

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5033

Deviation No.:D-2020-0272

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 程, 思光(PID-000040)

发起日期 Date Opened: 2020.09.07

简短描述 Short Description:

M1b DS2 IBI188 阳离子层析cycle2上样时层析柱柱位阀为by-pass状态 IBI188 CEX cycle2 column valve was by-pass when loading

到期日期 Date Due: 2020.10.19

关闭日期 Date Closed: 2020.09.23

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 王韬20001056

发现日期 Discovery On: 2020.09.06

汇报人 Report By: 程思光05080032

汇报日期 Report On: 2020.09.06

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2020.09.06 10:05 M1b 纯化除病毒前房间 (25C15) , “IBI188 CEX Process DS2007008 02” 程序运行至上样阶段时, 纯化人员 (20001056) 发现IBI188 CEX层析柱 (MFG-M1b3-009) 柱位阀为by-pass状态, 导致CEX平衡液 (5CV) 和CEX上样液 (18L) 未能进入层析柱, 直接通过旁通管路流出, 与设备正常使用状态不符 (柱位阀应处于inline状态) , 故发起偏差。

备注: 该偏差发生于2020.09.06周日发现并汇报, 故于上班后第一个工作日2020.09.07发起偏差。

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:

09/07/2020 01:38 PM (GMT+8:00) added by 思光 程 (PID-000040):

1、纯化人员 (20001056) 立即将程序暂停, 经MST、QA、MFG会议讨论决定, 手动结束程序 “IBI188 CEX Process DS2007008 02” , 用CEX平衡液冲洗AKTA中残余的CEX上样液, 直至层析柱柱前Cond101与柱后Cond102电导值一致 (见附件1) , 即AKTA中无样品残留。完成部门: 生产部 完成日期: 2020.09.06

2、冲洗完AKTA后, 将层析柱柱位阀调整为Inline流路, 根据批记录IBI188 (CD47) M1b2线3000L原液纯化批生产记录 (BPR100428-02) 要求重启程序: “M1b2 DownStream/Method/IBI188/CEX/IBI188 CEX Process” , 方法命名为 “IBI188 CEX Process DS2007008 03” , 最终IBI188 CEX cycle2结果保存路径为 “M1b L2 Downstream/Result/IBI188/2020/CEX/IBI188 CEX Process DS2007008 03” 。完成部门: 生产部 完成时间: 2020.09.06

备注: 补充行动项完成部门和完成日期, 上述即时措施均已完成。

09/07/2020 01:16 PM (GMT+8:00) added by 思光 程 (PID-000040):

1、纯化人员 (20001056) 立即将程序暂停, 经MST、QA、MFG会议讨论决定, 手动结束程序 “IBI188 CEX Process DS2007008 02” , 用CEX平衡液冲洗AKTA中残余的CEX上样液, 直至层析柱柱前Cond101与柱后Cond102电导值一致 (见附件1) , 即AKTA中无样品残留。

2、冲洗完AKTA后, 将层析柱柱位阀调整为Inline流路, 根据批记录IBI188 (CD47) M1b2线3000L原液纯化批生产记录 (BPR100428-02) 要求重启程序: “M1b2 DownStream/Method/IBI188/CEX/IBI188 CEX Process” , 方法命名为 “IBI188 CEX Process DS2007008 03” , 最终IBI188 CEX cycle2结果保存路径为 “M1b L2 Downstream/Result/IBI188/2020/CEX/IBI188 CEX Process DS2007008 03” 。

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件二 即时措施2.pdf

附件一 即时措施1.pdf

偏差报告
Deviation Report

PR#: 5033

Deviation No.:D-2020-0272

Record Status: Closed-Done

厂房设施名称 Facility Name:

产品所属阶段 Product Phase:

M1b

Clinical

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

发生偏差时层析柱柱位阀一直处于by-pass状态,“IBI188 CEX Process DS2007008 02”程序已运行至上样阶段(上样18L),因此上样前平衡液(5CV)与CEX上样液(18L)都未流经层析柱。约18L样品直接流出至排废管道,该偏差导致上样样品损失约18L。采取即时措施期间,管罐系统中的样品均处于密闭状态,本次偏差不会影响到剩余CEX上样液。

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

后续通过即时措施冲洗层析系统内样品直至无残留,重新启动程序IBI188 CEX Process(方法命名为“IBI188 CEX Process DS2007008 03”),重新执行IBI188 CEX cycle 2的上样前平衡及上样,最终IBI188 CEX cycle2实际上样载量为32g/L,符合IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规程(PFD00149)要求20~50g/L,程序设置及运行无异常,对后续生产无影响。

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

该偏差发生的直接原因是层析柱的柱位阀处于by-pass流路,偏差发生时层析系统和程序IBI188 CEX Process设置和运行无异常,此偏差对设备和unicorn程序均无影响。

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:

根据初步影响评估,IBI188 CEX Process DS2007008 02”程序运行至上样阶段柱位阀一直未打开,层析柱处于旁通状态,上样前平衡液与18L样品都未流经层析柱,约18L样品直接流出至排废管道,程序暂停后罐子与流路中的样品处于密闭状态,不会影响剩余产品,且后续通过即时措施冲洗层析系统内样品直至无残留,然后重新执行IBI188 CEX Process程序,IBI188 CEX cycle2最终实际上样载量为32g/L,符合IBI188(CD47)原液纯化3000L工艺规程(PFD00149)要求20~50g/L,程序设置及运行无异常,对产品质量、后续生产无影响。

综上本偏差对产品无影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

回顾过去12个月内无类似偏差发生(关键词:层析柱、柱位阀、上样、流出/排出)

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

09/07/2020 04:44 PM (GMT+8:00) added by 伊婷 陈 (PID-000128):

回顾过去12个月内无类似偏差发生,且根据初步影响评估产品质量不受影响,但需进一步调查根本原因并制定CAPA故需进一步调查。综上该偏差分级为次要偏差。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 程 思光

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:

偏差描述

2020.09.06 10:05 M1b 纯化除病毒前房间(25C15),“IBI188 CEX Process DS2007008 02”程序运行至上样阶段时,纯化人员(20001056)发现IBI188 CEX层析柱(MFG-M1b3-009)柱位阀为by-pass状态,导致CEX平衡液(5CV)和CEX上样液(18L)未能进入层析柱,直接通过旁通管路流出,与设备正常使用状态不符(柱位阀应处于inline状态),故发起偏差。

偏差调查

此次偏差从人、机、料、法、环进行调查。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5033

Deviation No.:D-2020-0272

Record Status: Closed-Done

人员:

1、人员资质

M1b纯化岗位员工 (20001056、20002671) 在进行IBI188 DS2007008批次生产操作前, 已经完成相应培训并且获得上岗证 (上岗证详见附件3、附件4)。

2、人员操作

在2020.09.05纯化操作人员 (20002671) 按照《IBI188 (CD47) M1b2线3000L原液纯化批生产记录》(BPR100428-02) 进行操作, IBI188 DS2007008 CEX cycle1 结束后, 生产操作人员 (20002671) 为了对非生产期间的层析柱状态采取保护措施, 将柱位阀调至by-pass状态。2020.09.06生产人员 (20001056) 按照《IBI188 (CD47) M1b2线3000L原液纯化批生产记录》

(BPR100428-02) 进行 CEX cycle 2操作, 上样至18L时生产操作人员 (20001056) 发现CEX层析柱 (MFG-M1b3-009) 柱位阀为by-pass状态, 立即手动结束程序。层析柱柱位阀在by-pass状态时料液不进入层析柱, 因此偏差发生时5CV平衡液 (上样前) 与18L样品未进入层析柱, 未对层析柱进行上样前平衡和上样。

回顾IBI188 DS2007004批次生产操作: 每个层析工序 (AC/AEX/CEX) 中每个cycle之间未对柱位阀进行操作; 本偏差发生批次 (IBI188 DS2007008) 生产操作: 进行AC/AEX工序的每个cycle之间未调节柱位阀, CEX工序的cycle1和cycle2之间调节柱位阀为by-pass。因此, 不同批次间不同人员操作不一致是导致本次偏差发生的直接原因。

总结: 人员均具备纯化岗位操作资质, 但不同批次间不同人员操作不一致是导致本次偏差发生的直接原因。

设备:

涉及层析柱 (MFG-M1b3-009) 在使用前已完成验证工作, 使用过程中完好, 设备运行无异常。

小结: 设备不是导致该偏差的原因。

物料

本次偏差发生的原因不涉及物料。

方法

1、Unicorn程序

人员依据《IBI188 (CD47) M1b2线3000L原液纯化批生产记录》(BPR100428-02) 运行程序IBI188 CEX Process, Unicorn方法的运行和设置均无异常。

2、方法流程

层析柱柱位阀具有inline和by-pass两种使用状态。柱位阀为inline状态, 不同料液可进入层析柱对蛋白进行分离纯化; 柱位阀为by-pass状态, 可保护层析柱在非生产期间不受其他因素的影响。进行层析工艺生产时, 层析柱的柱位阀状态应处于inline状态。偏差发生时, 人员按照《IBI188 (CD47) M1b2线3000L原液纯化批生产记录》(BPR100428-02) 进行IBI188 (DS2007008) CEX cycle2生产前, 未对层析柱柱位阀的状态进行确认检查。

层析系统与层析柱联动使用时, 柱位状态正确与否对于生产操作至关重要。目前指导人员操作的相关文件《M1b层析系统的使用与清洁操作规程》(SOP200544-07) 没有明确规定“生产开始前对层析柱柱位阀状态进行检查”的注意事项, 同时生产批记录《IBI188 (CD47) M1b2线3000L原液纯化批生产记录》(BPR100428-02) 中也未规定“运行层析程序前对柱位阀状态进行检查”。文件缺少以上描述也导致不同人员的操作不一致, 因此, 文件流程缺少有效指导是导致本偏差发生的根本原因。

小结: 文件未明确规定层析柱柱位阀状态检查是此偏差发生的根本原因。

环境

该偏差不涉及环境。

调查附件 Investigation Attachments:

附件3上岗证.pdf

附件4上岗证.pdf

根本原因分析 Root Cause Analysis:

本次偏差发生的原因:

- 1、不同批次间不同人员操作不一致是本次偏差发生的直接原因。
- 2、文件未明确规定层析柱柱位阀状态检查是此偏差发生的根本原因。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5033

Deviation No.:D-2020-0272

Record Status: Closed-Done

原因描述 Cause Description: 文件未明确规定层析柱柱位阀状态检查是此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 DS1

缺陷描述 Defect Description: 2020.09.06 10:05 M1b 纯化除病毒前房间 (25C15) , “IBI188 CEX Process DS2007008 02” 程序运行至上样阶段时, 纯化人员 (20001056) 发现IBI188 CEX层析柱 (MFG-M1b3-009) 柱位阀为by-pass状态, 导致CEX平衡液 (5CV) 和CEX上样液 (18L) 未能进入层析柱, 直接通过旁通管路流出, 与预设的运行程序不符 (柱子应处于inline状态) , 故发起偏差。	
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: 2020.09.06 10:05 M1b 纯化除病毒前房间 (25C15) , “IBI188 CEX Process DS2007008 02” 程序运行至上样阶段时, 纯化人员 (20001056) 发现IBI188 CEX层析柱 (MFG-M1b3-009) 柱位阀为by-pass状态, 导致CEX平衡液 (5CV) 和CEX上样液 (18L) 未能进入层析柱, 直接通过旁通管路流出, 与预设的运行程序不符 (柱子应处于inline状态) , 故发起偏差。	
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:

回顾过去12个月内无类似偏差发生 (关键词: 层析柱、柱位阀、上样、流出/排出)

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:

发生偏差时层析柱柱位阀一直处于by-pass状态, “IBI188 CEX Process DS2007008 02” 程序已运行至上样阶段 (上样18L) , 因此上样前平衡液 (5CV) 与CEX上样液 (18L) 都未流经层析柱。约18L样品直接流出至排废管道, 该偏差导致上样样品损失约18L。采取即时措施期间, 管罐系统中的样品均处于密闭状态, 本次偏差不会影响剩余CEX上样液, 故对后续产品质量无影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

不涉及其他批次, 对其他批次无影响。

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

偏差报告
Deviation Report

PR#: 5033

Deviation No.:D-2020-0272

Record Status: Closed-Done

对稳定性的影响 Impact on Stability:
N/A

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:

采取即时措施冲洗层析系统内样品直至无残留，剩余平衡液体积满足CEX cycle2的用量需求，故平衡液损失不会影响后续操作，重新启动程序IBI188 CEX Process（方法命名为“IBI188 CEX Process DS2007008 03”），重新执行IBI188 CEX cycle 2的上样前平衡及上样，最终IBI188 CEX cycle2实际上样载量为32g/L，符合IBI188（CD47）原液纯化3000L工艺规程（PFD00149）要求20~50g/L，程序设置及运行无异常，对后续生产无影响。

受影响的部门 Impact Departments:

M1b DS2

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

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

根据最终影响评估，发生偏差时层析柱柱位阀一直处于by-pass状态，“IBI188 CEX Process DS2007008 02”程序已运行至上样阶段（上样18L），因此上样前平衡液（5CV）与CEX上样液（18L）都未流经层析柱，约18L样品直接流出至排废管道，该偏差导致上样样品损失约18L。采取即时措施期间，管罐系统中的样品均处于密闭状态，本次偏差不会影响剩余CEX上样液，故对产品质量无影响。综上，本偏差对DS2007008批次M1b IBI 188 3000L原液的放行无影响。

产品名称 Product Name: M1b IBI 188 3000L原液

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS01-188C	DS2007008	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: 层析系统	设备代码 Equipment Code	MFG-M1b3-006
---------------------------	---------------------	--------------

设备名称 Equipment Name: 层析柱	设备代码 Equipment Code	MFG-M1b3-009
--------------------------	---------------------	--------------

偏差处理措施 Deviation Action Items

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5033

Deviation No.:D-2020-0272

Record Status: Closed-Done

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#: 5453

责任人 Assigned To: 程, 思光(PID-000040)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.10.16

行动项详细描述 Action Description:

对M1b纯化人员培训此偏差, 强调生产前检查层析柱柱位阀状态检查, 统一不同人员操作

PR#: 5454

责任人 Assigned To: 王, 金祥(PID-000083)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.10.14

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), 在6.14日常操作及注意事项中添加 “生产前检查层析柱柱位阀为inline状态”, 并且梳理生产前层析操作的注意事项。

PR#: 5455

责任人 Assigned To: 程, 思光(PID-000040)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.10.29

行动项详细描述 Action Description:

升级《IBI188 (CD47) M1b2线3000L原液纯化批生产记录》(BPR100428), 增加在运行层析程序前首先确认层析柱柱位阀的状态的描述。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5033
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0272

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
11509	Deviation	M1a DS HIC上样未经过层析柱。M1a DS HIC sample has not passed through the column.	Closed-Done

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
5432	CAPA	偏差D-2020-0272发起的CAPA1 CAPA1 fom Deviation D-2020-0272	Closed-Done
5433	CAPA	偏差D-2020-0272发起的CAPA2 CAPA2 from Deviation D-2020-0272	Closed-Done
5434	CAPA	偏差D-2020-0272发起的CAPA3 CAPA3 from Deviation D-2020-0272	Closed-Done

偏差报告

Deviation Report

PR#: 5033

Deviation No.:D-2020-0272

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	邓, 陈琪	Area QA Initial Reviewed On:	2020.09.07 13:47
Classify Completed By:	吴, 晓军	Classify Completed On:	2020.09.07 18:43

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.09.07 23:24
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:	2020.09.07 18:44

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	周, 峥	Quality Approver 1 Approved On:	2020.09.08 08:46
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:	2020.09.21 17:28
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	邓, 陈琪	QA Representative Reviewed On:	2020.09.21 17:30
Investigator 1 Reviewed By:	吴, 晓军	Investigator 1 Reviewed On:	2020.09.22 11:45
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:	2020.09.22 15:40
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:	2020.09.22 15:52
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告

Deviation Report

PR#:5033Deviation No.:D-2020-0272

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:	2020.09.23 14:08
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.09.23 14:58