

전문의약품	
	
	
항바이러스제 엔테크루드정 (엔테카비르)	0.5mg 1.0mg
■ 원료약품 및 구분:1정 중	
엔테크루드정 0.5mg -유효성분 :엔테카비르(별규) ····· 0.53mg(엔테카비르무수물로서0.5mg) -첨가제(동물유래): 무수유당(소,우유) -기타첨가제: 경질무수구산, 규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 소이폴리사카라이드, 스테아르산마그네슘, 시클로덱스트린시럽, 오파드라이핑크(03B2879), 인산수소칼슘 수화물	
엔테크루드정 1.0mg -유효성분 :엔테카비르(별규) ······ 1.06mg(엔테카비르무수물로서1.0mg) -첨가제(동물유래): 무수유당(소, 우유) -첨가제(타르색소): 청색2호, 적색5호, 황색5호 -기타첨가제: 경질무수구산, 규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 소이폴리사카라이드, 스테아르산마그네슘, 시클로덱스트린시럽, 오파드라이핑크(03B640012), 인산수소칼슘수화물	

■성상

엔테크루드정 0.5mg	엔테크루드정 1.0mg
흰색 삼각형 모양의 필름코팅정	분홍색 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 공복시 (식사2시간 후 또는 최소2시간 전) 경구투여한다.
·이 약은 1일 1회 엔테카비르로서0.5mg(시럽제)의 경우 10mL를 경구투여한다.
라이부딘 저항성 환자, 즉, 라이부딘 치료에도 불구하고 B형 간염바이러스의 지속적 증식을 경험하였거나, 라이부딘 저항성 변이가 있는 16세 이상의 환자: 1일1회 공복시 엔테카비르로서 1mg(시럽제)의 경우 20mL)
·신부전환자: 신부전 환자에서는 크레아티닌 청소율이 감소에따라이약의 경우소실률은 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	1일 1회 0.5mg	1일 1회 1mg
30~<50	1일 1회 0.25mg ^a 또는 48시간마다 0.5mg	1일 1회 0.5mg 또는 48시간마다 1mg
10~<30	1일 1회 0.15mg ^a 또는 72시간마다 0.5mg	1일 1회 0.3mg ^a 또는 72시간마다 1mg
<10, 혈액투석 ^a 또는 CAPD	1일 1회 0.05mg ^a 또는 7일마다 0.5mg	1일 1회 0.1mg ^a 또는 7일마다 1mg

a: 0.5mg보다 작은 용량은 시럽제 사용이 권장된다.
b: 혈액투석 일여 투여된다면, 혈액투석 직후 후에 이 약을 투여한다.
(신부전 환자에서의 약동학적 특성: 사용상의 주의사항 중⁸. 신부전환자에 대한 투여절차⁹)

■사용상의 주의사항

1. 경고
1) 뉴클레오시드 유사체 단독사용 또는 엔테카비르를 포함한 항레트로바이러스제와 병용했을 때, 치명적인 경우를 포함하여, 유산증 및 지방축이 있는 중증 간증과다 보고되었다. 이들 대부분은 여성에서 발생했다. 비만과 지속된 뉴클레오시드 사용이 위험인자로일 수 있다. 간질환에 대한 알려진 위험인자들 들을 가진 환자에서 뉴클레오시드 유사체를 투여할 때에는 개별한 주의가 요구된다. 하지만, 알려진 위험인자들을 가지고 있지 않은 환자에서도 보고된 사례가 있었다. 유산증과 보고되었고도, 중증 간증까지 발생하여, 다른 심각한의학적상호(medical condition) 또는 약물-노출과 관련된 것이었다. 간다사기 기능장애를 가진 환자의 경우 유산증 위험성이 더 높다. 이 약을 사용한 치료는 유산증이나 명백한 간독성(트랜스아미나제 수치의 상승)은 간증과다 지방증을 포함을 나타내는 임상적 발현 또는 임상적 징사가 나타나지 않은 일시 증후군이었다.
2) 이 약을 비롯한 항B형간염 요법을 중단한 환자에서 B형간염의 중증 증상을악화해 보고되었다. 항B형간염 요법을 중단한 환자에 대해서는 적어도 수 개월간 임상 및 임상검사상 21%의 증상을 면밀하게 추적 관찰해야 한다. 적절한 경우, 항B형간염요법을 개시할 수 있다.
3) 이 약은 골다공질 HIV(인체면역결핍바이러스)치료를받고있지않는 HIV와HBV에함께감염된환자들을대상으로 평가되지 않았다. HIV에 감염되었지만 아직 치료받지 않은 환자에서만성 B형 간염의 치료로 이 약이 사용된다면 HIV 뉴클레오시드 역전사효소 억제제에 대한 저항성을 나타낼 수 있을지 제한된 임상시험 경험에서 나타났다.
그러므로효능 항레트로바이러스 치료법(HAART)으로 함께 치료받고 있지 않은 HIV/HBV 동시 감염 환자에게는 이 약을 사용한 치료가 권장되지 않는다. 이 약을 사용한 치료가 이 환자를 치료할 HIV 형태테스트가 필요하다. 이 약은 HIV 감염의 치료목적으로 연구되지 않았고 이러한 목적으로 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약이 이 약의 성분에 과민반응이있는 환자
2) 이 약을 함유하고 있고 있으며, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다. (유당·함유 제제에 한함)
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 신부전: 혈액투석 또는 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min 이하인 환자에서는 신중히 투여해야 권장된다.
2) 간이상: 수여자: 싸이클로스포린이나타크롤리무스와 같이 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여 받고 있는 간이상 수여자에서 이 약의 요법을 개시하기 전 및 치료 중에 신기능을 주의하여야 평가해야한다.
3) 이 약은 황색소(산혈색로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. (엔테크루드정1.0mg만 해당)

4. 이상반응

1) 신장에서의 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 간염 환자 1,720명에 대한 4개의 이중맹검 임상시험을 근거로 하여 이상반응을 평가했다. 치료기간의 중앙값은 AA63022 및 AA63027 연구에서 이 약 치료환자에 대해 69주였고 라이부딘 치료 환자에 대해 63주였으며, AA63026과 AA63014 연구에서 이 약 치료 환자에 대해 73주였고 라이부딘 치료 환자에 대해 63주였다. 이들 연구에서 이 약과 라이부딘의 안전성은 유사하였다.
이 약 치료환자에 있어서 최소한 이 약과 관련가능성이 있는 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증, 오심이었다. 라이부딘 치료환자에서 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증이었다. 이들 4개 연구에서 이상 반응이나 임상적 징사 이상으로 중단한 환자는 이 약에서 19%(21례)반해, 라이부딘에서 4%였다.
라이부딘과 이 약을 비교한 4개의 임상연구에서 치료 중 발생한 중등도~중증 및 적어도 치료와 관련이 있을 것으로 생각되는 임상적 이상반응을 아래에 나타냈다.

표 1. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 중등도~중증(Grade 2~4)의 임상적 이상반응^a

분류/이상반응	뉴클레오시드 저해제 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)
중등도~중증의 이상반응 (Grade 2~4) ^a	15%	18%	22%	23%
위장관계				
설사	<1%	0	1%	0
소화불량	<1%	<1%	1%	0
오심	<1%	<1%	<1%	2%
구토	<1%	<1%	<1%	0
전신				

	피로	1%	1%	3%	3%
신경계					
두통	2%	2%	4%	1%	
어지러움	<1%	<1%	0	1%	
졸음	<1%	<1%	0	0	
정신신경계					
불면증	<1%	<1%	0	<1%	

a: 치문약제와 관련가능성이있는 모든 경우를 포함

b: 임상연구 AA63-022 및 AA63-027
c: 임상연구 AA63-026 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 AA63-014의 이 약 1mg과 라이부딘 치료 arm을 포함
2) 임상감사 이상: 이 약과 라이부딘을 비교한 4개 임상연구에서 치료 중 보고된 임상감사치 이상의 빈도를 아래 표에 나타냈다.

표 2. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 치료 중 발생한 임상감사치 이상^a

검사	뉴클레오시드 저해제 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)
중등도 ~ 중증의 임상검사치 이상 (Grade 3 ~ 4) ^d	35%	36%	37%	45%
ALT>10 × ULN 및 >2 × 기준값	2%	4%	2%	11%
ALT>5.0 × ULN	11%	16%	12%	24%
알부민 <2.5g/dL	<1%	<1%	0	2%
총빌리루빈>2.5 × ULN	2%	2%	3%	2%
리파제 ≥ 2.1 × ULN	7%	6%	7%	7%
크레아티닌>3.0 × ULN	0	0	0	0
확인된 크레아티닌 증가 ≥ 0.5mg/dL	1%	1%	2%	1%
고혈당, 혈색>250mg/dL	2%	1%	3%	1%
당뇨 ^e	4%	3%	4%	6%
혈뇨 ^f	9%	10%	9%	6%
혈소판 <50,000/mm ³	<1%	<1%	<1%	<1%

a: 알부민(모든 치료중 값<2.5g/dL), 확인된 크레아티닌 증가 ≥0.5mg/dL, ALT>10×ULN 및 >2×기준값을 제외 하고, 모든 변수에 대해 기준값에서 Grade 3 또는 Grade 4로 악화된 치료중 값
b: 임상연구 AA63-022 및 AA63-027
c: AA63-026 시험 및 라이부딘 투여중 중바이러스혈증의 증상을 경험한 피험자에서 52주까지 세 가지 용량의 이 약 (0.1, 0.5 및 1mg) 1일 1회와 지속적으로 라이부딘 100mg을 1일 1회로 투여하는 제 2상, 다국가, 무작위배정, 이중맹검 시험인 AA63-014 시험의 이 약 1mg과 라이부딘 투여군을 포함.
d: 혈액학적 검사, 일반적인 화학검사, 신장 및 간 기능 검사, 체중요소 및 노검사를 포함
e: Grade 3=3+, large, ≥500 mg/dL; Grade 4=4+, 현저, 중증
f: Grade 3=3+, large, Grade 4=≥4+, 현저, 중증, 혈뇨 없음
ULN=upper limit of normal(정상상한치)

이들 연구에서, 이 약 치료 환자 중, 신장 중 정상상한치(ULN)의 10배 이상과 기준값보다 2배 이상의 ALT 상승은 전반적으로 치료를 계속하여 소실되었다. 이들 대부분의 약화는 ALT 상승에 선행하거나 또는 동시에 ≥2log₁₀ mL의 바이러스 농도감소와 관련이 있었다. 치료중에는 주기적인 간기능 검사ja 권장된다.
3) 치료 중단 후 간염의 악화
간염의 악화 또는 ALT 약화는 ALT가 정상상한치의 10배 초과 및 피험자의 대조값(기저상태의 최소값) 또는 투여 중 첫 최종 측정값의 2배 초과로 정의한다. 투여를 중단한 모든 피험자에 대해(이유와 상관없이), 다음 표에 각 시험에서 치료 중단 후 ALT가 약화된 피험자의 비율을 나타냈다. 이러한 시험에서, 피험자의 하위군에서 임상 시험 계획서에 정의된 투여에 대한 반응을 보인 경우에 52주 또는 이후의 투여 중단이 허용되었다. 이 약을 사용한 치료에 상관없이 중단한 경우에는 치료중후 수 간수치 상승율이 더 높아질 수 있다.

표 3. 3개 임상연구에서 치료 중단 후 초기간 동안 간염의 악화(AA63-022, AA63-027, AA63-026)

	ALT 상승 > 10×ULN 및 > 2×대조값인 피험자 ^a	
	이 약	라이부딘
뉴클레오시드 저해제 치료를 받은 경험 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 최종 측정값이다. 투여 종료까지의 중앙 시간은 이 약을 투여한 피험자에서 23주였으며 라이부딘을 투여한 피험자에서는 10주였다.

4) HIV/ HBV 동시 감염
AA63038 연구에 참여한 HIV/ HBV 동시 감염 피험자들(n=51)에 대하여 24주 동안 수행한 맹검 치료에서 이 약 1mg의 안전성 프로파일과 유효(연구(n=17)의 안전성 프로파일과 유사하였고, 이는 비-HIV(2예)엔테카비르 바이러스간 환자에서 나타난 안전성 프로파일과도 유사하였다.[1. 경고 참조].
5) 간이상수여자
공개라벨이며, 간이상 수 수행한 연구(9. 간부전 환자에 대한 투여 지침에서, 이 약을 투여받은 65명 피험자들에서 나타난 이상반응의 발생빈도와 특징들이 간이식을 받은 환자들에서 예상되는 발생빈도 및 이상반응의 특성, 그리고 이 약의 알려진 안전성 프로파일과 일관성이 있었다.
6) a) 이 피험자에서 임상 시험 경험
임상 시험은 매우 다양한 조건 하에서 실시되었기 때문에, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상 반응률은 다른 약의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없고 실제 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.
2세에서 18세의 소아 환자에서 이 약의 안전성은 만성 HBV 감염이 있는 환자를 대상으로 진행 중인 두 개의 임상시험(2상 약동학 시험(AA63028)과 3상 임상시험(AA63189))에 근거한다. 이 임상시험이 이 약으로 치료받은 소아 지속기간 99주 치료 받은 195명의 HBeAg- 양성 피험자에서의 경험을 반영한다. 이 약으로 치료받은 소아 피험자들에서 관찰된 이상반응은 성인에서 이 약으로 수행한 임상시험에서 관찰된 이상반증과 일관성이 있었다. 소아 피험자의 1% 초에서 보고된 약물 유해 반응은 복통, 발진, 맛의 안 증음(poor palatability)(제품 맛 이상), 오심, 설사, 구토를 포함하였다.
7) 간이상수자 경험

(1) 이 약의 사한 수 조사에서 보고된 이상반응 들은 다음과 같다. 이들 이상반응들은 전체 크기를 알 수 없는 모집 단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 그 빈도를 확실히 평가하거나 이 약 복용과의 인과관계를 확립하는 것은 불가능하지 않다.
① 면역적 부작용: 이. 비. 몰락시스양 반응(Anaphylatoid reaction)
② 대사 및 영양장애: 유산증
③ 간담즙정장애: 아미노기전이효소 증가
④ 피부 및 피하조직 부작용: 발모, 발진

(2) 국내 신 후 소아 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,367명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사와 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 75.7%/255/3,367명, 3802건로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 유해사례 발현율은 1.60%/54/3,367명, 67건로 피로가 0.30%(10/3,367명, 8건), 가심 0.2% 가심 많았고, 그 다음은 상복부통 0.24%(8/3,367명, 8건), 가슴쓰림 0.21%(7/3,367명, 8건), 소화불량 0.18%(6/3,367명, 6건), 오심 0.12%(4/3,367명, 4건) 등의 순으로 나타났다. 또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.27%(9/3,367명, 19건)로 간신생물 0.15%(5/3,367명, 5건), 복강내출혈, 복수 각 0.03%(1/3,367명, 2건), 문맥암 항진 위염증, 복통, 위장관출혈, 담낭염, 간성뇌증, 소화관출혈, 복수 각 0.03%(1/3,367명, 2건), 문맥암 항진 위염증, 복통, 위장관출혈, 담낭염, 간성뇌증,

비종결편위, 패혈증, 눈꺼풀피부질환, 위열감증, 만성 부비염염 각 0.03%(1/3,367명, 1건)으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.58%(188/3,367명, 253건)로 가슴쓰림 0.65%(22/3,367명, 23건), 감기 0.62%(21/3,367명, 21건), 상복부통 0.30%(10/3,367명, 10건), 기침, 간신생물 각 0.24%(8/3,367명, 8건), 가려움증 0.21%(7/3,367명, 7건), 가슴통증 0.18%(6/3,367명, 6건), 변비, 복통, 허리통증 각 0.15%(5/3,367명, 5건), 복부불쾌감, 콧물 각 0.12%(4/3,367명, 4건) 등의 순으로 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약으로의 치료 HBeV의 성과에나 혈액으로 인한 전염 위험성을 감소시킨다고 밝혀진 바 없으며, 따라서 적절한 하계주의를 해야 한다는 것을 환자에게 주시시켜야 한다. 그러므로 적절한 주의가 수반되어야 한다.
2) 음식물과 함께 이 약을 투여할 경우 약 18~20% 정도 흡수가 감소되었다. 따라서 공복에 복용하도록 한다.
3) 저항성
① In cell culture: 세포에 기초한 연구에서, 라이부딘- 내성 균주에 대한 엔테카비르 표현형 감소율은 8~30 배 저하(reduction)가 발견되었다. 엔테카비르 표현형 감소성에서의 이 약의 저하(70배)에는 rtT184, rtS202, 또는 rtM250 잔기에서의 추가적 저항과 함께, 또는 HBeV 종합효소 내 rtL169의 치환유무와 상관없이 이러한 치환들의 조합과 함께 rtM204/V 또는 rtM240/V과 rtL180M의 아미노산 치환이 요구된다.
② 임상적 저항성:

• 뉴클레오시드의 투여 경험치 얻는(Nucleoside-naïve)피험자: 뉴클레오시드 투여 경험치 얻는 환자를 대상으로 한 임상시험(AA63022, AA63027 및 rollover 시험 AA63901)에서 96주까지 이 약을 투여 받은 962명의 피험자로부터의 평가 가능한 검체에서(=300 copies/mL 혈청HBeV/ DNA) 유전자형 평가를 실시하였다. 96주 까지, 2명(2/562 =<1%)의 피험자에서 rtS202c, rtM204/V, rtL180M 치환과 함께 rtS202G 아미노산 치환 발현의 증가가 발견되었으며, 이 중 1명은 바이러스 돌파현상(virologic rebound, 최저치에서 ≥1log10 이상 증가)을 경험하였다. 또한, rtT184, rtS202 또는 rtM250 치환이 없는 상태에나 엔테카비르에 대한 표현형 감소성률 감소사기에는, rtM204/V와 rtL180M, rtL80I 또는 rtV173/L 아미노산 치환 발현이 바이러스 돌파현상을 경험한 피험자 3명(3/562 =<1%)에서와 HBeV에서 발견었다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들 중에 75%(202/269)가 마지막 투여시점(96주 까지)에서 HBeV/DNA 수치가 300copies/mL 이하를 나타냈다.

96주까지 임상시험에서 정의된 완전 반응(complete response)을 달성하지 못한 HBeAg- 양성(n=243) 또는 HBeAg- 음성(n=39) 치료 naïve 피험자들에게는 rollover 시험에서 이 약을 사용한 치료를 지속할 수 있게 제안 되었다. HBeAg- 양성인 환인 반응은 <0.7 MEq/mL(약 7×10⁵ copies/mL) 혈청 HBeV/DNA로서 HBeAg가 소실된 상태이고, HBeAg- 음성은 <0.7 MEq/mL HBeV/DNA이고 ALT가 정상범위 상태이다. 환자들을 추가적으로 144주까지 엔테카비르 1mg을 1일 1회 투여받았다. 이들 282명의 환자들 중에서 141명의 HBeAg- 양성 환자와 89명의 HBeAg- 음성 환자들(합계 231건)의 추가 rollover 연구에 참여하였고 엔테카비르에 대해 HBeAg 평가 받았다. 이 rollover 연구에 참가한 149명의 환자들 중에서 88%(131/149), 92%(137/149), 및 92%(137/149)가 각각 144주, 192주, 및 240주(또는 종료 포괄)째까지 300copies/mL 이하의 혈청 HBeV/DNA값을 보였다. 각각의 대조값 분리를로부터 유전자형 평가가 가능한 분리주들을 비교하였을때 엔테카비르 내성과 관련된 새로운 치환들은 발견되지 않았다. 48, 96, 144, 192, 그리고 240주째에 rtT184, rtS202 또는 rtM250 엔테카비르 내성 관련 치환들(rtM204와 rtL180M 치환이 있는 상태에서의)의 누적 발현 가능성은 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 및 1.2%를 보였다.

• 국내 임상: 내성 피험자: 라이부딘- 내성 HBV 시범들에서(AA63026, AA63014, AA63015, 및 rollover 시험 AA63901) 96주까지 이 약을 투여 받은 190명의 피험자로부터의 평가 가능한 검체에 대한 유전자형 평가가 수행되었다. 96주까지, 피험자 22명(22/190 =12%)에서의 HBeV에서 rtM204/V (rtL180M이 있거나/없는), rtL80I, 또는 rtV173/L 아미노산 치환이 있는 상태에나 rtS202, rtT184, 또는 rtM250 (rtL169변형과 있거나/없는) 내성 관련 아미노산 치환이 나타났다; 이 중 16명이 바이러스 돌파현상을 경험하였고(최저치에서 ≥1log₁₀ 이상 증가); 이들 48명은 <300 copies/mL로 억제되지 않았다. 이러한 48명의 피험자들에서의 HBeV는 기저상태에서 엔테카비르 내성 치환을 보였으며 이후 엔테카비르 투여를 받았었다. 22명의 피험자 외에, 3명의 피험자가 rtM204/V와 rtL180M, rtL80V, 또는 rtV173/L에서의 발현과 함께 바이러스 돌파현상을 경험하였다. 내성 치환의 발현과 함께 바이러스 돌파현상을 경험한 피험자로부터의 분리주에 대해(n=19), 대조값으로부터의 엔테카비르 EC₅₀의 중앙 배수 변화 (fold change)은 기저상태에서 19배 및 바이러스 돌파현상에서 106배였다. 48주 이상 치료를 지속한 환자 들은 투여 종료(96주까지)에 40%(31/77)가 300copies/mL 이하의 HBeV/DNA 수치를 보였다. 96주까지 이 임상시험에서 정의한 완전반응을 보이지 못한 라이부딘- 내성 환자들(n=157)에는 엔테카비르 치료를 계속할 수 있게 제안되었다. 환자들은 144주째까지 엔테카비르 1mg을 1일 1회 투여받았다. 이들 환자들 중에서 80명 환자들은 장기간 추적 연구에 참여하였고 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었다. 144주, 192주, 240주(투여종료를 포괄)까지 34%(27/80), 35%(28/80), 그리고 36%(29/80)가 각각 300copies/mL 이하의 HBeV/DNA 수치를 보였다. 그리고 이들 중 4명은 rtT184, rtS202 또는 rtM250에서 엔테카비르 내성관련 치환들을 나타냈고 1명은 기저치에서 rtT184S 치환을 나타냈다. 기저치에서 rtA181 치환을 나타낸 HBV를 가진 7명의 환자들 중에서는 2명은 기저치에서 rtT184, rtS202 또는 rtM250 치환을 나타냈고 다른 2명 엔테카비르 치료 중에 이들 치환을 나타냈다.

• 고자 내성: HBV 뉴클레오시드 유사체들 간에 고자 내성이 관찰되었다. 세포기반 분석에 의하면, 엔테카비르는 라이부딘과 델타부딘 저항성 rtM204/V±rtL180M 치환을 가진 HBeV에서 약정 HBeV (wild- type HBeV)에 비교하여 HBeV/DNA 발현의 저해 정도가 8~30배 낮았다. rtL180M, rtL80M, 또는 rtV173/L 이 있거나 없는 rtM204/V 치환들은 라이부딘과 델타부딘 저항성과 관련이 있으며, 엔테카비르에 대해 표현형 민감도(phenotypic susceptibility)를 감소 감소시켰다. 여러포비드 저항성과 관련된 rtM267 또는 rtA181 치환이 encoding된 재조합 HBV는 세포 기반 시험에서 엔테카비르에 대한 감소성이 없었다(각각 0.3-와 1.1-1.1 배만). 여러포비드 저항성 관련 치환을 가진 HBV(HV harboring adenofovir resistance associated substitutions)에 대한 엔테카비르의 효능은 임상 연구에서 정립되지 않았다. 엔테카비르 요법에 실패한 라이부딘 불응성 피험자들에서 분리된 HBV는 아데포비르에 대한 반응성이 있었으나, 라이부딘에 대한 저항성을 유지하였다.

4) 약동학적 특성

① 흡수: 건강한 피험자에서 엔테카비르는 신속하게 흡수되어 0.5~1.5시간에 최대 혈장농도에 도달하였다. 6~10 일간 1일 1회 투여한 후 약 2개의 약점을 보이며 혈장농도가 도달하였다. 표준 고 지방식이나 경장식과 함께 엔테카비르 0.5mg을 경구투여 한 결과, 약기간 흡수시간, C_{max}의 감소(44 ~ 46%), AUC의 감소(18 ~20%)를 보였다.
② 분포: 엔테카비르의 추정 분포용량은 전신 수반량을 초과하였으며, 이는 조직으로의 침투성이 우수하다는 것을 의미한다. in vitro에서 사람의 혈장단백에 대한 결합효율은 약 13%였다.
③ 대사 및 배설: 엔테카비르는 CYP450 효소계의 기전이아. 자체적 유도제아아니. 최고 농도에 도달할 경우, 엔테카비르의 혈장농도는 최종 배설반감기가 약 128~149시간으로 비- exponentially 감소하였다. 관찰된 약물의 누적누적률은 1일 1회 투여에서 제로, 약 24시간은 유효 농도-부작용을 의미하였다. 엔테카비르는 주로 신장을으로 배설되지만, 신장기능은 유효 농도-부작용과 무관하게 360 ~471mL/min/로서 사구체여과 및 중쇄 분포 분비 과정을 거친다.

5) 만성 B형 간염 환자에서 이 약의 적정 치료기간 및 치료와 간경변 및 간세포염암과 같은 결과과의 상관관계는 알려지지 않았다.

6. 상호작용

1) 이 약은 신장으로 주로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적인 세뇨관분비에 경쟁적인 약물과의 병용 투여는 이들 약물의 혈청 농도를 상승시킬 수 있다. 라이부딘, 여러포비드 이 페피실 및 푸마르산 테노포비드 디아프록실과 병용에서 유의한약물 상호작용을 초래하지 않는다. 신장으로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 병용투여에 대한 영향을 평가 하지는 않았다. 엔테카비르는 이들 약물과 병용 투여할때에는 이상반응에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 한다.
2) In vitro 및 in vivo 연구로 이 약의 대사를 평가하기 위해 인산염과 비- exponentially 감소하였다. 관찰된 약물의 누적누적률은 1일 1회 투여에서 제로, 약 24시간은 유효 농도-부작용을 의미하였다. 이 약의 약동학적 특성은 CYP450 시스템에 의해 대사되지만, 신장 저해 또는 유도하는 약물과의 병용에 영향을 받지않는다. 이와 같이, 기기의 CYP 기질의 약동학적특성은 이 약의 병용에 영향을 받지않을 것이다.
3) 안정성용량의 싸이클로스포린(n=5)나타크롤리무스(n=4)치료를 받고 있는 HBV- 감염된 간이상 수여자에서이서 소규모의 예비연구에서, 이 약의 노출량은 정상 신기능을 가진 건강한 피험자에 대한 노출량의 4배였다. 변화된 신장 기능이 이들 피험자들에서 엔테카비르의 노출을 증가시켰다. 이 약과 싸이클로스포린이나 타크롤리무스의 약동학적 상호작용 가능성이 대해서는 구체적인 평가되지 않았다. 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같이 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여 받았거나 투여 중인 간이상 수자에게 이 약을 투여하기 전이나 투여중에는 신기능 수치를 주의하여 관찰해야 한다.

7. 임부 및 수유부, 소아 및 청소년, 노인환자에 대한 투여

1) 임부(Pregnancy Category C): 임신부에 대한 적절한 잘 진행된 연구는 없었다. 이 약은 임신 중에는 유익성이 없다. 태반 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 할 것으로 보이며 태반 연구에 대해 유익에나 HBeV의 전염에 대한 이 약의 영향에 대한 데이터는 없다. 따라서, 산생아의 HBV 감염을 방지하기 위해 적절하게 조정해야 한다.

2) 수유부: 이 약이 사람의 유즙으로 분비되는지는 알려지지 않다. 하지만, 이 약의 추정분배 계트의 유즙으로 분비된다. 많은 약물들이 사람의 유즙으로 분비가 되고 수유 중인 영아에게 유익하거나 유해하거나 병용 때때로, 수유부의 B형간염 치료 중단과 수유의 이익 등의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약의 투약을 중지하여야한다.

3) 아: 이 약은 HBeAg- 양성인 만성 HBV에 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상소아 소아 피험자들에게 대상으로 한 두 개의 임상시험에서 연구되었다. 뉴클레오시드 저해제 치료 경험 없고 라이부딘 치료받은 적 없는 HBeAg- 양성 인 만성 HBV 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상의 소아 피험자에서 0.015mg/kg(최대 0.5mg 1일 1회) 또는 0.03mg/kg(최대 1mg 1일1회)로 각각 투여받은 임상시험 AA630308에서 이 약의 노출이 연구되었다. 무작위배정, 위약 대조. 치료 시험인 임상시험 AA63189에서 치료 경험이 없는 소아 피험자에서 선택된 용량의 안전성과 유소성이 확인되었다(호흡증과, 용혈용량, 4 이상반응의 6.5 소아 피험자에서 임상시험 경험참조). 이 약의 유효성과 안전성은 2세 미만의 환자에서는 확립되지 않았다. 이 경험 그룹에서는 HBV의 치료가 거의 요구되지 않으므로 이 연령 그룹에서 이 약의 사용은 연구되지 않았다.

소아이상 분석은 두 개의 진행 중인 임상시험(AA63028과 AA63189)에서 HBeAg- 양성인 만성 B형간염 바이러스에 감염된 뉴클레오시드 치료를 받은 적이 있는 소아 환자로부터 얻은 자료를 기반으로 한다. 두 임상시험은 1년 시점에서 치료받고 관찰된 183명의 환자와 2년 시점에서 치료받고 관찰된 180명의 환자에서의 내성 자료를 제공한다. 96주 동안 바이러스 돌파현상(wirebreakthrough)이 있었거나, 48주나 96주에서 HBeV DNA가 >30 IU/mL이었던 평가가능한 피험자들(전체 시험 인자)에 대해 유전자형 평가를 실시했다. 2년 시점에서 2명의 환자에게

엔테카비르에 대한 유전자적 내성이 발견되었다(2년 시점 내성 누적발생률 1.1%).

4) 고령자: 건강한 청년 및 노인 자들에게 1mg을 단회 투여하여 이 약의 약동학적 특성에 대한 영향을 평가 하였다. 청년 피험자에 비해 노인 피험자에서 이 약의 AUC가 29.3% 더 컸다. 청년과 노인 피험자 2명의 노출량의 차이는 거의 신기능의 차이로 인한 것으로 보였다. 이 약의 임상연구에는 충분한 수의 65세 이상 피험자가 참여하지 않아서, 청년 피험자와 다르게 반응하지는 확인할 수 없다. 이 약은 상당량이 신장으로 배설되므로, 이 약에 대한 유독한 반응의 위험성이