

化学療法剤の投与方法に関する実験的解析. 13

マウス実験的緑膿菌感染症に対する Dibekacin (DKB) の投与方法と治療効果について

折笠義則・宮内慶之輔・吉田 隆・数野勇造

明治製菓中央研究所

鬼海 庄 一 郎

明治製菓薬品開発研究所

尾花 芳 樹・西野 武 志

京都薬科大学微生物学教室

(昭和 55 年 3 月 17 日受付)

マウス実験的緑膿菌感染症に対する Dibekacin の静脈内投与による治療効果を筋肉内投与のそれと比較検討したところ、次の成績を得た。

ICR 系マウスを用いた実験的緑膿菌感染症に対する Dibekacin の治療効果は、各投与時期とも、静脈内投与と筋肉内投与の間に有意差を認めなかった。一方、Sulbenicillin においては、菌接種 1 時間後の投与で静脈内投与が筋肉内投与より劣る ED₅₀ 値を示した。また、ddY 系マウスにおける実験でも同様の結果が得られた。

Dibekacin の抗菌作用は、一定濃度以上において短時間で強い殺菌作用を現わすので、薬剤投与後初期の吸収総量がほぼ同じであった静脈内投与方法と筋肉内投与法は同等の治療効果を発現した。

Sulbenicillin の抗菌作用は、時間依存性が強く、静脈内投与と筋肉内投与によって得られる血清中濃度の維持時間の違いが体内感染菌数に影響を及ぼし、これが治療効果の差として現われた。

序 文

化学療法において、使用薬剤の投与方法に関する問題は治療効果を左右する重要な要因の 1 つである。この点 Penicillin G が実用化されて間もなく、H. EAGLE¹⁻⁵⁾ らが行った投与方法に関する実験的解析は高く評価されるべきものである。しかし、その後開発された化学療法剤の投与方法に関する研究報告は少く、本邦においては真下⁶⁾、島田⁷⁾らの報告が認められる。1976 年以降は中沢、西野ら⁸⁻²¹⁾が Sulbenicillin, Gentamicin を始めとする多数の新薬について投与方法に関する実験的解析を行ってきた。

一方、近年における、グラム陰性桿菌による重症感染症の増加に伴い、アミノ配糖体系抗生物質の使用頻度が上昇する傾向にある。その投与方法は筋肉内投与が一般的であるが、強度の出血傾向を示す場合や羸瘦が著しい全身状態の悪化した症例、あるいは筋拘縮症などの要因に対処すべく静脈内投与の必要性が高まりつつある。今回、我々はマウス実験的緑膿菌感染症に対する Dibekacin の静脈内投与による治療効果を筋肉内投与の成績と比較検討したので報告する。

実験材料および方法

1. 使用薬剤

Dibekacin (DKB, 明治製菓株式会社), Sulbenicillin (SBPC, 武田薬品工業株式会社) のいずれも力価の明らかなものを用いた。

2. 使用菌株

臨床分離の *Pseudomonas aeruginosa* E-2 株を用いた。

3. マウス実験的緑膿菌感染症に対する治療効果

1) ICR 系マウスを用いた実験：上記菌株を Heart infusion agar (Difco) に 37°C, 20 時間培養後、生理食塩水に浮遊させ、O. D. = 0.5 (赤色フィルター 66, 平沼産業 EPOB 型光電光度計) に調製した後、生理食塩水で 10⁴ 倍に希釈し、これに 5% Mucin (Difco) 溶液を等量混合して、これを接種菌液とした。この菌液を 1 群 10 匹の ICR-JCL 系マウス (20~22g) の腹腔内に 0.5 ml/mouse 接種し、直後、1 時間後、4 時間後に所定濃度の薬剤を 0.2 ml/mouse, 1 回、大腿部筋肉内 (I. M.) または尾静脈内 (I. V.) に投与した (接種生菌数は各実験毎に表中に示した)。その後、7 日目の生残

率から LITCHFIELD-WILCOXON 法による ED_{50} 値を算出し、有意差検定を行った。

2) ddY 系マウスを用いた実験：上記菌株を 2/3 濃度の Tryptosoya broth (TSB, Nissui) で 37°C, 20 時間培養後、さらに同培地に 10% の割合で接種し、37°C, 1.5 時間振盪培養後 10^4 倍に希釈した後、これに 6% Mucin (Orthana-Kemisk-Fabrik-A/S) 溶液を等量混合して、これを接種菌液とした。この菌液を 1 群 10 匹の ddY-SLC 系 δ マウス (20~21g) の腹腔内に 0.5 ml/mouse 接種して、感染 1 時間後に所定濃度の薬剤を 0.2 ml/mouse, 1 回、大腿部筋肉および尾静脈内に投与した (接種生菌数は各実験毎に表中に示した)。その後、7 日目の生残率から LITCHFIELD-WILCOXON 法による ED_{50} 値を算出し、有意差検定を行った。

4. *In vitro* における抗菌作用

上記菌株を 2/3 濃度の TSB で 37°C, 20 時間培養後、さらに同培地に 10% の割合で接種し、37°C, 1.5 時間振盪培養して対数増殖期に達した菌液を Heart infusion broth (Difco) で希釈し、約 1×10^8 cells/ml に調製後、薬剤を添加し、経時的に生菌数を測定した。

5. マウス腹腔内および血液内生菌数の測定

上記 (3-2) と同様の方法により緑膿菌 (接種生菌数: 4.0×10^8 cells/mouse, 150 LD_{50}) を感染させた ddY-SLC 系マウスに薬剤を菌接種 1 時間後に 1 回投与した後、経時的に 1 群 3 匹のマウスから腹腔内液と血液を採取し、生菌数を測定した。なお、採血は腋下動脈から行い、腹腔内液は採血後、2.5 ml/mouse の生理食塩液を腹腔内に注入し、2~3 回マッサージした後、注入液を

回収することによって採取した。

6. マウス血清中薬剤濃度の測定

上記 (3-2) と同様の方法で緑膿菌 (接種生菌数は各実験毎に図中に示した) を感染させた ddY-SLC 系マウスに薬剤を菌接種 1 時間後に 1 回投与した後、経時的に 1 群 5 匹のマウスの腋下動脈から採血を行い、血清を分離し、薄層カッパ法で測定した。検定菌には、DKB の場合は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を、SBPC では *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用いた。

実験結果

1. マウス実験的緑膿菌感染症に対する治療実験

1) ICR 系マウスを用いた実験

ICR 系マウスを用いた実験的緑膿菌感染症に対する治療効果を Table 1, 2 に示した。

DKB については Table 1 に示すとおりである。I.V. 投与における ED_{50} 値は菌接種直後の場合 0.28 mg/mouse, 1 時間後の場合 0.155 mg/mouse であり、4 時間後の場合 ED_{50} 値は算出不可能であるが、約 0.5 mg/mouse と推定された。1 時間後に投与する方法が最良の治療効果を示し、直後に投与したものとの間に有意差を認めた。一方、I.M. 投与における ED_{50} 値は菌接種直後の場合 0.275 mg/mouse, 1 時間後の場合 0.164 mg/mouse, 4 時間後の場合 0.54 mg/mouse であり、直後と 1 時間後投与との間では有意差が認められないが、1 時間後投与のほうが優れた治療効果を示した。4 時間後投与では治療効果が劣り、直後、1 時間後の投与との間に有意差が認められた。これらの結果から、投与ルートと治療効果 (ED_{50} 値) との関係は、薬剤投与時期が同

Table 1 Protective effect of DKB on *Pseudomonas aeruginosa* E-2 infection in mice (ICR)

Administration route	I. V.			I. M.		
	0 hr.	1 hr.	4 hr.	0 hr.	1 hr.	4 hr.
ED_{50} mg/mouse	0.280 (0.206~ 0.381)	0.155 (0.115~ 0.209)	≈ 0.5	0.275 (0.191~ 0.396)	0.164 (0.101~ 0.267)	0.540 (0.309~ 0.945)

(): 95% Confidence limits

Inoculum size: 4.0×10^8 cells/mouse (180.0 LD_{50})

Table 2 Protective effect of SBPC on *Pseudomonas aeruginosa* E-2 infection in mice (ICR)

Administration route	I. V.			I. M.		
	0 hr.	1 hr.	4 hr.	0 hr.	1 hr.	4 hr.
ED_{50} mg/mouse	56.0 (34.8~ 90.2)	34.0 (23.9~ 48.2)	69.0 (47.3~ 100.7)	40.0 (23.1~ 69.2)	17.0 (10.96~ 26.35)	40.0 (23.1~ 69.2)

(): 95% Confidence limits

Inoculum size: 3.1×10^8 cells/mouse (142.0 LD_{50})

じであれば、両者間に有意差が認められないことが示された。

SBPCについては Table 2 に示すとおりである。I. V. 投与における ED₅₀ 値は菌接種直後の場合 56.0 mg/mouse, 1時間後の場合 34.0 mg/mouse, 4時間後の場合 69.0 mg/mouse であり, 4時間後の投与が最も劣り, 1時間後投与との間に有意差が認められた。直後投与と1時間後投与との間には有意差を認めなかった。一方, I. M. 投与における ED₅₀ 値は菌接種直後の場合 40.0 mg/mouse, 1時間後の場合 17.0 mg/mouse, 4時間後の場合 40.0 mg/mouse であり, 1時間後投与が最も優れ, 直後および4時間後投与との間に有意差が認められた。また投与ルートと治療効果との関係は, 薬剤の投与時期が同じであれば, 菌接種直後と4時間後投与の場合, 両者間に有意差を認めなかったが, 1時間後投与においては両者間に有意差が認められ, I. M. 投与が I. V. 投与よりも優っていた。

2) ddY 系マウスを用いた実験

ddY 系マウスを用いた実験的緑膿菌感染症に対する治療効果を Table 3, 4 に示した。

DKB については Table 3 に示すとおりであり, 菌接種1時間後投与の ED₅₀ 値は I. V. 投与の場合も I. M. 投与の場合も 0.16 mg/mouse であり, 両投与ルート間に有意差を認めなかった。SBPC については Table 4 に示すとおり, ED₅₀ 値は I. V. 投与の場合 15.4 mg/mouse, I. M. 投与の場合は 6.25 mg/mouse であり, 両投与ルート間に有意差を認めた。

2. *In vitro* における抗菌作用

緑膿菌に対する DKB および SBPC の抗菌作用を検討した結果を Fig. 1, 2 に示した。

Table 3 Protective effect of DKB on *Pseudomonas aeruginosa* E-2 infection in mice (ddY)

Administration route	I. V.	I. M.
ED ₅₀ mg/mouse	0.16 (0.11~0.24)	0.16 (0.11~0.22)

() : 95% Confidence limits

Inoculum size : 5.0×10⁸ cells/mouse (147.0 LD₅₀)

Table 4 Protective effect of SBPC on *Pseudomonas aeruginosa* E-2 infection in mice (ddY)

Administration route	I. V.	I. M.
ED ₅₀ mg/mouse	15.4 (9.45~25.10)	6.25 (4.14~9.44)

() : 95% Confidence limits

Inoculum size : 1.2×10⁴ cells/mouse (352.9 LD₅₀)

DKB の場合, Fig. 1 に示すように MIC (1.56 μg/ml) 以上の濃度を作用させることにより, 短時間内で急激な生菌数の減少がみられ, その殺菌作用は作用薬剤濃度に依存していた。一方, SBPC においては Fig. 2 に示すように急激な生菌数の減少は認められず, 殺菌性は緩やかであった。また, その殺菌作用の濃度依存性も著明でなかった。

3. マウス腹腔内および血液内生菌数

緑膿菌で感染を起こさせた ddY 系マウスに各薬剤を I. V. または I. M. 投与した時の腹腔内および血液内生菌数の消長の結果を Fig. 3~8 に示した。なお図中の () 内は感染7日後の生残率 (生残匹数/実験匹数) を

Fig. 1 Bactericidal effect of DKB against *Pseudomonas aeruginosa* E-2

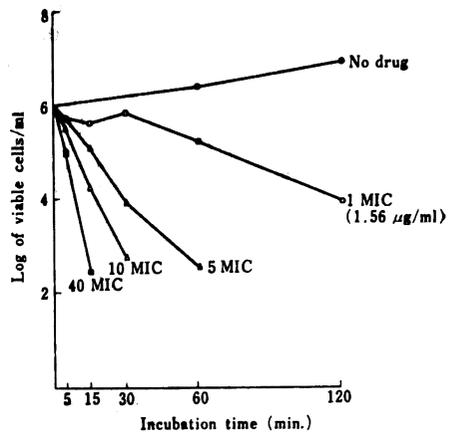


Fig. 2 Bactericidal effect of SBPC against *Pseudomonas aeruginosa* E-2

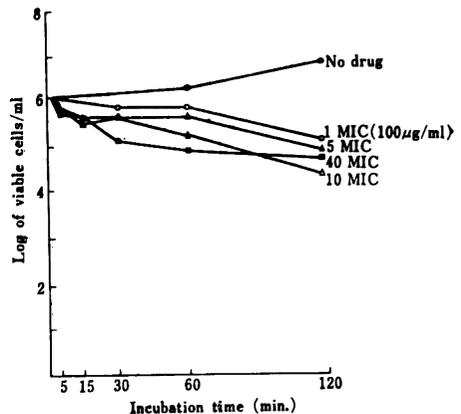


Fig. 3 Bactericidal activity of DKB after I. V. and I. M. administration to mice infected with *Pseudomonas aeruginosa* E-2
—0.13 mg/mouse—

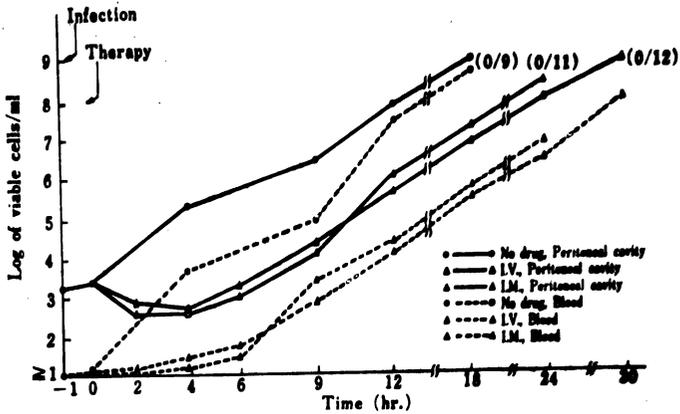


Fig. 4 Bactericidal activity of DKB after I. V. and I. M. administration to mice infected with *Pseudomonas aeruginosa* E-2
—0.27 mg/mouse—

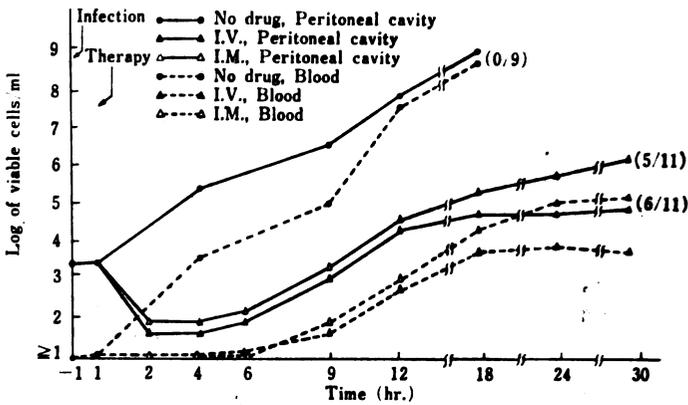


Fig. 5 Bactericidal activity of DKB after I. V. and I. M. administration to mice infected with *Pseudomonas aeruginosa* E-2
—0.55 mg/mouse—

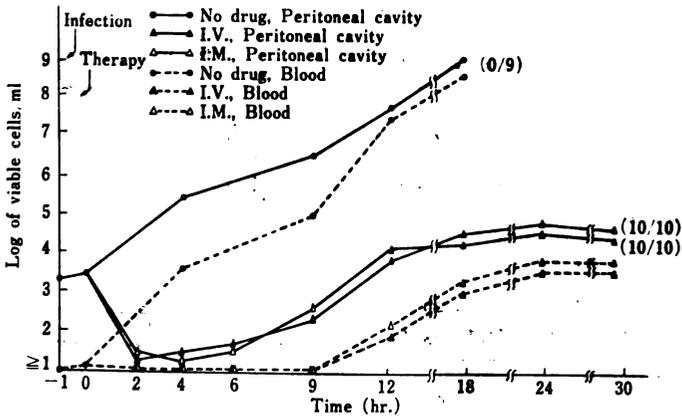


Fig. 6 Bactericidal activity of SBPC after I. V. and I. M. administration to mice infected with *Pseudomonas aeruginosa* E-2
—10.3 mg/mouse—

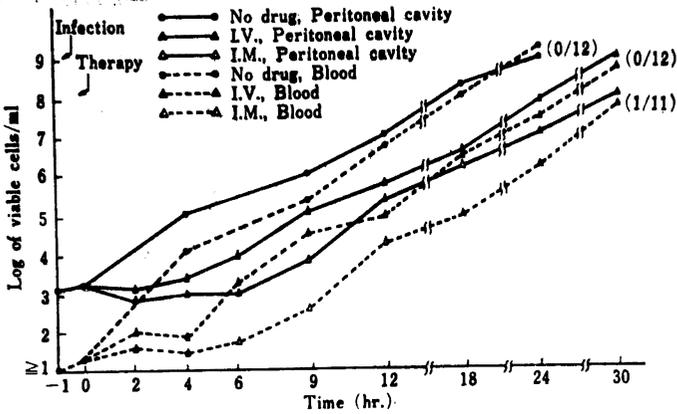


Fig. 7 Bactericidal activity of SBPC after I. V. and I. M. administration to mice infected with *Pseudomonas aeruginosa* E-2
—20.6 mg/mouse—

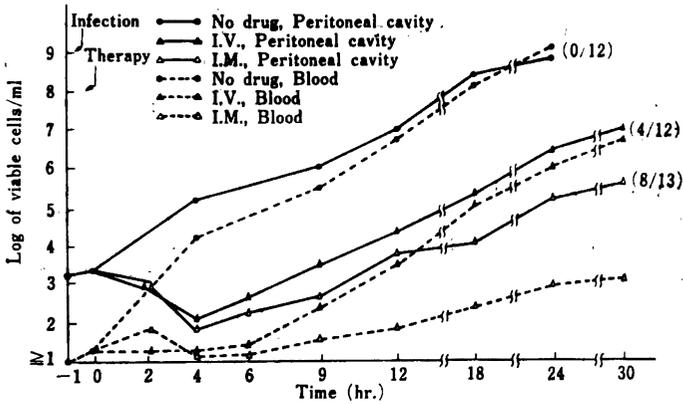
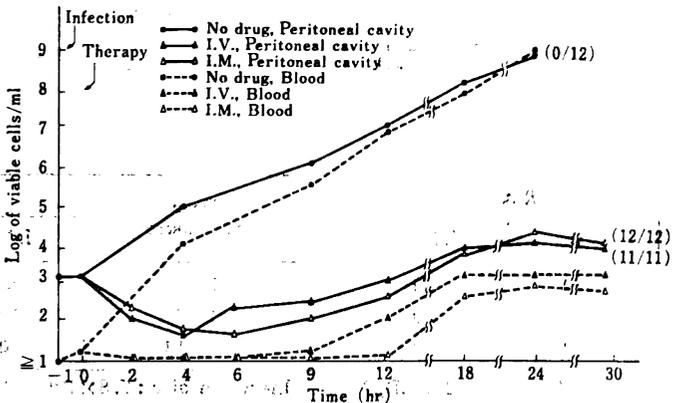


Fig. 8 Bactericidal activity of SBPC after I. V. and I. M. administration to mice infected with *Pseudomonas aeruginosa* E-2
—41.2 mg/mouse—



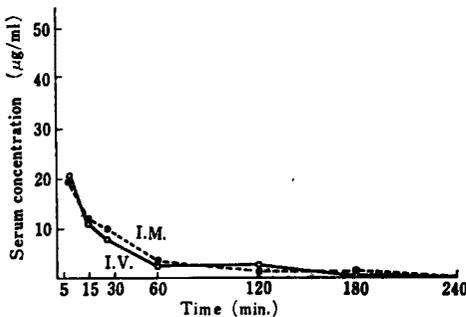
表わしたものである。Fig. 3~5 に示した DKB の各濃度投与群における腹腔内および血液内生菌数の消長については、ともに I. V., I. M. 投与間にほとんど差が認められず、投与濃度に応じた生菌数の減少、増殖抑制が認められた。Fig. 6~8 に示した SBPC の各濃度投与群における腹腔内および血液内生菌数の消長については、ともに、両ルート間に若干の差が認められ、I. V. よりも I. M. のほうが増殖抑制傾向が強かった。とくに 20.6 mg/mouse 投与群 (Fig. 7) では、I. V., I. M. 投与両群間に腹腔内生菌数および血液内生菌数の大きな差が感染早期から認められた。

4. マウス血清中薬剤濃度

緑膿菌を感染させた ddY 系マウスに各薬剤を I. V. または I. M. 投与した時の血清中薬剤濃度の経時的推移を Fig. 9~11 に示した。なお、この時の薬剤投与量と治療効果の関係をみるために同条件下で行った治療実験 (1群 10 匹) の結果を下欄に示した。Fig. 9 は DKB 0.15 mg/mouse を I. V. および I. M. 投与した時の血清中濃度パターンであるが、投与後約 15~60 分の間に若干の相違を認めた。しかし、その後の消失パターンにはほとんど差がなかった。

Fig. 10 は DKB 0.4 mg/mouse を I. V. および I. M. 投与した時の結果であるが、投与後 15~60 分の間に、

Fig. 9 Serum levels of DKB after I. V. and I. M. administration to mice infected with *Pseudomonas aeruginosa* E-2 —0.15 mg/mouse—

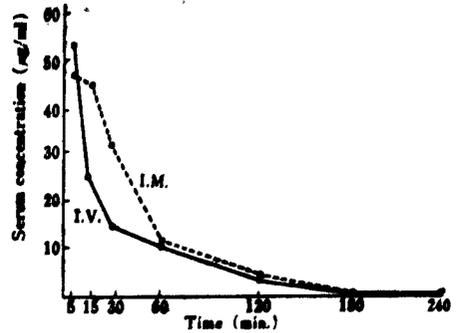


(%)

Dose (mg/mouse)	Route	
	I. V.	I. M.
0.4	100	100
0.2	50	60
0.1	10	10

Inoculum size : 1.3×10^4 cells/mouse (382.4 LD₅₀)

Fig. 10 Serum levels of DKB after I. V. and I. M. administration to mice infected with *Pseudomonas aeruginosa* E-2 —0.4 mg/mouse—

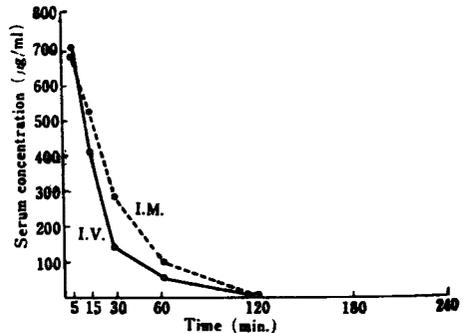


(%)

Dose (mg/mouse)	Route	
	I. V.	I. M.
0.4	100	100
0.2	80	90
0.1	30	20

Inoculum size : 1.3×10^4 cells/mouse (155.9 LD₅₀)

Fig. 11 Serum levels of SBPC after I. V. and I. M. administration to mice infected with *Pseudomonas aeruginosa* E-2 —12.5 mg/mouse—



(%)

Dose (mg/mouse)	Route	
	I. V.	I. M.
50	80	100
12.5	10	40
3.13	0	0

Inoculum size : 7.8×10^4 cells/mouse (229.4 LD₅₀)

一時的にパターンの相違が認められた。Fig. 11 は SBPC 12.5 mg/mouse を I. V. および I. M. 投与した時の結果であり、I. V., I. M. 投与間にパターンの相違が認められた。

総括および考察

投与時期と ED₅₀ 値との関係、投与ルートと ED₅₀ 値との関係を、ICR 系マウスで検討したところ、DKB では各投与ルートともに、菌接種1時間後投与において最も治療効果が良く、また投与ルートが異なっても同じ投与時期であれば有意差が認められなかった。一方、SBPC でも投与時期に関しては、DKB の場合と同様に各投与ルートともに、菌接種1時間後投与が最も優れた治療効果を示したが、I. V. および I. M. 投与による治療効果の間には、有意差が認められた。これら、ICR 系マウスで行った実験を参考に ddY マウスでも同様の検討を行ったところ、ICR 系マウスを用いた場合と同様の成績が得られた。

次に、治療実験の結果を解析するために、2, 3 の検討を行った。

腹腔内および血液内生菌数において、DKB 投与群は投与ルートにかかわらず同じ推移を示し、両投与法の治療効果に有意差のなかったことが裏付けられた。一方、SBPC 投与の腹腔内および血液内生菌数では、両投与法間に感染早期から差が認められ、両投与法の治療効果におよぼす影響が示された。

アミノ配糖体系抗生物質とペニシリン系抗生物質の *in vitro* における抗菌作用型式については、既に西野²¹⁾らの報告があるが、DKB でも同様に、一定濃度以上においては、短時間で強い殺菌作用が認められ、治療に際しては、投薬後、直ちに菌数減少をもたらすものと考えられた。すなわち、DKB の治療効果には、投与後初期の吸収総量が重要といえる。これに対し、SBPC では、反応曲線の傾斜が全ての濃度においてゆるやかであるために、殺菌効果を左右する因子は作用時間と解され、治療にあたっては血清中濃度の維持時間が重要といえる。

DKB の I. V. および I. M. 投与によって得られた血清中濃度を比較すると、一時的にパターンの相違はあるが、MIC レベル (1.56 μh/ml) でみると、維持時間に差が認められなかったため、両投与法で同等の治療効果がえられた事実は維持時間が寄与したものとも考えられる。しかし、アミノ配糖体系抗生物質の場合は、本実験の *in vitro* における抗菌作用や西野²¹⁾らの報告、すなわち頻回投与よりも1回投与のほうが治療効率の良いこと等を考慮すると、DKB の治療効果において、重要な役割を果たしたものは、むしろ短時間内における強い殺菌

作用であったといえる。従って、投与後初期の吸収総量がほぼ同じであれば、その時の高い血中濃度によって強い殺菌効果が、短時間内に、同等に現われるものと考えられ、投与後一定時間以降の吸収パターンの多少の相違は問題にならないものと考えられた。一方、SBPC の場合は、その殺菌作用が時間依存型であるために、I. V. 投与と I. M. 投与によって得られた血清中濃度のパターンの違いが、体内感染菌数に影響を及ぼし、それが治療効果の差として現われたとみることが出来る。そして、これらのことは、緑膿菌感染症に対する治療効果に関し、アミノ配糖体系抗生物質では血清中濃度の高さが、ペニシリン系抗生物質では持続時間が重要因子であるとの中沢^{10,11)}らの報告に一致していた。

文 献

- 1) EAGLE, H. & A. D. MUSSELMAN: The rate of bactericidal action of penicillin *in vitro* as a function of its concentration, and its paradoxically reduced activity at high concentration against certain organisms. *J. Exp. Med.* 88: 99~131, 1948
- 2) EAGLE, H. & A. D. MUSSELMAN: The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. *J. Bact.* 58: 475~490, 1949
- 3) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: The bactericidal action of penicillin *in vivo*. The participation of the host and the slow recovery of surviving organisms. *Ann. Intern. Med.* 33: 544~571, 1950
- 4) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. *Ann. J. Med.* 9: 280~299, 1950
- 5) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & M. LEVY: "Continuous" vs. "discontinuous" therapy with penicillin. The effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *New Engl. J. Med.* 248: 481~488, 1953
- 6) 真下啓明: 抗生剤大量投与の適応と限界。ファルマシア 10: 271~273, 1974
- 7) 島田 馨: Cephalothin 大量療法の適応と限界。最新医学 29: 867~887, 1974
- 8) 岩日朋幸, 中沢昭三: 第 24 回日本化学療法学会総会抄録集: 615, 1976
- 9) 岩日朋幸, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 1. 緑膿菌に対する Sulbencillin の効果。Chemotherapy 26: 337~344, 1978
- 10) 佐藤 清, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 2. 緑膿菌に対する Gentamicin の効果。Chemotherapy 25: 616, 1977
- 11) 三和秀明, 平井芳美, 大槻雅子, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 3. 大腸菌に対する Cephalotin の効果。Chemotherapy 25: 616~617, 1977

- 12) 渡辺泰雄, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 4。緑膿菌に対する T-1220 の効果。Chemotherapy 25: 747~754, 1977
- 13) 皆川治重, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 5。緑膿菌に対する KW-1062 の効果。Chemotherapy 25: 1839~1843, 1977
- 14) 尾花芳樹, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法にかんする実験的解析 6。緑膿菌に対する Ticarcillin の効果。Chemotherapy 25: 2422~2427, 1977
- 15) 戸辺達介, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 7。大腸菌に対する Cefoxitin の効果。Chemotherapy 26(S-1): 100~119, 1978
- 16) 尾花芳樹, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 8。緑膿菌に対する AB-206 の効果。Chemotherapy 26(S-4): 41~47, 1978
- 17) 宇津井幸男, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 9。大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する CS-1170 の効果。Chemotherapy 26(S-5): 57~66, 1978
- 18) 岩日朋幸, 西野武志: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 10。緑膿菌に対する Cefsulodin (SCE-129) の効果。Chemotherapy 27(S-2): 87~100, 1979
- 19) 平井芳美, 西野武志: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 11。大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefamandole の効果。Chemotherapy 27(S-5): 59~69, 1979
- 20) 大槻雅子, 西野武志: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 12。大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefuroxime の効果。Chemotherapy 27(S-6): 83~90, 1979
- 21) 西野武志: 化学療法剤の投与方法に関する基礎的研究。最新医学 32, 8: 1491~1496, 1977

EXPERIMENTAL ANALYSIS OF ADMINISTRATION METHOD OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS. 13

Administration Method and Therapeutic Effect of Dibekacin (DKB) in Experimental Infection of *Pseudomonas aeruginosa* in Mice

YOSHINORI ORIKASA, KEINOSUKE MIYAUCHI, TAKASHI YOSHIDA
and YUZO KAZUNO

Central Research Laboratories of Meiji Seika Kaisha, Ltd.

SHOICHIRO KIKAI

Pharmaceutical Research and Development Laboratories of Meiji Seika Kaisha, Ltd.

YOSHIKI OBANA and TAKESHI NISHINO

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

In experimental infections induced with *Pseudomonas aeruginosa* in mice, the therapeutic effects of dibekacin (DKB) after its intravenous administration (i. v. administration) were compared with those obtained after its intramuscular administration (i. m. administration), with following results.

No significant difference was seen in the therapeutic effects of DKB in experimentally induced infection of *Pseudomonas aeruginosa* between i. v. administration and i. m. administration. On the other hand, ED₅₀ values of Sulbenicillin (SBPC) after i. v. administration were inferior to those after i. m. administration when given one hour after the inoculation of the organisms.

Similar results were obtained in experiments in mice of ddY strain.

Since DKB exhibits powerful antimicrobial activities within a short period once its concentration reaches to a certain level, equal therapeutic effects can be obtained irrespective of administration route such as i. v. route or i. m. route if the total amount absorbed in the early phase after administration is similar.

However, the antimicrobial activities of SBPC show strong time dependency. Therefore, it appears that the difference between i. v. administration and i. m. administration in the duration of time that the serum levels are maintained affects the number of cells infecting the body, which is reflected as the difference in the therapeutic effects observed with this antibiotic.