

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 3078

Deviation No.:D-2020-0147

Record Status: Closed-Done

## 基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 刘, 浩(PID-000045)

发起日期 Date Opened: 2020.06.01

简短描述 Short Description:

M1b DS1 2M Tris Base一次性储液袋漏液偏差 M1b DS1 2M Tris Base Disposable Storage Bag Leakage Deviation

到期日期 Date Due: 2020.07.03

关闭日期 Date Closed: 2020.06.30

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 郭义20002046

发现日期 Discovery On: 2020.05.31

汇报人 Report By: 刘浩05030041

汇报日期 Report On: 2020.06.01

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2020.05.31 17:10左右,纯化人员(20000162、20001032)开始执行DS2004003批次的AC cycle1 收集液pH调节时,纯化人员(20002046)发现装有IBI308 2mol/L Tris Base (DS2004003-S001-01)的一次性储液车底部和地面有白色结晶,疑似漏液,后经QA人员(20001294)和现场操作人员(05030032)目测检查发

现一次性储液袋破损,正常情况下一次性储液袋应完整无破损不会漏液,实际与正常情况不符,故产生偏差。

备注:该偏差发生于周末,故于上班后第一个工作日汇报。

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:

06/01/2020 04:32 PM (GMT+8:00) added by 浩 刘 (PID-000045):

M1b Supt./2020.06.01

添加完成部门和完成日期

\*\*\*\*\*

06/01/2020 01:11 PM (GMT+8:00) added by 浩 刘 (PID-000045):

重新配制IBI308 2M Tris Base用于后续生产使用。

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件1 2MTris 配制记录.pdf

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:

对IBI308 2M Tris Base (DS2004003-S001-01) 以及AC收集液的评估: IBI308 2M Tris Base (DS2004003-S001-01) 的pH经检测为10.95, pH值较高,微生物滋生的风险较低;并且在使用IBI308 2M Tris Base (DS2004003-S001-01) 调节DS2004003 AC cycle1收集液pH后, DS2004003 AC cycle1收集液会经过0.2 μm滤器进行过滤,对该批次产品影响低,风险可控,后续会根据进一步调查来确认影响。

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

现场纯化人员(20002046)在发现2M Tris Base (批号DS2004003-S001-01)的一次性储液车出现漏液时,立即汇报至上级、QA及MST,经讨论评估,根据信达利单抗注射液M1b3000L工艺规程(PFD00095)要求,完成亲和层析后,120分钟内开始

PR#: 3078

Deviation No.:D-2020-0147

Record Status: Closed-Done

用IBI308 2M Tris Base调节样品pH至5.9-6.1, 从收集结束到发现漏液为25分钟 ( 16:45-17:10 ), 重新配制IBI308 2M Tris Base溶液无法在120分钟内完成, 基于2M Tris Base微生物滋生的风险较低, 决定继续使用IBI308 2M Tris Base ( 批号DS2004003-S001-01 ) 调节DS2004003批次的AC cycle1 收集液pH。同时对IBI308 2M Tris Base ( 批号DS2004003-S001-01 ) 储液车和地面的结晶残留擦拭清洁。重新配制IBI308 2M Tris Base用于后续生产使用。

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

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:

偏差涉及IBI308 2M Tris Base的pH检测值为10.95, pH值较高, 微生物滋生的风险较低; 并且DS2004003批次AC cycle1收集液调节pH后会经过0.2μm滤器进行过滤, 故对该批次产品影响低, 风险可控, 后续需根据进一步调查来确认影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月内没有类似缺陷发生 ( 搜索关键词: 储液袋、漏液 ), 故不对偏差等级进行升级。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

06/01/2020 05:27 PM (GMT+8:00) added by 禎 吴 (PID-000094):

经初步影响评估, 本偏差对该批次产品影响低, 风险可控, 但后续需根据进一步调查来确认影响; 过去12个月内没有类似缺陷发生。综上, 定义为主要偏差。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 刘, 浩

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:

人员培训和资质:

纯化操作人员 ( 20000162、20001032 ) 均接受过《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》 ( BPR100322 )、《信迪利单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》 ( PFD00095 ) 的文件培训和操作培训, 具备相关生产操作的资质 ( 人员上岗证见附件2 )。

缓冲液配制人员 ( 20000355、05210012 ) 均已具备相关生产操作的资质, 均已具备《缓冲液配制、缓冲液小容量配制》的上岗证 ( 人员上岗证见附件3 )。

人员操作:

纯化人员操作: pH调节过程, 操作人员 ( 工号: 20000162 ) 和复核人员 ( 工号: 20001032 ) 依据《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》 ( BPR100322 ) 的要求进行pH调节, pH调节过程无异常。

缓冲液配制人员操作: 缓冲液配制人员 ( 20000355、05210012 ) 在2020.05.28储液袋安装操作时先对储液袋的信息和外观进行确认, 确认无异常, 后按照以前的经验和操作进行储液袋安装并过滤, 2020.05.30将过滤好的IBI308 2mol/L Tris

Base ( DS2004003-S001-01 ) 转至纯化区域, 转移时未发现漏液现象。

结论: 人员培训和资质无异常, 人员操作过程无异常。

设备:

本偏差不涉及设备方面的调查。

结论: 不涉及设备。

物料:

在DS2004003批次的AC cycle1收集液pH调节过程中, 刚开始加入IBI308 2M Tris Base ( 批号DS2004003-S001-01 ) 时, 发现IBI308 2M Tris Base ( 批号DS2004003-S001-01 ) 储液车原存放位置下方出现溶液并伴有白色结晶, 猜测IBI308 2M Tris Base ( 批号DS2004003-S001-01 ) 储液车疑似漏液。DS2004003批次的AC cycle1收集液pH完成调节后, 将储液车转移到车间角落, 经QA人

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 3078

Deviation No.:D-2020-0147

Record Status: Closed-Done

员 (20001294) 和现场操作人员 (05030032) 目测检查发现地上仍然有液体流出, 因此判定一次性储液袋漏液。将IBI308 2M Tris Base (批号DS2004003-S001-01) 排掉, 由MST人员 (20002164) 和生产人员 (05030032) 向一次性储液袋中加入5L左右注射用水, 并对该一次性储液袋进行充气, 使袋内充满洁净压缩空气, 对充气后的一次性储液袋外表面进行目检, 用手翻转并挤压观察该一次性储液袋各个热塑连接部分以及外表面是否有注射用水泄漏。肉眼无法直观地观测到, 可能是物料本身存在缺陷, 在配制当天因为漏点小, 所以在配制完成后没有立即发现泄漏, 根据物料投诉流程向供应商对一次性储液袋进行投诉处理, 故一次性储液袋质量问题可能是该漏液偏差的根本原因。

结论: 一次性储液袋出现漏点是肉眼无法直观地观测到的, 可能是物料本身存在缺陷, 在配制当天因为漏点小, 所以在配制完成后没有立即发现泄漏, 质量问题可能是该漏液偏差的根本原因。

方法:

储液袋使用前不需要进行完整性测试, 人员会对一次性储液袋的信息和外观进行检查。

配液转移过程中, 是通过接管机将滤器与储液容器的进液端管道进行连接, 然后再通过蠕动泵将配制好的溶液进行除菌过滤, 过滤结束后用封管机对储液容器的进液管进行封管, 因此在转移过程中, 不会存在转移漏液的可能。

结论: 方法无异常。

环境:

此偏差不涉及环境的调查。

结论: 不涉及环境。

调查总结:

综上经过人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查, 一次性储液袋出现漏点是肉眼无法直观地观测到的, 可能是物料本身存在缺陷, 在配制当天因为漏点小, 所以在配制完成后没有立即发现泄漏, 质量问题可能是该漏液偏差的根本原因。

调查附件 Investigation Attachments:

附件2 纯化人员上岗资质.pdf

附件3 缓冲液配制人员上岗资质.pdf

根本原因分析 Root Cause Analysis:

经上述调查分析, 一次性储液袋质量问题可能是该漏液偏差的根本原因。已于2020.06.02向物料供应商对一次性储液袋发起投诉, 故不再针对根本原因制定CAPA措施。

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

原因描述 Cause Description:

一次性储液袋质量问题可能是该漏液偏差的根本原因。

原因分类 Cause Category  
Material

原因子分类 Cause Sub-Category  
Supplier Issue

原因归属部门 Cause Department  
Supplier

缺陷描述 Defect Description:

2020.05.31 17:10左右, 纯化人员 (20000162、20001032) 开始执行DS2004003批次的AC cycle1 收集液pH调节时, 纯化人员 (20002046) 发现装有IBI308 2mol/L Tris Base (DS2004003-S001-01) 的一次性储液车底部和地面有白色结晶, 疑似漏液, 后经QA人员 (20001294) 和现场操作人员 (05030032) 目测检查发现一次性储液袋破损, 正常情况下一一次性储液袋应完整无破损不会漏液, 实际与正常情况不符, 故产生偏差。

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个月内没有类似缺陷发生 (搜索关键词: 储液袋、漏液), 虽然发生过一次性培养袋漏液的偏差 (D-20-095), 但一次性储液袋和一次性培养袋为不同的供应商, 综上判定不是重复偏差。

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

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 3078

Deviation No.:D-2020-0147

Record Status: Closed-Done

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:

对IBI308 2M Tris Base ( DS2004003-S001-01 ) 以及AC收集液的评估:

IBI308 2M Tris Base ( DS2004003-S001-01 ) 的pH经检测为10.95, pH值较高, 微生物滋生的风险较低; 并且在使用IBI308 2M Tris Base ( DS2004003-S001-01 ) 调节DS2004003批次AC cycle1收集液pH后, 收集液会经过0.2μm滤器进行除菌过滤, 有控制措施, 风险较低。DS2004003批次AC cycle2和cycle3的收集液pH调节, 使用的是重新配制的IBI308 2M Tris Base ( DS2004003-S001-02 ), DS2004003 AC cycle2和cycle3收集液也会经过0.2μm滤器进行除菌过滤, 有控制措施, 风险较低。在亲和3个cycle全部完成收集后, 进行亲和收集液的取样, 第一个取样点为亲和收集液开始保存时, 第二个取样点为亲和收集液VI上样前, 经QC检测后, DS2004003亲和收集液 ( 开始保存 ) 的微生物限度<1cfu/ml和细菌内毒素<0.40EU/ml, 均在合格范围 ( 微生物限度可接受标准≤10cfu/ml, 细菌内毒素可接受标准≤10EU/ml ), DS2004003亲和收集液 ( VI pH调节前 ) 的微生物限度<1cfu/ml和细菌内毒素<0.40EU/ml, 均在合格范围 ( 微生物限度可接受标准≤10cfu/ml, 细菌内毒素可接受标准≤10EU/ml ), 从检测结果来看, 各指标均在合格范围, 对该批次产品影响低, 风险可控。

样品名称	微生物限度	细菌内毒素	可接受标准
DS2004003亲和收集液 ( 开始保存 )	<1cfu/ml	<0.40EU/ml	微生物限度可接受标准≤10cfu/ml, 细菌内毒素可接受标准≤10EU/ml
DS2004003亲和收集液 ( VI pH调节前 )	<1cfu/ml	<0.40EU/ml	微生物限度可接受标准≤10cfu/ml, 细菌内毒素可接受标准≤10EU/ml

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

NA

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

NA

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:

NA

受影响的部门 Impact Departments:

M1b DS1  
MST  
M1b Supt.  
QA

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

偏差报告  
Deviation ReportPR#: 3078  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0147

## 受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

IBI308 2M Tris Base ( DS2004003-S001-01 ) 的pH经检测为10.95, pH值较高, 微生物滋生的风险较低; DS20004003批次AC cycle2和cycle3的收集液pH调节, 使用的是重新配制的IBI308 2M Tris Base ( DS2004003-S001-02 ); 3个cycle的AC收集液均会经过0.2μm滤器进行除菌过滤, 有控制措施, 风险较低; DS20004003批次亲和收集液(开始保存和VI pH调节前两次取样)的微生物限度均<1cfu/ml, 细菌内毒素均<0.40EU/ml, 均在合格范围。本偏差对该批次产品影响低, 风险可控。

综上, 本偏差对DS2004003批次的信迪利单抗注射液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(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	DS2004003		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:	IBI 308 2M Tris base	
溶液代码 Media/Buffer Code:	批号 Batch No.:	数量 Quantity:
S001	DS2004003-S001-01	199.93kg

## 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:
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:



PR#:3078

Deviation No.:D-2020-0147

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:	

纠正与预防措施 CAPA

PR#:	
责任人 Assigned To:	部门 Department:
截止日期 Date Due:	
行动项详细描述 Action Description:	

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#: 3078  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0147

### Initial Approval

#### QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	代, 圆圆	Area QA Initial Reviewed On:	2020.06.01 14:07
Classify Completed By:	吴, 祯	Classify Completed On:	2020.06.01 17:35

#### Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.06.01 17:47
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:	2020.06.01 17:40

#### Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Approved On:	2020.06.01 18:07
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:	2020.06.28 10:15
-----------------------	------	-----------------------	------------------

#### Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	代, 圆圆	QA Representative Reviewed On:	2020.06.28 10:19
Investigator 1 Reviewed By:	徐, 浩	Investigator 1 Reviewed On:	2020.06.28 12:21
Investigator 2 Reviewed By:	杨, 珊	Investigator 2 Reviewed On:	2020.06.28 10:21
Investigator 3 Reviewed By:	赵, 琰	Investigator 3 Reviewed On:	2020.06.28 10:34
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:	王, 海霞	Department Leader 1 Final Approved On:	2020.06.29 08:06
Department Leader 2 Final Approved By:	康, 云	Department Leader 2 Final Approved On:	2020.06.29 12:34
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:	2020.06.29 13:09
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告  
Deviation Report

PR#: 3078

Deviation No.:D-2020-0147

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:	2020.06.29 13:31
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.06.30 07:47