

PR#: 12274

Deviation No.:D-2021-0102

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 章磊(PID-000273)

发起日期 Date Opened: 2021.03.12

简短描述 Short Description:

M1b DS1 IBI308 AC process DS2101010 03程序流量计显示为零 The flowmeter shows zero in procedure IBI308 AC process DS2101010 03

到期日期 Date Due: 2021.04.16

关闭日期 Date Closed: 2021.04.19

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 章磊20000162

发现日期 Discovery On: 2021.03.11

汇报人 Report By: 章磊20000162

汇报日期 Report On: 2021.03.11

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2021.03.11在除病毒前纯化间(26C15),进行DS2101010批次的亲和层析cycle3的生产操作,纯化人员(20003037)在运行(2021.03.11 09:53)IBI308 AC process DS2101010 03程序的上样前平衡阶段发现流量计显示为0,为检查管道流路是否正常,pause程序(2021.03.11 09:53),检查管道流路无异常后,continue程序(2021.03.11 09:54)发现流量计仍旧没有流速显示,pause程序(2021.03.11 09:55),run log见附件1。此情况与正常生产状态不符,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:

03/12/2021 12:41 PM (GMT+8:00) added by 磊章 (PID-000273):

上报MST、生产、QA后决定如下:

1、手动插入column bypass both;

2、hold程序观察流量计是否能恢复正常(2021.03.11 10:12)。

3、在1、2步没有解决的情况下于2021.03.11 10:14 End程序(IBI308 ACprocess DS2101010 03),并重新启动设备,在重启设备后进行手动操作(2021.03.11 10:23),观察流量计是否显示正常。手动操作时观察到流量计显示正常。手动操作保存路径为M1bL1 DownStream/Result/Other/2021/CH0301 TEST/CH0301 TEST 210311 01。

测试完成后,启动程序IBI308 AC process,命名为IBI308 AC process DS2101010 04进行亲和层析cycle3的生产。后续程序运行正常。

生产部M1b DS1 2021.03.11

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件1 cycle3 run log及手动操作run log.pdf

附件2批记录备注信息.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:

偏差发生在亲和层析cycle3的上样前平衡阶段,且在设备重新启动后,设备恢复正常,亲和层析cycle3工艺程序(IBI308 AC process DS2101010 04)运行正常,故对于产品没有影响。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12274

Deviation No.:D-2021-0102

Record Status: Closed-Done

因为设备检测不到泵流速的异常，采取即时措施，End IBI308 AC process DS2101010 03程序，重启设备，运行IBI308 AC process DS2101010 04程序进行亲和层析cycle3生产，程序正常运行完成，因此不会影响后续的生产及目前的生产状态。

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

对于生产过程，发生了设备检测不到泵流速的异常情况，但设备重启后恢复正常。故障发生的原因不清晰，对设备的影响需要进行后续调查。

在process程序中的上样前平衡阶段结束了IBI308 AC process DS2101010 03程序，与正常操作流程不符。该程序运行了一定体积的平衡液，但后续重新运行了IBI308 AC process程序，程序IBI308 AC process DS2101010 04 运行正常结束，运行的平衡液体积是符合工艺规程的要求，并且工艺的整体过程也是符合工艺规程要求。

综上所述：除对设备的影响需要后续调查，本次偏差没有产生其他影响。

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:

1.该偏差发生在亲和层析cycle3的上样前平衡阶段，且在设备重新启动后，设备恢复正常，亲和层析cycle3工艺程序运行正常，故对于产品没有影响。2.因为设备检测不到泵流速的异常，采取即时措施，程序正常运行完成，因此不会影响后续的生产及目前的生产状态。3.对于生产过程，发生了设备检测不到泵流速的异常情况，但设备重启后恢复正常。故障发生的原因不清晰，对设备的影响需要进行后续调查。

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：M1b，管道，流量计）

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

03/15/2021 01:34 PM (GMT+8:00) added by 怡菁 王 (PID-000230):

该偏差的发生对产品无影响，且过去12个月未发生类似缺陷，故定义为次要偏差。

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 陈, 永涛

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:

本次偏差从人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查。

人员：

2021.03.11生产操作人依据《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322）执行1.3.22亲和层析Cycle3 步骤（4）在Unicorn软件中，运行“M1b L1DownStream\Method\IBI308\AC\IBI308AC Process”方法，方法调用正确，并执行步骤（5）和（6）确认柱体积设置是否正确和层析柱上、下柱头相连的三通阀已切换至层析柱连通状态，之后再执行步骤（7）结果保存在对应批号的文件夹中，并按批记录要求（BPR100322）命名图谱为IBI308 AC process DS2101010 03。整个操作过程符合批记录（BPR100322）和SOP200544要求，且操作人员已完成批记录（BPR100322）培训，且具备相关生产操作资质，上岗证见附件3。

小结：人员具备操作资质，本次偏差与人员无关。

设备：

2021.03.09生产操作人在IBI308 DS2101010批次亲和层析工艺生产前，依据《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322）要求确认层析系统（MFG-M1b2-004）设备状态符合生产需求。

在IBI308 DS2101010批次亲和层析Cycle3生产过程中，层析系统（MFG-M1b2-004）验证有效期，PM有效期和质量流量计计量有效期均符合要求，未超期使用，具体见附件4。回顾该设备在此之前未发生类似的情况，且从投入M1b车间生产至本次偏差发生日期2021.03.11，该设备无报修和异常情况。

设备名称：层析系统

设备编码：MFG-M1b2-004

质量流量计计量有效期至 2021.11.19

验证有效期至 2021.07

PM有效期至2021.08.20

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12274

Deviation No.:D-2021-0102

Record Status: Closed-Done

于2021.03.18 MST人员（2001026）将层析系统（MFG-M1b2-004）执行方法时流量计显示为零的问题反馈给Cytiva供应商，供应商在2022.03.22对层析系统进行检修发现流量计信号接头松动，对信号接头重新进行对接和紧固，具体维修报告见附件5，目前层析系统未出现类似的情况。因此在IBI308 DS2101010批次亲和层析Cycle3 process方法运行时流量计显示为零的可能原因为流量计信号接头松动，可能接触不良，导致流量计显示为零。

目前针对该设备出现的流量计信号接头松动问题，厂家工程师已完成维修，设备恢复至正常状态下，为提前识别和发现类似的情况，可在生产前确认层析系统操作界面的process picture的“instrument status”，如果发现出现红色或是黄色信号，表示连接异常，需通知主管。

M1b共6台层析系统，使用时间为2年左右，出现因流量计信号接头松动导致的流量计显示为零的情况很少，频率较低，且层析在开机时存在自检过程，如果出现接触不良，导致流量计显示为零的情况，一般出现在方法开始运行阶段，同时容易被发现和识别，因此在上样和收集步骤出现流量计为零的风险较低。综上在《M1b层析系统的使用与清洁操作规程》（SOP200544），增加关于流量计连接信号的检查，可有效的提前发现因连接异常导致的流量计显示为零的情况。

小结：层析系统（MFG-M1b2-004）流量计信号接头松动是本次偏差发生的根本原因。

物料：

本次偏差不涉及物料的调查。

方法：

该偏差发生时运行的方法为：IBI308AC Process，该方法是依据《信迪利单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00095）进行设定和编辑，并在IBI308PPQ前完成水试，水试结果合格，且在历史生产批次的亲和层析工艺步骤中调用和运行该方法正常，未发生方法相关的偏差，因此该方法符合生产工艺和工艺规程要求。

小结：本次偏差与方法无关。

环境：

本次偏差不涉及环境的调查。

调查总结：

层析系统（MFG-M1b2-004）流量计信号接头松动是本次偏差发生的根本原因。

调查附件 Investigation Attachments:

附件5 层析系统维修报告.jpg

附件3 上岗证.pdf

附件4 层析系统计量、验证和PM效期.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

层析系统（MFG-M1b2-004）流量计信号接头松动是本次偏差发生的根本原因。

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

原因描述 Cause Description:

层析系统（MFG-M1b2-004）流量计信号接头松动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 DS1

缺陷描述 Defect Description:

进行DS2101010批次的亲和层析cycle3的生产操作，纯化人员在运行IBI308 AC process DS2101010 03程序的上样前平衡阶段发现流量计显示为0，为检查管道流路是否正常，pause程序，检查管道流路无异常后，continue程序发现流量计仍旧没有流速显示，pause程序，此情况与正常生产状态不符。

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个月未发生根本原因相同的偏差，故不是重复偏差。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12274

Deviation No.:D-2021-0102

Record Status: Closed-Done

重复偏差的原因描述 Reason of Repeat Deviation Description:
N/A

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:

当流量计显示出现异常时，IBI308 AC process DS2101010 03程序处于上样前平衡阶段，还未进行上样步骤，生产操作人员及时暂停程序，并经会议讨论，重新调用IBI308AC Process，程序运行正常直至结束，因此对该批产品无影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

当设备出现异常后，及时上报领导，后经生产，MST,ENG，QA讨论决定采取及时措施，终止当前运行程序，并将设备进行重启，设备重启后，重新调用IBI308AC Process，程序运行正常直至结束，因此对生产过程无影响。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

本偏差发生的根本原因为流量计信号接头松动，工程已完成信号接头的紧固，设备处于正常状态，未涉及到设备关键部件的维修和更换，因此对设备的验证状态无影响。

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:

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:

当流量计显示出现异常时，IBI308 AC process DS2101010 03程序处于上样前平衡阶段，还未进行上样步骤，生产操作人员及时暂停程序，重新调用IBI308AC Process，程序运行正常直至结束，因此对该批产品无影响，不影响产品的放行。

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
-------------------	-----------------	-------------	------------------

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12274

Deviation No.:D-2021-0102

Record Status: Closed-Done

DS30-308

DS2101010

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-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#: 13414

责任人 Assigned To: 陈, 永涛(PID-000279)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2021.06.15

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12274

Deviation No.:D-2021-0102

Record Status: Closed-Done

行动项详细描述 Action Description:
对M1b车间生产纯化区域操作人员进行此偏差培训。

PR#: 13415

责任人 Assigned To: 章, 磊(PID-000273)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.06.15

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), 在“6.14.6生产过程中检查”增加“生产前确认层析系统操作界面的process picture的“instrument status”是否全部显示绿色, 如果出现红色或是黄色信号, 表示连接异常, 需通知主管。”

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
13413	CAPA	D-2021-0102发起的CAPA CAPA from deviation D-2021-0102	Pending Effectiveness Check

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
13413	CAPA	D-2021-0102发起的CAPA CAPA from deviation D-2021-0102	Pending Effectiveness Check

偏差报告

Deviation Report

PR#: 12274

Deviation No.:D-2021-0102

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	吴, 烜	Area QA Initial Reviewed On:	2021.03.12 13:13
Classify Completed By:	王, 怡菁	Classify Completed On:	2021.03.15 14:02

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.03.15 15:06
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:	邓, 陈琪	Area QA Leader Reviewed On:	2021.03.15 15:46

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.03.15 19:33
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:	2021.04.16 10:36
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	吴, 烜	QA Representative Reviewed On:	2021.04.16 10:40
Investigator 1 Reviewed By:	邱, 明	Investigator 1 Reviewed On:	2021.04.16 10:53
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:	2021.04.17 12:33
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:	2021.04.17 17:45
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 12274

Deviation No.:D-2021-0102

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:	2021.04.19 08:38
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2021.04.19 08:45