

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4635

Deviation No.:D-2020-0242

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 陆, 志阳(PID-000109)

发起日期 Date Opened: 2020.08.18

简短描述 Short Description:

M1bDS2 IBI188收获工序偏离工艺流程M1bDS2 IBI188 harvest process deviate from the process

到期日期 Date Due: 2020.09.21

关闭日期 Date Closed: 2020.10.11

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 周梦春03010010

发现日期 Discovery On: 2020.08.17

汇报人 Report By: 周梦春03010010

汇报日期 Report On: 2020.08.18

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

偏差描述:

1) 2020.08.16 09:00生产部员工(03010010、20000104)及MST人员(05080036)在离心收获间(25D09)进行IBI 188 DS2007004批次收获工序离心过滤操作时因离心机在线浊度过高(约175NTU),故对离心机过滤流速进行调整,流速由1500L/h调整至1400L/h后发现浊度没有降低,故再次对流速进行调整,由1400L/h调整至1000L/h。《IBI188(CD47)M1b3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146)规定离心机过滤流速操作范围为1500-2000L/h,可接受范围为1300-2200L/h,调整后的流速1000L/h偏离可接受范围。

2) 2020.08.16 10:46 生产部员工(03010010、20000104)及MST人员(05080036、09010020)在离心收获间(25D09)进行IBI 188 DS2007004批次收获工序离心过滤操作时因发现澄清过滤转料流速不稳定,在-50 kg/h~950 kg/h之间频繁波动,三级除菌滤器压差快速上升至0.86bar并在继续缓慢上升(三级除菌滤器压差上限1bar),故于11:04对一级D0HC膜包、二级X0HC膜包和三级除菌滤器进行手动排气操作,并于11:26将转子泵设定为固定转速(140~150rpm)以尝试解决三级除菌滤器压差过高的问题。于11:43发现DCS程序HV-IBI188-L2-HARVEST-PR在反应器中还剩约80Kg培养液时手动结束转料后未执行下一步骤(亲和平衡液顶洗离心机),故手动将离心机转换为干等待,结束离心。11:56观察到三级除菌滤器压差过大(约1bar)且过滤流速过低(约10L/h),故手动Hold DCS收获程序,准备更换三级除菌滤器,此时1000L缓冲罐中剩余离线上清液约900L。13:26更换三级除菌滤器(新滤器为已灭菌的赛多利斯5447307H2-SS囊式滤器, Lot NO.939008613 344,接收批号为1911215,灭菌有效期至2020.08.29),13:28手动开启转子泵及管路阀门过滤1000L罐中剩余的料液,三级囊式除菌滤器的压差快速(约1min)达到0.8bar以上,滤器堵塞,立即停止过滤。14:51重新更换15块新领的X0HC膜包(接收批号为2001222)和三级除菌滤器(新滤器为已灭菌的赛多利斯5447307H2-SS囊式滤器, Lot NO.939008613 250,接收批号为1911215,灭菌有效期至2020.08.29),并对重新安装的X0HC膜包按照《IBI188(CD47)M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146)要求,手动进行前处理冲洗,处理后与D0HC膜包重新串联,于16:23再次手动进行澄清过滤操作,17:30完成1000L缓冲罐剩余料液的过滤收集。以上相关操作均为手动进行,偏离工艺和批记录设定的流程。

3) 2020.08.16收获完成后,生产部员工(05020039)按照《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742)对囊式滤(5447307H2-SS, Lot NO.939008613 344)进行处理,于21:09进行完整性测试,测试结果为156ml/min(标准为小于36ml/min),测试未通过。继续用PW水冲洗至2020.08.17,生产部员工(03010010)于15:39和15:43分别进行测试(一次因滤器排气孔未关闭导致测试失败,一次提示浸润不足测试无法进行)。至此此囊式滤器已测试三次且均未通过,依据《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742)中规定,三次测试未通过需发起偏差。

综上,离心流速1000L/h偏离工艺规程范围;反应器结束转料后的手动过滤偏离工艺和批记录流程;囊式滤器三次完整性测试未通过,故发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

是否及时上报? Reporting in Time?: No

未及时上报的理由 Reason for not in Time:

该偏差发生后,问题收集时间较长,故未及时发起偏差。

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

08/19/2020 10:12 PM (GMT+8:00) added by 志阳 陆 (PID-000109):

1.当发现三级除菌滤器压差过大(约1bar)且过滤流速过低(约10L/h),手动Hold DCS收获程序,更换三级除菌滤器为囊式滤器(5447307H2-SS, Lot NO.939008613 344)/MFG/2020.08.16

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4635

Deviation No.:D-2020-0242

Record Status: Closed-Done

- 2.当发现三级除菌滤器压差过大（约1bar）且过滤流速过低（约10L/h），手动Hold DCS收获程序，更换三级除菌滤器为囊式滤器（5447307H2-SS，Lot NO.939008613 344）/MFG/2020.08.16
- 3.当发现三级囊式除菌滤器的压差快速（约1min）达到0.8bar以上，滤器堵塞，立即停止过滤。重新更换15块新领的X0HC膜包（接收批号为2001222）和三级囊式滤器（5447307H2-SS，Lot NO.939008613 250）/MFG/2020.08.16
- 4.对重新安装的X0HC膜包按照工艺规程要求，手动进行前处理冲洗，再次手动进行澄清过滤操作。/MFG/2020.08.16

08/19/2020 06:07 PM (GMT+8:00) added by 志阳 陆 (PID-000109):

- 1.当发现三级除菌滤器压差过大（约1bar）且过滤流速过低（约10L/h），手动Hold DCS收获程序，更换三级除菌滤器为囊式滤器（5447307H2-SS，Lot NO.939008613 344）/MFG/2020.08.16
- 2.当发现三级除菌滤器压差过大（约1bar）且过滤流速过低（约10L/h），手动Hold DCS收获程序，更换三级除菌滤器为囊式滤器（5447307H2-SS，Lot NO.939008613 344）/MFG/2020.08.16
- 3.当发现三级囊式除菌滤器的压差快速（约1min）达到0.8bar以上，滤器堵塞，立即停止过滤。重新更换15块新领的X0HC膜包（接收批号为2001222）和三级囊式滤器（5447307H2-SS，Lot NO.939008613 250）/MFG/2020.08.16
- 4.对重新安装的X0HC膜包按照工艺规程要求，手动进行前处理冲洗，再次手动进行澄清过滤操作。/MFG/2020.08.16
- 5.因现行工艺规程中离心流速的操作范围为1500~2000L/h，可接受范围为1300~2200L/h，根据此批次（DS2007004）IBI188收获情况，IBI188在工艺规程规定的离心流速下，浊度过高，会出现膜包堵塞，考虑都收获离心流速的影响，故在接下来的两批（DS2007008、DS2007012）收获过程中，将流速降至1000L/h，再根据实际生产数据总结，重新制定IBI188离心流速范围。/MFG/2020.08.28
- 6.根据IBI188 DS2007004批次实际生产中使用的膜包数量确定对接下来两批次（DS2007008、DS2007012）的膜包数量定为5块一级D0HC+30块二级X0HC，并且根据膜包数量调整HV_IBI188_DF_TREAT_PR中相应的WFI和亲和平衡液冲洗量的参数。/MFG/2020.08.28

08/19/2020 10:55 AM (GMT+8:00) added by 志阳 陆 (PID-000109):

- 1.当发现三级除菌滤器压差过大（约1bar）且过滤流速过低（约10L/h），手动Hold DCS收获程序，更换三级除菌滤器为囊式滤器（5447307H2-SS，Lot NO.939008613 344）/MFG/2020.08.16
- 2.当发现三级除菌滤器压差过大（约1bar）且过滤流速过低（约10L/h），手动Hold DCS收获程序，更换三级除菌滤器为囊式滤器（5447307H2-SS，Lot NO.939008613 344）/MFG/2020.08.16
- 3.当发现三级囊式除菌滤器的压差快速（约1min）达到0.8bar以上，滤器堵塞，立即停止过滤。重新更换15块新领的X0HC膜包（接收批号为2001222）和三级囊式滤器（5447307H2-SS，Lot NO.939008613 250）/MFG/2020.08.16
- 4.对重新安装的X0HC膜包按照工艺规程要求，手动进行前处理冲洗，再次手动进行澄清过滤操作。/MFG/2020.08.16

08/19/2020 08:55 AM (GMT+8:00) added by 志阳 陆 (PID-000109):

- 1.当发现三级除菌滤器压差过大（约1bar）且过滤流速过低（约10L/h），手动Hold DCS收获程序，更换三级除菌滤器为囊式滤器（5447307H2-SS，Lot NO.939008613 344）
- 2.当发现三级除菌滤器压差过大（约1bar）且过滤流速过低（约10L/h），手动Hold DCS收获程序，更换三级除菌滤器为囊式滤器（5447307H2-SS，Lot NO.939008613 344）
- 3.当发现三级囊式除菌滤器的压差快速（约1min）达到0.8bar以上，滤器堵塞，立即停止过滤。重新更换15块新领的X0HC膜包（接收批号为2001222）和三级囊式滤器（5447307H2-SS，Lot NO.939008613 250）
- 4.对重新安装的X0HC膜包按照工艺规程要求，手动进行前处理冲洗，再次手动进行澄清过滤操作。

08/18/2020 07:28 PM (GMT+8:00) added by 志阳 陆 (PID-000109):

- 1.发现3级滤器堵塞后，Hold DCS收获程序，更换3级滤器（新滤器为赛多利斯5447307-SS一次性囊式滤器）。
- 2.拆除2级X0HC膜包，安装15块新的2级X0HC膜包，并对膜包前处理。
- 3.更换2级X0HC膜包后，重新开始澄清过滤。
- 4.继续用PW水对囊式滤器（5447307H2-SS，Lot NO.939008613 344）进行冲洗。

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件1 及时措施完成证明.PNG

PR#: 4635

Deviation No.:D-2020-0242

Record Status: Closed-Done

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:

初步影响评估:

离心收获的主要目的为离心去除细胞收获液中的细胞及碎片,使其可以匹配膜包澄清过滤。考虑到此次偏差发生过程中离心机的转速未进行调整,即离心力未改变,故认为由于离心过程剪切力导致的细胞破碎程度不会有明显差异。仅降低离心进料流速(至1000L/h),由此带来的影响除降低出料的浊度外,主要延长了离心收获完成时间,由于离心进料液(细胞收获液)在3000L反应器中,且离心收获前反应器已降温至18℃,相比流加培养后期温度(33℃)更低,故认为由于离心收获时间延长导致细胞收获液在反应器中停留时间延长而引入得影响风险较低。

此外离心进料流速降低,对应的理论排渣间隔时间会大于实际预先设定的间隔时间(按照进料流速1500L/h计算),进而导致实际排渣会比理论需求频率更高,故一定程度上会降低离心收获的收率,但对产品质量基本不会产生影响。

澄清过滤过程中在发现3级滤器发生堵塞后,暂停了澄清过滤程序,拆除在线的3级滤器(滤芯型号:5442507H3),安装一次性囊式3级滤器(型号:5447307H2, Lot NO. 939008613 344),经确认两种滤器的材质均一致,故由此带来的风险可控。

此外,原先收获管路中的套筒式滤器拆除过程及后续安装一次性囊式滤器过程中,收获管路被暴露于细胞收获房间(D级区)内,破坏了管路灭菌效果,由此潜在会增加澄清过滤收集液的微生物负荷,该样品已取样送检微生物限度和内毒素,将结合此结果作最终评估。

更换3级滤器后继续澄清收获发现3级滤器很快压力即到达上限值,随即又暂停澄清收获程序。根据PD工艺开发经验,分析认为是由于澄清过滤二级膜包(X0HC)此时已到达处理能力上限,导致二级膜包流出液的浊度较高,进而导致更换3级滤器后,滤器很快堵塞,压力到达上限。经与QA、MST讨论评估后认为二级膜包的浊度穿透导致了3级滤器瞬时堵塞,此时二级膜包已不具备料液处理能力,故决定重新安装二级(X0HC)膜包。重新安装后的膜包预处理方式均按照正常生产时的方式进行,包括WFI冲洗和缓冲液冲洗,同时为了避免1级膜包中留存的料液对最终澄清收获液的影响,在重新开始澄清收获时,使用了2倍1级膜包死体积的缓冲液进行了冲洗置换,顶出的料液直接排废,由此降低了产品质量受影响的风险。同时由于前一次更换的一次性囊式滤器(型号:5447307H2, Lot NO. 939008613 344)已经堵塞,故再次换用3级囊式滤器(型号:5447307H2, Lot NO. 939008613 250)以保证生产的顺利进行。

此外,更换2级(X0HC)膜包过程中,离心上清液储存在1000L缓冲罐中,收获液储存在4000L收获罐中,罐体均进行通气控制,均符合工艺控制要求,产品质量基本可控,最终的影响可结合澄清收获液的产品质量检测结果作最终评估。

三级除菌囊式滤器(5447307H2-SS, Lot NO.939008613 344)三次检测未通过后,生产部员工(03010010)继续使用PW对其进行冲洗,并在2020.08.17日17:42进行第四次测试,测试结果通过,所以三级囊式滤器前三次检测未通过不会对DS2007004批次IBI188产品质量产生影响,风险可控。

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

IBI188 DS2007004批次生产收获工序由于澄清过滤二级膜包(X0HC)已到达处理能力上限,导致二级膜包过滤流出液的浊度较高,进而导致更换3级滤器。为避免与DS2007004批次生产中膜包处理能力不足的同样情况再次发生,在即将进行的IBI188两批次(DS2007008、DS2007012)生产中,会手动修改离心机生产配方参数,并在批记录中进行备注(依据该偏差的行动项对离心机流速参数进行设置)。增加二级膜包色数至30块,并在生产过程中根据膜包数量分别手动调整HV_IBI188_DF_TREAT_PR中相应的二级膜包WFI冲洗量参数为3300L和亲和平衡液冲洗量参数825L,在批记录中的参数确定栏中进行备注依据。

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:

根据初步影响评估,进料流速低于工艺要求对产品质量影响很小;滤器堵塞的影响需要基于后续样品的微生物限度和内毒素结果做最终评估;完整性检测次数超过三次,但第四次测试通过对产品质量影响较小

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月未发生类似偏差。(关键词:IBI188,澄清收获,进料流速,堵塞,完整性测试)

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

08/19/2020 02:12 PM (GMT+8:00) added by 晓军 吴 (PID-000095):

PR#: 4635

Deviation No.:D-2020-0242

Record Status: Closed-Done

基于初步影响评估, 本偏差中涉及的滤器堵塞对产品有潜在影响, 需要根据后续样品德微生物及内毒素指标做最终确认, 因此定义为主要偏差。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 顾, 华祥

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:**

此偏差不涉及环境, 所以主要从人员、设备、物料、方法进行分析调查。

1. 人员**人员资质**

DS生产人员: 生产部操作人员 (03010010、20000104) 具备收获岗位技能上岗证, 并且已培训《IBI188 (CD47) M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146-01)、《IBI188 (CD47) M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100411-01) 以及《M1b车间完整性检测仪使用、清洁与维护标准操作规程》(SOP200573-04)、《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-03)。具备IBI188项目收获工序的操作、完整性检测仪使用资质(见附件1)。

人员操作

生产操作人员 (03010010、20000104、05020039) 按照《IBI188 (CD47) M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100411-01) 要求进行收获前的准备工作(准备处理了5块D0HC一级膜包和15块X0HC二级膜包), 2020.08.16 上午操作人员 (03010010、20000104) 按批记录BPR100411-01要求检查并确认程序参数, 08:31正常启动收获工序程序, 此时离心机和收获管罐系统运行正常, 离心机Buffer润洗过程正常完成。08:45转料phase (PH_PD_TO_CF_HV) 启动, 此时离心机转速为7188rpm (整个收获过程中未调整), 进料流量设定为1500L/h。08:57生产人员 (03010010、20000104) 发现离心机出料口上清液浊度明显高于其他项目(初始浊度比其他项目高出100NTU左右), 且无下降趋势, 考虑到离心上清液的浊度过高不利于后续膜包的澄清过滤处理, 从而将碟式离心机进料流量由1500L/h降至1400L/h; 降低流速后, 离心上清液在线浊度无明显下降, 08:58采取即时措施, 将碟式离心机进料流量调整至1000L/h, 离心上清液的浊度显著下降至95.71NTU, 持续保持流速1000L/h至收获结束, 期间离心上清液在线浊度在130NTU左右。

生产操作人员 (03010010、20000104) 于11:43发现DCS程序收获 (HV-IBI188-L2-HARVEST-PR) 在反应器中还剩约80Kg培养液时手动结束转料后未执行下一步骤(亲和平衡液顶洗离心机), 故手动将离心机转换为干等待, 结束离。11:56观察到三级除菌滤器(赛多利斯5442507H3, 接收批号1903154, Lot No.906009813 0295, 有效期至2024.02.28, 此滤芯灭菌方式为在线灭菌)压差过大(约1bar, 滤芯允许压差上限1bar)且过滤流速过低(约10L/h), 故手动Hold DCS收获程序。此时4000L收获罐(MFG-M1b3-065)中已收集约1450L澄清过滤液, 1000L缓冲罐(MFG-M1b3-063)中还有约900L离心上清液未完成澄清过滤, 经DS、PD、QA及MST等部门讨论后决定更换一个与原赛多利斯5442507H3滤芯材质、孔径相同(Polyethersulfone材质, 0.2μm孔径)的三级除菌滤器(赛多利斯5447307H2-SS囊式滤器, Lot NO.939008613 344, 接收批号为1911215, 有效期至2020.08.29)尝试继续过滤, 于13:26实施并于13:28手动开启转子泵及管路阀门过滤1000L缓冲罐(MFG-M1b3-063)中剩余的料液, 约1min此滤器压差又达到0.8bar以上。此时判断应该是二级澄清过滤X0HC膜包(接收批号为2001231, 有效期至2024.06.30)发生浊度流穿, 无法起到有效的过滤作用导致三级滤器堵塞前后压差过高。经各部门再次讨论后, 决定在继续使用一级澄清过滤D0HC膜包的情况下, 更换二级澄清过滤X0HC膜包(接收批号为2001222, 有效期至2024.07.31)并再次更换三级除菌滤器(赛多利斯5447307H2-SS囊式滤器, Lot NO.939008613 250, 接收批号为1911215, 有效期至2020.08.29), 并在澄清过滤膜包按照《IBI188 (CD47) M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146-01)膜包前处理步骤规定的要求, 手动操作T0434、T0431和T0211罐体及相应管路的阀门和转子泵对澄清过滤膜包进行处理, 通过手动操作T0211罐体和T0212罐体及相应管路的阀门和转子泵完成1000L缓冲罐中剩余离心上清液的过滤收获。收获最后根据工艺规程要求用2倍膜包死体积的亲和平衡液冲洗一二级澄清过滤膜包一并进入4000L收获罐, 收获完成时三级囊式除菌滤器压力约为0.28bar。

2020.08.16收获完成后, 生产部员工 (05020039) 按照《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-03)的要求将囊式滤器(5447307H2-SS, Lot NO.939008613 344)连接至离心收获间(25D09)纯化水用水点并开始冲洗, 于21:09使用细胞培养间(25D08)完整性检测仪(MFG-M1b3-124)按照《M1b车间完整性检测仪使用、清洁与维护标准操作规程》(SOP200573-04)的规定选用水浸入法对其进行第一次完整性测试, 测试结果为156ml/min(标准为小于36ml/min), 测试未通过, 依据《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742)中附录一: 使用后的过滤器、膜包完整性测试决策树排查, 可能是由于此滤器(Lot NO.939008613 344)过滤过程中被堵塞, 其中残留物未冲洗干净所致。因时间较晚, 生产部员工(05020039)将其灌满纯化水后放置以防止滤器里面残留物干结在滤芯里面更不易处理, 2020.08.17依据SOP200742中“使用后的过滤器、膜包完整性测试决策树”建议重新使用PW水冲洗≥30min, 于15:39对囊式滤器进行第二次测试, 测试程序启动后, 系统提示滤器测试压力下降太快, 测试失败, 经检查发现是滤器排气孔未关闭导致; 关闭滤器排气孔后紧接着于15:43进行第三次测试, 测试程序启动后, 系统提示浸润不足测试无法进行, 推测是由于第二次测试时有气体进入滤芯导致浸润不足; 故再次用PW处理, 于19:42连接好设备后重新进行第四次测试, 测试结果合格(测试结果34.4ml/min, 标准为小于36ml/min)。

小结: DS人员具备上岗资质; 因担心碟片离心机按照1500L/h进料流量离心后上清液浊度过高, 影响后续澄清过滤, 是导致操作人

PR#: 4635

Deviation No.:D-2020-0242

Record Status: Closed-Done

员偏离《IBI188(CD47)M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146-01)规定将离心机进料流量由1500L/h降至1000L/h的直接原因;二级澄清过滤X0HC膜包发生浊度流穿是导致更换二级澄清过滤X0HC膜包、三级除菌滤器并手动完成收获的直接原因。对囊式滤器的完整性检测,第二次及第三次均为无效检测,经分析是由于未严格执行《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-03)决策树检测结果异常时的处理流程,进而导致检测三次不通过发生偏差。

2.设备:

IBI188项目DS2007004批次收获工序是由M1b二线3000L反应器(MFG-M1b3-057)转料至碟片离心机(MFG-M1b3-062),经离心操作然后经过1000L缓冲罐(MFG-M1b3-063)和深层过滤系统(MFG-M1b3-064, MFG-M1b3-022),最后到达4000L收获罐(MFG-M1b3-065);囊式滤器检测所用设备为完整性检测仪(MFG-M1b3-124)。

生产前对上述所有设备都进行了检查,验证、PM有效期都在范围内,其中3000L反应器已于2020.07.21完成除检查更换搅拌轴垫圈外的全部PM维护项目(见维护工单10007815),且DS2007004批次细胞培养过程无异常。:

设备	设备编号	验证有效期至	下次PM日期
3000L反应器	MFG-M1b3-057	2020.07	2020.06.15
碟片离心机	MFG-M1b3-062	2021.07	2021.02.10
1000L缓冲罐	MFG-M1b3-063	2021.07	2020.09.15
4000L收获罐	MFG-M1b3-065	2021.07	2020.09.15
层过滤系统	MFG-M1b3-064	2021.07	NA
层过滤系统	MFG-M1b3-022	2021.07	NA
完整性检测仪	MFG-M1b3-124	2021.04	2020.08.20

2020.08.09在IBI188生产前对碟片离心机进行了水试测试,水试过程中碟片离心机在生产模式下出现排渣泵故障报警,经排查发现排渣泵被断裂的离心机顶盖密封橡胶圈卡住,2020.08.10由阿法拉伐厂家工程师更换新密封圈,并清除排渣管路中残余的密封圈断裂残渣,离心机重新安装好后进行湿等待模式模拟生产排渣水试,设备运行正常。

小结: IBI188 DS2007004批次生产收获进行时,除了3000L反应器底部搅拌轴垫圈未定期进行PM维护外,所涉及设状态正常,不是此次生产收获过程中偏差产生的原因。

3.物料:

DS2007004批次IBI188收获工序涉及的物料为本批次细胞收获液、澄清过滤耗材膜包以及赛多利斯5442507H3 30英寸滤芯(收批号为1903154、Lot No.906009813 0295)、赛多利斯5447307H2-SS型囊式滤器(接收批号为1911215,序列号为Lot NO.939008613 344、Lot NO.939008613 250)。

一级D0HC膜包(物料编码为W02040059)接收批号为2001221,有效期至2024.07.31;二级X0HC膜包(物料编码为W02040058)接收批号为2001231,有效期至2024.06.30,一二级澄清过滤膜包在有效期内;三级除菌滤器:赛多利斯5442507H3 30英寸滤芯,接收批号为1903154, Lot No.906009813 0295,有效期至2024.02.28;赛多利斯5447307H2-SS囊式滤器:接收批号为1911215,序列号为Lot NO.939008613 344、Lot NO.939008613 250,灭菌有效期至2020.08.29,其在灭菌有效期内。

DS2007004批次IBI188原定培养14天至2020.08.15下罐收获,但由于M1b管罐Deltav系统于2020.07.31发生故障,故将下罐收获调整至2020.08.16培养15天进行。培养15天仍旧符合《IBI188(CD47)M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》

(PFD00146-01)的规定,且PD小试研究阶段培养12~16天最终的产品质量参数(GOF、酸性组分、蛋白纯度等)均满足《IBI188原液质量标准》(SPC100040)的要求,但是做澄清过滤膜包载量实验时使用的小试规模(10L)第14天的培养液。多培养一天,因细胞凋亡破碎而使细胞培养液中的细胞碎片等细小颗粒物质增多、细胞培养液浊度升高,影响澄清过滤膜包的过滤效果。DS2007004(培养15天)与DS2007008(培养14天)、DS2007012(培养14天)在下罐时的固形物含量及离心后上清液浊度对比如下,其中细胞培养液样品送至PD后,使用PD部门台式离心机在3500rpm转速下离心3min。:

批号	固形物含量(%)	细胞培养液PD离心后检测*	浊度(NTU)	碟式离心机处理后上清PD检测
DS2007004 4.4	332		393	
DS2007008 5.2	223		321	
DS2007012 5.2	245		285	

从上表数据可知,培养15天的DS2007004批次细胞培养液较培养14天的DS2007008和DS20070012批次固形物含量明显下降,且浊度显著增高,会使澄清过滤膜包的过滤能力下降而使膜包澄清过滤载量降低。

小结:收获时所用一二级澄清过滤膜包、三级除菌滤器均在有效期内,无异常;比原定计划多培养一天使细胞培养液固形物含量下降,浊度增高是导致操作人员偏离《IBI188(CD47)M1b3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146-01)规定调整离心机进料流量的根本原因;也是导致澄清过滤膜包的过滤载量降低,进而致使收获过程中需要手动更换澄清过滤膜包及三级除菌滤器的原因。

4.方法:

细胞培养液下罐收获涉及到的方法有《IBI188(CD47)M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146-01)及管罐系统收获Recipe(IBI188-L2-HARVEST-PR);囊式滤器完整性检测涉及到的方法有《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-03)及《M1b车间完整性检测仪使用、清洁与维护标准操作规程》(SOP200573-04)。

IBI188的DCS收获Recipe程序IBI188-L2-HARVEST-PR由MST员工(工号05080036)于2020.08.07新建,并在2020.08.10由DS人员(20000104、20000164)完成水试测试,测试结果通过(测试记录见附件2),符合生产工艺要求;《IBI188(CD47)M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146-01)中碟式离心机进料流量及澄清过滤膜包载量的设定与《细胞培养工艺描述文件(3000L)》(IDC-PD-2-IBI188-R-003-00 IBI188)一致,具体如下表所示:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4635

Deviation No.:D-2020-0242

Record Status: Closed-Done

参数	操作范围	可接受范围
离心机转速rpm	6000~7188	6000~7188
离心机流量 (L/h)	1500~2000	1300~2200
D0HC载量 (L/m ²)	≤528	≤587
X0HC载量 (m ²)	≤176	≤196
除菌滤器载量(L/m ²)	≤1700	≤1858

IBI188 3000L工艺描述文件 (IDC-PD-2-IBI188-R-003-00) 中离心收获参数设定依据为 PD部门的离心澄清过滤载量研究实验 (IBI310-20200324B-249-D14), 可接受范围为实际实验结果计算的载量, 操作范围为实际载量乘以0.9安全系数。实验研究是以小试规模 (10L) 的料液进行生产模拟, 其结果和实际生产 (3000L) 有一定差异, 只能作为生产离心收获参数设定的指导, 参数是否满足实际生产需求还需结合实际生产批进行相应调整。

IBI188在M1b车间实际生产时, DS2007004批次 (培养15天) 由于发生偏差, 期间手动操作较多, X0HC二级膜包的载量无法准确计算; DS2007008和DS2007012批次 (培养14天) 在碟片离心机进料流量为1500L/h的情况下, 使用30块X0HC二级膜包 (膜包面积33.0 m²) 完成收获, X0HC二级膜包的载量分别为89.2 m²和84.3 m²。IBI188 DS2007008和DS2007012批次收获完成时三级除菌滤器压差分别为0.22bar和0.21bar, 表明此时X0HC二级澄清过滤膜包正常起到过滤作用。

PD部门在IBI188项目三批临床批生产下罐时都已取碟片离心机离心上清液进行膜包载量研究, 结果如下:

料液批次	DS2007004	DS2007008	DS2007012
浊度(NTU)	393	321	285
实际生产离心机进料流速(L/h)	1000	1500	1500
小试实验膜包进料流速(L/h)	1500	1500	1500
小试实验膜包通量L/m ² /h	90.9	90.9	90.9 62.0 45.5
对应生产规模X0HC面积 (m ²)	16.5	16.5	16.5 24.2 33.0
X0HC载量 (瞬时浊度达到15) L/m ²	<91.8	<87.9 87 86 114	

实验时, 对DS2007004、DS2007008和DS2007012经碟片离心机处理后的上清液, 使用90.9L/ m²/h的通量 (1500L/h流量, 15块X0HC二级澄清过滤膜包, 过滤面积16.5 m²) 进行澄清过滤, 然后计算澄清过滤液瞬时浊度达到15NTU时X0HC二级膜包的载量分别为 <91.8 L/m²、<87.9 L/m²和87 L/m²; 另对DS2007012经碟片离心机处理后的上清液, 分别按照62.0 L/ m²/h和45.5 L/ m²/h的通量 (1500L/h流量, 分别对应22块和30块X0HC二级澄清过滤膜包, 膜包面积分别为24.2 m²和33.0 m²) 进行澄清过滤, 然后计算澄清过滤液瞬时浊度达到15NTU时X0HC二级膜包的载量分别为86 L/m²、114 L/m²。使用实际生产规模料液进行X0HC膜包载量研究所得结果远小于《IBI188 (CD47) M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146-01) 和《细胞培养工艺描述文件 (3000L)》(IDC-PD-2-IBI188-R-003-00 IBI188) 中给定的范围。

《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-03) 中6.1章节中规定“滤器完整性测试前需要对其进行充分润湿, 将过滤器连接至纯化水或冷用点注射用水出口, 通过排气排尽过滤器中的空气, 用纯化水或冷用点注射用水冲洗过滤器不少于15分钟”, 且附录一: 使用后的过滤器、膜包完整性测试决策树中明确了检测结果异常时的处理流程。《M1b车间完整性检测仪使用、清洁与维护标准操作规程》(SOP200573-04) 中6.3章节下详细叙述了滤器与设备的连接及测试过程。囊式滤器完整性检测相关方法流程明确, 可以正确指导测试。

小结: IBI188的DCS收获Recipe程序IBI188-L2-HARVEST-PR无异常, 可正常用于生产; 《细胞培养工艺描述文件 (3000L)》(IDC-PD-2-IBI188-R-003-00 IBI188) 和《IBI188 (CD47) M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146-01) 中澄清过滤膜包载量范围的设定依据为PD部门的离心澄清过滤载量研究小试实验 (IBI310-20200324B-249-D14) 结果, 但是此实验结果给出的膜包载量设定不合适是致使DS2007004批次收获时发生二级澄清过滤膜包X0HC发生浊度流穿, 进而导致此次收获过程中手动更换膜包、除菌滤器而偏离工艺及记录设定流程的根本原因; 囊式滤器完整性检测相关方法流程明确, 可以正确指导测试, 不是导致囊式滤器 (Lot NO.939008613 344) 三次检测未通过发生偏差的原因。

调查附件 Investigation Attachments:

根本原因分析 Root Cause Analysis:

一、离心机进料流量偏离工艺规程的原因为:

- 1、因担心碟片离心机按照1500L/h进料流量离心后上清液浊度过高, 影响后续澄清过滤, 是导致操作人员偏离《IBI188(CD47)M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146-01) 规定将离心机进料流量由1500L/h降至1000L/h的直接原因;
- 2、比原定计划多培养一天使细胞培养液固形物含量下降, 浊度增高是导致操作人员偏离《IBI188(CD47)M1b3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146-01) 规定调整离心机进料流量的根本原因。

二、收获过程中需要手动更换澄清过滤膜包及三级除菌滤器原因为:

- 1、DS2007004批次IBI188培养至15天, 导致细胞培养液固形物含量下降, 浊度增高是导致收获过程中需要手动更换澄清过滤膜包及三级除菌滤器的直接原因;
- 2、《细胞培养工艺描述文件 (3000L)》(IDC-PD-2-IBI188-R-003-00 IBI188) 和《IBI188 (CD47) M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146-01) 中澄清过滤膜包载量范围的设定依据为PD部门的离心澄清过滤载量研究小试实

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4635

Deviation No.:D-2020-0242

Record Status: Closed-Done

验 (IBI310-20200324B-249-D14) 结果, 但是此实验结果给出的膜包载量设定不合适是致使DS2007004批次收获时发生二级澄清过滤膜包X0HC发生浊度流穿, 进而导致此次收获过程中手动更换膜包、除菌滤器而偏离工艺及记录设定流程的根本原因。

三、囊式滤器三次完整性测试未通过偏差的根本原因为: 生产操作人员未严格执行《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-03) 决策树检测结果异常时的处理流程。

针对离心机进料流量偏离工艺规程、收获过程中需要手动更换澄清过滤膜包及三级除菌滤器, 建立如下CAPA:

- 1、由PD部门取DS2007004及DS2007008、DS20070012批次下罐时经碟片离心机处理后的上清液进行膜包载量实验研究, 以确定澄清过滤膜包更合适的载量范围, 并更新《细胞培养工艺描述文件 (3000L) 》;
- 2、依据PD更新后的《细胞培养工艺描述文件 (3000L) 》升级《IBI188 (CD47) M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146), 更新其中离心机进料流量及膜包载量参数设定;
- 3、待工艺规程PFD00146升级完成后, 依据其升级《IBI188(CD47)单克隆抗体注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100411)。

针对囊式滤器三次完整性测试未通过偏差, 建立如下CAPA:

- 1、对M1b DS上游人员进行《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-03) 的培训, 强调需要按照决策树要求进行排查问题。

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

完整性检测仪测试结果.pdf

上岗证-周梦春-张新舶-常宗明.pdf

原因描述 Cause Description:

生产操作人员未严格执行《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-03) 决策树检测结果异常时的处理流程。

原因分类 Cause Category

Human

原因子分类 Cause Sub-Category

Personal

原因归属部门 Cause Department

M1b DS2

原因描述 Cause Description:

细胞培养工艺描述文件 (3000L) 》(IDC-PD-2-IBI188-R-003-00 IBI188) 和《IBI188 (CD47) M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146-01) 中澄清过滤膜包载量范围的设定依据为PD部门的离心澄清过滤载量研究小试实验 (IBI310-20200324B-249-D14) 结果, 但是此实验结果给出的膜包载量设定不合适是致使DS2007004批次收获时发生二级澄清过滤膜包X0HC发生浊度流穿, 进而导致此次收获过程中手动更换膜包、除菌滤器而偏离工艺及

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

PD

原因描述 Cause Description:

比原定计划多培养一天使细胞培养液固形物含量下降, 浊度增高是导致操作人员偏离《IBI188(CD47)M1b3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》(PFD00146-01) 规定调整离心机进料流量的根本原因。

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

PD

缺陷描述 Defect Description:

离心流速1000L/h偏离工艺规程范围; 反应器结束转料后的手动过滤偏离工艺和批记录流程; 囊式滤器三次完整性测试未通过, 故发起偏差。

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:

该偏差为M1b车间第1次发生

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

PR#: 4635

Deviation No.:D-2020-0242

Record Status: Closed-Done

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:

影响评估:

离心收获的主要目的为离心去除细胞收获液中的细胞及碎片,使其可以匹配膜包澄清过滤。此次偏差发生过程中,考虑到降低离心上清液的浊度,保证澄清过滤膜包的处理能力,将离心的进料流速降低至1000L/h,由此超出工艺规程可接受范围1300~2200L/h,通过观察流速调整前后离心机在线浊度,发现调整进料流速后离心过程有效降低了离心上清的浊度(浊度由183NTU降低至135NTU)。规程中离心进料流量范围的制定,是依据其他项目生产经验制定,理论上进料流速降低除了降低上清出料浊度外,仅会延长离心收获工序的时间,对产品质量造成影响的风险极低,通过对最终原液检测结果的确认,原液检测结果均满足质量标准要求。

此外离心进料流速降低,对应的理论排渣间隔时间会大于实际预先设定的间隔时间(按照进料流速1500L/h计算),进而导致实际排渣会比理论需求频率更高,由此会一定程度上降低离心收获的收率,但对产品质量基本不会产生影响。

澄清过滤过程中在发现3级滤器发生堵塞后,暂停了澄清过滤程序,拆除在线的3级滤器(滤芯型号:5442507H3),安装一次性囊式3级滤器(型号:5447307H2, Lot NO. 939008613 344)继续过滤至收获罐中,经确认两种滤器的材质均为Polyethersulfone,过滤孔径均为0.2μm,故由此带来的风险较低。此外,原先收获管路中的套筒式滤器拆除过程及后续安装一次性囊式滤器过程中,收获管路被暴露于细胞收获房间(D级区)内,破坏了管路灭菌效果,由此潜在会增加澄清过滤收集液的微生物负荷,最终澄清过滤收集(DS2007004CF)的样品已取样送检微生物限度和内毒素(结果如下表所示),结果表明样品中未检出微生物,同时内毒素水平较低,符合工艺规程(PFD00146)规定的范围,显示更换滤器的操作对最终澄清过滤收集液的微限和内毒的控制未产生影响。

样品	微生物限度	内毒素
DS2007004CF	<1cfu/10ml	0.32EU/ml

更换3级滤器后继续澄清收获发现3级滤器很快压力即到达上限值,随即又暂停澄清收获程序。根据现场判断及PD工艺开发经验,分析认为是由于澄清过滤二级膜包(X0HC)此时已到达处理能力上限,导致二级膜包流出液的浊度较高,进而导致更换3级滤器后,滤器很快堵塞,压力到达上限。经与QA、MST讨论评估后认为二级膜包的浊度穿透导致了3级滤器瞬时堵塞,此时二级膜包已不具备料液处理能力,故决定重新安装二级(X0HC)膜包。重新安装后的膜包预处理方式均按照正常生产时的方式进行,包括WFI冲洗和缓冲液冲洗,同时为了避免1级膜包中留存的料液对最终澄清收获液的影响,在重新开始澄清收获时,使用了2倍膜包死体积的缓冲液对D0HC膜包进行了冲洗置换,顶出的料液直接排废,由此降低产品质量受影响的风险。同时由于前一次更换的一次性囊式滤器(型号:5447307H2, Lot NO. 939008613 344)已经堵塞,故再次换用3级囊式滤器(型号:5447307H2, Lot NO. 939008613 250)以保证生产的顺利进行。

在更换2级(X0HC)膜包及膜包前处理的过程中,离心操作持续运行,离心上清液常温储存在1000L缓冲罐中,最终离心结束后,缓冲罐重量已经超出缓冲罐高液位,理论重量应大于700kg,同时已完成澄清过滤的收集液常温储存在4000L收获罐中,重量为1579.6kg,过程中缓冲罐和收获罐均进行了通气控制,通气量分别为0.1m³/h和0.36m³/h,换算后分别为0.002vvm和0.004vvm,均符合工艺控制要求(≤0.01vvm),重新开始澄清收获程序后,料液进到收获罐前从4000L收获罐进行了样品取样,此外重新开始澄清收获后从1级D0HC膜包排气口也进行了样品取样以代表1000L缓冲罐中的样品和最终澄清过滤收集液一起送PD部门进行了亲和纯化后由AS部门进行了质量检测(结果如下表所示),结果显示,最终澄清过滤收集液的样品的质量检测结果与重新开启澄清收获时1000L缓冲罐和4000L收获罐中样品的质量结果基本一致,同时IBI188原液的检测结果均满足质量标准(SPC100040)要求,此外截止2020.10.09日IBI188原液的检测除外源性DNA残留、蛋白A残留检测未完成外,其余检测项目均已完成,且结果均符合质量标准要求,其中蛋白A残留为后续亲和层析步骤引入的杂质,本偏差不进行考察评估。外源性DNA残留QC目前暂未进行检测,但根据AS部门(方法开发部门)采用与QC原液检测相同的检测方法检测出的DNA残留的结果(0.009pg/mg,详见附件《IBI188工艺变更后分析方法适用性评估报告》P21)评估认为DNA残留限度极低,远低于原液质量标准要求(≤4pg/mg),根据方法转移的要求,QC与AS部门检测的结果不会有较大的差别。故通过原液结果及中间体结果分析认为该偏差的发生并未对产品的质量造成严重影响,产品的质量基本可控。

Sample	SEC (%)		CE (NR) (%)		CIEF (%)	
	HMW	Main	Impurity	Purity	Acid peak	
Main peak Basic peak						
DS2007004 1000L-break (重新安装膜包,重新开始澄清收获时1000L缓冲罐样品)	2.1	97.9	0.4	99.4	21.7	76.2
2.1						
DS2007004 4000L-break (重新安装膜包,重新开始澄清收获时4000L收获罐样品)	2.1	97.9	0.5	99.4	21.7	
76.1 2.2						
DS2007004 CF						

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4635

Deviation No.:D-2020-0242

Record Status: Closed-Done

(澄清过滤收集液)	1.9	98.1	0.4	99.5	22.1	75.9
-----------	-----	------	-----	------	------	------

2.0
三级除菌囊式滤器(5447307H2-SS, Lot NO.939008613 344)三次检测未通过后,生产部员工(03010010)继续使用PW对其进行冲洗,并在2020.08.17日17:42进行第四次测试,测试结果最终通过,所以三级囊式滤器前三次检测未通过不会对DS2007004批次IBI188产品质量产生影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

后续两个批次在该偏差发生后及时采取了纠正措施,增加了膜包数量,澄清收获正常完成,该偏差未对后续批次产生影响。

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:

M1b DS2

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

IDC-AD-2-IBI188-R-005-00 IBI188 工艺变更后分析方法适用性评估报告.pdf

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

离心收获的主要目的为离心去除细胞收获液中的细胞及碎片,使其可以匹配膜包澄清过滤。此次偏差发生过程中,考虑到降低离心上清液的浊度,保证澄清过滤膜包的处理能力,将离心的进料流速降低至1000L/h,由此超出工艺规程可接受范围1300~2200L/h,通过观察流速调整后离心机在线浊度,发现调整进料流速后离心过程有效降低了离心上清的浊度(浊度由183NTU降低至135NTU)。规程中离心进料流量范围的制定,是依据其他项目生产经验制定,理论上进料流速降低除了降低上清出料浊度外,仅会延长离心收获工序的时间,对产品质量造成影响的风险极低,通过对最终原液检测结果的确认,原液检测结果均满足质量标准要求。

此外离心进料流速降低,对应的理论排渣间隔时间会大于实际预先设定的间隔时间(按照进料流速1500L/h计算),进而导致实际排渣会比理论需求频率更高,由此会一定程度上降低离心收获的收率,但对产品质量基本不会产生影响。

澄清过滤过程中在发现3级滤器发生堵塞后,暂停了澄清过滤程序,拆除在线的3级滤器(滤芯型号:5442507H3),安装一次性囊式3级滤器(型号:5447307H2, Lot NO. 939008613 344)继续过滤至收获罐中,经确认两种滤器的材质均为Polyethersulfone,过滤孔径均为0.2μm,故由此带来的风险较低。此外,原先收获管路中的套筒式滤器拆除过程及后续安装一次性囊式滤器过程中,收获管路被暴露于细胞收获房间(D级区)内,破坏了管路灭菌效果,由此潜在会增加澄清过滤收集液的微生物负荷,最终澄清过滤收集(DS2007004CF)的样品已取样送检微生物限度和内毒素(结果如下表所示),结果表明样品中未检出微生物,同时内毒素水平较低,符合工艺规程(PFD00146)规定的范围,显示更换滤器的操作对最终澄清过滤收集液的微限和内毒的控制未产生影响。

样品	微生物限度	内毒素
DS2007004CF	<1cfu/10ml	0.32EU/ml

更换3级滤器后继续澄清收获发现3级滤器很快压力即到达上限值,随即又暂停澄清收获程序。根据现场判断及PD工艺开发经验,分

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4635

Deviation No.:D-2020-0242

Record Status: Closed-Done

析认为是由于澄清过滤二级膜包（X0HC）此时已到达处理能力上限，导致二级膜包流出液的浊度较高，进而导致更换3级滤器后，滤器很快堵塞，压力到达上限。经与QA、MST讨论评估后认为二级膜包的浊度穿透导致了3级滤器瞬时堵塞，此时二级膜包已不具备料液处理能力，故决定重新安装二级（X0HC）膜包。重新安装后的膜包预处理方式均按照正常生产时的方式进行，包括WFI冲洗和缓冲液冲洗，同时为了避免1级膜包中留存的料液对最终澄清收获液的影响，在重新开始澄清收获时，使用了2倍膜包死体积的缓冲液对D0HC膜包进行了冲洗置换，顶出的料液直接排废，由此降低产品质量受影响的风险。同时由于前一次更换的一次性囊式滤器（型号：5447307H2，Lot NO. 939008613 344）已经堵塞，故再次换用3级囊式滤器（型号：5447307H2，Lot NO. 939008613 250）以保证生产的顺利进行。

在更换2级（X0HC）膜包及膜包前处理的过程中，离心操作持续运行，离心上清液常温储存在1000L缓冲罐中，最终离心结束后，缓冲罐重量已经超出缓冲罐高液位，理论重量应大于700kg，同时已完成澄清过滤的收集液常温储存在4000L收获罐中，重量为1579.6kg，过程中缓冲罐和收获罐均进行了通气控制，通气量分别为0.1m³/h和0.36m³/h，换算后分别为0.002vvm和0.004vvm，均符合工艺控制要求（≤0.01vvm），重新开始澄清收获程序后，料液进到收获罐前从4000L收获罐进行了样品取样，此外重新开始澄清收获后从1级D0HC膜包排气口也进行了样品取样以代表1000L缓冲罐中的样品和最终澄清过滤收集液一起送PD部门进行了亲和纯化后由AS部门进行了质量检测（结果如下表所示），结果显示，最终澄清过滤收集液的样品的质量检测结果与重新开启澄清收获时1000L缓冲罐和4000L收获罐中样品的质量结果基本一致，同时IBI188原液的检测结果均满足质量标准（SPC100040）要求，此外截止2020.10.09日IBI188原液的检测除外源性DNA残留、蛋白A残留检测未完成外，其余检测项目均已完成，且结果均符合质量标准要求，其中蛋白A残留为后续亲和层析步骤引入的杂质，本偏差不进行考察评估。外源性DNA残留QC目前暂未进行检测，但根据AS部门（方法开发部门）采用与QC原液检测相同的检测方法检测出的DNA残留的结果（0.009pg/mg，详见附件《IBI188工艺变更后分析方法适用性评估报告》P21）评估认为DNA残留限度极低，远低于原液质量标准要求（≤4pg/mg），根据方法转移的要求，QC与AS部门检测的结果不会有较大的差别。故通过原液结果及中间体结果分析认为该偏差的发生并未对产品的质量造成严重影响，产品的质量基本可控。

Sample		SEC (%) HMW Main		CE (NR) (%) Impurity Purity		CIEF (%) Acid peak	
Main peak	Basic peak						
DS2007004 1000L-break							
（重新安装膜包，重新开始澄清收获时1000L缓冲罐样品）							
2.1		2.1	97.9	0.4	99.4	21.7	76.2
DS2007004 4000L-break							
（重新安装膜包，重新开始澄清收获时4000L收获罐样品）							
76.1	2.2	2.1	97.9	0.5	99.4	21.7	
DS2007004 CF							
（澄清过滤收集液）							
2.0		1.9	98.1	0.4	99.5	22.1	75.9

三级除菌囊式滤器(5447307H2-SS，Lot NO.939008613 344)三次检测未通过后，生产部员工（03010010）继续使用PW对其进行冲洗，并在2020.08.17日17:42进行第四次测试，测试结果最终通过，所以三级囊式滤器前三次检测未通过不会对DS2007004批次IBI188产品质量产生影响。
因此本偏差对IBI188 DS2007004的批次放行没有影响。

产品名称 Product Name: M1b IBI 188 3000L原液

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS01-188C	DS2007004	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#: 4635
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0242

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: 完整性检测仪 设备代码 Equipment Code MFG-M1b3-124
设备名称 Equipment Name: 碟片离心机 设备代码 Equipment Code MFG-M1b3-062

偏差处理措施 Deviation Action Items

PR#: 4672

责任人 Assigned To: 周, 梦春(PID-000019) 部门 Department: M1b DS2
截止日期 Date Due: 2020.09.19 完成日期 Completed Date: 2020.09.22
确认人 Verified By: 王, 淼淼(PID-000089) 确认日期 Verified On: 2020.10.10

行动项详细描述 Action Description:

IBI188 DS2007004批次生产收获工序由于澄清过滤二级膜包(X0HC)已到达处理能力上限,导致二级膜包过滤流出液的浊度较高,进而导致更换3级滤器。为避免与DS2007004批次生产中膜包处理能力不足的同样情况再次发生,在即将进行的IBI188两批次(DS2007008、DS2007012)生产中,落实以下2条行动项,
1.根据(DS2007004)IBI188此批次收获情况的总结,IBI188在工艺规程规定的离心流速下,浊度过高,会加速膜包堵塞,考虑到收获离心流速的对出料浊度的影响,故在接下来的两批(DS2007008、DS2007012)收获过程中,将流速降至1000L/h,因现行IBI188生产批记录离心流速设置值为1500L/h,操作范围为1500~2000L/h,所以会在IBI188(DS2007008、DS2007012)手动修改离心机生产配方参数,并在批记录中进行备注(依据该偏差的行动项对离心机流速参数进行设置)。
2.根据IBI188 DS2007004批次实际生产中使用的膜包数量确定了对接下来两批次(DS2007008、DS2007012)的膜包数量定为5块一级D0HC+30块二级X0HC,将对两批(DS2007008、DS2007012)批记录中膜包数量进行修订,并依据该偏差备注依据,并且需要在生产过程中根据膜包数量分别手动调整HV_IBI188_DF_TREAT_PR中相应的二级膜包WFI冲洗量参数为3300L和亲和平衡液冲洗量参数825L,并在批记录中的参数确定栏中进行备注依据。

PR#: 4747

责任人 Assigned To: 杨, 珊(PID-000205) 部门 Department: MST
截止日期 Date Due: 2020.09.01 完成日期 Completed Date: 2020.08.29
确认人 Verified By: 邓, 陈琪(PID-000209) 确认日期 Verified On: 2020.09.01

行动项详细描述 Action Description:

因IBI188第一批(DS2007004)上游收获体积减少导致下游纯化亲和层析只能进行2个cycle,使得在下一步工艺ADF收集结束后ADF收集液体积(530.5L)达不到其收集罐中最小取样体积(800L),故将IBI188项目下游纯化第一批(DS2007004)中ADF收集液开始保存及结束保存取样点更改至ADF收集液稀释后(AEX上样液稀释后调节pH前),并针对此修改对“IBI188(CD47)单抗注射液M1b 2线临床批生产下游同步研究取样计划”(REP00260)进行升版。

PR#: 4831

责任人 Assigned To: 周, 梦春(PID-000019) 部门 Department: MST
截止日期 Date Due: 2020.09.21 完成日期 Completed Date: 2020.09.16
确认人 Verified By: 代, 圆圆(PID-000066) 确认日期 Verified On: 2020.09.18

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4635

Deviation No.:D-2020-0242

Record Status: Closed-Done

行动项详细描述 Action Description:

IBI188项目DS2007008和DS2007012批次生产中，M1b二线收获区域（25D09）借用一线收获区域（26D09）澄清过滤夹具澄清
过滤夹具用于夹膜包，夹具不会与产品接触，只有膜包与产品接触，膜包为一次性使用耗材，不会污染产品。设备在进出车间前对
设备使用75%酒精进行全面清洁，避免设备对环境的影响。

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#: 5768

责任人 Assigned To: 李, 剑凤(PID-000012)

部门 Department: PD

截止日期 Date Due: 2020.12.31

行动项详细描述 Action Description:

取3000L规模下罐时经碟片离心机处理后的上清液进行膜包载量实验，以确定澄清过滤膜包更合适的载量范围，并更新《IBI188细胞培养工艺描述文件（3000L）》

PR#: 5769

责任人 Assigned To: 顾, 华祥(PID-000033)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2021.03.28

行动项详细描述 Action Description:

依据PD更新后的《细胞培养工艺描述文件（3000L）》和进料流速的影响评估结果，升级《IBI188（CD47）M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》（PFD00146），更新其中离心机进料流量及膜包载量参数范围

PR#: 5770

责任人 Assigned To: 吴, 洪健(PID-000204)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.04.28

行动项详细描述 Action Description:

待工艺规程PFD00146升级完成后，依据其升级《IBI188(CD47)单克隆抗体注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100411）

PR#: 5771

责任人 Assigned To: 吴, 洪健(PID-000204)

部门 Department: M1b DS2

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4635

Deviation No.:D-2020-0242

Record Status: Closed-Done

截止日期 Date Due: 2020.11.30

行动项详细描述 Action Description:

对M1b DS上游人员进行《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）的培训，强调需要按照决策树要求进行排查问题

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
4886	Urgent Change Control	M1b生产2线 PH_DF_TREAT phase FQ_SP3上限参数修改 High limit revise of FQ_SP3 in phase PH_DF_TREAT.	Closed-Done
4623	Deviation	M1b DS2 IBI188AC1洗脱时除菌过滤顺序与工艺规程不符 IBI188 AC1 sterile filter operation of elution inconsistent with PFD00149	Closed-Done

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
4672	Deviation Action Items	后续IBI188生产的行动项Subsequent IBI188 production action items	Closed-Done
4747	Deviation Action Items	下游纯化取样点变化 Downstream sample point change	Closed-Done
4831	Deviation Action Items	M1b二线收获区域（25D09）借用一线收获区域（26D09）澄清过滤夹具 The M1b line2 harvest area (25D09) borrows the line1 harvest area Clarifier jig	Closed-Done
5652	Interim Investigation Report	D-2020-0242第1次阶段性报告 The first deviation report of D-2020-0242	Closed-Cancelled
5760	CAPA	偏差D-2020-0242发起的CAPA CAPA from deviation D-2020-0242	Pending Effectiveness Check

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4635

Deviation No.:D-2020-0242

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 淼淼	Area QA Initial Reviewed On:	2020.08.19 09:39
Classify Completed By:	吴, 晓军	Classify Completed On:	2020.08.20 09:58

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	葛, 伟峰	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.08.20 15:55
Department Leader 2 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 2 Reviewed On:	2020.08.20 19:11
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:	2020.08.20 10:29

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Approved On:	2020.08.20 21:05
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:	2020.10.10 16:17
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 淼淼	QA Representative Reviewed On:	2020.10.10 16:18
Investigator 1 Reviewed By:	周, 梦春	Investigator 1 Reviewed On:	2020.10.10 18:11
Investigator 2 Reviewed By:	李, 剑凤	Investigator 2 Reviewed On:	2020.10.10 18:01
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:	邓, 献存	Department Leader 1 Final Approved On:	2020.10.10 18:35
Department Leader 2 Final Approved By:	康, 云	Department Leader 2 Final Approved On:	2020.10.10 18:32
Department Leader 3 Final Approved By:	周, 凯松	Department Leader 3 Final Approved On:	2020.10.10 21:01
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:	2020.10.10 21:28
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 4635

Deviation No.:D-2020-0242

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:	2020.10.11 12:40
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.10.11 13:25