

PR#: 14216

Deviation No.:D-2021-0230

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 刘, 晶晶(PID-000080)

发起日期 Date Opened: 2021.05.11

简短描述 Short Description:

M1b DS1 IBI308 2nd CEX步骤上样载量低于操作范围 The sample load of IBI308 2nd CEX step is below the operating range

到期日期 Date Due: 2021.05.12

关闭日期 Date Closed: 2021.05.13

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 刘晶晶20000454

发现日期 Discovery On: 2021.05.11

汇报人 Report By: 刘晶晶20000454

汇报日期 Report On: 2021.05.11

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2021.05.11 12:40 纯化人员在计算CEX理论上样量时发现, 计划上样量为1055.53kg小于最小上样量1064.01, 偏离《信迪利单抗注射液(二代细胞株)M1b3000L原液纯化批生产记录》(BPR100468) 5.3.11 (2) 中, 最小上样量 \leq 计划上样量 \leq 最大上样量, 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:

05/11/2021 07:09 PM (GMT+8:00) added by 晶晶 刘 (PID-000080):

上报上级、QA、MST, 经讨论, 载量虽然超出操作范围, 但未超过CEX载量可接受范围

40.0~80.0g/L, 故最后决定继续生产, 仍进行2个cycle。MST 2021.05.11

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件1 IBI308 2nd 阳离子上样理论载量计算批记录.jpg

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:

初步调查:

纯化人员按《信迪利单抗注射液(二代细胞株) M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100468/02) 规定计算CEX理论上样量时发现, 计划上样量为1055.53kg小于最小上样量1064.01, 即CEX进行2个cycle层析柱理论载量为44.1g/L, 不在操作范围44.4~74.4g/L范围内。纯化人员立即上报上级、QA、MST, 经调查发现此异常

为PPQ期间PD、AS、QC等部门申请额外取样, 澄清收获液: 22L, 亲和收集液: 6.42L, 低pH病毒灭活液: 0.36L, 吸附深层过滤上样液: 4.1L, 吸附深层过滤收集液: 2.1L, 阴离子上样液: 42L, 阴离子收集液: 2.1L, 阳离子上样液: 18L, 总取样蛋白量约为1 kg, 约占当前CEX上样蛋白量的7%。

讨论后评估如下: 若CEX步骤只进行1个cycle, 将有约2.2kg蛋白不能进入Process, 产品损失较大。若CEX步骤进行2个cycle, 上样载量(CPP)为44.1g/L, 低于操作范围44.4~74.4g/L, 但在可接受范围40.0~80.0g/L内, 最后决定进行2个cycle。所以决定生产现场对于CEX步骤继续按2个cycle进行。

产品质量影响评估:

DS2103014批次CEX步骤执行了2个cycle, CEX cycle1 实际上样载量为41.1g/L, cycle2实际上样载量CEX为46.6g/L (见附件2)。cycle1实际载量虽低于CEX载量(CPP)操作范围44.4~74.4g/L内, 但在可接受范围40.0~80.0g/L, 与上样前生产、QA、MST讨论预期一致。Cycle1实际载量计算涉及到数据和对应的测量设备信息 (见附件3) 可知以上测量设备均在计量、PM有效期内, 故cycle1的实际载量计算值41.1g/L是可靠的。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14216

Deviation No.:D-2021-0230

Record Status: Closed-Done

根据PD的PC研究报告《IBI308下游纯化参数研究报告3000L（二代细胞株）》（IDC-PD-3-IBI308-R-022-00）中CEX载量可接受范围是40.0~80.0g/L，制定依据是：参数研究表明载量越高，聚合体含量越高，收率越高。根据PD的PC研究报告，本批次cycle1的实际上样载量41.1g/L不影响产品的质量，但CEX步骤收率可能会偏低，对比IBI308二代细胞株3000L的历史批次载量和收率（见附件4），DS2103014批次CEX收率属于工艺的正产波动，且符合PD PC研究报告设定的收率可接受标准≥80.0%。
综上，本偏差对产品质量和CEX步骤收率没有影响。

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

对于后续IBI308 2nd PPQ3生产：在生产过程中，《信迪利单抗注射液(二代细胞株)M1b3000L原液纯化批生产记录》（BPR100468/02）5.3.11（2）中CEX上样前有理论计划上样量判断（即理论上样载量判断），能够提前识别出CEX上样载量超出载量（CPP）操作范围44.4~74.4g/L风险；
商业化生产过程中验证取样较少，载量可控，故对后续商业化生产无影响。
综上所述，此次偏差对后续生产风险可控，影响较小。

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

根据《信迪利单抗注射液（二代细胞株）M1b 3000L纯化工艺验证方案》（VALP00281/01）7.9工艺验证成功的可接受标准中（1）所有关键控制：CPPs在相应的PAR范围内，IPC满足相应的可接受标准。而此次偏差主要偏差偏离点为计划上样量为1055.53kg小于最小上样量1064.01，偏离《信迪利单抗注射液(二代细胞株)M1b3000L原液纯化批生产记录》（BPR100468）5.3.11（2）中，最小上样量≤计划上样量≤最大上样量，即CEX上样载量低于CEX上样载量的操作范围44.4~74.4g/L，但是符合CEX载量（CPP）的可接受范围40.0~80.0g/L，故此偏差对验证相关无影响。
偏差的发生原因为IBI308 2nd PPQ2生产期间在CEX步骤前，各个部门对于验证样品取样过多，原因明确。且此偏差对产品质量无影响、后续生产无影响以及验证方面无影响。回顾《信迪利单抗注射液（二代细胞株）M1b 3000L纯化工艺验证方案》（VALP00281/01）、《信迪利单抗注射液(二代细胞株) M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100468/02）、《信迪利单抗注射液（二代细胞株）3000L原液纯化工艺规程》（PFD00173/03）无控制流程缺失，无需建立相关CAPA项，故此偏差在第一部分进行关闭。

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

- 附件4 IBI308二代细胞株3000L的历史批次载量和收率.docx
- 附件2 阳离子实际上样载量.docx
- 附件3 数据测量相关设备信息.docx

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

DS2103014批次CEX步骤执行了2个cycle，CEX cycle1 实际上样载量为41.1g/L，cycle2实际上样载量CEX为46.6g/L（见附件2）。cycle1实际载量虽低于CEX载量（CPP）操作范围44.4~74.4g/L内，但在可接受范围40.0~80.0g/L，与上样前生产、QA、MST讨论预期一致。Cycle1实际载量计算涉及到数据和对应的测量设备信息（见附件3）可知以上测量设备均在计量、PM有效期内，故cycle1的实际载量计算值41.1g/L是可靠的。
根据PD的PC研究报告《IBI308下游纯化参数研究报告3000L（二代细胞株）》（IDC-PD-3-IBI308-R-022-00）中CEX载量可接受范围是40.0~80.0g/L，制定依据是：参数研究表明载量越高，聚合体含量越高，收率越高。根据PD的PC研究报告，本批次cycle1的实际上样载量41.1g/L不影响产品的质量，但CEX步骤收率可能会偏低，对比IBI308二代细胞株3000L的历史批次载量和收率（见附件4），DS2103014批次CEX收率属于工艺的正产波动，且符合PD PC研究报告设定的收率可接受标准≥80.0%。
综上，本偏差对产品质量和CEX步骤收率没有影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月未发生类似偏差。（关键词：IBI308二代细胞株，CEX，上样载量，操作范围）

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

05/12/2021 08:49 PM (GMT+8:00) added by 晓军 吴 (PID-000095):

本偏差原因明确，对产品质量没有影响，且过去12个月未发生类似偏差，因此无需进一步调查，定义为次要偏差。

是否需要调查？Investigation Required?: No

主调查人 Lead investigator:

不需要调查的理由 Reason for not Investigation:

本偏差原因明确，对产品质量没有影响，且过去12个月未发生类似偏差，因此无需进一步调查

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14216

Deviation No.:D-2021-0230

Record Status: Closed-Done

调查总结&根本原因分析 Investigation & RCA

调查总结 Investigation Summary:

调查附件 Investigation Attachments:

根本原因分析 Root Cause Analysis:

IBI308 2nd PPQ2生产期间在CEX步骤前，各个部门对于验证样品取样过多，最终使得CEX步骤蛋白总量进行2个cycle纯化，上样载量低于操作范围44.4 ~ 74.4g/L，但是符合CEX载量（CPP）的可接受范围40.0 ~ 80.0g/L。

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

原因描述 Cause Description:

IBI308 2nd PPQ2生产期间在CEX步骤前，各个部门对于验证样品取样过多，最终使得CEX步骤蛋白总量进行2个cycle纯化，上样载量低于操作范围44.4 ~ 74.4g/L，但是符合CEX载量（CPP）的可接受范围40.0 ~ 80.0g/L。

原因分类 Cause Category

Others

原因子分类 Cause Sub-Category

Others

原因归属部门 Cause Department

N/A

缺陷描述 Defect Description:

2021.05.11 12:40 纯化人员在计算CEX理论上样量时发现，计划上样量为1055.53kg小于最小上样量1064.01，偏离《信迪利单抗注射液(二代细胞株)M1b3000L原液纯化批生产记录》（BPR100468）5.3.11（2）中，最小上样量≤计划上样量≤最大上样量，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

Process Validation

是否是重复偏差 Repeat Deviation?: No

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

过去12个月未发生类似缺陷（关键词：IBI308二代细胞株，CEX，上样载量，操作范围），故非重复偏差。

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

对产品质量的影响 Impact on Product Quality:

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

PR#: 14216
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0230

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

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

对稳定性的影响 Impact on Stability:

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:

受影响的部门 Impact Departments:

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:

产品名称 Product Name:	信迪利单抗注射液M1b 3000L原液 (二代细胞株)		
产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS01-308B-2	DS2103014	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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14216
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0230

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#:

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

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
-----	-------------	------------------------	---------------

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14216

Deviation No.:D-2021-0230

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	吴, 烜	Area QA Initial Reviewed On:	2021.05.11 20:04
Classify Completed By:	李, 四弟	Classify Completed On:	2021.05.13 13:13

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.05.13 15:37
Department Leader 2 Reviewed By:	葛, 伟峰	Department Leader 2 Reviewed On:	2021.05.13 17:11
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:	2021.05.13 13:18

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.05.13 17:59
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:	QA Final Reviewed On:
-----------------------	-----------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	QA Representative Reviewed On:
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:	Department Leader 1 Final Approved On:
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:	Quality Approver 1 Final Approved On:
Quality Approver 2 Final Approved By:	Quality Approver 2 Final Approved On:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14216

Deviation No.:D-2021-0230

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: