

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6062

Deviation No.:D-2020-0320

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 吴, 洪健(PID-000204)

发起日期 Date Opened: 2020.10.24

简短描述 Short Description:

M1b DS2 错误校正150L反应器在线pH M1b DS2 error correction 150L reactor online pH

到期日期 Date Due: 2020.10.27

关闭日期 Date Closed: 2020.10.27

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 高凌丰20001133

发现日期 Discovery On: 2020.10.24

汇报人 Report By: 吴洪健20000011

汇报日期 Report On: 2020.10.24

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2020.10.24 11:21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(20001133)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750L反应器中的基础培养基进行取样检测pH(750L基础培养基外测pH为7.233), 按批记录要求应将750L反应器中的基础培养基的在线pH值至外侧pH值, 但是却误将150L反应器的M800变送器当作750L反应器的M800, 错误的对150L反应器种子液(培养第2天)进行了一次在线pH校正(150L在线pH由7.13校正至7.21, 由于150L反应器M800显示pH和150L反应器在线pH存在0.02的信号损失, 所以将M800校正到7.233, 150L在线pH显示为7.21), 见附件1 150L反应器pH趋势图, 故发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

附件1 150L反应器pH趋势图.jpg

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:

10/24/2020 04:35 PM (GMT+8:00) added by 洪健 吴 (PID-000204):

即时措施: 为防止150L种子液在线pH值偏离, 对150L种子液取样检测pH, 根据外测pH和在线pH判断是否需要150L在线pH进行校正, 取样检测结果150L在线pH和外侧pH均为7.10, 无需对150L在线pH进行校正。

完成部门: 生产部

完成日期2020.10.24

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。

人员:

pH校正操作人(20001133)和复核人(20000769)均已通过《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)培训, 均具有《M1b车间不锈钢生物反应器操作技能》、《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4 培训上岗资质);

经调查, 2020.10.24 操作人(20001133)和复核人(20000769)将DS2009015批次150L种子培养工序和750L种子培养工序对应的批记录拿到150L反应器HMI的桌前, 09:08操作人(20001133)在150L反应器的HMI上登录操作, 按照150L种子培养工序和750L种子培养工序批记录分别对150L反应器和750L反应器进行取样前的取样管路SIP操作, SIP结束后, 10:21首先在150L反应器的HMI桌前进

PR#: 6062

Deviation No.:D-2020-0320

Record Status: Closed-Done

行150L反应器D2天的取样并对监测数据进行记录, 11:19对750L反应器基础培养基取样检测外测pH后, 操作人(20001133)准备按批记录要求将750L反应器中的基础培养基的在线pH值校正至外测pH值, 在150L反应器的HMI桌前查看750L种子培养工序批记录和750L的培养基pH监测打印条后, 习惯性的顺手在150L反应器HMI控制柜上的150L反应器的M800上进行了pH校正(750L反应器的M800在750L反应器HMI控制柜上)。

此外, 由于操作人和复核人在150L反应器的HMI桌前查看750L种子培养工序批记录和750L的培养基pH监测打印条后, 操作人就开始校正pH, 复核人(20000769)在复核操作人校正pH期间, 由于M800控制器上没有醒目的标签标识, 没有察觉到操作人误将150L反应器的M800变送器当作750L反应器的M800, 误对150L反应器种子液进行了一次在线pH校正, 从而造成偏差的发生。

设备:

本偏差不涉及设备。

物料:

本偏差不涉及物料。

方法:

在《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)P58页的750L种子培养工序中描述到“1、确认温度上升至36.5℃后, 根据《M1b生产中间样品及溶液取样标准操作规程》(SOP100149)取样; 2、用血气分析仪检测IBI305基础培养基pH; 3、校正pH至外测pH值”(见附件5 批记录描述750L培养基校正操作), 因此, 750L种子培养工序中有校正pH至外测pH值的描述, 方法没有问题。

环境:

本偏差不涉及环境。

调查复盘总结:

复核人在复核操作人校正pH期间, 由于M800控制器上没有醒目的标签标识, 复核人和操作人都没有发现将150L反应器的M800变送器当作750L反应器的M800, 造成错误的对150L反应器种子液进行了一次在线pH校正, 因此, M800控制器上没有醒目的标签标识, 是造成偏差发生的直接原因。

针对直接原因: 在反应器M800上张贴醒目的标签标识, 用于提醒操作人员和复核人员。

此外, 操作人和复核人将750L种子培养工序的批记录拿到150L反应器HMI的桌前进行取样前的取样管路SIP操作和取样(检测pH)操作及记录, 从而顺手在150L反应器HMI控制柜上的M800上进行了pH校正, 造成错误的对150L反应器种子液进行了一次在线pH校正, 因此, 在同一个反应器HMI前进行不同工序的操作, 是造成偏差发生的根本原因。

针对根本原因: 向M1b反应器组员工分享此偏差并强调在操作每个工序时要在对应工序的反应器HMI前操作, 同时要求每个工序的批记录操作时要放置在对应的反应器HMI桌前, 不要使用同一个反应器HMI操作多个不同的工序; 向M1b反应器组员工强调复核人的重要性, 做到正确有效的复核。

本偏差直接原因和根本原因已调查清晰, 无需进一步调查。

产品影响评估:

本偏差错误的对150L反应器种子液(培养D2天)进行了一次在线pH校正(由7.13校正至7.21), 为防止150L种子液的在线pH值偏离, 2020.10.24 11:42对150L种子液再次取样检测pH, 根据外测pH和在线pH判断是否需要150L在线pH进行校正, 取样检测结果150L在线pH和外测pH均为7.10, 150L种子液的在线pH值未发生偏离, 无需对150L在线pH进行校正; 此外, 150L种子培养的pH控制范围为6.80~7.20, 工艺规程中规定对于电极校正以及电信号的波动造成的DO或者pH瞬时上升或下降致超出范围的现象属于正常情况, 因此, 本偏差对150L种子培养液无影响。

2020.10.24 11:21在发现pH校正错误后, 操作人员已按照《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)要求正常对750L反应器的培养基校正, 对750L反应器的培养基无影响。

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

为防止150L种子液的在线pH值偏离, 2020.10.24 11:42对150L种子液再次取样检测pH, 根据外测pH和在线pH判断是否需要150L在线pH进行校正, 取样检测结果150L在线pH和外测pH均为7.10, 150L种子液的在线pH值未发生偏离, 无需对150L在线pH进行校正; 此外, 150L种子培养的pH控制范围为6.80~7.20, 工艺规程中规定对于电极校正以及电信号的波动造成的DO或者pH瞬时上升或下降致超出范围的现象属于正常情况, 因此, 本偏差对150L种子液后续的生产/检测无影响, 在发现pH校正错误后, 操作人员已按照《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)要求正常对750L反应器的培养基校正, 对750L反应器的后续生产检测无影响。

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:

附件5 批记录描述750L培养基校正操作.PNG

附件4 培训上岗资质.docx

偏差分级 Deviation Classification

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6062

Deviation No.:D-2020-0320

Record Status: Closed-Done

偏差严重性 Deviation Severity:

该偏差对150L种子培养液无影响，对750L反应器的培养基无影响，对产品无影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月类似偏差回顾（关键词搜索：错误校正、反应器），未发生类似缺陷。

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

10/27/2020 11:07 AM (GMT+8:00) added by 四弟 李 (PID-000227):

该偏差对产品无影响，过去12个月未发生类似缺陷，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:

根据初步调查，该偏差发生原因明确，由于人员忽略误对150L反应器种子液进行了一次在线pH校正，且相关行动项均已完成，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:

人员由于忽略，误将150L反应器的M800变送器当作750L反应器的M800，误对150L反应器种子液进行了一次在线pH校正。

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

原因描述 Cause Description: 人员由于忽略，误将150L反应器的M800变送器当作750L反应器的M800，误对150L反应器种子液进行了一次在线pH校正。		
原因分类 Cause Category Human	原因子分类 Cause Sub-Category Personal	原因归属部门 Cause Department M1b DS2

缺陷描述 Defect Description: 人员错误的对150L反应器种子液（培养第2天）进行了一次在线pH校正。	
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:

过去12个月未发生与此偏差类似且根本原因相同的缺陷。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6062

Deviation No.:D-2020-0320

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	NA	

受影响的物料信息 Impacted Material Information

物料名称 Material Name:

偏差报告
Deviation ReportPR#: 6062
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0320

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#: 6094

责任人 Assigned To: 吴, 洪健(PID-000204)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.10.27

完成日期 Completed Date: 2020.10.27

确认人 Verified By: 王, 淼淼(PID-000089)

确认日期 Verified On: 2020.10.27

行动项详细描述 Action Description:

在反应器M800上张贴醒目的标签标识, 用于提醒操作人员和复核人员

PR#: 6095

责任人 Assigned To: 吴, 洪健(PID-000204)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.10.27

完成日期 Completed Date: 2020.10.27

确认人 Verified By: 王, 淼淼(PID-000089)

确认日期 Verified On: 2020.10.27

行动项详细描述 Action Description:

向M1b反应器组员工分享此偏差并强调在操作每个工序时要在对应工序的反应器HMI前操作, 同时要求每个工序的批记录操作时要放置在对应的反应器HMI桌前, 不要使用同一个反应器HMI操作多个不同的工序; 向M1b反应器组员工强调复核人的重要性, 做到正确有效的复核。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6062

Deviation No.:D-2020-0320

Record Status: Closed-Done

PR#:

责任人 Assigned To:

部门 Department:

截止日期 Date Due:

行动项详细描述 Action Description:

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
6094	Deviation Action Items	反应器M800上张贴醒目的标签Eye-catching labels posted on reactor M800	Closed-Done
6095	Deviation Action Items	分享偏差并强调操作复核要求Share deviations and emphasize operational review requirements	Closed-Done

偏差报告 Deviation Report

PR#: 6062

Deviation No.:D-2020-0320

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 淼淼	Area QA Initial Reviewed On:	2020.10.26 10:18
Classify Completed By:	李, 四弟	Classify Completed On:	2020.10.27 11:30

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.10.27 11:39
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:	代, 圆圆	Area QA Leader Reviewed On:	2020.10.27 11:55

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2020.10.27 12:47
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#: 6062

Deviation No.:D-2020-0320

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: