

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14067

Deviation No.:D-2021-0223

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 万, 雅雯(PID-000300)

发起日期 Date Opened: 2021.05.08

简短描述 Short Description:

M1b 2线种子扩增间未记录摇床培养参数 Parameters of incubator for M1b cell culture room were not recorded

到期日期 Date Due: 2021.06.10

关闭日期 Date Closed: 2021.06.08

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 史孝飞 05020003

发现日期 Discovery On: 2021.05.07

汇报人 Report By: 万雅雯 20002681

汇报日期 Report On: 2021.05.08

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: MST

偏差描述 Deviation Description:

2021.05.07 10:00 生产人员 (05020003) 在M1b 2线种子摇瓶扩增间 (26C04) 发现 IBI305 DS2104006批次《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100319) Part A3 2000ml摇瓶扩增培养记录D2未记录摇床培养参数, IBI305 DS2104007批次《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100319) Part A1 细胞复苏培养记录D2未记录摇床培养参数, 与《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100319) 上规定 “每天记录摇床培养参数” 不符, 故发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

附件1: DS2104006批次《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》.jpg

附件2: DS2104007批次《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》.jpg

是否及时上报? Reporting in Time?: Yes

未及时上报的理由 Reason for not in Time:

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:

二氧化碳摇床D1和D3天的数据都有记录, 仅D2参数忘记记录。摇床培养参数恒定。DS2104006 2000ml摇瓶扩增在D3细胞密度为 3.81×10^6 cells/ml, 细胞活率为99.8%, DS2104007 细胞复苏摇瓶扩增在D4细胞密度为 6.65×10^6 cells/ml, 细胞活率为99.8%, 生长数据均正常。且摇瓶扩增阶段不产蛋白, 对产品风险可控, 将在偏差第二部分进行评估。

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

二氧化碳摇床D1和D3天的数据都有记录, 仅D2参数忘记记录, 目前受影响批次的细胞液生长数据无异常, 生产可以继续进行。对数据完整性的影响, 将偏差第二部分进行评估。

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

数据未记录涉及数据完整性问题, 将在偏差第二部分进行评估。

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

PR#: 14067
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0223

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

二氧化碳摇床D1和D3天的数据都有记录，仅D2参数忘记记录。摇床培养参数恒定。DS2104006 2000ml摇瓶扩增在D3细胞密度为 3.81×10^6 cells/ml，细胞活率为99.8%，DS2104007 细胞复苏摇瓶扩增在D4细胞密度为 6.65×10^6 cells/ml，细胞活率为99.8%，生长数据均正常。且摇瓶扩增阶段不产蛋白，对产品风险可控。但本次偏差涉及到数据完整性。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去的12个月内没有发现类似偏差。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

05/10/2021 02:41 PM (GMT+8:00) added by 思依 陈 (PID-000090):

二氧化碳摇床D1和D3天的数据都有记录，仅D2参数忘记记录。摇床培养参数恒定。DS2104006 2000ml摇瓶扩增在D3细胞密度为 3.81×10^6 cells/ml，细胞活率为99.8%，DS2104007 细胞复苏摇瓶扩增在D4细胞密度为 6.65×10^6 cells/ml，细胞活率为99.8%，生长数据均正常。且摇瓶扩增阶段不产蛋白，对产品风险可控。但本次偏差涉及到数据完整性，故本次偏差定义为主要偏差进行进一步调查。

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 万, 雅雯

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：

本次偏差从人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查。

一、人员

人员资质：

M1b摇瓶组所有生产员工都具有上岗证，生产员工（05020003）和生产员工（20000271）均已取得上岗证，详见附件3。

M1b摇瓶组生产员工已于2020-12-28完成《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》（BPR100319）线上培训，详见附件4。

人员操作：

1) 2021.05.07 10:00 生产人员（05020003）在进入M1b 2线种子摇瓶扩增间（25C04）记录《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》（BPR100319）DS2104006批次Part A3 2000ml摇瓶扩增D3摇床培养参数记录和DS2104007批次Part A1 细胞复苏D3摇床培养参数记录时，发现2021.05.06未记录摇床培养参数。由于2021.05.06当日车间无生产操作，人员（05020003、20000271）忘记记录摇床培养参数，是导致该偏差发生的直接原因。

2) 针对本次偏差回顾M1b贝伐珠单抗原液，《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》（BPR100319）在2021-01-07升级后增加每日摇床培养参数记录，自DS2102007批次开始记录摇床培养参数，均正常记录未发生遗漏，因此认为本次偏差是人员疏漏，为低概率事件。

小结：人员已经过《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》（BPR100319）培训，但是2021.05.06未有生产活动，人员忘记记录摇床培养参数。人员疏漏是导致该偏差发生的直接原因。

二、设备

DS2104006批次使用二氧化碳摇床为MGF-M1b3-013：PM执行日期为2021.03.10，下次PM时间为2022.03.26，验证有效期至2021.06，MFG-M1b-TT-353计量有效期至2022.02.07，MFG-M1b-CO2-002计量有效期至2022.02.28。DS2104007批次使用二氧化碳摇床为MGF-M1b3-014，PM执行日期为2021.02.20，下次PM时间为2022.03.26，验证有效期至2021.06，MFG-M1b-TT-352计量有效期至2022.02.18，MFG-M1b-CO2-001计量有效期至2022.02.18。两个批次涉及的两台二氧化碳摇床设备均在有效期内。

小结：设备不是导致该偏差发生的根本原因。

三、物料

本偏差不涉及物料方面的调查。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14067

Deviation No.:D-2021-0223

Record Status: Closed-Done

小结：物料不是导致该偏差发生的根本原因。

四、方法

《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》（BPR100319）摇床培养参数记录涉计在每个工序结束后和下一个工序开始前，且只在括号中写每天记录摇床培养参数，但是在批生产记录正文中没有每日记录摇床培养参数的描述。且在每日记录摇床培养参数页提示不够醒目，导致人员容易忽视摇床培养参数的记录。故批生产记录中对于摇床培养参数记录设计不合理是导致该偏差发生的根本原因。

小结：《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》（BPR100319）摇床培养参数记录设计不合理是导致该偏差发生的根本原因。

五、环境

本偏差不涉及环境方面的调查。

小结：环境不是导致该偏差发生的根本原因。

□ 拓展调查

经检索和查阅，回

顾DS2102007、DS2102008、DS2103001、DS2103005、DS2103010、DS2103011、DS2103012、DS2103021、DS2104003批次《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》（BPR100319）未发生过摇床培养参数未记录的情况。

调查附件 Investigation Attachments:

附件4：《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》-培训.PNG

附件3：上岗证.pdf

根本原因分析 Root Cause Analysis:

□ 直接原因：

人员已经过《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》（BPR100319）培训，但是2021.05.06未有生产活动，人员忘记记录摇床培养参数。人员疏漏是导致该偏差发生的直接原因。

□ 根本原因：

《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》（BPR100319）摇床培养参数记录设计不合理是导致该偏差发生的根本原因。

针对以上缺陷制定的CAPA措施：

1、升级《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》（BPR100319），在批生产记录正文在每个工序操作结束后，清场步骤前增加一栏描述：需要每日记录摇床培养参数；将批记录中的“（每日记录摇床培养参数）”设计成“每日记录摇床培养参数”，并加粗加大字体。

2、对M1b 摇瓶组所有生产人员进行《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》（BPR100319）线下再培训，强调二氧化碳摇床参数需要每日记录，并在每日早会工作安排时强调本项工作。

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

原因描述 Cause Description:

《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》（BPR100319）摇床培养参数记录设计不合理。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14067

Deviation No.:D-2021-0223

Record Status: Closed-Done

缺陷描述 Defect Description: M1b未记录摇床培养参数	
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: M1b未记录摇床培养参数	
缺陷类型分类 Defect Category Others	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category DI

是否是重复偏差 Repeat Deviation?: No

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

检索Trackwise系统，在过去12个月内，没有发现相同偏差或相同根本原因的偏差。

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:

本偏差发生在M1b DS2种子摇瓶扩增间（25C04），涉及贝伐珠单抗原液两个批次：DS2104006和DS2104007。DS2104006批次使用二氧化碳摇床为MGF-M1b3-013：PM执行日期为2021.03.10，下次PM时间为2022.03.26，验证有效期至2021.06，MFG-M1b-TT-353计量有效期至2022.02.07，MFG-M1b-CO2-002计量有效期至2022.02.28。DS2104007批次使用二氧化碳摇床为MGF-M1b3-014，PM执行日期为2021.02.20，下次PM时间为2022.03.26，验证有效期至2021.06，MFG-M1b-TT-352计量有效期至2022.02.18，MFG-M1b-CO2-001计量有效期至2022.02.18。两个批次涉及的两台二氧化碳摇床设备均在有效期内。与厂家沟通确认：M1b DS2种子摇瓶扩增间（25C04）所使用的二氧化碳摇床的参数超过设定范围时会声光报警。经监控资料确认（监控资料归档质量部），二氧化碳摇床（MGF-M1b3-013和MGF-M1b3-014）在2021.05.06未发生声光报警，说明在2021.05.06两台二氧化碳摇床参数未超过设定范围。

通过比较贝伐珠单抗原液历史批次的细胞复苏和摇瓶扩增阶段的细胞密度和细胞活率（附件5），可以发现本次偏差涉及的原液DS2104006和DS2104007批次细胞密度和细胞活率与历史批次趋势一致。

综上所述，2021.05.06二氧化碳摇床（MGF-M1b3-013和MGF-M1b3-014）培养参数恒定，原液DS2104006和DS2104007批次细胞密度和细胞活率生长数据均正常，生长趋势与历史批次一致，故该偏差对产品质量无影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

无影响。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

无影响。

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

无影响。

对产品注册的影响 Impact on Product Registration:

无影响。

对法规符合性的影响 Impact on Regulation Compliance:

无影响。

PR#: 14067

Deviation No.:D-2021-0223

Record Status: Closed-Done

对稳定性的影响 Impact on Stability:
无影响。

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:

对数据完整完整性的影响：

二氧化碳摇床（MGF-M1b3-013和MGF-M1b3-014）无实时监控的功能，《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》（BPR100319）DS2104006批次Part A3 2000ml摇瓶扩增培养D2未记录的摇床培养参数和DS2104007批次Part A1 细胞复苏培养D2未记录的摇床培养参数数据缺失。在对M1b DS2种子摇瓶扩增间（25C04）调查监控资料确认（监控资料归档质量部），二氧化碳摇床（MGF-M1b3-013和MGF-M1b3-014）在2021.05.06未发生声光报警，说明在2021.05.06两台二氧化碳摇床参数未超过设定范围。

综上所述：本偏差虽涉及数据的不完整，但对产品质量无影响。

受影响的部门 Impact Departments:

M1b DS2

影响/风险评估附件 Impact/Risk Assessment Attachment:

附件5：贝伐珠单抗原液历史批次细胞复苏和摇瓶扩增数据.pdf

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

本偏差发生在M1b DS2种子摇瓶扩增间（25C04），涉及贝伐珠单抗原液两个批次：DS2104006和DS2104007。DS2104006批次使用二氧化碳摇床为MGF-M1b3-013：PM执行日期为2021.03.10，下次PM时间为2022.03.26，验证有效期至2021.06，MFG-M1b-TT-353计量有效期至2022.02.07，MFG-M1b-CO2-002计量有效期至2022.02.28。DS2104007批次使用二氧化碳摇床为MGF-M1b3-014，PM执行日期为2021.02.20，下次PM时间为2022.03.26，验证有效期至2021.06，MFG-M1b-TT-352计量有效期至2022.02.18，MFG-M1b-CO2-001计量有效期至2022.02.18。两个批次涉及的两台二氧化碳摇床设备均在有效期内。与厂家沟通确认：M1b DS2种子摇瓶扩增间（25C04）所使用的二氧化碳摇床的参数超过设定范围时会声光报警。经监控资料确认（监控资料归档质量部），二氧化碳摇床（MGF-M1b3-013和MGF-M1b3-014）在2021.05.06未发生声光报警，说明在2021.05.06两台二氧化碳摇床参数未超过设定范围。

通过比较贝伐珠单抗原液历史批次的细胞复苏和摇瓶扩增阶段的细胞密度和细胞活率，可以发现本次偏差涉及的原液DS2104006和DS2104007批次细胞密度和细胞活率与历史批次趋势一致。

综上所述，2021.05.06二氧化碳摇床（MGF-M1b3-013和MGF-M1b3-014）培养参数恒定，原液DS2104006和DS2104007批次细胞密度和细胞活率生长数据均正常，生长趋势与历史批次一致，故该偏差对产品质量无影响，不影响产品放行。

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
DS30-305	DS2104007	125ml	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
DS30-305	DS2104006	2000ml	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
-------------------	---------------	-------------

PR#: 14067
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0223

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:

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#: 15245

责任人 Assigned To: 史, 孝飞(PID-000129)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.07.20

行动项详细描述 Action Description:

升级《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100319), 在批生产记录正文在每个工序操作结束后, 清场步骤前增加一栏描述: 需要每日记录摇床培养参数; 将批记录中的“(每日记录摇床培养参数)”设计成“每日记录摇床培养参数”, 并加粗加大字体。

PR#: 15246

责任人 Assigned To: 史, 孝飞(PID-000129)

部门 Department: M1b DS2

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14067

Deviation No.:D-2021-0223

Record Status: Closed-Done

截止日期 Date Due: 2021.07.26

行动项详细描述 Action Description:

对M1b 摇瓶组所有生产人员进行《贝伐珠单抗原液M1b 3000L原液细胞培养摇瓶扩增批生产记录》(BPR100319) 线下再培训，强调二氧化碳摇床参数需要每日记录，并在每日早会工作安排时强调本项工作。

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# 15244	Record Type CAPA	简短描述 Short Description 由D-2021-0223发起的CAPA CAPA from D-2021-0223	Record Status Pending Actions Completion

偏差报告

Deviation Report

PR#: 14067

Deviation No.:D-2021-0223

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	赵, 琰	Area QA Initial Reviewed On:	2021.05.08 17:55
Classify Completed By:	陈, 思依	Classify Completed On:	2021.05.10 15:57

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.05.10 16:52
Department Leader 2 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 2 Reviewed On:	2021.05.10 19:06
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:	2021.05.10 16:43

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.05.10 21:16
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, 思依	QA Final Reviewed On:	2021.06.07 16:54
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	赵, 琰	QA Representative Reviewed On:	2021.06.07 17:12
Investigator 1 Reviewed By:	张, 允虎	Investigator 1 Reviewed On:	2021.06.07 17:03
Investigator 2 Reviewed By:	傅, 华君	Investigator 2 Reviewed On:	2021.06.07 16:59
Investigator 3 Reviewed By:	王, 强	Investigator 3 Reviewed On:	2021.06.07 17:01
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:	2021.06.07 19:50
Department Leader 2 Final Approved By:	邓, 献存	Department Leader 2 Final Approved On:	2021.06.07 21:23
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:	2021.06.07 22:03
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告

Deviation Report

PR#:14067Deviation No.:D-2021-0223

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	陈, 思依	Disposition Proposed On:	2021.06.08 10:19
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2021.06.08 16:18