

BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の眼科領域における検討

葉田野 博・平山 信隆・大木 清
いわき市立常磐病院眼科

BRL25000 は、Amoxicillin (AMPC) と Clavulanic acid (CVA) の配合剤で、CVA の β -lactamase 阻害作用により AMPC の抗菌力を、 β -lactamase 産生菌に対し、発揮させようとするものであるが、眼科領域における検討では、眼病巣より分離した *Staphylococcus* に対し、明らかに AMPC 単独のものより抗菌力が強いことが知られた。しかし、*Enterobacter cloacae* や *Acinetobacter calcoaceticus* に対しては MIC 分布が高く、臨床的にこれらの菌を起炎菌とする感染症には効果を期待できる抗菌力ではなかった。

臨床的に BRL25000 を原則として、1 回 1 錠 (375 mg) を 1 日 3 回投与した。麦粒腫 29 例に対する効果をみると、3 日間の投与で 85.7% の有効率を得た。

また、家兎の実験から涙液内濃度も血清内濃度の 78.2% が投与後 30 分に認められ、これは房水内移行の貧弱さを補うもので、角膜感染症にも常用量で有効であることを示唆した。また 1 例であるが、比較的軽症の角膜感染症に対して、3 日間の投与で有効であった。さらに中等度感染である涙液周囲炎に対しては、8 日間の投与で有効であった。

副作用としては、31 例中 1 例に嘔気が認められたが、他には自覚的に忌むべき症状は認められなかった。

これらの成績からみて、眼科領域における感染症にかなり有用な薬剤と思われた。

BRL25000 は、Clavulanic acid(CVA)と Amoxicillin (AMPC) との合剤で、CVA は英国ビーチャム研究所で開発された β -lactamase 阻害剤である。この CVA は抗菌力が弱いので単独では使用できない。しかし β -lactam 系抗生剤と併用すると、 β -lactamase 産生細菌に対して、CVA の作用により β -lactam 系抗生剤が本来の抗菌力を発揮することができるといわれている¹⁾。

この CVA にもっとも適切な β -lactam 系抗生剤として、血中濃度が CVA と同様のパターンを示し、合剤として投与された時、ほぼ一定の濃度比で血中に存在するものとして、AMPC が選ばれ、その配合比は抗菌力の点で AMPC 2 に対し CVA 1 がもっとも良いとされている¹⁾。

今回、われわれは、この新機軸の配合経口抗生剤である BRL25000 を使用し、眼科領域における基礎的・臨床的検討を行なったので、その成績をここに報告する。

I. 実験方法および成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

昭和 56 年度、当科外来を訪れた眼感染症の患者の眼病巣より分離した菌、すなわち、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis* などのグラム陽性菌と、*Enterobacter cloacae*、*Acinetobacter calcoaceticus* などのグラム陰性桿菌に対する BRL25000 の抗菌力を

AMPC、Cephalexin (CEX) と比較検討した。

測定方法は日本化学療法学会標準法に従い、接種菌量は、 10^8 cells/ml 白金耳を使用した。

その成績は Table 1, 2 のとおりである。

Staphylococcus aureus 27 株に対する BRL25000 の MIC 分布は、0.1~1.56 μ g/ml にあり 0.39 μ g/ml 以下に 63.0% (17 株)、CEX は 74.1% (20 株)、AMPC は 11.1% (3 株) であった。

また、*Staphylococcus epidermidis* 19 株に対する MIC 分布をみると、BRL25000 は 0.39 μ g/ml 以下に 94.7% (18 株)、CEX は 57.9% (11 株)、AMPC は 73.7% (14 株) であった。

次に、*Enterobacter cloacae* 33 株に対する MIC 分布は、BRL25000 は 50 μ g/ml に 100% (33 株)、AMPC では >100 μ g/ml に 100% とすべて耐性を示し、CEX は 100 μ g/ml に 36.4% (12 株) を示し、他の 63.6% (21 株) は 100 μ g/ml 以上の耐性を示した。

また、*Acinetobacter calcoaceticus* 13 株に対する MIC 分布は、BRL25000 では 50 μ g/ml に 100% (13 株)、AMPC は 100 μ g/ml に 100% (13 株) を占め、CEX は 100 μ g/ml に 15.4% (2 株)、他の 84.6% (11 株) は >100 μ g/ml で耐性菌であった。

2. 家兎の血清内、房水内および涙液内濃度

Table 1 (1) Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (27 strains)

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
BRL25000		2	7	8	6	4						
AMPC		2		1	8	4	3	5	3	1		
CEX				20	3	3	1					

(Inoculum size 10^8 cells/ml)Table 1 (2) Sensitivity distribution of *Staphylococcus epidermidis* (19 strains)

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
BRL25000	1	7	5	5	1							
AMPC	2	10	2		1	1	1			1	1	
CEX	4	2	2	3	5		3					

(Inoculum size 10^8 cells/ml)Table 2 (1) Sensitivity distribution of *Enterobacter cloacae* (33 strains)

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	25	50	100	100<
BRL25000	33			
AMPC				33
CEX			12	21

(Inoculum size 10^8 cells/ml)Table 2 (2) Sensitivity distribution of *Acinetobacter calcoaceticus* (13 strains)

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	25	50	100	100<
BRL25000	13			
AMPC			13	
CEX			2	11

(Inoculum size 10^8 cells/ml)

BRL25000 を 3 kg 前後の白色家兎に 50 mg/kg を経口投与し、一定時間ごとに家兎から血液と房水を採取した。なお、家兎からの採取は、1 家兎 1 眼 1 時点とし、1 家兎につき 2 時点にわたり血液と房水を採取した。これらの材料への BRL25000 の移行濃度の測定方法として、AMPC の測定には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とし、また CVA 測定には *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とし、いずれもカップ法により測定した。また血清内濃度の測定には家兎の血清で希釈し、標準曲線を作製した。なお、CVA 測定には、培地に penicillin G を最終濃度 60 $\mu\text{g/ml}$ になるように加えた。

その成績は家兎 2 羽 2 眼の平均値で表わし、Table 3, 4 のとおりである。

CVA の血清内濃度のピークは、投与後 120 分に認められ、3.70 $\mu\text{g/ml}$ を示した。また房水内移行をみると、そのピークはやはり 120 分にあり、0.19 $\mu\text{g/ml}$ を示した。その房血比は 5.1% であった。

また AMPC の血清内濃度をみると、ピークは 60 分にあり 8.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、房水内濃度もやはり 60 分でピークとなり、0.51 $\mu\text{g/ml}$ を示し、その房血比は 6.3% であった。

AMPC と CVA との血清および房水内移行の濃度比をみると Table 5 のとおりで、血清内濃度では AMPC

が CVA より 1.24~3.42 倍まで移行し、房水内濃度は 1.6~6.3 倍まで移行した。

次に涙液内濃度であるが、その測定には、前述の血清内や房水内濃度の測定と異なり、ペーパーディスク法を用いた。使用家兎は、やはり 3 kg 前後の白色家兎を用い、一定時間後に、1 家兎 1 眼 1 時点にて血液と房水を

Table 3 Serum and aqueous humor levels of CVA after oral administration of BRL25000 (50mg/kg) to rabbits

$\mu\text{g/ml}$ min.	Serum	Aqueous humor	Aqueous humor serum ratio
30	1.90	0.05	0.026
60	2.65	0.08	0.030
120	3.70	0.19	0.051
180	0.50	0.11	0.220
240	0.48	0.03	0.062
360	0.19		

Table 4 Serum and aqueous humor levels of AMPC after oral administration of BRL25000 (50mg/kg) to rabbits

$\mu\text{g/ml}$ min.	Serum	Aqueous humor	Aqueous humor serum ratio
30	6.50	0.12	0.018
60	8.00	0.51	0.063
120	4.60	0.32	0.069
180	1.10	0.22	0.244
240	0.90	0.15	0.166
360	0.24	0.07	0.291

採取した。また、涙液採取には、東洋汙紙 No. 6 を直径 6 mm にくりぬき、これを採取時間 1 分前に房水採取眼の結膜嚢内に挿入し、涙液を吸収せしめた。また、血清や房水は、涙液同様にペーパーディスクを用い、薄層ペーパーディスク法を用いた。標準曲線の作製には 0.1M クエン酸緩衝液を用いた。この方法では AMPC の涙液内移行は測定できたが、CVA の涙液内移行は測定不能であった。

AMPC の涙液内濃度および涙血比、涙房比は Table 6 のとおりである。BRL25000 の涙液内移行は投与後 120 分まで認められ、30 分にピークがあり、その移行濃度はピーク時には房水内濃度の 4 倍強で、血清内濃度の 78.2% が移行するが、60 分以降には急激に移行濃度が低下した。

3. 臨床成績

昭和 56 年 1 月から同年 6 月にかけて、眼科外来を訪れた麦粒腫の症例 29 例、角膜感染症 1 例、涙嚢周囲炎 1 例、計 31 例を対象として、BRL25000 を 1 回 1 錠 (375 mg) を 1 日 3 回投与を原則として、臨床例に使用

Table 5 AMPC/CVA ratio of serum and aqueous humor levels

Ratio min.	Serum	Aqueous humor
30	3.42	2.4
60	3.01	6.3
120	1.24	1.6
180	2.20	2.0
240	1.87	5.0
360	1.26	

Table 6 Serum, aqueous humor and tear levels of AMPC after oral administration of BRL25000 (50 mg/kg) to rabbits

$\mu\text{g/ml}$ min.	Serum	Aqueous humor	Tear	Tear-Serum ratio	Tear-Aqueous humor ratio
30	2.30	0.37	1.80	0.782	4.86
60	4.40	0.74	0.24	0.054	0.32
120	3.25	0.24	0.08	0.024	0.33
180	2.30	0.19			
240	1.25	0.12			
300	0.60	0.09			

(paper disc method)

した。

効果判定基準は、麦粒腫や角膜感染症に対しては、投与期間が3日以内で治癒あるいは治癒傾向を示したものを有効、BRL25000の3日間の投与で病状が不変で、4日以上投与、あるいは他剤の併用にて治癒あるいは治癒傾向を示したものをやや有効、BRL25000の3日

間の投与にもかかわらず病状の悪化したものを無効とした。

その成績はTable 7のとおりである。この判定基準によれば、麦粒腫は29例中24例(85.7%)が有効で、やや有効4例、嘔気などの副作用のため中止したものが1例あった。

Table 7 Clinical results of BRL25000 (1)

Case	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Clinical diagnosis	Daily dose (mg × time)	Duration (day)	Effect	Side effect
1	R.K.	29	F	50	Hordeolum	375×3	3	Good	-
2	T.O.	41	F	52	Hordeolum	375×3	3	Good	-
3	H.K.	16	M	45	Hordeolum	375×3	3	Good	-
4	K.M.	26	F	48	Hordeolum	375×3	3	Good	-
5	S.K.	39	F	52	Hordeolum	375×3	3	Fair	-
6	M.S.	60	F	45	Hordeolum	375×3	2	Good	-
7	M.H.	18	F	48	Hordeolum	375×3	3	Good	-
8	K.K.	24	M	56	Hordeolum	375×3	3	Good	-
9	M.H.	26	F	46	Hordeolum	375×3	3	Good	-
10	A.N.	18	F	53	Hordeolum	375×3	2	Good	-
11	Y.O.	25	F	56	Hordeolum	375×3	2	Good	-
12	Y.Y.	15	M	55	Hordeolum	375×4	3	Good	-
13	Y.G.	22	F	43	Hordeolum	375×3	3	Good	-
14	M.O.	26	F	46	Hordeolum	375×3	3	Good	-
15	K.T.	31	F	42	Hordeolum	375×3	1	Uknown	Nausea

Table 7 Clinical results of BRL25000 (2)

Case	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Clinical diagnosis	Daily dose (mg × time)	Duration (day)	Effect	Side effect
16	H.M.	42	M	50	Hordeolum	375×3	3	Good	-
17	T.M.	29	F	43	Hordeolum	375×3	3	Good	-
18	F.K.	44	M	74	Hordeolum	375×3 375×4	3 6	Fair	-
19	N.A.	25	F	46	Hordeolum	375×3	3	Good	-
20	M.H.	19	F	48	Hordeolum	375×3	3	Fair	-
21	N.K.	41	M	56	Hordeolum	375×3	3	Fair	-
22	N.T.	26	F	52	Hordeolum	375×3	3	Good	-
23	K.S.	54	F	43	Hordeolum	375×3	3	Good	-
24	N.O.	17	F	44	Hordeolum	375×3	3	Good	-
25	Y.A.	31	F	48	Hordeolum	375×3	3	Good	-
26	H.M.	34	M	62	Hordeolum	375×3	3	Good	-
27	H.I.	16	M	65	Hordeolum	375×3	3	Good	-
28	N.I.	32	M	64	Hordeolum	375×3	3	Good	-
29	H.S.	26	M	58	Hordeolum	375×3	3	Good	-
30	T.U.	62	M	53	Corneal infection	375×4	3	Good	-
31	H.Y.	67	F	38	Peridacryo- cystitis	375×3	8	Good	-

Table 8 Clinical isolates and disc sensitivity and therapeutic results of BRL25000

Case	Clinical diagnosis	Organisms	Disc sensitivity			Effectiveness
			ABPC	CBPC	CEX	
1	Hordeolum int.	<i>K. pneumoniae</i>	+++	++	+++	Good
2	Hordeolum int.	<i>E. cloacae</i>	++	+++	+	Good
5	Hordeolum int.	<i>K. pneumoniae</i> <i>Acinetobacter</i>	++ +++	+ +++	+++ -	Fair
10	Hordeolum int.	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	+++	Good
12	Hordeolum ext.	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	++ ++	+ ++	+++ +	Good
13	Hordeolum ext.	<i>K. pneumoniae</i>	++	+	+++	Good
22	Hordeolum ext.	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	+++	Good
24	Hordeolum ext.	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	+++	Good
28	Hordeolum ext.	<i>K. pneumoniae</i>	+	-	+++	Good
29	Hordeolum int.	<i>E. cloacae</i>	++	+++	+	Good
30	Corneal infection	<i>K. pneumoniae</i>	++	+	+++	Good
31	Peridacryocystitis	<i>S. pneumoniae</i>	+++	+++	+++	Good

また、虹彩炎を起していない軽度の角膜感染症1例(角膜浸潤)はBRL25000 3日間の投与で治癒し、有効であった。さらに涙嚢周囲炎の1例に対しては本症は比較的重症なる疾患のため、投与期間8日を要したが、有効とみなした。

なお、臨床成績を検討した31例中、起炎菌が分離できた症例は12例であった。その菌種は、*K. pneumoniae*が多く認められた。これらの菌に対する抗生剤の感受性をみると、AMPCやBRL25000に対する感受性をみることはできなかったが、AMPCと同様の抗菌スペクトルを有するABPCや、その他CBPC、CEXについて三濃度ディスク法にて検討した。

ABPCに対する感受性は大部分が(++)以上であった。このことと、BRL25000の臨床的効果からみて、BRL25000のこれらの菌に対する細菌学的効果も良好であると推定された。その成績はTable 8のとおりである。

II. 考察および総括

1. 眼感染症患者の病巣からの分離菌に対する抗菌力
眼科外来を訪れた眼感染症患者の病巣から分離した *Staphylococcus aureus* 27株に対するBRL25000のMIC分布をみると、0.1~1.56 µg/mlにあり、0.39 µg/mlにピークが認められ、このピーク時の0.39 µg/mlを抗菌力の基準とし、抗菌力の強弱をみると、BRL25000は0.39 µg/ml以下に63.0%、AMPCのMIC分布は0.1~25 µg/mlにあり0.39 µg/ml以下に11.1%と少なく、CEXのMIC分布は0.39~3.12 µg/mlで0.39 µg/ml以下に74.1%が集中しており、BRL25000の

抗菌力は、CEXよりやや弱く、AMPCより強く、AMPCとCVAの配合の適切なことを示唆した。

また、*Staphylococcus epidermidis* 19株に対するMIC分布は、BRL25000 ≤0.1~0.78 µg/ml、AMPCは≤0.1~50 µg/ml、CEXは≤0.1~3.12 µg/mlにあり、0.39 µg/mlを抗菌力の基準として、三者の抗生剤の抗菌力を比較すると、0.39 µg/ml以下にBRL25000は94.7%、AMPCは73.7%、CEXは57.9%集中し、BRL25000の抗菌力は他の2剤よりやや強いことを示した。

次に、グラム陰性桿菌の *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter calcoaceticus* であるが、近年これらの菌が急性結膜炎の患者の結膜囊より分離されることが多くなり注目されている。これらの菌に対するMIC分布をみると、BRL25000のMICは両者の菌に対して50 µg/mlに集中しており、AMPCおよびCEXはすべて≥100 µg/mlの耐性を示した。BRL25000が他の2剤の抗生剤より、やや強い抗菌力を有することが知られた。

2. 家兔の血清、房水、涙液内濃度

体重3kg前後の白色成熟家兔にBRL25000を50 mg/kgを経口投与し、その後、血清内、房水内、涙液内のAMPC、CVAの移行濃度を測定した。まず、血清内濃度と房水内濃度であるが、AMPC、CVAともに血清内移行が投与後6時間まで認められ持続の良いことを示唆した。またピークは、投与後60~120分にあり、AMPCは8.0 µg/ml、CVAは3.70 µg/mlを示した。これらの移行濃度は、*Staphylococcus aureus* に対する

る BRL25000 の MIC のピーク値 $0.39 \mu\text{g/ml}$ の、AMPC は約 20 倍、CVA では約 9.4 倍の濃度になり、*Staphylococcus aureus* に対する有効濃度が移行することが知られた。人の血清内濃度も文献をみると¹⁾、1 回 375 mg 投与にて、やはり有効濃度に達するので、これらの血清内濃度は眼瞼などの軟部組織の感染症に対する有効性を示唆するものである。

一方、房水内濃度をみるとピーク時の濃度は、AMPC で $0.51 \mu\text{g/ml}$ 、CVA は $0.19 \mu\text{g/ml}$ で、有効濃度に達せず、房水内移行のみからいえば、角膜、前房、硝子体などの感染症に対しては、1 回投与量を多くする必要があると思われた。

次に涙液内濃度をみると、ペーパーディスク法のため測定感が悪く、CVA の移行濃度は測定できなかったが、AMPC の移行をみると 30 分で $1.8 \mu\text{g/ml}$ とピークとなり、同時点の血清内濃度の 78.2%、房水内濃度の約 4.9 倍と高濃度に移行する。しかし、持続は短かく、120 分では $0.08 \mu\text{g/ml}$ と低下し、それ以後は測定不能で、このパターンは、Bacampicillin と同様で²⁾、PC 系の共通したパターンとも思われる。この涙液内濃度が、投与後 30 分できわめて高濃度に移行することは、角膜や前房における感染症に対して、BRL25000 の房水内移行濃度の低さを補うもので、角膜や前房の感染症に対して常用量で有効であることを示唆するものと思われる。

3. 臨床成績

昭和 56 年度、眼科外来を訪れた麦粒腫 29 例、角膜感染症 (角膜浸潤) 1 例、涙嚢周囲炎 1 例、計 31 例を対象に BRL25000 1 回 1 錠 (375 mg)、1 日 3 回を原則とし、胃の刺激症状防止のために食後に内服するように指示し、投与した。

麦粒腫に対しては、BRL25000 3 日間投与にて、有効 24 例、やや有効 4 例、判定不明 1 例で、有効率は 85.7% (24/28) であった。

また、副作用としては BRL25000 1 錠 (375 mg) 服用したところ、強い嘔気があり、以後の投与を中止した例が 1 例 (case 15) 認められたが、中止後すみやかに軽快した。

臨床検査は全例において行ない得なかった。

これらの成績より、BRL25000 の麦粒腫に対する評価は高く、臨床的に有用なる薬剤であった。また、角膜感染症は虹彩炎の症状を伴わない軽度のものであったが、BRL25000 の涙液内移行濃度の良好なることも関連するのか、有効であった。また、涙嚢周囲炎に対しては、本症は中等度あるいは重篤な感染症で、経口

剤による化学療法では、比較的長時間 (1 週間以上) になるのが普通であるが、BRL25000 の治療期間をみると、8 日間の投与で治癒し、本症に対して有効であった。これは、BRL25000 の人の血清内移行が、BRL25000 375 mg 1 回服用にて、AMPC のピークは 90 分値で、 $5.6 \mu\text{g/ml}$ との報告もあり¹⁾、比較的良好なることから、これらの中等度の眼感染症に対しても有効性があるものと思われた。

III. 結 論

1. 眼病巣より分離した *Staphylococcus aureus* に対する BRL25000 の MIC 分布は、 $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ に 63.0% を占め、その抗菌力は AMPC より強く、CEX よりやや弱い。また *Staphylococcus epidermidis* に対する BRL25000 の MIC 分布は、 $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ に 94.7% を占め、その抗菌力は AMPC や CEX より強い。

一方、*Enterobacter cloacae* や *Acinetobacter calcoaceticus* に対しては、BRL25000 の MIC 分布は $50 \mu\text{g/ml}$ にすべて集中し、AMPC や CEX よりやや強い抗菌力を示したが、臨床的には期待出来る抗菌力ではなかった。

2. 家兎に 50 mg/kg を経口投与すると、AMPC の血清内濃度は 60 分でピークとなり、 $8.0 \mu\text{g/ml}$ 、CVA は 120 分でピークとなり、 $3.7 \mu\text{g/ml}$ を示し、この濃度は *Staphylococcus* に対する有効濃度であった。一方、房水内濃度は、AMPC ではピークが 60 分にあり $0.51 \mu\text{g/ml}$ 、CVA はピークが 120 分で $0.19 \mu\text{g/ml}$ と低く、その房血比は、AMPC で 6.3%、CVA は 5.1% であった。また、涙液内濃度をみると、ピークは 30 分にあり、血清内濃度の 78.2% が移行し、房水内移行濃度より高い。

3. BRL25000 の臨床成績をみると、麦粒腫 29 例、角膜感染症 1 例、涙嚢周囲炎 1 例を対象に、原則として 1 回 1 錠 (375 mg) を 1 日 3 回投与した。麦粒腫に対しては 3 日間の投与で有効率 85.7% を示した。また、角膜感染症 1 例に対しても有効で、また涙嚢周囲炎 1 例にも 8 日間の投与で有効であった。

副作用としては、1 例に嘔気を認めたのみであった。

文 献

- 1) 第 29 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム：BRL25000, 1981
- 2) 徳田久弥、葉田野 博、萱場忠一郎：Bacampicillin の眼科領域における検討。Chemotherapy 27 (S-4)：430~435, 1979

STUDIES ON BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO, NOBUTAKA HIRAYAMA and KIYOSHI ŌKI
Department of Ophthalmology, Iwaki Municipal Jōban Hospital

Fundamental and clinical studies on BRL25000, a new antibiotic, were carried out in the field of ophthalmology and the following results were obtained.

1. The MIC of BRL25000 against *Staphylococcus aureus* isolated from infectious eye disease ranged from 0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$, and the MICs of BRL25000 against *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter calcoaceticus* was 50 $\mu\text{g/ml}$.

2. High concentrations of AMPC in tear and low concentrations of AMPC and CVA in aqueous humor were detected after oral administration of 50 mg/kg BRL25000 in rabbits.

3. Serum concentrations of AMPC in rabbits peaked 60 minutes after oral administration of 50 mg/kg BRL25000 and the peak serum level was 8.0 $\mu\text{g/ml}$.

4. Serum concentrations of CVA in rabbits peaked 120 minutes after oral administration of 50 mg/kg BRL25000 and the peak serum level was 3.7 $\mu\text{g/ml}$.

5. BRL25000 was administered 1,125 mg t.i.d. to 31 patients with eye infections including 29 cases with hordeolum, 1 case with mild corneal infection and 1 case with peridacryocystitis. The effectiveness rate obtained was 85.7% in hordeolum, and 100% in both mild corneal infection and peridacryocystitis.