

封面樣式

計畫編號：MOHW107-CDC-C-114-000117

衛生福利部疾病管制署 107 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

107 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、陳香吟、洪經勝、林翊嫻、林珮君、陳尚臻、簡慎萱、林美宏、周庭珍、游菱虹、楊仙合、陳慧貞、李雅琴、林于涵、曾郁凱、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、雷宛宜、董家君、劉怡君、楊舒涵

執行期間：107 年 05 月 04 日至 107 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 肆佰捌拾 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
Abstract	8
壹、 前言	12
貳、 材料與方法	27
參、 結果	37
Part I 二線結核藥物安全主動監測管理	37
一、 治療初始(baseline)	37
二、 治療監測	49
三、 不良事件通報	58
Part II 藥物血中濃度監測	63
一、 建立 Moxifloxacin 濃度檢測方法	64
二、 建立 Kanamycin 濃度檢測方法	68
肆、 討論	73
伍、 結論與建議	81
陸、 參考文獻	83
柒、 圖	86
附圖一-監測系統畫面	86
附圖二-聽力檢測儀器 GSI 18	89
捌、 附錄	90
附件一-治療檢查表	90
附件二-治療啟動表	93
附件三-監測表	112
附件四-不良事件通報表	117
玖、 經費支用情形	122

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(adverse event (AE) of special interest)	21
table 3 檢驗項目之正常值上、下限	27
table 4 質譜掃描參數設定	33
table 5 Kanamycin 液相層析移動相	33
table 6 Moxifloxacin 液相層析移動相	35
table 7 個案基本資料	37
table 8 啟動表-症狀.....	39
table 9 啟動表-痰檢.....	40
table 10 啟動表-檢驗報告.....	43
table 11 Baseline characteristics of audiometry	45
table 12 啟動表-視力	46
table 13 治療初期心電圖檢測結果	47
table 14 治療初期 QTcF 大於等於 501ms 個案檢測時使用藥物	47
table 15 治療初期心電圖與藥物使用結果	48
table 16 監測表-抽菸、喝酒.....	49
table 17 監測期間-症狀.....	49
table 18 監測期間-檢驗報告.....	50
table 19 Crosstab analysis in the Brock's grade	52
table 20 Percentage in the Brock's grade after the injection.....	52
table 21 Percentage in the Brock's grade	53
table 22 各月 QTcF 檢測結果	56
table 23 各月 QTcF 與藥物使用結果-Normal Dose Moxifloxacin	56
table 24 各月心電圖與藥物使用結果-High Dose Moxifloxacin.....	57
table 25 各月心電圖與藥物使用結果-Levofloxacin	57
table 26 服用 Moxifloxacin 個案檢測心電圖次數	58
table 27 監測期間 QTcF 增加值大於等於 60ms 狀況	58
table 28 Analysis of adverse reaction.....	59
table 29 BDQ*因不良事件停藥狀況	60
table 30 Bedaquiline 用藥狀況.....	60
table 31 CFZ 與 LZD 停藥狀況.....	61
table 32 Linezolid 用藥狀況.....	62
table 33 個案基本資料及臨床特徵	63
table 34 Moxifloxacin 檢量線	65
table 35 Moxifloxacin 檢體血中濃度	66
table 36 Moxifloxacin 檢體精確度	67
table 37 Kanamycin 檢量線	68
table 38 Kanamycin 肌肉內注射檢體血中濃度	69
table 39 Kanamycin 靜脈滴注檢體血中濃度	70
table 40 Kanamycin 檢體精確度	71
table 41 Kanamycin 藥物動力學分析	72

圖次

圖 1 不同環境對於聽力檢測數值之影響.....	28
圖 2 Time to event analysis of hearing impairment in MDR/RR-TB patients.....	53
圖 3 Time to event analysis of hearing impairment in MDR/RR-TB patients (sex).....	54
圖 4 Time to event analysis of hearing impairment in MDR/RR-TB patients (age).....	55
圖 5 Time to event analysis of hearing impairment in MDR/RR-TB patients (Brock's grade).	55
圖 6 液相層析圖.....	65
圖 7 Moxifloxacin (Plasma) 檢量線.....	66
圖 8 Moxifloxacin 坡峰坡谷圖.....	67
圖 9 Kanamycin、Kanamycin A Deuterated 質譜圖.....	68
圖 10 Kanamycin (Plasma) 檢量線.....	69
圖 11 Kanamycin 血中濃度圖.....	70
圖 12source: Audiometry in the Management of Drug-Resistant Tuberculosis.....	74

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

建立重要二線抗結核藥物血中濃度測定方法，並確認測定方法的準確度和品質。

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，2018 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 kanamycin 及 moxifloxacin 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 107 年期間收案使用 kanamycin 和 moxifloxacin 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。並同時測定靜脈滴注 kanamycin 在多重抗藥性結核病病人的藥物動力學參數。

研究結果

Part 1: 二線結核藥物安全主動監測管理

本計畫於 IRB 核准後，監測期間共納入 212 位個案，男性 165 位(77.8%)、女性 47 位(22.2%)。治療滿八個月的個案中，39.4%於治療前八個月曾通報嚴重不良事件、52.1%曾通報重度不良事件。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。MDR-TB/RR-TB 個案針劑施打後，17.4%的個案左耳聽力受損，20.7%的個案右耳聽力受損。整體來看，男性個案、年齡 ≥ 50 歲、聽力受損程度 Brock's grade ≥ 2 以上，施打針劑後聽力受損的比例較高，且發生的較快($p < .05$)。曾經服用 normal dose Moxifloxacin 且有量測心電圖的個案共 88 位，其中有 8 位在監測期間曾發生 QTcF 大於等於 501ms(9.1%)。曾經服用 high dose Moxifloxacin 且有量測心電圖的個案共 4 位，其中有 1 位在監測期間曾發生 QTcF > 501 ms(25%)。

Part II: 藥物血中濃度監測

本計畫於 107 年執行期間共收案 31 名個案，並建立了 Moxifloxacin 及 Kanamycin 重要的二線抗結核藥物的血中濃度檢測方法。Moxifloxacin 的血中濃度以高效液相層析系統測定，其標準濃度的檢量線在 0.1-10 mcg/mL 的區間，有很好的線性關係(Correlation Coefficient $r^2=0.9997$)，最低定量極限為 0.1 mcg/mL。其中 19 名服用 Moxifloxacin 的抗藥結核個案，服用的 Moxifloxacin 劑量均為 400mg，但波峰血中濃度，有 5 名(26%)個案之波峰血中濃度低於建議值，1 名(5%)個案之波峰血中濃度高於建議值。而 Kanamycin 的血中藥物濃度測定，以高效液相層析串聯質譜儀系統分析，其標準濃度溶液的檢量線在 0.2-100 mcg/mL 的區間，有很好的線性關係($r^2=0.9945$)，最低定量極限為 0.2 mcg/mL。使用 kanamycin 的 12 名個案，其波峰濃度普遍偏低，有 10 名個案其血中濃度低於治療指引建議的 35-45mcg/mL 區間，1 名個案達到治療指引建議的 35-45mcg/mL 區間，另有 1 名個案超過建議的波峰濃度值。所有個案的波谷濃度均未超過 5mcg/mL。

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，未來期與不良事件連結，總結 MDR-TB 病人的結核藥物安全主動監測與管理之經驗，供防疫政策參採。

Part II: 藥物血中濃度監測

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。對於國內抗藥結核病病人的治療，應該系統性的監測重要二線抗結核藥物的血中濃度，以確保治療療效，預防副作用的發生，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

Establish the laboratory procedures for therapeutic drug monitoring of serum level of commonly-used second-line anti-tuberculous agents and confirm the precision and accuracy of the proposed methods.

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 have continued revising these forms when weakness and limitation of the forms were identified. We analyzed findings of patients enrolled since 2017.

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

The study established the analytical methods for the concentration of kanamycin and moxifloxacin. The analytical methods were validated for accuracy and precision. We enrolled 31 patients with rifampicin-resistant tuberculosis who received either kanamycin or moxifloxacin in 2018. The steady-state peak and trough concentrations of kanamycin and moxifloxacin were measured by using the high-performance liquid chromatography (HPLC) and HPLC-tandem mass spectrometers. The pharmacokinetic parameters for intravenously injection of kanamycin were investigated.

Results

Part I. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management

Since May 2017, a total of 212 MDR/RR-TB were enrolled, in whom 165(77.8%) were male ◦ Among those who have completed at least 8 months of treatment, 39.4% had serious adverse events, 52.1% had severe adverse events ◦ 82.9% had any symptoms, 10.3% had grade three symptoms. 62% had laboratory abnormality of grade 3 or higher level, indicating that management of MDR/RR-TB was challenging. Of those who received injectable drugs, 17.4% had hearing impairment of left ear, 20.7% had hearing impairment of right ear ◦ Male, age 50 years or more, and those who had hearing impairment at baseline (Brock grade 2 or higher) , were associated with a higher frequency of deterioration of hearing capacity ($p<.05$) ◦ Of the 88 patients who were treated

with normal dose moxifloxacin and had ECG monitoring, 8(9.1%) had QTcF ≥ 501 ms. Of the 4 patients who were treated with high dose moxifloxacin, 1(25%) had QTcF ≥ 501 ms.

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

During 2018, the study enrolled 31 subjects. The laboratory procedures for therapeutic drug monitoring of moxifloxacin and kanamycin were optimized and validated. The moxifloxacin plasma concentration was determined using the HPLC. The standard concentration calibration curve showed excellent linearity within the range of 0.1-10 mcg/mL (correlation coefficient $r^2=0.9997$). The lowest limit of detection for moxifloxacin was 0.1 mcg/mL. Among the 19 patients who are taking moxifloxacin at a dose of 400mg per day, 5 patients (26%) had a peak concentration lower than the recommended range of 3-5mcg/mL. One patient (5%) had a peak concentration higher than recommended. The plasma concentration for kanamycin was measured using the HPLC tandem mass spectrometer. The standard concentration calibration curve showed excellent linearity in the range of 0.2-100 mcg/mL ($r^2=0.9945$). The lowest limit of detection for kanamycin was 0.2 mcg/mL. Among the 12 patients who received kanamycin, ten patients had the peak concentration of kanamycin lower than the recommended range of 35-45 mcg/mL, one patient had the peak concentration within the recommended range, and one patient had the peak concentration exceeded the recommended range. None had the trough concentrations of kanamycin exceeded the recommended <5 mcg/mL.

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

We established and validated the laboratory procedures to perform therapeutic drug monitoring for moxifloxacin and kanamycin. Both plasma concentrations of moxifloxacin and kanamycin can be accurately and reliably determined in the range that suitable for therapeutic drug monitoring. The therapeutic drug monitoring for these two important drugs should be incorporated in the standard care of patients receiving treatment for rifampicin-resistant tuberculosis to ensure treatment safety and efficacy.

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 cylcoserine；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 可導致粒腺體的功能異常，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，而峰谷濃度則是愈低愈好²²。

Clofazimine 一般使用於治療癩瘋病 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 TMTTC 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。本研究強調宜以 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個月檢測。

2018 年是本計畫的第二年，自 2018 年 5 月 4 日起，我們已共召開三次工作會議 (2018.6.26、2018.07.25 及 2018.09.25)，針對各項表單、資料收集電子資料庫、通報系統之修改、不良事件通報表之相關性評估、聽力及心電圖的監測及處置討論。

我們檢視 2017 年設置之治療啟動表、治療監測表進行適當調整，新增聽力受損評估欄位及判定標準、嗜睡、史帝芬強生症候群、過敏反應、眩暈

(Vertigo)、頭暈(Dizziness)及昏厥(Syncope)判定標準、修改皮膚色素沉著、皮疹/搔癢判定標準。(目前版本為 20180702_C 版，如附件二、附件三)

我們修改嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表，新增事件發生時使用之結核藥物處方、處置後改用之結核藥物處方及其他藥物試藥過程欄位，藉由此表單可以掌握整起事件發生經過以確立藥物與不良事件的相關性。(目前版本為 20180702_C 版，如附件四)

2017 年納入的所有 MDR/RR-TB 病人持續監測直到療程結束。2018 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。

我們檢視第一年設計的資料收集電子資料庫及通報系統，並持續與疾病管制署楊祥麟簡技討論系統修改、資料下載、不良事件通報流程。(系統畫面如圖一)

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 2018 年 10 月 31 日持續收案，共 212 位個案；監測期間將治療滿八個月者納入分析，共 123 位個案。

二、 症狀

本計劃自 2017 年 5 月 17 日至 2018 年 10 月 31 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 2018 年 10 月 31 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。(標準如 table 3)

本計劃自 2017 年 5 月 17 日至 2018 年 10 月 31 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、個案家或醫院開放式空間。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。檢測的結果如圖 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)

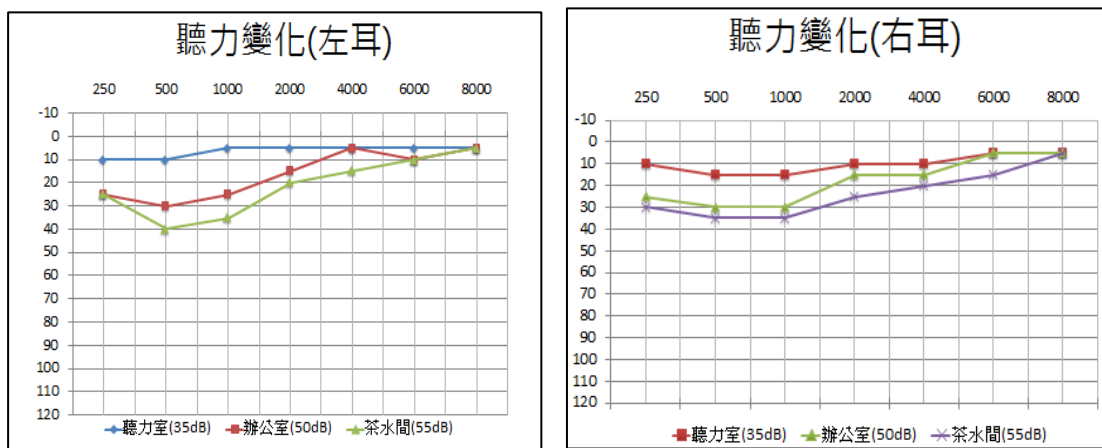


圖 1 不同環境對於聽力檢測數值之影響

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 做為判定工具，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.

於本研究中，依據 Brock's grade 判定，與治療啟動時做比較，如聽力受損等級增加符合以下情形，皆定義為有聽力損傷 (Hearing Impairment)發生。

(A) 原 grade 0,1 增加至>=grade 2

(B) 原 grade 2 增加至>=grade 3

(C) 原 grade 3 增加為 grade 4

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 9 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 146 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 2018 年 10 月 31 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、 收案對象

於本研究期間,因 rifampicin 抗藥結核病,於台北市立萬芳醫院結核病中心接受 Moxifloxacin 或 Kanamycin 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。

二、 檢體採集

依所用藥物對應的血中濃度監測方式需要時段分別採集 8-10 毫升週邊靜脈血。

1、 儲存與處理：檢體採集後將儲存於含有 EDTA 之真空採血試管，並在 4°C 下以 3000×g 離心 10 分鐘。取血漿樣品（1mL）置於 1.5mL Eppendorf 管中及其餘血漿樣品置於 15 ml 離心管中，並儲存於-70°C 直到分析。

2、 藥物血中濃度監測，血液採集時機點：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 moxifloxacin 或肌肉內注射 kanamycin 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抽樣方法確效(validation)。⁴⁹

藥物	藥物半衰期 (half-life)	達 Steady-state 給藥次數	抽血時間	波峰濃度 (peak concentration)
Moxifloxacin	10.8-14.6 hours	至少 3 次後	服藥前及服藥後 2 hours	3-5 (mcg/ml)
Kanamycin	2.2-2.4 hours	至少 3 次後	服藥前及服藥後 1 hour	35-45 (mcg/ml) ⁴⁹

3、 抗藥性結核病人之藥物動力學參數血液採集時機點：收案對象為已連續地接受 kanamycin，血中濃度達穩定狀態者。收案後，依據不同血中濃度抽取時間繪製 kanamycin 血中濃度曲線圖。

藥物	藥物半衰期 (half-life)	達 Steady-state 給藥次數	12 小時抽血時間(hr)
Kanamycin	2.2-2.4 hours	至少 3 次後	0, 0.5, 1, 2, 3 4, 6, 12

三、 製備標準品 (STD)

1、 標準品檢量線製作

- a、Moxifloxacin: 以 MeOH 溶液製備 1000 µg/ml 之 Moxifloxacin 儲存液 (stock solution)，再以 MeOH 溶液依序稀釋成濃度為 300，150，60，30，6，3、0 µg/ml 六種濃度的 moxifloxacin 標準溶液 10 µL，加入處理好的空白檢品 90 µL，震盪 30 秒，接著加入兩倍體積(200 µL)含有內部標準品(50 ug/mL Ciprofloxacin)的 MeOH，震盪並靜置兩分鐘進行去蛋白的動作，以 4°C 於 3000 × g 離心 10 分鐘，取其上清液。分別注入液相層析系統進行檢測。
- b、Kanamycin: 以水溶液製備 9000 µg/ml 之 Kanamycin 儲存液(stock solution)，再以 0.1% FA MeOH:水=1:1 溶液依序稀釋成濃度為 3000，1500，600，60，6 µg/ml 六種濃度的 kanamycin 標準溶液 10 µL，加入處理好的空白檢品 90 µL，震盪 30 秒，接著加入兩倍體積 (200 µL) 含有內部標準品(300 ng/mL Kanamycin A Deuterated) 的 0.1% FA MeOH:水=1:1，震盪並靜置兩分鐘進行去蛋白的動作，以 4 °C 以 3000 × g 離心 10 分鐘，取其上清液進行分析。分別注入液相層析串聯質譜系統進行檢測。

2、臨床檢體樣品配製

- a、Moxifloxacin: 取 100 uL 人體檢體加入 200 uL 的 MeOH (含 50 ug/mL Ciprofloxacin 作為內部標準)後，以振盪混和器混和並靜置兩分鐘進行去蛋白 (deprotein)後，以 4 °C 3000 × g 離心 10 分鐘，將上清液以 0.22 mm 的 Nylon 的 filter 過濾後，取 50 µL 注射入 LC 系統。
- b、Kanamycin：取 100 uL 人體檢體加入 200 uL 的 0.1% FA MeOH:水=1:1 (含 300 ng/mL Kanamycin A Deuterated 作為內部標準)後，以振盪混和器混和並靜置兩分鐘進行去蛋白 (deprotein) 後，以 4 °C 3000 × g 離心 10 分鐘，將上清液以 0.22 mm 的 Nylon 的 filter 過

濾後，取 5 μ L 注射入 LC-MS/MS 系統。

四、液相串聯層析質譜儀之分析條件

Orbitrap 是一種離子阱品質分析器，由兩個外部電極和一個中心電極組成，可以同時用作分析器和檢測器。進入 Orbitrap 的離子通過"電動擠壓"捕獲，之後這些離子圍繞中心電極及在兩個外部電極之間振盪。不同的離子以不同的頻率振盪，從而得到分離。使用圖像流檢測，通過測量外部電極上的離子引起的振盪頻率採集得到離子的質譜圖。由於其設置，Orbitrap 品質分析器是傅立葉變換品質分析器，模擬 FT 離子迴旋共振 (ICR) 技術。

利用質譜儀在正離子模式下 (Positive Ion Modes, ES-)，由離子源 (ion source) 來的離子先經過第一個四極體 (quadrupole, Q1) 作快速掃描 (rapid scanning)，然後將目標化合物送入 Orbitrap 進行高分辨掃描。通過四極杆的篩選和過濾，可去除大量的干擾離子，使目標化合物更多的進入檢測器，提高一級精確質量數的掃描進行定量。記錄通過特定的離子 m/z 值，這種模式為選擇離子監測「Selection Monitoring SIM」。實驗選定之離子為 m/z 485.5 \rightarrow 324.17 及 m/z 485.5 \rightarrow 163.3 的質量掃描，Kanamycin 定量之離子為 m/z 485.24533、Kanamycin A Deuterated m/z 494.30183)。

table 4 質譜掃描參數設定

質譜掃描參數	設定值
掃描模式	tSIM-ddMS ²
Full MS Scan range	120-700 m/z
Polarity	Positive
Resolution	35000
Isolation	5 m/z
NCE (stepped NCE)	35
Mass Tolerance	5 ppm

table 5 Kanamycin 液相層析移動相

Time	H ₂ O (%) + 0.1% Formic Acid	ACN (%) + 0.1% Formic Acid
0	99	1
10	80	20
10.1	0	100
15	0	100
15.1	99	1
20	99	1

- 1、層析管柱：Syriergi Polar-RP column (150×2.0 mm, 4 μm; phenomenex ®, USA)
- 2、移動相流速：0.3 mL/min
- 3、移動相：含有 1% 甲酸氫甲烷、1% 甲酸水溶液，並將配製好的移動相以 0.22 μm 微孔徑薄膜濾網來過濾雜質並驅趕氣泡。
- 4、標準品：Kanamycin (m/z 485.24533)
- 5、內部標準品：Kanamycin A Deuterated (m/z 494.30183)
- 6、注入量：5 μL
- 7、樣品分析時間：萃取樣品分析時間為 20 分鐘。取其上清液進行分析。分別注入液相層析系統進行檢測，紀錄層析圖中 Kanamycin 標準及內部標準品下的面積值比 (peak area ratio)。將每一組的面積值比利用軟體分別計算其回歸 (regression) 關係，依次得到校正曲線數據，並計算其平均值、標準偏差 (SD)、相對標準差 RSD(%)，以評估分析方法與液相串聯層析質譜儀系統的準確度與可靠度。
- 8、濃度測定準確度及可靠度驗證
 - a、準確度：以標準品配置之標準濃度試劑，以不同比例稀釋後，分析本測定方法的線性(linearity)和測定的極限濃度。
 - b、精確度：對病人檢體，反覆測定藥物血清濃度 6 次，分析測定值的重現性和一致程度。

五、 高效液相層析法之分析條件

- 1、 層析管柱：Luna－PFP(2) column(150×2.0 mm, 3um; phenomenex ®, USA)
- 2、 檢測波長：290 nm
- 3、 移動相流速：0.3 mL/min
- 4、 移動相：含有 1% 甲酸氫甲烷、 1% 甲酸水溶液，並將配製好的移動相以 0.22 µm 微孔徑薄膜濾網來過濾雜質並驅趕氣泡。
- 5、 標準品：Moxifloxacin (Retention time = 14.2 min)
- 6、 內部標準品：Ciprofloxacin (Retention time = 10.4 min)
- 7、 注入量：50 µL
- 8、 樣品分析時間：萃取樣品分析時間為 50 分鐘。取其上清液進行分析。分別注入液相層析系統進行檢測，紀錄層析圖中 moxifloxacin 標準及內部標準品下的面積值比 (peak area ratio)。將每一組的面積值比利用軟體分別計算其回歸 (regression) 關係，依次得到校正曲線數據，並計算其平均值、標準偏差 (SD)、相對標準差 RSD(%)，以評估分析方法與液相層析系統的準確度與可靠度。

table 6 Moxifloxacin 液相層析移動相

Time	H ₂ O (%) + 0.1% Formic Acid	ACN (%) + 0.1% Formic Acid
0	90	10
40	10	90
41	90	10
50	90	10

9、 濃度測定準確度及可靠度驗證：

- a、 準確度：以標準品配置之標準濃度試劑，以不同比例稀釋後，分析

本測定方法的線性(linearity)和測定的極限濃度。

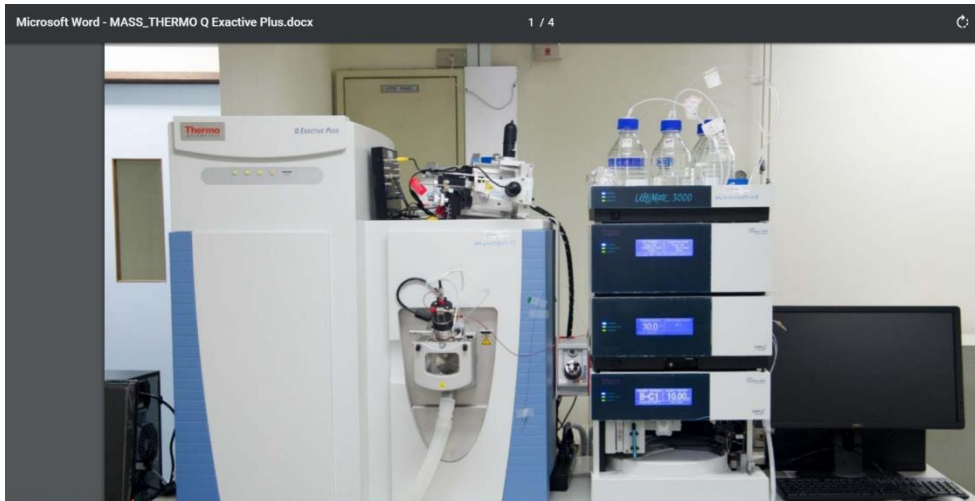
b、精確度：對病人檢體，反覆測定藥物血清濃度 6 次，分析測定值的重現性和一致程度。

六、 數據分析

利用 excel 軟體進行計算及圖表分析製作，將收案之 Moxifloxacin 及 Kanamycin 個案，測定血中濃度的坡峰和坡谷濃度，及另收案 Kanamycin 的血中濃度曲線，紀錄層析圖中標準及內部標準品下的面積值比 (peak area ratio)。將每一組的面積值比利用軟體分別計算其回歸 (regression) 關係，依次得到校正曲線數據，並計算其平均值、標準偏差 (SD)、相對標準差 RSD(%)，以評估分析方法與液相層析系統的準確度與可靠度(RSD(%) < 2)。

七、 實驗儀器設備及藥品

1、THERMO Q Exactive Plus LC/MS



a、主機： THERMO Q Exactive Plus LC/MS

b、離子源：ESI(Electrospray Ionization)

c、液相層析系統：WltiMate 3000 Pump LC system

2、高效液相層析儀



a、主機：HITACHI

b、檢出器：紫外光譜儀(ultraviolet absorption detector)

c、液相層析系統：HITACHI L-7100 Pump LC system

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2018年10月31日，一共納入212位個案：其中包含143位MDR-TB個案與69位RR-TB個案。(詳細結果如Table 7)

1、基本特性

table 7 個案基本資料 (N=212)

Characteristics	N	%
Age		
<15	0	0.0
15-65	148	69.8
>65	64	30.2

Body Mass Index (kg/m ²)		
<18.5	55	25.9
18.5-24	100	47.2
>24	57	26.9
Sex		
female	47	22.2
male	165	77.8
Type of case		
Pulmonary TB	201	94.8
Extra pulmonary TB	5	2.4
Both	6	2.8
History of Treatment		
New	168	79.2
Relapse	36	17.0
After failure	8	3.8
After loss to follow-up	0	0.0
TB treatment before current episode		
No	111	52.4
First line drugs	94	44.3
Second line drugs	7	3.3
Smoking*		
No	105	49.5
Ever	53	25.0
Yes	54	25.5
Alcohol intake*		
No	139	65.6
Ever	38	17.9
Yes	35	16.5
Past medical conditions/events		
None	65	30.7
Yes	147	69.3
Cardiovascular	42	28.6

Respiratory	20	13.6
Gastrointestinal/Hepatic	38	25.9
Renal/urinary	19	12.9
Nervous system	9	6.1
Muscularskeletal/connective tissue	12	8.2
Hematopoetic	5	3.4
Diabetes	53	36.1
Cancer	14	9.5

* 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

212 位個案中，任何一項症狀未評估 4 位(1.9%)，僅 15 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 8)

table 8 啟動表-症狀 (N=212)

Symptoms	未評估		正常		異常*							
	N	%	N	%	1		2		3		4	
					N	%	N	%	N	%	N	%
Any	4	1.9	90	42.5	86	40.6	17	8.0	14	6.6	1	0.5
Fever	1	0.5	199	93.8	12	5.7						
Hearing impairment	4	1.9	173	81.5	19	9.0	8	3.8	7	3.3	1	0.5
Tinnitus	3	1.4	195	92.0	10	4.7	1	0.5	3	1.4		
Vestibular disorder	3	1.4	198	93.4	10	4.7			1	0.5		
Blurred vision	4	1.9	191	90.1	14	6.6			3	1.4		
Photophobia	3	1.4	208	98.1	1	0.5						
Abdomen distension/pain	3	1.4	200	94.3	8	3.8	1	0.5				
Nausea/vomiting	3	1.4	181	85.4	26	12.3	2	0.9				
Dyspesia, anorexia	3	1.4	178	83.9	26	12.3	4	1.9	1	0.5		

Fatigue/malaise	3	1.4	164	77.3	43	20.3	1	0.5	1	0.5
Flu like symptoms	3	1.4	207	97.6	1	0.5	1	0.5		
Skin rash/pruritus	2	0.9	180	85.0	24	11.3	6	2.8		
Hyperpigmentation of skin	3	1.4	204	96.2	4	1.9	1	0.5		
Arthralgia	3	1.4	196	92.5	11	5.2			2	0.9
Headache	3	1.4	207	97.7	2	0.9				
Neuralgia	3	1.4	206	97.2	3	1.4				
Paraesthesia	3	1.4	206	97.2	3	1.4				
Anxiety/depression	3	1.4	189	89.2	19	8.9	1	0.5		
Euphoria/mania	3	1.4	205	96.7	4	1.9				
Suicidal ideation/attempt	3	1.4	208	98.1	1	0.5				
Delusion/psychosis	3	1.4	209	98.6						
Seizure	3	1.4	209	98.6						

* 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)

3、痰液報告及藥敏

212 位個案用藥之初痰液及藥敏報告，分析結果如 table 9.1-9.8。

212 位個案 smear 檢驗結果如 table 9.1。

有結果 N	陰性 (N,%)	1+ (N,%)	2+ (N,%)	3+ (N,%)	4+ (N,%)	Scanty (N,%)
212	94(44.3)	41(19.3)	20(9.4)	25(11.8)	30(14.2)	2(0.9)

212 位個案中，Culture 已驗未出 2 位、有檢驗結果 210 位，有檢驗結果個案之分析如 table 9.2。

table 9.2 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,%)
210	13(6.2)	195(92.9)	1(0.5)
	陽性-NTM(N,%)	陽性-未鑑定菌 (N,%)	污染(N,%)
	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)

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

212 位個案中，Xpert 未檢驗 121 位、有檢驗結果 91 位，有檢驗結果個案之分析如 table9.3。

table 9.3 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,%)
91	7(7.7)	79(86.8)	1(1.1)	0(0.0)	4(4.4)

*RMP: Rifampicin ; M.tb: Mycobacterium tuberculosis

212 位個案中，未檢驗 LPA first line 33 位、有檢驗結果 179 位，有檢驗結果個案之分析如 table9.4。

table 9.4 啟動表-LPA first line

	有結果 N	M.tb 陰性 (N,%)	M.tb INH 抗藥(N,%)	M.tb INH 敏感(N,%)	M.tb INH 不詳(N,%)	無法判定 (N,%)
INH*	179	0(0.0)	106(59.2)	67(37.4)	1(0.6)	5(2.8)
RMP*	179	0(0.0)	173(96.6)	3(1.7)	0(0.0)	3(1.7)

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

212 位個案中，未檢驗 LPA second line-FLQ 10 位、有檢驗結果 202 位，有檢驗結果個案之分析如 table 9.5。

table 9.5 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,%)
202	0(0.0)	10(4.7)	187(92.6)	0(0.0)	5(2.5)

* M.tb: Mycobacterium tuberculosis ; FLQ: Fluoroquinolone

212 位個案中，未檢驗 LPA second line- SLIDs 11 名、有檢驗結果 201 名，有檢驗結果個案之分析如 table 9.6。

table 9.6 啟動表-LPA second line-SLIDs

有結果 N	抗藥(N,%)	敏感(N,%)	M.tb, SLIDs* 不詳(N,%)	無法判定 (N,%)
AMK*	8(4.0)	190(94.5)		
CAP*	201	9(4.5)	189(94.0)	0(0.0)
KAN*		12(6.0)	186(92.5)	3(1.5)

* SLIDs: Second line injectable drugs ; AMK: Amikacin ; CAP: Capreomycin ; KAN: Kanamycin

212 位個案中，First line DST 已驗未出 2 名、未檢驗 Isoniazid 17 名、Ethambutol 17 名、Streptomycin 17 名、Rifampicin 17 名、Pyrazinamide 91 名，有檢驗結果個案之分析如 table 9.7。

table 9.7 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*	193	53(27.5)	85(44.0)
EMB*	193	50(25.9)	20(10.4)
SM*	193	29(15.0)	36(18.7)

有結果 N	抗藥(N,%)	敏感(N,%)
-------	---------	---------

RMP*	193	181(93.8)	12(6.2)
PZA*	119	28(23.5)	91(76.5)

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

212 位個案中，Second line DST 已驗未出 5 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 9.8

table 9.8 啟動表-Second line DST

	有結果 N	抗藥(N,%)	敏感(N,%)
KM*	159	6(3.8)	153(96.2)
AMK*	160	6(3.8)	154(96.3)
CM*	158	5(3.2)	153(96.8)
OFX*	14	2(14.3)	12(85.7)
LEVO*	160	9(5.6)	151(94.4)
MOXI*	160	10(6.3)	150(93.8)
GFX*	5	1(20.0)	4(80.0)
ETO*	154	30(19.5)	124(80.5)
PAS*	156	9(5.8)	147(94.2)
CS*	148	0(0.0)	148(100.0)
RBT*	154	119(77.3)	35(22.7)
CFZ*	144	3(2.1)	141(97.9)
LZD*	143	1(0.7)	142(99.3)

*KM: Kanamycin ; AMK: Amikacin ; CM: Capreomycin ; OFX: Ofloxacin; LEVO: Levofloxacin ; MOXI: Moxifloxacin ; GFX: Gatifloxacin ; ETO: Ethionamide; 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 10，各項目中共 42 次達 CTCAE Grade 3，以血糖居多，Grade 4 則以尿酸為大宗，總共達到 49 次。

table 10 啟動表-檢驗報告 (N=212)

Test item	有檢驗 N		Negative N(%)	Positive N(%)			
	N	N(%)					
Hepatitis B (HbsAg)	212		180(84.9)	32(15.1)			
Hepatitis C (Anti-HCV)	212		192(90.6)	20(9.4)			
Pregnancy test	19		19(100.0)	0(0.0)			
HIV	199		196(98.5)	3(1.5)			
			CTCAE				
	有檢驗	正常	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
	N	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
Any	212	12(5.7)	82(38.7)	44(20.8)	27(12.7)	47(22.2)	
WBC	209	190(90.9)	17(8.1)	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	
Hemoglobin(Hb)	209	113(54.1)	73(34.9)	20(9.6)	3(1.4)	0(0.0)	
Platelet	210	199(94.8)	9(4.3)	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	
GOT	212	191(90.1)	15(7.1)	3(1.4)	3(1.4)	0(0.0)	
GPT	211	190(90.0)	15(7.1)	3(1.4)	3(1.4)	0(0.0)	
Bilirubin Total	206	191(92.7)	9(4.4)	3(1.5)	2(1.0)	1(0.5)	
BUN	211	161(76.3)	50(23.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0)	
Creatinine	212	183(86.3)	18(8.5)	6(2.8)	3(1.4)	2(0.9)	
Creatinine clearance	187	98(52.4)	59(31.6)	21(11.2)	5(2.7)	4(2.1)	
Uric acid	202	128(63.4)	33(16.3)	0(0.0)	0(0.0)	41(20.3)	
Glucose (random)	173	100(57.8)	29(16.8)	27(15.6)	16(9.2)	1(0.6)	
HbA1c	162	90(55.6)	72(44.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Potassium	186	161(86.6)	18(9.7)	2(1.1)	5(2.7)	0(0.0)	
Thyroid function(TSH)	177	162(91.5)	15(8.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Thyroid function(Free T4)	160	106(66.3)	54(33.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Albumin	80	50(62.5)	13(16.3)	16(20.0)	1(1.3)	0(0.0)	

Lactic acid	5	5(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Lipase	2	2(100.0)	0(0.0)	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月至2018年10月之間，共212位MDR/RR-TB個案進入TMTC團隊治療。其中113位MDR/RR-TB個案，治療滿9個月，他們的平均年齡為56.8歲；65歲以上佔33.6%；有共病佔79(60.9%)。113位MDR/RR-TB個案中，103位個案(91.2%)有使用針劑，針劑施打天數平均為132天。103位有使用針劑的個案，98(86.7%)個案有測初始聽力，92(85.4%)個案有測初始及停藥時聽力。baseline聽力值88位為month 0測得數值，4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4人之month 1之聽力檢測當成baseline聽力；檢測頻率為250-8000Hz。98位有測初始聽力個案，40.7%右耳聽力損傷Grade 2以上，42.8%左耳聽力損傷Grade 2以上；Grade 3以上右耳為23.4%，左耳為25.5%。數據詳如table 11。

table 11 Baseline characteristics of audiometry (N=113)

Characteristics	N/Mean(SD), range	%
Age (years)	56.8(18.3), 15-95	
0-64	75	66.4
>=65	38	33.6
Sex		
female	27	23.9
male	86	76.1
Tinnitus		
No	75	78.9

Yes	20	21.1
Comorbidity		
No	34	30.1
Yes	79	60.9
Used injections within 9 month		
Kanamycin	86	76.1
Streptomycin	15	13.2
Capreomycin	11	9.7
Amikacin	9	8.0
<hr/>		
Injection days	132, 4-354	
<hr/>		
Injection dose /mg/kg	13.7, 6.9-24.4	
<hr/>		
Brock's grade¹ (L't ear) N =98		
0	39	39.8
1	17	17.3
2	17	17.3
3	8	8.2
4	17	17.3
<hr/>		
Brock's grade (R't ear)N=98		
0	44	44.9
1	14	14.3
2	17	17.3
3	11	11.2
4	12	12.2

Note: ¹ 15 cases 未測 baseline 聽力。

6、視力

212 位個案治療之初，視力檢查結果如 table 12。

table 12 啟動表-視力 (N=212)

檢驗項目	檢驗結果	正常		異常	
		N	%	N	%
左眼視力 (mean,range)	0.8(0.1-2.0)				

右眼視力(mean,range) 0.8(0.08-2.0)

辨色力 145 68.4 5 2.4

7、心電圖

截至 2018 年 10 月 31 日為止，治療初期總收案數共 212 位，完成心電圖檢測的共 177 位。其中 4 位 QTcF 大於等於 501ms(2.3%)之個案詳細資料如 table 13。

table 13 治療初期心電圖檢測結果 (N=212)

檢驗項目	檢驗個數及比例	
	N	%
EKG		
No	35	16.5
Yes	177	83.5
<450ms	151	85.3
450 ms-479 ms	16	9.0
480 ms-≤500 ms	6	3.4
501 ms≤	4	2.3

table 14 治療初期 QTcF 大於等於 501ms 個案檢測時使用藥物

QTcF	是否使用 LFX*	是否使用 MFX *normal dose	是否使用 MFX* high dose	其餘使用藥物*
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

* CFZ:Clofazimine；CS: Cycloserine；EMB: Ethambutol；KM: Kanamycin；LFX:Levofloxacin；LZD:

完成心電圖檢測的 177 人中，服用 Fluoroquinolones 藥物共 79 位。使用 normal dose Moxifloxacin 的個案有 60 人，其中有 1 人 QTcF \geq 501ms(1.7%)；使用 high dose Moxifloxacin 的有 7 人，其中 1 人 QTcF \geq 501ms(14.3%)；使用 Levofloxacin 的有 12 人，其中無人 QTcF \geq 501ms。

table 15 治療初期心電圖與藥物使用結果(N=212)

	個案數	%
No	35	16.5
Yes	177	83.5
未服用 Fluoroquinolones	98	55.4
服用 Fluoroquinolones	79	44.6
Peak QTcF <450 ms		
Levofloxacin, (n=12)	10	83.3
Moxifloxacin normal dose, (n=60)	46	76.7
Moxifloxacin high dose, (n=7)	5	71.4
Peak QTcF \geq 450 ms		
Levofloxacin, (n=12)	1	8.3
Moxifloxacin normal dose, (n=60)	9	15
Moxifloxacin high dose, (n=7)	0	0
Peak QTcF \geq 480 ms		
Levofloxacin, (n=12)	1	8.3
Moxifloxacin normal dose, (n=60)	5	8.3
Moxifloxacin high dose, (n=7)	0	0
Peak QTcF \geq 500 ms		
Levofloxacin, (n=12)	0	0
Moxifloxacin normal dose, (n=60)	1	1.7
Moxifloxacin high dose, (n=7)	1	14.3

二、 治療監測

212 位個案中，治療滿九個月的個案 113 名、治療滿八個月的個案 123 名、治療滿六個月的個案 146 名。

1、 抽菸、喝酒

截至 2018 年 10 月 31 日，治療滿八個月的個案共 123 名，治療期間個案抽菸、喝酒情形如 table 16。

table 16 監測表-抽菸、喝酒

基本資料	沒有		曾經*		有	
	N	%	N	%	N	%
抽菸	53	43.1	39	31.7	31	25.2
喝酒	77	62.6	35	28.5	11	8.9

*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 2018 年 10 月 31 日，治療滿八個月的個案共 123 名。102 位個案(82.9%)治療期間任一症狀出現異常、13 位個案(10.6%)任一症狀達 CTCAE Grade3 以上，詳細結果如 table 17。

table 17 監測期間-症狀 (N=123)

Symptoms	M1-M8*		M1-M8 至少一次	
	任何異常		Grade3 以上	
	N	%	N	%
Any	102	82.9	13	10.6
Fever	7	5.7	0	0.0
Hearing impairment	3	2.4	0	0.0
Tinnitus	39	31.7	1	0.8

Vestibular disorder (dizziness, imbalance, nausea)	37	30.1	3	2.4
Blurred vision	27	22.0	2	1.6
Photophobia	6	4.9	0	0.0
Abdomen distension/pain	19	15.4	1	0.8
Nausea/vomiting	62	50.4	3	2.4
Dyspesia, anorexia	65	52.8	6	4.9
Fatigue/malaise	71	57.7	2	1.6
Flu like symptoms	5	4.1	0	0.0
Skin rash/pruritus	43	35.0	4	3.3
Hyperpigmentation of skin	28	22.8	0	0.0
Arthralgia	36	29.3	2	1.6
Headache	10	8.1	0	0.0
Neuralgia	11	8.9	0	0.0
Paraesthesia/ (peripheral neuropathy)	24	19.5	0	0.0
Anxiety/depression	28	22.8	2	1.6
Euphoria/mania	7	5.7	0	0.0
Suicidal ideation/attempt	5	4.1	0	0.0
Delusion/psychosis	4	3.3	0	0.0
Seizure	3	2.4	0	0.0

*M1-M8: 治療第一個月-治療第 8 個月

3、檢驗報告

截至 2018 年 10 月 31 日，治療滿八個月的個案共 123 名，其中 67 件達 CTCAE Grade 3，69 件達到 Grade 4，詳細檢驗報告結果如 table 18。

table 18 監測期間-檢驗報告 (N=123)

Test item	有檢驗	Negative	Positive
	N	N(%)	N(%)
Pregnancy test	1	1(100.0)	0(0)
HIV	5	5(100.0)	0(0)

	有檢驗	正常	CTCAE			
			Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
			N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
	N	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Any	121	1(0.8)	22(18.2)	23(19.0)	14(11.6)	61(50.4)
WBC	118	82(69.5)	32(27.1)	3(2.5)	1(0.8)	0(0.0)
Hemoglobin(Hb)	121	39(32.2)	44(36.4)	25(20.7)	13(10.7)	0(0.0)
Platelet	121	96(79.3)	16(13.2)	7(5.8)	2(1.7)	0(0.0)
GOT	119	78(65.5)	25(21.0)	6(5.0)	10(8.4)	0(0.0)
GPT	119	81(68.1)	24(20.2)	5(4.2)	9(7.6)	0(0.0)
Bilirubin Total	117	85(72.6)	24(20.5)	4(3.4)	4(3.4)	0(0.0)
BUN	119	46(38.7)	73(61.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Creatinine	119	69(58.0)	28(23.5)	16(13.4)	5(4.2)	1(0.8)
Creatinine clearance	115	25(21.7)	41(35.7)	36(31.3)	8(7.0)	5(4.3)
Uric acid	115	44(38.3)	16(13.9)	0(0.0)	0(0.0)	55(47.8)
Glucose (random)	104	43(41.3)	33(31.7)	16(13.4)	9(8.7)	3(2.9)
HbA1c	35	19(54.3)	16(45.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Potassium	116	73(62.9)	28(24.1)	4(3.4)	6(5.2)	5(4.3)
Thyroid function(TSH)	98	71(72.4)	27(27.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Thyroid function(Free T4)	93	50(53.8)	43(46.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Albumin	58	30(51.7)	16(27.6)	12(20.7)	0(0.0)	0(0.0)
Lactic acid	7	4(57.1)	3(42.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Lipase	2	2(100.0)	0(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

依據 table19 及 table 20 分析，個案於針劑使用後，17.4%的個案左耳聽力受損，20.7%的個案右耳聽力受損。隨著 Brock's grade 等級增加，聽力受損比

例亦會增加。依據 table 21 分析，有使用針劑個案(N=92)，左耳聽力受損等級達 Brock's Grade 2 或 Grade 2 以上治療前 40.2%，停止針劑時為 51.1%，增加 10.9%；右耳聽力受損等級達 Brock's Grade 2 或 Grade 2 以上治療前 39.2%，停止針劑時為 51.1%，右耳增加 11.9%。

table 19 Crosstab analysis in the Brock's grade (N=92)

Brock's grade	Injection is stopped (N, %)					Total
	0	1	2	3	4	
baseline(L't ear)						
0	31(33.7)	1(1.1)	5(5.4)	1(1.1)	0(0)	38(41.3)
1	0(0)	12(13.0)	3(3.3)	1(1.1)	1(1.1)	17(18.5)
2	0(0)	0(0)	11(12.0)	2(2.2)	1(1.1)	14(15.2)
3	0(0)	0(0)	1(1.1)	4(4.3)	2(2.2)	7(7.6)
4	0	1(1.1)	0(0)	0(0)	15(16.3)	16(17.4)
Total	31(33.7)	14(15.2)	20(21.7)	8(8.7)	19(20.7)	
baseline(R't ear)						
0	30(32.6)	8(8.7)	5(5.4)	0(0)	0(0)	43(46.7)
1	0(0)	6(6.5)	4(4.3)	1(1.1)	2(2.2)	13(14.1)
2	0(0)	0(0)	12(13.0)	2(2.2)	1(1.1)	15(16.3)
3	0(0)	1(1.1)	1(1.1)	4(4.3)	4(4.3)	10(10.9)
4	0(0)	0(0)	1(1.1)	0(0)	10(10.9)	11(12.0)
Total	30(32.6)	15(16.3)	23(25.0)	7(7.6)	17(18.5)	

table 20 Percentage in the Brock's grade after the injection (N=92)

Brock's grade (L't ear)	N(%)	Brock's grade (R't ear)	N(%)
Grade 0,1 → ≥2 (N=55)	11 (20.0)	Grade 0,1 → ≥2 (N=56)	12 (21.4)
Grade 2 → ≥3 (N=14)	3 (21.4)	Grade 2 → ≥3 (N=15)	3 (20.0)
Grade 3 → 4 (N=7)	2 (28.6)	Grade 3 → 4 (N=10)	4 (40.0)
Total (N=92)	16 (17.4)	Total (N=92)	19(20.7)

table 21 Percentage in the Brock's grade (N=113)

Brock's grade	Baseline ¹ ,	baseline with inj ² ,	When injection
L't ear	N(%)	N(%)	stopped ² , N(%)
Total			
0	39(39.8)	38(41.3)	31(33.7)
1	17(17.3)	17(18.5)	14(15.2)
2	17(17.3)	14(15.2)	20(21.7)
3	8(8.2)	7(7.6)	8(8.7)
4	17(17.3)	16(17.4)	19(20.7)
R't ear			
0	44(44.9)	43(46.7)	30(32.6)
1	14(14.3)	13(14.1)	15(16.3)
2	17(17.3)	15(16.3)	23(25.0)
3	11(11.2)	10(10.9)	7(7.6)
4	12(12.2)	11(12.0)	17(18.5)

Note: ¹ 15 cases 未測聽力; ² 21 cases 未測聽力。

圖 2 顯示強化期(intensive phase)聽力受損情形(Time to event)。圖 3-5 針對性別，年齡，及聽力受損程度分層分析。MDR-TB/RR-TB 個案在施打針劑 90 days 後約有 20%發生聽力受損情形。整體來看，男性個案、年齡 ≥ 50 歲、聽力受損程度 Brock's grade ≥ 2 以上，施打針劑後聽力受損的比例較高，且發生的較快($p < .05$)。

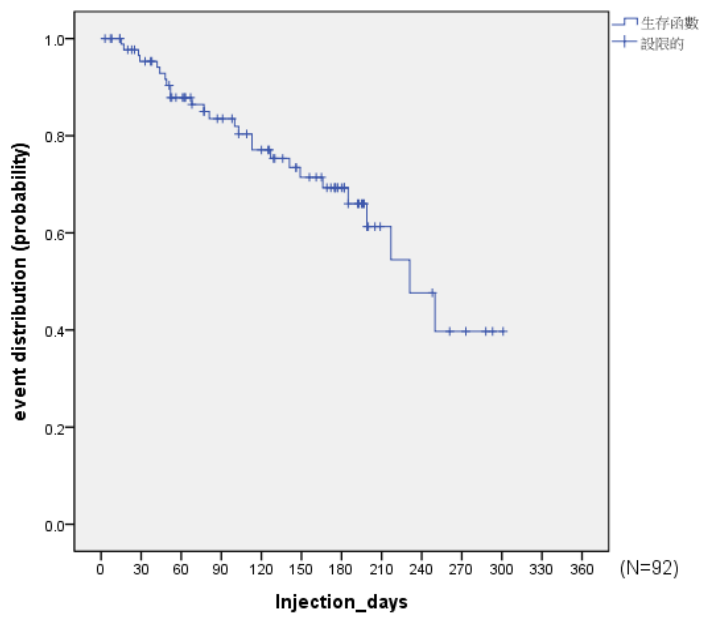


圖 2 Time to event analysis of hearing impairment in MDR/RR-TB patients

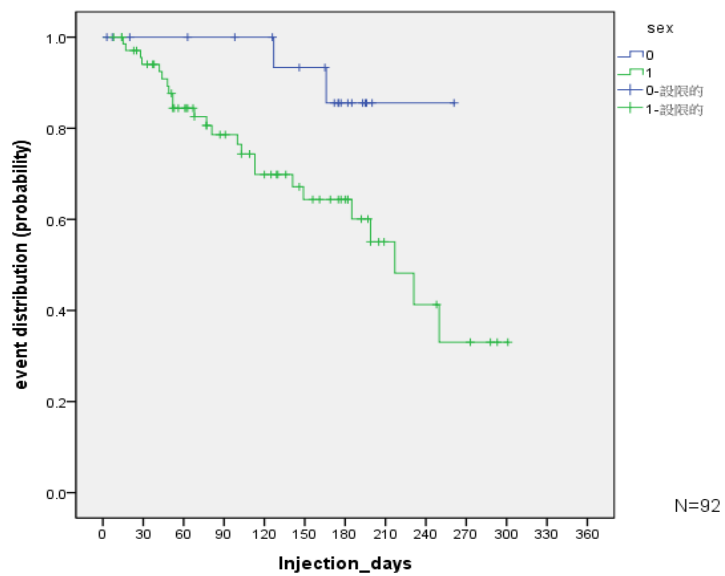


圖 3 Time to event analysis of hearing impairment in MDR/RR-TB patients (sex)

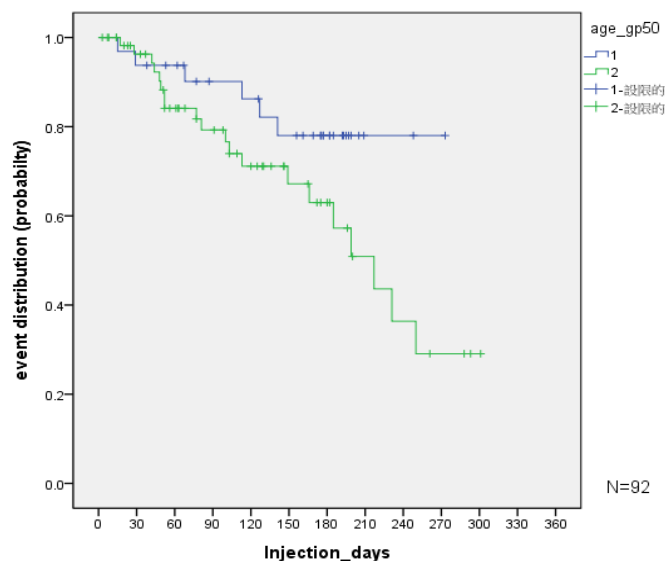


圖 4 Time to event analysis of hearing impairment in MDR/RR-TB patients (age)

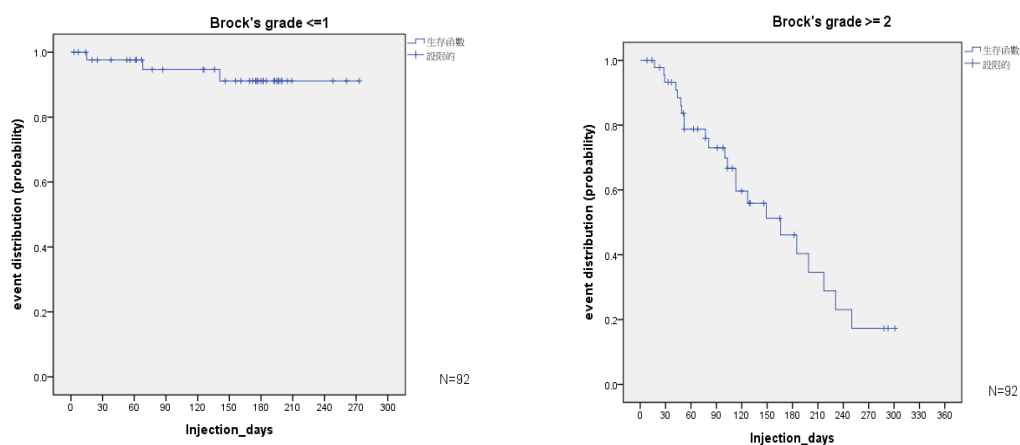


圖 5 Time to event analysis of hearing impairment in MDR/RR-TB patients (Brock's grade)

5、心電圖

截至 2018 年 10 月 31 日，總收案數為 212 名，治療滿六個月的個案共 146 名，本次以入團隊滿六個月的個案進行分析。其中第六個月測量個案數最多，有 101 位，第五個月最少，共 32 位。QTcF 超過 501ms 的人數在第五及六個月均達到 4 人(12.5%及 4%)，比例則以第五個月最高，達 12.5%。

table 22 各月 QTcF 檢測結果(N=146)

	M1*(%)	M2(%)	M3(%)	M4(%)	M5(%)	M6(%)	Any(%)
Total	146	146	146	146	146	146	146
未測心電圖	52	95	54	109	114	46	21
有測心電圖	94	51	92	37	32	101	125
<450ms	70(74.5)	33(64.7)	60(65.2)	22(59.5)	17(53.1)	74(73.3)	69(55.2)
450-479ms	19(20.2)	12(23.5)	23(25)	10(27)	10(31.3)	19(18.8)	33(26.4)
480-500ms	4(4.3)	5(9.8)	6(6.5)	2(5.4)	1(3.1)	4(4)	12(9.6)
501 ms≤	1(1.1)	1(2)	3(3.6)	3(8.1)	4(12.5)	4(4)	11(8.8)

曾經服用 normal dose Moxifloxacin 且有量測心電圖的個案共 88 位，其中有 8 位在監測期間曾發生 QTcF 大於等於 501ms(9.1%)。

table 23 各月 QTcF 與藥物使用結果-Normal Dose Moxifloxacin (N=146)

	M1*(%)	M2(%)	M3(%)	M4(%)	M5(%)	M6(%)	Any(%)
未服藥人數	42	43	48	53	53	54	42
服藥人數	104	103	98	93	93	92	104
未測心電圖	42	68	37	72	72	26	16
有測心電圖	62	35	61	21	21	66	88
<450ms	44(69.8)	22(62.9)	37(60.7)	11(52.4)	11(52.4)	46(69.7)	46(52.3)
450-479ms	15(23.8)	8(22.9)	17(27.9)	6(28.6)	6(28.6)	15(22.7)	23(26.1)
480-500ms	3(4.8)	4(11.4)	5(8.2)	2(9.5)	1(4.8)	2(3)	11(12.5)
≥501 ms	0(0)	1(2.9)	2(3.3)	2(9.5)	3(12.4)	3(4.5)	8(9.1)

曾經服用 high dose Moxifloxacin 且有量測心電圖的個案共 4 位，其中有 1 位在監測期間曾發生 QTcF ≥ 501ms(25%)。

table 24 各月心電圖與藥物使用結果-High Dose Moxifloxacin (N=146)

	M1*(%)	M2(%)	M3(%)	M4(%)	M5(%)	M6(%)	Any(%)
未服藥人數	142	143	143	143	143	143	143
服藥人數	4	3	3	3	3	3	4
未測心電圖	1	0	0	0	0	0	0
有測心電圖	3	3	3	3	3	3	4
QTcF<450ms	2(66.6)	1(33.3)	1(33.3)	3(100)	3(100)	3(100)	1(25)
450-479ms	0(0)	1(33.3)	2(66.6)	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)
480-500ms	0(0)	1(33.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)
≥501 ms	1(33.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)

曾經服用 Levofloxacin 且有量測心電圖的個案共 21 位，其中有 1 位在監測期間曾發生 QTcF≥501ms(4.8%)。

table 25 各月心電圖與藥物使用結果-Levofloxacin (N=146)

	M1*(%)	M2(%)	M3(%)	M4(%)	M5(%)	M6(%)	Any(%)
未服藥人數	121	124	124	125	125	125	125
服藥人數	25	22	22	21	21	21	25
未測心電圖	4	16	5	17	20	6	4
有測心電圖	21	6	17	4	1	15	21
QTcF<450ms	17(81)	5(83.3)	14(82.4)	3(75)	1(100)	14(93.3)	13(61.9)
450-479ms	3(14.3)	1(16.7)	2(11.8)	1(25)	0(0)	1(6.7)	6(28.6)
480-500ms	1(4.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(4.8)
≥501ms	0(0)	0(0)	1(5.9)	0(0)	0(0)	0(0)	1(4.8)

*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

使用 Moxifloxacin 的 108 位個案在追蹤期中平均檢測心電圖次數為 3.3 次。

table 26 服用 Moxifloxacin 個案檢測心電圖次數(N=108)

測驗次數平均	最低值	最高值
3.3	0	6

考量 QTcF 與治療初期相較增加大於等於 60ms 也為危險因子之一，在滿六個月的 146 名個案中，扣除治療初期未檢測心電圖的 31 人，剩餘 115 人分成檢測治療初期心電圖時未用 Fluoroquinolone 及 Clofazimine 的 62 人 (53.9%)，及已用藥的 53 人(46.1%)。其中以第三個月發生人數最多，達 9 位(7.8%)，而在整體監測期間，共 18(17%)位曾發生 QTcF 增加值大於等於 60ms 的情形(17%)。

table 27 監測期間 QTcF 增加值大於等於 60ms 狀況(N=115)

	M1(%)	M2(%)	M3(%)	M4(%)	M5(%)	M6(%)	Any(%)
心電圖							
檢測人	89	41	84	32	24	84	106*
數							
未用藥	1(1.6)	1(1.6)	5(8)	3(4.8)	2(3.2)	2(3.2)	9(8.5)
(N=62)							
已用藥	1(1.9)	1(1.9)	4(7.5)	1(1.9)	2(3.8)	5(9.4)	9(8.5)
(N=53)							
Total	2(1.7)	2(1.7)	9(7.8)	4(3.4)	4(3.4)	7(6)	18(17)

*9 人僅治療初期有檢測心電圖，追蹤期中從未檢測

三、 不良事件通報

收案滿八個月的 123 位個案中，曾通報不良事件個案 95 位(77.2%)，共收回 216 件不良事件，其中 4 件仍在進行中、212 件結案。123 位個案中曾通報嚴重不良事件 37 位(39.4%)、重度不良事件 49 位(52.1%)、導致停藥 95 位 (77.2%)。(分析結果如 table 28)

table 28 Analysis of adverse reaction (Event :N=216, Patient:N=123)

不良事件	事件		個案	
	N	%	N	%
No			28	22.8
Yes	216		95	77.2
未結案	4	1.9	3	2.4
結案	212	98.1	94	76.4
嚴重不良事件				
No	168	79.2	57	60.6
Yes	44	20.8	37	39.4
死亡	16	36.4	16	43.2
危及生命	4	9.1	4	10.8
導致病人住院	19	43.2	14	37.8
導致延長住院時間	4	9.1	4	10.8
造成永久性殘疾	1	2.3	1	2.7
先天性畸形	0	0.0	0	0.0
重度不良事件				
No	134	63.2	45	47.9
Yes	78	36.8	49	52.1
導致停藥				
No	23	10.8	28	22.8
Yes	189	89.2	95	77.2
僅暫時停藥	38	20.1	12	12.6
永久停用任一種藥品	151	79.9	83	87.4

截至 2018 年 10 月 31 日為止，收案滿八個月的個案共 123 位，曾服用 Bedaquiline 的有 7 位(5.7%)，永久停藥的有 5 位(71.4%)，其中因不良事件停藥的有 1 位(14.3%)，不良事件為心電圖異常。使用 Bedaquiline 因不良事件停藥的細節整理於 table 29。

table 29 BDQ*因不良事件停藥狀況

	N	%
沒有使用 Bedaquiline	116	94.3
曾使用 Bedaquiline	7	5.7
因不良事件停藥	1	14.3
心電圖異常	1	100

* BDQ: Bedaquiline

在 7 位使用 Bedaquiline 的個案中，曾調降劑量的有 4 位，5 位永久停藥個案平均用藥時間為 121.1 天，用藥時間範圍為 3-290 天。2 位持續用藥的個案截至 2018 年 10 月 31 日為止，平均用藥時間為 262.5 天，用藥時間範圍為 232-293 天。細節如 table 30。

table 30 Bedaquiline 用藥狀況(N=7)

個案	使用天數	使用劑量	是否調降劑量	調降劑量原因	是否永久停藥	永久停藥原因
Case 1	3	200	否	無	是	不良反應- 心電圖異常 (QTcF=500)
Case 2	118	200	否	無	是	不再需要
Case 3	14	100	否	無	是	失聯
Case 4	181	400	是	預期處方 改變	是	不再需要
Case 5	232*	400	是	預期處方 改變	否	無
Case 6	290	400	是	預期處方 改變	是	藥品缺貨
Case 7	293*	400	是	順從性差	否	無

*未永久停藥各案用藥時間計算截止於 2018 年 10 月 31 日

在 123 位個案中，曾服用 Clofazimine 的有 55 位(44.7%)，永久停藥的有 10 位(18.2%)，其中非因不良反應事件停藥的原因以死亡佔最多(62.5%)；3 位因不良事件停藥(5.5%)，原因包含皮膚發癢及膽紅素上升。曾服用 Linezolid 的共 19 位(15.4%)，永久停藥的有 10 位(52.6%)，其中 4 位因其他原因永久停藥(21%)；7 位因不良事件停藥(36.8%)，包含:腳底邊緣發麻及感覺異常、白血球與血小板數值異常、血紅素與紅血球數值異常、小腿發麻、視力模糊、雙手第一指節發麻。使用 Linezolid 及 Clofazimine 永久停藥的個案詳細狀況如 table 31。

table 31 CFZ 與 LZD 停藥狀況(N=123)

	N	%
沒有使用 Clofazimine	78	63.4
曾使用 Clofazimine	55	44.7
永久停藥	10	18.2
非因不良事件停藥	7	12.7
死亡	5	71.4
失聯	1	14.3
癌症復發，化療術後引發敗血症	1	14.3
因不良事件停藥	3	5.5
皮膚發癢	1	33.3
膽紅素上升	1	33.3
胃不適	1	33.3
沒有使用 Linezolid	104	84.6
曾使用 Linezolid	19	15.4
永久停藥	10	52.6
非因不良事件停藥	3	15.8
死亡	1	33.3
失聯	1	33.3
不再需要	1	33.3
因不良事件停藥	7	36.8
腳底邊緣發麻及感覺異常	1	14.3
白血球與血小板數值異常	1	14.3
血紅素與紅血球數值異常	2	28.6
小腿發麻、視力模糊	1	14.3

雙手第一指節發麻	1	14.3
肝炎	1	14.3

19 位使用 Linezolid 的個案中曾調降劑量的有 3 位，10 位永久停藥個案平均用藥時間為 77.9 天，用藥時間範圍為 28-184 天，9 位持續用藥的個案截至 2018 年 10 月 31 日為止，平均用藥時間為 286.8 天，用藥時間範圍為 64-469 天。詳如 table 32。

table 32 Linezolid 用藥狀況(N=19)

個案	使用天數	使用劑量	是否調降劑量	調降劑量原因	是否永久停藥	永久停藥原因
Case 1	105	600	否	無	是	不良反應-血紅素與紅血球異常
Case 2	130	600	否	無	是	不良反應-腳底邊緣感覺異常
Case 3	35	600	否	無	是	不良反應-血紅素異常
Case 4	105	600	否	無	是	不良反應-小腿麻、視力模糊
Case 5	49	600	否	無	是	不良反應-白血球與血小板異常
Case 6	184	600	是	不良反應	是	不良反應-雙手第一指節麻
Case 7	60	600	是	不良反應	是	死亡
Case 8	35	600	否	無	是	不再需要
Case 9	28	600	否	無	是	失聯

Case 10	48	600	否	無	是	肝功能異常
Case 11	64*	600	否	無	否	無
Case 12	323*	600	否	無	否	無
Case 13	272*	600	是	不良反應	否	無
Case 14	112*	300	否	無	否	無
Case 15	469*	600	否	無	否	無
Case 16	342*	600	否	無	否	無
Case 17	288*	600	否	無	否	無
Case 18	392*	600	否	無	否	無
Case 19	319*	600	否	無	否	無

*未永久停藥各案用藥時間計算截止於 2018 年 10 月 31 日

Part II 藥物血中濃度監測

本計畫 107 年度執行期間，共收案 31 名 rifampicin 抗藥的結核病病人，其中口服 moxifloxacin 個案 19 名，kanamycin 靜脈滴注個案 6 名，kanamycin 肌肉內注射個案 6 名，個案的年齡、性別、身高、體重、BMI、使用藥物的劑量，及臨床生化檢驗值整理後呈現於 table 33。

table 33 個案基本資料及臨床特徵

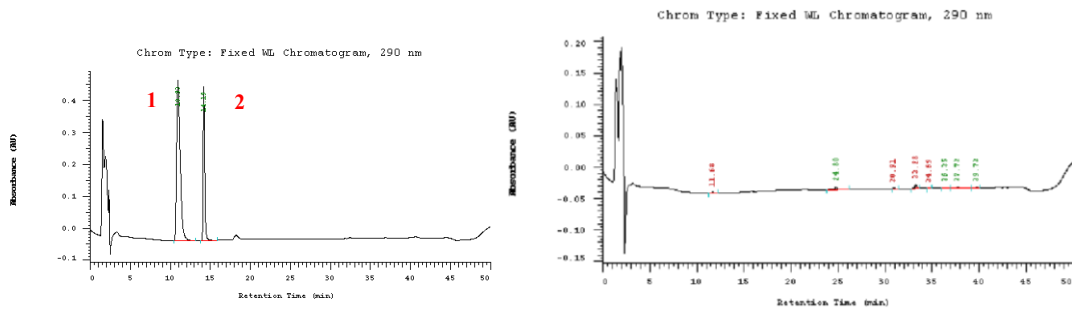
Moxifloxacin(n=19)	平均數±標準差
年齡 (歲)	56.7±16.1
性別 (男:女)	15:4
身高 (cm)	163.5±8.3
體重 (kg)	62.0±10.3
BMI	23.1±2.7
劑量 (mg)	400.0±0.0
Hemoglobin (g/dl)	13.8±1.8
AST (U/l)	23.9±15.3
ALT (U/l)	14.6±7.9
Total bilirubin (mg/dl)	0.7±0.2
Albumin (g/dl)	4.1±0.5

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	78.6±22.1
Kanamycin 肌肉內注射(n=6)	平均數±標準差
年齡 (歲)	51.7±12.4
性別 (男:女)	2:1
身高 (cm)	159.8±5.9
體重 (kg)	58.7±7.2
BMI	22.9±1.7
劑量 (mg/BW in Kg)	13.1±1.5
Hemoglobin (g/dl)	13.2±1.9
AST (U/l)	69.2±103.8
ALT (U/l)	32.3±29.5
Total bilirubin (mg/dl)	0.8±0.6
Albumin (g/dl)	4.3±0.1
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	75.5±27.6
Kanamycin 藥物動力學濃度 (n=6)	平均數±標準差
年齡 (歲)	50.7±12.7
性別 (男:女)	2:1
身高 (cm)	163.3±7.2
體重 (kg)	61.6±10.4
BMI	22.9±2.5
劑量 (mg/BW in Kg)	14.3±1.3
Hemoglobin (g/dl)	13.0±2.0
AST (U/l)	28.5±15.5
ALT (U/l)	16.8±9.3
Total bilirubin (mg/dl)	0.6±0.2
Albumin (g/dl)	4.3±0.2
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	87.5±19.1

血中藥物濃度檢測方法的建立及臨床檢體檢測結果，以下逐一說明：

一、 建立 Moxifloxacin 濃度檢測方法

1、液相層析圖顯示內標 Ciprofloxacin 的 Retention time 為 10.4 min，而 Moxifloxacin 的 Retention time 為 14.2 min。(圖 6)



(a) .Blank plasma + IS+Analyte

(b). Blank plasma

圖 6 液相層析圖. 1: IS (ciprofloxacin). 2: moxifloxacin.

2、建立 Moxifloxacin 檢量線

計算 Moxifloxacin 層析圖中標準及內部標準品下的面積值比 (peak area ratio)。分析方法之確效評估，線性範圍在 0.1-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 間，可以得到 Moxifloxacin 檢量線的 Correlation Coefficient r^2 為 0.9997 (圖 7)，最低定量極限 (LOQ) 為 0.1 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)。

table 34 Moxifloxacin 檢量線

Compounds	Calibration range($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Correlation Coefficient (r)	LOQ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Moxifloxacin	0.1-10	0.9997	0.1

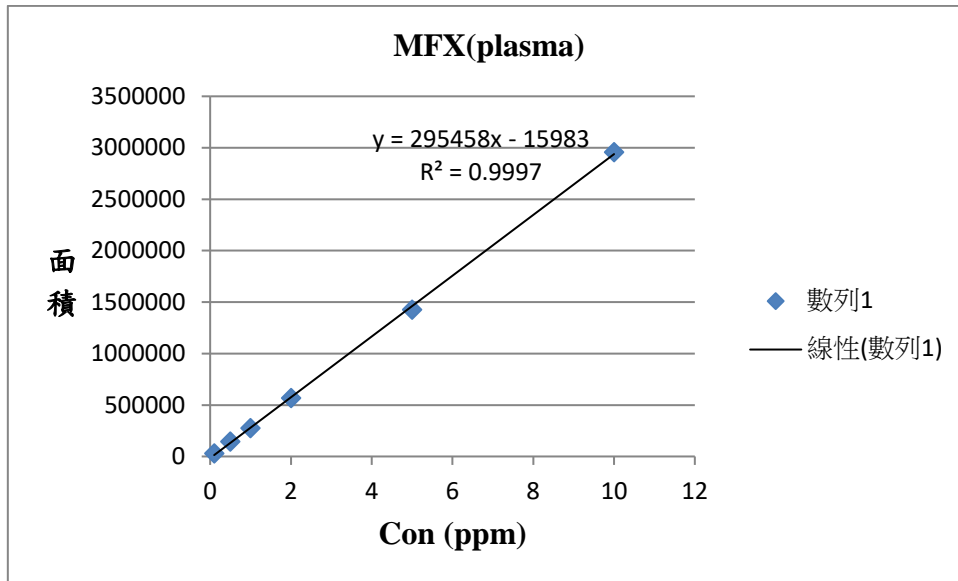


圖 7 Moxifloxacin (Plasma) 檢量線

3、Moxifloxacin 檢體血中濃度測試結果分析

計算 Moxifloxacin 層析圖中標準及內部標準品下的面積值比 (peak area ratio)，可以得到 Moxifloxacin 檢體血中波峰及波谷的濃度。(table 35)，治療指引建議之血中波峰濃度為 3-5 mcg/mL，有 5 名(28%)個案之波峰血中濃度低於建議值，1 名(6%)個案之波峰血中濃度高於建議值。

table 35 Moxifloxacin 檢體血中濃度

	mean	standard deviation	95% Confidence interval
波谷 (mcg/ml)	0.73	0.36	(0.56-0.90)
波峰 (mcg/ml)	3.65	0.90	(3.22-4.08)

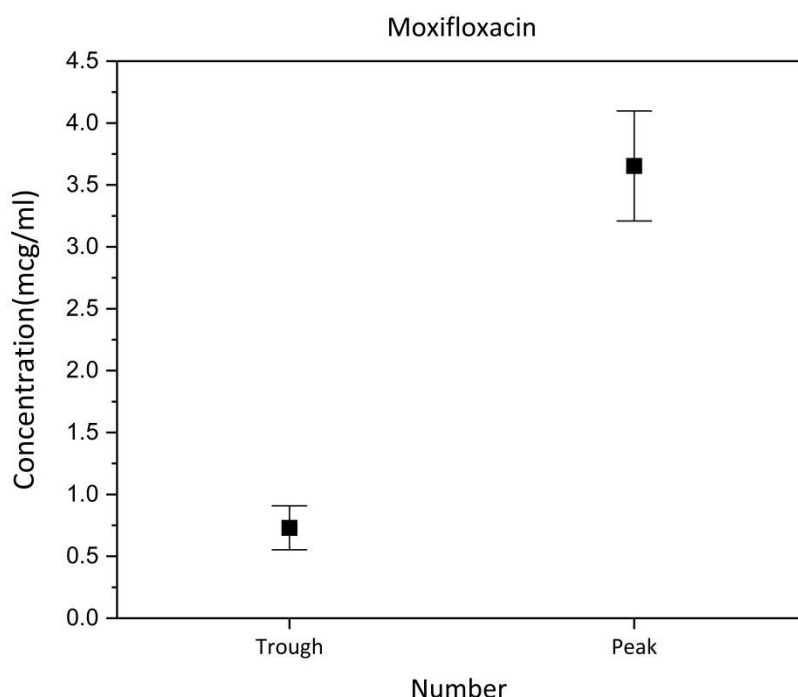


圖 8 Moxifloxacin 坡峰坡谷圖

4、Moxifloxacin 檢體精確度結果分析

隨機抽取 2 位病人檢體，反覆測定藥物血中濃度 6 次，分析測定值的重現性和一致程度。以 Excel 計算 Moxifloxacin 層析圖中標準及內部標準品下的面積值比 (peak area ratio)，可以得到 MFXA 波谷平均值為 0.81、波峰平均值為 3.35；波谷標準差為 0.03、波峰標準差為 0.04；波谷 RSD (%) 為 3.80、波峰 RSD (%) 為 1.11。而 MFXB 波谷平均值為 0.55、波峰平均值為 4.13；波谷標準差為 0.01、波峰標準差為 0.09；波谷 RSD (%) 為 2.31、波峰 RSD (%) 為 2.09。(table 36)

table 36 Moxifloxacin 檢體精確度(n=6)

檢體名稱	血中濃度	血中濃度	RSD(%)	RSD(%)
	(波谷)	(波峰)	(波谷)	(波峰)
MFXA	0.81±0.03	3.35±0.04	3.80	1.11
MFXB	0.55±0.01	4.13±0.09	2.31	2.09

二、 建立 Kanamycin 濃度檢測方法

1、質譜圖上顯示內標 Kanamycin 的 m/z 為 485.24533，而 Kanamycin A Deuterated 的 m/z 為 494.30157。(圖 9)

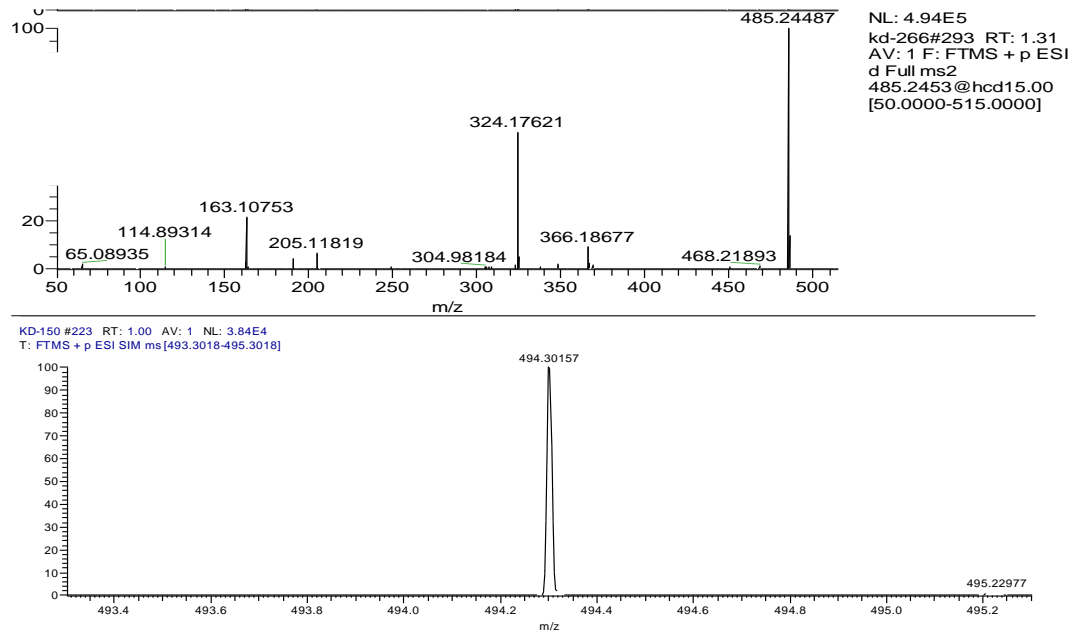


圖 9 Kanamycin、Kanamycin A Deuterated 質譜圖

2、建立 Kanamycin 檢量線

計算 Kanamycin 層析圖中標準及內部標準品下的面積值比 (peak area ratio)。分析方法經確效評估，線性範圍在 0.2-100 $\mu\text{g/mL}$ 間，可以得到 Kanamycin 檢量線的 Correlation Coefficient r^2 為 0.9945 (圖 5)，最低定量極限 (LOQ) 為 0.2 (ug/mL)。

table 37 Kanamycin 檢量線

Compounds	Calibration range(ug/mL)	Correlation Coefficient (r)	LOQ (ug/mL)
Kanamycin	0.2-100	0.9945	0.2

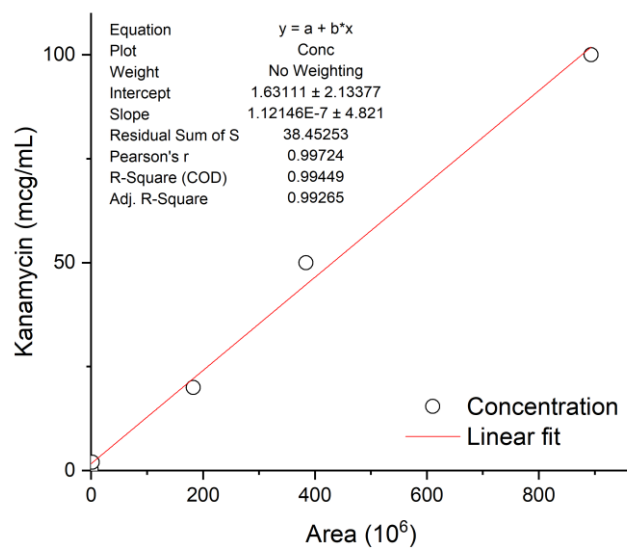


圖 10 Kanamycin (Plasma) 檢量線

3、Kanamycin 檢體血中濃度測試結果分析

計算 Kanamycin 層析圖中標準及內部標準品下的面積值比 (peak area ratio)，可以得到 Kanamycin 檢體血中波峰及波谷的濃度。(table 38)

table 38 Kanamycin 肌肉內注射檢體血中濃度*

個案編號	波谷濃度 (mcg/mL)	波峰濃度 (mcg/mL)
1	3.64	8.04
2	3.79	13.19
3	3.84	13.10
4	3.83	13.13
5	1.01	23.04
6	2.11	50.81

4、靜脈滴注 Kanamycin 血中濃度分析

table 39 Kanamycin 靜脈滴注檢體血中濃度 (mcg/mL)

個案編號 時間 (hr)	0	0.5	1	2	3	4	6	12
7	3.75	4.20	4.95	20.20	13.63	13.19	7.06	4.00
8	3.66	5.04	5.42	6.00	6.75	7.75	4.47	3.91
9	3.68	5.10	5.67	25.28	7.36	5.59	4.89	3.90
10	4.47	21.38	18.20	25.65	16.80	11.33	7.97	6.66
11	3.70	35.08	23.53	22.25	11.01	9.10	5.45	3.84
12	3.65	6.94	12.06	13.26	6.33	7.23	4.84	3.83
平均值	3.82	12.96	11.64	18.77	10.31	9.03	5.78	4.36
標準差	0.32	12.63	7.79	7.71	4.26	2.80	1.41	1.13

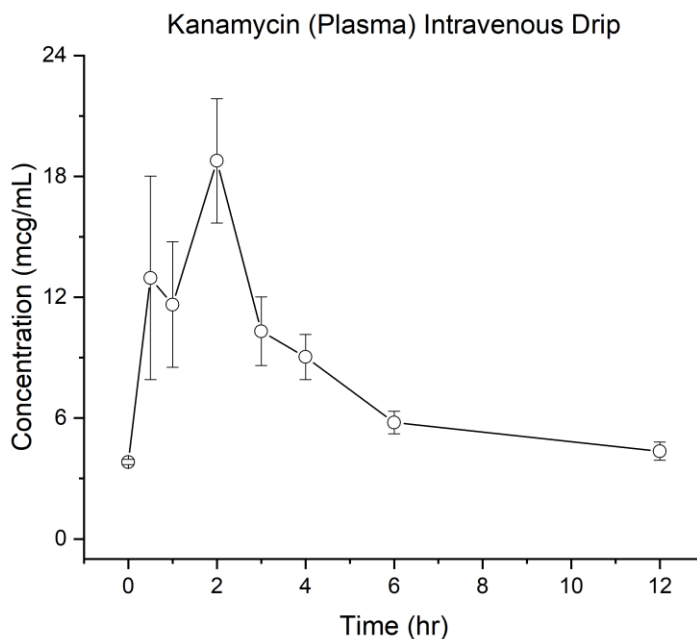


圖 11 Kanamycin 血中濃度圖

Kanamycin 靜脈滴注的血中濃度，在第 2 小時達到尖峰，有 1 名個案的血中濃度尖峰落在 2 小時之後。Kanamycin 依治療指引建議之波峰血中濃度為 35-45mcg/mL，接受靜脈滴注的個案，有 1 名之波峰血中濃度達到建議值，有 5 名低於建議值。而波谷血中濃度之建議值為 <5mcg/mL，6 名個案均未

超過建議濃度。接受肌肉內注射的個案，4名個案之波峰血中濃度均未達建議值。而波谷血中濃度之建議值為<5mcg/mL，所有個案均未超過建議濃度。

5、Kanamycin 檢體精確度結果分析

隨機抽取 2 位病人檢體，反覆測定藥物血清濃度 6 次，分析測定值的重現性和一致程度。以 Excel 計算 Kanamycin 質譜圖中標準及內部標準品下的面積值比 (peak area ratio)，可以得到 KMA 波谷平均值為 3.64、波峰平均值為 8.04；波谷標準差為 0.001、波峰標準差為 0.048；波谷 RSD (%) 為 0.03、波峰 RSD (%) 為 0.60。而 KMB 波谷平均值為 3.79、波峰平均值為 13.19；波谷標準差為 0.002、波峰標準差為 0.238；波谷 RSD (%) 為 0.06、波峰 RSD (%) 為 1.80。(table 40)

table 40 Kanamycin 檢體精確度(n=6)

檢體名稱	血中濃度(波谷)	血中濃度(波峰)	RSD(%) (波谷)	RSD(%) (波峰)
KMA	3.64±0.001	8.04±0.048	0.03	0.60
KMB	3.79±0.002	13.19±0.238	0.06	1.80

6、Kanamycin 的藥物動力學

6 位病人接受靜脈滴注 Kanamycin，依據其 0-12 小時血中濃度變化，推算其藥物動力學參數如表 table 41，波谷濃度平均為 3.82mcg/mL，個體間的變異度為 8.42%，波峰濃度平均為 21.21mcg/mL，個體間的變異度為 45.92%，T1/2 為 9.2 小時，個體變異度為 31.85%。

table 41 Kanamycin 藥物動力學分析(n=6)

個案編號	AUC	Cmax	C0	C12	k	T1/2
7	100.59	20.20	3.75	4.00	0.14	4.96
8	61.50	7.75	3.66	3.91	0.07	9.76
9	80.00	25.28	3.68	3.90	0.06	11.54
10	136.79	25.65	4.47	6.66	0.06	11.95
11	116.33	35.08	3.70	3.84	0.11	6.20
12	74.69	13.26	3.65	3.83	0.06	10.82
平均	94.98	21.21	3.82	4.36	0.08	9.20
標準差	28.26	9.74	0.32	1.13	0.03	2.93
%SD	29.75	45.92	8.42	25.98	40.12	31.85

肆、 討論

Part I 二線結核藥物安全主動監測管理

一、 症狀

截至 2018 年 10 月 31 日，治療滿八個月的個案 123 名中，82.9%的個案治療期間任一症狀出現異常，但至少一次達 CTCAE Grade3 的個案僅 10.6%，以出現消化不良/厭食的比例 4.9%為最高。

二、 檢驗報告

截至 2018 年 10 月 31 日，治療滿八個月的個案 123 名中，62.0%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 47.8%為最高，由此可知 MDR/RR-TB 個案治療不易，需密切的監測。

三、 聽力

1、 日常生活語言使用頻率約介於 250Hz-4000Hz，20-60dB 之間，如圖 12 黃色區塊(speech banana)。4000Hz 以上為高頻率，日常生活中有一部份的發音屬於高頻率。老年性聽損(Hearing loss and Presbycusis)及老年性聽損系指因隨年齡增加，因為耳蝸和聽神經老化，而逐漸加重，漸進性引起聽力損失。主要症狀為雙耳緩慢而持續進行的對稱性聽損。剛開始以高頻聽力下降為主，逐漸擴展而影響到低頻的聽損模式。藥物耳毒性(Ototoxicity)系指藥物使用後，內耳 (inner ear) 組織遭逢暫時性或永久性的傷害，進而造成聽力損害或破壞平衡感。藥物引起的耳毒性，大部分先傷害高頻聽力。如圖 13。

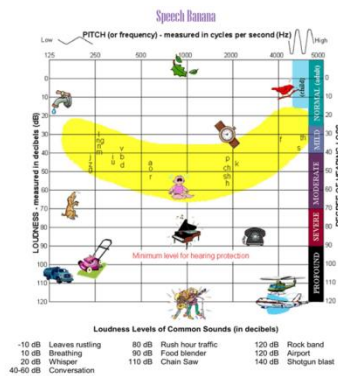


圖 12 source : <http://firstyears.org/>

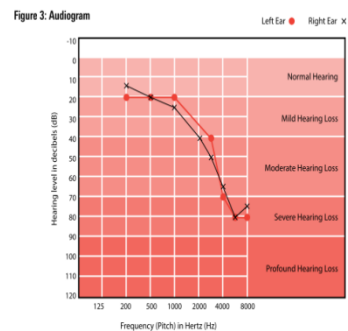


圖 13 source: Audiometry in the Management of Drug-Resistant Tuberculosis

2、依據目前分析數據，治療初期 40.7% 的病人右耳聽力受損程度達 BrockGrade 2 以上佔，42.8% 的病人左耳聽力受損程度達 Brock Grade 2 以上；Grade 3 以上右耳為 23.4%，左耳為 25.5%。可能與 MDR/RR-TB 個案高齡化，或治療前已經使用過針劑有關。個案於針劑使用後，17.4% 的個案左耳聽力受損，20.7% 的個案右耳聽力受損。等級達 Grade 2 或 Grade 2 以上較治療前右耳增加 10.9%，左耳增加 11.9%。隨著 Brock's grade 等級增加，聽力受損比例亦會增加。未來治療處方也許可以考慮 baseline 達 Grade 2 以上，以其他處方替代針劑。施打針劑後，是否達 Brock-Grade2 以上停用針劑，目前尚未有定論，且針劑對於 MDR-TB 個案治療處方仍扮演重要角色。目前經各團隊討論後，聽力受損達 Brock's grade-Grade 2 以上時，可先將檢測結果回饋給主治醫師，由醫師評估調整針劑之劑量或頻率，並持續監測聽力變化。

3、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。

4、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。目前另有 SHOEBOX Audiometry pro，採用 ipad/App，較 GSI 18 更輕便，且可直接記錄數據。如需定期常規監測，亦可評估購入使用，以提升可近性(accessibility)。

四、 心電圖

截至 2018 年 10 月 31 日為止，入團隊滿六個月之 146 名個案在監測期間，有 20 人發生 QTcF 界於 480ms-500ms 的事件，其中又有 4 人在後續監測期發生 QTcF 大於等於 501ms(20%)，在臨床上需特別注意這些個案 QTcF 的變化。

在監測期中不論服用何種藥物，有 11 人曾發生 QTcF 大於等於 501ms(8.8%) 的事件，需密切監測曾發生之個案後續藥物處方改變及心電圖變化。

在 146 名個案中，服用 normal dose Moxifloxacin 且曾發生 QTcF 大於等於 501ms 的比例為 9.1%，服用 Levofloxacin 且曾發生 QTcF 大於等於 501ms 的比例則為 4.8%，顯示臨床上對服用 Moxifloxacin 的患者需更謹慎注意心電圖檢測結果並定期量測。

五、 不良事件

入團隊滿八個月的 123 位個案於監測期中，共通報 216 件不良事件，扣除仍在進行中的 4 件，有 212 件已結案。其中 77.2%的個案曾通報不良事件，39.4%曾通報嚴重不良事件，52.1%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。

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，但樣本數過少，目前難以下定論。

使用 Linezolid 的個案數共 19 位，其中 7 位因不良反應停藥(36.8%)，比例稍高，表示針對使用的個案需小心監測。而使用 Clofazimine 的 55 名個案中僅 3 位因不良反應停藥(5.5%)，相較於使用 Linezolid 的個案發生不良反應的頻率較低，發生的症狀也較輕微。

Part II 藥物血中濃度監測

本計畫之第二部分於 107 年執行期間，共收案 31 名 rifampicin 抗藥個案，採集週邊靜脈血檢體進行藥物血中濃度的測定，其中口服 moxifloxacin 個案 19 名，kanamycin 靜脈滴注個案 6 名，kanamycin 肌肉內注射個案 6 名。採集檢體並沒有引起任何嚴重的不良反應。我們建立了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。

Moxifloxacin 的血中藥物濃度測定，以高效液相層析系統分析，結果顯示標準濃度的檢量線，其測得的信號(標準及內部標準品下的面積值比)，在 0.1-10 mcg/mL 的區間，有很好的線性關係，最低定量極限為 0.1 (mcg/mL)，其 Correlation Coefficient r^2 為 0.9997，顯示在此區間內，本方法的準確度有極高的可靠度。臨床指引建議 Moxifloxacin 的波峰血中濃度應落於 3-5mcg/mL，對於波谷濃度則沒有明確的規範，本方法的高度線性區間，能有效涵蓋臨床對 moxifloxacin 治療血中濃度監測所需的範圍。

對於高效液相層析系統的精確度分析，結果顯示本方法對 moxifloxacin 之波峰濃度的相對標準偏差落在 1.1-2.1% 之間，用於協助臨床判斷血中濃度是否落在建議區間內或是是否需要進行劑量調整等等的用途，其檢測的高精

確度，能給予臨床醫療人員足夠的信心，依據此檢測結果，進行處方的修正。本研究結果顯示，高效液相層析系統分析的精確度可以滿足臨床 Moxifloxacin 的血中濃度監測的需求。

Moxifloxacin 的血中波峰濃度雖然和服用的劑量呈現正相關的趨勢⁹，但仍可能因為性別、年齡、人種、體重的影響而有個體的差異。而口服的 moxifloxacin，其吸收也會因為制酸劑和腸胃道內殘餘的食物等因素而影響其波峰血中濃度。本年度收案的 19 名抗藥結核個案，服用的 Moxifloxacin 劑量均為 400mg，但波峰血中濃度，有 5 名(26%)個案之波峰血中濃度低於建議值，1 名(5%)個案之波峰血中濃度高於建議值。血中濃度低於建議值，可能會有治療失敗的疑慮，而我們的結果顯示，有超過 1/4 的個案，依目前的治療處方，其血中濃度並不能達到治療指引建議的血中濃度，

Moxifloxacin 是目前抗藥結核治療處方中最重要的一個藥物，血中濃度不足對治療反應的影響及其重要性，目前仍無法判斷，本研究是第一個對國人抗藥結核治療長期使用 Moxifloxacin 的血中濃度調查，過去並沒有相關的資訊，建議進一步對國內所有的抗藥結核病人，進行血中濃度的調查，並分析國人的藥物動力學是否與國外的報告不同，若有需要，調整本國人使用 moxifloxacin 的建議劑量，以確保治療的成效。在抗藥結核治療的期間，可能因為飲食、藥物交互作用，或肝功能的變化，影響到 moxifloxacin 的吸收及血中濃度，定期監測並調整用藥劑量，可以確保治療的成效和安全性。

Moxifloxacin 的血中濃度和 QT prolongation 有正相關，而 QT prolongation 是致死性的心率不整引發猝死的一個重要危險因子。本研究顯示，有 6% 的個案血中濃度高於治療的建議區間，比例雖然不高，但對於血中濃度過高的個案，仍應仔細評估是否有 moxifloxacin 可能相關的藥物不良反應，並儘早處理。另一方面，對於治療中發生 QT prolongation 的個案，也應該進行

血中濃度的監測，若 moxifloxacin 之血中濃度高於建議值，可以適當的調正治療劑量，減少藥物不良反應，又能兼顧確保處方的療效。或是提供更改處方藥物的參考。

而 Kanamycin 的血中藥物濃度測定，在研究期間，我們發現 kanamycin 對紫外光的吸收不佳，不易以高效液相層析方法分析，改以高效液相層析串聯質譜儀系統分析。結果顯示標準濃度溶液的檢量線，其測得的信號(標準及內部標準品下的面積值比)，在 0.2-100 mcg/mL 的區間，有很好的線性關係，最低定量極限為 0.2(mcg/mL)，其 Correlation Coefficient r^2 為 0.9945，顯示在此區間內，本方法的準確度有極高的可靠度。臨床指引建議

Kanamycin 的波峰血中濃度應落於 35-45mcg/mL，波谷濃度應低於 5mcg/mL，而本方法的檢測高度線性區間，能有效涵蓋臨床用於 Kanamycin 治療藥物血中濃度監測所需的範圍。

對於高效液相串聯層析質譜儀系統的精確度分析，結果顯示其對 kanamycin 的波峰濃度的相對標準偏差落在 0.60-1.80% 之間，而波谷濃度的相對標準偏差落在 0.03-0.06% 之間，用於協助臨床判斷血中濃度是否落在建議區間內或是是否需要進行劑量調整等等的用途，其檢測的高精確度，能給予臨床醫療人員足夠的信心，依據此檢測結果，進行處方的修正。本研究結果顯示，高效液相層析系統分析的精確度可以滿足臨床 Kanamycin 治療的血中濃度監測的需求。

本計畫收案的 6 名靜脈滴注 Kanamycin 個案，藥物動力學分析顯示個體間的差異很大，波谷濃度平均為 3.82mcg/mL，個體間的變異度為 8.42%，波峰濃度平均為 21.21mcg/mL，個體間的變異度為 45.92%， $T_{1/2}$ 為 9.2 小時，個體變異度為 31.85%。顯示這個藥物在不同病人投藥時，得到的血中濃度因個體的代謝有很大的變化，不易用單一的劑量建議，就使大部分的個案

達到理想的藥物動力學表現，長期使用這個藥物，藥效和毒性反應需要持續監測血中濃度來作為劑量調整的參考，才能達到安全有效的治療。

Kanamycin 的殺菌力，取決於血中波峰濃度和最低抑菌濃度的比值 (C_{max}/MIC)¹³， C_{max} 和單次投藥的劑量呈現正相關的趨勢，也和靜脈滴注的速度有關，靜脈滴注的速度愈慢，可以達到的 C_{max} 愈低，可能會影響到 Kanamycin 的療效。本研究觀察到，臨床上 kanamycin 靜脈滴注的時間大多設定為 90 分鐘，若病人在滴注的過程中，有頭昏、耳鳴、噁心或暈眩等不適的情形，醫療人員往往會將滴注速度進一步放慢，我們的 6 名個案中，就有 1 名其血中尖峰濃度落在 2 小時後，顯示臨床靜脈滴注時間長於 2 小時並不少見。而本次收案的 12 名個案，不論是肌肉內注射或是靜脈滴注使用 kanamycin，其 C_{max} 普遍偏低，只有 1 名個案達到治療指引建議的 35-45mcg/mL 區間⁴⁹。1 名個案的血中濃度超過建議值，而其餘的 10 名個案均低於建議的血中波峰濃度。偏低的 C_{max} 對於 kanamycin 的殺菌力可能有不利的影響，在多重抗藥結核的治療初期，此時體內的分枝桿菌數量多，要快速的減少分枝桿菌及細菌增殖，Kanamycin 是很重要的藥物，若其尖峰濃度未達建議區間，對處方整體可能的影響，應進一步設計研究進行評估。住院病人使用靜脈滴注時，應在確認病人對 Kanamycin 滴注沒有明顯不良反應後，保持適當的滴注速度，滴注時間儘量不要超過 90 分鐘，以利達到較高的血中尖峰濃度確保療效。

Kanamycin 的使用，主要的考量是神經性聽力損傷和腎毒性，神經性聽力損傷會永久性的傷害個案的聽力，初期是影響到高頻，因為在日常生活的語音和交談並不需要大於 6000Hz 以上的聽覺，病人不太容易查覺聽力的減退，但是持續使用 Aminoglycoside，會使得 6000Hz 以下的聽力也受損，就會嚴重影響到病人的日常生活，神經性聽力損傷的危險因子包括 Aminoglycoside

的累積劑量、腎功能不全、高齡、和吸煙。¹⁷ 最重要的決定因素，是血中濃度曲線下的面積累積加總，和波峰或是波谷濃度並沒有直接的關聯。在使用包含 Aminoglycoside 的處方治療結核病人，應定期監測病人的聽力。

Kanamycin 腎毒性作用在進端腎小管上皮細胞，因為其進入近端腎小管細胞需依賴 megalin⁵⁰，而 megalin 腎小管上皮細胞的數量是有限的，血中濃度高於 megalin 通道的速率上限時，腎毒性就達到其上限，因此和 Cmax 無關，但是和波谷濃度有正相關，建議波谷濃度不要大於 5mcg/mL。在老年人、糖尿病病人或是腎功能低下的病人，因 Kanamycin 的排出較慢，容易有較高的波谷濃度，也更容易產生腎毒性，本研究顯示，在每日 14mg/kg BW 的治療劑量下，所有個案的波谷濃度都低於 5mcg/mL，顯示在沒有腎功能不良的個案，這樣的投藥方式，對腎毒性有很高的安全性。

Kanamycin 的給藥建議，除了目前常用的每日投藥，治療指引也建議可以提高單次給藥的劑量到 20-25mg/kg BW，每周 3 次投藥，這樣的給藥方式，有助於達到較高的波峰血中濃度，並給予個案更長的時間排除體內的 aminoglycoside，可以達到更低的波谷血中濃度。除此之外，這樣的給藥方式，也減少一半以上的注射次數，對於門診肌肉內注射的個案，可以大大減少藥物注射引起的不適和壓力，是值得考慮的給藥替代方式。本次收案的個案，雖然都沒有使用此一給藥方式，但每日投藥 15mg/kg BW 的給藥方式，在我們的個案中，波峰血中濃度只有 1 人達到治療指引建議的 35-45mcg/ML，1 人超過建議的血中濃度值，另外 10 名個案的血中波峰濃度均低於建議值。應進一步研究每周三次投藥 20-25mg/kg BW 的血中濃度，找出最理想的給藥方式。

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。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。
2. 使用針劑期間建議需密切監測聽力變化並適時調整針劑處方。
3. 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。
4. 建立兩種重要的二線抗結核藥物的血中濃度檢測方法，Moxifloxacin 的血中藥物濃度測定，以高效液相層析系統分析，而 Kanamycin 的血中藥物濃度測定，以高效液相串聯層析質譜儀系統分析。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。針對收案的 31 名抗藥結核病病人之測定，發現有相當比例的個案，其藥物血中濃度落在臨床指引建議的濃度範圍外，對於國內抗藥結核病病人的治療，應該系統性的監測重要二線抗結核藥物的血中濃度，以確保治療療效，預防副作用的發生，以提高抗結核治療的品質和安全性。
5. 本計畫之第二部分，建立兩種重要的二線抗結核藥物的血中濃度檢測方法，Moxifloxacin 的血中藥物濃度測定，以高效液相層析系統分析，而 Kanamycin 的血中藥物濃度測定，以高效液相串聯層析質譜儀系統分析。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。針對收案的 31 名抗藥結核病病人之測定，發現有相當比例的個案，其藥物血中濃度落在臨床指引建議的濃度範圍外，對於國內抗藥結核病病人的治

療，應該系統性的監測重要二線抗結核藥物的血中濃度，以確保治療療效，預防副作用的發生，以提高抗結核治療的品質和安全性。

陸、 参考文献

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. *Eur J Pharmacol* 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, Drobniowski 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? *Clin Infect Dis* 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. *Int J Tuberc Lung Dis* 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. *Clin Infect Dis* 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. Hung WY, Yu MC, Chiang YC, et al. Serum concentrations of cycloserine and outcome of multidrug-resistant tuberculosis in Northern Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(5): 601-6.
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. *Int J Tuberc Lung Dis* 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. *Clin Infect Dis* 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 Infect Dis* 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. Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians. 3rd ed. California, USA: Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health; 2016.
 50. Nagai J, Takano M. Entry of aminoglycosides into renal tubular epithelial cells via endocytosis-dependent and endocytosis-independent pathways. *Biochem Pharmacol* 2014; **90**(4): 331-7.

柒、圖

附圖一-監測系統畫面

● 治療啟動表

重新登錄	公文請購	預覽查詢	疫情通報	個案管理	管理清單	院內品質	全面品質	治療績效	病床通報	傳染病醫藥網
回公布欄	聯繫窗口	通報清單	健保專案	基因診斷	抗藥監測	查核監測	銷案清單	醫事人力	病床統計	公共衛生專區

抗藥性結核病醫療照護體系入口

[《就醫照護日誌》](#) · [《住出院管理》](#) · [《外科手術管理》](#) · [《追蹤複查管理》](#) · [《抗藥資料管理》](#) · [《歷史討論及決議》](#) · [《副作用評估》](#) · [《藥物不良事件通報》](#) · [《藥物不良事件通報, 新版》](#)

個案編號 (修改)	治療前體重	團隊收案日期	所屬團隊	照顧院所	TB 分類	TB 肺外種類	病人分類	系統錄案日期	初次填表 (開發中)	再次填表 (開發中)
TEST0701 ★	50	2018/5/4	0	9901180000	肺結核			2018/5/9	<input type="button" value="初次填表"/>	<input type="button" value="再次填表"/>
TEST0701 ★	55	2018/1/15	0	9901180000	肺結核			2018/1/15	<input type="button" value="初次填表"/>	<input type="button" value="再次填表"/>
TEST0701 ★	76	2017/6/5	1301200010	9901180000	肺結核		新病人	2017/6/6	<input type="button" value="初次填表"/>	<input type="button" value="再次填表"/>
TEST0701 ★	100	2015/12/3	0	9901121111	肺外結核	淋巴結核	復發	2015/12/11	<input type="button" value="初次填表"/>	<input type="button" value="再次填表"/>
TEST0701 ★	76	2015/12/2	0	9901179999	肺結核			2015/12/11	<input type="button" value="初次填表"/>	<input type="button" value="再次填表"/>
TEST0701 ★	60	2011/6/30	1301200010	0001180000	肺內外合併結核	粟粒狀結核	初次治療失敗	2011/5/19	<input type="button" value="初次填表"/>	<input type="button" value="再次填表"/>

治療啟動表(Treatment initiation form)

[《就醫照護日誌》](#) · [《住出院管理》](#) · [《外科手術管理》](#) · [《追蹤複查管理》](#) · [《抗藥資料管理》](#) · [《歷史討論及決議》](#) · [《副作用評估》](#) · [《藥物不良事件通報》](#) · [《回上一頁》](#)

【電腦總編號：3149 姓名：齊大聖*】

填表日期	2018/9/25	<input type="button" value="選擇"/>	團隊代碼	0	團隊序號	001
結核病總編號	09772723		研究編號	18000001		
入團隊日期	2018/5/4		二線藥開始日			
生日	2010/7/31		年齡	8歲		
性別	女					
身高	公分		體重	50 公斤	BMI	
TB 分類	肺結核					
病人分類						
抗藥類別						
用藥史	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 一線藥 <input checked="" type="radio"/> 二線藥					
抽煙	<input type="radio"/> 否 <input type="radio"/> 曾經, 填表前已戒煙 <input type="radio"/> 是, 仍抽煙					
喝酒	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 曾經, 填表前已戒煙 <input type="radio"/> 是, 仍喝酒					

過去疾病史

Symptoms

Sputum examination

Xpert

LPA first line

LPA second line

結核菌藥物分子檢測抗藥位點報告

傳統藥敏 一線藥

傳統藥敏 二線藥

檢驗報告

Audiogram

Visual test

ECG

治療啟動時, 服用其他藥品 (過去30天)

治療啟動時抗結核藥物

入團隊後, 新增或變動的結核藥物

新增其他藥物

治療期間監測表(Treatment review form)

《就醫照護日誌》·《住出院管理》·《外科手術管理》·《追蹤複查管理》·《抗藥資料管理》·《病史討論及決議》·《副作用評估》·《藥物不良事件通報》·《回上一頁》 列印

研究編號	治療前體重	團隊收案日期	所屬團隊	照顧院所	TB 分類	TB 肺外種類	病人分類	系統錄案日期
18000001	50	2018/5/4	0	9901180000	肺結核			2018/5/9

個案編號	填表日期 (修改)	體重	異動日	異動者
TEST0701	2018/9/27	50	2018/11/1 上午 09:39:59	M222596731
TEST0701	2018/9/27	51	2018/11/1 上午 11:54:39	M222596731
TEST0701	2018/9/27	51		
TEST0701	2018/9/27	51	2018/9/28 下午 02:49:08	K120426706
TEST0701	2018/10/9	51		
TEST0701	2018/10/9	51	2018/10/15 下午 02:49:02	M222596731
TEST0701	2018/10/15	51	2018/10/23 上午 09:24:04	A121938457

【電腦總編號：3149 姓名：齊大聖*】

填表日期	2018/11/8 <input type="button" value="選擇"/>	研究編號	18000001
結核病總編號	09772723	體重(公斤)	<input type="text" value="51"/> 公斤
抽煙	<input type="radio"/> 否 <input type="radio"/> 曾經，填表前已戒煙 <input type="radio"/> MDRTB開始治療時仍抽煙，但已停止(>=7天) <input type="radio"/> 是，仍抽煙		
喝酒	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 曾經，填表前已戒酒 <input type="radio"/> 是，仍喝酒		

過去疾病史

Symptoms

Sputum examination

Xpert

LPA first line

LPA second line

結核菌藥物分子檢測抗藥位點報告

傳統藥敏 一線藥

傳統藥敏 二線藥

檢驗報告

Audiogram

Visual test

ECG

治療啟動時，服用其他藥品 (過去30天)

治療啟動時抗結核藥物

入團隊後，新增或變動的結核藥物

新增其他藥物

● 治療監測表

● 通報系統畫面

藥物不良事件通報管理

病人基本資料

通報日期	<input type="text"/> 選擇	aDSM 中心編號	18000001	結核病總編號	09772723
研究編號	<input type="text"/>	團隊代碼	0	懷孕	<input type="radio"/> 是 <input type="radio"/> 否

不良事件類型

不良事件分類

- Blood and lymphatic system disorders(Hb, VWC值高)
- Ear and labyrinth disorders(聽力異常,耳鳴,前庭障礙,暈眩)
- Endocrine disorders(TSH)
- Eye disorders(畏光,視力模糊)
- Gastrointestinal disorders(腹脹,腹痛,消化不良,噁心,嘔吐)
- General disorders and administration site condition(疲倦,發燒,類流感症狀,不適)
- Immune system disorders(Allergic reaction)
- Investigations(GPT,GOT, Bilirubin Total,CD4, Creatinine ,Lipase, Platelet, WBC值低,QTcF)
- Metabolism and nutrition disorders(厭食, Glucose, Potassium, Uric acid, Albumin, BUN, lactic acid)
- Musculoskeletal and connective tissue disorders(關節痛)
- Nervous system disorders(頭痛,神經痛,感覺異常,周邊神經病變,抽搐,頭暈,昏厥,嗜睡)
- Psychiatric disorders(焦慮,妄想,憂鬱,欣快,躁狂,精神病,自殺意念,自殺企圖)
- Renal and urinary disorders(Creatinine clearance eGFR值異常)
- Skin and subcutaneous tissue disorders(搔癢,皮疹,皮膚色素沉著,Stevens-Johnson syndrome)
- Vascular disorders(低血壓,高血壓)
- Other :

嚴重

- 否
- 是-死亡, 死亡原因 :
- 是-危及生命
- 是-導致病人住院
- 是-導致延長住院時間
- 是-造成永久性殘疾 :
- 是-先天性畸形

重度(Severe AE)

- 否
- 是

停藥

- 否
- 是

不良事件描述

不良事件開始日 選擇

事件發生時使用之結核藥物處方

請依事件發生時序敘述 (可輸入2500中文字)

EX: 不良反應之症狀、嚴重程度、臨床處置過程、死亡原因(如果死亡), 是否懷疑是其他藥物(包括中藥)引起。

不良事件結束日 選擇

處置後改用之結核藥物處方

不良事件處置及相關性

藥物名稱	藥物停用情形	重新上藥	評估相關性
<input style="width: 90%;" type="text"/> <input style="width: 5%; text-align: center;" type="button" value="點此處"/>	<input type="radio"/> 暫時停止 <input type="radio"/> 永久停止	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 有	請選擇 <input style="width: 90%;" type="text"/>
<input style="width: 90%;" type="text"/> <input style="width: 5%; text-align: center;" type="button" value="點此處"/>	<input type="radio"/> 暫時停止 <input type="radio"/> 永久停止	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 有	請選擇 <input style="width: 90%;" type="text"/>
<input style="width: 90%;" type="text"/> <input style="width: 5%; text-align: center;" type="button" value="點此處"/>	<input type="radio"/> 暫時停止 <input type="radio"/> 永久停止	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 有	請選擇 <input style="width: 90%;" type="text"/>
<input style="width: 90%;" type="text"/> <input style="width: 5%; text-align: center;" type="button" value="點此處"/>	<input type="radio"/> 暫時停止 <input type="radio"/> 永久停止	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 有	請選擇 <input style="width: 90%;" type="text"/>
<input style="width: 90%;" type="text"/> <input style="width: 5%; text-align: center;" type="button" value="點此處"/>	<input type="radio"/> 暫時停止 <input type="radio"/> 永久停止	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 有	請選擇 <input style="width: 90%;" type="text"/>

附圖二-聽力檢測儀器 GSI 18

GSI 18™ SCREENING AUDIOMETER

- 11 frequencies: 125 Hz to 8000 Hz
- Wide intensity range
- Compact, light-weight design
- AC line power and/or battery
- Calibration storage for standard earphones and optional insert phones
- Ideal for schools, industry and physician's office for screening audiometry



Technical Specifications

Standards

- ANSI S3.6 Audiometer (type 4)
- IEC 60645-1 Audiometer (type 4)
- UL and IEC 60801-1 Electrical Safety
- IEC 60601-1-2 EMC
- CAN/CSA C22.2 No. 801-1 - M90 (2003)
- Medical Device Directive 93/42/EEC

Frequencies

- Range: 125, 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000, and 8000 Hz
- Accuracy: $\pm 2\%$
- Total Harmonic Distortion: $< 2.5\%$
- Rise/Fall Time: 20 to 50 msec
- Signal format: continuous, pulsed (2.5 per sec), FM ($\pm 5\%$, 5 Hz)

Intensities

- DD 45

125 Hz	-10 to 50 dB HL
500 to 4000 Hz	-10 to 90 dB HL
6000 Hz	-10 to 85 dB HL
 - 250 and 8000 Hz -10 to 70 dB HL
 - EAR 3A (optional)

125 Hz	-10 to 40 dB HL
500 to 4000 Hz	-10 to 80 dB HL
6000 Hz	-10 to 70 dB HL
250 and 8000 Hz	-10 to 60 dB HL
- Note:** The +10 dB button extends the intensity range at all frequencies per transducer by 10 dB.
- Step size: 5 dB
 - Accuracy

125 to 4000 Hz	± 3 dB
6000 and 8000 Hz	± 5 dB

Standard Accessories

- DD 45 headset (10 ohm)
- Carrying Case
- Audiogram Pad (1 pad of 50)
- Instruction Manual
- Quick Reference Guide - Threshold Audiometry
- External power module and power cord (for 1718-9700 and 1718-9701 only)
- 5 AA alkaline batteries I for 1718-9705 and 1718-9706 only)

Optional Accessories

- EAR 3A insert phones (10 ohms) 1700-9606
- Subject response handswitch 7874-0156
- Patch cord (1) 4204-0505
- Audio Cups 8000-0155

Ordering Information

- USA**
- GSI 18 Screening Audiometer (AC power) 1718-9700
 - GSI 18 Screening Audiometer (Battery power) 1718-9705
- International**
- GSI 18 Screening Audiometer (AC power) 1718-9701
 - GSI 18 Screening Audiometer (Battery power) 1718-9706
- Note:** Contact your local GSI Distributor for your country kit part number.

Dimensions and Weight

- GSI 18 product

12.6" (w) x 8.8" (d) x 3.2" (h); 2.5 lb

- Shipping

16" (w) x 16" (d) x 8" (h); 7.5 lb

Environmental

- Operating Temperature: 59° F to 104° F
- Operating Humidity: 15% to 95%
- Operating Ambient Pressure: 98 to 104 kPa
- Storage Temperature: -83° F to 149° F



www.grason-stadler.com

Grason-Stadler, 7625 Golden Triangle Drive, Suite F Eden Prairie MN 55344
800-700-2262 • 952-278-4402 • fax 952-278-4401 • e-mail info@grason-stadler.com

 **gsi**
Grason-Stadler

捌、 附錄

附件一-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)	√						V															
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

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

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。

附件二-治療啟動表

二線結核藥物安全主動監測及管理 (aDSM) – MOHW106-CDC-C-114-000105 (CRF Version 7.0)2018/07/02

治療啟動表(Treatment initiation form)

2018/07/02

- (1)填表日期 (yyyy/mm/dd) : ____ / ____ / ____ (2)團隊代碼 : ____ (3)團隊序號 ____
 (4)結核病總編號 : ____ (5)研究編號 : ____
 (6)入團隊日期(yyyy/mm/dd) : ____ / ____ / ____ (7) 二線藥開始日 : ____ / ____ / ____
 (8)生日(yyyy/mm/dd) : ____ (9)年齡 : 系統計算
 (10)性別 : (1)男 (0)女 (9)不詳
 (11)身高 (公尺) : ____ (12)體重 (公斤) : ____ (13)BMI : 系統計算
 (14)Type of case : (1)Pulmonary TB (2)Extra-pulmonary TB (site: ____) (3)Both
 (15)History of Treatment : (1)New (2)Relapse (3)After failure (4)After default
 (16)TB treatment before current episode : (1)No (2)First line drugs (3)Second line drugs
 (17)抽煙 : (1)否 (2)曾經，填表前已戒煙。 (3)是，仍抽煙。
 (18)喝酒 : (1)無 (2)曾經，填表前已戒酒。 (3)是，仍喝酒。

(19)過去疾病史(Current and past medical condition conditions and events)

- None** **Yes** (請依下拉選項(附件一)註明) :
- Cardiovascular:
 - Respiratory:
 - Gastrointestinal/Hepatic:
 - Renal/urinary:
 - Nervous system:
 - Muscularskeletal/connective tissue:
 - Hematopoetic:
 - Diabetes
 - Cancer:
 - Other:

(20) Symptoms (baseline);

Severity By CTCAE version 4.03 grading system(1 mild,2 moderate, 3 severe, 4 life threatening) (附件二)

Symptoms	無法評估 (NA)	未評估	No	Yes (tick relevant symptom's severity)			
				1	2	3	4
發燒 Fever (體溫≥38°C)							
聽力損傷 Hearing impairment							
耳鳴 Tinnitus							
前庭障礙(頭暈,不平衡,噁心) Vestibular disorder (dizziness, imbalance, nausea)							
視力模糊 Blurred vision							
畏光 Photophobia							
腹脹/腹痛 Abdomen distension/pain							
噁心/嘔吐 Nausea/vomiting							
消化不良/厭食 Dyspepsia, anorexia							
疲倦/不適 Fatigue/malaise							
類流感症狀 Flu like symptoms							

皮疹/搔癢 Skin rash/pruritus							
皮膚色素沈著 Hyperpigmentation of skin							
關節痛 Arthralgia							
頭痛 Headache							
神經痛 Neuralgia							
感覺異常 Paraesthesia/周邊神經病變 (peripheral neuropathy)							
焦慮/憂鬱 Anxiety/depression							
欣快/躁狂 Euphoria/mania							
自殺意念/企圖 Suicidal ideation/attempt							
妄想/精神病 Delusion/psychosis							
抽搐 Seizure							
其他 Other _____							

*無法評估(NA)：意識無法清楚表達或心智功能有缺損的個案(失智或臥床)

(21) Sputum examination (baseline)

痰收集日 (yyyy/mm/dd) : _____ / _____ / _____

Sputum smear 1	<input type="checkbox"/> 4+ <input type="checkbox"/> 3+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> scanty <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未驗
Sputum culture 1	<input type="checkbox"/> 陽性 M.tb <input type="checkbox"/> 陽性-NTM _____ <input type="checkbox"/> 陽性-未鑑定菌 <input type="checkbox"/> 陽性-合併 M.tb 和 NTM _____ <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 污染 <input type="checkbox"/> 未驗

痰收集日 (yyyy/mm/dd) : _____ / _____ / _____

Sputum smear 2	<input type="checkbox"/> 4+ <input type="checkbox"/> 3+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> scanty <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未驗
Sputum culture 2	<input type="checkbox"/> 陽性 M.tb <input type="checkbox"/> 陽性-NTM _____ <input type="checkbox"/> 陽性-未鑑定菌 <input type="checkbox"/> 陽性-合併 M.tb 和 NTM _____ <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 污染 <input type="checkbox"/> 未驗

Note: 至少一套，最多輸入兩個檢驗結果，優先輸入(最高價)陽性。

(22) Xpert 有檢驗 未檢驗 (not done)

痰收集日 (yyyy/mm/dd) : _____ / _____ / _____

M.tb, RMP 抗藥 M.tb, RMP 敏感 M.tb, RMP 不詳 M.tb 陰性
無法判定 (invalid) 未檢驗 (not done)

(23) LPA first line 有檢驗 未檢驗 (not done)

痰收集日 (yyyy/mm/dd) : _____ / _____ / _____

Isoniazid

M.tb, INH 抗藥 M.tb, INH 敏感 M.tb, INH 不詳 M.tb 陰性 無法判定 (invalid)
未檢驗 (not done)

Rifampicin

M.tb, RMP 抗藥 M.tb, RMP 敏感 M.tb, RMP 不詳 M.tb 陰性 無法判定 (invalid)
未檢驗 (not done)

Pyrazinamide

- M.tb, PZA 抗藥 M.tb, PZA 敏感 M.tb, PZA 不詳 M.tb 陰性
無法判定(Invalid) 未檢驗 (not done)

(24)LPA second line 有檢驗 未檢驗 (not done)

痰收集日(yyyy/mm/dd) :/...../.....

Fluoroquinolone (FLQ)

- M.tb, FLQ 抗藥 M.tb, FLQ 敏感 M.tb, FLQ 不詳 M.tb 陰性
無法判定(Invalid) 未檢驗 (not done)

Second line injectable drugs (SLIDs)

- AMK 抗藥 AMK 敏感
CAP 抗藥 CAP 敏感
KAN 抗藥 KAN 敏感
M.tb, SLIDs 不詳 無法判定(Invalid) 未檢驗 (not done)

結核菌藥物分子檢測抗藥位點報告 無 有 (附件三)

RIF (rifamycins) **可複選**

- | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> rpoB S531L | <input type="checkbox"/> rpoB H526D | <input type="checkbox"/> rpoB H526Y | <input type="checkbox"/> rpoB H526L |
| <input type="checkbox"/> rpoB D516Y | <input type="checkbox"/> rpoB D516G | <input type="checkbox"/> rpoB D516V | <input type="checkbox"/> rpoB D516F |
| <input type="checkbox"/> rpoB D516A | <input type="checkbox"/> rpoB D516N | <input type="checkbox"/> rpoB L533P | <input type="checkbox"/> no mutation |
| <input type="checkbox"/> NA | <input type="checkbox"/> _____ | | |

INH (isoniazid) **可複選**

- | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> katG S315T | <input type="checkbox"/> inhA C-15T | <input type="checkbox"/> inhA A-16G | <input type="checkbox"/> inhA T-8C |
| <input type="checkbox"/> inhA T-8A | <input type="checkbox"/> no mutation | <input type="checkbox"/> NA | <input type="checkbox"/> _____ |

FLQ (fluoroquinolone) **可複選**

- | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> gyrA D94A | <input type="checkbox"/> gyrA D94N | <input type="checkbox"/> gyrA D94Y | <input type="checkbox"/> gyrA D94G |
| <input type="checkbox"/> gyrA D94H | <input type="checkbox"/> gyrA A90mut | <input type="checkbox"/> gyrA S91mut | <input type="checkbox"/> gyrB N538D |
| <input type="checkbox"/> gyrB E540V | <input type="checkbox"/> no mutation | <input type="checkbox"/> NA | <input type="checkbox"/> _____ |

SLID (second line injectable drug) **可複選**

- | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> rrs A1401G | <input type="checkbox"/> rrs C1402T | <input type="checkbox"/> rrs G1484C | <input type="checkbox"/> rrs G1484T |
| <input type="checkbox"/> eis G-37T | <input type="checkbox"/> eis C-12T | <input type="checkbox"/> eis G-10A | <input type="checkbox"/> eis C-14T |
| <input type="checkbox"/> no mutation | <input type="checkbox"/> NA | <input type="checkbox"/> _____ | |

PZA (pyrazinamide) **可複選**

- pncA G97R pncA insert pncA deletion no mutation
 NA _____

(25)傳統藥敏 **一線藥** 有檢驗 未檢驗 (not done)

痰收集日 (yyyy/mm/dd) : _____ / _____ / _____

INH (isoniazid)*	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥(低濃度)	<input type="checkbox"/> ₂ 抗藥(高濃度)	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
RIF(rifampin)	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥		<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
EMB(ethambutol)*	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥(低濃度)	<input type="checkbox"/> ₂ 抗藥(高濃度)	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
SM (streptomycin)*	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥(低濃度)	<input type="checkbox"/> ₂ 抗藥(高濃度)	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
PZA (pyrazinamide)	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥		<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳

*低濃度抗藥且高濃度抗藥只勾選高濃度抗藥

(26)傳統藥敏 **二線藥** 有檢驗 未檢驗 (not done)

痰收集日 (yyyy/mm/dd) : _____ / _____ / _____

Kanamycin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Amikacin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Capreomycin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Ofloxacin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Levofloxacin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Moxifloxacin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Gatifloxacin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Ethionamide	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
PAS	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Cycloserine	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Rifabutin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Clofazimine	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Linezolid	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳

(27)檢驗報告

檢驗項目	檢驗結果/單位	檢驗判讀
Hepatitis B (HbsAg)		<input type="checkbox"/> ₍₁₎ Positive <input type="checkbox"/> ₍₂₎ Negative <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Hepatitis C (Anti-HCV)		<input type="checkbox"/> ₍₁₎ Positive <input type="checkbox"/> ₍₂₎ Negative <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Pregnancy test		<input type="checkbox"/> ₍₁₎ Positive <input type="checkbox"/> ₍₂₎ Negative <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
HIV		<input type="checkbox"/> ₍₁₎ Positive <input type="checkbox"/> ₍₂₎ Negative <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
WBC	(10 ³ /ul)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Hb	(g/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Platelet	(10 ³ /ul)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
GOT	UL	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
GPT	UL	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Bilirubin Total	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
BUN	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Creatinine	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Creatinine clearance	(mL/min/1.73 m ²)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Uric acid	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Glucose (random)	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
HbA1c	%	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Potassium	mmol/L	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Thyroid function (TSH)	uIU/ml	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Thyroid function (Free T4)	ng/dl	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Albumin (optional)	(g/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
lactic acid (optional)	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
lipase (optional)	U/L	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
CD4 (optional)	μl	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Other_____		<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件二)

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

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

*CD4 (optional): if HIV positive.

(28) Audiogram

監測結果(左耳)-藍色	監測結果(右耳)-紅色
<p>FREQUENCY IN HERTZ</p> <p>250 500 1000 2000 4000 6000 8000</p> <p>HEARING LEVEL IN DECIBELS (dB)</p> <p>-10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120</p>	<p>FREQUENCY IN HERTZ</p> <p>250 500 1000 2000 4000 6000 8000</p> <p>HEARING LEVEL IN DECIBELS (dB)</p> <p>-10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120</p>
<input type="checkbox"/> (1) 正常 異常*, <input type="checkbox"/> Grade1 <input type="checkbox"/> Grade2 <input type="checkbox"/> Grade3 <input type="checkbox"/> Grade4 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估	<input type="checkbox"/> (1) 正常 異常*, <input type="checkbox"/> Grade1 <input type="checkbox"/> Grade2 <input type="checkbox"/> Grade3 <input type="checkbox"/> Grade4 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件二)

(29) Visual test

檢驗結果	檢驗判讀
左眼視力 _____	<input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估
右眼視力 _____	<input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估
辨色力	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估

(30) ECG

檢查日期：_____ / _____ / _____ 時間：_____ : _____

檢驗結果	檢驗判讀
Heart rate _____ /分鐘	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查
QT _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____
QTcF _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件二)

檢查日期：_____ / _____ / _____ 時間：_____ : _____

檢驗結果	檢驗判讀
Heart rate _____ /分鐘	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查
QT _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____
QTcF _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件二)

檢查日期：____/____/____ 時間：____：____

檢驗結果	檢驗判讀
Heart rate _____ /分鐘	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查
QT _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____
QTcF _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____

*異常者，記錄 severity By CTCAE version 4.03 grading system 2010-06-14 版(附件二)

(31) 治療啟動時，服用其他藥品 (過去 30 天)：

Unknown No Yes (請註明)-選擇性填寫

藥品名稱	原因/病名	劑量	單位	頻率	途徑

頻率：1.qd, 2. bid, 3. tid, 4. tiw, 5. biw, 6.qod, 7.hs, 8.qw1-5, 9. others

途徑：1.口服, 2.肌肉注射, 3.靜脈注射, 4.其他

(32) 治療啟動時，是否使用抗結核藥物： No Yes (請註明)

抗結核藥物名稱	劑量	單位	頻率	途徑	是否變動	變動日期	變動原因

(33)入圍隊後，新增或變動的結核藥物

抗結核藥物名稱	劑量	單位	頻率	途徑	是否變動	變動日期	變動原因

填寫代碼：

頻率：1.qd, 2. bid, 3. tid, 4. tiw, 5. biw, 6.qod, 7.hs, 8.qw1-5, 9. others

途徑：1.口服, 2.肌肉注射, 3.靜脈注射

是否變動：1.繼續無變動 2.減劑量 3.增劑量 4.減少頻率 5.增加頻率 6.暫時停止 7.永久停止 8.新增

變動原因：

1 不良反應(Adverse event) 2 順從性差(Poor adherence) 3 完治或治癒(Course completed or cured) 4 預期中斷(Planned interruption) 5 預期處方改變 (Planned medication change) 6 不再需要(No longer needed) 7 治療失敗(Treatment failure) 8 懷孕(Pregnancy) 9 藥品缺貨(Drug out of stock) 10 死亡(Died) 11 失聯(Lost to follow-up) 12 藥物不足 14 其他 Other (請說明原因)

(34) 新增其他藥品-選擇性填寫

新增其他藥品名稱	原因/病名	劑量	單位	頻率	途徑

頻率：1.qd, 2. bid, 3. tid, 4. tiw, 5. biw, 6.qod, 7.hs, 8.qw1-5, 9. others

途徑：1.口服, 2.肌肉注射, 3.靜脈注射, 4 其他

填表人：_____

主持人：_____

附件一

心血管系統(Cardiovascular)	瓣膜性心臟病(valvular heart disease)
	缺血性心臟病(ischemic heart disease)
	冠狀動脈疾病(coronary artery disease)
	心衰竭(heart failure)
	高血壓性心血管疾病(hypertensive vascular disease)
	心肌症(cardiomyopathy)
呼吸系統(Respiratory)	氣喘(asthma)
	慢性阻塞性肺病(COPD)
	塵肺症(pneumoconiosis)
胃腸/肝臟系統 (Gastrointestinal/Hepatic)	消化性潰瘍(peptic ulcer)
	B 型肝炎(hepatitis B)
	C 型肝炎(hepatitis C)
	酒精性肝病(alcoholic liver disease)
	肝硬化(liver cirrhosis)
	慢性胰臟炎(chronic pancreatitis)
腎臟/泌尿系統(Renal/urinary)	慢性腎病(chronic kidney disease)
	腎衰竭透析(dialysis for renal failure)
	腎結石(nephrolithiasis)
神經系統(Neurological)	腦血管疾病(cerebrovascular diseases)
	失智症(dementia)
	癲癇(epilepsy)
	巴金森氏症 (Parkinson' s disease)
	周邊神經病變(peripheral neuropathy)
	共濟失調症(ataxic disorder)
	重症肌無力(myasthenia gravis)
	多發性肌炎(polymyositis)
	皮肌炎(dermatomyositis)
肌肉骨骼/結締組織 (Muscularskeletal/connective tissue)	紅斑性狼瘡(Systemic Lupus Erythematosus)
	類風濕關節炎(rheumatoid arthritis)
	硬皮病(scleroderma)
	修格蘭氏症候群(Sjogren syndrome)
	痛風性關節炎(gouty arthritis)
	骨性關節炎(osteoarthritis)

造血系統(Hematopoetic)	貧血(anemia)
	紅血球增多症(polycythemia)
	嗜中性白血球低下(neutropenia)
	嗜中性白血球增生(neutrophilia)
	血小板減少症(thrombocytopenia)
	血小板增多症(thrombocytosis)
內分泌系統(Endocrine)	糖尿病(Diabetes)
	甲狀腺疾病(thyroid disease)
	骨質疏鬆(osteoporosis)
癌症(Cancer)	大腸癌(colon)
	乳癌(breast)
	肺癌(lung)
	肝癌(liver)
	口腔癌(oral)
	食道癌(esophagus)
	前列腺癌(prostate)
	胃癌(gastric)
	甲狀腺癌(thyroid)
	子宮癌(uterus)
	頭頸部癌(head and neck)
	卵巢癌(ovary)
	淋巴瘤(lymphoma)
感染(Infection)	人類免疫缺乏病毒(HIV)

附件二

Symptoms	Yes (tick relevant symptom's severity)			
	1	2	3	4
發燒 Fever	38-39 °C	39-40 °C	40 °C(24h 內)	40 °C(24h 以上)
聽力損傷 Hearing impairment	Adults not enrolled in Monitoring Program: subjective change in hearing in the absence of documented hearing loss. 個案自覺聽力改變	Adults not enrolled in Monitoring Program: hearing loss but hearing aid or intervention not indicated; limiting instrumental ADL. 講電話有困難	Adults not enrolled in Monitoring Program: hearing loss with hearing aid or intervention indicated; limiting self care ADL. 需配戴助聽器	-
耳鳴 Tinnitus	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-
	Definition: A disorder characterized by noise in the ears, such as ringing, buzzing, roaring or clicking.			
前庭障礙(頭暈,不平衡,噁心) Vestibular disorder (dizziness, imbalance, nausea)	-	Symptomatic; limiting instrumental ADL.	Severe symptoms; limiting self care ADL.	-
	Definition: A disorder characterized by dizziness, imbalance, nausea, and vision problems.			
眩暈 Vertigo	Mild symptoms	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-

11

	Definition: A disorder characterized by a sensation as if the external world were revolving around the patient (objective vertigo) or as if he himself were revolving in space (subjective vertigo).			
頭暈 Dizziness	Mild unsteadiness or sensation of movement	Moderate unsteadiness or sensation of movement; limiting instrumental ADL	Severe unsteadiness or sensation of movement; limiting self care ADL	-
	Definition: A disorder characterized by a disturbing sensation of lightheadedness, unsteadiness, giddiness, spinning or rocking.			
昏厥 Syncope	-	-	Fainting; orthostatic collapse	-
	Definition: A disorder characterized by spontaneous loss of consciousness caused by insufficient blood supply to the brain.			
視力模糊 Blurred vision	Intervention not indicated.	Symptomatic; limiting instrumental ADL.	Limiting self care ADL.	-
	Definition: A disorder characterized by visual perception of unclear or fuzzy images.			
畏光 Photophobia	Symptomatic but not limiting ADL.	Limiting instrumental ADL.	Limiting self care ADL.	-
	Definition: A disorder characterized by fear and avoidance of light.			
腹脹/腹痛 Abdomen distension/pain	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated. / Mild pain	Symptomatic; limiting instrumental ADL. / Moderate pain; limiting instrumental ADL.	Severe discomfort; limiting self care ADL. / Severe pain; limiting self care ADL.	- / -
	Definition: A disorder characterized by swelling of the abdomen.			
	Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the abdominal region.			

12

噁心/嘔吐 Nausea/vomiting	Loss of appetite without alteration in eating habits. / 1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs.	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition. / 3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs.	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated. / >=6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, TPN or hospitalization indicated.	-/ Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
	Definition: A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit. Definition: A disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth.			
消化不良/厭食 Dyspesia, anorexia	Mild symptoms; intervention not indicated. / Loss of appetite without alteration in eating habits.	Moderate symptoms; medical intervention indicated. / Oral intake altered without significant weight loss or malnutrition; oral nutritional supplements indicated.	Severe symptoms; surgical intervention indicated. / Associated with significant weight loss or malnutrition (e.g., inadequate oral caloric and/or fluid intake); tube feeding or TPN indicated.	-/Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
	Definition: A disorder characterized by an uncomfortable, often painful feeling in the stomach, resulting from impaired digestion. Symptoms include burning stomach, bloating, heartburn, nausea and vomiting. Definition: A disorder characterized by a loss of appetite.			
疲倦/不適 Fatigue/malaise	Fatigue relieved by rest. / Uneasiness or lack of well	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL. /	Fatigue not relieved by rest, limiting self care ADL. /-	- / -

	being.	Uneasiness or lack of well being; limiting instrumental ADL.		
	Definition: A disorder characterized by a state of generalized weakness with a pronounced inability to summon sufficient energy to accomplish daily activities. Definition: A disorder characterized by a feeling of general discomfort or uneasiness, an out-of-sorts feeling.			
類流感症狀 Flu like symptoms	Mild flu-like symptoms present.	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL.	Severe symptoms; limiting self care ADL.	-
	Definition: A disorder characterized by a group of symptoms similar to those observed in patients with the flu. It includes fever, chills, body aches, malaise, loss of appetite and dry cough.			
皮疹/搔癢 Skin rash/pruritus	Papules and/or pustules covering <10% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness. / Mild or localized; topical intervention indicated.	Papules and/or pustules covering 10-30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychosocial impact; limiting instrumental ADL. / Intense or widespread; intermittent; skin changes from scratching (e.g., edema,	Papules and/or pustules covering >30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; limiting self-care ADL; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated. / Intense or widespread; constant; limiting self care ADL or sleep; oral	Papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with IV antibiotics indicated; life-threatening consequences. / -

		papulation, excoriations, lichenification, oozing/crusts); oral intervention indicated; limiting instrumental ADL.	corticosteroid or immunosuppressive therapy indicated.	
	Definition: A disorder characterized by an eruption consisting of papules (a small, raised pimple) and pustules (a small pus filled blister), typically appearing in face, scalp, and upper chest and back Unlike acne, this rash does not present with whiteheads or blackheads, and can be symptomatic, with itchy or tender lesions. Definition: A disorder characterized by an intense itching sensation.			
過敏反應 Allergic reaction	Transient flushing or rash, drug fever <38 degrees C (<100.4 degrees F); intervention not indicated	Intervention or infusion interruption indicated; responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, narcotics); prophylactic medications indicated for <=24 hrs	Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae (e.g., renal impairment, pulmonary	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

			infiltrates)	
	Definition: A disorder characterized by an adverse local or general response from exposure to an allergen.			
史蒂芬強生症候群 Stevens-Johnson syndrome			Skin sloughing covering <10% BSA with associated signs (e.g., erythema, purpura, epidermal detachment and mucous membrane detachment)	Skin sloughing covering 10 -30% BSA with associated signs (e.g., erythema, purpura, epidermal detachment and mucous membrane detachment)
	Definition: A disorder characterized by less than 10% total body skin area separation of dermis. The syndrome is thought to be a hypersensitivity complex affecting the skin and the mucous membranes.			
皮膚色素沈著 Hyperpigmentation of skin	Hyperpigmentation covering <10% BSA; no psychosocial impact	Hyperpigmentation covering >10% BSA; associated psychosocial impact	-	-
	Definition: A disorder characterized by darkening of the skin due to excessive melanin deposition.			
關節痛 Arthralgia	Mild pain.	Moderate pain; limiting instrumental ADL.	Severe pain; limiting self care ADL.	-
	Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in a joint.			
頭痛 Headache	Mild pain.	Moderate pain; limiting instrumental ADL.	Severe pain; limiting self care ADL.	-

	Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in various parts of the head, not confined to the area of distribution of any nerve.			
神經痛 Neuralgia	Mild pain.	Moderate pain; limiting instrumental ADL.	Severe pain; limiting self care ADL.	-
	Definition: A disorder characterized by intense painful sensation along a nerve or group of nerves.			
感覺異常 Paraesthesia/周邊神經病變 (peripheral neuropathy)	Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia.	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL.	Severe symptoms; limiting self care ADL.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
	Definition: A disorder characterized by inflammation or degeneration of the peripheral sensory nerves.			
焦慮/憂鬱 Anxiety/depression	Mild symptoms; intervention not indicated. / Mild depressive symptoms.	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL. / Moderate depressive symptoms; limiting instrumental ADL.	Severe symptoms; limiting self care ADL; hospitalization not indicated. / Severe depressive symptoms; limiting self care ADL; hospitalization not indicated.	Life-threatening; hospitalization indicated. / Life-threatening consequences, threats of harm to self or others; hospitalization indicated.
	Definition: A disorder characterized by apprehension of danger and dread accompanied by restlessness, tension, tachycardia, and dyspnea unattached to a clearly identifiable stimulus. Definition: A disorder characterized by melancholic feelings of grief or unhappiness.			

欣快/躁狂 Euphoria/mania	Mild mood elevation. / Mild manic symptoms (e.g., elevated mood, rapid thoughts, rapid speech, decreased need for sleep).	Moderate mood elevation. / Moderate manic symptoms(e.g., relationship and work difficulties; poor hygiene).	Severe mood elevation (e.g., hypomania) / Severe manic symptoms (e.g., hypomania; major sexual or financial indiscretions); hospitalization not indicated.	- /Life-threatening consequences, threats of harm to self or others; hospitalization indicated.
	Definition: A disorder characterized by an exaggerated feeling of well-being which is disproportionate to events and stimuli. Definition: A disorder characterized by excitement of psychotic proportions manifested by mental and physical hyperactivity, disorganization of behavior and elevation of mood.			
自殺意念/企圖 Suicidal ideation/attempt	Increased thoughts of death but no wish to kill oneself. /	Suicidal ideation with no specific plan or intent. /	Specific plan to commit suicide without serious intent to die which may not require hospitalization. / Suicide attempt or gesture without intent to die which may not require hospitalization.	Specific plan to commit suicide with serious intent to die which requires hospitalization. / Suicide attempt with intent to die which requires hospitalization.
	Definition: A disorder characterized by thoughts of taking one's own life. Definition: A disorder characterized by self-inflicted harm in an attempt to end one's own life.			

妄想/精神病 Delusion/psychosis	- / Mild psychotic symptoms.	Moderate delusional symptoms. / Moderate psychotic symptoms (e.g., disorganized speech; impaired reality testing).	Severe delusional symptoms; hospitalization not indicated. / Severe psychotic symptoms (e.g., paranoid; extreme disorganization); hospitalization not indicated.	Life-threatening consequences, threats of harm to self or others; hospitalization indicated. / Life-threatening consequences, threats of harm to self or others; hospitalization indicated.
	Definition: A disorder characterized by false personal beliefs held contrary to reality, despite contradictory evidence and common sense. Definition: A disorder characterized by personality change, impaired functioning, and loss of touch with reality. It may be a manifestation of schizophrenia, bipolar disorder or brain tumor.			
抽搐 Seizure	Brief partial seizure; no loss of consciousness.	Brief generalized seizure.	Multiple seizures despite medical intervention.	Life-threatening; prolonged repetitive seizures.
	Definition: A disorder characterized by a sudden, involuntary skeletal muscular contractions of cerebral or brain stem origin.			
嗜睡 Somnolence	Mild but more than usual drowsiness or sleepiness	Moderate sedation; limiting instrumental ADL	Obtundation or stupor	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
	Definition: A disorder characterized by characterized by excessive sleepiness and drowsiness.			

*CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版

檢驗項目	檢驗結果					單位
	1	2	3	4	5	
WBC (decreased)	<LLN - 3000/mm3; <LLN - 3.0 x 10e9 /L	<3000 - 2000/mm3; <3.0 - 2.0 x 10e9 /L	<2000 - 1000/mm3; <2.0 - 1.0 x 10e9 /L	<1000/mm3; <1.0 x 10e9 /L		(10 ³ /ul)
WBC (Leukocytosis)	-	-	>100,000/mm3	Clinical manifestations of leucostasis; urgent intervention indicated	Death	
Hb (Anemia)	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	(g/dl)
Platelet (decreased)	<LLN - 75,000/mm3; <LLN - 75.0 x 10e9 /L	<75,000 - 50,000/mm3; <75.0 - 50.0 x 10e9 /L	<50,000 - 25,000/mm3; <50.0 - 25.0 x 10e9 /L	<25,000/mm3; <25.0 x 10e9 /L	-	(10 ³ /ul)
GOT/AST (increased)	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	-	UL
GPT/ALT (increased)	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	-	UL
Bilirubin Total	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN		(mg/dl)

BUN (blood urea nit)	直接填寫數值(判斷正常或異常)					(mg/dl)
Creatinine	>1 - 1.5 x baseline; >ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x baseline; >1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 baseline; >3.0 - 6.0 x ULN	>6.0 x ULN	-	(mg/dl)
Creatinine clearance	eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) or CrCl (creatinine clearance) <LLN - 60 ml/min/1.73 m ² or proteinuria 2+ present; urine protein/creatinine >0.5	eGFR or CrCl 59 - 30 ml/min/1.73 m ²	eGFR or CrCl 29 - 15 ml/min/1.73 m ²	eGFR or CrCl <15 ml/min/1.73 m ² ; dialysis or renal transplant indicated	Death	(mL/min/1.73 m ²)
Uric acid	>ULN - 10 mg/dL (0.59 mmol/L) without physiologic consequences	-	>ULN - 10 mg/dL (0.59 mmol/L) with physiologic consequences	>10 mg/dL; >0.59 mmol/L; life-threatening consequences	Death	(mg/dl)
Glucose (Hyperglycemia)	Fasting glucose value >ULN - 160 mg/dL; Fasting glucose	Fasting glucose value >160 - 250 mg/dL; Fasting glucose	>250 - 500 mg/dL; >13.9 - 27.8 mmol/L; hospitalization	>500 mg/dL; >27.8 mmol/L; life-threatening consequences	Death	

	value >ULN - 8.9 mmol/L	value >8.9 - 13.9 mmol/L	indicated			
Glucose (Hypoglycemia)	<LLN - 55 mg/dL; <LLN - 3.0 mmol/L	<55 - 40 mg/dL; <3.0 - 2.2 mmol/L	<40 - 30 mg/dL; <2.2 - 1.7 mmol/L	<30 mg/dL; <1.7 mmol/L; life-threatening consequences; seizures	Death	(mg/dl)
HbA1c	直接填寫數值(判斷正常或異常)					%
Potassium (Hyperkalemia)	>ULN - 5.5 mmol/L	>5.5 - 6.0 mmol/L	>6.0 - 7.0 mmol/L; hospitalization indicated	>7.0 mmol/L; life-threatening consequences	Death	mmol/L
Potassium (Hypokalemia)	<LLN - 3.0 mmol/L	<LLN - 3.0 mmol/L; symptomatic; intervention indicated	<3.0 - 2.5 mmol/L; hospitalization indicated	<2.5 mmol/L; life-threatening consequences	Death	mmol/L
Thyroid function (TSH) (Hyperthyroidism)	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; thyroid suppression therapy indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	uIU/ml

Thyroid function (TSH) (Hypothyroidism)	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; thyroid replacement indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	uIU/ml
Thyroid function (Free T4)	直接填寫數值(判斷正常或異常)					ng/dl
Albumin	<LLN - 3 g/dL; <LLN - 30 g/L	<3 - 2 g/dL; <30 - 20 g/L	<2 g/dL; <20 g/L	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated		(g/dl)
lactic acid (optional)	直接填寫數值(判斷正常或異常)					(mg/dl)
lipase (optional)	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 2.0 x ULN	>2.0 - 5.0 x ULN	>5.0 x ULN	-	U/L
CD4 (optional)	<LLN - 500/mm3; <LLN - 0.5 x 10e9 /L	<500 - 200/mm3; <0.5 - 0.2 x 10e9 /L	<200 - 50/mm3; <0.2 x 0.05 - 10e9 /L	<50/mm3; <0.05 x 10e9 /L	-	µl

*CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版

Grade	1	2	3	4
Audiogram	Adults enrolled on a Monitoring Program (on a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): Threshold shift of 15 - 25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear 連續 2 個頻率 ≥ 35dB	Adults enrolled in Monitoring Program (on a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): Threshold shift of >25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear. 連續 2 個頻率 ≥ 45dB	Adults enrolled in Monitoring Program (on a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): Threshold shift of >25 dB averaged at 3 contiguous test frequencies in at least one ear. 連續 3 個頻率 ≥ 45dB	Adults: Decrease in hearing to profound bilateral loss (absolute threshold >80 dB HL at 2 kHz and above); non-servicable hearing.
ECG	QTc 450 - 480 ms	QTc 481 - 500 ms	QTc ≥ 501 ms on at least two separate ECGs	QTc ≥ 501 or >60 ms change from baseline and Torsade de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia

*CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14

附件三

Drug	Mutation	Association with in vitro phenotypic resistance
RIF	<i>rpoB</i> S531L	S531L confer high-level resistance to all rifamycins
	<i>rpoB</i> H526D	H526D confer high-level resistance to all rifamycins
	<i>rpoB</i> H526Y	H526Y confer high-level resistance to all rifamycins
	<i>rpoB</i> H526L	H526L (and possibly H526N/S) only confer low-level resistance to
	<i>rpoB</i> D516Y	D516mut predominantly affects RMP, but much less so RBT; RBT is still an option for combination chemotherapy
	<i>rpoB</i> D516G	D516mut predominantly affects RMP, but much less so RBT; RBT is still an option for combination chemotherapy
	<i>rpoB</i> D516V	D516mut predominantly affects RMP, but much less so RBT; RBT is still an option for combination chemotherapy
	<i>rpoB</i> D516F	D516mut predominantly affects RMP, but much less so RBT; RBT is still an option for combination chemotherapy
	<i>rpoB</i> D516A	D516mut predominantly affects RMP, but much less so RBT; RBT is still an option for combination chemotherapy
	<i>rpoB</i> D516N	D516mut predominantly affects RMP, but much less so RBT; RBT is still an option for combination chemotherapy
	<i>rpoB</i> L533P	L533mut affects susceptibility to all rifamycin only slightly; RMP and RBT are still an option for combination chemotherapy
	<i>rpoB</i> 507-533 (example)	hot-spot region mutation
		no mutation
	NA	NA
INH	<i>katG</i> S315T	S315T confers high-level INH resistance (MIC > 1 mg/l), but does not affect susceptibility to ETH
	<i>inhA</i> C-15T	<i>inhA</i> promoter mutations confer low-level INH resistance (MIC < 1 mg/l), but significantly affect ETH susceptibility
	<i>inhA</i> A-16G	<i>inhA</i> promoter mutations confer low-level INH resistance (MIC < 1 mg/l), but significantly affect ETH susceptibility
	<i>inhA</i> T-8C	<i>inhA</i> promoter mutations confer low-level INH resistance (MIC < 1 mg/l), but significantly affect ETH susceptibility
	<i>inhA</i> T-8A	<i>inhA</i> promoter mutations confer low-level INH resistance (MIC < 1 mg/l), but significantly affect ETH susceptibility
	no mutation	
	NA	NA
FLQ	<i>gyrA</i> D94A	Mutations in <i>gyrA</i> affect MFX and OFX susceptibility. Mutations of residue D94 confer clinical resistance
	<i>gyrA</i> D94N	Mutations in <i>gyrA</i> affect MFX and OFX susceptibility. Mutations of residue D94 confer clinical resistance
	<i>gyrA</i> D94Y	Mutations in <i>gyrA</i> affect MFX and OFX susceptibility. Mutations of residue D94 confer clinical resistance
	<i>gyrA</i> D94G	Mutations in <i>gyrA</i> affect MFX and OFX susceptibility. Mutations of residue D94 confer clinical resistance
	<i>gyrA</i> D94H	Mutations in <i>gyrA</i> affect MFX and OFX susceptibility. Mutations of residue D94 confer clinical resistance
	<i>gyrA</i> A90mut	mutations affecting codon A90 are discussed controversially
	<i>gyrA</i> S91mut	mutations affecting codon S91 are discussed controversially
	<i>gyrA</i> 88-94 (example)	hot-spot region mutation
	no mutation	unknown
	<i>gyrB</i> N538D	
	<i>gyrB</i> E540V	
	NA	NA

SLID	<i>rrs</i> A1401G	A1401G confers high-level resistance to both KM and AMK, but only low-level CPM resistance; CPM is still an option for combination chemotherapy
	<i>rrs</i> C1402T	C1402T confers high-level CPM resistance and low- to intermediate-level KM resistance, but has little effect on AMK susceptibility; AMK is still an option for combination chemotherapy
	<i>rrs</i> G1484C	G1484C/T confers high-level AMK, KM and CPM resistance
	<i>rrs</i> G1484T	G1484C/T confers high-level AMK, KM and CPM resistance
	<i>eis</i> G-37T	<i>eis</i> mutations confer low-level KM resistance.C-14T may confer low-level resistance to both KM and AMK
	<i>eis</i> C-12T	<i>eis</i> mutations confer low-level KM resistance.C-14T may confer low-level resistance to both KM and AMK
	<i>eis</i> G-10A	<i>eis</i> mutations confer low-level KM resistance.C-14T may confer low-level resistance to both KM and AMK
	<i>eis</i> C-14T	<i>eis</i> mutations confer low-level KM resistance.C-14T may confer low-level resistance to both KM and AMK
	no mutation	
	NA	NA
PZA	<i>pncA</i> G97R (example)	<i>pncA</i> mutations associated with PZA resistance
	<i>pncA</i> insert	<i>pncA</i> mutations associated with PZA resistance
	<i>pncA</i> deletion	<i>pncA</i> mutations associated with PZA resistance
	no mutation	
	NA	NA

附件三-監測表

二線結核藥物安全主動監測及管理 (aDSM) – MOHW106-CDC-C-114-000105 (CRF Version 7.0)2018/07/02

治療期間監測表(Treatment review form)

2018/07/02

(1)填表日期 (yyyy/mm/dd) : _____ / _____ / _____ (2)研究編號 : _____

(3)結核病總編號 : _____ (4)體重 (公斤) : _____

(5)抽煙 : (1)否 (2)曾經，填表前已戒煙。

(3)MDR/TB 開始治療時仍抽煙，但已停止(≥7 天) (4)是，仍抽煙。

(6)喝酒 : (1)無 (2)曾經，填表前已戒酒。 (3)是，仍喝酒。

(7) Symptoms (AEs of special interest, clinical significance or resulting in treatment change);

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

(附件一)

Symptoms	無法評估 (NA)	未評估	No	Yes (tick relevant symptom's severity)			
				1	2	3	4
發燒 Fever (體溫≥ 38°C)							
聽力受損 Hearing impairment							
耳鳴 Tinnitus							
前庭障礙(頭暈,不平衡,噁心) Vestibular disorder (dizziness, imbalance, nausea)							
視力模糊 Blurred vision							
畏光 Photophobia							
腹脹/腹痛 Abdomen distension/pain							
噁心/嘔吐 Nausea/vomiting							
消化不良/厭食 Dyspepsia, anorexia							
疲倦/不適 Fatigue/malaise							
類流感症狀 Flu like symptoms							
皮疹/搔癢 Skin rash/pruritus							
皮膚色素沈著 Hyperpigmentation of skin							
關節痛 Arthralgia							
頭痛 Headache							
神經痛 Neuralgia							
感覺異常 Paraesthesia/周邊神經病變 (peripheral neuropathy)							
焦慮/憂鬱 Anxiety/depression							
欣快/躁狂 Euphoria/mania							
自殺意念/企圖 Suicidal ideation/attempt							
妄想/精神病 Delusion/psychosis							
抽搐 Seizure							
其他 Other _____							

*無法評估(NA)：意識無法清楚表達或心智功能有缺損的個案(失智或臥床)

(8) Sputum examination

痰收集日 (yyyy/mm/dd) : _____ / _____ / _____

Sputum smear	<input type="checkbox"/> 4+ <input type="checkbox"/> 3+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> scanty <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未驗
Sputum culture	<input type="checkbox"/> 陽性 M.tb <input type="checkbox"/> 陽性-NTM _____ <input type="checkbox"/> 陽性-未鑑定菌
	<input type="checkbox"/> 陽性-合併 M.tb 和 NTM _____
	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 污染 <input type="checkbox"/> 未驗

Note: 優先輸入(最高價)陽性。

(9) 檢驗報告

檢驗項目	檢驗結果/單位	檢驗判讀
Pregnancy test		<input type="checkbox"/> ₍₁₎ Positive <input type="checkbox"/> ₍₂₎ Negative <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
HIV		<input type="checkbox"/> ₍₁₎ Positive <input type="checkbox"/> ₍₂₎ Negative <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
WBC	(10 ³ /ul)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Hb	(g/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Platelet	(10 ³ /ul)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
GOT	UL	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
GPT	UL	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Bilirubin Total	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
BUN	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Creatinine	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Creatinine clearance	(mL/min/1.73 m ²)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Uric acid	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Glucose (random)	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
HbA1c	%	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Potassium	mmol/L	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Thyroid function (TSH)	uIU/ml	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Thyroid function (Free T4)	ng/dl	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Albumin (optional)	(g/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
lactic acid (optional)	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
lipase (optional)	U/L	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
CD4 (optional)	μl	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Other _____		<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件一)

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

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

*CD4 (optional): if HIV positive.

(10) Audiogram

監測結果(左耳)-藍色	監測結果(右耳)-紅色
<p>FREQUENCY IN HERTZ</p> <p>250 500 1000 2000 4000 6000 8000</p> <p style="text-align: right;">- 10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120</p>	<p>FREQUENCY IN HERTZ</p> <p>250 500 1000 2000 4000 6000 8000</p> <p style="text-align: right;">- 10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120</p>
<input type="checkbox"/> (1) 正常 異常*, <input type="checkbox"/> Grade1 <input type="checkbox"/> Grade2 <input type="checkbox"/> Grade3 <input type="checkbox"/> Grade4 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估	<input type="checkbox"/> (1) 正常 異常*, <input type="checkbox"/> Grade1 <input type="checkbox"/> Grade2 <input type="checkbox"/> Grade3 <input type="checkbox"/> Grade4 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估

*異常者，記錄 severity by CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件一)

(11) Visual test

檢驗結果	檢驗判讀
左眼視力 _____	<input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估
右眼視力 _____	<input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估
辨色力	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估

(12) ECG

檢查日期：_____ / _____ / _____ 時間：_____ : _____

檢驗結果	檢驗判讀
Heart rate _____ /分鐘	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查
QT _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____
QTcF _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件一)

檢查日期：_____ / _____ / _____ 時間：_____ : _____

檢驗結果	檢驗判讀
Heart rate _____ /分鐘	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查
QT _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____
QTcF _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件一)

檢查日期：_____ / _____ / _____ 時間：_____ : _____

檢驗結果	檢驗判讀
Heart rate _____ /分鐘	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查
QT _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____
QTcF _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件一)

(13)結核藥物

結核藥物名稱	劑量	單位	頻率	途徑	是否變動	變動日期	變動原因

填寫代碼：

頻率：1.qd, 2. bid, 3. tid, 4. tiw, 5. biw, 6.qod, 7.hs, 8.qw1-5, 9. others

途徑：1.口服, 2.肌肉注射, 3.靜脈注射

是否變動：1.繼續無變動 2.減劑量 3.增劑量 4.減少頻率 5.增加頻率 6.暫時停止 7.永久停止 8.新增

變動原因：

1 不良反應(Adverse event) 2 順從性差(Poor adherence) 3 完治或治癒(Course completed or cured) 4 預期中斷(Planned interruption) 5 預期處方改變 (Planned medication change) 6 不再需要(No longer needed) 7 治療失敗(Treatment failure) 8 懷孕(Pregnancy) 9 藥品缺貨(Drug out of stock) 10 死亡 (Died) 11 失聯(Lost to follow-up) 12 藥物不足 14 其他 Other (請說明原因)

(14)其他藥物-選擇性填寫

藥品名稱	原因/ 病名	劑量	單位	頻率	途徑	是否變動	變動日期	變動原因

頻率：1.qd, 2. bid, 3. tid, 4. tiw, 5. biw, 6.qod, 7.hs, 8.qw1-5, 9. others

途徑：1.口服, 2.肌肉注射, 3.靜脈注射, 4.其他

(15)治療結果 (治療最後填寫)

- 完治 治癒 死亡 中斷治療 2 個月或以上
失敗
轉至其他醫院治療 境外轉出

填表人_____

主持人_____

附件四-不良事件通報表

二線結核藥物安全主動監測及管理 (aDSM) – MOHW106-CDC-C-114-000105 (CRF Version 7.0)2018/07/02

嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表 (Version: 2018/7/2)

I. 病人基本資料 Patients Details		
(1)通報日期：_____年_____月_____日 (yyyy/mm/dd)	(2) aDSM 中心編號：_____	
(3)研究編號：_____	(4)團隊代碼：_____	(6)懷孕： <input type="checkbox"/> 是 ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> 否 ⁽⁰⁾
(通報者填寫)	(5)結核病總編號：_____	
II. 不良事件類型		
(7)不良事件分類		
<input type="checkbox"/> Blood and lymphatic system disorders(Hb, WBC 值高) <input type="checkbox"/> Ear and labyrinth disorders(聽力異常,耳鳴,前庭障礙,暈眩) <input type="checkbox"/> Endocrine disorders(TSH) <input type="checkbox"/> Eye disorders(畏光,視力模糊) <input type="checkbox"/> Gastrointestinal disorders(腹脹,腹痛,消化不良,噁心,嘔吐) <input type="checkbox"/> General disorders and administration site condition(疲倦,發燒,類流感症狀,不適) <input type="checkbox"/> Immune system disorders(Allergic reaction) <input type="checkbox"/> Investigations(GPT,GOT, Bilirubin Total,CD4, Creatinine ,Lipase, Platelet, WBC 值低,QTcF) <input type="checkbox"/> Metabolism and nutrition disorders(厭食, Glucose, Potassium, Uric acid, Albumin, BUN, lactic acid) <input type="checkbox"/> Musculoskeletal and connective tissue disorders(關節痛) <input type="checkbox"/> Nervous system disorders(頭痛,神經痛,感覺異常,周邊神經病變,抽搐,頭暈,昏厥,嗜睡) <input type="checkbox"/> Psychiatric disorders(焦慮,妄想,憂鬱,欣快,躁狂,精神病,自殺意念,自殺企圖) <input type="checkbox"/> Renal and urinary disorders(Creatinine clearance eGFR 值異常) <input type="checkbox"/> Skin and subcutaneous tissue disorders(搔癢,皮疹,皮膚色素沉著,Stevens-Johnson syndrome) <input type="checkbox"/> Vascular disorders(低血壓,高血壓) <input type="checkbox"/> Other _____		
(8)嚴重 (Serious AEs)		(9)重度 (Severe AE)
<input type="checkbox"/> 否 ⁽⁰⁾ <input type="checkbox"/> 是-死亡 ⁽¹⁾ ，死亡原因：_____		<input type="checkbox"/> 否 ⁽⁰⁾ <input type="checkbox"/> 是 ⁽¹⁾ -達 CTCAE Grade 3 以上
<input type="checkbox"/> 是-危及生命 ⁽²⁾ <input type="checkbox"/> 是-導致病人住院 ⁽³⁾ <input type="checkbox"/> 是-導致延長住院時間 ⁽⁴⁾ <input type="checkbox"/> 是-造成永久性殘疾 ⁽⁵⁾ ：_____		
<input type="checkbox"/> 是-先天性畸形 ⁽⁶⁾		(10)停藥
		<input type="checkbox"/> 否 ⁽⁰⁾ <input type="checkbox"/> 是 ⁽¹⁾ ，請於IV.欄註記停用之結核藥物
III. 不良事件情況描述		
(11)不良事件開始日_____ (yyyy/mm/dd)		
(12)事件發生時使用之結核藥物處方		
(13)請依事件發生時序敘述：不良反應之症狀、嚴重程度、臨床處置過程、死亡原因 (如果死亡)，是否懷疑是其他藥物(包括中草藥)引起。		

2018/7/2

(14)不良事件結束日 _____(yyyy/mm/dd)

(15)處置後改用之結核藥物處方

IV. 不良事件處置及相關性 (此表於事件結束後填寫)

(16)事件發生時使用之結核藥物停用情形

藥品名稱	藥物停用情形	重新上藥	相關性評估
	<input type="checkbox"/> (1)暫時停止 <input type="checkbox"/> (2)永久停止	<input type="checkbox"/> (0)無 <input type="checkbox"/> (1)有	
	<input type="checkbox"/> (1)暫時停止 <input type="checkbox"/> (2)永久停止	<input type="checkbox"/> (0)無 <input type="checkbox"/> (1)有	
	<input type="checkbox"/> (1)暫時停止 <input type="checkbox"/> (2)永久停止	<input type="checkbox"/> (0)無 <input type="checkbox"/> (1)有	
	<input type="checkbox"/> (1)暫時停止 <input type="checkbox"/> (2)永久停止	<input type="checkbox"/> (0)無 <input type="checkbox"/> (1)有	
	<input type="checkbox"/> (1)暫時停止 <input type="checkbox"/> (2)永久停止	<input type="checkbox"/> (0)無 <input type="checkbox"/> (1)有	
	<input type="checkbox"/> (1)暫時停止 <input type="checkbox"/> (2)永久停止	<input type="checkbox"/> (0)無 <input type="checkbox"/> (1)有	
	<input type="checkbox"/> (1)暫時停止 <input type="checkbox"/> (2)永久停止	<input type="checkbox"/> (0)無 <input type="checkbox"/> (1)有	
	<input type="checkbox"/> (1)暫時停止 <input type="checkbox"/> (2)永久停止	<input type="checkbox"/> (0)無 <input type="checkbox"/> (1)有	
	<input type="checkbox"/> (1)暫時停止 <input type="checkbox"/> (2)永久停止	<input type="checkbox"/> (0)無 <input type="checkbox"/> (1)有	
	<input type="checkbox"/> (1)暫時停止 <input type="checkbox"/> (2)永久停止	<input type="checkbox"/> (0)無 <input type="checkbox"/> (1)有	

相關性評估：

1. 確定(Certain), 2. 很可能(Probable /Likely), 3. 可能(Possible), 4. 大概不是 (Unlikely),
5. 資料不全(Conditional /Unclassified), 6. 無法評估(Unassessable/Unclassifiable)

註：

† 不良事件因果關係評估 (WHO-UMC system for standardised case causality assessment)

1. 確定(Certain)：服用藥與產生不良事件之時間相關性明確，不良事件無法用疾病或其他藥物解釋。停此藥後之反應(如症狀改善)與停藥有明確相關性，重新加回此藥後之反應如預期。
2. 很可能(Probable /Likely)：服用藥與產生不良事件之時間相關性合理，不良事件不太可能是疾病或其他藥物引起，停藥後之反應(如症狀改善)與停藥有合理的相關性，沒有重新加回此藥。
3. 可能(Possible)：服用藥與產生不良事件之時間相關性合理，但不良事件也可能可以歸因於疾病或其他藥物。**停此藥後之反應不清楚或缺乏資料。**
4. 大概不是(Unlikely)：服用藥與產生不良事件之時間相關性顯示大概不是此藥引起，疾病或其他藥物更能解釋此不良事件。
5. 資料不全(Conditional /Unclassified)：需要其他資料以評估服用藥與產生不良事件之相關性；或資料收集中。
6. 無法評估(Unassessable/Unclassifiable)：無法評估服用藥與產生不良事件之相關性因為資料不足或矛盾，且不可能進一步收集資料。

† 死亡的個案，請將所有使用的結核藥物填入上表中。

V.處理不良事件時之試藥過程

V.處理不良事件時之試藥過程	
(17)是否試用第二種 fluoroquinolone 藥物？	(18)試用第二種 fluoroquinolone 藥物，病人能耐受嗎？
<input type="checkbox"/> 否(0) <input type="checkbox"/> 是(1)，改試 Moxifloxacin <input type="checkbox"/> 是(2)，改試 Levofloxacin <input type="checkbox"/> 是(3)，改試 Gatifloxacin	<input type="checkbox"/> (0)未試用第二種 fluoroquinolone 藥物 <input type="checkbox"/> (1)有試用，無法耐受 <input type="checkbox"/> (2)有試用，可以耐受
(19)是否試用第三種 fluoroquinolone 藥物？	(20)試用第三種 fluoroquinolone 藥物，病人能耐受嗎？
<input type="checkbox"/> 否(0) <input type="checkbox"/> 是(1)，改試 Moxifloxacin <input type="checkbox"/> 是(2)，改試 Levofloxacin <input type="checkbox"/> 是(3)，改試 Gatifloxacin	<input type="checkbox"/> (0)未試用第三種 fluoroquinolone 藥物 <input type="checkbox"/> (1)有試用，無法耐受 <input type="checkbox"/> (2)有試用，可以耐受
(21)是否試用第二種注射藥物？	(22)試用第二種注射藥物，病人能耐受嗎？
<input type="checkbox"/> 否(0) <input type="checkbox"/> 是(1)，改試 capreomycin <input type="checkbox"/> 是(2)，改試 amikacin <input type="checkbox"/> 是(3)，改試 kanamycin <input type="checkbox"/> 是(4)，改試 streptomycin	<input type="checkbox"/> (0)未試用試用第二種注射藥物 <input type="checkbox"/> (1)有試用，無法耐受 <input type="checkbox"/> (2)有試用，可以耐受
(23)是否試用第三種注射藥物？	(24)試用第三種注射藥物，病人能耐受嗎？
<input type="checkbox"/> 否(0) <input type="checkbox"/> 是(1)，改試 capreomycin <input type="checkbox"/> 是(2)，改試 amikacin <input type="checkbox"/> 是(3)，改試 kanamycin <input type="checkbox"/> 是(4)，改試 streptomycin	<input type="checkbox"/> (0)未試用第三種注射藥物 <input type="checkbox"/> (1)有試用，無法耐受 <input type="checkbox"/> (2)有試用，可以耐受

(25)是否試用其他抗結核藥物?	
<input type="checkbox"/> 否(0)	
<input type="checkbox"/> 是(1), 試用 Isoniazid (INH)	<input type="checkbox"/> 是(9), 試用 Cycloserine/terizidone (CS/TRD)
<input type="checkbox"/> 是(2), 試用 Pyrazinamide (PZA)	<input type="checkbox"/> 是(10), 試用 Bedaquiline (BDQ)
<input type="checkbox"/> 是(3), 試用 Ethambutol (EMB)	<input type="checkbox"/> 是(11), 試用 Delamanid (DLM)
<input type="checkbox"/> 是(4), 試用 Rifabutin (RFB)	<input type="checkbox"/> 是(12), 試用 P-aminosalicylic acid (PAS)
<input type="checkbox"/> 是(5), 試用 Rifampicin (RMP)	<input type="checkbox"/> 是(13), 試用 Imipenem-cilastatin (Ipm)
<input type="checkbox"/> 是(6), 試用 Linezolid (LZD)	<input type="checkbox"/> 是(14), 試用 Meropenem (MPM)
<input type="checkbox"/> 是(7), 試用 Clofazimine (CFZ)	<input type="checkbox"/> 是(15), 試用 Amoxicillin-clavulanate (Amx-Clv)
<input type="checkbox"/> 是(8), 試用 Ethionamide/prothiobamide (ETO/PTO)	<input type="checkbox"/> 是(16), 試用 _____
(26)試用其他抗結核藥物, 病人能耐受嗎?	
<input type="checkbox"/> (0)未試用其他抗結核藥物	
<input type="checkbox"/> (1)有試用, 無法耐受	
<input type="checkbox"/> (2)有試用, 可以耐受	
(27)是否試用其他抗結核藥物?	
<input type="checkbox"/> 否(0)	
<input type="checkbox"/> 是(1), 試用 Isoniazid (INH)	<input type="checkbox"/> 是(9), 試用 Cycloserine/terizidone (CS/TRD)
<input type="checkbox"/> 是(2), 試用 Pyrazinamide (PZA)	<input type="checkbox"/> 是(10), 試用 Bedaquiline (BDQ)
<input type="checkbox"/> 是(3), 試用 Ethambutol (EMB)	<input type="checkbox"/> 是(11), 試用 Delamanid (DLM)
<input type="checkbox"/> 是(4), 試用 Rifabutin (RFB)	<input type="checkbox"/> 是(12), 試用 P-aminosalicylic acid (PAS)
<input type="checkbox"/> 是(5), 試用 Rifampicin (RMP)	<input type="checkbox"/> 是(13), 試用 Imipenem-cilastatin (Ipm)
<input type="checkbox"/> 是(6), 試用 Linezolid (LZD)	<input type="checkbox"/> 是(14), 試用 Meropenem (MPM)
<input type="checkbox"/> 是(7), 試用 Clofazimine (CFZ)	<input type="checkbox"/> 是(15), 試用 Amoxicillin-clavulanate (Amx-Clv)
<input type="checkbox"/> 是(8), 試用 Ethionamide/prothiobamide (ETO/PTO)	<input type="checkbox"/> 是(16), 試用 _____
(28)試用其他抗結核藥物, 病人能耐受嗎?	
<input type="checkbox"/> (0)未試用其他抗結核藥物	
<input type="checkbox"/> (1)有試用, 無法耐受	
<input type="checkbox"/> (2)有試用, 可以耐受	

(29) 是否試用其他抗結核藥物?		
<input type="checkbox"/> 否(0)	<input type="checkbox"/> 是(1), 試用 Isoniazid (INH)	<input type="checkbox"/> 是(9), 試用 Cycloserine/terizidone (CS/TRD)
<input type="checkbox"/> 是(2), 試用 Pyrazinamide (PZA)	<input type="checkbox"/> 是(3), 試用 Ethambutol (EMB)	<input type="checkbox"/> 是(10), 試用 Bedaquiline (BDQ)
<input type="checkbox"/> 是(4), 試用 Rifabutin (RFB)	<input type="checkbox"/> 是(5), 試用 Rifampicin (RMP)	<input type="checkbox"/> 是(11), 試用 Delamanid (DLM)
<input type="checkbox"/> 是(6), 試用 Linezolid (LZD)	<input type="checkbox"/> 是(7), 試用 Clofazimine (CFZ)	<input type="checkbox"/> 是(12), 試用 P-aminosalicylic acid (PAS)
<input type="checkbox"/> 是(8), 試用 Ethionamide/prothiobamide (ETO/PTO)	<input type="checkbox"/> 是(13), 試用 Imipenem-cilastatin (Ipm)	<input type="checkbox"/> 是(14), 試用 Meropenem (MPM)
<input type="checkbox"/> 是(16), 試用 _____	<input type="checkbox"/> 是(15), 試用 Amoxicillin-clavulanate (Amx-Clv)	
(30) 試用其他抗結核藥物, 病人能耐受嗎?		
<input type="checkbox"/> (0) 未試用其他抗結核藥物		
<input type="checkbox"/> (1) 有試用, 無法耐受		
<input type="checkbox"/> (2) 有試用, 可以耐受		
VI. 處置後結果(此表於事件結束後填寫)		
(31) 處置後結果		
<input type="checkbox"/> 1. 已復原(Recovered/ resolved)		
<input type="checkbox"/> 2. 復原中(Recovering/resolving)		
<input type="checkbox"/> 3. 已復原但產生後遺症(Recovered with sequelae)		
<input type="checkbox"/> 4. 未復原(Not recovered/not resolved)		
<input type="checkbox"/> 5. 死亡(Died)		
<input type="checkbox"/> 6. 不清楚(Unknown)		
VII. 通報者		
姓名: _____	職稱: _____	E-mail: _____
電話: _____	機構: _____	
簽名: _____		

玖、 經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
人事費	2,265,562	已支用約 100.0%
業務費	1,918,786	已支用約 100.0%
管理費	615,652	已支用約 100.0%
總金額	4,800,000	共已支用約 100.0%

(篇幅不足，請自行複製)

第 頁

衛生福利部疾病管制署委託科技研究計畫
107 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：MOHW107-CDC-C-114-000117

1. 計畫之新發現或新發明

Part 1

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。
2. MDR-TB/RR-TB 個案在施打針劑 90 days 後約有 20% 發生聽力受損情形。整體來看，男性個案、年齡 ≥ 50 歲、聽力受損程度 Brock's grade ≥ 2 以上，施打針劑後聽力受損的比例較高，且發生的較快 ($p < .05$)。
3. 曾經服用 normal dose Moxifloxacin 且有量測心電圖的個案共 88 位，其中有 8 位在監測期間曾發生 QTcF 大於等於 501ms (9.1%)。曾經服用 high dose Moxifloxacin 且有量測心電圖的個案共 4 位，其中有 1 位在監測期間曾發生 QTcF > 501 ms (25%)。
4. 收案滿八個月的 123 位個案中，曾通報不良事件個案 95 位 (77.2%)，共收回 216 件不良事件，其中 4 件仍在進行中、212 件結案。123 位個案中曾通報嚴重不良事件 37 位 (39.4%)、重度不良事件 49 位 (52.1%)、導致停藥 95 位 (77.2%)。

Part 2

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. 因結核病二線藥物副作用多，個案在治療期間易出現不適症狀及不良反應。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。
2. 使用針劑期間建議需密切監測聽力變化並適時調整針劑處方。
3. 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。

Part 2

二線抗結核藥物在老年人，器官功能不良或是同時使用多種藥物時的藥物吸收及代謝，資訊仍相對缺乏。本研究建立了準確可靠的方法，能提升抗藥結核治療的精緻度，對於國內抗藥結核病病人的治療，應該系統性的監測重要二線抗結核藥物的血中濃度，並建立國人對各種二線抗結核藥物的血行動力學資料，對於藥物血中濃度未落在治療指引建議範圍的個案，可以依據血中濃度，調整藥物的劑量和投藥頻率，並持續追蹤血中濃度，以確保治療療效，預防副作用的發生，以提高抗結核治療的品質和安全性。

計畫編號：MOHW107-CDC-C-114-000117

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

一、審查意見
<p>1. 研究成果可供參考。 回覆：本計畫之二線結核藥物安全主動監測管理及藥物血中濃度監測，將符合臨床所需，未來將結合不良事件的分析，回饋給國內抗藥結核治療團隊參考，並定期與各團隊討論其臨床應用。</p>
<p>2. 摘要內容可加強研究方法部分。 回覆：感謝委員提醒，已修正於計畫書第四頁至第五頁，已加強摘要內容對方法的說明。</p>
<p>3. 有些個案進本研究前已有治療，副作用要考慮 carry over effect。 回覆：感謝委員提醒，未來分析針對已接受過治療個案之副作用會考量過往使用藥物之影響。</p>
<p>4. 本研究藥物濃度測試結果對 MDR 團隊未來工作之細緻度將有很大的幫助。 回覆：感謝委員支持，期望未來我們能在穩健的節奏中成長茁壯，對於藥物動力學的結果，我們會在後續的計畫中，將藥物血中濃度和臨床治療連結，倘有不周之處，還請您們不吝賜教。</p>

政府研究計畫 (期末報告) 摘要資料表 (GRB)

系統編號	PG10705-0040				
計畫中文名稱	二線結核藥物安全主動監測管理及藥物血中濃度監測				
主管機關	衛生福利部疾病管制署				
主管機關計畫編號	MOHW107-CDC-C-114-000117				
執行單位	台北市立萬芳醫院				
年度	107	本期期間	10705 - 10712		
本期經費 (單位:千元)	4800				
本期經費來源	衛生福利部疾病管制署				
執行進度		預定進度%	實際進度%	超前%	落後%
	當年	100	100	0	0
	全程	100	100	0	0
經費支出		預定支用經費 (單位:千元)	實際支用經費 (單位:千元)	支用比率%	
	當年	4800	4800	100	
	全程	4800	4800	100	
研究人員	中文姓名		英文姓名		
	江振源		Chiang,Chen-Yuan		
	余明治		Yu, Ming-Chih		
	李仁智		Lee,Jen-Jyh		
	黃伊文		Huang,Yi-Wen		
	林倬睿		Lin,Chou-Jui		
	簡順添		Chien,Shun-Tien		
報告頁數	129	使用語言	中文		
全文處理方式	二年後對外提供參考				
中文關鍵詞	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				
英文關鍵詞	drug-safety; erious adverse event; high performance liquid chromatography; high performance liquid chromatography tandem mass spectrometer; pharmacodynamics; gender analysis				
計 畫 中 文 摘 要					
<p>研究目的</p> <p>Part I: 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、新療程 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。</p> <p>Part II: 藥物血中濃度監測 建立重要二線抗結核藥物血中濃度測定方法，並確認測定方法的準確度和品質。</p> <p>研究方法</p> <p>Part I: 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，2018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。</p> <p>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kanamycin及moxifloxacin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107年期間收案使用</p>					

kanamycin和moxifloxacin的抗藥結核病人，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低谷血中濃度。並同時測定靜脈滴注kanamycin在多重抗藥性結核病人的藥物動力學參數。

研究結果

Part I: 二線結核藥物安全主動監測管理

本計畫於IRB核准後，監測期間共納入212位個案，男性165位(77.8%)、女性47位(22.2%)。治療滿八個月的個案中，39.4%於治療前八個月曾通報嚴重不良事件、52.1%曾通報重度不良事件。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。MDR-TB/RR-TB個案針劑施打後，17.4%的個案左耳聽力受損，20.7%的個案右耳聽力受損。整體來看，男性個案、年齡 \geq 50歲、聽力受損程度Brock's grade \geq 2以上，施打針劑後聽力受損的比例較高，且發生的較快($p<.05$)。曾經服用normal dose Moxifloxacin且有量測心電圖的個案共88位，其中有8位在監測期間曾發生QTcF大於等於501ms(9.1%)。曾經服用high dose Moxifloxacin且有量測心電圖的個案共4位，其中有1位在監測期間曾發生QTcF $>$ 501ms(25%)。

Part II: 藥物血中濃度監測

本計畫於107年執行期間共收案31名個案，並建立了Moxifloxacin及Kanamycin重要的二線抗結核藥物的血中濃度檢測方法。Moxifloxacin的血中濃度以高效液相層析系統測定，其標準濃度的檢量線在0.1-10 mcg/mL的區間，有很好的線性關係(Correlation Coefficient $r^2=0.9997$)，最低定量極限為 0.1 mcg/mL。其中19名服用Moxifloxacin的抗藥結核個案，服用的Moxifloxacin劑量均為400mg，但波峰血中濃度，有5名(26%)個案之波峰血中濃度低於建議值，1名(5%)個案之波峰血中濃度高於建議值。而Kanamycin的血中藥物濃度測定，以高效液相層析串聯質譜儀系統分析，其標準濃度溶液的檢量線在0.2-100 mcg/mL的區間，有很好的線性關係($r^2=0.9945$)，最低定量極限為 0.2 mcg/mL。使用kanamycin的12名個案，其波峰濃度普遍偏低，只有1名個案達到治療指引建議的35-45mcg/mL區間。所有個案的波谷濃度均未超過5mcg/mL。

結論及建議

Part I: 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，未來期與不良事件連結，總結 MDR-TB 病人的結核藥物安全主動監測與管理之經驗，供防疫政策參採。

Part II: 藥物血中濃度監測

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。對於國內抗藥結核病人的治療，應該系統性的監測重要二線抗結核藥物的血中濃度，以確保治療療效，預防副作用的發生，以提高抗結核治療的品質和安全性。

計畫英文摘要

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

Establish the laboratory procedures for therapeutic drug monitoring of serum level of commonly-used second-line anti-tuberculous agents and confirm the precision and accuracy of the proposed methods.

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 have continued revising these forms when weakness and limitation of the forms were identified. We analyzed findings of patients enrolled since 2017.

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

The study established the analytical methods for the concentration of kanamycin and moxifloxacin. The analytical methods were validated for accuracy and precision. We enrolled 31 patients with rifampicin-resistant tuberculosis who received either kanamycin or moxifloxacin in 2018. The steady-state peak and trough concentrations of kanamycin and moxifloxacin were measured by using the high-performance liquid chromatography (HPLC) and HPLC-tandem mass spectrometers. The pharmacokinetic parameters for intravenously injection of kanamycin were investigated.

Results

Part I. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management

Since May 2017, a total of 212 MDR/RR-TB were enrolled, in whom 165(77.8%) were male. Among those who have completed at least 8 months of treatment, 39.4% had serious adverse events, 52.1% had

severe adverse events ° 82.9% had any symptoms, 10.3% had grade three symptoms. 62% had laboratory abnormality of grade 3 or higher level, indicating that management of MDR/RR-TB was challenging. Of those who received injectable drugs, 17.4% had hearing impairment of left ear, 20.7% had hearing impairment of right ear ° Male, age 50 years or more, and those who had hearing impairment at baseline (Brock grade 2 or higher) ° were associated with a higher frequency of deterioration of hearing capacity ($p<.05$) ° Of the 88 patients who were treated with normal dose moxifloxacin and had ECG monitoring, 8(9.1%) had QTcF 501ms ° Of the 4 patients who were treated with high dose moxifloxacin , 1(25%) had QTcF 501ms °

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

During 2018, the study enrolled 31 subjects. The laboratory procedures for therapeutic drug monitoring of moxifloxacin and kanamycin were optimized and validated. The moxifloxacin plasma concentration was determined using the HPLC. The standard concentration calibration curve showed excellent linearity within the range of 0.1-10 mcg/mL (correlation coefficient $r^2=0.9997$). The lowest limit of detection for moxifloxacin was 0.1 mcg/mL. Among the 19 patients who are taking moxifloxacin at a dose of 400mg per day, 5 patients (26%) had a peak concentration lower than the recommended range of 3-5mcg/mL. One patient (5%) had a peak concentration higher than recommended. The plasma concentration for kanamycin was measured using the HPLC tandem mass spectrometer. The standard concentration calibration curve showed excellent linearity in the range of 0.2-100 mcg/mL ($r^2=0.9945$). The lowest limit of detection for kanamycin was 0.2 mcg/mL. Among the 12 patients who received kanamycin, all except one had the peak concentration of kanamycin lower than the recommended range of 35-45 mcg/mL. None had the trough concentrations of kanamycin exceeded the recommended <5 mcg/mL.

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

We established and validated the laboratory procedures to perform therapeutic drug monitoring for moxifloxacin and kanamycin. Both plasma concentrations of moxifloxacin and kanamycin can be accurately and reliably determined in the range that suitable for therapeutic drug monitoring. The therapeutic drug monitoring for these two important drugs should be incorporated in the standard care of patients receiving treatment for rifampicin-resistant tuberculosis to ensure treatment safety and efficacy.

新增日期：2018/11/01 確認日期： 最新修改日期：2018/12/12

國研院科技政策中心製表／印製日期：2018/12/12