

PR#: 12249

Deviation No.:D-2021-0100

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: 2021.03.11

简短描述 Short Description:

M1b DS1 亲和Cycle2跳过上样后平衡步骤 M1b DS1 AC Cycle2 skip post loading equilibration

到期日期 Date Due: 2021.04.15

关闭日期 Date Closed: 2021.04.16

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 王金祥05040068

发现日期 Discovery On: 2021.03.10

汇报人 Report By: 王金祥05040068

汇报日期 Report On: 2021.03.10

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2021.03.10 19:11纯化操作人员(20003226)在执行信迪利单抗注射液亲和Cycle2(DS2101010)上样结束后注意到AKTA系统阀门切换的声音往常不一致,于是向纯化人员(05040068)反馈,经纯化人员(05040068)排查由于系统在极短的时间内被触发了2次“Next breakpoint”,导致程序上样结束后跳过上样后平衡直接跳至下一步骤的亲和冲洗(系统短时间内切换了2次阀门),因程序执行与工艺设定不符,故发起偏差。

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:
NA

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

03/11/2021 05:28 PM (GMT+8:00) added by 金祥 王 (PID-000083):

1、立即Pause亲和Cycle2运行的程序(IBI308AC Process)。--MFG/2021.03.10

2、召会讨论并商定策略并进行手动干预:

当运行体积至1228.36L时,插入命令inlet A2、column Bypass, 点击Hold按钮;

当运行体积至1261.85L时,切换命令column downflow;

当运行体积至1654.92L。插入命令inlet A4、column Bypass;

当运行体积至1691.85L时,切换命令column downflow;.

当运行体积至1735.94L时,点击continue程序正常运行;

--MFG/2021.03.10

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件1及时措施.docx

厂房设施名称 Facility Name:

产品所属阶段 Product Phase:

M1b

Commercial

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

亲和层析程序上样后,应按照“step1亲和平衡 $\geq 3CV$, step2亲和冲洗 $\geq 3CV$, step3亲和洗脱”执行。但本偏差发生导致IBI308 DS2101010批次亲和层析Cycle2上样结束后按照“step1亲和平衡0.06L, step2亲和冲洗9.4L,采取即使措施后执行step3亲和平衡3.04CV, step4亲和冲洗3.26CV”,实际运行详见附件2。亲和层析平衡的用途是将未进柱的收获液顶进层析柱内捕获目标蛋白,其次将未结合的杂质顶出。亲和冲洗液的用途是去除部分结合较弱或者不结合的杂质;实际IBI308亲和层析工艺过程需使用亲和平衡液和亲和冲洗液进行纯化,后续进一步调查确定对产品质量的影响评估。

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

PR#: 12249

Deviation No.:D-2021-0100

Record Status: Closed-Done

采取即时措施后亲和cycle2后续程序正常运行，亲和Cycle3程序也正常运行，本偏差不影响本批次后续生产活动。

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

初步影响评估附件 Initial Impact Assessment Attachment:
附件2DS2101010AC2运行报告.pdf

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:
对产品质量SISPQ的影响：
该偏差违背产品工艺规程，需要进一步调查确定对产品质量的影响评估。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:
过去12个月该区域同类型偏差回顾（M1b DS、亲和Cycle2跳过上样后平衡步骤、信迪利）
该区域未发现同类型缺陷。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:
03/12/2021 04:20 PM (GMT+8:00) added by 育芳 刘 (PID-000093):
该偏差还需进一步调查确认根本原因，根据根本愿意考虑建立CAPA措施。
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: 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：
此次偏差与环境 and 物料无关，从人员、流程、设备几个方面进行分析。

一、人员：

1、人员培训与资质：

纯化人员（20003226）于2021.03.06已经完成了《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322-14）（见附件3）培训；于2021.01.01.19已经完成《M1b层析系统的使用与清洁操作规程》（SOP200544-10）（见附件4）培训；于2020.11.08已经获取《M1b车间层析现场操作考核》的技能（见附件5）。

2、人员操作：

2021.03.10纯化人员（20003226）根据《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322-14，批号：DS2101010）“1.3.17亲和层析Cycle2”第（11）步的指令：“当屏幕提示，“press next breakpoint when loading volume is achieved”，接近计划上样量时，点击“confirm”，在命令框中手动插入“Next breakpoint”命令，达到计划上样量时点击“execute”。记录上样结束时间。”

纯化操作人员（20003226）于运行体积为1141.22L时点击“confirm”对“press next breakpoint when loading volume is achieved”信息进行了确认；于2021.03.10 19:11运行上样体积至1188.10L时对“next breakpoint”命令点击“execute”，程序从上样Block跳至上样后平衡Block；运行上样体积至1188.16L时由于操作人员误点击，再次执行了一次“next breakpoint”命令，程序由上样后平衡Block跳至冲洗Block。

小结：人员在很短的时间内误点击2次“next breakpoint”命令，导致跳过上样后平衡步骤，因此人员操作失误是导致该偏差发生的直接原因。

二、文件流程：

人员（20003226）根据《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322-14，批号：DS2101010）“1.3.17亲和层析Cycle2”第（11）步执行相关操作。上样流速为1156.1 L/h，运行间隔体积0.06L，推算可知两次“Next breakpoint”间隔0.18s时间（详见附件2），短时间内人员根据BPR100322的操作方式本身存在一定概率出错，历史批次生产中未出现过该问题。现行文件指导的操作缺少防差错措施，是导致该偏差发生的根本原因。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12249

Deviation No.:D-2021-0100

Record Status: Closed-Done

小结：现行文件指导的操作缺少防差错措施，是导致该偏差发生的根本原因。

三、设备：

本偏差涉及层析系统（MFG-M1b2-004）操作软件为Unicon软件系统，该软件运行性能稳定，便于人员操作，在实际行业内使用广泛，能够满足多个型号尺寸的设备，且在操作过程中系统未出现异常。IBI308 AC Process的方法能够满足工艺的需求，在IBI308 DS2101010 亲和层析程序自身设置和运行均无异常。

小结：工艺稳健且程序运行正常，本偏差与设备和工艺程序无关。

原因分析：

现行文件指导的操作缺少防差错措施，是导致该偏差发生的根本原因。

调查附件 Investigation Attachments:

附件5层析技能上岗证.docx

附件3人员批记录培训.docx

附件4层析系统SOP培训.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

一、原因分析：

现行文件指导的操作缺少防差错措施，是导致该偏差发生的根本原因。

二、针对根本原因制定CAPA措施如下：

1、升级《M1b层析系统使用与清洁操作规程》（SOP200544），针对样快结束时确认“Next Breakpoint”的切换情况，细化操作指导：

当屏幕提示，“press next breakpoint when loading volume is achieved”，接近计划上样量时，点击“confirm”；在命令框中手动“Insert”插入“next breakpoint”命令，立即将左侧的指令栏恢复到“other”这个指令类型上，然后达到计划上样量时点击“execute”。

2、升级《M1b车间层析现场操作考核表》（TP00350），增加“上样结束的手动操作”为关键操作，培训《M1b层析系统使用与清洁操作规程》（SOP200544）中。

3、完成《M1b层析系统使用与清洁操作规程》（SOP200544）升级后，对M1b纯化人员组织线下培训，强调新增上样结束手动操作。

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

原因描述 Cause Description:

现行文件指导的操作缺少防差错措施，是导致该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
Unclear description of
procedure/poor written

原因归属部门 Cause Department
M1b DS1

缺陷描述 Defect Description:

2021.03.10 19：11纯化操作人员（20003226）在执行信迪利单抗注射液亲和Cycle2（DS2101010）上样结束后注意到AKTA系统阀门切换的声音往常不一致，于是向纯化人员（05040068）反馈，经纯化人员（05040068）排查由于系统在极短的时间内被触发了2次“Next breakpoint”，导致程序上样结束后跳过上样后平衡直接跳至下一步骤的亲和冲洗（系统短时间内切换了2次阀门），因程序执行与工艺设定不符，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?: Yes

判定重复偏差的原因 Justification for Repeat Deviation:

回顾过去12月内发现M1a出现过类似偏差D-2020-0380且在拓展调查中识别出了“M1b在上样结束阶段，也是在程序运行的情况下手动点击“Execute”进行程序“Next Breakpoint”的切换，同样存在类似风险”。通过偏差调查确认根本原因为：偏差发生时文件缺少合理的操作流程指导在上样快结束时确认“Next Breakpoint”的切换情况是偏差发生的根本原因。与本偏差根本原因一致，判定为重复偏

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12249

Deviation No.:D-2021-0100

Record Status: Closed-Done

差。

重复偏差的原因描述 Reason of Repeat Deviation Description:

通过D-2020-0380发起的M1a相关CAPA：“在相关文件（《阳离子交换层析标准操作规程SOP100056》、《阴离子交换层析标准操作规程SOP100057》、《亲和层析标准操作规程SOP100054》、《疏水层析标准操作规程SOP100058》、《M1a 纯化生产过程中的复核要点SMP00027-R6》）增加程序切换时在Logbook中对“next breakpoint (manual)”进行确认的指导：“达到目标上样量时，点击pause暂停程序，然后点击Manual，在other选项选中Next Breakpoint，点击insert插入程序，核对Logbook中记录了Next Breakpoint (manual) 且只有一次。点击Continue继续程序。”，CAPA从生效截止目前为止未出现类似偏差。

但是通过D-2020-0380发起M1b相关CAPA-2021-0038：“升级《M1b层析系统使用与清洁操作规程》（SOP200544），增加核对插入next breakpoint指令之后核对log的描述，达到目标上样量时，执行Next Breakpoint，核对Run Log中已记录Next Breakpoint (manual) 且只有一次。”CAPA-2021-0038行动项（PR#9361）于2021.03.16完成。

结合实际操作回顾，本偏差于2021.03.10发现，偏差涉及的复核人员（05040068）在操作人员（20003226）误点击两次后核对了Next Breakpoint (manual) 的次数，确认执行了两次后暂停层析系统并上报偏差。因此CAPA-2021-0038中有利于日常操作时及时检查Next Breakpoint (manual) 实际执行次数，但无法防止Next Breakpoint (manual) 被误点击的情况发生，

综上：通过D-2020-0380发起的M1a相关CAPA有效；但是通过D-2020-0380发起M1b相关CAPA-2021-0038无效。

相关的重复偏差 Repeat Deviation Records

PR#	deviation#	简短描述 Short Description	Record Status
7148	Deviation	M1a DS DS2010003 CEX上样完成后程序执行异常 M1a DS DS2010003 CEX is abnormally executed after sample loading	Pending Correction Completion

最终影响/风险评估 Final Impact/Risk Assessment

对产品质量的影响 Impact on Product Quality:

亲和层析程序上样后，应按照“step1亲和平衡 $\geq 3CV$ ，step2亲和冲洗 $\geq 3CV$ ，step3亲和洗脱”执行。偏差发生导致IBI308 DS2101010批次亲和层析Cycle2上样结束后按照“step1亲和平衡0.06L，step2亲和冲洗9.4L，采取即时措施后执行step3亲和平衡3.04CV，step4亲和冲洗3.26CV”，亲和平衡体积和冲洗体积符合《信迪利单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00095）。同时将本偏差批次（DS2101010）的亲和收集液的杂质和纯度的检测结果与工艺验证批次结果进行对比，检测结果汇总（见附件6）；检测结果对比表明：本偏差批次（DS2101010）亲和收集液检测结果与工艺验证批次的杂质和纯度水平相当，且符合工艺验证预设的可接受标准。

根据《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液工艺验证报告》（VLPR00041）的“图2.原液PPQ批次下游工艺控制策略图”可知AC工序收率为工艺监控项。回顾IBI308商业化生产至本偏差关联批次DS2101010（共计16批）在亲和步骤的收率（见附件7）可知，AC步骤的收率数据表现一致，表明AC工艺表现批间一致，工艺控制稳健。

因此本偏差额外冲洗9.4L亲和冲洗液并未对亲和层析工艺表现和AC步骤收率产生明显影响，对产品质量影响较小。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

偏差发生后采取即时措施，IBI308 AC process程序后续运行正常，对本批次后续生产和后续批次生产均无影响。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

本次偏差中层析系统（MFG-M1b2-004）正常运行，本批次对设备无影响。

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

NA

对产品注册的影响 Impact on Product Registration:

NA

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

NA

对稳定性的影响 Impact on Stability:

NA

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:

偏差报告
Deviation ReportPR#: 12249
Record Status: Closed-Done
NA

Deviation No.:D-2021-0100

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:

对产品SISPQ的影响:

- 检测结果对比表明: 本偏差批次 (DS2101010) 亲和收集液检测结果与工艺验证批次的杂质和纯度水平相当, 且符合工艺验证预设的可接受标准。
 - 根据《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液工艺验证报告》(VLPR00041) 的“图2.原液PPQ批次下游工艺控制策略图”可知AC工序收率为工艺监控项。回顾IBI308商业化生产至本偏差关联批次DS2101010 (共计16批) 在亲和步骤的收率 (见附件7) 可知, AC步骤的收率数据表现一致, 表明AC工艺表现批间一致, 工艺控制稳健。
 - 因此本偏差额外冲洗9.4L亲和冲洗液并未对亲和层析工艺表现和AC步骤收率产生明显影响, 对产品质量影响较小。
- 综上, 该偏差不影响信迪利单抗注射液DS2101010原液的放行。

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	DS2101010	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

PR#:

责任人 Assigned To:

部门 Department:

截止日期 Date Due:

完成日期 Completed Date:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12249

Deviation No.:D-2021-0100

Record Status: Closed-Done

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#: 13327
责任人 Assigned To: 王, 金祥(PID-000083) 部门 Department: M1b DS1
截止日期 Date Due: 2021.05.31
行动项详细描述 Action Description:
升级《M1b层析系统使用与清洁操作规程》(SOP200544), 针对样快结束时确认“Next Breakpoint”的切换情况, 细化操作指导:
当屏幕提示, “press next breakpoint when loading volume is achieved”, 接近计划上样量时, 点击“confirm”; 在命令框中手动“Insert”插入“next breakpoint”命令, 立即将左侧的指令栏恢复到“other”这个指令类型上, 然后达到计划上样量时点击“execute”。

PR#: 13328
责任人 Assigned To: 王, 金祥(PID-000083) 部门 Department: M1b DS1
截止日期 Date Due: 2021.05.31
行动项详细描述 Action Description:
升级《M1b车间层析现场操作考核表》(TP00350), 增加“上样结束的手动操作”为关键操作, 培训《M1b层析系统使用与清洁操作规程》(SOP200544)中。

PR#: 13329
责任人 Assigned To: 王, 金祥(PID-000083) 部门 Department: M1b DS1
截止日期 Date Due: 2021.06.15
行动项详细描述 Action Description:
完成《M1b层析系统使用与清洁操作规程》(SOP200544)升级后, 对M1b纯化人员组织线下培训, 强调新增上样结束手动操作。

附件 File Attachments

附件6AC工序取样检测中间体质量和杂质去除水平结果.docx
附件7偏差关联批次亲和步骤的收率.docx

偏差报告

Deviation Report

PR#:12249Deviation No.:D-2021-0100

Record Status: Closed-Done

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
13326	CAPA	偏差D-2021-0100发起的CAPA CAPA from Deviation D-2021-0100	Pending Effectiveness Check

偏差报告

Deviation Report

PR#: 12249

Deviation No.:D-2021-0100

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	邓, 陈琪	Area QA Initial Reviewed On:	2021.03.11 17:46
Classify Completed By:	刘, 育芳	Classify Completed On:	2021.03.12 16:28

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.03.12 20:38
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:	吴, 烜	Area QA Leader Reviewed On:	2021.03.12 16:51

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.03.12 20:58
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:	2021.04.15 15:56
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	邓, 陈琪	QA Representative Reviewed On:	2021.04.15 16:03
Investigator 1 Reviewed By:	陈, 永涛	Investigator 1 Reviewed On:	2021.04.15 16:46
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:	2021.04.15 20:04
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:	2021.04.15 20:18
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告

Deviation Report

PR#:12249Deviation No.:D-2021-0100

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:	2021.04.16 09:47
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.04.16 13:18