

# Fluoroquinolones 用於結核病治療之安全性分析：文獻回顧與台灣不良反應通報初探

萬思妤<sup>1</sup>、吳佳霖<sup>2</sup>、東雅惠<sup>1</sup>、黃薇伊<sup>2</sup>、陳文雯<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 國立陽明交通大學藥學系 <sup>2</sup> 財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

## 前言

氟喹諾酮類抗生素 (fluoroquinolones) ，如 levofloxacin 與 moxifloxacin ，為結核病治療計劃組成藥品之一。其主要藥理作用機轉為抑制細菌 DNA 旋轉酶 (DNA gyrase) 及拓樸異構酶 (topoisomerase IV) ，進而干擾細菌 DNA 複製與轉錄，達到殺菌作用。

依據 WHO 現行治療指引，fluoroquinolones 為抗藥性結核病 (對於 rifampin 抗藥或同時具有 isoniazid 及 rifampin 抗藥性) 治療處方組合之關鍵性藥物之一<sup>1</sup>，而對於藥物敏感性結核病的治療則為第二線藥品，適用於對一線抗結核藥品如 isoniazid、rifampin、ethambutol 及 pyrazinamide 無法耐受其副作用之病人。另由於體外研究和動物實驗的治療效果，WHO 自 2008 年已移除對於結核病人使用 ciprofloxacin 治療的建議，並建議優先考慮使用較新一代的 levofloxacin 和 moxifloxacin 來治療抗藥性結核病；ofloxacin 則僅考慮在資源匱乏的情況下使用於抗藥性結核病的治療<sup>2</sup>。

自 2008 年起，美國食品及藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 陸續針對 fluoroquinolones 發布多項安全警訊，涵蓋肌腱炎與肌腱斷裂、潛在不可逆之周邊神經病變、精神相關不良反應，以及主動脈瘤與主動脈剝離等嚴重不良事件<sup>2,3</sup>。然而，這些不良反應通報案件多來自於一般族群和非結核病適應症，且多來自短期使用 fluoroquinolones 的研究或通報資料。相較之下，針對結核病或抗藥性結核病族群長期使用 fluoroquinolones 之安全性證據仍相當有限。

因此，本研究透過分析全國不良反應通報中心之國內不良反應通報資料，並結合既有文獻回顧，旨在描述並了解 fluoroquinolones 用於結核病患者中的不良事件發生情形。

## 國內不良反應通報案件分析

經搜尋全國藥物不良反應中心通報系統資料庫，截至 2025 年 4 月 17 日，接獲 95 件使用 fluoroquinolones 用於治療結核病發生不良反應之通報案件，其中可疑藥品通報為 levofloxacin 共 33 件、moxifloxacin 共 57 件、ciprofloxacin 共 5 件、ofloxacin 共 1 件；其中 1 案同時通報使用 levofloxacin 和 ofloxacin，合併計為 1 件。

在 fluoroquinolones 用於治療結核病的通報案例中，通報個案以女性居多，通報可疑藥品為 moxifloxacin、levofloxacin 及 ciprofloxacin 案例之年齡中位數分別為 55、64 及 81 歲，多數案件用於治療肺內結核，通報案件嚴重度多為其他可能導致永久性傷害之併發症。案件基本資料分析請見表一。結核病人疑似使用 fluoroquinolones 藥品導致死亡或危及生命之不良反應案例共有 4 例（表二），案例 1 為死亡案例，通報可疑藥品為 moxifloxacin，通報症狀包含 hepatitis fulminant、hepatic failure 與 altered state of consciousness；其餘 3 案為危及生命案例，案例 2 和案例 3 之可疑藥品皆為 moxifloxacin，通報不良反應皆為 hepatic enzyme increased；案例 4 通報可疑藥品為 levofloxacin 與 ofloxacin，通報不良反應為 Stevens-Johnson syndrome，案件內容請見表二。

將通報之不良反應症狀依 Medical Dictionary for Regulatory Activities ( MedDRA ) 之器官系統分類分析（圖一），以 skin and subcutaneous tissue disorders 之症狀通報次數為最多，通報症狀包含 rash、pruritus、Stevens-Johnson syndrome 等；其次是 hepatobiliary disorders，通報症狀包含 hepatitis、hepatic failure 等；再者為 gastrointestinal disorders，通報症狀包含 nausea、vomiting；其後為 nervous system disorders，通報症狀包含 dizziness、headache。

另外，針對國際間發布之 fluoroquinolones 多項安全警訊，以肌肉骨骼、肌腱、周邊神經、精神、心臟方面不良反應為主，故依此分析相關嚴重不良反應通報症狀，其器官系統分類可能歸類於 musculoskeletal and connective tissue disorders、nervous system disorders、psychiatric disorders、cardiac disorders、vascular disorders。檢視我國 ADR 資料庫中結核病人疑似使用 fluoroquinolones 後發生不良反應之案件，於器官系統分類 musculoskeletal and connective tissue disorders 中，雖有通報 arthralgia、bone pain 及 myalgia 等之案件，然案件描述皆未明確提及病人是否發生 tendinitis 或 tendon rupture 的不良反應。另外，針對不可逆周邊神經病變風險，具體症狀包含四肢麻木（numbness）、刺痛（tingling）或針刺（pricking）感<sup>3</sup>，於 nervous system disorders 中亦未發現類似症狀之通報案件。在精神相關不良反應風險方面曾提及包含 anxiety、depression、hallucinations、suicidal thoughts 及 confusion 等症狀<sup>3</sup>；然我國並未接獲歸類於 psychiatric disorders 之相關通報症狀。雖有 1 件通報案例通報包含 altered state of consciousness，但經評估個案內容，該症狀較有可能為肝衰竭併發之肝性腦病變所引起（詳見表二案例 1）。至於美國 FDA 所警示之主動脈瘤與主動脈剝離等嚴重不良事件風險<sup>3,4</sup>，檢視器官系統分類屬於 cardiac disorders 和 vascular disorders 之不良反應症狀，國內未接獲結核病人用藥後發生主動脈瘤或主動脈剝離相關不良事件之通報。國內使用 fluoroquinolones 治療結核病疑似發生不良反應之通報案件分析詳見表三。

表一 疑似使用 fluoroquinolones 治療結核病發生不良反應之通報個案基本資料 (N=95)

|                     | Moxifloxacin | Levofloxacin | Ciprofloxacin | 總和           |
|---------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| <b>性別</b>           |              |              |               |              |
| 男                   | 34 (59.7%)   | 10 (30.3%)   | 4 (80.0%)     | 48 (50.5%)   |
| 女                   | 21 (36.8%)   | 23 (69.7%)   | 1 (20.0%)     | 45 (47.4%)   |
| 未知                  | 2 (3.5%)     | 0 (0.0%)     | 0 (0.0%)      | 2 (2.1%)     |
| <b>年齡 (歲)</b>       |              |              |               |              |
| 範圍 (中位數)            | 55 (21 – 81) | 64 (25 – 91) | 81 (76-87)    | 66 (21.5-91) |
| <b>結核病類型</b>        |              |              |               |              |
| 肺內結核                | 45 (78.9%)   | 30 (85.3%)   | 5 (100.0%)    | 80 (84.2%)   |
| 肺外結核                | 5 (8.8%)     | 3 (14.7%)    | 0 (0.0%)      | 8 (8.4%)     |
| 未知                  | 7 (12.3%)    | 0 (0.0%)     | 0 (0.0%)      | 7 (7.4%)     |
| <b>不良反應發生日距 (天)</b> |              |              |               |              |
| 中位數 (範圍)            | 7 (1 - 300)  | 7 (1 - 159)  | 2 (1 – 9)     | 8 (1-300)    |
| <b>嚴重度</b>          |              |              |               |              |
| 死亡                  | 1 (1.8%)     | 0 (0.0%)     | 0 (0.0%)      | 1 (1.1%)     |
| 危及生命                | 2 (3.5%)     | 1 (3.0%) *   | 0 (0.0%)      | 3 (3.2%)     |
| 病人住院或延長病人住院時間       | 14 (24.6%)   | 9 (27.3%)    | 3 (60.0%)     | 26 (27.4%)   |
| 其他可能導致永久性傷害之併發症     | 24 (42.1%)   | 14 (42.2%)   | 0 (0.0%)      | 38 (40.0%)   |
| 非嚴重                 | 16 (28.1%)   | 9 (27.3%)    | 2 (40.0%)     | 27 (28.4%)   |
| <b>總計</b>           | <b>57</b>    | <b>33</b>    | <b>5</b>      | <b>95</b>    |

\* 註：此案通報之可疑藥品同時包含 levofloxacin 和 ofloxacin，其個案基本資料歸於 levofloxacin 項下一併呈現。

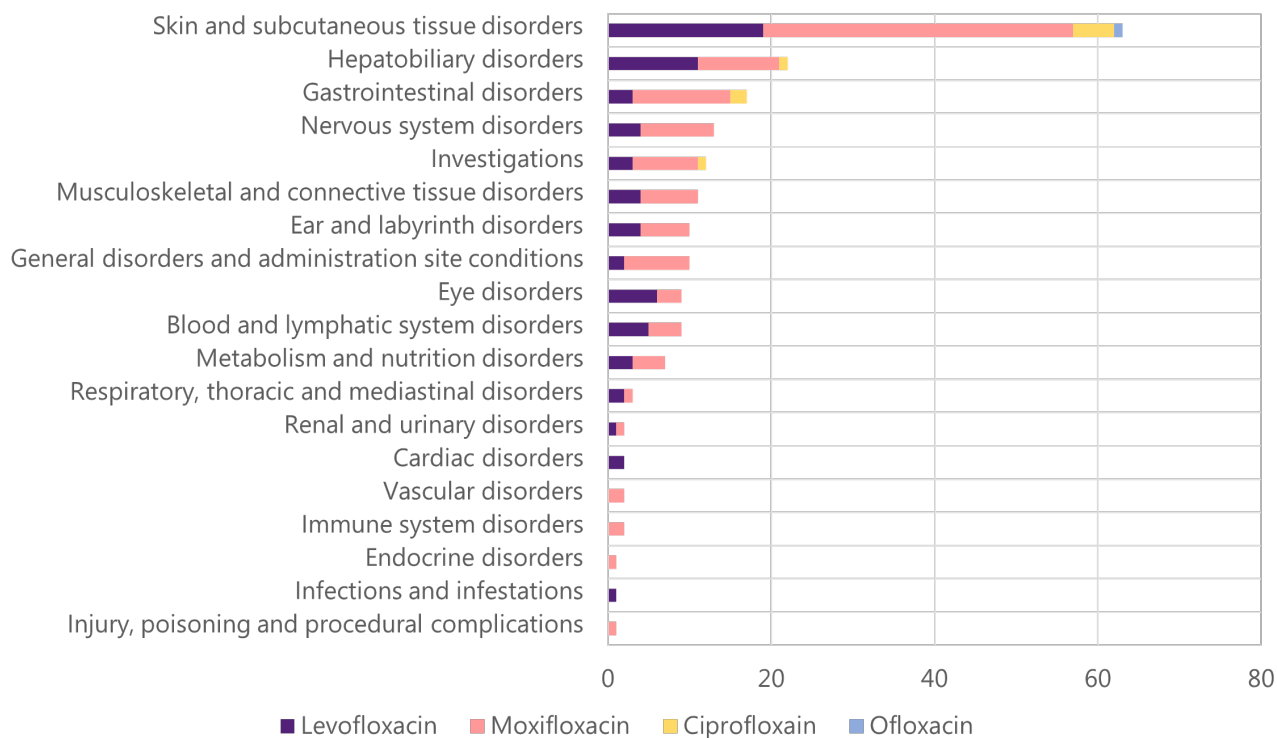
表二 結核病人疑似使用 fluoroquinolones 藥品導致死亡或危及生命之不良反應案例整理

| 案例 | 性別 / 年齡 | 結核病類型    | 可疑藥品用法用量                  | 不良反應嚴重度 | 通報不良反應                                                                   | 過去病史            | 案件描述                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|---------|----------|---------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 男 / 40  | 多重抗藥性肺結核 | moxifloxacin<br>400 mg QD | 死亡      | altered state of consciousness, fulminant hepatitis with hepatic failure | 第二型糖尿病、慢性 B 型肝炎 | 個案 2010/12 因多重抗藥性肺結核開始使用 moxifloxacin 及 pyrazinamide、4-aminosalicylic acid 等抗結核藥治療。期間病人因，肝功能檢查正常 (2011/8/5 GOT/GPT: 24/17 U/L)。2011/11/22 回診發現病人肝指數上升 (GOT/GPT: 451/507 U/L)，沒有手掌紅斑 (palmar erythema)、chest spider angioma，腹部超音波結果顯示肝實質病變；11/25 檢查結果顯示 AFP: 22.8 ng/mL、HBeAg(-)、Anti-HBe(+)、ALT: 677 U/L、Alk-P: 63 U/L、T-Bil: 3.5 mg/dL、rGT: 217 U/L、Anti-HCV (-)、PT/INR: 22.4/1.99、Alb: 3.6g/dL，診斷為 B 型肝炎未提及肝昏迷，處方 entecavir 1# QD 4 天，HBV PCR: positive (>1*10 <sup>9</sup> IU/mL)。11/25 檢查結果 AST/ALT: 549/677 U/L、T-Bil: 3.2mg/dL。11/28 病人意識改變至急診就醫，診斷為爆发性肝炎併有肝衰竭，疑似 B 型肝炎復發，懷疑抗結核藥物引起，可疑藥品包含 pyrazinamide、moxifloxacin，意識改變疑似第三級肝性腦病變引起 (ammonia: 460 ug/dL)，治療包括投與 entecavir、lamivudine、lactulose、ceftriaxone、N-acetylcysteine 等，評估需進行肝臟移植，因預後差，11/29 家屬辦理自動出院，病人於 2011/12/1 死亡。 |
| 2  | 男 / 55  | 多重抗藥性肺結核 | moxifloxacin<br>400 mg QD | 危及生命    | hepatic enzyme increased                                                 | NR              | 個案於 2010/4/21 確診為多重抗藥性肺結核，開始治療使用 ethambutol、pyrazinamide、moxifloxacin、cycloserine、streptomycin 及 para-aminosalicylic acid (PAS) 等多重抗結核藥物合併治療。2011/2/21 出現肝功能異常 (GOT/GPT: 104/26 U/L)。3/21 調整藥品，停用 streptomycin 及 para-aminosalicylic acid (PAS)，使用 ethambutol、pyrazinamide、moxifloxacin、cycloserine 並加上 silymarin。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

表二 結核病人疑似使用 fluoroquinolones 藥品導致死亡或危及生命之不良反應案例整理 (續)

| 案<br>例 | 性別/<br>年齡 | 結核病<br>類型 | 可疑藥品用法<br>用量                                                                                                     | 不良反應<br>嚴重度 | 通報不良反應                          | 過去病史                                          | 案件描述                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|-----------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |           |           |                                                                                                                  |             |                                 |                                               | 2011/4/18 病人出現倦怠，肝指數進一步上升 (GOT/GPT: 123/47 U/L)。2011/5/16 病人出現食慾不振、噁心嘔吐、全身無力及下肢水腫，遂住院治療。腹部超音波顯示脂肪肝、膽結石及腹水，停用 pyrazinamide，2011/5/20 停用 moxifloxacin、cycloserine 及 ethambutol，未知病人不良反應後續是否緩解。                                                                                                                                                                         |
| 3      | 男<br>/23  | 肺結<br>核   | moxifloxacin<br>400 mg QD                                                                                        | 危及生命        | hepatic enzyme<br>increased     | NR                                            | 個案於 2018/9/12 開始使用 isoniazid、ethambutol、pyrazinamide、kanamycin、moxifloxacin、prothionamide 及 cycloserine 治療肺結核，初始肝功能正常 (GOT/GPT: 14/14 U/L)。2018/10/5 病人回診發現肝功能異常 (GOT/GPT 111/72 U/L)，醫師停用 pyrazinamide 與 prothionamide，並調整 kanamycin 為 Q2D 給藥。2018/10/12 時病人肝功能惡化 (GOT/GPT: 919/400 U/L)。未知病人不良反應後續是否緩解及是否續用 moxifloxacin。                                          |
| 4      | 男 /70     | 肺結核       | ofloxacin<br>400mg Q12H<br>(12/1-12/9);<br>levofloxacin<br>12/9-12/25:<br>500 mg QD;<br>12/25-1/5:<br>300 mg BID | 危及生命        | Stevens-<br>Johnson<br>syndrome | 糖尿病、雙側<br>腎積水、前列<br>腺肥大、已戒<br>菸 (吸菸史 30<br>年) | 個案於 2002/12/1 開始使用 rifampin、isoniazid、pyrazinamide 及 ofloxacin 治療肺結核，12/9 ofloxacin 改為 levofloxacin。12/16 病人出現搔癢，給予抗組織胺並持續原療程，12/25 病人尿酸上升 (uric acid 14.2 mg/dL)，停用 pyrazinamide，並加上 benzbromarone。2003/1/2 停用 rifampin，病人出現顴口瘡，給予 nystatin 治療。1/5 病人出現輕度發燒、全身性皮疹、口腔潰瘍及肛門周圍皮膚缺損，至急診就醫，診斷為 Stevens-Johnson syndrome，停用 isoniazid 和 levofloxacin，病人後續轉院，未知不良反應後續是否緩解。 |

NR: not reported



圖一 疑似使用 fluoroquinolones 治療結核病發生不良反應之通報症狀之器官系統分類 (N=197)

表三 疑似使用 fluoroquinolones 治療結核病發生不良反應之通報症狀分析

| 不良反應症狀之器官系統分類<br>(SOC/PT)                             | Ciprofloxacin | Levofloxacin | Moxifloxacin | Ofloxacin | 總計        |
|-------------------------------------------------------|---------------|--------------|--------------|-----------|-----------|
| <b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>         | <b>5</b>      | <b>19</b>    | <b>38</b>    | <b>1</b>  | <b>63</b> |
| Rash                                                  | 5             | 7            | 21           | 0         | 33        |
| Stevens-Johnson syndrome                              | 0             | 4            | 6            | 1         | 11        |
| Pruritus                                              | 0             | 3            | 3            | 0         | 6         |
| Rash pruritic                                         | 0             | 1            | 4            | 0         | 5         |
| Skin hyperpigmentation                                | 0             | 1            | 0            | 0         | 1         |
| Dermatitis exfoliative                                | 0             | 1            | 0            | 0         | 1         |
| Drug eruption                                         | 0             | 0            | 1            | 0         | 1         |
| Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms | 0             | 0            | 1            | 0         | 1         |
| Skin lesion                                           | 0             | 0            | 1            | 0         | 1         |
| Erythema                                              | 0             | 1            | 0            | 0         | 1         |
| Blister                                               | 0             | 1            | 0            | 0         | 1         |
| Photosensitivity reaction                             | 0             | 0            | 1            | 0         | 1         |
| <b>Hepatobiliary disorders</b>                        | <b>1</b>      | <b>11</b>    | <b>10</b>    | <b>0</b>  | <b>22</b> |
| Hepatitis                                             | 0             | 6            | 4            | 0         | 10        |
| Hepatic failure                                       | 0             | 2            | 1            | 0         | 3         |
| Jaundice                                              | 0             | 1            | 1            | 0         | 2         |
| Hepatitis acute                                       | 1             | 1            | 0            | 0         | 2         |
| Liver injury                                          | 0             | 0            | 1            | 0         | 1         |
| Hyperbilirubinaemia                                   | 0             | 0            | 1            | 0         | 1         |
| Drug-induced liver injury                             | 0             | 1            | 0            | 0         | 1         |
| Hepatotoxicity                                        | 0             | 0            | 1            | 0         | 1         |
| Hepatitis fulminant                                   | 0             | 0            | 1            | 0         | 1         |
| <b>Gastrointestinal disorders</b>                     | <b>2</b>      | <b>3</b>     | <b>12</b>    | <b>0</b>  | <b>17</b> |
| Vomiting                                              | 2             | 1            | 9            | 0         | 12        |
| Nausea                                                | 0             | 1            | 3            | 0         | 4         |
| Abdominal discomfort                                  | 0             | 1            | 0            | 0         | 1         |
| <b>Nervous system disorders</b>                       | <b>0</b>      | <b>4</b>     | <b>9</b>     | <b>0</b>  | <b>13</b> |
| Dizziness                                             | 0             | 3            | 4            | 0         | 7         |
| Headache                                              | 0             | 1            | 3            | 0         | 4         |

表三 疑似使用 fluoroquinolones 治療結核病發生不良反應之通報症狀分析 (續)

| 不良反應症狀之器官系統分類<br>(SOC/PT)                                   | Ciprofloxacin | Levofloxacin | Moxifloxacin | Ofloxacin | 總計        |
|-------------------------------------------------------------|---------------|--------------|--------------|-----------|-----------|
| Seizure                                                     | 0             | 0            | 1            | 0         | 1         |
| Altered state of consciousness                              | 0             | 0            | 1            | 0         | 1         |
| <b>Investigations</b>                                       | <b>1</b>      | <b>3</b>     | <b>8</b>     | <b>0</b>  | <b>12</b> |
| Hepatic enzyme increased                                    | 0             | 2            | 5            | 0         | 7         |
| Blood bilirubin increased                                   | 0             | 0            | 2            | 0         | 2         |
| Liver function test increased                               | 0             | 1            | 0            | 0         | 1         |
| Platelet count decreased                                    | 1             | 0            | 0            | 0         | 1         |
| Liver function test abnormal                                | 0             | 0            | 1            | 0         | 1         |
| <b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>      | <b>0</b>      | <b>4</b>     | <b>7</b>     | <b>0</b>  | <b>11</b> |
| Arthralgia                                                  | 0             | 2            | 2            | 0         | 4         |
| Back pain                                                   | 0             | 2            | 2            | 0         | 4         |
| Bone pain                                                   | 0             | 0            | 2            | 0         | 2         |
| Myalgia                                                     | 0             | 0            | 1            | 0         | 1         |
| <b>General disorders and administration site conditions</b> | <b>0</b>      | <b>2</b>     | <b>8</b>     | <b>0</b>  | <b>10</b> |
| Pyrexia                                                     | 0             | 2            | 4            | 0         | 6         |
| Oedema peripheral                                           | 0             | 0            | 2            | 0         | 2         |
| Discomfort                                                  | 0             | 0            | 1            | 0         | 1         |
| Feeling cold                                                | 0             | 0            | 1            | 0         | 1         |
| <b>Ear and labyrinth disorders</b>                          | <b>0</b>      | <b>4</b>     | <b>6</b>     | <b>0</b>  | <b>10</b> |
| Tinnitus                                                    | 0             | 2            | 2            | 0         | 4         |
| Hypoacusis                                                  | 0             | 2            | 2            | 0         | 4         |
| Deafness                                                    | 0             | 0            | 2            | 0         | 2         |
| <b>Eye disorders</b>                                        | <b>0</b>      | <b>6</b>     | <b>3</b>     | <b>0</b>  | <b>11</b> |
| Diplopia                                                    | 0             | 2            | 2            | 0         | 4         |
| Vision blurred                                              | 0             | 2            | 1            | 0         | 3         |
| Ocular hyperaemia                                           | 0             | 1            | 0            | 0         | 1         |
| Eye oedema                                                  | 0             | 1            | 0            | 0         | 1         |
| <b>Blood and lymphatic system disorders</b>                 | <b>0</b>      | <b>5</b>     | <b>4</b>     | <b>0</b>  | <b>9</b>  |

表三 疑似使用 fluoroquinolones 治療結核病發生不良反應之通報症狀分析 (續)

| 不良反應症狀之器官系統分類<br>(SOC/PT)                              | Ciprofloxacin | Levofloxacin | Moxifloxacin | Ofloxacin | 總計         |
|--------------------------------------------------------|---------------|--------------|--------------|-----------|------------|
| Anaemia                                                | 0             | 2            | 2            | 0         | 4          |
| Thrombocytopenia                                       | 0             | 1            | 1            | 0         | 2          |
| Leukopenia                                             | 0             | 1            | 1            | 0         | 2          |
| Pancytopenia                                           | 0             | 1            | 0            | 0         | 1          |
| <b>Metabolism and nutrition disorders</b>              | <b>0</b>      | <b>3</b>     | <b>4</b>     | <b>0</b>  | <b>7</b>   |
| Hyperuricaemia                                         | 0             | 2            | 4            | 0         | 6          |
| Decreased appetite                                     | 0             | 1            | 0            | 0         | 1          |
| <b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b> | <b>0</b>      | <b>2</b>     | <b>1</b>     | <b>0</b>  | <b>3</b>   |
| Dyspnoea                                               | 0             | 1            | 1            | 0         | 2          |
| Cough                                                  | 0             | 1            | 0            | 0         | 1          |
| <b>Renal and urinary disorders</b>                     | <b>0</b>      | <b>1</b>     | <b>1</b>     | <b>0</b>  | <b>2</b>   |
| Renal impairment                                       | 0             | 1            | 1            | 0         | 2          |
| <b>Cardiac disorders</b>                               | <b>0</b>      | <b>2</b>     | <b>0</b>     | <b>0</b>  | <b>2</b>   |
| Palpitations                                           | 0             | 2            | 0            | 0         | 2          |
| <b>Vascular disorders</b>                              | <b>0</b>      | <b>0</b>     | <b>2</b>     | <b>0</b>  | <b>2</b>   |
| Vasculitis                                             | 0             | 0            | 1            | 0         | 1          |
| Hypotension                                            | 0             | 0            | 1            | 0         | 1          |
| <b>Immune system disorders</b>                         | <b>0</b>      | <b>0</b>     | <b>2</b>     | <b>0</b>  | <b>2</b>   |
| Drug hypersensitivity                                  | 0             | 0            | 1            | 0         | 1          |
| Anaphylactic shock                                     | 0             | 0            | 1            | 0         | 1          |
| <b>Endocrine disorders</b>                             | <b>0</b>      | <b>0</b>     | <b>1</b>     | <b>0</b>  | <b>1</b>   |
| Hypothyroidism                                         | 0             | 0            | 1            | 0         | 1          |
| <b>Injury, poisoning and procedural complications</b>  | <b>0</b>      | <b>0</b>     | <b>1</b>     | <b>0</b>  | <b>1</b>   |
| Off label use                                          | 0             | 0            | 1            | 0         | 33         |
| <b>總計</b>                                              | <b>9</b>      | <b>70</b>    | <b>117</b>   | <b>1</b>  | <b>197</b> |

單一個案可能有複數通報症狀

## 文獻回顧

近年來國際間陸續針對 fluoroquinolones 發布多項安全性警訊，內容涵蓋肌腱炎與肌腱斷裂、周邊神經病變、血糖異常、神經或精神相關症狀，以及主動脈瘤與主動脈剝離等罕見但致死率高等不良反應<sup>3,4</sup>。上述不良事件多屬低發生率事件。以主動脈瘤與主動脈剝離為例，其發生率一般族群約為每 100,000 人年 9 例，而高危險族群（例如：大於 85 歲）約為每 100,000 人年 300 例<sup>5</sup>，周邊神經病變因病而異，常見病因包含糖尿病、酗酒、HIV 和藥物濫用，一般族群發生率預估介於每 1000 人年 1-61 例<sup>6</sup>；一般族群肌腱撕裂風險的發生率約為每 100,000 人年 4.7-55.2 例<sup>7</sup>。使用 fluoroquinolones 可能增加上述風險之發生率，如多項流行病學研究結果顯示使用 fluoroquinolone 之主動脈瘤或主動脈剝離風險和基線風險相比，增加至約兩倍<sup>3</sup>；周邊神經病變風險隨暴露 fluoroquinolone 的時間增加而上升，將治療期間內 fluoroquinolones 暴露時間設為連續變數進行模型分析，每增加暴露 fluoroquinolones 一天，周邊神經病變風險可能增加約 3%<sup>3</sup>；而暴露於系統性 fluoroquinolones 之累積天數增加，阿基里斯腱斷裂的風險增加（IRR: 1.06, 95% CI: 1.03–1.09）<sup>7</sup>。

以下係針對結核病病人使用 fluoroquinolones 之療效和安全性文獻進行搜尋與整理，納入之研究類型包含隨機對照試驗、統合分析、觀察性研究和案例報告等。

多項臨床隨機對照試驗評估結核病病人使用包含 fluoroquinolones 類藥品之治療組合之療效，亦同時檢視其安全性，例如，REMoxTB 試驗為隨機雙盲安慰劑對照之第三期試驗，評估非複雜性肺結核病人含 moxifloxacin 之治療組合相較於僅使用一線抗結核病用藥標準治療之控制組的療效。在安全性結果部分，顯示使用含 moxifloxacin 之組別相對於控制組，於治療期間和研究追蹤期間發生第三級和第四級不良事件發生率沒有顯著統計差異，特殊關注事件如肌腱病變、癲癇、臨床顯著心毒性、低血糖或高血糖和周邊神經病變，以及在生化、血液毒性或肝臟毒性等，各組間皆無統計顯著差異<sup>8</sup>。

另外，Nunn 等人發表之 STREAM 試驗，為第三期非劣性隨機對照試驗，納入 383 名對 fluoroquinolone 與 aminoglycoside 具敏感性之 rifampin 抗藥結核病病人。以 2:1 比例分組，比較使用包含高劑量 moxifloxacin 之短期療程（9–11 個月）和 2011 年 WHO 指引之長期療程（20 個月），主要安全性指標為於治療期間或追蹤期間（132 週）發生任何第三級以上不良事件。結果顯示，短期療程第三級以上不良事件發生率和長期療程相近（48.2% vs. 45.4%），然短期療程組較長期療程組出現較多心臟相關疾病，特別是傳導異常（9.9% vs. 5.0%）與 QT 間期延長（11.0% vs. 6.4%）；肝膽系統疾病的發生率亦略高（8.9% vs. 5.7%）；相對而言，長期療程組則有較高比例

的代謝性異常，尤其以低血鉀最為明顯 ( 1.1% vs. 7.1% )。至於耳部疾病以及呼吸系統疾病，兩組之間則未觀察到顯著差異<sup>9</sup>。

Nyang' wa 等人發表之 TB-PRACTECAL 試驗為開放多中心的隨機對照之 2-3 期非劣性試驗，納入 ≥15 歲之 rifampin 抗藥性肺結核患者，評估使用包含 bedaquiline、pretomanid、linezolid 三種治療藥物 ( BPaL )，並再加上 moxifloxacin ( BPaLM ) 或 clofazimine ( BPaLC ) 之 24 週療程，和 9–20 個月之 WHO 指引之抗藥性結核標準治療作比較；於隨機分配後第 72 週、第 108 週以及治療結束的時間點追蹤是否發生嚴重不良事件或任一第三級以上之不良事件；於第 24 週統計各組別 QT 間期延長之發生率，並額外紀錄包含死亡等不良後果。結果顯示和對照組相比，BPaLM 組在調整後治療意向分析中主要不良後果 ( 死亡、治療失敗、中斷、失去追蹤或復發 ) 風險顯著較低 ( risk difference ( RD ) [ percentage points, pp]: -37, 96.6% CI: -53 to -22 )。安全性分析結果顯示，在 72 週追蹤期間與對照組相比，BPaLM 組之第三級以上或嚴重不良事件發生率明顯較低 ( risk difference [pp]: -40, 96.6% CI: -55 to -24)。就不良事件類型而言，BPaLM 組之肝膽系統疾病發生率較低 ( 4% vs. 11% )，且未出現符合 Hy' s law 之藥物性肝損傷；心臟相關不良事件亦較少，特別是 QT 間期延長 ( 1% vs. 14% )，且未出現 QTc >500 ms 導致停藥之情形 ( 0 vs. 6 例 )。此外，周邊神經病變發生率亦低於標準治療組 ( 9% vs. 19% )。上述結果顯示 BPaLM 相較於標準治療更為安全<sup>10</sup>。

Dorman 等人發表之多中心隨機對照之第 3 期非劣性試驗，納入 2343 名新診斷之藥物敏感性肺結核患者，參與者以 1:1:1 的比例隨機分配到對照組 ( 標準治療：前 8 週使用 rifampin、isoniazid、pyrazinamide、ethambutol，後 18 週使用 rifampin 和 isoniazid ; N=768 )、rifapentine 組 ( 前 8 週使用 rifapentine、isoniazid、pyrazinamide、ethambutol，後 9 週使用 rifapentine 和 isoniazid ; N=784 ) 或 rifapentine–moxifloxacin 組 ( 前 8 週使用 rifapentine、isoniazid、pyrazinamide、ethambutol，後 9 週使用 rifapentine、isoniazid 和 moxifloxacin ; N=791 )。試驗的主要安全性評估指標為在治療期間 ( 定義為開始用藥至投予最後一劑之 14 天後 ) 發生第三級以上之不良事件。安全性分析結果顯示，與標準療程相比，rifapentine – moxifloxacin 組在治療期間第三級以上不良事件發生率和對照組相比無顯著差異 ( 18.8% vs. 19.3%, 調整後差值 [pp]: -0.6, 95% CI: -4.3 to 3.2 )，組別間全因死亡率相近 ( 0.4% vs. 0.8% )。就特定不良事件而言，肝功能異常發生率相似，rifapentine–moxifloxacin 組之第三級以上總膽紅素上升之比例略高於對照組 ( 3.3% vs. 1.0% )；rifapentine–moxifloxacin 組另有 3 例 ( 0.4% ) 通報發生第三級以上之心臟不良事件，經評估其中 2 例和使用試驗治療組合相關性為存疑，1 例通報發生心悸伴隨 QT 間期延長，被認為和使用試驗治療組合具有相關性。整體而言，4 個月 rifapentine – moxifloxacin 組合之安全性不劣於 6 個月之標準治療<sup>11</sup>。

Chen 等人 2015 年發表的一篇系統性回顧與統合分析，比較肺結核病人使用 moxifloxacin 併用抗結核標準治療和單獨使用標準治療之療效和安全性，所有研究之標準治療組合均包含 isoniazid、rifampicin、pyrazinamide，另外可能併有 ethambutol，比較額外加上 moxifloxacin 或以 moxifloxacin 取代 ethambutol 之治療組合，治療期間至少 8 週並排除多重抗藥性結核病人。研究共納入 6 項試驗，包含 5 項隨機對照試驗與 1 項前瞻性研究共 2,056 名肺結核病人，統合分析結果顯示，治療組合加上 moxifloxacin 在嚴重不良事件發生率和標準治療無顯著差異 (OR: 0.94, P = 0.862)，各試驗中最常通報之不良事件包含第三級以上毒性、發燒、頭暈、關節不適，多數嚴重不良事件包含死亡結果，評估認為和治療不相關<sup>12</sup>。

Lee 等人於 2016 年發表之系統性文獻回顧與統合分析，納入 11 項隨機對照試驗，共 6,334 名藥物敏感性肺結核病人，比較含 fluoroquinolones 之治療組合和標準第一線抗結核治療組合。次族群分析結果顯示以 fluoroquinolone 取代 isoniazid 並未發生更多不良事件 (OR: 1.16, 95% CI: 0.77-1.76)。含 fluoroquinolones 之治療組合和標準治療組合相比，其肝毒性、藥物疹及發燒、嚴重不良事件皆不具統計顯著差異，但使用含 fluoroquinolones 之治療組合顯著較常發生胃腸道不良事件、暈眩和關節疼痛。而以 fluoroquinolone 取代 ethambutol 時，相較於其他含 fluoroquinolone 治療組合，不良事件發生率顯著較高 (OR: 2.67, 95% CI: 1.97-3.63)<sup>13</sup>。

2020 年一篇發表於 Lancet Respiratory Medicine 之個別病人資料統合分析，整合 35 項研究，納入 9,178 名多重抗藥性結核病 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) 病人，估算造成永久停藥之不良事件之絕對和相對發生頻率，結果顯示 levofloxacin 發生導致永久停藥之不良反應比例為 1.3% (95% CI: 0.3-5.0%)，moxifloxacin 為 2.9% (95% CI: 1.6-5.0%)，注射型二線藥品之永久停藥之不良事件發生率則較高，如 amikacin 發生率為 10.2% (95% CI: 6.3-16.0%)，kanamycin 發生率為 7.5% (95% CI: 4.6-11.9%)，linezolid 發生率為 14.1% (95% CI: 9.9-19.6%)。分析不良事件之類型，levofloxacin 所致永久停藥事件以肌肉骨骼相關症狀為主 (N=9, 64%)，其次為周邊神經病變 (N=2, 14%) 和皮疹 (N=2, 14%)；而 moxifloxacin 最常導致永久停藥之不良事件包含心血管相關事件 (N=5, 21%)，其次為肝毒性 (N=4, 17%)，再來為周邊神經病變 (N=3, 13%) 及胃道腸疾病 (N=3, 13%)<sup>14</sup>。

而在實際臨床使用經驗中，曾接獲使用 fluoroquinolone 治療結核病發生嚴重精神不良反應之案例報告。Behera 等人於 2014 年發表一項個案報告，一名 25 歲男性，過去無躁症、精神病和瞻妄病史及物質濫用史，2007 年個案被診斷為肺結核，使用標準治療痊癒後，2010 年出現腹部結核，使用 isoniazid、rifampicin、pyrazinamide、ethambutol 和 streptomycin 治療，2011 年發現對 isoniazid、rifampicin 產生抗藥性，診斷為 MDR-

TB，使用 ethionamide、ethambutol、levofloxacin、pyrazinamide、pyridoxine、cycloserine 等藥品治療。個案於自殺身亡前一個月出現睡眠減少、焦慮、痤瘡、聽見異常聲音、出現視覺幻覺等精神症狀，因懷疑與 cycloserine 有關，停藥改用 para-aminosalicylic acid (PAS) 並給予抗焦慮及抗精神病藥物治療。個案於住院第 2 天出現語無倫次及妄想，最終於病房內發生嚴重自傷行為，以刀具多處刺傷胸腹部導致死亡。作者認為此為抗結核藥物誘發之精神病所致，其中以 cycloserine 為最可能致病藥物，惟 levofloxacin 和 ethambutol 亦可能誘發精神疾病症狀，無法排除其相關性<sup>15</sup>。

2021 年發表之一項個案報告指出，一名 28 歲女性 MDR-TB 患者，於接受含 levofloxacin、bedaquiline 與 ofloxacin 之多重抗結核治療約 18 天後出現全身性皮膚紅疹、發燒、噁心嘔吐及臉部與頸部腫脹，伴隨呼吸困難等症狀，臨床檢查顯示腎功能異常（尿素與肌酸酐上升）及電解質失衡，診斷為藥物反應合併嗜酸性球及全身症狀（Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS），後續因症狀惡化住院，懷疑和使用 levofloxacin、bedaquiline 或 ofloxacin 相關。經給予類固醇治療後，患者症狀緩解，住院 40 天後出院，後續追蹤未見復發<sup>16</sup>。

另有一名 38 歲男性，患有 MDR-TB，接受含 bedaquiline、moxifloxacin、linezolid、clofazimine 及 cycloserine 之全口服療程後第 6 天，發生嚴重 QT 間期延長，其 QTc 由 410 ms 上升至 688 ms。停用所有抗結核藥物後，QTc 逐漸恢復至正常範圍；後續逐步重新給藥，發現 QT 間期延長僅於重新給予 moxifloxacin 時再次出現（QTc 510 ms）。停用 moxifloxacin 並以 delamanid 替代，患者 QTc 恢復至 432ms<sup>17</sup>。

KP 等人於 2024 年發表之個案系列報告，3 名不同年齡層之 MDR-TB 患者，分別為 10 歲男性、33 歲男性及 63 歲女性，皆接受含 levofloxacin 之全口服療程。結果顯示，多數患者於用藥約 1 至 1.5 個月後出現關節疼痛等症狀，嚴重者影響日常活動能力。停用 levofloxacin 並給予非類固醇消炎止痛藥（NSAIDs）作為支持性治療，發炎指標及尿酸皆在正常範圍內。10 歲與 63 歲個案於再次使用 levofloxacin 後不良反應症狀復發<sup>18</sup>。

比較不同之 fluoroquinolone 之療效和安全性，如 Lee 等人於 2011 年進行一項回溯性研究，納入 171 名接受 levofloxacin 或 moxifloxacin 治療之 MDR-TB 患者，評估兩者之治療成效與安全性。結果顯示 levofloxacin 組（78.9%）與 moxifloxacin 組（83.3%）之治療成功率無顯著差異（ $p=0.42$ ），兩組之不良反應發生率亦相似（ $p=0.44$ ），其中 levofloxacin 相較 moxifloxacin，其肌肉骨骼不良事件發生率較高，但兩組並無統計顯著差異（9.8% vs. 2.1%， $p=0.114$ ）<sup>19</sup>。Jiang 等人於 2013 年評估 MDR-TB 病人使用含 moxifloxacin 或 levofloxacin 之治療組合之回溯性研究，亦觀察到一致的結果，整體治療成功率相近，且不良事件發生率沒有顯著差異<sup>20</sup>。

Koh 等人於 2013 年發表一項隨機對照試驗，納入 182 名對 levofloxacin 與 moxifloxacin 皆具敏感性之 MDR-TB 患者，比較兩者於多重抗結核療程中的療效與安全性。結果顯示，在治療 3 個月後，痰培養轉陰率 levofloxacin 組 ( 88.3% ) 與 moxifloxacin 組 ( 90.5% ) 相比沒有統計顯著差異 ( OR: 0.78, 95% CI: 0.27-2.20 ) ；在安全性分析方面，整體不良反應發生率沒有顯著差異 ( 69.2% vs. 59.7%, P=0.22 ) ，然 levofloxacin 組相對於 moxifloxacin 組，肌肉骨骼不良事件發生率顯著較高 ( 35.9% vs. 14.3%, P=0.002 )<sup>21</sup>。

Kang 等人於 2016 年發表之一項隨機對照試驗，納入 151 名 MDR-TB 患者，比較 levofloxacin 與 moxifloxacin 作為治療藥物之療效與安全性。結果顯示 levofloxacin 和 moxifloxacin 之痊癒率和治療成功率相似；安全性分析結果顯示 levofloxacin 組 ( 79.2% ) 相較於 moxifloxacin 組 ( 63.5% ) 不良事件發生率較高 ( P = 0.03 ) ，特別是 levofloxacin 組 ( 37.7% ) 之肌肉骨骼相關不良事件發生率和 moxifloxacin 組 ( 14.9% ) 相比顯著較高 ( P = 0.001 )<sup>22</sup>。

近年亦有一篇利用美國 FDA 不良反應資料庫進行之失衡分析研究，探討兩種 fluoroquinolones 用於具藥物敏感性結核病治療組合：HREL ( isoniazid、rifampicin、ethambutol、levofloxacin ) 和 HREM ( isoniazid、rifampicin、ethambutol、moxifloxacin ) 之安全性差異。此研究共納入 451 件 HREL 相關不良事件與 338 件 HREM 相關不良事件，結果顯示 HREL 和未暴露之族群相比，在免疫重建發炎症候群 ( immune reconstitution inflammatory syndrome-associated tuberculosis, IRIS-TB ) ( reporting odds ratio, : 2484.44, 95% CI: 1600.57–3856.40 ) 及藥物性肝損傷 ( ROR:39.48, 95% CI: 28.38–54.91 ) 具顯著之通報失衡情形，特別是女性和 <60 歲之病人族群。另一方面，HREM 則在嗜酸性球增多 ( ROR: 48.27，95% CI: 27.94-83.39 ) 及藥物反應合併嗜酸性球及全身症狀 ( DRESS ) ( ROR: 79.88, 95% CI: 58.50-109.07 ) 、周邊神經病變，以及嚴重肝膽事件呈現顯著之通報失衡<sup>23</sup>。

另外，針對國際警訊所提及之風險，涵蓋肌肉骨骼 ( 肌腱炎、肌腱斷裂 ) 、神經系統 ( 周邊神經病變 ) 、內分泌 ( 血糖異常 ) 及心血管 ( 主動脈瘤與主動脈剝離 ) 等。依據現有結核病相關研究顯示，fluoroquinolones 常見不良反應以腸胃道症狀及肌肉骨骼事件為主，其中部分研究指出 levofloxacin 之肌肉骨骼毒性可能高於 moxifloxacin。在心血管方面，moxifloxacin 導致 QT 間期延長之風險高於 levofloxacin，且與 bedaquiline 或 clofazimine 併用時風險增加<sup>9,24</sup>。然而，美國 FDA 所警示之主動脈相關事件，尚未於結核病患者使用 fluoroquinolones 之研究中發現。整體而言，國際間警訊提及 fluoroquinolones 之嚴重但罕見不良反應在現有結核病人族群證據尚不充分，臨床上需審慎監測與評估。

## 國內仿單暨指引檢視

有關國際間警訊所提及之肌腱炎與肌腱斷裂、潛在不可逆之周邊神經病變、精神相關不良反應，以及主動脈瘤與主動脈剝離等風險，我國 levofloxacin 與 moxifloxacin 中文仿單已於「警語及注意事項」刊載相關安全性資訊。仿單建議過去使用 quinolone 或 fluoroquinolone 類藥品曾發生嚴重不良反應者，應避免再次使用；若出現肌腱疼痛、腫脹、神經病變症狀、精神或中樞神經系統症狀，應立即停藥並接受適當處置；具主動脈瘤病史、相關家族史或高風險因子者，應審慎評估效益與風險後使用。

依據我國結核病治療指引第七版，fluoroquinolones 可用於對第一線藥物具抗藥性、出現副作用或治療無效之結核病人。臨床上需注意其可能的不良反應包含腸胃不適、全身倦怠、頭痛、頭暈，失眠、過敏性反應、皮膚炎、皮膚搔癢、光敏感等；罕見不良反應則包含肌腱斷裂、關節痛、心律不整、低血糖症、主動脈剝離、主動脈瘤。此外，fluoroquinolones 類藥物可能造成嚴重藥物性肝炎，因此治療過程中需持續追蹤肝功能，指引建議結核病人在治療前以及開始治療後的第 2、4、8 週安排相關血液和生化檢查，並建議 AST/ALT 超過正常上限的三倍，或無肝炎症狀但 AST/ALT 超過正常上限的五倍時，須直接停用造成不良反應之藥品，否則建議停止所有抗結核藥物，俟不良反應消失或減緩後，以逐一嘗試用藥方式 (rechallenge) 找出導致此不良反應之藥物，此後不再使用該藥物；若肝功能未恢復正常或未下降至正常上限的三倍以下時，建議每週追蹤 1-2 次肝功能。

## 討論與結論

Fluoroquinolones 因具良好抗菌活性，已成為結核病第二線治療中的首選藥物，廣泛應用於對第一線抗結核藥物產生抗藥性或不耐受之病人，其治療通常需連續使用 levofloxacin 或 moxifloxacin 數月以上，使其藥物暴露時間明顯長於一般急性感染中之短期使用者。近年來，國際間陸續發布多項與 fluoroquinolones 相關之安全性警示，涵蓋肌腱炎與肌腱斷裂、周邊神經病變、血糖異常、神經或精神相關症狀，主動脈瘤與主動脈剝離等罕見但嚴重之不良反應；然現有相關證據多集中於因急性感染而短期使用 fluoroquinolones 之族群，其結果是否可直接外推至需長期用藥之結核病患者，仍有待進一步評估。

綜合結核病使用 fluoroquinolones 相關之臨床試驗、個別病人資料統合分析，以及藥品不良反應通報分析結果顯示，相較於其他第二線抗結核藥物，fluoroquinolones 導致永久停藥之嚴重不良反應發生率整體偏低，不同 fluoroquinolones 之不良反應表現型態亦可能存在差異。另外，由於多項隨機臨床試驗並非以安全性作為主要研究終點，可能不易於臨床試驗或在有限樣本和追蹤時間中觀察到病人使用 fluoroquinolones 發生罕見但嚴重不良反應。

依據我國不良反應通報系統，因結核病使用 fluoroquinolones 的病人之藥品不良反應通報資料，並未觀察到如近年國際間所關注之主動脈瘤或主動脈剝離等國際警訊的重大不良事件。考量結核病治療之長期性，以及臨床通報可能存在低通報 ( under-reporting ) 之情形，仍可能低估實際發生之不良反應案件數。

近年來關於 fluoroquinolones 之安全性議題，逐步影響各國之風險管理策略。美國 FDA 於 2008 年於 fluoroquinolones 類藥品仿單加註黑框警語，隨後陸續將周邊神經病變、神經精神不良反應、以及長期失能納入仿單與用藥指引中；2016 年限縮 fluoroquinolones 適應症，若有其他可替代治療選項，fluoroquinolones 不應作為急性鼻竇炎、慢性支氣管炎急性惡化與單純性泌尿道感染之第一線用藥。2018 年，FDA 發布有關主動脈瘤與主動脈剝離之安全性警訊，要求仿單載明相關警示內容及高風險族群之用藥建議。歐盟 EMA 另於 2018 年起陸續針對全身性作用劑型之 fluoroquinolone 導致嚴重、失能及潛在性永久性不良反應，涉及肌肉、肌腱或關節和神經系統，決議限縮 fluoroquinolone 類藥品之適應症；英國、瑞士、澳洲亦透過增修含 fluoroquinolone 類成分藥品仿單之警語和/或限縮適應症、修訂治療指引以提醒相關風險。我國衛生福利部食品藥物管理署已透過仿單警示加註、藥品安全資訊風險溝通及臨床效益與風險再評估，持續強化 fluoroquinolones 之用藥風險管理。

考量結核病治療多需長期用藥，建議臨床使用 fluoroquinolones 時，應依病人共病狀況與潛在風險因子，加強相關安全性監測。醫療人員與廠商一旦發現有嚴重藥物不良反應發生，應依通報辦法規定，在法定時限內通報至全國藥物不良反應。食品藥物管理署與全國藥物不良反應通報中心將持續監測所有藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，以維護國人用藥安全。

◎ 參考資料：

1. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis Module 4: Treatment Drug-Resistant Tuberculosis Treatment 2022 Update. Geneva; 2022.
2. World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. 2008.
3. U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients. December 21, 2018.
4. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. August 3, 2018.
5. Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, et al. Population-Based Study of Incidence of Acute Abdominal Aortic Aneurysms With Projected Impact of Screening Strategy. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(8):e001926.
6. Morales D, Pacurariu A, Slattery J, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):827-833.
7. Morales DR, Slattery J, Pacurariu A, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Relative and Absolute Risk of Tendon Rupture with Fluoroquinolone and Concomitant Fluoroquinolone/Corticosteroid Therapy: Population-Based Nested Case-Control Study. *Clin Drug Investig.* 2019;39(2):205-213.
8. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1577-1587.
9. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1201-1213.
10. Nyang' wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022;387(25):2331-2343.
11. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova E V, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1705-1718.
12. Chen Z, Liang JQ, Wang JH, Feng SS, Zhang GY. Moxifloxacin plus standard first-line therapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: A meta-analysis. *Tuberculosis (Edinb).* 2015;95(4):490-496.
13. Lee HW, Lee JK, Kim E, Yim JJ, Lee CH. The Effectiveness and Safety of Fluoroquinolone-Containing Regimen as a First-Line Treatment for Drug-Sensitive Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159827.
14. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):383-394.
15. Behera C, Krishna K, Singh HR. Antitubercular drug-induced violent suicide of a hospitalised patient. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
16. Bedaquiline/levofloxacin/ofloxacin. *Reactions Weekly.* 2021;1864(1):71-71.
17. Yadav S. Grade III Severe QT Prolongation in an Indian Male on All-Oral Longer Regimen for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: World's First Case. *Cureus.* 2022;14(11):e31819.
18. Kp S, Mandadi M. Levofloxacin-Induced Arthralgia in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients: A Case Series Spanning Three Age Groups. *Cureus.* 2024;16(7):e64955.
19. Lee J, Lee CH, Kim DK, et al. Retrospective comparison of levofloxacin and moxifloxacin on multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes. *Korean J Intern Med.* 2011;26(2):153-159.

20. Jiang RH, Xu HB, Li L. Comparative roles of moxifloxacin and levofloxacin in the treatment of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(1):36-41.
21. Koh WJ, Lee SH, Kang YA, et al. Comparison of Levofloxacin versus Moxifloxacin for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(7):858-864.
22. Kang YA, Shim TS, Koh WJ, et al. Choice between Levofloxacin and Moxifloxacin and Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(3):364-370.
23. He Y, Liang L, Wei S. Comparative safety profile of levofloxacin versus moxifloxacin in first-line tuberculosis therapy: a pharmacovigilance study of the FAERS database. *Front Pharmacol*. 2025;16.
24. Lin CJ, Chen JH, Chien ST, et al. Clofazimine and QT prolongation in the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis: Findings of aDSM in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2024;57(5):791-800.