

PR#: 3222

Deviation No.:D-2020-0163

Record Status: Closed-Done

## 基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 张, 晓菲(PID-000133)

发起日期 Date Opened: 2020.06.09

简短描述 Short Description:

M1b DS2 IBI379MCB活细胞密度超范围。IBI379MCB Viable cells density is over range.

到期日期 Date Due: 2020.07.15

关闭日期 Date Closed: 2020.07.17

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 张晓菲 20000131

发现日期 Discovery On: 2020.06.08

汇报人 Report By: 张晓菲 20000131

汇报日期 Report On: 2020.06.08

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2020.06.08操作人员(20000131、20000165)在M1b种子构建间(37B07)对IBI379MCB复苏后第四天的细胞悬液进行细胞密度检测(样品编号为ICM202004-P4-125ML-D4)时,发现检测的活细胞密度 $7.30 \times 10^6$ 个/ml,超出《IBI379细胞库建库工艺规程》(PFD00140)要求种子细胞摇瓶扩增I接种前活细胞密度的操作范围是 $1.0 \sim 7.0 \times 10^6$ 个/ml,故发起偏差调查。

描述的附件 Description attachment:

附件1: ICM202004-P4-125ML-D4计数结果.jpg

是否及时上报? Reporting in Time?: Yes

未及时上报的理由 Reason for not in Time:  
N/A

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

厂房设施名称 Facility Name:

M1b

产品所属阶段 Product Phase:

Clinical

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

初步排查:

本次偏差是检测的IBI379MCB复苏后第四天的活细胞密度( $7.30 \times 10^6$ 个/ml)超出了《IBI379细胞库建库工艺规程》(PFD00140)要求( $1.0 \sim 7.0 \times 10^6$ 个/ml)。偏差发生后,首先对整个取样检测过程进行了回顾,取样检测过程包括取样操作(操作人员20000165)、样品检测操作(操作人员20000131)均由具备上岗技能的操作人员完成,操作均有复核,取样检测过程经回顾无异常发生。同时对细胞计数仪的计数结果进行了分析,首先用于细胞计数的细胞计数仪(MFG-M1b1-099)在验证有效期内,设备在使用过程中没有发现其他异常情况,通过观察编号为ICM202004-P4-125ML-D4样品的细胞计数照片(见附件1),可以确定细胞计数仪拍摄背景清晰无异物,不存在杂质影响细胞计数的情况。综上判定测量的IBI379MCB复苏后第四天的细胞计数结果(活细胞密度和细胞活率)数值真实,故没有再次取样确定细胞计数检测结果。

初步影响评估:

IBI379于6月4日开始复苏,复苏密度为 $0.59 \times 10^6$ 个/ml,培养4天后密度长到 $7.30 \times 10^6$ 个/ml,活率为99.8%,其密度超出了工艺规程设定的范围 $1.0 \sim 7.0 \times 10^6$ 个/ml,计算细胞的倍增时间为26.04(倍增时间范围16~40h),细胞密度较高,表明细胞生长状态良好,后续传代过程中会按照推荐密度( $0.5 \pm 0.2 \times 10^6$ 个/ml)来接种,接种前会根据细胞密度计算并使用合适体积的传代接种瓶,且不会按工艺规程给的上限密度来接种,培养时间也会按照推荐值3天进行培养。所以综上所述,IBI379 MCB复苏后第四天密度超范围对后续的细胞培养影响可控。

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

PR#: 3222

Deviation No.:D-2020-0163

Record Status: Closed-Done

N/A

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

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:

密度超出了工艺规程设定的范围 $1.0 \sim 7.0 \times 10^6$ 个/ml, 计算细胞的倍增时间为26.04(倍增时间范围16~40h),细胞密度较高, 表明细胞生长状态良好, 后续传代过程中会按照推荐密度( $0.5 \pm 0.2 \times 10^6$ 个/ml)来接种, 接种前会根据细胞密度计算并使用合适体积的传代接种瓶, 且不会按工艺规程给的上限密度来接种, 培养时间也会按照推荐值3天进行培养。所以综上所述, IBI379 MCB复苏后第四天密度超范围对后续的细胞培养影响可控。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月未发生类似偏差。(关键词: IBI379, 细胞密度)

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

06/10/2020 12:46 PM (GMT+8:00) added by 晓军 吴 (PID-000095):

根据《偏差管理规程》定义为次要偏差。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 史 孝飞

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:

偏差简述:

2020.06.08操作人员(20000131、20000165)在M1b种子构建间(37B07)对IBI379MCB复苏后第四天的细胞悬液进行细胞密度检测(样品编号ICM202004-P4-125ML-D4)时,发现检测的活细胞密度 $7.30 \times 10^6$ 个/ml,超出《IBI379细胞库建库工艺规程》(PFD00140)要求种子细胞摇瓶扩增I接种前活细胞密度的操作范围是 $1.0 \sim 7.0 \times 10^6$ 个/ml,故发起偏差调查。

原因调查:

本次偏差从人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查。

人员:

人员资质:

偏差涉及现场操作人员(20000165、20000131)已接受《IBI379细胞库建库工艺规程》(PFD00140)、《M1b细胞建库标准操作规程》(SOP100154)、

《M1b车间生物安全柜使用、清洁及维护保养标准操作规程》(SOP200528)、《M1b车间细胞计数仪使用、清洁与维护标准操作规程》(SOP200530)培

训,具有“M1b车间细胞建库操作技能”上岗资质(相关人员培训记录和上岗证见附件2)

人员操作:2020.06.04操作人(20000131)按照《M1b车间生物安全柜使用、清洁及维护保养标准操作规程》

(SOP200528)和《M1b细胞建库标准操作规程》

(SOP100154),依据《M1b IBI379主细胞库建库批生产记录》(BPR100403)在生物安全柜(MFG-M1b1-057)中向125ml无菌锥形瓶中移入25ml培

养基,用5ml种子培养基重悬细胞并转移至已装有培养基的125ml无菌锥形瓶中,摇匀后取样1ml,操作过程无异常。

2020.06.08操作人(20000165)按照《M1b车间生物安全柜使用、清洁及维护保养标准操作规程》(SOP200528)和《M1b细胞建库标准操作规程》

(SOP100154),依据《M1b IBI379主细胞库建库批生产记录》(BPR100403)在生物安全柜(MFG-M1b1-057)中无菌取样1ml细胞液(样品编号

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 3222

Deviation No.:D-2020-0163

Record Status: Closed-Done

ICM202004-P4-125ML-D4) 至EP管中, 由操作人员 (20000131) 传递出安全柜至细胞计数仪 (MFG-M1b1-099) 处, 按照《M1b车间细胞计数仪使用、清

洁与维护标准操作规程》(SOP200530) 对细胞液样品进行计数, 操作过程无异常

结论: 人员具备资质, 操作过程严格按照流程执行, 人员调查未发现异常。

设备:

1) 设备信息如表1:

设备验证、PM状态均在使用有效期内, 使用前未发现异常。

2) 本偏差设计细胞计数仪 (MFG-M1b1-099), 对细胞计数仪的计数结果进行分析, 通过观察编号为ICM202004-P4-125ML-D4样品的细胞计数照片 (见附件

3), 可以确定细胞计数仪拍摄背景清晰无异物, 不存在杂质影响细胞计数的情况。

结论: 设备运行无异常。

物料:

该偏差涉及2020.06.04细胞复苏阶段种子培养基信息如图1。

结论: 物料无异常

方法:

1. 《IBI379细胞库建库工艺规程》(PFD00140) 中细胞复苏和复苏后细胞摇瓶扩增工艺过程描述如图2。

2. 《M1b IBI379主细胞库建库批生产记录》(BPR100403) 中细胞复苏操作过程描述如图3、图4。

3. 《M1b IBI379主细胞库建库批生产记录》(BPR100403) 中种子细胞摇瓶扩增 I 操作过程描述如图5。

检查《M1b IBI379主细胞库建库批生产记录》(BPR100403) 与《IBI379细胞库建库工艺规程》(PFD00140) 的操作要求一致, 均规定了复苏当天细胞活率

≥80%、复苏后扩增前活细胞密度为 $1.0-7.0 \times 10^6$ 个/ml、每次扩增按 $0.5-0.7 \times 10^6$ 个/ml的接种密度进行操作;

批记录与工艺规程比较发现, IBI379主细胞库批记录中规定复苏培养体积为30ml (操作范围25ml-35ml), 回顾在M1b种子建库区完成的项目中, 建库工艺规

程均有对复苏培养体积作出要求 (例如: IBI321、IBI360), 但IBI379工艺规程中未对复苏培养体积作出规定。

经过与批记录起草人、MST沟通调查, IBI379主细胞库批生产记录设计时, 参考IBI360项目的建库记录: M1b重组抗紧密连接蛋白18.2单克隆抗体主细胞库批生

产记录 (BPR100385) 中复苏培养体积操作范围 (25ml-35ml) 作为IBI379主细胞库复苏培养体积。

根据IBI379项目细胞的倍增时间来计算细胞复苏体积, IBI379细胞冻存时密度为 $1.0 \times 10^7$ 个/ml, 体积为1.5ml, 参考IBI379复苏4天后倍增时间26.04h计算, 按

照传代的上限密度 $7.0 \times 10^6$ 个/ml, 至少需要复苏培养体积=冻存管中种子活细胞密度×冻存管中细胞液体积×细胞倍增时间/传代密度上限值 ( $7.0 \times 10^6$ 个/ml)

=55ml, 因为125ml的摇瓶培养体积推荐范围20-40%, 即为25-50ml, 所以建议IBI379细胞库复苏培养体积为50ml。

综上所述: 30ml复苏培养体积偏小, 导致培养四天后活细胞密度 $7.30 \times 10^6$ 个/ml超出工艺规程规定的上限值 $7.0 \times 10^6$ 个/ml。所以复苏培养体积偏小导致培养四

天后活细胞密度高于理论活细胞密度 ( $1.0 \sim 7.0 \times 10^6$ 个/ml) 是本偏差发生的直接原因; 工艺规程中只规定了理论复苏密度 $0.5 \times 10^6$ 个/ml, 并未对复苏培养体积

范围作出要求是偏差发生的根本原因。

环境:

该偏差不涉及环境方面的调查

结论: 不涉及环境。

调查总结:

综上所述经过人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查, 人员、设备、物料、环境未发现异常。IBI379细胞库建库工艺规程中未对复苏培养体积范围作出规定,

按照《M1b IBI379主细胞库建库批生产记录》(BPR100403) 要求操作复苏培养体积30ml, 培养四天后活细胞密度为 $7.30 \times 10^6$ 个/ml。培养体积偏小, 使培养四

天后活细胞密度高于理论活细胞密度 ( $1.0 \sim 7.0 \times 10^6$ 个/ml)。

调查附件 Investigation Attachments:

D-2020-0163-图1.png

D-2020-0163-图3.png

D-2020-0163-图5.png

D-2020-0163-表1.docx

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 3222

Deviation No.:D-2020-0163

Record Status: Closed-Done

D-2020-0163-图2.png

D-2020-0163-图4.png

根本原因分析 Root Cause Analysis:

本偏差直接原因为：《M1b IBI379主细胞库建库批生产记录》（BPR100403）中复苏培养体积指导范围（20-30ml）不合适，复苏培养体积偏小，导致培养四天后活细胞密度超出工艺规程规定的范围。

本偏差根本原因为：《IBI379细胞库建库工艺规程》（PFD00140）中未对复苏培养体积范围作出规定，没有对批生产记录中复苏体积范围的指导，从而使批生产记录中复苏培养体积范围设计不合理，按照批生产记录的复苏培养体积进行细胞复苏，导致培养四天后活细胞密度超出工艺规程规定的范围。

针对根本原因制定的CAPA：

已于2020.07.14完成IBI379工艺规程（PFD00140）的升级，增加复苏后培养体积为50ml。同时升级IBI379主细胞库建库批生产记录（BPR100403），将培养体积升级为50ml，删除培养体积操作范围。

考虑到生产进度的安排，在IBI379工作细胞库建库批生产记录（BPR100405）设计时，结合上述方法流程中的分析，批记录中规定IBI379工作细胞库复苏培养体积为50ml。2020.06.28复苏的IBI379工作细胞库活细胞密度为 $0.304 \times 10^6$ 个/ml活率为99.2%，培养四天后，2020.07.02活细胞密度为 $3.95 \times 10^6$ 个/ml活率为99.8%，均符合工艺规程规定的范围。

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

原因描述 Cause Description: 建库工艺规程中无培养提及的规定，且批记录中范围涉及不合理		
原因分类 Cause Category Method/procedure	原因子分类 Cause Sub-Category Process/System design	原因归属部门 Cause Department M1b DS2

  

缺陷描述 Defect Description: IBI379MCB活细胞密度超范围	
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:

建库未出现相同根本原因的偏差

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:

由于IBI379主细胞库复苏时培养体积过少导致初始密度偏高，再加上培养时间较长导致生长密度最后测出为（ $7.30 \times 10^6$ 个/ml）超出了工艺范围（ $1.0 \sim 7.0 \times 10^6$ 个/ml），但是密度偏高并不影响后续传代操作，后续传代过程均按照批记录要求进行相关操作，且数据均在要求范围内，详细数据见表2。

表2是IBI379细胞库建库工艺规程中对IBI379复苏&培养过程的活率，密度以及倍增时间的要求和IBI379主细胞库从复苏到冻存时细胞密度，活率及倍增时间。可以看出复苏培养4天后活细胞密度超工艺规程规定的范围对后续细胞传代倍增时间及冻存的密度，活率没有影响，所以综上所述，IBI379主细胞库复苏后第四天密度超范围对后续的细胞培养无影响。

PR#: 3222

Deviation No.:D-2020-0163

Record Status: Closed-Done

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:  
无对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:  
无对验证状态的影响 Impact on Validation State:  
无对产品注册的影响 Impact on Product Registration:  
无对法规符合性的影响 Impact on Regulation Compliance:  
无对稳定性的影响 Impact on Stability:  
无对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:  
无受影响的部门 Impact Departments:  
QA

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

D-2020-0163-表2.docx

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

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

本偏差中细胞密度偏高并不影响后续传代操作，后续传代过程均按照批记录要求进行相关操作，且数据均在要求范围内，对后续细胞培养没有影响。

因此，本偏差不影响IBI379主细胞库ICM202004批次的放行。

产品名称 Product Name: Other

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
Other	ICM202004	N/A	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



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 3222

Deviation No.:D-2020-0163

Record Status: Closed-Done

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:

设备代码 Equipment Code

## 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#: 3987

责任人 Assigned To: 史, 孝飞(PID-000129)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.07.23

行动项详细描述 Action Description:

升级IBI379主细胞库建库批生产记录 ( BPR100403 ) , 将培养体积升级为50ml, 删除培养体积操作范围。

PR#: 3989

责任人 Assigned To: 史, 孝飞(PID-000129)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.07.23

行动项详细描述 Action Description:

升级IBI379主细胞库建库批生产记录 ( BPR100403 ) , 将培养体积升级为50ml, 删除培养体积操作范围。

偏差报告  
Deviation Report

PR#: 3222  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0163

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# 3986	Record Type CAPA	简短描述 Short Description 偏差D-2020-0163发起的CAPA , CAPA from D-2020-0163	Record Status Closed-Done
-------------	---------------------	---	------------------------------

# 偏差报告

## Deviation Report

PR#: 3222

Deviation No.:D-2020-0163

Record Status: Closed-Done

### Initial Approval

#### QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 沛芳	Area QA Initial Reviewed On:	2020.06.09 14:10
Classify Completed By:	吴, 晓军	Classify Completed On:	2020.06.10 12:52

#### Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	葛, 伟峰	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.06.10 13:18
Department Leader 2 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 2 Reviewed On:	2020.06.10 15:31
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:	2020.06.10 12:56

#### Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	周, 峥	Quality Approver 1 Approved On:	2020.06.10 15:40
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:	吴, 晓军	QA Final Reviewed On:	2020.07.16 12:37
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

#### Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 沛芳	QA Representative Reviewed On:	2020.07.16 13:00
Investigator 1 Reviewed By:	于, 芳	Investigator 1 Reviewed On:	2020.07.16 13:07
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:	葛, 伟峰	Department Leader 1 Final Approved On:	2020.07.16 13:11
Department Leader 2 Final Approved By:	康, 云	Department Leader 2 Final Approved On:	2020.07.16 13:18
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:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Final Approved On:	2020.07.16 13:43
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	



偏差报告  
Deviation Report

PR#: 3222

Deviation No.:D-2020-0163

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	吴, 晓军	Disposition Proposed On:	2020.07.16 13:57
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.07.17 10:46