

一環であり、ソホスビルとダクラタスビルの薬品費用とLSIメディエンスで行うHCV genotypeの検査費用に関しては厚生労働省エイズ治療薬研究班(班長 福武勝幸)の研究費(厚生労働科学研究費)によって実施する。従って本試験に係る利益の衝突はない。

18. 研究に関する情報公開

本試験の実施に先立ち、厚生労働省エイズ治療薬研究班のホームページに載せる。

19. 研究参加者の費用負担、謝礼

本試験で投与されるソホスビルおよびダクラタスビルは厚生労働省エイズ治療薬研究班から支給する。HCV-genotypeはLSIメディエンスで検査し、検査費用は厚生労働省エイズ治療薬研究班が負担する。その他の臨床検査および通常診療は対象者本人の保険診療としておこなう。研究参加者に対する謝礼の支払いはない。

20. 本試験によって生じた健康被害に対する補償の有無

本試験で生じた健康被害に対する補償はない。賠償については、賠償責任保険に加入している医師を研究協力医師とし、当該保険によって対応する。上記で救済されるか否かに関わらず、通常の保険診療の範囲で適切な処置を行う。

21. モニタリングと監査

試験が安全にかつ研究実施計画書に従って実施されているかを確認する目的で、原則として、患者登録から1か月の時点で、症例ごとに全例モニタリングを実施する。また、試験薬投与終了時に全例モニタリングを実施する。モニタリングは原資料の直接閲覧によって実施する。研究代表者は研究協力者の中からモニターを指名する。モニターは、モニタリング実施後速やかにモニタリング報告書を作成し、研究代表者に報告する。重大な違反、逸脱があった場合には、研究代表者は倫理委員会へ報告する。研究代表者は必要に応じて担当者を指名して監査を行う。

21.1 モニタリングの項目

- 1) 文書による同意取得と説明同意文書の保管
- 2) 患者選択基準の適格性
- 3) 有害事象発生の有無と報告状況
- 4) 研究実施計画書逸脱の有無
- 5) その他、試験の進捗や安全性に関する問題の有無
- 6) 症例報告書記入データと原資料との照合
- 7) 試験関連保管文書および患者ファイルの保管状況

22. 研究組織

22.1 実施医療機関

東京医科大学病院 臨床検査医学分野 主任教授

厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長

福武勝幸

〒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

22.2 研究代表者と分担研究者

学内	研究代表者 (統括責任者)	福武 勝幸	臨床検査医学分野 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座	主任教授
学内	分担研究者	天野 景裕	臨床検査医学分野 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座	教授
		山元 泰之	臨床検査医学分野	臨床准教授
		鈴木 隆史	臨床検査医学分野	准教授
		萩原 剛	臨床検査医学分野	講師
		四本 美保子	臨床検査医学分野	講師
		村松 崇	臨床検査医学分野	助教
		備後 真登	臨床検査医学分野	助教
		近澤 悠志	臨床検査医学分野	助教
		一木 昭人	臨床検査医学分野	臨床研究医
		上久保 淑子	臨床検査医学分野	後期研修医
		大谷 眞智子	臨床検査医学分野	後期研修医
学外	分担研究者	四柳 宏	東京大学医学部感染症内科	科長/准教授
		藤井 輝久	広島大学病院輸血部	部長/准教授

*多施設共同研究のため、新規研究施設と研究者は途中で追加される。その場合には速やかに計画書の変更を届け出る。

22.3 問い合わせ窓口

東京医科大学臨床検査医学分野

萩原 剛

〒160-0023

東京都新宿区西新宿 6-7-1

TEL:03-3342-6111 内線 5086

FAX:3340-5448

第1版（作成日：平成27年11月30日）

第2版（作成日：平成28年2月23日）

対象者様へ

臨床研究に参加していただくにあたっての説明文書

あなたの担当医師から本臨床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分野

主任教授 福武 勝幸

研究課題

血友病およびその類縁疾患に合併した HCV 感染者もしくは HIV/HCV 重複感染者に対する
ソホスブビル+ダクラタスピルの有効性・安全性を検証する試験

1. 研究の背景と目的

血友病およびその類縁疾患患者さんの多くはウイルス不活化処理が施されていなかった時代の血液製剤で C 型肝炎を合併しました。C 型肝炎は、肝臓の炎症が長期間持続することにより、肝硬変へと進展し、さらに肝癌を発症する場合があります。C 型肝炎治療はこれまでインターフェロンを中心としたものでしたが、副作用の為に治療できない場合や治療ができていても治癒率が 50%程度であったため、いまだ治癒できていない患者さんが多くいらっしゃいます。近年、C 型肝炎の治療薬の進歩によって、インターフェロンを使用しない直接作用抗 HCV 薬 (DAA) が開発され、高い有効性と安全性が示されています。しかし、日本での DAA の保険適応は、現在 C 型肝炎ウイルス (HCV) の遺伝子型が 1 型か 2 型だけです。HCV の遺伝子型は 1 から 6 まであり、血友病患者の多くは 1 型や 2 型だけでなく他の遺伝子型や混合型のため、保険適応がない状況にあります。海外の報告によると、153 人の HIV/HCV 重複感染者を対象に、HCV の遺伝子型を限定せずに C 型肝炎に対して、ソホスブビル (SOF) とダクラタスピル (DCV) の 12 週間併用内服による治療研究が行われました。その結果 97%で治療後 12 週ウイルス持続陰性 (SVR12) が得られました。ソホスブビルとダクラタスピルは各々 C 型肝炎の治療薬として日本国内で認可されている薬ですが、2 剤を組み合わせた治療は、保険適応となっておりません。血友病およびその類縁疾患の HCV 感染者は C 型肝炎の感染から長期間経過し、多くの方が肝硬変へと進展しており、少しでも早期に HCV を体内から排除する必要があります。本研究では、現在の DAA 治療の適応に合致しない遺伝子型の C 型肝炎ウイルスに感染している血友病患者さんを対象にソホスブビルとダクラタスピルの組み合わせによる治療を行い、その有効性と安全性を確認することを目的として実施いたします。尚、本研究は東京医科大学倫理委員会の承認によって実施される研究です。

2. 本研究の対象者

HCV 感染もしくは HIV/HCV 重複感染を合併した血友病患者さんで、HCV 遺伝子型が 1 型もしくは 2 型の単独以外の患者さんを対象とします。HIV 合併の場合はコントロールが良好な患者さんを対象とし、慢性 B 型肝炎を合併している方、肝硬変が進行した状態の方、腎不全の方はこの研究に参加することが出来ません。予定人数は 20 人です。

3. 期間

研究期間	倫理委員会承認後～2019 年 3 月 31 日
症例登録期間	倫理委員会承認後～2018 年 3 月 31 日

4. 本研究で実施するC型肝炎の治療

ソホスブビル 400mg(ソバルディ®1錠)+ダクラタスビル 60mg(ダクルインザ®1錠)
を1日1回 12週間内服

*内服している抗HIV薬によりダクラタスビルの容量が変更になる場合があります。

5. 経過観察のための通院と検査

原則として試験薬開始前、開始後2週、4週、8週、12週、24週に受診して頂きます。各受診日には問診と診察、血液検査、尿検査、心電図検査を行います。患者さんの状態により受診回数がより頻回になる可能性があります。

6. この研究で使用するお薬の内服中に起こるかもしれない有害事象（好ましくない事象）

海外の報告によると、ソホスブビル+ダクラタスビルの組み合わせでC型肝炎を治療した患者さんに最も多く認められた有害事象は、全身倦怠感（17%）、嘔気（13%）、頭痛（11%）でした。有害事象により治療を中断した患者さんはいませんでした。注意を要する検査値異常は、アタザナビル内服患者に発現した総ビリルビンの上昇（4%）と、一過性のリパーゼの上昇（3%）でした。

ソホスブビルとダクラタスビルの併用により、体調の変化を感じたり、治療を要するような予期せぬ有害事象が発現する可能性があります。有害事象が発現した場合には、より頻回な診察と検査を行い、重症化を防ぐための適切な医療を行います。

7. 研究参加に伴って守っていただくこと

この研究で内服するダクラタスビル（ダクルインザ®）は、動物実験で胎児への影響が報告されています。そのため、治療薬内服中の12週間と内服終了後14週間、計26週間は、確実に避妊をして頂くことをお願いしています。治療薬内服終了後も精液中に薬剤の成分が含まれるからです。

確実に避妊する方法としてお勧めしているのは、性交時にコンドームと併用し、女性のセックスパートナーに低用量ピルを内服していただくことです。その他の方法としては禁欲を守ることです。コンドームのみの使用は、確実な避妊が得られないため、お勧めしません。

8. 研究に参加しない場合の治療法

現在、遺伝子型1型もしくは2型を除き、C型肝炎に推奨されている経口薬のみによる治療法は保険適応になっておりません。これまで通り、肝炎の状態や肝硬変の進行を注意深く経過観察し、肝癌の発生を早期発見できるよう努めます。

9. 研究参加に伴って生じる負担、予測されるリスクと利益

本研究に参加することにより、これまでと比較してC型肝炎治療のための受診回数と検査が増えます。また、避妊を確実に実行して頂く必要がありますので、治療薬内服開始後約6ヶ月以

上の間、お子さんを望むことは出来ません。薬の副作用が出現したり、予期せぬ有害事象が出現する可能性もあります。

一方利益として、本研究で使用するお薬を内服することによって、C型肝炎が治癒し、肝硬変の進行、肝癌の発生リスクを最小にできる可能性がある。

10. 健康被害が生じた場合

健康被害が発生した場合には、必要な医療を保険診療で適切に実施します。

ただし、本研究の参加によって生じた健康被害に対する補償はありません。医師の過失が認められた場合には賠償責任保険より賠償いたします。

11. 参加者の費用負担

本研究は、血友病およびその類縁疾患におけるHCV感染者もしくはHIV/HCV重複感染者に対する救済の一環であり、C型肝炎の治療薬として投与されるソホスブビルとダクラタスビルのお薬代とC型肝炎遺伝型検査の費用は厚生労働省エイズ治療薬研究班より支払われます。その他は通常の保険診療として支払っていただきます。

12. プライバシーの保護について

本研究では、患者さんの名前や、住所など個人を特定できる情報を収集することはありません。また、最終的な研究結果は、学術雑誌や学会で公表しますが、あなたのお名前や個人を特定できる情報を使用することはありません。ただし、この研究が安全かつ研究実施計画書に従って実施されていることを確認する目的で、研究代表者から指名された医療従事者や東京医科大学の倫理委員会があなたの診療録や検査データ、研究で収集された情報を閲覧することがあります。研究で知り得た情報を外部に漏らすことは一切ありません。

13. 研究で収集した試料及びデータの保管と廃棄の方法

研究で得られたデータは、研究代表者の管理のもと適切に保管します。廃棄する場合には、印刷資料、電子媒体データなど、いずれの資料も物理的に読み取りが不可能な状態にした後で廃棄します。研究に関連して採血した残余検体を東京医科大学臨床検査医学分野研究室にて研究が終了するまで凍結保存いたします。研究に関連して更に詳しい情報が必要になった場合には、保存検体を使用して評価を行います。検体は研究IDによって管理し、本研究以外の目的で使用することはありません。

14. 本研究への参加について

本研究に参加するかどうかは、あなたの自由な意思にお任せします。参加しない場合でも、不利な扱いを受けることはありません。また、一旦同意した後、いつでも研究への参加を取りやめることができます。その場合、あなたのデータは適切に削除されます。ただし、参加を取りやめた時点で、既にデータの一部が研究結果として公表され、完全にデータを削除出来ない場合は、研究データとあなた個人を結びつける情報を廃棄します。

15. 研究代表者

福武 勝幸
 東京医科大学臨床検査医学分野
 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 : 3340-5448

16. 研究組織

学内	研究代表者 (統括責任者)	福武 勝幸	臨床検査医学分野 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座	主任教授
学内	分担研究者	天野 景裕 山元 泰之 鈴木 隆史 萩原 剛 四本 美保子 村松 崇 備後 真登 近澤 悠志 一木 昭人 上久保 淑子 大谷 眞智子	臨床検査医学分野 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野	教授 臨床准教授 准教授 講師 講師 助教 助教 助教 臨床研究医 後期研修医 後期研修医
学外	分担研究者	四柳 宏 藤井 輝久	東京大学医学部感染症内科 広島大学病院輸血部	科長/准教授 部長/准教授

17. 問い合わせ窓口

この研究に関して質問したいこと、疑問に思ったこと、相談したいことがありましたら、遠慮なく下記にご連絡下さい。

萩原 剛
 東京医科大学臨床検査医学分野
 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1
 TEL : 03-3342-6111 内線 5086
 FAX : 3340-5448

説明医師氏名： _____ 印 (署名もしくは記名捺印)

説明年月日：平成_____年_____月_____日

同意書

(患者控え)

東京医科大学病院 病院長 殿

私は、「血友病およびその類縁疾患に合併した HCV 感染者もしくは HIV/HCV 重複感染者に対するソホスブビル+ダクラタスビルの有効性・安全性を検証する試験」に関して、別紙説明書により以下の内容について十分説明を受け、理解しましたので、自らの意思により本研究に参加することに同意いたします。

- 研究の背景と目的
- 本研究の対象者
- 研究期間
- 本研究で実施する C 型肝炎の治療
- 経過観察のための通院と検査、保存用血液の採取
- この研究で使用するお薬の内服中に起こるかもしれない有害事象（好ましくない事象）
- 研究参加に伴って守っていただくこと
- 研究に参加しない場合の治療法
- 研究参加に伴って生じる負担、予測されるリスクと利益
- 健康被害が生じた場合
- 参加者の費用負担
- プライバシーの保護について
- 研究で収集した試料及びデータの保管と廃棄の方法
- 本研究への参加について
- 研究代表者
- 研究機関
- 問い合わせ窓口

【本人署名欄】

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏名（自筆署名）： _____

代諾者(必要時)： _____ 続柄 _____

【説明者署名欄】

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明者（医師）： _____

同意書

(医療施設控え)

東京医科大学病院 病院長 殿

私は、「血友病およびその類縁疾患に合併した HCV 感染者もしくは HIV/HCV 重複感染者に対するソホスブビル+ダクラタスビルの有効性・安全性を検証する試験」に関して、別紙説明書により以下の内容について十分説明を受け、理解しましたので、自らの意思により本研究に参加することに同意いたします。

- 研究の背景と目的
- 本研究の対象者
- 研究期間
- 本研究で実施する C 型肝炎の治療
- 経過観察のための通院と検査、保存用血液の採取
- この研究で使用するお薬の内服中に起こるかもしれない有害事象（好ましくない事象）
- 研究参加に伴って守っていただくこと
- 研究に参加しない場合の治療法
- 研究参加に伴って生じる負担、予測されるリスクと利益
- 健康被害が生じた場合
- 参加者の費用負担
- プライバシーの保護について
- 研究で収集した試料及びデータの保管と廃棄の方法
- 本研究への参加について
- 研究代表者
- 研究機関
- 問い合わせ窓口

【本人署名欄】

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏名（自筆署名）： _____

代諾者（必要時）： _____ 続柄 _____

【説明者署名欄】

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明者（医師）： _____

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

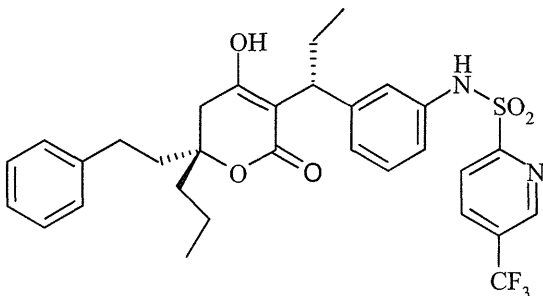
APTIVUS CO-ADMINISTERED WITH 200 MG RITONAVIR HAS BEEN ASSOCIATED WITH REPORTS OF CLINICAL HEPATITIS AND HEPATIC DECOMPENSATION INCLUDING SOME FATALITIES. EXTRA VIGILANCE IS WARRANTED IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B OR HEPATITIS C CO-INFECTION, AS THESE PATIENTS HAVE AN INCREASED RISK OF HEPATOTOXICITY. (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 log₁₀ 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 log₁₀) 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 ≥ 1 log₁₀ 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

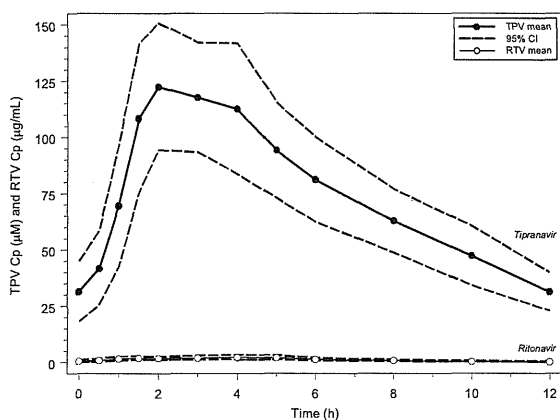
The median Inhibitory Quotient (IQ) determined from 301 highly treatment-experienced patients was about 75 (inter-quartile range: 29-189), from pivotal clinical trials 1182.12 and 1182.48. The IQ is defined as the tipranavir trough concentration divided by the viral IC_{50} value, corrected for protein 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.

Hepatic Impairment

In a study comparing 9 patients with mild (Child-Pugh A) hepatic impairment to 9 controls, the single and multiple dose plasma concentrations of tipranavir and ritonavir were increased in patients with hepatic impairment, but were within the range observed in clinical trials. No dosing adjustment is required in patients with mild hepatic impairment.

The influence of moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) or severe hepatic impairment (Child-Pugh C) on the multiple-dose pharmacokinetics of tipranavir administered with ritonavir has not been evaluated (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS, and WARNINGS**).

Gender

Evaluation of steady-state plasma tipranavir trough concentrations at 10-14 h after dosing from the 1182.12 and 1182.48 studies demonstrated that females generally had higher tipranavir concentrations than males. After 4 weeks of tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID, the median plasma trough concentration of tipranavir was 43.9 μM for females and 31.1 μM for males. The difference in concentrations does not warrant a dose adjustment.

Race

Evaluation of steady-state plasma tipranavir trough concentrations at 10-14 h after dosing from the 1182.12 and 1182.48 studies demonstrated that white males generally had more variability in tipranavir concentrations than black males, but the median concentration and the range making up the majority of the data are comparable between the races.

Geriatric Patients

Evaluation of steady-state plasma tipranavir trough concentrations at 10-14 h after dosing from the 1182.12 and 1182.48 studies demonstrated that there was no change in median trough tipranavir concentrations as age increased for either gender through 65 years of age. There were an insufficient number of women greater than age 65 years in the two trials to evaluate the elderly, but the trend of consistent trough tipranavir concentrations with increasing age through 80 years for men was supported.

Pediatric Patients

The pharmacokinetic profile of tipranavir in pediatric patients has not been established.

Drug Interactions

See also **CONTRAINDICATIONS, WARNINGS and PRECAUTIONS, Drug Interactions**.

APTIVUS co-administered with 200 mg of ritonavir can alter plasma exposure of other drugs and other drugs may alter plasma exposure of tipranavir.

Potential for tipranavir/ritonavir to Affect Other Drugs

1. APTIVUS co-administered with 200 mg of ritonavir at the recommended dose, is a net inhibitor of CYP 3A and may increase plasma concentrations of agents that are primarily metabolized by CYP 3A. Thus, co-administration of APTIVUS/ritonavir with drugs highly dependent on CYP 3A for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events should be contraindicated. Co-administration with other CYP 3A substrates may require a dose adjustment or additional monitoring (see **CONTRAINDICATIONS** and **PRECAUTIONS**).
2. Studies in human liver microsomes indicated tipranavir is an inhibitor of CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 and CYP 2D6. The potential net effect of tipranavir/ritonavir on CYP 2D6 is inhibition, because ritonavir is a CYP 2D6 inhibitor. The *in vivo* net effect of tipranavir administered with ritonavir on CYP 1A2, CYP 2C9 and CYP 2C19 is not known. Data are not available to indicate whether tipranavir inhibits or induces glucuronosyl transferases and whether tipranavir induces CYP 1A2, CYP 2C9 and CYP 2C19.
3. Tipranavir is a P-gp substrate, a weak P-gp inhibitor, and appears to be a potent P-gp inducer as well. Data suggest that the net effect of tipranavir co-administered with 200 mg of ritonavir is P-gp induction at steady-state, although ritonavir is a P-gp inhibitor.
4. It is difficult to predict the net effect of APTIVUS administered with ritonavir on oral bioavailability and plasma concentrations of drugs that are dual substrates of CYP 3A and P-gp. The net effect will vary depending on the relative affinity of the co-administered drugs for CYP 3A and P-gp, and the extent of intestinal first-pass metabolism/efflux.

Potential for Other Drugs to Affect tipranavir

1. Tipranavir is a CYP 3A substrate and a P-gp substrate. Co-administration of APTIVUS/ritonavir and drugs that induce CYP 3A and/or P-gp may decrease tipranavir plasma concentrations. Co-administration of APTIVUS/ritonavir and drugs that inhibit P-gp may increase tipranavir plasma concentrations.
2. Co-administration of APTIVUS/ritonavir with drugs that inhibit CYP 3A may not further increase tipranavir plasma concentrations, because the level of metabolites is low following steady-state administration of APTIVUS/ritonavir 500/200 mg twice daily.

Drug interaction studies were performed with APTIVUS, co-administered with 200 mg of ritonavir, and other drugs likely to be co-administered and some drugs commonly used as probes for pharmacokinetic interactions. The effects of co-administration of APTIVUS with 200 mg ritonavir, on the AUC, C_{max} and C_{min} , are summarized in Tables 4 and 5. For information regarding clinical recommendations (see **PRECAUTIONS, Drug Interactions, Tables 8 and 9**).

Table 4 Drug Interactions: Pharmacokinetic Parameters for Tipranavir in the Presence of Co-administered Drugs

Co-administered Drug	Co-administered Drug Dose (Schedule)	TPV/ritonavir Drug Dose (Schedule)	n	PK	Ratio (90% Confidence Interval) of Tipranavir Pharmacokinetic Parameters with/without Co-administered Drug; No Effect = 1.00		
					C _{max}	AUC	C _{min}
Atorvastatin	10 mg (1 dose)	500/200 mg BID (14 doses)	22	↔	0.96 (0.86, 1.07)	1.08 (1.00, 1.15)	1.04 (0.89, 1.22)
Clarithromycin	500 mg BID (25 doses)	500/200 mg BID*	24(68)	↑	1.40 (1.24, 1.47)	1.66 (1.43, 1.73)	2.00 (1.58, 2.47)
Didanosine	400 mg (1 dose)	500/100 mg BID (27 doses)	5	↓	1.32 (1.09, 1.60)	1.08 (0.82, 1.42)	0.66 (0.31, 1.43)
Efavirenz	600 mg QD (8 doses)	500/100 mg BID*	21(89)	↓	0.79 (0.69, 0.89)	0.69 (0.57, 0.83)	0.58 (0.36, 0.86)
		750/200 mg BID*	25(100)	↔	0.97 (0.85, 1.09)	1.01 (0.85, 1.18)	0.97 (0.69, 1.28)
Ethinyl estradiol /Norethindrone	0.035/1.0 mg (1 dose)	500/100 mg BID (21 doses)	21	↓	1.10 (0.98, 1.24)	0.98 (0.88, 1.11)	0.73 (0.59, 0.90)
		750/200 mg BID (21 doses)	13	↔	1.01 (0.96, 1.06)	0.98 (0.90, 1.07)	0.91 (0.69, 1.20)
Fluconazole	100 mg QD (12 dose)	500/200 mg BID*	20(68)	↑	1.32 (1.18, 1.47)	1.50 (1.29, 1.73)	1.69 (1.33, 2.09)
Loperamide	16 mg (1 dose)	750/200 mg BID (21 doses)	24	↓	1.03 (0.92, 1.17)	0.98 (0.86, 1.12)	0.74 (0.62, 0.88)
Rifabutin	150 mg (1 dose)	500/200 mg BID (15 doses)	21	↔	0.99 (0.93, 1.07)	1.00 (0.96, 1.04)	1.16 (1.07, 1.27)
Tenofovir	300 mg (1 dose)	500/100 mg BID	22	↓	0.83 (0.74, 0.94)	0.82 (0.75, 0.91)	0.79 (0.70, 0.90)
		750/200 mg BID (23 doses)	20	↔	0.89 (0.84, 0.96)	0.91 (0.85, 0.97)	0.88 (0.78, 1.00)
Zidovudine	300 mg (1 dose)	500/100 mg BID	29	↓	0.87 (0.80, 0.94)	0.82 (0.76, 0.89)	0.77 (0.68, 0.87)
		750/200 mg BID (23 doses)	25	↔	1.02 (0.94, 1.10)	1.02 (0.92, 1.13)	1.07 (0.86, 1.34)

* steady state comparison to historical data

Table 5 Drug Interactions: Pharmacokinetic Parameters for Co-administered Drug in the Presence of tipranavir/ritonavir

Co-administered Drug	Co-administered Drug Dose (Schedule)	TPV/ritonavir Drug Dose (Schedule)	n	PK	Ratio (90% Confidence Interval) of Co-administered Drug Pharmacokinetic Parameters with/without TPV/ritonavir; No Effect = 1.00		
					C _{max}	AUC	C _{min}
Amprenavir/RTV ^a	600/100 mg BID (27 doses)	500/200 mg BID (28 doses)	16 74	↓ ↓	0.61 (0.51, 0.73) ^d	0.56 (0.49, 0.64) ^d	0.45 (0.38, 0.53) ^d 0.44 (0.39, 0.49) ^e
Abacavir ^a	300 mg BID (43 doses)	250/200 mg BID	28	↓	0.56 (0.48, 0.66)	0.56 (0.49, 0.63)	-
		750/100 mg BID	14	↓	0.54 (0.47, 0.63)	0.64 (0.55, 0.74)	-
		1250/100 mg BID (42 doses)	11	↓	0.48 (0.42, 0.53)	0.65 (0.55, 0.76)	-
Atorvastatin	10 mg (1 dose)	500/200 mg BID (17 doses)	22	↑	8.61 (7.25, 10.21)	9.36 (8.02, 10.94)	5.19 (4.21, 6.40)
Orthohydroxy-atorvastatin			21, 12, 17	↓	0.02 (0.02, 0.03)	0.11 (0.08, 0.17)	0.07 (0.06, 0.08)
Parahydroxy-atorvastatin			13, 22, 1	↓	1.04 (0.87, 1.25)	0.18 (0.14, 0.24)	0.33 (NA)
Clarithromycin	500 mg BID (25 doses)	500/200 mg BID (15 doses)	21	↑	0.95 (0.83, 1.09)	1.19 (1.04, 1.37)	1.68 (1.42, 1.98)
14-OH-clarithromycin			21	↓	0.03 (0.02, 0.04)	0.03 (0.02, 0.04)	0.05 (0.04, 0.07)
Didanosine ^b	200 mg BID, ≥60 kg 125 mg BID, <60 kg (43 doses)	250/200 mg BID	10	↓	0.57 (0.42, 0.79)	0.67 (0.51, 0.88)	-
		750/100 mg BID	8	↔	0.76 (0.49, 1.17)	0.97 (0.64, 1.47)	-
		1250/100 mg BID (42 doses)	9	↔	0.77 (0.47, 1.26)	0.87 (0.47, 1.65)	-
	400 mg (1 dose)	500/100 mg BID (27 doses)	5	↔	0.80 (0.63, 1.02)	0.90 (0.72, 1.11)	1.17 (0.62, 2.20)
Efavirenz ^b	600 mg QD (15 doses)	500/100 mg BID	24	↔	1.09 (0.99, 1.19)	1.04 (0.97, 1.12)	1.02 (0.92, 1.12)
		750/200 mg BID (15 doses)	22	↔	1.12 (0.98, 1.28)	1.00 (0.93, 1.09)	0.94 (0.84, 1.04)
Ethinyl estradiol	0.035 mg (1 dose)	500/100 mg BID	21	↓	0.52 (0.47, 0.57)	0.52 (0.48, 0.56)	-
		750/200 mg BID (21 doses)	13	↓	0.48 (0.42, 0.57)	0.57 (0.54, 0.60)	-
Fluconazole	200 mg (Day 1) then 100 mg QD (6 or 12 doses)	500/200 mg BID (2 or 14 doses)	19	↔	0.97 (0.94, 1.01)	0.99 (0.97, 1.02)	0.98 (0.94, 1.02)
			19	↔	0.94 (0.91, 0.98)	0.92 (0.88, 0.95)	0.89 (0.85, 0.92)
Lopinavir/RTV ^a	400/100 mg BID (27 doses)	500/200 mg BID (28 doses)	21 69	↓ ↓	0.53 (0.40, 0.69) ^d	0.45 (0.32, 0.63) ^d	0.30 (0.17, 0.51) ^d 0.48 (0.40, 0.58) ^e
Loperamide	16 mg (1 dose)	750/200 mg BID (21 doses)	24	↓	0.39 (0.31, 0.48)	0.49 (0.40, 0.61)	-
N-Demethyl-Loperamide			24	↓	0.21 (0.17, 0.25)	0.23 (0.19, 0.27)	

^aHIV+ patients

^bHIV+ patients (TPV/ritonavir 250 mg/200 mg, 750 mg/200 mg and 1250 mg/100 mg) and healthy volunteers (TPV/ritonavir 500 mg/100 mg and 750 mg/200 mg)

^cNormalized sum of parent drug (rifabutin) and active metabolite (25-O-desacetyl-rifabutin)

^dIntensive PK analysis

^eDrug levels obtained at 8-16 hrs post-dose