

PR#: 7968

Deviation No.:D-2020-0431

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: 2020.12.27

简短描述 Short Description:

M1b DS1 补加谷氨酰胺计算错误 M1b DS1 Wrong calculation of glutamine

到期日期 Date Due: 2021.01.29

关闭日期 Date Closed: 2021.01.18

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 赵阳05020026

发现日期 Discovery On: 2020.12.27

汇报人 Report By: 李尧20000318

汇报日期 Report On: 2020.12.27

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2020.12.27 15:41现场人员05020026发现操作人20002983和复核人05020044在进行DS2011005批3000L流加培养第3天谷氨酰胺补加计算时, 将历史理论计算值作为历史实际流加量进行计算, 且已完成谷氨酰胺补加, 没有按照《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中的要求: 根据历史每次实际流加量计算谷氨酰胺加入量, 因此发起偏差调查。

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:
N/A

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:

Commercial

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

《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中的要求, 谷氨酰胺的补料量误差范围按照 $\pm 2\%$ 进行计算。根据总补加量(谷氨酰胺溶液总补加量不得超过初始培养重量的 2%) $=2260.5\text{ kg} \times 2\% = 45.21\text{ kg}$, 由补料量误差范围按照 $\pm 2\%$ 进行计算, 谷氨酰胺补加量的范围是 $45.21\text{ kg} \times (1-2\%) - 45.21\text{ kg} \times (1+2\%) = 44.31\text{ kg} - 46.11\text{ kg}$ 。总实际流加量 $=29.679\text{ kg} + 15.590\text{ kg} = 45.269\text{ kg}$, 没有超过谷氨酰胺补加量范围要求, 因此初步评估对产品无影响。

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

谷氨酰胺补加量没有超过谷氨酰胺补加量范围要求, 对生产和检测没有影响。

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

操作人计算谷氨酰胺补加量出现错误, 以及复核人没有能够有效复核, 对于第二人复核有效性的评估, 将基于偏差后续调查开展。

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

偏差分级 Deviation Classification

偏差报告 Deviation Report

PR#: 7968

Deviation No.:D-2020-0431

Record Status: Closed-Done

偏差严重性 Deviation Severity:

对产品SISPQ的影响:

根据初步影响评估,《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中的要求,谷氨酰胺的补料量误差范围按照 $\pm 2\%$ 进行计算。根据总补加量(谷氨酰胺溶液总补加量不得超过初始培养重量的 2%)= $2260.5\text{ kg} \times 2\% = 45.21\text{ kg}$,由补料量误差范围按照 $\pm 2\%$ 进行计算,谷氨酰胺补加量的范围是 $45.21\text{ kg} \times (1-2\%) - 45.21\text{ kg} \times (1+2\%)$,即 $44.31\text{ kg} - 46.11\text{ kg}$ 。总实际流加量为 $29.679\text{ kg} + 15.590\text{ kg}$,即 45.269 kg ,没有超过谷氨酰胺补加量范围要求,因此初步评估对产品无影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

回顾过去12个月内未有类似缺陷(关键词:M1b、流加培养、流加量、错误)

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

12/28/2020 03:17 PM (GMT+8:00) added by 伊婷 陈 (PID-000128):

根据初步影响评估,本偏差对产品没有影响,对生产无影响,且回顾过去12个月内未有类似缺陷,故将本偏差定义为次要偏差。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 李, 尧

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:

□ 2020.12.27 15:41现场人员05020026发现操作人20002983和复核人05020044在进行DS2011005批3000L流加培养第3天谷氨酰胺补加计算时,将历史理论计算值作为历史实际流加量进行计算(见附件1,DS2011005批谷氨酰胺计算页),且已完成谷氨酰胺补加,没有按照《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中的要求:根据历史每次实际流加量计算谷氨酰胺加入量,因此发起偏差调查。

□ 原因调查:

本次偏差从人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查。

人员:

人员培训:

2020.12.27在细胞培养一线车间(26D08)进行信迪利DS2011005批3000L流加培养D3谷氨酰胺补加计算的操作人20002983和复核人05020044,均接受过《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(版本号10)和《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》PFD00094(版本号09)培训,且经过实操培训考核以及第二人复核(SPV)考核,并获得上岗证,人员具备相关生产操作的资质(见附件2,人员培训记录和上岗证)。

人员操作:

操作人20002983在进行DS2011005批3000L流加培养D3谷氨酰胺补加计算时,按照附件1,谷氨酰胺浓缩液流加信息计算页,进行计算时,误将历史理论计算值作为历史实际流加量,导致实际计算和公式要求不一致。复核人05020044在复核时,对操作人计算过程进行了同步复核,但是没有发现操作人使用的为计算数据为“历史理论计算值”。

结论:人员培训正常。操作人员没有按照批记录中的公式要求,使用“实际流加量”进行计算,导致计算结果和实际要求不符,复核人在进行同步复核时没有发现操作人使用“历史理论计算值”,是本偏差的直接原因。

设备:

此偏差不涉及设备的调查。

结论:不涉及设备。

物料:

此偏差不涉及物料的调查。

结论:不涉及物料。

方法:

批生产记录:

《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(版本号10)的P176(见附件1,谷氨酰胺浓缩液流加信息计算页)为谷氨酰胺浓缩液流加信息记录,在P176中,总共给出了4类计算公式:

计算公式1:【初始培养重量 $\times 2\%$ 】,此公式用于计算本批次补加谷氨酰胺最大允许量;

偏差报告 Deviation Report

PR#: 7968

Deviation No.:D-2020-0431

Record Status: Closed-Done

计算公式2：【历史每次实际流加量+本次谷氨酰胺流加量之和】，本公式为计算本次补加谷氨酰胺的理论值和历史实际补加量之和（用于判断本次补加谷氨酰胺后会不会超出本批次补加谷氨酰胺最大允许量）；

计算公式3：【取样前培养总重量×（谷氨酰胺目标浓度-补料前谷氨酰胺浓度）/谷氨酰胺浓缩液浓度】，此公式用于计算培养当天需要补加谷氨酰胺的理论值；

计算公式4：【初始培养重量×2%—历史每次实际流加量之和】，本公式是在根据公式2计算值和最大允许补加量判断后，如果公式2计算值超过最大值，将会使用公式4进行计算，使用本批次补加谷氨酰胺最大允许量减去历史实际补加总量，得出当天理论补加量。

由计算描述内容“3、超过则按公式：初始培养重量的2%-历史每次实际流加计算结果补料”，描述的内容冗长且不清晰，容易误导人员将“历史每次实际流加计算结果补料”理解为理论计算值。根据上述公式和计算描述内容分析，用于计算谷氨酰胺补加量的公式相对复杂，计算描述内容冗长且不清晰，容易造成人员误解。批记录BPR100316的P176中没有对这些公式进行解释，不便于人员对公式理解。基于谷氨酰胺计算公式的复杂性，批生产记录BPR100316的P176中没有将谷氨酰胺补加计算位置和计算公式进行关联，如将计算公式在填写数据栏中固定，另外计算公式中也没有使用醒目标记（如加粗）对易理解错误或易混淆的内容进行提示。

综上，批生产记录BPR100316的P176用于计算谷氨酰胺补加量的公式相对复杂且缺少必要的解释、计算描述内容冗长，易理解错误、计算位置没有和公式进行关联、计算公式没有进行易理解错误或易混淆的内容进行醒目标记，是导致操作人员和复核人员计算过程出现错误的根本原因。

工艺规程：

《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》PFD00094（版本号09）序号6.6.5.2中，在培养前五（包括第五）天，每天根据监测结果补加谷氨酰胺溶液，低于2mmol/L加谷氨酰胺浓缩液补足至4mmol/L（以当天操作前的罐重计算）。谷氨酰胺溶液总补加量不得超过初始培养重量的2%。工艺规程PFD00094中有关于谷氨酰胺补加时间和补加量的要求，无异常。

结论：《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》PFD00094无异常，批生产记录BPR100316的P176用于计算谷氨酰胺补加量的公式相对复杂且缺少必要的解释、计算描述内容冗长，易理解错误、计算位置没有和公式进行关联、计算公式没有进行易理解错误或易混淆的内容进行醒目标记，是导致操作人员和复核人员计算过程出现错误的根本原因。

环境：

此偏差不涉及环境的调查。

结论：不涉及环境。

调查总结：

综上：

人员培训、设备、物料和环境方面无异常。

直接原因：

操作人员没有按照批记录中的公式要求，使用“实际流加量”进行计算，导致计算和实际要求不符，复核人在进行同步复核时没有发现操作人使用“历史理论计算值”，是本偏差的直接原因。

根本原因：

批生产记录BPR100316的P176用于计算谷氨酰胺补加量的公式相对复杂且缺少必要的解释、计算描述内容冗长，易理解错误、计算位置没有和公式进行关联、计算公式没有进行易理解错误或易混淆的内容进行醒目标记，导致操作人员和复核人员计算过程出现错误的根本原因。

调查附件 Investigation Attachments:

附件1，DS2011005批谷氨酰胺计算页.jpg

附件2，人员培训记录和上岗证.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

根本原因分析：

1. 批生产记录BPR100316的P176用于计算谷氨酰胺补加量的公式相对复杂且缺少必要的解释、计算描述内容冗长，易理解错误、计算位置没有和公式进行关联、计算公式没有进行易理解错误或易混淆的内容进行醒目标记，导致操作人员和复核人员计算过程出现错误的根本原因。

针对根本原因，建立CAPA如下：

1. 升级《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的P176，将谷氨酰胺补加量计算公式进行解释，将计算描述内容冗长部分进行精简描述，将计算公式在计算数据填写栏中固定，将计算公式中易理解错误或混淆的内容加粗。提供升级后的批生产记录BPR100316作为证据。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 7968

Deviation No.:D-2020-0431

Record Status: Closed-Done

原因描述 Cause Description:

批生产记录BPR100316的P176用于计算谷氨酰胺补加量的公式相对复杂且缺少必要的解释、计算描述内容冗长，易理解错误、计算位置没有和公式进行关联、计算公式没有进行易理解错误或易混淆的内容进行醒目标记，导致操作人员和复核人员计算过程出现错误的根本原因。

原因分类 Cause Category
Method/procedure

原因子分类 Cause Sub-Category
Unclear description of
procedure/poor written

原因归属部门 Cause Department
M1b DS1

缺陷描述 Defect Description:

2020.12.27 15:41现场人员05020026发现操作人20002983和复核人05020044在进行DS2011005批3000L流加培养第3天谷氨酰胺补加计算时，将历史理论计算值作为历史实际流加量进行计算，且已完成谷氨酰胺补加，没有按照《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中的要求：根据历史每次实际流加量计算谷氨酰胺加入量，因此发起偏差调查。

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:

2020.12.27 15:41现场人员05020026发现操作人20002983和复核人05020044在进行DS2011005批3000L流加培养第3天谷氨酰胺补加计算时，将历史理论计算值作为历史实际流加量进行计算，且已完成谷氨酰胺补加，没有按照《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中的要求：根据历史每次实际流加量计算谷氨酰胺加入量，因此发起偏差调查。

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:

通过对历史偏差进行检索，在过去12个月内没有发现由于谷氨酰胺计算公式设计复杂、易理解错误、缺少醒目标记等原因导致计算错误的偏差。

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:

产品的影响：

根据《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中的要求，谷氨酰胺的补料量误差范围按照 $\pm 2\%$ 进行计算。根据总补加量（谷氨酰胺溶液总补加量不得超过初始培养重量的 2% ） $= 2260.5 \text{ kg} \times 2\% = 45.21 \text{ kg}$ ，由补料量误差范围按照 $\pm 2\%$ 进行计算，谷氨酰胺最大允许补加量的范围是 $45.21 \text{ kg} \times (1 - 2\%) - 45.21 \text{ kg} \times (1 + 2\%) = 44.31 \text{ kg} - 46.11 \text{ kg}$ 。根据DS2011005批的批记录BPR100316中P176可知，在3000L流加培养第3天谷氨酰胺补加后，已经达到了谷氨酰胺最大补加量，此批次补加的谷氨酰胺浓缩液总量 $= 29.679 \text{ kg} + 15.590 \text{ kg} = 45.269 \text{ kg}$ ，在2020.12.27完成谷氨酰胺的补加后，3000L流加培养阶段将不会再进行谷氨酰胺浓缩液补加，实际补加的谷氨酰胺量为 45.269 kg 没有超过本批次谷氨酰胺最大允许补加量范围要求（ $44.31 \text{ kg} - 46.11 \text{ kg}$ ），故谷氨酰胺补料计算错误没有对产品产生影响。

如上分析：谷氨酰胺浓缩液补加总量在谷氨酰胺最大允许补加量范围内，对产品无影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

N/A

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

N/A

PR#: 7968

Deviation No.:D-2020-0431

Record Status: Closed-Done

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:

根据最终影响/风险评估,《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)中要求谷氨酰胺的补料量误差范围按照 $\pm 2\%$ 进行计算。

总补加量(谷氨酰胺溶液总补加量不得超过初始培养重量的 2%)为 $2260.5\text{ kg} \times 2\%$,即 45.21 kg ,补料量误差范围按照 $\pm 2\%$ 进行计算,故谷氨酰胺最大允许补加量的范围按 $45.21\text{ kg} \times (1-2\%) - 45.21\text{ kg} \times (1+2\%)$ 计算,即 $44.31\text{ kg} - 46.11\text{ kg}$ 。

根据DS2011005批的批记录BPR100316中P176可知,在3000L流加培养第3天谷氨酰胺补加后,已经达到了谷氨酰胺最大补加量,此批次补加的谷氨酰胺浓缩液总量为 $29.679\text{ kg} + 15.590\text{ kg}$,即 45.269 kg ,在2020.12.27完成谷氨酰胺的补加后,3000L流加培养阶段将不会再进行谷氨酰胺浓缩液补加,实际补加的谷氨酰胺量为 45.269 kg 没有超过本批次谷氨酰胺最大允许补加量范围要求($44.31\text{ kg} - 46.11\text{ kg}$),故谷氨酰胺补料计算错误没有对产品产生影响。

综上所述,谷氨酰胺浓缩液补加总量在谷氨酰胺最大允许补加量范围内,对产品无影响,不影响信迪利单抗注射液M1b 3000L原液(商业化)DS2011005批次产品放行。

产品名称 Product Name: 信迪利单抗注射液M1b 3000L原液(商业化)

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS30-308	DS2011005	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

PR#:7968Deviation No.:D-2020-0431

Record Status: Closed-Done

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#:

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#:8686

责任人 Assigned To:李尧(PID-000110)部门 Department:M1b DS1

截止日期 Date Due:2021.03.27

行动项详细描述 Action Description:
升级《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的P176，将谷氨酰胺补加量计算公式进行解释，将计算描述内容冗长进行精简描述，将计算公式在计算数据填写栏中固定，将计算公式中易理解错误或混淆的内容加粗。

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
-----	-------------	------------------------	---------------

偏差报告 Deviation Report

PR#: 7968
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0431

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
8685	CAPA	依据偏差D-2020-0431发起的CAPA CAPA according to deviation D-2020-0431	Pending Effectiveness Check

偏差报告 Deviation Report

PR#: 7968

Deviation No.:D-2020-0431

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 沛芳	Area QA Initial Reviewed On:	2020.12.28 09:52
Classify Completed By:	陈, 伊婷	Classify Completed On:	2020.12.28 15:56

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	葛, 伟峰	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.12.28 16:14
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:	赵, 琰	Area QA Leader Reviewed On:	2020.12.28 15:57

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2020.12.28 17:27
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:	陈, 伊婷	QA Final Reviewed On:	2021.01.18 11:06
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 沛芳	QA Representative Reviewed On:	2021.01.18 11:18
Investigator 1 Reviewed By:	王, 凯	Investigator 1 Reviewed On:	2021.01.18 11:10
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:	葛, 伟峰	Department Leader 1 Final Approved On:	2021.01.18 13:46
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:	2021.01.18 19:03
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告 Deviation Report

PR#: 7968

Deviation No.:D-2020-0431

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	陈, 伊婷	Disposition Proposed On:	2021.01.18 19:37
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.01.18 20:22