

PR#: 4588

Deviation No.:D-2020-0235

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 方, 银川(PID-000082)

发起日期 Date Opened: 2020.08.17

简短描述 Short Description:

M1b DS1 DS2007001批次AC2收集液混合器螺栓未悬空 The collecting liquid mixer bolt was not suspended during AC2 of DS2007001

到期日期 Date Due: 2020.09.18

关闭日期 Date Closed: 2020.08.27

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 汤法明20001032

发现日期 Discovery On: 2020.08.15

汇报人 Report By: 汪豪05030045

汇报日期 Report On: 2020.08.15

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2020.08.15 12:10在除病毒前纯化房间(26C15)进行DS2007001批次信迪利单抗注射液原液的亲和层析Cycle2收集结束后记录混合器重量步骤时,现场人员(20001032)发现亲和层析Cycle2收集液的混合器(500L)(MFG-M1b2-035)重量为124.4kg,与IBI308 AC process 02图谱中run log的亲和层析收集液体积145.81kg有较大误差。经现场人员(20001032)检查发现,Mixer称重模块其中一个支撑脚螺丝没有完全悬空,导致混合器(500L)(MFG-M1b2-035)称重数据与实际不符;且与《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100322)1.3.15中规定的配液袋安装时需检查称重模块上支撑螺栓全部悬空不符,故发起偏差。

备注:偏差发生并报告于2020.08.15周六,故于2020.08.17上班后第一个工作日开启偏差流程。

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:

08/17/2020 10:01 AM (GMT+8:00) added by 银川 方 (PID-000082):

1.将未悬空的螺栓进行悬空。生产部 2020.08.15

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件1.将未悬空的螺栓悬空.jpg

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:

员工(20001032)在发现混合器(500L)(MFG-M1b2-035)其中一个螺栓未完全悬空后,在亲和层析Cycle2收集液pH回调前,为了防止螺栓未悬空而导致pH回调步骤计算调节pH溶液的加入量不准确,故在pH回调前将该螺栓完全悬空。完全悬空前重量为124.4kg(批记录中记录),完全悬空后重量为119.2kg(此数据已在批记录中备注)。之后根据BPR100322《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》1.3.18(13)的要求,样品收集完成后混合器重量参照119.2kg进行计算,混合器加入IBI308 2mol/L Tris base后重量为129.2kg(批记录中需记录),回调溶液使用量为129.2kg-119.2kg=10.0kg(该计算过程在批记录中有)。亲和层析Cycle2收集液转移前T0302罐重154.95kg(批记录中无需此数据),转移后T0302收集液重量为309.80kg(批记录中无需此数据),故亲和层析Cycle2收集液重量为309.8kg-154.95kg-10.0kg=144.85kg,与IBI308AC Process的run log中收集液体积145.81kg基本一致。亲和层析Cycle2收集液pH回调只以多参数仪pH模块显示的读数为参考,不以混合器重量为参考,回调后的亲和层析Cycle2收集液pH为5.97,符合工艺规程中要求的pH范围:5.9-6.1,故风险较小,对产品质量无影响。且cycle2收集液的重量批记录中只用于计算pH回调时溶液的用量,而通过松开螺栓后的重量进行计算pH回调时溶液的用量也是准确的,之后亲和层析cycle2、cycle3收集液会转移至T0302罐中与亲和层析cycle1收集液混合后再记录3个cycle收集液在T0302罐中的总重,此数据不会对后续生产造成影响。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4588

Deviation No.:D-2020-0235

Record Status: Closed-Done

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:

回调后的亲和层析Cycle2收集液pH符合工艺规程中要求, 故风险较小, 对产品质量无影响。且cycle2收集液的重量批记录中只用于计算pH回调时溶液的用量, 而通过松开螺栓后的重量进行计算pH回调时溶液的用量也是准确的, 之后3个cycle收集液混合后会记录3个cycle收集液在T0302罐中的总重, cycle2的收集液重量不会对后续生产造成影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月内有类似缺陷发生 (搜索关键词: 混合器、螺丝、未完全松开)

D-2020-0197 (PR#3715) : 2020.07.02 09:40AM在21D60缓冲液配制间进行IBI308 亲和平衡液 (DS2005003-G004-01) 的配制时, 生产部M1a DS 员工 (05030051) 在投料结束后观察1000L一次性混合器 (MFG-M1-035) 时发现有一个顶举螺丝未松开, 与《XDM-T系列一次性混合器使用及清洁操作规程》 (SOP200769) 6.1.1.3中的 “确认设备称重的四个压力传感器旁的顶举螺丝处于松开状态” 不符, 故发起偏差。

该偏差发生于M1a DS区域, 本次偏差发生于M1b DS区域, 未发生于同一区域, 本偏差后续会对重复发生原因做进一步分析。

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

08/18/2020 01:49 PM (GMT+8:00) added by 禎 吴 (PID-000094):

cycle2收集液pH回调后在工艺范围内, 风险较小, 对产品质量无影响。cycle2收集液的重量批记录中只用于计算pH回调时溶液的用量, 该重量不会对后续生产造成影响。虽然过去12个月内有类似缺陷发生, 但是未发生于同一区域。综上, 定义为次要偏差。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 方, 银川

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:

本次调查从人员、方法、设备进行分析 (本偏差不涉及环境、物料)。

人员:

人员资质: 纯化员工 (05030045和20000387) 操作前已完成SOP200582《M1b车间一次性混合器使用和清洁操作规程》的培训 (见附件1-1, 附件1-2), 并经过TP00349《M1b车间纯化技能考核方案》, 获得M1b纯化上岗证 (见附件附件2-1, 附件2-2), 人员资质无异常。

人员操作: 员工 (05030045和20000387) 在除病毒前纯化间 (26C15) 执行 BPR100322《信迪利单抗注射液M1b3000L原液纯化批生产记录》 (DS2007001) “1.3.15亲和层析Cycle2的500L配液袋安装” 步骤时, 批记录中要求配液袋安装人员需要确认支撑螺栓全部悬空, 操作人员 (05030045) 在执行此步骤时只悬空其中3颗螺栓, 第4颗螺栓只旋开了下方螺丝, 上方螺丝没有完全悬空 (见附件3)。操作人员本身是知道螺栓的上下2个螺丝都需要全部旋开, 但是在操作时遗漏了上方一颗螺丝没有旋开, 导致第四个螺栓没有完全悬空。复核人员 (20000387) 复核时, 只复核了混合器一侧的2个螺栓后, 另外一侧螺栓只是在远处观察了下, 未到螺栓所在位置进行复核, 没有复核出来, 导致在亲和层析Cycle2收集结束后混合器 (500L) (MFG-M1b2-035) 显示的称重数据与实际重量不符。故操作人员未按照批记录中要求确认支撑螺栓全部悬空, 复核人员也未按照批记录的要求对混合器支撑螺栓是否全部悬空进行有效的复核, 是本次偏差发生的原因。

小结: 操作人员未按照BPR100322《信迪利单抗注射液M1b3000L原液纯化批生产记录》中要求确认混合器的支撑螺栓全部悬空, 复核人员也未按照批记录的要求对混合器的支撑螺栓是否全部悬空进行有效的复核, 是本次偏差发生的原因。

方法:

(1) BPR100322《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》中 “1.3.15亲和层析Cycle2的500L配液袋安装” 步骤, 指令栏中明确写有 “ (5) 500 L混合器称重单元支撑螺栓已全部悬空” ; 操作栏中也明确要求确认 “支撑螺栓全部悬空” (见附件4), 批记录

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4588

Deviation No.:D-2020-0235

Record Status: Closed-Done

中描述清晰，可以指导人员进行操作.SOP200582《M1b车间一次性混合器使用和清洁操作规程》中对支撑螺栓悬空有明确的要求（见附件5），且描述清晰，可以指导人员进行操作。

小结：BPR100322《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》和SOP200582《M1b车间一次性混合器使用和清洁操作规程》中对支撑螺栓悬空有明确的要求，且描述清晰，可以指导人员进行操作。

本偏差中涉及的设备是混合器（500L）（MFG-M1b2-035），该设备在生产信迪利单抗注射液M1b3000L原液 DS2007001批次使用前经过检查，称重模块计量有效期为2021.03.26（见附件6），验证有效期为2021.01.13（见附件6），通过辅助记录追溯设备清洁有效期为：2020.08.20（见附件7）。使用时均在有效期内。并且该设备在使用结束后，用砝码检查，称重模块无异常。本偏差发生是称重模块螺栓没有全部悬空导致，混合器（500L）（MFG-M1b2-035）称重模块本身无异常。

小结：设备不是本偏差发生的原因。

调查附件 Investigation Attachments:

附件2-2.pdf

附件2-1.pdf

附件1-1.PNG

附件7.jpg

附件6.jpg

附件5.png

附件1-2.png

附件4.png

附件3.png

根本原因分析 Root Cause Analysis:

此次偏差发生的原因：操作人员未按照BPR100322《信迪利单抗注射液M1b3000L原液纯化批生产记录》中要求确认混合器的支撑螺栓全部悬空，复核人员也未按照批记录的要求对混合器的支撑螺栓是否全部悬空进行有效的复核。

针对以上原因制定CAPA：对所有M1b纯化人员进行SOP200582《M1b 车间一次性混合器使用和清洁操作规程》重新培训，强调在混合器重量清零前，设备称重的四个压力传感器旁的顶举螺丝需要确认处于松开状态的重要性。

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

原因描述 Cause Description:

操作人员未按照BPR100322《信迪利单抗注射液M1b3000L原液纯化批生产记录》中要求确认混合器的支撑螺栓全部悬空，复核人员也未按照批记录的要求对混合器的支撑螺栓是否全部悬空进行有效的复核。

原因分类 Cause Category

Human

原因子分类 Cause Sub-Category

Personal

原因归属部门 Cause Department

M1b DS1

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4588

Deviation No.:D-2020-0235

Record Status: Closed-Done

缺陷描述 Defect Description:

2020.08.15 12:10在除病毒前纯化房间 (26C15) 进行DS2007001批次信迪利单抗注射液原液的亲和层析Cycle2收集结束后记录混合器重量步骤时, 现场人员 (20001032) 检查发现, Mixer称重模块其中一个支撑脚螺丝没有完全悬空, 导致混合器 (500L) (MFG-M1b2-035) 称重数据与实际不符; 且与《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100322) 1.3.15中规定的配液袋安装时需检查称重模块上支撑螺栓全部悬空不符, 故发起偏差。

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:

2020.08.15 12:10在除病毒前纯化房间 (26C15) 进行DS2007001批次信迪利单抗注射液原液的亲和层析Cycle2收集结束后记录混合器重量步骤时, 现场人员 (20001032) 检查发现, Mixer称重模块其中一个支撑脚螺丝没有完全悬空, 导致混合器 (500L) (MFG-M1b2-035) 称重数据与实际不符; 且与《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100322) 1.3.15中规定的配液袋安装时需检查称重模块上支撑螺栓全部悬空不符, 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
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个月内有类似缺陷发生 (搜索关键词: 混合器、螺丝、未完全松开)

D-2020-0197 (PR#3715) : 2020.07.02 09:40AM在21D60缓冲液配制间进行IBI308 亲和平衡液 (DS2005003-G004-01) 的配制时, 生产部M1a DS 员工 (05030051) 在投料结束后观察1000L一次性混合器 (MFG-M1-035) 时发现有一个顶举螺丝未松开, 与《XDM-T系列一次性混合器使用及清洁操作规程》(SOP200769) 6.1.1.3中的“确认设备称重的四个压力传感器旁的顶举螺丝处于松开状态”不符, 故发起偏差。

D-2020-0197的根本原因是操作人和复核人的错误判断, 与本偏差根本原因一致。D-2020-0197发生后, 仅对M1a纯化区域人员进行了偏差案例分享及培训, 强调检查顶举螺丝的注意事项, 未扩展对M1b人员进行培训, 故发生了本次偏差。但D-2020-0197发生于M1a DS区域, 本次偏差发生于M1b DS区域, 未发生于同一区域, 根据《偏差管理规程》(SMP00090) 对重复偏差的定义, 本次偏差不是重复偏差。

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:

亲和层析Cycle2收集液pH回调只以多参数仪pH模块显示的读数为参考, 不以混合器重量为参考, 回调后的亲和层析Cycle2收集液pH为5.97, 符合工艺规程中要求的pH范围: 5.9-6.1, 故风险较小, 对产品质量无影响。

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#: 4588

Deviation No.:D-2020-0235

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:

对生产过程的影响:

员工(20001032)在发现混合器(500L)(MFG-M1b2-035)其中一个螺栓未完全悬空后,在亲和层析Cycle2收集液pH回调前,为了防止螺栓未悬空而导致pH回调步骤计算调节pH溶液的加入量不准确,故在pH回调前将该螺栓完全悬空。完全悬空前重量为124.4kg(批记录中需记录),完全悬空后重量为119.2kg(此数据已在批记录中备注)。之后根据BPR100322《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》1.3.18(13)的要求,样品收集完成后混合器重量参照119.2kg进行计算,混合器加入IBI308 2mol/L Tris base 后重量为129.2kg(批记录中需记录),回调溶液使用量为 $129.2\text{kg}-119.2\text{kg}=10.0\text{kg}$ (该计算过程在批记录中有)。亲和层析Cycle2收集液转移前T0302罐重154.95kg(批记录中无需此数据),转移后T0302收集液重量为309.80kg(批记录中无需此数据),故亲和层析Cycle2收集液重量为 $309.8\text{kg}-154.95\text{kg}-10.0\text{kg}=144.85\text{kg}$,与IBI308AC Process的run log中收集液体积145.81kg基本一致。且cycle2收集液的重量批记录中只用于计算pH回调时溶液的用量,而通过松开螺栓后的重量进行计算pH回调时溶液的用量也是准确的,之后亲和层析cycle2、cycle3收集液会转移至T0302罐中与亲和层析cycle1收集液混合后再记录3个cycle收集液在T0302罐中的总重,此数据不会对后续生产造成影响。

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:

亲和层析Cycle2收集液pH回调只以多参数仪pH模块显示的读数为参考,不以混合器重量为参考,回调后的亲和层析Cycle2收集液pH为5.97,符合工艺规程中要求的pH范围:5.9-6.1,故风险较小,对产品质量无影响。

本偏差对DS2007001批次信迪利单抗注射液M1b 3000L原液的放行没有影响。

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

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS30-308	DS2007001	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:
-------------------------	---------------	--------------

偏差报告
Deviation ReportPR#: 4588
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0235

受影响的设备信息 Impacted Equipment Information

设备名称 Equipment Name: 混合器 (500L)

设备代码 Equipment Code MFG-M1b2-035

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#: 4767

责任人 Assigned To: 方, 银川(PID-000082)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.09.04

行动项详细描述 Action Description:

对所有M1b纯化人员进行SOP200582《M1b 车间一次性混合器使用和清洁操作规程》重新培训，强调在混合器重量清零前，设备称重的四个压力传感器旁的顶举螺丝需要确认处于松开状态的重要性。

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
3715	Deviation	M1a DS 1000L一次性混合器顶举螺丝未全部松开 M1a DS 1000L disposable mixer top lift screw not all released	Closed-Done

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#: 4588

Deviation No.:D-2020-0235

Record Status: Closed-Done

4766 CAPA

偏差 D-2020-0235发起的CAPA CAPA from
deviation D-2020-0235

Closed-Done

偏差报告

Deviation Report

PR#: 4588

Deviation No.:D-2020-0235

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	赵, 琰	Area QA Initial Reviewed On:	2020.08.17 11:50
Classify Completed By:	吴, 祯	Classify Completed On:	2020.08.18 13:55

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.08.18 18:35
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:	代, 圆圆	Area QA Leader Reviewed On:	2020.08.18 15:38

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	周, 峥	Quality Approver 1 Approved On:	2020.08.18 18:55
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:	吴, 祯	QA Final Reviewed On:	2020.08.27 10:12
-----------------------	------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	赵, 琰	QA Representative Reviewed On:	2020.08.27 10:22
Investigator 1 Reviewed By:	吴, 烜	Investigator 1 Reviewed On:	2020.08.27 10:33
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:	2020.08.27 16:09
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:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Final Approved On:	2020.08.27 16:42
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4588

Deviation No.:D-2020-0235

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	吴, 祯	Disposition Proposed On:	2020.08.27 17:09
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.08.27 17:49