

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3408

Deviation No.:D-2020-0173

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 杨, 新进(PID-000108)

发起日期 Date Opened: 2020.06.16

简短描述 Short Description:

M1b DS2 750L反应器计划性停电期间pH、DO信号中断偏差 M1b DS2pH and DO signals Interruption deviation during 750L planned power outage

到期日期 Date Due: 2020.07.22

关闭日期 Date Closed: 2020.07.15

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 吴洪健 20000011

发现日期 Discovery On: 2020.06.15

汇报人 Report By: 吴洪健 20000011

汇报日期 Report On: 2020.06.15

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2020.06.15 07:30生产部人员(20000011)在25D08细胞培养间发现,在公司计划性停电期间:2020.06.15 07:01~2020.06.15 07:04,750L反应器的HMI和M800出现断电关机,此时750L反应器正在进行利妥昔单抗注射液(DS2005006)种子培养,由于停电导致750L反应器的pH、DO电极信号中断,使pH、DO电极培养曲线出现中断,同时,150L反应器的HMI也出现断电关机,150L反应器处于未使用待机状态。此外,根据公司计划性停电时间安排,在2020.06.16 06:40~2020.06.16 06:42 750L反应器的HMI和M800也出现断电关机,导致750L反应器的pH、DO电极信号中断,使pH、DO电极培养曲线出现中断,同时,150L反应器的HMI也出现断电关机,150L反应器处于未使用待机状态,故发起偏差(具体信息见附件1)。

描述的附件 Description attachment:

附件1 750L反应器pH、DO电极断电前后趋势图.docx

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:

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

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:

1、750L反应器细胞培养为种子扩增阶段,该阶段主要目的是为3000L流加培养阶段提供足够的种子液,工艺监控项目为活细胞密度和细胞活率。偏差发生时间在2020.06.15 07:01~2020.06.15 07:04和2020.06.16 06:40~2020.06.16 06:42断电期间,发生的pH、DO电极培养曲线中断现象持续时间分别为3min和2min,2020.06.15偏差发生后当天检测的活细胞密度为 2.11×10^6 cells/ml,活率为99.8%,与历史批次相比无异常(见附件2),该偏差未对种子扩增产生影响。

2、计划断电期间,由于750L反应器的HMI和M800也随之断电,导致在断电期间的2min内的pH和DO的在线实时数据未被采集,数据缺失,数据完整性影响评估具体在偏差第二部分评估,750L细胞培养阶段,pH、DO均为一般工艺参数,属于非关键工艺参数,对产品质量及工艺表现无影响,且断电操作完成恢复供电后的pH、DO参数均正常,pH(6.70~7.20)、DO(20%~80%)均在控制范围内,具体见附件1。

3、150L反应器处于待机未使用状态,停电对其数据没有影响,停电期间150L反应器HMI断电黑屏在偏差第二部分调差。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3408

Deviation No.:D-2020-0173

Record Status: Closed-Done

电极信号中断期间, 750L反应器细胞培养为种子扩增阶段, 通过与活细胞密度和细胞活率的历史数据对比, 发现种子状态无异常, 现已顺利接种至3000L反应器, 过程无异常, 故认为对生产/检测无影响

其他影响评估描述 Other Impact Assessment Description:
本次偏差对系统, 设备和验证状态无影响

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

附件1 750L反应器pH、DO电极断电前后趋势图.docx

附件2 750L反应器种子培养历史批次趋势图.docx

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

本偏差影响到M1b 301 750L反应器细胞培养的时pH和DO的数据采集, 造成数据缺失, 定为主要偏差。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

回顾过去12个月的偏差, 本偏差首次发生。关键词: M1b, 停电, 信号中断

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

06/17/2020 03:46 PM (GMT+8:00) added by 文婷 许 (PID-000099):

本偏差影响到M1b 301 750L反应器细胞培养的时pH和DO的数据采集, 造成数据缺失。当前定为主要偏差

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 杨, 新进

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:

2020.06.15 07:30生产部人员 (20000011) 在25D08细胞培养间发现, 在公司计划性停电期间: 2020.06.15 07:01~2020.06.15 07:04, 750L反应器的HMI和M800出现断电关机, 此时750L反应器正在进行利妥昔单抗注射液 (DS2005006) 种子培养, 由于停电导致750L反应器的pH、DO电极信号中断, 使pH、DO电极培养曲线出现中断, 同时, 150L反应器的HMI也出现断电关机, 150L反应器处于未使用待机状态。

此外, 根据公司计划性停电时间安排, 在2020.06.16 06:40~2020.06.16 06:42 750L反应器 (MFG-M1b3-055) 的HMI和M800也出现断电关机, 导致750L反应器的pH、DO电极信号中断, 使pH、DO电极培养曲线出现中断, 故发起偏差。同时, 在断电期间, 发现150L反应器 (MFG-M1b3-054) 的HMI也出现断电关机, 此期间150L反应器处于待机未使用状态, 为避免今后150L生产期间发生断电情况而导致数据丢失问题, 故对此问题进行拓展调查。

偏差调查:

该偏差从人员、设备、物料、方法、环境几个方面进行根本原因分析。

人员:

本偏差不涉及人员调查。

设备:

1、设备验证状态:

生物反应器 (150L) (MFG-M1b3-054) 和生物反应器 (750L) (MFG-M1b3-055) 验证有效期至2021年07月, 下次PM时间: 2020.06.15±60天。

偏差发生期间设备验证状态处于完好可用状态 (详细信息见附件1)。

2、从细胞培养间 (25D08) 生物反应器的电气图 (17212003_SLP_002_20_GAA_INBIO_circuit_diagram) 中看生物反应器 (150L) (MFG-M1b3-054) 的HMI没有设计连接在UPS电源上, 生物反应器 (750L) (MFG-M1b3-055) 的HMI和M800是设计连接在UPS电源上。经工程人员 (02070004) 查看反应器实际的电路后, 生物反应器 (150L) (MFG-M1b3-054) 的HMI和电气图一致并没有连接在UPS电源上; 生物反应器 (750L) (MFG-M1b3-055) 的HMI和M800的电路连接错误, 并没有连接在UPS电源上与电气图 (17212003_SLP_002_20_GAA_INBIO_circuit_diagram) 上电路不一致。

经调查M1b车间不锈钢生物反应器SAT中有自控工程师 (02010049) 对电气图的确认, 一是用于确认ZETA厂家提供了电气图的资料, 二是确认ZETA厂家执行了电气图和现场接线的比对工作。由于在M1b车间不锈钢生物反应器SAT阶段, 信达没有专职的电气工程师, 因此, 自控工程师 (02010049) 不执行具体的电气图和现场接线的比对工作, 由ZETA厂家执行具体的电气图和现场接线的比对工

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3408

Deviation No.:D-2020-0173

Record Status: Closed-Done

作，然后在IQ、OQ、PQ期间做生物反应器的电源相关的测试确认，可以发现出电路连接的错误。但是经调查后，发现M1b车间不锈钢生物反应器在设备IQ、OQ、PQ期间不涉及对反应器的UPS电源做相关的测试确认，从而造成在不锈钢生物反应器的安装调试期间没有发现生物反应器（750L）（MFG-M1b3-055）的HMI和M800的电路没有连接在UPS电源上，导致此偏差发生。而IQ、OQ、PQ测试内容是根据URS制定，查看《生物反应器用户需求标准》URS00045后，发现其中没有UPS电源的需求，因此在生物反应器IQ、OQ、PQ期间没有将生物反应器的UPS电源相关的测试确认涵盖到相应方案中。

小结：

针对断电期间，生物反应器（750L）（MFG-M1b3-055）pH、DO电极培养曲线出现中断问题：

生物反应器（750L）（MFG-M1b3-055）的HMI和M800的电路连接错误，使线路没有连接在UPS电源，是偏差发生的直接原因。

此外，《生物反应器用户需求标准》URS00045中没有UPS电源的需求，因此在生物反应器IQ、OQ、PQ期间没做生物反应器（750L）（MFG-M1b3-055）的UPS电源相关的测试确认，是偏差发生的根本原因。

针对断电期间，生物反应器（150L）（MFG-M1b3-054）HMI出现断电关机的额外调查：

《生物反应器用户需求标准》URS00045中没有UPS电源的需求，且（17212003_SLP_002_20_GAA_INBIO_circuit_diagram）电气图中生物反应器（150L）（MFG-M1b3-054）的HMI没有设计连接在UPS电源上是导致生物反应器（150L）（MFG-M1b3-054）HMI出现断电关机的根本原因。

物料：

本偏差不涉及物料调查。

方法：

本偏差不涉及方法调查。

环境：

本偏差不涉及环境调查。

拓展调查

为避免其他生物反应器会发生类似问题，故排查了M1b车间其他生物反应器，发现其他生物反应器的HMI和M800的电路连接均被正确连接到UPS电源上。

调查附件 Investigation Attachments:

附件1 设备计量验证状态.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

经过从人员（不涉及）、设备、物料（不涉及）、方法（不涉及）、环境（不涉及）几个方面的分析，人员、物料、方法和环境均与本偏差无关。

1.针对断电期间，生物反应器（750L）（MFG-M1b3-055）pH、DO电极培养曲线出现中断根本原因分析：

直接原因：

由于生物反应器（750L）（MFG-M1b3-055）的HMI和M800的电路连接错误，没有连接在UPS电源，在细胞培养间（25D08）生物反应器主电源停电后，导致生物反应器（750L）（MFG-M1b3-055）的HMI和M800出现断电关机，导致750L反应器pH、DO电极信号中断，使pH、DO电极培养曲线出现中断，是产生偏差的直接原因。

根本原因：

《生物反应器用户需求标准》（URS00045）中没有UPS电源的需求，因此在生物反应器IQ、OQ、PQ期间没做生物反应器的UPS电源相关的测试确认。

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

原因描述 Cause Description:

《生物反应器用户需求标准》中没有UPS电源的需求，因此在生物反应器IQ、OQ、PQ期间没做生物反应器的UPS电源相关的测试确认。

原因分类 Cause Category
Machine

原因子分类 Cause Sub-Category
Facility/Utility/Equipment/Instrument Validation(IOPQ)

原因归属部门 Cause Department
M1b DS2

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3408

Deviation No.:D-2020-0173

Record Status: Closed-Done

缺陷描述 Defect Description: 2020.06.15 07:30生产部人员 (20000011) 在25D08细胞培养间发现, 在公司计划性停电期间: 2020.06.15 07:01~2020.06.15 07:04, 750L反应器的HMI和M800出现断电关机, 此时750L反应器正在进行利妥昔单抗注射液 (DS2005006) 种子培养, 由于停电导致750L反应器的pH、DO电极信号中断, 使pH、DO电极培养曲线出现中断, 同时, 150L反应器的HMI也出现断电关机, 150L反应器处于未使用待机状态。	
缺陷类型分类 Defect Category Facility/Utility/Equipment/Instrument	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category Others

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个月内没有类似缺陷发生 (搜索关键词: 反应器, 停电, pH, DO, 数据中断), 故不是重复偏差

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:

对于DS2005006批次的750L种子培养和数据完整性的影响:

2020.06.15 07:01~2020.06.15 07:04和2020.06.16 06:40~2020.06.16 06:42计划断电期间, 由于750L反应器 (MFG-M1b3-055) 的HMI和M800也随之断电, 导致在断电期间分别有3min和2min的pH和DO的在线实时数据未被采集, 数据缺失, 由于 750L种子培养为种子扩增阶段, 该阶段主要目的是为3000L流加培养阶段提供足够的种子液, 工艺监控项目为活细胞密度和细胞活率, pH、DO均为一般工艺参数, 属于非关键工艺参数, 对产品质量及工艺表现无影响, 且断电操作完成恢复供电后的pH、DO参数均正常, pH (6.70~7.20)、DO (20%~80%) 均在控制范围内, 综上在750L反应器 (MFG-M1b3-055) 断电期间的pH和DO的在线实时数据未被采集, 数据缺失影响不大, 风险可控。
此外断电期间750L反应器 (MFG-M1b3-055) 的pH、DO会停止控制, 因此断电期间的pH、DO信号中断除数据未被采集记录外对生产无影响。

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:

对于生物反应器 (150L) (MFG-M1b3-054) 生物反应器 (750L) (MFG-M1b3-055) 后续使用的影响:

后续将生物反应器 (750L) (MFG-M1b3-055) 的HMI和M800的电路连接在UPS电源上, 将生物反应器 (150L) (MFG-M1b3-054) 的HMI的电路连接在UPS电源上, 在生物反应器的主电源断电后, UPS会给生物反应器 (750L) (MFG-M1b3-055) 的HMI和M800供电和生物反应器 (150L) (MFG-M1b3-054) 的HMI供电, 不影响生物反应器 (150L) (MFG-M1b3-054) 生物反应器 (750L) (MFG-M1b3-055) 后续使用。

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:

NA

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

NA

对稳定性的影响 Impact on Stability:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3408
Record Status: Closed-Done
NA

Deviation No.:D-2020-0173

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:
NA

受影响的部门 Impact Departments:
MST
M1b DS2
ENG

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:
本次偏差对产品质量无影响，产品可放行。

产品名称 Product Name:	利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液		
产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS20-301	DS2005006	2892.2kg	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: 生物反应器 (150L)	设备代码 Equipment Code	MFG-M1b3-054
设备名称 Equipment Name: 生物反应器(750L)	设备代码 Equipment Code	MFG-M1b3-055

偏差处理措施 Deviation Action Items

PR#:	
责任人 Assigned To:	部门 Department:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3408

Deviation No.:D-2020-0173

Record Status: Closed-Done

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#:	3874
责任人 Assigned To:	姜, 大广(PID-000139)
部门 Department:	ENG
截止日期 Date Due:	2020.10.30
行动项详细描述 Action Description: 将生物反应器 (750L) (MFG-M1b3-055) 的HMI和M800的电路连接在UPS电源上, 并在非生产期间对生物反应器 (750L) (MFG-M1b3-055) 的主电源断电, 检查确认UPS电源对生物反应器 (750L) (MFG-M1b3-055) 的HMI和M800都供电, 并将检查确认记录在反应器的《ZETA不锈钢生物反应器维护工作单》SOP200581-R1中。	

PR#:	3880
责任人 Assigned To:	姜, 大广(PID-000139)
部门 Department:	ENG
截止日期 Date Due:	2020.10.30
行动项详细描述 Action Description: 更新电气图 (17212003_SLP_002_20_GAA_INBIO_circuit_diagram), 将电气图中的150L反应器 (MFG-M1b3-054) HMI连接到UPS电源上、并将现场的150L反应器 (MFG-M1b3-054) HMI连接到UPS电源与更新后的电气图一致, 并在非生产期间对生物反应器 (150L) (MFG-M1b3-054) 的主电源断电, 检查确认UPS电源对生物反应器 (150L) (MFG-M1b3-054) 的HMI和M800都供电, 并将检查确认记录在反应器的《ZETA不锈钢生物反应器维护工作单》SOP200581-R1中。	

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
2986	Temporary Change Control	A2电力增容改造倒闸停电临时变更A2 power capacity increase, retrofit, reverse switch, temporary change of power failure	Closed-Done

偏差报告 Deviation Report

PR#:	3408	Deviation No.:D-2020-0173
Record Status:	Closed-Done	
3251	Action Items	完成三次倒闸操作 Complete three reverse operation Closed-Done

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
3867	CAPA	偏差D-2020-0173发起的CAPA CAPA from D-2020-0173	Closed-Done
3879	CAPA	偏差D-2020-0173发起的CAPA CAPA from D-2020-0173	Closed-Done

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3408

Deviation No.:D-2020-0173

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 淼淼	Area QA Initial Reviewed On:	2020.06.16 15:27
Classify Completed By:	许, 文婷	Classify Completed On:	2020.06.17 15:54

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.06.17 16:22
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:	2020.06.17 16:20

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Approved On:	2020.06.17 20:37
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:	许, 文婷	QA Final Reviewed On:	2020.07.13 17:19
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 淼淼	QA Representative Reviewed On:	2020.07.13 17:21
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:	2020.07.14 17:54
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:	2020.07.14 21:21
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 3408

Deviation No.:D-2020-0173

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	许, 文婷	Disposition Proposed On:	2020.07.15 13:18
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.07.15 13:26