

響。Entecavir在老年受試者的AUC比年輕受試者大29.3%。老年人與年輕人之間的不同很可能是腎功能的差別造成的。

Entecavir的劑量調整依據應該是患者的腎功能，而不是年齡（請見用法用量）。

兒童：本藥尚未在兒童進行藥動學研究。

腎功能不全：在具有不同程度腎功能不全的患者（無慢性B型肝炎感染），包括接受血液透析或連續可活動性腹膜透析(CAPD)治療的患者，授予Entecavir 1-mg單一劑量之後，研究Entecavir的藥動學，結果列於表5（請見用法用量）。

	腎功能群				嚴重受損用血液透析治療	嚴重受損用CAPD治療
	未受損 <80 n=6	輕微受損 >50-80 n=6	中度受損 <30-50 n=6	嚴重受損 <30 n=6		
C _{max} (ng/mL) (CV%)	8.1 (30.7)	10.4 (37.2)	10.5 (22.7)	15.3 (33.8)	15.4 (56.4)	16.6 (29.7)
AUC ₀₋₇ (ng•h/mL) (CV)	27.9 (25.6)	51.5 (22.8)	69.5 (22.7)	145.7 (31.5)	233.9 (28.4)	221.8 (11.6)
CLR (mL/min) (SD)	383.2 (101.8)	197.9 (78.1)	135.6 (31.6)	40.3 (10.1)	NA	NA
CLT/F (mL/min) (SD)	588.1 (153.7)	309.2 (62.6)	226.3 (60.1)	100.6 (29.1)	50.6 (16.5)	35.7 (19.6)

^a血液透析後立即給藥

CLR＝腎廓清率；CLT/F＝擬似口服廓清率。

在施行血液透析之前2小時授予Entecavir 1 mg的單一劑量以後，血液透析在4小時內約移除13%的Entecavir劑量。連續可活動性腹膜透析(CAPD)在七天內約除去0.3%的劑量（請見用法用量）。

肝功能不全：Entecavir用於中重度肝功能不全（Child Pugh B級或C級）患者（無慢性B型肝炎病毒感染）的藥動學，已在授予Entecavir 1 mg的單一劑量之後進行研究。Entecavir的藥動學在肝功能不全患者與健康的對照組受試者相似，因此肝功能不全患者無須調整Entecavir的劑量。

肝臟移植後：Entecavir用於接受肝臟移植者的安全性與療效不明。然而，一個小型的實驗性研究顯示，肝臟移植後接受cyclosporine A（n=5）或tacrolimus穩定劑量的HBV感染者(n=4），其Entecavir暴露量約為腎功能正常的健康受試者的2倍。這些患者的Entecavir暴露量增加乃是腎功能改變造成的。在Entecavir和cyclosporine A或tacrolimus之間發生藥動學交互作用的可能性尚未經正式評估。對於曾經接受或正在使用可能會影響腎功能的免疫抑制劑（例如cyclosporine或tacrolimus）的肝臟移植患者，在開始使用Entecavir治療以前和治療期間均應審慎評估其腎功能（請見使用於特殊族群）。

藥物交互作用

曾在體外及活體內試驗評估Entecavir的代謝。Entecavir不是細胞色素P450（CYP450）酵素系統的受質、抑制劑或誘發劑。Entecavir在大約比人體濃度高10,000倍的濃度下，對人的主要CYP450酵素1A2、2C9、2C19、2D6、3A4、2B6 和2E1均無抑制作用。Entecavir在大約比人體濃度高3400倍的濃度下，也不會誘發人的主要CYP450酵素1A2、2C9、2C19、3A4、3A5 和2B6。同時授予被CYP450酵素系統代謝、抑制或誘發CYP450酵素系統的藥物不會影響Entecavir的藥動學。同樣地，CYP受質的藥動學也不會被同時授予Entecavir所影響。

在Entecavir與下列藥物的交互作用研究中，Entecavir和同時授予藥物的穩定狀態藥動學都沒有改變lamivudine、adefovir dipivoxil及tenofovir disoproxil fumarate（請見藥物交互作用）。

微生物學

作用機轉

Entecavir是一種鳥嘌呤核苷類似物，對HBV反轉錄酶(rt)具有抑制活性，它在多種細胞都能有效磷酸化，形成有活性的三磷酸鹽形式，其在細胞內的半衰期為15小時。藉著與天然受質三磷酸去氧鳥嘌呤競爭，三磷酸Entecavir在功能上抑制HBV反轉錄酶的三種活性：(1)核酸引發，(2)從前基因體信使核糖核酸(messenger RNA)反轉錄複製HBV負股，和(3)HBV正股DNA的合成。三磷酸Entecavir是細胞DNA聚合酶α、β、δ及粒線體DNA聚合酶γ的弱抑制劑，Ki值從18至>160 μM不等。

抗病毒活性

在轉殖野生型HBV的人類肝臟HepG2細胞，當Entecavir的濃度為0.004 μM時（減少50%，EC50）可抑制HBV DNA的合成。Entecavir抑制lamivudine抗藥性HBV(rtL180M、rtM204V)之EC50的中位數為0.026 μM（範圍0.010-0.059 μM）。

同時授予HIV核苷/核苷酸反轉錄酶抑制劑(NRTIs)與Entecavir不可能減少Entecavir對HBV或這些藥物對HIV的抗病毒活性。在體外HBV組合測定中，abacavir、didanosine、lamivudine、stavudine、tenofovir或zidovudine在寬廣的濃度範圍內，不會拮抗Entecavir的抗HBV活性。在HIV抗病毒測定中，Entecavir在大於100倍Entecavir(1 mg) C_{max}時，不會拮抗這六種NRTIs或emtricitabine對HIV的細胞培養抗病毒活性。

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對來自實驗室或臨床上第一型HIV(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降低，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表型敏感性下降）。對於持續治療超過48週的受試者，有75%(202/269)在投藥結束時（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7x10⁵ 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，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（A1463026、A1463014、A1463015及重複試驗A1463901）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物出現於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在基基時期具有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，其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)在投藥結束時（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（包括投藥結束），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%、1.5%、36.3%、46.6%與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rtT184S取代。在基基時期之B型肝炎病毒出現rtA181取代的1位受試者中，有2位在基基時，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telbivudine抗藥性相關的rtM204I/V含或不含rtL180M、rtL80I/V或rtV173L，同樣造成對Entecavir表型敏感性下降。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。

【非臨床毒理學】 依文獻記載

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1 mg/日之暴露量的42倍（小鼠）和135 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，肺結核的發生率增加。肺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，肺腺瘤和肺結核的複合發生率增加。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，肝腺瘤和肝結核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。當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在大鼠口服致癌性試驗和口服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。在齧齒目動物與狗的毒性試驗中，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。

【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）。這些臨床試驗包含1633名16歲以上有B型肝炎疾病重複跡象（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位感染的HBV且肝臟功能代償不全的肝臟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)）。

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受試者

HBeAg陽性：A1463022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 0.5 mg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）：A1463027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型肝炎患者中，比較Entecavir 0.5 mg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A1463022和A1463027臨床試驗中，在肝臟組織學改善（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，並在病毒學降低和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：A1463022與A1463027試驗中未曾接受核苷治療的患者第48週時組織學改善和Ishak纖維化計分的變化

	A1463022試驗（HBeAg陽性）		A1463027試驗（HBeAg陰性）	
	Entecavir 0.5 mg n=314 ^a	Lamivudine 100 mg n=314 ^a	Entecavir 0.5 mg n=296 ^a	Lamivudine 100 mg n=287 ^a
組織學改善(Knodell指數)				
改善 ^b	72%	62%	70%	61%
無改善	21%	24%	19%	26%
Ishak纖維化計分改善 ^c				
無變化	39%	35%	36%	38%
惡化 ^c	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7：A1463022與A1463027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

	A1463022試驗（HBeAg陽性）		A1463027試驗（HBeAg陰性）	
	Entecavir 0.5 mg n=354	Lamivudine 100 mg n=355	Entecavir 0.5 mg n=325	Lamivudine 100 mg n=313
B型肝炎去氧核醣核酸(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

^a Roche COBAS Amplicor PCR檢測法〔最低定量濃度(LLOQ = 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

A1463026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）laminudine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Entecavir的患者進入研究時，或者改用Entecavir 1 mg每日一次（既無清洗期，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。先前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：A1463026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 1 mg n=124 ^a	Lamivudine 100 mg n=116 ^a
組織學改善(Knodell指數)		
改善 ^b	55%	28%
無改善	34%	57%
Ishak 纖維化計分改善 ^c		
無變化	34%	16%
惡化 ^c	44%	42%
惡化 ^c	1%	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：A1463026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 n=141	Lamivudine 100 mg 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(LLOQ = 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

A1463048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 1 mg每日一次與adefovir dipivoxil 10 mg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A1463048試驗中，共有100位受試者隨機分配至接受Entecavir治療、91位受試者至接受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。基基期時，以PCR測量受試者的平均血清HBV DNA為7.83 log₁₀ copies/mL，且平均ALT濃度為100 U/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 1 mg n=100	Adefovir Dipivoxil 10 mg n=91	Entecavir 1 mg n=100	Adefovir Dipivoxil 10 mg n=91
B型肝炎病毒去氧核醣核酸(HBV DNA) ^a				
檢測不到的比例(< 300 copies/mL)	49%*	16%	57%	20%
從基期起算，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
ALT值 ^d				
ALT值(≤1 x ULN)	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
白蛋白(≥1 x LLN)	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
膽紅素(≤1 x ULN)	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
凝血酶原時間(≤1 x ULN)	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Roche COBAS Amplicor PCR檢測法(LLOQ = 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 母因為在基線時數值異常的病患。

* p<0.05

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

A1463038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）。

表11：A1463038試驗第24週的病毒學和生化指標

	Entecavir 1 mg ^a n=51	安慰劑 ^a n=17
HBV DNA ^a		
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% ^b	8% ^b

^a 所有的受試者也接受包含lamivudine之HAART治療。