

PR#: 9210

Deviation No.:D-2021-0036

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 吴, 洪健(PID-000204)

发起日期 Date Opened: 2021.02.01

简短描述 Short Description:

M1b DS2 错误使用其他批次的消泡剂 M1B DS2 wrongly used an antifoaming agent other than this batch

到期日期 Date Due: 2021.03.12

关闭日期 Date Closed: 2021.02.09

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 窦守唯20000434

发现日期 Discovery On: 2021.01.31

汇报人 Report By: 窦守唯20000434

汇报日期 Report On: 2021.01.31

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2021.01.31 20:21在25D08细胞培养间生产DS2012017批次的贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液的3000L流加培养工序时, 夜班生产人员(20000434)准备补加消泡剂前, 发现生产人员(20003450、20000016)在17:27~17:39新更换焊接了消泡剂在3000L流加培养的补加消泡剂管路上, 新更换的消泡剂错误使用了DS2012018批的消泡剂(接收批号为2101358), 实际应该使用DS2012017批的消泡剂(接收批号为2009324), 见附件1 消泡剂物料信息, 故发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

附件1 消泡剂物料信息.docx

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:

02/01/2021 11:30 AM (GMT+8:00) added by 洪健 吴 (PID-000204):

行动项内容: 将使用错误的DS2012018批的消泡剂更为正确的DS2012017批的消泡剂。

完成部门: 生产部

完成日期: 2021.01.31

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件2 即时措施记录.docx

厂房设施名称 Facility Name:

M1b

产品所属阶段 Product Phase:

Clinical

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

DS2012017批的消泡剂物料编码: W02010059, 接收批号: 2009324, 有效期至: 2021.08.31, Lot NO.: AF29546268, 生产商货号: SH30897.01;

DS2012018批的消泡剂物料编码: W02010059, 接收批号: 2101358, 有效期至: 2021.10.31, Lot NO.: AF29586639, 生产商货号: SH30897.01; 见附件3消泡剂物料信息。

DS2012017 批次3000L流加培养错误使用了DS2012018批次的消泡剂, 两批次的消泡剂为同一种物料, 物料编码一致, 接收批号不同, 但是均是通过放行的, 且均在有效期内使用, 故对产品无影响。

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

DS2012017批次3000L流加培养错误使用了DS2012018批次的消泡剂, 通过采取即时措施, 将使用错误的DS2012018批的消泡剂更为正确的DS2012017批的消泡剂, 不影响DS2012017批次后续生产。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 9210

Deviation No.:D-2021-0036

Record Status: Closed-Done

N/A

初步影响评估附件 Initial Impact Assessment Attachment:

附件3 消泡剂物料信息.docx

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

DS2012017批的消泡剂物料编码：W02010059，接收批号：2009324，有效期至：2021.08.31，Lot NO.：AF29546268，生产商货号：SH30897.01；

DS2012018批的消泡剂物料编码：W02010059，接收批号：2101358，有效期至：2021.10.31，Lot NO.：AF29586639，生产商货号：SH30897.01；见附件3消泡剂物料信息。

DS2012017 批次3000L流加培养错误使用了DS2012018批次的消泡剂，两批次的消泡剂为同一种物料，物料编码一致，接收批号不同，但是均是通过放行的，且均在有效期内使用，故对产品无影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月类似缺陷回顾（关键词搜索：M1b、错误、消泡剂），未发生类似缺陷。

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

02/01/2021 05:23 PM (GMT+8:00) added by 四弟 李 (PID-000227):

该偏差对产品无影响，过去12个月未发生类似缺陷，需进一步调查发生的原因，故定义为次要偏差进行调查。

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 吴, 洪健

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:

原因调查：

此次偏差从人员、设备、物料、方法、环境几个方面进行调查。

人员

人员资质：

操作人员（20003450）和复核人员(20000016)在生产前已完成《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100437-02）的培训；并且操作人员（20003450）和复核人员(20000016)已经具备细胞培养的岗位技能，复核人员（20000016）已经具备SPV上岗证。

相关人员资质证明详见附件4人员资质。

人员操作：

据调查，操作人员（20003450）在2021.01.31 16:04~17:27进行了DS2012018批次750L种子培养工序中的使用前过滤站液体滤芯安装操作，在过滤站上安装了2个10英寸液体滤芯，10英寸液体滤芯外包装上贴有DS2012018批次的色标标识，在完成滤芯安装操作后，在2021.01.31 17:27~17:39进行了DS2012017批次3000L流加培养工序的消泡剂更换操作，由于操作人员（20003450）在刚完成DS2012018批次滤芯安装操作，意识处于DS2012018批次的相关操作，在取消泡剂时取用了带有DS2012018批次标识的消泡剂，并在DS2012017批记录P173页的附件15“消泡剂补加信息记录”记录了消泡剂的物料编码、接收批号、有效期和记录人/日期信息，见附件5消泡剂补加信息记录，然后和复核人员(20000016)完成更换消泡剂的接管操作；

此外，经调查确认，由于批记录的附件15“消泡剂补加信息记录”上没有设计复核人的签字确认，复核人员(20000016)没有对消泡剂的信息进行复核，只对消泡剂的接管操作进行了复核，造成偏差的发生。

小结：人员资质无问题，操作人员（20003450）刚完成DS2012018批次滤芯安装操作，意识处于DS2012018批次的相关操作，在取消泡剂时取用了带有DS2012018批次标识的消泡剂，以及，由于批记录的附件15“消泡剂补加信息记录”上没有设计复核人的签字确认，复核人员(20000016)没有对消泡剂的信息进行复核，是造成偏差发生的直接原因。

设备

本次偏差不涉及设备。

物料：

消泡剂为BOM内物料，BOM内物料是根据生产指令编号在SAP系统中领取。

DS2012017批的生产指令编号为2000000257，根据生产指令编号2000000257领取的消泡剂物料编码：W02010059，接收批

偏差报告 Deviation Report

PR#: 9210

Deviation No.:D-2021-0036

Record Status: Closed-Done

号：2009324，有效期至：2021.08.31，Lot NO.：AF29546268，生产商货号：SH30897.01，根据《M1b原液生产反应器细胞培养及离心收获标准操作规程》（SOP100157-10）车间生产防混淆防差错措施，在消泡剂进入车间时，消泡剂上已经及时贴上DS2012017批次的色标标识。

DS2012018批的生产指令编号为2000000258，根据生产指令编号2000000258领取的消泡剂物料编码：W02010059，接收批号：2101358，有效期至：2021.10.31，Lot NO.：AF29586639，生产商货号：SH30897.01，根据《M1b原液生产反应器细胞培养及离心收获标准操作规程》（SOP100157-10）车间生产防混淆防差错措施，在消泡剂进入车间时，消泡剂上已经及时贴上DS2012018批次的色标标识。见附件6消泡剂色标标识。

不同批次的消泡剂在车间已贴上了相应批次的色标，并分类存放，用于防止不同批次的消泡剂混淆使用，因此，本偏差与物料无关。

方法：

查阅《M1b原液生产反应器细胞培养及离心收获标准操作规程》（SOP100157-10）文件对车间生产防混淆防差错措施进行了详细的规定，现场操作人员也按照文件要求在消泡剂上张贴了色标用于区分不同批次的消泡剂，因此本偏差与《M1b原液生产反应器细胞培养及离心收获标准操作规程》(SOP100157-10)中的防混淆防差错措施无关。

经确认，《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100437）中的附件15“消泡剂补加信息记录”页中，仅设计有消泡剂的物料编码、接收批号、有效期和记录人/日期，由于缺少“确认消泡剂标识批号与本批次一致”的操作指令，造成操作人员没有检查消泡剂使用批号是否正确。

此外，由于附件15“消泡剂补加信息记录”页记录消泡剂信息只设计有记录人，缺少复核人，造成复核人员没有复核消泡剂信息，从而产生偏差。

小结：《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100437）附件15“消泡剂补加信息记录”消泡剂信息记录缺少“确认消泡剂标识批号与本批次一致”的操作和复核人确认的操作，是偏差发生的根本原因。

环境：

生产期间，细胞培养间无EMS报警，满足生产需求，生产环境正常，本次偏差不涉及环境方面影响。

小结：环境条件正常，符合生产要求，未发现异常

调查附件 Investigation Attachments:

附件4人员资质.docx

附件5消泡剂补加信息记录.jpg

附件6消泡剂色标标识.jpg

根本原因分析 Root Cause Analysis:

直接原因分析：

操作人员（20003450）刚完成DS2012018批次滤芯安装操作，意识处于DS2012018批次的相关操作，在取消泡剂时取用了带有DS2012018批次标识的消泡剂，以及，由于批记录的附件15“消泡剂补加信息记录”上没有设计复核人的签字确认，复核人员(20000016)没有对消泡剂的信息进行复核，是造成偏差发生的直接原因。

根本原因分析：

《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100437）附件15“消泡剂补加信息记录”消泡剂信息记录缺少“确认消泡剂标识批号与本批次一致”的操作和复核人确认的操作，是偏差发生的根本原因。

针对根本原因采取的CAPA措施：

1. 对细胞全员进行培训此偏差，强调人员在同一个房间进行多批次生产时，物料、批生产记录应确认贴的色标标识与本批次使用颜色一致，以及色标标识中的批次与本产品批次信息一致后再使用。
2. 在《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100437）附件15“消泡剂补加信息记录”中增加“确认消泡剂标识批号与本批次一致”的操作和复核人确认的操作

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

原因描述 Cause Description:

《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100437）附件15“消泡剂补加信息记录”消泡剂信息记录缺少“确认消泡剂标识批号与本批次一致”的操作和复核人确认的操作。

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 DS2

偏差报告 Deviation Report

PR#: 9210

Deviation No.:D-2021-0036

Record Status: Closed-Done

缺陷描述 Defect Description:

2021.01.31 20:21在25D08细胞培养间生产DS2012017批次的贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液的3000L流加培养工序时, 夜班生产人员(20000434)准备补加消泡剂前, 发现生产人员(20003450、20000016)在17:27~17:39新更换焊接了消泡剂在3000L流加培养的补加消泡剂管路上, 新更换的消泡剂错误使用了DS2012018批的消泡剂(接收批号为2101358), 实际应该使用DS2012017批的消泡剂(接收批号为2009324), 见附件1 消泡剂

缺陷类型分类 Defect Category
Production/Process

缺陷类型子分类 Defect Sub-Category
Operation

缺陷描述 Defect Description:

2021.01.31 20:21在25D08细胞培养间生产DS2012017批次的贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液的3000L流加培养工序时, 夜班生产人员(20000434)准备补加消泡剂前, 发现生产人员(20003450、20000016)在17:27~17:39新更换焊接了消泡剂在3000L流加培养的补加消泡剂管路上, 新更换的消泡剂错误使用了DS2012018批的消泡剂(接收批号为2101358), 实际应该使用DS2012017批的消泡剂(接收批号为2009324), 见附件1 消泡剂

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:

过去12个月类似缺陷回顾(关键词搜索:M1b、错误、消泡剂), 未发现类似缺陷, 故非重复偏差。

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:

DS2012017批的消泡剂物料编码: W02010059, 接收批号: 2009324, 有效期至: 2021.08.31, Lot NO.: AF29546268, 生产商货号: SH30897.01;

DS2012018批的消泡剂物料编码: W02010059, 接收批号: 2101358, 有效期至: 2021.10.31, Lot NO.: AF29586639, 生产商货号: SH30897.01; 见附件7消泡剂物料信息。

DS2012017 批次3000L流加培养错误使用了DS2012018批次的消泡剂, 通过采取即时措施, 将使用错误的DS2012018批的消泡剂更为正确的DS2012017批的消泡剂, 不影响DS2012017批次后续生产。

DS2012017和DS2012018 两批次的消泡剂为同一种物料, 根据《M1b原液生产反应器细胞培养及离心收获标准操作规程》

(SOP100157-10) 文件6.6对车间生产防混淆防差错措施进行了详细的规定: 多批次生产时, 在物料进入房间后, 及时贴上本批次使用的色标标识, 并放置在对应的区域。现场操作人员按照文件中描述的车间防混淆要求在消泡剂上张贴了色标用于区分DS2012017和DS2012018 两批次。

DS2012017和DS2012018 两批次的消泡剂物料编码一致, 接收批号不同, 均经过检测且通过放行, 见附件8消泡剂放行审核单, 均在有效期内使用, 故对产品质量无影响。

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:

PR#: 9210
Record Status: Closed-Done
NA

Deviation No.:D-2021-0036

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:
NA

受影响的部门 Impact Departments:
M1b DS2

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

附件8 消泡剂放行审核单.pdf

附件7消泡剂物料信息.docx

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

DS2012017批的消泡剂物料编码：W02010059，接收批号：2009324，有效期至：2021.08.31，Lot NO.：AF29546268，生产商货号：SH30897.01；

DS2012018批的消泡剂物料编码：W02010059，接收批号：2101358，有效期至：2021.10.31，Lot NO.：AF29586639，生产商货号：SH30897.01；见附件7消泡剂物料信息。

DS2012017 批次3000L流加培养错误使用了DS2012018批次的消泡剂，通过采取即时措施，将使用错误的DS2012018批的消泡剂更为正确的DS2012017批的消泡剂，不影响DS2012017批次后续生产。

DS2012017和DS2012018 两批次的消泡剂为同一种物料，根据《M1b原液生产反应器细胞培养及离心收获标准操作规程》（SOP100157-10）文件6.6对车间生产防混淆防差错措施进行了详细的规定：多批次生产时，在物料进入房间后，及时贴上本批次使用的色标标识，并放置在对应的区域。现场操作人员按照文件中描述的车间防混淆要求在消泡剂上张贴了色标用于区分DS2012017和DS2012018 两批次。

DS2012017和DS2012018 两批次的消泡剂物料编码一致，接收批号不同，均经过检测且通过放行，见附件8消泡剂放行审核单，均在有效期内使用，故对产品质量无影响。偏差涉及DS2012017批次产品，故不影响该批次产品放行。

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: 消泡剂

| 物料代码 Product Code | 批号 Batch No.: | 数量 Quantity |
|-------------------|---------------|-------------|
| W02010059 | DS2012017 | 一袋500ml |

受影响的溶液信息 Impacted Media/Buffer Information

溶液名称 Media/Buffer Name:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 9210
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0036

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#: 9397
责任人 Assigned To: 吴, 洪健(PID-000204) 部门 Department: M1b DS2
截止日期 Date Due: 2021.03.05
行动项详细描述 Action Description:
对细胞全员进行培训此偏差, 强调人员在同一个房间进行多批次生产时, 物料、批生产记录应确认贴的色标标识与本批次使用颜色一致, 以及色标标识中的批次与本产品批次信息一致后再使用

PR#: 9398
责任人 Assigned To: 吴, 洪健(PID-000204) 部门 Department: M1b DS2
截止日期 Date Due: 2021.05.31
行动项详细描述 Action Description:
在《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100437) 附件15 “消泡剂补加信息记录” 中增加 “确认消泡剂标识批号与本批次一致” 的操作和复核人确认的操作

PR#:9210Deviation No.:D-2021-0036

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 |
|------|-------------|--|-----------------------------|
| 9396 | CAPA | 偏差D-2021-0036发起的CAPA CAPA from D-2020-0151 | Pending Effectiveness Check |

偏差报告 Deviation Report

PR#: 9210

Deviation No.:D-2021-0036

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

| | | | |
|------------------------------|-------|------------------------------|------------------|
| Area QA Initial Reviewed By: | 赵, 琰 | Area QA Initial Reviewed On: | 2021.02.01 14:03 |
| Classify Completed By: | 李, 四弟 | Classify Completed On: | 2021.02.01 17:27 |

Department Initial Review

| | | | |
|----------------------------------|-------|----------------------------------|------------------|
| Department Leader 1 Reviewed By: | 邓, 献存 | Department Leader 1 Reviewed On: | 2021.02.01 17:37 |
| 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: | 王, 沛芳 | Area QA Leader Reviewed On: | 2021.02.02 12:57 |

Quality Initial Approval

| | | | |
|---------------------------------|-------|---------------------------------|------------------|
| Quality Approver 1 Approved By: | 管, 国兴 | Quality Approver 1 Approved On: | 2021.02.02 19:10 |
| 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: | 李, 四弟 | QA Final Reviewed On: | 2021.02.08 11:23 |
|-----------------------|-------|-----------------------|------------------|

Investigator Final Review

| | | | |
|--------------------------------|------|--------------------------------|------------------|
| QA Representative Reviewed By: | 赵, 琰 | QA Representative Reviewed On: | 2021.02.08 13:14 |
| Investigator 1 Reviewed By: | | Investigator 1 Reviewed On: | |
| 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: | 2021.02.08 16:16 |
| 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: | 2021.02.08 18:15 |
| Quality Approver 2 Final Approved By: | | Quality Approver 2 Final Approved On: | |

偏差报告

Deviation Report

PR#:9210Deviation No.:D-2021-0036

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

| | | | |
|----------------------------------|-------|----------------------------------|------------------|
| Disposition Proposed By: | 李, 四弟 | Disposition Proposed On: | 2021.02.09 10:17 |
| Proposal Reviewed By: | | Proposal Reviewed On: | |
| Product Disposition Approved By: | 管, 国兴 | Product Disposition Approved On: | 2021.02.09 12:54 |