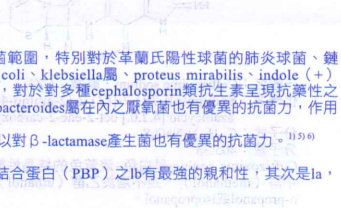


雪寧菌 靜脈注射劑

Ceftizoxime 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（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，也以高濃度滲透到唾液、胆汁、腦脊液，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（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，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。³⁾³⁾
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lb有最強的親和性；其次是la。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 μg/ml和114.8 μg/ml，6小時後分別是1.0 μg/ml和2.1 μg/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 μg/ml (1g 1小時)，34.6 μg/ml (1g 2小時)，123.7 μg/ml (2g 1小時)，79.3 μg/ml (2g 2小時)。¹⁰⁾
2. 組織滲透性：對患者唾液、胸水、胆汁、腦脊液等體液之滲透性，扁桃體、膽囊、子宮、攝護腺、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 μg/ml (0-2小時)，1175 μg/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 μg/ml (0-2小時)，1154 μg/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	
	膽管炎	6/11	54.5
膽囊炎	33/40	82.5	

疾病名稱	有效例/病例數	有效率 (%)	
腹膜炎	44/46	95.7	
尿路感染症	腎盂腎炎	166/194	85.6
	膀胱炎	198/290	68.3
	攝護腺炎	10/10	100
婦科感染症	子宮附件炎	44/50	88.0
	子宮內感染	34/34	100
	骨盆腔炎	9/11	81.8
腦膜炎	8/8	100	

- (2) 小兒感染症
411例一般臨床試驗¹⁰⁾ 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	
呼吸系感染症	支氣管炎	28/31	90.3
	肺炎	150/154	97.4
	膿胸	4/8	-

疾病名稱	有效例/病例數	有效率 (%)
腹膜炎	7/7	100
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值上升為1.66% (393/23,689例)，S-GPT值上升為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
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的劑量靜脈投與4星期，皮下投與13-26星期的試驗，及在beagle犬以高達320mg/kg的劑量肌肉投與4星期，以高達1000mg/kg的劑量靜脈投與13星期及高達320mg/kg的劑量投與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。²⁸⁾²⁹⁾
3. 對生殖的影響
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系免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。²⁸⁾²⁹⁾
4. 對腎臟的作用²⁷⁾²⁸⁾
在New Zealand White系免子之靜脈內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。²⁸⁾²⁹⁾
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投與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及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及滲透壓之如下。

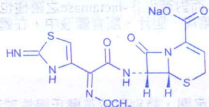
	單位/容量	pH	滲透壓之比*
注射用水	1g/20ml	6.0-8.0	約1
生理食鹽水	1g/20ml	6.0-8.0	約2
生理食鹽水	1g/100ml	6.0-8.0	約1
生理食鹽水	2g/100ml	6.0-8.0	約1
5W/V%葡萄糖注射液	1g/20ml	6.0-8.0	約2

*對0.9%生理食鹽水之比

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

2.有效成分之理化化學性質

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：C₁₉H₁₈N₄NaO₅S₂

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
- 胆管炎、胆囊炎
- 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
- 免疫功能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而引起休克既往症之患者。

3.下列患者要慎重投與

(1)對penicillin類或cephem類藥物有過敏既往症之患者。

(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、便秘、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、瘙癢、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、ALP、bilirubin值上昇，罕有黃疸。

(5)腎臟：偶有BUN值上昇，肌酸酐值昇高、乏力、蛋白尿等的腎功能障礙，所以要嚴密觀察尿的改變，如有乏力、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、劇烈腹痛為主症的重度大腸炎，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、罕有嘔心、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(低凝血清原血症、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變變黃，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 美 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)高本正祐 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 Ceftizoxime論文特集號為中心所作之統計。
- 24)塩田憲二 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. : Arzneimittel-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)野ヶ山重男 et al. : Chemotherapy, 28 (S-5), 119 (1980)

委託者：新瑞生物科技股份有限公司
地址：台南市新市區中山路182號
製造廠：瑞士藥廠股份有限公司新市廠
地址：台南市新市區中山路182號