

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12696

Deviation No.:D-2021-0128

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 章, 磊(PID-000273)

发起日期 Date Opened: 2021.03.25

简短描述 Short Description:

M1b DS1 T0305罐顶部空气滤芯第三次完整性检测未通过The third integrity test of the top air filter element of T0305 tank failed

到期日期 Date Due: 2021.06.07

关闭日期 Date Closed: 2021.06.07

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 周佳源200000387

发现日期 Discovery On: 2021.03.23

汇报人 Report By: 周佳源200000387

汇报日期 Report On: 2021.03.24

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2021.03.23 23:44纯化人员 (200000387 , 200003037) 在M1b除病毒前纯化房间 (26C15) 使用完整性检测仪 (MFG-M1b2-131) 对T0305罐 (MFG-M1b2-072) 顶部空气滤芯进行了4次完整性检测, 第1次结果为Test failed (附件1)、第2次和第3次结果为Test cancelled (附件2)、第4次结果为Test passed (见附件3)。根据《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-06) 附录一要求 “第三次完整性测试未通过, 开启偏差调查”, 故发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

附件1 第一次测试结果.docx

附件2 第二次、第三次测试结果.docx

是否及时上报? Reporting in Time?: Yes

未及时上报的理由 Reason for not in Time:

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

03/25/2021 01:02 AM (GMT+8:00) added by 磊 章 (PID-000273):

进行第四次完整性检测 生产部 2021.03.24

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件3 第四次测试结果.docx

厂房设施名称 Facility Name:

产品所属阶段 Product Phase:

M1b

N/A

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

根据《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-06) 6.3.2 “重新进行完整性检测结果若通过, 则可认为该过滤器或膜包的完整性合格。” 表明滤器完整性是合格的, 对T0305罐 (MFG-M1b2-72) 使用期间存放的产品无影响。

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

本次偏差发生在非生产阶段, 且本次偏差涉及的滤芯为使用后的滤芯, 故对生产无影响。

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

需要对空气滤芯使用后完整性检测3次未通过的原因及执行了流程以外的第4次测试的影响进行后续调查。

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#: 12696

Deviation No.:D-2021-0128

Record Status: Closed-Done

偏差严重性 Deviation Severity:

1.根据《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-06) 6.3.2 “重新进行完整性检测结果若通过,则可认为该过滤器或膜包的完整性合格。”表明滤器完整性是合格的,对T0305罐(MFG-M1b2-72)使用期间存放的产品无影响。2.本次偏差发生在非生产阶段,且本次偏差涉及的滤芯为使用后的滤芯,故对生产无影响。3.需要对空气滤芯使用后完成性检测3次未通过的原因及执行了流程以外的第4次测试的影响进行后续调查。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月发生过类似缺陷(搜索关键词:空气滤芯,完整性检测)

D-20-117:2020.05.09 生产运营员工(工号:20001381、20001249)在缓冲液配制间(35C09)进行IBI301 50倍聚山梨酯80母液(S124)滤器完整性测试时,三次测试未通过。按照《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-02)附录一要求“第三次完整性测试未通过,开启偏差调查”,故发起偏差。

D-2020-0336:2020.11.05生产人员(05030045、05030032)在26C22原液分装间进行IBI308 DS2009005批次《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100322) 9.2.5过滤器完整性检测时,在16:40进行了一次滤器完整性检测,生产人员(20000392、20002301)在17:38、19:27连续进行了两次滤器完整性检测,三次完整性检测均未通过,按照《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742)的附录一要求,当第三次完整性测试未通过时需开启偏差调查,故发起偏差调查。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

03/25/2021 02:49 PM (GMT+8:00) added by 怡菁 王 (PID-000230):

该偏差的发生对产品无影响,但过去12个月发生过类似缺陷,故定义为主要偏差。

03/25/2021 02:13 PM (GMT+8:00) added by 怡菁 王 (PID-000230):

该偏差的发生对产品无影响,且过去12个月未发生类似缺陷,故定义为次要偏差。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 王, 成祥

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:

原因调查:本次偏差从人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查

人员:

人员资质:纯化员工(20000163、20002548、20000387,20003037)均已完成纯化岗位的相关培训,均取得了纯化工序的上岗资质(见附件4纯化操作人员上岗证),均已完成《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742)培训。

人员操作:

第一次测试:纯化员工(20000163、20002548)在进行T0305罐空气滤芯(规格:10inch)使用后的完整性测试时,第一次完整性测试结果显示Test failed。按照《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742)进行测试未通过的原因检查,判断可能是滤壳卡箍未拧紧导致的,检查后将T0305罐滤芯重新安装至10inch滤壳中,交接给纯化员工(20000387、20003037)。此时CIP0503站的5inch空气滤芯测试未完成,故未将检查后的T0305罐滤芯连接至完整性测试仪上。在对测试失败的滤芯进行原因排查期间,纯化员工(20000163、20002548)对CIP站(CIP0503)使用后空气滤芯(规格:5inch)进行了完整性检测,CIP站(CIP0503)空气滤芯完整性检测通过(测试结果见附件5)。

第二次测试:第二次测试开始前,人员进行了交接班,此时5inch滤芯及滤壳没有和完整性测试仪断开连接。第二班组人员(20000387、20003037)在未检查T0305罐滤芯(10inch)连接的情况下,只确认了测试程序,便启动检测程序。测试过程中纯化员工(20000163、20002548)发现实际被测滤芯不是T0305罐使用后滤芯(10inch),而是CIP0503站使用后空气滤芯(5inch),因此将滤器连接拆除,此时已处于测试前的稳压阶段,拆除连接导致测试过程中漏气,同时测试结果显示Test cancelled。与SOP200742“6.5.4测试前应检查设备是否运行正常,供气是否正常,管路连接是否紧密”的要求不符。

第三次测试:由于第二次测试未通过的原因为滤芯连接错误,故现场人员认为第二次测试并不属于对T0305罐滤芯使用后的测试。第二班组人员(20000387、20003037)以为第一次测试失败后已完成了对滤芯的处理工作,故只确认了连接正确、测试程序正确后便对T0305罐使用后滤芯(10inch)直接进行了第三次完整性测试,测试结果显示Test cancelled。

第四次测试:操作人员在第三次测试未通过并查阅SOP后发现,决策树(附件6)中对于滤芯冲洗的操作不适用于空气滤芯,在未进行上报的情况下,重新安装了滤芯,更换了测试用的注射水,进行了第四次完整性测试,测试通过。

小结:

1. 第二次完整性测试前,错误地将(CIP0503)使用后空气滤芯连接至完整性测试仪进行测试,且未按照SOP要求“在测试前确认安装

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12696

Deviation No.:D-2021-0128

Record Status: Closed-Done

正确、测试程序正确”是本次偏差发生的直接原因。

2. 现场存在两个不同的滤芯没有进行标记管理，造成了T0305罐使用后空气滤芯和CIP0503站使用后空气滤芯的混淆，是本次偏差调查中识别的缺陷。

3. 操作人员在第二次失败后没有按照SOP进行滤芯的冲洗就进行了第三次完整性测试，本次偏差调查中识别出的缺陷。

方法：

1、《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）中对于检测方法为水浸入法的过滤器描述如下：

1）《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规定，将滤壳与上游连通的水源阀和排污阀以及排气口关闭，过滤器下游连通大气。向进口端内注入纯化水或者冷用点注射用水，使过滤器上游充满水。将Sartocheck®4 plus完整性检测仪的“OUT”口连接件，连接至过滤器上。如上图（附件8）所示，测试前，复核人应复核测试接口已安装到位，测试系统下游处于连通大气的状态。以防止出现测试结果异常的情况。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）中“常用滤芯测试程序输入信息”或“常用滤器测试程序输入信息”的内容，确认对应过滤器的完整性测试方法后，点击运行对应测试方法，进行完整性检测。

2）《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）中附录一：使用后的过滤器、膜包完整性测试决策树见（附件6）

方法分析：

回顾第二次和第三次测试取消的原因：

第二次：测试取消是在建压阶段（pressure buildup），原因是测试人员在测试过程中发现实际被测滤芯不是T0305罐使用后滤芯，将连接拆除，此时已处于测试前的稳压阶段，拆除连接导致测试过程中漏气，达不到设定压力，导致程序Test cancelled。

第三次：测试取消是在水侵入测试阶段（water intrusion test），完整性测试仪判断水侵入严重（the water intrusion was too high）导致测试取消。完整性测试仪判断的原因可能是：1、没有过滤器连接（No filter connected）2、滤壳中没有滤芯（No filter cartridge in filter housing），结合现场的实际情况，第三次完整性测试失败的原因可能是滤芯没有安装好，导致水侵入严重，程序Test cancelled。本次偏差涉及的滤芯为空气滤芯。而在《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）中附录一：使用后的过滤器、膜包完整性测试决策树中，冲洗滤芯的操作适用于液体滤芯而不适用于空气滤芯。

小结：

1. 《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）中6.3.1描述：若因管路、夹具等安装导致漏气、液体过滤器或膜包未充分润湿、过滤器或膜包残留溶液未冲洗完全等原因导致完整性检测失败（属于无效测试），按照“附录一：使用后的过滤器、膜包完整性测试决策树”处理。此段描述对于因管路、夹具等安装导致漏气、液体过滤器或膜包未充分润湿、过滤器或膜包残留溶液未冲洗完全等原因导致完整性检测失败，未明确判定为一次测试。

2. 在文件《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）的附录一：使用后的过滤器、膜包完整性测试决策树中，对过滤器及膜包的冲洗只适用于液体过滤器，对于空气过滤器的测试决策树缺失。文件流程缺失是本次偏差调查中识别的缺陷。

设备：

本次偏差涉及的设备状态信息如下：

设备名称：完整性测试仪 设备编码：MFG-M1b2-131 计量有效期至：2021.04.19 验证有效期至：在确认项目通过PM和计量共同项目进行完成 PM有效期至：2021.08.20 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。

物料：

本次偏差与物料无关

小结：物料不是导致该偏差发生的原因

环境：

本次偏差与环境无关。

小结：环境不是导致该偏差发生的原因

调查附件 Investigation Attachments:

附件5 CIP0503测试结果结果.docx

附件4 (20000163、20002548、20000387, 20003037) 上岗证.pdf

附件6 使用后的过滤器、膜包完整性测试决策树.docx

附件8：滤器连接示意图.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

经过分析，本偏差发生的原因：

1. 第二次完整性测试前，错误地将（CIP0503）使用后空气滤芯连接至完整性测试仪进行测试，且未按照SOP要求“在测试前确认安装正确、测试程序正确”是本次偏差发生的直接原因。

2. 现场存在两个不同的滤芯没有进行标记管理，造成了T0305罐使用后空气滤芯和CIP0503站使用后空气滤芯的混淆，是本次偏差发生

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12696

Deviation No.:D-2021-0128

Record Status: Closed-Done

的间接原因。

3. 操作人员在第二次失败后没有按照SOP进行滤芯的冲洗就进行了第三次完整性测试，本次偏差调查中识别出的缺陷。

4. 《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）6.3.1的描述中，未明确判定是否为一次测试；使用后的过滤器、膜包完整性测试决策树中，对于空气过滤器的测试失败处理，在决策树中缺失。故文件流程缺失是本次偏差的根本原因。

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

原因描述 Cause Description:

《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）6.3.1的描述中，未明确判定是否为一次测试；使用后的过滤器、膜包完整性测试决策树中，对于空气过滤器的测试失败处理，在决策树中缺失。故文件流程缺失是本次偏差的根本原因。

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:

纯化人员使用完整性检测仪（MFG-M1b2-131）对T0305罐（MFG-M1b2-072）顶部空气滤芯进行了4次完整性检测，第1次结果为Test failed、第2次和第3次结果为Test cancelled、第4次结果为Test passed。根据《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742-06）附录一要求“第三次完整性测试未通过，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个月未发生类似缺陷，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:

本次偏差涉及的T0305罐使用后滤芯（10inch）实际测试次数为3次，且完整性测试通过，根据《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）中对于使用后的过滤器和膜包重新检测的描述，重新进行完整性检测结果若通过，则可认为该过滤器或膜包的完整性合格。故本次偏差涉及的T0305罐使用后滤芯完整性是合格的，故对于产品质量无影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

本次偏差涉及的T0305罐使用后滤芯（10inch），且已更换新滤芯故对其他批次没有影响

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12696

Deviation No.:D-2021-0128

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 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:

产品名称 Product Name:

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

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

PR#:

责任人 Assigned To: 部门 Department:

偏差报告
Deviation Report

PR#: 12696

Deviation No.:D-2021-0128

Record Status: Closed-Done

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#: 14372
责任人 Assigned To: 王, 成祥(PID-000362) 部门 Department: M1b DS1
截止日期 Date Due: 2021.06.21
行动项详细描述 Action Description:
1. 明确因管路、夹具等安装导致漏气、液体过滤器或膜包未充分润湿、过滤器或膜包残留溶液未冲洗完全等原因导致完整性检测失败的完整性测试, 属于一次测试
2. 新增对于现场多个滤芯进行标识区分, 要求将每个滤器使用单独的自封袋暂存, 并做好标识, 标明物料名称、使用位置及测试状态。
3. 修改决策树, 新建完整性测试未通过的情况下, 对于空气滤器的处理方式, 使其同时适用于空气滤芯和液体滤芯的完整性测试。

PR#: 14373
责任人 Assigned To: 王, 成祥(PID-000362) 部门 Department: M1b DS1
截止日期 Date Due: 2021.06.21
行动项详细描述 Action Description:
对于本次偏差对纯化人员进行培训, 强调按照SOP执行, 强调若发现文件与执行过程中的异常需即时上报

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#:	12696		Deviation No.:D-2021-0128
Record Status:	Closed-Done		
13827	Interim Investigation Report	D-2021-0128的第一次阶段性报告The first periodic report of D-2021-0128	Closed-Done
14371	CAPA	MFG D-2021-0128发起的CAPA CAPA initiated by Deviation D-2021-0128	Pending Actions Completion

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12696
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0128

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	吴, 烜	Area QA Initial Reviewed On:	2021.03.25 09:29
Classify Completed By:	王, 怡菁	Classify Completed On:	2021.03.25 16:40

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.03.25 18:14
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:	2021.03.25 16:47

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.03.25 19:00
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:	2021.06.07 20:44
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	吴, 烜	QA Representative Reviewed On:	2021.06.07 21:01
Investigator 1 Reviewed By:	刘, 浩	Investigator 1 Reviewed On:	2021.06.07 21:05
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:	康, 云	Department Leader 1 Final Approved On:	2021.06.07 21:48
Department Leader 2 Final Approved By:	邓, 献存	Department Leader 2 Final Approved On:	2021.06.07 21:21
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:	2021.06.07 22:02
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12696

Deviation No.:D-2021-0128

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: