

對HIV的抗病毒活性

藉由數種不同的細胞與檢驗條件，廣泛分析entecavir對來自實驗室或临床上第一型HBV(HIV-1)分離株之抑制活性，所得到的EC₅₀值介在0.026到>10 μM之間；檢測中使用的病毒量減低，會觀察到較低的EC₅₀值。在細胞培養中發現，在微莫耳濃度的條件下對具M184I取代之HIV反轉錄酶有抑制效果的entecavir，高濃度時仍保有其抑制力。entecavir對具M184V取代的HIV變異株不具敏感性。

抗藥性

細胞培養

以細胞為基礎的檢測顯示，lamivudine 抗藥性病毒株對entecavir 的表現感受性降低了8-30 倍。Entecavir 表現感受性進一步的降低(≈70 倍)需要HBV 反轉錄酶有原發性lamivudine 抗藥性胺基酸取代(rtM204I/V含或不含rtL180M)，另外還需要在rtT184、rtS202 或rtM250 殘基有取代，或聯合這些取代伴有或未伴有rtI169 取代。

臨床試驗

未曾接受核苷治療的患者：於未曾接受核苷治療的562 名以entecavir治療96 週的受試者中，針對其可評估的樣本(>300 copies/毫升血清HBV DNA)進行基因型評估。在第96 週時，在2 名受試者(2/562 = <1%)的HBV 中證實出現rtS202G 加上rtM204V 和rtL180M 胺基酸取代，其中1 名出現病毒性反彈(病毒量從最低點增加≥1 個對數)。此外，在3 名(3/562 = <1%)出現病毒性反彈的受試者中，在其HBV 出現rtM204I/V 和rtL180M、rtL80I 或rtV173L 胺基酸取代(在rtT184、rtS202 或rtM250 未出現改變的情況下，造成對entecavir 表現敏感性下降)。對於持續治療超過48 週的受試者，有75% (202/269)在治療結束時(長達96 週)的HBV DNA <300 copies/mL。

在長期追蹤試驗中，對之前96 週內未達試驗定義之完全反應的HBeAg 陽性(n=243)及陰性(n=39)初次接受治療的受試者，提供持續性的entecavir 治療。HBeAg 陽性的完全反應指的是血清B 型肝炎病毒DNA <0.7 MEq/mL (約7 x 10⁶ copies/mL)與HBeAg 消失；而HBeAg 陰性的完全反應指的是B 型肝炎病毒DNA<0.7 MEq/mL 與ALT 轉為正常。受試者每天接受1 毫克entecavir 一次，長達144週。在這282 位受試者中，共有141 位HBeAg 陽性與8 位HBeAg 陰性受試者進入長期追蹤試驗，並接受entecavir 抗藥性的評估。在這149 位進入長期追蹤試驗的受試者中，在144 週、192週、與240週時，分別有88% (131/149)、92% (137/149)與92% (137/149)之受試者的血清HBV DNA <300 copies/mL。比較可評估之分離株與其個別之基期分離株的基因型，並未找到與基因取代有關的新興entecavir 抗藥性。在48、96、144、192與240週，出現rtT184、rtS202或rtM250 之entecavir 抗藥性相關取代的累積百分比(在出現rtM204V 與rtL180M 取代下)，分別為0.2%、0.5%、1.2%、1.2%與1.2%。

Lamivudine 治療無效的患者：在Lamivudine 治療無效的HBV(AI463026、AI463014、AI463015 及重複試驗AI463901)中，針對以entecavir 治療96 週的190 名受試者可評估的樣本進行基因型評估。在第96 週，rtM204I/V 和rtL180M、rtL80V 或rtV173L/M 胺基酸取代且與rtS202、rtT184或rtM250，含或不含rtI169變化取代相關的抗藥性出現於22名受試者的HBV(22/190=12%)，其中16名出現病毒性反彈(病毒量從最低點增加≥1個對數)，4名從未達到<300 copies/毫升。其中4 名受試者的HBV在基期時具有entecavir 抗藥性的取代而必須在entecavir 治療上作進一步變更。除了這22 名受試者外，3 名受試者在rtM204I/V 和rtL180M、rtL80V 或rtV173L/M 出現的同時出現病毒性反彈。將出現抗藥性取代(n=19)且發生病毒性反彈的受試者分離，這些entecavir EC₅₀ 相較於參考值的改變幅度中位數分別為基期的19 倍及發生病毒性反彈時的106 倍。對於持續治療超過48 週的受試者，有40% (31/77)在治療結束時(長達96 週)的HBV DNA <300 copies/mL。

對lamivudine 治療無效且在96 週未達試驗定義之完全反應的受試者(n=157)，提供持續性的entecavir 治療。受試者每天接受1 毫克Entecavir 一次，長達144 週。在這些受試者中，共有80 位受試者進入長期追蹤試驗，並接受entecavir 抗藥性的評估。在144 週、192 週與240週(包括治療結束)，分別有34% (27/80)、35% (28/80)與36% (29/80)的B 型肝炎病毒DNA < 300 copies/mL。在48、96、144、192 週，出現rtT184、rtS202或rtM250 之entecavir 抗藥性相關取代物的累積百分比(出現rtM204I/V含或不含rtL180M 取代)分別為6.2%、15%、36.3%、46.6%51.5%。在使用entecavir 時，6 位受試者的B 型肝炎病毒出現rtA181C/G/S/T胺基酸取代物，且其中4 位在rtT184、rtS202 或rtM250 出現與entecavir 抗藥性有關的取代，且1位在基期曾出現rtI84S 取代。在基期時之B 型肝炎病毒出現rtA181 取代的7 位受試者中，有2位在基期時，亦於rtT184、rtS202 或rtM250 出現取代，且另外有2 位是在使用entecavir 治療時，出現這些取代。

交叉抗藥性

曾在 HBV 核苷類似物之間觀察到交叉抗藥性。以細胞為基礎的檢測顯示，entecavir 抑制有lamivudine 抗藥性突變rtM204V/I 含或不含rtL180M之HBV 複製的作用比抑制野生型病毒複製的作用弱至 30 倍。與lamivudine 和helbivudine 抗藥性相關的rtM204I/V 含或不含rtL180M、rtL80I/V 或rtV173L、同樣造成對entecavir 表現敏感性下降。在臨床試驗中尚未證實entecavir 在對抗帶有adefovir 抗藥性相關的HBV 取代的療效。從lamivudine 治療無效，用entecavir 治療也失敗之患者得到的HBV分離株在體外對adefovir 有感受性，但對lamivudine 仍有抗藥性。出現與adefovir 抗藥性相關取代之重組HBV 基因體，不論是在rtN236T 或rtA181V。在細胞培養中對entecavir 敏感度分別有0.3和1.1 倍的改變。

13 非臨床毒理學(依文獻記載)

• **13.1 致癌性及致突變性**

對小鼠和大鼠進行 entecavir 的長期口服致癌性試驗，entecavir 的暴露量高達人體使用最高劑量1mg/日之暴露量的42倍(小鼠)和35 倍(大鼠)。在小鼠和大鼠實驗中，entecavir 的致癌性結果是陽性。

在小鼠、雄小鼠和雌小鼠在暴露量相當於人體暴露量的3 倍和40 倍時，肺腺瘤的發生率增加。雄小鼠和雌小鼠在暴露量相當於人體暴露量的40 倍時，肺癌的發生率增加。雄小鼠在暴露量相當於人體暴露量的3 倍，雌小鼠的暴露量相當於人體暴露量的40 倍時，肺腺瘤和肺癌的複合發生率增加。在肺部腫瘤發生之前，肺細胞會先增生，這種現象在接受entecavir 的大鼠、狗或猴子身上並未見到，證實在小鼠觀察到的肺腫瘤可能是物種特異性事件這個結論。雄小鼠在暴露量相當於人體暴露量的42 倍時，肝細胞癌的發生率增加，肝腺瘤和肝癌的複合發生率也會增加。雌小鼠在暴露量相當於人體暴露量的40 倍時，血管腫瘤(卵巢和子宮的血管瘤，以及脾臟的血管肉瘤)的發生率增加。在大鼠，雌大鼠在暴露量相當於人體暴露量的24 倍時，肝細胞腺瘤的發生率增加；腺瘤和癌瘤的複合發生率也會增加。雄大鼠和雌大鼠在暴露量相當於人體暴露量的35 倍和24 倍時，會誘發腦神經膠質瘤。雌大鼠在暴露量相當於人體暴露的4 倍時，會發生皮膚纖維瘤。

這些啮齒類動物致癌性研究的觀察結果能否預測人體反應仍未知。

Entecavir 在人類淋巴細胞培養中會導致染色體斷裂。Entecavir 在用沙門氏桿菌(S. typhimurium)和大腸桿菌(E. coli)菌株，伴有或沒有代謝性活化所做的Ames 氏細菌逆突變測試、哺乳動物細胞基因突變測試及黃金鼠(Syrian hamster)胚胎細胞轉型測試這三種體外測試中都沒有致突變性。Entecavir 在大鼠口服微核試驗和口服DNA 修復試驗中也是陰性。在長達4 週的entecavir 生殖毒性試驗中，給予動物的劑量高達30 mg/kg，其全身暴露量高於人體最高建議劑量(1 mg/day)90倍的血公鼠與母鼠中，並未觀察到影響生殖力的證據。在齧齒目動物與狗毒性試驗中，在達到或超過人體暴露量35 倍時，可觀察到睪丸細精管的退化。猴子則沒有明顯的睪丸變化。

14 臨床試驗(依文獻記載)

Entecavir的安全性與療效曾在三個第三期活性對照臨床試驗進行評估[請見臨床研究(14.1和14.2)]。這些臨床試驗包含1633 名16 歲以上有B 型肝炎病毒複製跡象(用bDNA 雜交法或PCR 法可檢測到血清HBV DNA)的慢性B 型肝炎患者(血清HBsAg 陽性至少六個月)。受試者的ALT 值持續大於或等於正常值上限(ULN)的1.3 倍，而且肝組織切片有慢性發炎，符合慢性病毒性肝炎的診斷。另一個針對191 位感染HBV且肝臟功能代償不全的肝病受試者的試驗以及一個針對68 位合併感染HBV與HIV受試者的試驗亦進行entecavir的安全性與療效評估[請見臨床研究(14.1)]

• **14.1 第48 週時的結果**

未曾接受核苷治療、肝臟尚具代償能力的肝病患者

HBeAg 陽性：AI463022 試驗是一個多國、隨機、雙盲臨床試驗，針對709 名(715 人被隨機分組)未曾接受核苷治療、肝臟尚具代償能力、血中可檢測到HBeAg 的慢性B 型肝炎患者，比較entecavir 0.5mg 每日一次和lamivudine 100 mg 每日一次治療52週的療效。患者的平均年齡為35 歲，75%是男性，57%是亞洲人，40%是白種人，13%以前接受過α 干擾素治療。患者在基線Knodell 壞死發炎指數的平均值為7.8，以Roche COBAS Amplicor® PCR 檢測法測得血清HBV DNA 的平均值為9.66 log₁₀ copies/mL，血清ALT值的平均值為143 U/L。在89%患者收集到成對且適當的肝組織切片樣本。

HBeAg 陰性(抗HBe-陽性)/HBV DNA -陽性：AI463027 試驗是一個多國、隨機、雙盲臨床試驗，在638 名(648 人被隨機分組)未曾接受核苷治療、HBeAg 陰性(HBeAb 陽性)、肝臟尚具代償能力、慢性B 型肝炎病毒受試者中，比較entecavir 0.5mg 每日一次和lamivudine 100 mg 每日一次治療52 週的效果。患者的平均年齡為44 歲，76%是男性，39%是亞洲人，58%是白種人，13%以前接受過α 干擾素治療。患者在基線Knodell 壞死發炎指數的平均值為7.8，以Roche COBAS Amplicor® PCR 檢測法測得血清HBV DNA 的平均值為7.58 log₁₀ copies/mL，血清ALT 值的平均值為142 U/L。在88%患者收集到成對且適當的肝組織切片樣本。

在AI463022 和AI463027 臨床試驗中，在肝臟組織學的改善(定義為第48 週時Knodell 壞死發炎指數降低≥ 2 分，Knodell 纖維化指數未惡化)這個主要療效指標方面，並在病毒量降低和ALT 值正常化的次要療效測量值方面，entecavir 的效果都比lamivudine 好。組織學的改善和Ishak 纖維化計分的變化列於表6。某些病毒學、生化及血清學結果測量值列於表7。

表6：AI463022 與AI463027 試驗中未曾接受核苷治療的患者第48 週時組織學的改善和Ishak 纖維化計分的變化				
	AI463022 試驗(HBeAg 陽性)		AI463027 試驗(HBeAg 陰性)	
	Entecavir	Lamivudine	Entecavir	Lamivudine
改善 ^a	72%	62%	70%	61%
無改善	21%	24%	19%	26%
Ishak 纖維化計分				
改善	39%	35%	36%	38%
無變化	46%	40%	41%	34%
惡化 ^c	8%	10%	12%	15%
漏失第 48 週組織切片	7%	14%	10%	13%

^a 有可評估的基線組織學的患者(基線Knodell 壞死指數≥ 2)

^b Knodell 壞死發炎指數比基線值降低≥ 2 分，而且Knodell 纖維化計分未惡化。

^c 以Ishak 纖維化計分來說，改善=比基線值降低≥ 1 分，惡化=比基線值升高≥ 1 分。

表7：AI463022 與AI463027 試驗中，未曾接受核苷治療的患者第48 週的病毒學、生化及血清學指標				
	AI463022 試驗(HBeAg 陽性)		AI463027 試驗(HBeAg 陰性)	
	Entecavir	Lamivudine	Entecavir	Lamivudine
B型肝炎病毒去氧核糖核酸(HBV DNA) ^a				
檢測不到的比例(<300 copies/mL)	67%	36%	90%	72%
從基線值變化的平均值(log ₁₀ copies/mL)	-6.86	-5.39	-5.04	-4.53
ALT 值正常化(≤ 1 x ULN)	68%	60%	78%	71%
HBeAg 血清轉陰	21%	18%	NA	NA

^aRoche COBAS Amplicor PCR 檢測法(LLQ = 300 copies/mL)。

組織學改善與基線 HBV DNA 或 ALT 值無關。

Lamivudine 治療無效且肝臟尚具代償能力的肝病受試者

AI463026 試驗是一個多國、隨機、雙盲entecavir臨床試驗，以286 名(293 人被隨機分組)lamivudine 治療無效且肝臟尚具代償能力的慢性B 型肝炎病毒受試者為對象。接受lamivudine 的患者進入研究時，或者改用entecavir 1 mg 每日一次(既無清除期，亦無重疊期)，或者繼續接受lamivudine 100 mg 每日一次治療52 週。患者的平均年齡為39 歲，76%是男性，37%是亞洲人，62%是白種人，52%以前接受過α 干擾素治療。先期lamivudine 治療期的平均值是2.7 年，研究性線性探針檢測(line probe assay)顯示，85% 的患者在基線已有lamivudine 抗藥性突變。患者在基線Knodell 壞死發炎指數的平均值為6.5，以Roche COBAS Amplicor® PCR 檢測法測得血清HBV DNA 的平均值為9.36 log₁₀ copies/mL，血清ALT 值的平均值為128 U/L。在87% 患者收集到成對且適當的肝組織切片樣本。

在肝臟組織學改善的共同主要指標(用第48 週的Knodell 指數)方面，entecavir 的療效比lamivudine 好。這些結果和Ishak 纖維化計分的變化列於表8。某些病毒學、生化及血清學指標列於表9。

表8：AI463026 試驗中，Lamivudine 治療無效的患者第48 週的組織學改善和Ishak 纖維化計分變化		
	Entecavir	Lamivudine
改善 ^a	55%	28%
無改善	34%	57%
Ishak 纖維化計分		
改善	34%	16%
無變化	44%	42%
惡化 ^c	11%	26%
漏失第48 週組織切片	11%	16%

^a 有可評估的基線組織學的患者(基線Knodell 壞死發炎指數≥ 2)。

^b Knodell 壞死發炎指數比基線值降低≥ 2 分，而且Knodell 纖維化計分未惡化。

^c 以Ishak 纖維化計分來說，改善=比基線值降低≥ 1 分，惡化=比基線值升高≥ 1 分。

表9：AI463026 試驗中，Lamivudine 治療無效的患者第48 週的某些病毒學、生化及血清學指標		
	Entecavir 1 mg	Lamivudine 100 mg
	n=141	n=145
HBV DNA ^a		
檢測不到的比例(<300 copies/mL)	19%	1%
從基線值變化的平均值(log ₁₀ copies/mL)	-5.11	-0.48
ALT 值正常化(≤ 1 x ULN)	61%	15%
HBeAg 血清轉陰	8%	3%

^a Roche COBAS Amplicor PCR 檢測法(LLQ = 300 copies/mL)。

組織學改善與基線 HBV DNA 或 ALT 值無關。

肝臟功能代償不全的受試者

AI463048試驗是一個隨機、開放性試驗，在191 位(共195 位隨機分配受試者)HBeAg呈陽性或陰性、慢性HBV感染以及肝臟無明顯代償能力(定義為Child-Turcotte-Pugh(CTP)分數等於或大於7)的成人患者中，比較Entecavir 1mg每日一次與adefovir dipivoxil 10mg每日一次的治療效果。受試者為未曾接受過HBV治療或曾接受過以lamivudine或interferon-α 為主的治療。在AI463048試驗中，共有100 位受試者隨機分配到至接受Entecavir治療、91 位受試者接受adefovir dipivoxil治療。在試驗期間，兩位隨機分配至接受adefovir dipivoxil治療的受試者實際上接受entecavir的治療。受試者的平均年齡為52歲，74%是男性，54%是亞洲人，33%是白種人，5%是黑人/非裔美國人。基期時，以PCR測量受試者的平均血清HBV DNA為7.83log₁₀ copies/mL，且平均ALT濃度為100IU/L；54%的受試者為HBeAg-陽性；35%有基因證據顯示具lamivudine抗藥性。基期的平均CTP分數為8.6。第24週與第48週指定試驗指標的結果列於表10。

表10：肝臟功能代償不全的受試者第24週與第48週的特定指標				
	第24週		第48週	
	Entecavir	Adefovir	Entecavir	Adefovir
	1 mg	Dipivoxil	1 mg	Dipivoxil
	n=100	10 mg	n=100 ^a	10 mg
	n=91	n=91	n=91 ^a	n=91 ^a
B型肝炎病毒去氧核糖核酸(HBV DNA) ^b				
檢測不到的比例(<300 copies/mL)	49%*	16%	57%	20%
從基線起算，變化量的平均值(log ₁₀ copies/mL)	-4.48*	-3.40	-4.66	-3.90
CTP分數穩定或改善 ^b	66%	71%	61%	67%
終末期肝病模型(MELD)分數				
從基線起算，變化量的平均值 ^c	-2.0	-0.9	-2.6	-1.7
HBsAg消失	1%	0	5%	0
正常化： ^d				
ALT值(≤ 1X ULN)	46/78 (59%)*	28/71(39%)	49/78(63%)*	33/71(46%)
白蛋白(≤ 1X LLN)	20/82(24%)	14/69(20%)	32/82(39%)	20/69(29%)
膽红素(≤ 1X ULN)	12/75(16%)	10/65(15%)	15/75(20%)	18/65(28%)
凝血酶原時間(≤ 1X ULN)	9/95(9%)	6/82(7%)	8/95(8%)	7/82(9%)

^a Roche COBAS Amplicor PCR檢測法(LLQ =300 copies/mL)。

^b定義為CTP分數比基線更低或無變化。

^c MELD分數的基線平均值/entecavir為17.1，adefovir dipivoxil為15.3。

^d分母為在基線時數值異常的病患。

* p < 0.05

^u ULN =正常值上限。LLN=正常值下限。

合併感染人類免疫不全病毒與B 型肝炎病毒的受試者

AI463038試驗是一個隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，在68名合併感染HIV和HBV，lamivudine 治療無效(在接受含lamivudine 的高效能抗反轉錄病毒治療[Highly Active Antiretroviral Therapy，HAART]期間復發病毒血症)的患者中比較entecavir和安慰劑的效果。這些患者繼續接受HAART 治療(lamivudine 的劑量為300 mg/日)，並且被分配到添加entecavir 1 mg 每日一次(51 名患者)或安慰劑(17 名患者)治療24 週，接著是另外24 週的開放性治療期，這時所有的患者都要接受entecavir治療。在基線以PCR 檢測法測得患者的血清HBV DNA平均值為9.13 log₁₀ copies/mL。百分之九十九的患者在基線是HBeAg陽性，血清ALT 值的平均值為71.5 U/L。HIV RNA 值的中位數在24 週盲性治療期間保持穩定，大約是2 log₁₀ copies/mL。表10 中列出第24 週時的病毒學與生化學試驗終點。對於同時感染HIV/HBV 而未曾接受lamivudine 治療的患者，目前尚無資料。目前尚未針對同時感染HIV/HBV且未接受有效HIV 治療的病人使用entecavir 進行研究。[請見警告與注意事項(5.2)]。

表11： AI463038 試驗第24 週的病毒學和生化指標		
	Entecavir 1 mg ^a	安慰劑 ^b
	n=51	n=17
HBV DNA ^b		
檢測不到的比例(< 300 copies/mL)	6%	0
從基線值變化的平均值(log ₁₀ copies/mL)	-3.65	+0.11
ALT 值正常化(≤ 1 x ULN)	34% ^c	8% ^c

^a 所有的受試者也接受包含lamivudine 之HAART 治療。

^b Roche COBAS Amplicor PCR 檢測法(LLQ = 300 copies/mL)。

^c 在基線ALT 異常(> 1xULN)而達到ALT 正常化患者的百分比(n=35 for Entecavir與n=12for安慰劑)

對於初始接受entecavir 的患者，在開放性治療期的最後(第48 週)，8%的患者藉由PCR檢測法有HBV DNA<300 copies/ml，HBV DNA 在基線平均改變為-4.20 log₁₀ copies/ml，且37%ALT 在基線ALT 異常的患者成為ALT 正常化(≤ 1x ULN)。

•**14.2 48 週後治療追蹤**

Entecavir 最適當的治療期間未知。按照第三期臨床試驗計畫書的強制標準，治療52 週之後，要根據第48 週時按照HBV 病毒學抑制(用bDNA 檢測法，<0.7 MEq/mL)和HBeAg 消失(在HBeAg陽性患者或ALT 值正常化(在HBeAg 陰性患者，<1.25 x ULN)的定義，停用Entecavir 或lamivudine。達到病毒抑制但未達血清反應(HBeAg_g-陽性)或ALT < 1.25 倍ULN (HBeAg-陰性)的受試者，繼續接受盲性治療直到第96 週或達到反應標準。這些本試驗計畫書所使用的特定受試者治療準則，並不適合作為臨床實務的準則。達到病毒抑制但未達血清反應(HBeAg-陽性)或ALT < 1.25倍ULN (HBeAg-陰性)的受試者，繼續接受盲性治療直到第96 週或達到反應標準。這些本試驗計畫書所使用的特定受試者治療準則，並不適合作為臨床實務的準則。未接受過核苷治療的患者：臨床試驗AI463022中HBeAg陽性的患者，243位(69%)接受entecavir治療的患者與164位(46%)使用lamivudine的患者，持續接受雙盲的治療直到第96週，這些持續接受雙盲治療到第二年的病患，180位(74%)使用entecavir的病患與60位(37%)使用lamivudine的病患在結束治療時(至多96週)，達到HBV DNA < 300 copies/mL的標準(聚合酶連鎖反應法)，193位(79%)使用entecavir的病患達到ALT ≤ 1 x ULN；相較於使用lamivudine的患者只有112位(68%)達到標準。此外，26位(11%)使用entecavir的患者與20位(12%)使用lamivudine的患者，出現HBeAg血清轉化的現象。初次接受核苷治療的HBeAg陽性患者，74位(21%)使用entecavir的患者與67位(19%)使用lamivudine的患者於第48週時達到所需標準後停藥，停藥後持續追蹤24週。使用Entecavir且達到標準的患者，在追蹤期過後有26位(35%)的HBV DNA < 300 copies/mL，55位(74%)的ALT ≤ 1 X ULN，56位(76%)保持HBeAg血清轉化現象。使用lamivudine且達到標準的患者，在追蹤期過後有20位(30%)的HBV DNA < 300 copies/mL，41位(61%)患者的ALT ≤ 1 X ULN，有47位(70%)保持HBeAg血清轉化現象。

初次接受核苷治療的HBeAg陰性患者(AI463027試驗)當中，26位(8%)使用entecavir的患者與28位(9%)使用lamivudine的患者，持續接受雙盲治療至第96週。在這一小群接受持續治療到第二年的患者中，22位使用entecavir與16位使用lamivudine的患者，在結束治療後(最多96週)達到HBV DNA < 300 copies/mL (聚合酶連鎖反應法)的標準，此外也分別有7位與6位患者在結束治療後達到ALT ≤ 1 X ULN的標準。

初次接受核苷治療的HBeAg陰性患者中，275 位(85%)使用entecavir與245 位(78%)使用lamivudine 的患者於第48週時達到規定的標準後停藥，停藥後持續追蹤24週。這群病人中，每治療分組中只有很少的患者在追蹤期過後達到HBV DNA < 300 copies/mL的標準(聚合酶連鎖反應法)，126位(46%)使用entecavir，與84位(34%)使用lamivudine的病患，達到ALT ≤ 1 x ULN 的標準。

肝臟切片檢查結果：自未曾接受過核苷治療的軀組試驗AI463022 (HBeAg陽性)與AI463027(HBeAg陰性)中篩選出參加長期研究的57位病患來評估長期肝臟組織學結果。在軀組試驗中，Entecavir劑量為每天0.5mg(平均暴露85週)；在後續的長期試驗中，每天1 mg(平均暴露177週)，並且，在長期試驗中有51個病人最初也接受Lamivudine(中位數期間29週)。在這些病人中，55/57(96%)有以前定義之組織學改善，並且50/57(88%)在Ishak纖維化計分產生≤1分的減少。對於基線值Ishak纖維化計分≥ 2的病人，25/43(58%)產生≥ 2分的減少。所有後期肝纖維化或肝硬化(基線值在Ishak纖維化計分為4.5-6)病人(10/10)產生≥ 1分的減少(自基線值減少的中位數為1.5分)。在長期切片檢查時，所有病人達到HBV DNA<300copies/ml且49/57(86%)的病人達到血清ALT ≤ 1 x ULN。所有57位病人仍然為HBsAg陽性。

具Lamivudine 抗藥性的患者：在含有lamivudine 抗藥性的病患當中(AI463026 試驗)，77 位(55%)使用entecavir 與3 位(2%)使用lamivudine 的患者，持續接受雙盲治療至第96 週，結束療程後，這些使用entecavir 的患者中有31 位(40%)達到HBV DNA < 300 copies/mL 的標準，有62 位(81%)達到ALT ≤ 1x ULN，有8 位(10%)患者仍保持HBeAg 血清轉化的現象。

賦形劑：

0.5毫克羥丙錠含有下列賦形劑：lactose spray dried、microcrystalline cellulose、crospovidone、magnesium stearate、hydroxypropyl-methyl cellulose、titanium dioxide、polyethylene glycol 4000、talc。