

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6152

Deviation No.:D-2020-0324

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 范, 红亮(PID-000239)

发起日期 Date Opened: 2020.10.28

简短描述 Short Description:

M1bDS2渗透压仪时钟日期错误 M1bDS2 osmotic meter clock date error

到期日期 Date Due: 2020.12.01

关闭日期 Date Closed: 2020.12.03

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 孙磊 20000433

发现日期 Discovery On: 2020.10.27

汇报人 Report By: 范红亮 20000317

汇报日期 Report On: 2020.10.28

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2020.10.27 15:44在25D08细胞培养间生产DS2009015批次的贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液时,生产人员(20000433)按照《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100320-06)要求对批号DS2009015-3000L-D0细胞培养液进行渗透压检测,测试完成后检查发现渗透压打印纸上日期错误,渗透压打印纸上显示日期为2020.10.20,实际日期应为2020.10.27(具体见附件1 渗透压结果粘贴页),故发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

附件1 渗透压结果粘贴页.jpg

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:

10/28/2020 05:07 PM (GMT+8:00) added by 红亮 范 (PID-000239):

行动项内容: 2020.10.27发现偏差后,为防止渗透压仪后续使用渗透压仪(MFG-M1b3-123)检测结果打印条日期继续错误,故2020.10.27 16:30~16:40 MST人员(05080036)对渗透压仪时钟重新进行了时钟校准(附件2 即时措施完成证明),生产人员(05020015)对时钟校准进行复核,渗透压仪时钟已经正确,不影响后续的使用。

完成部门: 生产部M1bDS2

完成日期: 2020.10.27

10/28/2020 04:04 PM (GMT+8:00) added by 红亮 范 (PID-000239):

行动项内容: 2020.10.27发现偏差后,为防止渗透压仪后续使用渗透压(MFG-M1b3-123)仪检测结果打印条日期继续错误,故2020.10.27 16:30~16:40 MST人员(05080036)对渗透压仪时钟重新进行了时钟校准(附件2 即时措施完成证明),生产人员(05020015)对时钟校准进行复核,渗透压仪时钟已经正确,不影响后续的使用。

完成部门: 生产部M1bDS2

完成日期: 2020.10.27

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件2 即时措施完成证明.jpg

厂房设施名称 Facility Name:

产品所属阶段 Product Phase:

M1b

Clinical

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6152

Deviation No.:D-2020-0324

Record Status: Closed-Done

偏差调查：可能潜在DI问题，会在第二部分偏差调查和根本原因中进行具体的调查分析。

影响评估：

- 1、本偏差渗透压仪检测结果打印条日期错误涉及2020.10.20检测的DS2009004-3000L-D13、2020.10.21检测的DS2009004-3000L-D14、2020.10.22检测的DS2009004-3000L-D15、2020.10.27检测的DS2009015-3000L-D0，日期打印错误对检测结果没有造成影响，对产品也没有造成影响。
- 2、对于检测结果的数据完整性问题会在第二部分偏差调查和根本原因中进行评估。
- 3、2020.10.27发现偏差后，为防止后续使用渗透压仪（MFG-M1b3-123）检测结果打印条日期再次错误，故2020.10.27 16:30~16:40 MST（05080036）人员对渗透压仪时钟重新进行了时钟校准，并由生产部人员（05020015）进行复核（附件2即时措施完成证明），渗透压仪时钟已经正确，不影响后续的使用。

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

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

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

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

对产品SISPQ的影响：

- 1、本偏差渗透压仪检测结果打印条日期错误涉及2020.10.20检测的DS2009004-3000L-D13、2020.10.21检测的DS2009004-3000L-D14、2020.10.22检测的DS2009004-3000L-D15、2020.10.27检测的DS2009015-3000L-D0，日期打印错误对检测结果没有造成影响，对产品也没有造成影响。
- 2、对于检测结果的数据完整性问题会在第二部分偏差调查和根本原因中进行评估。
- 3、2020.10.27发现偏差后，为防止后续使用渗透压仪（MFG-M1b3-123）检测结果打印条日期再次错误，故2020.10.27 16:30~16:40 MST（05080036）人员对渗透压仪时钟重新进行了时钟校准，并由生产部人员（05020015）进行复核（附件2即时措施完成证明），渗透压仪时钟已经正确，不影响后续的使用。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月同类型缺陷回顾（关键词搜索：M1b DS2 渗透压、打印条日期错误）
未发现同类型缺陷。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

10/29/2020 07:04 PM (GMT+8:00) added by 育芳 刘 (PID-000093):
该偏差需要进一步分析根本原因，根据根本原因考虑建立CAPA措施。
根据《数据可靠性政策》（QP00011），该偏差为潜在的DI案例，定义为主要偏差。

10/29/2020 04:15 PM (GMT+8:00) added by 育芳 刘 (PID-000093):
该偏差原因及影响明确，改正已经建立相应的措施完成。
根据《偏差管理规程》（SMP00090），该偏差定义为次要偏差。

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:

□原因调查：

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。

偏差报告
Deviation Report

PR#: 6152

Deviation No.:D-2020-0324

Record Status: Closed-Done

1. 人员

人员资质：

渗透压检测操作人（20002692）和复核人（20000433）均已通过《M1b车间渗透压仪使用、清洁与维护保养标准操作规程》（SOP200566）的培训，均具有《M1b车间反应器取样、检测操作技能》、《细胞培养复核（SPV）》上岗证，具备上岗资质和操作条件（详见附件2人员培训证明）。

人员操作：

偏差发生后，查看近期渗透压仪（MFG-M1b3-123）的工作日志发现，2020.10.19 15:30~15:37 MST人员（05080036）按照《生产区域时钟同步管理规程》（SMP00043/02）对该设备进行过时钟校准，推测可能由于时钟校准错误而导致打印条日期和实际日期不一致。故对时钟校准前后的打印条进行确认，其中2020.10.19共两次使用该渗透压仪（附件3），第一次使用时间段09:16~10:50，生产人员（20000789和20000389）使用渗透压仪检测了批号为DS2009004-3000L-D12细胞培养液的渗透压，其渗透压检测结果打印条上日期正确（附件4）；第二次使用时间段15:30~15:37，即MST人员（05080036）对该渗透压仪进行了时钟校准时间，MST人员（05080036）按照《生产区域时钟同步管理规程》（SMP00043/02）要求（设备时间与主时钟时间差大于1min时需要校准）校准渗透压时钟后，复核人（20000016）对校准后的渗透压时钟进行复核确认，但MST和复核人员把关注点放在了校准后的时间、分钟上，忽略了对年份和日期进行复核确认（因为时钟校准都是分钟出现偏离，校准时把关注点放在了分钟上，见附件5）。

时钟校准后次日（2020.10.20）起该渗透压打印纸显示日期便与实际日期不一致（共有四次见附件6：2020.10.20检测的DS2009004-3000L-D13、2020.10.21检测的DS2009004-3000L-D14、2020.10.22检测的DS2009004-3000L-D15、2020.10.27检测的DS2009015-3000L-D0），生产操作人员按照《M1b车间渗透压仪使用、清洁与维护保养标准操作规程》（SOP200566）要求进行渗透压检测，前三次（2020.10.20、2020.10.21、2020.10.22）检测结束后生产操作人员和复核人员把关注点放在了检测结果和检测时间、分钟上，忽略了对年份和日期进行复核确认而未及时发现偏差。

小结：生产人员在前三次（2020.10.20、2020.10.21、2020.10.22）检测渗透压时，忽略对渗透压打印条显示日期进行确认是造成该偏差未及时发现原因。MST人员（05080036）对该渗透压仪进行时钟校准时将日期输入错误（详见附件3、4、6渗透压工作日志及时钟校准前后的检测结果打印纸），MST人员和复核人复核确认时没有做到正确有效的复核确认是造成本偏差发生的直接原因。

2. 设备：

渗透压仪（MFG-M1b3-123）验证和PM有效期至2020.11.16，均在有效期内，因此本偏差与设备无关。

3. 方法：

《生产区域时钟同步管理规程》（SMP00043/02）中规定：在通常情况下，每月由各区域系统所有者指派人员进行时间同步调整一次；如果调整时间在一分钟之内，将不对此时钟进行调整。时钟调整时，由系统管理员进行实际的调整操作，由各区域系统所有者指派人员进行调整后的复核，时间调整记录和复核确认记录都将记录到各区域的时钟同步调整记录表中（见附件5方法证明）。

《M1b细胞区域时钟同步调整记录》（SMP00043-R9/02）中有对区域内工艺设备及主时钟时间调整前时间记录但缺乏对日期进行记录，且没有对工艺设备时钟调整后时间日期进行记录复核，会导致时钟校准时操作人员和复核人员把关注点放在时间、分钟上而忽略了对日期的确认复核。且查看《生产区域时钟同步管理规程》（SMP00043/02）其他时钟调整记录也均无对工艺设备时钟调整后日期时间进行记录确认复核。

小结：《生产区域时钟同步管理规程》（SMP00043/02）中对于进行设备主时钟调整条件规定明确，但是《M1b细胞区域时钟同步调整记录》（SMP00043-R9/02）中只要求记录主时钟和设备的时间不要求记录日期，且缺乏对设备时钟调整后日期时间进行记录确认复核是导致此次偏差的根本原因。

4. 物料、环境

本偏差不涉及物料及环境。

调查附件 Investigation Attachments:

渗透压仪时钟校准偏差附件（1-7）.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

生产人员在前三次（2020.10.20、2020.10.21、2020.10.22）检测渗透压时，忽略打印条日期是造成该偏差未及时发现的原因。2020.10.19 MST人员（05080036）对渗透压仪进行时钟校准时将日期输入错误，MST人员和复核人复核确认时没有做到正确有效的复核确认是造成偏差发生的直接原因。《M1b细胞区域时钟同步调整记录》（SMP00043-R9/02）只要求记录主时钟和设备的时间不要求记录日期，且缺乏对设备时钟调整后日期时间进行记录确认复核，会导致时钟校准时操作人员和复核人员把关注点放在时间、分钟上而忽略了对日期的确认复核，是导致此次偏差的根本原因。

针对该偏差未及时发现和造成该偏差的直接原因：向M1b反应器组及DS区域MST具有时钟校准资质的人员进行偏差分享，强调在工作中要细心全面，做到一停、二看、三想、四操作；强调复核确认的重要性，做到正确有效的复核确认；该行动项已于2020.10.29完成，详见偏差行动项记录#6227

针对该偏差的根本原因：对《生产区域时钟同步管理规程》（SMP00043/02）中各区域时钟同步调整记录表（SMP00043-R1至SMP00043-R11，共11份）进行升级，将表头“设备时间”修改为“设备日期/时间”；“主时钟时间”修改为“主时钟日期/时间”；增加“调整后显示日期时间”的记录，确保时钟调整的正确性。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6152

Deviation No.:D-2020-0324

Record Status: Closed-Done

渗透压仪时钟校准偏差根本原因分析附件.docx

原因描述 Cause Description: 《M1b细胞区域时钟同步调整记录》(SMP00043-R9/02)只要求记录主时钟和设备的时间不要求记录日期,且缺乏对设备时钟调整后日期时间进行记录确认复核,会导致时钟校准时操作人员和复核人员把关注点放在时间、分钟上而忽略了对日期的确认复核,是导致此次偏差的根本原因。		
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 MST

缺陷描述 Defect Description: 2020.10.27 15:44在25D08细胞培养间生产DS2009015批次的贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液时,生产人员(20000433)按照《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100320-06)要求对批号DS2009015-3000L-D0细胞培养液进行渗透压检测,测试完成后检查发现渗透压打印纸上日期错误,渗透压打印纸上显示日期为2020.10.20,实际日期应为2020.10.27(具体见附件1 渗透压结果粘贴页)。	
缺陷类型分类 Defect Category Production/Process	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category Operation

是否是重复偏差 Repeat Deviation?: No

判定重复偏差的原因 Justification for Repeat Deviation:
N/A

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:
此次偏差影响检测数据打印纸上的时间,但不影响检测结果,对于产品质量无影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:
本偏差渗透压仪检测结果打印条日期错误涉及2020.10.20检测的DS2009004-3000L-D13、2020.10.21检测的DS2009004-3000L-D14、2020.10.22检测的DS2009004-3000L-D15、2020.10.27检测的DS2009015-3000L-D0,日期打印错误对检测结果没有造成影响,对产品也没有造成影响,故对其他批次无影响。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:
此次偏差对渗透压仪(MFG-M1b3-123)时钟的日期准确性造成影响,为防止后续使用渗透压仪(MFG-M1b3-123)检测结果打印条日期再次错误,故2020.10.27 16:30~16:40 MST(05080036)人员对渗透压仪时钟重新进行了时钟校准,并由生产部人员(05020015)进行复核,渗透压仪时钟已经正确,不影响后续的使用。

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

偏差报告
Deviation ReportPR#: 6152
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0324

对稳定性的影响 Impact on Stability:
N/A

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:

每次检测操作均在设备使用日志进行记录（包括日期和操作内容），实际检测日期可追溯，故对上述渗透压仪检测结果打印条粘贴页采取备注形式进行说明（附件8），对打印条显示的日期真实性未造成影响，对数据可靠性无影响。

受影响的部门 Impact Departments:
M1b DS2

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:

此次偏差影响检测数据打印纸上的时间，但不影响检测结果，对于产品质量无影响。

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	DS2009004	NA	Release
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	NA	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: 渗透压仪	设备代码 Equipment Code MFG-M1b3-123
---------------------------	----------------------------------

偏差处理措施 Deviation Action Items

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6152
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0324

PR#: 6227

责任人 Assigned To: 范, 红亮(PID-000239)

部门 Department:

M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.10.29

完成日期 Completed Date:

2020.10.29

确认人 Verified By: 王, 淼淼(PID-000089)

确认日期 Verified On:

2020.10.29

行动项详细描述 Action Description:

向M1b反应器组员工分享此偏差, 强调复核确认的重要性, 在设备进行时钟校准时需要日期和时间点均进行确认, 在检查检测打印条时不仅需要关注检测结果和检测时间, 还需要对日期准确性进行检查, 不能进行片面的复核, 做到正确有效的复核确认。

PR#: 6230

责任人 Assigned To: 范, 红亮(PID-000239)

部门 Department:

M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.10.29

完成日期 Completed Date:

2020.10.29

确认人 Verified By: 王, 淼淼(PID-000089)

确认日期 Verified On:

2020.10.29

行动项详细描述 Action Description:

对DS区域MST具有时钟校准资质的人员进行《生产区域时钟同步管理规程》(SMP00043/02)的培训, 强调在时钟校准需要对日期和时间点均进行确认, 操作时要细心, 操作慢点, 做到一停、而看、三想、四操作。

PR#: 6231

责任人 Assigned To: 范, 红亮(PID-000239)

部门 Department:

M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.10.29

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:

对DS区域MST具有时钟校准资质的人员进行《生产区域时钟同步管理规程》(SMP00043/02)的培训, 强调在时钟校准需要对日期和时间点均进行确认, 操作时要细心, 操作慢点, 做到一停、而看、三想、四操作。

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#: 7007

责任人 Assigned To: 卢, 海军(PID-000077)

部门 Department:

MST

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6152

Deviation No.:D-2020-0324

Record Status: Closed-Done

截止日期 Date Due: 2021.02.28

行动项详细描述 Action Description:

对《生产区域时钟同步管理规程》(SMP00043/02)中各区域时钟同步调整记录表进行升级，将表头“设备时间”修改为“设备日期/时间”；“主时钟时间”修改为“主时钟日期/时间”；增加“调整后显示日期时间”的记录，确保时钟调整的正确性。

附件 File Attachments

渗透压仪时钟校准偏差附件8.docx

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
6227	Deviation Action Items	偏差 (D-2020-0324) 分享 Deviation (D-2020-0324) share	Closed-Done
6230	Deviation Action Items	对MST人员进行文件培训Provide documentation training to MST personnel	Closed-Done
6231	Deviation Action Items	对MST人员进行文件培训Provide documentation training to MST personnel	Closed-Cancelled
7004	CAPA	升级时钟同步记录 Upgrade clock synchronization records	Pending Effectiveness Check

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6152
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0324

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 淼淼	Area QA Initial Reviewed On:	2020.10.28 17:16
Classify Completed By:	刘, 育芳	Classify Completed On:	2020.10.29 19:14

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.10.29 19:26
Department Leader 2 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 2 Reviewed On:	2020.10.29 21:08
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:	2020.10.29 20:36

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2020.10.29 21:48
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:	2020.12.01 14:54
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	赵, 琰	QA Representative Reviewed On:	2020.12.01 17:06
Investigator 1 Reviewed By:	吴, 洪健	Investigator 1 Reviewed On:	2020.12.01 14:57
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:	2020.12.01 17:29
Department Leader 2 Final Approved By:	康, 云	Department Leader 2 Final Approved On:	2020.12.02 21:34
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:	2020.12.02 23:19
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 6152

Deviation No.:D-2020-0324

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	刘, 育芳	Disposition Proposed On:	2020.12.03 18:00
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.12.03 20:09