

直接作用型抗 C 型肝炎病毒成分藥品與血糖異常之風險分析

陳薔卉、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會、全國藥物不良反應通報中心

前言

直接作用型抗 C 型肝炎病毒成分藥品 (Direct acting anti-viral agents, DAAs) 為新一類口服抗病毒藥品，由於其能直接作用在 C 型肝炎病毒 (HCV) 複製相關蛋白，抑制 HCV 複製，為現行根除 C 型肝炎的主要治療藥物。

近期歐盟評估 Sovaldi® (sofosbuvir) 定期安全性報告時，發現血糖異常 (dysglycemia) 之安全性訊號，後續在 Harvoni® (sofosbuvir + ledipasvir) 之定期安全性報告中也觀察到同樣的安全性訊號，故認為血糖異常可能有同類效應，進而對所有 DAAs 類藥品之血糖異常風險進行評估。歐盟藥物安全監視風險評估委員會 (PRAC) 經評估文獻及案例後，建議應於仿單中加入有關血糖異常之風險說明。

近年來政府致力於 C 型肝炎根治，擴大給付直接作用型抗 C 型肝炎病毒成分藥品，同時血糖異常可能影響慢性病族群使用 DAAs 藥品之安全性，全國藥物不良反應通報中心針對國內相關藥品之不良反應安全資料進行分析，以提供國內藥品安全風險評估之參考。

國內不良反應通報案件分析

經查全國藥物不良反應中心通報系統資料庫，截至 2020 年 2 月 18 日，共接獲 268 件使用 DAAs 發生不良反應之通報案例。案件年齡中位數為 69.05 歲 (範圍 37-93 歲)，不良反應嚴重性 (seriousness) 為死亡者共 46 件 (17.16%)、危及生命共 8 件 (2.99%)、導致病人住院或延長病人住院時間共 66 件 (24.63%)、其他嚴重不良反應共 130 件 (48.51%)、非嚴重不良反應共 18 件 (6.72%) (表一)。

依 MedDRA 系統分析所有通報案件之不良反應症狀 (表二)，器官系統分類 (SOC) 以 Hepatobiliary disorders 為大宗 (16.50%)，通報症狀以肝臟衰竭、黃疸、高膽紅素血症為主；其次為 Investigations (15.99%)，通報症狀有膽紅素上升、ALT 上升等。

其中共有 3 案提及血糖異常相關不良反應，其中 2 案為死亡案例，另 1 案不良反應嚴重性為導致病人住院或延長病人住院時間：死亡案例其一為 76 歲女性有第二型糖尿病 (T2DM)、骨髓炎病史，使用 sofosbuvir / ledipasvir 6 天後因發燒、高血糖及嗜睡入院，於一個月後死於敗血症、

壞死性筋膜炎、腎衰竭等；本案因無法排除本身糖尿病及感染導致的壓力性高血糖，故藥品與高血糖間之相關性評估^{註1}為存疑。另一死亡案例為 62 歲女性，用藥期間的未知日期新診斷有 T2DM（並以 insulin 控制），在使用 sofosbuvir / ledipasvir 後 24 日因發生高膽紅素血症停藥，在停藥後 2 日發生低血糖及其他肝失償症狀，後因急性肝衰竭死亡，本案病人在用藥後期肝臟狀況惡化，可能為導致血糖不穩定的主要原因，亦可能與 insulin 的使用有關，故 sofosbuvir / ledipasvir 與低血糖間之相關性評估為存疑；而通報新診斷 T2DM，因

時序合理性不明，且未有檢驗值詳細描述，亦可能與肝臟狀況惡化相關，故與藥品之相關性評估為存疑。導致病人住院案為 70 歲男性，使用 sofosbuvir / ledipasvir 同時併用 DM 治療藥品 linagliptin、glimepiride / metformin、metformin，用藥一個月間陸續發生四肢虛弱症狀，後診斷為低血糖，本案因時序合理無法排除低血糖與 DAAs 藥品之關聯，相關性評估為可能。

註 1：依 WHO-UMC 成因相關性評估原則

表一 疑似使用 DAAs 引起不良反應之通報個案基本資料 (N=268)

項目	個案數 (%)
年齡 (歲, median, range)	69.05, 37-93
不良反應後果	
死亡	46 (17.16)
危及生命	8 (2.99)
導致病人住院或延長病人住院時間	66 (24.63)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義)	130 (48.51)
非嚴重不良反應	18 (6.72)
總計	268

表二 疑似 DAAs 導致之不良反應通報依症狀分類 (N=794)

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
Blood and lymphatic system disorders	30	Congenital, familial and genetic disorders	1
Anaemia	11	Congenital methaemoglobinaemia	1
Immune thrombocytopenic purpura	1	Eye disorders	1
Leukopenia	1	Cataract	1
Neutrophilia	2	Gastrointestinal disorders	80
Pancytopenia	2	Abdominal distension	1
Splenomegaly	4	Abdominal pain	6
Thrombocytopenia	7	Abdominal pain upper	2
Thrombocytopenic purpura	2	Ascites	3
Cardiac disorders	34	Diarrhoea	5
Acute myocardial infarction	1	Gastrointestinal haemorrhage	7
Arrhythmia	5	Gastrointestinal ulcer	2
Ascites	11	Gastrooesophageal reflux disease	2
Atrioventricular block complete	2	Haematemesis	2
Bradycardia	3	Haematochezia	2
Cardiac arrest	1	Haemorrhagic erosive gastritis	2
Cardiac discomfort	1	Ileus	1
Cardiac failure congestive	2	Nausea	13
Cardio-respiratory arrest	1	Oesophageal varices haemorrhage	9
Myocardial infarction	2	Pancreatitis	2
Palpitations	2	Varices oesophageal	4
Sinus tachycardia	2	Vomiting	17
Supraventricular tachycardia	1	Hepatobiliary disorders	131
General disorders and administration site conditions	122	Acute hepatic failure	14
Adverse event	1	Ascites	6
Asthenia	8	Autoimmune hepatitis	1
Chest discomfort	3	Bile duct obstruction	1
Cold sweat	1	Cholecystitis	6
Concomitant disease progression	1	Cholelithiasis	4
Death	4	Drug-induced liver injury	1
Drug ineffective	26	Gallbladder polyp	2
Drug interaction	6	Hepatic cirrhosis	8
Fatigue	13	Hepatic encephalopathy	1
Malaise	2	Hepatic failure	34
Oedema	4	Hepatic function abnormal	2
Oedema peripheral	7	Hepatitis	1
Pyrexia	11	Hepatitis acute	3

表二 疑似 DAAs 導致之不良反應通報依症狀分類 (N=794)(續)

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
Treatment failure	35	Hepatitis B	1
Immune system disorders	2	Hepatitis C	1
Immune reconstitution inflammatory syndrome	1	Hepatitis cholestatic	1
Stevens-Johnson syndrome	1	Hepatorenal failure	1
Infections and infestations	63	Hepatorenal syndrome	8
Gastroenteritis	2	Hyperbilirubinaemia	15
Hepatitis B	16	Jaundice	18
Hepatitis C	3	Portal hypertension	2
Infection susceptibility increased	1	Injury, poisoning and procedural complications	10
Influenza	2	Contusion	2
Nasopharyngitis	2	Drug dose omission	1
Necrotising fasciitis	1	Fall	1
Pneumonia	7	Fracture	1
Respiratory tract infection	1	Overdose	2
Sepsis	14	Post embolisation syndrome	2
Sepsis syndrome	2	Post procedural haematoma	1
Septic shock	2	Investigations	127
Shigella infection	2	Alanine aminotransferase increased	17
Tuberculosis	1	Aspartate aminotransferase increased	7
Urinary tract infection	6	Bilirubin conjugated increased	12
Urosepsis	1	Blood alkaline phosphatase increased	1
Metabolism and nutrition disorders	12	Blood bilirubin increased	51
Decreased appetite	4	Blood creatinine increased	1
Gout	2	Blood glucose increased	1
Hyperkalaemia	1	Blood pressure increased	2
Hypoglycaemia	2	Blood sodium decreased	1
Hypokalaemia	1	Gamma-glutamyltransferase increased	1
Hyponatraemia	1	Glomerular filtration rate decreased	4
Type 2 diabetes mellitus	1	Haemoglobin decreased	4
Musculoskeletal and connective tissue disorders	14	Hepatic enzyme abnormal	2
Arthralgia	3	Hepatic enzyme increased	4
Arthritis	2	Hepatitis B DNA increased	3
Back pain	3	Hepatitis C RNA increased	4
Bone erosion	1	Liver function test abnormal	1
Muscle twitching	1	Platelet count decreased	4

表二 疑似 DAAs 導致之不良反應通報依症狀分類 (N=794)(續)

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
Muscular weakness	1	Prothrombin time prolonged	1
Rhabdomyolysis	3	Renal function test abnormal	2
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	17	White blood cell count increased	4
Hepatic cancer	3	Nervous system disorders	50
Hepatic cancer recurrent	1	Altered state of consciousness	2
Hepatic neoplasm	4	Carotid arteriosclerosis	2
Hepatocellular carcinoma	2	Cerebral atrophy	2
Liver carcinoma ruptured	1	Cerebral haemorrhage	1
Metastases to bone	1	Cerebrovascular accident	3
Neoplasm	1	Coma hepatic	2
Ovarian cancer	1	Dementia	1
Prostate cancer	2	Dizziness	5
Tumour rupture	1	Dysarthria	1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	3	Epilepsy	1
Abortion spontaneous	1	Extrapyramidal disorder	2
Pregnancy	2	Haemorrhagic stroke	3
Psychiatric disorders	6	Headache	3
Delirium	2	Hepatic encephalopathy	6
Insomnia	2	Intracranial aneurysm	2
Suicidal ideation	2	Lethargy	1
Renal and urinary disorders	25	Memory impairment	1
Acute kidney injury	7	Myelitis transverse	4
Chronic kidney disease	2	Nervous system disorder	1
Dysuria	2	Polyneuropathy	2
Nephritis	2	Seizure	3
Oliguria	4	Somnolence	1
Renal failure	1	Syncope	1
Renal impairment	7	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14
Reproductive system and breast disorders	2	Acute pulmonary oedema	2
Testicular swelling	2	Acute respiratory failure	2
Surgical and medical procedures	3	Cough	1
Abortion induced	1	Dyspnoea	3
Dialysis	1	Dyspnoea exertional	1
Therapy cessation	1	Lung infiltration	2
Vascular disorders	17	Pneumonia aspiration	1

表二 疑似 DAAs 導致之不良反應通報依症狀分類 (N=794)(續)

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
Arterial rupture	2	Respiratory failure	2
Contusion	1	Skin and subcutaneous tissue disorders	29
Haemorrhage	2	Alopecia	1
Hypertension	2	Blister	2
Hypotension	2	Cold sweat	2
Shock	6	Haemorrhage subcutaneous	2
Shock haemorrhagic	1	Papule	2
Upper gastrointestinal haemorrhage	1	Pruritus	3
		Pruritus generalised	1
		Rash	11
		Rash pruritic	2
		Skin plaque	1
		Skin reaction	1
		Stevens-Johnson syndrome	1

* 單一個案可能會有一個以上的通報症狀

文獻回顧與討論

曾有多篇文獻分析 C 型肝炎與 T2DM 間的關聯性，在一些流行病學文獻中發現，相較於其他肝臟疾病，T2DM 的盛行率在感染 HCV 的病人群有較高的傾向¹；部分文獻報導 HCV 感染所致的肝硬化較容易引起葡萄糖失耐 (glucose intolerance) 而導致 T2DM^{2,3}；此外，HCV 感染所致的脂肪肝 (hepatic steatosis) 與胰島素阻抗 (insulin resistance) 也被認為與 T2DM 有關係⁴。

HCV 感染導致 T2DM 發生的致病機轉目前有幾個可能性：其一為 HCV 的非結構蛋白 (NS2-NS5) 藉由增加粒線體活性氧物質 (ROS)，導致的氧化壓力反應，活化 NF- κ B 及 STAT-3 路徑⁵，促進一些發炎相關細胞激素分泌如 IL-6 等；其二，對抗 HCV 的發炎反應會使 TNF α 增加造成胰島素阻抗⁶；其三，HCV 可能會直接改變位於肝臟細胞的 insulin receptor 下游訊息路徑，影響糖質新生及葡萄糖利用^{7,8}；其四，曾有觀察到胰臟內 HCV-seropositive 的病人，其胰臟的 β 細胞有失能的狀況，包含 insulin 對於血糖的控制減弱⁹、 Δ C-peptide 30 (一種 insulin 分泌的指標) 降低等¹⁰。

檢視臨床相關研究 (表三)，Pavone 等人在 2016 年的一篇回溯性研究中¹¹，納入了 29 位同時有 T2DM 及以 DAAs 治療的慢性 C 型肝炎病人 (包含各種基因型)，其中有 20 位之超音波顯示有後期肝纖維化或代償性肝硬化 (>13 kPa)、4 位為 Child-Pugh B。DAAs 治療組合包含 sofosbuvir

(SOF)、SOF/simeprevir (SMV)、SOF/ledipasvir、SOF/daclatasvir、ombitasvir/paritaprevir/ritonavir \pm dasabuvir。以接受 DAAs 治療前三個月內的空腹血糖及 HbA1c 為基礎值，分別在治療期間第 8 週測量空腹血糖及 HbA1c，統計顯示平均空腹血糖有顯著的下降 52.86 mg/dL ($p=0.007$)，平均 HbA1c 顯著下降 1.95% ($p=0.021$)，但沒有病人發生症狀性低血糖；其中有 4 位病人因資訊不足且沒有使用降血糖藥物被排除，有 23% 的病人 ($n=6$) 需降低糖尿病用藥劑量。值得注意的是，部分血糖基礎值為正常的病人，並未發生低血糖，可推測 DAAs 不會直接導致低血糖，或 DAAs 與 insulin 或 metformin 間不具交互作用。

2017 年一篇單一中心的回溯性試驗中¹²，納入了 400 位慢性 C 型肝炎的病人，使用的治療組合所包含的 DAAs 為 SOF/SMV、SOF/ledipasvir、SOF/daclatasvir，分別設定使用 DAAs 第 0 週的空腹血糖 (FPG) 及 HbA1c 為基礎值，並於 DAAs 治療完成後的 24 週 (SVR24) 分析兩者差異。結果顯示，平均 FPG 顯著下降 11.51 mg/dL ($p=0.005$)，平均 HbA1c 也顯著下降 0.5% ($p<0.001$)。分析 65 位同時有 DM 的病人，其中有 51 位 (78%) 病人 HbA1c 相較於基礎值下降 $\geq 0.5\%$ ，多為 BMI 較低的病人；另將其分為使用口服降血糖藥物 (OHG) 組 ($n=36$) 及使用 insulin 組 ($n=18$)，OHG 組在治療前後的 FPG 及 HbA1c 皆有顯著的下降；insulin 組則是只有 HbA1c 在治療前後有顯著的下降。

Dawood 等人在 2017 年分析了 460 位同時有 T2DM 及慢性 C 型肝炎第四型的病人¹³，其中有 400 人使用治療組合 SOF/daclatasvir、另外 60 人未使用 DAAs 治療則設為對照組，比較治療前後的 FPG、HbA1c 及其他肝臟相關檢驗數值，並將開始治療後第 3 個月的病人以血糖值分為血糖控制進步組 (IGC 組，FPG 下降 >20 mg/dL、HbA1c 下降 >0.5%) 及未進步組 (NIGC 組)。400 位病人最後共有 378 位病人達到持續病毒反應 (SVR)，IGC 組佔 77.2% (n=292)，FPG 平均下降 49.1 mg/dL、HbA1c 平均下降 1.1%，但未有個案發生症狀性低血糖。22.8% 為 NIGC 組；其中 60 位對照組病人的血糖數值無進步。IGC 組中有 26.7% (n=78) 位病人降低糖尿病治療藥物之劑量，非 ICG 組皆未調整糖尿病藥物劑量。IGC 組與 NIGC 組在病人性別、年齡、BMI 無差異，但 NIGC 組有較高的比例為 T2DM 家庭病史、長期 T2DM 及 Child-Pugh B 者。

美國一篇大型的回溯性研究，利用退伍軍人健康管理資料庫，篩選出 2435 位同時為 T2DM 及 HCV 感染的病人¹⁴，使用的 DAAs 治療組合包括 SOF / SMV、SOF/ledipasvir、ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir，並將其分為達到 SVR 的 2180 人及未達之 255 人，兩組別進行治療前 (接受 DAAs 治療前 12 個月內期間) 與治療後 (完成治療後的第 3 至 15 個月，共 12 個月) 之 HbA1c 比較。結果顯示，達 SVR 組別與未達 SVR 組別的 HbA1c 調整後下降差異 (adjusted mean

difference, AMD) 並無差異；但若是觀察達 SVR 組別病人中 HbA1c 基礎值較高 (> 原平均 7.2%) 的次族群，發現與未達 SVR 組別相比，AMD 為 -0.34%，有顯著差異 ($p=0.02$)。另外，使用口服降血糖藥品在治療前後，兩組別並無差異；然 insulin 在治療前後的使用人數比例，在達 SVR 組別下降了 3.3%，與未達 SVR 組別間的 AMD 為 -4.2% 有顯著差異 ($p=0.04$)。(上述 AMD 為校正年齡、性別、體重、BMI、血紅素濃度、血中肌酸酐值、膽紅素等後之結果。)

上述四篇文獻作者結論皆認為 DAAs 對於 HCV 的清除確實會使糖尿病病人的血糖控制改善，雖未有症狀性的低血糖發生，但須監測使用 DAAs 病人的血糖恆定並適時的調整糖尿病用藥的劑量。

然而，仍有部分文獻顯示使用 DAAs 治療並不會顯著改善 HCV 導致的胰島素抗性。2017 年一篇美國的世代研究¹⁵，納入了 175 位慢性 C 型肝炎成年病人，其中有 18.5% (n=31) 的病人同時有 DM，DAAs 組合包含 SOF、SOF /SMV、SOF/ledipasvir，部分病人使用 DAA 合併 interferon。比較治療前和完成治療後的第 12 週 (SVR12) 的各種檢驗數值包含 HbA1c。結果顯示，有 97.8% 達 SVR12，治療前平均 HbA1c 為 7.36%，完成治療後的第 12 週之平均 HbA1c 為 7.11%，兩者無顯著差異 ($p=0.268$)；有 31% 的病人在治療後需要調高 insulin 的劑量或開始 insulin 治療。然作者最後認為本篇研究對於 DM 病人的研究強度不足，並無獨立分

析 DM 病人，以至於無法對 DM 與 HCV 治療間的關聯性下明確的結論。

另一篇由 Chaudhury CS 等人執行的前瞻性研究分析 254 位慢性 C 型肝炎病人¹⁶，其中有 31% 的病人亦同時有 HIV 感染，42 位 (17%) 病人同時有 DM (其中有 33 位使用糖尿病治療藥物)。使用的 HCV 治療療程皆包含 DAAs (asunaprevir、beclabuvir、daclatasvir、ledipasvir、SOF 或 telaprevir)，其中 1 位有併用 interferon。以開始 DAAs 前 5 個月至 5 天之 HbA1c 為治療前基礎值，以追蹤時間能取得的最後一次的 HbA1c 定義為治療後數值 (追蹤時間中位數 28 個月)。結果顯示，有 241 位受試者達 SVR，HbA1c 在治療前後的改變在達 SVR 及未達 SVR 的病人之間並無差異，分析達 SVR 組別治療前與治療後的 HbA1c 之差別亦無顯著差異 (治療前與後平均下降 $-0.022 \pm 0.53\%$ ， $p=0.52$)；分析其中的 HIV 感染族群及 DM 族群亦無顯著差異。5 位 (2%) 病人在追蹤期間發現有新診斷的 DM；13 位 (5%) 病人在 DAA 使用期間增加糖尿病用藥使用；7 位 (3%) 病人在追蹤期間減少糖尿病用藥使用。值得注意的是，病人 BMI 與治療前後的 HbA1c 改變在統計上有顯著的正相關 ($r=0.17$, $p=0.006$)，且在觀察期間 BMI 的增加會造成治療後的 HbA1c 無法改善。作者認為 HCV 治療能改善 insulin 抗性仍需更多研究探討，由於本篇的 DM 研究人數並不多，且因 DAAs 的治療效果佳，導致 SVR 及未達 SVR 的人數差異大，使得比較兩組別對於 insulin 抗性改善的分

析受限。

值得注意的是，Chaudhury CS 等人執行的研究是長期追蹤 (28.22 ± 13 個月) 結果與另一篇由 Giordanino 等人執行之平均追蹤時間長達 8 年的研究有相似的結果 (此篇為探討 interferon 治療 HCV 對於血糖的影響)¹⁷，因此 Chaudhury CS 等人推論，治療 HCV 改善 insulin 抗性可能不是一個長期的效應，且可能不具臨床顯著表現，而其他的干擾因子如 DM 家族病史、BMI、脂肪肝或其他 DM 相關的風險因子有可能遮蔽 HCV 治療改善 HbA1c 的作用。另外，Stine JG 等人及 Chaudhury CS 等人的研究分析雖顯示 DAAs 治療前後的 HbA1c 並無顯著差異^{15,16}，且 HbA1c 屬於長期血糖控制的標記，無法代表 DAAs 治療的短期內可能發生的血糖值變化。

各國行政決策評估及仿單檢視

歐盟在 sofosbuvir 及 sofosbuvir / ledipasvir 的定期安全性報告中發現了血糖異常的訊號後，擴大要求所有 DAAs 的廠商進行該訊號的評估，評估內容須包含非臨床及臨床試驗的數據、案例回顧以及流行病學文獻回顧等。歐盟於評估報告中提及 Eudravigilance 資料庫中搜尋有關 DAAs 造成血糖異常的案例共有 105 件，經評估後有 35 件為嚴重案件或與 DAA 療程相關性較高，年齡介於 30 至 81 歲，其中有 22 件有糖尿病病史，發生時間落在開始 DAAs 至治療第三個月的範圍內，有部分案件須調整糖尿病用藥以維持正常的血糖範圍，部分案件有發生因低血糖造成意識喪失、失能、

住院甚至死亡。歐盟藥物安全監視風險評估委員會 (PRAC) 經評估後認為雖然僅有少數案例為有症狀的低血糖事件，但因為有足夠的文獻支持 DAAs 有合理的機轉會影響血糖恆定，故 PRAC 建議將低血糖風險及糖尿病治療藥物的劑量調整加入所有 DAAs 的產品資訊的「4.8 Special warnings and precautions for use」段落以及病人用藥須知當中，並建議在治療開始的前三個月應密切監控血糖值。有關 DAAs 治療是否會造成高血糖目前仍證據不足，由於高血糖本來就常見於糖尿病病人，無法排除與本身疾病相關，故 PRAC 認為暫不需將高血糖風險加入產品資訊中，後將持續追蹤高血糖相關風險。

加拿大衛生部因應歐盟 DAAs 仿單全面新增血糖異常之風險而進行評估，截至 2019 年 2 月 20 日，加拿大衛生部統計於加拿大境內共接獲 564 件疑似使用 DAAs 後發生低血糖、高血糖及 / 或新診斷的糖尿病之案例，排除 538 件為資料不全或重複案件，共有 26 件國內案例；加上 10 件國外案例，共 36 件納入評估，其中有 24 件通報高血糖 / 新診斷的糖尿病、8 件通報低血糖 / 糖尿病改善、1 件通報高血糖之死亡案例。結合通報案例及 26 篇文獻評估後，結論認為 DAAs 可能有導致血糖異常的風險，並且若併用糖尿病治療藥物，則可能需要調整糖尿病治療藥物的劑量，加拿大衛生部將此安全資訊加入所有 DAAs 的仿單中，於「Drug-Drug interaction」段落提及使用 DAAs 會改善肝功能，建議糖尿病病人在使用 DAAs 時應密切監控血糖值。

日本 PMDA 曾在 2020 年 1 月 14 日啟動風險評估，要求 DAAs 之許可證持有商繳交有關 DAAs 與 warfarin、tacrolimus 或 insulin 之間潛在藥物交互作用的仿單修改草稿。經評估後，於 2020 年 2 月 10 日 PMDA 要求所有 DAAs 仿單警語中新增與 warfarin、tacrolimus 或 insulin 之間潛在藥物交互作用之風險，內容說明因有發生低血糖的案例，建議應調整糖尿病治療藥品之劑量之敘述。

美國 FDA 則未曾發布過相關警訊，經查其 Sovaldi、Zepatier、Mavyret、Harvoni、Viekira XR 等 DAAs 在仿單中的「Drug Interactions」處有刊載「HCV 的清除可能會改變肝臟功能，可能會影響併用藥品使用的安全性及有效性，如上市後案例報告及流行病學研究中，曾有糖尿病病人使用 DAAs 時改變血糖恆定，而造成嚴重有症狀的低血糖，故處理低血糖案例需將糖尿病治療藥物停用或降低劑量」之描述。

表三 DAAs 與血糖異常相關性研究文獻回顧整理

1. 顯示 DAAs 治療對於胰島素抗性有改善之文獻

	Pavone P, et al ¹¹	Abdel Alem S, et al ¹²
Study design	Observational study, retrospective	Observational study, retrospective
Sample size	<ul style="list-style-type: none"> • 29 HCV positive with T2DM. • 4 patients were excluded from the analysis because data were insufficient • 20/29 presented advanced fibrosis/ compensated cirrhosis (>13 kPa) and 4 patients with Child-Pugh B classification criteria). 	<ul style="list-style-type: none"> • 400 Egyptian CHC patients who were seropositive for HCV antibodies and HCV RNA positive, aged 18 - 75 years • 65/400 with diabetes. • 38.5% had mild to significant fibrosis (F0, F1, and F2); 61.5 % advanced fibrosis and cirrhosis (F3-F4).
Exposed	<ul style="list-style-type: none"> • SOF+ ribavirin (n = 8), • SOF+ SMV (n = 5), • ledipasvir/ SOF ± ribavirin (n = 6), • SOF+ daclatasvir ± ribavirin (n = 6), • ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin (n = 4). 	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/ SMV or • SOF/ledipasvir or • SOF/daclatasvir ± ribavirin (RBV) for 12 weeks
Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Pretreatment values only those recorded at baseline or within a maximum of 3 months before the start of DAAs • FG values were available for 27 patients • Pretreatment A1C values were available for 17 patients, 	Fasting Plasma glucose (FPG) and Hemoglobin A1c (HbA1c) were assessed at week 0 (baseline)
	<ul style="list-style-type: none"> • Pretreatment FG mean values : 175 mg/dL (minimum 85 mg/dL, maximum 455 mg/dL). • Pretreatment A1C mean values: 7.1 % (minimum 5.1%,maximum 11.8%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pretreatment FPG mean values : 122.8 ± 35.7 mg/dl. • Pretreatment HbA1c mean value: 6.8 ± 0.99%.
Observation period	8 weeks after initiating DAAs	24-week post-treatment follow-up (SVR24)
Results	<ul style="list-style-type: none"> • FG reduction mean value was – 52.86 mg/dL ($p=0.007$), maximum reduction observed of 357 mg/dL in a patient that switched from 455 to 98mg/dL at week 8. • A1C reduction mean value of –1.95% ($p=0.021$), maximum reduction observed of 7.1% points in a patient who switched from 11.8% to 4.7% at week 8. • End point (FG reduction ≥ 20 mg/dL) or A1C reduction ≥ 0.5%): 21 (84%) of 25 patients. • Six patients (23%) needed to reduce hypoglycaemic drugs 	<ul style="list-style-type: none"> • FPG reduction mean value was – 11.51 mg/dL ($p=0.005$), maximum reduction observed of 160 mg/dL in a patient that declined from 250 to 90 mg/dL at SVR 24. • HbA1c reduction mean value of -0.5% ($p = <0.001$), maximum reduction observed of 3.4% points in a patient who declined from 9.4 % to 6% at week 8 at SVR 24. • Improvement in HbA1c values (reduction ≥ 0.5%): 51 patients of 65 with diabetes (78%) at SVR 24 compared to baseline values it was more likely to occur among patients with low BMI ($p=0.04$).

表三 DAAs 與血糖異常相關性研究文獻回顧整理 (續)

	Dawood AA, et al ¹³	Hum J, et al ¹⁴
Study design	Observational study, retrospective	Observational study, retrospective
Sample size	<ul style="list-style-type: none"> • 460 chronic HCV (genotype 4) patients with T2DM • Only Child-Pugh class A and class B patients were included. 	<ul style="list-style-type: none"> • 2,435 HCV-positive patients with T2DM • 2180/2435 patients who achieved SVR • 255/2435 who did not achieved SVR • 37.3% patients with cirrhosis • 10.4% patients with decompensated cirrhosis
Exposed	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/daclatasvir ± ribavirin for 12 weeks • End point (FPG reduction ≥ 20 mg/dL) or HbA1C reduction ≥ 0.5%): Patients with SVR after 3 months (378 patients, 94.5%) were divided into two groups according to the end-point of glyce-mic control: improved glycemic control (IGC) group (77.2%), and the non-improved glycemic control (NIGC) group (22.8%). <p>* Unexposed: 60/460 patients did not receive DAAs served as a control group.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ledipasvir (LDV)/SOF monotherapy (56.2%) • ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir monotherapy (5.5%) • SOF/simeprevir (SMV) (38.3%) <p>Ribavirin-containing regimens were excluded Interferon-containing regimens were excluded</p>
Baseline	Before starting DAA therapy, laboratory tests were carried out that included fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c).	<ul style="list-style-type: none"> • retreatment values: level. The mean of the HbA1c measurements of patients was calculated for the 12-month period prior to treatment • All antidiabetic medications taken either immediately prior to HCV treatment (pretreatment) were identified.
	<ul style="list-style-type: none"> • Pretreatment FPG mean values : <ul style="list-style-type: none"> ■ IGC: 184.5 ± 27.9 mg/dl. ■ NIGC: 179.9 ± 25.6 mg/dl. ■ CTL: 178.1 ± 24.3mg/dl. • Pretreatment HbA1c mean value: <ul style="list-style-type: none"> ■ IGC: 8.1 ± 0.44% ■ NIGC: 8.2 ± 0.48% ■ CTL: ± 8.2 ± 0.43% 	<ul style="list-style-type: none"> • Pretreatment HbA1c mean value: <ul style="list-style-type: none"> ■ SVR: 7.2 ± 1.5%. ■ No SVR: 7.27 ± 1.6% • Pretreatment antidiabetic medications: <ul style="list-style-type: none"> ■ SVR: 74.8%.(insulin: 41.3%) ■ No SVR: 78% (insulin: 49.8%)
Observation period	3 months after starting DAA therapy	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: 12-month period from 3 to 15 months after treatment • DM medication: 15 months after the end of treatment

表三 DAAs 與血糖異常相關性研究文獻回顧整理 (續)

	Dawood AA, et al ¹³	Hum J, et al ¹⁴
Results	<ul style="list-style-type: none"> • IGC group: FPG reduction mean value was – 49.1 mg/dL, maximum reduction observed of 88 mg/dL in a patient that declined from 240 to 152 mg/dL. • IGC group: HbA1C reduction mean value of –0.8%, maximum reduction observed of 1.1% points in a patient who switched from 8.7% to 7.6%. • The percentage of patients with positive family history of T2DM, longer T2DM duration and Child-Pugh class B was significantly higher in the NIGC group. 	<ul style="list-style-type: none"> • All patient → Adjusted* mean difference (AMD) in HbA1c drop in SVR vs. no-SVR: – 0.13% ($p=0.1$) • Patients with pretreatment HbA1c $\geq 7.2\%$ → AMD in HbA1c drop in SVR vs. no SVR: – 0.34% ($p=0.02$) • Percentage of all patients receiving antidiabetic medications → AMD in SVR vs. no-SVR group: – 1.0% ($p=0.1$) • Percentage of all patients receiving insulin → AMD in SVR vs. no-SVR group: – 4.2% ($p=0.04$)

表三 DAAs 與血糖異常相關性研究文獻回顧整理 (續)

2. 顯示 DAAs 治療對於胰島素抗性無顯著改善之文獻

	Stine JG, et al ¹⁵	Chaudhury CS, et al ¹⁶
Study design	Observational study, retrospective	Observational study, prospective
Sample size	<ul style="list-style-type: none"> • 175 CHC patients • 31/175 (18.5%) with DM 	<ul style="list-style-type: none"> • 251 chronic HCV-infected subjects • 79/251 (31%) patient with human immunodeficiency virus [HIV] positive • 42/251 (17%) subjects met criteria for type 2 diabetes at baseline, and 33 (79%) of these subjects were receiving antidiabetic medication(s).
Exposed	<ul style="list-style-type: none"> • SOF + ribavirin • SOF/ SMV • SOF/ledipasvir ± ribavirin • SOF + ribavirin + peg-interferon • Boceprevir + ribavirin + peg-interferon 	<ul style="list-style-type: none"> • DAAs only: including asunaprevir, beclabuvir, daclatasvir, ledipasvir, sofosbuvir, and telaprevir (n=175,70%) • DAAs + ribavirin (n=41,16%) • DAAs + ribavirin + interferon (n=34,14%)
Baseline	Before starting DAA therapy, laboratory tests were carried out that included HbA1c.	Pretreatment baseline was defined as HbA1c determination between 5 months before HCV treatment and ≤5 days after the start of therapy.
	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-treatment HbA1c mean value 7.36%, (95% CI 6.55-8.16%) <ul style="list-style-type: none"> ■ Cirrhosis: mean value 7.7% . ■ non-cirrhosis: mean value 6.2% 	Pre-treatment HbA1c mean value: 5.75 ± 0.82%
Observation period	12-week post-treatment follow-up (SVR12)	Post-DAA therapy (median follow-up 28 months).
Results	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-treatment (7.36 %, 95% CI 6.55- 8.16%) to post-treatment HbA1c (7.11%, 95% CI 6.34-7.88%) ($p=0.268$). • 6 (23.1%) subjects were on insulin pre-treatment compared to 11(42.3%) post-treatment. 31 percent of subjects required dose escalation or the initiation of insulin based therapy during treatment. • 14 (53.8%) subjects were on oral DM medications pre-treatment compared to 15 (57.7%) post-treatment. 	<ul style="list-style-type: none"> • There was no difference in change in HbA1c from baseline [median(form zero): 0.0 interquartile range(-0.2, 0.2)] to last follow-up[-0.1 (-0.4, 0.2)] between subjects who achieved SVR compared to those who did not. ($p=0.26$) • Among the subjects who achieved SVR, change in HbA1c was not significantly different from zero, with a mean change of $-0.022 \pm 0.53 \%$ ($p=0.52$). • Eight subjects (3 %) had a decline in HbA1c greater than 1%, while 6 (2 %) had an increase greater than 1% following SVR • DM patient achieved SVR: $-0.1 (-0.8, 0.3)$ vs DM patient did not achieved SVR: $0.0 (-0.2, 0.2)$. ($p=0.29$) • Of all subjects who achieved SVR, 5 (2 %) were newly diagnosed with diabetes during follow-up and 13 (5%) started or increased diabetes medications from baseline to follow-up. • Only 7 subjects (3%) decreased their diabetes medications during follow-up.

討論與結論

C 型肝炎在台灣的盛行率約 4-5 %，糖尿病則約 10 %，兩者皆可能造成嚴重的併發症。糖尿病與 C 型肝炎的相關性已被廣泛討論，無論是在細胞學研究或臨床實務上，目前已有相當多的文獻推論 C 型肝炎病毒感染可能因肝臟發炎惡化而造成胰島素抗性。而近年來，DAAs 治療 C 型肝炎已漸取代傳統的 interferon，有高機率可根除 C 型肝炎，且口服投予可大大提升病人的配合度。然由於 DAAs 能快速的清除 HCV，使肝臟狀況好轉，進而可能使共病糖尿病病人的血糖產生波動。

國內目前接獲 3 件通報與血糖異常相關的 DAAs 不良反應案件，2 案死亡案例通報之高血糖、低血糖和新診斷 DM 疑與本身疾病病況較相關；另一導致病人住院案通報低血糖不良反應約發生在開始使用 DAA 後 1 個月，與 DAA 藥品使用之相關性評估為可能。歐盟提供的不良反應案件顯示血糖異常平均發生在開始用藥後的 3 個月內，但多數案件有干擾因子，且血糖值的不穩定常見於糖尿病病人，因此多難以評估其相關性。

然而，多項回溯性研究中顯示使用 DAAs 治療患有 C 型肝炎的 DM 病人有血糖數值改善的現象，包含空腹血糖數值、HbA1c 的減少及調降糖尿病用藥的劑量，認為此與 DAAs 治療 HCV 感染降低肝臟發炎狀態有關。而在另一些觀察時間長（兩年以上）的試驗中卻發現，DAAs 治療並沒有改善糖尿病病人的血糖狀態，然這些研究的觀察時間長達兩年以上，推測 DM 與其他

如家族病史、BMI、嚴重肝臟疾病等干擾因子的關聯性較大。但由多數較短期的觀察性試驗（如觀察時間為用藥期間至 SVR12）中，顯示 DM 病人有血糖降低或需要調降糖尿病用藥，尤其是在達 SVR 的 DM 病人有較高的傾向在用藥期間有血糖降低的狀況，雖然多數案例並非發生症狀性的低血糖，但文獻作者皆建議應監測血糖值，必要時應調整糖尿病治療藥物的劑量。

此外，雖然多數案例及觀察性試驗中多為使用 sofosbuvir-based 的治療組合，然目前理論認為 DAAs 治療造成的血糖異常是由於 HCV 的快速清除導致，並非藥品本身直接造成的作用，此現象在 interferon 治療 HCV 感染時也有觀察到，因此更能確認 HCV 治療導致的血糖異常應可套用在整個類別的 DAAs 成分藥品上。

由生化機轉、臨床案例、流行病學研究的結果，顯示已有相當的證據證明 HCV 的清除會或可能造成血糖異常，且嚴重的血糖異常有可能導致危及生命的後果。我國衛生福利部於 2020 年 7 月 2 日發布公告，要求直接作用型抗 C 型肝炎類藥品應修訂中文仿單，於「警語與注意事項」處新增「糖尿病病人的使用風險」內容包含「在開始使用直接作用型抗 C 型肝炎病毒藥品治療 C 型肝炎後，可能會因改善肝臟功能而影響血糖控制，曾有使用直接作用型抗 C 型肝炎病毒藥品導致有症狀的低血糖案例被報導。因此建議，糖尿病病人須在開始直接作用型抗 C 型肝炎病毒藥品治療後密切監測血糖值，以決定是否調整糖尿病治療藥物的劑量。並建議糖尿病病人使用本藥品時，同時知會其

糖尿病照護師。」。

醫療人員與廠商一旦發現有嚴重藥物不良反應發生，應依通報辦法規定，在法定時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。

食品藥物管理署與全國藥物不良反應通報中心將持續監測所有藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，以維護國人用藥安全。

References :

1. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: Epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1140–1149.
2. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* (2000) 75(4):355–9.
3. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJ. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* (1994) 21(6):1135–9.
4. Mihm S. Hepatitis C virus, diabetes and steatosis: clinical evidence in favor of a linkage and role of genotypes. *Dig Dis* (2010) 28(1):280–4.
5. Gong G, Waris G, Tanveer R, Siddiqui A. Human hepatitis C virus NS5A protein alters intracellular calcium levels, induces oxidative stress, and activates STAT-3 and NF-kappa B. *Proc Natl Acad Sci USA* (2001) 98(17):9599–604.
6. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* (2004) 126(3):840–8.
7. Bose SK, Shrivastava S, Meyer K, Ray RB, Ray R. Hepatitis C virus activates the mTOR/S6K1 signaling pathway in inhibiting IRS-1 function for insulin resistance. *J Virol* (2012) 86(11):6315–22.
8. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* (2004) 165(5):1499–508.
9. Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, Pollera M, et al. Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes Care* (2005) 28(4):940
10. Narita R, Abe S, Kihara Y, Akiyama T, Tabaru A, Otsuki M. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* (2004) 41(1):132–8.
11. Pavone P, Tieghi T, d'Ettore G, et al. Rapid decline of fasting glucose in HCV diabetic patients treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(5):462.e1–462.e4623.
12. Abdel Alem S, Elsharkawy A, Fouad R, et al. Improvement of glycemic state among responders to Sofosbuvir-based treatment regimens: Single center experience. *J Med Virol*. 2017;89(12):2181–2187.
13. Dawood AA, Nooh MZ, Elgamal AA. Factors Associated with Improved Glycemic Control by Direct-Acting Antiviral Agent Treatment in Egyptian Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 4. *Diabetes Metab J*. 2017;41(4):316–321.
14. Hum J, Jou JH, Green PK, et al. Improvement in Glycemic Control of Type 2 Diabetes After Successful Treatment of Hepatitis C Virus. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1173–1180.
15. Stine JG, Wynter JA, Niccum B, Kelly V, Caldwell SH, Shah NL. Effect of Treatment with Direct Acting Antiviral on Glycemic Control in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2017;16(2):215–220.

16. Chaudhury CS, Sheehan J, Chairez C, et al. No Improvement in Hemoglobin A1c Following Hepatitis C Viral Clearance in Patients With and Without HIV. *J Infect Dis.* 2017;217(1):47–50.
17. Giordanino C, Bugianesi E, Smedile A, et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(10):2481–2487.