

PR#: 5027

Deviation No.:D-2020-0271

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: 2020.09.07

简短描述 Short Description:

M1b DS2 1000L补料罐罐底漏液 M1b DS2 1000 l supplementary food jars of leakage

到期日期 Date Due: 2020.10.19

关闭日期 Date Closed: 2020.10.14

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 孙磊20000433

发现日期 Discovery On: 2020.09.06

汇报人 Report By: 陆志阳05020015

汇报日期 Report On: 2020.09.06

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2020.09.06/09:00 生产部人员(工号20000433),在细胞培养间(25D06)进行IBI188 DS2007012批3000L流加培养生产D4天时,发现1000L补料罐底部21A-UVB110阀门法兰连接处漏液。正常培养状态罐体处于密封状态,故发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

偏差描述附件2.jpg

偏差描述附件1.jpg

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:

09/07/2020 10:32 AM (GMT+8:00) added by 志阳 陆 (PID-000109):

- 1.对1000L补料罐至3000L反应器的补料传输管路进行SIP处理。/MFG/2020.09.06
- 2.称量组重新申领IBI188流加试剂C批生产记录,称量IBI188 流加试剂C相关物料。/MFG/2020.09.07
- 3.培养基配制组重新申领IBI188流加试剂C溶液配制记录,并完成溶液配制。/MFG/2020.09.07

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

即时措施1附件.jpg

即时措施2附件.pdf

即时措施3附件.pdf

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:

☐ 偏差初步调查:

2020.09.06发现1000L补料罐底部21A-UVB110阀门处漏液后, MST和生产人员立即进行检查, 21A-UVB110阀门法兰紧固无松动现象, 初步判断是3000L培养D3天首次补料结束后, 1000L补料罐底部21A-UVB110阀门关闭造成底部管道内的憋压, 导致IBI188流加试剂C从21A-UVB110阀门法兰连接处漏出。

☐ 初步影响评估:

1. 2020.09.05 Feed C补料期间生产人员查看Feed C补料管路没有发生漏液现象, 1000L A补料罐底部阀门发生漏液是在 Feed C补料结束后发生的, 21A-UVB110阀门关闭造成底部管道内憋压, 导致IBI188流加试剂C从21A-UVB110阀门法兰连接处漏出, 3000L生物反应器细胞培养存在被污染风险, 发生漏液时1000L补料罐内剩余524.7kg流加试剂C。流加试剂C重力以及补料罐内维持的0.1bar罐压合力形成对外部环境的正压状态, 1000L补料罐和3000L反应器被污染的风险较小。
2. 由于1000L补料罐底部漏液会导致罐内流加试剂C存在被污染的风险, 经上级允许停止使用1000L补料罐内流加试剂C, 后续会重新配

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5027

Deviation No.:D-2020-0271

Record Status: Closed-Done

制流加试剂C，并用储液车补料的方式代替1000L补料罐补料的方式，不影响后续补料操作。

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

对产品SISPQ的影响：

2020.09.05 Feed C补料期间生产人员查看Feed C补料管路没有发生漏液现象，1000L A补料罐底部阀门发生漏液是在 Feed C补料结束后发生的，21A-UVB110阀门关闭造成底部管道内憋压，导致IBI188流加试剂C从21A-UVB110阀门法兰连接处漏出，3000L生物反应器细胞培养存在被污染风险，发生漏液时1000L补料罐内剩余524.7kg流加试剂C。流加试剂C重力以及补料罐内维持的0.1bar罐压合力形成对外部环境的正压状态，1000L补料罐和3000L反应器被污染的风险较小。

由于1000L补料罐底部漏液会导致罐内流加试剂C存在被污染的风险，经上级允许停止使用1000L补料罐内流加试剂C，后续会重新配制流加试剂C，并用储液车补料的方式代替1000L补料罐补料的方式，不影响后续补料操作。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月同类型缺陷回顾（关键词搜索：补料罐漏液、M1b DS)

D-2019-0184 2019.08.06/18:20生产部M1b DS人员在细胞培养间（25D08）进行DS1907006批3000L流加培养IBI305生产第B7天时，发现1000L补料罐底部21A-UA-B110阀门处漏液。正常培养状态罐体处于密封状态。

本次偏差的原因为：此1000L补料罐底部21A-UVB110阀门处漏液的根本原因为21A-UVB110阀门上方的法兰因设备长时间使用出现松动导致。

该偏差虽然已经超出12个月的回顾周期，但是因为发生的区域及设备相同，所以列为同类型缺陷，在后续调查过程参照排查原因。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

09/08/2020 03:16 PM (GMT+8:00) added by 育芳 刘 (PID-000093):

因为涉及泄露的1000L补料罐泄露发生在上次补料后，且里边剩余流加试剂C后来停止使用并重新配置，所以对产品的SISPQ影响可控。

该偏差还需进一步调查根本原因并根据根本原因考虑建立CAPA措施。

过去相同位置发生的类似缺陷虽然超出12个月的回顾周期，但是因为为相同的重复缺陷，所以任然在后续调查过程会参考查看。

综上，该偏差定义为主要偏差。

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 陆, 志阳

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：

2020.09.06/09:00 生产部人员（工号020000433），在细胞培养间（25D06）进行IBI188 DS2007012批3000L流加培养生产D4天时，发现1000L补料罐底部21A-UVB110阀门法兰连接处漏液。正常培养状态罐体处于密封状态，故发起偏差。

□ 偏差调查：

此次偏差从人员、设备、物料、方法、环境等方面进行调查。

□ 人员培训：

生产操作员工（工号：20000011、20000769）经过《ZETA 不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》（SOP200525）培训，具备上岗资质和设备操作条件。详见偏差调查附件1：人员上岗证。

小结：人员培训合格，具备上岗资质，人员无异常。

□ 方法：

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5027

Deviation No.:D-2020-0271

Record Status: Closed-Done

文件：《M1b 原液生产反应器细胞培养及离心收获标准操作规程》（SOP100157）中对反应器及管罐系统使用前确认有相关描述：“对照《附录1：反应器使用前检查表》、《附录2：收获一线管罐系统生产前检查表》、《附录3：收获二线管罐系统生产前检查表》、《附录4：碟片离心机使用前检查表》对生物反应器、管罐系统、离心机、补料罐及过滤站的管路连接处和部件连接处的密封状态进行目视检查。”2020.08.31生产人员（20000011、20000769）按照文件要求对1000L补料罐阀门21A-UVB110进行检查并对法兰进行紧固。2020.09.01生产人员对该1000L补料罐进行保压测试，保压期间测试正常，压力降为0.008bar（见偏差调查附件2：保压数据），符合《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》（SOP200525）中“保压测试最大允许压力降为0.10bar，生物反应器保压警戒限定为0.03bar”的规定。因此该阀门的连接是紧固可靠的。

工艺：2020.09.06 DS2007012批3000L流加培养IBI188生产第B4天，1000L补料罐底部21A-UVB110阀门处漏液，生产人员、MST又对整个补料过程进行回顾，发现补料结束后阀门21A-UVB110和21A-UVB117同时瞬间关闭，会导致21A-UVB110和21A-UVB117两个阀门之间管路中的培养基受到挤压，液体的不可压缩性导致管道内压力骤然增大，远超1.5bar的压力，而本次造成的憋压可能刚好超过阀门当时状态下所能承受的最大压力，进而导致液体从法兰连接处渗出。其他批次在每次补料后，补料管路也会形成憋压，但当时的憋压未超过阀门当时状态下的最大压力，故未发生渗漏。

小结：

人员按照《M1b 原液生产反应器细胞培养及离心收获标准操作规程》（SOP100157）的要求能确保反应器及管罐系统使用前连接正常。故文件规定无异常。

2020.09.06 DS2007012批3000L流加培养IBI188生产第B4天，1000L补料罐底部21A-UVB110阀门处漏液，判断根本原因是2020.09.05 1000L补料罐补料结束时，补料管路上阀门同时瞬间关闭，管路内憋压过大。

□ 设备：

1000L补料罐设备（设备编号：MFG-M1b3-059），验证有效期至2021.07，PM校期至2021.07.03，均在有效期内使用，无异常。

2020.09.09生产人员、MST、工程部和安义工程师一起在现场对该漏液事件进行原因调查，在进行检查前初步怀疑是阀门21A-UVB110与罐体的法兰连接松动或者UVB110阀门的密封圈破损，故决定将阀门UVB110拆下检查。在使用月牙扳手拆卸阀门与罐体的法兰连接时，特意先进行了紧固的动作，发现花费加大力气也无法加固该法兰连接，因此排除了法兰连接松动的可能性。然后将该法兰连接卸下，取下阀门UVB110，发现该阀门内腔有大量培养基残液，但仔细检查后发现该阀门密封圈表面光滑无裂痕，并未破损（如偏差调查附件3：阀门表面，偏差调查附件4：密封圈）。因此排除阀门密封圈破损密封失效导致漏液的可能。

小结：阀门UVB110密封圈完好，且法兰连接紧固，设备无异常。

□ 环境

生产前对二线细胞培养间25D08清洁检查确认，房间均在清洁有效期内；环境条件确认EMS无报警，满足生产需求，设备使用环境正常。

小结：环境未发现异常情况。

□ 物料

IBI188流加试剂C+代码：S179，批号：DS2007012-S179-01，有效期至：2020.10.02，在有效期内使用，无异常。

小结：物料无异常。

综合以上分析，该偏差发生的根本原因为：

补料罐补料结束后补料管路上的阀门21A-UVB110和21A-UVB117同时瞬间关闭，导致21A-UVB110和21A-UVB117两个阀门之间管路中的培养基受到挤压，进而产生远超1.5bar的压力，导致液体从21A-UVB110法兰连接处渗出。

针对以上根本原因制定CAPA措施如下：

1、按照现有流程，将M1b DS1和DS2所有1000L补料罐的UVB110阀门气源管上安装限流装置，延缓UVB110的关闭速度，避免UVB110和UVB117阀门同时瞬间关闭，导致软管中的溶液受到强烈挤压，管路压力增大，引发渗漏风险。

调查附件 Investigation Attachments:

偏差调查附件2：保压数据.jpg.png

偏差调查附件1：人员上岗证1-1.jpg

偏差调查附件3：阀门表面.jpg.png

偏差调查附件1：人员上岗证1-2.jpg

偏差调查附件4：密封圈.jpg.png

根本原因分析 Root Cause Analysis:

该偏差发生的根本原因为：

补料罐补料结束后补料管路上的阀门21A-UVB110和21A-UVB117同时瞬间关闭，导致21A-UVB110和21A-UVB117两个阀门之间管路中的培养基受到挤压，进而产生远超1.5bar的压力，导致液体从21A-UVB110法兰连接处渗出。

针对以上根本原因制定CAPA措施如下：

1、按照现有流程，将M1b DS1和DS2所有1000L补料罐的UVB110阀门气源管上安装限流装置，延缓UVB110的关闭速度，避免UVB110和UVB117阀门同时瞬间关闭，导致软管中的溶液受到强烈挤压，管路压力增大，引发渗漏风险。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5027

Deviation No.:D-2020-0271

Record Status: Closed-Done

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

原因描述 Cause Description:

补料罐补料结束后补料管路中的阀门 21A-UVB110 和 21A-UVB117 同时瞬间关闭，导致21A-UVB110 和 21A-UVB117两个阀门之间管路中的培养基受到挤压，进而产生远超1.5bar的压力，导致液体从21A-UVB110法兰连接处渗出。

原因分类 Cause Category

Machine

原因子分类 Cause Sub-Category

Facility/Utility/Equipment/Instrument Others

原因归属部门 Cause Department

N/A

缺陷描述 Defect Description:

2020.09.06/09:00 生产部人员在细胞培养间（25D06）进行IBI188 DS2007012批3000L流加培养生产D4天时，发现1000L补料罐底部21A-UVB110阀门法兰连接处漏液。正常培养状态罐体处于密封状。

缺陷类型分类 Defect Category

Facility/Utility/Equipment/Instrument

缺陷类型子分类 Defect Sub-Category

Others

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个月同未发生根本原因相似的偏差

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:

1. 1000L补料罐底部阀门漏液后，3000L生物反应器细胞培养存在被污染的风险，但是发生漏液时补料罐内剩余有约524.7kg的流加试剂C+补料培养基，补料培养基重力及补料罐内维持的0.1bar罐压合力形成对外部环境的正压状态，1000L补料罐和3000L反应器被污染的风险较小。

2. DS2007012批次 3000L细胞培养过程中细胞密度和活率检测结果见影响评估附件1。附件数据显示DS2007012批次 3000L细胞培养过程中，细胞活率在《IBI188（CD47）M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》（PFD00146）要求范围细胞活率≥60%。由此可知1000L补料罐底部阀门漏液发生前一天及到培养结束期间细胞生长正常，未发生微生物污染情况，收获液微生物限度和内毒素的检测结果均在可接受范围内（见影响评估附件2），本偏差未对3000L流加培养阶段细胞生长产生影响。

3. 由于1000L补料罐底部漏液会导致罐内补料培养基存在被污染的风险，故停止使用1000L补料罐内的补料培养基并将剩余培养基排废处理，重新配制IBI188流加试剂C+，并过滤至储液车内，通过储液车进行后续的补料操作。

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

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

PR#: 5027

Deviation No.:D-2020-0271

Record Status: Closed-Done

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:

影响评估附件2-1.png

影响评估附件1-1.jpg

影响评估附件1-3.jpg

影响评估附件2-2.png

影响评估附件1-2.jpg

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

1、1000L补料罐底部阀门漏液后，3000L生物反应器细胞培养存在被污染的风险，但是发生漏液时补料罐内剩余有约524.7kg的流加试剂C+补料培养基，补料培养基重力及补料罐内维持的0.1bar罐压合力形成对外部环境的正压状态，1000L补料罐和3000L反应器被污染的风险较小。

2、根据DS2007012批次 3000L细胞培养过程中细胞密度和活率检测结果（见最终影响评估部分附件），可看出DS2007012批次 3000L细胞培养过程中，细胞活率在《IBI188（CD47）M1b 3000L单克隆抗体注射液细胞培养工艺规程》（PFD00146）要求范围细胞活率≥60%。由此可知1000L补料罐底部阀门漏液发生前一天及到培养结束期间细胞生长正常，未发生微生物污染情况，收获液微生物限度和内毒素的检测结果均在可接受范围内，本偏差未对3000L流加培养阶段细胞生长产生影响。

3、由于1000L补料罐底部漏液会导致罐内补料培养基存在被污染的风险，故停止使用1000L补料罐内的补料培养基并将剩余培养基排废处理，重新配制IBI188流加试剂C+，并过滤至储液车内，通过储液车进行后续的补料操作。

综上，该偏差对IBI188 DS2007012批次的细胞培养过程未造成影响，不影响该批次产品的放行。

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	DS2007012	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

偏差报告
Deviation Report

PR#: 5027

Deviation No.:D-2020-0271

Record Status: Closed-Done

溶液名称 Media/Buffer Name: IBI188 流加试剂C+

溶液代码 Media/Buffer Code: S179
批号 Batch No.: DS2007012-S179-01数量 Quantity:
524.7kg

受影响的设备信息 Impacted Equipment Information

设备名称 Equipment Name: 补料罐 (1000L)

设备代码 Equipment Code MFG-M1b2-059

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#: 5855

责任人 Assigned To: 卢, 海军(PID-000077)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2021.01.09

行动项详细描述 Action Description:

按照现有流程, 将M1b DS1和DS2所有1000L补料罐的UVB110阀门气源管上安装限流装置, 延缓 UVB110的关闭速度, 避免UVB110和UVB117阀门同时瞬间关闭, 导致软管中的溶液受到强烈挤压, 管路压力增大, 引发渗漏风险。

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
-----	-------------	------------------------	---------------

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5027
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0271

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
5799	CAPA	1000L补料罐底阀门增加缓冲装置1000 l feed tank bottom valve increase the buffer device	Pending Effectiveness Check

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5027

Deviation No.:D-2020-0271

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 淼淼	Area QA Initial Reviewed On:	2020.09.07 11:26
Classify Completed By:	刘, 育芳	Classify Completed On:	2020.09.08 15:21

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	葛, 伟峰	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.09.08 19:22
Department Leader 2 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 2 Reviewed On:	2020.09.08 16:30
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:	2020.09.08 18:07

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Approved On:	2020.09.08 19:29
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:	刘, 育芳	QA Final Reviewed On:	2020.10.13 13:22
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 淼淼	QA Representative Reviewed On:	2020.10.13 13:33
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:	葛, 伟峰	Department Leader 1 Final Approved On:	2020.10.13 18:20
Department Leader 2 Final Approved By:	康, 云	Department Leader 2 Final Approved On:	2020.10.13 16:53
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:	2020.10.13 20:30
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 5027

Deviation No.:D-2020-0271

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	刘, 育芳	Disposition Proposed On:	2020.10.14 09:07
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.10.14 10:05