

[원료약품 및 분량] 이 약 1정 중

(엔테카비르 1 밀리그램)

엔테카비르(별구) 1.06mg (엔테카비르무수물로서 1mg)
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)
첨가제(타르색소) : 청색2호, 적색40호, 황색5호

(엔테카비르 0.5 밀리그램)

엔테카비르(별구) 0.53mg (엔테카비르무수물로서 0.5mg)
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)

[성상] (엔테카비르 1 밀리그램) 분홍색 삼각형 모양의 필름코팅정

(엔테카비르 0.5 밀리그램) 흰색~회백색의 삼각형 모양의 필름코팅정

[효능·효과] 활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아미노전이효소(ALT 또는 AST)의 지속적 상승 또는 조직학적으로 활동성 질환이 확인된 성인(16세 이상)의 만성 B형 간염바이러스 감염의 치료

[용법·용량]

- 이 약은 공복 시 (식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구투여한다.
- 이 약은 1일 1회 엔테카비르로서 0.5mg을 경구투여한다.
- 라이부딘 저항성 환자, 즉, 라이부딘 치료에도 불구하고 B형 간염바이러스의 지속적 증식을 경험하였거나, 라이부딘 저항성 변화가 있는 16세 이상의 환자 : 1일1회 공복시 엔테카비르로서 1mg
- 신부전환자 : 신부전 환자에서는 크레아티닌 청소율이 감소함에 따라 이 약의 경구 소실율은 감소한다. 혈액투석이나 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자에서는 다음과 같이 용량을 조절한다.

크레아티닌 청소율(mL/min)	엔테카비르 용량	라이부딘 저항성 환자에서의 엔테카비르 용량
≥ 50	1일1회 0.5 mg	1일1회 1 mg
30 ~ <50	1일1회 0.25 mg ^a 또는 48시간마다 0.5 mg	1일1회 0.5 mg 또는 48시간마다 1 mg
10 ~ <30	1일1회 0.15 mg ^a 또는 72시간마다 0.5 mg	1일1회 0.3 mg ^a 또는 72시간마다 1 mg
<10, 혈액투석 ^b 또는 CAPD	1일1회 0.05 mg ^a 또는 7일마다 0.5 mg	1일1회 0.1 mg ^a 또는 7일마다 1 mg

^a : 0.5mg보다 적은 용량은 시럽제 사용이 권장된다.

^b : 혈액투석 일에 투여된다면, 혈액투석 과정 후에 이 약을 투여한다.

(신부전 환자에서의 약동학적 특성 : 사용상의 주의사항 중 “8. 신부전환자에 대한 투여 참조”)

[사용상의 주의사항]

- 경고
 - 뉴클레오시드 유사체 단독사용 또는 엔테카비르를 포함한 항레트로바이러스제와 병용했을 때, 치명적인 경우를 포함하여, 유산증 및 지장증에 있는 **중증 간증대**가 보고되었다. 이들 대부분은 여성에서 발생했다. 비만과 지속된 뉴클레오시드 사용이 위험인자들일 수 있다. 간질환에 대한 알려진 위험인자 들을 가진 환자에게 뉴클레오시드 유사제를 투여할 때에는 각별한 주의가 요구된다. 하지만, 알려진 위험인자들을 가지고 있지 않은 환자에게도 보고된 사례가 있었다. 유산증에 보고되었으며, **중증 간대사기능장애**, 다른 심각한 의학적 상태(medical condition) 또는 약물남용과 관련된 것이었다. 간대사기능장애를 가진 환자의 경우 유산증 위험성이 더 높다.
 이 약을 사용한 치료는 유산증이나 명백한 간독성(트랜스아미나제 수치 상승을 간증대와 지장증을 포함)을 나타내는 임상적 발견 또는 임상검사치가 나타나면 일시 중지되어야 한다.
 - 이 약을 비롯한 항B형간염 요법을 중단한 환자에서 B형간염의 **중증 급성악화**가 보고되었다. 항B형간염 요법을 중단한 환자에 대해서는 적어도 수 개월간 임상 및 임상검사상 감기능을 면밀하게 추적 관찰해야 한다. 적절한 경우, 항B형간염 요법을 개시할 수 있다.
 - 이 약은 효과적인 HIV(인테그린결합바이러스)치료를 받고 있지 않는 HIV와 HBV에 함께 감염된 환자들을 대상으로 평가되지 않았다. HIV에 감염되었지만 아직 치료받지 않은 환자에게 만성 B형 감염의 치료로 이 약이 사용된다면 HIV 뉴클레오시드 억제제나 효제제에 대한 저항성을 나타낼 수 있음이 제한된 임상 시험 경험에서 나타났다. 그러므로 고효능 항레트로바이러스 치료법(HAART)으로 함께 치료받고 있지 않은 HIV/HBV 동시 감염 환자에게는 이 약을 사용한 치료가 권장되지 않는다. 이 약을 사용하기 전에 환자들은 HIV 항체 테스트가 필요하다. 이 약은 HIV감염의 치료목적으로 연구되지 않았고 이러한 목적으로 권장되지 않는다.
- 다음 환자에는 투여하지 말 것
 - 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
 - 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - 신부전 : 혈액투석 또는 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50 mL/min이하인 환자에서는 용량조정이 권장된다.
 - 간이식 수여자 : 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같이 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여 받고 있는 간이식 수여자에서 이 약의 요법을 개시하기 전 및 치료 중에 신기능을 주의하여 평가해야 한다.
 - 이 약은 황색화헌셋멜로로 FCF, Sunset Yellow FCF를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여할 것(엔테카비르 1 밀리그램에 한함)
- 이상반응
 - 임상적 이상반응

2년 동안 이 약 0.5mg/day(n=679) 또는 이 약 1mg/day(n=183), 라이부딘(n=858)을 투여한 만성 B형 바이러스 감염 환자 1,720명에 대한 4개의 이중맹검 임상시험을 근거로 하여 이상반응을 평가했다. 치료기간의 중앙값은 A463022 및 A463027 연구에서 이 약 치료환자에 대해 69주였고 라이부딘 치료 환자에 대해 63주였으며, A463026과 A463014 연구에서 이 약 치료 환자에 대해 73주였고 라이부딘 치료 환자에 대해 51주였다. 이들 연구에서 이 약과 라이부딘의 안전성은 유사하였다.

A463038 연구에서 모집된 HIV/HBV 중독감염 환자에 있어서 이 약 1mg(n=51)의 안전성은 24주간의 맹검 치료 및 평균 17주간의 공개요법 (모든 환자가 이 약을 복용) 후, 이상반응 및 임상검사치 상승은 이 약 및 위약 치료군(n=17)과 유사하였고 HIV에 감염되지 않은 환자에서 관찰된 것과 유사하였다(경도/함몰 참조). 이 약 치료환자에 있어서 최소한 이 약과 관련가능성이 있는 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증, 오심이었다. 라이부딘 치료환자에서 가장 일반 적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증이었다. 이들 4개 연구에서 이상반응이나 임상검사치 상승으로 중단한 환자는 이 약에서 1%인데 비해, 라이부딘과 이 약을 비교한 4개의 임상연구에서 치료 중 발생한 중증도~중증 및 적어도 치료와 관련이 있을 것으로 생각되는 임상적 이상반응은 아래 표에 나타났다. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 중증도~중증(Grade 2~4)의 임상적 이상반응^a

분류/이상반응	뉴클레오시드 치료를 받은 경험 없음 ^b	라이부딘 저항성 ^c
	이 약 0.5mg (n=679)	라이부딘 100mg (n=668)
		이 약 1mg (n=183)
		라이부딘 100mg (n=190)
중증도~중증의 이상반응(Grade 2~4) ^d	15%	18%
위장관계		
설사	<1%	0
소화불량	<1%	<1%
오심	<1%	<1%
구토	<1%	<1%
전신		
피로	1%	1%
		3%
신경계		
두통	2%	2%
		4%
어지러움	<1%	<1%
		0
졸음	<1%	<1%
		0
정신신경계		
불면증	<1%	<1%
		0

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - 신부전 : 혈액투석 또는 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50 mL/min이하인 환자에서는 용량조정이 권장된다.
 - 간이식 수여자 : 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같이 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여 받고 있는 간이식 수여자에서 이 약의 요법을 개시하기 전 및 치료 중에 신기능을 주의하여 평가해야 한다.
 - 이 약은 황색화헌셋멜로로 FCF, Sunset Yellow FCF를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여할 것(엔테카비르 1 밀리그램에 한함)
- 이상반응
 - 임상적 이상반응

2년 동안 이 약 0.5mg/day(n=679) 또는 이 약 1mg/day(n=183), 라이부딘(n=858)을 투여한 만성 B형 바이러스 감염 환자 1,720명에 대한 4개의 이중맹검 임상시험을 근거로 하여 이상반응을 평가했다. 치료기간의 중앙값은 A463022 및 A463027 연구에서 이 약 치료환자에 대해 69주였고 라이부딘 치료 환자에 대해 63주였으며, A463026과 A463014 연구에서 이 약 치료 환자에 대해 73주였고 라이부딘 치료 환자에 대해 51주였다. 이들 연구에서 이 약과 라이부딘의 안전성은 유사하였다.

A463038 연구에서 모집된 HIV/HBV 중독감염 환자에 있어서 이 약 1mg(n=51)의 안전성은 24주간의 맹검 치료 및 평균 17주간의 공개요법 (모든 환자가 이 약을 복용) 후, 이상반응 및 임상검사치 상승은 이 약 및 위약 치료군(n=17)과 유사하였고 HIV에 감염되지 않은 환자에서 관찰된 것과 유사하였다(경도/함몰 참조). 이 약 치료환자에 있어서 최소한 이 약과 관련가능성이 있는 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증, 오심이었다. 라이부딘 치료환자에서 가장 일반 적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증이었다. 이들 4개 연구에서 이상반응이나 임상검사치 상승으로 중단한 환자는 이 약에서 1%인데 비해, 라이부딘과 이 약을 비교한 4개의 임상연구에서 치료 중 발생한 중증도~중증 및 적어도 치료와 관련이 있을 것으로 생각되는 임상적 이상반응은 아래 표에 나타났다. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 중증도~중증(Grade 2~4)의 임상적 이상반응^a

분류/이상반응	뉴클레오시드 치료를 받은 경험 없음 ^b	라이부딘 저항성 ^c
	이 약 0.5mg (n=679)	라이부딘 100mg (n=668)
		이 약 1mg (n=183)
		라이부딘 100mg (n=190)
중증도~중증의 이상반응(Grade 2~4) ^d	15%	18%
위장관계		
설사	<1%	0
소화불량	<1%	<1%
오심	<1%	<1%
구토	<1%	<1%
전신		
피로	1%	1%
		3%
신경계		
두통	2%	2%
		4%
어지러움	<1%	<1%
		0
졸음	<1%	<1%
		0
정신신경계		
불면증	<1%	<1%
		0

4. 이상반응

- 임상적 이상반응

2년 동안 이 약 0.5mg/day(n=679) 또는 이 약 1mg/day(n=183), 라이부딘(n=858)을 투여한 만성 B형 바이러스 감염 환자 1,720명에 대한 4개의 이중맹검 임상시험을 근거로 하여 이상반응을 평가했다. 치료기간의 중앙값은 A463022 및 A463027 연구에서 이 약 치료환자에 대해 69주였고 라이부딘 치료 환자에 대해 63주였으며, A463026과 A463014 연구에서 이 약 치료 환자에 대해 73주였고 라이부딘 치료 환자에 대해 51주였다. 이들 연구에서 이 약과 라이부딘의 안전성은 유사하였다.

A463038 연구에서 모집된 HIV/HBV 중독감염 환자에 있어서 이 약 1mg(n=51)의 안전성은 24주간의 맹검 치료 및 평균 17주간의 공개요법 (모든 환자가 이 약을 복용) 후, 이상반응 및 임상검사치 상승은 이 약 및 위약 치료군(n=17)과 유사하였고 HIV에 감염되지 않은 환자에서 관찰된 것과 유사하였다(경도/함몰 참조). 이 약 치료환자에 있어서 최소한 이 약과 관련가능성이 있는 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증, 오심이었다. 라이부딘 치료환자에서 가장 일반 적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증이었다. 이들 4개 연구에서 이상반응이나 임상검사치 상승으로 중단한 환자는 이 약에서 1%인데 비해, 라이부딘과 이 약을 비교한 4개의 임상연구에서 치료 중 발생한 중증도~중증 및 적어도 치료와 관련이 있을 것으로 생각되는 임상적 이상반응은 아래 표에 나타났다. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 중증도~중증(Grade 2~4)의 임상적 이상반응^a

분류/이상반응	뉴클레오시드 치료를 받은 경험 없음 ^b	라이부딘 저항성 ^c
	이 약 0.5mg (n=679)	라이부딘 100mg (n=668)
		이 약 1mg (n=183)
		라이부딘 100mg (n=190)
중증도~중증의 이상반응(Grade 2~4) ^d	15%	18%
위장관계		
설사	<1%	0
소화불량	<1%	<1%
오심	<1%	<1%
구토	<1%	<1%
전신		
피로	1%	1%
		3%
신경계		
두통	2%	2%
		4%
어지러움	<1%	<1%
		0
졸음	<1%	<1%
		0
정신신경계		
불면증	<1%	<1%
		0

분류/이상반응	뉴클레오시드 치료를 받은 경험 없음 ^b	라이부딘 저항성 ^c
	이 약 0.5mg (n=679)	라이부딘 100mg (n=668)
		이 약 1mg (n=183)
		라이부딘 100mg (n=190)
중증도~중증의 이상반응(Grade 2~4) ^d	15%	18%
위장관계		
설사	<1%	0
소화불량	<1%	<1%
오심	<1%	<1%
구토	<1%	<1%
전신		
피로	1%	1%
		3%
신경계		
두통	2%	2%
		4%
어지러움	<1%	<1%
		0
졸음	<1%	<1%
		0
정신신경계		
불면증	<1%	<1%
		0

^a 치료약제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함

^b 임상연구A463-022및 A463-027

^c 임상연구 A463-026 및 라이부딘에 대해 재발성 바이러스감염을 경험한 환자에서 52주 동안 이 약 (0.1, 0.5, 1mg) 제 가지 용량과 라이부딘 100mg 1일 1회 투여에 대한 다국가, 무작위, 이중맹검 제2상 임상연구인 A463-014의 이 약 1mg과 라이부딘 치료 arm을 포함

^d 임상검사치 상승

이 약과 라이부딘을 비교한 4개 임상연구에서 치료 중 보고된 임상검사치 상승의 빈도를 아래 표에 나타냈다.

2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 치료 중 발생한 임상검사치 상승^a

검사	뉴클레오시드 치료를 받은 경험 없음 ^b	라이부딘 저항성 ^c
	이 약 0.5mg n=679	라이부딘 100 mg n=668
		이 약 1mg n=183
		라이부딘 100mg n=190
중증도~중증의 임상검사치 이상(Grade 3~4) ^d	35%	36%
ALT > 10 x ULN 및 >2 x 기저값	2%	4%
ALT > 5.0 x ULN	11%	16%
알부민 < 2.5g/dL	<1%	<1%
총빌리루빈 > 2.5 x ULN	2%	2%
리파제 ≥ 2.1 x ULN	7%	6%
크레아티닌 > 3.0 x ULN	0	0
확인된 크레아티닌증가 ≥ 0.5 mg/dL	1%	1%
고혈당, 절식 > 250mg/dL	2%	1%
당뇨 ^e	4%	4%
혈뇨 ^f	9%	9%
혈소판 < 50,000/mm ³	<1%	<1%

^a알부민(모든 치료군 값(2.5g/dL), 확인된 크레아티닌 증가 ≥ 0.5mg/dL, ALT)10 x ULN 및 >2 x 기저값을 제외하고, 모든 변수에 대해 기저값에서 Grade 3 또는 Grade 4로 악화된 치료군 값

^b 임상연구 A463-022 및 A463-027

^c A463-026 시험 및 라이부딘에 대해 재발성 바이러스혈종의 재발을 경험한 피험자에서 52주까지 제 가지 용량의 이 약 (0.1, 0.5 및 1mg) 1일 1회와 지속적으로 라이부딘 100mg을 1일 1회로 투여하는 제 2상, 다국가, 무작위배정, 이중맹검 시험인 A463-014 시험의 이 약 1 mg과 라이부딘 투여군을 포함.

^d 혈액학 검사, 일반적 화학검사, 신장 및 간기능 검사, 헤지츠소 및 뇨검사를 포함

^e Grade 3 = 3+, large, ≥500 mg/dL ; Grade 4 = 4+, 현저, 중증, 혈뇨 없음

^f ULN = upper limit of normal(정상 상한치)

이들 연구에서, 이 약 치료 환자 중, 치료 중 정상상한치(ULN)의 10배 이상과 기저값보다 2배 이상의 ALT상승은 전반적으로 치료를 계속하여 소실되었다. 이들 대부분의 약효는 ALT상승에 선행하거나 또는 동시에 ≥ 2log10/mL의 바이러스 농도감소와 관련이 있었다. 치료중에는 주기적인 간기능 검사가 권장된다.

3) 치료 중단 후 간염의 악화

간염의 악화 또는 ALT 악화는 ALT가 정상상한치의 10배 초과 및 피험자의 대조값(기저상태의 최소값 또는 투여 종료 시 최종 측정값)의 2배 초과로 정의한다. 투여를 중단한 모든 피험자에 대하여(이유와 상관없이), 다음 표에 각 시험에서 치료중단 후 ALT가 악화된 피험자의 비율을 나타낸다. 이러한 시험들에서, 피험자의 하위군에서 임상시험계획서에 정의된 투여에 대한 반응을 보인 경우에 52주 또는 이후의 투여 중단이 허용되었다. 이 약을 치료받았을 상관없이 중단한 경우에는 치료종지 후 간수치 상승율이 더 높아질 수 있다.

3개 임상연구에서 치료 중단 추적기간 동안 간염의 악화(A463-022, A463-027, A463-026)

	ALT상승 > 10 x ULN 및 > 2 x 대조값인 피험자 ^a	
	이 약	라이부딘
뉴클레오시드 치료를 받은 경험이 없음		
HBeAg-양성	4/174(2%)	13/147(9%)
HBeAg-음성	24/302(8%)	30/270(11%)
라이부딘 저항성	6/52(12%)	0/16

^a 대조값은 기저상태의 최소값 또는 투여종료시의 최종측정값이다. 투여 종료까지의 중앙 시간은 이 약을 투여한 피험자에서는 23주였으며 라이부딘을 투여한 피험자에서는 10주였다.

4) 시판 후 조사 경험

(1) 이 약의 시판 후 조사에서 보고된 이상반응 들은 다음과 같다. 이들 이상반응들은 전체 크기를 알 수 없는 모집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 그 빈도를 확실히 평가하거나 이 약 복용과의 인과관계를 확립하는 것은 가능하지 않다.

- 면역계 부작용 : 아나필락시스양 반응(Anaphylatoid reaction)
- 대사 및 영양장애 : 유산증
- 간담즙성 장애 : 아미노기전이효소 증가
- 피부 및 피부조직 부작용 : 탈모, 발진

(2) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재사용을 위하여 6년동안 3,367명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.57%(255/3,367 명, 380건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 1.60%(54/3,367 명, 67건)로 피로가 0.30%(10/3,367 명, 10건)로 가장 많았으며, 그 다음은 상복부통 0.24%(8/3,367 명, 8건), 가슴쓰림 0.21%(7/3,367 명, 8건), 소화불량 0.18%(6/3,367 명, 6건), 오심 0.12%(4/3,367 명, 4 건) 등의 순으로 나타났다. 또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.27%(9/3,367 명, 19건)로 간신생물 0.15%(5/3,367 명, 5건), 복강내출혈, 복수 각 0.03%(1/3,367 명, 2건), 문맥암 항진 위병증, 복통, 위장관출혈, 담관염, 간신낭종, 비종격폐위, 폐혈종, 눈꺼풀부비질한, 위혈관종, 만성 부비동염 각 0.03%(1/3,367 명, 1건)으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.58%(188/3,367 명, 253건)로 가슴쓰림 0.65%(22/3,367 명, 23건), 감기 0.62%(21/3,367 명, 21건), 상복부통 0.30%(10/3,367 명, 10건), 기침, 간신생물 각 0.24%(8/3,367 명, 8건), 가려움증 0.21%(7/3,367 명, 7건), 가슴통증 0.18%(6/3,367 명, 6건), 빈맥, 복통, 허리통증 각 0.15%(5/3,367 명, 5건), 복부부패강, 쿨롬 각 0.12%(4/3,367 명, 4건) 등의 순으로 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 이 약으로의 치료기+HBV의 상관관계. 혈액으로 인한 전염 위험성을 감소시킨다고 밝혀진 바 없으며, 따라서 적절한주의를 해야 한다는 것을 환자에게 주지시켜야 한다. 그러므로, 적절한 주의가 수반되어야 한다.
- 음식물과 함께 이 약을 투여할 경우 약 18~20% 정도 흡수가 감소되었다. 따라서 공복에 복용하도록 한다.
- 저항성
 - In cell culture : 세포에 기초한 연구에서, 라이부딘-내성 균주에 대한 엔테카비어 표현형 감수성의 8~30 배 저하(reduction)가 발견되었다. 엔테카비어 표현형 감수성에서의 그 이상의 저하(70배)에는 rT184, rS202, 또는 rM250 잔기에서의 추가적 치환과 함께, 또는 HBV 종합효소 내 rI169의 치환유무와 상관없이 이러한 치환들의 조합과 함께 rM204/V 또는 rM240/V와 rL180M의 아마노산 치환이 요구된다.

② 임상적 저항성 :

뉴클레오시드의 투여 경험이 없는(Nucleoside-naïve) 환자 :

뉴클레오시드 투여경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험(A463022, A463027 및 rollover 시험 A463901)에서 96주까지 이 약을 투여 받은 562명의 rM204/V부터의 평가 가능한 검체에서(300 copies/mL 혈청-HBV DNA) 유전자형 평가를 실시하였다. 96주까지, 2명(2/562 = (1%)의 피험자에서 rS202G rM204/V 및 rL180M 치환과 함께 rS202G 아마노산 치환 발생의 증가가 발견되었으며, 이 중 1명은 바이러스 돌파현상(virologic rebound, 최저치에서 ≥ 1log10 이상 증가)을 경험하였다. 또한, rT184, rS202 또는 rM250 치환이 없는 상태에서 엔테카비어에 대한 표현형 감수성을 감소시켜, rM204/V와 rL180M, rL80I, 또는 rV173L 아마노산 치환 발생이 바이러스 돌파현상을 경험한 피험자 3명(3/562 = (1%)에서의 HBV에서 발견되었다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들 중에 75%(202/269)가 마지막 투여시점(96주 까지)에서 HBV DNA 수치가 300 copies/mL 이하를 나타냈다.

96주까지 임상시험에서 정의된 완전 반응(complete response)을 달성하지 못한 HBeAg-양성(n=243) 또는 HBeAg-음성(n=39) 치료 naïve 피험자 들에게는 rollover 시험에서 이 약을 사용한 치료를 지속할 수 있게 제안하였다. HBeAg-양성의 완전 반응은 < 0.7 Meq/mL (약 7 x 10⁶ copies/mL) 혈청 HBV DNA이면서 HBeAg가 소실된 상태이고, HBeAg-음성은 < 0.7 Meq/mL HBV DNA이고 ALT가 정상화된 상태이다. 환자들은 추가적으로 144주까지 엔테카비어 1mg을 1일 1회 투여받았다. 이들 282명의 환자들 중에서 141명의 HBeAg-양성 환자와 8명의 HBeAg-음성 환자에서 장기간의 추적 rollover 연구에 참여하였고 엔테카비어에 대한 내성이 평가되었다. 이 rollover 연구에 참가한 149명의 환자들 중에서 88%(131/149), 92%(137/149), 및 92%(137/149)가 각각 144주, 192주, 및 240주(투여 종료 포함)까지 300 copies/mL 이하의 혈청 HBV DNA값을 보였다. 각각의 대조값 분포대로부터 유전자형 평가가 가능한 분리자들을 비교하였을때 엔테카비어 내성과 관련된 새로운 치환들은 발견되지 않았다. 48, 96, 144, 192, 그리고 240주째에서 rT184, rS202 또는 rM250 엔테카비어 내성 관련 치환들(rM204와 rL180M 치환이 있는 상태)에서의 누적 발현 가능성은 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 및 1.2%를 보였다.

라이부딘-내성 피험자 :

라이부딘-내성 HBV 시험들에서(A463026, A463014, A463015, 및 rollover 시험 A463901) 96주까지 이 약을 투여 받은 190명의 피험자들로 부터의 평가 가능한 검체에 대한 유전자형 평가가 수행되었다. 96주까지, 피험자 22명(22/190=12%)에서의 HBV에서 rM204/V (rL180M이 있거나/없는), rL80V, 또는 rV173L/V 아마노산 치환이 있는 상태에서 rS202, rT184, 또는 rM250 (rI169변화)가 있거나/없는) 내성 관련 아마노산 치환이 나타났으며, 이 중 16명이 바이러스 돌파현상을 경험하였고(최저치에서 ≥ 1log10 이상 증가), 이 중 4명은 <300 copies/mL로 억제되지 않았다. 이러한 4명의 피험자들에서의 HBV는 기저상태에서 엔테카비어 내성 치환을 보였으며 이후 엔테카비어 투여를 변경하였다. 22명의 피험자 외에, 3명의 피험자가 rM204/V와 rL180M, rL80V, 또는 rV173L/M의 발생과 함께 바이러스 돌파현상을 경험하였다. 내성 치환의 발생과 함께 바이러스 돌파현상을 경험한