M230L	K103N	E138R	G190A	P236L	K103S	V179E	G190C	K238N	K103T	V179D	G190E	K238T	V106A	V179T	G190Q	Y318F
A098G	V106M	Y181C	G190S																																						
L100I	V108I	Y181I	G190T																																						
K101E	E138A	Y181V	P225H																																						
K101P	E138G	Y188C	F227C																																						
K101Q	E138K	Y188H	M230I																																						
K103H	E138Q	Y188L	M230L																																						
K103N	E138R	G190A	P236L																																						
K103S	V179E	G190C	K238N																																						
K103T	V179D	G190E	K238T																																						
V106A	V179T	G190Q	Y318F																																						
9.	RPV 若しくはその賦形剤、又は選択されたバックグラウンド ARV に対する既知の臨床的に有意なアレルギー、過敏症、又は不耐性。																																								
10.	10.1 研究介入の計画された最初の用量から 90 日前以内に、活性物質(治験ワクチンを含む)を含む治験介入を受けたか、又は侵襲的な治験医療機器を使用した。																																								

【 0 0 8 4 】

【表 4】

11.	計画された最初の RPV 投与から 6 ヶ月前以内に取られた容量>50mL の血液試料のサンプリング、試験片回収、又はその他の介入的手順を含む臨床研究に登録した。非介入的な観察研究への同時参加は、本研究の目的に対する影響がない限り許可される。本研究で収集されたデータは、観察研究において報告されてもよい。
12.	そのために、参加が調査研究者の見解において参加者にとって最大の利益とはならない、又は、プロトコルが指定する査定を妨げる、制限する、若しくは混乱させる場合がある任意の条件(アルコール又は薬物[例えばバルビツール酸塩、アヘン製剤、コカイン、カンナビノイド、アンフェタミン、及びベンゾジアゼピン]の乱用が挙げられるがこれらに限定されない)。
13.	余命が 6 ヶ月未満である。
14.	HIV 感染症における任意の現在活性な AIDS 指標疾患又はステージ 3 指標日和見疾患(2014 年からの判定基準によればステージ 3 疾患のカットオフが 6 歳である)。
15.	エイズ治療研究部(Division of AIDS, DAIDS)等級表に従い、スクリーニング時に任意のグレード 3/4 検査室異常。但し、以下の異常の選択は除く: a) グレード 3 の絶対的好中球計数 b) グレード 3 の血小板 c) 糖尿病患者におけるグレード 3 のグルコース上昇 d) 無症候性のグレード 3 の膵アミラーゼ上昇 e) 無症候性のグレード 3 のトリグリセリド/コレステロール/グルコース上昇 f) 無症候性のグレード 4 のトリグリセリド上昇
16.	活性な結核、又はスクリーニング時のリファマイシンによる結核の治療を受けていること。
17.	調査研究者によって臨床的に有意であると判断された場合は、スクリーニング時の以下の ECG 所見:異常な脈拍数及び QRS 間隔、調律異常、急性の虚血性変化の証拠。
18.	QTc 延長の以下のリスク因子のうちの 1 つ以上: a) QT/QTc 間隔の確認された延長、例えば、バゼット公式(QTcB)又はフリデリシア公式(QTcF)による、スクリーニングの ECG における $\geq 450\text{ms}$ の心拍数に対して補正された QT 間隔の反復された証示。 b) 病理的 Q 波($>40\text{ms}$ の Q 波又は $>0.4\sim 0.5\text{mV}$ の深度によって定義される)。 c) 心室の事前興奮の証拠。 d) 心電図による完全若しくは不完全な左脚ブロック、又は完全若しくは臨床的に有意な不完全な右脚ブロックの証拠。 e) 2 又は 3 度の心ブロックの証拠。 f) $>90\text{ms}$ の QRS 間隔を有する心室内伝導の遅延。 g) $<50\text{bpm}$ の洞調律によって定義される徐脈。

10

20

30

40

【 0 0 8 5 】

【表 5】

	h) 個人又は家族の長期の QT 症候群の経歴。 i) 個人の心臓病(先天性心臓病を含む)、症候性、又は無症候性不整脈の病歴(但し、洞性不整脈は例外とする)。 j) 心室性不整脈(TdP)のリスク因子(例えば、心不全、低カリウム血症、及び低マグネシウム血症)。
19.	スクリーニング時の急性臨床的肝炎。

10

【0086】

バックグラウンドレジメン

N (t) RTI (例えば、FTC又は3TCと組み合わせたAZT、ABC、TAF又はTDF) が挙げられるが、これらに限定されない調査研究者の選択するARVは、特定の国で ≥ 2 歳 < 12 歳の小児に対して認可及び販売されるか、又は現地の標準治療とみなされるかのいずれかであっても、国内における現地の利用可能性及び使用に従い、共製剤として又は個別の成分として投与される(例えば、Combivir(登録商標)又は3TC/AZT、Epzicom(登録商標)/Kivexa(登録商標)、又はABC/3TC、Truvada(登録商標)、又はFTC/TDF)。インテグラーゼ阻害剤(例えば、DTG又はラルテグラビル)も必要に応じてRPVと組み合わせて投与され得る。DTGとRPVとの2部組み合わせは、現在、成人において唯一認可されている。しかしながら、PKブースターを必要とするプロテアーゼ阻害剤及びARVは、ベースライン以降で許可されない。

20

【0087】

選択されたバックグラウンドARVは、個々の添付文書で指定されるか、又はこの年齢群における使用に関する十分な基礎資料が利用可能である用量で使用される。添付文書に基づいて適用可能な手順及びガイダンスは、尊重されるべきである(例えば、用量を投与し損ねた場合)。バックグラウンドARVの摂取量は、現地の適用可能な手順及び添付文書に従うが、1日1回のレジメンでのARVに対してRPVと同時であることが好ましい。1日2回のレジメンでのARVに対して、用量の一方は、好ましくは、RPVと共に摂取され、もう一方の用量は、添付文書に従って摂取される。全てのARVは同じ日(すなわち第1日)に開始されるべきである。バックグラウンドARVの貯蔵条件に関しては、対応する添付文書を参照されたい。

30

【0088】

研究介入段階中の全てのARVの一時的中断は、毒性が疑われる場合にのみ許可される。

【0089】

選択されたバックグラウンドARVを耐容しない参加者に関して、いくつかの所定の毒性に対して、代替的なARV(商標を有する変形[すなわち米国FDAにより暫定的に承認され、且つ/又はWHOによる事前資格審査済みの薬剤のジェネリック]又は用できない場合、治験依頼者の承認下において、現地の保健機関により承認されるか若しくは国連国際機関により製造されるジェネリック医薬品)への切り替えが許可されている。

40

【0090】

効力査定

抗ウイルス活性を査定するための血漿HIV-1RNAウイルス量を判定するための血液試料及びCD4⁺細胞計数(絶対的及び合計リンパ球に対する百分率)を判定するための試料を取る。

【0091】

50

血漿ウイルス量レベルは、中央検査室で標準化HIV-1ウイルス量アッセイを用いて、血漿中のHIV-1RNAの濃度として測定される。CD4⁺細胞計数は、中央検査室でフローサイトメトリによって測定される。試験片調製手順は、検査室のマニュアル内で定義される。

【0092】

血漿ウイルス量又はCD4⁺細胞計数におけるベースラインからの変化（増加又は低減のいずれか）は、（S）AEとして報告されない。

【0093】

安全性査定

安全性及び耐容性は、ICFの署名から最後の研究関連活動まで、研究全体を通して評価される。

【0094】

有害事象は、調査研究者によって報告及び追求される。関心対象の有害事象は、標的集団におけるこれらの適合性、他のARVとのこれらの既知の関連性及び／又はRPVを伴う非臨床及び臨床データによって実証されたこれらの潜在的な重要性に基づいており、これとしては、関心対象の内分泌事象、関心対象の潜在的QTc間隔を長引かせる事象、関心対象の肝臓事象、関心対象の神経精神病学的事象及び関心対象の皮膚事象が挙げられる。

【0095】

研究中に発生するあらゆる臨床的に関連する変化は、CRFのAEの項に記録されるべきである。最後の研究訪問時に残存するあらゆる臨床的に有意な異常は、解決するまで又は臨床的に安定した状態に達するまで調査研究者によって追究される。

【0096】

所定の時点でRPVの血漿濃度を測定するために、約1mLの静脈血試料が回収される。

【0097】

分析手順

血漿PK試料は、RPVの濃度を決定するために、治験依頼者によって又は治験依頼者の監督下において、有効であり、特異的であり且つ高精度な液体クロマトグラフィー（質量分析／質量分析法）を用いて分析される。

【0098】

必要に応じて、正規の調査法を用いて血中代謝物の存在を記録するためにいくつかの血漿試料が分析され得る。

【0099】

薬物動態パラメータ及び評価

個々の血漿濃度－時間データに基づき、実際に取りれた用量及び実施のPKサンプリング時間を用いて、以下のRPVのPKパラメータを導出する： C_{0h} 、 C_{min} 、 C_{max} 、 C_{ss} 、 a_v 、 t_{max} 、 AUC_{24h} 、 CL/F 、 V_{ss}/F 及びFI。

【0100】

必要に応じて、他のPKパラメータがデータの調査のために推測され得る。

【0101】

PKパラメータの場合、定義及び計算方法は、以下の通りである。

【0102】

10

20

30

40

50

【表 6】

C_{0h} :	用量前血漿濃度
C_{min} :	最小観測血漿濃度
C_{max} :	最大観測血漿濃度
$C_{ss,av}$:	定常状態での平均血漿濃度
t_{max} :	最大観測血漿濃度に達するまでの時間
AUC_{24h} :	投与時間から投与後 24 時間までの血漿濃度-時間曲線下の領域
CL/F :	用量/ AUC_{24h} によって計算される定常状態における合計見かけクリアランス
V_{ss}/F :	定常状態での見かけ分布量
FI :	変動指数

10

20

【0103】

効力分析

血漿ウイルス量

転帰分析（すなわち漿ウイルス量が < 50 及び < 400 HIV-1 RNA コピー / mL である参加者の割合）を、スナップショットアプローチを用いて実施する。スナップショット分析は、訪問ウインドウ（すなわち第 24 週及び 48 週）内で最後に観察された血漿ウイルス量データに基づいている。スナップショットアプローチあたりのウイルス学的失敗（すなわち HIV-1 RNA ≥ 50 及び ≥ 400 コピー / mL）を伴う参加者の割合が提供される。プロトコルによって許可されない耐容性を理由に ARV を切り替えた参加者は、このスナップショットアプローチに対してウイルス学的失敗であるとみなされる。割合は、各時点における Clopper Pearson 95% CI の百分率として表される。

30

【0104】

時間対事象データ（すなわちウイルス学的反応喪失までの時間）は、カプラン・マイヤー曲線によって図示される。

【0105】

CD4⁺細胞計数

分析は、観察された値及び $NC = F$ を用いた帰属値に基づき、すなわち、研究を早期中断した参加者は、中断後にベースライン値を代入したそれらの CD4⁺細胞計数を有し（0 の変化をもたらす）、且つ中間の欠測値に対する最後の観察が繰り越された代入を有する。

40

【0106】

実際のデータ及びベースラインからの変化は、記述的且つ図式的に示される。

【0107】

安全性分析

有害事象 / HIV 関連事象

AE を特定するために調査研究者により CRF において使用される逐語的用語は、Me

50

dical Dictionary for Regulatory Activities)を使用して符号化される。治療により発現したAE（HIV関連事象を含む）は、介入期中に開始するAEであるか、又はベースラインから悪化した既往症の結果であるAEである。全ての報告されるAEが分析に含まれる。各治療中に発現したAE／HIV関連事象に関して、所与の事象の少なくとも1回の発生を経験した参加者の百分率を研究段階ごとに集計する（すなわちスクリーニング段階、介入段階及びフォローアップ）。個別の集計は、必要に応じて、重症度及び研究介入との関係ごとに行われる。

【0108】

死亡したか、AEのために研究介入を中断したか又はグレード3／4のAE、特に興味深いAEの若しくはSAEを経験した参加者の要約、リスト化、データセット又は参加者の談話は、適宜提供され得る。

10

【0109】

臨床検査室試験

検査室データは、検査室試験の種類ごとに要約される。記述統計は、それぞれの予定された時点において、ベースラインにおける各検査室分析質に関して且つ観察された値及びベースラインからの変化に関して計算される。記述統計は、観察数（n）、平均、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を含む。

【0110】

ベースラインからの変化の頻度の集計は、介入前対介入後クロス集計（平均範囲未満、平均範囲内及び平均範囲超の分類を含む）で示される。利用可能な試験に関して、検査室異常は、DAIDS等級表を用いて判定される。ベースライン後の最悪の異常グレードの頻度集計が生成される。必要に応じて、グレード3／4検査室異常を生じた参加者に関して頻度集計及びリスト化が提供される。

20

【0111】

内分泌査定（コルチゾール、卵胞刺激ホルモン〔FSH〕、黄体形成ホルモン〔LH〕、アンドロステジオン、テストステロン及びデヒドロエピアンドロステロンサルフェート〔DHEAS〕）の実効値及びベースラインからの変化の記述統計が生成される。

【0112】

ACTH刺激から60分後の内分泌査定（コルチゾール及び17-ヒドロキシprogesterone）の実効値及びベースラインからの変化の記述統計が示される。加えて、ACTH刺激前及びACTH刺激から60分後にコルチゾール値が $< 500 \text{ nmol/L}$ （ $18.1 \mu\text{g/dL}$ ）の参加者の割合が集計される。

30

【0113】

心電図

ECG値及びベースラインからの変化の記述統計は、それぞれの予定された時点で要約される。分析されるECGパラメータは、心拍数、PR間隔、QRS間隔、RR間隔、QT間隔、QTcB及びQTcFである。記述統計は、観察数（n）、平均、SD、中央値、最小値及び最大値を含む。異常の頻度集計が行われる。

【0114】

バイタルサイン

脈拍数及び血圧（収縮期及び拡張期）（背臥位及び起立位）値並びにベースラインからの変化の記述統計は、それぞれの予定された時点で要約される。記述統計は、観察数（n）、平均、SD、中央値、最小値及び最大値を含む。臨床的に問題となる限界値を超えた値を有する参加者の百分率は、各時点で要約される。

40

【0115】

理学的検査

体組織あたりの理学的検査の所見は、それぞれの予定された時点で要約される。理学的検査の異常は、リスト化される。

【0116】

成長は、定期的に追跡され、標準化成長曲線を用いて連続的に評価される。身長、対年

50

年齢身長比、体重、対年齢体重比、肥満指数（BMI）及び対年齢BMI比の記述統計は、ベースラインと、観測される値及びベースラインからの変化に関してそれぞれの予定された時点とにおいて計算される。記述統計は、観察数（n）、平均、SD、中央値、最小値及び最大値を含む。

【0117】

タナー段階（恥毛及び生殖器／胸部に関する）は、年齢ごとのベースラインに対してクロス集計される。加えて、女兒では、治療中における初回月経の発生もベースラインに対してクロス集計され、初経の日付がリスト化される。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/068734

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/505 A61K31/5365 A61K31/675 A61K31/683 A61K31/7068 A61P31/18 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LOLA FALCON-NEYRA ET AL: "Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients : A multicenter study", MEDICINE, vol. 95, no. 24, 1 June 2016 (2016-06-01), page e3842, XP55734296, US	1,4,5, 7-10,12, 13,16, 17, 19-22, 24-31
Y	ISSN: 0025-7974, DOI: 10.1097/MD.0000000000003842 results; paragraph [01.1] - paragraph [0002]; table 1 ----- -/--	1-31
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
6 October 2020		21/10/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Venturini, Francesca

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/068734

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "A Roll-over Study With Rilpivirine for Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected Participants Who Participated in Rilpivirine Pediatric Studies", 13 July 2015 (2015-07-13), XP002800529, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T02494986?term=rilpivirine+pediatric&cond= hiv&age=0&draw=2&rank=1 [retrieved on 2020-09-28]	1-31
Y	the whole document	1-31
X	Anonymous: "A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Antiviral Activity of Rilpivirine (TMC278) in Human Immunodeficiency Virus Infected Adolescents and Children Aged Greater Than or Equal to 6 Years", 1 December 2008 (2008-12-01), XP002800530, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T00799864?term=rilpivirine+pediatric&cond= hiv&age=0&draw=2&rank=3 [retrieved on 2020-09-28]	1-31
Y	the whole document	1-31
Y	Clayden, P.: "Paediatric formulation of TMC 278", 26 August 2010 (2010-08-26), XP002800531, Retrieved from the Internet: URL:https://i-base.info/htb/13783 [retrieved on 2020-09-28]	1-31
X	MARTINA PENAZZATO ET AL: "Role of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Treating HIV-Infected Children :", DRUGS, vol. 71, no. 16, 1 November 2011 (2011-11-01), pages 2131-2149, XP055734529, NZ ISSN: 0012-6667, DOI: 10.2165/11597680-000000000-00000 paragraph [3.2.2]	1-31
Y	----- -/--	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/068734

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CALVIN COHEN ET AL: "Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults :", AIDS, vol. 28, no. 7, 1 April 2014 (2014-04-01), pages 989-997, XP55734352, GB ISSN: 0269-9370, DOI: 10.1097/QAD.0000000000000169 conclusions -----	1-31

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P**43/00****1 1 1**

テーマコード (参考)

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
 E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
 G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
 TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 クローウェウス, ヘルタ

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0

(72)発明者 ヴァンヴェゲル, シモン

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0

(72)発明者 ヴァン エイゲン, ヴェーレ

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC42 CB22 DA38 GA07 GA09 GA13 MA01 MA02
 MA04 NA05 ZB33 ZC20