

PR#: 13132

Deviation No.:D-2021-0165

Record Status: Closed-Done

## 基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 陆, 波(PID-000078)

发起日期 Date Opened: 2021.04.08

简短描述 Short Description:

M1bDS2IBI305PAI批次微限取样节点与核定版制检规程不一致IBI305 PAI batches sample points deviated from manufacturing &amp; testing procedure

到期日期 Date Due: 2021.05.17

关闭日期 Date Closed: 2021.04.09

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 杨珊20002164

发现日期 Discovery On: 2021.04.08

汇报人 Report By: 陆波05030014

汇报日期 Report On: 2021.04.08

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2021.04.08 MST人员 (20002164) 在展开偏差D-2021-0157拓展调查时, 回顾M1b IBI305 PAI生产批次 (DS2011008、DS2011009、DS2011010) 中间产品 (微生物限度和细菌内毒素) 取样节点为收集液开始保存时, 与核定版制检规程《贝伐珠单抗注射液制造与检定规程》中描述的“中间产品收集液取样节点为保存结束时”不一致, 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:

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:

1、MST人员 (20002164) 在展开偏差D-2021-0157拓展调查时, 回顾IBI305 PAI (DS2011008、DS2011009、DS2011010) 3批次的中间体收集液 (低pH病毒灭活收集液、吸附深层过滤收集液、阳离子层析收集液、疏水层析收集液、除病毒过滤收集液、超滤/洗滤收集液) 的微生物限度和内毒素样品, 均在保存开始时间节点取样, 与核定版制检规程《贝伐珠单抗注射液制造及检定规程》里要求“保存结束时取样”不一致;

2、针对本偏差涉及的中间体收集液微生物限度和内毒素样品取样的目的是: 保存结束是中间体收集液微生物水平最差条件, 最具代表性, 因此中间体收集液微生物限度和细菌内毒素取样节点定为保存结束, 针对本偏差对产品质量的影响评估将在偏差的第二部分进行调查和分析。

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

本偏差发生时已完成IBI305三批PAI生产。《贝伐珠单抗注射液制造及检定规程》被正式批准后的IBI305商业化批次 (DS2102007、DS2102008) 下游各工序中间体微生物监控取样仍在中间体保存开始时, 已发出偏差 (偏差号: D-2021-0157) 进行调查和纠正。目前已通过偏差行动项 (PR#13033) 在完成《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332) 升版前, 对M1b纯化2线人员进行本偏差培训, 明确取样时间节点并以备注形式在批记录中体现不影响后续IBI305商业化生产活动。

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

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13132

Deviation No.:D-2021-0165

Record Status: Closed-Done

IBI305 PAI三批生产时《贝伐珠单抗注射液制造及检定规程》为核定版，还未被批准，故本偏差对法规符合性影响较小，对注册无影响。

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：

本次偏差涉及的三批PAI批次偏离的为核定版本的质检规程，还未最终批准，且其满足产品工艺规程要求，所以合规性影响较小，对注册无影响。

针对本偏差涉及的中间体收集液微生物限度和内毒素样品取样的目的是：保存结束是中间体收集液微生物水平最差条件，最具代表性，因此中间体收集液微生物限度和细菌内毒素取样节点定为保存结束，针对本偏差对产品质量的影响评估将在偏差的第二部分进行调查和分析。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月该区域同类型缺陷回顾（关键词搜索：IBI305、质检规程、不一致）

PR13022 M1b DS2 IBI305中间体收集液取样时间节点与质检规程偏离

本次偏差是在该偏差中识别到的异常，考虑到实际批准时间节点，分离为两个偏差进行调查，但是原偏差（PR 13022）考虑到其偏离的是批准的质检规程，已经定义为严重偏差进行调查。

所以综上，该偏差定义为主要偏差进行调查。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

04/09/2021 02:12 PM (GMT+8:00) added by 育芳 刘 (PID-000093):

该偏差还需进一步分析原因，根据根本原因考虑建立CAPA措施。

综上，该偏差定义为主要偏差。

是否需要调查？ Investigation Required? : Yes

主调查人 Lead investigator: 杨, 珊

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:

偏差描述：

2021.04.08 MST人员（20002164）在展开偏差D-2021-0157拓展调查时，回顾M1b IBI305 PAI生产批次（DS2011008、DS2011009、DS2011010）中间产品（微生物限度和细菌内毒素）取样节点时发现IBI305 PAI三批中间产品微生物监控取样点为保存开始时，与核定版制检规程《贝伐珠单抗注射液制造与检定规程》中描述的“中间产品收集液取样节点为保存结束时”不一致，故发起偏差。

□ 偏差调查：

本次偏差调查不涉及设备、物料、环境，从人员、方法两个方面进行调查。

一、人员

1、人员培训：

M1b 2线纯化操作人员均完成IBI305 PAI批次使用的《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100332）培训，培训记录见附件1，故人员培训无异常。

2、人员操作：

M1b 2线纯化操作人员均按照《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100332）进行贝伐珠单抗注射液原液生产操作取样，操作过程无异常。

结论：人员培训及操作无异常。

二、方法

《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100332）由纯化操作人员（20000807）按照《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00097）进行编写升版；

由于《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00097）中“表13微生物监控取样列表”中间体微生物限度及细菌内毒素取

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13132

Deviation No.:D-2021-0165

Record Status: Closed-Done

样没有写明取样时间节点，故纯化人员根据平台批记录设计经验均在中间体收集液保存开始时进行微生物限度和细菌内毒素取样，因此工艺规程中没有规定中间体微生物限度和细菌内毒素的取样点为该偏差发生的直接原因。

对偏差发生的直接原因进一步分析如下：

在贝伐珠单抗注射液进行PAI时通过变更（变更号CCR-2020-0337）对《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》

（PFD00097）按照《贝伐珠单抗注射液制造及检定规程》（核定版）进行变更升版，在“变更前后差异分析”过程中仅识别出各工序中间体微生物限度及细菌内毒素可接受标准差异，未识别其取样时间节点要求的差异。

现对未识别出各工序中间体微生物限度及细菌内毒素的取样点差异进行分析：

1.变更发起人：因变更发起人为MST上游同事（05080035），对下游取样过程及取样点不太熟悉，故未能对此差异进行识别；

2.下游变更差异分析表起草人为MST下游同事（05030001），因有多年项目经验，在未写明取样点差异的情况下默认为各工序中间体微生物限度及细菌内毒素的取样点为保存结束时，未将其认为是变更差异，故未对其进行指出；

3.变更审核人：变更审核人为不同板块SME，均主要关注其专业领域方面，故变更审核人均未识别出该变更差异；

4.批记录起草人：批记录起草人员为生产同事（20000807）且批记录起草以工艺规程为准，因工艺规程中未写各工序中间体微生物限度及细菌内毒素取样点，故纯化人员根据平台批记录设计经验均在中间体收集液保存开始时进行微生物限度和细菌内毒素取样。

综上所述，在变更发起及审核过程中未识别出各工序中间体微生物限度及细菌内毒素的取样点差异为该偏差发生的根本原因。

结论：根据以上分析得出《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》中没有规定中间体微生物限度和细菌内毒素的取样点为该偏差发生的直接原因，在变更发起及审核过程中未识别出各工序中间体微生物限度及细菌内毒素的取样点差异为该偏差发生的根本原因。

## 拓展调查

对其他项目各工序中间体微生物限度及细菌内毒素的取样点进行调查，调查结果如下：

IBI188：根据“IBI188（CD47）原液纯化3000L工艺规程”（PFD00149），各工序中间体微生物限度及细菌内毒素取样点均为保存结束时；

IBI301（利妥昔单抗注射液）：根据“利妥昔单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程”（PFD00124），各工序中间体微生物限度及细菌内毒素的取样点均为保存结束时；

IBI308（信迪利单抗注射液）：根据“信迪利单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程”（PFD00095），各工序中间体微生物限度及细菌内毒素的取样点均为保存结束时；

IBI305二代细胞株：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），各工序中间体微生物限度及细菌内毒素的取样点均为保存结束时；

根据上述拓展调查，发现其他项目各工序中间体微生物限度及细菌内毒素的取样点均为保存结束时。

结论：综上所述，其他项目无此异常。

## 调查总结：

综上对人员、设备、物料、方法及环境五个方面及拓展调查得出：《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》中没有规定中间体微生物限度和细菌内毒素的取样点为该偏差发生的直接原因，在变更发起及审核过程中未识别出各工序中间体微生物限度及细菌内毒素的取样点差异为该偏差的根本原因。

调查附件 Investigation Attachments:

附件1 培训记录.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

1. 《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00095）中没有规定中间体微生物限度和细菌内毒素的取样点为该偏差发生的直接原因。

2. 变更发起人（05080035）、下游变更差异表起草人（05030001）（均为MST人员）及变更审核人（各版块SME）因未关注及识别出《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00095）与《贝伐珠单抗注射液制造及检定规程》之间差异导致《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00095）中未增加各工序中间体微生物限度及细菌内毒素取样点，导致批记录中也未设计在保存结束时对各工序中间体微生物限度及细菌内毒素进行取样，是本偏差的根本原因。因本偏差根本原因与偏差（D-2021-0157）相关联，故将在偏差D-2021-0157中进行进一步偏差根本原因分析。

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

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13132

Deviation No.:D-2021-0165

Record Status: Closed-Done

## 原因描述 Cause Description:

变更发起人 ( 05080035 )、下游变更差异表起草人 ( 05030001 ) ( 均为MST人员 ) 及变更审核人 ( 各版块SME ) 因未关注及识别出《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》 ( PFD00095 ) 与《贝伐珠单抗注射液制造及检定规程》之间差异导致《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》 ( PFD00095 ) 中未增加各工序中间体微生物限度及细菌内毒素取样点, 导致批记录中也未设计在保存结束时对各工序中间体微生物限度及细菌内毒素进行取样, 是本偏差的根本原因。

## 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:

2021.04.08 MST人员 ( 20002164 ) 在展开偏差D-2021-0157拓展调查时, 回顾M1b IBI305 PAI生产批次 ( DS2011008、DS2011009、DS2011010 ) 中间产品 ( 微生物限度和细菌内毒素 ) 取样节点为收集液开始保存时, 与核定版制检规程《贝伐珠单抗注射液制造与检定规程》中描述的 “中间产品收集液取样节点为保存结束时” 不一致, 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:

过去12个月该区域同类型缺陷回顾 ( 关键词搜索: IBI305、质检规程、不一致 )

PR13022 M1b DS2 IBI305中间体收集液取样时间节点与制检规程偏离

本次偏差是在该偏差中识别到的异常, 考虑到实际批准时间节点, 分离为两个偏差进行调查, 但是原偏差 ( PR 13022 ) 考虑到其偏离的是批准的质检规程, 已经定义为严重偏差进行调查。

所以综上, 该偏差不是重复偏差。

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

NA

## 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:

对IBI305 PAI三批的下游各工序中间体微生物监控取样的时间, 中间体保存时间进行统计 ( 在PAI期间发现下游VF收集液及UF/DF收集液未进行微生物限度及细菌内毒素取样, 故发出偏差, 偏差号D-2021-0062 ( 关闭日期: 2021.04.06 ), 故下表仅统计已取到样品的取样时间 ), 见附件2:

《贝伐珠单抗注射液M1b\_3000L原液工艺验证报告》 ( VALR00093/03 ) 中IBI305 项目PPQ 5个批次下游各步中间体保存时间及微生物监控数据, 见附件3:

对比IBI305项目PPQ 5个批次下游各工序中间体保存时限研究得到的中间体保存时间及IBI305项目PAI 3个批次下游各工序中间体保存时间可以得出: IBI305 PAI 3个批次下游各工序中间体保存时间均包含在PPQ中中间体保存时限研究的时限内, 且IBI305 PAI 3批原液微生物限度及细菌内毒素检测结果均符合原液质量标准; 综上可以得出该偏差对产品质量无影响。

### 对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

根据《贝伐珠单抗注射液制造及检定规程》 ( 核定版 ) 变更升版的《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》 ( PFD00095 ) 在《贝伐珠单抗注射液制造及检定规程》被正式批准后, 仍未增加各中间体微生物监控取样点, 导致在制造检定规程正式批准后的IBI305商业化批次 ( DS2102007、DS2102008 ) 下游各工序中间体微生物监控取样仍在中间体保存开始时, 因此已发出偏差 ( 偏差号: D-2021-0157 ) 进行调查和纠正。

### 对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

该偏差不涉及系统/设备。

### 对验证状态的影响 Impact on Validation State:



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13132

Deviation No.:D-2021-0165

Record Status: Closed-Done

现执行的贝伐珠单抗注射液M1b 3000L同步工艺确认方案（VALP00217）中涉及下游工艺中各工序中间体微生物限度及细菌内毒素取样目的为工艺过程微生物监控，方案中明确规定在各步骤中间体保存结束时进行取样，但在生产过程中生产操作人员按照批记录设计在各步骤中间体保存开始时进行取样检测；但IBI305 PAI 3个批次下游各工序中间体保存时间均包含在PPQ中中间体保存时限研究的时限内（见附件3），故在该方案执行批次-IBI305 PAI批次-DS2011010各步中间体微生物限度及细菌内毒素超限风险较小，故该偏差对工艺确认无影响。

对产品注册的影响 Impact on Product Registration:  
此偏差偏离的制造检定规程为核定版，还未被批准故对注册无影响。

对法规符合性的影响 Impact on Regulation Compliance:  
该偏差不涉及法规符合性。

对稳定性的影响 Impact on Stability:  
该偏差不涉及稳定性的影响。

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:  
该偏差不涉及其他方面的影响。

受影响的部门 Impact Departments:  
MST  
M1b DS2

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

附件2 PAI批次实际保存时限统计表及原液微限及细菌内毒素数据.docx

附件3 IBI305项目PPQ中间体保存时限研究数据.docx

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

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

对比IBI305项目PPQ 5个批次下游各工序中间体保存时限研究得到的中间体保存时间及IBI305项目PAI 3个批次下游各工序中间体保存时间可以得出：IBI305 PAI 3个批次下游各工序中间体保存时间均包含在PPQ中中间体保存时限研究的时限内，且IBI305 PAI 3批原液微生物限度及细菌内毒素检测结果均符合原液质量标准；综上可以得出该偏差对产品质量无影响。  
综上，该偏差对IBI305原液DS2011008、DS2011009、DS2011010的放行造成影响。

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
DS30-305	DS2011010	3000L	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	DS2011009	3000L	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

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13132 Deviation No.:D-2021-0165  
Record Status: Closed-Done  
DS30-305 DS2011008 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

## 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#: 13154

责任人 Assigned To: 杨, 珊(PID-000205)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2021.04.30

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13132

Deviation No.:D-2021-0165

Record Status: Closed-Done

## 行动项详细描述 Action Description:

对MST人员进行全员培训该偏差，说明在根据制造检定规程变更升版工艺规程时需与制造检定规程严格保持一致，包括工艺流程、工艺参数及范围、中间体保存时长、监测点、取样点、可接受标准等；

## 附件 File Attachments

## 关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
6835	Permanent Change Control	M1b贝伐珠单抗注射液3000L原液工艺变更 Change control of M1b Bevacizumab injection 3000L in M1b	Pending Change Eva. Post I
13022	Deviation	M1b DS2 IBI305中间体收集液取样时间节点与制检规程偏离Intermediate sampling time deviation with production and inspection procedures	Closed-Done

## 相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
13153	CAPA	MFG D-2021-0165培训偏差 MFG D-2021-0165 Training deviation	Pending Effectiveness Check

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13132

Deviation No.:D-2021-0165

Record Status: Closed-Done

## Initial Approval

### QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	邓, 陈琪	Area QA Initial Reviewed On:	2021.04.08 20:05
Classify Completed By:	刘, 育芳	Classify Completed On:	2021.04.09 14:13

### Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.04.09 14:22
Department Leader 2 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 2 Reviewed On:	2021.04.09 16:09
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:	吴, 烜	Area QA Leader Reviewed On:	2021.04.09 15:16

### Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.04.09 16:29
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:	2021.04.09 20:08
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

### Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	邓, 陈琪	QA Representative Reviewed On:	2021.04.09 20:12
Investigator 1 Reviewed By:	陆, 波	Investigator 1 Reviewed On:	2021.04.09 20:13
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:	2021.04.09 20:16
Department Leader 2 Final Approved By:	康, 云	Department Leader 2 Final Approved On:	2021.04.09 20:17
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:	2021.04.09 20:24
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	



偏差报告  
Deviation Report

PR#: 13132

Deviation No.:D-2021-0165

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:	2021.04.09 20:37
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.04.09 20:44