

PR#: 7238

Deviation No.:D-2020-0389

Record Status: Closed-Done

## 基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 王, 金祥(PID-000083)

发起日期 Date Opened: 2020.12.04

简短描述 Short Description:

M1b DS1 IBI308阳离子Cycle2洗脱步骤与程序不符 The elution block of IBI308 CEX Cycle2 inconsistent with method

到期日期 Date Due: 2021.02.10

关闭日期 Date Closed: 2021.01.20

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 胡爽05030053

发现日期 Discovery On: 2020.12.04

汇报人 Report By: 王金祥05040068

汇报日期 Report On: 2020.12.04

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2020.12.04 20:09生产人员(工号:05030053)在除病毒前纯化间(26C15)进行IBI308 DS2010005 CEX Cycle2样品洗脱操作时发现,在系统体积运行至21.55CV时,洗脱过程中弹出“Hold until UV1-AIS131 Greater than 0.2000AU”指令,当系统体积运行至21.63CV时,发现紫外280nm吸收值为0.0002AU未达到程序设定值0.2000AU,此时系统未触发收集的信号就切换至outlet2收集口(详见附件1DS2010005CEX2洗脱异常runlog);正常状态下需要触发收集信号后才系统才会切换至outlet2收集口(详见附件2DS2010005CEX1洗脱正常runlog);由于程序实际运行与unicorn方法设置触发收集的条件(0.2AU)不符,故发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

附件2DS2010005CEX1洗脱正常runlog.docx

附件1DS2010005CEX2洗脱异常runlog.docx

是否及时上报? Reporting in Time?: Yes

未及时上报的理由 Reason for not in Time:

NA

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

12/05/2020 10:37 AM (GMT+8:00) added by 金祥 王 (PID-000083):

1、在系统体积运行至21.71CV时发现异常,立即手动pause程序,此时已收集0.08CV等度洗脱缓冲液。上报上级、QA、MST,为了保证收集正常进行,决定手动操作收集。故在系统体积运行至21.71CV时,手动插入命令“outlet1”,并continue程序,在系统体积运行至21.73CV时Hold程序。当系统体积运行至22.25CV时,紫外280nm吸收值0.2872AU,手动插入命令“outlet2”开始收集,此时“Hold until UV1-AIS131 Greater than 0.2000AU”指令又重新触发,后续程序正常运行。生产部/2020.12.04

2、对IBI308 DS2010005 CEX收集液取5支\*5ml样品用于理化检测。生产部/2020.12.04

备注:于2020.12.05 12:34 AM录入的即时措施描述模糊,特此补充。

\*\*\*\*\*

12/05/2020 12:34 AM (GMT+8:00) added by 金祥 王 (PID-000083):

通过手动干预后系统按照程序正常执行

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件3D-2020-0389及时措施.pdf

厂房设施名称 Facility Name:

M1b

产品所属阶段 Product Phase:

Commercial

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

进入洗脱Block阶段刚开始时,出口直接切换至Outlet2(产品收集口),多收集了0.08CV(约9.8L)溶液;因此在后期实际洗脱阶段会收集0.08cv的平衡液。

评估:阳离子洗脱为等度洗脱(80%平衡液+20%洗脱液),从洗脱成分上分析平衡液也是洗脱的溶液之一且pH一致;从增加量上分析

PR#: 7238

Deviation No.:D-2020-0389

Record Status: Closed-Done

本次阳离子收集液收集了501.2Kg, 0.08CV占比约2%, 比例较小, 对整个样品的电导影响较效, 对产品的影响较小。

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

人员发现异常后立即暂停程序上报上级、QA、MST, 经讨论后再进行手动干预。暂停期间产品一直在柱子上, 由于浸泡了一段时间, 可能会对产品产生潜在影响; 因此需要进一步进行调查分析。

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

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SISPQ的影响:

根据初步影响评估, 阳离子洗脱为等度洗脱 (80%平衡液+20%洗脱液), 从洗脱成分上分析平衡液也是洗脱的溶液之一且pH一致; 从增加量上分析本次阳离子收集液收集了501.2Kg, 0.08CV占比约2%, 比例较小, 对整个样品的电导影响较小, 对产品的影响较小。

人员发现异常后立即暂停程序上报上级、QA、MST, 经讨论后再进行手动干预。暂停期间产品一直在柱子上, 由于浸泡了一段时间, 可能会对产品产生潜在影响; 因此需要进一步进行调查分析。

综上, 本偏差对产品影响有待进一步调查分析。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

回顾过去12个月, 未发现类似偏差 (关键词: M1b、洗脱、程序)

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

12/07/2020 05:45 PM (GMT+8:00) added by 伊婷 陈 (PID-000128):

根据初步影响评估, 本偏差对产品的影响有待进一步调查分析; 回顾过去12个月, 未发现类似偏差 (关键词: M1b、洗脱、程序), 综上, 本偏差定义为主要偏差。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 徐 浩

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:

2020.12.04 20:09生产人员 (工号: 05030053) 在除病毒前纯化间 (26C15) 进行IBI308 DS2010005 CEX Cycle2样品洗脱操作时发现, 在系统体积运行至21.55CV时, 洗脱过程中弹出 "Hold until UV1-AIS131 Greater than 0.2000AU" 指令, 当系统体积运行至21.63CV时, 发现紫外280nm吸收值为0.0002AU未达到程序设定值0.2000AU, 此时系统未触发收集的信号就切至outlet2收集口; 正常状态下需要触发收集信号后才系统才会切换至outlet2收集口; 由于程序实际运行与Unicorn方法设置触发收集的条件 (0.2000AU) 不符, 故发起偏差。

□ 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:

1、人员培训:

参与IBI308 (DS2010005) 生产的生产人员都已完成相关岗位的技能培训, 并具备上岗资质。

(相关人员上岗证资质见附件4-上岗证)

2、人员操作:

在除病毒前纯化间 (26C15) 进行IBI308 DS2010005 CEX Cycle2生产时, 操作人员 (工号: 05030053) 依据《信迪利单抗注射液M1b3000L原液纯化批生产记录》(BPR100322-011) P131(19)步骤进行20inch滤器排气泡操作, 完成后操作人员 (工号: 05030053) 于2020.12.04 20:06:28点击 "Continue", AKTA程序继续往下运行向DCS发送收集管道的流路开启信号, 此时AKTA程序处于Hold Until状态, 等待DCS反馈收集管道的流路开启信号, 由复核人 (工号: 05040068) 对该步骤进行复核。

在AKTA程序等待DCS反馈信号时, 操作人员 (工号: 05030053) 于2020.12.04 20:06:47手动执行AKTA的 "Continue" 命令 (额外操

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 7238

Deviation No.:D-2020-0389

Record Status: Closed-Done

作)，AKTA程序向下运行结束洗脱前冲洗Phase，进入Phase Elution。当AKTA程序运行0.1CV后，于2020.12.04 20:07:50时系统弹出“Hold until UV1-AIS131 Greater than 0.2000AU”指令监测UV值等待切换“Outlet2”口收集样品。通过回顾DCS Report显示，操作人员（工号：20002771）于2020.12.04 20:08:31在DCS操作界面点击“YES”确认AKTA收集管道的流路开启，阀门开启后DCS反馈收集管道流路已开启信号给AKTA。

在等待收集过程中，操作人员（工号：05030053）发现程序未达到设定值（0.2000AU）即提前切换至“Outlet2”收集口（此时时间为2020.12.04 20:08:31），故在2020.12.04 20:09:13时操作人员（工号：05030053）手动执行AKTA的“Pause”命令，随即上报。最终经讨论后执行即时措施，确保当前工序的正常进行。

在本偏差调查过程中，操作人员（工号：05030053）反馈：在AKTA向DCS发送信号之后，误以为程序会“Pause”，需要点击“Continue”才能完成与DCS之间的信号交互；而实际方法中是没有“Pause”的指令，在DCS给AKTA反馈信号之后，程序会自动往下运行。

（AKTA Run Log、DCS Report、逻辑图和即时措施已在批记录备注详见附件5-AKTA Run Log、DCS Report、逻辑图和即时措施）根据调查发现DCS操作界面点击“YES”的动作与AKTA“Outlet2”收集口切换的动作发生在同一时间节点2020.12.04 20:08:31，且在与供应商（Cytiva）共同调查过程中，供应商反馈DCS发送给AKTA的信号伴随“Remote continue”的命令，点击“YES”后，DCS反馈给AKTA收集口流路已开启的信号破坏了AKTA程序“Hold until UV1-AIS131 Greater than 0.2000AU”的状态，导致AKTA程序并未达到设定值（0.2000AU）即提前进行下一步切换至“Outlet2”收集口。

最后结合上面逻辑图分析本次操作（异常情况已标出）与历史正常批次的操作，发现由于人员额外点击“Continue”操作，将AKTA本身所需等待DCS指令触发的程序提前跳过，导致AKTA程序异常运行，是本次偏差发生的直接原因。

总结：人员操作过程中在AKTA等待DCS反馈信号之前，额外执行了AKTA“Continue”的命令，而DCS反馈信号需等人员在DCS操作界面点击“YES”才会执行。正常情况无需执行AKTA“Continue”命令，在AKTA收到DCS反馈信号后，程序会自动往下运行。

设备：  
此次偏差涉及的设备详见下表：

序号	设备名称	设备编号	所在区域	验证/计量状态/PM
1	层析系统			
	（CH0302）	MFG-M1b2-005	除病毒前纯化间	
	（26C15）			正常
2	层析柱	MFG-M1B2-007	除病毒前纯化间	
	（26C15）			正常
3	产品存储罐			
	T0301	MFG-M1b2-068	除病毒前纯化间	
	（26C15）			正常

（CH0302） MFG-M1b2-005 除病毒前纯化间  
（26C15） 正常

2 层析柱 MFG-M1B2-007 除病毒前纯化间  
（26C15） 正常

3 产品存储罐  
T0301 MFG-M1b2-068 除病毒前纯化间  
（26C15） 正常

总结：本次偏差所涉及设备均在验证有效期、计量有效期以，设备不存在问题。

物料：  
本次偏差无需涉及物料的调查。

方法：  
1. 程序方法：AKTA方法“M1BL1 DownStream\Method\IBI308\CEX\IBI308CEX Process”；DCS方法“PU\_308CEX\_PR”。（具体方法详见附件6-AKTA层析方法和DCS方法“PU\_308CEX\_PR”）

本次偏差涉及的两种方法已完成工艺验证，且稳定运行20批次，方法本身不存在问题。

2. 文件记录：《信迪利单抗注射液M1b3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322-11）《M1b层析系统的使用与清洁操作规程》（SOP200544-09）

本次偏差所用的批记录P131(19) CEX层析步骤完成20inch滤器排气后，缺少AKTA与DCS两台设备之间信号交互的正确操作步骤：首先 AKTA向DCS发送流路开启信号，然后DCS系统在收到AKTA的信号后需在DCS画面点击“YES”确认该信号，之后DCS将阀门流路开启的信号反馈给AKTA，最后AKTA收到DCS反馈的流路开启信号程序自动向下正常运行。在层析系统的操作规程“6.14日常操作及注意事项”中，同样缺少设备与设备之间信号交互的操作方式与注意事项：并未提及操作人员在DCS画面点击“YES”的确认流路开启信号。故导致人员在缺少批记录与SOP指导性操作的情况下做了额外的操作，最后致使AKTA程序的异常运行。

（批记录与SOP具体相关描述详见附件7-批记录与SOP具体相关描述）

总结：批记录与SOP中缺少设备与设备之间信号交互的指导性操作规范，最终导致人员在没有明确具体步骤的情况下做出了额外的操作，发生了程序偏离正常情况运行的结果。

环境：  
本次偏差无需涉及环境的调查。

□ 调查总结：  
综上所述，批记录与SOP中缺少设备与设备之间信号交互的指导性操作规范，最终导致程序偏离正常情况运行是为根本原因。

调查附件 Investigation Attachments:

附件7-批记录与SOP具体相关描述.pdf

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 7238

Deviation No.:D-2020-0389

Record Status: Closed-Done

附件5-AKTA Run Log、DCS Report、逻辑图和即时措施.pdf

附件6-AKTA层析方法和DCS方法“PU\_308CEX\_PR”.pdf

附件4-上岗证.pdf

根本原因分析 Root Cause Analysis:

□ 根本原因分析：

批记录与SOP中缺少设备与设备之间信号交互的指导性操作规范，最终导致人员在没有明确具体步骤的情况下做出了额外的操作，发生了程序偏离正常情况运行的结果，是为本次偏差发生的根本原因。

针对以上可能根本原因制定的CAPA措施：

□ 升版《信迪利单抗注射液M1b3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322-11），在AKTA与DCS之间有信号交互的情况下，增加并明确AC、CEX和AEX层析步骤中AKTA与DCS之间信号交互的详细操作：

- （1）AKTA向DCS发送流路开启信号；
- （2）DCS系统在收到AKTA的信号后需在DCS画面点击“YES”确认该信号；
- （3）DCS将阀门流路开启的信号反馈给AKTA；
- （4）AKTA收到DCS反馈的流路开启信号程序自动向下正常运行。

□ 升版《M1b层析系统的使用与清洁操作规程》（SOP200544-09）在“6.14日常操作及注意事项”中增加AKTA与DCS之间信号交互的操作：

首先 AKTA向DCS发送流路开启信号，然后DCS系统在收到AKTA的信号后需在DCS画面点击“YES”确认该信号，之后DCS将阀门流路开启的信号反馈给AKTA，最后AKTA收到DCS反馈的流路开启信号程序自动向下正常运行，无需在AKTA进入Hold Until等待DCS反馈给层析系统DCS流路已打开信号的状态下，点击“Continue”。

□ 对生产操作人员进行培训

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

原因描述 Cause Description: 批记录与SOP中缺少设备与设备之间信号交互的指导性操作规范，最终导致人员在没有明确具体步骤的情况下做出了额外的操作，发生了程序偏离正常情况运行的结果，是为本次偏差发生的根本原因。		
原因分类 Cause Category Method/procedure	原因子分类 Cause Sub-Category Lack of procedure	原因归属部门 Cause Department M1b DS1

缺陷描述 Defect Description: 2020.12.04生产人员在除病毒前纯化间进行IBI308 DS2010005 CEX Cycle2样品洗脱操作时发现，在系统体积运行至21.55CV时，洗脱过程中弹出“Hold until UV1-AIS131 Greater than 0.2000AU”指令，当系统体积运行至21.63CV时，发现紫外280nm吸收值为0.0002AU未达到程序设定值0.2000AU，此时系统未触发收集的信号就切至outlet2收集口；正常状态下需要触发收集信号后系统才会切换至outlet2收集口。	
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:

回顾过去12个月，未发现类似偏差（关键词：M1b、洗脱、程序），不是重复偏差

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



PR#: 7238

Deviation No.:D-2020-0389

Record Status: Closed-Done

对产品质量的影响 Impact on Product Quality:

□ 对产品质量的影响:

1. 在本工序洗脱过程中,员工(工号:05030053)发现AKTA紫外280nm吸收值未达到程序设定值0.2000AU就切至outlet2收集口,此时系统体积运行至21.63CV。故员工(工号:05030053)在系统体积运行至21.71CV时手动Pause程序,此时收集0.08CV的缓冲液。首先,调查生产过程和AKTA Run Log,最开始收集的0.08CV缓冲液是将层析洗脱开始过程中未达到0.2000AU的溶液收集到收集流路及收集滤器中,此时UV显示几乎为零,溶液中并没有蛋白,也没有酸性组分。此时收集的溶液为层析柱中的CEX平衡液,与本工序洗脱过程中所用溶液为80%阳离子平衡液与20%阳离子洗脱液恒定比例等度洗脱液组分基本一致,仅有少量NaCl的差异,且pH一致。其次,考虑到在本工序洗脱结束后会用相同的等度洗脱缓冲液将20inch滤器与收集管路中的死体积顶洗至收集罐,且多收集的0.08CV缓冲液占最终收集罐产品重量(501.75Kg)的比例约为2%,所占比例较小,对整个样品的电导影响非常小。最后根据下一步工序阴离子层析上样前产品稀释后电导与历史批次电导比较分析(附件8-AEX上样液电导),数值与历史批次趋于一致,进一步说明多收集的0.08CV缓冲液对样品的电导影响较小。

综上所述,可以初步判断额外收集的0.08CV缓冲液对产品质量影响小。

2. 在本工序洗脱过程中发生异常,程序Pause后,经上报讨论,决定采取即时措施手动干预程序收集样品。员工(工号:20000106)在系统体积运行至21.71时,手动插入命令“Outlet1”,并Continue程序,当系统体积运行至21.73CV时Hold程序。当系统体积运行至22.25CV时,AKTA紫外280nm吸收值为0.2872AU,手动插入命令“Outlet2”开始收集样品,后续程序正常运行。

对于采取的即时措施和产生的结果,将从紫外切峰位置、产品收率、产品保留时间三个点进行分析。

第一点:根据《信迪利单抗注射液M1b 3000 L纯化工艺规程》(PFD00095-07)中描述(附件9-信迪利单抗注射液M1b 3000 L纯化工艺规程关于UV收集峰描述):

紫外280nm处吸收值上升至100(90-125)mAU/mm光程时开始收集,此时层析系统(设备编号:MFG-M1b2-005)紫外280nm检测收集范围为0.1800-0.2500AU,而由于洗脱过程中紫外280nm处吸收值上升很快,且手动操作存在一定的滞后性与动作执行后设备所需的响应时间,导致实际切换至“Outlet2”收集口时的紫外280nm吸收值为0.2872AU > 0.2500AU。根据PD提供的《IBI308下游参数研究报告(3000L)》(文件编码:IDC-PD-3-IBI308-R-005-02)中“6.4.3.4阳离子层析紫外可接受范围最差条件结果”(附件10-IBI308下游参数研究报告(3000L)进行分析,紫外开始收集的最差位置为 $\geq 75\text{mAU/mm}$ ( $\geq 0.1400\text{AU}$ ),而程序中的设定值为0.2000AU,实际样品收集时的紫外280nm吸收值为0.2872AU优于紫外开始收集的最差条件。

小结:在紫外最差条件下,阳离子层析收集液质量满足判定标准;而实际紫外吸收值优于最差条件,说明本工序阳离子收集液同样满足质量判定标准,从工艺过程与控制角度可以判断此次及时措施对阳离子收集液的产品质量影响小。

第二点:根据AKTA图谱分析,由于在洗脱过程中紫外280nm处吸收值上升很快(约60mAU/s),实际切换“Outlet2”收集口的时间只比理论切换时间晚了1-2s,而从AKTA图谱分析实际样品收集体积与理论样品收集体积基本一致,可以初步判断此次及时措施对阳离子收集液的收集体积影响较小。

结合附件11-CEX收集液收率CEX工序收率与历史批次收率进行比较,可以看出本批次CEX收集液收率与历史批次收率相比在正常的波动范围之内,进一步说明此次及时措施对阳离子收集液的收率影响较小。

小结:综合上述两点分析,在采取即时措施手动收集产品后,对产品的收集体积与收率影响小。

第三点:在阳离子洗脱过程中人员发现异常后暂停程序,及时上报,经讨论后采取即时措施进行手动干预收集。在暂停期间,中间产品保留在柱子上约2h,在洗脱过程中发现此次图谱UV峰形与历史批次有一定的差异性(附件5-AKTA Run Log、DCS Report、逻辑图和即时措施),主峰前的质子化峰与历史批次相比偏大。以正常批次DS2010005 Cycle1为例,主峰前质子化峰与主峰比例为:

(8.04%:91.96%),本异常的DS2010005 Cycle2主峰前质子化峰与主峰比例为(24.07%:75.93%)。但从图谱上看,因主峰蛋白浓度太高,已呈现平头峰,其上面的主峰前质子化峰与主峰峰面积对比并不能反应2个峰之间真实的蛋白含量的对比。CEX峰前质子化峰偏高的原因可能为中间产品保留在层析柱上2个小时,此时层析柱顶端的产品接触到20%洗脱液,在含有高于平衡液氯化钠浓度的环境中孵育近2h,导致样品在填料上结合减弱,重新开始洗脱的时候有部分结合较弱的蛋白先冲洗出来,导致第一个峰变高。根据《IBI308下游参数研究报告(3000L)》(文件编码:IDC-PD-3-IBI308-R-005-02),CEX层析主要为了控制聚体和电荷,主要通过UV截峰截去和填料结合较强的部分达到控制杂质的目的。本次偏差因部分NaCl存在,导致的部分主峰的蛋白在主峰前的质子化峰中先冲洗出来,呈现前锋变大,但该蛋白同样为目标蛋白,对产品质量风险小,风险可控。首先,根据PD提供的《IBI308阳离子层析双峰研究报告》(文件编码:IDC-PD-3-IBI308-R-019-00)中关于“阳离子层析洗脱双峰质量考察”与数据结果的分析,研究结果表明:阳离子层析上出现双峰是由组氨酸质子化引起的,组氨酸带电情况会根据溶液环境的变化,组氨酸不带电时为中性,当组氨酸接受质子时带正点,进而在阳离子层析中出现弱结合和强结合现象,呈现双峰。而根据报告中的研究结果:阳离子双峰的纯度变化值 $\leq 0.5\%$ ,且生物学活性一致,可以说明阳离子洗脱过程中的双峰均为IBI308有效活性成分,且纯度(SEC-HPLC法)和活性两个峰无明显区别。由此从科学性角度可以初步判断本次洗脱过程中UV质子化峰与历史批次对比偏高对产品质量的影响小,风险可控。

(研究报告摘要见附件10-IBI308下游参数研究报告(3000L))

其次,根据本批次阳离子收集液的QC取样结果分析(QC结果见附件12-CEX收集液中间体质量检测数据),再结合《信迪利单抗注射液M1b3000L原液工艺验证报告》(VALR00041-07)中阳离子收集液中间体质量属性数据表进行对比分析,分析结果见附件13-DS2010005原液部分检测结果:

根据上面附件13-DS2010005原液部分检测结果可以说明本批次阳离子收集液电荷变异体(CEX-HPLC)中除酸性组分之外,碱性组分和聚体(SEC-HPLC)的结果与工艺验证批次的结果一致,且满足《信迪利单抗注射液M1b3000L工艺验证方案(下游)》(VP00024)中的标准要求。酸性组分虽略有偏高,但也在《信迪利单抗注射液M1b3000L工艺验证方案(下游)》(VP00024)预设的可接受范围内,本批

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 7238

Deviation No.:D-2020-0389

Record Status: Closed-Done

次 (DS2010005) 部分原液质量检测数据如下详见附件13-DS2010005原液部分检测结果,符合《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液质量标准》(SPC100071)的质量标准。

小结: 综合阳离子洗脱过程中UV峰形对产品质量的影响小。

总结: 综合上述分析, 本批次阳离子洗脱过程中发生异常, 并采取的即时措施, 对阳离子收集液的产品质量影响小, 风险可控。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

本偏差不涉及其他批次, 对其他批次无影响。

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:

N/A

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

□ 对法规注册的影响:

在采取即时措施手动收集产品时, 而由于洗脱过程中紫外280nm处吸收值上升很快, 且手动操作存在一定的滞后性与动作执行后设备所需的响应时间, 导致实际切换至“Outlet2”收集口时的紫外280nm吸收值为0.2872AU > 0.2500AU。而《信迪利单抗注射液制造及检定规程草案》中对紫外收集时有描述“当UV208nm吸收值上升至100 (75-125) mAU/mm光程时开始收集”。

但是, 根据对上述的偏差调查与产品质量的影响评估显示采取的即时措施对本批次阳离子收集液的产品质量影响小, 风险可控。

首先, 从工艺角度分析, 收集时的紫外吸收值为GPP(general process parameter), 而不是CPP(critical process parameter), 不影响产品CQA和工艺性能表现。

其次, 从合规性方面分析, 根据“ICH Q12: 药品生命周期管理的技术和监管考虑”中的描述与决策树(附件14-ICH Q12: 药品生命周期管理的技术和监管考虑), 可以说明收集时的紫外吸收值为一般参数, 不是生产工艺参数ECs(生产和控制的既定条件), 不影响产品的质量, 不在报告类别的范畴内。

最后, 综合上述偏差调查与结果显示本次偏差对产品的质量影响小, 风险可控, 对法规注册影响小。

□ 影响评估总结:

根据上述偏差调查及结果分析, 本次偏差对产品质量影响较小, 风险可控。不影响产品CQA和工艺性能表现, 对法规注册的影响小。

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:

M1b DS1

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

附件8-AEX上样液电导.docx

附件14-ICH Q12: 药品生命周期管理的技术和监管考虑.docx

附件10-IBI308下游参数研究报告(3000L).pdf

附件12-CEX收集液中间体质量检测数据.docx

附件13-DS2010005原液部分检测结果.docx

附件9-信迪利单抗注射液M1b 3000 L纯化工艺规程关于UV收集峰描述.docx

# 偏差报告

## Deviation Report

PR#: 7238  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0389

附件11-CEX收集液收率.docx

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

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

根据最终影响/风险评估, AKTA Run Log UV显示几乎为零, 溶液中没有蛋白也没有酸性组分。此时收集的溶液为层析柱中的CEX平衡液, 与本工序洗脱过程中所用溶液为80%阳离子平衡液与20%阳离子洗脱液恒定比例等度洗脱液组分基本一致, 仅有少量NaCl的差异, 且 pH一致, 可以初步判断额外收集的0.08CV缓冲液对产品质量影响小。  
同时紫外开始收集的最差位置为 $\geq 75\text{mAU/mm}$  ( $\geq 0.1400\text{AU}$ ), 而程序中的设定值为 $0.2000\text{AU}$ , 实际样品收集时的紫外280nm吸收值为 $0.2872\text{AU}$ 优于紫外开始收集的最差条件。而从AKTA图谱分析实际样品收集体积与理论样品收集体积基本一致, 可以初步判断此次及时措施对阳离子收集液的收集体积影响较小。本批次CEX收集液收率与历史批次收率相比在正常的波动范围之内, 进一步说明此次即时措施对阳离子收集液的收率影响较小。  
由于阳离子双峰的纯度变化值 $\leq 0.5\%$ 且生物学活性一致, 可以说明阳离子洗脱过程中的双峰均为IBI308有效活性成分, 且纯度 (SEC-HPLC法) 和活性两个峰无明显区别。故DS2010005原液部分检测结果符合《信达利单抗注射液M1b 3000L原液质量标准》(SPC100071) 的质量标准, 阳离子洗脱过程中UV峰形对产品质量的影响小。  
综合上述分析, 本批次阳离子洗脱过程中发生异常, 并采取的即时措施, 对阳离子收集液的产品质量影响小, 风险可控。故本偏差对信达利单抗注射液M1b 3000L原液DS2010005批次产品放行无影响。

产品名称 Product Name:	信达利单抗注射液M1b 3000L原液		
产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS30-308	DS2010005	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:

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#: 7242			
责任人 Assigned To: 王, 金祥(PID-000083)	部门 Department:	M1b DS1	
截止日期 Date Due: 2020.12.07	完成日期 Completed Date:	2020.12.05	
确认人 Verified By: 吴, 烜(PID-000235)	确认日期 Verified On:	2020.12.05	
行动项详细描述 Action Description:			

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 7238

Deviation No.:D-2020-0389

Record Status: Closed-Done

将IBI308 DS2010005 CEX收集液取5支\*5ml (检测项: 纯度 SEC-HPLC、电荷变异体 CEX-HPLC、外源性 DNA 残留、宿主细胞蛋白残留、蛋白A残留) 样品送至QC, 并提供送样单附件证明样品已送。

## 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#: 8790

责任人 Assigned To: 刘, 晶晶(PID-000080)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.04.01

行动项详细描述 Action Description:

升版《信迪利单抗注射液M1b3000L原液纯化批生产记录》(BPR100322-11), 在AKTA与DCS之间有信号交互的情况下, 增加并明确AC、CEX和AEX层析步骤中AKTA与DCS之间信号交互的详细操作:

- (1) AKTA向DCS发送流路开启信号;
- (2) DCS系统在收到AKTA的信号后需在DCS画面点击“YES”确认该信号;
- (3) DCS将阀门流路开启的信号反馈给AKTA;
- (4) AKTA收到DCS反馈的流路开启信号程序自动向下正常运行。

PR#: 8792

责任人 Assigned To: 王, 金祥(PID-000083)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.03.31

行动项详细描述 Action Description:

升版《M1b层析系统的使用与清洁操作规程》(SOP200544-09) 在“6.14日常操作及注意事项”中增加AKTA与DCS之间信号交互的操作:

首先 AKTA向DCS发送流路开启信号, 然后DCS系统在收到AKTA的信号后需在DCS画面点击“YES”确认该信号, 之后DCS将阀门流路开启的信号反馈给AKTA, 最后AKTA收到DCS反馈的流路开启信号程序自动向下正常运行, 无需在AKTA进入Hold Until等待DCS反馈给层析系统DCS流路已打开信号的状态下, 点击“Continue”。

PR#: 8802

责任人 Assigned To: 王, 金祥(PID-000083)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.04.01

行动项详细描述 Action Description:

对M1b纯化操作人员进行偏差培训, 明确: AKTA与DCS之间信号交互的操作:

首先 AKTA向DCS发送流路开启信号, 然后DCS系统在收到AKTA的信号后需在DCS画面点击“YES”确认该信号, 之后DCS将阀门流路开启的信号反馈给AKTA, 最后AKTA收到DCS反馈的流路开启信号程序自动向下正常运行, 无需在AKTA进入Hold Until等待DCS反馈给层析系统DCS流路已打开信号的状态下, 点击“Continue”。



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 7238  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0389

## 附件 File Attachments

## 关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
<b>相关子记录 Related children</b>			
PR# 7242	Record Type Deviation Action Items	简短描述 Short Description 送样至QC进行理化检测 Send sample to QC for physical and chemical test	Record Status Closed-Done
8334	Interim Investigation Report	D-2020-0389第一次阶段性报告 The first interim investigation report of D-2020-0389	Closed-Done
8779	CAPA	偏差D-2020-0198发起的CAPA the CAPA from Devation D-2020-0198	Pending Effectiveness Check

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 7238

Deviation No.:D-2020-0389

Record Status: Closed-Done

## Initial Approval

### QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	吴, 烜	Area QA Initial Reviewed On:	2020.12.05 10:49
Classify Completed By:	陈, 伊婷	Classify Completed On:	2020.12.07 17:58

### Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.12.07 18:24
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:	2020.12.07 18:02

### Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2020.12.07 20:27
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:	陈, 伊婷	QA Final Reviewed On:	2021.01.19 18:00
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

### Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	吴, 烜	QA Representative Reviewed On:	2021.01.19 18:13
Investigator 1 Reviewed By:	王, 金祥	Investigator 1 Reviewed On:	2021.01.19 18:37
Investigator 2 Reviewed By:	袁, 冶	Investigator 2 Reviewed On:	2021.01.19 22:34
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:	2021.01.20 13:02
Department Leader 2 Final Approved By:	邓, 献存	Department Leader 2 Final Approved On:	2021.01.20 16:17
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:	2021.01.20 16:20
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告  
Deviation Report

PR#: 7238

Deviation No.:D-2020-0389

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	陈, 伊婷	Disposition Proposed On:	2021.01.20 17:39
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.01.20 17:41