

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11507

Deviation No.:D-2021-0056

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 胡, 传峰(PID-000249)

发起日期 Date Opened: 2021.02.11

简短描述 Short Description:

M1b DS2 启动IBI305 2nd CEX PR 前T0401没有ready M1b DS2 T0401 is not ready before starting IBI305 2nd CEX PR

到期日期 Date Due: 2021.03.17

关闭日期 Date Closed: 2021.03.18

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 任志华20002805

发现日期 Discovery On: 2021.02.10

汇报人 Report By: 胡传峰05030056

汇报日期 Report On: 2021.02.11

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2021.02.10 18 : 57 纯化操作人员 (20002805) 在M1b纯化2线除病毒前房间 (25C15)做《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100450-03) 阳离子工序生产前准备时, 启动IBI305 2nd 阳离子DCS系统程序: PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 程序后 (见附件1), DCS系统出现提示信息 "When T0401 and T0404 ready, click yes.", 纯化操作人员 (20002805) 发现T0401界面正在进行T0401到CH0403管道的CIP程序: PU-CIP-TK-CH-L2-OP(Formula: CIP-T0401-CH0403) (见附件1), 这不满足阳离子DCS系统程序: PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 的提示信息 "When T0401 and T0404 ready, click yes.", 与批记录中3.2.2 (7) 不符, 故发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

附件1 IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L 原液纯化批生产记录P205和P213.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:

02/18/2021 10:45 AM (GMT+8:00) added by 传峰 胡 (PID-000249):

将IBI305 2nd 阳离子DCS系统程序: PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 程序Abort, 并将状态恢复到程序启动之前的状态。先启动中间产品管道: PU-SIP-TK-CH-L2-OP(Formula: SIP-T0401-CH0403)进行SIP, SIP结束后, 再启动PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 程序, MFG 2021.02.10

02/18/2021 10:35 AM (GMT+8:00) added by 传峰 胡 (PID-000249):

MFG 2021.02.10

02/11/2021 05:04 PM (GMT+8:00) added by 传峰 胡 (PID-000249):

纯化操作人员 (20002805) 发现后, 立即汇报上级主管和区域QA, 并写好备注。采取及时措施是: 将IBI305 2nd 阳离子DCS系统程序: PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 程序Abort, 并将状态恢复到程序启动之前的状态。先启动中间产品管道: PU-SIP-TK-CH-L2-OP(Formula: SIP-T0401-CH0403)进行SIP, SIP结束后, 再启动PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 程序。

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件3 IBI305 2nd 程序Abort的纯化批生产记录的备注信息.pdf

附件2 IBI305 2nd程序Abort偏差的DCS程序Abort和重启记录.docx

厂房设施名称 Facility Name:

产品所属阶段 Product Phase:

M1b

Clinical

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11507
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0056

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

在按照《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100450-03) 执行3.3.7的阳离子交换层析的DCS系统程序：PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 程序后，出现提示信息 “When T0401 and T0404 ready, click yes.”，并未点击YES，所以阳离子层析工艺部分没有开始，对产品质量和微生物等没有影响，风险可控。

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

在执行PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 程序后，工艺部分生产没有运行，仅涉及DCS程序的启动，所以在对DCS系统：PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 程序Abort后，等到PU-SIP-TK-CH-L2-OP(Formula: SIP-T0401-CH0403)的SIP完成后，重新restart程序，程序后续运行正常，对生产无影响。

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

需通过进一步调查来确定偏差发生的原因。

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:

在按照《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100450-03) 执行3.3.7的阳离子交换层析的DCS系统程序：PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 程序后，出现提示信息 “When T0401 and T0404 ready, click yes.”，并未点击YES，所以阳离子层析工艺部分没有开始，对产品质量和微生物控制等没有影响，风险可控。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月未发生类似偏差。(关键词：IBI305二代细胞株，CEX，DCS系统)

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

02/18/2021 02:32 PM (GMT+8:00) added by 晓军 吴 (PID-000095):

根据初步影响评估，本偏差对产品质量没有影响，且过去12个月未发生类似偏差，但根本原因需要进一步调查，因此定义为次要偏差。

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 胡, 传峰

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:

偏差简述：

2021.02.10 18 : 57 纯化操作人员 (20002805) 在M1b纯化2线除病毒前房间 (25C15)做《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100450-03) 阳离子工序生产前准备时，启动IBI305 2nd 阳离子DCS系统程序：PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 程序后 (见附件1)，DCS系统出现提示信息 “When T0401 and T0404 ready, click yes.”，纯化操作人员 (20002805) 发现T0401界面正在进行T0401到CH0403管道的CIP程序：PU-CIP-TK-CH-L2-OP(Formula: CIP-T0401-CH0403)，这不满足阳离子DCS系统程序：PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 的提示信息 “When T0401 and T0404 ready, click yes.”，与批记录中3.2.2 (7) 不符，故发起偏差。本偏差不涉及物料和环境，从人员、设备、方法这几个方面进行调查。

一、人员：

1、人员培训及资质：

纯化人员 (20002805 , 05030057) 已通过《IBI305 二代细胞株 M1b 2线3000L原液纯化批生产记录》(BPR100450/03) 的培训，且复核人员 (05030057) 已获得该岗位的SPV上岗证(见附件4)，操作人员和复核人员具有岗位资质人员。

2、人员操作：

以下：PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 简称为CEX-PR；PU-CIP-TK-CH-L2-OP(Formula: CIP-T0401-CH0403) 简称为CIP-OP；PU-SIP-TK-CH-L2-OP(Formula: SIP-T0401-CH0403) 简称为SIP-OP。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11507

Deviation No.:D-2021-0056

Record Status: Closed-Done

2021.02.10 17:00左右纯化操作人员 (20002805, 05030057) 在M1b纯化2线除病毒前房间 (25C15) 执行IBI305二代细胞株DS2012017阳离子层析工艺操作。纯化操作人员 (20002805) 按照当天排班计划误以为T0401到CH0403管道已经清洗完成, 对《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100450/03) Page 204 “3.2.2中间产品罐和管道 (7) 的信息进行T0401-CH0403管道的SIP效期” 进行签字确认SIP在效期, 确认后查看《工艺自控系统操作记录》(SOP200532-R1) 辅助记录 (No: 245506) 后, 发现该管道的CIP-OP和SIP-OP程序未执行, 操作人员划去《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100450/03) P204的3.2.2中间产品罐和管道 (7) 中 “在SIP有效期内” 信息确认 (见附件5)。操作人员没有先确认管道SIP效期就填写批记录, 是本次偏差中存在的合规性问题, 需制定CAPA措施给M1b纯化人员培训记录填写及时性, 正确性和合规性。修改批记录错误勾选的信息后, 纯化操作人员 (20002805, 05030057) 在DCS系统显示屏T0401界面上启动该管道的CIP-OP程序, 等待管道T0401-CH0403的CIP完成后执行SIP。在等待CIP完成期间, 纯化操作人员 (20002805, 05030057) 接着上一个班组继续按照《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100450/03) Page 211 “3.3.5层析系统使用前CIP” 步骤 (5) 的后续AKTA Flush, 校准AKTA pH电极, 管道连接等工艺前准备工作 (见附件5)。

于2021.02.10 18:57左右操作人员 (20002805) 在DCS显示屏上的CH0402面上启动 “3.3.7上样前产品处理步骤” 的CEX-PR工艺程序 (见附件5), 操作人 (20002805) 和复核人 (05030057) 进行程序完成启动的签字确认。刚启动CEX-PR后DCS系统的CH0402界面上出现提示信息 “When T0401 and T0404 ready, click yes.”, 纯化复核人员 (05030057) 才发现DCS系统的T0401界面正在运行T0401-CH0403管道的CIP-OP程序, 且SIP-OP还未启动。完成SIP后T0401才能ready, 这和阳离子DCS系统 CEX-PR程序提示信息 “When T0401 and T0404 ready, click yes.” 相冲突。人员首次负责IBI305 二代细胞株纯化工艺生产活动, 对《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》和管罐程序排班及IBI305二代细胞株DCS工艺程序熟悉程度不足。人员执行生产活动时忘记T0401界面上CIP-OP程序还在运行, 未确认管罐系统的准备工作完成就启动生产工艺程序是本偏差的直接原因。

小结: 人员没有确认管道SIP效期就填写批记录是本次偏差中存在的合规性问题。人员未完成中间产品罐和管道SIP确认就启动生产工艺程序, 是本次偏差发生的直接原因。

二、设备:

层析系统CH0402, 设备编号: MFG-M1b3-005, 生产期间在验证有效期内, PM在有效期内, 运行过程无异常。

三、方法:

本偏差原因与涉及的IBI305二代 CEX-PR程序方法无关, 此程序abort后重启运行正常。

批记录调查: 查看《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100450/03) 发现, 在启动 “3.3.7上样前产品处理步骤” 的CEX-PR工艺程序前缺少提示或确认3.2.2 “中间产品罐和管道确认” 的准备完成确认, 文件缺少管罐准备信息确认, 易导致人员遗漏是本次偏差发生的根本原因。

小结: 文件在启动工艺程序PR前缺少管罐准备信息确认是本次偏差发生的根本原因。

调查附件 Investigation Attachments:

附件4 纯化操作人员 20002805和05030057-上岗证,SPV上岗证和培训记录.docx

附件5 IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L 原液纯化批生产记录P204,P211,P212和P213.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

调查原因总结:

1、人员未完成中间产品罐和管道SIP确认就启动生产工艺程序, 是本次偏差发生的直接原因。

2、批记录在启动工艺程序PR前缺少管罐准备信息确认是本次偏差发生的根本原因。

针对以上根本原因制定CAPA如下:

1、本次偏差中存在记录填写的合规性问题, 对M1b纯化人员培训《良好记录规范规程》(SMP00068), 强调记录填写及时性, 正确性和合规性。

2、目前《批生产记录管理规程》(SMP00437) 中已明确批记录中按操作顺序规定生产操作指令。

3、升级《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100450), 在每一步工序的生产工艺PR开启前增加 “中间产品管罐准备完毕” 的确认项。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11507

Deviation No.:D-2021-0056

Record Status: Closed-Done

原因描述 Cause Description: 批记录在启动工艺程序PR前缺少管罐准备信息确认是本次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 Lack of procedure	原因归属部门 Cause Department M1b DS2

缺陷描述 Defect Description: 2021.02.10 18 : 57 纯化操作人员 (20002805) 在M1b纯化2线除病毒前房间 (25C15)做《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100450-03) 阳离子工序生产前准备时, 启动IBI305 2nd 阳离子DCS系统程序: PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 程序后 (见附件1), DCS系统出现提示信息 "When T0401 and T0404 ready, click yes." , 纯化操作人员 (2	
缺陷类型分类 Defect Category Production/Process	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category Others
缺陷描述 Defect Description: 2021.02.10 18 : 57 纯化操作人员 (20002805) 在M1b纯化2线除病毒前房间 (25C15)做《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100450-03) 阳离子工序生产前准备时, 启动IBI305 2nd 阳离子DCS系统程序: PU-305-2ND-CEX-PR-L2 (Formula: 305-2ND-CEX) 程序后 (见附件1), DCS系统出现提示信息 "When T0401 and T0404 ready, click yes." , 纯化操作人员 (2	
缺陷类型分类 Defect Category Others	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category Human execution error

是否是重复偏差 Repeat Deviation?: No

判定重复偏差的原因 Justification for Repeat Deviation:
回顾过去12个月未发生类似缺陷, 故该偏差为非重复偏差。

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

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:

在按照《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100450/03) 执行3.3.7的阳离子交换层析的DCS系统CEX-PR程序后, 出现提示信息 "When T0401 and T0404 ready, click yes." , 并未点击YES, 所以阳离子层析工艺部分没有开始, 对产品质量无影响。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11507

Deviation No.:D-2021-0056

Record Status: Closed-Done

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:

偏差发生后Abort阳离子层析工艺程序，完成T0401-CH0403管道CIP/SIP，待T0401界面完全ready后重新启动工艺程序CEX-PR，后续程序启动正常（见附件6），本偏差对后续生产活动无影响。

受影响的部门 Impact Departments:

M1b DS2

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

附件6 IBI305 二代细胞株 CEX-PR程序Abort偏差的DCS程序Abort和重启记录.docx

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

在按照《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100450/03）执行3.3.7的阳离子交换层析的DCS系统CEX-PR程序后，出现提示信息“When T0401 and T0404 ready, click yes.”，并未点击YES，所以阳离子层析工艺部分没有开始，对产品质量无影响。

偏差发生后Abort阳离子层析工艺程序，完成T0401-CH0403管道CIP/SIP，待T0401界面完全ready后重新启动工艺程序CEX-PR，后续程序启动正常，本偏差对后续生产活动无影响。

基于上述分析，本偏差对贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液（二代细胞株）DS2012017批次的放行没有影响。

产品名称 Product Name: 贝伐珠单抗注射液M1b 3001L原液（二代细胞株）

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS01-305C-2	DS2012017	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

偏差报告
Deviation Report

PR#: 11507

Deviation No.:D-2021-0056

Record Status: Closed-Done

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#: 12443

责任人 Assigned To: 胡, 传峰(PID-000249)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.05.17

行动项详细描述 Action Description:

1、本次偏差中存在记录填写的合规性问题,对M1b纯化人员培训《良好记录规范规程》(SMP00068),强调记录填写及时性,正确性和合规性。

PR#: 12496

责任人 Assigned To: 胡, 传峰(PID-000249)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.04.19

行动项详细描述 Action Description:

2、目前《批生产记录管理规程》(SMP00437)中已明确批记录中按操作顺序规定生产操作指令。

PR#: 12497

责任人 Assigned To: 张, 明帅(PID-000248)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.05.17

行动项详细描述 Action Description:

升级《IBI305 二代细胞株 M1b 2线 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100450),在每一步工序的生产工艺PR开启前增加“中间产品管罐准备完毕”的确认项

偏差报告

Deviation Report

PR#:11507Deviation No.:D-2021-0056

Record Status: Closed-Done

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
12440	CAPA	偏差D-2021-0056发起的CAPA,CAPA from deviation D-2021-0056	Pending Effectiveness Check

偏差报告

Deviation Report

PR#: 11507

Deviation No.:D-2021-0056

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 杨晨	Area QA Initial Reviewed On:	2021.02.18 11:21
Classify Completed By:	吴, 晓军	Classify Completed On:	2021.02.18 14:38

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.02.18 16:36
Department Leader 2 Reviewed By:	葛, 伟峰	Department Leader 2 Reviewed On:	2021.02.19 14:27
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:	2021.02.18 14:56

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.02.19 20:00
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:	吴, 晓军	QA Final Reviewed On:	2021.03.17 17:44
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	邓, 陈琪	QA Representative Reviewed On:	2021.03.17 17:56
Investigator 1 Reviewed By:	程, 思光	Investigator 1 Reviewed On:	2021.03.17 18:35
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:	2021.03.17 21:11
Department Leader 2 Final Approved By:	葛, 伟峰	Department Leader 2 Final Approved On:	2021.03.17 19:02
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:	2021.03.17 21:32
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11507

Deviation No.:D-2021-0056

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	吴, 晓军	Disposition Proposed On:	2021.03.18 16:03
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.03.18 16:08