

PR#: 4118

Deviation No.:D-2020-0218

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 李尧(PID-000110)

发起日期 Date Opened: 2020.07.22

简短描述 Short Description:

M1b DS1 150L生物反应器罐体清洁状态显示异常The cleaning state of M1b DS1 150L bioreactor tank is abnormal

到期日期 Date Due: 2021.01.25

关闭日期 Date Closed: 2021.01.19

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 贾智龙20000353

发现日期 Discovery On: 2020.07.21

汇报人 Report By: 李尧20000318

汇报日期 Report On: 2020.07.22

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2020.07.21 14:54操作人员(20000353)在细胞培养间(26D08)对150L生物反应器进行清洁状态确认时,发现150L生物反应器罐体显示的清洁状态为Cleaned,上次CIP程序结束后状态切换为Cleaned的开始时间为2020.07.16 11:28和系统清洁状态切换时间120h可知,150L生物反应器罐体清洁状态应该在2020.07.21 11:28由Cleaned切换为Dirty状态,而实际显示仍为Cleaned,清洁状态显示错误,故发起偏差调查。

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:

07/22/2020 04:31 PM (GMT+8:00) added by 李尧 (PID-000110):

生产部 M1b DS1 于2020.07.21完成。即时措施完成证明的附件3即时措施应该修改为附件1即时措施。

07/22/2020 09:30 AM (GMT+8:00) added by 李尧 (PID-000110):

手动切换将清洁状态由Cleaned改为Dirty,然后进行150L生物反应器罐体CIP,CIP结束后150L生物反应器清洁状态自动变为Cleaned。手动切换150L生物反应器罐体清洁状态见附件3。

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件1即时措施.jpg

厂房设施名称 Facility Name:

M1b

产品所属阶段 Product Phase:

Commercial+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:

150L反应器状态“cleaned”的holding时间设定值为120小时(附件2参数设置),排除参数设定异常导致清洁状态显示异常的原因。

初步影响评估:

150L反应器的清洁状态确认是在IBI308 150L种子培养工序开始前进行的,目的是判断反应器的清洁状态是否满足生产需要,操作人员发现清洁状态显示异常后,通过手动切换清洁状态为Dirty,然后将反应器进行CIP,反应器CIP结束后清洁状态为Cleaned,满足生产时罐体清洁状态,因此150L反应器的清洁状态显示异常对本批次(DS2007001)未造成不良影响。

由于《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规》程SOP200525在第9版本生效后规定反应器的CHT时间不超过120小时,SOP200525第9版本生效日期为2020.06.18。在2020.06.18到2020.07.21本车间(26D08)进行了IBI308两个批次生产,生产批号

PR#: 4118

Deviation No.:D-2020-0218

Record Status: Closed-Done

为DS2006009和DS2007001, 通过DS2006009批生产记录 (附件3 DS2006009批150L反应器罐体使用前CIP) 确定, DS2006009批150L种子培养工序开始前, 150L罐体状态为Dirty, 使用前进行了CIP。因此, 不存在CHT超时对罐体的清洁状态造成影响, 从而未对生产造成影响。

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

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

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

附件3 DS2006009批150L反应器罐体使用前CIP.PNG

附件2参数设置.jpg

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

150L反应器的清洁状态确认是在IBI308 150L种子培养工序开始前进行的, 目的是判断反应器的清洁状态是否满足生产需要, 操作人员发现清洁状态显示异常后, 通过手动切换清洁状态为Dirty, 然后将反应器进行CIP, 反应器CIP结束后清洁状态为Cleaned, 满足生产时罐体清洁状态, 因此150L反应器的清洁状态显示异常对本批次 (DS2007001) 未造成不良影响。

由于《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规》程SOP200525在第9版本生效后规定反应器的CHT时间不超过120小时, SOP200525第9版本生效日期为2020.06.18。在2020.06.18到2020.07.21本车间 (26D08) 进行了IBI308两个批次生产, 生产批号为DS2006009和DS2007001, 通过DS2006009批生产记录 (附件3 DS2006009批150L反应器罐体使用前CIP) 确定, DS2006009批150L种子培养工序开始前, 150L罐体状态为Dirty, 使用前进行了CIP。因此, 不存在CHT超时对罐体的清洁状态造成影响, 从而未对生产造成影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月未发现类似偏差。(关键词: 生物反应器, 清洁状态)

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

07/22/2020 04:54 PM (GMT+8:00) added by 晓军 吴 (PID-000095):

基于初步影响评估, 生物反应器清洁状态异常未影响到后续的生产, 对产品质量的影响可控, 因此定义为次要偏差。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 卢, 海军

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:

人员:

人员培训:

对150L生物反应器进行清洁状态确认的操作人员 (工号: 20000353) 和复核人员 (工号: 05020044) 均接受过《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》SOP200525和《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》BPR100316培训, 且经过实操培训并获得上岗证, 人员具备相关生产操作的资质 (附件1, 人员培训记录和上岗证)。

人员操作:

操作人员 (20000353) 在细胞培养间 (26D08) 对150L生物反应器进行清洁状态确认时, 发现150L生物反应器罐体清洁状态显示异常后, 根据《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》SOP200525中要求, 手动将150L生物反应器的罐体清洁状态由Cleaned改为Dirty, 然后重新开始150L生物反应器罐体CIP, CIP结束后150L生物反应器罐体清洁状态自动变为Cleaned, 人员操作无误。

结论: 人员培训和操作无异常。

设备:

150L反应器 (MFG-M1b2-053) 验证有效期为2021年6月, 计量有效期为2020.11.25, 验证状态和计量状态均在有效期内。

150L反应器罐体状态于2020.07.16 11:28 CIP完成后自动切换至Cleaned状态, Max. Holding Time Cleaned设置值为120h (该参数为清洁保持时间CHT)。罐体的卫生状态可以由罐体自身的状态持续时间或由PCS7系统中的状态phase控制。其中, 通过状态phase来控制。

PR#: 4118

Deviation No.:D-2020-0218

Record Status: Closed-Done

制罐体状态切换已经过SAT、IQ、OQ确认，但是通过罐体状态持续时间（清洁保持时间Max. Holding Time Cleaned、无菌保持时间Max. Holding Time Sanitized）来控制状态切换未经过运行确认。

偏差发生后，于2020.07.21 14:00联系反应器国内代理商安及义自控工程师远程技术支持，发现罐体“Cleaned”状态实际持续时间为5天2小时41分，已经超出120h（如图2），该持续时间为ZETA计时器计时，仅用于显示罐体清洁状态持续时间，目前无法控制状态切换。而用于控制罐体状态切换的西门子计时器“TIMER_P”未达到Max. Holding Time Cleaned设定值120h，Max. Holding Time Cleaned的计时由西门子计时器“TIMER_P”执行，如下图1：输入端为432000s，但输出端（剩余时间）仍有约8934s未走完，只有等“TIMER_P”计时器剩余时间为0，罐体的清洁状态才能切换。发现该问题后，生产人员立即向反应器厂家ZETA进行反馈，ZETA自控工程师调查后发现M1b一线和M1b二线所有ZETA反应器和补料罐的罐体状态切换都存在此类问题，并且ZETA供应商回复：“TIMER_P”是西门子软件计时器，该计时器适用于短时间计时（数小时内），对于长时间的计时（如按天计时）不是很精确，容易造成计时延迟。同时ZETA工程师提供了解决方案，可更换罐体状态计时器类型，由西门子计时器“TIMER_P”改为ZETA的计时器“TIMER_H”，并对修改后的计时功能进行运行确认。

结论：

Max. Holding Time Cleaned中“TIMER_P”计时器控制模块并未进行运行确认，未发现用于控制罐体状态切换的计时器“TIMER_P”长时间计时会出现计时延时的情况，导致偏差发生。需制定CAPA，联系ZETA工程师更换罐体状态计时器类型，并由QE部门进行Max. Holding Time Cleaned中计时器控制功能的确认。

物料：

该偏差不涉及物料方面的调查。

结论：不涉及物料。

方法&流程：

- 1.《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》SOP200525附录1中规定：M1b车间的生物反应器、补料罐及管路的CHT时间不超过120小时，设备状态卡上的清洁有效期是在清洁完成时间基础上加120小时，符合《M1b生产1线上游设备清洁保持时间（CHT）验证报告》VALR00066中的要求。在《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》SOP200525序号6.17.17生物反应器或补料罐在做罐体CIP前，若是罐体的卫生状态为Cleaned状态，可以手动切换罐体卫生状态至Dirty状态后，再进行罐体CIP操作。《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》SOP200525中有CHT时间（120小时）和卫生状态切换的描述。
- 2.《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》BPR100316“使用前罐体Hygienic State检查”中描述：通过HMI确认生物反应器（150L）Hygienic State中的Current state处于Cleaned或Dirty状态；确认是否需要使用使用前罐体CIP。注：Current state处于Cleaned状态，则可以跳过“使用前罐体CIP”操作；Current state处于Dirty状态，则需要使用使用前罐体CIP。批生产记录中描述，是通过罐体显示的卫生状态来直接判断是否需要使用使用前罐体CIP，文件描述无异常，但是由于卫生状态无法准确计时（如上设备调查），可能会存在罐体已超出CHT，但是卫生状态还没有切换的状态，因此，需要针对批记录中描述的判断条件进行额外确认，确保罐体上次CIP结束时间和清洁有效期进行计算，确定罐体在清洁有效期内使用。
- 3.《设备系统确认执行管理规程》（SMP00253）中列举了设备/系统运行确认中应当考虑的项目（如图3），罐体卫生状态的标识和切换，作为反应器特有的功能，不属于一般设备/系统在OQ中应当考虑的验证项目。根据《验证质量政策》（QP00015）中的验证方针（如图4），基于《生物反应器用户需求标准》（URS00045），编制了“M1b原液车间150L反应器部件关键性评估报告”（CCA-M1b-PE-119）用以确定验证的范围和程度；编制了“Line 1 生物反应器需求追溯矩阵”（RTM-M1b-PE-119），用以追踪验证过程的实施，结果表明URS中用户要求的功能都得到确认和满足。URS中对设备的卫生状态管理功能未做具体要求。反应器自控系统中，phase-“Hygienic Status”用以标识罐体卫生状态。在反应器的验证过程中，根据FS文件“17212003_FSP_021_10_HMOM_INBIO_PH021_Hygienic_Status”，完成了对该phase的确认。但该FS文件中，未提及设备具有CHT或SHT到期后设备卫生状态自动切换的功能。SDS文件“17212003_SDS_001_40_INK_INBIO_Software Design Specification”中部分章节有提及部分卫生状态具有时效性（如图5），但未具体说明时效性是否依靠自控系统实现，也未说明过期后切换至何种卫生状态。由于URS中需求不明确，同时设计文件中也未具体阐明该功能，设备首次验证中未确认该功能，导致该功能的验证存在缺失，未发现验证的策略和流程存在问题。

结论：

《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》SOP200525中对于状态手动切换描述无异常。反应器设备验证策略无异常。《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》BPR100316中有罐体使用前是否进行使用前罐体CIP判断，但是限于当前罐体卫生状态切换时间和设定的CHT时间不一致，因此需要采取人工核对CHT时间进行清洁状态的确认，防止出现罐体超出清洁有效期被使用的情况。

环境：

此偏差不涉及环境的调查。

结论：不涉及环境。

扩展调查：

1、目前PCS7系统中，有两种类型的计时器：ZETA的计时器“TIMER_H”和西门子计时器“TIMER_P”。西门子计时器“TIMER_P”主要用于HMI按钮、系统报警延时、罐体状态计时，除罐体状态计时外，其他计时时间最大为10s。系统报警延时最大为10s和HMI按钮延

PR#: 4118

Deviation No.:D-2020-0218

Record Status: Closed-Done

时为3s, 这类延时时间很短, 计时较准确, 所以对生产工艺基本无影响。

ZETA的计时器“TIMER_H”主要用于phase的计时, 使用到的最大计时为30分钟。SIP phase程序在使用“TIMER_H”计时器的情况下进行了IQ/OQ/PQ, CIP程序在使用“TIMER_H”计时器的情况下进行了运行确认。调取SIP运行时的温度趋势图, SIP实际灭菌时间均能达到30分钟的设定值(附件2), 调取CIP时搅拌转速趋势图, 实际搅拌时间均能达到5分钟的设定值(附件3), 可以看出“TIMER_H”用于phase运行的短时间计时比较精确, 能够满足工艺需求。

综上所述, ZETA的计时器“TIMER_H”对于当前phase运行计时比较精确, 对phase程序和生产产生影响的可能性极小。西门子计时器“TIMER_P”除罐体状态计时外, 主要用于延时, 且延时时间很短, 对于生产工艺基本无影响。

2、ZETA生物反应器和补料罐生产用程序除Max. Holding Time Cleaned(清洁保存时间)和Max. Holding Time Sanitized(无菌保持时间)控制状态自动切换功能(均由“TIMER_P”计时器控制)未进行验证外, 其余功能和程序均经过验证。

3、除ZETA反应器和补料罐外, DCS系统涉及的设备清洁状态持续时间控制状态自动切换功能经过确认, CHT和SHT时间验证见《M1b DCS上游补充确认方案》(PQP00413), 验证过程中状态切换正常。故DCS系统不存在清洁保存时间到期而状态未改变的情况。

调查总结:

综上所述, 经过人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查, 导致偏差发生的根本原因是用于控制罐体卫生状态切换的西门子计时器“TIMER_P”在进行长时间计时的情况下不精确, 导致Max. Holding Time Cleaned设置的参数120h计时不准确, 进而导致罐体卫生状态在超出CHT时间后仍显示为Cleaned状态。

调查附件 Investigation Attachments:

图1.png

图3.png

图5.png

图2.png

图4.png

附件3.CIP搅拌清洗持续时间.jpg

附件1, 人员培训记录和上岗证.docx

附件2.SIP灭菌持续时间.jpg

附件4: 偏差调查重启申请表.pdf

根本原因分析 Root Cause Analysis:

根本原因分析:

经上述调查分析, 造成此次偏差发生的根本原因用于控制罐体卫生状态切换的计时块西门子计时器“TIMER_P”在进行长时间计时的情况下不精确, 导致Max. Holding Time Cleaned设置的参数120h计时不准确, 进而导致罐体卫生状态在超出CHT时间后仍显示为Cleaned状态。

将计时器由“TIMER_P”改为“TIMER_H”后, 计时不准确的情况并未解决, 并且于2020.11.24发生了偏差D-2020-0366, 表明原有的偏差调查不充分, 根本原因不正确。根据偏差D-2020-0366调查情况, 重新启动该偏差调查(详见附件4: 偏差重调查重启申请表), 本偏差的根本原因应为: M1b PCS7系统所有计时器的计时插件均使用OB35计时插件, 导致OB35计时插件在极端情况(多个计时程序运行时)下会被同时用于CIP/SIP/PID/计时延时/罐体卫生状态计时等多个程序的扫描计时, OB35负载过多会造成计时延时, 导致长时间计时情况下会存在较为明显的偏离, 造成罐体卫生状态计时出现明显延时。

针对以上缺陷的CAPA措施: 联系ZETA工程师更换罐体卫生状态计时器插件类型, 由OB35改为OB32, 并由QE部门进行罐体卫生状态计时准确性的确认(该CAPA措施将在变更CCR-2020-0286中体现)。

注: 由于罐体状态计时器类型“TIMER_P”已经根据原先的根本原因通过变更CCR-2020-0286修改为“TIMER_H”, 且“TIMER_H”同样可用于罐体状态的计时, 且经过安装确认, 故不再将计时器类型由“TIMER_H”恢复为“TIMER_P”, 直接将罐体状态计时器“TIMER_H”的插件类型由OB35改为OB32。

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

反应器罐体清洁状态显示异常偏差偏差调查和根本原因分析.docx

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4118

Deviation No.:D-2020-0218

Record Status: Closed-Done

原因描述 Cause Description: 用于控制罐体卫生状态切换的计时块西门子计时器“TIMER_P”在进行长时间计时的情况下不精确，导致Max. Holding Time Cleaned设置的参数120h计时不准确，进而导致罐体卫生状态在超出CHT时间后仍显示为Cleaned状态。		
原因分类 Cause Category Machine	原因子分类 Cause Sub-Category Facility/Utility/Equipment/Instrument Design	原因归属部门 Cause Department Others

缺陷描述 Defect Description: M1b DS1 150L生物反应器罐体清洁状态显示异常	
缺陷类型分类 Defect Category Facility/Utility/Equipment/Instrument	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category Cleaning And Maintenance

是否是重复偏差 Repeat Deviation?: No

判定重复偏差的原因 Justification for Repeat Deviation:
NA

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:

由于《M1b生产1线上游设备清洁保持时间（CHT）验证报告》VALR00066生效日期为2020.04.03，在2020.04.03~2020.08.04生产1线共生产5个批次的IBI308产品生产，对应批号分别为DS2004001、DS2004002、DS2004003、DS2004014、DS2006009和DS2007001。通过查看Batch运行数据，可以确认生产1线在生产5个批次IBI308时，生物反应器罐体（150L、750L和3000L）以及补料罐（1000L）罐体均在使用前进行了CIP（附件4）。《M1b生产1线上游设备清洁保持时间（CHT）验证报告》VALR00066生效之前，在M1b生产1线生产的历史批次均在使用前进行了CIP。故不存在CHT超时后直接使用罐体的情况，因此卫生状态显示异常没有对生产1线历史生产批次造成影响，对产品质量无影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

M1b生产2线生物反应器和补料罐使用前均进行了CIP，没有根据罐体的CHT来判断设备是否需要进行CIP，因此罐体的卫生状态显示异常对于生产2线进行的历史批次的生产未造成影响。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

通过偏差调查可知，罐体状态持续时间（清洁保持时间Max. Holding Time Cleaned、无菌保持时间Max. Holding Time Sanitized）来控制状态切换未经过运行确认，故该功能暂时不能使用，需进行确认后方可使用。

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

通过偏差调查可知，罐体状态持续时间（清洁保持时间Max. Holding Time Cleaned、无菌保持时间Max. Holding Time Sanitized）来控制状态切换未虽未经过运行确认，但反应器和补料罐整体的设备/系统运行确认无影响。

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:

NA

偏差报告
Deviation Report

PR#: 4118

Deviation No.:D-2020-0218

Record Status: Closed-Done

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:

此次偏差重启调查，虽然根本原因发生改变，但由于最终的表现出来的偏差情况和直接原因均为罐体状态计时不准，故此次重启偏差根本原因改变对于之前的影响评估没有影响。

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:

由于《M1b生产1线上游设备清洁保持时间（CHT）验证报告》VALR00066生效日期为2020.04.03，在2020.04.03~2020.08.04生产1线共生产5个批次的IBI308产品生产，对应批号分别为DS2004001、DS2004002、DS2004003、DS2004014、DS2006009和DS2007001。通过查看Batch运行数据，可以确认生产1线在生产5个批次IBI308时，生物反应器罐体（150L、750L和3000L）以及补料罐（1000L）罐体均在使用前进行了CIP（附件4）。《M1b生产1线上游设备清洁保持时间（CHT）验证报告》VALR00066生效之前，在M1b生产1线生产的历史批次均在使用前进行了CIP。故不存在CHT超时后直接使用罐体的情况，因此卫生状态显示异常没有对生产1线历史生产批次造成影响，对产品质量无影响。因此本偏差不影响信迪利单抗注射液原液DS2006009和DS2007001批次的放行。

本偏差重启只是补充根本原因分析，对本偏差涉及产品的最终影响评估结论没有影响，对已放行批次没有影响。

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
DS30-308	DS2007001	3000L	Release

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
DS30-308	DS2006009	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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4118
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0218

设备名称 Equipment Name: 生物反应器 (150L)

设备代码 Equipment Code MFG-M1b2-053

偏差处理措施 Deviation Action Items

PR#: 4123

责任人 Assigned To: 李, 尧(PID-000110)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.07.29

完成日期 Completed Date: 2020.07.26

确认人 Verified By: 王, 沛芳(PID-000123)

确认日期 Verified On: 2020.07.28

行动项详细描述 Action Description:

针对150L生物反应器罐体清洁状态显示异常, 需要对生产部M1b细胞培养岗位全体人员进行培训, 要求每位人员在生物反应器 (包括150L、750L和3000L生物反应器) 以及1000L补料罐清洁状态确认时, 如果是Cleaned的状态, 则需要通过上一次对此设备进行CIP的结束时间和清洁有效期期限计算是否存在超出有效期情况, 需要在批生产记录中备注清楚。如果超期则需要手动切换清洁状态为Dirty, 然后进行CIP, 如果没有超过清洁有效期, 则直接使用。如果罐体显示的清洁状态为Dirty, 则直接对罐体进行CIP, 然后再使用, 不需要进行备注。

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#: 4657

责任人 Assigned To: 李, 尧(PID-000110)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.11.19

行动项详细描述 Action Description:

升级《信达利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100316), 在生物反应器罐体和补料罐罐体 “使用前罐体Hygienic State检查” 中增加罐体上一批次CIP时间, 清洁有效期计算和增加是否在清洁有效期内使用的判断。

PR#: 4661

责任人 Assigned To: 李, 尧(PID-000110)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.11.19

行动项详细描述 Action Description:

升级《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》SOP200525, 需要增加120h后状态切换的描述

PR#: 4664

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4118

Deviation No.:D-2020-0218

Record Status: Closed-Done

责任人 Assigned To: 潘, 建青(PID-000217) 部门 Department: QE

截止日期 Date Due: 2021.03.31

行动项详细描述 Action Description:
修改罐体状态计时用的计时器, 由西门子计时器 "TIMER_P" 修改为ZETA计时器 "TIMER_H", 将 "TIMER_H" 内计时器插件由OB35改为OB32, 修改完成后进行Max. Holding Time Cleaned和Max. Holding Time Sanitized中计时器控制功能的确认, 进行ZETA计时器 "TIMER_H" 计时120h的准确性的确认。

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
7018	Deviation	M1b DS2补料罐罐体状态计时准确性确认的偏差 Deviation of M1b DS2 feed tank state timing accuracy confirmed	Closed-Done
5864	Permanent Change Control	M1b 罐体状态计时器类型变更 tank state timer type changed	Pending Change Eva. Post I

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
4123	Deviation Action Items	150L生物反应器罐体清洁状态显示异常即时措施 150L bioreactor tank cleaning status shows abnormal immediate measures	Closed-Done
4656	CAPA	依据D-2020-0218发起CAPA Initiate CAPA based on D-2020-0218	Closed-Done
4660	CAPA	依据D-2020-0218发起CAPA Initiate CAPA based on D-2020-0218	Closed-Done
4662	CAPA	依据D-2020-0218发起CAPA Initiate CAPA based on D-2020-0218	Pending Effectiveness Check

偏差报告

Deviation Report

PR#: 4118

Deviation No.:D-2020-0218

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 沛芳	Area QA Initial Reviewed On:	2020.07.22 10:19
Classify Completed By:	吴, 晓军	Classify Completed On:	2020.07.22 16:57

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	葛, 伟峰	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.07.22 18:03
Department Leader 2 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 2 Reviewed On:	2020.07.22 18:42
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:	2020.07.22 17:21

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	周, 峥	Quality Approver 1 Approved On:	2020.07.22 20:38
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:	吴, 晓军	QA Final Reviewed On:	2021.01.12 13:00
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 沛芳	QA Representative Reviewed On:	2021.01.12 13:19
Investigator 1 Reviewed By:	李, 尧	Investigator 1 Reviewed On:	2021.01.14 08:51
Investigator 2 Reviewed By:	胡, 雪昌	Investigator 2 Reviewed On:	2021.01.15 16:23
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:	葛, 伟峰	Department Leader 1 Final Approved On:	2021.01.18 11:11
Department Leader 2 Final Approved By:	康, 云	Department Leader 2 Final Approved On:	2021.01.15 17:14
Department Leader 3 Final Approved By:	刘, 焱	Department Leader 3 Final Approved On:	2021.01.18 11:32
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:	2021.01.18 13:17
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 4118

Deviation No.:D-2020-0218

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	吴, 晓军	Disposition Proposed On:	2021.01.19 10:49
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2021.01.19 12:16