

PR#: 11508

Deviation No.:D-2021-0053

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 张明帅(PID-000248)

发起日期 Date Opened: 2021.02.13

简短描述 Short Description:

M1b DS2 EM-FA0404抓取失败。M1b DS EM-FA0404 Acquire Failed.

到期日期 Date Due: 2021.03.23

关闭日期 Date Closed: 2021.03.18

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 张明帅20001184

发现日期 Discovery On: 2021.02.12

汇报人 Report By: 张明帅20001184

汇报日期 Report On: 2021.02.12

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2021.02.12 14:50 M1b二线操作人员(20001184)在25C15纯化间进行IBI305 2nd (DS2012017)阳离子交换层析生产时发现EM-FA0404无法被抓取,导致程序无法正常执行,故发起偏差。

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:
NA

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

02/13/2021 01:58 PM (GMT+8:00) added by 明帅 张 (PID-000248):

释放EM-FA0404、结束Phase(PH_PD_TK_TO_CH),见附件1/ENG/2021.02.12

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件1即时措施操作记录.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:

当程序出现异常时,IBI305 2nd (DS2012017)阳离子层析上样已经结束,阳离子洗脱收集已经完成,程序处于即将结束阶段,因此对该批产品质量无影响

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

当程序出现异常后,自控工程师(20001361)释放EM-FA0404、结束Phase(PH_PD_TK_TO_CH)后,程序正常运行,所以对后续生产无影响

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

在处理异常时并没有改变程序的逻辑和参数,因此对程序和设备的验证状态无影响
需通过进一步调查来确定偏差发生的原因

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:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11508

Deviation No.:D-2021-0053

Record Status: Closed-Done

对产品SISPQ的影响：当程序出现异常时，IBI305 2nd (DS2012017) 阳离子层析上样已经结束，阳离子洗脱收集已经完成，程序处于即将结束阶段，因此对该批产品质量无影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

回顾过去12个月内无类似缺陷（关键词：M1b、阳离子交换层析、EM-FA0404）。

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

02/14/2021 12:54 PM (GMT+8:00) added by 伊婷 陈 (PID-000128):

根据初步影响评估，本偏差对产品质量无影响，且回顾过去12个月内无类似缺陷，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: 邱 明

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:

本次偏差从人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查。

人员：

1、 人员培训：

人员培训：纯化操作人员（20001184）接受过《IBI305二代细胞株M1b 2线3000L原液纯化批生产记录》（BPR100450）、《贝伐珠单抗注射液（二代细胞株）3000L原液纯化工艺规程》（PFD00162）的文件培训和操作培训，具备相关生产操作的资质（相关人员培训记录 and 上岗证见附件2）。

人员操作：操作人员(20001184)依据《IBI305二代细胞株M1b 2线3000L原液纯化批生产记录》（BPR100450）的要求，在进行程序PU_LOAD_305_2ND_CEX_UP_L2以及PU_PROCESS_305_2ND_CEX_UP_L2的调用操作，程序调用过程无异常。

通过现场查看发现，由于Phase PH_PD_TK_TO_CH未结束运行，因此EM-FA0404处于占用状态，未被释放。操作人员（工号：20001184）为避免带压排放废料，手动打开阀XV-T0404-51D（该阀门在EM-FA0404内）对T0404进行泄压，造成EM-FA0404报警，导致程序Phase PH_PD_TK_TO_CH不能结束从而无法释放EM-FA0404，具体见附件3，因此Phase PH_TK_FA无法获取EM-FA0404。导致Phase PH_PD_TK_TO_CH和Phase PH_TK_FA无法继续执行。因此人员手动打开阀XV-T0404-51D导致Phase PH_PD_TK_TO_CH不能结束是本偏差的直接原因。

小结：人员培训无异常；但人员手动打开阀XV-T0404-51D导致Phase PH_PD_TK_TO_CH不能结束是本偏差的直接原因。

设备：

此次偏差涉及的设备TA0404的罐顶排气EM-FA0404包含的阀门，均处于正常状态，详见附件4。

小结：本次偏差所涉及设备功能正常。

物料：

本次偏差无需涉及物料的调查。

方法：

程序组态：程序PU_LOAD_305_2ND_CEX_UP_L2、PU_PROCESS_305_2ND_CEX_UP_L2的组态在生产前都经过水试合格，且成功完成一批（DS2009004）生产，因此该程序组态功能正常。方法设定：该方法由MST人员根据《贝伐珠单抗注射液（二代细胞株）3000L原液纯化工艺规程》（PFD00162）进行设定，设定参数均符合《贝伐珠单抗注射液（二代细胞株）3000L原液纯化工艺规程》（PFD00162）要求。

方法运行：程序PU_LOAD_305_2ND_CEX_UP_L2需要调用Phase PH_TK_FA对TA0404进行泄压操作，该Phase运行时需要占用EM-FA0404，结束后会释放EM-FA0404。程序PU_PROCESS_305_2ND_CEX_UP_L2需要调用Phase PH_PD_TK_TO_CH，该Phase在运行用同样需要占用EM-FA0404。同一时间，EM-FA0404只能被一个Phase占用，另外一个Phase需要等待当前占用EM-FA0404的Phase释放该EM后能再次占用该EM。本偏差中，Phase PH_TK_FA、和Phase PH_PD_TK_TO_CH0402两个Phase都需要占用EM-FA0404。当EM-FA0404被Phase PH_PD_TK_TO_CH0402占用时，Phase PH_TK_FA需要等待Phase PH_PD_TK_TO_CH0402释放EM-FA0404后才能占用EM-FA0404。由于操作人员（20001184）在EM-FA0404被程序PU_PROCESS_305_2ND_CEX_UP_L2占用的情况下，为了让剩余上样液（约140kg）通过下排管道进行废弃，又因在带压状态下排放会造成下排流速过快，溶液排放不及有溶液漫出的风险，故手动开启阀XV-T0404-51D，导致程序报警“Acquire Failed EM-FA0404”，无法抓取EM-FA0404，既而导致程序无法正常执行。

小结：在《纯化管罐系统标准操作规程》（SOP200571）中，缺乏对生产过程中关于多余上样液需手动排放操作时的文件指导（如人员需手动操作时，需注意是否会影响现有的程序），导致本次偏差的发生。

总结：因此《纯化管罐系统标准操作规程》（SOP200571）缺乏对生产过程中多余上样液需手动操作排放的文件指导是本次偏差的根本原因。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11508

Deviation No.:D-2021-0053

Record Status: Closed-Done

环境：

本次偏差无需涉及环境的调查。

调查总结：

人员手动打开阀XV-T0404-51D导致Phase PH_PD_TK_TO_CH不能结束是本次偏差产生的直接原因。《纯化管罐系统标准操作规程》（SOP200571）缺乏对生产过程中多余上样液需手动操作排放的文件指导是本次偏差的根本原因。

调查附件 Investigation Attachments:

\\NAS.xdsw.local\UserFolder\ming.qiu\桌面\EM释放偏差\附件3 手动操作记录.pdf

\\NAS.xdsw.local\UserFolder\ming.qiu\桌面\EM释放偏差\附件4 罐顶阀门状态.docx

\\NAS.xdsw.local\UserFolder\ming.qiu\桌面\EM释放偏差\附件2 人员培训和上岗证.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

根本原因分析：

《纯化管罐系统标准操作规程》（SOP200571）缺乏对生产过程中的例如废液排放等的特殊手动操作的文件指导是本次偏差的根本原因。

针对以上可能根本原因制定的CAPA措施：

- 对M1b车间生产纯化区域操作人员进行此偏差培训。
- 升级《纯化管罐系统标准操作规程》（SOP200571），增加特殊情况说明：在工艺过程中如需排放多余上样液操作，需要确认与正在执行的工艺程序是否有冲突，确认无冲突后再进行手动操作。如有冲突，需要在相关工艺程序运行结束后再进行相应的手动操作。

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

原因描述 Cause Description: 《纯化管罐系统标准操作规程》（SOP200571）缺乏对生产过程中的例如废液排放等的特殊手动操作的文件指导是本次偏差的根本原因。		
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 M1b DS2

缺陷描述 Defect Description: 2021.02.12 14：50 M1b二线操作人员（20001184）在25C15纯化间进行IBI305 2 nd (DS2012017)阳离子交换层析生产时发现EM-FA0404无法被抓取，导致程序无法正常执行，故发起偏差。	
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:

回顾过去12个月，未发现类似的偏差，故判定为非重复偏差。

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:

当程序出现异常时，IBI305 2nd阳离子层析上样已经结束，收集已经完成，程序处于即将结束阶段，因此对该批产品无影响。

PR#: 11508

Deviation No.:D-2021-0053

Record Status: Closed-Done

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

本偏差仅涉及EM-FA0404的手动释放，未改变程序的逻辑和参数，因此对程序及设备的验证状态无影响。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

N/A

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:

当程序出现异常后，及时上报领导，后经生产，MST,ENG，QA讨论决定采取及时措施，由工程部自控工程师（20001361）手动操作释放EM-FA0404，程序后续运行正常直至结束，因此对生产过程无影响。

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:

根据最终影响评估，当程序出现异常后，及时上报领导，后经生产，MST,ENG，QA讨论决定采取及时措施，由工程部自控工程师（20001361）手动操作释放EM-FA0404，程序后续运行正常直至结束，因此对生产过程无影响。且当程序出现异常时，IBI305 2nd阳离子层析上样已经结束，收集已经完成，程序处于即将结束阶段，因此对该批产品无影响。

综上，本偏差对贝伐珠单抗注射液M1b 3001L原液（二代细胞株）DS2012017批次放行没有影响。

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	DS2012017	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
-------------------	---------------	-------------

偏差报告
Deviation Report

PR#: 11508

Deviation No.:D-2021-0053

Record Status: Closed-Done

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: 纯化收集罐 (4000L)

设备代码 Equipment Code MFG-M1b3-072

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#: 12504

责任人 Assigned To: 邱, 明(PID-000241)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2021.05.18

行动项详细描述 Action Description:
对M1b车间生产纯化区域操作人员进行此偏差培训

PR#: 12505

责任人 Assigned To: 张, 明帅(PID-000248)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.05.18

偏差报告

Deviation Report

PR#:11508Deviation No.:D-2021-0053

Record Status: Closed-Done

行动项详细描述 Action Description:

升级《纯化管罐系统标准操作规程》（SOP200571），增加特殊情况说明：在工艺过程中如需排放多余上样液操作，需要确认与正在执行的工艺程序是否有冲突，确认无冲突后再进行手动操作。如有冲突，需要在相关工艺程序运行结束后再进行相应的手动操作。

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# 12502	Record Type CAPA	简短描述 Short Description 偏差D-2021-0053发起的CAPA1 CAPA1 from deviation D-2021-0053	Record Status Pending Effectiveness Check

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11508

Deviation No.:D-2021-0053

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 杨晨	Area QA Initial Reviewed On:	2021.02.13 14:06
Classify Completed By:	陈, 伊婷	Classify Completed On:	2021.02.14 13:18

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.02.15 12:22
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:	王, 沛芳	Area QA Leader Reviewed On:	2021.02.14 15:15

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.02.15 13:10
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:	2021.03.18 10:25
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 杨晨	QA Representative Reviewed On:	2021.03.18 10:26
Investigator 1 Reviewed By:	张, 明帅	Investigator 1 Reviewed On:	2021.03.18 10:49
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:	康, 云	Department Leader 1 Final Approved On:	2021.03.18 15:08
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:	2021.03.18 15:42
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 11508

Deviation No.:D-2021-0053

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:	2021.03.18 15:57
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.03.18 16:08