

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5814

Deviation No.:D-2020-0306

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 张, 晓菲(PID-000133)

发起日期 Date Opened: 2020.10.12

简短描述 Short Description:

M1b DS2 使用错误批记录Use error batch records

到期日期 Date Due: 2020.10.13

关闭日期 Date Closed: 2020.10.13

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 王森淼20000396

发现日期 Discovery On: 2020.10.10

汇报人 Report By: 张晓菲20000131

汇报日期 Report On: 2020.10.10

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2020.10.10 15:30 QA员工 (20000396) 进入M1b种子扩增间 (25C04) 签发清场合格证, 发现所生产贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液 (批号DS2009015) 2020.10.09细胞复苏时使用的批生产记录为《M1b贝伐珠单抗注射液二代细胞株3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100435-01), 正确的批生产记录应为《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100319-02), 故发起偏差。

2020.10.10发现偏差, 2020.10.12走系统原因: 2020.10.11为非工作日。

描述的附件 Description attachment:

附件1 打印需求.PNG

是否及时上报? Reporting in Time?: Yes

未及时上报的理由 Reason for not in Time:

N/A

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

10/12/2020 09:09 AM (GMT+8:00) added by 晓菲 张 (PID-000133):

1.2020.10.10,M1b DS将错误的批记录从车间拿出。

2.2020.10.10, M1bDS重新领取该批次批生产记录。

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件2 新的打印需求.PNG

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:

初步调查:

本偏差不涉及设备, 物料, 环境, 主要从人员和方法两方面调查。

人员:

相关操作人员 (20000165、20000131) 已经过《记录控制规程》(SMP00067, 05)、《M1b原液生产细胞复苏及摇瓶扩增标准操作规程》(SOP100151, 04), 具有“M1b原液生产细胞复苏及摇瓶扩增”上岗资质 (相关人员培训记录和上岗证见附件3)

小结: 人员资质无异常。

方法:

记录分发:

《记录控制规程》(SMP00067,05) 在3.1已规定“记录申请人将正确的需求提前发送给记录打印人”。2020.09.30在邮件发送打印记录需求时, 记录申请人员 (20000131) 复制粘贴了DS2009004批次《M1b贝伐珠单抗注射液二代细胞株3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100435-01) 打印需求, 按照指令单信息将批号修改为此次生产批号 (DS2009015) 但未与生产指令单仔细核对将申领文件修改为和指令单对应的产品 (贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液) 批记录《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批

PR#: 5814

Deviation No.:D-2020-0306

Record Status: Closed-Done

生产记录》(BPR100319-02)。记录打印人员(20003148),看到邮件后按照记录申请人提供的信息打印相应的记录,记录打印人(20003148)完成打印操作后,通知记录需求人及时领取记录。2020.09.30记录领用人(20000131)领取记录并填写《生产用空白记录分发回收台账》(SMP00067-R3,01)。

记录使用:

《记录控制规程》(SMP00067,05)在3.4已规定“记录使用人需确保空白记录使用前的正确性”,但2020.10.09细胞复苏时,生产人员(20000131、20000165)在使用前未确认记录的正确性。

小结:《记录控制规程》(SMP00067-05版)已明确规定“记录申请人将正确的需求提前发送给记录打印人”,“记录使用人需确保空白记录使用前的正确性”,文件无异常。记录申请人因发送错误需求使打印的批记录错误,且使用人在操作前未进行确认记录的正确性是导致该偏差的根本原因。

影响评估:

1、批记录是用来指导现场操作人员进行操作,批记录使用错误可能会对现场操作和生产过程造成影响,目前只在细胞复苏阶段使用了错误的批记录。

对比《M1b贝伐珠单抗注射液二代细胞株3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100435-01)和《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100319-02)关于种子复苏的相关内容,复苏工序的操作步骤一致,摇床的参数设置及细胞的培养条件一致;复苏后的可接受标准存在差异:《M1b贝伐珠单抗注射液二代细胞株3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100435-01)中复苏后可接受标准为活细胞密度 $\geq 0.20 \times 10^6$ 个/ml、细胞活率 $\geq 80\%$,《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100319-02)中复苏后可接受标准为活细胞密度 $(0.3-0.9) \times 10^6$ 个/ml、细胞活率 $\geq 85\%$,实际复苏后活细胞密度为 0.446×10^6 个/ml、细胞活率98.7%,在《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100319-02)规定的范围内;复苏前培养基预热时间存在差异:《M1b贝伐珠单抗注射液二代细胞株3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100435-01)中培养基预热 $\geq 20\text{min}$,《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100319-02)中培养基预热 $> 20\text{min}$,实际预热时间为20min,不满足《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100319-02)中 $> 20\text{min}$ 的要求。培养基预热的目的是为了使培养基从2-8℃的保存条件下进行一定的升温,而后培养基均会置于室温的生物安全柜中进行后续的复苏操作,复苏完成后最终培养基体系理论上均是接近室温的状态,该参数是根据生产经验制定,仅用于指导生产操作,属于非工艺参数,基本不会对工艺表现产生影响,同时虽然此次预热未满足批记录中的 $> 20\text{min}$ 的要求,但实际预热20min时间已经非常接近批记录要求,可见对于培养基预热的效果影响极小,故综合分析认为该偏离对于细胞复苏基本无影响。综上所述,该批记录使用错误,虽然对现场操作人员的复苏操作指导产生了轻微影响,但对于生产过程造成影响的可能性极小,对于细胞生长基本无影响。

2、已经记录在《M1b贝伐珠单抗注射液二代细胞株3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100435-01)上的生产操作记录会以附件的形式附在新领用的《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100319-02)中,不会对数据完整性产生影响。

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

该批记录使用错误,虽然对现场操作人员的复苏操作指导产生了轻微影响,但对于生产过程造成影响的可能性极小,对于细胞生长基本无影响,不会对数据完整性产生影响,可继续生产活动。

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

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

- 附件4 空白记录分发台账.jpg
- 附件6 DS2009015复苏后数据.jpg
- 附件5 培养参数.JPG
- 附件3 人员上岗证及培训记录.docx

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

- 该批记录使用错误,虽然对现场操作人员的复苏操作指导产生了轻微影响,但对于生产过程造成影响的可能性极小,对于细胞生长基本无影响。
- 已经记录在《M1b贝伐珠单抗注射液二代细胞株3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100435-01)上的生产操作记录会以附件的形式附在新领用的《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100319-02)中,不会对数据完整性产生影响。

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 批记录)

偏差D-2020-019同样是申领了错误的批记录,但是属于申领的批记录批号错误,不属于类似缺陷。

偏差分级 Deviation Classification: Minor

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5814

Deviation No.:D-2020-0306

Record Status: Closed-Done

分级的理由 Reason for Classification:

10/13/2020 11:43 AM (GMT+8:00) added by 怡菁 王 (PID-000230):

该偏差的发生对于生产过程造成影响的可能性极小，且过去12个月内没有类似缺陷发生，故定义为次要偏差。

是否需要调查？ Investigation Required?: No

主调查人 Lead investigator:

不需要调查的理由 Reason for not Investigation:

本偏差原因明确，对于生产过程造成影响的可能性极小，对于细胞生长基本无影响，故不需要进一步调查。

调查总结&根本原因分析 Investigation & RCA

调查总结 Investigation Summary:

调查附件 Investigation Attachments:

根本原因分析 Root Cause Analysis:

《记录控制规程》（SMP00067-05版）已明确规定“记录申请人将正确的需求提前发送给记录打印人”，“记录使用人需确保空白记录使用前的正确性”，文件无异常。记录申请人因发送错误需求使打印的批记录错误，且使用人在操作前未进行确认记录的正确性是导致该偏差的根本原因。

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

原因描述 Cause Description:

记录申请人因发送错误需求使打印的批记录错误，且使用人在操作前未进行确认记录的正确性。

原因分类 Cause Category	原因子分类 Cause Sub-Category	原因归属部门 Cause Department
Human	Personal	M1b DS2

缺陷描述 Defect Description:

生产贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液（批号DS2009015）2020.10.09细胞复苏时使用的批生产记录错误

缺陷类型分类 Defect Category	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category
Others	Human execution error

缺陷描述 Defect Description:

生产贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液（批号DS2009015）2020.10.09细胞复苏时使用的批生产记录错误

缺陷类型分类 Defect Category	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category
Production/Process	Batch Record

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个月未发生类似缺陷（搜索关键词：M1b 批记录），故不是重复偏差。

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

相关的重复偏差 Repeat Deviation Records

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5814

Deviation No.:D-2020-0306

Record Status: Closed-Done

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:

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

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

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

对稳定性的影响 Impact on Stability:

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:

受影响的部门 Impact Departments:

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:

产品名称 Product Name: 贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS20-305	DS2009015	125ml	Release

受影响的物料信息 Impacted Material Information

物料名称 Material Name:

偏差报告
Deviation Report

PR#: 5814

Deviation No.:D-2020-0306

Record Status: Closed-Done

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

偏差处理措施 Deviation Action Items

PR#: 5849

责任人 Assigned To: 张, 晓菲(PID-000133)

部门 Department:

M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.10.13

完成日期 Completed Date:

2020.10.13

确认人 Verified By: 王, 淼淼(PID-000089)

确认日期 Verified On:

2020.10.13

行动项详细描述 Action Description:

1.对M1b细胞扩增全体人员培训《记录控制规程》，并分享偏差。

2.重新申领的批号为DS2009015，≤贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录≥（BPR100319-02）批记录，后续操作记录于该批记录中。将已经记录在≤M1b贝伐珠单抗注射液二代细胞株3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录≥（BPR100435-01，批号：DS2009015）封面至第11页以及第48页上的生产操作（细胞复苏工序）作为该批批记录一部分留存，将BPR100435剩余未使用空白记录销毁。

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#:

责任人 Assigned To:

部门 Department:

截止日期 Date Due:

行动项详细描述 Action Description:

偏差报告
Deviation Report

PR#: 5814
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0306

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
5849	Deviation Action Items	培训SOP ;销毁剩余记录。 Training SOP;Destruction of remaining records	Closed-Done

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5814

Deviation No.:D-2020-0306

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 淼淼	Area QA Initial Reviewed On:	2020.10.12 09:29
Classify Completed By:	王, 怡菁	Classify Completed On:	2020.10.13 13:28

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.10.13 16:58
Department Leader 2 Reviewed By:	葛, 伟峰	Department Leader 2 Reviewed On:	2020.10.13 18:15
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:	2020.10.13 15:23

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Approved On:	2020.10.13 20:30
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:	QA Final Reviewed On:
-----------------------	-----------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	QA Representative Reviewed On:
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:	Department Leader 1 Final Approved On:
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:	Quality Approver 1 Final Approved On:
Quality Approver 2 Final Approved By:	Quality Approver 2 Final Approved On:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 5814

Deviation No.:D-2020-0306

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:

Disposition Proposed On:

Proposal Reviewed By:

Proposal Reviewed On:

Product Disposition Approved By:

Product Disposition Approved On: