

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 6442

Deviation No.:D-2020-0336

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: 2020.11.06

简短描述 Short Description:

M1bDS1 原液分装滤器三次完整性测试未通过偏差Three integrity tests of the DS fill filter failed to pass deviation

到期日期 Date Due: 2020.12.10

关闭日期 Date Closed: 2020.11.14

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 刘浩05030041

发现日期 Discovery On: 2020.11.05

汇报人 Report By: 刘浩05030041

汇报日期 Report On: 2020.11.05

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2020.11.05生产人员 ( 05030045、05030032 ) 在26C22原液分装间进行IBI308 DS2009005批次《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》( BPR100322 ) 9.2.5过滤器完整性检测时, 在16:40进行了一次滤器完整性检测, 生产人员 ( 20000392、20002301 ) 在17:38、19:27连续进行了两次滤器完整性检测, 三次完整性检测均未通过, 按照《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》( SOP200742 ) 的附录一要求, 当第三次完整性测试未通过时需开启偏差调查, 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:

NA

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

11/06/2020 03:42 PM (GMT+8:00) added by 浩刘 (PID-000045):

行动项内容: 将耐压管泄漏段剪掉重新连接, 继续冲洗滤器10分钟, 进行第4次检测, 第四次完整性检测结果见附件1。

完成部门: 生产部

完成日期: 2020.11.05

\*\*\*\*\*

11/06/2020 01:16 PM (GMT+8:00) added by 浩刘 (PID-000045):

第四次完整性检测结果见附件1。

\*\*\*\*\*

11/06/2020 12:10 PM (GMT+8:00) added by 浩刘 (PID-000045):

将耐压管泄漏段剪掉重新连接, 继续冲洗滤器10分钟, 进行第4次检测。

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

第四次完整性检测结果 附件1.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:

完整性检测操作已经是原液分装工艺步骤的最后一步, 并且在进行第三次完整性检测时, 发现了耐压管上的泄漏点, 将耐压管泄漏段剪掉重新连接, 继续冲洗滤器10分钟, 进行第四次检测, 第四次完整性检测通过, 证明滤器完整性没有问题, 对DS2009005批次分装后的原

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 6442

Deviation No.:D-2020-0336

Record Status: Closed-Done

液质量无影响，对DS2009005批次后续工艺无影响。

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

DS2009005批次整个生产工序是按照《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322）及工艺规程《信迪利单抗注射液M1b3000L纯化工艺规程》进行操作，且原液分装已经完成，然后滤器完整性检测已经通过，对生产工序没有影响。

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:

## 偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

整性检测操作已经是原液分装工艺步骤的最后一步，并且在进行第三次完整性检测时，发现了耐压管上的泄漏点，将耐压管泄漏段剪掉重新连接，继续冲洗滤器10分钟，进行第四次检测，第四次完整性检测通过，证明滤器完整性没有问题，对DS2009005批次分装后的原液质量无影响，对DS2009005批次后续工艺无影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月发生过类似偏差。（关键词：过滤器，三次，完整性测试未通过）

D-20-117 根本原因是滤器冲洗方式不完善，无漏气检查具体方法。

D-20-041 根本原因是测试方法描述缺失。

D-20-029 根本原因是流程中缺失消毒剂污染注意事项。

由于本偏差经过初步调查及影响评估确认对产品质量没有影响，因此暂不升级，待根本原因确认后再做最终确认。

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

11/06/2020 04:20 PM (GMT+8:00) added by 晓军 吴 (PID-000095):

回顾过去12个月发生过类似偏差，但根据初步影响评估，本偏差对产品质量没有影响，因此偏差暂定次要偏差，待根本原因确认后再确认是否需要进一步升级。

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:

偏差简述：

2020.11.05生产人员（05030045、05030032）在26C22原液分装间进行IBI308 DS2009005批次《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322）9.2.5过滤器完整性检测时，在16:40进行了一次滤器完整性检测，生产人员（20000392、20002301）在17:38、19:27连续进行了两次滤器完整性检测，三次完整性检测均未通过，按照《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）的附录一要求，当第三次完整性测试未通过时需开启偏差调查，故发起偏差调查。

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：

人员资质：生产人员（05030045、05030032、20000392、20002301）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M1b3000L纯化工艺规程》（PFD00095）的文件培训和操作培训，且均具有上岗证（见附件2）。

人员操作（程序的调用）：生产人员（05030045、05030032、20000392、20002301）在3次检测完整性过程中均依据《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322）原液配制及分装工序9.2.5过滤器完整性检测步骤进行程序方法的调用操作，程序调用过程无异常。

结论：人员培训和人员操作过程无异常，人员不是导致该偏差发生的原因。

设备：

本偏差涉及完整性测试仪（MFG-M1b2-138），对完整性测试仪（MFG-M1b2-138）进行了分析。完整性测试仪计量有效期至2021.03.11，下次PM时间为2021.08.20，验证有效期至（再确认项目通过PM和计量共同项目进行完成），均在有效期内（见附件2）。

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 6442

Deviation No.:D-2020-0336

Record Status: Closed-Done

件3)，设备在使用过程中没有发现其他异常情况。

结论：设备不是导致该偏差发生的原因。

物料：

该偏差不涉及物料方面的调查。

结论：不涉及物料。

方法：

《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-04)中附录一：使用后的过滤器、膜包完整性测试决策树见附件8。

方法分析：

1) 2020.11.05生产人员(05030045、05030032)在26C22原液分装间进行IBI308 DS2009005批次《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100322)9.2.5过滤器完整性检测时，生产人员(05030045、05030032)按照《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-04)附录一要求，滤器使用后及时冲洗，且冲洗时间约30分钟后正确安装滤器使用泡点法，在16:40进行第一次完整性检测，测试值为2929 mbar，测试标准最小起泡点为3200 mbar检测结果为Test failed(见附件4)。

2) 生产人员(20000392、20002301)按照《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-04)的附录一要求，按照决策树进行原因排查，检查管路之间的连接口以及整个管路及表面是否有破损，并未检测出管路泄漏，且卡箍、垫片均已安装完好，检查滤器外观也是完好，方法程序调用正确，未发现问题，继续用WFI冲洗约30min后，17:38使用泡点法进行第二次完整性检测，测试值为3130 mbar，测试标准最小起泡点为3200 mbar检测结果为Test failed(见附件5)。

3) 生产人员(20000392、20002301)按照《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742)附录一要求，进行第二次原因排查，滤器、膜包中可能存在残留，未完全冲洗干净，采用的策略继续增加冲洗时间，并先采用70%的异丙醇进行冲洗约10分钟，后继续用热WFI继续冲洗约30分钟，19:27进行第三次完整性检测，测试值为3080 mbar，测试标准最小起泡点为3200 mbar检测结果为Test failed(见附件6)。

第三次完整性检测前，MST人员考虑到可能是连接处存在目视检查无法检查出的潜在泄漏点，因此在第三次检测时，将滤器浸泡在水中进行测试，当测试压力达到3080mbar时，发现与滤器前端连接的耐压管处有气泡产生，程序自动终止，然后剪开扎带发现耐压管前端被扎带遮住的地方有破损(见附件7)，与滤器前端连接的耐压管处有气体泄漏。故初步调查为滤器前端连接的耐压管处泄漏是滤器完整性未通过的直接原因。

4) 第三次测试结束发现耐压管有段泄漏后，将耐压管泄漏段剪掉重新连接，继续冲洗滤器约10min进行第4次检测，第四次完整性检测结果为3430mbar，检测结果为Test passed(见附件1)。滤器浸泡在水中进行测试的操作方式是供应商推荐的方法。完整性测试放置在水中，不会影响气压和测试压力，滤芯内外的温度一致，不影响测试结果。且在进行原液分装过程中未使用这个耐压管，这个耐压管仅作为完整性测试时连接用。本次的耐压管泄露在滤器的inlet端，完整性测试时outlet端并不需要连接管路。

结论：《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-04)文件中在第一次失败后，有描述检查连接管路是否漏气，目前策略只能检查管路之间的连接口以及整个管路及表面是否有破损，但是未明确如何进行测试是否泄漏，因此未能发现隐藏在扎带下面的泄漏点，文件针对滤器如何检漏，指导不够明确，是本次偏差发生的根本原因。

环境：

此偏差不涉及环境的调查。

结论：环境不是导致该偏差发生的原因。

调查总结：

综上经过人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查，发现在DS2009005批次进行原液配制及分装工序9.2.5过滤器完整性检测时，滤器前端连接的耐压管处泄漏是滤器完整性未通过的直接原因，《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-04)附录一中未明确如何进行测试滤器是否泄漏，针对滤器如何检漏方面，文件指导不够明确，是本次偏差发生的根本原因。

调查附件 Investigation Attachments:

人员培训记录和上岗证 附件2.pdf

第二次完整性测试结果 附件5.png

第三次完整性检测结果 附件6.png

设备效期 附件3.docx

第一次完整性检测结果 附件4.png

泄漏处 附件7.jpg

使用后的过滤器、膜包完整性测试决策树 附件8.png

根本原因分析 Root Cause Analysis:

《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-04)附录一中未明确如何进行测试滤器是否泄漏，针对滤器如何检

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 6442

Deviation No.:D-2020-0336

Record Status: Closed-Done

漏方面，文件指导不够明确，是本次偏差发生的根本原因。

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

<b>原因描述 Cause Description:</b> 《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742-04）附录一中未明确如何进行测试滤器是否泄漏，针对滤器如何检漏方面，文件指导不够明确，是本次偏差发生的根本原因。		
<b>原因分类 Cause Category</b> Method/procedure	<b>原因子分类 Cause Sub-Category</b> Unclear description of procedure/poor written	<b>原因归属部门 Cause Department</b> M1b DS1

  

<b>缺陷描述 Defect Description:</b> 2020.11.05生产人员（05030045、05030032）在26C22原液分装间进行IBI308 DS2009005批次《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322）9.2.5过滤器完整性检测时，在16:40进行了一次滤器完整性检测，生产人员（20000392、20002301）在17:38、19:27连续进行了两次滤器完整性检测，三次完整性检测均未通过，按照《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》（SOP200742）的附录一要求，当第三次完整性测试	
<b>缺陷类型分类 Defect Category</b> Production/Process	<b>缺陷类型子分类 Defect Sub-Category</b> 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个月发生过类似偏差。（关键词：过滤器，三次，完整性测试未通过）

D-20-117 根本原因是滤器冲洗方式不完善，无漏气检查具体方法。

D-20-041 根本原因是测试方法描述缺失。

D-20-029 根本原因是流程中缺失消毒剂污染注意事项。

本次偏差根本原因是如何进行测试滤器是否泄漏，针对滤器如何检漏方面，文件指导不够明确。因此不属于重复偏差。

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:

第四次完整性检测通过，证明滤器完整性没有问题，对DS2009005批次分装后的原液质量无影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

完整性检测操作已经是原液分装工艺步骤的最后一步，并且完整性检测通过，证明滤器是完好的，对DS2009005批次后续工艺无影响。对其他批次无影响。

DS2009005批次整个生产工序是按照《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322）及工艺规程《信迪利单抗注射液M1b3000L纯化工艺规程》进行操作，且原液分装已经完成，然后滤器完整性检测已经通过，对生产工序没有影响。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

无影响

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

无影响

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



PR#: 6442  
Record Status: Closed-Done  
无影响

Deviation No.:D-2020-0336

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

对稳定性的影响 Impact on Stability:  
无影响

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:  
无影响

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:

本偏差原因检漏流程不完善导致前三次未发现隐藏在扎带下面的泄漏点，后经重新连接第四次完整性检测通过，证明滤器完整性没有问题，对DS2009005批次分装后的原液质量无影响。  
因此本偏差不影响信迪利单抗注射液DS2009005批次的放行。

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	DS2009005	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
完整性检测仪	MFG-M1b2-138

#### 偏差处理措施 Deviation Action Items

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 6442  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0336

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#: 6577

责任人 Assigned To: 刘, 浩(PID-000045)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.11.30

行动项详细描述 Action Description:

升级《M1b车间过滤器和膜包完整性检测标准操作规程》(SOP200742-04), 需要针对第一次检测失败, 检查管路表面后若未检测到泄漏, 则需要将滤器浸泡在水中第二次检测。

## 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
6484	CAPA	偏差D-2020-0336发起的CAPA CAPA from deviation D-2020-0336	Closed-Done

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 6442

Deviation No.:D-2020-0336

Record Status: Closed-Done

## Initial Approval

### QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	赵, 琰	Area QA Initial Reviewed On:	2020.11.06 13:33
Classify Completed By:	吴, 晓军	Classify Completed On:	2020.11.06 16:39

### Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.11.06 17:29
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:	2020.11.06 16:46

### Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2020.11.06 21:24
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:	2020.11.11 17:23
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

### Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	赵, 琰	QA Representative Reviewed On:	2020.11.11 17:32
Investigator 1 Reviewed By:	徐, 浩	Investigator 1 Reviewed On:	2020.11.12 09:19
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:	2020.11.12 09:53
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:	管, 国兴	Quality Approver 1 Final Approved On:	2020.11.12 10:01
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 6442

Deviation No.:D-2020-0336

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:	2020.11.13 19:44
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.11.14 09:52