

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5155

Deviation No.:D-2020-0278

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 杨珊(PID-000205)

发起日期 Date Opened: 2020.09.09

简短描述 Short Description:

M1b DS2 IBI188 VF收集液蛋白含量检测方法与工艺规程要求不符 M1b DS2 VF pool protein content detection method does not meet the requirements

到期日期 Date Due: 2020.10.21

关闭日期 Date Closed: 2020.10.10

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 杨珊20002164

发现日期 Discovery On: 2020.09.07

汇报人 Report By: 杨珊20002164

汇报日期 Report On: 2020.09.08

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: MST

偏差描述 Deviation Description:

2020.09.07 MST人员 (20002164) 在IBI188项目进行第二批临床批次生产 (DS2007008) 的除病毒过滤工艺操作过程中 (VF收集液收集前) 发现 “IBI188(CD47)M1b 2线3000L原液纯化批生产记录” (BPR100428/02) 上VF收集液蛋白含量的检测方法为UV (体积法), 且第一批 (DS2007004) VF收集液蛋白含量按照批记录中的体积法进行检测, 与 “IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规程” (PFD00149/03) VF收集液蛋白含量的检测方法为UV(重量法)要求不符, 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:

09/09/2020 05:12 PM (GMT+8:00) added by 珊 杨 (PID-000205):

IBI188项目进行第二批临床批次生产 (DS2007008) 中VF收集液蛋白含量送至QC进行检测。MFG/2020.09.09

09/09/2020 04:52 PM (GMT+8:00) added by 珊 杨 (PID-000205):

IBI188项目进行第二批临床批次生产 (DS2007008) 中VF收集液蛋白含量送至QC进行检测。

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:

根据 “IBI188(CD47)M1b 2线3000L原液纯化批生产记录” (BPR100428/02) VF收集液蛋白浓度检测值用于下一步工艺超滤浓缩换液中超滤浓缩阶段1中液位控制设置值的计算, 且在超滤浓缩阶段2中对超滤浓缩阶段2的浓缩液和冲洗液分别送至QC进行蛋白含量检测, 并根据QC的蛋白含量检测结果对浓缩液和冲洗液按照超滤浓缩收集液目标蛋白浓度 $101 \pm 10\text{mg/ml}$ 进行合并, 最后将合并液送至QC检测蛋白含量; 综上, VF收集液蛋白含量的检测值仅对超滤浓缩阶段1中设置值的计算影响较大, 但对最终超滤浓缩收集液的蛋白含量影响较小, 故该偏差对产品影响较小, 风险较低。

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

蛋白含量检测方法分2种: UV (体积法) 和UV (重量法), UV (体积法) 为生产部在车间内蛋白含量检测方法且UV(体积法)为平台方法适用于所有项目, UV (重量法) 为QC蛋白含量检测方法; IBI188项目与IBI301项目UV(体积法)一致, 且UV(体积法)经过方法验证 (验证报告见附件1), IBI188项目UV (重量法) 也已经过验证 (验证报告见附件2), 故2种方法均为已验证的蛋白含量检测方法, 仅检测部

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5155

Deviation No.:D-2020-0278

Record Status: Closed-Done

门差异：纯化操作人员已完成UV(体积法)检测蛋白含量的培训，故采用UV（体积法）对VF收集液蛋白含量检测得到的结果可用于生产后续工艺，故该偏差对产品质量影响较小，风险较低。

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:

附件1 IBI301蛋白含量测定-UV法（紫外-分光光度法）方法验证报告(a20161203).pdf

附件2 Val-R-072-00 IBI188蛋白含量测定-UV法（重量法）方法验证报告.pdf

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

UV（体积法）和UV（重量法）均为已验证的蛋白含量检测方法，仅检测部门差异。UV（体积法）为生产部在车间内蛋白含量检测方法且为平台方法适用于所有项目，UV（重量法）为QC蛋白含量检测方法。纯化操作人员已完成UV(体积法)检测蛋白含量的培训，故采用UV（体积法）对VF收集液蛋白含量检测得到的结果可用于生产后续工艺，故该偏差对产品质量影响较小，风险较低。
根据“IBI188(CD47)M1b 2线3000L原液纯化批生产记录”（BPR100428/02），VF收集液蛋白浓度检测值用于下一步工艺超滤浓缩换液中超滤浓缩阶段1中液位控制设置值的计算，且在超滤浓缩阶段2中对超滤浓缩阶段2的浓缩液和冲洗液分别送至QC进行蛋白含量检测，并根据QC的蛋白含量检测结果对浓缩液和冲洗液按照超滤浓缩收集液目标蛋白浓度 $101 \pm 10\text{mg/ml}$ 进行合并，最后将合并液送至QC检测蛋白含量；综上，VF收集液蛋白含量的检测值仅对超滤浓缩阶段1中设置值的计算影响较大，但对最终超滤浓缩收集液的蛋白含量影响较小，故该偏差对产品影响较小，风险较低。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月未发生类似缺陷（搜索关键词：M1b 检测方法）

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

09/10/2020 08:47 PM (GMT+8:00) added by 怡菁 王 (PID-000230):

该偏差是蛋白含量检测方法的差异，两种检测方法均为已验证的蛋白含量检测方法，仅检测部门差异，且VF收集液蛋白含量的检测值仅对超滤浓缩阶段1中设置值的计算影响较大，但对最终超滤浓缩收集液的蛋白含量影响较小，对产品的影响较小，风险较低，且过去12个月没有类似缺陷发生，故定义为次要偏差。

09/10/2020 04:21 PM (GMT+8:00) added by 怡菁 王 (PID-000230):

该偏差是蛋白含量检测方法的差异，两种检测方法均为已验证的蛋白含量检测方法，仅检测部门差异，对产品的影响较小，风险较低，且过去12个月没有类似缺陷发生，故定义为次要偏差。

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 杨, 珊

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:

人员

人员培训：

纯化操作人员（20000760、05030057）已完成了《IBI188(CD47)M1b 2线3000L原液纯化批生产记录》（BPR100428/02）（见附件1）及《IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规程》（PFD00149/03）的培训，培训记录（见附件2），且纯化操作人员（20000760、05030057）具有蛋白含量检测资质，上岗证（见附件3）。

人员操作：

2020.08.23在IBI188项目第一批（DS2007004）除病毒过滤工艺过程VF收集液收集结束后，纯化操作人员（05030060）在原液分装间（25C22）对VF收集液进行取样用于VF蛋白含量检测，取样完成后由纯化操作人员（20000760、05030057）在装柱间（25C16）根据《IBI188(CD47)M1b 2线3000L原液纯化批生产记录》（BPR100428/02）及“M1b车间紫外可见分光光度计使用、清洁操作规程”（SOP200579）使用UV（体积法）对VF收集液进行蛋白含量检测，人员操作无异常，但VF收集液蛋白含量检测方法与《IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规程》（PFD00149/03）要求使用的UV（重量法）不符，此为该偏差的偏离点。

结论：人员培训及操作无异常，但纯化操作人员采用UV体积法对VF收集液进行蛋白含量检测与《IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规

PR#: 5155

Deviation No.:D-2020-0278

Record Status: Closed-Done

程》(PFD00149/03)要求使用UV(重量法)不符,此为该偏差偏离点。

设备:

本次偏差涉及设备为紫外可见分光光度计(MFG-M1b3-131),设备PM有效期为2020.11.15,计量有效期为2021.05.07,设备在运行期间无异常且在计量有效期内。

结论:设备运行无异常。

物料:

该偏差不涉及物料调查。

方法

根据《IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规程》(PFD00149/03)IBI188项目中VF收集液蛋白含量检测方法为UV(重量法)(UV(重量法)为QC对蛋白含量的检测方法),但按照《IBI188(CD47)M1b 2线3000L原液纯化批生产记录》(BPR100428/02)VF收集液蛋白含量检测方法为UV(体积法)(UV(体积法)为生产车间内蛋白含量检测方法);故《IBI188(CD47)M1b 2线3000L原液纯化批生产记录》(BPR100428/02)与《IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规程》(PFD00149/03)中VF收集液蛋白含量检测方法不一致为该偏差发生的直接原因;

对该偏差直接原因进行分析:

《IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规程》(PFD00149/01)由MST人员(20002164)(已具备MST上岗资质,上岗证见附件4)完成,且后续该工艺规程的升版均未对VF收集液蛋白含量检测方法进行修改,《IBI188(CD47)M1b 2线3000L原液纯化批生产记录》(BPR100428/01)由纯化人员(20001075)(已具备上岗资质,上岗证见附件5)完成,且该偏差发生前批记录的升版未对VF收集液蛋白含量检测操作步骤进行修改;

《IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规程》(PFD00149/01)完成后纯化人员(20001075)按照该工艺规程并以之前项目纯化批记录为模板对IBI188项目下游纯化批生产记录进行设计,但在编写IBI188项目下游纯化批记录过程中因没有认识到UV(重量法)及UV(体积法)之间的差异导致VF收集液蛋白含量检测操作步骤继续沿用之前项目采用的检测方法UV(体积法)进行设计,且MST人员(20002164)在《IBI188(CD47)M1b 2线3000L原液纯化批生产记录》(BPR100428/01)审批过程中也因没有认识到UV(重量法)及UV(体积法)之间的差异,导致批记录中VF蛋白含量检测方法与工艺规程不符;因纯化人员(20001075)与MST人员(20002164)均没有进行蛋白含量检测方法培训导致没有认识到UV(重量法)及UV(体积法)之间的差异,故导致批记录中VF蛋白含量检测方法与工艺规程不符;综上所述,因纯化人员(20001075)与MST人员(20002164)均没有进行蛋白含量检测方法培训为该偏差发生的根本原因。

结论:《IBI188(CD47)M1b 2线3000L原液纯化批生产记录》(BPR100428/02)与《IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规程》(PFD00149/03)中VF收集液蛋白含量检测方法不一致为该偏差发生的直接原因;MST人员(20002164)与纯化批记录设计人员(20001075)均没有进行蛋白含量检测方法培训为该偏差发生的根本原因。

环境

此次偏差不涉及环境调查。

调查总结:

综上对人员、设备、物料、方法及环境五个方面进行调查得出:纯化操作人员采用UV体积法对VF收集液进行蛋白含量检测与《IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规程》(PFD00149/03)要求使用UV重量法不符,此为该偏差偏离点。《IBI188(CD47)M1b 2线3000L原液纯化批生产记录》(BPR100428/02)与《IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规程》(PFD00149/03)中VF收集液蛋白含量检测方法不一致为该偏差发生的直接原因;MST人员(20002164)与纯化批记录设计人员(20001075)均没有进行蛋白含量检测方法培训为该偏差发生的根本原因。

调查附件 Investigation Attachments:

附件5 上岗证.pdf

附件4 上岗证.pdf

附件1 培训记录.docx

附件2 培训记录.docx

附件3 上岗证.PDF

根本原因分析 Root Cause Analysis:

MST人员(20002164)与纯化批记录设计人员(20001075)因没有进行蛋白含量检测方法(UV(重量法)及UV(体积法))的培训,故未能对蛋白含量检测的2种方法的适用性进行区分,对本公司蛋白含量检测方法认识不足,故在MST人员(20002164)在完成IBI188项目下游工艺规程及纯化批记录设计人员(20001075)在完成IBI188下游批记录的时候均未对VF收集液蛋白含量检测方法进行关注,导致该偏差发生。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5155

Deviation No.:D-2020-0278

Record Status: Closed-Done

| | | |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| 原因描述 Cause Description: 人员没有进行相关蛋白含量检测方法的培训，未能对方法适用性进行区分。 | | |
| 原因分类 Cause Category Human | 原因子分类 Cause Sub-Category Training | 原因归属部门 Cause Department M1b DS2 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 缺陷描述 Defect Description: 2020.09.07 MST人员（20002164）在IBI188项目进行第二批临床批次生产（DS2007008）的除病毒过滤工艺操作过程中发现“IBI188(CD47)M1b 2线3000L原液纯化批生产记录”（BPR100428/02）上VF收集液蛋白含量的检测方法为UV（体积法），且第一批（DS2007004）VF收集液蛋白含量按照批记录中的体积法进行检测，与“IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规程”（PFD00149/03）VF收集液蛋白含量的检测方法为UV(重量法)要求不符，故发起 | |
| 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: 2020.09.07 MST人员（20002164）在IBI188项目进行第二批临床批次生产（DS2007008）的除病毒过滤工艺操作过程中发现“IBI188(CD47)M1b 2线3000L原液纯化批生产记录”（BPR100428/02）上VF收集液蛋白含量的检测方法为UV（体积法），且第一批（DS2007004）VF收集液蛋白含量按照批记录中的体积法进行检测，与“IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规程”（PFD00149/03）VF收集液蛋白含量的检测方法为UV(重量法)要求不符，故发起 | |
| 缺陷类型分类 Defect Category Laboratory Control | 缺陷类型子分类 Defect Sub-Category Inspection Method |

是否是重复偏差 Repeat Deviation?: No

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

在12个月内未发生缺陷相同，根本原因或部分原因相同的偏差，因此非重复偏差。

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

N/A

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:

在IBI188项目下游生产过程中，根据《IBI188(CD47)M1b 2线3000L原液纯化批生产记录》（BPR100428/02），VF收集液蛋白含量检测值仅用于后一步工序6.3.5超滤浓缩换液中“（5）除病毒过滤收集液蛋白总量计算”，进而进行“（6）浓缩液位控制设置值（A）”计算，继而完成超滤浓缩阶段1蛋白收集，在超滤浓缩阶段1完成后，后续操作过程中均无需使用VF收集液蛋白含量检测值；因UV（体积法）为本公司平台方法并完成验证，UV（重量法）为IBI188项目蛋白含量检测验证方法，2种方法检测出的VF蛋白含量得到的检测结果均可用于IBI188下游纯化超滤浓缩换液工序中“浓缩液位控制设置值（A）”计算来完成超滤浓缩阶段1蛋白收集，且超滤浓缩换液工艺最终得到的UF/DF收集液蛋白含量送至QC进行检测，满足工艺要求范围（101±10mg/ml）即可；故综上所述，VF收集液蛋白含量检测方法采用UV（体积法）对产品质量影响较小，风险较低。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

N/A

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

N/A

PR#: 5155

Deviation No.:D-2020-0278

Record Status: Closed-Done

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:
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:
M1b DS2

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

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:
此偏差对产品质量影响较小, 风险较低, 不影响产品的放行。

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:

| 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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5155

Deviation No.:D-2020-0278

Record Status: Closed-Done

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#: 5766

责任人 Assigned To: 杨, 珊(PID-000205)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.11.30

行动项详细描述 Action Description:

对MST纯化人员及生产纯化人员进行蛋白含量2种检测方法适用性范围培训。

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

| PR# | Record Type | 简短描述 Short Description | Record Status |
|------|-------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 5764 | CAPA | MFG D-2020-0278 人员培训 MFG D-2020-0278 Personnal training | Pending Effectiveness Check |

相关子记录 Related children

| PR# | Record Type | 简短描述 Short Description | Record Status |
|------|-------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 5764 | CAPA | MFG D-2020-0278 人员培训 MFG D-2020-0278 Personnal training | Pending Effectiveness Check |

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5155

Deviation No.:D-2020-0278

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

| | | | |
|------------------------------|-------|------------------------------|------------------|
| Area QA Initial Reviewed By: | 吴, 烜 | Area QA Initial Reviewed On: | 2020.09.09 17:16 |
| Classify Completed By: | 王, 怡菁 | Classify Completed On: | 2020.09.10 20:49 |

Department Initial Review

| | | | |
|----------------------------------|-------|----------------------------------|------------------|
| Department Leader 1 Reviewed By: | 邓, 献存 | Department Leader 1 Reviewed On: | 2020.09.10 22:05 |
| Department Leader 2 Reviewed By: | 张, 红林 | Department Leader 2 Reviewed On: | 2020.09.10 21:02 |
| 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: | 2020.09.10 21:11 |

Quality Initial Approval

| | | | |
|---------------------------------|------|---------------------------------|------------------|
| Quality Approver 1 Approved By: | 周, 峥 | Quality Approver 1 Approved On: | 2020.09.10 22:27 |
| 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: | 王, 怡菁 | QA Final Reviewed On: | 2020.10.10 15:12 |
|-----------------------|-------|-----------------------|------------------|

Investigator Final Review

| | | | |
|--------------------------------|------|--------------------------------|------------------|
| QA Representative Reviewed By: | 吴, 烜 | QA Representative Reviewed On: | 2020.10.10 15:21 |
| Investigator 1 Reviewed By: | | Investigator 1 Reviewed On: | |
| 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: | 邓, 献存 | Department Leader 1 Final Approved On: | 2020.10.10 15:59 |
| Department Leader 2 Final Approved By: | 张, 红林 | Department Leader 2 Final Approved On: | 2020.10.10 17:24 |
| 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: | 2020.10.10 17:25 |
| Quality Approver 2 Final Approved By: | | Quality Approver 2 Final Approved On: | |

偏差报告
Deviation Report

PR#: 5155

Deviation No.:D-2020-0278

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

| | | | |
|----------------------------------|-------|----------------------------------|------------------|
| Disposition Proposed By: | 王, 怡菁 | Disposition Proposed On: | 2020.10.10 18:50 |
| Proposal Reviewed By: | | Proposal Reviewed On: | |
| Product Disposition Approved By: | 高, 剑锋 | Product Disposition Approved On: | 2020.10.10 20:19 |