

13.2 東京医科大学病院内研究組織

役 割	氏 名	所 属	職 責
院内研究代表者 (研究協力者)	四本 美保子	臨床検査医学講座	助教
研究協力者	天野 景裕	臨床検査医学講座	准教授
研究協力者	大瀧 学		助教
研究協力者	尾形 享一		助教
研究協力者	鈴木 隆史		講師
研究協力者	清田 育男		助教
研究協力者	近澤 悠志		後期研修医
研究協力者	萩原 剛		講師
研究代表者(総括)	福武 勝幸		主任教授
研究協力者	村松 崇		助教
分担研究者	山元 泰之		臨床准教授

13.3 研究班連絡先・患者登録先（院内・全国共通）

研究代表者 福武勝幸

連絡担当者 四本美保子

東京医科大学病院 臨床検査医学科内 厚生労働省エイズ治療薬研究班

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

Tel 03-3342-6111 (内線 5086)

Fax 03-3340-5448

14. 実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更（改訂）を行う場合は、東京医科大学医学倫理委員会の承認と学長の許可、または共同研究施設・研究協力施設の倫理審査規定に基づく許可を必要とする。

以上。

患者様・ご家族様へ

臨床研究に参加していただくにあたって

お願い

あなたの担当の医師・解析施行者から本研究について説明がありますが、
わからないことや心配なことがありましたら遠慮なくおたずね下さい。

研究代表者

東京医科大学 臨床検査医学講座 福武 勝幸

研究課題名

「医師主導型臨床試験 進行したエイズ関連カポジ肉腫に対するパクリタキセルの有用性に関する多施設共同臨床第Ⅱ相試験」

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究（厚生労働省エイズ治療薬研究班）

1. 試験の概要

カポジ肉腫は皮膚に紫色や濃い茶色のしみのようにでき、数ミリから数センチメートル大きさで、平らか、わずかに盛り上がり体中どこにでもできます。徐々に他の部位に広がり、口の中にできることも多く、リンパ節や肺・消化管などの内臓にもできます。原因はヘルペスウイルス8型と考えられています。エイズ関連カポジ肉腫には抗ウイルス療法（HIV に対する治療）をまず行いますが、皮膚病変にむくみを伴っていたり胃や肺などの内臓病変を伴っている場合にはリポソーマル・ドキシソルピシン（ドキシル）が標準療法です。しかし、リポソーマル・ドキシソルピシン耐性例がしばしば見受けられます。副作用の点からリポソーマル・ドキシソルピシンによる治療を継続できない場合もあります。

パクリタキセルは日本ではエイズ関連カポジ肉腫に対しては承認されていませんが、海外ではセカンドラインの薬剤として承認されており、反応率 56～59%との成績が報告されています。この研究は通常の治療では難治性の症例にパクリタキセルを提供し、日本での治療効果を検証して、保険適応の取得を目指すために行います。

2. この試験の目的

進行したエイズ関連カポジ肉腫に対するパクリタキセルの治療効果を評価します。パクリタキセルはエイズ関連カポジ肉腫に対して日本では保険適応がないため、厚生労働省エイズ治療薬研究班の臨床研究として難治性の症例に治療薬を提供し、日本での治療効果を検証することを目的としています。この結果をもとにして、保険適応の取得を目指すことは当該疾患の全ての患者様に平等な治療の機会を提供するために意義があります。

3. この試験の方法

この説明書の内容をご理解いただき、試験への参加にご同意いただいた場合、パクリタキセル 100mg/m² を 3 時間かけて点滴する治療を 2 週毎に繰り返します。病変が完全に消失して 4 週間経過するか、治療にもかかわらず病変が悪化した場合には治療を終了します。効果判定は皮膚病変に関しては診察、内臓病変については CT、上部消化管内視鏡などにより 3 コース毎に行います。

4. この試験への対象者の参加予定期間

試験への参加は、2011年7月から2018年6月の期間です。

5. この試験に参加される患者さんの予定人数

この試験は、東京医科大学病院及び厚生労働省エイズ治療薬研究班班員の所属する病院で行われ、15名の患者さんの参加を予定しています。

6. この試験への参加は、あなたの自由意思によるものです

この試験への参加は対象者様の自由意思によるものであり、対象者様は、この試験への参加を随時拒否または撤回することができます。また拒否・撤回によって対象者様が不利な扱いを受けたり、この試験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことは一切ありません。

7. あなたの健康に被害が生じた場合

本試験により何らかの健康被害が生じた際には、必要な治療を含めた適切な最善の処置を行います。その治療は保険診療により行われますので、治療費の自己負担分に関しては患者さんご自身でご負担いただくこととなります。

8. この試験の結果が公表される場合も、あなたのプライバシーは守られます

症例の特定は任意に割り振られた登録番号により行われます。登録番号からあなたを識別できるのは担当医師（あなたの主治医）のみです。その他の機関には、あなたの個人情報が知られることはありません。研究の結果が公表される場合であっても、個人が特定できないよう配慮されている（匿名化といいます）のでプライバシーは保護されます。

9. この試験に関する情報は、随時ご連絡します

この試験への参加の継続について、参加者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに参加者にお伝えいたします。

10. この試験の科学的・倫理的妥当性

この試験は、日本人における進行したエイズ関連カポジ肉腫に対するパクリタキセルの成績を評価するという点で科学的かつ医学的にも貢献するものです。この研究は「ヘルシンキ宣言」（世界医師会、2008年ソウル改定）、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省、2008年改定）等に沿って計画され、東京医科大学医学倫理委員会の審査を受けて

承認され、東京医科大学学長の許可を得ています。

11. 予想される臨床上の利益および危険性または不便について

利益：パクリタキセルは日本ではエイズ関連カポジ肉腫に対して治療薬として承認されていないため、本治療を受ける機会がほぼありませんが、この試験では厚生労働省エイズ治療薬研究班の臨床試験としてパクリタキセルが提供されます。リポソーマル・ドキシソルピシンの効果が乏しい場合や、副作用の点からリポソーマル・ドキシソルピシンによる治療を継続できない場合の治療として有用です。

危険性または不便：どのような合併症が現れるかはある程度予測できますが、個人差があり、それぞれの患者さんに現れる合併症を完全に予測することはできません。化学療法により、白血球減少、血小板減少、貧血など、血球成分が減って輸血を必要としたり、白血球を増やす注射を使わなければならなくなったりする場合があります。また、白血球減少時には感染症が発症しやすく、重篤な感染症を起こす場合もあります。その際には適切な抗生物質にて治療を行います。呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、血管浮腫などの過敏症状が現れるのを予防するため、ステロイドや抗アレルギー薬の予防投与を行います。それでも現れた場合には適切な処置を行います。血圧や脈の変化が起こる場合があるので観察しながら治療を行います。関節痛や筋肉痛が現れた場合には鎮痛剤などの適切な処置を行います。発熱、しびれなどが現れることもあります。

12. この研究の資金源

厚生労働省エイズ治療薬研究班の研究資金である厚生科学研究費を用いて行われます。

13. 参加者に対する金銭の支払いおよび費用の負担

あなたへの謝礼、交通費等の金銭等の支払いも行われません。治療薬パクリタキセルの費用はエイズ治療薬研究班の厚生科学研究費を用いるので、薬剤費については対象の費用の負担はありません。ただし、当該薬剤費以外の通常の診療範囲の費用および本治療に対する安全性確保のための検査と有害事象発生時の治療費用は、対象者が自身の健康保険等通常の方法で負担していただきます。

14. 知的財産権の帰属について

この研究によって特許権等の知的財産権が生み出される可能性は無いと考えられます。しかし、研究の進行によって予期せず、知的財産権が生み出された場合には、その帰属先は厚生労働省エイズ治療薬研究班の研究者となります。患者様に知的財産権がもたらされ

る事はありませんので、予めご了承下さい。

15. 代諾者による承諾

研究へ参加することの意思表示は、患者様ご本人から所定の文書により得ることとし、代諾者による承諾は予定しません。

16. 研究組織とあなたの担当医師

研究班連絡先・患者登録先（院内・全国共通）

研究代表者 福武勝幸

本研究担当者 四本美保子

東京医科大学病院 臨床検査医学科内 厚生労働省エイズ治療薬研究班

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

Tel 03-3342-6111（内線 5086）

Fax 03-3340-5448

厚生労働省エイズ治療薬研究班			
役割	氏名	所属	職責
研究代表者	福武 勝幸	東京医科大学臨床検査医学講座	主任教授
研究分担者	青木 眞	東京医科大学臨床検査医学講座	客員教授
研究分担者	味澤 篤	東京都立駒込病院 感染症科	部長
研究分担者	岩本 愛吉	東京大学医科学研究所 感染免疫内科	教授
研究分担者	菊池 嘉	国立国際医療研究センター エイズ治療研究開発センター	臨床研究開発部長
研究分担者	篠澤 圭子	東京医科大学 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座	講師
研究分担者	白阪 琢磨	国立病院機構大阪医療センター・臨床研究センター	エイズ先端医療研究部長
研究分担者	藤井 輝久	広島大学医学部附属病院 輸血部	准教授
研究分担者	花房 秀次	荻窪病院 血液科	理事長
研究分担者	三間屋純一	静岡県熱海健康福祉センター 熱海保健所	所長
研究分担者	山元 泰之	東京医科大学臨床検査医学講座	臨床准教授
研究協力者	四本美保子	東京医科大学臨床検査医学講座	助教

あなたの医療施設の研究組織

研究組織			
役割	氏名	所属	職責
院内研究代表者 (研究協力者)			
研究協力者			

あなたの担当医師は下記の通りです。

_____ 病院 _____ 科 [医師 ; _____]

17. いつでも相談窓口にご相談下さい。

この研究に関してお問い合わせ等がありましたら、いつでも下記相談窓口にご相談下さい。

東京医科大学病院 臨床検査医学科 医局

電話番号 03-3342-6111 (病院代表) 内線 5086

説明医師

所属 : _____ 病院 _____ 科

氏名 : _____ 印

説明年月日 : 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

— 同意書 —

患者様控え

病院 病院長 殿

試験の課題名：

「進行したエイズ関連カポジ肉腫に対するパクリタキセルの有用性に関する
多施設共同臨床研究」

私は、研究責任者または研究者より以下の内容について本説明文書に基づき十分な説明を受け、十分に理解しました。また、私の質問に対して十分な答えを得ました。

そこで私は、被験者として臨床研究に参加することを私の自発的意思によって同意いたします。また、その証として以下に署名し、説明文書と同意書の控えを受け取ります。

- 1. 試験の概要
- 2. 研究の目的
- 3. 研究の方法
- 4. この試験への対象者の方の参加予定期間
- 5. この試験に参加される対象者の方の予定人数
- 6. この試験への参加は、対象者の方の自由意志によるものです。
- 7. 対象者の方の健康に被害が生じた場合
- 8. この試験の結果が公表される場合も、対象者のプライバシーは守られます
- 9. この試験に関する情報は、随時ご連絡します
- 10. この試験の科学的・倫理的妥当性
- 11. 予期される臨床上の利益および危険性または不便について
- 12. この研究の資金源
- 13. 参加者に対する金銭の支払いおよび費用の負担
- 14. 知的財産権の帰属について
- 15. 代諾者による承諾
- 16. 研究組織と対象者の方の担当医師
- 17. いつでも相談窓口にご相談ください。

署名した説明文書および同意書の控えを受け取りました。

平成 年 月 日

被験者署名

住所

研究責任者または研究者(担当医師)

本試験参加者にこの臨床研究について十分に説明し同意を確認しました。また、説明文書と同意書の控えを手渡しました。

(説明者署名または記名・押印)

平成 年 月 日 研究責任者／研究者 印

— 同意書 —

病院控

病院 病院長 殿

試験の課題名：

「進行したエイズ関連カポジ肉腫に対するパクリタキセルの有用性に関する
多施設共同臨床研究」

私は、研究責任者または研究者より以下の内容について本説明文書に基づき十分な説明を受け、十分に理解しました。また、私の質問に対して十分な答えを得ました。

そこで私は、被験者として臨床研究に参加することを私の自発的意思によって同意いたします。また、その証として以下に署名し、説明文書と同意書の控えを受け取ります。

- 1. 試験の概要
- 2. この研究の目的
- 3. この研究の方法
- 4. この試験への対象者の参加予定期間
- 5. この試験に参加される対象者の方の予定人数
- 6. この試験への参加は、対象者の方の自由意志によるものです。
- 7. あなたの健康に被害が生じた場合
- 8. この試験の結果が公表される場合も、あなたプライバシーは守られます
- 9. この試験に関する情報は、随時ご連絡します
- 10. この試験の科学的・倫理的妥当性
- 11. 予期される臨床上の利益および危険性または不便について
- 12. この研究の資金源
- 13. 参加者に対する金銭の支払いおよび費用の負担
- 14. 知的財産権の帰属について
- 15. 代諾者による承諾
- 16. 研究組織とあなたの担当医師
- 17. いつでも相談窓口にご相談ください。

署名した説明文書および同意書の控えを受け取りました。

平成 年 月 日

被験者署名

住所

研究責任者または研究者(担当医師)

本試験参加者にこの臨床研究について十分に説明し同意を確認しました。また、説明文書と同意書の控えを手渡しました。

(説明者署名または記名・押印)

平成 年 月 日 研究責任者／研究者 印

— 同意書 —

患者様控え

厚生労働省エイズ治療薬研究班
研究代表者 福武 勝幸 殿

試験の課題名：

「進行したエイズ関連カポジ肉腫に対するパクリタキセルの有用性に関する
多施設共同臨床研究」

私は、研究責任者または研究者より以下の内容について本説明文書に基づき十分な説明を受け、十分に理解しました。また、私の質問に対して十分な答えを得ました。

そこで私は、被験者として臨床研究に参加することを私の自発的意思によって同意いたします。また、その証として以下に署名し、説明文書と同意書の控えを受け取ります。

- 1. 試験の概要
- 2. 研究の目的
- 3. 研究の方法
- 4. この試験への対象者の方の参加予定期間
- 5. この試験に参加される対象者の方の予定人数
- 6. この試験への参加は、対象者の方の自由意志によるものです。
- 7. 対象者の方の健康に被害が生じた場合
- 8. この試験の結果が公表される場合も、対象者のプライバシーは守られます
- 9. この試験に関する情報は、随時ご連絡します
- 10. この試験の科学的・倫理的妥当性
- 11. 予期される臨床上の利益および危険性または不便について
- 12. この研究の資金源
- 13. 参加者に対する金銭の支払いおよび費用の負担
- 14. 知的財産権の帰属について
- 15. 代諾者による承諾
- 16. 研究組織と対象者の方の担当医師
- 17. いつでも相談窓口にご相談ください。

署名した説明文書および同意書の控えを受け取りました。

平成 年 月 日

被験者署名

住所

研究責任者または研究者(担当医師)

本試験参加者にこの臨床研究について十分に説明し同意を確認しました。また、説明文書と同意書の控えを手渡しました。

(説明者署名または記名・押印)

平成 年 月 日 研究責任者／研究者 印

— 同意書 —

研究班保存

厚生労働省エイズ治療薬研究班
研究代表者 福武 勝幸 殿

試験の課題名：

「進行したエイズ関連カポジ肉腫に対するパクリタキセルの有用性に関する
多施設共同臨床研究」

私は、研究責任者または研究者より以下の内容について本説明文書に基づき十分な説明を受け、十分に理解しました。また、私の質問に対して十分な答えを得ました。

そこで私は、被験者として臨床研究に参加することを私の自発的意思によって同意いたします。また、その証として以下に署名し、説明文書と同意書の控えを受け取ります。

- 1. 試験の概要
- 2. この研究の目的
- 3. この研究の方法
- 4. この試験への対象者の参加予定期間
- 5. この試験に参加される対象者の方の予定人数
- 6. この試験への参加は、対象者の方の自由意志によるものです。
- 7. あなたの健康に被害が生じた場合
- 8. この試験の結果が公表される場合も、あなたプライバシーは守られます
- 9. この試験に関する情報は、随時ご連絡します
- 10. この試験の科学的・倫理的妥当性
- 11. 予期される临床上の利益および危険性または不便について
- 12. この研究の資金源
- 13. 参加者に対する金銭の支払いおよび費用の負担
- 14. 知的財産権の帰属について
- 15. 代諾者による承諾
- 16. 研究組織とあなたの担当医師
- 17. いつでも相談窓口にご相談ください。

署名した説明文書および同意書の控えを受け取りました。

平成 年 月 日

被験者署名

住所

研究責任者または研究者(担当医師)

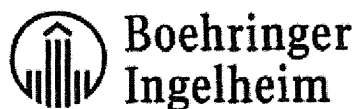
本試験参加者にこの臨床研究について十分に説明し同意を確認しました。また、説明文書と同意書の控えを手渡しました。

(説明者署名または記名・押印)

平成 年 月 日 研究責任者／研究者 印

ATTENTION PHARMACIST: Detach "Patient's Instructions for Use" from package insert and dispense with product. Dispense the capsules in the unit of use container.

Aptivus®
(tipranavir)
Capsules, 250 mg



Prescribing Information

WARNING

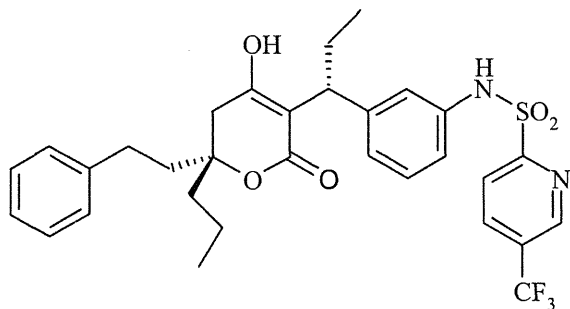
APTIVUS CO-ADMINISTERED WITH 200 MG RITONAVIR HAS BEEN ASSOCIATED WITH REPORTS OF CLINICAL HEPATITIS AND HEPATIC DECOMPENSATION INCLUDING SOME FATALITIES. EXTRA VIGILANCE IS WARRANTED IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B OR HEPATITIS C CO-INFECTION, AS THESE PATIENTS HAVE AN INCREASED RISK OF HEPATOTOXICITY. (SEE WARNINGS)

DESCRIPTION

APTIVUS® (tipranavir) is the brand name for tipranavir (TPV), a non-peptidic protease inhibitor (PI) of HIV belonging to the class of 4-hydroxy-5,6-dihydro-2-pyrone sulfonamides.

APTIVUS soft gelatin capsules are for oral administration. Each capsule contains 250 mg tipranavir. The major inactive ingredients in the capsule are dehydrated alcohol (7% w/w or 0.1 g per capsule), polyoxyl 35 castor oil, propylene glycol, mono/diglycerides of caprylic/capric acid and gelatin.

The chemical name of tipranavir is 2-Pyridinesulfonamide, N-[3-[(1R)-1-[(6R)-5,6-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-phenylethyl)-6-propyl-2H-pyran-3-yl]propyl]phenyl]-5-(trifluoromethyl). It has a molecular formula of $C_{31}H_{33}F_3N_2O_5S$ and a molecular weight of 602.7. Tipranavir has the following structural formula and is a single stereoisomer with the 1R, 6R configuration.



Tipranavir is a white to off-white to slightly yellow solid. It is freely soluble in dehydrated alcohol and propylene glycol, and insoluble in aqueous buffer at pH 7.5.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Microbiology

Mechanism of Action

Tipranavir (TPV) is a non-peptidic HIV-1 protease inhibitor that inhibits the virus-specific processing of the viral Gag and Gag-Pol polyproteins in HIV-1 infected cells, thus preventing formation of mature virions.

Antiviral Activity

Tipranavir inhibits the replication of laboratory strains of HIV-1 and clinical isolates in acute models of T-cell infection, with 50% effective concentrations (EC_{50}) ranging from 0.03 to 0.07 μ M (18-42 ng/mL). Tipranavir demonstrates antiviral activity *in vitro* against a broad panel of HIV-1 group M non-clade B isolates (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Group O and HIV-2 isolates have reduced susceptibility *in vitro* to tipranavir with EC_{50} values ranging from 0.164 -1 μ M and 0.233-0.522 μ M, respectively. Protein binding studies have shown that the antiviral activity of tipranavir decreases on average 3.75-fold in conditions where human serum is present. When used with other antiretroviral agents *in vitro*, the combination of tipranavir was additive to antagonistic with other protease inhibitors (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, and saquinavir) and generally additive with the NNRTIs (delavirdine, efavirenz, and nevirapine) and the NRTIs (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, and zidovudine). Tipranavir was synergistic with the HIV fusion inhibitor enfuvirtide. There was no antagonism of the *in vitro* combinations of tipranavir with either adefovir or ribavirin, used in the treatment of viral hepatitis.

Resistance

In vitro: HIV-1 isolates with a decreased susceptibility to tipranavir have been selected *in vitro* and obtained from patients treated with APTIVUS/ritonavir (TPV/ritonavir). HIV-1 isolates that were 87-fold resistant to tipranavir were selected *in vitro* by 9 months and contained 10 protease mutations that developed in the following order: L33F, I84V, K45I, I13V, V32I, V82L, M36I, A71V, L10F, and I54V/T. Changes in the Gag polyprotein CA/P2 cleavage site were also observed following drug selection. Experiments with site-directed mutants of HIV-1 showed that the presence of 6 mutations in the protease coding sequence (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) conferred > 10-fold reduced susceptibility to tipranavir. Recombinant viruses showing \geq 3-fold reduced susceptibility to tipranavir were growth impaired.

Clinical Studies of Treatment-Experienced Patients: In Phase 3 studies 1182.12 and 1182.48, multiple protease inhibitor-resistant HIV-1 isolates from 59 highly treatment-experienced patients who received APTIVUS/ritonavir and experienced virologic rebound developed amino acid substitutions that were associated with resistance to tipranavir. The most common amino acid substitutions that developed on 500/200mg APTIVUS/ritonavir in greater than 20% of APTIVUS/ritonavir virologic failure isolates were L33V/I/F, V82T, and I84V. Other substitutions that developed in 10 to 20% of APTIVUS/ritonavir virologic failure isolates included L10V/I/S, I13V, E35D/G/N, I47V, K55R, V82L, and L89V/M. Tipranavir resistance was detected at virologic rebound after an average of

38 weeks of APTIVUS/ritonavir treatment with a median 14-fold decrease in tipranavir susceptibility. The resistance profile in treatment-naïve subjects has not been characterized.

Cross-resistance

Cross-resistance among protease inhibitors has been observed. Tipranavir had < 4-fold decreased susceptibility against 90% (94/105) of HIV-1 isolates resistant to amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, or saquinavir. Tipranavir-resistant viruses which emerged *in vitro* had decreased susceptibility to the protease inhibitors amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir and ritonavir but remained sensitive to saquinavir.

Baseline Genotype and Virologic Outcome Analyses

Genotypic and/or phenotypic analysis of baseline virus may aid in determining tipranavir susceptibility before initiation of APTIVUS/ritonavir therapy. Several analyses were conducted to evaluate the impact of specific mutations and mutational patterns on virologic outcome. Both the type and number of baseline protease inhibitor mutations as well as use of additional active agents (e.g., enfuvirtide) affected APTIVUS/ritonavir response rates in Phase 3 studies 1182.12 and 1182.48 through Week 24 of treatment.

Regression analyses of baseline and/or on-treatment HIV-1 genotypes from 860 highly treatment-experienced patients in Phase 2 and 3 studies demonstrated that mutations at 16 amino acid codons in the HIV protease coding sequence were associated with reduced virologic responses at 24 weeks and/or reduced tipranavir susceptibility: L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D or I84V.

Analyses were also conducted to assess virologic outcome by the number of primary protease inhibitor mutations present at baseline. Response rates were reduced if five or more protease inhibitor-associated mutations were present at baseline and subjects did not receive concomitant enfuvirtide with APTIVUS/ritonavir. See Table 1.

Table 1 Phase 3 Studies 1182.12 and 1182.48: Proportion of Responders (confirmed $\geq 1 \log_{10}$ decrease at Week 24) by Number of Baseline Primary Protease Inhibitor (PI) Mutations

Number of Baseline Primary PI Mutations ^a	APTIVUS/ritonavir N = 513		Comparator PI/ritonavir N = 502	
	No Enfuvirtide	+ Enfuvirtide	No Enfuvirtide	+ Enfuvirtide
Overall	40% (147/368)	64% (93/145)	19% (75/390)	30% (34/112)
1 - 2	68% (26/38)	75% (3/4)	41% (17/41)	100% (2/2)
3 - 4	44% (78/176)	64% (39/61)	23% (39/170)	40% (21/52)
5+	28% (43/151)	64% (51/80)	11% (19/178)	19% (11/57)

^a Primary PI mutations include any amino acid change at positions 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 and 90

The median change from baseline in HIV-1 RNA at weeks 2, 4, 8, 16 and 24 was evaluated by the number of baseline primary protease inhibitor mutations (1-4 or ≥ 5) in subjects who received APTIVUS/ritonavir with or without enfuvirtide. The following observations were made:

- Approximately 1.5 \log_{10} decrease in HIV-1 RNA at early time points (Week 2) regardless of the number of baseline primary protease inhibitor mutations (1-4 or 5+).
- Subjects with 5 or more primary protease inhibitor mutations in their HIV-1 at baseline who received APTIVUS/ritonavir without enfuvirtide (n=204) began to lose their antiviral response after Week 4.
- Early HIV-1 RNA decreases (1.5–2 \log_{10}) were sustained through Week 24 in subjects with 5 or more primary protease inhibitor mutations at baseline who received enfuvirtide with APTIVUS/ritonavir (n=88).

Conclusions regarding the relevance of particular mutations or mutational patterns are subject to change pending additional data.

Baseline Phenotype and Virologic Outcome Analyses

APTIVUS/ritonavir response rates were also assessed by baseline tipranavir phenotype. Relationships between baseline phenotypic susceptibility to tipranavir, mutations at protease amino acid codons 33, 82, 84 and 90, tipranavir resistance-associated mutations, and response to APTIVUS/ritonavir therapy at Week 24 are summarized in Table 2. These baseline phenotype groups are not meant to represent clinical susceptibility breakpoints for APTIVUS/ritonavir because the data are based on the select 1182.12 and 1182.48 patient population. The data are provided to give clinicians information on the likelihood of virologic success based on pre-treatment susceptibility to APTIVUS/ritonavir in highly protease inhibitor-experienced patients.

Table 2 Response by Baseline Tipranavir Phenotype in the 1182.12 and 1182.48 Trials

Baseline Tipranavir Phenotype (Fold Change) ^a	Proportion of Responders ^b with No Enfuvirtide Use	Proportion of Responders ^b with ENF Use	# of Baseline Protease Mutations at 33, 82, 84, 90	# of Baseline Tipranavir Resistance-Associated Mutations ^c	Tipranavir Susceptibility
0-3	45% (74/163)	77% (46/60)	0-2	0-4	Susceptible
> 3-10	21% (10/47)	43% (12/28)	3	5-7	Decreased Susceptibility
> 10	0% (0/8)	57% (4/7)	4	8+	Resistant

^a Change in tipranavir IC₅₀ value from wild-type reference

^b Confirmed $\geq 1 \log_{10}$ decrease at Week 24

^c Number of amino acid substitutions in HIV protease among L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D or I84V

Pharmacodynamics

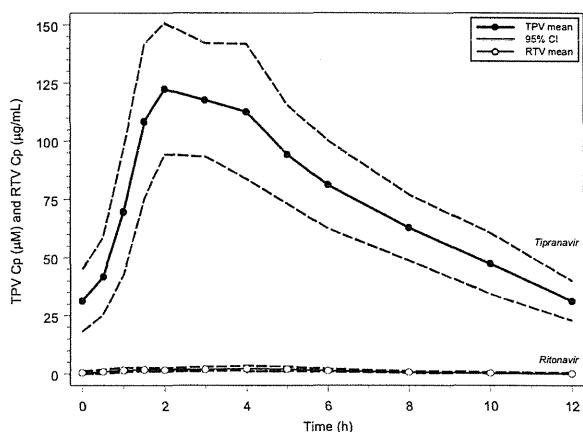
The median Inhibitory Quotient (IQ) determined from 301 highly treatment-experienced patients was about 75 (inter-quartile range: 29-189), from pivotal clinical trials 1182.12 and 1182.48. The IQ is defined as the tipranavir trough concentration divided by the viral IC_{50} value, corrected for protein binding. There was a relationship between the proportion of patients with a $\geq 1 \log_{10}$ reduction of viral load from baseline at week 24 and their IQ value. Among the 206 patients receiving APTIVUS/ritonavir without enfuvirtide, the response rate was 23% in those with an IQ value < 75 and 55% in those with an IQ value ≥ 75 . Among the 95 patients receiving APTIVUS/ritonavir with enfuvirtide, the response rates in patients with an IQ value < 75 versus those with an IQ value ≥ 75 were 43% and 84%, respectively. These IQ groups are derived from a select population and are not meant to represent clinical breakpoints.

Pharmacokinetics in Adult Patients

In order to achieve effective tipranavir plasma concentrations and a twice-daily dosing regimen, co-administration of APTIVUS with 200 mg of ritonavir is essential (see **PRECAUTIONS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). Ritonavir inhibits hepatic cytochrome P450 3A (CYP 3A), the intestinal P-glycoprotein (P-gp) efflux pump and possibly intestinal CYP 3A. In a dose-ranging evaluation in 113 HIV-negative male and female volunteers, there was a 29-fold increase in the geometric mean morning steady-state trough plasma concentrations of tipranavir following tipranavir co-administered with low-dose ritonavir (500/200 mg twice daily) compared to tipranavir 500 mg twice daily without ritonavir.

Figure 1 displays mean plasma concentrations of tipranavir and ritonavir at steady state for the 500/200 mg tipranavir/ritonavir dose.

Figure 1 Mean Steady State Tipranavir Plasma Concentrations (95% CI) with Ritonavir Co-administration (tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID)



Absorption and Bioavailability

Absorption of tipranavir in humans is limited, although no absolute quantification of absorption is available. Tipranavir is a P-gp substrate, a weak P-gp inhibitor, and appears to be a potent P-gp inducer as well. *In vivo* data suggest that the net effect of tipranavir/ritonavir at the proposed dose regimen (500/200 mg) is P-gp induction at steady-state, although ritonavir is a P-gp inhibitor. Tipranavir trough concentrations at steady-state are about 70% lower than those on Day 1, presumably due to intestinal P-gp induction. Steady state is attained in most subjects after 7-10 days of dosing.

Dosing with APTIVUS 500 mg concomitant with 200 mg ritonavir twice-daily for greater than 2 weeks and without meal restriction produced the following pharmacokinetic parameters for female and male HIV-positive patients. See Table 3.

Table 3 Pharmacokinetic Parameters^a of tipranavir/ritonavir 500/200 mg for HIV+ Patients by Gender

	Females (n = 14)	Males (n = 106)
C _{ptrough} (μM)	41.6 ± 24.3	35.6 ± 16.7
C _{max} (μM)	94.8 ± 22.8	77.6 ± 16.6
T _{max} (h)	2.9	3.0
AUC _{0-12h} (μM•h)	851 ± 309	710 ± 207
CL (L/h)	1.15	1.27
V (L)	7.7	10.2
t _{1/2} (h)	5.5	6.0

^a Population pharmacokinetic parameters reported as mean ± standard deviation

Effects of Food on Oral Absorption

APTIVUS capsules co-administered with ritonavir should be taken with food. Bioavailability is increased with a high fat meal. Tipranavir capsules, administered under high fat meal conditions or with a light snack of toast and skimmed milk, were tested in a multiple dose study. High-fat meals (868 kcal, 53% derived from fat, 31% derived from carbohydrates) enhanced the extent of bioavailability (AUC point estimate 1.31, confidence interval 1.23-1.39), but had minimal effect on peak tipranavir concentrations (C_{max} point estimate 1.16, confidence interval 1.09-1.24).

When APTIVUS, co-administered with low-dose ritonavir, was co-administered with 20 mL of aluminum and magnesium-based liquid antacid, tipranavir AUC_{12h}, C_{max} and C_{12h} were reduced by 25-29%. Consideration should be given to separating tipranavir/ritonavir dosing from antacid administration to prevent reduced absorption of tipranavir.

Distribution

Tipranavir is extensively bound to plasma proteins (> 99.9%). It binds to both human serum albumin and α -1-acid glycoprotein. The mean fraction of APTIVUS (dosed without ritonavir) unbound in plasma was similar in clinical samples from healthy volunteers ($0.015\% \pm 0.006\%$) and HIV-positive patients ($0.019\% \pm 0.076\%$). Total plasma tipranavir concentrations for these samples ranged from 9 to 82 μ M. The unbound fraction of tipranavir appeared to be independent of total drug concentration over this concentration range.

No studies have been conducted to determine the distribution of tipranavir into human cerebrospinal fluid or semen.

Metabolism

In vitro metabolism studies with human liver microsomes indicated that CYP 3A4 is the predominant CYP enzyme involved in tipranavir metabolism.

The oral clearance of tipranavir decreased after the addition of ritonavir, which may represent diminished first-pass clearance of the drug at the gastrointestinal tract as well as the liver.

The metabolism of tipranavir in the presence of 200 mg ritonavir is minimal. Administration of 14 C-tipranavir to subjects that received tipranavir/ritonavir 500/200 mg dosed to steady-state demonstrated that unchanged tipranavir accounted for 98.4% or greater of the total plasma radioactivity circulating at 3, 8, or 12 hours after dosing. Only a few metabolites were found in plasma, and all were at trace levels (0.2% or less of the plasma radioactivity). In feces, unchanged tipranavir represented the majority of fecal radioactivity (79.9% of fecal radioactivity). The most abundant fecal metabolite, at 4.9% of fecal radioactivity (3.2% of dose), was a hydroxyl metabolite of tipranavir. In urine, unchanged tipranavir was found in trace amounts (0.5% of urine radioactivity). The most abundant urinary metabolite, at 11.0% of urine radioactivity (0.5% of dose) was a glucuronide conjugate of tipranavir.

Elimination

Administration of 14 C-tipranavir to subjects (n=8) that received tipranavir/ritonavir 500/200 mg dosed to steady-state demonstrated that most radioactivity (median 82.3%) was excreted in feces, while only a median of 4.4% of the radioactive dose administered was recovered in urine. In addition, most radioactivity (56%) was excreted between 24 and 96 hours after dosing. The effective mean elimination half-life of tipranavir/ritonavir in healthy volunteers (n=67) and HIV-infected adult patients (n=120) was approximately 4.8 and 6.0 hours, respectively, at steady state following a dose of 500/200 mg twice daily with a light meal.

Pharmacokinetics in Special Populations

Renal Impairment

APTIVUS pharmacokinetics has not been studied in patients with renal dysfunction. However, since the renal clearance of tipranavir is negligible, a decrease in total body clearance is not expected in patients with renal insufficiency.