

眼科領域における BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討

大石正夫・永井重夫

新潟大学医学部眼科学教室

BRL25000 は Ampicillin と類似の抗菌スペクトルを表わし、グラム陽性菌、陰性菌に広く抗菌力を示した。臨床分離の *S. aureus* 20 株は、Amoxicillin に $\leq 0.19 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 、Clavulanic acid に $3.13 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の感受性で、BRL25000 には $\leq 0.19 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の感受性分布を示した。そして、Amoxicillin $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の 16 株はすべて BRL25000 の $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。

家兎眼に本剤を 50 mg/kg 経口投与して、1 時間後に前房内へ Amoxicillin $0.83 \mu\text{g/ml}$ 、Clavulanic acid $0.5 \mu\text{g/ml}$ の移行を認めた。これは約 1.7:1 の割合で、本剤の配合比に近いものであった。

臨床的に、*S. aureus*、*S. epidermidis* を主として検出した眼瞼縁炎、麦粒腫、涙囊炎、角膜潰瘍、眼窩感染の計 32 例に、本剤を 1 回 1 錠、1 日 3 ないし 4 回経口投与し、著効 3、有効 20、やや有効 5、無効 2 の成績がえられた。副作用は吐気が 3 例にみられ、うち 2 例は投与中止した。その他、血液・肝腎機能検査値に異常はみられなかった。

BRL25000 は英国ビーチャム研究所で開発された配合剤で、Amoxicillin (AMPC) に β -lactamase 阻害剤である Potassium clavulanate (CVA) を 2:1 の割合に配合している錠剤である。

AMPC と CVA との併用により、AMPC 耐性菌に対してその β -lactamase 活性を阻害することで、AMPC 本来の抗菌作用を示し、さらに *Klebsiella pneumoniae*、*Bacteroides fragilis* にも抗菌スペクトルが拡大されたことに特徴がある¹⁾。

本剤の眼感染症に対する臨床応用のために、基礎的ならびに臨床的検討を行なう機会を得たので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の菌株 8 菌種に対する抗菌力 (MIC) を、日本化学療法学会標準法により測定した。接種菌量は、Trypto soy broth に一夜培養した菌液を用いた。同時に AMPC、CVA それぞれ単独の MIC も測定した。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

Staphylococcus aureus 20 株に対する本剤の感受性を、前記同様にして測定した。同時に AMPC、CVA それぞれについても検査した。

3. 眼内移行

白色成熟家兎 (体重 $2.5 \sim 3.0 \text{ kg}$) を用いて、本剤の眼内移行の動態を検討した。1 回 50 mg/kg の本剤粉末を生食水にて懸濁液とし、ネラトンカテーテルを用い

て直接胃内に投与した。投与後、経時的に前房水および血液を採取し、前房水内および血中濃度の時間的推移を調べた。濃度測定には、BRL25000 の体液濃度測定法によった²⁾。すなわち、AMPC は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とし、Antibiotic medium No. 2 (Difco) により、CVA は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 2966 を検定菌とし Penicillin G (PCG) $60 \mu\text{g/ml}$ を Nutrient agar (Oxoid) に加える薄層カップ法により各々測定した。検体の希釈ならびに standard curve 作製には、pH 6.5 の 0.1 M citrate buffer solution を用いた。

4. 臨床

対象症例は、昭和 55 年 5 月から昭和 55 年 12 月まで、当眼科を受診した患者の、潰瘍性眼瞼縁炎 4 例、外麦粒腫 10 例、内麦粒腫 3 例、眼瞼膿瘍 1 例、急性・慢性涙囊炎が各 1 例、角膜浸潤 8 例、角膜潰瘍 2 例、穿孔性眼外傷および眼窩感染各 1 例の計 32 例である。32 名の内訳は男 15 名女 17 名で年齢分布は 16 歳から 76 歳であった。これらに本剤 375 mg 錠剤を、1 回 1 錠、1 日 3 ないし 4 回内服せしめて、臨床効果を検討した。涙囊炎および角膜浸潤の症例には、0.5% Aminobenzyl penicillin (ABPC) 水溶液を点眼、併用した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1 に示すとおりである。BRL25000 の抗菌力は、Koch-Weeks 菌 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、Morax-Axenfeld 菌

Table 1 Antimicrobial spectrum

Organism	No. of strains	10 ⁶ cells/ml(μg/ml)		
		BRL25000	AMPC	CVA
Koch-Weeks bacillus	4	1.56	1.56	100
Morax-Axenfeld diplobacillus	7	≤0.19	≤0.19	≤0.19~1.56
<i>S. pneumoniae</i>	8	≤0.19~0.78	≤0.19~0.78	25~50
<i>C. diphtheriae</i>	4	≤0.19~0.39	≤0.19~0.39	1.56~3.13
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	≤0.19	≤0.19	0.39
<i>S. haemolyticus</i>	2	≤0.19~0.39	≤0.19	3.13~6.25
<i>S. viridans</i>	2	3.13~6.25	3.13	100
<i>S. aureus</i>	4	≤0.19~1.56	≤0.19~3.13	3.13~12.5
<i>P. aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> 209p	1	≤0.19	≤0.19	6.25

≤0.19 μg/ml, *Streptococcus pneumoniae* ≤0.19~0.78 μg/ml, *Corynebacterium diphtheriae* ≤0.19~0.39 μg/ml, *Neisseria gonorrhoeae* ≤0.19 μg/ml, *Streptococcus haemolyticus* ≤0.19~0.39 μg/ml, *Streptococcus viridans* 3.13~6.25 μg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* >100 μg/ml であった。*Staphylococcus aureus* 209 P は ≤0.19 μg/ml であった。

この成績は、追記の AMPC にきわめて類似しており、グラム陽性球菌・陰性桿菌に広い抗菌スペクトルを示すことがわかった。CVA ではこれらに比べて、抗菌力が弱い成績であった。

2. 臨床分離の *S. aureus* 感受性

Fig. 1 に示したとおりである。

BRL25000 の ≤0.19~3.13 μg/ml 範囲に感受性分布を示し、≤0.19 μg/ml および 0.78 μg/ml に各7株 (35.0%) が占めて分布の山をなした。

AMPC では ≤0.19~100 μg/ml の広い感受性分布を示し、≤0.19 μg/ml に分布の山をなしている。そして、AMPC 25 μg/ml 以上の耐性株6株は、すべて BRL 25000 の 3.13 μg/ml 以下の MIC を示した。

CVA は 3.13~25 μg/ml の感受性分布であった。

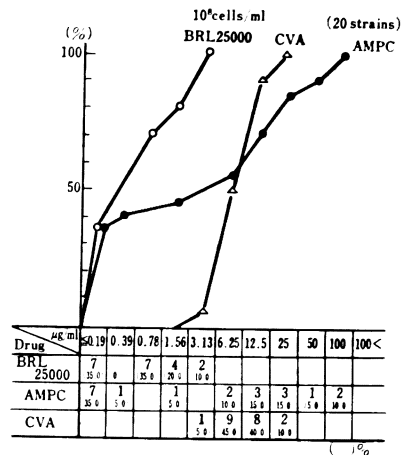
これらの成績から、BRL25000 は *S. aureus* に対して AMPC と CVA との併用により、相乗効果を示すことが認められた。

3. 眼内移行

成績はすべて2眼の平均値で表わした。

BRL25000 経口投与後の AMPC の前房内移行は、Fig. 2 に示したとおりである。1時間後に 0.83 μg/ml

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus*



の peak 値を示して以後は漸減し、6時間後には 0.19 μg/ml の移行濃度をみた。同時に測定した血中濃度は、1時間で 12.7 μg/ml の peak 値に達して、以後漸減して6時間後には 2.1 μg/ml であった。房水濃度の血中濃度に対する比、房血比は、房水濃度の peak 値(1時間)で 6.54% である。

CVA の前房内への移行は Fig. 3 に示したように、1時間後 0.5 μg/ml, 2時間後 0.6 μg/ml の濃度を示したが、4時間以降は <0.08 μg/ml であった。血中濃度は1時間で 6.9 μg/ml, 2時間で 3.6 μg/ml で、以降は急速に減少して、4時間 0.12 μg/ml, 6時間は <0.08

Table 2 Clinical results of BRL25000

NO.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organisms	Daily dosage (tab.)	Day of administ- ration	Total dose (tab.)	** Effect	Side effect
1	60. ♂	Ulcerative blepharitis	Both	<i>S.aureus</i>	3	3	9	#	-
2	53. ♂	Ulcerative blepharitis	O.D.	<i>S.aureus</i>	3	4	12	+	-
3	76. ♂	Ulcerative blepharitis	Both	<i>S.aureus</i>	3	4	12	+	-
4	24. ♂	Ulcerative blepharitis	O.S.	<i>S.epidermidis</i>	3	4	12	+	-
5	23. ♂	External hordeolum	O.D.	<i>S.aureus</i>	3	5	15	+	-
6	57. ♀	External hordeolum	O.D.	(<i>S.epidermidis</i> GPR)	3	4	12	+	-
7	19. ♂	External hordeolum	O.S.	(<i>S.epidermidis</i> GPR)	3	3	9	#	-
8	49. ♂	External hordeolum	O.D.	<i>S.epidermidis</i>	3	4	12	+	-
9	23. ♀	External hordeolum	O.S.	<i>S.aureus</i>	3	5	15	±	-
10	28. ♂	External hordeolum	O.S.	<i>S.aureus</i>	3	5	15	-	-
11	28. ♀	External hordeolum	O.S.	<i>S.aureus</i>	3	5	15	±	-
12	47. ♀	External hordeolum	O.D.	<i>Bacillus</i>	4	1	4	Indefi- nite	Nausea
13	34. ♂	External hordeolum	O.S.	<i>S.epidermidis</i>	3	5	15	+	-
14	16. ♂	External hordeolum	O.S.	GPR	3	4	12	+	-
15	28. ♀	Internal hordeolum	O.S.	<i>S.epidermidis</i>	3	5	15	+	-
16	29. ♀	Internal hordeolum	O.D.	<i>S.epidermidis</i>	3	4	12	±	-
17	39. ♂	Internal hordeolum	O.D.	GPR	3	4	12	#	-
18	60. ♀	Lidabscess	O.D.	<i>S.epidermidis</i>	4	7	28	+	-
19	69. ♀	Acute dacryocystitis	O.D.	<i>S.epidermidis</i>	4	7	28	±	-
20	53. ♂	Chronic dacryocystitis	O.D.	<i>S.pneumoniae</i>	4	4	16	+	-
21	55. ♀	Corneal infiltration	O.D.	<i>S.epidermidis</i>	4	4	16	+	-
22	62. ♂	Corneal infiltration	O.D.	<i>S.epidermidis</i>	4	5	20	±	-
23	35. ♀	Corneal infiltration	O.S.	Anaerobic GPR	4	5	20	+	-
24	49. ♀	Corneal infiltration	O.S.	<i>S.epidermidis</i>	4	5	20	+	-
25	51. ♀	Corneal infiltration	O.D.	<i>S.epidermidis</i>	4	4	16	-	-
26	35. ♂	Corneal infiltration	O.D.	<i>S.epidermidis</i>	2	1	2	Indefi- nite	Nausea
27	51. ♀	Corneal infiltration	O.D.	<i>S.epidermidis</i>	4	5	20	+	-
28	50. ♀	Corneal infiltration	O.D.	<i>S.epidermidis</i>	4	5	20	+	-
29	54. ♀	Corneal ulcer	O.D.	<i>S.aureus</i>	4	6	24	+	-
30	33. ♂	Corneal ulcer	O.S.	<i>S.epidermidis</i>	4	5	20	+	-
31	16. ♀	Perforating injury	O.S.	<i>S.aureus</i>	4	7	28	+	Nausea
32	61. ♀	Socket infection	O.D.	<i>P.vulgaris</i>	4	7	28	+	-

* O.D.: Right eye, O.S.: Left eye

** # Excellent, + Good, ± Fair, - Poor

Fig. 2 Aqueous humor and serum levels of AMPC (Rabbit, 50 mg/kg BRL25000 p. o.)

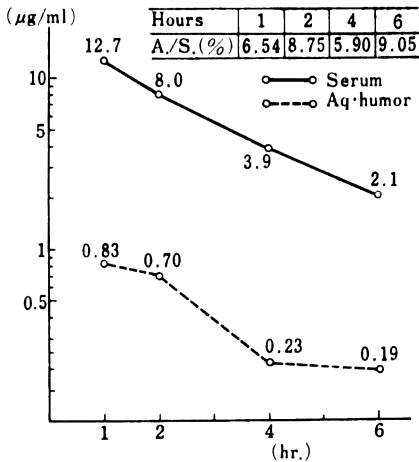
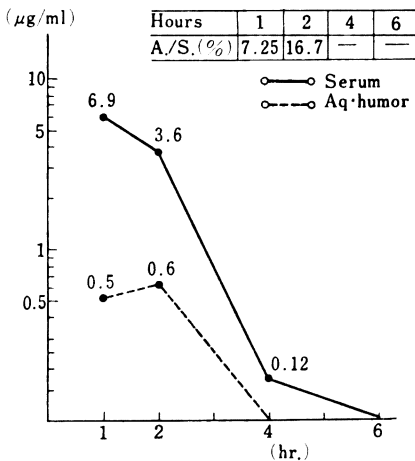


Fig. 3 Aqueous humor and serum levels of CVA (Rabbit, 50 mg/kg BRL25000 p. o.)



µg/ml であった。房血比は1時間値で 7.25%, 2時間値で 16.7% であった。

AMPC, CVA のそれぞれ1時間における房水濃度は 1.7:1 の割合となり, これは本剤の錠剤含有比率 2:1 に近いものであった。

4. 臨床成績

成績は Table 2 に示したとおりである。

症例 1~4 は潰瘍性眼瞼縁炎で, 3例は *S. aureus*, 1例は *S. epidermidis* が検出された。本剤 1日3錠内服せしめて, 3~4日 で全例有効であった。

症例 5~14 は外麦粒腫で, *S. aureus*, *S. epidermidis*,

Gram positive rod (GPR) などが検出された。1日3ないし4錠3~5日間の投与で, 6例に化膿巣の吸収, 消失がみられて有効であった。

症例 15~17 は内麦粒腫で, *S. epidermidis*, GPR が検出されている。4ないし5日間で2例に有効であった。

症例 18 は眼瞼膿瘍で, *S. epidermidis* が証明された。眼瞼の発赤, 腫脹と眼痛を訴えたもので, 本剤を1日4錠投与, 7日間に28錠を内服せしめて, 炎症症状は軽減, 消褪して有効であった。

症例 19 は急性涙囊炎である。涙囊部皮膚の高度な発赤と腫脹がみられ, 分泌物から *S. epidermidis* が培養された。1日4錠, 7日間の投与で, 自他覚症状にやや軽減がみられたが完治せず, のち cephem 系抗生剤の注射を行なった。

症例 20 は慢性涙囊炎の症例で, 涙囊内貯溜分泌物の培養で *S. pneumoniae* が検出された。生食水による涙囊洗浄を併用して, 本剤 1日4錠内服せしめて, 7日までに涙囊内貯溜液は水様透明となった。

症例 21~28 の8例は角膜浸潤である。異物感, 眼痛, 充血など刺激症状と角膜に浸潤巣がみとめられる。結膜囊内分泌物から *S. epidermidis*, 嫌気性 GPR が検出された。0.5% ABPC 水溶液を1日4回点眼して, 全例に1日4錠を4ないし5日間投与し, 5例に有効であった。

症例 29, 30 の角膜潰瘍は, 潰瘍部の擦過物培養で, *S. aureus*, *S. epidermidis* が証明された。0.5% ABPC 水溶液の点眼に, 本剤 1日4錠を5ないし6日間内服せしめて, 2例とも潰瘍の縮小, 消失がみられて有効に作用した。

症例 31 は穿孔性眼外傷で, 眼痛, 充血と前房水濁濁が認められた。分泌物より *S. aureus* が検出された。1日4錠, 7日間投与して, 前房水濁濁は消失して有効であった。

症例 32 は眼窩感染の症例で, 分泌物の培養で *Proteus vulgaris* が証明された。1日4錠, 7日間内服せしめるに, 分泌物は減少, 消失して有効に作用している。

以上, 全32例中, 副作用として3例に吐気を訴えて, うち投与中止した2例を除いた30例の臨床効果を診断名別に一括表示すると, Table 3 のようである。著効3, 有効20, やや有効5, 無効2で, 著効・有効併せて23例(有効率76.7%)であった。

副作用としては, 吐気が3例に認められ, うち2例は1日間で投与を中止した。副作用症状は, 中止と同時に消失し, 他の1例は継続投与が可能であった。その他, アレルギー反応はみられなかった。また臨床検査成績に

Table 3 Clinical effects of BRL25000

Diagnosis	No. of cases	Effect			
		++	+	±	-
Ulcerative blepharitis	4	1	3		
External hordeolum	9	1	5	2	1
Internal hordeolum	3	1	1	1	
Lidabscess	1		1		
Acute dacryocystitis	1			1	
Chronic dacryocystitis	1		1		
Corneal infiltration	7		5	1	1
Corneal ulcer	2		2		
Perforating injury	1		1		
Socket infection	1		1		
Total	30	3	20	5	2

Table 4 Drug sensitivity and clinical effect on BRL25000

NO.	Organisms	Sensitivity		Clinical effect
		PCG	ABPC	
1	<i>S. aureus</i>	+	+	+
2	<i>S. aureus</i>	+	+	+
3	<i>S. aureus</i>	+	+	+
5	<i>S. aureus</i>	+	+	+
9	<i>S. aureus</i>	+	+	±
10	<i>S. aureus</i>	+	+	-
15	<i>S. epidermidis</i>	+	+	+
18	<i>S. epidermidis</i>	-	-	+
24	<i>S. epidermidis</i>	+	+	+
31	<i>S. aureus</i>	+	+	+
32	<i>P. vulgaris</i>		-	+

については、投与前後に検査された症例で、血液検査、肝、腎機能検査で異常値を示したものは1例もなかった。

次に今回の症例から検出された菌株のうち、PCGおよびABPC低感受性株について臨床効果との関係をみたものが、Table 4である。

症例18の*S. epidermidis*ではPCG, ABPC両剤に(-)であったが、臨床効果は有効であった。

症例32の*P. vulgaris*はABPC(-)であったが、臨床的には有効に作用している。その他のPCG, ABPCともに(+)の症例、PCG(+), ABPC(+)の症例のいずれも、おおよそ有効な臨床結果が得られている。

これらの成績から、BRL25000はAMPC, ABPC耐性の菌株による症例にも有効に作用していることが明ら

かで、このことは先の*S. aureus*に対する*in vitro*における相乗効果を臨床的に裏づけるものと考えられた。

III. 考 按

BRL25000は、細菌の β -lactam系抗生剤に対する耐性機構としての β -lactamaseの酵素活性を阻害するCVAとAMPCとをより効果的に配合した配合抗生剤である。その結果、*in vitro*ではAMPC耐性菌にも抗菌力が発揮され、臨床的にはAMPC耐性菌による症例に有効に作用することが特徴である。

今回、私共は眼感染症に対する本剤の臨床応用のため基礎的検討を行ない、さらに臨床的に効果をみたものである。

それによれば、本剤の抗菌スペクトルはAMPCのそれにはほぼ類似しているが、臨床分離の*S. aureus*の感受性検査では、AMPC耐性菌株はBRL25000に対して低濃度のMICで感受性を示したものであった。

本剤の抗菌作用については、R. WISE⁹⁾の実験成績によれば、CVAは通常のグラム陽性・陰性細菌の臨床分離菌株から検出された β -lactamaseに対して広範囲な阻害作用を表わしたこと、さらにPCG, AMPC, Carbenicillinとの併用により、これら β -lactamase産生菌株のMIC値の低下がみられたことが報告されている。第29回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムによれば、*S. aureus* No. 80 (PCG耐性)株はAMPC > 100 μ g/ml, CVA 12.5 μ g/mlで、この2:1の配合で1.56 μ g/mlのMICを示し、*K. pneumoniae* NCTC 9632株はAMPC > 100 μ g/ml, CVA 50 μ g/mlでBRL 25000には1.56 μ g/ml, *P. vulgaris* OX-19株のそれはAMPC > 100 μ g/ml, CVA 100 μ g/mlで本剤には1.56 μ g/mlのMICであった⁹⁾。

したがって、CVAはAMPCと併用することにより相乗的に作用して、AMPC耐性菌株にも抗菌力を表わすことが示された。*P. aeruginosa*にはAMPC, CVA両剤に>100 μ g/mlの菌株には、BRL 25000にも>100 μ g/mlで、相乗効果は認められていない。

私どもの教室保存菌株における検査では、本剤はAMPC感受性菌に類似の抗菌力を示して、*P. aeruginosa*には>100 μ g/mlの成績であった。

臨床分離の*S. aureus*について、上記日本化学療法学会総会⁹⁾の成績によれば、AMPC 50 μ g/ml以上の耐性菌89株のうち、85株はBRL25000の12.5 μ g/ml以下で発育を阻止されている。

私共の実験成績は、AMPC 25 μ g/ml以上の6株は、本剤の3.13 μ g/ml以下のMICを示した。

以上の抗菌作用の面から、BRL 25000はAMPC耐性菌株にも低いMICを示すことが明らかである。本剤の

眼内移行は成績はまだない。

私共の実験によれば、白色成熱家兎に BRL25000 を 50 mg/kg 経口投与して、前房内へは AMPC として 1 時間後に 0.83 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値があり、CVA は 1 時間後 0.5 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度が認められた。この AMPC と CVA の房水内濃度は約 1.7:1 となり、これは BRL 25000 が AMPC, CVA を 2:1 の割合で配合されて抗菌作用に相乗効果がみられていることから、眼内濃度においても両剤が協力的に作用するものと考えられた。

先に私どもが AMPC について眼内移行を検討した成績によれば、家兎に AMPC 50 mg/kg を経口投与して前房水内へは 1 時間後に 3.46 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値が得られて、以後は漸減して 6 時間後 0.32 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を証明した。そして peak 時の房血比は 20.6% であった。

今回、BRL25000 を 50 mg/kg 投与した際の AMPC としての房水濃度はこれに比べて低濃度の傾向にあった。これは、AMPC として 33.3 mg/kg で投与量が少ないことや、配合剤による影響も考えられるが、原因は不明である。

本剤の眼感染症における臨床成績の報告はまだみられない。

私どもは各種細菌による眼感染症に、本剤 375 mg 錠を 1 日 3 ないし 4 錠をそれぞれ 3 ないし 4 回に分服せしめて臨床効果をみたものである。それによれば、検出菌の大部分を占める *S. aureus*, *S. epidermidis* による眼瞼縁炎、麦粒腫、眼瞼膿瘍、涙囊炎、角膜感染症に有効に作用した。*P. vulgaris* による眼窩感染にも有効であった。全 30 例中、23 例に有効で、76.7% の有効率が

得られている。

これを BRL25000 の抗菌作用の特徴から、PCG, ABPC に抵抗性の菌株が検出された症例の効果をみるに、いずれも本剤が著効ないし有効な臨床効果が得られたもので、本剤の AMPC と CVA との併用効果を裏づける結果を示している。

副作用についてみるに、日本化学療法学会総会の新薬シンポジウム³⁾によれば、全 1460 症例中、99 例 6.8% に副作用がみられ、うち投与中止例は 40 例 2.7% であった。その内訳は、消化器症状——下痢、吐気、胃部不快感、腹痛、食欲不振——が多くみられている。

私どもの全 32 症例中では、3 例に吐気のみられ、うち 2 例が投与中止している。

以上、私どもが BRL 25000 につき基礎的、臨床的検討を行なった結果から、本剤は β -lactamase 産生の耐性菌による各種眼感染症に投与して満足すべき効果を期待される経口用抗生剤であると結論することができる。

文 献

- 1) WISE, R. J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxicillin, and carbenicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(3): 389~393, 1978.
- 2) 横田栄作, 佐藤光行, 建林和夫, 服部信之: BRL 25000 (Clavulanic and-Amoxicillin) の微生物学的定量法による体内濃度測定法に関する検討。 *Chemotherapy* 20 (S-2): 111~117, 1982
- 3) 第 29 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL25000. 1981 年 6 月 長崎市
- 4) 大石正夫, 高橋薫子, 本山まり子: Amoxicillin の眼科的応用のための基礎的および臨床的実験成績。 *Chemotherapy* 21: 1817~1824, 1973

LABORATORY AND CLINICAL EXPERIMENTS IN THE OPHTHALMIC APPLICATION OF BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin)

MASAO OOISHI and SHIGEO NAGAI

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

Laboratory and clinical experiments were performed with BRL 25000 in the ophthalmological field, and the following results were obtained.

1) The minimum inhibitory concentration of BRL25000 was 1.56 $\mu\text{g/ml}$ against KOCH-WEEKS *bacillus*, ≤ 0.19 $\mu\text{g/ml}$ against MORAX-AXENFELD *diplobacillus*, $\leq 0.19\sim 0.78$ $\mu\text{g/ml}$ against *Streptococcus pneumoniae*, $\leq 0.19\sim 0.39$ $\mu\text{g/ml}$ against *Corynebacterium diphtheriae*, ≤ 0.19 $\mu\text{g/ml}$ against *Neisseria gonorrhoeae*, $\leq 0.19\sim 0.39$ $\mu\text{g/ml}$ against *Streptococcus hemolyticus*, 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ against *Streptococcus viridans*, $\leq 0.19\sim 1.56$ $\mu\text{g/ml}$ against *Staphylococcus aureus*, > 100 $\mu\text{g/ml}$ against *Pseudomonas aeruginosa* and ≤ 0.19 $\mu\text{g/ml}$ against *Staphylococcus aureus* 209 P. The antibacterial activity of BRL 25000 was similar to AMPC.

2) The sensitivity to BRL25000 of 20 strains of *S. aureus* isolated from patients with ocular infections, was examined. The MIC's were distributed in the range $\leq 0.19\sim 3.13$ $\mu\text{g/ml}$ with peaks at 0.19 $\mu\text{g/ml}$ and 0.78 $\mu\text{g/ml}$. Strains resistant to AMPC were sensitive to BRL25000.

3) Ocular penetration was examined. BRL25000 was administered orally at a dose of 50 mg/kg to a mature white rabbit, and after 1 hour the aqueous humor levels of AMPC and CVA were 0.83 $\mu\text{g/ml}$ and 0.5 $\mu\text{g/ml}$ respectively. a ratio of 1.7 AMPC : 1 CVA.

4) Clinical studies were carried out on 4 cases of ulcerative blepharitis, 9 of external hordeolum, 3 of internal hordeolum, one each of lidabscess, acute and chronic dacryocystitis, 7 of corneal infiltration, 2 of corneal ulcer, and one each of perforating injury and socket infection. The dose of BRL 25000 administered was 3 or 4 tablets daily for 3~7 days, the total being 9~28 tablets. The clinical results were evaluated as excellent in 3 cases, good in 20 cases, fair in 5 cases and poor in 2 cases.

5) Side effects observed were 3 cases of nausea, and cessation of treatment was necessary in 2 of them. Hematological, hepatic and renal tests showed no abnormalities.