

PR#: 6709

Deviation No.:D-2020-0347

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 李尧(PID-000110)

发起日期 Date Opened: 2020.11.16

简短描述 Short Description:

M1b DS1取样袋出液口连接处漏液 M1b DS1 sample bag leaks at the outlet connection

到期日期 Date Due: 2020.12.18

关闭日期 Date Closed: 2020.12.08

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 赵阳05020026

发现日期 Discovery On: 2020.11.16

汇报人 Report By: 李尧20000318

汇报日期 Report On: 2020.11.16

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2020.11.16 11:00在进行信迪利单抗注射液M1b 3000L原液DS2009017批次3000L流加培养第7天取样操作时, 生产人员(05020026)在取出3000L流加培养第7天样品后, 发现取样袋出口管路和取样袋连接处有液体渗出(见附件1, 取样袋漏液点), 考虑到渗漏的取样袋对3000L细胞培养液有潜在微生物污染风险, 因此发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

附件1, 取样袋漏液点.jpg

是否及时上报? Reporting in Time?: Yes

未及时上报的理由 Reason for not in Time:

N/A

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

11/17/2020 10:41 AM (GMT+8:00) added by 李尧 (PID-000110):

补充内容: 更换取样装载和取样袋以及对取样管路SIP是由MFG M1b人员完成, 完成日期为2020.11.16

11/16/2020 02:56 PM (GMT+8:00) added by 李尧 (PID-000110):

将用于DS2009017批次3000L流加培养的取样装载和取样袋更换, 并对取样管路进行SIP。见附件2, 更换取样装载和取样袋以及对取样管路SIP记录。

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件2, 更换取样装载和取样袋以及对取样管路SIP记录.jpg

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:

此取样袋在拆包装取出时已经将与取样主管路上连接的软管使用管夹夹住, 从3000L培养开始一直到本次取样前, 所有样品均没有经过此取样袋, 且之前的取样过程中, 未在其他取样袋上发现过类似的情况, 故评估之前培养天数的取样无异常。

虽然本次是在取样结束时发现的取样袋渗漏, 但考虑到取样袋存在漏点, 取样前该取样袋的无菌性存在被破坏的可能性, 潜在存在微生物影响的可能性, 但考虑到取样过程中液体流出管路相对取样袋是存在正压的, 且根据3000L流加培养第8天取样检测结果正常与历史批次趋势一致(见附件3, 3000L流加培养第8天样品检测结果趋势图), 故初步评估该偏差对本批次3000L流加培养造成微生物污染的风险极低, 后期将在培养过程中通过观察细胞培养工艺表现基本以判断是否存在微生物污染, 最终通过本批次的细胞收获液微生物限度的结果进行最终判断。

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

本次取样主要用于生产日常检测(血气、生化及细胞密度), 对于样品的无菌性并无要求, 且本次样品检测结果正常, 见附

PR#: 6709

Deviation No.:D-2020-0347

Record Status: Closed-Done

件4, DS2009017批次3000L流加培养第7天取样检测数据, 故本次取样袋渗漏对本次取样检测无影响。

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:

附件3,3000L流加培养第8天样品检测结果趋势图.docx

附件4, DS2009017批次3000L流加培养第7天取样检测数据.jpg

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

根据初步影响评估, 此取样袋在拆包装取出时已经将与取样主管路上连接的软管使用管夹夹住, 从3000L培养开始一直到本次取样前, 所有样品均没有经过此取样袋, 且之前的取样过程中, 未在其他取样袋上发现过类似的情况, 故评估之前培养天数的取样无异常。考虑到取样过程中液体流出管路相对取样袋是存在正压的, 且根据3000L流加培养第8天取样检测结果正常与历史批次趋势一致, 故初步评估该偏差对本批次3000L流加培养造成微生物污染的风险极低, 后期将在培养过程中通过观察细胞培养工艺表现基本以判断是否存在微生物污染, 最终通过本批次的细胞收获液微生物限度的结果进行最终判断。

本次取样主要用于生产日常检测(血气、生化及细胞密度), 对于样品的无菌性并无要求, 且本次样品检测结果正常, 故本次取样袋渗漏对本次取样检测无影响。

综上, 本次偏差对产品造成微生物污染的风险极低, 后期将进一步调查并最终判断产品质量是否受到影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

回顾过去12个月, 存在如下类似缺陷(关键词: 袋、漏液):

1、D-2020-0147 Major 2020.01.14生产人员进行200L反应器检查时, 发现培养袋温度电极下方平台上有少量细胞液, 经确认该细胞液从培养袋温度电极附近渗漏并滴到下方平台处, 培养袋存在漏液的可能, 故产生偏差。根本原因: 培养袋存在质量缺陷。

2、D-2020-0095 Major 2020.05.31左右, 纯化人员开始执行DS2004003批次的AC cycle1 收集液pH调节时, 纯化人员发现装有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人员和现场操作人员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。根本原因: 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。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

11/17/2020 02:49 PM (GMT+8:00) added by 伊婷 陈 (PID-000128):

根据初步影响评估, 本次偏差对产品造成微生物污染的风险极低, 后期将进一步调查并最终判断产品质量是否受到影响, 回顾过去12个月存在两个类似缺陷(关键词: 袋、漏液), 本偏差将作为主要偏差进行调查, 暂不进行升级。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 李 尧

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:

3000L流加培养开始时, 由操作人(20000788)和复核人(05020044)对一次性使用多层共挤袋(无菌型)进行确认, 操作人(20000788)和复核人(05020044)以及3000L第7天取样操作人员(05020026)和复核人员(20000790)均接受过《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》(PFD00094), 《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》BPR100316和《M1b 生产中间样品及溶液取样标准操作规程》(SOP100149)培训, 且经过实操培训并获得上岗证, 人员具备相关生产操作的资质(见附件5, 人员培训记录和上岗证)。

人员操作:

1. 物料接收, 检查操作:

2020.11.08由操作人(20000788)和复核人(05020044)在《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》BPR100316的3000L流加培养工序物料信息确认操作中, 对一次性使用多层共挤袋(无菌型)的物料编码、接收批号、有效期

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6709

Deviation No.:D-2020-0347

Record Status: Closed-Done

至、数量以及包装是否完整进行了检查和记录，检查内容（物料编码、接收批号、有效期至、数量以及包装是否完整）均正常，并由操作人（20000788）和复核人（05020044）完成了一次性使用多层共挤袋（无菌型）拆除包装并与取样装载连接和对生物反应器（MFG-M1b2-056）的取样管路进行SIP等操作，见附件6，3000L流加培养工序物料信息确认和连接取样袋以及对取样口SIP记录。人员进行拆除一次性使用多层共挤袋（无菌型）的包装和接管操作均没有损伤取样袋。

2. 取样操作：

2020.11.16操作人员（05020026）和复核人员（20000790）根据《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》BPR100316和《M1b 生产中间样品及溶液取样标准操作规程》（SOP100149）完成DS2009017批次3000L流加培养第7天的取样，取样结束后进行取样袋封管时，发现取样袋出口处有液体渗漏，样品取出后，及时使用血气分析仪、细胞计数仪、生化分析仪、渗透压等设备进行pH、活细胞密度及各生化代谢指标（包括细胞活率、乳酸、葡萄糖、谷氨酰胺、铵根离子、渗透压）检测，检测结果记录在批生产记录《生物反应器（3000L）检测记录》中。

结论：人员培训正常，物料接收和检查操作按照批记录要求完成，取样操作按照SOP要求，无异常

设备：

通过调查生物反应器（3000L）（设备编号：MFG-M1b2-056）罐体黏贴的标识，确定罐体在验证有效期为2021.06月，设备仪器仪表计量无异常。设备工作正常，搅拌转速和底部通气正常，其他参数监控正常，见附件7，3000L流加培养曲线。

结论：设备工作正常，各参数按照设定值控制，无异常。

物料：

用于3000L流加培养工序生物反应器（3000L）罐体取样的是由上海乐纯生物技术有限公司供货的一次性使用多层共挤袋（无菌型），物料编码为W02040380，接收批号为1911462，供应商批号：IK14LB054-19，于2019.11.29批准放行，有效期至为2021.11.13，在有效期内使用，无异常。

据取样操作人员（05020026）和复核人员（20000790）回顾，使用前外观检查无异常，取样后，即发现取样袋出口管路与取样袋连接处有液体渗漏。清空取样袋中液体后，观察液体渗漏处，未发现肉眼可见漏液点。再向取样袋中加入纯化水后，发现有水从取样袋出口管路和取样袋连接处渗漏。该一次性使用多层共挤袋（无菌型）上连接多个取样袋，仅这个取样袋在取完样注满液体后出现渗漏，此为偶发事件，针对此缺陷物料，物料QA发起供应商质量整改通知单，并跟踪供应商调查回复报告，得到最终调查报告。

结论：取样袋本身质量缺陷是本次偏差的根本原因。

方法：

《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》BPR100316的第84页，物料信息确认与记录中有对物料进行检查内容包括：物料编码、接收批号、有效期至、数量以及包装是否完整。

《M1b 生产中间样品及溶液取样标准操作规程》（SOP100149）中6.3不锈钢管罐手动阀无菌取样（M1b 不锈钢反应器）有详细的关于取样方式的描述，包括对取样阀门的安装、取样管路的SIP、取样袋的连接以及取样前排废时间和取样后对取样管路的吹扫。

结论：《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》BPR100316的第84页有关于一次性使用多层共挤袋（无菌型）检查，无异常。《M1b 生产中间样品及溶液取样标准操作规程》（SOP100149）有关于取样阀安装、取样管路SIP、取样袋连接和取样等操作描述，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，人员、设备、方法、环境方面无异常。一次性使用多层共挤袋（无菌型）出料口和取样袋之间连接部位有渗漏点。

调查附件 Investigation Attachments:

附件5，人员培训记录和上岗证.docx

附件6，3000L流加培养工序物料信息确认和连接取样袋以及对取样口SIP记录.docx

附件7，3000L流加培养曲线.jpg

根本原因分析 Root Cause Analysis:

根本原因分析：

一次性使用多层共挤袋（无菌型）出料口和取样袋之间连接部位有渗漏点，物料一次性使用多层共挤袋（无菌型）质量缺陷是导致3000L流加培养第7天取样过程出现取样袋漏液的根本原因。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6709

Deviation No.:D-2020-0347

Record Status: Closed-Done

原因描述 Cause Description: 一次性使用多层共挤袋（无菌型）出料口和取样袋之间连接部位有渗漏点，物料一次性使用多层共挤袋（无菌型）质量缺陷是导致3000L流加培养第7天取样过程出现取样袋漏液的根本原因。		
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: 2020.11.16 在进行信迪利单抗注射液M1b 3000L原液DS2009017批次3000L流加培养第7天取样操作时，生产人员在取出3000L流加培养第7天样品后，发现取样袋出口管路和取样袋连接处有液体渗出，考虑到渗漏的取样袋对3000L细胞培养液有潜在微生物污染风险，因此发起偏差。	
缺陷类型分类 Defect Category Production/Process	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category Sampling

是否是重复偏差 Repeat Deviation?: No

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

在过去12个月内，M1b区域没有发现因为一次性使用多层共挤袋（无菌型）质量缺陷导致取样过程出现漏液的情况。

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:

产品的影响：

- 1.发现取样袋漏液后，车间操作人员采取了即时措施，将用于DS2009017批次3000L流加培养的取样装载和取样袋更换，并对取样管路进行SIP。避免了取样袋漏液影响3000L流加培养后续的取样操作。
2. 本次取样主要用于生产日常检测（血气、生化及细胞密度），对于样品的无菌性并无要求，且本次样品检测结果在《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》（PFD00094）工艺要求范围内，DS2009017批次3000L流加培养第7天取样检测数据趋势与历史批次趋势一致，故本次取样袋渗漏对本次取样检测未造成影响。
- 3.此取样袋在拆包装取出时已经将与取样主管路上连接的软管使用管夹夹住，每个取样袋都是独立的，从3000L培养开始一直到本次取样前，所有样品均没有经过此取样袋，且之前的取样过程中，未在其他取样袋上发现过类似的情况，故评估之前培养天数的取样无异常。
- 4.虽然本次是在取样结束时发现的取样袋渗漏，因为整个取样过程中，3000L反应器与渗漏的取样袋是连通的，考虑到取样袋存在漏点，取样前该取样袋的无菌性存在被破坏的可能性，潜在存在微生物影响的可能性，但考虑到取样过程中液体流出管路相对取样袋是存在正压的，且回顾本批次（DS2009017）的细胞培养数据（3000L流加培养工序第0天到第15天）发现，活细胞密度及各生化代谢指标（包括细胞活率、乳酸、葡萄糖、谷氨酰胺、铵根离子、渗透压）与历史生产批次趋势一致（见附件8，DS2009017培养检测数据和历史数据对比图），故认为第7天取样过程发现取样袋出口连接处渗漏并未对流加培养过程的工艺表现（细胞生长及代谢）产生显著影响。且细胞收获液会进行微生物限度和内毒素检测，微生物限度检测和内毒素检测检测结果均正常（见附件9，细胞收获液微生物限度和内毒素检测记录），因此，3000L流加培养第7天取样过程发现取样袋出口连接处渗漏对整个3000L流加培养过程没有造成影响。综上所述，3000L流加培养第7天取样过程发现取样袋出口连接处渗漏对整个3000L流加培养过程以及第7天样品检测结果没有造成影响。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6709

Deviation No.:D-2020-0347

Record Status: Closed-Done

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:

附件9, 细胞收获液微生物限度和内毒素检测记录.docx

附件8, DS2009017培养检测数据和历史数据对比图.docx

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

根据最终影响/风险评估, 发现取样袋漏液后, 车间操作人员采取了即时措施, 避免了取样袋漏液影响3000L流加培养后续的取样操作。本次取样主要用于生产日常检测(血气、生化及细胞密度), 对于样品的无菌性并无要求, 且本次样品检测结果在《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》(PFD00094)工艺要求范围内, DS2009017批次3000L流加培养第7天取样检测数据趋势与历史批次趋势一致, 故本次取样袋渗漏对本次取样检测未造成影响。此取样袋在拆包装取出时已经将与取样主管路上连接的软管使用管夹夹住, 每个取样袋都是独立的, 从3000L培养开始一直到本次取样前, 所有样品均没有经过此取样袋, 且之前的取样过程中, 未在其他取样袋上发现过类似的情况, 故评估之前培养天数的取样无异常。考虑到取样过程中液体流出管路相对取样袋是存在正压的, 且回顾本批次(DS2009017)的细胞培养数据(3000L流加培养工序第0天到第15天)发现, 活细胞密度及各生化代谢指标(包括细胞活率、乳酸、葡萄糖、谷氨酰胺、铵根离子、渗透压)与历史生产批次趋势一致, 故认为第7天取样过程发现取样袋出口连接处渗漏并未对流加培养过程的工艺表现(细胞生长及代谢)产生显著影响。且细胞收获液会进行微生物限度和内毒素检测, 微生物限度检测和内毒素检测检测结果均正常, 因此, 3000L流加培养第7天取样过程发现取样袋出口连接处渗漏对整个3000L流加培养过程没有造成影响。综上所述, 本次偏差对信迪利单抗注射液M1b 3000L原液(商业化)DS2009017批次的放行没有影响。

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	DS2009017	3000L	Release

受影响的物料信息 Impacted Material Information

物料名称 Material Name: 一次性使用多层共挤袋(无菌型)

物料代码 Product Code	批号 Batch No.:	数量 Quantity
W02040380	1911462	1个

受影响的溶液信息 Impacted Media/Buffer Information

溶液名称 Media/Buffer Name:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6709

Deviation No.:D-2020-0347

Record Status: Closed-Done

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:

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#: 7283

责任人 Assigned To: 王, 振善(PID-000238)

部门 Department: QA

截止日期 Date Due: 2021.01.16

行动项详细描述 Action Description:

发起供应商质量整改通知单 (2020143), 并跟踪供应商调查回复报告, 得到最终调查报告

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#: 6709
Record Status: Closed-Done
7282 CAPA

Deviation No.:D-2020-0347

偏差D-2020-0347发起的CAPA CAPA based
on deviation D-2020-0347

Pending Effectiveness
Check

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6709

Deviation No.:D-2020-0347

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 沛芳	Area QA Initial Reviewed On:	2020.11.17 09:29
Classify Completed By:	陈, 伊婷	Classify Completed On:	2020.11.17 14:55

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	葛, 伟峰	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.11.17 15:03
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:	2020.11.17 15:21

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2020.11.17 19:54
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:	陈, 伊婷	QA Final Reviewed On:	2020.12.08 11:01
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 沛芳	QA Representative Reviewed On:	2020.12.08 11:24
Investigator 1 Reviewed By:	王, 振善	Investigator 1 Reviewed On:	2020.12.08 13:17
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:	葛, 伟峰	Department Leader 1 Final Approved On:	2020.12.08 13:27
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:	2020.12.08 13:56
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 6709

Deviation No.:D-2020-0347

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	陈, 伊婷	Disposition Proposed On:	2020.12.08 14:22
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.12.08 16:41