

PR#: 13565

Deviation No.:D-2021-0185

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: 2021.04.19

简短描述 Short Description:

M1b DS1 T0303罐呼吸器测试3次未通过 M1b DS1 T0303 tank air filter test failed 3 times

到期日期 Date Due: 2021.05.26

关闭日期 Date Closed: 2021.05.13

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 郭一波20000502

发现日期 Discovery On: 2021.04.17

汇报人 Report By: 王金祥05040068

汇报日期 Report On: 2021.04.18

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2021.04.17 21:52纯化操作人员 (20000502) 完成T0303罐空气滤芯使用后第3次完整性检测, 测试的Evaluation: Test failed (详见附件1)。根据《M1b 车间过滤器和膜包完整性检测标准》(SOP200742/06) 附录一: 使用后的过滤器/膜包完整性测试决策树要求, 开启偏差调查。

描述的附件 Description attachment:

附件1第3次测试结果.docx

是否及时上报? Reporting in Time?: Yes

未及时上报的理由 Reason for not in Time:

2021.04.17~2021.04.18为休息日, 偏差发起在一个工作日内。

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

04/19/2021 04:34 PM (GMT+8:00) added by 金祥 王 (PID-000083):

NA

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:

Commercial

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

过滤器在使用前进行了完整性检测, 合格后于2021.03.23安装上T0303罐上。因此在使用前对过滤器的完整性进行了控制。T0303罐滤芯3次完整性测试结果failed, 因此无法证明其使用周期内 (DS2101012、DS2101013、DS2101014) 对空气能够有效地过滤, 因此对产品质量的具体影响将在后续调查及分析。

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

本次为IBI308(DS2101014批次)使用后完整性检测, 下一批次为IBI308 2nd(DS2103013)生产, 期间要进行产品切换, 因此需要跟换新的滤芯 (完整性检测通过); 该滤芯不会使用到下一个批次, 故不影响后续的生产。

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

本次滤芯完整性连续检测失败的原因上不清楚, 需要进行进一步调查。

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

## 偏差分级 Deviation Classification

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13565

Deviation No.:D-2021-0185

Record Status: Closed-Done

## 偏差严重性 Deviation Severity:

1、滤器在使用前进行了完整性检测，合格后于2021.03.23安装上T0303罐上。因此在使用前对滤器的完整性进行了控制。T0303罐滤芯3次完整性测试结果failed，因此无法证明其使用周期内（DS2101012、DS2101013、DS2101014）对空气能够有效地过滤，因此对产品质量的具体影响将在后续调查及分析。  
2、本次为IBI308(DS2101014批次)使用后完整性检测，下一批次为IBI308 2nd(DS2103013)生产，期间要进行产品切换，因此需要跟换新的滤芯（完整性检测通过）；该滤芯不会使用到下一个批次，故不影响后续的生产。

## 偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月类似缺陷回顾（关键词：M1b DS1、呼吸器、未通过），未发生类似缺陷。

偏差分级 Deviation Classification: Major

## 分级的理由 Reason for Classification:

04/20/2021 06:00 PM (GMT+8:00) added by 四弟 李 (PID-000227):  
需经过后续调查及分析确定偏差对产品质量的具体影响，故定义为主要偏差。

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 王, 金祥

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:

#### 偏差调查：

由于空气滤芯完整性检测失败的原因存在不唯一性和潜在不确定性，故本次偏差通过排除法进行调查分析。调查方向主要从：人员、设备、滤芯的处理方式、滤芯的安装、测试的水温、调用的测试方法、文件。

#### 一、人员：

##### 1、人员培训：

纯化人员（20002771、20000502）在检测前均完成了《M1b车间完整性检测仪使用、清洁与维护标准操作规程》（SOP200573）和《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）的文件培训（详见附件2）且均已获得纯化上岗证。（详见附件3）

##### 2、人员操作：

纯化人员（20002771、20000502）将从空气滤芯安装于套筒中，按上垫圈、套筒，卡上卡箍，除进口和出口外，其余口均用盲板盲上。在进口端注满水点冷点后的WFI；将完整性出口与滤壳的进口连接，滤壳出口敞开（示意图见附件4），确认完整性的气源、电源均已打开，纯化人员（20002771、20000502）确认滤器的型号为AB1PFR7PPVH4，因此根据《M1b车间完整性检测仪使用、清洁与维护标准操作规程》（SOP200573）6.3.2测试中“程序命名原则”调用AB1PFR7PPVH4方法开始检测（见附件5）。因此人员的操作满足《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）中“6.1.2 检测方法为水侵入法的过滤器”的操作要求。

小结：人员的培训和人员操作不是导致该偏差发生的原因。

#### 二、设备：

本次偏差涉及的设备状态信息（详见附件6）：

该设备在计量、验证、PM有效期内，该设备无异常

小结：设备不是导致该偏差发生的原因。

#### 三、滤芯的处理方式：

本次滤芯一共被检测4次，4次结果（详见附件7）：

滤器每一次的检测滤芯的处理方式：

第1次检测：纯化人员（20002771）按照《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）附录一的要求，检测前对滤器膜前进行WFI润洗（由于滤芯为疏水，故用浸泡的方式替代冲洗）进行第1次测试。

第2次检测：第1次检测失败后，纯化人员（20002771）根据《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）中决策树的要求，对管路和滤器、滤壳的安装以及滤器表面检查未发现问题，检查测试方法程序正确（详见附件8）；后对滤器膜前进行WFI润洗（>30min，由于滤芯为疏水，故用浸泡的方式替代冲洗），进行第2次测试。

第3次检测：第2次检测失败后，纯化人员（20000502）根据《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）决策树的要求，对失败的原因进行检查，管路连接正确，滤器、滤壳安装无问题，滤器表面完好，方法程序选择正确（详见附件9）；未发现异常。后对滤器膜前进行WFI润洗（>60min，由于滤芯为疏水，故用浸泡的方式替代冲洗），进行第3次测试。

纯化人员（05040068）根据《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）决策树的要求，第3次完整性不通

PR#: 13565

Deviation No.:D-2021-0185

Record Status: Closed-Done

过（详见附件1），发起偏差。为了进一步调查采取了一系列措施：

- （1）将滤器收起来，方便后续进一步调查；
- （2）同时将3次失败以及3次测试滤器处理的方式反馈于MST人员1(20003164)，根据MST人员1(20003164)与供应商工程师沟通后给出建议：空气滤芯（疏水性），用WIT法检测时，一般空气滤芯要干燥状态下检测，无需用WFI进行冲洗或浸泡；
- （3）于2021.04.27纯化人员（05040068）将检测的情况反馈于MST人员2（20001026），MST人员2（20001026）将收集的信息反馈给供应商，供应商于2021.04.27给予邮件回复（详见附件10）；纯化人员（05040068）于2021.04.30建立偏差行动项(详见附件11)决定进行第4次完整性检测。

第4次检测：纯化人员（20000502）参考供应商的建议将滤器静置于镂空的离心管架上进行沥干，沥干后的空气滤芯进行第4次检测，最终检测结果为10.0 ml/10min，滤器完整性测试通过。

基于供应商反馈使用后的气体滤芯水侵入法测试失败的原因一般三种：

- （1）滤器滤膜潮湿：滤器使用前已经通过完整性检测，滤器使用期间有加热套辅助加热保持干燥，滤芯使用后拆卸下来滤器本身是干燥的状态，因此排除滤器湿润；
- （2）滤器结构破坏：拆卸滤器进行使用后测试前已检查滤芯外观结构完整，前三次检测结果WIT Max检测值接近合格标准，第4次完整性检测结果通过，滤芯结构破损的原因可排除。
- （3）滤器被污染：

滤器被罐内液体污染：T0303罐（4000L）内液体为ADF上样液约3000L左右，未达到最大工作体积，滤器位于罐子顶部，空气滤器底座设计有弯管可以有效避免管内液体污染滤器，因此可以排除滤器被罐内液体污染的可能性。

滤器拆卸到测试过程中被污染：此滤器完整性检测处于项目切换期间，纯化除病毒过滤前房间所有纯化收集罐滤器都需要做使用后完整性测试，偏差调查期间了解到滤器从拆卸到测试过程中待测滤器一直暴露，人员在拆卸滤器过程中没有十分谨慎的做好手套的清洁，这些都可能给滤器带来污染。前3次检测时被污染后的滤芯可能未冲洗干净（由于是疏水滤器，测试不通过后在水中浸泡滤器），在第4次测试前沥干滤芯的过程中滤芯内残留的污染物可能已挥发或自然剥离。滤芯从拆卸到测试阶段被污染是本次T0303罐空气滤芯三次完整性检测结果失败可能的直接原因。

小结：滤芯从拆卸到测试过程中被污染是本次T0303罐空气滤芯三次完整性检测结果失败可能的直接原因。

#### 四、滤芯的安装

人员将滤芯垂直插入底座，转动滤器，使得滤芯低端与滤壳底座卡紧（滤壳的底座上凹槽有足够的匹配性来保证滤芯的正确性）。因此滤芯的安装不会出现问题。

小结：该偏差与滤芯安装无关。

#### 五、调用测试方法

4次检测均为调用的方法为AB1PFR7PPVH4（方法命名以滤器型号设定的），测试方式：WIT、测试压力为：2500mbar，第一阶段稳压时间：5min，第二阶段稳压10min，测试时间：10min，WIT Max：11.5ml/10min，Net Volume：Auto（详见附件12），Filling off,满足《M1b车间完整性检测仪使用、清洁与维护标准操作规程》（SOP200573）的要求。因此调用的方法正确。

小结：该偏差不涉及调用的方法。

#### 六、文件

纯化人员前3次完整性检测时，按照《M1b 车间过滤器和膜包完整性检测标准》（SOP200742/06）“附录一：使用后的过滤器/膜包完整性测试决策树”要求处理空气滤芯。查阅PDA Technical Report No 40《Sterilizing Filtration Of Gases》疏水滤芯进行WIT测试前对滤膜有干燥的要求（详见附件13），目前文件中缺少空气滤芯检测前需要干燥的指导要求是本偏差可能的根本原因。

小结：文件缺少关于空气滤芯检测前的正确处理方式可能是偏差发生的根本原因。

调查附件 Investigation Attachments:

附件5 程序命名原则.docx

附件10供应商沟通邮件.docx

附件13 PDA TR40.png

附件6 设备状态信息.docx

附件2 人员文件培训 .docx

附件11偏差行动项.docx

附件4 连接示意图.docx

附件3 人员上岗证.docx

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13565

Deviation No.:D-2021-0185

Record Status: Closed-Done

附件7 4次检测结果.docx

附件12 4次检测的打印数据参数.docx

附件8 第1次失败后处理.docx

附件9 第2次失败后处理.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

一、 原因分析：

1、滤芯从拆卸到测试过程中被污染是本次T0303罐空气滤芯三次完整性检测结果失败可能的直接原因。

2、文件缺少关于空气滤芯检测前的正确处理方式可能是偏差发生的根本原因。

二、针对根本原因制定CAPA措施如下：

升级《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）：

（1）修改“附录一：使用后的过滤器、膜包完整性测试决策树”内容（见附件14）；

（2）增加以下内容：拆卸气体过滤器要保持手套洁净，如果手套喷洒75%酒精要等到干燥后再触碰滤器进行测试。

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

附件14 完整性决策树修改后.vsd

原因描述 Cause Description: 文件缺少关于空气滤芯检测前的正确处理方式可能是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: 纯化操作人员（20000502）完成T0303罐空气滤芯使用后第3次完整性检测，测试的Evaluation：Test failed（详见附件1）。根据《M1b 车间过滤器和膜包完整性检测标准》（SOP200742/06）附录一：使用后的过滤器/膜包完整性测试决策树要求，开启偏差调查。		
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:

过去12个月类似缺陷回顾（关键词：M1b DS1、呼吸器、未通过），未发生类似缺陷，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:

本偏差是由于对空气滤芯的检测前处理方式不正确导致，已通过偏差行动项（PR#13875）对滤芯进行第4次完整性检测，结果为：Test Passed，此空气滤芯能够隔绝污染，因此本偏差不影响IBI308 DS2101012、DS2101013、DS2101014的产品质量。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

本偏差涉及空气滤芯使用后完整性检测，后续生产批次已更换空气滤芯，因此不影响后续生产。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

This report was generated by 鹏云 徐 on 2021.06.17 04:09PM in Timezone GMT+08:00

Page 4 of 9



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13565  
Record Status: Closed-Done  
N/A

Deviation No.:D-2021-0185

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 DS1

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:

本偏差是由于对空气滤芯的检测前处理方式不正确导致，已通过偏差行动项（PR#13875）对滤芯进行第4次完整性检测，结果为：Test Passed，此空气滤芯能够隔绝污染，因此本偏差不影响IBI308 DS2101012、DS2101013、DS2101014的产品质量。对该3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(商业化)

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS30-308	DS2101014	3000L	Release

产品名称 Product Name: 信迪利单抗注射液M1b 3000L原液(商业化)

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS30-308	DS2101013	3000L	Release

产品名称 Product Name: 信迪利单抗注射液M1b 3000L原液(商业化)

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS30-308	DS2101012	3000L	Release

## 受影响的物料信息 Impacted Material Information

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13565  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0185

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#: 13875

责任人 Assigned To: 王, 金祥(PID-000083)	部门 Department: M1b DS1
截止日期 Date Due: 2021.05.02	完成日期 Completed Date: 2021.05.02
确认人 Verified By: 吴, 烜(PID-000235)	确认日期 Verified On: 2021.05.06

行动项详细描述 Action Description:  
根据供应商建议, 确认滤芯外观干净后进行第4次完整性检测。

## 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#: 14280

责任人 Assigned To: 王, 金祥(PID-000083)	部门 Department: M1b DS1
截止日期 Date Due: 2021.06.30	

行动项详细描述 Action Description:  
升级《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》( SOP200742 ) :  
( 1 ) 修改“附录一: 使用后的过滤器、膜包完整性测试决策树”内容( 见附件14 ) ;  
( 2 ) 增加以下内容: 拆卸气体滤器要保持手套洁净, 如果手套喷洒75%酒精要等到干燥后再触碰滤器进行测试。

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13565

Deviation No.:D-2021-0185

Record Status: Closed-Done

备注：其中（1）执行按“修改后的附件14”进行（详见PR#15625）。

## 附件 File Attachments

## 关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
7513	Permanent Change Control	MST M1b信迪利单抗注射液原液生产新增Tris-HCl和氢氧化钠 add new Tris-HCl and NaOH to Sintilimab Injection drug substance manufacture in M1b	Pending Post-Actions Comp
11510	Permanent Change Control	MFG 信迪利单抗注射液原液新增纸板囊式过滤器用于澄清和吸附深层过滤 MFG Introduce new filter to Sintilimab DS clarification and ADF	Pending Post-Actions Comp

## 相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
13875	Deviation Action Items	空气滤芯进行第4次检测 The air filter was tested for the fourth time	Closed-Done
14278	CAPA	偏差D-2021-0185 发起的CAPA CAPA from Deviation D-2021-0185	Pending Actions Completion

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13565  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0185

## Initial Approval

### QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	吴, 烜	Area QA Initial Reviewed On:	2021.04.19 16:42
Classify Completed By:	李, 四弟	Classify Completed On:	2021.04.20 18:04

### Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.04.20 19:05
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:	2021.04.20 18:57

### Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.04.20 19:37
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:	2021.05.13 16:51
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

### Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	邓, 陈琪	QA Representative Reviewed On:	2021.05.13 17:12
Investigator 1 Reviewed By:	刘, 浩	Investigator 1 Reviewed On:	2021.05.13 17:10
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:	2021.05.13 17:36
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:	管, 国兴	Quality Approver 1 Final Approved On:	2021.05.13 18:00
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	



偏差报告

Deviation Report

PR#:13565Deviation No.:D-2021-0185

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:	2021.05.13 18:10
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.05.13 18:28