明　細　書

発明の名称 ：

電子線滅菌処理したヘテロシクリデンアセトアミド誘導体含有組成物

技術分野

[0001]　本開示は、医薬、ヘルスケア、生物学およびバイオテクノロジー等の分野に関する。本開示は、とりわけ、ヘテロシクリデンアセトアミド誘導体を含有する水性液剤の安定性の向上、またこれに基づく製剤技術に関する。

背景技術

[0002]　日本でのドライアイ患者人口は少なくとも約８００万人、通院しないで市販点眼剤を使用している潜在患者も含めると約２，２００万人いると見込まれ、世界では１０億人以上存在するともいわれる。現代社会ではテレビ、コンピュータ、携帯端末等の利用により画面を注視する場面が多くなり瞬目回数が減少し、更にはエアコンの使用等により空気が乾燥し、結果的に涙液の蒸発が亢進し、ドライアイを引き起こすことが広く知られている。また、屈折矯正手術およびコンタクトレンズの使用により、結果的にドライアイになる。ドライアイに伴う症状としては、眼表面の眼不快感、乾燥感、灼熱感および刺激感などが挙げられる。

[0003]　ドライアイになると、上記症状が自覚症状として現れ、その治療には長期間にわたって定期的な点眼が必要とされる。そのため、一般的に現在市販されているドライアイ治療薬は頻回投与型が多くなっており、例えば、ジクアス（登録商標）点眼液は通常１日６回点眼すること、ヒアレイン（登録商標）点眼液は１日５～６回点眼すること、ムコスタ（登録商標）点眼液は通常１日４回点眼することが必要とされる。

[0004]　ドライアイを治療するための、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む組成物、又はその使用が開示されている（特許

文献１）。

[0005] （Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、セルロース系高分子と、非イオン界面活性剤とを含む水性懸濁液剤が開示されている（特許文献２）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献１：国際公開第２０２１／０６６１４４号パンフレット

特許文献２：国際公開第２０２２／２１０７８４号パンフレット

発明の概要

課題を解決するための手段

[0007] （項目１）

電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性液剤。

（項目２）

前記電子線処理が、滅菌工程内の処理である、上記項目に記載の水性液剤。

（項目３）

非イオン界面活性剤をさらに含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目４）

電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶

媒和物と、非イオン界面活性剤とを含む水性液剤。

（項目５）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１０ｋＧｙ～約６０ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目６）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１５ｋＧｙ～約４５ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目７）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約２０ｋＧｙ～約３０ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目８）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１０ｋＧｙ以上での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目９）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１５ｋＧｙ以上での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目１０）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約２０ｋＧｙ以上での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目１１）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約６０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目１２）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約５０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目１３）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約４０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目１４）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約３０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目１５）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約２５ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目１６）

前記電子線処理の電子線強度が、約１００ｋｅＶ～約５ＭｅＶでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目１７）

前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が約０．０００１ｗ／ｖ％～約１ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目１８）

前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が約０．００１ｗ／ｖ％～約０．５ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目１９）

前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が約０．０１ｗ／ｖ％～約０．０５ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目２０）

前記非イオン界面活性剤がチロキサポール、ポリソルベート、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油からなる群から選択される少なくとも１種である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目２１）

前記非イオン界面活性剤がチロキサポールである、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目２２）

電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イ

リデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、チロキサポールとを含む水性液剤。

（項目２３）

前記（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前記水性液剤中の濃度が約０．００１ｗ／ｖ％～約５ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目２４）

前記（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前記水性液剤中の濃度が約０．３ｗ／ｖ％～約１ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目２５）

電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イオン界面活性剤とを含む水性液剤であって、

前記電子線処理の照射線量が、約１０ｋＧｙ～約６０ｋＧｙでの処理を含み、

前記（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前記水性液剤中の濃度が約０．００１ｗ／ｖ％～約５ｗ／ｖ％であり、

前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が約０．０１ｗ／ｖ％～約０．０５ｗ／ｖ％である、水性液剤。

（項目２６）

前記（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドが、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（（７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドである、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目２７）

前記水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の濃度が約０．０１ｗ／ｖ％以下である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目２８）

前記水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の濃度が０ｗ／ｖ％より大きく、約０．０１ｗ／ｖ％以下である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目２９）

前記水性液剤中の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目３０）

前記安定性の向上は、水性液剤を約６０℃で２週間保管したときの、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－

ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の残存率が、約９０％以上である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目３１）

前記残存率が、約９５％以上である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目３２）

前記水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目３３）

前記安定性の向上は、水性液剤を約６０℃で２週間保管したときの、溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の残存率が、約９０％以上である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目３４）

前記溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の残存率が、約９５％以上である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目３５）

前記水性液剤のｐＨが約４～約８である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目３６）

前記水性液剤がプラスチック容器に収容されている、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目３７）

前記プラスチック容器の素材がポリエチレンまたはポリプロピレンである、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目３８）

前記水性液剤が点眼液である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目３９）

前記水性液剤が水性懸濁液剤である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目４０）

前記水性液剤が懸濁点眼液である、上記項目のいずれか一項に記載の水性液剤。

（項目４１）

水性液剤を製造する方法であって、

該水性液剤は（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含み、

（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を電子線処理する工程と、

電子線処理した該（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、溶媒と混合する工程とを含む、

方法。

（項目４２）

水性液剤を安定化する方法であって、

該水性液剤は（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含み、

（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を電子線処理する工程と、

電子線処理した該（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、溶媒と混合する工程とを含む、

方法。

（項目４３）

安定化した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を製造する方法であって、

（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を電子線処理することを含む、前記方法。

（項目４４）

水性液剤中の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン

－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を安定化させる方法であって、

（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を電子線処理する工程と、

電子線処理した該（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、溶媒と混合する工程とを含む、

前記方法。

（項目４５）

（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を電子線滅菌する方法。

（項目４６）

さらに非イオン界面活性剤を添加する工程を含む、上記項目に記載の方法。

（項目４７）

前記溶媒は、非イオン界面活性剤を含むものである、上記項目に記載の方法。

（項目４８）

前記溶媒が滅菌ろ過されたものである、上記項目に記載の方法。

（項目４９）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１０ｋＧｙ～約６０ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５０）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１５ｋＧｙ～約４５ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５１）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約２０ｋＧｙ～約３０ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５２）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約２５ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５２－１）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１０ｋＧｙ以上での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５２－２）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１５ｋＧｙ以上での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５２－３）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約２０ｋＧｙ以上での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５２－４）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約６０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５２－５）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約５０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５２－６）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約４０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５２－７）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約３０ｋＧｙ以下での処理を含む

、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５２－８）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約２５ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５２－９）

前記電子線処理の電子線強度が、約１００ｋｅＶ～約５ＭｅＶでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５３）

前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が約０．０００１ｗ／ｖ％～約１ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５４）

前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が約０．００１ｗ／ｖ％～約０．５ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５５）

前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が約０．０１ｗ／ｖ％～約０．０５ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５６）

前記非イオン界面活性剤がチロキサポール、ポリソルベート、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油からなる群から選択される少なくとも１種である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５７）

前記非イオン界面活性剤がチロキサポールである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５８）

前記（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前

記水性液剤中の濃度が約０．００１ｗ／ｖ％～約５ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目５９）

前記（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前記水性液剤中の濃度が約０．３ｗ／ｖ％～約１ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目６０）

前記水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の濃度が約０．０１ｗ／ｖ％以下である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目６１）

前記水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の濃度が０ｗ／ｖ％より大きく、約０．０１ｗ／ｖ％以下である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目６２）

前記（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドが、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（（７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドである、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目６３）

前記水性液剤が点眼液である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目６４）

前記水性液剤が水性懸濁液剤である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目６５）

前記水性液剤が懸濁点眼液である、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目６６）

電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目６７）

電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（（７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目６８）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１０ｋＧｙ～約６０ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目６９）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１５ｋＧｙ～約４５ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目７０）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約２０ｋＧｙ～約３０ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学

的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目７１）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１０ｋＧｙ以上での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目７２）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１５ｋＧｙ以上での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目７３）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約２０ｋＧｙ以上での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目７４）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約６０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目７５）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約５０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目７６）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約４０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目７７）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約３０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可

能な塩もしくは溶媒和物。

（項目７８）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約２５ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目７９）

前記電子線処理の電子線強度が、約１００ｋｅＶ～約５ＭｅＶでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目８０）

水性液剤を安定化させるために使用される、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目８１）

前記水性液剤が、非イオン界面活性剤をさらに含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目８２）

前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が約０．０００１ｗ／ｖ％～約１ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目８３）

前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が約０．００１ｗ／ｖ％～約０．５ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目８４）

前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が約０．０１ｗ／ｖ％～約０．０５ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目８５）

前記非イオン界面活性剤がチロキサポール、ポリソルベート、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油からなる群から選択される少なくとも１種である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目８６）

前記非イオン界面活性剤がチロキサポールである、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目８７）

前記（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前記水性液剤中の濃度が約０．００１ｗ／ｖ％～約５ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目８８）

前記（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前記水性液剤中の濃度が約０．３ｗ／ｖ％～約１ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目８９）

前記水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の濃度が約０．０１ｗ／ｖ％以下である、上記項目のい

ずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目９０）

前記水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の濃度が０ｗ／ｖ％より大きく、約０．０１ｗ／ｖ％以下である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目９１）

前記水性液剤中の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目９２）

前記安定性の向上は、水性液剤を約６０℃で２週間保管したときの、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の残存率が、約９０％以上である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目９３）

前記残存率が、約９５％以上である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目９４）

前記水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒ

ドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目９５）

前記安定性の向上は、水性液剤を約６０℃で２週間保管したときの、溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の残存率が、約９０％以上である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目９６）

前記溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の残存率が、約９５％以上である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目９７）

前記水性液剤のｐＨが約４～約８である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目９８）

前記水性液剤がプラスチック容器に収容されている、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目９９）

前記プラスチック容器の素材がポリエチレンまたはポリプロピレンである、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目１００）

前記水性液剤が点眼液である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目１０１）

前記水性液剤が水性懸濁液剤である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目１０２）

前記水性液剤が懸濁点眼液である、上記項目のいずれか一項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

（項目１０３）

電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の、医薬を製造するための使用。

（項目１０４）

電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（（７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、医薬を製造するための使用。

（項目１０５）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１０ｋＧｙ～約６０ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１０６）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１５ｋＧｙ～約４５ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１０７）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約２０ｋＧｙ～約３０ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１０８）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１０ｋＧｙ以上での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１０９）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１５ｋＧｙ以上での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１１０）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約２０ｋＧｙ以上での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１１１）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約６０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１１２）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約５０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１１３）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約４０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１１４）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約３０ｋＧｙ以下での処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１１５）

前記電子線処理の電子線の照射線量が、約２５ｋＧｙでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１１６）

前記電子線処理の電子線強度が、約１００ｋｅＶ～約５ＭｅＶでの処理を含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１１７）

水性液剤を安定化させるために使用される、上記項目のいずれか一項に記

載の前記使用。

（項目１１８）

前記水性液剤が、非イオン界面活性剤をさらに含む、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１１９）

前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が約０．０００１ｗ／ｖ％～約１ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１２０）

前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が約０．００１ｗ／ｖ％～約０．５ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１２１）

前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が約０．０１ｗ／ｖ％～約０．０５ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１２２）

前記非イオン界面活性剤がチロキサポール、ポリソルベート、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油からなる群から選択される少なくとも１種である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１２３）

前記非イオン界面活性剤がチロキサポールである、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１２４）

前記（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前記水性液剤中の濃度が約０．００１ｗ／ｖ％～約５ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１２５）

前記（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前記水性液剤中の濃度が約０．３ｗ／ｖ％～約１ｗ／ｖ％である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１２６）

前記水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の濃度が約０．０１ｗ／ｖ％以下である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１２７）

前記水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の濃度が０ｗ／ｖ％より大きく、約０．０１ｗ／ｖ％以下である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１２８）

前記水性液剤中の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１２９）

前記安定性の向上は、水性液剤を約６０℃で２週間保管したときの、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の残存率が、約

９０％以上である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１３０）

前記残存率が、約９５％以上である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１３１）

前記水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１３２）

前記安定性の向上は、水性液剤を約６０℃で２週間保管したときの、溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の残存率が、約９０％以上である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１３３）

前記溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の残存率が、約９５％以上である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１３４）

前記水性液剤のｐＨが約４～約８である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１３５）

前記水性液剤がプラスチック容器に収容されている、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１３６）

前記プラスチック容器の素材がポリエチレンまたはポリプロピレンである、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１３７）

前記水性液剤が点眼液である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１３８）

前記水性液剤が水性懸濁液剤である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

（項目１３９）

前記水性液剤が懸濁点眼液である、上記項目のいずれか一項に記載の前記使用。

[0008] 本開示において、上記の１つまたは複数の特徴は、明示された組み合わせに加え、さらに組み合わせて提供され得ることが意図される。なお、本開示のさらなる実施形態および利点は、必要に応じて以下の詳細な説明を読んで理解すれば、当業者に認識される。なお、上記した以外の本開示の特徴及び顕著な作用・効果は、以下の発明の実施形態の項及び図面を参照することで、当業者にとって明確となる。

発明の効果

[0009] 本開示により、優れた安定性を有する水性液剤を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本開示を説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」等）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。従って、他に定義されない限り、本明細書中で使用されるすべての

専門用語および科学技術用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0011] （定義）

本明細書において、「約」とは、特に断らない限り、後に続く数値の±１０％を意味する。

[0012] 本明細書において「または」は、文章中に列挙されている事項の「少なくとも一つ以上」を採用できるときに使用される。「もしくは」および「或いは」も同様である。本明細書において「２つの値」の「範囲内」と明記した場合、その範囲には２つの値自体も含む。

[0013] 本明細書において、「水性液剤」とは、本分野で通常使用される用語と同様の意味で用いられ、少なくとも一部に水を含む任意の液状の剤をいう。水性液剤には、混合される成分が溶解状態にある溶液や、混合される成分が懸濁している状態のものや、混合される成分が一部溶解し、一部懸濁しているものが包含される。

[0014] 本明細書において、「水性懸濁液剤」とは、本分野で通常使用される用語と同様の意味で用いられ、少なくとも一部に水を含む液状の剤であって、混合される成分が懸濁している状態であり、固体粒子が液体中に存在した状態にあるものをいう。（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、水に対する溶解性が極めて低いため、本開示の水性懸濁液剤では、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が懸濁粒子になるが、一部は溶解している状態となる。

[0015] 本明細書において、「薬学的に許容可能な塩」とは、比較的非毒性の、本開示の化合物の無機または有機の酸付加塩、または無機または有機の塩基付

加塩をいう。

[0016] 本明細書において、「安定性」とは、一定条件下で一定期間保管することによって水性液剤中に溶解および／または懸濁している（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が、分解などによって変質されずに、その含有量が維持された度合いをいう。また、本明細書において「安定性」は、調製直後の水性液剤中の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の含有量に対する、調製後に一定条件下で一定期間保管した水性液剤中の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の含有量の割合である含有維持率を指標とする。また、水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の含有維持率を指標とすることもできる。一定条件下で一定期間保管とは、例えば水性液剤を約６０℃で２週間保管することを指す。

[0017] 本明細書において、「安定性の向上」とは、任意の処方の比較において、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の含有維持率が高い場合に、安定性が向上したといえる。

[0018] 本明細書において、「溶媒和物」とは、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩と任意の溶媒とが相互作用によって１つの集団を形成するものをいい、例えば有機溶媒との溶媒和物（例えば、アルコール（エタノール

等）和物）、水和物等を包含する。水和物を形成するときは、任意の数の水分子と配位していてもよい。水和物としては、１水和物、２水和物等を挙げることができる。

[0019] 本明細書において、「非イオン界面活性剤」とは、非イオン性界面活性剤とも称され、界面活性剤の親水基の部分が非イオン性のものをいう。非イオン界面活性剤かどうかは、当業者には容易に判定することができ、水に溶解したときに電離しない（イオン性を示さない）ことを確認することで判断することができる。例えば、非イオン界面活性剤としては、チロキサポール、ステアリン酸ポリオキシル類（モノステアリン酸ポリエチレングリコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコール４０（ＭＹＳ－４０）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール４００等）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（ポリソルベート８０）、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート等）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油１０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油４０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油５０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０（ＨＣＯ－６０）等）が挙げられる。

[0020] 本明細書において、「電子線処理」とは、固体状または液体状の対象物に電子線を加えることをいい、実質的に対象物に電子線を照射することを意味する。電子線処理が滅菌工程として実施される場合は「電子線滅菌処理」と称することがある。あるいは滅菌工程内の処理である場合は、滅菌工程内の電子線処理と称することもある。この場合、電子線処理によって滅菌されることになり、そのような条件で電子線処理が実施されていると理解される。電子線処理の電子線の強度は、対象物に対する吸収線量（Ｇｙ）を意味してもよいし、電子線を加える際に使用する装置に設定する強度やディスプレイに表示される強度であってもよい。強度処理の時間は、対象物に電子線を照

射し、所定の強度（例えば、約１０ｋＧｙ～約６０ｋＧｙ、約１５ｋＧｙ～約４５ｋＧｙ、約２０ｋＧｙ～約３０ｋＧｙ、約３５ｋＧｙ～約４５ｋＧｙ、約３０ｋＧｙ～約４０ｋＧｙ、あるいは約２５ｋＧｙ等）に到達するまでの時間を意味してもよいし、電子線を照射する際に使用する装置に設定する時間やディスプレイに表示される時間であってもよい。本開示においては、電子線処理の電子線強度が、約１００ｋｅＶ～約５ＭｅＶでの処理がなされることができる。電子線処理は、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の固体に施され得る。より詳しくは、電子線処理は、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の粉末に施され得る。「粉末」とは、粉粒体（任意の粒度分布をもつ固体粒子からなり、個々の粒子間に、静電気力やｖａｎ　ｄｅｒ　Ｗａａｌｓ力などの相互作用が働いているもの）を意味する。

[0021] 本明細書において、「滅菌」または「滅菌処理」とは、固体状または液体状の対象物に存在するウイルスや微生物等を実質的に除去、殺菌、または非活性化などすることをいう。滅菌としては、例えば、電子線滅菌、ガンマ線滅菌処理、乾熱滅菌、オートクレーブ滅菌などを挙げることができる。したがって、本開示に言う「電子線滅菌処理」とは、対象物に電子線を照射することにより、当該物質や分子を滅菌することをいう。本開示においては、滅菌または滅菌処理は、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物自体に施されることを意味する。電子線滅菌処理は、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド

、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の固体に施され得る。より詳しくは、電子線滅菌処理は、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の粉末に施され得る。

[0022] 本明細書において、「溶媒」とは、水、有機溶剤、及び水と有機溶剤との混合物を包含する意味で用いられ、ろ過滅菌またはその他の滅菌処理を行うこともでき、これらの滅菌された溶媒も本明細書の「溶媒」に包含される。また溶媒には、水、有機溶剤、または水と有機溶剤との混合物以外に、粘稠剤、安定剤、ｐＨ調節剤、緩衝剤、および保存剤（防腐剤）などの任意の添加物を溶解した状態であってもよく、これらの添加物含有溶媒も本明細書の「溶媒」に包含される。

[0023] （好ましい実施形態）

以下に本開示の好ましい実施形態を説明する。以下に提供される実施形態は、本開示のよりよい理解のために提供されるものであり、本開示の範囲は以下の記載に限定されるべきでない。したがって、当業者は、本明細書中の記載を参酌して、本開示の範囲内で適宜改変を行うことができることは明らかである。また、本開示の以下の実施形態は単独でも使用され、あるいはそれらを組み合わせて使用することができる。

[0024] （電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド）

本開示の一局面において、電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性液剤が提供され得る。

[0025] 本開示の他の局面において、電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７

，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イオン界面活性剤とを含む水性液剤が提供され得る。

[0026] 本開示の一局面において、電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性懸濁液剤が提供され得る。

[0027] 本開示の他の局面において、電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イオン界面活性剤とを含む水性懸濁液剤が提供され得る。

[0028] 別の局面において、本開示は、電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。

[0029] 本開示の一局面において、水性液剤を製造する方法であって、該水性液剤は（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含み、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を電子線処理する工程と、電子線処理した該（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、溶媒と混合する工程とを含む、方法が提供され得る。

[0030] 本開示の一局面において、水性懸濁液剤を製造する方法であって、該水性懸濁液剤は（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含み、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を電子線処理する工程と、電子線処理した該（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、溶媒と混合する工程とを含む、方法が提供され得る。

[0031] 別の局面において、本開示は、水性液剤を安定化する方法を提供し、この方法において、該水性液剤は（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含み、該方法は、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を電子線処理する工程と、電子線処理した該（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、溶媒と混合する工程とを含む。

[0032] 別の局面において、本開示は、水性懸濁液剤を安定化する方法を提供し、この方法において、該水性懸濁液剤は（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容

可能な塩もしくは溶媒和物を含み、該方法は、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を電子線処理する工程と、電子線処理した該（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、溶媒と混合する工程とを含む。

[0033] 一つの実施形態では、本開示の水性液剤は水性懸濁液剤、乳剤、点眼液剤などであってもよい。好ましくは、水性懸濁液剤または点眼液剤であり、より好ましくは水性懸濁液剤である。

[0034] 一つの実施形態では、本開示の水性液剤は、さらに非イオン界面活性剤を含んでいてもよい。

[0035] 別の実施形態では、本開示の溶媒は、非イオン界面活性剤を含むものである。

[0036] 別の実施形態では、本開示の水性液剤に使用される溶媒は、滅菌ろ過あるいは他の方法で滅菌されたものである。

[0037] （Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドには、Ｒ体（ＣＡＳ．Ｎｏ．９２０３３２－２８－１）、Ｓ体（ＣＡＳ．Ｎｏ．９２０３３２－２９－２）、またはラセミ体（ＣＡＳ．Ｎｏ．９２０３３２－２７－０）が含まれるが、より好ましくは、Ｒ体（（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（（７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド（本開示において化合物（１）とも称する））である。

[0038] 本開示の化合物の薬学的に許容可能な塩としては、薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、よう化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸類；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉

草酸、エナント酸、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、乳酸、ソルビン酸、マンデル酸等の脂肪族モノカルボン酸、安息香酸、サリチル酸等の芳香族モノカルボン酸、しゅう酸、マロン酸、こはく酸、フマル酸、マレイン酸、りんご酸、酒石酸等の脂肪族ジカルボン酸、クエン酸等の脂肪族トリカルボン酸などの有機カルボン酸類；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸等の脂肪族スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の芳香族スルホン酸などの有機スルホン酸類等との酸付加塩、およびナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属等の金属との無機塩基付加塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、ピリジン、リシン、アルギニン、オルニチン等の有機塩基付加塩等が挙げられる。

[0039] これらの塩は常法、例えば、当量の本開示の化合物と所望の酸或いは塩基等を含む溶液を混合し、所望の塩をろ取するか、または溶媒を留去して集めることにより得られうる。また、本開示の化合物またはその塩は、水、またはエタノールなどの溶媒と溶媒和物を形成しうる。

[0040] （Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドは、優れたＴｒａｎｓｉｅｎｔ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｐｏｔｅｎｔｉａｌ Ｖａｎｉｌｌｏｉｄ １（以下、「ＴＲＰＶ１」と記す。ＴＲＰＶ１は、「一過性受容体電位バニロイド１」、または「バニロイド受容体１（ＶＲ１）」とも称される）拮抗作用を有する。

[0041] （Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドの、Ｒ体（化合物（１））、Ｓ体、またはラセミ体に関しては、国際公開第２００７／０１０３８３号パンフレット、日本特許第４７５４５６６号、日本特許第６２３０７４３号、国際公開第２０１８／２２１５４３号パンフレット、日本特許第６８３０５６９号、国際公開第２０２１／０３８８８９号パンフレットおよび国際公開第２０２１／０３９０２３号パン

フレットに記載されている。前記Ｒ体（化合物（１））、Ｓ体、またはラセミ体は、当該公報記載の製造方法により製造することができる。当該公報の記載内容は、そのすべてが本明細書において援用される。

[0042] ＴＲＰＶ１は、後根神経節（ＤＲＧ）からカプサイシンに応答するカチオンチャネルとしてクローニングされ、４３℃以上の熱やプロトンにも感受性を持ち、侵害受容の主要分子として研究されているＴＲＰチャネルである（生化学第８５巻第７号：５６１～５６５）。ＴＲＰＶ１は、炎症時や組織損傷時にはその活性が高まり、痛覚過敏を惹起することが知られている。そのため、ＴＲＰＶ１は疼痛治療に使用できる薬剤標的候補として着目されている。

[0043] ＴＲＰＶ１拮抗剤は従来から炎症性疼痛、神経障害性疼痛や変形性関節症等の様々な疼痛モデルに対して有効性を示すことが報告されている（生化学第８５巻第７号：５６１～５６５）。

[0044] 本開示の一実施形態においては、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物に対して電子線処理を行い、この電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を溶媒と混合して水性液剤（例えば、水性懸濁液剤）とすることで、当該水性液剤中での（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性を向上させることができる。

[0045] 本開示の一実施形態において、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能

な塩もしくは溶媒和物は、本開示の水性液剤（例えば、水性懸濁液剤）中において、通常約０．００１ｗ／ｖ％～約５ｗ／ｖ％、好ましくは約０．１ｗ／ｖ％～約３ｗ／ｖ％、より好ましくは約０．２ｗ／ｖ％～約２ｗ／ｖ％、特に好ましくは約０．２ｗ／ｖ％～約１．５ｗ／ｖ％、さらに好ましくは約０．３ｗ／ｖ％～約１．０ｗ／ｖ％の濃度で存在することができる。

[0046] 本開示の一実施形態において、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（（７Ｒ）－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を用いる場合、本開示の（例えば、水性懸濁液剤）中において、通常約０．００１ｗ／ｖ％～約５ｗ／ｖ％、好ましくは約０．１ｗ／ｖ％～約３ｗ／ｖ％、より好ましくは約０．２ｗ／ｖ％～約２ｗ／ｖ％、特に好ましくは約０．２ｗ／ｖ％～約１．５ｗ／ｖ％、さらに好ましくは約０．３ｗ／ｖ％～約１．０ｗ／ｖ％の濃度で存在することができる。

[0047] 本開示の一実施形態において、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物に対する電子線処理は、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の滅菌工程内における処理として行うことができ、電子線処理の電子線強度は、滅菌効果が確認できれば、限定されるものではなく、通常、約１００ｋｅＶ～約５ＭｅＶである。例えば、上限としては、約５ＭｅＶ、約４ＭｅＶ、約３ＭｅＶ、約２ＭｅＶ、約１ＭｅＶなどであってもよく、下限としては、約１００ｋｅＶ、約１１０ｋｅＶ、約１２０ｋｅＶ、約１３０ｋｅＶ、約１４０ｋｅＶ、約１５０ｋｅＶ、約２００ｋｅＶ、約３００ｋｅＶ、約４００ｋｅＶ、約５００ｋｅＶなどであってもよい。

[0048] 本開示の一実施形態において、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物に対する電子線処理の時間は、滅菌効果が確認できれば、限定されるものではなく、通常約１０分～約２４時間行われ、より好ましくは約３０分～約１２時間、特に好ましくは約３０分～約８時間、さらに好ましくは約３０分～約５時間にわたって行うことができる。照射時間は、選択した電子線の強度に応じて適宜選択される。

[0049] 本開示の一実施形態において、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物に対する電子線滅菌処理は、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の滅菌工程内における処理として行うことができ、電子線滅菌処理の電子線の照射線量としては、滅菌効果が確認される限りどのような線量でもよいが、通常、約１０ｋＧｙ～約６０ｋＧｙがあり得る。電子線の照射線量としては、滅菌を達成させる観点から、約１５ｋＧｙ以上が好ましく、約２０ｋＧｙ以上がさらに好ましい。安定性の観点から、約５０ｋＧｙ以下が好ましく、約４０ｋＧｙ以下がさらに好ましい。滅菌及び安定性の観点から、約２５ｋＧｙでの処理が特に好ましい。

[0050] 本開示の一実施形態において、非イオン界面活性剤としては、薬学的に許容されるものであれば、特に限られるものではないが、チロキサポール、ステアリン酸ポリオキシル類（モノステアリン酸ポリエチレングリコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコール４０（ＭＹＳ－４０）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール４００等）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（ポリソルベート８０）、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキ

シエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート等）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油１０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油４０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油５０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０（ＨＣＯ－６０）等）が挙げられる。また、これらの非イオン界面活性剤は、１種単独で使用してもよく、また２種以上を組み合わせて使用してもよい。非イオン性界面活性剤は、水性液剤が水性懸濁液剤の場合に、水性懸濁液剤の再分散性または安定性の観点から、チロキサポール、ポリソルベート、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が好ましく、チロキサポール、ポリソルベート、モノステアリン酸ポリエチレングリコールがより好ましく、チロキサポールがさらに好ましい。

[0051] 本開示の一実施形態において、非イオン界面活性剤は、本開示の水性液剤中において、約０．０００１ｗ／ｖ％～約１ｗ／ｖ％、好ましくは約０．０００５ｗ／ｖ％～約０．５ｗ／ｖ％、より好ましくは約０．００１ｗ／ｖ％～約０．５ｗ／ｖ％、特に好ましくは約０．００５ｗ／ｖ％～約０．１ｗ／ｖ％、さらに好ましくは約０．０１ｗ／ｖ％～約０．０５ｗ／ｖ％の濃度で存在することができる。

[0052] 一つの実施形態では、本開示の水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の濃度は、通常約０．０１ｗ／ｖ％以下であり、好ましくは、例えば、約０．０１ｗ／ｖ％未満、約０．００９ｗ／ｖ％以下、約０．００９ｗ／ｖ％未満、約０．００８ｗ／ｖ％以下、約０．００８ｗ／ｖ％未満、約０．００７ｗ／ｖ％以下、約０．００７ｗ／ｖ％未満、約０．００６ｗ／ｖ％以下、約０．００６ｗ／ｖ％未満、約０．００５ｗ／ｖ％以下、約０．００５ｗ／ｖ％未満、約０．００４ｗ／ｖ％以下、約０．００４ｗ／ｖ％未満、約０．００３ｗ／ｖ％以下、約０．０

０３ｗ／ｖ％未満、約０．００２ｗ／ｖ％以下、約０．００２ｗ／ｖ％未満、約０．００１ｗ／ｖ％以下、約０．００１ｗ／ｖ％未満、約０．０００９ｗ／ｖ％以下、約０．０００９ｗ／ｖ％未満、約０．０００８ｗ／ｖ％以下、約０．０００８ｗ／ｖ％未満、約０．０００７ｗ／ｖ％以下、約０．０００７ｗ／ｖ％未満、約０．０００６ｗ／ｖ％以下、約０．０００６ｗ／ｖ％未満、約０．０００５ｗ／ｖ％以下、約０．０００５ｗ／ｖ％未満、約０．０００１ｗ／ｖ％以下、約０．０００１ｗ／ｖ％未満、約０．００００９ｗ／ｖ％以下、約０．００００９ｗ／ｖ％未満、約０．００００８ｗ／ｖ％以下、約０．００００８ｗ／ｖ％未満、約０．００００７ｗ／ｖ％以下、約０．００００７ｗ／ｖ％未満、約０．００００６ｗ／ｖ％以下、約０．００００６ｗ／ｖ％未満、約０．００００５ｗ／ｖ％以下、約０．００００５ｗ／ｖ％未満、約０．００００１ｗ／ｖ％以下、約０．００００１ｗ／ｖ％未満であってもよく、また、０ｗ／ｖ％より大きくてもよい。

[0053] 例えば、０．３ｗ／ｖ％の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドを含む水性液剤の場合、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドは、通常、約０．０１ｗ／ｖ％以下で溶解し、それ以外の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドは懸濁粒子として存在する。本開示の水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の濃度は、０ｗ／ｖ％より大きく、且つ通常約０．０１ｗ／ｖ％以下であり、好ましくは、例えば、約０．０１ｗ／ｖ％未満、約０．００９ｗ／ｖ％以下、約０．００９ｗ／ｖ％未満、約０．００８ｗ／ｖ％以下、約０．００８ｗ／ｖ％未満、約０．００７ｗ

／ｖ％以下、約０．００７ｗ／ｖ％未満、約０．００６ｗ／ｖ％以下、約０．００６ｗ／ｖ％未満、約０．００５ｗ／ｖ％以下、約０．００５ｗ／ｖ％未満、約０．００４ｗ／ｖ％以下、約０．００４ｗ／ｖ％未満、約０．００３ｗ／ｖ％以下、約０．００３ｗ／ｖ％未満、約０．００２ｗ／ｖ％以下、約０．００２ｗ／ｖ％未満、約０．００１ｗ／ｖ％以下、約０．００１ｗ／ｖ％未満、約０．０００９ｗ／ｖ％以下、約０．０００９ｗ／ｖ％未満、約０．０００８ｗ／ｖ％以下、約０．０００８ｗ／ｖ％未満、約０．０００７ｗ／ｖ％以下、約０．０００７ｗ／ｖ％未満、約０．０００６ｗ／ｖ％以下、約０．０００６ｗ／ｖ％未満、約０．０００５ｗ／ｖ％以下、約０．０００５ｗ／ｖ％未満、約０．０００１ｗ／ｖ％以下、約０．０００１ｗ／ｖ％未満、約０．００００９ｗ／ｖ％以下、約０．００００９ｗ／ｖ％未満、約０．００００８ｗ／ｖ％以下、約０．００００８ｗ／ｖ％未満、約０．００００７ｗ／ｖ％以下、約０．００００７ｗ／ｖ％未満、約０．００００６ｗ／ｖ％以下、約０．００００６ｗ／ｖ％未満、約０．００００５ｗ／ｖ％以下、約０．００００５ｗ／ｖ％未満、約０．００００１ｗ／ｖ％以下、約０．００００１ｗ／ｖ％未満である。

[0054] 一つの実施形態では、本開示の水性液剤中の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している。別の実施形態では、本開示の水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している。

[0055] 本明細書において、「溶解状態の」を付加している化合物（（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物）の安定性が向上してい

るとは、水性液剤中の溶解状態の当該化合物が安定であることを意味する。他方で、本明細書において、「溶解状態の」を付加していない場合、特に言及しない限り、水性液剤全体として安定であることが意図される。

[0056] 本明細書において「安定」とは、対象となる化合物などが分解せずに維持されることをいい、実施例などで例示される手法により安定性を確認することができる。溶解状態であるか否かによって安定性の確認手法は適宜選定することができる。例えば、約６０℃で２週間保管したときの、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の残存率が、約９０％以上、より好ましくは約９５％以上であることを確認することで、安定であることを確認することができる。

[0057] 一つの実施形態では、本開示の水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の濃度が約０．０１ｗ／ｖ％以下であり得る。

[0058] 別の実施形態では、本開示の水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している。この場合、水性液剤を約６０℃で２週間保管したときの、溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の残存率が、約９０％以上であり、好ましくは約９５％以上であることで、安定であることを確認することができる。溶解状態の物質は、一般的に固体状態よりも不安定であり、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ

－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドを含む水性液剤において、通常、溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が分解することで、その含有維持率は経時的に低下する。本開示の水性液剤は、溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上するため、総じて水性液剤全体の安定性の向上に寄与する。例えば、そのような安定性は、懸濁液剤の液部分をろ過し、溶解状態の部分を抽出し、安定性の指標を確認することができるが、これに限定されない。

[0059] 一つの特定の実施形態では、本開示は、電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、非イオン界面活性剤とを含む水性液剤を提供し、ここで、前記電子線処理の電子線の照射線量が、約１０ｋＧｙ～約６０ｋＧｙでの処理を含み、前記（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前記水性液剤中の濃度が、約０．０１ｗ／ｖ％～約５ｗ／ｖ％であり、前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が、約０．０１ｗ／ｖ％～約０．０５ｗ／ｖ％である。好ましくはこの水性液剤は水性懸濁液剤である。

[0060] 一実施形態において、本開示の水性液中の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、結晶形として用いることができ、結晶形

は、安定性に影響しなければ、特に制限されない。例えば、本開示においては、国際公開第２０１８／２２１５４３号パンフレット、日本特許第６２３０７４３号等に開示される（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（（７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドのＩ型結晶、ＩＩ型結晶、ＩＩＩ型結晶またはこれらの混合物を用いることができる。好ましくは該Ｉ型結晶が用いられる。

[0061] （剤形）

本開示の一実施形態において、水性液剤は、点眼液であり得る。例えば、点眼液は、水性の溶媒（例えば、リン酸緩衝生理食塩水）に有効成分を懸濁させた懸濁液の形態、或いは溶解させた液剤の形態で提供され得る。

[0062] 本開示の一実施形態において、水性液剤は、水性懸濁液剤であり得る。例えば、水性懸濁液剤は、水性の溶媒（例えば、リン酸緩衝生理食塩水）に有効成分を懸濁させた懸濁液の形態、或いは溶解させた液剤の形態で提供され得る。

[0063] 本開示の一実施形態において、水性液剤は、眼科用懸濁液剤であり、この用語は、懸濁点眼液とも称され、眼注射液、点眼剤または眼灌流液として提供され得る。例えば、眼科用懸濁液剤は、水性の溶媒（例えば、リン酸緩衝生理食塩水）に有効成分を懸濁させた懸濁液の形態、或いは溶解させた液剤の形態で提供され得る。

[0064] 本開示の水性液剤は、当業者によって決定される任意の適切な経路によって投与することができ、特に限定されるものではないが、眼注射、局所適用（眼への適用を含む）、点眼、静脈注射、点滴、経口、非経口、経皮等から選択される投与経路による投与に適するように製剤化され得る。

[0065] （添加物および／または賦形剤）

本開示の水性液剤は、当該技術分野で公知の任意の薬学的に許容される添加物および／または賦形剤を含んでよい。添加剤としては、粘稠剤、安定化剤、ｐＨ調節剤、緩衝剤、および保存剤（防腐剤）が挙げられるがこれらに

限定されない。

[0066] 粘稠剤としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の水溶性高分子；ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース系高分子等が挙げられる。これらの粘稠剤は、１種単独で使用してもよく、また２種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0067] 安定化剤としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、ポリビニルピロリドン、モノエタノールアミン、シクロデキストリン、デキストラン、アスコルビン酸、トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン、亜硫酸塩、エデト酸ナトリウム等が挙げられ、その含有量は、水性液剤全量に対して約０．００１ｗ／ｖ％～約１ｗ／ｖ％が好ましい。

[0068] ｐＨ調節剤としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、塩酸、酢酸、ホウ酸、アミノエチルスルホン酸、イプシロン－アミノカプロン酸等の酸；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ホウ砂、トリエタノールアミン、モノエタノールアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ等が挙げられ、その含有量は、水性液剤全量に対して例えば０ｗ／ｖ％～約２０ｗ／ｖ％が挙げられる。

[0069] 本開示の一実施形態において、本開示の水性液剤は必要に応じて上記のようなｐＨ調節剤を混合することにより、ｐＨを通常約４～約８、好ましくは約５．０～約８．０、より好ましくは約６．０～約８．０、特に好ましくは約７．０～約８．０、さらに好ましくは約７．２～約７．８とすることができる。

[0070] 本開示の水性液剤に用いられる緩衝剤としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、

トリス緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、アミノ酸緩衝剤等が挙げられるが、水性液剤が懸濁液剤の場合には、安定性の観点から、ホウ酸緩衝剤、またはリン酸緩衝剤が好ましく、ホウ酸緩衝剤が特に好ましい。

[0071] 緩衝剤の濃度としては、水性液剤に所望の緩衝能を付与できる範囲で適宜設定すればよいが、例えば約０．１ｗ／ｖ％～約１０ｗ／ｖ％が挙げられ、再分散性或いは安定性を向上されるという観点から好ましくは約１ｗ／ｖ％～約５ｗ／ｖ％、より好ましくは約１ｗ／ｖ％～約３ｗ／ｖ％が挙げられる。

[0072] ホウ酸緩衝剤としては、薬学的に許容されるものであれば、特に限定されないが、例えば、ホウ酸および／またはその塩が挙げられる。ホウ酸としては、薬学的に許容されるのであれば、特に限定されるものではないが、例えば、オルトホウ酸、メタホウ酸、テトラホウ酸等が挙げられる。ホウ酸の塩としては、薬学的に許容されるのであれば、特に限定されるものではないが、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩等の金属塩；トリエチルアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、ピペラジン、ピロリジン等の有機アミン塩等が挙げられる。ホウ酸またはその塩は、１種単独で使用してもよく、また２種以上を組み合わせて使用してもよい。また、ホウ酸緩衝剤の好適な一態様として、ホウ酸とホウ砂を組み合わせが挙げられる。

[0073] ホウ酸とホウ砂を組み合わせて用いる場合のホウ酸とホウ砂の比率としては、特に制限されないが、例えば、ホウ酸約１００質量部当たり、ホウ砂が約１０～約３００質量部、好ましく約１０～約２５０質量部、より好ましくは約３０～約１００質量部、特に好ましくは約４０～約６０質量部が挙げられる。

[0074] リン酸緩衝剤としては、具体的には、リン酸および／またはその塩が挙げられる。リン酸の塩としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等

のリン酸水素二アルカリ金属塩；リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム等のリン酸二水素アルカリ金属塩；リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム等のリン酸三アルカリ金属塩等が挙げられる。また、リン酸の塩は、水和物等の溶媒和物の形態であってもよく、例えば、リン酸水素二ナトリウムの場合であれば十二水和物の形態、リン酸二水素ナトリウムの場合であれば二水和物の形態等であってもよい。リン酸緩衝剤として、リン酸およびその塩の中から１種を選択して単独で使用してもよく、また２種以上を組み合わせて使用してもよい。リン酸およびその塩の中でも、好ましくはリン酸塩、より好ましくはリン酸水素二アルカリ金属塩およびリン酸二水素アルカリ金属塩の少なくとも１種、特に好ましくはリン酸水素二ナトリウムおよびリン酸二水素ナトリウムの少なくとも１種が挙げられる。

[0075] トリス緩衝剤としては、トリス（別名：トリスヒドロキシメチルアミノメタン）および／またはその塩が挙げられる。トリスの塩としては、薬学的に許容されるものであれば、特に限定されないが、例えば、酢酸塩、塩酸塩、マレイン酸塩、スルホン酸塩等の塩が挙げられる。トリス酸緩衝剤は、トリスおよびその塩の中から１種を選択して単独で使用しても良く、また２種以上を組み合わせて使用しても良い。また他の実施形態において、トリス緩衝剤としては、具体的には、トロメタモールおよび／またはその塩が挙げられる。トロメタモールの塩としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、酢酸塩等の有機酸塩；塩酸塩、スルホン酸塩等の無機酸塩が挙げられる。トリス酸緩衝剤として、トロメタモールおよびその塩の中から１種を選択して単独で使用してもよく、また２種以上を組み合わせて使用してもよい。トロメタモールおよびその塩の中でも、好ましくはトロメタモールが挙げられる。

[0076] クエン酸緩衝剤としては、具体的には、クエン酸および／またはその塩が挙げられる。クエン酸の塩としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる

。また、クエン酸の塩は、水和物等の溶媒和物の形態であってもよい。クエン酸緩衝剤として、クエン酸およびその塩の中から１種を選択して単独で使用してもよく、また２種以上を組み合わせて使用してもよい。クエン酸およびその塩の中でも、好ましくはクエン酸の塩、より好ましくはクエン酸のアルカリ金属塩、特に好ましくはクエン酸ナトリウムが挙げられる。

[0077] 酒石酸緩衝剤としては、具体的には、酒石酸および／またはその塩が挙げられる。酒石酸の塩としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。また、酒石酸の塩は、水和物等の溶媒和物の形態であってもよい。酒石酸緩衝剤として、酒石酸およびその塩の中から１種を選択して単独で使用してもよく、また２種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0078] 酢酸緩衝剤としては、具体的には、酢酸および／またはその塩が挙げられる。酢酸の塩としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等が挙げられる。また、酢酸の塩は、水和物等の溶媒和物の形態であってもよい。酢酸緩衝剤として、酢酸およびその塩の中から１種を選択して単独で使用してもよく、また２種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0079] アミノ酸緩衝剤としては、具体的には、酸性アミノ酸および／またはそれらの塩が挙げられる。酸性アミノ酸としては、具体的には、アスパラギン酸、グルタミン酸が挙げられる。酸性アミノ酸の塩としては、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩等が挙げられる。アミノ酸緩衝剤として、酸性アミノ酸およびその塩の中から１種を選択して単独で使用してもよく、また２種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0080] 保存剤としては、薬学的に許容されるものであれば、特に限定されないが、例えば、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、

パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等のパラオキシ安息香酸エステル、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の第４級アンモニウム塩、アルキルポリアミノエチルグリシン、クロロブタノール、ポリクォード、ポリヘキサメチレンビグアニド、クロルヘキシジン等が挙げられ、その含有量はその種類により適宜変えることができるが、水性液剤全量に対して例えば約０．０００１ｗ／ｖ％～約０．２ｗ／ｖ％が挙げられる。

[0081] 点眼剤を調製する場合、例えば、所望の上記成分を滅菌精製水、生理食塩水、緩衝液（例えば、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液または酢酸緩衝液等。）等の水性溶剤、または綿実油、大豆油、ゴマ油、落花生油等の植物油等の非水性溶剤に溶解または懸濁させ、所定の浸透圧に調整し、濾過滅菌等の滅菌処理を施すことにより行うことができる。

[0082] （容器）

本開示の水性液剤を収容する容器としては、特に限定されず、例えば、ガラス容器またはプラスチック容器等が挙げられる。プラスチック容器としては、ポリエステル（ポリエチレンテレフタレート、ポリアリレート）、ポリカーボネート、ポリエチレンまたはポリプロピレン、それらの混合物、それらとそれら以外の混合物などの任意の材料で形成され得る。本開示において用いられる容器は、医療分野で用いられるものであってもよく、それ以外であってもよい。

[0083] 使用される容器の形状は、任意のものであってよく、通常、本開示の用途（例えば、点眼用）に適切な形状であれば任意の形状を用いることができる。

[0084] ある実施形態において、本開示の水性液剤は医療分野で常用される任意の点眼容器に充填することができ、点眼容器としては、プラスチック容器が例示され、プラスチック容器としては、例えば、ポリエチレン（好ましくは低密度ポリエチレン）またはポリプロピレン、好ましくは無色ポリプロピレン

容器に充填することができる。一つの実施形態では、日本国における「点眼剤用プラスチック容器の規格」またはその他の等価の規格に合致しうる任意の材質で形成されることができる。

[0085] （一般技術）

本明細書において用いられる分子生物学的手法、生化学的手法、微生物学的手法は、当該分野において周知であり慣用されるものであり、例えば、Sambrook J. et al. (1989). Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harborおよびその3rd Ed. (2001); Ausubel, F. M. (1987). Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience; Ausubel, F. M. (1989). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience; Innis, M. A. (1990). PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Academic Press; Ausubel, F. M. (1992). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates; Ausubel, F. M. (1995). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology,

Greene Pub. Associates; Innis, M.A. et al. (1995). PCR Strategies, Academic Press; Ausubel, F.M. (1999). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Wiley, and annual updates; Sninsky, J.J. et al. (1999). PCR Applications: Protocols for Functional Genomics, Academic Press、Gait, M.J. (1985). Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press; Gait, M.J. (1990). Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press; Eckstein, F. (1991). Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, IRL Press; Adams, R.L. et al. (1992). The Biochemistry of the Nucleic Acids, Chapman & Hall; Shabarova, Z. et al. (1994). Advanced Organic Chemistry of Nucleic Acids, Weinheim; Blackburn, G.M. et al. (1996). Nucleic Acids in Chemistry and Biology, Oxford University Press; Hermanson, G.T. (1996). Bioconjugate Techniques, Academic Press、別冊実験医学「遺伝子導入＆発現解析実験法」羊土社、１９９７等に記載されている。これらは本明細書において関連する部分（全部であり得る）が

参考として援用される。

[0086] 本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願等の参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

[0087] 以上、本開示を、理解の容易のために好ましい実施形態を示して説明してきた。以下に、実施例に基づいて本開示を説明するが、上述の説明および以下の実施例は、例示の目的のみに提供され、本開示を限定する目的で提供したものではない。従って、本開示の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されず、特許請求の範囲によってのみ限定される。

実施例

[0088] （試験例１：電子線処理した化合物（１）の溶解状態の安定性）

[0089] 化合物（１）の滅菌（電子線滅菌）

化合物（１）を無色澄明の袋に入れ、電子線を照射した。照射線量が２５ｋＧｙとなった段階で照射を止め、滅菌済み化合物（１）を得た。

[0090] 水溶液の調製

表１に示す組成に従って、基剤溶液を調製し、化合物（１）を撹拌溶解させて各水溶液を得た。チロキサポールはＡＭＲＩ　Ｒｅｎｓｓｅｌａｅｒ社製（Ｃｕｒｉａ　Ｇｌｏｂａｌ，Ｉｎｃ．）、ホウ酸及びホウ砂はＭｅｒｃｋＫＧａＡのものを使用した。化合物（１）は、前記のＩ型結晶を使用した。比較例２は約２５ｋＧｙのガンマ線を照射（コバルト６０）した化合物（１）を用いた。

[0091] 容器への収容

調製した水溶液を５ｍＬずつ採取し、点眼容器に充填した。点眼容器はポリエチレンからなる無色容器（ガチフロ点眼液０．３％（製造販売元：千寿製薬株式会社）に使用されている容器）を採用した。

[0092] 安定性評価

水溶液を温度試験槽温度試験槽（ナガノサイエンス株式会社、型番：ＣＨ

２４－１２Ｍ）に入れ、６０℃で２週間（２Ｗ）保管し、溶液中の化合物（１）含量を、以下の条件で液体クロマトグラフィー装置（島津製作所製）により測定した。含有維持率は、調製に用いた化合物（１）の量に対する保管後の測定含量の割合（％）として求めた。

[0093]（測定条件）

・カラム：ＩｎｅｒｔＳｕｓｔａｉｎＣ１８　５　μｍ，　４．６×１５０ｍｍ（ジーエルサイエンス株式会社）

・検出器：紫外可視分光光度検出器

・検出波長：２５０ｎｍ

・カラム温度：４０℃

・移動相：アセトニトリル／リン酸二水素ナトリウム水溶液混液（２：３）

[0094] 測定結果

結果を表１に示す。６０℃で２W保管後の電子線処理した化合物（１）の含有維持率は、１００％であり、安定であった。

[0095] [表1]

	成分		比較例１	比較例２	実施例１
処方	化合物（1）	滅菌方法	未滅菌	ガンマ線	電子線
		量	0.001 g	0.001 g	0.001 g
	ホウ酸		1.2 g	1.2 g	1.2 g
	ホウ砂		0.4 g	0.4 g	0.4 g
	チロキサポール		0.5 g	0.5 g	0.5 g
	精製水		適量	適量	適量
	全量		100 mL	100 mL	100 mL
結果	含有維持率		85%	80%	100%

[0096]　（実施例２：電子線処理した化合物（１）を含む水性液剤の安定性）

[0097] 化合物（１）の滅菌（電子線滅菌）

試験例１と同様にして行った。

[0098] 水溶液の調製

表２に示す組成に従って、基剤溶液を調製し、化合物（１）を撹拌分散さ

せて懸濁液を得た。この懸濁液中の溶解状態の化合物（１）の濃度は、０．００１０１％であった。チロキサポールはＡＭＲＩ　Ｒｅｎｓｓｅｌａｅｒ社製（Ｃｕｒｉａ　Ｇｌｏｂａｌ，Ｉｎｃ．）、ホウ酸及びホウ砂はＭｅｒｃｋＫＧａＡのものを使用した。化合物（１）は、前記のＩ型結晶を使用した。

[0099] 容器への収容

試験例１と同様にして行った。

[0100] 安定性評価

懸濁液を６０℃で２週間（２Ｗ）保管し、懸濁液中の化合物（１）含量を、以下の条件で液体クロマトグラフィー装置（島津製作所製）により測定した。含有維持率は、調製に用いた化合物（１）の量に対する保管後の測定含量の割合（％）として求めた。

[0101] （測定条件）

・カラム：ＩｎｅｒｔＳｕｓｔａｉｎＣ１８　５　μｍ，　４．６×１５０ｍｍ（ジーエルサイエンス株式会社）

・検出器：紫外可視分光光度検出器

・検出波長：２５０ｎｍ

・カラム温度：４０℃

・移動相：アセトニトリル／リン酸二水素ナトリウム水溶液混液（２：３）

[0102] 測定結果

結果を表２に示す。６０℃で２Ｗ保管後の電子線処理した化合物（１）を含む水性液剤の含有維持率は、１００％であり、安定であった。

[0103]

[表2]

	成分		実施例２
処方	化合物（1）	滅菌方法	電子線
		量	0.3 g
	ホウ酸		1.2 g
	ホウ砂		0.4 g
	チロキサポール		0.5 g
	精製水		適量
	全量		100 mL
結果	含有維持率		100%

[0104] （注記）

以上のように、本開示の好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願および他の文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

本出願は、日本国特許庁に２０２４年３月２８日に出願した特願２０２４－０５４８９３に対して優先権を主張するものであり、その明細書及び特許請求の範囲に記載されている内容の全文が援用されるべきであることが理解される。

産業上の利用可能性

[0105] 本開示は、医療、医薬品、ヘルスケア、生物学、生化学等の分野において利用可能である。

請求の範囲

[請求項1] 電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む、水性液剤。

[請求項2] 前記電子線処理が、滅菌工程内の処理である、請求項１に記載の水性液剤。

[請求項3] 非イオン界面活性剤をさらに含む、請求項１または２に記載の水性液剤。

[請求項4] 前記電子線処理の照射線量が、約１０ｋＧｙ～約６０ｋＧｙでの処理を含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の水性液剤。

[請求項5] 前記非イオン界面活性剤の前記水性液剤中の濃度が約０．０００１ｗ／ｖ％～約１ｗ／ｖ％である、請求項３または４に記載の水性液剤。

[請求項6] 前記非イオン界面活性剤がチロキサポールである、請求項３～５のいずれか一項に記載の水性液剤。

[請求項7] 前記（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の前記水性液剤中の濃度が約０．００１ｗ／ｖ％～約５ｗ／ｖ％である、請求項１～６のいずれか一項に記載の水性液剤。

[請求項8] 前記（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドが、（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（（７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミドである、請求項１～７のいずれか一項に記載の水性液剤。

[請求項9] 電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－

４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性液剤であって、該水性液剤中の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している、水性液剤。

[請求項10] 前記水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の濃度が約０．０１ｗ／ｖ％以下である、請求項１～９のいずれか一項に記載の水性液剤。

[請求項11] 電子線処理した（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む水性液剤であって、該水性液剤中の溶解状態の（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の安定性が向上している、水性液剤。

[請求項12] 前記水性液剤が水性懸濁液剤である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の水性液剤。

[請求項13] 水性液剤を製造する方法であって、

該水性液剤は（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含み、

（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－

Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を電子線処理する工程と、

電子線処理した該（Ｅ）－２－（７－トリフルオロメチルクロマン－４－イリデン）－Ｎ－（７－ヒドロキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アセトアミド、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を、溶媒と混合する工程とを含む、方法。