

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 3523

Deviation No.:D-2020-0186

Record Status: Closed-Done

## 基本信息 General Information

厂区 Division: Innovent Biologics (Su Zhou) Co., Ltd

发起人 Originator: 陆, 波(PID-000078)

发起日期 Date Opened: 2020.06.21

简短描述 Short Description:

M1bDS2 301VF步骤产品过滤部分时间段压力低于范围 Pressure of 301vf step product filtration part of time is lower than the range

到期日期 Date Due: 2020.11.12

关闭日期 Date Closed: 2020.11.11

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 张明帅20001184

发现日期 Discovery On: 2020.06.20

汇报人 Report By: 陆波05030014

汇报日期 Report On: 2020.06.20

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2020.06.20 M1b二线除病毒前纯化间 (25C15) 进行IBI301 PPQ3批次 (DS2004007) 除病毒过滤工艺操作, 生产操作人员 (20001230) 依照《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR1000382) 执行6.3.7除病毒过滤, 上样过程中发现除病毒过滤流速约130kg/h, 低于之前PPQ1和PPQ2批次的流速 (约530kg/h), 生产操作人员 (20001184) 现场排查发现除病毒过滤膜包膜后的隔膜阀未处于全开状态, 进而现场操作人员 (20001184) 判断膜后的隔膜阀未处于全开状态是影响除病毒过滤流速的直接原因, 手动调节了除病毒膜包后隔膜阀。MST人员 (20001026) 查看除病毒过滤曲线发现样品过滤过程中压力出现波动, 其中部分时间段 (共计约2min左右) 压力低于20psi (可接受范围20~29psi), 与《利妥昔单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》(PFD00124) 不符, 故发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

是否及时上报? Reporting in Time?: Yes

未及时上报的理由 Reason for not in Time:

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

06/22/2020 04:38 PM (GMT+8:00) added by 波 陆 (PID-000078):

调节纳滤膜后的手动隔膜阀, 至全开状态。 M1bDS2 2020.06.20

\*\*\*\*\*

06/21/2020 03:03 PM (GMT+8:00) added by 波 陆 (PID-000078):

生产操作人员 (20001184) 手动调节除病毒膜包后的隔膜阀, 流速调至约400kg/h。

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件: 手动将隔膜阀调节至全开状态.jpg

厂房设施名称 Facility Name:

产品所属阶段 Product Phase:

M1b

Clinical

## 初步影响/风险评估 Initial Impact/Risk Assessment

产品影响评估 Product Impact Assessment:

后续MST人员依据准确的数据, 分析发现本批次除病毒过滤上样过程可以清晰的划分为三个阶段, 第一阶段为: 上样开始未发现膜后隔膜阀未全开, 处于低压差过滤阶段, 第二个阶段为: 发现膜后隔膜阀未全开, 手动调节隔膜阀阶段, 第三个阶段: 隔膜阀全开, 正常过滤阶段。

1) 其中第一阶段过程中除病毒膜包后的隔热膜未全开, 现场查看隔膜阀安装的位置处在除病毒过滤膜包和膜后压力表之间, 在隔膜阀处于半开状态下, 此时膜后压力表并不能真实的显示除病毒过滤膜包后端的压力值, 而膜后端的压力实际为除病毒过滤膜包和隔膜阀之间的压力, 该压力远高于压力表数值0.2bar。膜包压差值等于膜前端的压力 (恒压过滤, 通过流速控制膜前段压力恒定) 减去膜后端压力, 工

PR#: 3523

Deviation No.:D-2020-0186

Record Status: Closed-Done

艺规程要求膜压差范围为20~29psi。DCS系统不能识别膜后隔热膜的开关状态，默认膜后压力为压力表数值，在计算膜包压差值时用膜前端的压力减去膜后压力表数值，但是实际的膜包压差值要低于DSC显示的压差值。第一阶段持续的时间是由2020.06.22 12:11至2020.06.22 12:48，时间37min，膜压差范围5~10psi。

2) 第二个阶段为手动调节隔膜阀阶段，除病毒过滤上样阶段是恒进口端压力控制模式，隔膜阀缓慢拧开直至全开的过程，膜前端的压力一直处于波动中，但是压力数值≤第一阶段进口压力数值。隔膜阀全开的过程中，膜后压力变化过程为由高到低，最终等于压力表数值，因此可以判定隔膜阀调节过程中膜压差值超工艺规程要求范围。第二阶段持续的时间是由2020.06.22 12:48至2020.06.22 13:10，时间22min（包含偏差描述中的2min），膜压差范围10~23psi，其中当隔膜阀全开，系统进口流速稳定后膜压差值为23psi。

综合以上分析，本批次除病毒过滤上样过程中膜压差低于可接受范围下限值20psi的持续时间共59min（最差情况）。基于以下几点评估其影响：

1) 对中间体产品质量的影响：除病毒过滤工艺中压力下限的设置主要目的是控制除病毒过滤时间，以确保除病毒过程中中间体质量不会受到负面影响。在经确认的工艺缩小模型（Scale-down Model）下的去病毒研究（Viral Clearance Studies）中，除病毒过滤研究的压力下限通常是在最大膜载量条件下过滤时间符合预设标准（≤6h）的最低值。而在本次VF工艺中，虽发生上述参数偏离，但实际除病毒过滤工艺时间仍控制在2.5h以内，与PPQ1、PPQ2批次无显著差异，生产过程中除病毒过滤时间可控。因此初步评估此偏差对中间体产品质量的影响低，风险可控。

2) 对病毒过滤能力的影响：基于供应商相关应用文献《Virus Retention Performance of Viresolve® Pro Devices under a Range of Processing Conditions》中的相关研究，考察了不同压力条件（10psi~50psi）的除病毒过滤工艺（见附件1-图1），膜包均表现出良好的除病毒过滤能力，且无显著差异，表明IBI301使用的同种除病毒过滤膜包在广泛的压力范围内均有良好的除病毒过滤能力。虽然本次除病毒过滤过程中有59min（最差情况）可能不在除病毒过滤去除的最合适压力范围，但结合整体除病毒过滤工艺，大部分时间仍处于工艺可接受范围以及供应商靠考察的工作范围，表明本次偏差对整体工艺除病毒过滤能力影响低，风险可控。

3) 对病毒安全性的影响：同样基于供应商相关应用文献《Virus Retention Performance of Viresolve® Pro Devices under a Range of Processing Conditions》中的相关研究，考察了各种操作压力暂停条件下的可能病毒从膜包逃逸的风险（见附件1-图2、图3）。如文献所述，a) 在除病毒过滤过程中，停止流速卸去膜上压力后，暂停0~300min，再使用50L/m<sup>2</sup>过滤，未在滤液中检测到病毒，未发生病毒从膜包中逃逸；b) 在除病毒过滤过程中，停止流速卸去膜上压力后，暂停60min，再使用5, 10, 15, 25, 30, 50psi压力过滤，未在滤液中检测到病毒，未发生病毒从膜包中逃逸。综上所述，供应商数据表明再更加恶劣的Worst Case下，仍为在滤液中检测到病毒，未发生病毒从膜包中逃逸。结合我们目前发生偏差的情况（膜压差在5~10psi情况持续时间37min，10~23psi持续时间22min，共59min），可以评估病毒从膜包逃逸的风险低，对产品安全性的影响低，整体风险可控。

综上所述，初步评估本次偏差对中间体质量、工艺表现（除病毒过滤能力）、产品安全性（病毒安全性）等方面的影响较低，风险可控。

#### 生产/检测的影响评估 Production/Testing Impact Assessment:

1. 除病毒过滤过程中，生产人员发现：除病毒膜后隔膜阀未全开导致过滤流速较低，手动缓慢调节隔膜阀至全开状态，并反馈给MST。MST第一时间查看隔膜阀调节过程中除病毒过滤膜压差值变化曲线，发现压差值存在低于20psi（可接受范围20~29psi）的情况，持续时间约2min，MST/MFG/QA/PD立即开会讨论是否对除病毒过滤工艺进行返工操作。会议讨论的结论为：继续进行后续纯化生产操作，不进行返工操作。支持该结论的理由为：

1) 通过放大除病毒过滤过程中膜压差值曲线发现，只存在两个压力波动点的数值低于20psi（可接受范围20~29psi），且总共的持续时间约2min，时间较短。另外除病毒上样完成后切换为平衡液顶洗除病毒过滤膜包过程中，膜包同样会因管道阀开关和泵启停等情况而出现较短时间的内处于低压状态。较短时间内低压过滤或是暂停，病毒透过膜包的风险较低。

2) PD设计的IBI301 M1b工艺除病毒验证实验方案正在起草中，计划采用PPQ批次的生产料液进行除病毒过滤验证，验证方案设计的膜过滤压差值低于目前批次除病毒过滤上样过程中的最低压差值，且低压过滤持续时间远大于2min和产品/缓冲液切换时间。

3) 从产品质量角度评估，M1b二线纯化车间不存在外源性病毒，且除病毒上样过程中低压过滤持续时间较短，对中间产品的质量影响较小；另外除病毒过滤收集液和原液会进行相关检测，依据检测结果确认和评估该批次产品是否符合质量标准。

2. 2020.06.21 MST人员查看现场压力传感器和隔膜阀分布位置，结合过滤流速和压力曲线分析：除病毒过滤上样过程膜压差值低于20psi（可接受范围20~29psi）的持续时间到达37min，上报后，要求生产人员暂停超滤浓缩换液2（除病毒过滤后）的上样操作，此时已完成除病毒过滤收集液上样体积约400L，未完成上样体积300L。暂停后立即召会讨论，决定是否继续超滤浓缩换液操作。会议决定继续执行超滤上样以及后续工艺操作，暂停时间为37min。支持该决定的理由为：

1) 在超滤浓缩换液2上样过程暂停，长时间暂停可能因局部料液产品浓度过高而出现浓差极化现象，从而引发另一起偏差和质量事件，从暂停时间节点和产品质量风险角度考虑，继续执行上样操作。

2) PD在除病毒验证方案起草时，结合本批次的除病毒过滤工艺的最低压差值和持续时间，设计过滤时膜压差值覆盖最低值，验证过滤时间远大于工艺过滤时间。采用PD的除病毒过滤验证的数据来评估除病毒过滤过程中低压差过滤的影响，并评估该验证实验设计和执行完成难度较低。

3) 超滤上样过程中暂停时间为37min，暂停时间较短，对中间产品（UF/DF2收集液）质量影响较低，同时QC会对UF/DF2收集液和原液进行相关检测，依据检测结果评估超滤上样过程暂停对中间产品质量的影响。

#### 其他影响评估描述 Other Impact Assessment Description:

#### 初步影响评估附件 Initial Impact Assessment Attachment:

PR#: 3523

Deviation No.:D-2020-0186

Record Status: Closed-Done

初步影响评估附件1.docx

## 偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

初步评估本次偏差对中间体质量、工艺表现（除病毒过滤能力）、产品安全性（病毒安全性）等方面的影响较低，风险可控，但该偏差工艺参数偏离了工艺规程要求。本偏差对产品、系统和PPQ的影响需要进一步调查评估。

备注：该偏差由于需要统计数据进行初步影响评估，故第一部分未能在两个工作日内完成签批。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月内没有类似缺陷发生（搜索关键词：除病毒过滤、压力、超范围）

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

06/22/2020 06:28 PM (GMT+8:00) added by 禎 吴 (PID-000094):

该偏差对产品、系统和PPQ的影响需要进一步调查评估，故定义为主要偏差。

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 陆 波

不需要调查的理由 Reason for not Investigation:

## 调查总结&根本原因分析 Investigation & RCA

调查总结 Investigation Summary:

偏差调查

本次偏差调查从人员、设备、物料、方法及环境五个方面进行调查：

人员

□ 人员培训

纯化操作人员（20001184）完成了M1b车间除病毒过滤现场操作的培训，并具备该岗位上岗证（见附件4）。

□ 人员操作

纯化操作人员（20001184）在操作过程中按照《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100382）除病毒过滤工序6.3.5到6.3.9执行除病毒操作（利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录（批记录BPR100382））

现场操作人员（20001184）在除病毒过滤膜包平衡开始时查看系统进口压力P1、除病毒过滤膜包进口压力P2和除病毒膜包压差（P2-P3）的压力值上升缓慢（除病毒膜包平衡时需要平衡2倍膜包死体积，程序PID调节过程中压力上升缓慢属于正常情况，但是操作人员并不了解此情况），且与工艺规程要求的压差（P2-P3）范围20~29psi下限值相差较大。操作人员手动调节除病毒过滤膜包后端隔膜阀（批记录和SOP中并没有此操作的描述），使P2压力逐渐升高至1.7bar且除病毒膜包压差（P2-P3）值在20~29psi范围内，除病毒过滤膜包平衡体积达到2倍膜包死体积（50L）后，平衡步骤结束。开始进行除病毒过滤上样，上样过程中现场操作人员发现除病毒过滤流速约130kg/h，低于之前PPQ1（DS2003007）和PPQ2（DS2004004）批次的流速（约530kg/h）。生产操作人员（20001184）现场排查发现除病毒过滤膜包膜后的隔膜阀未处于全开状态（批记录和SOP中并没有此操作的描述），进而现场操作人员（20001184）判断膜后的隔膜阀未处于全开状态是影响除病毒过滤流速的直接原因，并手动调节除病毒膜包后隔膜阀。

正常情况下除病毒过滤操作过程中，预过滤膜包冲洗步骤中要求限位阀（预过滤前端）处于全关闭状态，除病毒过滤膜包平衡步骤、样品过滤和膜包顶洗步骤限位阀要求处于全开状态，而除病毒膜包后端隔膜阀在整个工艺中一直要求处于全开状态。操作人员对除病毒过滤各个步骤控制模式和原理、阀要求开关状态以及现场操作注意点了解不全面，导致出现额外的非常规手动操作。

结论：现场操作人员对除病毒过滤操作步骤中操作要点不明确，出现额外的非常规操作是造成该偏差的直接原因。

设备

本次偏差涉及设备为除病毒过滤系统（设备编号：MFG-M1b3-067），该设备集成在M1b车间不锈钢系统中（附件1：PID图），且除病毒过滤后端的隔膜阀位置安装在压力表P3之后，其设计存在一定的不合理性，一旦隔膜阀处于未全打开状态，导致膜包与P3压力表之间被隔膜阀隔断，P3压力表显示的数值为隔膜阀后端与P3压力表之间的压力，不能真实反映除病毒过滤膜后的压力。

该设备在正常运行（隔膜阀全开）时可以满足生产需求，但设备的设计存在隐患，可能会对生产过程造成风险。

结论：除病毒过滤后端的隔膜阀位置设计的不合理性是无法及时避免此偏差的原因。

物料

该偏差不涉及物料。

方法

1、程序：

在2020.06.20 11:05左右由纯化人员（20001184）在运行（BPR100382）《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记



PR#: 3523

Deviation No.:D-2020-0186

Record Status: Closed-Done

录》DS2004007批次除病毒过滤6.3.5步骤时，调用了Recipe：PU\_301NF\_PR\_L2程序，操作人员按照程序提示进行了除病毒过滤操作，MST人员（20001026）检查Recipe：PU\_301NF\_PR\_L2程序，程序中设置的参数均在《利妥昔单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00124）范围内。

小结：程序本身没有问题，不是导致偏差发生的原因。

2、批记录设计：

除病毒过滤膜后端隔膜阀和限位阀在整个操作过程中至关重要，回顾批记录的各个操作，没有任何步骤描述手动隔膜阀的开关状态，未把预过滤膜包前端隔膜阀手动操作调节以及除病毒过滤膜后隔膜阀状态确认放在批记录中。现有的生产批记录中并没有对除病毒过滤膜各个步骤的操作和手动隔膜阀开关进行详细的描述，导致现场操作人员凭经验和个人理解进行操作，不能形成统一的标准操作规则，缺乏了对实际生产操作的指导意义。

结论：批记录设计时未把预过滤膜包前端隔膜阀手动操作调节以及除病毒过滤膜后隔膜阀状态确认放在批记录中，现有生产批记录无法满足生产实际操作，是导致该偏差的原因之一。

环境

此次偏差不涉及环境调查。

扩展调查：

1、对过滤超出工艺规程的时间和范围进行了详细的调查

现场操作人员在除病毒过滤膜包平衡过程，执行了额外的手动调节隔膜阀操作，对样品过滤的影响范围调查如下：

1) 对除病毒过滤上样的影响范围进行调查，从时间轴上可以将本批次除病毒过滤上样过程划分为三个阶段，第一阶段为：样品过滤开始到发现膜后隔膜阀未全开，处于低压差过滤阶段，第二个阶段为：发现膜后隔膜阀未全开，手动调节隔膜阀阶段，第三个阶段：隔膜阀全开，正常过滤阶段。

附件2：IBI301 PPQ3除病毒过滤膜包前端压力曲线

附件3：IBI301 PPQ3除病毒过滤膜包后端压力曲线（始终0.2 bar）

其中第一阶段过程中除病毒膜包的隔热膜未全开，现场查看隔膜阀安装的位置处在除病毒过滤膜包和膜后压力表之间，压力表显示的数值为隔膜阀到收集罐之间的压力。在隔膜阀处于半开状态下，隔膜阀和除病毒膜包之间存在一定的憋压情况，而压力表安装在隔膜阀后端并不能显示隔膜阀与除病毒膜包之间的压力，因此压力表并不能真实的显示除病毒过滤膜包后端的压力值。过滤产品的流向是从除病毒过滤膜包出口到隔膜阀，再到压力表，最后到收集罐进口。依据流体力学，判定除病毒过滤膜包和隔膜阀之间的压力（膜后端实际压力）高于压力表显示数值（样品过滤过程中全程显示为0.2bar），显示值高于实际值。膜包压差值等于膜前端的压力（恒压过滤，通过流速控制膜前段压力恒定）减去膜后端压力，工艺规程要求膜压差范围为20~29psi。DCS系统不能识别膜后隔热膜的开关状态，默认膜后压力为压力表数值，在计算膜包压差值时用膜前端的压力减去膜后压力表数值，但是实际的膜包压差值要低于DSC显示的压差值。第一阶段持续的时间是由2020.06.22 12:06（样品开始除病毒过滤时间）至2020.06.22 12:48（手动调节隔膜阀开始时间即为第一阶段结束时间），时间42min，膜压差小于20psi。

第二个阶段为手动调节隔膜阀阶段，除病毒过滤上样阶段是恒进口端压力控制模式，隔膜阀缓慢拧开直至全开的过程，膜前端的压力一直处于波动中，但是压力数值≤第一阶段进口压力数值。隔膜阀全开的过程中，膜后压力变化过程为由高到低，最终等于压力表数值，因此可以判定隔膜阀调节过程中膜压差值可能超工艺规程要求范围。第二阶段持续的时间是由2020.06.22 12:48至2020.06.22 13:10（从图1压力曲线判断压力波动结束即为手动调节隔膜阀结束时间），时间22min，我们以最差情况考虑22min内膜压差范围小于20psi，其中当隔膜阀全开，系统进口流速稳定后膜压差值为23psi。

第三阶段隔膜阀全开，2020.06.22 13:10至2020.06.22 14:15时间内正常过滤。

综上，除病毒过滤阶段共有64min（42min+22min）除病毒过滤压力不在工艺规程范围内。

2、为防止其他项目及批次存在类似问题，对其他生产项目和批次进行调查：

□ 对IBI301其他批次调查：

查看M1b IBI301 ENGRUN（DS2002006）、PPQ1（DS2003007）、PPQ2（DS2004004）批次除病毒膜包压差P2-P3曲线和系统进口流速曲线，除病毒过滤过程中压力稳定后膜包压差值分别为：1.52bar（22.04psi）、1.54bar（22.33psi）、1.60bar（23.20psi），均符合工艺规程和批生产记录要求压差P2-P3范围20~29psi，同时系统进口流速分别为518.1kg/h、542.0kg/h、514.5kg/h，与PPQ4（DS2005006）批次进口流速515.3 kg/h（已确认生产过程中除病毒过滤膜包后端隔膜阀处于全开状态）的基本一致，故IBI301历史批次ENGRUN（DS2002006）、PPQ1（DS2003007）、PPQ2（DS2004004）生产过程中除病毒过滤膜包后端隔膜阀处于全开状态，样品过滤过程中膜压差符合工艺规程（PFD00124）要求。

□ 对IBI305的调查：

根据《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00097）中对除病毒过滤的过滤压力的要求为21~29 psi，即1.45~2 bar。

调查了IBI305所有PPQ批次的压差图谱和进料泵工作转速，过滤压差分别

为PPQ1(DS1909003)：1.52bar；PPQ2(DS1909005)：1.47bar；PPQ3(DS1909006)：1.52 bar；PPQ4(DS1910002)：1.52 bar；PPQ5(DS1910003)：1.52 bar。

5批PPQ批次的压差均在工艺规程要求范围内，进料泵转速基本一致。

□ 对IBI306的调查：

M1b IBI306（DS2001002）除病毒过滤压差范围为≤22psi，操作过程中除病毒过滤膜包压差约为1.18bar，生产过程中除病毒过滤膜包后端隔膜阀处于全开状态，故除病毒过滤过程中压差符合工艺规程（PFD00111）要求。

□ 对IBI308的调查

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 3523

Deviation No.:D-2020-0186

Record Status: Closed-Done

根据《信迪利单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00095）中对除病毒过滤的过滤压力的要求为22~29 psi，即1.52 ~2 bar。调查了IBI308所有PPQ批次的压差图谱和进料泵工作转速，过滤压差分别为PPQ1(DS1907007)：1.55bar；PPQ2(DS1907008)：1.55bar；PPQ3(DS1907009)：1.55bar；PPQ4(DS1908007)：1.55bar；PPQ5(DS1908008)：1.55bar；PAI1(DS2004001)：1.54bar；PAI2(DS2004002)：1.57bar；PAI3(DS2004003)：1.57 bar；5批PPQ批次和3批PAI批次的压差均在工艺规程要求范围内，进料泵转速基本一致。

扩展调查总结：

- 1、除病毒过滤阶段共有64min（42min+22min）除病毒过滤压力不在工艺规程范围内。
- 2、M1b生产的其他项目IBI308、IBI306、IBI305、IBI301（除PPQ DS2004007批次，即偏差发生批次）除病毒过滤步骤中操作无异常，除病毒压差均在工艺规程的要求范围内。

调查附件 Investigation Attachments:

附件3 IBI301 PPQ3除病毒过滤膜包后端压力曲线（始终0.2 bar）.png

附件1 除病毒过滤系统PID.png

附件2 IBI301 PPQ3除病毒过滤膜包前端压力曲线.png

附件4：操作人员上岗证.pdf

根本原因分析 Root Cause Analysis:

经上述调查分析，

现场操作人员对除病毒过滤操作步骤中操作要点不明确，出现额外的非常规操作是造成该偏差的直接原因。

设备、批记录设计两方面是导致偏差发生的根本原因：

- 1、除病毒过滤后端的隔膜阀位置设计的不合理性是无法及时避免此偏差的根本原因之一。
- 2、批记录设计时未把预过滤膜包前端隔膜阀手动操作调节以及除病毒过滤膜后隔膜阀状态确认放在批记录中，现有生产批记录无法满足生产实际操作，是导致该偏差的根本原因之一。

针对以上根本原因制定的CAPA措施：

- 1、针对设备方面制定的CAPA：设备已经完成IQ、OQ、PQ，且已经完成IBI305、IBI306的生产，IBI301生产已经完成四批，针对设备设计缺陷可以采用方案一：对设备进行改造，设备改造涉及管罐系统的再验证，从生产时间上考虑设备改造不能满足生产的需求，方案二：不进行设备改造，只对除病毒过滤系统后端手动隔膜阀全开状态确认，方案二同样可以满足生产需求，从生产便利性及时间上考虑采用方案二作为设备方面的CAPA，已于2020.06.21完成除病毒过滤系统后端手动隔膜阀全开状态标识的打印，并将标识悬挂在隔膜阀上；
- 2、针对批记录设计方面制定的CAPA：IBI301 PPQ5完成后升版《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100382），增加除病毒过滤步骤手动隔膜阀操作方式及状态确认的描述。

根本原因分析附件 Root Cause Analysis Attachment:

## 原因描述 Cause Description:

批记录设计时未把预过滤膜包前端隔膜阀手动操作调节以及除病毒过滤膜后隔膜阀状态确认放在批记录中，现有生产批记录无法满足生产实际操作，是导致该偏差的原因之一

原因分类 Cause Category  
Method/procedure

原因子分类 Cause Sub-Category  
Insufficiency

原因归属部门 Cause Department  
M1b DS2

## 原因描述 Cause Description:

除病毒过滤后端的隔膜阀位置设计的不合理性是无法及时避免此偏差的原因之一

原因分类 Cause Category  
Machine

原因子分类 Cause Sub-Category  
Facility/Utility/Equipment/Instrument Design

原因归属部门 Cause Department  
N/A

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 1523

Deviation No.:D-2020-0186

Record Status: Closed-Done

## 缺陷描述 Defect Description:

M1b二线除病毒前纯化间进行IBI301 PPQ3批次 (DS2004007) 除病毒过滤工艺操作, 生产操作人员依照利妥昔纯化批生产记录执行6.3.7除病毒过滤, 上样过程中发现除病毒过滤流速约130kg/h, 低于之前PPQ1和PPQ2批次的流速, 生产操作人员现场排查发现除病毒过滤膜包膜后的隔膜阀未处于全开状态, 进而现场操作人员判断膜后的隔膜阀未处于全开状态是影响除病毒过滤流速的直接原因, 手动调节了除病毒膜包后隔膜阀。除病毒过滤曲线样品过滤过程中压力出现波动, 其中部分时间段压力低于20psi

## 缺陷类型分类 Defect Category

Others

## 缺陷类型子分类 Defect Sub-Category

Human execution error

## 缺陷描述 Defect Description:

M1b二线除病毒前纯化间进行IBI301 PPQ3批次 (DS2004007) 除病毒过滤工艺操作, 生产操作人员依照利妥昔纯化批生产记录执行6.3.7除病毒过滤, 上样过程中发现除病毒过滤流速约130kg/h, 低于之前PPQ1和PPQ2批次的流速, 生产操作人员现场排查发现除病毒过滤膜包膜后的隔膜阀未处于全开状态, 进而现场操作人员判断膜后的隔膜阀未处于全开状态是影响除病毒过滤流速的直接原因, 手动调节了除病毒膜包后隔膜阀。除病毒过滤曲线样品过滤过程中压力出现波动, 其中部分时间段压力低于20psi

## 缺陷类型分类 Defect Category

Production/Process

## 缺陷类型子分类 Defect Sub-Category

Operation

是否是重复偏差 Repeat Deviation?: No

判定重复偏差的原因 Justification for Repeat Deviation:

过去12个月内没有类似缺陷发生 (搜索关键词: 除病毒过滤、压力、超范围)

重复偏差的原因描述 Reason of Repeat Deviation Description:

相关的重复偏差 Repeat Deviation Records

PR#	deviation#	简短描述 Short Description	Record Status

## 最终影响/风险评估 Final Impact/Risk Assessment

对产品质量的影响 Impact on Product Quality:

对过滤的影响评估如下:

对中间体产品质量的影响: 除病毒过滤工艺中压力下限的设置主要目的是控制除病毒过滤时间, 以确保除病毒过程中中间体质量不会受到负面影响。在经确认的工艺缩小模型 (Scale-down Model) 下的去病毒研究 (Viral Clearance Studies) 中, 除病毒过滤研究的压力下限通常是在最大膜载量条件下过滤时间符合预设标准 ( $\leq 6h$ ) 的最低值。而在本次VF工艺中, 虽发生上述参数偏离, 但实际除病毒过滤工艺时间仍控制在2.5h以内, 与PPQ1 (DS2003007)、PPQ2 (DS2004004) 批次无显著差异, 生产过程中除病毒过滤时间可控, 同时该批次VF收集液符合中间体质量标准。因此偏差对中间体产品质量的影响低, 风险可控。

对产品质量的影响: IBI301 PPQ3 (DS2004007) 批次细胞收获液的病毒含量 (外源病毒、鼠细小病毒和逆转录病毒) 检测合格见附件5, 下游的纯化工艺步骤中的物料主要包括缓冲液、填料和膜包, 无外源性引入病毒, 同时该批次DS原液符合质量标准。因此偏差对产品质量无影响。

对病毒去除效果的影响:

1.依据《利妥昔单抗注射液M1b车间除病毒过滤压力研究报告》(RER00156) 模拟出第一阶段的除病毒过滤膜包压差值5.2psi, 因而确定第二阶段的压差值的变化为从5.2psi到23psi。基于《利妥昔单抗注射液M1b车间病毒去除研究报告》(RER00191) 中的相关实验研究, 考察了低压 (3psi) 和高压(29psi)条件的除病毒过滤工艺: 1) 在除病毒低压过滤过程中, 初始过滤压力为3psi, 低于偏差发生过程中出口端阀门未全开状态下的压差值5.2psi, 过滤时间为75min, 过滤时间大于偏差发生第一阶段和第二阶段的时间总和 (64min); 2) 在除病毒高压过滤过程中, 初始过滤压力为29psi, 过滤时间为75min, 过滤时间大于偏差发生第一阶段和第二阶段的时间总和 (64min), 同时在过滤过程中卸压暂停10min, 充分考虑除病毒过滤过程中降压和撤压对除病毒效果的影响。

2.选用两种代表性病毒 (X-MuLV、MVM) 分别进行除病毒低压和高压过滤, 收集液中未检测到病毒, 实验结果符合预设的可接受标准。四种情况下均未发生病毒穿透, 表现出良好的病毒去除效果, 且无显著差异, 表明IBI301使用的同种除病毒过滤膜包在3~29psi压力范围内均有良好的病毒去除效果。本次实验条件下的过滤压力和过滤时间相比偏差发生过程的压差值更小, 过滤时间更长, 属于更加恶劣情况, 实验结果可用于支持IBI301PPQ3 (DS2004007) 批次VF偏差发生情况, 表明本次偏差对除病毒过滤工艺病毒去除效果无影响, 无病毒逃逸的风险, 对产品安全性无影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

N/A



PR#: 3523

Deviation No.:D-2020-0186

Record Status: Closed-Done

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:  
N/A

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

对工艺验证的影响：该偏差发生的主要原因是人为的操作与批记录设计不一致，与生产工艺无关。结合IBI301PPQ1 ( DS2003007 )、PPQ2 ( DS2004004 )、PPQ4 ( DS2005006 )、PPQ5 ( DS2005009 ) 批次的除病毒过滤工艺参数压力表现一致，且均被控制在预设的可接受范围内，表明M1b IBI301工艺表现一致、控制稳健。评估该偏差对工艺验证无影响。

对产品注册的影响 Impact on Product Registration:  
N/A对法规符合性的影响 Impact on Regulation Compliance:  
N/A对稳定性的影响 Impact on Stability:  
N/A对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:  
N/A

受影响的部门 Impact Departments:

MST  
M1b DS2

影响/风险评估附件 Impact/Risk Assessment Attachment:

附件5 细胞收获液病毒含量检测结果.pdf

**受影响的产品信息 Impacted Product Information**

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

IBI301 PPQ3 ( DS2004007 ) 批次细胞收获液的病毒含量 ( 外源病毒、鼠细小病毒和逆转录病毒 ) 检测合格，下游的纯化工艺步骤中的物料主要包括缓冲液、填料和膜包，无外源性引入病毒，同时该批次DS原液符合质量标准。因此偏差对产品质量无影响。综上，本偏差对DS2004007批次利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液的放行没有影响。

产品名称 Product Name: 利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS20-301	DS2004007	3000L	Release

**受影响的物料信息 Impacted Material Information**

物料名称 Material Name:

物料代码 Product Code	批号 Batch No.:	数量 Quantity
-------------------	---------------	-------------

**受影响的溶液信息 Impacted Media/Buffer Information**

溶液名称 Media/Buffer Name:

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 3523

Deviation No.:D-2020-0186

Record Status: Closed-Done

溶液代码 Media/Buffer Code:

批号 Batch No.:

数量 Quantity:

## 受影响的设备信息 Impacted Equipment Information

设备名称 Equipment Name: 除病毒过滤系统

设备代码 Equipment Code MFG-M1b3-067

## 偏差处理措施 Deviation Action Items

PR#:

责任人 Assigned To:

部门 Department:

截止日期 Date Due:

完成日期 Completed Date:

确认人 Verified By:

确认日期 Verified On:

行动项详细描述 Action Description:

## 纠正信息 Correction Information

PR#:

责任人 Assigned To:

部门 Department:

截止日期 Date Due:

完成日期 Completed Date:

确认人 Verified By:

确认日期 Verified On:

行动项详细描述 Action Description:

## 纠正与预防措施 CAPA

PR#: 6424

责任人 Assigned To: 陆, 波(PID-000078)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.11.27

行动项详细描述 Action Description:

加强现场生产操作人员对除病毒过滤步骤操作培训

PR#: 6425

责任人 Assigned To: 陆, 波(PID-000078)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.11.20

行动项详细描述 Action Description:

完成除病毒过滤系统后端手动隔膜阀全开状态标识的打印, 并将标识悬挂在隔膜阀上;



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 3523

Deviation No.:D-2020-0186

Record Status: Closed-Done

PR#: 6426

责任人 Assigned To: 陆, 波(PID-000078)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.11.27

行动项详细描述 Action Description:

IBI301 PPQ5完成后升版《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100382), 增加除病毒过滤步骤手动隔膜阀操作方式及状态确认的描述;

PR#: 6466

责任人 Assigned To: 陆, 波(PID-000078)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.11.20

行动项详细描述 Action Description:

完成除病毒过滤系统后端手动隔膜阀全开状态标识的打印, 并将标识悬挂在隔膜阀上

PR#: 6468

责任人 Assigned To: 陆, 波(PID-000078)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.11.27

行动项详细描述 Action Description:

IBI301 PPQ5完成后升版《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100382), 增加除病毒过滤步骤手动隔膜阀操作方式及状态确认的描述

## 附件 File Attachments

## 关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
-----	-------------	------------------------	---------------

## 相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
4126	Interim Investigation Report	D-2020-0186第1次阶段性报告 The first interim investigation report of D-2020-0186	Closed-Done
4731	Interim Investigation Report	D-2020-0186第2次阶段性报告 The second interim investigation report of D-2020-0186	Closed-Cancelled
4732	Interim Investigation Report	D-2020-0186第2次阶段性报告 The second interim investigation report of D-2020-0186	Closed-Done
5568	Interim Investigation Report	D-2020-0186第3次阶段性报告 The thrid interim investigation report of D-2020-0186	Closed-Done
6422	CAPA	D-2020-0186发起的CAPA CAPA from Deviation D-2020-0186	Closed-Cancelled
6465	CAPA	D-2020-0186发起的CAPA CAPA from Deviation D-2020-0186	Closed-Done
6467	CAPA	D-2020-0186发起的CAPA CAPA from Deviation D-2020-0186	Closed-Done

# 偏差报告

## Deviation Report

PR#: 3523  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0186

### Initial Approval

#### QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	赵, 琰	Area QA Initial Reviewed On:	2020.06.22 16:46
Classify Completed By:	吴, 祯	Classify Completed On:	2020.06.23 13:45

#### Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.06.23 14:27
Department Leader 2 Reviewed By:		Department Leader 2 Reviewed On:	
Department Leader 3 Reviewed By:		Department Leader 3 Reviewed On:	
Department Leader 4 Reviewed By:		Department Leader 4 Reviewed On:	
Department Leader 5 Reviewed By:		Department Leader 5 Reviewed On:	
Area QA Leader Reviewed By:	代, 圆圆	Area QA Leader Reviewed On:	2020.06.23 13:56

#### Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Approved On:	2020.06.23 15:56
Quality Approver 2 Approved By:		Quality Approver 2 Approved On:	
Quality Approver 3 Approved By:		Quality Approver 3 Approved On:	

### Final Approval

#### QA Final Review

QA Final Reviewed By:	吴, 祯	QA Final Reviewed On:	2020.11.10 10:28
-----------------------	------	-----------------------	------------------

#### Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	赵, 琰	QA Representative Reviewed On:	2020.11.10 10:34
Investigator 1 Reviewed By:	邱, 明	Investigator 1 Reviewed On:	2020.11.10 10:41
Investigator 2 Reviewed By:	程, 思光	Investigator 2 Reviewed On:	2020.11.10 15:51
Investigator 3 Reviewed By:		Investigator 3 Reviewed On:	
Investigator 4 Reviewed By:		Investigator 4 Reviewed On:	
Investigator 5 Reviewed By:		Investigator 5 Reviewed On:	
Investigator 6 Reviewed By:		Investigator 6 Reviewed On:	
Investigator 7 Reviewed By:		Investigator 7 Reviewed On:	
Investigator 8 Reviewed By:		Investigator 8 Reviewed On:	

#### Department Final Approval

Department Leader 1 Final Approved By:	康, 云	Department Leader 1 Final Approved On:	2020.11.11 08:13
Department Leader 2 Final Approved By:		Department Leader 2 Final Approved On:	
Department Leader 3 Final Approved By:		Department Leader 3 Final Approved On:	
Department Leader 4 Final Approved By:		Department Leader 4 Final Approved On:	
Department Leader 5 Final Approved By:		Department Leader 5 Final Approved On:	

#### Quality Final Approval

Quality Approver 1 Final Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Final Approved On:	2020.11.11 08:47
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告  
Deviation Report

PR#: 3523

Deviation No.:D-2020-0186

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	吴, 祯	Disposition Proposed On:	2020.11.11 09:21
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.11.11 09:50