

偏差报告 Deviation Report

PR#: 7579

Deviation No.:D-2020-0407

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 刘, 浩(PID-000045)

发起日期 Date Opened: 2020.12.15

简短描述 Short Description:

M1bDS1装柱后层析柱表面泛黄The surface of the chromatographic column is yellow after column installation

到期日期 Date Due: 2021.05.11

关闭日期 Date Closed: 2021.05.10

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 何伦20001212

发现日期 Discovery On: 2020.12.11

汇报人 Report By: 何伦20001212

汇报日期 Report On: 2020.12.11

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2020.12.11 13:00左右, 纯化人员 (20001212) 在除病毒纯化间 (26C15) 进行车间巡查时, 发现IBI308二代细胞株已完成装填的AEX层析柱 (SZ-M1b-MFG-DS1-CL02) 侧面有黄色条带(见附件1), 通知QA、MST、上级进行初步调查, 2020.12.11又进行了CEX层析柱 (SZ-M1b-MFG-DS1-CL03) 的装填, 2020.12.12 17:00左右测柱效后同样发现了层析柱侧面有黄色条带, 针对此异常情况, 2020.12.14 10:00约会 (MFG、MST、QA、PD、QE) 进行讨论后, 判定装柱效果与正常装柱后效果不一致, 因此发起偏差进行调查。

描述的附件 Description attachment:

附件1 装柱泛黄效果.png

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:

12/15/2020 04:37 PM (GMT+8:00) added by 浩 刘 (PID-000045):

1、将AEX从层析柱 (SZ-M1b-MFG-DS1-CL02) 中拆出, 并取样送给汉邦工程师进行第三方检测见附件2 /M1b DS1 纯化组/2020.12.12

2、将CEX层析填料从 (SZ-M1b-MFG-DS1-CL03)中拆出, 并取样送给汉邦工程师进行第三方检测见附件2/M1b DS1 纯化组/2020.12.13

3、为了充分调查和对比, 因此将 AC层析柱 (SZ-M1b-MFG-DS1-CL01)使用0.4M NaCl浸泡过夜后进行取样送给汉邦工程师进行第三方检测见附件2/M1b DS1 纯化组/2020.12.13

12/15/2020 03:42 PM (GMT+8:00) added by 浩 刘 (PID-000045):

1、将AEX从层析柱 (SZ-M1b-MFG-DS1-CL02) 中拆出, 并取样送给汉邦工程师进行第三方检测 /M1b DS1 纯化组/2020.12.12

2、将CEX层析填料从 (SZ-M1b-MFG-DS1-CL03)中拆出, 并取样送给汉邦工程师进行第三方检测 /M1b DS1 纯化组/2020.12.13

3、为了充分调查和对比, 因此将 AC层析柱 (SZ-M1b-MFG-DS1-CL01)使用0.4M NaCl浸泡过夜后进行取样送给汉邦工程师进行第三方检测/M1b DS1 纯化组/2020.12.13

4、因为发现黄色溶液从筛板凹槽处流出, 初步怀疑可能是内部有锈未除去, 因此进行更换3套1.4435活塞及端盖筛板/汉邦工程师/2020.12.15

12/15/2020 10:56 AM (GMT+8:00) added by 浩 刘 (PID-000045):

1、M1b DS1 纯化组于2020.12.12将AEX从层析柱 (SZ-M1b-MFG-DS1-CL02) 中拆出和2020.12.13将CEX层析填料从 (SZ-M1b-MFG-DS1-CL03)中拆出, 并取样送给汉邦工程师进行第三方检测。

2、为了充分调查和对比, 因此将 AC层析柱 (SZ-M1b-MFG-DS1-CL01)使用0.4M NaCl浸泡过夜后进行取样送给汉邦工程师进行第三方检测。/M1b DS1 纯化组/2020.12.13

3、因为发现黄色溶液从筛板凹槽处流出, 初步怀疑可能是内部有锈未除去, 因此2020.12.15由汉邦工程师进行更换3套1.4435活塞及端

PR#: 7579

Deviation No.:D-2020-0407

Record Status: Closed-Done

盖筛板。

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件2 填料和层析柱取样.pdf

厂房设施名称 Facility Name:

M1b

产品所属阶段 Product Phase:

Commercial+Clinical

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

目前处于层析柱装填阶段，尚未用于产品，因此目前对产品无影响。

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

对填料的评估暂时无法评估，需要等待检测结果出来，进一步进行评估。

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

对设备的影响更换零部件，进行更换3套1.4435活塞及端盖筛板，第二部分开启行动项。

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

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

对产品质量SISPQ的影响：

目前处于层析柱装填阶段，尚未用于产品，因此目前对产品无影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月该区域同类型缺陷回顾（关键词搜索：M1bDS1装柱后层析柱表面泛黄）
未发现同类型缺陷。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

01/20/2021 07:39 PM (GMT+8:00) added by 育芳 刘 (PID-000093):

在偏差调查过程中，该层析柱已根据调查展开情况，用于IBI308二代细胞株产品的生产，与产品相关，故级别调整为主要偏差。

12/16/2020 10:33 AM (GMT+8:00) added by 育芳 刘 (PID-000093):

该偏差还需进一步调查根本原因，根据根本原因考虑建立CAPA措施。

综上，该偏差定义次要偏差。

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 许, 峰

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

本次偏差主要从人员、设备、方法、物料、环境五个方面进行调查

☐ 人员（资质及操作）：

1、人员资质：

人员经过必要的培训，获得层析柱安装和拆卸现场操作技能的上岗证，具备层析柱装拆资质，并且使用自己的账号进行操作，人员资质符合要求。详见附件3。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 7579

Deviation No.:D-2020-0407

Record Status: Closed-Done

2、人员操作：

人员按照《M1b ACC1000 层析柱使用及清洁标准操作规程》（SOP200789）指导操作，未出现和文件不符的操作，江苏汉邦科技有限公司（以下简称汉邦）工程师对我方的操作进行协助，整个层析柱的安装和拆卸过程未有异常。

小结：人员具备纯化岗位操作资质，人员操作无异常。

□ 设备：

1、在本偏差中观察到的层析柱现象及操作历史，见附件4表格

2、设备为首次使用，即发生设备质量问题，调查设备IOQ文件《M1b车间层析柱（SZ-M1b-MFG-DS1-CL02）安装运行确认方案》（IQP00574）、《M1b车间层析柱（SZ-M1b-MFG-DS1-CL01）安装运行确认方案》（IQP00573）、《M1b车间层析柱（SZ-M1b-MFG-DS1-CL03）安装运行确认方案》（IQP00575）发现文件中没有对筛网的酸洗钝化的结果确认，没有查看关键部件

筛网的焊接记录，筛网酸洗钝化过程记录以及结果报告。进一步调查发现，生产商汉邦在竣工文件中，未提及筛板与法兰的焊接。汉邦调查文件：生产商汉邦关于此次偏差事件的调查见附件5《汉邦偏差报告单》，生产商认为其原料供应商酸洗钝化流程缺失为导致本次偏差发生的原因。

综合上述信息，评估本次设备自身的质量问题是本次偏差的直接原因。在URS（URS00205）已有要求符合ASME BPE标准的描述，在竣工文件中，未提及筛板与法兰的焊接，并且未提供此处焊接的生产及质量控制记录，因此在FAT/SAT/IOQ中均未对此进行确认。因此生产商的生产工艺和质量控制不足是本次偏差的根本原因。

即时措施：经MFG，QA，汉邦讨论后，决定对层析柱进行酸洗钝化，详见附件6《汉邦层析柱疑似锈迹处置方案》

□ 方法

本偏差不涉及方法。

小结：方法无异常。

□ 物料

本偏差不涉及物料。

小结：物料无异常。

□ 环境

本偏差不涉及环境。

小结：环境无异常。

调查附件 Investigation Attachments:

附件6 汉邦层析柱疑似锈迹处置方案.pdf

附件3人员上岗证.docx

附件4偏差过程事件描述.docx

附件5 汉邦偏差报告单.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

调查总结如下：

综合上述信息，评估本次设备自身的质量问题是本次偏差的直接原因。在URS（URS00205）已有要求符合ASME BPE标准的描述，在竣工文件中，未提及筛板与法兰的焊接，并且未提供此处焊接的生产及质量控制记录，因此在FAT/SAT/IOQ中均未对此进行确认。因此生产商的生产工艺和质量控制不足是本次偏差的根本原因。

纠正措施：偏差发生的层析柱，已经与生产商汉邦讨论后，进行了相应的整改行动。整改已完成，达到预期目标。详见附件7。层析柱可用于后续生产。

本偏差为工程批生产，产品影响评估见影响评估章节。层析柱的异常已完成处置。因此不再建立其他CAPA。

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

附件7 汉邦整改行动证明性文件.pdf

原因描述 Cause Description:

在URS（URS00205）已有要求符合ASME BPE标准的描述，在竣工文件中，未提及筛板与法兰的焊接，并且未提供此处焊接的生产及质量控制记录，因此在FAT/SAT/IOQ中均未对此进行确认。因此生产商的生产工艺和质量控制不足是本次偏差的根本原因。

原因分类 Cause Category

Method/procedure

原因子分类 Cause Sub-Category

Unclear description of
procedure/poor written

原因归属部门 Cause Department

Others

偏差报告 Deviation Report

PR#: 7579

Deviation No.:D-2020-0407

Record Status: Closed-Done

缺陷描述 Defect Description:

2020.12.11 13:00左右, 纯化人员 (20001212) 在除病毒纯化间 (26C15) 进行车间巡查时, 发现IBI308二代细胞株已完成装填的AEX层析柱 (SZ-M1b-MFG-DS1-CL02) 侧面有黄色条带(见附件1), 通知QA、MST、上级进行初步调查, 2020.12.11又进行了CEX层析柱 (SZ-M1b-MFG-DS1-CL03) 的装填, 2020.12.12 17:00左右测柱效后同样发现了层析柱侧面有黄色条带, 针对此异常情况, 2020.12.14 10:00约会 (MFG、MST、Q

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:

非重复偏差。检索关键词: 层析柱生锈

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:

对产品的影响评估:

根据汉邦提供的主要金属元素声明 (附件8), 层析柱接触产品的材质R金属元素主要包括镍、钼、铜、铬。在本偏差发生的同时, 已对出现异色部位的阴离子填料进行取样, (如附件9图1、图3、图4) 检测结果如附件10, 附件11所示, 基于检测报告, 检测元素为镍、磷、铬、铁、钼、锰, 其安全性风险评估如下:

评估标准: ICH Q3DR1。上述元素中, 镍为2A类元素, 钼、铬、铜为3类元素, 铁、锰为其他元素, 磷元素未列入。

参考ICH Q3DR1附录2元素杂质的既定PDE值, 表A.2.1 元素杂质的每日允许暴露量, 镍元素允许的注射PDE最低为20 µg/天, 铜为300µg/天, 钼为1500 µg/天, 铬为1100 µg/天, 高出1~2个数量级。在已批准的信迪利单抗工艺中, 锰元素未被认为存在安全性风险的元素。

铁元素为人体所需元素: 正常人体含有3~5 g 铁, 磷元素也是人体重要组成元素, 正常人体含有560到850 g 磷元素, 均远高于附件10, 附件11所示检测限, 因此认为无安全性风险。

基于上述分析, 对ICH Q3DR1附录2中安全性风险最高的镍元素进行评估, 计算其安全性风险。

工艺流程为: 阴离子交换层析→阳离子交换层析→除病毒过滤→超滤洗滤 (具备离子去除能力)→原液配制及过滤。

镍离子检测值为未检出, 假设其含量检测限 (2 mg/kg), 为阴离子柱体积为169.45 L (填料在水中可悬浮, 密度接近1Kg/L), 原液批量为18600g蛋白, 每次注射剂量为0.2 g/21天。假设其全部填料均含有镍离子, 同时假设超滤洗滤步骤不具备离子去除能力, 将镍离子含量经过三次假设放大后, 计算如下:

$$2 \text{ mg/kg} \times 169.45 \text{ kg} \times 0.2 \text{ g/21天} / 18600 \text{ g} = 3.6 \text{ µg/21天}$$

低于ICHQ3D所允许的PDE值一个数量级。

并且该填料在发现问题后, 进行了多次CIP及冲洗, 在接触产品前, 按工艺也会进行CIP及平衡操作。

综上所述, 评估本次层析柱导致填料异色的偏差, 对后续的产品生产无安全性风险。

如附件11所示, 在阴离子填料及阳离子填料中, 均未检测到元素杂质。阳离子柱体积为156.3 L, 其柱体积小于阴离子柱体积, 因此假设其中全部含有镍离子时, 计算得到的数值会小于采用阴离子层析柱的计算数值, 风险不会增加。

$$2 \text{ mg/kg} \times 156.3 \text{ kg} \times 0.2 \text{ g/21天} / 18600 \text{ g} = 3.4 \text{ µg/21天}$$

本批次 (批号) 生产目的为工程批生产, 按照《IBI308二代细胞株 3000L 纯化工艺技术转移 (工程批) 同步研究方案》(REP00361), 已经设计了对中间体和原液的质量属性研究。

原液已进行稳定性留样, 开展稳定性研究, 并根据1个月的稳定性数据本偏差对稳定性是否产生影响。预期2021.03.10可以获得1个月的稳定数据。

需对原液检测数据进行进一步评估。预期2021.03.10可以获得原液检测数据。

对层析填料的影响评估:

经过如偏差调查部分, 设备调查部分所述的处理后, 层析填料已观察不到明显的异常颜色, 如附件12所示。

并且对于本偏差所涉及的阴离子交换层析、阳离子交换层析填料, 已采用100 mM枸橼酸进行处理, 降低潜在的元素杂质。具体措施详见《信迪利单抗注射液 (二代细胞株) 层析填料处理方案》(REP00374),

对层析柱自身的影响评估:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 7579

Deviation No.:D-2020-0407

Record Status: Closed-Done

本批次填料取样交PD进行缩小模型工艺性能确认。对偏差发生批次的阳离子填料进行取样，并进行缩小规模下的层析测试。对照常规小试试验批次，层析图谱未发现异常，中间体纯度与杂质未发现异常。结合生产规模原液质量数据及稳定性数据，可知填料的工艺性能未受影响。详见附件14及附件15。

本批次原液质量检测结果见附件16，均符合预设的原液质量标准，本偏差未对原液质量产生不利影响。

308二代细胞株工艺为信迪利单抗生产工艺的上市后变更工艺。偏差发生批次原液强制稳定性结果及加速稳定性结果如附件13所示。对比《信迪利单抗注射液M1b3000L原液稳定性考察阶段性报告》（STR00023）中原液强制稳定性结果及加速稳定性结果，可知稳定性趋势一致。因此本偏差对原液稳定性未观察到影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

对偏差发生批次的阳离子填料进行取样，并进行缩小规模下的层析测试。对照常规小试试验批次，层析图谱未发现异常，中间体纯度与杂质未发现异常。结合生产规模原液质量数据及稳定性数据，可知填料的工艺性能未受影响。详见附件14及附件15。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

偏差发生的层析柱，已经与生产商汉邦讨论后，进行了相应的整改行动。整改已完成，达到预期目标。详见附件7。层析柱可用于后续生产。

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

不相关

对产品注册的影响 Impact on Product Registration:

不相关

对法规符合性的影响 Impact on Regulation Compliance:

不相关

对稳定性的影响 Impact on Stability:

308二代细胞株工艺为信迪利单抗生产工艺的上市后变更工艺。偏差发生批次原液强制稳定性结果及加速稳定性结果如附件13所示。对比《信迪利单抗注射液M1b3000L原液稳定性考察阶段性报告》（STR00023）中原液强制稳定性结果及加速稳定性结果，可知稳定性趋势一致。因此本偏差对原液稳定性未观察到影响。

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:

无

受影响的部门 Impact Departments:

QC1

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

附件9阶段性报告申请单.pdf

附件8汉邦层析柱异色生产前评估.msg

附件11 阳离子填料阴离子填料氯化钠浸泡溶液检测报告.pdf

附件12 层析柱照片.docx

附件10 阴离子填料检测报告.pdf

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

产品名称 Product Name: Other

偏差报告 Deviation Report

PR#: 7579

Deviation No.:D-2020-0407

Record Status: Closed-Done

产品代码 Product Code Other	产品批号 Batch No.: DS2011003	数量 Quantity 3000L	处理决定 Disposition
----------------------------	------------------------------	----------------------	------------------

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:

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: Other	设备代码 Equipment Code Other
----------------------------	---------------------------

设备名称 Equipment Name: Other	设备代码 Equipment Code Other
----------------------------	---------------------------

设备名称 Equipment Name: Other	设备代码 Equipment Code Other
----------------------------	---------------------------

偏差处理措施 Deviation Action Items

PR#: 7586

责任人 Assigned To: 刘, 浩(PID-000045)	部门 Department: M1b DS1
-----------------------------------	------------------------

截止日期 Date Due: 2020.12.16	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:

装柱前, 针对已经使用过的填料进行处理, 先进行0.4M NaCl置换, 并浸泡1h以上, 再用0.5M NaOH置换, 浸泡30mins以上, 再用装柱溶液对填料进行置换后, 进行装柱操作。

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:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 7579

Deviation No.:D-2020-0407

Record Status: Closed-Done

纠正与预防措施 CAPA

PR#:

责任人 Assigned To:

部门 Department:

截止日期 Date Due:

行动项详细描述 Action Description:

附件 File Attachments

附件13信迪利二代细胞株原液DS2011003稳定性数据汇总表.pdf

附件14 偏差批次填料与料液小试图谱与常规小试图谱比较.png

附件16 308 DS2011003.pdf

附件15 偏差D-2020-0434, D-2020-0407PD小试质量数据.pdf

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
7586	Deviation Action Items	填料预处理 Resin pretreatment	Closed-Cancelled
8437	Interim Investigation Report	D-2020-0407第1次阶段性报告, First periodic report of Deviation D-2020-0407	Closed-Done
11614	Interim Investigation Report	D-2020-0407第2次阶段性报告 Second periodic report of deviation D-2020-0407	Closed-Done
12978	Interim Investigation Report	D-2020-0407第三次阶段性报告, third periodic report of D-2020-0407	Closed-Done

偏差报告 Deviation Report

PR#: 7579

Deviation No.:D-2020-0407

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	吴, 烜	Area QA Initial Reviewed On:	2020.12.15 11:25
Classify Completed By:	刘, 育芳	Classify Completed On:	2020.12.16 11:33

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.12.16 11:50
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:	邓, 陈琪	Area QA Leader Reviewed On:	2020.12.16 11:39

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2020.12.16 14:40
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:	刘, 育芳	QA Final Reviewed On:	2021.05.10 09:30
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	吴, 烜	QA Representative Reviewed On:	2021.05.10 09:37
Investigator 1 Reviewed By:	刘, 浩	Investigator 1 Reviewed On:	2021.05.10 09:44
Investigator 2 Reviewed By:		Investigator 2 Reviewed On:	
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:	2021.05.10 10:18
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:	2021.05.10 10:34
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告 Deviation Report

PR#: 7579

Deviation No.:D-2020-0407

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:

Disposition Proposed On:

Proposal Reviewed By:

Proposal Reviewed On:

Product Disposition Approved By:

Product Disposition Approved On: