

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4827

Deviation No.:D-2020-0258

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 刘, 晶晶(PID-000080)

发起日期 Date Opened: 2020.08.30

简短描述 Short Description:

M1b DS1 DS2007013AC cycle2层析系统Outlet2收集口未封住 DS2007013AC Cycle2 AKTA System Outlet2 collection port is not plug

到期日期 Date Due: 2020.10.09

关闭日期 Date Closed: 2020.09.08

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 沈长来20000133

发现日期 Discovery On: 2020.08.30

汇报人 Report By: 刘晶晶20000454

汇报日期 Report On: 2020.08.30

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2020.08.30 09:10生产人员 (20000133) 在进行在IBI308 DS2007013 AC cycle2生产前的检查时发现outlet2 (亲和收集液收集口) 未使用盲板封住, 处于敞口状态。可能会产生微生物污染的风险, 故发起偏差调查。

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:

08/31/2020 04:05 PM (GMT+8:00) added by 晶晶 刘 (PID-000080):

采取流速为60%manflow使用0.1mol/l NaOH (批号: S00720017、有效期: 2020.09.07 19:38) 对层析系统outlet2出口进行冲洗10min, 后继续使用亲和平衡缓冲液 (DS2007013-S018-01 有效期: 2020.09.01 18:11) 平衡10min、平衡至层析系统前后电导 (Cond101和Cond102) 一致, 在层析系统outlet2出口取样进行检测微生物及内毒素检测 (详见附件1) MFG/2020.08.30

08/30/2020 02:34 PM (GMT+8:00) added by 晶晶 刘 (PID-000080):

采取流速为60%manflow使用0.1mol/l NaOH (批号: S00720017、有效期: 2020.09.07 19:38) 对层析系统outlet2出口进行冲洗, 后继续使用亲和平衡缓冲液 (DS2007013-S018-01 有效期: 2020.09.01 18:11) 平衡10min、平衡至层析系统前后电导 (Cond101和Cond102) 一致, 在层析系统outlet2出口取样进行检测微生物及内毒素检测 (详见附件1) MFG/2020.08.30

08/30/2020 01:50 PM (GMT+8:00) added by 晶晶 刘 (PID-000080):

1、采取流速为60%manflow使用0.1mol/l NaOH (批号: S00720017、有效期: 2020.09.07 19:38) 对层析系统outlet2出口进行冲洗, 后继续使用亲和平衡缓冲液 (DS2007013-S018-01 有效期: 2020.09.01 18:11) 平衡10min、平衡至层析系统前后电导 (Cond101和Cond102) 一致, 在层析系统outlet2出口取样进行检测微生物及内毒素检测 MFG/2020.08.30

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件1 及时措施UNICORN图谱.pdf

厂房设施名称 Facility Name:

M1b

产品所属阶段 Product Phase:

Commercial

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

基于对微生物污染的控制, 制订了即时措施: 采取流速为60%manflow使用0.1mol/l NaOH (批号: S00720017、有效期: 2020.09.07

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4827

Deviation No.:D-2020-0258

Record Status: Closed-Done

19:38) 对层析系统outlet2出口进行冲洗10min后, 继续使用亲和平衡缓冲液 (DS2007013-S018-01 有效期: 2020.09.01 18:11) 平衡10min、平衡至层析系统前后电导 (Cond101和Cond102) 一致后 (见附件1), 取微生物、内毒素样品送QC检测。通过已采取的措施, 降低其产生的风险, 生产继续进行且后续生产未发生异常。对于产品的影响需等微生物限度、内毒素结果出来, 进行进一步评估。

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

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:

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

偏差发生后, 紧急制订了即时措施, 使用0.1mol/l NaOH对层析系统outlet2出口进行冲洗后, 使用亲和平衡缓冲液平衡至层析系统前后电导 (Cond101和Cond102) 一致 (见附件1), 通过已采取的措施, 已将其产生的风险降至可接受程度, 可以继续进行后续操作, 等后续微生物限度、内毒素结果出来, 会对产品进一步评估。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:
过去12个月未发生类似缺陷 (搜索关键词: 层析系统, 未封)

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

08/31/2020 03:14 PM (GMT+8:00) added by 怡菁 王 (PID-000230):

通过已采取的即时措施已将该偏差产生的风险降至可接受程度, 等后续微生物限度和内毒素结果出来, 再进一步评估是否对产品质量产生影响。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 刘, 晶晶

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:

此次偏差不涉及物料与环境, 因此从设备、人员、方法等三方面开展本次调查:

人员:

1、人员资质:

此偏差涉及操作人员 (20000162) 于2019.07.15完成纯化岗位操作上岗证 (见附件2), 操作人员 (20002548) 于2020.08.11完成纯化岗位操作上岗证 (人员上岗证见附件2), 已具备纯化操作相关资质。

2、人员操作:

经调查, 此次偏差发生时纯化操作人员 (20000162、20002548) 现场查看《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100322/10), 发现记录中未要求outlet2 (亲和收集液收集口) 使用盲板封住, 现场人员为避免操作与批记录不符, 没有使用盲板封住出口outlet2。

回顾以往IBI308生产批次, 纯化操作人员为避免直接接触药品的设备内表面直接暴露在空气中, 在AC cycle1产品收集结束后会对outlet2 (亲和收集液收集口) 使用盲板封住。

小结: 人员资质无异常, 人员操作不一致是导致本次偏差发生的直接原因。

方法:

查看《信迪利单抗注射液M1b3000L原液纯化批生产记录》(BPR100322/10), 发现在DS2007013 AC cycle1的1.3.12 (11) 步骤, 并无将outlet2 (亲和收集液收集口) 使用盲板封住的要求; 查看《M1b层析系统的使用与清洁操作规程》(SOP200544/07), 未明确规定“产品收集完成后, 需对收集液收集出口使用盲板封住的要求”。

小结: 现有文件未明确直接接触药品的设备内表面不能直接暴露在空气中的明确规定。不能有效地指导人员操作是导致本次偏差发生的根本原因。

设备:

本次偏差涉及的设备为层析系统 (MFG-M1b2-004), 设备验证有效期至2021年7月 (设备验证效期见附件3)。该设备共有四个出口都

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4827

Deviation No.:D-2020-0258

Record Status: Closed-Done

具备使用盲板封住功能，本次偏差发生时设备使用无异常。

调查附件 Investigation Attachments:

附件2 人员上岗证.pdf

附件3 设备验证标签.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

综合以上调查，本次偏差发生原因如下：

- 1、人员操作不一致是导致本次偏差发生的直接原因；
 - 2、《信迪利单抗注射液M1b3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322/10）和《M1b层析系统的使用与清洁操作规程》（SOP200544/07）未规定直接接触药品的设备内表面不能直接暴露在空气中，无法明确指导现场人员操作是导致此次偏差发生的根本原因。
- 针对以上原因制定CAPA：
- 1、对M1b纯化人员培训此偏差，规范人员操作。
 - 2、升级《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322/10）增加AC cycle1样品收集完成后对层析系统outlet2（收集液收集口），及时使用盲板封住的要求。
 - 3、升级《M1b层析系统的使用与清洁操作规程》（SOP200544/07），增加“产品收集完成后，将收集液出口及时使用盲板封住，避免设备内表面直接暴露在空气中”。

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

原因描述 Cause Description: 批生产记录和SOP无法明确指导现场人员操作		
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: 2020.08.30 09:10生产人员（20000133）在进行在IBI308 DS2007013 AC cycle2生产前的检查时发现outlet2（亲和收集液收集口）未使用盲板封住，处于敞口状态。可能会产生微生物污染的风险。	
缺陷类型分类 Defect Category Others	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category Human execution error

缺陷描述 Defect Description: 2020.08.30 09:10生产人员（20000133）在进行在IBI308 DS2007013 AC cycle2生产前的检查时发现outlet2（亲和收集液收集口）未使用盲板封住，处于敞口状态。可能会产生微生物污染的风险。	
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（搜索关键词：层析系统，未封）

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4827

Deviation No.:D-2020-0258

Record Status: Closed-Done

对产品质量的影响 Impact on Product Quality:

对DS2007013批次产品的影响：

采取即时措施后，额外取平衡流出液样品送QC检测，检测结果为微生物限度： $< 1\text{cfu/ml}$ （微生物限度结果见附件4）、内毒素： $< 0.40\text{EU/ml}$ （内毒素结果见附件5），均符合《M1b生产1线层析系统和层析柱清洁验证阶段性报告》（VALR00035）中的可接受标准：微生物限度 $< 10\text{CFU/ml}$ ，细菌内毒素限度 $< 10.0\text{EU/ml}$ ，此次偏差对产品不会造成微生物污染的质量风险。

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

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:

MFG General

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

附件4 微生物限度结果报告.pdf

附件5 内毒素检测结果.pdf

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

采取即时措施后，额外取平衡流出液样品送QC检测，检测结果均符合《M1b生产1线层析系统和层析柱清洁验证阶段性报告》（VALR00035）中的可接受标准，此次偏差对产品不会造成微生物污染的质量风险，对产品质量无影响，对信迪利单抗注射液原液DS2007013批次放行无影响。

产品名称 Product Name: 信迪利单抗注射液M1b 3000L原液

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS30-308	DS2007013	3000L	Release

受影响的物料信息 Impacted Material Information

偏差报告
Deviation Report

PR#: 4827

Deviation No.:D-2020-0258

Record Status: Closed-Done

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: 层析系统

设备代码 Equipment Code MFG-M1b2-004

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#: 5091

责任人 Assigned To: 王, 金祥(PID-000083)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.10.15

行动项详细描述 Action Description:

升级《M1b层析系统的使用与清洁操作规程》(SOP200544/07), 增加“产品收集完成后, 将收集液出口及时使用盲板封住, 避免设备内表面直接暴露在空气中”。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4827

Deviation No.:D-2020-0258

Record Status: Closed-Done

PR#: 5092

责任人 Assigned To: 刘, 晶晶(PID-000080)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.10.15

行动项详细描述 Action Description:

升级《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100322/10) 增加AC cycle1样品收集完成后对层析系统outlet2 (收集液收集口) , 及时使用盲板封住的要求。

PR#: 5096

责任人 Assigned To: 刘, 晶晶(PID-000080)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.10.15

行动项详细描述 Action Description:

对M1b纯化人员培训此偏差, 规范人员操作。

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
5084	CAPA	偏差D-2020-0258发起的CAPA1 CAPA1 from deviation D-2020-0258	Closed-Done
5085	CAPA	偏差D-2020-0258发起的CAPA2 CAPA2 from deviation D-2020-0258	Closed-Cancelled

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
5084	CAPA	偏差D-2020-0258发起的CAPA1 CAPA1 from deviation D-2020-0258	Closed-Done
5085	CAPA	偏差D-2020-0258发起的CAPA2 CAPA2 from deviation D-2020-0258	Closed-Cancelled

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4827

Deviation No.:D-2020-0258

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	吴, 烜	Area QA Initial Reviewed On:	2020.08.30 14:46
Classify Completed By:	王, 怡菁	Classify Completed On:	2020.08.31 16:16

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.09.01 12:00
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:	2020.08.31 16:18

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Approved On:	2020.09.01 13:39
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:	王, 怡菁	QA Final Reviewed On:	2020.09.08 14:11
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	吴, 烜	QA Representative Reviewed On:	2020.09.08 14:18
Investigator 1 Reviewed By:	吴, 祯	Investigator 1 Reviewed On:	2020.09.08 14:31
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:	邓, 献存	Department Leader 1 Final Approved On:	2020.09.08 16:53
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:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Final Approved On:	2020.09.08 19:13
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 4827

Deviation No.:D-2020-0258

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	王, 怡菁	Disposition Proposed On:	2020.09.08 19:26
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.09.08 19:29