偏差报告
Deviation Report

PR#: 13720 Deviation No.:D-2021-0192

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 江, 煜章(PID-000289) 发起日期 Date Opened: 2021.04.23

简短描述 Short Description:
M1b DS1 3000L-A反应器消泡剂补料手阀出现渗漏 Leakage of hand valve for Antifoam feed in M1b DS 3000L-A Bioreactor

到期日期 Date Due: 2021.06.01 关闭日期 Date Closed: 2021.06.01

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 葛杰20003818 发现日期 Discovery On: 2021.04.23

汇报人Report By: 葛杰20003818 汇报日期 Report On: 2021.04.23

发生部门 Occurred Department: M1b DS1 汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:
2021.04.23 07:35 M1b DS1细胞培养员工（工号：20003818）在细胞培养间（26D08）发现IBI308NEW DS2103014批次3000L-A罐消泡剂补料手阀膜片处，出现轻微的消泡剂渗漏现象(见附件1.消泡剂渗漏图)，与正常补消泡剂的状态不符，故发起偏差调查。

描述的附件 Description attachment:
附件1.消泡剂渗漏图.jpg

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:
04/23/2021 05:59 PM (GMT+8:00) added by 煜章 江 (PID-000289):
1. 出现轻微的消泡剂渗漏现象后，手动关闭补料手阀（15A-V-Z050）（见附件2）。MFG 2021.04.23
2. 使用75%乙醇（批号：2012116，配制日期：2021.04.22，有效期至：2021.05.01）和无尘布清洁消毒该消泡剂渗漏区域。MFG 2021.04.23
3. 拧紧消泡剂补料手阀上的螺丝（4个）（附件2）。ENG 2021.04.23

****
04/23/2021 05:37 PM (GMT+8:00) added by 煜章 江 (PID-000289):
1. 2021.04.23 07:35 M1b原液细胞培养员工（工号：20003818）在细胞培养间（26D08）发现IBI308NEW DS2103014批次3000L-A罐消泡剂补料手阀膜片处，出现轻微的消泡剂渗漏现象后，手动关闭补料手阀（15A-V-Z050）（见附件2）。
2. 使用75%乙醇（批号：2012116，配制日期：2021.04.22，有效期至：2021.05.01）和无尘布清洁消毒该消泡剂渗漏区域。
3. 拧紧消泡剂补料手阀上的螺丝（4个）（附件2）。

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件2.补料手阀（15A-V-Z050）.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:
阀门泄露可能会引起培养过程中微生物污染，进而影响产品质量。IBI308NEW DS2103014批次于2021.04.22日完成接种，并在2021.04.22完成消泡剂填充和补加操作。截止2021.04.25，培养进行至D3，活细胞密度、细胞活率、乳酸代谢、葡萄糖代谢、铵根离子代谢情况等与历史批次一致，具体数据详见(附件3.IBI308二代细胞株生产数据)，培养数据显示细胞生长状态正常，初步判断本偏差对产品影响小，具体影响需要进一步调查评估。

偏差报告
Deviation Report

PR#: 13720 Deviation No.:D-2021-0192

Record Status: Closed-Done

生产/检测的影响评估 Production/Testing Impact Assessment:
通过行动项（记录ID13723），保证后续可以正常进行补加消泡剂操作，不影响后续生产。

其他影响评估描述 Other Impact Assessment Description:
由于补料手阀（15A-V-Z050）出现渗漏，通过行动项（记录ID13723），使用ZF14补料装载及管道进行后续补加消泡剂操作，对设备无影响。

初步影响评估附件 Initial Impact Assessment Attachment:
附件3.IBI308 二代细胞株生产数据.xlsx

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:
1、阀门泄露可能会引起培养过程中微生物污染，进而影响产品质量。IBI308NEW DS2103014批次于2021.04.22日完成接种，并在2021.04.22完成消泡剂填充和补加操作。截止2021.04.25，培养进行至D3，活细胞密度、细胞活率、乳酸代谢、葡萄糖代谢、铵根离子代谢情况等与历史批次一致，具体数据详见(附件3.IBI308二代细胞株生产数据)，培养数据显示细胞生长状态正常，初步判断本偏差对产品影响小，具体影响需要进一步调查评估。
2、通过行动项（记录ID13723），保证后续可以正常进行补加消泡剂操作，不影响后续生产。
3、由于补料手阀（15A-V-Z050）出现渗漏，通过行动项（记录ID13723），使用ZF14补料装载及管道进行后续补加消泡剂操作，对设备无影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:
过去12个月类似缺陷回顾（M1b DS1、消泡剂、渗漏），未发生类似缺陷。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:
04/25/2021 05:56 PM (GMT+8:00) added by 四弟 李 (PID-000227):
初步判断本偏差对产品影响小，具体影响需要进一步调查评估，故定义为主要偏差。

是否需要调查？ Investigation Required? : Yes

主调查人 Lead investigator: 江, 煜章

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:
 原因调查：
此偏差不涉及物料和环境，所以主要从人员、设备和方法方面进行分析调查。
 人员:
人员培训：
2021.04.21在细胞培养一线车间（26D08）进行信迪利DS2103014批3000L培养工序的3000L罐体旁路流加管路装载安装的操作人20003550和复核人200002811，均接受过《信迪利单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100461/02）和《ZETA不锈钢反应器维护保养操作规程》（SOP200581/05）培训，且经过实操培训考核，并获得上岗证，复核人经过第二人复核（SPV）考核，并获得上岗证，人员具备相关生产操作的资质（见附件4. 人员培训记录和上岗证）。
人员操作：
2021.04.21操作人20003550和复核人200002811按照《信迪利单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100461/02）的P106 中2.15.6的要求检查和安装装载至3000L反应器。检查和安装过程中，操作人和复核人均没有识别出手阀螺丝松动的情况，是导致本次偏差发生的直接原因。
 设备：
本偏差涉及的设备为不锈钢生物反应器（MFG-M1b2-055），计量有效期至2021.09.24，下次PM时间为2021.07.03，验证有效期至2021年6月。综上，均在有效期内（见附件5. 15A计量、验证、PM标签）。

阀门膜片及阀体情况调查：
本批收获下罐后，于2021.05.08由工程部人员（20002484）拆卸该消泡剂补料手阀，经检查，未见阀门膜片和阀体有异常（见附件6.阀门膜片及阀体）。

偏差报告
Deviation Report

PR#: 13720 Deviation No.:D-2021-0192

Record Status: Closed-Done

□ 方法：
1. 《ZETA不锈钢反应器维护保养操作规程》（SOP200581/05）的“6.1日常维护保养”中6.1.2描述：批次生产前需检查阀门、卡箍、螺丝是否松动，如有松动，及时紧固。
2. 《ZETA不锈钢反应器维护保养操作规程》（SOP200581/05）的“6.2年度预防性维护保养”中包含有对阀门及膜片进行每一年一次的维护保养。
3. 《信迪利单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100461/02）中在安装消泡剂流加管路装载步骤时，描述为“打开灭菌袋，确认消泡剂流加管路装载完好”。该描述不够清晰明确，不能有效指导人员进行的检查。
小结:《信迪利单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100461/02）中在安装消泡剂流加管路装载步骤未设计详细检查内容是导致偏差的根本原因。

总结：
操作人和复核人均没有识别出手阀螺丝松动的情况，是导致本次偏差发生的直接原因。
《信迪利单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100461/02）中在安装消泡剂流加管路装载步骤未设计详细检查内容是导致偏差的根本原因。

□拓展调查：
经回顾，除旁路管路装载、取样管路装载和过滤阀门管路装载以外，无其他需经常从罐体拆装且可能存在螺丝松动的部件。
□《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100316）、《信迪利单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100461）、《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100372）、《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100320）、《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100437）中在安装旁路管路装载、取样管路装载和过滤阀门管路装载步骤均未设计详细检查内容，存在操作人和复核人无法识别出手阀螺丝松动情况的风险。
通过历史批次回顾，没有发现其他生产批次存在阀门螺丝松动导致渗漏的异常情况。

调查附件 Investigation Attachments:

附件6.阀门膜片及阀体.docx

附件4.人员培训记录和上岗证.docx

附件5. 15A计量、验证、PM标签.jpg

根本原因分析 Root Cause Analysis:

综上调查，
操作人和复核人均没有识别出手阀螺丝松动的情况，是导致本次偏差发生的直接原因。
《信迪利单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100461/02）中在安装消泡剂流加管路装载步骤未设计详细检查内容是导致偏差的根本原因。

针对根本原因，需要制定CAPA：
1. 升级批生产记录，如下：
文件名称 &文件编码/版本
信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录 BPR100316/12
信迪利单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录 BPR100461/02
利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录 BPR100372/05
贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录 BPR100320/09
贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录 BPR100437/03
内容：优化旁路管路装载、取样管路装载和过滤阀门管路装载步骤的描述为“打开灭菌袋，确认装载手阀螺丝无明显松动、扎带无松脱、管路及其他部件完好”。并提供升级后的批生产记录作为证据。
2. 对M1b细胞培养岗位进行偏差D-2021-0192培训，加强M1b细胞培养岗位相关人员对于旁路管路装载、取样管路装载和过滤阀门管路装载安装步骤检查细节的把控。

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

偏差报告
Deviation Report

PR#: 13720 Deviation No.:D-2021-0192

Record Status: Closed-Done

原因描述 Cause Description:
《信迪利单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100461/02）中在安装消泡剂流加管路装载步骤未设计详细检查内容是导致偏差的根本原因。

原因分类 Cause Category	原因子分类 Cause Sub-Category	原因归属部门 Cause Department
Method/procedure	Lack of procedure	M1b DS1

缺陷描述 Defect Description:
M1b DS1细胞培养员工（工号：20003818）在细胞培养间（26D08）发现IBI308NEW DS2103014批次3000L-A罐消泡剂补料手阀膜片处，出现轻微的消泡剂渗漏现象(见附件1.消泡剂渗漏图)，与正常补消泡剂的状态不符。

缺陷类型分类 Defect Category	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category
Production/Process	Operation

缺陷描述 Defect Description:
M1b DS1细胞培养员工（工号：20003818）在细胞培养间（26D08）发现IBI308NEW DS2103014批次3000L-A罐消泡剂补料手阀膜片处，出现轻微的消泡剂渗漏现象(见附件1.消泡剂渗漏图)，与正常补消泡剂的状态不符。

缺陷类型分类 Defect Category	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category
Others	Human execution error

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个月未发现由于阀门装载安装步骤未设计详细检查内容而导致的偏差，故非重复偏差。

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:
本批次（IBI308NEW DS2103014）在进行为期15天的细胞培养过程中，未见异常（见附件7.3000L工序细胞培养图谱）。本次偏差涉及批次，上游过程参数与历史批次一致（见附件8.活细胞密度趋势图和附件9.细胞活率趋势图），下游各工序收率与工程批、PPQ1、PPQ3收率接近，趋势一致（见附件10.下游纯化各步骤收率趋势图）。本次偏差对下游生产过程无影响，并由此判断，不会因为本此次偏差影响产品质量。

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

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

偏差报告
Deviation Report

PR#: 13720 Deviation No.:D-2021-0192

Record Status: Closed-Done

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
MST

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

附件9.细胞活率趋势图.png

附件8.活细胞密度趋势图.png

附件7.3000L工序细胞培养图谱.jpg

附件10.下游纯化各步骤收率趋势图.png

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:
本批次（IBI308NEW DS2103014）在进行为期15天的细胞培养过程中，未见异常（见附件7.3000L工序细胞培养图谱）。本次偏差涉及批次，上游过程参数与历史批次一致（见附件8.活细胞密度趋势图和附件9.细胞活率趋势图），下游各工序收率与工程批、PPQ1、PPQ3收率接近，趋势一致（见附件10.下游纯化各步骤收率趋势图）。本次偏差对下游生产过程无影响，并由此判断，不会因为本此次偏差影响产品质量。偏差涉及DS2103014批次产品，故对改批产品放行无影响。

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#: 13720 Deviation No.:D-2021-0192

Record Status: Closed-Done

PR#: 13723

责任人 Assigned To: 江, 煜章(PID-000289) 部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.04.26 完成日期 Completed Date: 2021.04.23

确认人 Verified By: 王, 杨晨(PID-000263) 确认日期 Verified On: 2021.04.25

行动项详细描述 Action Description:
该发生渗漏的ANTIFOAM（消泡剂）的旁路补料管路（ZF10）和该消泡剂在本批次中不再使用，改用BASE（碳酸氢钠溶液）的旁路补料管路（ZF14）进行补加消泡剂的操作（依据历史批次培养情况，未做过碳酸氢钠溶液的补加，且ZF14和ZF10的装载为同一类型）。将原ZF10管道上的15A-UV-Z012气动阀的Instrument Air管道经延长后，连接替换至ZF14管道（在SIP效期内）上的15A-UV-Z412气动阀的Instrument Air连接口上。同时使用经灭菌处理的Wave接Wave管道装载，使用带液接管机无菌连接至原ZF14补料装载上，以适当延长该补料管路，使其能安装至用于消泡剂补加的蠕动泵（15A_EUZ030）上，再无菌连接一袋新的消泡剂，放置在用于消泡剂补加的秤（15A_WIRC Z035）上，以达到操作人员进行原补加消泡剂的操作不变的情况下，使用ZF14管道进行消泡剂的补加进反应器的操作。

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#: 15022

责任人 Assigned To: 吴, 洪健(PID-000204) 部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.11.30

行动项详细描述 Action Description:
升级批生产记录（BPR100372/05、BPR100320/09、BPR100437/03）优化旁路管路装载、取样管路装载和过滤阀门管路装载步骤的描述为“打开灭菌袋，确认装载手阀螺丝无明显松动、扎带无松脱、管路及其他部件完好”。

PR#: 15023

责任人 Assigned To: 江, 煜章(PID-000289) 部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.11.30

行动项详细描述 Action Description:
升级批生产记录（BPR100316/12、BPR100461/02）优化旁路管路装载、取样管路装载和过滤阀门管路装载步骤的描述为“打开灭菌袋，确认装载手阀螺丝无明显松动、扎带无松脱、管路及其他部件完好”。

PR#: 15024

责任人 Assigned To: 江, 煜章(PID-000289) 部门 Department: M1b DS1

偏差报告
Deviation Report

PR#: 13720 Deviation No.:D-2021-0192

Record Status: Closed-Done

截止日期 Date Due: 2021.06.15

行动项详细描述 Action Description:
对M1b细胞培养岗位进行偏差D-2021-0192培训，加强M1b细胞培养岗位相关人员对于旁路管路装载、取样管路装载和过滤阀门管路装载安装步骤检查细节的把控。

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
13723	Deviation Action Items	使用ZF14管道做消泡剂补加操作 Adding Antifoaming by zf14 pipeline	Closed-Done
15020	CAPA	依据偏差D-2021-0192发起的CAPA CAPA according to deviation D-2021-0192	Pending Actions Completion

Innovent 信达生物制药

偏差报告
Deviation Report

PR#: 13720 Deviation No.:D-2021-0192

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 杨晨	Area QA Initial Reviewed On:	2021.04.23 18:07
Classify Completed By:	李, 四弟	Classify Completed On:	2021.04.25 18:02

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.04.25 18:39
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:	赵, 琰	Area QA Leader Reviewed On:	2021.04.25 18:05

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.04.25 18:43
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:	李, 四弟	QA Final Reviewed On:	2021.05.31 13:31

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 杨晨	QA Representative Reviewed On:	2021.05.31 15:41
Investigator 1 Reviewed By:	刘, 海云	Investigator 1 Reviewed On:	2021.05.31 17:10
Investigator 2 Reviewed By:	王, 凯	Investigator 2 Reviewed On:	2021.05.31 16:12
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:	2021.06.01 08:21
Department Leader 2 Final Approved By:	康, 云	Department Leader 2 Final Approved On:	2021.05.31 23:48
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:	2021.06.01 08:43
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 13720 Deviation No.:D-2021-0192

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By: Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	李, 四弟	Disposition Proposed On:	2021.06.01 10:05
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.06.01 10:08