

雪寧菌 靜脈注射劑

Ceticin for IV Injection

Ceftizoxime sodium 是 cephalosporin 類衍生物，是具有 7-aminothiazolyl-methoxyimino 基，而第 3 位沒有取代基的新構造式的 ceftizoxime sodium 注射用製劑。

Ceftizoxime 之抗菌範圍廣及革蘭氏陽性菌及革蘭氏陰性菌範圍，特別對於革蘭氏陽性球菌的肺炎球菌、鏈球菌屬（腸球菌除外），革蘭氏陰性桿菌的 *E. coli*、*Klebsiella* 屬、*Proteus mirabilis*、*Indole (+) Proteus* 屬、*H. influenzae* 有強的抗菌力，尤其是對於多種 cephalosporin 類抗生素呈現抗藥性之 *Citrobacter* 屬、*Enterobacter* 屬、*Serratia* 屬及包括 *Bacteroides* 屬在內之厭氧菌等也有優異的抗菌力。其作用是殺菌的。另外，對於各種細菌產生的 β -lactamase 安定，而對產生 β -lactamase 之菌種也有強的抗菌力。注射後，迅速達到高的血中濃度，也以高濃度滲透到咯痰、胆汁、腦脊髓液中，在體內幾不被代謝，而以高濃度排泄至尿中。

【藥效藥理】依文獻記載

1. 抗菌作用

- (1) 抗菌範圍廣及革蘭氏陽性菌、革蘭氏陰性菌範圍，特別對於革蘭氏陽性球菌的肺炎球菌、鏈球菌屬（腸球菌除外），革蘭氏陰性桿菌的 *E. coli*、*klebsiella* 屬、*proteus mirabilis*、*indole (+) proteus* 屬、*H. influenzae* 等有強的抗菌力之外，對於對多種 cephalosporin 類抗生素呈現抗藥性之 *citrobacter* 屬、*enterobacter* 屬、*serratia* 屬及包括 *bacteroides* 屬在內之厭氧菌也有優異的抗菌力，作用形式是殺菌的。¹⁻⁴⁾
- (2) 由於對各種細菌產生的 β -lactamase 安定，所以對 β -lactamase 產生菌也有優異的抗菌力。^{1) 5) 6)}

2. 作用機轉

作用機轉為阻止細菌細胞壁之合成，和青黴素結合蛋白（PBP）之 Ib 有最強的親和性，其次是 Ia，3。另外，革蘭氏陰性菌之外膜通透性良好。⁷⁻⁹⁾

【體內藥物動態】依文獻記載

1. 血中濃度：健康成人靜脈注射 0.5g 和 1g 時，5 分鐘後血中濃度分別是 58.9 μ g/ml 和 114.8 μ g/ml，6 小時後分別是 1.0 μ g/ml 和 2.1 μ g/ml。其血中濃度半衰期為 1.21 小時（0.5g 靜脈注射）和 1.29 小時（1g 靜脈注射）。另外，1g 和 2g 分別以 1 小時及 2 小時點滴靜脈注射時，血中濃度在點滴完畢時刻達到最高值，分別是 57.9 μ g/ml（1g 1 小時），34.6 μ g/ml（1g 2 小時），123.7 μ g/ml（2g 1 小時），79.3 μ g/ml（2g 2 小時）。¹⁰⁾

在腎功能正常的小兒靜脈注射 20mg/kg 和 30mg/kg 時，15 分鐘後血中濃度分別是 61.1 μ g/ml，95.9 μ g/ml，6 小時後分別是 3.3 μ g/ml 和 1.9 μ g/ml。血中濃度半衰期為 1.40 小時（20mg/kg 靜脈注射）、1.06 小時（30mg/kg 靜脈注射）。¹¹⁾

此外，如果腎功能障礙時，血中濃度半衰期會依腎障礙程度而延長，血中濃度會長時間持續。^{12) 13)}

2. 組織滲透性：對患者咯痰、胸水、胆汁、腦脊髓液等體液之滲透性，扁桃組織、膽囊組織、子宮組織、攝護腺組織等組織之滲透性良好。¹⁴⁾⁻²⁰⁾
3. 代謝：在尿中沒有抗菌代謝物。^{21) 22)}

4. 排泄：主要由腎臟排泄，在健康成人靜脈注射後之尿中排泄率良好，為 80~90%（6 小時內），1g 靜脈注射後之尿中濃度為 2660 μ g/ml（0~2 小時），1175 μ g/ml（2~4 小時）。¹⁰⁾
 另外，腎功能正常的小兒靜脈注射 30mg/kg 後之尿中排泄率是 77.5%（6 小時內），尿中濃度是 4834 μ g/ml（0~2 小時），1154 μ g/ml（2~4 小時）。¹¹⁾

【臨床應用】依文獻記載

1. 臨床效果

(1) 成人感染症

1283 例之一般臨床試驗²³⁾（包含靜脈注射、點滴靜脈注射、肌肉注射）成績之概要如下。

另外，在 3 種比較試驗（呼吸系感染症²⁴⁾、尿路感染症²⁵⁾、化膿性腹膜炎²⁶⁾）中，認定 ceftizoxime 之有用性。

疾病別臨床效果（成人感染症）

疾 病 名 稱		有效例/ 病例數	有效率(%)
敗血症、感染性心內膜炎		12/17	70.6
創傷、燒燙傷之繼發性感染		17/23	73.9
呼吸系 感染症	支氣管炎	83/102	81.4
	支氣管擴張症的感染時	23/29	79.3
	慢性呼吸系疾病的繼發性感染	10/20	50.0
	肺炎	142/178	79.8
	肺化膿症 膿胸	17/26	65.4
胆感 染症	胆管炎	6/11	54.5
	胆囊炎	33/40	82.5

疾 病 名 稱		有效例/ 病例數	有效率(%)
腹 膜 炎		44/46	95.7
尿感 染症	腎 盂 腎 炎	166/194	85.6
	膀 胱 炎	198/290	68.3
攝 護 腺 炎		10/10	100
婦感 染 科症	子 宮 附 件 炎	44/50	88.0
	子 宮 內 感 染	34/34	100
	骨 盆 死 腔 炎	9/11	81.8
腦 膜 炎		8/8	—

(2) 小兒感染症

411 例一般臨床試驗¹¹⁾成績之概要如下。

疾病別臨床效果（小兒感染症）

疾 病 名 稱		有效例/ 病例數	有效率(%)
敗血症、感染性心內膜炎		13/25	52.0
呼 吸 系 感	支 氣 管 炎	28/31	90.3
	肺 炎	150/154	97.4

染症	膿	胸	4/8	—
----	---	---	-----	---

疾病名稱	有效例/ 病例數	有效率 (%)
腹膜炎	7/7	—
腎盂腎炎	39/40	97.5
腦膜炎	19/20	95.0

2. 副作用及臨床檢查值的變動

在日本，在開發階段及上市後到 1983 年 12 月為止所收集之 33,540 例中(包含靜脈注射、點滴靜脈注射、肌肉注射)，視為 ceftizoxime 之影響而發生的副作用報告有 419 例，發生率為 1.25%。另外，在臨床檢查值的變動當中，發生率較高的是 S-GOT 值上昇為 1.66%(393/23, 689 例)，S-GPT 值上昇為 1.85%(436/23, 594 例)等。副作用及臨床檢查值的變動內容已被認定是既存的 cephem 類抗生素所共有的。

【非臨床試驗】依文獻記載

1. 急性毒性²⁷⁾ (LD₅₀ mg/ kg)

動物種		小白鼠		大白鼠	
		雄	雌	雄	雌
投與途徑	靜脈內	6,420	5,150	5,860	5,570
	腹腔內	8,930	9,140	9,200	8,130
	皮下	>10,000*	>10,000*	>10,000*	>10,000*
	經口	>10,000*	>10,000*	>10,000*	>10,000*

* 無死亡例

2. 亞急性、慢性毒性²⁷⁾

在對 SD 系大白鼠以高達 1000mg/ kg 的量靜脈投與 4 星期，皮下投與 13~26 星期的試驗，及在 beagle 犬以高達 320mg/ kg 的量肌肉投與 4 星期，以高達 1000mg/ kg 的量靜脈投與 13 星期及高達 320mg/ kg 的量投與 26 星期的試驗結果，兩者除了投與之局部皆有障礙外，沒有其他特別異常的情形。

3. 對生殖的影響^{27) 28)}

在對 SD 系大白鼠之妊娠前及妊娠初期以 100~1000mg/ kg 皮下投與的試驗、胚胎器官形成期投與的試驗、周產期及哺乳期的投與試驗及在 New Zealand White 系兔子之胚胎器官形成期以 32~320mg/ kg 靜脈投與的試驗，未發現任何因藥物所產生的影響。

4. 對腎臟的作用^{27) 29)}

在 New Zealand White 系兔子之靜脈內 1 次投與 1000mg/ kg，以 320mg/ kg 投與 14 天的試驗，認定沒有腎障礙。另外，在以 SD 系大白鼠及 beagle 犬所作之亞急性慢性毒性試驗，也認定對腎臟並沒有影響。

5. 併用利尿劑時的腎毒性³⁰⁾

以 SD 系大白鼠探討 ceftizoxime (500, 1000, 2000, 3000mg/ kg 靜脈投與) 併用利尿劑 furosemide (100mg/ kg 皮下投與) 時之腎障礙的程度，結果 500, 1000, 2000mg/ kg 均未見任何變化，不過，在 3000mg/ kg 投藥組則認為有輕微的腎功能障礙。但是，其障礙程度明顯地比其他 cephalosporin 劑弱。

6. 抗原性³¹⁾

Ceftizoxime 和 cefazolin、cephalothin 及 penicillin G 之免疫學交叉性弱。

【成份】

Each vial contains: Ceftizoxime (sodium) 250 mg (potency)
 Each vial contains: Ceftizoxime (sodium) 500 mg (potency)
 Each vial contains: Ceftizoxime (sodium) 1 gm (potency)
 Each vial contains: Ceftizoxime (sodium) 2 gm (potency)
 賦形劑：無

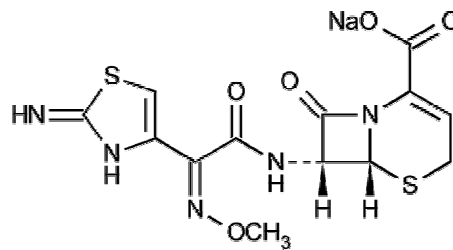
【性 狀】

1. 製劑之性狀：ceftizoxime 為白色~淡黃色之粉末製劑，溶解於注射用水、生理食鹽水、葡萄糖注射液後之 pH 及滲透壓之比如如下。

	單位/ 容量	pH	滲透壓之比*	* 對 0.9%生理食鹽水之比
注 射 用 水	1g/ 20ml	6.0~8.0	約 1	
生 理 食 鹽 水	1g/ 20ml	6.0~8.0	約 2	
生 理 食 鹽 水	1g/ 100ml	6.0~8.0	約 1	
生 理 食 鹽 水	2g/ 100ml	6.0~8.0	約 1	
5W/V%葡萄糖注射液	1g/ 20ml	6.0~8.0	約 2	

Na 含量：Ceftizoxime sodium 1g(力價)中含有 Na 2.61mEq (59.96mg)。

2. 有效成分之理化學性質
 結構式



一般名：Ceftizoxime sodium，略號：CZX

化學名：Sodium(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxy-iminoacetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0.] oct-2-ene-2-carboxylate

分子式：C₁₃H₁₂N₅NaO₅S₂

分子量：405.38

Ceftizoxime sodium 是白色~淡黃色的結晶性粉末，無臭或有極淡之特異味道，極易溶於水，微溶於甲醇 (methanol)，幾不溶於乙醇 (ethanol)、丙酮 (acetone) ethyl acetate、ether、chloroform、n-propanol 或 isopropanol。

【適應症】

葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌及其他具有感受性細菌引起之感染症。

說明

適用於對 ceftizoxime 具有感受性的葡萄球菌屬、鏈球菌屬 (腸球菌除外)、肺炎球菌、Klebsiella 屬、大腸菌、變形菌屬、H. influenzae、Pseudomonas 屬、Acinetobacter 屬、Enterobacter 屬、Serratia 屬、淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌、Bacteroides 屬、Peptococcus 屬、Peptostreptococcus 屬、Clostridium 屬、Corynebacterium diphtheriae、Yersinia 屬、Salmonella 屬、Shigella 屬、Citrobacter 屬、Actinomyces 屬等所引起之下述感染症。

- 敗血症、感染性心內膜炎
- 創傷、燒燙傷之繼發性感染
- 上、下呼吸道感染 (含支氣管炎、支氣管擴張症之感染、肺炎、肺化膿症、膿胸)

- 腹膜炎
- 膽管炎、膽囊炎
- 皮膚及軟組織感染
- 生殖道感染（含子宮附件炎、子宮內感染、骨盆死腔炎）
- 淋病
- 泌尿道感染（含腎盂腎炎、膀胱炎、攝護腺炎、尿道炎）
- 腦膜炎
- 骨、關節感染
- 免疫能力低下患者的感染之預防（含糖尿病及白血病等患者）

【用法用量】

本藥限由醫師使用。

通常，成人 1 天 0.5~2g（力價），小兒 1 天 40~80mg（力價）/ kg，分 2~4 次靜脈注射。此外，可依年齡、症狀適宜增減。重症、難治性感染時，成人可以增量至 1 天 4g（力價），小兒可以增量至 1 天 120mg（力價）/ kg。

靜脈注射時，須用注射用水、生理食鹽水或葡萄糖注射液溶解，緩慢注射。

另外，亦可加入糖質、電解質、胺基酸等製劑之輸注液內，以 30 分鐘~2 小時的時間，點滴注入靜脈內。

【注意事項】

1. 一般注意事項

為預測休克等的反應，要進行詳細的問診。此外，最好在用藥前做皮膚反應試驗。

2. 下列患者不要投與

有過因 ceftizoxime sodium 而引起休克既往歷之患者。

3. 下列患者要慎重投與

(1) 對 penicillin 類或 cephem 類藥物有過敏既往歷之患者。

(2) 本人、父母或兄弟姊妹間有易發支氣管氣喘、發疹、蕁麻疹等過敏體質之患者。

(3) 有重度腎障礙的患者

此時，因血中濃度持續較久，所以須依腎障礙之程度而減少投與量，將投與間隔延長。

(4) 對不能正常進食或非經口攝取營養的患者、高齡者、全身狀態不良患者。（因可能會出現維他命 K 缺乏症狀，所以要嚴密觀察）。

4. 副作用

(1) 休克：罕有休克症狀發生，但要嚴密觀察，當出現不適感、口內異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、出汗等的症狀時，須中止投與。

(2) 過敏症：當出現發疹、蕁麻疹、紅斑、搔癢、發燒、淋巴腺腫脹、麻痺等過敏症狀時，須中止投與、採取適當的處置。

(3) 血液：偶有顆粒性白血球減少、嗜伊紅性白血球增多症，罕有紅血球減少症、溶血性貧血、血小板減少，但發現有上述異常情形時，須中止投與。

(4) 肝臟：偶有 S-GOT、S-GPT、Al-P、bilirubin 值上昇，罕有黃疸。

(5) 腎臟：偶有 BUN 值上昇，肌酸酐值昇高，乏尿、蛋白尿等的腎功能障礙，所以要嚴密觀察尿的改變，如有乏尿、蛋白尿、血尿等尿的異常，和 BUN 值上昇、肌酸酐值上昇等的腎功能障礙時，須採取中止投與等適當處置。

(6) 胃腸：罕有發燒、腹痛、白血球增多、伴有黏液型血便、劇烈腹瀉為主症的嚴重大腸炎，在內視鏡下，可見到形成偽膜斑的偽膜性大腸炎。當出現腹痛、頻繁的腹瀉時，須採取立即中止投與等適當的處置。另外，

偶有腹瀉、罕有噁心、嘔吐等的症狀。

(7) 菌交替症：罕有口內炎、念珠菌症。

(8) 維他命缺乏症：罕有維他命 K 缺乏症狀(低凝血酶原血症、出血傾向等)和維他命 B 群缺乏症狀(舌炎、口內炎、食慾不振、神經炎等)。

(9) 其他：罕有頭痛。

5. 對孕婦的投與

有關懷孕中給藥的安全性尚未確立，所以對孕婦或可能已懷孕的婦女，限於判斷其治療上的有益性超越危險性時，才可投與。

6. 對新生兒、早產兒的投與

對新生兒和早產兒之安全性尚未確立。

7. 對臨床檢查值的影響

(1) 試紙試驗法 (Tes-tape) 除外，用 Benedict 試藥、Fehling 試藥及 Clinitest 做尿糖檢驗時，可能會出現假陽性反應，須加注意。

(2) 進行直接 Coombs 檢驗時，可能會出現陽性反應，須加注意。

8. 應用時的注意事項

(1) 由靜脈內大量投與時，可能會引起血管痛、血栓性靜脈炎，為防止其發生，注射速度須儘可能緩慢。

(2) 溶解後須儘快使用。必須保存時，於室溫保存下，可能會產生沉澱，所以須在 7 小時內使用之，保存在冰箱內時，則須在 48 小時內使用之。此外，此沉澱物係 ceftizoxime (ceftizoxime sodium 之游離酸)。雖然溶解液可能會隨著時間的延長而略微變黃，但不影響使用。

【儲存條件】

25°C 以下儲存。

【包裝】

250mg，500mg，1g，2g (potency) / Vial，100 Vial 以下盒裝。

【主要文獻】

- 1) 渡辺邦友 et al. : Chemotherapy, 28 (S-5), 50 (1980)
- 2) 西野武志 et al. : ibid., 28 (S-5), 58 (1980)
- 3) 上田 泰 et al. : ibid., 28 (S-5), 247 (1980)
- 4) 西田 実 et al. : ibid., 28 (S-5), 83 (1980)
- 5) 三橋 進 et al. : ibid., 28 (S-5), 1 (1980)
- 6) 横田 健 et al. : ibid., 28 (S-5), 38 (1980)
- 7) 高乘 仁 et al. : ibid., 28 (6), 848 (1980)
- 8) 横田 健 et al. : ibid., 28 (S-5), 44 (1980)
- 9) Takata N. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 19 (3), 397 (1981)
- 10) 斎藤 篤 et al. : 第 26 次日本化學療法學會 東日本支部總會 新藥 Symposium(東京 1979)
- 11) Jap. J. Antibiotics, 35 (1), (1982) Ceftizoxime 特集之統計。
- 12) 山作房之輔 et al. : Chemotherapy, 28 (S-5), 338 (1980)
- 13) 小川昭正 et al. : Jap. J. Antibiotics, 35 (1), 152 (1982)
- 14) 沢江義郎 et al. : Chemotherapy, 28 (S-5), 405 (1980)
- 15) 高本正祇 et al. : ibid., 28 (S-5), 394 (1980)
- 16) 中富昌夫 et al. : ibid., 28 (S-5), 425 (1980)
- 17) 谷村 弘 et al. : ibid., 28 (S-5), 518 (1980)
- 18) 荒木博孝 et al. : 泌尿器科紀要, 27 (2), 149 (1981)
- 19) 木村龍太郎 et al. : Chemotherapy, 28 (S-5), 888 (1980)
- 20) 波多野努 et al. : Jap. J. Antibiotics 34 (12), 1571 (1981)

- 21) 中島光好 et al. : J. Clinical Pharmacology 21 (10) , 388 (1981)
- 22) 坂本 博 et al. : 藤沢藥品中央研究所報告 (CLR 840031)
- 23) Chemotherapy, 28 (S-5) , 1980 Ceftrizoxime 論文特集號為中心所作之統計
- 24) 塩田憲三 et al. : Chemotherapy, 29 (9) , 994 (1981)
- 25) 守殿貞夫 et al. : ibid., 29 (7) , 759 (1981)
- 26) 谷村 弘 et al. : ibid., 29 (6) , 698 (1981)
- 27) 福原幸輝 et al. : Arzneim-Forsch., (Drug Research) 30 (II) , 1669 (1980)
- 28) 福原幸輝 et al. : Jap. J. Antibiotics 34 (4) , 466 (1981)
- 29) 福原幸輝 et al. : 藤沢藥品中央研究所報告 (CLR 840032)
- 30) 福原幸輝 et al. : 藤沢藥品中央研究所報告 (CLR 840033) (CLR 840034)
- 31) 野々山重男 et al. : Chemotherapy, 28 (S-5) , 119 (1980)

委託製造者：

新瑞生物科技股份有限公司
台南市中西區民權路二段 158 號 2 樓

製造廠：

瑞士藥廠股份有限公司新市廠
台南市新市區中山路 182 號