

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 6443

Deviation No.:D-2020-0335

Record Status: Closed-Done

## 基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 张, 晓菲(PID-000133)

发起日期 Date Opened: 2020.11.06

简短描述 Short Description:

M1b DS2 尘埃粒子计数器不符合连续三次自净结果为0 Particle counter failure to meet three consecutive self-purification results is 0

到期日期 Date Due: 2020.12.10

关闭日期 Date Closed: 2020.11.27

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 葛方超20002039

发现日期 Discovery On: 2020.11.05

汇报人 Report By: 张晓菲20000131

汇报日期 Report On: 2020.11.05

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2020.11.05 16:50 QC人员 (20002039) 在将摇瓶扩增生产前的生物安全柜环境监测取样培养皿放入培养箱前查看环境监测记录时发现, 贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液 (批号:DS2010012) 生产操作前, 员工 (20000165) 操作设备尘埃粒子计数器 (MFG-M1b3-139) 连续自净三次 (详见附件1): 第一次0.5μm自净结果为0、5.0μm结果为0;第二次0.5μm自净结果为160、5.0μm结果为80;第三次0.5μm自净结果为0、5.0μm结果为0, 随后进行采样操作。与 “M1b车间尘埃粒子计数器使用、清洁及维护保养标准操作规程” (SOP200531) 中 “自净结果为0时打印自净报告 (未开启自动打印时), 待连续三次检测0.5μm和5.0μm粒子均为0时自净合格” 不符, 故发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

附件1 三次自净结果.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:

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:

Clinical

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

尘埃粒子计数器要求连续自净三次结果显示为0, 是为了使包括采样软管在内的监测设备内部无粒子存在, 排除设备本身内部自带粒子影响后续环境监测结果, 然后使用自净合格的尘埃粒子计数器对BSC内环境监测, 监测结果才能真实反映BSC中的生产操作环境, 本次偏差中连续自净时, 有粒子存在, 不能排除BSC监测前尘埃粒子计数器内部无粒子存在。最终监测的BSC中环境监测结果无粒子 (附件2), 则说明尘埃粒子计数器内部和BSC内环境中无粒子, BSC内环境中无粒子符合生产操作要求, 故本偏差对IBI305 DS2010012产品无影响。

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

最终监测的BSC中环境监测结果无粒子, 则说明尘埃粒子计数器内部和BSC内环境中无粒子, BSC内环境中无粒子符合生产操作要求, 故本偏差对IBI305 DS2010012产品无影响, 可继续生产活动。

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

N/A

PR#: 6443

Deviation No.:D-2020-0335

Record Status: Closed-Done

初步影响评估附件 Initial Impact Assessment Attachment:  
附件2 BSC内环测结果.JPG

## 偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

1.最终监测的BSC中环境监测结果无粒子，说明尘埃粒子计数器内部和BSC内环境中无粒子，BSC内环境中无粒子符合生产操作要求，故本偏差对IBI305 DS2010012产品无影响。2.对生产检测无影响，可继续生产活动。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月发生过类似缺陷（搜索关键词：M1b，尘埃粒子计数器）

D-2020-0131：2020.05.13 14:20员工（20000131、20000165）在M1b种子构建间（37B07）准备贝伐珠单抗二代细胞株（CHOK1SV GS-KO）（IBI305）主细胞库建库（批号:ICM202003）摇瓶扩增操作前，员工（20000131）操作设备尘埃粒子计数器（MFG-M1b1-088）自净三次：第一次0.5μm自净结果为10、5.0μm结果为0；第二次0.5μm自净结果为0、5.0μm结果为0；第三次0.5μm自净结果为0、5.0μm结果为0，随后进行采样操作。与“M1b车间尘埃粒子计数器使用、清洁及维护保养标准操作规程”（SOP200531）中“自净结果为0时打印自净报告（未开启自动打印时），待连续三次检测0.5μm和5.0μm粒子均为0时自净合格”不符，故发起偏差。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

11/06/2020 01:40 PM (GMT+8:00) added by 怡菁 王 (PID-000230):

故本偏差对产品无影响，对生产检测无影响，可继续生产活动，但过去12个月发生过类似缺陷，故定义为主要偏差，

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 史孝飞

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:

2020.11.05 16:50 QC人员（20002039）在将摇瓶扩增生产前的生物安全柜环境监测取样培养皿放入培养箱前查看环境监测记录时发现，贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液（批号:DS2010012）生产操作前，员工（20000165）操作设备尘埃粒子计数器（MFG-M1b3-139）连续自净三次：第一次0.5μm自净结果为0、5.0μm结果为0；第二次0.5μm自净结果为160、5.0μm结果为80；第三次0.5μm自净结果为0、5.0μm结果为0，随后进行采样操作。与“M1b车间尘埃粒子计数器使用、清洁及维护保养标准操作规程”（SOP200531，03）中“自净结果为0时打印自净报告（未开启自动打印时），待连续三次检测0.5μm和5.0μm粒子均为0时自净合格”不符，故发起偏差。

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：

人员资质：

人员（20000165）已接受《M1b车间尘埃粒子计数器使用、清洁及维护保养标准操作规程》（SOP200531,03）培训，具有“M1b车间细胞复苏及摇瓶扩增操作技能”上岗资质附件3。

人员操作：2020. 11.05操作人（20000165）在生产操作前按照《M1b车间尘埃粒子计数器使用、清洁及维护保养标准操作规程》（SOP200531,03）对尘埃粒子计数器进行自净，自净时第二次0.5μm自净结果为160、5.0μm结果为80。操作人未对自净结果仔细核查，将自净结果“160”和“80”都看成“0”，误认为自净结果合格，便开始第三次自净，从而导致检测0.5μm和5.0μm粒子连续三次自净结果不为0。三次自净结束后操作人（20000165）将打印的结果粘贴在《生物安全柜动态环境检测记录（生产用）》（SOP500004-R137,05）上并骑缝签名日期。

结论：人员具备资质，但操作人员未仔细核查尘埃粒子计数器自净数据是导致偏差发生的直接原因。

设备：

偏差涉及到尘埃粒子计数器（MFG-M1b3-139），设备信息如附件4。

结论：设备计量、验证均在使用效期内，设备运行无异常。

物料：

该偏差与物料无关。

方法&流程：

1. 《M1b车间尘埃粒子计数器使用、清洁及维护保养标准操作规程》（SOP200531,03）在“6.3.2（5）自净”明确规定“在“采样位

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 6443

Deviation No.:D-2020-0335

Record Status: Closed-Done

置”栏选择“ZJ”跳出对话框“分配至该位置的制法，从制法内载出数据吗？”点击“确定”，然后点击“采样按钮”开始采样，自净结果为0时打印自净报告，待连续三次检测0.5μm和5.0μm粒子均为0时自净合格。”具有指导意义。

2. 环境监测所使用《生物安全柜动态环境检测记录（生产用）》（SOP500004-R137,05）只需记录生物安全柜动态环境的检测结果，并由第二人复核检测结果。但该记录中未设计尘埃粒子计数仪自净结果填写处，自净结果由一名操作人进行判断，缺少第二人对自净结果进行复核。

结论：《M1b车间尘埃粒子计数仪使用、清洁及维护保养标准操作规程》（SOP200531,03）明确规定了连续三次检测0.5μm和5.0μm粒子均为0时自净合格，具有指导意义。但所使用的《生物安全柜动态环境检测记录（生产用）》（SOP500004-R137,05）未设计自净结果填写处，无需对自净结果进行记录，同时缺少第二人对自净结果进行复核，是导致偏差发生的根本原因。

环境：

偏差发生时，种子扩增间（25C04）EHS无报警。

结论：环境无异常。

调查附件 Investigation Attachments:

附件3 人员上岗证.pdf

附件4 设备信息.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

综上经过人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查，生产人员操作时未对自净结果进行仔细核查是该偏差发生的直接原因。《生物安全柜动态环境检测记录（生产用）》（SOP500004-R137,05）未设计自净结果填写处且自净结果无复核是导致偏差发生的根本原因。

针对直接原因和根本原因建立如下CAPA：

1.针对直接原因：对M1b细胞摇瓶区域人员培训《M1b车间尘埃粒子计数仪使用、清洁及维护保养标准操作规程》（SOP200531,03），并强调需要对操作中产生的数据仔细核查，确保满足要求。

2.针对根本原因：升级《生物安全柜动态环境检测记录（生产用）》（SOP500004-R137），增加对尘埃粒子计数仪自净结果的记录及第二人复核。

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

## 原因描述 Cause Description:

《生物安全柜动态环境检测记录（生产用）》（SOP500004-R137,05）未设计自净结果填写处且自净结果无复核。

原因分类 Cause Category  
Method/procedure

原因子分类 Cause Sub-Category  
Lack of procedure

原因归属部门 Cause Department  
M1b DS2

## 缺陷描述 Defect Description:

贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液生产操作前，员工操作设备尘埃粒子计数仪（MFG-M1b3-139）连续自净三次，结果与“M1b车间尘埃粒子计数仪使用、清洁及维护保养标准操作规程”中“自净结果为0时打印自净报告（未开启自动打印时），待连续三次检测0.5μm和5.0μm粒子均为0时自净合格”不符。

缺陷类型分类 Defect Category  
Laboratory Control

缺陷类型子分类 Defect Sub-Category  
EM

## 缺陷描述 Defect Description:

贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液生产操作前，员工操作设备尘埃粒子计数仪（MFG-M1b3-139）连续自净三次，结果与“M1b车间尘埃粒子计数仪使用、清洁及维护保养标准操作规程”中“自净结果为0时打印自净报告（未开启自动打印时），待连续三次检测0.5μm和5.0μm粒子均为0时自净合格”不符。

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?: Yes

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

重复发生尘埃粒子监测时三次自净结果不合格后继续生产的偏差。

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 6443

Deviation No.:D-2020-0335

Record Status: Closed-Done

## 重复偏差的原因描述 Reason of Repeat Deviation Description:

经过人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查，生产人员操作时未对自净结果进行仔细核查是该偏差发生的直接原因。《生物安全柜动态环境检测记录（生产用）》（SOP500004-R137,05）未设计自净结果填写处且自净结果无复核是导致偏差发生的根本原因。

针对直接原因和根本原因建立如下CAPA：

- 1.针对直接原因：对M1b细胞摇瓶区域人员培训《M1b车间尘埃粒子计数器使用、清洁及维护保养标准操作规程》（SOP200531,03），并强调需要对操作中产生的数据仔细核查，确保满足要求。
- 2.针对根本原因：升级《生物安全柜动态环境检测记录（生产用）》（SOP500004-R137），增加对尘埃粒子计数器自净结果的记录及第二人复核。

## 相关的重复偏差 Repeat Deviation Records

PR#	deviation#	简短描述 Short Description	Record Status
2973	Deviation	生产部 尘埃粒子计数器不符合连续三次自净结果为0 Particle counter failure to meet three consecutive self-purification results is 0	Closed-Done

## 最终影响/风险评估 Final Impact/Risk Assessment

### 对产品质量的影响 Impact on Product Quality:

尘埃粒子计数器连续三次自净结果为0是为了确保在检测生物安全柜动态环境前尘埃粒子计数器内无尘埃粒子存在，不影响对生物安全柜内尘埃粒子检测结果的判断。在贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液（批号:DS2010012）生产操作前，对悬浮粒子取样时，尘埃粒子计数器连续自净三次结果：第一次0.5μm自净结果为0、5.0μm结果为0;第二次0.5μm自净结果为160、5.0μm结果为80;第三次0.5μm自净结果为0、5.0μm结果为0。三次连续自净结果不为0不能排除BSC监测前尘埃粒子计数器内部无粒子存在，但是在第三次自净中没有监测到粒子，说明尘埃粒子计数器内部有粒子的可能性很低，且最终监测的BSC中环境监测结果也无粒子，则说明尘埃粒子计数器内部和BSC内环境中无粒子，BSC内环境中无粒子符合生产操作要求，另浮游菌沉降菌、表面菌检测结果均无异常（附件2）故本偏差对DS2010012细胞扩增无影响。

### 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

### 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:

PR#: 6443  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0335

## 受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

最终监测的BSC中环境监测结果无粒子，说明尘埃粒子计数仪内部和BSC内环境中无粒子，BSC内环境中无粒子符合生产操作要求，另浮游菌沉降菌、表面菌检测结果均无异常，故本偏差对产品放行无影响。

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	DS2010012	400ml	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:	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:



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 6443

Deviation No.:D-2020-0335

Record Status: Closed-Done

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#: 6966

责任人 Assigned To: 史, 孝飞(PID-000129)

部门 Department: M1b cell banking

截止日期 Date Due: 2020.12.19

行动项详细描述 Action Description:

对M1b细胞摇瓶区域人员培训《M1b车间尘埃粒子计数器使用、清洁及维护保养标准操作规程》(SOP200531,03), 并强调需要对操作中产生的数据仔细核查, 确保满足要求。

PR#: 6969

责任人 Assigned To: 史, 孝飞(PID-000129)

部门 Department: M1b cell banking

截止日期 Date Due: 2020.12.19

行动项详细描述 Action Description:

升级《生物安全柜动态环境检测记录(生产用)》(SOP500004-R137), 增加对尘埃粒子计数器自净结果的记录及第二人复核。

## 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
6965	CAPA	偏差D-2020-0335发起的CAPA, CAPA from D-2020-0335	Pending Effectiveness Check

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 6443

Deviation No.:D-2020-0335

Record Status: Closed-Done

## Initial Approval

### QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 淼淼	Area QA Initial Reviewed On:	2020.11.06 11:01
Classify Completed By:	王, 怡菁	Classify Completed On:	2020.11.06 13:45

### Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.11.06 14:38
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:	2020.11.06 14:11

### Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2020.11.06 21:05
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:	王, 怡菁	QA Final Reviewed On:	2020.11.24 13:39
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

### Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 淼淼	QA Representative Reviewed On:	2020.11.24 13:46
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:	邓, 献存	Department Leader 1 Final Approved On:	2020.11.26 09:16
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:	2020.11.26 11:17
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告  
Deviation Report

PR#: 6443

Deviation No.:D-2020-0335

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	王, 怡菁	Disposition Proposed On:	2020.11.27 16:37
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.11.27 17:08