

表 3.2.P.2.2-1 予備危険源分析結果（続き）

ハザード	事象	重大性	確率	リスクスコア
コーティング	In vivo 挙動	2	2	L
コーティング	溶出性	2	2	L
コーティング	定量	2	2	L
コーティング	分解	2	2	L
コーティング	含量均一性	1	1	L
コーティング	外観	3	3	M
コーティング	摩損度	2	2	L
コーティング	安定性-化学的	1	1	L
コーティング	安定性-物理的	1	2	L
包装	in vivo 挙動	1	1	L
包装	溶出性	1	1	L
包装	定量	1	1	L
包装	分解	1	1	L
包装	含量均一性	1	1	L
包装	外観	1	1	L
包装	摩損度	1	1	L
包装	安定性-化学的	3	3	M
包装	安定性-物理的	3	3	M

	原薬粒子径	添加剤の選択	製造時の水分管理	混合	清沢剤	打錠	コーティング	包装
in vivo 挙動								
溶出性								
定量								
分解								
含量均一性								
外観								
摩損度								
安定性-化学的								
安定性-物理的								

-低リスク
 -中リスク
 -高リスク

図 3.2.P.2.2-3 初期リスク評価要約

以上の製剤開発前の初期リスク評価から、原薬粒子系、賦形剤及び水分が品質に及ぼす可能性のある特性であると評価した。評価の内容は、表 3.2.P.2.2-2 に示す。

表 3.2.P.2.2-2 サクラ錠の初期リスク評価

因子	リスク評価
原薬	溶解性が低く、透過性が高いことから、粒子径が生体内での薬物挙動に影響を与える可能性がある。
添加剤	難溶性（無機物）の添加剤は溶出性に影響を与える。
	可溶性（有機物）の添加剤は打錠時の圧縮特性に影響を与える。
	疎水性の添加剤（滑沢剤）は溶出性に影響を与える。
製造工程	原薬が加水分解されるため、湿式造粒は選択できない。
	混合工程は原薬の均一な分布を確実にするため、分級へ繋ぐ際に必要以上に時間をかけないよう制御する必要がある。
	滑沢剤の過剰混合は表面の疎水性を増大させ、溶出を遅延させる。
	混合工程において混合均一性を管理する必要がある。
	過剰な打錠圧は崩壊時間及び溶出を遅延させる。

3.2.P.2.3 製剤工程の開発経緯

1) 製剤処方及び製造工程のリスク評価

実生産スケールでの製剤処方及び製造工程を確立するため、欠陥モード影響解析（以下 FMEA とする）を用いてリスク分析を行った。

初期リスク評価結果をもとに因子を絞ってリスク評価し、製剤処方及び製造工程を設計する。

初期リスク評価で特定された重要品質特性に影響を及ぼす工程インプットの内、添加剤の選択（難溶性、可溶性）及び造粒工程における水分の原薬への影響については、直打法を選択したことから低リスクになったと判断し、FMEA のリスク評価項目から削除した。

製造工程の確立にあたり、初期リスク評価から混合工程における混合時間を重要工程と考えた。また、直打法を選択したことにより新たに打錠工程における打錠圧も重要工程であると考えた。FMEA の評価に際して、混合工程に関連してバッチサイズ、打錠工程に関連して打錠スピードも評価項目に加えた。

以上の検討結果を表 3.2.P.2.3-1 に示す。

表 3.2.P.2.3-1 評価項目検討結果

因子	初期リスク評価で特定された重要品質特性	FMEA での評価項目（重要品質特性）
原薬粒子径	in vivo 挙動（溶解性）	溶出性 (BCS クラス 2 の化合物であることが確認されたことによる)
添加剤の選択	溶出性	直打法を選択したことにより、評価項目から削除
	打錠時圧縮特性	
滑沢剤量	溶出性	溶出性
造粒	水分	直打法を選択したことにより、評価項目から削除
混合（混合時間）	含量均一性	含量均一性
混合（バッチサイズ）	含量均一性	含量均一性
混合（滑沢剤）	溶出性	溶出性
打錠（打錠圧）	崩壊性・溶出性	溶出性
打錠（打錠スピード）	崩壊性・溶出性	溶出性

初期リスク評価でリストアップした因子を欠陥モードとして、FMEA による評価を行った。評価を進めるにあたって、重大性、発生確率、検出性のスコアの定義を以下のように決めた。また、重大性、発生確率及び検出性の各スコアを乗じた値（リスク優先数）が、20 未満の場合に低リスク、20 以上 40 未満の場合に中リスク、40 以上の場合に高リスクとランキングした。

本リスク評価は、製剤開発に係るチームメンバーにより評価し、評価結果はメンバー間の協議を経て決定した。また、チームメンバー間でスコアが分かれた時は、リスクの高い方を選択した。

表 3.2.P.2.3-2 重大性の定義

重大性のランク	スコア	備考
逸脱	1	品質に重大な影響が及ぶ場合は、3 又は 4
再試験をして合格	2	——
サブバッチ又はバッチ不合格	3	——
製造フローの停止	4	安定供給に影響
製品回収	5	——

表 3.2.P.2.3-3 発生確率の定義

発生確率のランク	スコア	備考
≤ 1/10000	1	10000 ロットに 1 回以下の発生確率
1/1000	2	1000 ロットに 1 回以下で 10000 ロットに 1 回よりも高い
1/100	3	100 ロットに 1 回以下で 1000 ロットに 1 回よりも高い
1/10	4	10 ロットに 1 回以下で 100 ロットに 1 回よりも高い
> 1/10	5	10 ロットに 1 回よりも高い

表 3.2.P.2.3-4 検出性の定義

検出性のランク	スコア	備考
単位操作前	1	——
単位操作中	2	——
連続する単位操作中	3	——
最終製品試験	4	——
顧客が発見	5	——

FMEA による評価の定義をもとに各欠陥モードに対してリスク分析した結果を図 3.2.P.2.3-1 及び表 3.2.P.2.3-5 に示す。

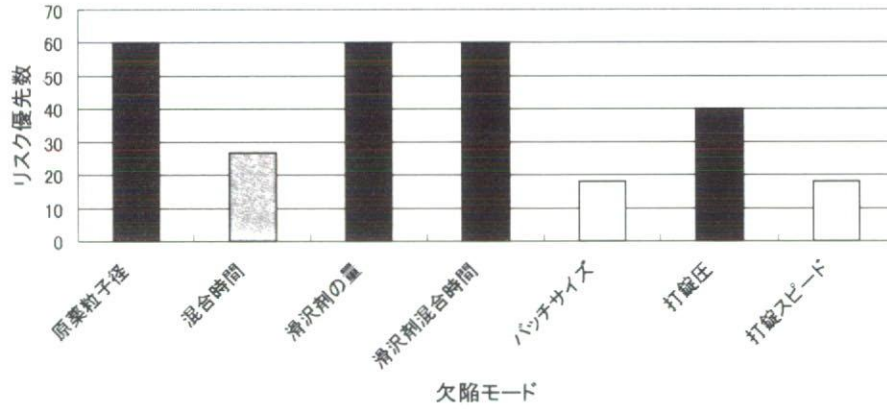


図 3.2.P.2.3-1 FMEA リスク分析結果

表 3.2.P.2.3-5 FMEA リスク分析結果

標的製品プロファイル 品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
溶出性	原薬粒子径	溶出低下	3	5	4	60
含量均一性	混合時間	不均一	3	3	3	27
溶出性	滑沢剤の量	溶出低下	3	5	4	60
溶出性	滑沢剤混合時間	溶出低下	3	5	4	60
含量均一性	バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
溶出性	打錠圧	溶出低下	4	5	2	40
含量均一性	打錠スピード	不均一	3	2	3	18

重大性	スコア
逸脱	1
再試験をして合格	2
サブバッチ又はバッチ不合格	3
製造フローの停止	4
製品回収	5

発生確率	スコア
≤ 1/10000	1
1/1000	2
1/100	3
1/10	4
> 1/10	5

検出性	スコア
単位操作前	1
単位操作中	2
連続する単位操作中	3
最終製品試験	4
顧客が発見	5

リスク優先数	ランク
≥ 40	高
20 ≤ < 40	中
< 20	低

以上のリスク分析結果から、重要品質特性に影響を及ぼす可能性のある工程インプットである原薬粒子系、滑沢剤混合条件（滑沢剤量、滑沢剤混合時間）及び打錠圧を中心に製造工程を設計することとした。

4) 製造工程の品質に及ぼす影響

製造工程検討の間に確認した主な工程インプットが品質に及ぼす影響を評価するために、PHA を用いた。

リスク分析のために、次の評価項目（ハザード）をリストアップした。

物質特性

- ・原料の粒子径
- ・錠剤表面の添加剤量

プロセスパラメータ

- ・混合（混合スピード及び混合時間）
- ・滑沢剤混合（混合スピード及び混合時間）
- ・打錠圧
- ・打錠スピード
- ・バッチサイズ

また、事象（影響）については以下をリストアップした。

臨床上の品質

- ・溶出性
- ・定量
- ・含量均一性

物理的品質

- ・外観
- ・硬度

削除: 臨床上の

PHA によるリスクアセスメントを進めるにあたって、初期リスク評価同様リスクの重大性と発生確率をスコアリングした。

重大性及び発生確率の定義は、初期リスク評価と同様とした。

影響の要約の詳細を表 3.2.P.2.2-6 に、結論を図 3.2.P.2.2-2 に示した。

表 3.2.P.2.2-6 予備危険源分析結果

ハザード	事象 (影響)	重大性	確率	リスクスコア
原薬粒子径	溶出性	3	5	H
原薬粒子径	定量	3	1	L
原薬粒子径	含量均一性	3	4	M
原薬粒子径	外観	1	1	L
原薬粒子径	硬度	1	2	L
錠剤表面の滑沢剤量	溶出性	3	3	M
錠剤表面の滑沢剤量	定量	1	1	L
錠剤表面の滑沢剤量	含量均一性	2	2	L
錠剤表面の滑沢剤量	外観	3	3	M
錠剤表面の滑沢剤量	硬度	3	3	H
混合 (スピード及び時間)	溶出性	1	2	L
混合 (スピード及び時間)	定量	2	2	L
混合 (スピード及び時間)	含量均一性	3	3	M
混合 (スピード及び時間)	外観	1	2	L
混合 (スピード及び時間)	硬度	2	2	L
滑沢剤混合 (スピード及び時間)	溶出性	3	3	M
滑沢剤混合 (スピード及び時間)	定量	2	2	L
滑沢剤混合 (スピード及び時間)	含量均一性	1	1	L
滑沢剤混合 (スピード及び時間)	外観	2	2	L
滑沢剤混合 (スピード及び時間)	硬度	2	2	L
打錠圧	溶出性	3	3	M
打錠圧	定量	2	2	L
打錠圧	含量均一性	2	2	L
打錠圧	外観	2	4	M
打錠圧	硬度	3	4	H
打錠スピード	溶出性	2	2	L
打錠スピード	定量	2	2	L
打錠スピード	含量均一性	1	1	L
打錠スピード	外観	2	2	L
打錠スピード	硬度	2	2	L
パッチサイズ	溶出性	1	1	L
パッチサイズ	定量	1	1	L
パッチサイズ	含量均一性	2	2	L
パッチサイズ	外観	1	1	L
パッチサイズ	硬度	1	1	L

	臨床上の品質			物理的品質	
	溶出性	定量	含量均一性	外観	硬度
物質特性					
原薬粒子径	■		■		
錠剤表面の滑沢剤量	■				■
プロセスパラメータ					
混合(スピード及び時間)			■		
滑沢剤(混合スピード及び時間)	■				
打錠圧	■			■	■
打錠スピード					
パッチサイズ					

	-低リスク
	-中リスク
	-高リスク

図 3.2.P.2.2-2 各パラメータが品質に及ぼす影響の要約

以上のまとめから、原薬粒子径が溶出性に、打錠圧が錠剤硬度に影響を及ぼす可能性が高いという結論となった。ただし、in vivo 試験において、打錠圧は最終製剤の品質に影響を及ぼす可能性は低いという結果を得ているため、製造時に打錠圧を管理することで、適切な品質を保つことができると考える。

5) 製造工程開発後のリスク評価

予定している実生産スケールの製剤及び製剤の品質に影響を及ぼすと思われた製造工程について、FMEA を用いて製造工程開発後のリスク評価を行った結果を図 3.2.P.2.3-3 及び表 3.2.P.2.3-7 に示す。重大性、発生確率、検出性の定義は項 1) に準ずる。

欠陥モードの滑沢剤の量及び滑沢剤混合時間は、滑沢剤混合工程の設計検討の結果から低リスクになったと判断した。また、打錠圧の管理幅を特定し、リスクを低減することができたが、工程管理を要することから、中リスクであると判断した。一方、混合時間は、製造工程開発前は中リスクと評価したが、混合工程の設計検討結果から管理戦略としてモニタリングを要することから、製造工程開発後においても中リスクと判断した。

製造工程開発後のリスク評価において中リスクと判断した欠陥モードを含む混合工程及び打錠工程を重要工程と判断した。

なお、原薬粒子径は、受入段階で管理する必要があることから、製造工程開発後においても高リスクのままである。

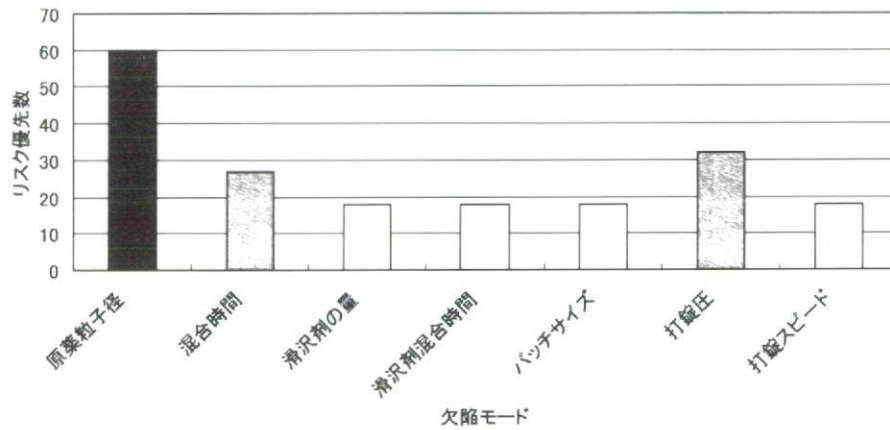


図 3.2.P.2.3-3 FMEA リスク分析結果

表 3.2.P.2.3-7 FMEA リスク分析結果

標的製品プロフィール 品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
溶出性	原薬粒子径	溶出低下	3	5	4	60
含量均一性	混合時間	不均一	3	3	3	27
溶出性	清液剤の量	溶出低下	3	3	2	18
溶出性	清液剤混合時間	溶出低下	3	3	2	18
含量均一性	バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
溶出性	打錠圧	溶出低下	4	4	2	32
含量均一性	打錠スピード	不均一	3	2	3	18

重大性	スコア
逸脱	1
再試験まで合格	2
サブバッチ又はバッチ不合格	3
製造フローの停止	4
製品回収	5

発生確率	スコア
≤1/10000	1
1/1000	2
1/100	3
1/10	4
>1/10	5

検出性	スコア
単位操作前	1
単位操作中	2
連続する単位操作中	3
最終製品試験	4
顧客が発見	5

リスク優先数	ランク
≥40	高リスク
20 ≤ <40	中リスク
<20	低リスク

7) 管理戦略適用後のリスク評価

管理戦略適用後のFMEAを用いたリスク評価結果を図3.2.P.2.3-4及び表3.2.P.2.3-8に示す。重大性、発生確率、検出性の定義は項1)に準ずる。

製造工程開発後（管理戦略適用前）の混合時間及び打錠圧は中リスクと判断したが、混合時間についてはインライン NIR モニタリングを用いてのフィードバック・ループによる管理、打錠圧については打錠圧のオンラインモニタリングによる管理を管理戦略として適用したことから、リスクが低減したと判断した。

また、原薬粒子径は、製剤設計の検討を経てデザインスペースを求め、受入段階において管理することにより低リスクに低減したと判断した。

以上の結果から、重要品質特性に影響を及ぼす工程インプットは適切に管理できると考える。

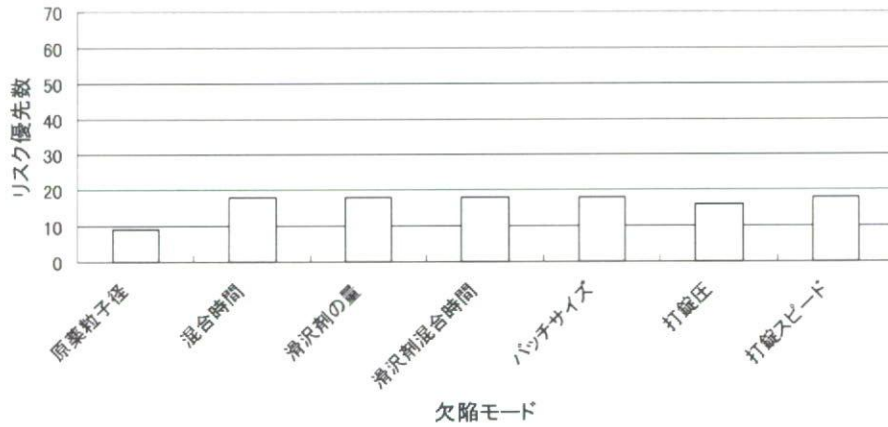


図 3. 2. P. 2. 3-4 FMEA リスク分析結果

表 3.2.P.2.3-8 FMEA リスク分析結果

標的製品プロフィール	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
品位特性						
溶出性	医薬粒子径	溶出低下	3	3	1	9
含量均一性	混合時間	不均一	3	3	2	18
溶出性	清沢剤の量	溶出低下	3	3	2	18
溶出性	清沢剤混合時間	溶出低下	3	3	2	18
含量均一性	バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
溶出性	打錠圧	溶出低下	4	2	2	16
含量均一性	打錠スピード	不均一	3	2	3	18

重大性	スコア
逸脱	1
再試験をして合格	2
サブバッチ又はバッチ不合格	3
製造フローの停止	4
製品回収	5

発生確率	スコア
≤1/10000	1
1/1000	2
1/100	3
1/10	4
>1/10	5

検出性	スコア
単位操作前	1
単位操作中	2
連続する単位操作中	3
最終製品試験	4
顧客が発見	5

リスク優先数	ランク
≥40	
20 ≤ <40	
<20	

English Mock QOS P2_Final

MODULE 2: COMMON TECHNICAL
DOCUMENT SUMMARIES

Generic name: Amokinol

2.3 QUALITY OVERALL SUMMARY

Sakura Tablet

TABLE OF CONTENTS Page

Table Index Page

Figure Index Page

2.3.P.1 Description and Composition of the Drug Product (Sakura Tablet, Film-coated Tablet)

The composition of Sakura Tablet is shown in Table 2.3.P.1-1.

Table 2.3.P.1-1 Composition of Sakura Tablet

Function	Specification	Excipient	Sakura Tablet 30 mg
Active ingredient	Separate specification	Amokinol	30 mg / tablet (100 mg)
Filler	JP	Calcium hydrogen phosphate hydrate	Appropriate amount
Filler	JP	D-mannitol	10 mg
Disintegrant	JP	Sodium starch glycolate	5 mg
Lubricant	JP	Magnesium stearate	2 mg
Coating agent	JP	HPMC	2.4 mg
Polishing agent	JP	Macrogol 6000	0.3 mg
Coloring agent	JP	Titanium oxide	0.3 mg
Coloring agent	JPES	Iron sesquioxide	Trace amount

2.3.P.2 Pharmaceutical Development (Sakura Tablet, Film-coated Tablet)

2.3.P.2.1 Composition of Drug Product

Physicochemical properties of amokinol, the active ingredient of Sakura Tablet, are shown in Section 2.3.S.1.3. General Properties. Amokinol is a neutral compound with a molecular weight of 450. It has moderately poor compression properties which could lead to difficulties in manufacturing robust tablets at high drug loading.

Solubility of amokinol in water is 0.015mg/mL at 20°C, making this compound practically insoluble in water. Solubility of amokinol in FaSSIF (Fasted State Simulated Intestinal Fluid) and HIF (Human Intestinal Fluid) is 0.020 mg/mL. As shown in Figure 2.3.P.2.1-1, amount of amokinol dissolved in 250ml of buffer solutions is 4 mg over the pH range from 1 to 8. As the amount of the active ingredient of Sakura Tablet is 30 mg, amokinol is classified as a low solubility compound according to Biopharmaceutical Classification System (BCS). 1-octanol/water partition coefficient (logD) of amokinol is 2.6 at 25°C. Based on the result of permeability using Caco 2 cell membrane, amokinol is classified as a high permeability compound according to BCS.

From these results, amokinol is classified as a BCS class 2 compound (low solubility and high permeability).

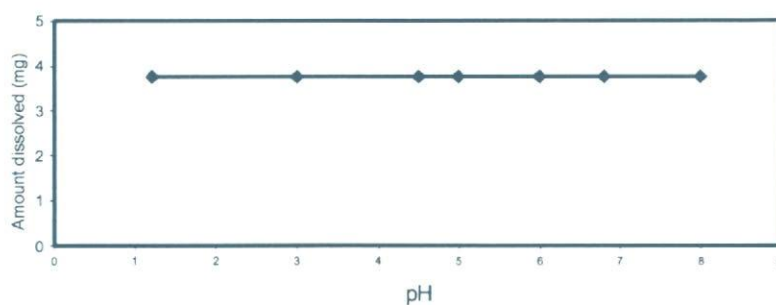


Figure 2.3.P.2.1-1 Solubility of Amokinol in Buffers of Various pH

Calcium hydrogen phosphate hydrate and D-mannitol were selected as diluents for Sakura Tablet, and sodium starch glycolate as a disintegrant, and magnesium stearate as a lubricant were also chosen.

Note) The reason of choice of each excipient and results of their compounding test must be described in later sections.

2.3.P.2.2 Drug Product

1) Drug Product Development Strategy

For drug product development of Sakura Tablet, a more systematic approach (Quality by Design: QbD or Enhanced Approach) was employed, as well as conventional approaches based on experiences. In addition to prior knowledge and experiences of manufacturing, design of experiments and risk management for product quality were used. Moreover, continuous quality improvement during the entire product life cycle for formulation and manufacturing process of Sakura Tablet was intended by systematic evaluation, which is identification of critical quality attributes and critical steps of the API and the drug product, establishment of a design space, and a real time release based on deep understanding of the manufacturing process.

For construction of control strategy for the final manufacturing process and quality assurance of Sakura Tablet, the following approaches were employed.

1. Setting of Target Product Profile and early phase risk assessment
2. Risk assessment of composition and manufacturing process of the drug product
3. Identification of Critical Step and assessment of influence of the critical steps on Quality Attribute of the tablet
 - Study of the effects of particle size of the API on dissolution and in vivo absorption from the drug product
 - Study of level and lubrication process
 - Study of tableting process
 - Confirmation of main factors and interactions
4. Further evaluation of other variables on quality characteristics of the tablet
 - Study of effects on homogeneity of blending process
5. Assessment and construction of DS (Design Space) as a control strategy
6. Assessment and construction of RTR (Real Time Release) in critical processes
7. Review of the Risk assessment after implementation of the control strategy

According to the approach described above, Preliminary Hazard Analysis (PHA) was used in the initial risk assessment, and Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) was used in the risk assessment of the manufacturing process and in the risk assessment after implementation of the control strategy. Risk assessment based on results of drug product development with Sakura Tablet manufactured in a pilot scale indicated that it was highly plausible that a particle size of the API affected the dissolution and that tableting pressure affected tablet hardness. Therefore, blending processes of granules for tableting and tableting process were selected as critical steps. However equivalent dissolution and in vivo absorption has been confirmed over the range of 5 to 50 μm , although the particle sizes affected in vitro drug release from the tablet and in vivo pharmacokinetics. Regarding tableting pressure, assessment results indicated low possibility that the pressure affects the quality of the final drug product; therefore it was judged that an appropriate quality could be kept by controlling the tableting pressure in manufacturing. Finally, the design space of Sakura Tablet was constructed by input variables, process parameters and combination of final specifications of the final product (Figure 2.3.P.2.3-9 Design Space of Sakura Tablet).

Additionally, it was concluded that the real time releasing of products is possible on the following specification items: dissolution, content uniformity, and assay, by monitoring and controlling of both uniformity of powder blend in blending process and compression force in tableting process. However, when a new manufacturing line will be introduced in the future, current application of each manufacturing process control methods will be re-evaluated. Until the completion of their reevaluation, content uniformity, dissolution test and assay will be carried out at the finished products

The results of analyses of manufacturing process output made possible to identify all the parameters to be controlled. Additionally, it was confirmed that each parameter was independent from manufacturing scale. Therefore, it was concluded that a change of manufacturing scale could be achieved by only controlling those parameters.

2) Target Product Profile

Product profiles targeted in drug product development are shown in Table 2.3.P.2.2-1.

Table 2.3.P.2.2-1 Target Product Profile of Sakura Tablet

Strength and dosage form	Immediate release tablet containing 30 mg of active ingredient.
Specifications to assure safety and efficacy during shelf-life	Assay, Uniformity of Dosage Unit (content uniformity) and dissolution.
Description and hardness	Robust tablet able to withstand transport and handling.
Appearance	Film-coated tablet with a suitable size to aid patient acceptability and compliance. Total tablet weight containing 30 mg of active ingredient is 100 mg with a diameter of 6 mm.

3) Initial Risk Assessment (Design Risk Assessment)

Regarding physicochemical properties shown in Section 2.3.S.1.3 General Properties, initial risk assessment on Sakura Tablet quality was performed. Results are summarized in Table 2.3.P.2.2-2, and shown in Figure 2.3.P.2.2-1.

In an initial risk assessment prior to formulation development, drug substance particle size, excipients and water content were identified as possible process inputs which could affect the tablet quality.

Table 2.3.P.2.2-2 Initial risk assessment of Sakura Tablet

Factor	Risk assessment
API	Drug substance particle size could affect in vivo performance due to the low solubility and high permeability.
Excipient	Insoluble (inorganic) excipients could affect dissolution rate.
	Soluble (organic) excipients could affect compressing property in compression.
	Hydrophobic excipients (lubricants) could affects dissolution rate.
Manufacturing process	API is known to undergo hydrolysis and this will probably preclude aqueous wet granulation processes.
	The blending process must ensure homogenous distribution of the API to achieve the desired content uniformity. Overblending should be avoided.
	Overblending of the lubricant increases surface hydrophobicity, and may decreases dissolution rate.
	Uniformity must be controlled in the blending process.
	Excessive compaction force could increase disintegration time and thereby reduce dissolution rate.

	Drug substance particle size	Filler selection	Moisture control in manufacturing	Blending	Lubrication	Tableting	Coating	Packaging
In vivo performance	High risk	Medium risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Dissolution	High risk	Medium risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Assay	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Degradation	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Content Uniformity	Medium risk	Medium risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Appearance	Low risk	Medium risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Frability	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Stability-Chemical	Low risk	Medium risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Stability-Physical	Low risk	Medium risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk



Figure 2.3.P.2.2-1 Summary of Initial Risk Assessment

2.3.P.2.2.1 Formulation Development

A direct compression process was selected as it was known that API undergoes hydrolysis and the relatively high drug loading would enable content uniformity to be achieved without a dry granulation process.

A series of soluble and insoluble fillers were screened for chemical compatibility and it was concluded that lactose was excluded. A dual filler system was proposed to achieve the right balance of brittle compression properties and solubility of the excipients.

In an early experimental design, calcium hydrogen phosphate hydrate and D-mannitol as filler and sodium starch glycolate as disintegrant, and magnesium stearate as lubricant were selected for the assessment.

After selection of the above excipients, the qualities of manufactured tablets were evaluated, varying the amount of the excipient at 2 to 3 levels in the experimental design. From the results, the composition shown in Table 2.3.P.1-1 was selected.

The tablet hardness 80N was chosen, and dissolution, appearance (friability, chip, etc.), content uniformity and stability as quality attributes were assessed to judge appropriateness of tablet.

Film-coating was employed to mask the bitter taste of the API.

It is judged that the risk of control of excipients and water, which were considered as possible critical parameters, can be prevented by the drug product design.

Note) In addition to the above description, composition changes and bioequivalence of the drug products used in clinical development must be described.

2.3.P.2.2.2 Overages (Sakura Tablet, Film-coated Tablet)

Not applicable

2.3.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties

Solubility of the active ingredient, amokinol, is low and its permeability was high. Therefore, a better absorption from the gastrointestinal tract can be expected. From the phase I results using amokinol suspension, it was suggested that once a day administration is sufficient from the fact of an appropriate half life and stability in the gastrointestinal tract.

2.3.P.2.3 Manufacturing Process Development

1) Risk Assessment of Manufacturing Process

A risk analysis was performed using Failure Mode and Effects Analysis (hereafter referred to as FMEA) to direct the establishment of the manufacturing process at the proposed commercial scale.

The details of FMEA are shown in Section 3.2.P.2.3. As for the definition of risk priority number (RPN), ≥ 40 was high risk, ≥ 20 to < 40 was medium risk, and < 20 was low risk.

As shown in Figure 2.3.P.2.3-1, drug substance particle size, lubricant amount and compression force may highly affect the drug product quality. Particle size of the API is a process input which affects critical quality properties, as shown in the initial risk assessment. Excipients and water control, which were identified as process inputs affecting important quality properties in the initial risk assessment, were deleted from the FMEA risk assessment items because employment of the direct compression decreased the control risk. On the other hand, the compression force was newly identified as a high risk and critical process parameter.