

計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-000110

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：二線結核藥物安全主動監測管理及藥物血中濃度監測

108 年 度/全 程 研 究 報 告

執行機構：臺北市立萬芳醫院-委託財團法人臺北醫學大學辦理

計畫主持人：江振源

研究人員：余明治、林倬睿、黃伊文、簡順添、李仁智、李枝新、蔡伊琳、洪經勝、蔡伊琳、李慶國、林翊嫻、林佩君、陳尚臻、簡慎萱、林美宏、周庭珍、龔怡君、楊仙合、陳慧貞、林子涵、張玉華、黃慧華、簡妙容、賴麗芬、張嚴云、楊黃琬、楊佳欣、白雅文、王筱霈、董家君、劉怡君、楊舒涵、李侷恆

執行期間：108 年 01 月 01 日至 108 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 肆佰肆拾 萬元整

*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應
事先徵求本署同意*

目錄

表次2

圖次3

摘要4

研究目的	4
研究方法	4
研究結果	5
結論及建議	7
ABSTRACT	9
OBJECTIVE.....	9
METHODS	9
RESULTS	10
CONCLUSION	12
壹、前言	12
貳、材料與方法	26
PART I-二線結核藥物安全主動監測管理.....	26
一、基本特性.....	26
二、症狀.....	26
三、痰檢.....	26
四、檢驗報告.....	26
五、聽力.....	28
六、心電圖.....	29
七、嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表.....	30
PART II: 藥物血中濃度監測.....	30
一、Moxifloxacin 及 Kanamycin 臨床個案血中濃度監測服務.....	30
二、建立並確效 Linezolid 及 Cycloserine 之血中濃度測定	31
三、建立並分析乾血紙血法 Moxifloxacin 血中濃度測定的可行性	32
參、結果.....	34
PART I 二線結核藥物安全主動監測管理.....	34

一、治療初始(baseline)	34
二、治療監測	45
三、不良事件通報	55
PART II 藥物血中濃度監測	64
肆、討論	78
PART I 二線結核藥物安全主動監測管理	78
PART II 藥物血中濃度監測	80
伍、結論與建議	85
陸、參考文獻	87
柒、經費支用情形	91
捌、附件	92
附件 1. 治療檢查表	92

表次

TABLE 1 多重抗藥結核(MDR-TB)短程治療處方每日劑量	14
TABLE 2 特別感興趣的不良事件(AVERSE EVENT (AE) OF SPECIAL INTEREST)	21
TABLE 3 檢驗項目之正常值上、下限	26
TABLE 4 啟動表-症狀 (N=313)	36
TABLE 5 啟動表-SMEAR	37
TABLE 7 啟動表-CULTURE	37
TABLE 8 啟動表-XPRT	38
TABLE 9 啟動表-LPA FIRST LINE	38
TABLE 10 啟動表-LPA SECOND LINE-FLQ	38
TABLE 11 啟動表-FIRST LINE DST	39
TABLE 12 啟動表-SECOND LINE DST	39
TABLE 13 啟動表-檢驗報告 (N=212)	40
TABLE 14 BASELINE CHARACTERISTICS OF AUDIOMETRY (N=231)	42
TABLE 15 啟動表-視力 (N=212)	43
TABLE 16 治療初期 QTCF 大於等於 501MS 個案檢測時使用藥物	44

TABLE 17 監測表-抽菸、喝酒	46
TABLE 18 監測期間-症狀 (N=248)	46
TABLE 19 監測期間-檢驗報告 (N=242)	47
TABLE 20 CROSSTAB ANALYSIS IN THE BROCK'S GRADE (N=189)	48
TABLE 21 各月 QTcF 檢測結果(N=248)	52
TABLE 22 監測期間 QTcF 增加值大於等於 60 MS 狀況(N=248)	52
TABLE 23 各月 QTcF 與藥物使用結果-NORMAL DOSE MOXIFLOXACIN (N=248)	53
TABLE 24 各月心電圖與藥物使用結果-HIGH DOSE MOXIFLOXACIN (N=248)	53
TABLE 25 各月心電圖與藥物使用結果-LEVOFLOXACIN (N=248)	54
TABLE 26 各月心電圖與藥物使用結果-CLOFAZIMINE (N=248)	55
TABLE 27 ANALYSIS OF ADVERSE REACTION (EVENT :N=431,PATIENT:N=248)	55
TABLE 28 ANALYSIS BETWEEN LINEZOLID AND SYMPTOMS	56
TABLE 29 ANALYSIS BETWEEN LINEZOLID AND BLOOD TEST	58
TABLE 31 ANALYSIS BETWEEN CLOFAZIMINE AND BLOOD TEST	61
TABLE 33 ANALYSIS BETWEEN BEDAQUILINE AND BLOOD TEST	63

圖次

FIGURE 1 不同環境對於聽力檢測數值之影響	28
FIGURE 2 啟動表 QTcF 分布圖	45
FIGURE 3 TIME TO EVENT ANALYSIS OF HEARING IMPAIRMENT IN MDR/RR-TB PATIENTS (ASHA)	49
FIGURE 4 TIME TO EVENT ANALYSIS OF HEARING IMPAIRMENT IN MDR/RR-TB PATIENTS (ASHA/STRATIFIED)	50
FIGURE 5 TIME TO EVENT ANALYSIS OF HEARING IMPAIRMENT IN MDR/RR-TB PATIENTS (BROCK'S GRADE 2-L'T EAR/R'T EAR)	50
FIGURE 6 TIME TO EVENT ANALYSIS OF HEARING IMPAIRMENT IN MDR/RR-TB PATIENTS (BROCK'S GRADE 3-L'T EAR/R'T EAR)	51
FIGURE 7 TIME TO EVENT ANALYSIS OF HEARING IMPAIRMENT IN MDR/RR-TB PATIENTS (BROCK'S GRADE 3-STRATIFIED)	52

摘要

研究目的

Part 1: 二線結核藥物安全主動監測管理

依據世界衛生組織 2015 出版之結核藥物安全主動監測與管理之執行框架，於台灣 5 個多重抗藥結核診斷與治療中心及其團隊醫院，建立結核藥物安全主動監測及管理之執行框架，針對使用新抗結核藥品、新短程 MDR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方的抗藥結核個案，系統性地主動監測臨床症狀、實驗室及影像學檢查，以及時處置藥物副作用與不良反應。

Part II: 藥物血中濃度監測

- (1) 建立二線抗結核藥物 linezolid 及 cycloserine 的血中濃度測定方法，並確認測定方法的準確度和品質。
- (2) 評估乾血紙片法測定藥物血中濃度的準確度。
- (3) 提供 moxifloxacin 及 kanamycin 藥物血中濃度測定服務。

研究方法

Part 1: 二線結核藥物安全主動監測管理

依第一年建置的結核藥物安全主動監測及管理之執行框架，2017 年至 2018 年納入的所有 MDR/RR-TB 病人，2019 年持續監測結核藥物治療期間出現的不良反應，以及導致不良反應的藥物。在二線抗結核藥物與不良反應相關性的分析上，會針對目前已知的藥物不良反應加強監測，合併考量當下使用之藥物種類及使用時間長短，及處方更動後臨床結果是否改善，並以 Kaplan-Meier

方法分析發生不良事件之時間(time to event)，及以相關性評估(Causality assessment)探究不良事件與藥物之相關性。此外，嚴重或重度不良反應事件的通報系統，可以協助我們推論出不良反應與二線抗結核藥物之關聯性。

Part II: 藥物血中濃度監測

本計畫以高效液相層析法及高效液相層析串聯質譜儀系統分析二線抗結核藥物之血中濃度，建立 linezolid 及 cycloserine 之標準濃度檢量線，最佳化測定條件並確效檢驗方法的準確度及精確度。於 108 年期間收案使用 linezolid 和 cycloserine 的抗藥結核病病人，測定病人治療期間上述藥物在多次投予藥物後之穩定尖峰及坡谷血中濃度。並收案使用 moxifloxacin 的病人，以乾血紙片法測定藥物血中濃度，並與靜脈血藥物血中濃度比較，評估其準確度。建立藥物血中濃度代檢框架，將 107 年度開發確效的 moxifloxacin 及 kanamycin 藥物血中濃度測定，服務台灣抗藥結核治療聯盟治療的病人。

研究結果

Part 1: 二線結核藥物安全主動監測管理

本計畫於 2017 年 5 月 1 日至 2019 年 9 月 30 日間，監測期間共納入 313 位個案，男性 240(76.8%)、女性 73(23.2%)。治療滿八個月的個案共 248 名。監測期間八個月內曾通報不良事件個案 200 位(80.6%)。其中嚴重不良事件 70 位(40.0%)、重度不良事件 138 位(78.8%)、導致停藥 169 位(96.5%)。214 位個案(85.9%)治療期間任一症狀出現異常，達重度(CTCAE-Grade 3)以上為 14%；檢驗異常 212(86.2%)，其中 48 件檢驗異常(19.5%)達 CTCAE Grade 3，120 件(48.7%)達到 Grade 4，多數仍因藥物引起，顯示 MDR/RR-TB 個案的治療不易。分析 189 位有使用針劑並檢測聽力之 MDR/RR-TB 個案，以 Brock's grade 為

判斷標準，治療期間整體聽力損傷情形達 Brock's grade 2 以上為 4.8-7.4%之間。以 ASHA 判斷標準顯示強化期(intensive phase)聽力受損情形(Time to event)。顯示針劑治療期間約有 70%個案會發生聽力損傷情形。且分析結果顯示個案治療初期聽力就有損傷者損傷程度越嚴重，針劑治療後其聽力損傷情形也越嚴重，且聽力損傷發生時間較快、比例較高($p < .01$)。QTcF 超過 500ms 的人數在第六個月達到 15 人，佔 8.6%。在監測期間，共 37(17.6%)位曾發生 QTcF 增加值大於等於 60ms 的情形。曾經服用 normal dose Moxifloxacin 且有量測心電圖的個案共 172 位，其中有 18 位(11.3%)在監測期間曾發生 QTcF 大於 500ms；曾經服用 high dose Moxifloxacin 且有量測心電圖的個案共 17 位，其中有 7 位(41.1%)在監測期間曾發生 QTcF>500ms；曾經服用 Levofloxacin 且有量測心電圖的個案共 48 位，其中有 9 位(18.7%)在監測期間曾發生 QTcF>500ms；曾經服用 Clofazimine 且有量測心電圖的個案共 120 位，其中有 31(25.8%)位在監測期間曾發生 QTcF>500ms。

Linezolid 在症狀上可能與視力模糊、腹痛、消化不良、疲累、皮膚色素沉著、神經痛以及焦慮有關，而在血液數據上可能與骨髓抑制、肝功能低下以及腎功能低下有關。Clofazimine 在症狀上可能與聽力異常、前庭受損、腹痛、消化不良、疲勞、皮膚色素沉著與疹子、神經痛、焦慮有關，而在血液檢測方面可能與骨髓抑制，肝功能、腎功能低下、鉀離子異常、白蛋白異常。Bedaquiline 在症狀上可能與視力模糊、噁心、疑似感冒症狀、皮膚長疹子、頭痛有關。而在血液檢測方面可能與骨髓抑制、肝功能低下、腎功能低下有關。

Part II: 藥物血中濃度監測

108 年執行期間收案 5 名使用 linezolid 的個案，並建立了 linezolid 的血中濃度檢測方法，可以準確定量 0.01-100 mcg/mL 區間 (Correlation Coefficient

$r^2=0.9999$)一日內定量的正確性 100.7%，異日內定量正確性 99.8%。108 年執行期間收案 12 名使用 cycloserine 的個案，並建立了 cycloserine 的血中濃度檢測方法，可以準確定量 1.25-80 mcg/mL 區間 (Correlation Coefficient $r^2=0.9992$)，一日內定量的正確性 99.9%，異日內定量正確性 97.9%。108 年執行期間收案 36 名使用 moxifloxacin 的個案，並建立了 moxifloxacin 乾血紙片法的血中濃度檢測方法，可以準確定量 0.097-75 mcg/mL 區間 (Correlation Coefficient $r^2=0.9987$)，一日內定量濃度正確性平均 96.1%，異日內定量濃度正確性平均 95.8%。和靜脈血測得的血中濃度，線性關係尚不理想($r^2=0.699$)。108 年執行期間，共收到 moxifloxacin 血中濃度檢測 49 件，Kanamycin 血中濃度臨床檢測 8 件，已完成 Moxifloxacin 血中濃度檢測 41 件，Moxifloxacin 波峰血中濃度平均為 5 ± 2.3 mcg/ml，以治療指引建議的目標波峰血中濃度 3-5 mcg/ml 為標準，有 44%的檢體，波峰血中濃度過高，19%的檢體，波峰血中濃度未達治療濃度，僅 37%的檢體，落在建議的血中濃度中。

結論及建議

Part 1: 二線結核藥物安全主動監測管理

由初步資料分析顯示 MDR/RR-TB 的治療不易，個案治療期間會因藥物副作用產生不同的臨床症狀或檢驗異常，需密切監測變化。建議未來將不良事件監測內化至 MDR-TB 團隊日常管理及新進人員教育訓練。

Part II: 藥物血中濃度監測

本年度建立 linezolid 及 cycloserine 兩種重要的二線抗結核藥物的血中濃度檢測方法。兩種方法均確效能在合理的臨床藥物濃度範圍內，準確定量藥物血中濃度。乾血紙片法測定 moxifloxacin 血中濃度，對照靜脈血測得的血中濃度，

其準確度常未達到臨床常規使用的水準，應再最佳化檢測流程和方法。本計畫建立抗結核藥物血中濃度代檢框架，確實可行，未來應持續擴大可檢測的藥物品項，並定期與國內抗藥結核治療團隊分享藥物血中濃度檢測的臨床應用，以提高抗結核治療的品質和安全性。

關鍵字：藥物安全、嚴重不良事件、高效液相色譜法、高效液相層析串聯質譜儀法、藥物動力學、性別分析

Abstract

Objective

Part I. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management

Following WHO's "active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM) framework for implementation", to establish aDSM at five multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) teams of Taiwan MDR-TB Consortium (TMTC) that was established in May 2007 by Taiwan Centers for Disease Control, in order to actively and systematically monitor and manage serious adverse drug events among MDR-TB patients, especially those who are treated with new anti-tuberculosis drugs, shorter MDR-TB regimen and XDR-TB regimen.

PartII. Measuring serum concentration of second-line anti-tuberculosis agents

(1) Establish and validate the therapeutic drug monitoring methods for linezolid and cycloserine (2) Evaluate the feasibility to use dry blood spot sample to detect moxifloxacin blood concentration (3) Provide the Taiwan MDR-TB Treatment Consortium for therapeutic drug monitoring service of moxifloxacin and kanamycin.

Methods

Part I. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management

We have designed a treatment initiation form, taking WHO sample form into consideration, to record any abnormality at baseline, in order to prevent confusion with adverse serious events that occur during treatment. We have designed a treatment review form to systematically monitor and record all serious adverse

events that occur during MDR-TB treatment. We have designed a reporting form of adverse reactions that are serious, or severe, or leading to suspension of anti-TB medicines. We have established a reporting system to report all serious adverse events. We analyzed findings of patients enrolled since 2017.

PartII. Measuring serum concentration of second-line anti-tuberculosis agents

The analytical methods for the concentration of linezolid and cycloserine were established by using the high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometers. The analytical methods were validated for accuracy and precision. The patients with drug-resistant tuberculosis who were treated with linezolid and cycloserine were enrolled to check the steady-state peak and trough concentrations of linezolid and cycloserine. The patients who were treated with moxifloxacin were enrolled to check the moxifloxacin blood concentration with the dry blood spot samples. The results of dry blood spot samples were compared with that of venous blood samples. The therapeutic drug monitoring service for moxifloxacin and kanamycin was open to the patients who are treated in the Taiwan MDR-TB Treatment Consortium.

Results

Part I. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management

Since May 2017, a total of 313 MDR/RR-TB have been enrolled, in whom 240(76.8%) were male °. Among those who have completed at least 8 months of treatment, 40.0% had serious adverse events, 78.8% had severe adverse events °. 85.9% had any symptoms, 14% had grade three symptoms. 68.7% had laboratory abnormality of grade 3 or higher level, indicating that management of MDR/RR-TB was challenging. Of those who received injectable drugs, The

analysis showed that the higher the level of baseline Brock's grade in the initial treatment, the more severe the hearing impairment after injection treatment, the faster the hearing injury occurred and the higher the proportion ($p < .01$). 15(8.6%) had QTcF > 500msc within 6 months of treatment. Of the 172 patients who were treated with normal dose moxifloxacin and had ECG monitoring, 18(11.3%) had QTcF > 500msc. Of the 17 patients who were treated with high dose moxifloxacin, 7(41.1%) had QTcF > 500msc. Of the 48 patients who were treated with levofloxacin, 9(18.7%) had QTcF > 500msc. Of the 120 patients who were treated with clofazimine, 31(25.8%) had QTcF > 500msc.

Part II. Measuring serum concentration of second-line anti-tuberculosis agents

During 2019, Five patients who are treated with linezolid were enrolled. The therapeutic drug monitoring method established can accurately determine the linezolid blood concentration between 0.01-100 mcg/mL (Correlation Coefficient $r^2=0.9999$). The intra-day accuracy was 100.7% and the inter-day accuracy was 99.8%. During 2019, 12 patients who are treated with cycloserine were enrolled. The therapeutic drug monitoring method established can accurately determine the cycloserine blood concentration between 1.25-80 mcg/mL (Correlation Coefficient $r^2=0.9992$). The intra-day accuracy was 99.9% and the inter-day accuracy was 97.9%. During 2019, 36 patients who are treated with moxifloxacin were enrolled. The therapeutic drug monitoring method using dry blood spot samples can accurately determine the moxifloxacin blood concentration between 0.097-75 mcg/mL (Correlation Coefficient $r^2=0.9987$). The intra-day accuracy was 96.1% and the inter-day accuracy was 95.8%. The linear correlation of moxifloxacin blood concentration by using dry blood spot and that by using venous blood was not sufficient for clinical use ($r^2=0.699$). During 2019, the therapeutic drug monitoring service received 49 requests for moxifloxacin blood concentration

determination and 8 requests for kanamycin. We finished 41 moxifloxacin blood concentration determination and the mean peak blood concentration for moxifloxacin was 5 ± 2.3 mcg/ml. Compare to the reference blood concentration of 3-5 mcg/ml recommended by the treatment guidelines, 44% samples were too high, 19% were too low, and only 37% were in the targeted range.

Conclusion

Part I. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management

A considerable proportion of MDR/RR-TB patients had serious or severe adverse events. It is essential to closely monitor adverse events during treatment.

PartII. Measuring serum concentration of second-line anti-tuberculosis agents

The method for therapeutic drug monitoring for linezolid and cycloserine were established and can accurately determine the blood concentration of the specified agents for clinical use. The dry blood spot samples to determine the moxifloxacin blood concentration showed insufficient correlation to the results obtained with venous blood for clinical use. The protocol and methods should be further standardized and optimized. The therapeutic drug monitoring service for 2nd-line anti-tuberculosis agents is implemented successfully. To extend the clinical usefulness of therapeutic drug monitoring, more drugs should be included in the service. The application experience should be shared among physicians taking care of drug-resistant tuberculosis.

keywords : drug-safety , serious adverse event, high performance liquid chromatography, high performance liquid chromatography tandem mass spectrometer, pharmacodynamics , gender analysis

壹、 前言

依照世界衛生組織 2017 年的報告，多重抗藥結核(MDR-TB)遍佈於全球 127 個國家，2014 年所通報治療抗藥結核的個案，只有 54%治療成功，死亡的比率是 16%，失落的比率是 15%， 8%治療失敗，7%沒有報告治療結果，總體的治療成績並不理想¹。台灣因國家結核計畫完善，公共衛生管理落實，CDC 在 2007 年 5 月成立 Taiwan MDR-TB Consortium (TMTC)，包括 5 個多重抗藥結核診斷與治療中心 (臺北醫學大學萬芳醫院、花蓮慈濟醫院、衛生福利部桃園醫院、衛生福利部彰化醫院，衛生福利部胸腔醫院)及其團隊醫院構成之 5 個多重抗藥結核團隊，為台灣多重抗藥結核病人提供完整有效的診斷和治療服務，達到高治癒率。台灣管理中的多重抗藥結核病人數，在 2007 年時高達 440 人，2016 年時已降至 168 人^{1,2}，多重抗藥結核病人的治療成績斐然，治療成功的比例達到 82.4%³，然而抗藥結核的治療處方，需同時給予多種二線抗結核藥物，每日吞服的藥物，往往超過 10 顆，而且治療期程長達 20 個月以上，加上治療前期，每日需注射針劑，整個療程針劑肌肉內注射需持續 6-8 個月，對病人來說，是非常辛苦的治療。

世界衛生組織 2016 年診治指引，將二線抗結核藥物分為 ABCD 四個大類，A 類是 Quinolones，包含 moxifloxacin, levofloxacin 和 gatifloxacin，其中國內最常用的是 moxifloxacin；B 類是注射劑型的 aminoglycosides，包含 kanamycin, amikacin, capreomycin 及 streptomycin，國內比較常用的是 kanamycin 及 amikacin；C 類藥物包含 ethionamide/prothionamide, cycloserine/terizidone, linezolid 和 clofazimine，國內使用較多的是

prothionamide 和 cycloserine；D 類藥物不列在抗藥結核的核心藥物中，用來輔助抗藥結核處方的強度(add-on agents)。

依據世界衛生組織 2016 年診治指引，多重抗藥結核的治療建議處方，可以使用傳統的 20 個月處方，也可以選擇最新推薦的短程治療處方。傳統的 20 個月抗藥結核處方，在加強期給予至少 5 種可能有效的藥物，應該包含一個 A 類、一個 B 類和 2 個 C 類的藥物，再加上 pyrazinamide，若無法找到足夠的有效藥物，再由 D 類藥物中挑選適合的藥物，強化治療處方。加強期為 8 個月，之後再維持 3-4 個二線抗結核藥物治療，整個治療期程約 20 個月。世界衛生組織於 2018 年 8 月發表 Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)，建議優先使用 bedaquiline, fluoroquinolones, linezolid, clofazimine, cycloserine⁴。國內 TMTC 對於傳統 20 個月的處方經驗豐富，對多重抗藥結核的治療，能達到極高的治療成功率，治療失敗和失落的病率均維持在 3% 以下。

Van Deun 設計的多重抗藥結核短程治療處方，在孟加拉和一些國家試行，取得高治癒率⁵。2016 年 5 月，世界衛生組織正式推薦 MDR-TB 的短程治療處方。9 個月的 MDR-TB 治療處方包括全程使用高劑量 gatifloxacin (G, Gfx)，clofazimine (C,Cfz)，pyrazinamide (Z, PZA) 和 ethambutol (E, EMB)，並且在強化期輔之以 kanamycin(K, Km), prothionamide (P, Pto), 和 high-dose isoniazid (H, INH)。強化期的治療時間是四個月，如果四月末塗片耐酸性染色鏡檢(smear for acid-fast bacilli)依然陽性，則延長強化期一個月，如果五月末塗片依然陽性，則再延長強化期一個月，至總共最長六個月；持續期的治療時間固定五個月。Van Deun 報告，515 位 MDR-TB 病人接受短程治療處方，435 (84%)治療成功，29 (6%) 死亡，40 (8%) 丟失，7 (1%)失敗，4 (1%)復發。治

療成功的比例，高於世界衛生組織歷年年報報告的全球平均 MDR-TB 成功率 (約 55%)⁶。

Table 1 多重抗藥結核(MDR-TB)短程治療處方每日劑量

藥	體重		
	Less than 30 kg	30 kg to 50 kg	More than 50 kg
Gatifloxacin	400 mg	600 mg	800 mg
Moxifloxacin	400 mg	600 mg	800 mg
Clofazimine	50 mg	100 mg	100 mg
Ethambutol	800 mg	800 mg	1200 mg
Pyrazinamide	1000 mg	1500 mg	2000 mg
Isoniazid	300 mg	400 mg	600 mg
Prothionamide	250 mg	500 mg	750 mg
Kanamycin [†]	15 mg per kilogram body weight (maximum 1 g)		

[†]For adults over 59 years of age, the dose will be reduced to 10 mg/kg (max dose 750 mg).

新型 Fluoroquinolones 是整個抗藥結核處方中，治療成功最主要的關鍵，在一個收錄了 9153 個多重抗藥結核病人的個別病人資料整合分析(individual patient data meta-analysis) 研究中，新型 fluoroquinolone 提高治療成功的優勢比 (odds ratio) 為 2.8 (1.3-6.1)，是所有單一藥物對治療結果影響最顯著的藥物⁷。二線針劑(kanamycin, amikacin, capreomycin)輔助 Fluoroquinolones 以減少產生獲得性抗藥。Fluoroquinolones 抗藥(FQr-MDR)，二線針劑抗藥(SLIr-MDR)，以及 Fluoroquinolones 與二線針劑都抗藥的 MDR-TB (extensively drug resistant TB, XDR-TB)，治療不易。FQr-MDR 以短程 MDR-TB 處方治療，治療成功率僅 50%。因此，需使用新抗結核藥與創新使用之藥物治療⁸。

Moxifloxacin 歸屬於新型 fluoroquinolones 類，對結核菌有很好的殺菌力和除菌力，Moxifloxacin 也是 TMTC 團隊目前用來治療抗藥結核的首選用藥。

Van Deun 報告的短程治療處方使用高劑量 gatifloxacin，但是國際市場目前缺乏 gatifloxacin，因此世界衛生組織推薦以高劑量 moxifloxacin 取代高劑量 gatifloxacin。推薦劑量是體重 50 公斤以上使用 800mg, 30-50 公斤使用 600mg, 30 公斤以下使用 400mg (Table 1)。使用劑量高於一般常用的 400mg，加上使用期間長，有必要系統性地監測與及時處置藥物不良反應⁹。

Moxifloxacin 在一般的治療劑量 (每日 400mg) 下，可以抑制延遲型整流鉀離子通道，於口服藥物後 2-4 小時，平均造成 QTc 延長 10-14 毫秒，Moxifloxacin 對動作電位的延長效應，受到性別、年齡、人種、體重的影響，並和藥物劑量及血中濃度呈正相關的趨勢⁹。而口服的 moxifloxacin，其吸收會因為制酸劑和腸胃道內殘餘的食物等因素而影響其血中濃度。雖然一般的臨床使用上，moxifloxacin 對動作電位的影響，很少達到需要更改處方的程度，然而短程抗藥結核處方的 moxifloxacin 建議劑量，達到每日 800mg。若和其它也會影響 QT 的藥物如 clofazimine 或是 seroquel 等併用時，就有可能發生危險。藥物引起的 QT 延長，可能引發可致命的多態心室頻脈(torsades de pointe)¹⁰，是許多藥物遭下市撤消藥證的重要原因，也是許多潛力藥物停止開發的關鍵因素¹¹。為確保藥物療效和減少高危險不良反應的發生，在抗藥結核的治療過程中，對 moxifloxacin 進行治療藥物監測(Therapeutic drug monitoring, TDM)和追蹤心電圖均有其必要性。

二線針劑在加強期能減少結核菌的數量，保護新型 fluoroquinolone，減少抗藥基因突變發生的機率。雖然 isoniazid 和 rifampicin 等藥物，以口服劑型的便利性以及更好的除菌力等因素，逐漸取代了 aminoglycoside 在結核治療的一線藥物的地位。但在面對 isoniazid 和 rifampicin 抗藥的多重抗藥結核菌時，aminoglycosides 的殺菌活性，使它成為抗藥結核病治療的核心藥物之一。在一

個收錄了 6724 位多重抗藥結核病人的資料整合分析研究中顯示，對 aminoglycosides 抗藥的個案，治療成功的優勢比大幅下降至 0.6 (0.5-0.7)¹²。研究顯示 aminoglycosides 的殺菌力主要的決定因子是血中尖峰濃度和最低抑菌濃度的比值，比值愈高，殺菌力愈好¹³。

然而 aminoglycosides 的使用伴隨著相當的風險，aminoglycoside 可導致腺體的功能異常，造成內耳和外耳的毛細胞內自由基的累積，引發細胞的凋零，因而引起聽力和平衡感的損傷，因為內耳和外耳的毛細胞是無法修復的成熟神經細胞，aminoglycoside 造成的耳毒性是不可逆的¹⁴，接受抗藥結核病治療的病人中，約有四分之一的病人感到聽力障礙引起日常生活的不便¹⁵，影響病人日後的生活品質甚鉅。在接受 amikacin 治療多重抗藥結核病的病人中，常規聽力檢查顯示有高達 58% 的病人，有明顯的聽力下降，其中高頻的聽力損傷，更在治療開始後 5-7 天就可以偵測到，耳毒性的發生，主要決定在 aminoglycoside 血中濃度曲線下的面積之累積總和¹⁶，體重愈重的病人，發生耳毒性的機會也愈高¹⁷。此外，aminoglycoside 可以在腎臟的近端腎小管細胞中累積，造成腎小管上皮細胞壞死，引發腎衰竭。腎毒性的風險，與年齡、營養不良、糖尿病或是基礎腎功能不良有關^{18,19}，也和 aminoglycosides 的血中峰谷濃度以及給藥間隔時間有很大的關係²⁰。因此，在抗藥結核治療過程中，監測 aminoglycoside 的血中濃度，並依藥物動力學的結果來調整劑量和給藥間隔可以確保療效並減少藥物相關的副作用²¹。

二線針劑中，最常用的藥物是 kanamycin。雖然 Amikacin 已有商業化的血中濃度測定套組，kanamycin 的測定目前仍需依賴高效液相色譜法，在國內五個治療抗藥結核病的團隊，都沒有常規監測 kanamycin 血中濃度，kanamycin

用於多重抗藥結核的治療時，理想的尖峰血中濃度為 20 to 30 mg/liter，而坡谷濃度則是愈低愈好²²。

Clofazimine 一般使用於治療麻瘋病 leprosy。近年來的研究報告 Clofazimine 用於治療結核，效果顯著，但會引起皮膚、眼睛、腸胃等不良反應。短程 MDR-TB 治療處方全程使用 clofazimine，因此，也需要系統性地監測 clofazimine 引起的不良反應²³。

Linezolid 是 Oxazolidinones 類抗生素，用於治療葛蘭性陽性細菌感染有很好的療效。近年來的研示，Linezolid 和 Meropenem，用於治療 MDR-TB，也有顯著效果、能加速達到痰液培養陰轉，增加治療成功率。在 2018 年世界衛生組織最新的抗藥結核病治療建議中，linezolid 的藥物分類被提升到 A 類，成為主要核心藥物之一²⁴，反應出 linezolid 在抗藥結核治療中的重要性，逐漸受到重視。但是，使用 Linezolid，會引起腸胃、神經性視力損傷及乳糖酸血症，長期使用 linezolid 有 32.9% 的病人發生嚴重的骨髓造血功能抑制，造成血小板、白血球減少及貧血。5.8% 的病人，發生視神經炎²⁵。而神經毒性的發生率約為 30%²⁶。發生副作用的比率，和每日給予的 linezolid 劑量有關，每日 600mg 的劑量，發生骨髓抑制副作用的比例，明顯高於每日 300mg 的用法。但是降低每日劑量，是否能保持 $AUC/MIC > 119$ 以確保療效，目前的資料仍不足²⁷。建立 linezolid 血中濃度測定方法，有助於更安全的使用 linezolid。

Cycloserine 是一個廣效的抗生素，對結核菌有殺菌的作用，被廣泛的使用在抗藥結核病的二線抗結核處方中。世界衛生組織最新的抗藥結核病治療建議將 cycloserine 提升到 B 類的核心藥物中²⁴，然而 cycloserine 過去被報告有中樞神經的毒性，較高的尖峰血中濃度，和發生副作用的風險有正相關，萬芳團隊過去的使用經驗，平均劑量落在 8.8 ± 1.3 mg/kg。而血中尖峰濃度未達到建議

的 >20 mcg/ml 的比率，高達 56%²⁸，顯示目前的國內治療時，因顧慮藥物副作用的關係，常常未能達到建議的治療劑量。在 2013 年發表的統合分析中，Cycloserine 引起副作用的機會，由 0-76.9% 均有，顯示出很大的不一致。而整體來說，因為副作用而需要停藥的比率，約為 9.1%²⁹。藥物治療血中濃度監測，能提供個案在使用 cycloserine 時，調整劑量的參考，對發生副作用的個案，也能分析和 cycloserine 的相關性。

Bedaquiline 和 Delamanid 是新抗結核藥，第二期臨床試驗顯示 Bedaquiline 和 Delamanid 都能提高 MDR-TB 病人痰陰轉的比例，且加速痰陰轉，但是 Delamanid 第三期臨床試驗並未顯示明顯療效。因為治療 FQr-MDR、SLIr-MDR 和 XDR-TB 的藥品數量有限，且效果不佳³⁰⁻³²。因此，世界衛生組織在 2018 年 8 月發表的 Rapid Communication 中，強力推薦 Bedaquiline，對 Delamanid 則較為保留。同時也強調系統性地主動監測病人安全與及時處理藥物不良反應的重要性³³⁻³⁶。

常用的二線抗結核藥物引起嚴重不良反應的比例，多種二線抗結核藥物同時使用時，發生嚴重不良反應的比例更高³⁷。

台灣是全球人口老化最快速的國家之一，結核病的防治包含抗藥結核病的治療，也面臨到人口快速老化的影響。結核病的發生率，隨年齡增加而呈現指數上升的趨勢³⁸。全球結核病的發病年齡，主要集中在 45-55 歲這個區間，而台灣的結核病患者中，老年人在結核病病人的比例高於其它國家，平均年齡是 65 歲³⁹，發病的高峰更落在 80-85 歲之間。相較於年青人，65 歲以上的結核病患者，不但治療期間嚴重不良反應和死亡的風險較高，順利完成治療的機會較低，有更高的比例罹患如糖尿病、高血壓、心率不整、慢性腎病、慢性阻塞性肺病和癌症

等等的系統性慢性疾病³⁸。在治療結核病的同時，發生藥物交互作用的風險也隨之增加。居高不下的系統共病合併症以及藥物不良反應，是影響國內結核治療成功率最主要的障礙。

發生嚴重不良事件時，無論其嚴重程度及是否可歸因於病人接受的任何藥品，都要及時通報。並針對可能引起不良事件的藥品，重新評估使用的必要性和劑量的正確性。目前常用的二線抗結核藥物，用藥劑量上，常需要考量營養、肝功能或腎功能代償不良對藥物劑量的影響。但是治療指引或是藥物仿單上的藥物調整建議，往往無法適用個別病人的個體差異性，加上持續變動的臨床情況。在許多情況下，血中藥物濃度監測，作為用藥劑量調整的參考，是確定適當處方劑量，減少不必要的藥物毒性反應最有效的方法，並做為後續劑量調整的參考。對於糖尿病、發生副作用、以及抗結核治療反應不理想的結核病人均建議進行血中藥物濃度監測⁴⁰。

個體間的藥物動力學差異也可以影響藥物的療效和毒性，Zhu 等人過去曾發現 19 位病人的 streptomycin 血中濃度曲線下面積(Area under curve, AUC)，散布於 124 ug h/mL 至 680 ug h/mL 之間，而尖峰濃度更廣泛的散布於 9 ug/mL to 107 ug/mL 之間⁴¹。類似的變化也出現在 amikacin 的尖峰濃度（中位數 46 mg/L, 26–54 mg/L）和 kanamycin 的尖峰濃度（中位數 44 mg/L, 33–65 mg/L）。因此，監測二線抗結核藥物血中濃度是提升用藥安全重要的一環。然而治療抗藥結核病所使用的核心二線抗結核藥物中，有商品化的血中濃度測定方法的只有 amikacin 一個藥物，對於臨床上更常使用的 moxifloxacin 和 kanamycin 卻沒有商品化的血中濃度測定方法，雖然這些藥物，可以在實驗室中，以高效液相色譜法來定量其血中濃度，但是目前台灣各地的抗藥治療團隊，並沒有能力進行

這樣的分析。也沒有其它代檢實驗室，提供穩定可行的服務測定這些核心藥物的血中濃度。

世界衛生組織於 2015 年出版，結核藥物安全主動監測與管理之執行框架 (Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM) Framework for implementation)，針對使用新抗結核藥、新興 MDR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方的抗藥結核個案，勾畫出主動監測病人安全與及時處理藥物不良反應之基本要項，以偵測、處置與通報疑似及確定之藥害(drug toxicities)⁴²。

aDSM 有三種執行層級：

1. 核心 (Core package): 監測與通報所有嚴重不良事件(serious adverse event, SAE)
2. 進階 (Intermediate package): 監測與通報所有嚴重不良事件，以及特別感興趣的不良事件(adverse event (AE) of special interest).
3. 高階 (Advanced package): 監測與通報所有有臨床意義的不良事件(AE of clinical significance).

世界衛生組織建議，所有使用新抗結核藥品、新短程 MDR/RR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方治療抗藥結核個案的醫療機構，必須執行核心 aDSM，監測與通報所有嚴重不良事件，如果資源許可，則進一步執行進階 aDSM。

嚴重不良事件(SAE)是指導致(1)死亡或危及生命，(2)住院或延長住院時間，(3)持續性或顯著的殘疾，或(4)先天性異常，的不良事件。嚴重不良事件包括不立即導致這些結果，但需要干預以防止它發生的不良事件。

不良事件(AE)是指出現在結核病者治療期間的任何不良的醫學事件，不良事件不一定與治療使用的藥物有因果關係。表二是世界衛生組織建議的特別感興趣的不良事件

Table 2 特別感興趣的不良事件(adverse event (AE) of special interest)

-
- Peripheral neuropathy (paraesthesia)
 - Psychiatric disorders and central nervous system toxicity (e.g. depression, psychosis, suicidal intention, seizures)
 - Optic nerve disorder (optic neuritis) or retinopathy
 - Ototoxicity (hearing impairment, hearing loss)
 - Myelosuppression (manifested as anaemia, thrombocytopenia, neutropenia or leukopenia)
 - Prolonged QT interval (Fridericia correction)
 - Lactic acidosis
 - Hepatitis (defined as increases in alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) $\geq 5x$ the upper limit of normal (ULN), or increases in ALT or AST $\geq 3x$ ULN with clinical manifestations, or increases in ALT or AST ULN with concomitant increase in bilirubin $\geq 1.5x$ ULN)
 - Hypothyroidism
 - Hypokalaemia
 - Pancreatitis
 - Phospholipidosis
 - Acute kidney injury (acute renal failure).
-

有臨床意義的不良事件是指(1)嚴重，(2)特別感興趣的，(3)導致中斷或改變治療，或(4)其他由臨床醫生判斷為有臨床意義，的不良事件。

執行核心 aDSM，必須在治療開始前，以及治療期間規則地進行臨床和實驗室檢驗。應在開始治療前完成治療啟動表(treatment initiation form)，以記錄任何治療啟動時就已經存在的異常(abnormality)，以避免未來與藥物相關的嚴

重不良事件相混淆。治療監測表(treatment review form)則應在病人回診時定期紀錄。發生在兩次回診之間的嚴重不良事件，也需紀錄在治療期間監測表上。

系統性地收集資料的最終目的是評估嚴重不良事件的因果關係。評估嚴重不良事件是否是使用之藥物引起，其出現之頻率，並且希望找出能偵測嚴重不良事件的預警信號(signals)。aDSM 是因應使用新抗結核藥品、新短程 MDR/RR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方治療抗藥結核新概念與新作為，世界各國大多還在試行與探索階段。為加強多重抗藥結核的診斷、治療與管理。

為治療 FQr-MDR、SLIr-MDR 和 XDR-TB 等困難治療個案，5 個多重抗藥結核團隊使用了 bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, meropenem, moxifloxacin, 二線針劑(second line injectables, SLI)，及其他二線抗結核藥物。因此，於 5 個多重抗藥結核團隊，建立結核藥物安全主動監測及管理之執行框架，針對使用新抗結核藥品、新短程 MDR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方的抗藥結核個案，系統性地主動監測臨床症狀，實驗室及影像學檢查結果，以及時處置藥物不良反應，有迫切的必要性。

常用的核心藥物中，我們認為國內最常用的 moxifloxacin (A 類核心抗結核藥物) 和 kanamycin (B 類核心抗結核藥物) 的血中濃度對臨床治療的影響最大，為提昇用藥安全，確保藥物正確劑量和療效，應優先建立相關的治療劑量監測方法。本計畫於 2018 年，建立了測定藥物 moxifloxacin 及 kanamycin 的血中濃度的方法，並藉此分析 kanamycin 靜脈滴注的藥物動力學變化，預定於 2019 年，開放國內 TMTC 團隊使用，以作為抗藥結核病人治療的參考，協助調整這兩個藥物的劑量和給藥頻次，以提升治療的安全性。

藥物血中濃度監測一般以靜脈血為檢體，但是靜脈採血需專業的醫療人員執行，而藥物血中濃度採血時間需與用藥時間配合，受測者必需於指定的時間至指定的醫療院所接受採血，對個案引起許多不便，若進行反覆的多次採血，也會增加個案心理和生理上的負擔。乾血紙片(dry blood spot)法，使用指間血滴在濾紙上，操作相對容易，經過適當的訓練，非醫療人員也能操作，可以讓個案在居家自行採集檢體，對藥物血中濃度監測的進行，提高了執行的彈性。此外，乾血紙片法可以抑制血液中的酵素活性，檢體中的藥物成分相對穩定，可在常溫中保存相當長的時間，也有利於檢體運送，並可以降低成本。是值得開發的檢測方式，過去已有研究驗證 isoniazid、rifampicin、pyrazinamide 和 ethambutol 以乾血紙片法測定的穩定性和準確性^{43,44}。但是乾血紙片法對於標準品的配置以及血比容等可能引入的誤差，用於二線抗結核藥物的準確性，仍需研究來進一步驗證。本計畫將使用 moxifloxacin 的藥物血中濃度測定，比較靜脈血和乾血紙片法的測定結果，最佳化測定方法並驗證其可行性。

我們在 2017 年，已參考世界衛生組織(WHO)2014 年出版之 Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 以及 2015 年出版之結核藥物安全主動監測與管理之執行框架(aDSM Framework for implementation)，設計治療期間定期主動監測之檢查表(附件一)，將五個團隊定期主動監測標準化。

我們參考 WHO 2015 年出版之結核藥物安全主動監測與管理之執行框架，設計治療啟動表、治療監測表及嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表三種表單，配合治療檢查表，藉以掌握病人入團隊前以及開始治療後之狀況。

一、治療啟動表、治療監測表

旨在掌握病人入團隊前及入團隊後資訊，內容包含基本資料、過去病史、症狀、治療前痰檢、治療期間痰檢、藥物感受性試驗、血液檢驗、聽力、視力、心電圖、用藥史之監測以及是否出現藥物不良反應。

二、嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表

病人出現嚴重、重度、或導致停藥之不良事件時填寫。嚴重不良事件(死亡、危及生命、導致病人住院、導致延長住院時間、造成永久性殘疾及先天性畸形)，需於事件發生 3 天內通報；重度不良事件(達 Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 grading system 等級三以上)需於 30 天內回傳；導致停藥之不良事件通報表，此事件需於事件發生 30 天內通報。各事件若有延續，須於事件結束後將表單資料補齊。不良反應等級判定，以 Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 grading system_2010-06-14 版為主，Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome_AE_v2.0 (Nov. 2014)為輔。

三、資料庫及通報系統

依治療啟動表、治療監測表及嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表內容，建置資料收集電子資料庫及通報系統，計畫執行期間持續與疾病管制署楊祥麟簡技討論資料收集電子資料庫及通報系統之設計。

四、聽力監測

因 MDR-TB 個案有傳染風險，各醫院聽力檢查室常因感控因素及無負壓隔離設備，在治療之初個案痰抹片及培養陽性情形下，多半拒絕個案至聽力檢查室檢查。但 MDR-TB 個案治療初期，因使用二線針劑治療，必須密切監測聽力變化，故本計畫搜尋/比較其他國家監測聽力方式後，新增簡易型聽力監測，

以強化 MDR-TB 聽力監測的能力，以減少病人聽力喪失之風險。至今各 MDR-TB 團隊護理師或助理皆可利用簡易型聽力計監測病患聽力變化。

五、心電圖

QT 會受心跳快慢影響，需要對心跳進行校正。一般心電圖機器常未清楚標示校正公式，但經常是使用 Bazett's formula。許多研究指出 Bazett's formula 在心跳較快和較慢時，都有不當校正的情形，WHO 因此推薦以 Fridericia's formula 校正。本研究以 Fridericia's formula 校正 QT (QTcF)。

依據治療檢查表規範，使用傳統治療處方之個案需於治療啟動前、治療第一個月、治療第三個月及治療第六個月檢測心電圖；使用九個月治療處方與新藥治療處方之個案，需於用藥前、用藥後 24 小時、治療第一個月每兩周、治療第二個月每兩周、治療第三個月、治療第四個月、治療第六個月、治療第八個月、治療第十個月及治療第十二個月檢測，此外，使用新藥治療處方之個案需額外於治療第十四個月、治療第十六個月、治療第十八個月及治療第二十二個月檢測(附件 1)。

2019 年是本計畫的第三年。2017 年及 2018 年納入的所有 MDR/RR-TB 病人持續監測直到療程結束。2019 年新轉入 TMTC 治療團隊的所有 MDR/RR-TB 病人，也都納入二線結核藥物安全主動監測管理。入團隊的新 MDR/RR-TB 個案，各團隊持續依計畫填寫治療啟動表、治療監測表及不良事件通報表。我們持續規則監測 MDR/RR-TB 病人治療期間出現的不良反應，包括：QT prolongation、hearing loss、檢驗值異常、不良反應症狀監測...等。分析導致不良反應的藥物。定期回饋予 TMTC 團隊，並將嚴重及重度不良事件定期回傳 CDC。

貳、材料與方法

Part I-二線結核藥物安全主動監測管理

一、基本特性

本計劃自 2017 年 5 月 17 日至 2019 年 9 月 30 日間共納入 313 位個案，啟動表納入所有個案進行分析；監測期間則將治療滿八個月 248 位納入分析。

二、症狀

本計劃自 2017 年 5 月 17 日至 2019 年 9 月 30 日持續收案，將治療滿八個月之個案納入分析。統計各症狀出現任何異常、至少一次達 CTCAE Grade3 以上之比例。

三、痰檢

2017 年 5 月 17 日至 2019 年 9 月 30 日收入之個案，治療之初痰檢若 smear 跟 culture 有兩套結果時，以 smear 價數較高者及 culture 有 *Mycobacterium tuberculosis* 菌者分析。

四、檢驗報告

CTCAE 對於檢驗數值的正常值上、下限未明確定義，因此本團隊參考 12 家醫院檢驗值標準，並考量平均數易受離群值影響，目前以 12 家醫院檢驗標準之中位數作為各檢驗項目之正常值上、下限(Table 3)。

本計劃自 2017 年 5 月 17 日至 2019 年 9 月 30 日持續收案，將治療滿八個月之個案納入分析。檢驗數值以治療期間檢驗結果等級最高者分析。

Table 3 檢驗項目之正常值上、下限

Lower limit of normal (LLN)	Range	Median
-----------------------------	-------	--------

WBC	3.5-4.94	4.4
Hb	12-14	12.75
Platelet	130-169	130
GOT	5-15	13
GPT	5-14	6
Bilirubin Total	0-0.3	0.3
BUN	1-9	7
Creatinine	0.4-0.7	0.65
Creatinine clearance	60-90	>60
Uric acid	2-4.8	3.0
Glucose	70-90	72.5
HbA1c	4-4.3	4
Potassium	3.4-3.6	3.45
Thyroid function	0.27-0.55	0.34
Free T4	0.54-0.93	0.77
Albumin	3.2-3.7	3.5
lactic acid	0.4-0.5	0.5
lipase	8-22	10
Upper limit of normal (ULN)	Range	Median
WBC	9.0-11.0	10.8
Hb	16-18	16.75
Platelet	370-450	400
GOT	34-42	36.5
GPT	35-52	46
Bilirubin Total	1-1.6	1.1
BUN	18-25	23
Creatinine	1.0-1.5	1.3
Uric acid	6.5-9.2	8.4
Glucose	99-140	120
HbA1c	6-6.1	6
Potassium	4.7-5.5	5.3
Thyroid function	4-5.6	5.55

Free T4	1.35-17.6	1.58
Albumin	4.8-5.7	5.3
lactic acid	2-19.8	2.2
lipase	51-53	52

五、聽力

1、聽力監測設備及環境

本計劃監測期間採用 GSI 18 簡易型聽力計做監測(附錄-GSI 18)。因各團隊合作醫院硬體設備不一，檢測地點於病室、診間、取痰室、個案室或醫院開放式空間。為了解背景噪音對於聽力檢測的影響，一研究人員分別於聽力室、辦公室及茶水間檢測聽力，環境分貝介於 40-55dB 之間。檢測的結果如 Figure 1。初步結果顯示 2000Hz 以下較容易受到環境噪音影響，高頻較不會受到環境噪音干擾。ASHA Guideline⁴⁵ 關於檢測環境有提及 2-8kHz 不受環境噪音影響。本計劃於入團隊後施打針劑前檢測初始聽力，針劑使用期間每個月監測聽力，停用針劑後 3 個月再檢測聽力。詳如治療檢查表(附錄一)

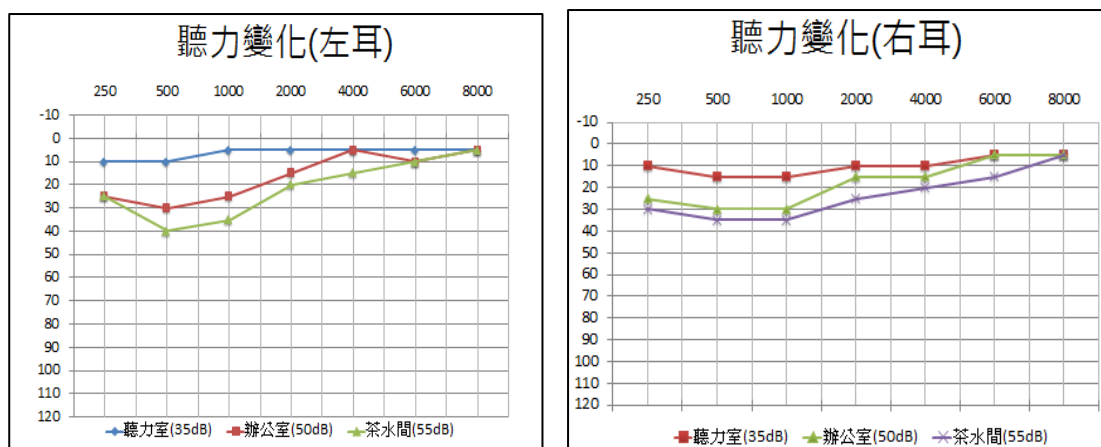


Figure 1 不同環境對於聽力檢測數值之影響

2、聽力受損等級判定及分析方式

聽力受損等級依據判定需求有不同的判定方式(ASHA, CTCAE...等)^{46,47}，本計劃參考文獻及評估工具後，採用 Brock's hearing loss grades⁴⁸ 及 American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)做為判定工具。做為判定工具。

(A) Brock's grade 聽力受損判定標準如下：

Grade 0: Hearing thresholds <40 dB at all frequencies;

Grade 1: Thresholds 40 dB or greater at 8000 Hz;

Grade 2: Thresholds 40 dB or greater at 4000 -8000 Hz;

Grade 3: Thresholds 40 dB or greater at 2000-8000 Hz;

Grade 4: Thresholds at 40 dB or greater at 1000-8000 Hz.

(B) American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)⁴⁹ 建議：

以下列三者之任一條件來偵測聽力損傷(與 Baseline 相較)

- 1) 在任一頻率增加 20dB, 或
- 2) 任兩個相鄰的頻率增加 10dB, 或
- 3) 三個連續的頻率都惡化(Loss of response, 大聲一點才聽的到)

我們也以 Kaplan-Meier 方法分析發生聽力損傷(event)之時間(time to event)。針劑啟用至針劑結束，如果未發生聽力損傷(event)，則於針劑結束時 censor。我們將治療滿 8 個月 MDR/RR-TB 有使用針劑個案，並同時有檢測初始及結束時聽力者納入分析。分別以不同性別、年齡及 Brock's hearing grade，分析事件發生時間之差異。

六、心電圖

因大部分個案使用傳統治療檢查表，檢驗時間為治療第一、三、六個月，因此以治療滿六個月做為切點，入團隊滿六個月之個案共 268 人，若當月測量心電圖超過一次，則以 QT 間期測量值為標準，選用最高值做為當月心電圖測量結果代表。用藥則以停藥未超過一個月及無換藥行為作為有用藥判定準則。

七、嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表

以 2017 年 5 月 17 日至 2019 年 9 月 30 日收入團隊之個案，將其治療滿八個月產生不良事件情形且事件已結案進行分析。

Part II: 藥物血中濃度監測

一、Moxifloxacin 及 Kanamycin 臨床個案血中濃度監測服務

依據 2018 年血中濃度測定結果及實驗室設備花費，選擇最可靠及合宜的測定方式，於 2019 年計畫中，提供代檢服務，協助 TMTC 全國五個團隊，對於器官功能不良(肝腎功能代償不良)、老年人、糖尿病、治療中發生藥物副作用或治療反應不佳(delayed sputum conversion)的個案，協助測定 kanamycin 及 moxifloxacin 之血中濃度。將測定結果回饋給臨床團隊，作為調整處方或最佳劑量的參考。

預定監測檢體數量：將主動和 TMTC 各團隊聯繫，提供臨床 Moxifloxacin 及 Kanamycin 之血中濃度檢測服務，2019 年推展期間，預計提供 60-100 次檢測服務。

抽血時間：於藥物濃度達穩定狀態(欲檢測藥物以相同劑量至少 3 次以上投藥)後測量，Moxifloxacin 波峰血中濃度，建議服藥後 2 小時，採集靜脈血。Kanamycin 波谷血中濃度，於投藥前採集靜脈血。Kanamycin 波峰血中濃度，建議於肌肉內注射後 1 小時，採集靜脈血，或於靜脈滴注開始後 2 小時，採集靜脈血送檢。

接受檢體類別及檢體收集：本計畫可代檢 kanamycin 及 moxifloxacin 血中濃度，由送檢單位以含有 EDTA 之真空採血試管採集靜脈血液，每次採集量約 8-10 毫升。檢體採集後需在 30 分鐘內離心 10 分鐘，將分離後之血漿，以無菌容器密封凍存於攝氏-20 度。

檢體運送：由送檢單位與本計畫窗口聯繫，檢體以低溫攝氏-20 度運送到指定的地點。收到檢體並確定檢體品質後，由專任研究助理簽收檢體，若檢體破損或是品質不良(種類不正確、污損、標示不明、或溫度不正確……等等)，聯繫送檢單位並退件。

檢測結果回覆：報告完成後，由本計畫專任助理將報告傳真並郵寄回覆送檢單位。

二、建立並確效 Linezolid 及 Cycloserine 之血中濃度測定

利用 2018 年計畫建立的方法和對血中濃度測定有經驗的研究助理，我們於 2019 年計畫中，將再嘗試其它重要的二線抗結核藥物血中濃度測定項目(加入 linezolid 及 cycloserine)，並驗證測定方法及結果的準確度和可靠度。

於 2019 年期間，收案於 TMTC 團隊接受 linezolid 或 cycloserine 的病人。病人需年滿 20 歲，經研究人員充分說明後，同意加入本研究並簽署同意書後始得收案。本研究為先導型研究，目的在於籌備監測上述藥物血中濃度之實驗方法和所需之實驗室資源，並確定測定其血中濃度之可行性。預定收案共約 12 人。

血液檢體收集：採集靜脈血液，依所用藥物對應的血中濃度監測方式需要時段分別採集，每次採集量約 8-10 毫升。檢體採集後將儲存於含有 EDTA 之真空採血試管。檢體採集後需在 30 分鐘內離心 10 分鐘，並將分離後之血漿凍存於攝氏-20 度。

投予劑量：二線抗結核菌藥物投予劑量參考臨床文獻如下表。⁵⁰

藥物	給藥方式	每日建議劑量	每日最大劑量
Linezolid	口服	600 mg	1200 mg
Cycloserine	口服	10-15 mg/kg	750 mg

藥物血中濃度監測：多次投予後之穩定期尖峰及坡谷血中濃度監測：收案使用口服 linezolid 或 cylcoserine 的病人，根據臨床治療指引建議，於臨床指引建議時間進行血中濃度監測，並與指引建議使用標準劑量時的波峰濃度對照進行。⁵¹

藥物	達 Steady-state 給藥次數	抽血時間	對照波峰濃度 (peak concentration)
Linezolid	至少 3 次後	服藥前及服藥後 2 小時	12-26 (mcg/ml)
Cycloserine	至少 3-4 天後	服藥前及服藥後 2 小時	20-35 (mcg/ml) ⁵²

三、建立並分析乾血紙血法 Moxifloxacin 血中濃度測定的可行性

2019 年，我們將進行 moxifloxacin 的血中濃度測定，使用低侵入性檢體(dry blood spot)和靜脈血檢體比較。分析低侵入性檢體和傳統靜脈血的穩定性和準確度，評估 dry blood spot 的可行性。

於 2019 年期間，收案於 TMTC 團隊接受 moxifloxacin 的病人。病人需年滿 20 歲，經研究人員充分說明後，同意加入本研究並簽署同意書後始得收案。預定收案約 36 個病人。

血液檢體收集：

- (1)採集靜脈血液：藥物劑量穩定給藥至少 3 次後使達穩定狀態，於口服給藥後 2 小時監測血中波峰濃度，每次採集量約 8-10 毫升。檢體採集後將儲存於含有 EDTA 之真空採血試管。檢體採集後需在 30 分鐘內離心 10 分鐘，並將分離後之血漿凍存於攝氏-20 度。
- (2)採集乾血紙片：於採集靜脈血液後，由指間採血，以 70%的 isopropyl alcohol 清潔採血部位後待風乾。注意採血的手指不可以接觸到要採樣的藥品，以自動刺針穿刺指間，讓血液順重力滴落在 Whatman 903 濾紙片上，以無菌紗布擦去第一滴血以避免組織液對樣本的影響，注意手指不可以直接接觸到濾紙片，可以由手腕順手指的方向按摩受試者的手以利血液的收集，每次最少採集 5 滴血，注意血不要重疊滴在相同的位置。不要直接按揉指尖的前端，收集的乾血紙片放在室溫避光風乾 4 小時後，以密閉袋存放於 -20°C 待檢驗⁵³。

藥物濃度檢檢測：

- (1) 靜脈血漿檢體：依前述高效液相層析光譜法測定 moxifloxacin 的血中濃度。
- (2) 乾血紙片檢體：將檢體部分以 3.2mm 直徑打孔取下，以 100uL 的 50% methanol 於蒸餾水萃取。檢體和萃取溶劑混合後，給予 20 分鐘的超音波振盪，再以 15700g 離心 5 分鐘。取出 90uL 的上清液混入 90uL 的 methanol。再依前述高效液相層析光譜法測定 moxifloxacin 的血中濃度。移動項組成比例與流速設定將依需要條件而調整。

4.統計分析：數值型臨床資訊和藥物動力學資料以平均數、中位數、標準差、範圍(range)的方式呈現。類別變項則以人數和百分率的方式呈現。所有的統計以 Origin Pro (ver. 2017, Originlab, Northampton, Massachusetts, USA) 進行檢定。

參、結果

Part I 二線結核藥物安全主動監測管理

一、治療初始(baseline)

2017年5月17日開始截至2019年9月30日，一共納入313位個案：其中包含231位MDR-TB個案與82位RR-TB個案。(詳細結果如Table 4)

1、基本特性

Table 4 個案基本資料 (n=313)

Characteristics	n	%
Age		
<15	1	0.32
15-65	208	66.45
>65	104	33.2
Body Mass Index (kg/m ²)		
<18.5	79	25.24
18.5-24	156	49.84
>24	78	24.92
Sex		
female	73	23.32
male	240	76.68
Type of case		
Pulmonary TB	290	92.65
Extra pulmonary TB	11	3.51
Both	12	3.83
History of Treatment		

New	249	79.55
Relapse	50	15.97
After failure	12	3.83
After loss to follow-up	2	0.64
TB treatment before current episode		
No	166	53.03
First line drugs	138	44.08
Second line drugs	9	2.87
Smoking*		
No	152	48.56
Ever	78	24.92
Yes	83	26.52
Alcohol intake*		
No	210	67.09
Ever	57	18.21
Yes	46	14.7
Past medical conditions/events		
None	96	30.67
Yes	217	69.33
Cardiovascular	72	23
Respiratory	34	10.86
Gastrointestinal/Hepatic	52	16.61
Renal/urinary	32	10.22
Nervous system	15	4.79
Muscularskeletal/connective tissue	14	4.47
Hematopoetic	7	2.24
Diabetes	85	27.16
Cancer	21	6.71
Others	62	19.81

* Smoking-Yes:仍抽菸、Ever: 填表前已戒煙、No:未抽菸

* Alcohol intake- Yes:仍喝酒、Ever: 填表前已戒酒、No:未喝酒

2、 身體症狀

313 位個案中， 17 位個案(7.1%)於用藥之初達到至少一種症狀為 CTCAE Grade3 以上。(詳細結果如 Table 5)

Table 5 啟動表-症狀 (n=313)

Symptoms	未評估		NA		正常		異常*							
	n	%	n	%	n	%	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	n	%		
Any			143	45.6	125	39.9	25	7.9	17	5.3	3	0.96		
Fever	2	0.64	294	93.9	17	5.4								
Hearing impairment	1	0.32	7	2.2	262	83.7	23	7.3	9	2.8	8	2.5	3	0.96
Tinnitus			7	2.2	285	91.0	17	5.4	1	0.3	3	0.96		
Vestibular disorder			5	1.6	289	92.3	16	5.1	2	0.6	1	0.3		
Blurred vision	1	0.32	5	1.6	282	90.1	21	6.7	1	0.3	3	0.96		
Photophobia			5	1.6	307	98.0	1	0.3						
Abdomen distension/pain			4	1.2	294	93.9	13	4.1	2	0.6				
Nausea/vomiting			4	1.2	268	85.6	39	12.4	2	0.6				
Dyspesia, anorexia			4	1.2	257	82.1	45	14.3	6	1.9	1	0.3		
Fatigue/malaise			6	1.9	239	76.3	64	20.4	3	0.9	1	0.3		
Flu like symptoms			5	1.6	304	97.1	2	0.6	2	0.6				
Skin rash/pruritus			4	1.2	267	85.3	34	10.8	7	2.2	1	0.3		
Hyperpigmentation of skin			4	1.2	303	96.8	5	1.6	1	0.3				
Arthralgia			6	1.9	290	92.6	15	4.7			2	0.6		

Headache	6	1.9	304	97.1	3	0.9				
Neuralgia	5	1.6	304	97.1	4	1.2				
Paraesthesia	6	1.9	303	96.8	4	1.2				
Anxiety/depression	5	1.6	273	87.2	33	10.5	1	0.3	1	0.
Euphoria/mania	5	1.6	303	96.8	4	1.2	1	0.3		
Suicidal ideation/attempt	5	1.6	306	97.7	1	0.3	1	0.3		
Delusion/psychosis	5	1.6	306	97.76	2	0.6				
Seizure	5	1.6	308	98.4						

* NA(Unable to evaluate)無法評估：意識無法清楚表達或心智功能有缺損的個案(失智或臥床)

* Severity By CTCAE version 4.03 grading system(1 mild,2 moderate, 3 severe, 4 life threatening)

*未加無法評估

3、痰液報告及藥敏

313 位個案用藥之初痰液及藥敏報告，分析結果如 Table 6-12。

Table 6 啟動表-smear

有結果 N	陰性 (n,%)	陽性 (n,%)
313	106(33.87%)	207(66.13%)

313 位個案中，有檢驗結果為 305 位，有檢驗結果個案之分析如 Table 7。

Table 7 啟動表-culture

有結果 n	陰性(n,%)	陽性 M.tb*(n,%)	陽性-合併 M.tb 和 NTM(n,%)
305	28(9.18)	269(88.19)	2(0.66)
	陽性 -NTM(n,%)	陽性-未鑑定菌(n,%)	污染(n,%)
	5(1.64)	0(0)	1(0.32)

*M.tb: Mycobacterium tuberculosis ; NTM: Non-tuberculous mycobacterium

313 位個案中，Xpert 未檢驗 174 位、有檢驗結果 139 位，有檢驗結果個案之分析如 Table 8。

Table 8 啟動表-Xpert

有結果 n	M.tb 陰 性 (n,%)	M.tb RMP* 抗藥(n,%)	M.tb RMP 敏感 (n,%)	M.tb RMP 不詳 (n,%)	無法判 定 (n,%)
139	8(5.8)	124(89.2)	1(0.7)	1(0.7)	5(3.6)

*RMP: Rifampicin ; M.tb: Mycobacterium tuberculosis

313 位個案中，未檢驗 LPA first line 43 位、有檢驗結果 270 位，有檢驗結果個案之分析如 Table 9。

Table 9 啟動表-LPA first line

有結果 n	M.tb 陰 性(n,%)	M.tb 藥 物 抗藥 (n,%)	M.tb 藥 物 敏感 (n,%)	M.tb 藥物 不詳 (n,%)	無法判 定(n,%)	
INH*	256	0(0.0)	152(59.4)	97(37.9)	1(0.4)	6(2.3)
RMP*	258	0(0.0)	245(94.9)	6(2.3)	0(0.0)	7(2.7)
PZA*	152	0(0.0)	37(24.3)	110(72.3)	3(1.9)	2(1.3)

*M.tb: Mycobacterium tuberculosis ; INH: Isoniazid ; RMP: Rifampicin ; PZA: Pyrazinamide

313 位個案中，未檢驗 LPA second line-FLQ 24 位、有檢驗結果 288 位，有檢驗結果個案之分析如 Table10。

Table 10 啟動表-LPA second line-FLQ

有結果 n	M.tb 陰性 (n,%)	M.tb FLQ 抗 藥(n,%)	M.tb FLQ 敏感 (n,%)	M.tb FLQ 不 詳(n,%)	無法 判定 (n,%)
----------	---------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------

288	0(0.0)	19(6.5)	263(91.0)	0(0.0)	6(2.0)
-----	--------	---------	-----------	--------	--------

* M.tb: Mycobacterium tuberculosis ; FLQ: Fluoroquinolone

313 位個案中，First line DST 已驗未出 3 名、未檢驗 Isoniazid 28 名、Ethambutol 28 名、Streptomycin 28 名、Rifampicin 27 名、Pyrazinamide 143 名，有檢驗結果個案之分析如 Table 11。

Table 11 啟動表-First line DST

	有結果 n	低濃度抗藥 (n,%)	高濃度抗藥 (n,%)	敏感(n,%)
INH*	282	68(24.1)	132(46.8)	82(29.0)
EMB*	282	79(28.0)	27(9.5)	176(62.4)
SM*	282	40(14.1)	54(19.1)	188(65.2)

	有結果 n	抗藥(n,%)	敏感(n,%)
RMP*	283	260(91.8)	23(8.1)
PZA*	163	34(20.8)	129(79.1)

*INH: Isoniazid ; RMP: Rifampicin ; EMB: Ethambutol ; SM: Streptomycin; PZA: Pyrazinamide

313 位個案中，Second line DST 已驗未出 6 名，各藥物有結果之個案數變異大，有檢驗結果個案之分析如 Table 12

Table 12 啟動表-Second line DST

	有結果 n	抗藥(n,%)	敏感(n,%)
KM*	228	8(3.5)	220(96.4)
AMK*	229	8(3.4)	221(96.5)
CM*	227	7(3.1)	220(96.9)
OFX*	25	2(8.0)	23(92.0)
LEVO*	229	17(7.4)	212(92.5)
MOXI*	227	18(7.9)	209(92.0)
GFX*	11	2(18.1)	9(81.8)

PTO*	214	37(17.2)	177(82.7)
PAS*	220	12(5.4)	208(94.5)
CS*	211	1(0.4)	210(99.5)
RBT*	218	168(77.0)	50(22.9)
CFZ*	197	4(2.0)	193(97.9)
LZD*	195	1(0.5)	194(99.4)

*KM: Kanamycin ; AMK: Amikacin ; CM: Capreomycin ; OFX: Ofloxacin; LEVO: Levofloxacin ; MOXI: Moxifloxacin ; GFX: Gatifloxacin ; PTO: Protionamide; PAS: P-aminosalicylic acid ; CS: Cycloserine ; RBT: Rifabutin ; CFZ: Clofazimine ; LZD: Linezolid

4、檢驗報告

治療啟動時檢驗報告數值如 Table 13，各項目中共 42 次達 CTCAE Grade 3，以血糖異常居多，Grade 4 則以尿酸高為主，總共達到 49 次。

Table 13 啟動表-檢驗報告 (n=313)

Test item	有檢驗 n		Negative	Positive		
			n(%)	n(%)		
Hepatitis B (HbsAg)	307		271(88.2)	36(11.7)		
Hepatitis C (Anti-HCV)	310		282(90.9)	28(9.0)		
Pregnancy test	23		23(100.0)	0(0.0)		
HIV	297		293(98.6)	4(1.3)		
	有檢驗	正常	CTCAE			
			Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	n	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Any	313	12(3.83)	126(40.2)	56(17.8)	42(13.4)	77(24.6)
WBC	309	267(86.4)	39(12.6)	2(0.6)	1(0.3)	0(0.0)
Hemoglobin	309	119(38.5)	157(50.8)	32(10.3)	4(1.2)	0(0.0)
Platelet	310	294(94.8)	13(4.19)	2(0.65)	1(0.32)	0(0.0)
GOT	313	266(84.9)	37(11.8)	4(1.28)	5(1.6)	1(0.32)
GPT	311	269(86.5)	33(10.6)	2(0.64)	7(2.25)	0(0.0)
Bilirubin Total	304	285(94.0)	10(3.3)	3(0.99)	5(1.65)	1(0.3)
BUN	311	235(75.5)	76(24.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0)

Creatinine	313	272(86.9)	24(7.6)	9(2.8)	5(1.6)	3(0.9)
Creatinine clearance	288	155(53.8)	88(30.5)	30(10.4)	8(2.7)	7(2.4)
Uric acid	302	162(53.6)	74(24.5)	0(0.0)	0(0.0)	66(21.85)
Glucose(random)	248	170(68.5)	13(5.24)	37(14.9)	24(9.68)	4(1.6)
HbA1c	248	145(58.4)	103(41.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Potassium	280	242(86.4)	29(10.3)	2(0.7)	7(2.5)	0(0.0)
Thyroid (TSH)	257	232(90.2)	25(9.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Thyroid(Free T4)	235	186(79.1)	49(20.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Albumin	121	75(61.9)	23(19.0)	21(17.3)	2(1.6)	0(0.0)
Lactic acid	10	7(70.0)	3(30.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Lipase	4	3(75.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CD4	2	0(0.0)	0(0.0)	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版

*Pregnancy test: age15-49. HIV: age>15

*lactic acid, lipase (optional): if on linezolid.

*CD4 (optional): if HIV positive

5、聽力

2017年5月17日至2019年9月30日之間，共有313位MDR/RR-TB個案納入aDSM監測。有248位MDR/RR-TB個案，治療滿8個月，平均年齡為56.9歲；65歲以上佔33.5%；248位MDR/RR-TB個案中，231位個案(93.1%)有使用針劑，針劑施打天數平均為126天。231位有使用針劑的個案，207(89.6%)位個案有測初始聽力，189(81.8%)個案有測初始及停藥時聽力。baseline聽力值181位為month 0測得數值，8位個案無治療啟動時之聽力，但有month 1之聽力檢測，此次分析將此8人之month 1之聽力檢測設為baseline聽力；檢測頻率為250-8000Hz。189位有測初始聽力個案，48.6%左耳聽力損傷等級在Grade 2以上，39.1%左耳聽力損傷等級在Grade 2以上；右耳有24.3%在Grade 3以上，右耳有21.5%在Grade 3。數據詳如Table 14。

Table 14 Baseline characteristics of audiometry (n=231)

Characteristics	n/Mean(SD), range	%
Age (years)	56.9(18.2), 15-95	
0-64	156	67.5
>=65	75	32.5
Sex		
female	38	22.5
male	131	77.5
Tinnitus		
No	151	89.3
Yes	14	8.3
Used injections within 9 month		
Kanamycin	205	86.4
Streptomycin	28	12.4
Capreomycin	36	8.9
Amikacin	25	6.5
Injection days	127, 1-334	

Injection dose /mg/kg	13.7, 7-25.0	
L't ear Brock's grade¹		
0	80	38.6
1	29	14.0
2	48	23.2
3	16	7.7
4	34	16.4
R't ear Brock's grade		
0	84	40.4
1	38	18.3
2	40	19.2
3	13	6.3
4	33	15.9

Note: ¹ 24 cases 未測 baseline 聽力。

6、 視力

313 位個案治療之初，視力檢查結果如 Table 15。

Table 15 啟動表-視力 (n=313)

檢驗項目	有檢驗結果	正常		異常		無法評估	
		n	%	n	%	n	%
左眼視力							
0.8(0.8-2.0)	207	99	47.8	79	38.2	29	14.0
(mean,range)							
右眼視力							
0.8(0.8-2.0)	207	98	47.3	79	38.2	30	14.5
(mean,range)							
辨色力	242	213	88.0	6	2.5	23	9.5

7、 心電圖

截至 2019 年 9 月 30 日為止，治療初期總收案數共 313 位，完成心電圖檢測的共 273 位。完成心電圖檢測的 273 人中，有 66 位 QTcF 小於 400ms(24.1%)，

184 位介於 400ms 與 470ms 間(67.3%)，有 15 位介於 470ms 與 500ms 間(5.4%)，有 8 位 QTcF 大於 500ms(2.9%)，Table 16。(Figure 2)

Table 16 治療初期 QTcF 大於等於 501ms 個案檢測時使用藥物

	QTcF	LFX	Noraml dose MFX	High dose MFX	併用其他藥物
Case 1	573	否	否	否	EMB、KM、LZD
Case 2	514	否	是	否	CFZ、CS、KM、PZA、PTO
Case 3	544	否	否	是	CFZ、EMB、INH、KM、PTO、PZA
Case 4	505	否	否	否	無
Case 5	504	否	否	否	PZA、AMK、PTO、LZD、CFZ
Case 6	507	否	是	否	EMB、PZA、PTO、CS、KM、RFB'、CFZ
Case 7	523	否	否	是	EMB、PZA、CFZ、INH、PTO、KM、CS
Case 8	547	否	是	否	EMB、PZA、RFN、TBN

* CFZ: Clofazimine; CS: Cycloserine; EMB: Ethambutol; KM: Kanamycin; LFX: Levofloxacin; LZD: Linezolid; MFX: Moxifloxacin; PTO: Prothionamide; PZA: Pyrazinamide

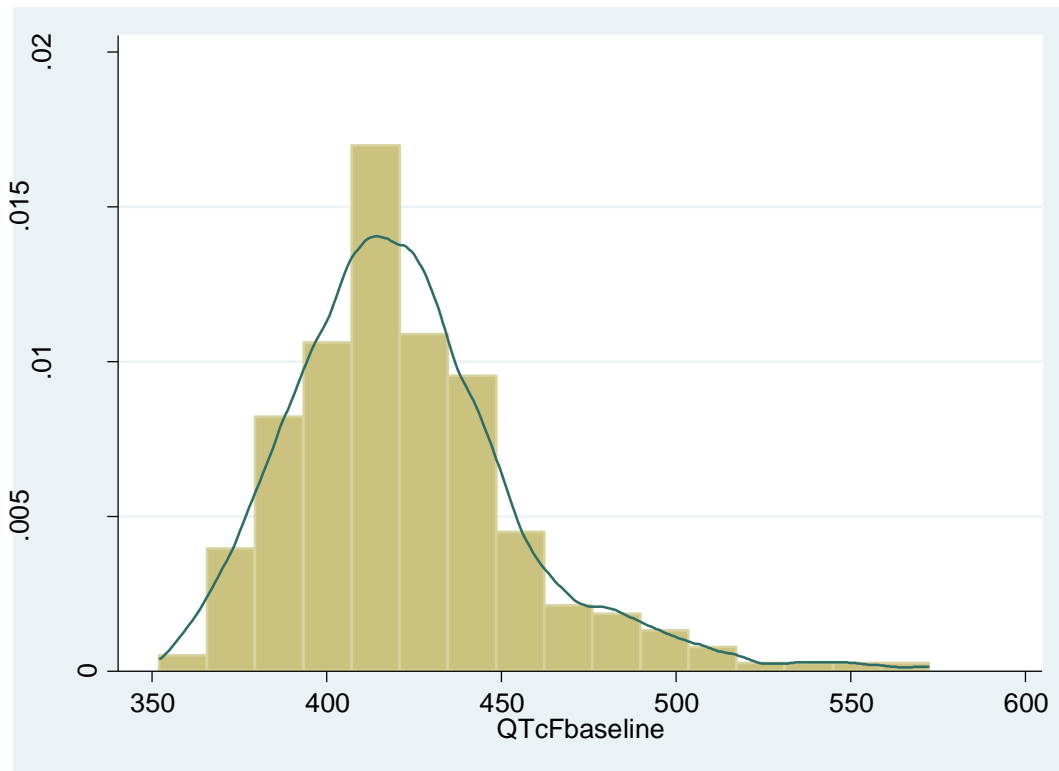


Figure 2 啟動表 QTcF 分布圖

二、治療監測

313 位個案中，治療滿九個月的個案 214 名、治療滿八個月的個案 248 名、治療滿六個月的個案 235 名。

1、抽菸、喝酒

截至 2019 年 9 月 30 日，治療滿八個月的個案共 248 名，治療期間個案抽菸、喝酒情形如 Table 17。

Table 17 監測表-抽菸、喝酒

	沒有(n,%)		曾經*(n,%)		有(n,%)	
	n	%	n	%	n	%
抽菸	117	47.1	56	23.1	75	30.2
喝酒	166	66.9	53	21.3	29	11.6

*抽菸：曾經-填表前已戒菸、MDRTB 開始治療時仍抽菸，但已停止(≥7 天)。

*喝酒：曾經-填表前已戒酒；

2、 症狀

截至 2019 年 9 月 30 日，治療滿八個月的個案共 248 名。214 位個案(85.9%)治療期間任一症狀出現異常、7 位個案(14.0%)任一症狀達 CTCAE Grade3 以上，詳細結果如 Table 18。

Table 18 監測期間-症狀 (n=248)

Symptom	有評估		CTCAE			
	正常		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	n	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Any	247	34(13.7)	80(32.7)	101(41.1)	27(10.9)	5(2.8)
Fever	241	228(94.6)	12(5.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
Hearing impairment	178	137(77.0)	28(15.7)	5(2.8)	4(2.3)	4(2.3)
Tinnitus	246	179(72.8)	53(21.5)	9(3.7)	5(2.0)	0(0.0)
Vestibular disorder (dizziness, imbalance, nausea)	246	167(67.9)	61(24.8)	15(6.1)	3(1.2)	0(0.0)
Blurred vision	246	199(80.9)	39(15.9)	5(2.0)	2(0.8)	1(0.4)
Photophobia	246	235(95.5)	11(4.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Abdomen distension/pain	246	203(82.5)	35(14.2)	5(2.0)	3(1.2)	0(0.0)
Nausea/vomiting	247	136(55.0)	91(36.8)	15(6.1)	5(2.0)	0(0.0)
Dyspesia, anorexia	247	119(48.2)	99(40.1)	20(8.1)	9(3.6)	0(0.0)

Fatigue/malaise	246	111(45.1)	109(44.3)	20(8.1)	6(2.4)	0(0.0)
Flu like symptoms	246	239(97.1)	3(1.2)	3(1.2)	1(0.4)	0(0.0)
Skin rash/pruritus	246	160(65.0)	68(27.6)	12(4.9)	6(2.4)	0(0.0)
Hyperpigmentation of skin	247	183(74.1)	57(23.1)	7(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
Arthralgia	246	179(72.8)	56(22.8)	7(2.8)	4(1.6)	0(0.0)
Headache	246	228(92.7)	17(6.9)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
Neuralgia	246	226(91.9)	16(6.5)	3(1.2)	1(0.4)	0(0.0)
Paraesthesia/ (peripheral neuropathy)	246	204(82.9)	39(15.9)	2(0.8)	1(0.4)	0(0.0)
Anxiety/depression	246	185(75.2)	42(17.0)	16(6.5)	3(1.2)	0(0.0)
Euphoria/mania	246	232(94.3)	10(4.1)	4(1.6)	0(0.0)	0(0.0)
Suicidal ideation/attempt	246	238(96.8)	7(2.8)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
Delusion/psychosis	246	237(96.3)	8(3.3)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
Seizure	246	243(98.8)	3(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

3、檢驗報告

截至 2019 年 9 月 30 日，治療滿八個月的個案為 248 名，其中 48 人(19.5%) 達 CTCAE Grade 3，120 人(48.7%)達到 Grade 4，詳細檢驗報告結果如 Table 19。

Table 19 監測期間-檢驗報告 (n=248)

Test item	有檢驗		Negative		Positive	
	n	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Pregnancy test	29		29(100.0)		0(0)	
HIV	35		35(100.0)		0(0)	
			CTCAE			
	有檢驗	正常	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	n	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)

Any	246	1(0.4)	30(12.0)	47(19.1)	48(19.5)	120(48.7)
WBC	246	144(58.5)	94(38.2)	5(2.0)	3(1.2)	0(0.0)
Hemoglobin(Hb)	246	45(18.2)	124(50.4)	50(20.3)	27(10.9)	0(0.0)
Platelet	246	200(81.3)	31(12.6)	9(3.6)	5(2.0)	1(0.4)
GOT	244	111(45.4)	83(34.0)	22(9.0)	25(10.2)	3(1.2)
GPT	244	151(61.8)	51(20.9)	18(7.3)	22(9.0)	2(0.8)
Bilirubin Total	240	178(74.1)	42(17.5)	15(6.25)	5(2.0)	0(0.0)
BUN	243	84(34.5)	159(65.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Creatinine	244	142(58.2)	56(22.9)	32(13.1)	10(4.1)	4(1.6)
Creatinine clearance	238	40(16.8)	91(38.2)	76(31.9)	16(6.7)	15(6.3)
Uric acid	236	67(28.3)	65(27.5)	0(0.0)	0(0.0)	104(44.0)
Glucose	216	121(56.0)	26(12.0)	35(16.2)	28(12.9)	6(2.7)
(random)						
HbA1c	90	39(43.3)	51(56.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Potassium	239	137(57.3)	72(30.1)	6(2.5)	15(6.2)	9(3.7)
Thyroid	203	147(72.4)	56(27.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
function(TSH)						
Thyroid	184	109(59.2)	75(40.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
function(Free T4)						
Albumin	123	69(56.1)	30(24.3)	23(18.7)	1(0.8)	0(0.0)
Lactic acid	24	12(50.0)	12(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Lipase	5	3(60.0)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CD4	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

4、聽力

Table 20 分析 189 位有使用針劑並檢測聽力之 MDR/RR-TB 個案，治療前左耳聽力受損等級達 Brock's grade 2(含)以上為 44.6%，停止針劑時為 49.4%，左耳增加 4.8%；右耳聽力受損等級達 Brock grade 2(含)以上治療前 37.6%，停止針劑時為 45.0%，右耳增加 7.4%。顯示 189 位有使用針劑個案治療期間整體聽力損傷情形約為 4.8-7.4%之間。

Table 20 Crosstab analysis in the Brock's grade (N=189)

Brock's grade	Baseline, n(%)	Stop Injection ¹ , n(%)
L't ear		

0 (<40dB at all freqs)	78(41.5)	63(33.5)
1 (\geq 40dB at 8kHz only)	26(13.8)	32(17.0)
2 (\geq 40dB starting at 4kHz)	42(22.3)	35(18.6)
3 (\geq 40dB starting at 2kHz)	14(7.4)	22(11.7)
4 (\geq 40dB starting at 1kHz)	28(14.9)	36(19.1)

R't ear

0 (<40dB at all freqs)	83(43.9)	63(32.3)
1 (\geq 40dB at 8kHz only)	35(18.5)	41(21.7)
2 (\geq 40dB starting at 4kHz)	34(18.0)	37(19.6)
3 (\geq 40dB starting at 2kHz)	11(5.8)	19(10.1)
4 (\geq 40dB starting at 1kHz)	26(13.8)	29(15.3)

Note: ¹ 42 cases unavailable

Figure 3 以 ASHA 判斷標準顯示強化期(intensive phase)聽力受損情形(Time to event)。顯示針劑治療期間約有 70%個案會發生聽力損傷情形。

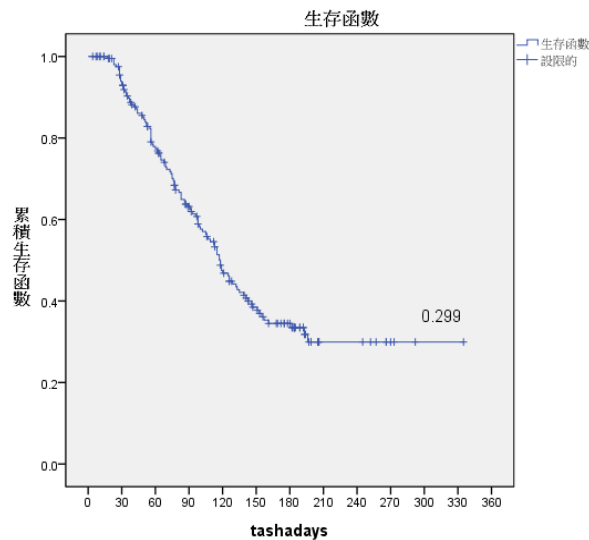


Figure 3 Time to event analysis of hearing impairment in MDR/RR-TB patients (ASHA)

Figure 4.以 ASHA 判斷標準，針對不同 Brock's grade 分層分析。顯示個案治療初期 baseline Brock's grade 等級越高，針劑治療後其聽力損傷情形越嚴重，聽力損傷發生時間較快、比例較高($p<.01$)。

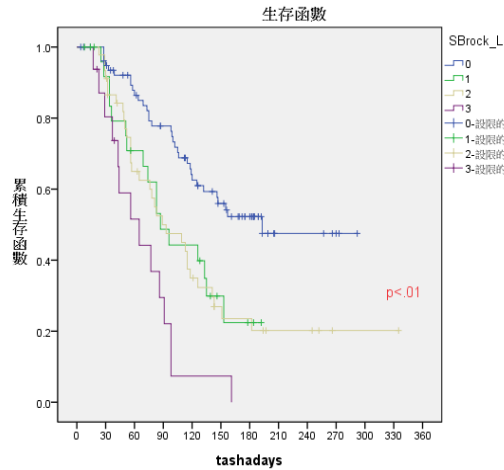


Figure 4 Time to event analysis of hearing impairment in MDR/RR-TB patients (ASHA/stratified)

Figure 5 呈現接受針劑治療病人，聽力受損達 Brock's grade 2 之情形(Time to event)。針劑治療期間，原有聽力受損未達 Brock's grade 2 者(Brock's grade ≤ 1)，約 16-33%個案會進展至 Brock's grade 2。

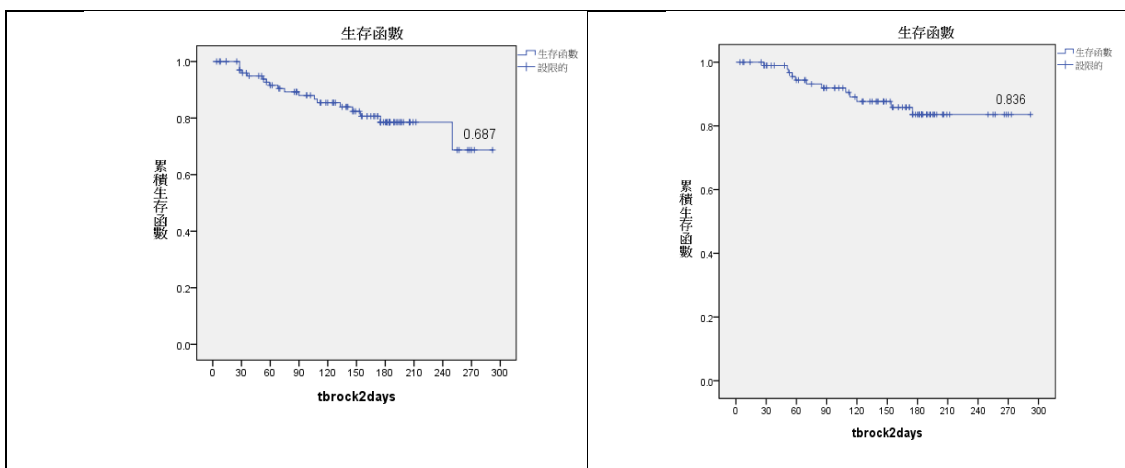


Figure 5 Time to event analysis of hearing impairment in MDR/RR-TB patients (Brock's grade 2-L't ear/R't ear)

Figure 6 呈現接受針劑治療病人，聽力受損達Brock's grade 3之情形(Time to event)。原有聽力原有聽力受損未達Brock's grade 3者(Brock's grade ≤ 2)，在針劑治療期間約12-26%個案會進展至Brock's grade 3。

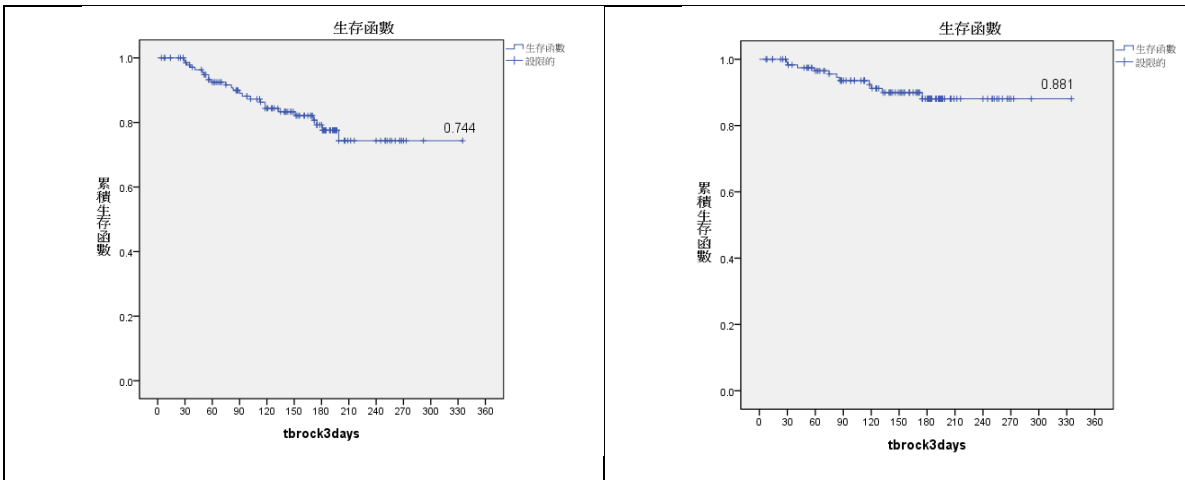


Figure 6 Time to event analysis of hearing impairment in MDR/RR-TB patients (Brock's grade 3-L't ear/R't ear)

Figure 7以Brock's grade判斷標準，針對不同Brock's grade分層分析聽力受損達Brock's grade 3之情形。個案baseline Brock's grade等級越高，針劑治療後其聽力損傷情形越嚴重，聽力損傷發生時間較快、比例較高 ($p < .01$)。

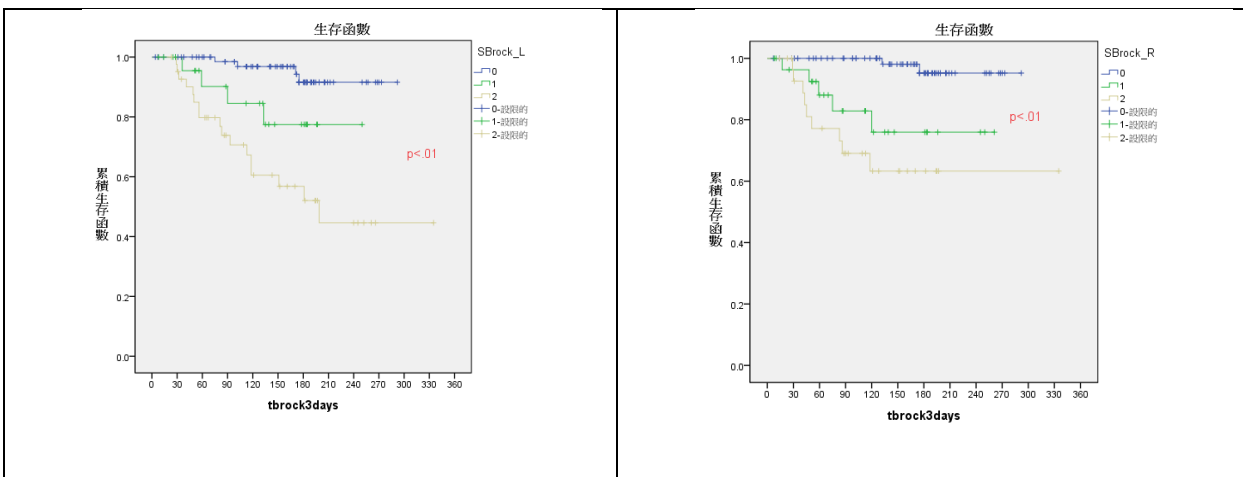


Figure 7 Time to event analysis of hearing impairment in MDR/RR-TB patients (Brock's grade 3-stratified)

5、心電圖

截至 2019 年 9 月 30 日，總收案數為 313 名，治療滿八個月的個案共 248 名，本次以入團隊滿八個月的個案進行分析。其中第一個月測量個案數最多，有 177 位，第八個月最少，共 58 位。QTcF 超過 500ms 的人數在第六個月達到 15 人，比例佔 8.6%，比例最高的則是第五個月，比例佔 13.1% (Table 21)。

Table 21 各月 QTcF 檢測結果(n=248)

	M1*(%)	M2(%)	M3(%)	M4(%)	M5(%)	M6(%)	M7(%)	M8(%)	Any(%)
Total	248	240	235	228	226	225	222	220	248
未測心電圖	71	139	65	152	165	55	164	162	19
有測心電圖	177	101	170	76	61	170	58	58	229
<470ms	159(89.8)	84(83.1)	148(87.0)	59(77.6)	47(77.0)	143(84.1)	43(74.1)	47(81.0)	165(72.0)
470-500ms	10(5.6)	14(13.8)	15(8.8)	9(11.8)	6(9.8)	12(6.94)	9(15.5)	6(10.3)	30(13.1)
>500 ms	8(4.5)	3(2.9)	7(4.1)	8(10.5)	8(13.1)	15(8.6)	6(10.3)	5(8.6)	34(14.8)

Table 22 呈現 QTcF 在治療期間，與治療初期相較，增加大於等於 60ms 之情形。在滿八個月的 248 名個案中，210 在治療初期有檢測心電圖，在整體監測期間，共 37(17.6%)位曾發生 QTcF 增加值大於等於 60ms 的情形 (Table 25)。其中以第六個月發生人數最多，達 17 位(11.2%)。

Table 22 監測期間 QTcF 增加值大於等於 60 ms 狀況(n=248)

	M1(%)	M2(%)	M3(%)	M4(%)	M5(%)	M6(%)	M7(%)	M8(%)	Any(%)
未檢測心電	44	123	54	143	158	59	166	162	38

圖人數									
心電圖檢測 人數	166	87	156	67	52	151	44	48	210
QTcF>60ms	5(3.0)	3(3.4)	14(8.9)	7(10.4)	7(13.4)	17(11.2)	6(13.6)	8(16.6)	37(17.6)

*38 人治療初期未檢測心電圖

曾經服用 normal dose Moxifloxacin 且有量測心電圖的個案共 172 位，其中有 18 位(11.3%)在監測期間曾發生 QTcF 大於 500ms(Table 23)。

Table 23 各月 QTcF 與藥物使用結果-Normal Dose Moxifloxacin (n=248)

	M1*(%)	M2(%)	M3(%)	M4(%)	M5(%)	M6(%)	M7(%)	M8(%)	Any(%)
未服藥人數	76	80	83	88	90	91	92	90	76
服藥人數	172	168	165	160	158	157	156	154	172
未測心電圖	56	104	50	113	120	41	117	118	15
有測心電圖	116	64	115	47	38	116	39	36	157
<470ms	106 (91.3)	54(84.3)	100(86.9)	36(76.5)	28(73.6)	100(86.2)	31(79.4)	30(83.3)	116(73.8)
470-500ms	7(6.0)	9(14.0)	11(9.5)	7(14.8)	5(13.1)	6(5.1)	6(15.3)	3(8.3)	23(14.6)
>500 ms	3(2.5)	(1.5)	4(3.4)	4(8.5)	5(13.1)	10(8.6)	2(5.1)	3(8.3)	18(11.4)

*M1:治療第一個月；M2:治療第二個月；M3:治療第三個月；M4:治療第四個月；M5:治療第五個月；M6:治療第六個月；M7:治療第七個月；M8:治療第八個

曾經服用 high dose Moxifloxacin 且有量測心電圖的個案共 17 位，其中有 7 位 (41.1%)在監測期間曾發生 QTcF>500ms，Table24。

Table 24 各月心電圖與藥物使用結果-High Dose Moxifloxacin (n=248)

	M1*(%)	M2(%)	M3(%)	M4(%)	M5(%)	M6(%)	M7(%)	M8(%)	Any(%)
--	--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------

未服藥人數	230	230	231	231	231	231	231	231	230
服藥人數	18	18	17	17	17	17	17	17	18
未測心電圖	4	1	4	3	3	4	7	6	1
有測心電圖	14	17	13	14	14	13	10	11	17
<470ms	10(71.4)	13(76.4)	10(76.9)	12(85.7)	13(92.8)	11(84.6)	7(70.0)	11(100.0)	8(47.0)
470-500ms	0(0.0)	3(17.6)	2(15.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(10.0)	0(0.0)	2(11.7)
>500 ms	4(28.5)	1(5.8)	1(7.6)	2(14.2)	1(7.1)	2(15.3)	2(20.0)	0(0.0)	7(41.1)

*M1:治療第一個月；M2:治療第二個月；M3:治療第三個月；M4:治療第四個月；M5:治療第五個月；M6:治療第六個月；M7:治療第七個月；M8:治療第八個月。

曾經服用 Levofloxacin 且有量測心電圖的個案共 48 位，其中有 9 位(18.7 %)在監測期間曾發生 QTcF>500ms，Table 25。

Table 25 各月心電圖與藥物使用結果-Levofloxacin (n=248)

	M1*(%)	M2(%)	M3(%)	M4(%)	M5(%)	M6(%)	M7(%)	M8(%)	Any(%)
未服藥人數	197	200	200	202	202	202	204	204	197
服藥人數	51	48	48	46	46	46	44	44	51
未測心電圖	11	30	10	32	38	10	35	34	3
有測心電圖	40	18	38	14	8	36	9	10	48
<470ms	36(90.0)	15(83.3)	34(89.4)	10(71.4)	5(62.5)	27(75.0)	5(55.5)	5(50.0)	34(70.8)
470-500ms	3(7.5)	2(11.1)	2(5.2)	2(14.2)	1(12.5)	6(16.6)	2(22.2)	3(30.0)	5(10.4)
>500 ms	1(2.5)	1(5.5)	2(5.2)	2(14.2)	2(25.0)	3(8.3)	2(22.2)	2(20.0)	9(18.7)

*M1:治療第一個月；M2:治療第二個月；M3:治療第三個月；M4:治療第四個月；M5:治療第五個月；M6:治療第六個月；M7:治療第七個月；M8:治療第八個月。

曾經服用 Clofazimine 且有量測心電圖的個案共 120 位(25.8%)，其中有 31 位在監測期間曾發生 QTcF>500ms。Table 26。

Table 26 各月心電圖與藥物使用結果-Clofazimine (n=248)

	M1*(%)	M2(%)	M3(%)	M4(%)	M5(%)	M6(%)	M7(%)	M8(%)	Any(%)
未服藥人數	118	121	125	128	130	130	131	133	118
服藥人數	130	127	123	120	118	118	117	115	130
未測心電圖	41	59	34	65	66	30	71	66	10
有測心電圖	89	68	89	55	52	88	46	49	120
<470ms	73(82.0)	51(75.0)	72(80.8)	38(69.0)	38(73.0)	66(75.0)	31(67.3)	39(79.5)	67(55.8)
470-500ms	8(8.9)	14(20.5)	12(9.7)	9(16.3)	6(11.5)	8(9.0)	9(19.5)	5(10.2)	22(18.3)
>500 ms	8(8.9)	3(4.4)	5(4.0)	8(14.5)	8(15.3)	14(15.9)	6(13.0)	5(10.2)	31(25.8)

*M1:治療第一個月；M2:治療第二個月；M3:治療第三個月；M4:治療第四個月；M5:治療第五個月；M6:治療第六個月；M7:治療第七個月；M8:治療第八個月

三、不良事件通報

自 2017 年 5 月 17 日起，截至 2019 年 9 月 30 日止，一共納入 313 位個案。收案滿八個月的 248 位個案中，監測期間八個月內曾通報不良事件個案 200 位 (80.6%)。200 位個案中曾通報嚴重不良事件 70 位(40.0%)、重度不良事件 138 位(78.8%)、導致停藥 169 位(96.5%)。分析結果如 Table 27。

Table 27 Analysis of adverse reaction (Event :n=431, Patient:n=248)

不良事件	事件		個案	
	n	%	n	%
No			48	19.3
Yes	431		200	80.6
未結案	56	12.9	25	12.5
結案	375	87.0	175	87.5
嚴重不良事件				
No	291	77.6	105	60.0
Yes	84	22.4	70	40.0
死亡	28	7.4	28	16.0
危及生命	10	2.6	9	5.1

導致病人住院	33	8.8	25	14.2
導致延長住院時間	11	2.9	10	5.7
造成永久性殘疾	2	0.5	2	1.1
先天性畸形	0	0.0	0	0.0
重度不良事件				
No	148	39.4	37	21.1
Yes	227	60.5	138	78.8
導致停藥				
No	49	13.0	6	3.4
Yes	326	86.9	169	96.5

我們利用卡方檢定分析了三種藥物(LZD, CFZ, BDQ)與症狀和抽血異常的關係，把吃藥與沒有吃藥的分成兩組做比較，將有高度相關的項目列在下表，這些藥和下列異常可能有相關，但因病人不單只是吃下述的三種藥，這些數據可能會受其他的藥影響，這部分還有待進一步分析(Table 28-33)。

Table 28 Analysis between Linezolid and symptoms

	Normal	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Total
Blurred Vision						
No LZD, n=	160	22	1	2	1	186
(%)	86.02	11.83	0.54	1.08	0.54	100
LZD, n=	39	17	4	0	0	60
(%)	65.00	28.33	6.67	0	0	100
Abdomen distension/pain						
No LZD, n=	160	20	4	2	0	186
(%)	86.02	10.75	2.15	1.08	0	100
LZD, n=	43	15	1	1	0	60
(%)	71.67	25.00	1.67	1.67	0	100
Dyspesia/Anorexia						

No LZD, n=	97	75	12	3	0	187
(%)	51.87	40.11	6.42	1.60	0	100
LZD, n=	22	24	8	6	0	60
(%)	36.67	40.00	13.33	10.00	0	100
Fatigue/Malaise						
No LZD, n=	92	80	10	4	0	186
(%)	49.46	43.01	5.38	2.15	0	100
LZD, n=	19	29	10	2	0	60
(%)	31.67	48.33	16.67	3.33	0	100
Hyperpigmentation of skin						
No LZD, n=	149	34	4	0	0	187
(%)	79.68	18.18	2.14	0	0	100
LZD, n=	34	23	3	0	0	60
(%)	56.67	38.33	5.00	0	0	100
Arthralgia						
No LZD, n=	138	42	2	4	0	186
(%)	74.19	22.58	1.08	2.15	0	100
LZD, n=	41	14	5	0	0	60
(%)	68.33	23.33	8.33	0	0	100
Neuralgia						
No LZD, n=	177	8	1	0	0	186
(%)	95.16	4.30	0.54	0	0	100
LZD, n=	49	8	2	1	0	60
(%)	81.67	13.33	3.33	1.67	0	100
Paraesthesia/Periphera						
No LZD, n=	164	22	0	0	0	186
(%)	88.17	11.83	0	0	0	100
LZD, n=	40	17	2	1	0	60
(%)	66.67	28.33	3.33	1.67	0	100
Anxiety/Depression						
No LZD, n=	147	28	10	1	0	186

	(%)	79.03	15.05	5.38	0.54	0	100
LZD,	n=	38	14	6	2	0	60
	(%)	63.33	23.33	10.00	3.33	0	100

*LZD:Linezolid

Table 29 Analysis between Linezolid and blood test

		Normal	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Total
White blood cell count							
No LZD,	n=	115	68	2	1	0	186
	(%)	61.83	36.56	1.08	0.54	0	100
LZD,	n=	29	26	3	2	0	60
	(%)	48.33	43.33	5	3.33	0	100
Hemoglobin							
No LZD,	n=	37	102	33	14	0	186
	(%)	19.89	54.84	17.74	7.53	0	100
LZD,	n=	8	22	17	13	0	60
	(%)	13.33	36.67	28.33	21.67	0	100
Platelet count							
No LZD,	n=	160	19	6	1	0	186
	(%)	86.02	10.22	3.23	0.54	0	100
LZD,	n=	40	12	3	4	1	60
	(%)	66.67	20	5	6.67	1.67	100
GOT							
No LZD,	n=	94	62	16	11	2	185
	(%)	50.81	33.51	8.65	5.95	1.08	100
LZD,	n=	17	21	6	14	1	59
	(%)	28.81	35.59	10.17	23.73	1.69	100
GPT							
No LZD,	n=	123	38	11	11	2	185
	(%)	66.49	20.54	5.95	5.95	1.08	100
LZD,	n=	28	13	7	11	0	59
	(%)	47.46	22.03	11.86	18.64	0	100
Total bilirubin							
No LZD,	n=	140	33	8	0	0	181

	(%)	77.35	18.23	4.42	0	0	100
LZD, n=		38	9	7	5	0	59
	(%)	64.41	15.25	11.86	8.47	0	100
Creatinine							
No LZD, n=		119	36	21	7	2	185
	(%)	64.32	19.46	11.35	3.78	1.08	100
LZD, n=		23	20	11	3	2	59
	(%)	38.98	33.9	18.64	5.08	3.39	100
Creatinine clearance							
No LZD, n=		36	71	52	9	11	179
	(%)	20.11	39.66	29.05	5.03	6.15	100
LZD, n=		4	20	24	7	4	59
	(%)	6.78	33.9	40.68	11.86	6.78	100
Uric acid							
No LZD, n=		40	49	0	0	92	181
	(%)	22.1	27.07	0	0	50.83	100
LZD, n=		27	16	0	0	12	55
	(%)	49.09	29.09	0	0	21.82	100

LZD:Linezolid

Table 30 Analysis of Clofazimine and symptoms

	Normal	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Total	
Hearing impairment							
No CFZ, n=	72	7	1	1	0	81	
	(%)	88.89	8.64	1.23	1.23	0	100
Yes CFZ, n=	65	21	4	3	4	97	
	(%)	67.01	21.65	4.12	3.09	4.12	100
Vestibular disorder							
No CFZ, n=	90	24	3	1	0	118	
	(%)	76.27	20.34	2.54	0.85	0	100
Yes CFZ, n=	77	37	12	2	0	128	
	(%)	60.16	28.91	9.38	1.56	0	100
Abdomen distension/pain							
No CFZ, n=	110	8	0	0	0	117	
	(%)	93.22	6.78	0	0	0	100

Yes CFZ, n=	93	27	5	3	0	126
(%)	72.66	21.09	3.91	2.34	0	100
Dyspesia/Anorexia						
No CFZ, n=	74	38	5	1	0	118
(%)	62.71	32.20	4.24	0.85	0	100
Yes CFZ, n=	45	61	15	8	0	129
(%)	34.88	47.29	11.63	6.20	0	100
Fatigu/Malaise						
No CFZ, n=	68	45	4	1	0	118
(%)	57.63	38.14	3.39	0.85	0	100
Yes CFZ, n=	43	64	16	5	0	128
(%)	33.59	50.00	12.50	3.91	0	100
Skin rash/pruritus						
No CFZ, n=	88	25	5	0	0	118
(%)	74.58	21.19	4.24	0	0	100
Yes CFZ, n=	72	43	7	6	0	128
(%)	56.25	33.59	5.47	4.69	0	100
Hyperpigmentation of skin						
No CFZ, n=	117	1	0	0	0	118
(%)	99.15	0.85	0	0	0	100
Yes CFZ	66	56	7	0	0	129
(%)	51.16	43.41	5.43	0	0	100
Neuralgia						
No CFZ, n=	116	1	0	1	0	118
(%)	98.31	0.85	0	0.85	0	100
Yes CFZ	110	15	3	0	0	128
(%)	85.94	11.72	2.34	0	0	100
Anxiety/Depression						
No CFZ, n=	104	8	6	0	0	118
(%)	88.14	6.78	5.08	0	0	100
Yes CFZ	81	34	10	3	0	128
(%)	63.28	26.56	7.81	2.34	0	100

*CFZ:Clofazimine

Table 31 Analysis between Clofazimine and blood test

	Normal	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Total
White blood cell count						
No CFZ, n=	75	41	0	0	0	116
(%)	64.66	35.34	0	0	0	100
Yes CFZ, n=	69	53	5	3	0	130
(%)	53.08	40.77	3.85	2.31	0	100
Hemoglobin						
No CFZ, n=	33	62	16	5	0	116
(%)	28.45	53.45	13.79	4.31	0	100
Yes CFZ, n=	12	62	34	22	0	130
(%)	9.23	47.69	26.15	16.92	0	100
GOT						
No CFZ, n=	66	34	8	7	0	115
(%)	57.39	29.57	6.96	6.09	0	100
Yes CFZ, n=	45	49	14	18	3	129
(%)	34.88	37.98	10.85	13.95	2.33	100
GPT						
No CFZ, n=	85	18	6	6	0	115
(%)	73.91	15.65	5.22	5.22	0	100
Yes CFZ, n=	66	33	12	16	2	129
(%)	51.16	25.58	9.3	12.4	1.55	100
BUN						
No CFZ, n=	51	64	0	0	0	115
(%)	44.35	55.65	0	0	0	100
Yes CFZ, n=	33	95	0	0	0	128
(%)	25.78	74.22	0	0	0	100
Creatinine						
No CFZ, n=	85	21	6	1	2	115
(%)	73.91	18.26	5.22	0.87	1.74	100
Yes CFZ	57	35	26	9	2	129
(%)	44.19	27.13	20.16	6.98	1.55	100
Creatinine clearance						
No CFZ, n=	28	50	27	2	3	110
(%)	25.45	45.45	24.55	1.82	2.73	100

Yes CFZ, n=	12	41	49	14	12	128
(%)	9.38	32.03	38.28	10.94	9.38	100
Uric acid						
No CFZ, n=	20	30	0	0	64	114
(%)	17.54	26.32	0	0	56.14	100
Yes CFZ, n=	47	35	0	0	40	122
(%)	38.52	28.69	0	0	32.79	100
Potassium						
No CFZ, n=	79	26	2	1	5	113
(%)	69.91	23.01	1.77	0.88	4.42	100
Yes CFZ, n=	58	46	4	14	4	126
(%)	46.03	36.51	3.17	11.11	3.17	100
Albumin						
No CFZ, n=	33	6	6	0	0	45
(%)	73.33	13.33	13.33	0	0	100
Yes CFZ, n=	36	24	17	1	0	78
(%)	46.15	30.77	21.79	1.28	0	100

*CFZ:Clofazimine

Table 32 Analysis between Bedaquiline and symptoms

	Normal	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Total
Blurred vision						
No BDQ, n=	185	36	4	2	0	227
(%)	81.50	15.86	1.76	0.88	0	100
Yes BDQ	14	3	1	0	1	19
(%)	73.68	15.79	5.26	0	5.26	100
Nausea/Vomiting						
No BDQ, n=	124	87	14	3	0	228
(%)	54.39	38.16	6.14	1.32	0	100
Yes BDQ	11	4	1	2	0	19
(%)	63.16	21.05	5.26	10.53	0	100
Flu like symptoms						
No BDQ, n=	222	1	3	1	0	227

(%)	97.80	0.44	1.32	0.44	0	100
Yes BDQ	17	2	0	0	0	19
(%)	89.47	10.53	0	0	0	100
Skin rash/pruritus						
No BDQ, n=	152	62	8	5	0	227
(%)	66.96	27.31	3.52	2.20	0	100
Yes BDQ	8	6	4	1	0	19
(%)	42.11	31.58	21.05	5.26	0	100
Headache						
No BDQ, n=	211	16	0	0	0	227
(%)	92.95	7.05	0	0	0	100
Yes BDQ	17	1	1	0	0	19
(%)	89.47	5.26	5.56	0	0	100

*BDQ:Bedaquiline

Table 33 Analysis between Bedaquiline and blood test

	Normal	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Total
GOT						
No BDQ, n=	105	77	22	21	1	226
(%)	46.46	34.07	9.73	9.29	0.44	100
Yes BDQ	6	6	0	4	2	18
(%)	33.33	33.33	0	22.22	11.11	100
GPT						
No BDQ, n=	141	48	18	18	1	226
(%)	62.39	21.24	7.96	7.96	0.44	100
Yes BDQ	10	3	0	4	1	18
(%)	55.56	16.67	0	22.22	5.56	100
Total bilirubin						
No BDQ, n=	166	41	11	4	0	222
(%)	74.77	18.47	4.95	1.8	0	100
Yes BDQ	12	1	4	1	0	18

(%)	66.67	5.56	22.22	5.56	0	100
-----	-------	------	-------	------	---	-----

*BDQ:Bedaquiline

上述表格歸納出，Linezolid 在症狀上可能與視力模糊、腹痛、消化不良、疲累、皮膚色素沉著、神經痛以及焦慮有關，而在血液檢驗上可能與骨髓抑制、肝損傷以及腎功能低下有關。

Clofazimine 在症狀上可能與聽力異常、前庭受損、腹痛、消化不良、疲勞、皮膚色素沉著與疹子、神經痛、焦慮有關，而在血液數據尚可能與骨髓抑制，肝功能、腎功能低下、鉀離子異常、白蛋白異常。

Bedaquiline 在症狀上可能與視力模糊、噁心、疑似感冒症狀、皮膚長疹子、頭痛有關。而在血液數據上可能與骨髓抑制、肝功能低下、腎功能低下有關。

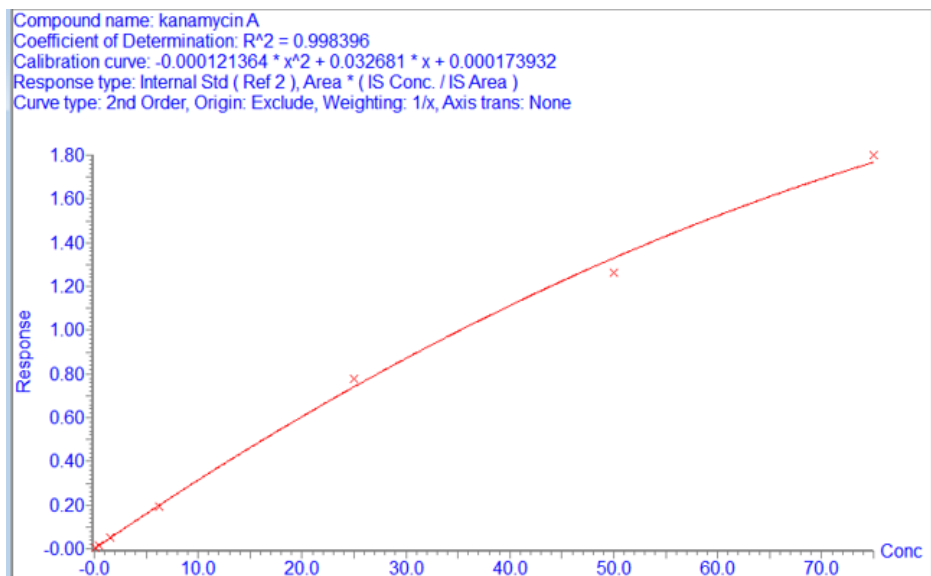
此分析尚未與病人同時服用的藥物做整合性評估，待後續做進一步分析以探究藥物與不良反應之相關性。

Part II 藥物血中濃度監測

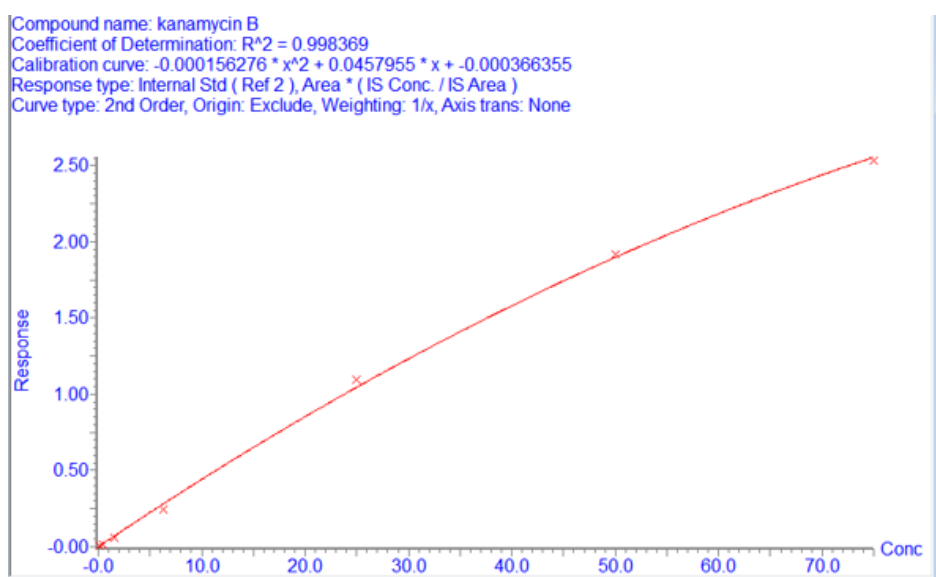
一、 Kanamycin 血清中濃度分析 (Kanamycin serum concentration)方法學修訂

1.1 Results

Compound	Std. Conc	RT	%Dev	%Rec	Conc.	Response
Kana A_cali_7	0.097	1.29	-10.9	89.1	0.1	0.003
Kana A_cali_6	0.39	1.30	7.7	107.7	0.4	0.014
Kana A_cali_5	1.56	1.29	4.3	104.3	1.6	0.053
Kana A_cali_4	6.25	1.29	-2.9	97.1	6.1	0.194
Kana A_cali_3	25	1.30	5.6	105.6	26.4	0.778
Kana A_cali_2	50	1.31	6.3	93.7	46.8	1.264
Kana A_cali_1	75	1.30	3.0	103.0	77.3	1.801
Blank	0				0	0.001



Compound	Std. Conc	RT	%Dev	%Rec	Conc.	Response
Kana B_cali_6	0.39	1.31	-5.5	94.5	0.4	0.016
Kana B_cali_5	1.56	1.30	-13.4	86.6	1.4	0.051
Kana B_cali_4	6.25	1.31	-11.7	88.3	5.	0.248
Kana B_cali_3	25	1.31	5.2	105.2	26.3	1.096
Kana B_cali_2	50	1.32	1.1	101.1	50.6	1.915
Kana B_cali_1	75	1.31	-1.5	98.5	73.9	2.531
Blank	0				0	0.004



以液相層析串聯質譜系統建立 Kanamycin 標準曲線，將配製好的不同濃度之標準品溶液 (75、50、25、6.25、1.56、0.39、0.097 µg/mL) 分別注入液相層析串聯質譜系統進行檢測，紀錄層析圖中 Kanamycin 標準及內部標準品下的面積比值 (peak area ratio)。利用軟體分別計算其回歸 (regression) 關係，得到 Kanamycin A， $R^2=0.99839$ ，Kanamycin B， $R^2=0.99836$ 。將收集的臨床檢體各取 45µL 加入 5µL 標準品 (Apramycin/10ppm)，加入 75µL Trichloroacetic acid 進行蛋白質沉澱，利用振盪器將樣品混合均勻，離心 15000g*15 分鐘，抽取上清液 15µL 加入 135µL H₂O 稀釋 10 倍，利用 LC Tandem Mass 分析樣品帶入標準曲線，即可算出 Kanamycin 血中濃度。

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
Name	RT	Response	Conc.	Name	RT	Response	Conc.	Name	RT	Response	Conc.
Kana A_TDM_01_1	1.30	1.335	0.8	Kana A_TDM_11_1	1.29	0.462	0.2	Kana A_TDM_23_1	1.29	0.513	0.3
Kana A_TDM_01_2	1.28	29.431	46.7	Kana A_TDM_11_2	1.29	11.06	14.2	Kana A_TDM_23_2	1.29	32.116	52.9
Kana A_TDM_12_1	1.28	1.984	1.6	Kana A_TDM_11_3	1.29	16.915	23.2	Kana A_TDM_23_3	1.29	53.355	>75
Kana A_TDM_12_2	1.29	35.353	61.5	Kana A_TDM_11_4	1.29	44.5	>75	Kana A_TDM_23_4	1.29	38.689	72.3
Kana A_TDM_16_1	1.28	0.137	<0.097	Kana A_TDM_11_5	1.29	18.55	25.9	Kana A_TDM_23_5	1.29	33.178	55.6
Kana A_TDM_16_2	1.29	34.141	58.1	Kana A_TDM_11_6	1.28	14.277	19	Kana A_TDM_23_6	1.29	22.365	32.6
Kana A_TDM_22_1	1.29	0.746	<0.097	Kana A_TDM_11_7	1.29	13.724	18.2	Kana A_TDM_23_7	1.29	12.55	16.4
Kana A_TDM_22_2	1.29	46.137	>75	Kana A_TDM_11_8	1.29	3.004	3	Kana A_TDM_23_8	1.28	5.666	6.5
Kana A_TDM_25_1	1.28	0.269	<0.097	Kana A_TDM_17_1	1.29	0.251	0.1	Kana A_TDM_24_1	1.30	0.5	0.2
Kana A_TDM_25_2	1.29	29.818	>75	Kana A_TDM_17_2	1.29	38.99	73.4	Kana A_TDM_24_2	1.29	39.047	73.6
Kana A_TDM_26_1	1.29	48.73	>75	Kana A_TDM_17_3	1.29	54.804	>75	Kana A_TDM_24_3	1.29	55.277	>75
Kana A_TDM_26_2	1.28	0.46	<0.097	Kana A_TDM_17_4	1.28	48.167	>75	Kana A_TDM_24_4	1.29	36.452	64.8
Kana A_TDM_03_1	1.28	0.391	0.1	Kana A_TDM_17_5	1.29	42.663	91.7	Kana A_TDM_24_5	1.29	19.194	27
Kana A_TDM_03_2	1.28	4.056	4.4	Kana A_TDM_17_6	1.29	0.181	>75	Kana A_TDM_24_6	1.29	11.891	15.4
Kana A_TDM_03_3	1.29	15.101	20.3	Kana A_TDM_17_7	1.28	24.333	36.2	Kana A_TDM_24_7	1.28	5.181	5.9
Kana A_TDM_03_4	1.29	40.532	79.7	Kana A_TDM_17_8	1.29	15.584	21.1	Kana A_TDM_24_8	1.29	1.055	0.4
Kana A_TDM_03_5	1.29	39.698	76.2	Kana A_TDM_19_1	1.29	0.281	0.1				
Kana A_TDM_03_6	1.29	25.405	38.3	Kana A_TDM_19_2	1.29	58.649	>75				
Kana A_TDM_03_7	1.28	10.593	13.5	Kana A_TDM_19_3	1.29	54.35	>75				
Kana A_TDM_03_8	1.28	3.472	3.6	Kana A_TDM_19_4	1.29	29.167	46.1				
Kana A_TDM_08_1	1.30	0.139	0.1	Kana A_TDM_19_5	1.29	28.07	43.7				
Kana A_TDM_08_2	1.29	13.496	17.8	Kana A_TDM_19_6	1.28	16.68	22.8				
Kana A_TDM_08_3	1.29	356.157	>75	Kana A_TDM_19_7	1.29	8.9	11				
Kana A_TDM_08_4	1.28	12.106	15.7	Kana A_TDM_19_8	1.29	0.957	0.3				
Kana A_TDM_08_5	1.29	22.544	32.9								
Kana A_TDM_08_6	1.29	13.581	18								
Kana A_TDM_08_7	1.29	10.556	13.4								
Kana A_TDM_08_8	1.29	2.696	2.6								

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
Name	RT	Response	Conc.	Name	RT	Response	Conc.	Name	RT	Response	Conc.
Kana B_TDM_01_1	1.29	7.411	6.6	Kana B_TDM_11_1	1.27	0.001	<0.097	Kana B_TDM_23_1	1.29	0.003	<0.097
Kana B_TDM_01_2	1.29	1.122	<0.097	Kana B_TDM_11_2	1.30	0.036	<0.097	Kana B_TDM_23_2	1.30	0.051	<0.097
Kana B_TDM_12_1	1.29	0.007	<0.097	Kana B_TDM_11_3	1.30	0.054	<0.097	Kana B_TDM_23_3	1.30	0.169	<0.097
Kana B_TDM_12_2	1.30	0.104	<0.097	Kana B_TDM_11_4	1.29	0.129	<0.097	Kana B_TDM_23_4	1.29	0.124	<0.097
Kana B_TDM_16_1	1.30	0.004	<0.097	Kana B_TDM_11_5	1.30	0.064	<0.097	Kana B_TDM_23_5	1.30	0.081	<0.097
Kana B_TDM_16_2	1.30	0.107	<0.097	Kana B_TDM_11_6	1.29	0.033	<0.097	Kana B_TDM_23_6	1.29	0.015	<0.097
Kana B_TDM_22_1	1.31	0.000	<0.097	Kana B_TDM_11_7	1.34	0.003	<0.097	Kana B_TDM_23_7	1.29	0.016	<0.097
Kana B_TDM_22_2	1.29	0.145	<0.097	Kana B_TDM_11_8	1.28	0.123	<0.097	Kana B_TDM_23_8	1.28	0.008	<0.097
Kana B_TDM_25_1	1.30	0.011	<0.097	Kana B_TDM_17_1	1.30	0.001	<0.097	Kana B_TDM_24_1	1.32	0.001	<0.097
Kana B_TDM_25_2	1.30	0.085	<0.097	Kana B_TDM_17_2	1.30	0.093	<0.097	Kana B_TDM_24_2	1.29	0.089	<0.097
Kana B_TDM_26_1	1.29	0.131	<0.097	Kana B_TDM_17_3	1.30	0.159	<0.097	Kana B_TDM_24_3	1.30	0.149	<0.097
Kana B_TDM_26_2	1.28	0.002	<0.097	Kana B_TDM_17_4	1.29	0.166	<0.097	Kana B_TDM_24_4	1.30	0.092	<0.097
Kana B_TDM_03_1	1.39	0.007	<0.097	Kana B_TDM_17_5	1.30	0.146	<0.097	Kana B_TDM_24_5	1.29	0.038	<0.097
Kana B_TDM_03_2	1.29	0.068	<0.097	Kana B_TDM_17_6	1.30	0.014	<0.097	Kana B_TDM_24_6	1.28	0.027	<0.097
Kana B_TDM_03_3	1.30	0.044	<0.097	Kana B_TDM_17_7	1.29	0.049	<0.097	Kana B_TDM_24_7	1.29	0.007	<0.097
Kana B_TDM_03_4	1.29	0.107	<0.097	Kana B_TDM_17_8	1.29	0.043	<0.097	Kana B_TDM_24_8	1.30	0.024	<0.097
Kana B_TDM_03_5	1.30	0.126	<0.097	Kana B_TDM_19_1	1.30	0.009	<0.097				
Kana B_TDM_03_6	1.30	0.070	<0.097	Kana B_TDM_19_2	1.29	0.181	<0.097				
Kana B_TDM_03_7	1.29	0.029	<0.097	Kana B_TDM_19_3	1.29	0.180	<0.097				
Kana B_TDM_03_8	1.30	0.008	<0.097	Kana B_TDM_19_4	1.30	0.104	<0.097				
Kana B_TDM_08_1	1.29	0.005	<0.097	Kana B_TDM_19_5	1.29	0.074	<0.097				
Kana B_TDM_08_2	1.33	0.004	<0.097	Kana B_TDM_19_6	1.29	0.054	<0.097				
Kana B_TDM_08_3	1.29	0.461	<0.097	Kana B_TDM_19_7	1.29	0.013	<0.097				
Kana B_TDM_08_4	1.29	0.028	<0.097	Kana B_TDM_19_8	1.29	0.002	<0.097				
Kana B_TDM_08_5	1.29	0.032	<0.097								
Kana B_TDM_08_6	1.30	0.037	<0.097								
Kana B_TDM_08_7	1.29	0.016	<0.097								
Kana B_TDM_08_8	1.31	0.011	<0.097								

- 因病人血中濃度幾乎無測到 Kanamycin B, 因此進行給藥的針劑中 Kanamycin B 比例:

Kanamycin 針劑→分析 2 ppm

面積比 Kanamycin A : Kanamycin B = 179144064 : 2137478 = 83.81

針劑內 Kanamycin A 含量占絕大部分

Kanamycin A

Name	Type	Std. Conc	RT	Area	IS Area	Response	%Dev	%Rec	Conc.
1 20190614_kana_drug_2ppm	Analyte		0.61	179144064.000	18.076	9910603.231			268903...
2 20190614_kana_cali_7	Standard	0.097	1.29	10387.776	69851856.000	0.000	10.4	110.4	0.1
3 20190614_kana_cali_6	Standard	0.390	1.29	18612.025	52267988.000	0.000	-10.3	89.7	0.4
4 20190614_kana_cali_5	Standard	1.560	1.28	44785.719	34266748.000	0.001	-6.3	93.7	1.5
5 20190614_kana_cali_4	Standard	6.250	1.28	79490.680	13553469.000	0.006	7.8	107.8	6.7
6 20190614_kana_cali_3	Standard	25.000	1.29	1735764.625	77603320.000	0.022	0.6	100.6	25.1
7 20190614_kana_cali_2	Standard	50.000	1.27	1482786.250	33372410.000	0.044	-3.4	96.6	48.3
8 20190614_kana_cali_1	Standard	75.000	1.29	4565430.500	63184184.000	0.072	0.6	100.6	75.5
9 20190614_kana_200ppm	Standard	200.000	1.28	3761366.500	16788268.000	0.224	-0.5	99.5	199.0
10 20190614_kana_150ppm	Standard	150.000	1.28	2524057.500	15676369.000	0.161	1.1	101.1	151.7
11 20190614_TDM_26_2	Analyte		1.27	775611.563	14237979.000	0.054			58.3
12 20190614_TDM_26_1	Analyte		1.28	14866.489	39190184.000	0.000			0.4
13 20190614_TDM_01_2	Analyte		1.29	2323775.750	67577832.000	0.034			37.9
14 20190614_TDM_01_1	Analyte		1.27	5657.870	13109024.000	0.000			0.4
15 20190614_FA_R3			0.74	67.487	64.789	1.042			614.5

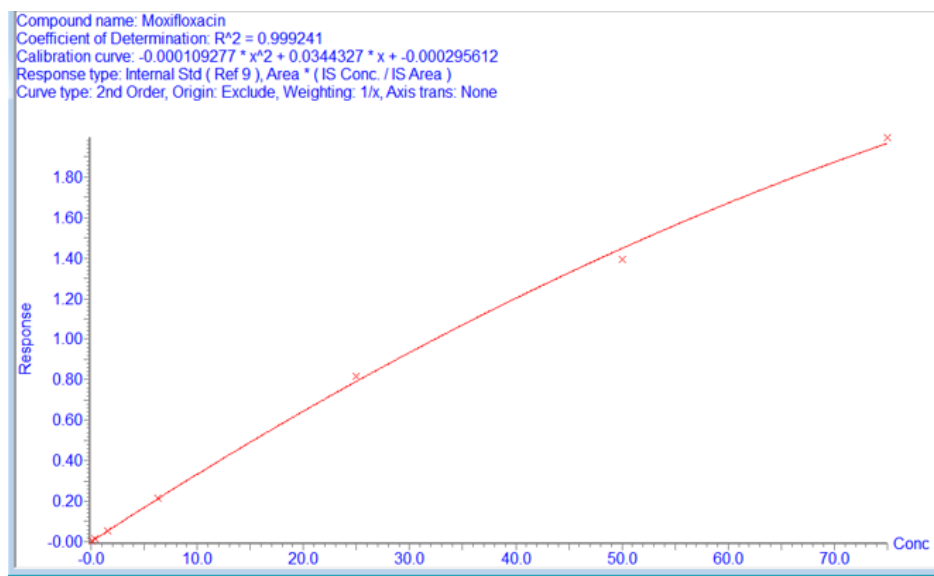
Kanamycin B

Name	Type	Std. Conc	RT	Area	IS Area	Response	%Dev	%Rec	Conc.
1 20190614_kana_drug_2ppm	Analyte		0.56	2137478.250	18.076	118249.516			817572...
2 20190614_kana_cali_7	Standard	0.097	1.39	13956.490	69851856.000	0.000	-30.8	69.2	0.1
3 20190614_kana_cali_6	Standard	0.390	1.38	32906.676	52267988.000	0.001	-6.6	93.4	0.4
4 20190614_kana_cali_5	Standard	1.560	1.35	85487.992	34266748.000	0.002	6.0	106.0	1.7
5 20190614_kana_cali_4	Standard	6.250	1.31	144157.891	13553469.000	0.011	16.5	116.5	7.3
6 20190614_kana_cali_3	Standard	25.000	1.41	3228799.750	77603320.000	0.042	14.8	114.8	28.7
7 20190614_kana_cali_2	Standard	50.000	1.34	2357827.000	33372410.000	0.071	-2.4	97.6	48.8
8 20190614_kana_cali_1	Standard	75.000	1.39	7386461.000	63184184.000	0.117	7.7	107.7	80.8
9 20190614_kana_200ppm	Standard	200.000	1.32	4697677.000	16788268.000	0.280	-3.3	96.7	193.4
10 20190614_kana_150ppm	Standard	150.000	1.32	3341546.250	15676369.000	0.213	-1.8	98.2	147.3
11 20190614_TDM_26_2	Analyte		1.31	7042.492	14237979.000	0.000			0.3
12 20190614_TDM_26_1	Analyte		1.27	3951.973	39190184.000	0.000			
13 20190614_TDM_01_2	Analyte		1.39	18678.299	67577832.000	0.000			0.1
14 20190614_TDM_01_1	Analyte		1.30	4037.179	13109024.000	0.000			0.1
15 20190614_FA_R3			1.37	5.456	64.789	0.084			58.2

二、 Moxifloxacin 血清中濃度分析 (Moxifloxacin serum concentration)

2.1 Results

Compound	Std. onc	RT	%Dev	%Rec	Conc.	Response
Moxi_cali_7	0.097	4.06	3.3	103.3	0.1	0.003
Moxi_cali_6	0.39	4.06	-3.3	96.7	0.4	0.013
Moxi_cali_5	1.56	4.06	-3.1	96.9	1.5	0.052
Moxi_cali_4	6.25	4.06	2.6	102.6	6.4	0.216
Moxi_cali_3	25	4.06	3.1	103.1	25.8	0.814
Moxi_cali_2	50	4.06	-4.5	95.5	47.7	1.395
Moxi_cali_1	75	4.06	2.1	102.1	76.6	1.995
Blank	0				0	0.000



以液相層析串聯質譜系統建立 Moxifloxacin 標準品建立濃度標準曲線，將配製好的不同濃度之標準品溶液 (75、50、25、6.25、1.56、0.39、0.097 µg/ml) 分別注入液相層析串聯質譜系統進行檢測，紀錄層析圖中 Moxifloxacin 標準及內部標準品下的面積比值 (peak area ratio)。利用軟體分別計算其回歸 (regression) 關係，得到 R²= 0.9992。

*臨床檢體(n=12)給藥前平均濃度為 0.683 µg/ml，給藥後兩小時平均濃度為 3.633 µg/ml

Name	RT	Conc.	Response	Name	RT	Conc.	Response
Blank		0	0.000				
Moxi_02_1	4.06	0	0.001	Moxi_13_1	4.06	0.9	0.032
Moxi_02_2	4.06	2.7	0.090	Moxi_13_2	4.06	3.5	0.120
Moxi_04_1	4.06	0.7	0.025	Moxi_14_1	4.06	0.4	0.015
Moxi_04_2	4.05	3.6	0.122	Moxi_14_2	4.06	3.0	0.102
Moxi_05_1	4.06	0.8	0.029	Moxi_15_1	4.06	1.1	0.037
Moxi_05_2	4.06	1.7	0.057	Moxi_15_2	4.06	6.6	0.221
Moxi_06_1	4.06	0.5	0.016	Moxi_18_1	4.06	0.7	0.022
Moxi_06_2	4.06	2.9	0.098	Moxi_18_2	4.06	3.4	0.116

Moxi_09_1	4.06	0.9	0.030	Moxi_20_1	4.06	1.6	0.056
Moxi_09_2	4.06	2.2	0.074	Moxi_20_2	4.06	7.3	0.246
Moxi_10_1	4.06	0.4	0.013	Moxi_21_1	4.05	0.2	0.007
Moxi_10_2	4.06	3.2	0.108	Moxi_21_2	4.05	3.5	0.118

三、 Linezolid 血中濃度測定

3.1 本計畫 108 年度執行期間，共收案 5 名接受使用口服 linezolid 治療

rifampicin 抗藥結核病的病人，於取得書面同意後，進行靜脈血中藥物濃度研究，目前已取得檢體共 5 名，完成 4 名個案的 linezolid 波峰血中濃度和波谷血中濃度，個案的年齡、性別、使用 linezolid 的劑量，整理如下表。以治療指引建議的目標波峰血中濃度 12-26mcg/ml 為標準，有 1 個檢體的藥物血中濃度低於建議值，其餘 3 個檢體的波峰血中濃度落在建議值內。

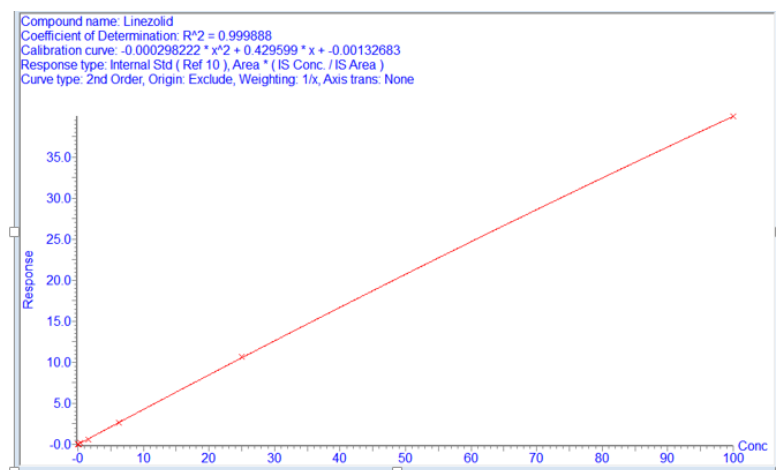
Linezolid 波峰及波谷血中濃度及個案基本資料

個案編號	sex	age	劑量(mg)	波谷 (mcg/ml)	波峰(mcg/ml)
LNZ1	女	70	600 QD	0.4	15.4
LNZ2	男	54	600 QD	3.7	19.7
LNZ3	男	60	600 QD	1.2	8.2
LNZ4	男	67	600 QD	10.7	20.1
LNZ5	男	86	300 QD	待測	待測

3.2 Results

Compound	Std. Conc	RT	%Dev	%Rec	Conc.	Response
Line_cali_8	0.012	4.27	15.7	115.7	0.0	0.005
Line_cali_7	0.024	4.27	-0.3	99.7	0.0	0.009
Line_cali_6	0.097	4.27	-7.8	92.2	0.1	0.037
Line_cali_5	0.39	4.27	0.2	100.2	0.4	0.167
Line_cali_4	1.56	4.27	-8.0	92.0	1.4	0.615

Line_cali_3	6.25	4.27	-0.7	99.3	6.2	2.652
Line_cali_2	25	4.27	0.9	100.9	25.2	10.650
Line_cali_1	100	4.27	-0.1	99.9	99.9	39.954
Blank	0				0	0.000



以液相層析串聯質譜系統建立 Linezolid 標準品建立濃度標準曲線，將配製好的不同濃度之標準品溶液（為 100、25、6.25、1.56、0.39、0.097、0.024、0.012 $\mu\text{g/ml}$ ）分別注入液相層析串聯質譜系統進行檢測，紀錄層析圖中 Linezolid 標準及內部標準品下的面積比值（peak area ratio）。利用軟體分別計算其回歸（regression）關係，得到 $R^2 = 0.9998$ 。

3.3 分析 Linezolid 穩定狀態個案的血中濃度正確性及重現性

3.3.1 重現性(Precision)以一日內（n=5）與異日間(n=3)的 peak area ratio 相對標準差（relative standard deviation, RSD）進行評估：

	Intraday precision	Inter-day precision
	RSD%	RSD%
cali7	2.9	10.1
cali6	2.2	7.0
LQC	2.9	4.0

cali5	3.3	4.5
cali4	2.6	3.5
cali3	1.2	4.1
MQC	2.4	4.4
cali2	3.3	4.7
HQC	1.5	3.8
cali1	1.8	2.8
TDM28-1	2.5	4.8
TDM28-2	0.7	2.6
TDM29-1	2.6	2.6
TDM29-2	1.2	3.1
TDM31-1	3.1	4.3
TDM31-2	1.3	3.2
TDM33-1	1.8	2.4
TDM33-2	2.9	3.5

3.3.2 正確性 (Accuracy) 以一日內 (n=5) 與異日間(n=3)的檢量線與 QC 定量濃度結果進行評估：

	Intraday accuracy %Rec	Inter-day accuracy %Rec
cali7	101.7±3.0	96.7±5.4
cali6	100.4±2.2	98.4±4.4
LQC	106.5±3.1	106.9±3.8
cali5	97.7±3.2	96.0±4.5
cali4	97.5±2.6	97.4±3.8
cali3	106.8±1.3	102.8±5.0
MQC	103.9±2.7	106.1±3.9
cali2	90.5±3.1	91.7±3.7
HQC	101.2±1.7	102.3±3.5
cali1	100.9±2.0	99.8±3.1

3.3.3 Results

一日內 peak area ratio 再現性平均 RSD 2.2%，異日內 peak area ratio 再現性平均 RSD 4.2 %。一日內定量濃度正確性平均 100.7 %，異日內定量濃度正確性平均 99.8%。

四、 Cycloserine 血中濃度測定

4.1本計畫 108 年度執行期間，共收案 12 名接受使用口服 cycloserine 治療 rifampicin 抗藥結核病的病人，於取得書面同意後，進行靜脈血中藥物濃度研究，目前已取得檢體共 12 名，完成 9 名個案的 cycloserine 波峰血中濃度和波谷血中濃度，個案的年齡、性別、使用 cycloserine 的劑量，整理如下表。以治療指引建議的目標波峰血中濃度 20-35mcg/ml 為標準，超過 35mcg/ml 以上時，有較高的中樞神經毒性風險，9 個檢體中，有 3 個檢體的波峰藥物血中濃度高於建議值，1 個檢體的波峰血中濃度低於建議值，其餘 5 個檢體的波峰血中濃度落在建議值內。值得注意的是，cycloserine 的半衰期長，有兩個病人的波谷血中濃度高於波峰血中濃度，有一個波谷血中濃度大於 35mcg/ml。

Cycloserine 波峰及波谷血中濃度及個案基本資料

個案編號	sex	age	劑量(mg)	波谷(mcg/ml)	波峰(mcg/ml)
CYC1	1	63	250 TID	24.5	23.2
CYC2	1	76	250 BID	33.7	31.2
CYC3	1	60	250 BID	10.1	20.8
CYC4	1	85	250 BID	32.6	32.9
CYC5	1	67	250 BID	39.4	41.2
CYC6	1	65	250 TID	12.6	19.3
CYC7	1	48	250 TID	9.3	12.8
CYC8	1	57	250 BID	13.8	43.5
CYC9	0	32	250 BID	26.8	37.4

CYC10	1	86	250 BID	待測	待測
CYC11	0	22	250 BID	待測	待測
CYC12	1	49	250 BID	待測	待測

4.2分析 Cycloserine 穩定狀態個案的血中濃度正確性及重現性

一日內 peak area ratio 再現性平均 RSD 4.9%，異日內 peak area ratio 再現性平均 RSD 20.1 %。一日內定量濃度正確性平均 99.9 %，異日內定量濃度正確性平均 97.9%。此部分結果顯示，peak area ratio 在不同日間雖略有變異，但檢量線與 QC 定量正確度 recovery 百分比變異不大，使用每日建立之標準品檢量線仍可達到正確定量結果。此平台也將評估使用同位素內標的可行性。

五、以乾血紙片法測定 Moxifloxacin 血中濃度

5.1本計畫 108 年度執行期間，共收案 36 名接受使用口服 Moxifloxacin 治療 rifampicin 抗藥結核病的病人，於取得書面同意後，進行靜脈血中藥物濃度和乾血紙片法藥物血中濃度的比對研究，目前已取得檢體共 32 名，2 名個案於取得同意書後，採取檢體前，自行退出研究；兩名個案尚在住院中，將於近期內取得檢體；另 2 名個案在收案後，因收案資格不符退出研究。個案的年齡、性別、身高、體重、BMI、使用 Moxifloxacin 的劑量，整理如下表。

Moxifloxacin 乾血紙片法研究個案基本資料

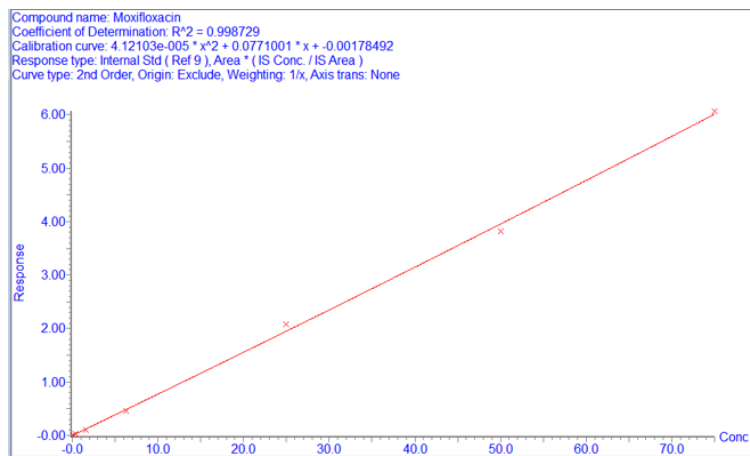
Moxifloxacin(n=19)	平均數±標準差
年齡 (歲)	55.9±18.9
性別 (男:女)	27:9
身高 (cm)	163.4±8.0

體重 (kg)	66.2±15.1
BMI	24.7±5.1
劑量 (mg)	400.0±0.0

5.2 Moxifloxacin DBS 檢量線建置 (Moxi DBS)

5.2.1 Results

Compound	Std. Conc	RT	%Dev	%Rec	Conc.	Response
Moxi_DBS_cali_7	0.097	4.06	17.6	117.6	0.1	0.007
Moxi_DBS_cali_6	0.39	4.06	-4.9	95.1	0.4	0.027
Moxi_DBS_cali_5	1.56	4.06	-11.5	88.5	1.4	0.105
Moxi_DBS_cali_4	6.25	4.06	-4.8	95.2	5.9	0.458
Moxi_DBS_cali_3	25	4.06	6.1	106.1	26.5	2.073
Moxi_DBS_cali_2	50	4.06	-3.4	96.6	48.3	3.818
Moxi_DBS_cali_1	75	4.06	0.9	100.9	75.6	6.066
Blank	0				0	0.000



以液相層析串聯質譜系統建立 Moxifloxacin(DBS)建立濃度標準曲線，將配製好的不同濃度之標準品溶液 (為 75、50、25、6.25、1.56、0.39、0.097 μL/ml) 分別注入液相層析串聯質譜系統進行檢測，紀錄層析圖中 Moxifloxacin

DBS 及內部標準品下的面積比值 (peak area ratio)。利用軟體分別計算其回歸 (regression) 關係，得到 $R^2=0.9987$ 。

5.3 乾血紙片檢體分析 Moxifloxacin 穩定狀態個案的血中濃度正確性及重現性

5.3.1 Results

一日內 peak area ratio 再現性平均 RSD 4.4%，異日內 peak area ratio 再現性平均 RSD 14.4 %。一日內定量濃度正確性平均 96.1 %，異日內定量濃度正確性平均 95.8%。此部分結果顯示，peak area ratio 在不同日間雖略有變異，但檢量線與 QC 定量正確度 recovery 百分比變異不大，使用每日建立之標準品檢量線仍可達到正確定量結果。此平台也將評估使用同位素內標的可行性。

5.4 分析 Moxifloxacin 檢測來源-DBS 與 Plasma correlation

5.4.1 Results

利用 Plasma 直接分析與 DBS 分析所測得濃度，比較之間的相關性，畫出此趨勢線，求得 $R=0.836$ ，依目前已完成的 10 組結果估計，plasma 與 DBS 濃度關係初步評估為 1.4:1，後續完成其它 22 個檢體檢測後，再進行轉換乾血紙片結果為靜脈血血中濃度公式的估算和最佳化。

六、 建立代檢機制，提供 TMTC 各團隊測定 Kanamycin、Moxifloxacin 之血中濃度

6.1 截至 2019 年 11 月 12 日，共收到 Moxifloxacin 血中濃度檢測 49 件，

Kanamycin 血中濃度 8 件。已完成 Moxifloxacin 血中濃度檢測共 41 件，臨床檢體之 Moxifloxacin 波峰血中濃度平均為 5 ± 2.3 mcg/ml，以治療指引建議的目標波峰血中濃度 3-5 為標準，有 44% 的檢體，波峰血中濃度

過高，19%的檢體，波峰血中濃度未達治療濃度，僅37%的檢體，落在建議的血中濃度中。

研究期間有一位86歲的病人，因QTC大於500msec，停用Moxifloxacin，待QTC恢復至安全範圍後，以levofloxacin 500mg/day的劑量調整處方，但是病人發生嚴重過敏反應，全身發紅脫皮，停藥後住院治療，待QTC降至450msec後，以200mg/day的劑量，重新加入Moxifloxacin，並於服用3個劑量後，重新測定Moxifloxacin的波峰血中濃度，其血中濃度為5.3mcg/ml，仍高於治療建議血中濃度，但QTC維持在480msec，故以Moxifloxacin口服200mg/day的劑量，持續治療。後續將密切監測Moxifloxacin血中濃度及QTC。

另外有一位64歲的病人，住院治療期間QTC大於500msec，Moxifloxacin在400mg/day的劑量時，波峰血中濃度為6.6mcg/ml，停藥後，QTC降回460msec，再次嘗試以200mg/day的劑量重新加入Moxifloxacin，目前重新測定Moxifloxacin的波峰血中濃度，並後續監測QTC並調整處方。

肆、討論

Part I 二線結核藥物安全主動監測管理

- 1、截至 2019 年 9 月 31 日，治療滿八個月的個案 248 名中，86.1%的個案治療期間任一症狀出現異常，但至少達一次 CTCAE Grade3 以上的個案僅 12.9%，其中以消化不良/厭食的比例 4.9%為最高。68.2%的個案治療期間曾出現任何一次檢驗報告達 CTCAE Grade 3 以上，以出現高尿酸的比例 44.0%為最高。透過計畫執行，讓我們更清楚掌握二線抗結核藥物不良反應，由此可知 MDR/RR-TB 個案治療不易，需密切的監測。
- 2、執行二線藥物安全主動監測管理期間，依據治療啟動表及監測表我們更能系統性地評估並掌握病人的狀況，有異常也能即時發現，讓病人的安全更完善。臨床護理師也指出，在使用監測表後，他們更能全面的了解病人的情況，雖然步驟些許繁瑣，但確實達到較為嚴密的監測成果。此外，在培訓剛入團隊的新進護理人員，也能按照監測表的流程，迅速掌握病人的狀況，有助於新進人員學習。
- 3、針劑對於 DR-TB 個案治療處方扮演重要角色。針劑使用期間需持續監測聽力變化。由於台灣 DR-TB 個案高齡化，為保護病患聽力，如 baseline 聽力達 Brock's Grade 2 以上，治療處方也許可以適度考慮以其他藥物(BDQ, CFZ, LZD)替代針劑，減少針劑使用。
- 4、關於聽力監測環境：簡易型聽力計監測，對於 MDR/RR-TB 個案治療，可早期監測聽力受損情形。如能在一個相對安靜環境下檢測，高頻部份較不受環境影響。未來可考慮納入 TMTC 常規監測中。

- 5、依據目前的監測數據，至 2019 年 9 月 30 日為止，入團隊滿八個月之 248 名個案，在監測期間不論服用何種藥物，有 34 人曾發生 QTcF 大於 500ms(14.8%)的事件，有 31 人 QTcF 增加大於等於 60ms(12.5%)，顯示 QTc 延長為不可忽視的藥物不良反應，需密切監測曾發生之個案心電圖變化，並內化至 TMTC 團隊監測。
- 6、在 248 名個案中，服用 normal dose Moxifloxacin 且曾發生 QTcF 大於等於 501ms 的比例為 11.4%，服用 high dose Moxifloxacin 且曾發生 QTcF 大於等於 501ms 的比例為 41.1%，服用 Levofloxacin 且曾發生 QTcF 大於等於 501ms 的比例則為 18.7%，服用 Clofazimine 且曾發生 QTcF 大於等於 501ms 的比例則為 25.8%，顯示臨床上對服用 Fluoroquinolone 與 Clofazimine 的患者需更謹慎注意心電圖檢測結果並定期量測。
- 7、過去治療結核病時，QTcF 的變化較少被重視，是因過去的結核病藥物比較少造成 QTcF 的異常。但近年來使用的藥物如 Moxifloxacin、Clofazimine、bedaquiline 都對 QTcF 有顯著影響。所以我們建議應該 QTcF 的量測列為治療結核病的必要監測項目。
- 8、入團隊滿八個月的 248 位個案於監測期中，共通報 431 件不良事件，扣除仍在進行中的 56 件，有 375 件已結案。其中 70.5%的個案曾通報不良事件，40.0%曾通報嚴重不良事件，78.8%曾通報重度不良事件。數據顯示不良事件出現的頻率高，治療不易，因此臨床上的監測更為重要，需內化至監測系統中。
- 9、經過近三年的不良事件監測，觀察到停藥事件屬於臨床行為，並非全部是嚴重不良事件，我們認為停藥項目在不良事件監測上，重要性可能不及嚴重不良事件與重度不良事件。

- 10、關於住院-在不良事件通報中被歸類為 SAE(serious adverse event)，但因台灣的環境以及政府政策，住院與嚴重不良事件無直接的關聯性，此項目也建議主管機關進一步討論。
- 11、關於危及生命。我們建議使用 CTCAE Grade 4 來定義，但在判定上仍有些模糊，未來監測需再釐清操作型定義。在症狀上我們觀察到視力與聽力上的問題較多達到 CTCAE Grade 4，屬於永久性重大殘疾。而在抽血數據上建議項目: WBC、PLT、Hb、GOT、GPT、Creatinine、CCR、血糖、Potassium 作為重點觀察項目，而 WBC、PLT、Hb 建議達到 CTCAE Grade 3 就可作為重點觀察項目。而在我們的統計項目中，尿酸達到的 CTCAE Grade 4 比例最高(44.0%)，與服用 Pyrazinamide 有高度相關。
- 12、Bedaquiline 作為加強藥物一般建議使用期為六個月，在 7 位使用的個案中有 1 位因心電圖異常的不良反應而永久停藥，但因樣本數過少，目前難以下定論。我們團隊針對 BDQ、CFZ、LZD 三種藥物進行症狀以及血液數據相關性的分析，但目前尚未處理病人同時服用多種藥物的影響，有待團隊日後再進行進一步的分析。

Part II 藥物血中濃度監測

- 1、本計畫之第二部分於 108 年執行期間，為提供臨床 kanamycin 血中濃度代檢服務更敏感的檢測方法，重新修訂 kanamycin 的血中濃度測定方式，改以更敏感的高效液相層析串聯質譜儀的方式測定 kanamycin，取代單純使用高效液相層析的檢測方式，使最低偵測濃度由 0.2mcg/ml 向下推進到 0.097mcg/ml，因為 kanamycin 的腎毒性主要危險因子是波谷濃度，建議波谷血中濃度不大於 0.5mcg/ml，且愈低愈好，因此提升血中濃度檢測的敏感

度，應可以進一步提升藥物安全。另一方面，我們分析 Kanamycin 的兩種異構物，確認國內使用的 Kanamycin 針劑中，Kanamycin A 和 Kanamycin B 的比率為 83.81，也就是說 Kanamycin 佔絕大多數，由去年計畫中病人的剩餘血液檢體中，也都偵測不到 Kanamycin B。

2、108 年度，為了配合臨床代檢每週需發報告的需求，我們針對發展的血中濃度測定方法，我們不只分析了同一日檢測的重現性，也分析了不同日對相同檢體重覆檢驗的重現性的，因為質譜儀是貴重儀器，以目前的代檢服務量，沒有辦法負擔專屬的質譜儀，需和其他研究單位共同分享核心實驗室中的質譜儀，質譜儀是極度敏感的儀器，而在不同日的檢測中，其它研究單位也會使用質譜儀進行使用，我們由本次的重現性分析可以看得出來，同日檢驗的相對標準差均能精確的控制在此 <15% 的理想範圍中，但是不同日檢測的相對標準差均大於同一日檢驗的相對標準差，以 cycloserine 的重現性為例，一日內 peak area ratio 再現性平均 RSD 4.9%，異日內 peak area ratio 再現性平均 RSD 20.1%。分析其原因，可能是質譜儀在兩次檢測之間，其它研究單位使用後的校準和清洗的些微差異所致，但是一日內定量濃度正確性平均 99.9%，異日內定量濃度正確性平均 97.9%。此部分結果顯示，peak area ratio 在不同日間雖略有變異，但檢量線與 QC 定量正確度 recovery 百分比變異不大，使用每日建立之標準品檢量線仍可達到正確定量結果。我們在不同日的檢查中，也加入各待測分子的固定濃度標準血清檢體，以確保臨床代檢服務的準確度。

3、比較 linezolid 與 cycloserine 檢查的同日重現性和不同日重現性，可以發現 linezolid 的一日內 peak area ratio 再現性平均 RSD 2.2%，異日內 peak area ratio 再現性平均 RSD 4.2%，均優於 cycloserine 的重現性，分析其原因，因為本研究 linezolid 使用的內部標準品是 linezolid 同位素標準品，與待測分子

的分子量差異非常小，在質譜儀中的反應和待測分子非常接近，因此受到質譜儀調校差異的影響也就相對小，而 cycloserine 未使用同位素內標，電荷和分子量與 cycloserine 的差異相對較大，受到質譜儀調校差異的影響也就相對小，雖不影響檢測的準確度，我們將尋求其它待測定分子同位素內標的供應商，評估使用同位素內標進一步提升實驗重現性的可行性。

4、Linezolid 有很好的殺菌力和除菌力，又可以用口服的方式給藥，是 2019 年世界衛生組織強力推薦的藥物，在新版的治療指引上，已取代國人抗藥結核治療經驗較為熟悉的 aminoglycosides，但 linezolid 的毒性強，不易處理副作用，本研究測得的 Linezolid 臨床檢體中，病人使用相同的 600mg QD 劑量，但不同病人的血中濃度表現差異很大，雖然只有 4 個病人，但是血中波峰濃度最大的檢體是濃度最小檢體的 2.45 倍，顯示個體差異對 linezolid 的血中濃度有很大的影響，因此，linezolid 治療濃度監測有其必要性，以減少藥物相關的副作用，也確保治療療效，避免產生抗藥性菌株。但是因為血中濃度對療效的影響的文獻較缺乏，再加上沒有國人的 linezolid 藥物動力學研究，在測得的血中濃度落在建議濃度範圍外，如何調整處方，沒有明確的建議，使得臨床醫師測定 linezolid 治療監測濃度的意願相對低，應該進一步建立國人 linezolid 的藥物動力學研究，以提供臨床醫師調整處方的治療指引。

5、Cycloserine 在世界衛生組織抗藥結核治療指引中，也和 linezolid 一樣，不斷調升使用 cycloserine 的建議強度，在 2019 年的治療指引中，為 Class B 的藥物，但是 cycloserine 的中樞神經毒性，臨床上評估不易量化，而情緒的評估，也是內科醫師相對較不擅長的領域，加上治療過程中，其它藥物副作用和社會污名化的壓力，使得情緒問題和 cycloserine 的相關性更難確定。本次的藥物血中濃度測定中，cycloserine 也是最困難的藥物，需要的純化步

驟比其它藥物複雜，成本也更高。加上 cycloserine 的半衰期長，目前臨床常用的每日二到三次給藥方式，波谷血中濃度較高，服藥的順從性也可容易影響血中濃度的變化，治療指引對 cycloserine 的藥物治療監測建議是測定服藥後 2 小時的藥物血中濃度，但若是懷疑有吸收遲緩的問題，(高度懷疑副作用是和 cycloserine 相關，但 2 小時藥物血中濃度不高)，可以考慮測定 2 小時和 6 小時，有時會發現 6 小時的血中濃度高於 2 小時，我們在研究中，發現部分病人的波谷血中濃度高於波峰血中濃度，可能就和這個現象有關。

6、本研究 108 年度期間，收案 36 名病人進行乾血紙片法測定 moxifloxacin 血中濃度，目前取得 32 個檢體，完成 10 個檢體，初步的分析顯示，因為乾血紙片法使用全血，乾血紙片法測得的血中濃度低於血清測定的藥物血中濃度，但是兩者有明顯的線性關係，可以用線性迴歸來推算血清的藥物血中濃度，但是初步看來 r-square 並不理想，因為乾血紙片法會受到血紅素濃度不同而影響血液在紙片上擴散的速度，我們將再尋求方法的改善，並導入文獻中報告的方法，來校正血紅素濃度對乾血紙片法測定藥物血中濃度的影響，找出更理想的推算公式，但目前的準確度，尚不足以直接應用在臨床服務中。

7、關於代檢機制的建立，一開始我們對檢測結果超出建議目標濃度時，為求謹慎，我們均重新測定一次，才發出報告，受限於核心實驗室質譜儀排程無法臨時取得使用時間，有時會需要 2 週才能回覆臨床代檢的結果，但目前我們加入確知濃度的標準血清對照組後，已能 1 週內回覆國內五個治療團隊 moxifloxacin 藥物的檢測結果。但是因為過去國內無此服務，臨床醫師對這個檢測比較不熟悉，對於藥物血中濃度偏離目標區間時，如何調整藥物劑量和給藥頻率，也沒有正式的治療指引建議，對於藥物血中濃度檢測

結果可以如何利用，大家都在摸索的階段，也就比較不會主動送檢，但是在目前的初步分析中，我們發現目前的治療處方，moxifloxacin 偏離治療建議濃度的比率超過一半，也可能是因為臨床醫師主動送檢的個案，可能都是臨床醫師懷疑藥物濃度不足或是副作用的個案，因此藥物濃度不符合治療指引建議目標濃度的比率偏高。

8、108 年研究期間，萬芳團隊成功應用 moxifloxacin 藥物治療濃度監測，調整 moxifloxacin 為 200mg/day，解決了 moxifloxacin 引起的 QTC 延長的問題，使得 moxifloxacin 可以持續使用，在目前的抗藥結核藥物選擇中，若是遇到 moxifloxacin 引起的 QTC prolongation，替代性很低，因為同列在 class A 中的藥物，bedaquiline 和 levofloxacin 也有 QTC prolongation 的疑慮，而 linezolid 的神經毒性、血球抑制毒性、和視力異常的風險過高，很少能持續使用 20 個月的療程，而且使用另一個藥物來替代 moxifloxacin，還可能引入新的副作用，例如報告中提到的 levofloxacin 造成全身性的皮膚過敏反應。因此利用藥物濃度監測調整藥物劑量，可能是比較安全的方式，若能用理想的劑量，減低副作用的嚴重度，又能確保治療血中濃度，會比用另一個藥物來取代 moxifloxacin 更可行。

伍、結論與建議

- 1、本計劃監測結果發現 82.9%個案曾出現症狀上異常，達重度 (CTCAE-Grade 3)以上為 10.3%；約 62%個案在檢驗報告中曾出現 CTCAE-Grade 3 以上異常，多數仍因藥物引起。顯示 MDR/RR-TB 個案的治療不易外，也展現未來需重視症狀、檢驗報告與不良事件監測及心電圖與聽力的檢測。對於服用 Moxifloxacin 的患者，需密切監測心電圖變化，尤其針對已發生過一次 QTcF 介於 480ms-500ms 的個案。
- 2、關於聽力監測設備：本計劃採用 GSI 18 簡易型聽力監測，需每年定期維護校正，重量約 1.5kg，方便攜帶檢測。如需定期常規監測，TMTC 團隊可評估購入或租用。
- 3、建議將來可將不良事件監測內化至疾病管制署中央追蹤管理系統常規監測的項目。使用針劑期間建議需監測聽力變化並適時調整針劑處方，以保護病患聽力。
- 4、本研究 108 年度，截至 108 年 11 月 12 日，送驗 Moxifloxacin 的檢體共 49 件，kanamycin 8 件，總計 57 件，略低於我們預估的 60-100 件，主要原因可能有四項：(1)測定後的結果，若偏離治療目標濃度，沒有明確的治療指引，幫助臨床醫師調整處方，建議可以進一步進行國人的藥物動力學研究，找出國人適用的劑量調整推估方法，使臨床醫師能更方便的應用本檢測結果。；(2)為實驗室自行開發方法，沒有實驗室認證標章，臨床醫師對檢測的準確度沒有信心，這一點建議可以訂定品質認證標準，並輔導代檢實驗室取得實驗室自行開發檢測項目的認證；(3)目前設定為臨床研究，需取得病人的受試者同意書，在需要檢測時，病人可能會懷疑自己是被臨床醫師進行試驗，而降低了參與的意願，這一點可以在代檢實驗室成立後，以受檢者說明書，說明此為

衛生福利部尚未核定的臨床檢驗，和檢測的目的，簡化取得書面同意的流程；(4)在國內為新檢驗項目，醫師沒有過往成功應用於臨床治療的成功經驗，相對開立意願較低，這一點，可能在醫師開立經驗逐步增加後改善，建議可以辦理教育訓練，讓臨床醫師分享成功的應用經驗，並討論找出最有效的應用方式，以加速經驗累積的速度。

陸、參考文獻

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. *World Health Organization Document* 2017; **WHO/HTM/TB/2017.23**: 1-249.
2. Chan PC, Huang SH, Yu MC, et al. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients--a retrospective cohort study. *PLoS One* 2013; **8**(2): e57719.
3. Yu MC, Chiang CY, Lee JJ, et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan: tackling loss to follow-up. *Clin Infect Dis* 2018.
4. World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). 2018; **WHO/CDS/TB/2018.18**.
5. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010; **182**(5): 684-92.
6. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; **15**: 353.
7. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med* 2012; **9**(8): e1001300.
8. Chiang CY, Enarson DA, Yu MC, et al. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. *The European respiratory journal* 2006; **28**(5): 980-5.
9. Patmore L, Fraser S, Mair D, Templeton A. Effects of sparfloxacin, grepafloxacin, moxifloxacin, and ciprofloxacin on cardiac action potential duration. *European journal of pharmacology* 2000; **406**(3): 449-52.
10. Kasanuki H, Ohnishi S, Tamura K, Nirei T, Shoda M, Hosoda S. Acquired long QT syndrome due to antiarrhythmic drugs and bradyarrhythmias. *Ann N Y Acad Sci* 1992; **644**: 57-73.
11. Stockbridge N, Morganroth J, Shah RR, Garnett C. Dealing with global safety issues : was the response to QT-liability of non-cardiac drugs well coordinated? *Drug Saf* 2013; **36**(3): 167-82.
12. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *The European respiratory journal* 2013; **42**(1): 156-68.
13. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; **155**(1): 93-9.
14. Kranzer K, Elamin WF, Cox H, Seddon JA, Ford N, Drobniewski F. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of N-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: implications for the treatment of multidrug-resistant TB. *Thorax* 2015; **70**(11): 1070-7.
15. Melchionda V, Wyatt H, Capocci S, et al. Amikacin treatment for multidrug resistant tuberculosis: how much monitoring is required? *The European respiratory journal* 2013; **42**(4): 1148-50.
16. Craig WA. Does the dose matter? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2001; **33 Suppl 3**: S233-7.

17. Modongo C, Pasipanodya JG, Zetola NM, Williams SM, Sirugo G, Gumbo T. Amikacin Concentrations Predictive of Ototoxicity in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; **59**(10): 6337-43.
18. Bertino JS, Jr., Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis* 1993; **167**(1): 173-9.
19. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984; **100**(3): 352-7.
20. Pagkalis S, Mantadakis E, Mavros MN, Ammari C, Falagas ME. Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs* 2011; **71**(17): 2277-94.
21. van Altena R, de Vries G, Haar CH, et al. Highly successful treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis in the Netherlands, 2000-2009. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2015; **19**(4): 406-12.
22. Dijkstra JA, van Altena R, Akkerman OW, et al. Limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of amikacin and kanamycin in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents* 2015; **46**(3): 332-7.
23. Tang S, Yao L, Hao X, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015; **60**(9): 1361-7.
24. WHO. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)2018. (accessed).
25. Mehta S, Das M, Laxmeshwar C, Jonckheere S, Thi SS, Isaakidis P. Linezolid-Associated Optic Neuropathy in Drug-Resistant Tuberculosis Patients in Mumbai, India. *PLoS One* 2016; **11**(9): e0162138.
26. Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; **15**(1): 41.
27. Millard J, Pertinez H, Bonnett L, et al. Linezolid pharmacokinetics in MDR-TB: a systematic review, meta-analysis and Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother* 2018.
28. Hsiao SH, Lin SE, Chou YT, et al. Histological subtype and smoking status, but not gender, are associated with epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer. *Molecular and clinical oncology* 2014; **2**(2): 252-8.
29. Hwang TJ, Wares DF, Jafarov A, Jakubowiak W, Nunn P, Keshavjee S. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; **17**(10): 1257-66.
30. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *The European respiratory journal* 2013; **41**(6): 1393-400.
31. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *The New England journal of medicine* 2012; **366**(23): 2151-60.
32. Brigden G, Hewison C, Varaine F. New developments in the treatment of drug-resistant tuberculosis: clinical utility of bedaquiline and delamanid. *Infection and drug resistance* 2015; **8**: 367-78.
33. Organization WH. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance.; 2014.
34. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *The New England journal of medicine* 2014; **371**(8): 723-32.

35. Ndjeka N, Conradie F, Schnippel K, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2015; **19**(8): 979-85.
36. Guglielmetti L, Le Du D, Jachym M, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015; **60**(2): 188-94.
37. Organization WH. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – 2016 update. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2016.
38. Lee CH, Wang JY, Lin HC, et al. Treatment delay and fatal outcomes of pulmonary tuberculosis in advanced age: a retrospective nationwide cohort study. *BMC infectious diseases* 2017; **17**(1): 449.
39. Chou J-H. Taiwan Tuberculosis Control Report 2015. Taipei, Taiwan: Centers for Disease Control, 2017.
40. Heysell SK, Moore JL, Peloquin CA, Ashkin D, Houpt ER. Outcomes and use of therapeutic drug monitoring in multidrug-resistant tuberculosis patients treated in virginia, 2009-2014. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015; **78**(2): 78-84.
41. Zhu M, Burman WJ, Jaresko GS, Berning SE, Jelliffe RW, Peloquin CA. Population pharmacokinetics of intravenous and intramuscular streptomycin in patients with tuberculosis. *Pharmacotherapy* 2001; **21**(9): 1037-45.
42. Organization WH. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM) Framework for implementation; 2015.
43. Lee K, Jun SH, Choi MS, et al. Application of the isoniazid assay in dried blood spots using the ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 2017; **50**(15): 882-5.
44. Martial LC, Kerkhoff J, Martinez N, et al. Evaluation of dried blood spot sampling for pharmacokinetic research and therapeutic drug monitoring of anti-tuberculosis drugs in children. *Int J Antimicrob Agents* 2018; **52**(1): 109-13.
45. (ASHA) AS-L-HA. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy; 1994.
46. Audiology(AAA) AAo. American Academy of Audiology Position Statement and Clinical Practice Guidelines-Ototoxicity Monitoring: 2009; 2009.
47. Challenge TB K. Audiometry in the Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Challenge TB, KNCV.; 2017.
48. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Medical and pediatric oncology* 1991; **19**(4): 295-300.
49. ASHA AS-L-HA. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy; 1994.
50. Tuberculosis Drug Information Guide. 2nd ed. California, USA: Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health; 2012.
51. Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians. 3rd ed. California, USA: Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health; 2016.
52. Hung WY, Yu MC, Chiang YC, et al. Serum concentrations of cycloserine and outcome of multidrug-resistant tuberculosis in Northern Taiwan. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2014; **18**(5): 601-6.

53. Antunes MV, Charao MF, Linden R. Dried blood spots analysis with mass spectrometry: Potentials and pitfalls in therapeutic drug monitoring. *Clin Biochem* 2016; **49**(13-14): 1035-46.

柒、經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
人事費	3,153,049	已支用 100.0%
業務費	966,951	已支用 100.0%
管理費	280,000	已支用 100.0%
總金額	4,400,000	共已支用 100.0%

(篇幅不足，請自行複製)

第 頁

捌、附件

附件 1. 治療檢查表

二線結核藥物安全主動監視測及管理 (aDSM) – MOHW106-CDC-C-114-000105

傳統 MDR-TB 治療檢查表 (for patients on conventional MDR-TB regimens **without** linezolid, meropenem, bedaquiline, delamanid)

Month in treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
回診日期																						
啟動表/監測表填寫日(Visit date)																						
Body weight	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Sputum smear/culture ¹	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
LPA second line	√																					
Phenotypic DST ²	√						O															
GOT/GPT, bilirubin	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Uric acid	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
BUN/Creatinine	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
CBC (Hb/platelet/WBC)	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Glucose	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
A1C	√																					
Potassium ³	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Thyroid stimulating hormone (TSH)	√																					
Audiogram (if on SLI) ⁴	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Visual test	√																					
HIV	√																					
Pregnancy test (female only)	√																					
ECG (QT, heart rate and QTcF) ⁵	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Hepatitis B and C	√																					
Month in treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	

1. 開始治療前最少兩套痰液檢驗，治療期間每次最少一套痰液檢驗。
2. Repeat DST if culture positive at month 6. (O, optional).
3. Monitor Mg and Ca if hypokalemia
4. SLI, second line injectable.
5. The QT interval needs to be adjusted (corrected) for the heart rate by the Fredericia method (QTcF): dividing the QT interval by the cubed root of the interval in seconds between the peak of two successive R waves (RR)

$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

6. Audiogram 針劑使用期間每個月監測，停藥後三個月監測一次。

2017/02/16

新藥 M/XDR-TB 治療檢查表 (for patients treated with linezolid, meropenem, bedaquiline, delamanid)

Month in treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
回診日期																						
啟動表/監測表填寫日期(Visit date)																						
Body weight	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Sputum smear/culture ¹	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
LPA second line	√																					
Phenotypic DST ²	√						o															
GOT/GPT, bilirubin (monthly if on Bedaquiline or delamanid)	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Uric acid (if on PZA)	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
BUN/creatinine	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
CBC (Hb/platelet/WBC), monthly if on linezolid	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Glucose	√			√			√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Potassium ³	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Thyroid stimulating hormone (TSH)	√			√			√															
Audiogram (if on SLI) ⁴	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Visual test	√																					
HIV	√																					
Pregnancy test (female only)	√																					
ECG (QT, heart rate and QTcF) ⁵	√√ ₆	√√ ₆	√√ ₆	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
lactic acid and lipase(if on linezolid)	√				√																	
Hepatitis B and C	√																					
Albumin (if on delamanid)	√	√		√			√															
Month in treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	

1. 開始治療前最少兩套痰液檢驗，治療期間每次最少一套痰液檢驗。
2. Repeat DST if culture positive at month 6. (O:optional).
3. Monitor Mg and Ca if hypokalemia
4. SLI, second line injectable.
5. The QT interval needs to be adjusted (corrected) for the heart rate by the Fredericia method (QTcF):
dividing the QT interval by the cubed root of the interval in seconds between the peak of two successive R waves (RR)

$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$
6. 如果用 bedaquiline, delamanid 開始治療用藥前檢查一次，用藥後 24 小時再檢查一次。治療第一個月和第二個月每兩周檢查一次。
7. Audiogram 針劑使用期間每個月監測，停藥後三個月監測一次。

9-month MDR-TB 治療檢查表

Month in treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
回診日期													
啟動表/監測表填寫日期(Visit date)													
Body weight	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Sputum smear/culture ¹	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√
LPA second line	√												
Phenotypic DST ²	√				o								
GOT/GPT, bilirubin	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√
Uric acid (if on PZA)	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√
BUN/creatinine (if ON SLI)	√	√	√	√	√	√	√						
CBC (Hb/platelet/WBC)	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√
Glucose	√	√		√			√		√		√		√
A1C	√												
Potassium ³	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√
Thyroid stimulating hormone (TSH)	√			√			√						
Audiogram (if on SLI ⁴)	√	√	√	√	√	√	√			√			
Visual test	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
HIV	√												
Pregnancy test (female only)	√												
ECG (QT, heart rate and QTcF) ⁵	√√ ⁶	√√ ⁷	√√ ⁷	√	√		√		√		√		√
Hepatitis B and C	√												
Month in treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

1. 開始治療前最少兩套痰液檢驗，治療期間每次最少一套痰液檢驗。
2. Repeat DST if culture positive at month 6. (O:optional).
3. Monitor Mg and Ca if hypokalemia
4. SLI, second line injectable.
5. The QT interval needs to be adjusted (corrected) for the heart rate by the Fredericia method (QTcF): dividing the QT interval by the cubed root of the interval in seconds between the peak of two successive R waves (RR)

$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

6. 用藥前檢查一次，用藥後 24 小時再檢查一次。
7. 治療第一個月和第二個月每兩周檢查一次
8. Audiogram 針劑使用期間每個月監測，停藥後三個月監測一次。

2017/02/16

衛生福利部疾病管制署委託科技研究計畫 108 年計畫重要研究成果及具體建議

(本資料須另附 1 份於成果報告中)

計畫名稱：二線結核藥物安全主動監測管理及藥物血中濃度監測

主持人：江振源 計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-000110

1. 計畫之新發現或新發明

Part 1

- 1) 本計畫於 2017 年 5 月 1 日至 2019 年 9 月 30 日間，監測期間共納入 313 位個案。治療滿八個月的個案共 248 名。監測期間八個月內曾通報不良事件個案 200 位 (80.6%)。曾通報不良事件個案 200 位(80.6%)。200 位個案中曾通報嚴重不良事件 70 位(40.0%)、重度不良事件 138 位(78.8%)、導致停藥 169 位(96.5%)。214 位個案 (85.9%)治療期間任一症狀出現異常，達重度(CTCAE-Grade 3)以上為 14%；檢驗部分其中 48 件(19.5%)達 CTCAE Grade 3，120 件(48.7%)達到 Grade 4，多數仍因藥物引起，顯示 MDR/RR-TB 個案的治療不易。
- 2) 分析 189 位有使用針劑並檢測聽力之 MDR/RR-TB 個案，以 Brock' s grade 為判斷標準，治療期間整體聽力損傷情形達 Brock' s grade 2 約以上約為 4.8-7.4%之間。以 ASHA 判斷標準顯示強化期(intensive phase)聽力受損情形(Time to event)。顯示針劑治療期間約有 70%個案會發生聽力損傷情形。且分析結果顯示個案治療初期 baseline Brock's grade 等級越高，針劑治療後其聽力損傷情形越嚴重，聽力損傷發生時間較快、比例較高($p < .01$)。使用針劑期間建議需監測聽力變化並適時調整針劑處方，以保護病患聽力。
- 3) 曾經服用 normal dose Moxifloxacin 且有量測心電圖的個案共 172 位，其中有 18 位 (11.3%)在監測期間曾發生 QTcF 大於 500ms；曾經服用 high dose Moxifloxacin 且有量測心電圖的個案共 17 位，其中有 7 位(41.1%)在監測期間曾發生 QTcF>500ms；曾經服用 Levofloxacin 且有量測心電圖的個案共 48 位，其中有 9 位(18.7%)在監測期間曾發生 QTcF>500ms；曾經服用 Clofazimine 且有量測心電圖的個案共 120 位

(25.8%)，其中有 31 位在監測期間曾發生 QTcF>500ms。對於服用 FQNs 的患者，需密切監測心電圖變化，尤其針對已發生過一次 QTcF 介於 480ms-500ms 的個案。

- 4) Linezolid 在症狀上可能與視力模糊、腹痛、消化不良、疲累、皮膚色素沉著、神經痛以及焦慮有關，而在血液數據上可能與骨髓抑制、肝功能低下以及腎功能低下有關。Clofazimine 在症狀上可能與聽力異常、前庭受損、腹痛、消化不良、疲勞、皮膚色素沉著與疹子、神經痛、焦慮有關，而在血液數據尚可能與骨髓抑制，肝功能、腎功能低下、鉀離子異常、白蛋白異常。Bedaquiline 在症狀上可能與視力模糊、噁心、疑似感冒症狀、皮膚長疹子、頭痛有關。而在血液數據上可能與骨髓抑制、肝功能低下、腎功能低下有關。

Part2

本計畫建立 Moxifloxacin 及 Kanamycin 兩種重要的二線抗結核藥物的血中濃度檢測方法。兩種方法均確效能在合理的臨床藥物濃度範圍內，準確定量藥物血中濃度，符合抗藥結核病治療之臨床需求，提供台灣多重抗藥結核治療團隊，對於藥物不良反應之藥物調整時的參考，以提升治療的品質和安全。

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

Part 1

台灣的 MDR-TB 團隊，對接受治療的患者進行主動藥物安全監測，以保障病人安全，減少藥物傷害的發生。

Part2

目前常用的二線抗結核藥物，用藥劑量上，常需要考量營養、肝功能或腎功能代償不良對藥物劑量的影響，但是治療指引或是藥物仿單上的藥物調整建議，往往無法適用個別病人的個體差異性，加上持續變動的臨床情況，在許多情況下，血中藥物濃度監測，作為用藥劑量調整的參考，是確定適當處方劑量，減少不必要的藥物毒性反應最有效的方法，並作為後續劑量調整的參考，對於糖尿病、發生副作用、以及抗結核治療反應不理想的結核病人均建議進行血中藥物濃度監測。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

Part 1

- (1) 本計畫監測結果發現 82.9%個案曾出現症狀上異常，達重度(CTCAE-Grade 3)以上為 10.3%;約 62%個案在檢驗報告中曾出現 CTCAE-Grade 3 以上異常，多數仍因藥物引起。顯示 MDR/RR-TB 個案的治療不易外，也展現未來需重視症狀、檢驗報告與不良事件監測及心電圖與聽力的檢測。對於服用 Moxifloxacin 的患者，需密切監測心電圖變化，尤其針對已發生過一次 QTcF 介於 480ms-500ms 的個案。
- (2) 關於聽力監測設備：本計畫採用 GSI 18 簡易型聽力監測，方便攜帶檢測。如需定期常規監測，TMTC 團隊可評估購入或租用。
- (3) 建議將來可將不良事件監測內化至疾病管制署中央追蹤管理系統常規監測的項目。使用針劑期間建議需監測聽力變化並適時調整針劑處方，以保護病患聽力。

Part 2

本研究 108 年度，截至 108 年 11 月 12 日，送驗 Moxifloxacin 的檢體共 49 件，kanamycin 8 件，總計 57 件，略低於預估的 60-100 件，主要原因可能有四項：(1)測定後的結果，若偏離治療目標濃度，沒有明確的治療指引，幫助臨床醫師調整處方，建議可以進一步進行國人的藥物動力學研究，找出國人適用的劑量調整推估方法，使臨床醫師能更方便的應用本檢測結果。；(2)為實驗室自行開發方法，沒有實驗室認證標章，臨床醫師對檢測的準確度沒有信心，這一點建議可以訂定品質認證標準，並輔導代檢實驗室取得實驗室自行開發檢測項目的認證；(3)目前設定為臨床研究，需取得病人的受試者同意書，在需要檢測時，病人可能會懷疑自己是被臨床醫師進行試驗，而降低了參與的意願，這一點可以在代檢實驗室成立後，以受檢者說明書，說明此為衛生福利部尚未核定的臨床檢驗，和檢測的目的，簡化取得書面同意的流程；(4)在國內為新檢驗項目，醫師沒有過往成功應用於臨床治療的成功經驗，相對開立意願較低，這一點，可能在醫師開立經驗逐步增加後改善，建議可以辦理教育訓練，讓臨床醫師分享成功的應用經驗，並討論找出最有效的應用方式，以加速經驗累積的速度。

