

PR#: 11613

Deviation No.:D-2021-0062

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: 2021.02.20

简短描述 Short Description:

M1b DS2 IBI305中间体微限及内毒样品漏取 IBI305 bioburden and endotoxin samples of intermediate product were omitted

到期日期 Date Due: 2021.04.29

关闭日期 Date Closed: 2021.04.06

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 陆波05030014

发现日期 Discovery On: 2021.02.20

汇报人 Report By: 陆波05030014

汇报日期 Report On: 2021.02.20

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2021.02.20 17:00 PM, 纯化人员 (05030014) 在M1-3F 审核《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332/09) 数据时发现“5.4.2 除病毒管罐收集后处理(3) 取样部分”和“6.3.7超滤工序换液结束(1) 取样部分”, 没有设计微生物限度/内毒素取样信息。回溯使用BPR100332/09版生产的IBI305批次(批号DS2011008、DS2011009、DS2011010)发现VF和UF/DF的微生物限度/细菌内毒素样品漏取, 与《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》(PFD00097/05) 中“表12 工艺过程取样量”要求不符, 故发起偏差调查。

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:

初步影响评估:

此偏差发生的中间取样漏取样品检测项为: 微生物限度和内毒素, 分别是在(1) 除病毒过滤步骤, 除病毒收集液, (2) 超滤浓缩换液步骤, 洗滤收集液, 涉及到的产品信息为: IBI305, 批号分别为: DS2011008、DS2011009、DS2011010。

1、这两步中间取样信息均为IBI305 PAI生产前新增加的检测项, 新增加的这两个过程检测项, 目的均为加强生产过程微生物监控, 本次偏差中间体微限及内毒样品的漏取, 对中间产品微生物限度和内毒素检测结果, 可能有潜在的影响。

2、这3批IBI305 DS2011008、DS2011009、DS2011010生产中, 从中间产品保存时间来看附件1, 除病毒收集液保存时间分别为: 8h39分、7h48分、6h34分, 超滤浓缩换液收集液保存时间分别为: 5h3分、8h18分、7h58分, 中间产品保存时间远小于《贝伐珠单抗注射液M1b3000L纯化工艺规程》(PFD00097/05) 中规定, 除病毒收集液保存时间≤72h; 超滤浓缩换液收集液保存时间≤48h, 故中间样品的微生物限度和内毒素超出可接受范围风险较低。

3、根据原液全检结果附件2, IBI305, DS2011008原液, 微生物限度: <1 cfu/10 ml, 内毒素: <0.2 EU/ml, DS2011009原液, 微生物限度: <1 cfu/10 ml, 内毒素: <0.2 EU/ml, DS2011010原液, 微生物限度: <1 cfu/10 ml, 内毒素: <0.2 EU/ml, 结果均符合《贝伐珠单抗注射液 M1b 3000L原液放行质量标准》(SPC100081), 故对原液质量无影响。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11613

Deviation No.:D-2021-0062

Record Status: Closed-Done

4、综上，将建立偏差行动项，对这两步中间样品，送检微生物限度和内毒素，根据检测结果，后续进一步评估对产品质量的影响。

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

根据《贝伐珠单抗注射液M1b3000L纯化工艺规程》(PFD00097/05)纯化工艺流程图，纯化步骤顺序为：除病毒过滤，超滤浓缩换液，原液制备，最后一步工序为原液制备，原液制备工序中用Sartorius Sartopore2 0.2um滤器过滤，0.2um滤器进行完整性检测合格，这3批DS2011008、DS2011009、DS2011010检测结果见附件3，本次偏差为中间过程样品漏取，涉及到的中间产品信息为：除病毒收集液、洗滤收集液，不涉及生产操作，未对后续生产产生影响。

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

本次偏差中间体微限及内毒样品的漏取，对中间产品微生物限度和内毒素监控，可能有潜在的影响。将建立偏差行动项，对这两步中间样品，送检微生物限度和内毒素，根据检测结果，后续进一步评估对中间产品微生物限度和内毒素的影响。

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

- 附件2-3：DS2011010微限和内毒.pdf
- 附件2-1：DS2011008微限和内毒.pdf
- 附件3：DS2011008 DS2011009 DS2011010 原液分装滤器检测.docx
- 附件1：中间产品保存时间.docx
- 附件2-2：DS2011009微限和内毒.pdf

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

1.此偏差发生的中间取样漏取样品检测项为微生物限度和内毒素，分别是在除病毒过滤步骤，除病毒收集液；和超滤浓缩换液步骤，洗滤收集液。1)这两步中间取样信息均为IBI305 PAI生产前新增加的检测项，新增加的这两个过程检测项，目的均为加强生产过程微生物监控，本次偏差中间体微限及内毒样品的漏取，对中间产品微生物限度和内毒素检测结果，可能有潜在的影响。2)这3批产品生产，中间产品保存时间远小于《贝伐珠单抗注射液M1b3000L纯化工艺规程》(PFD00097/05)中规定，故中间样品的微生物限度和内毒素超出可接受范围风险较低。3)根据原液全检结果，微生物限度和内毒素结果均符合《贝伐珠单抗注射液 M1b 3000L原液放行质量标准》(SPC100081)，故对原液质量无影响。综上，将建立偏差行动项，对这两步中间样品，送检微生物限度和内毒素，根据检测结果，后续进一步评估对产品质量的影响。

2.根据《贝伐珠单抗注射液M1b3000L纯化工艺规程》(PFD00097/05)纯化工艺流程图，本次偏差为中间过程样品漏取，涉及到的中间产品信息为除病毒收集液、洗滤收集液，不涉及生产操作，未对后续生产产生影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月未发生类似缺陷(搜索关键词：中间体，样品，取样，漏)

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

02/22/2021 05:12 PM (GMT+8:00) added by 怡菁 王 (PID-000230):

该偏差将对中间样品送检微生物限度和内毒素，根据检测结果，后续进一步评估对产品质量的影响，故定义为主要偏差。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 张, 明帅

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:

偏差简述:

2021.02.20 17:00 PM, 纯化人员(05030014)在M1-3F 审核《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332/09)数据时发现“5.4.2 除病毒管罐收集后处理(3)取样部分”和“6.3.7超滤工序换液结束(1)取样部分”，没有设计微生物限度/内毒素取样信息。回溯使用BPR100332/09版生产的IBI305批次(批号DS2011008、DS2011009、DS2011010)发现VF和UF/DF的微生物限度/细菌内毒素样品漏取，与《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》(PFD00097/05)中“表12 工艺过程取样量”要求不符，故发起偏差调查。

原因调查:

本次偏差不涉及设备、环境和物料，从人员和方法/流程方面展开调查。

一、人员:

1、人员培训及资质

PR#: 11613

Deviation No.:D-2021-0062

Record Status: Closed-Done

《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》(PFD00097/05)于2020.12.23日生效,生效前纯化生产人员已完成该文件的培训;
《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332/09)于2020.12.24日生效,生效前纯化生产人员已完成《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332/09)的培训。

2、人员操作

生产过程中操作人员按照《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332/09)进行生产,IBI305 DS2011008、DS2011009、DS2011010批次的除病毒过滤和超滤/洗滤工序的生产过程均无异常。

小结:人员经过培训且具备资质,偏差涉及批次的除病毒过滤和超滤/洗滤工序生产操作过程无异常。

二、 流程/方法:

1. 对文件内容分析:

纯化人员(05030014)在IBI305 DS2011008、DS2011009、DS2011010三个批次生产结束后审核纯化批记录的数据时,发现《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332/09)的除病毒过滤工序的“5.4.2 除病毒管罐收集后处理(3) 取样部分”和超滤/洗滤工序的“6.3.7超滤工序换液结束(1) 取样部分”没有设计除病毒过滤收集液和超滤/洗滤收集液的微生物限度/细菌内毒素取样信息,生产期间人员均按照《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332/09)进行生产,最终导致除病毒过滤收集液和超滤/洗滤收集液的微生物限度和细菌内毒素样品漏取。《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332/09)中没有设计除病毒过滤收集液和超滤/洗滤收集液的微生物限度/内毒素取样信息是此偏差发生的直接原因。

小结:批记录中未设计除病毒过滤收集液和超滤/洗滤收集液的微生物限度/内毒素取样信息是此偏差发生的直接原因。

2. 对文件起草过程分析:

批记录的起草或修订由使用部门分配相关岗位人员完成。本次偏差中涉及的《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332)升版工作由具有E-DOC系统文件作者权限纯化员工(20000316)从E-DOC系统下载《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332/08)的word版文档并转交给文件起草人(20000807)。纯化人员于2020.11.21将IBI305工艺变更CCR-2020-0337的“变更前后差异分析”内容邮件转发(见附件4转发邮件)给纯化员工(20000807),《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》(PFD00097/04)于2020.12.17生效,纯化员工(20000807)根据CCR-2020-0337“变更前后差异分析”和《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》(PFD00097/04)进行批记录升版内容的起草。文件起草人(工号:20000807)于2020.07.07入职,于2020.09.14和2020.10.23取得岗位操作上岗证(见附件5文件起草人上岗证),在《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332)升至09版之前该员工(20000807)已经参与3个项目共5个批次(IBI188 DS2007012、IBI305 2nd DS2009004、IBI305 DS2009015、DS2010007、DS2010012)的纯化生产工作,说明文件起草人(工号:20000807)熟悉生产操作;另外《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332)升至09版之前该起草人已经完成过两个版本的《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》的起草,即BPR100332/07和BPR100332/08,在使用这两个版本的批记录生产过程中,也没有因为批记录内容问题而导致的偏差,说明该员工具备起草批记录的经验和能力。

《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332/09)用于IBI305(批号DS2011008、DS2011009、DS2011010)生产,结束后发现该批记录中没有设计除病毒过滤收集液和超滤/洗滤收集液的微生物限度/内毒素取样信息,因此对参考依据文件进行回溯。

(1)通过对比CCR-2020-0337的“变更前后差异分析”中描述关于中间体样品取样要求的变更后比变更前增加“低pH病毒灭活收集液”、“吸附深层过滤收集液”、“除病毒过滤收集液”、“超滤浓缩换液收集液”的微生物限度/内毒素样品信息。

(2)通过对比《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》(PFD00097)关于中间体样品取样要求,变更前03版的“表12:工艺监控”和变更后04版的“表12:工艺过程取样量”(见附件6 PFD00097-03与04样品差异)发现《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》(PFD00097/03)已经有“低pH病毒灭活收集液”、“吸附深层过滤收集液”的微生物限度/内毒素样品信息。

综上,实际《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》(PFD00097)的04版比03版仅增加“除病毒过滤收集液”、“超滤浓缩换液收集液”的微生物限度/内毒素样品信息,变更CCR-2020-0337的“变更前后差异分析”中“关于中间体样品取样要求”变更前的描述信息有误,与《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》(PFD00097/03)不一致。

文件起草人(20000807)在升版《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332/09)时,核对《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》(PFD00097/04)与CCR-2020-0337“变更前后差异分析”内容,发现新增加的“低pH病毒灭活收集液”、“吸附深层过滤收集液”取样要求本就设计在《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332/08)中。文件起草人(20000807)误以为工艺变更前后《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》

(BPR100332)中AC&VI、ADF、CEX、HIC、VF、UFDF各工序已经设计有微生物限度/细菌内毒素的取样要求,文件起草人没有核对ADF后续工序的取样信息,最终在升版批记录时未更新中间体取样信息。

小结:文件起草人没有完全核对取样信息是此偏差发生的主要原因之一。

3. 对文件E-DOC系统上传/签批流程分析

《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332/09)审核和签批由文件使用部门具有E-DOC系统文件作者权限完成上传及签批工作,由当时有E-DOC系统文件作者权限的员工(20000316)拿到定稿后的BPR100332/09和升版的具体内容,根据《文件管理规程》(SMP00064)完成E-DOC系统的上传,上传文件的同时会在E-DOC工作流程中录入升版的具体内容。

《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332/09),即IBI305批次(批号DS2011008、DS2011009、DS2011010)生产所使用版本的批记录由纯化员工(20000316)于2020.12.18日上传E-DOC系统开始签批/生效流程(工作流编号:CR028891),并在E-DOC工作流程的变更记载中录入了批生产记录升版的具体内容,但未索引变更编号和工艺规程,未体现批记录升版理由,与《文件管理规程》(SMP00064/07)6.5.4.4规定“记录类文件的变更记载仅需在E-DOC工作流程中说明变更原因”要求不符,是本次偏差调查过程中发现的合规性问题,因此制定CAPA措施对M1b纯化组文件作者重新培训《文件管理规程》(SMP00064)。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11613

Deviation No.:D-2021-0062

Record Status: Closed-Done

小结：文件作者没有在变更记载中写明变更原因，是导致本偏差的主要原因之一。

4. 对文件审核流程分析

文件上传E-DOC系统后审核人依据E-DOC工作流程中录入的变更内容对批记录进行审核，由于批记录起草时已经遗漏了“除病毒过滤收集液”、“超滤浓缩换液收集液”的微生物限度/内毒素样品信息，因此在E-DOC工作流的变更记载中也就没有记录该部分内容，批生产记录有四百多页，文件审核人均依据录入E-DOC工作流中的变更记载内容对审核文件，所以在文件审核/签批过程中没有发现取样信息的遗漏，最终没有发现《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100332/09）中间体取样信息遗漏的问题。

调查总结：

批记录中未设计除病毒过滤收集液和超滤/洗滤收集液的微生物限度/内毒素取样信息导致本偏差发生。经进一步调查，发现文件起草人未完全核对工艺规程上的取样信息，文件作者上传批记录时未在变更记载中写明变更原因，文件审核人均根据变更记载审核未发现中间体取样信息遗漏问题。发生此偏差时没有指导批记录起草/修订或审核的具体流程，文件修订时有内容遗漏或错误时很难发现。

目前《批生产记录管理规程》（SMP00437/01）已于2021.02.26生效，其中已有规定“6.5.1 空白批记录起草、修订和审核时需注意：文件作者和审核人员应确保批记录变更记载内容和修改内容的一致性、批记录的工艺参数与工艺规程的一致性以及关键操作步骤、recipe（处方）、计算类的正确性。”本偏差涉及工艺规程规定样品信息遗漏，因此该流程可进一步优化。

综上，偏差发生时缺少指导批记录起草/修订和审核的具体流程，难以发现文件修订内容遗漏的问题是根本原因。

调查附件 Investigation Attachments:

附件4转发邮件.JPG

附件6 PFD00097-03与04样品差异.docx

附件5文件起草人上岗证.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

一、根本原因分析：

- 1、批记录中未设计除病毒过滤收集液和超滤/洗滤收集液的微生物限度/内毒素取样信息是此偏差发生的直接原因。
- 2、文件起草人没有完全核对取样信息是此偏差发生的主要原因之一。
- 3、文件作者没有在变更记载中写明变更原因，是导致本偏差的主要原因之一。
- 4、偏差发生时缺少指导批记录起草/修订和审核的具体流程，难以发现文件修订内容遗漏的问题是根本原因。

二、针对以上可能根本原因制定的CAPA措施：

1. 对M1b纯化人员培训本偏差，文件起草过程要充分核对依据文件，避免信息遗漏；
2. 由生产部培训专员对M1b纯化组文件作者重新培训《文件管理规程》（SMP00064），强调“记录类文件的变更记载，需在E-DOC工作流程中说明变更原因”。
3. 升版《批生产记录管理规程》（SMP00437/01），规定由于变更、偏差触发的批记录升版，文件作者需在E-DOC工作流程中记录或关联此偏差、变更，同时文件审核人需依据此变更或偏差进行审核。

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

原因描述 Cause Description:

偏差发生时缺少指导批记录起草/修订和审核的具体流程，难以发现文件修订内容遗漏的问题是根本原因。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11613

Deviation No.:D-2021-0062

Record Status: Closed-Done

缺陷描述 Defect Description:

纯化人员审核《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》数据时发现“5.4.2 除病毒管罐收集后处理（3）取样部分”和“6.3.7超滤工序换液结束（1）取样部分”没有设计微生物限度/内毒素取样信息。回溯使用BPR100332/09版生产的IBI305批次（批号DS2011008、DS2011009、DS2011010）发现VF和UF/DF的微生物限度/细菌内毒素样品漏取，与《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00097/05）中“表12 工艺过程取样量”要求不符。

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:

纯化人员审核《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》数据时发现“5.4.2 除病毒管罐收集后处理（3）取样部分”和“6.3.7超滤工序换液结束（1）取样部分”没有设计微生物限度/内毒素取样信息。回溯使用BPR100332/09版生产的IBI305批次（批号DS2011008、DS2011009、DS2011010）发现VF和UF/DF的微生物限度/细菌内毒素样品漏取，与《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00097/05）中“表12 工艺过程取样量”要求不符。

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?: No

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

过去12个月未发生根本原因相同的偏差，故不是重复偏差。

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

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:

由于本偏差是漏取了除病毒过滤收集液和超滤浓缩换液收集液的微生物监控样品，因此分析了本偏差除病毒过滤和超滤浓缩换液步骤中间体以及纯化步骤最终产品原液质量影响。

1. 对原液中间体除病毒过滤收集液质量的影响

根据《贝伐珠单抗注射液M1b工艺验证方案（下游）》（VALP00041）、《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液工艺验证报告》（VALR00093），结合PPQ批次（DS1909003、DS1909005、DS1909006、DS1910002和DS1910003）除病毒过滤收集液的微生物控制监测结果（微生物限度检测结果均为<1cfu/ml，细菌内毒素检测结果均为<0.40 EU/ml）远低于《贝伐珠单抗注射液M1b_3000L纯化工艺规程》（PFD00097）规定的可接受标准，除病毒过滤步骤微生物控制的风险低。

商业化生产阶段继续保持PPQ批次执行和验证过的微生物控制操作，根据本偏差批次（DS2011008、DS2011009和DS2011010）纯化批记录除病毒过滤收集液保存时间（附件7除病毒过滤收集液保存时间）均<9h（下表），远低于《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00097）规定的除病毒过滤收集液保存时间，进一步控制除病毒过滤收集液保存过程的微生物风险。

原液批次：DS2011008除病毒过滤收集液开始时间2020.12.31 14:08，除病毒过滤收集液结束时间2020.12.31 22:47，除病毒过滤收集液保存时间/保存条件8h 39min（18-26℃），除病毒过滤收集液保存有效期/保存条件72h（18-26℃）。

原液批次：DS2011009除病毒过滤收集液开始时间2021.01.13 12:46，除病毒过滤收集液结束时间2021.01.13 20:34，除病毒过滤收集液保存时间/保存条件7h 48min（18-26℃），除病毒过滤收集液保存有效期/保存条件72h（18-26℃）。

原液批次：DS2011010除病毒过滤收集液开始时间2021.01.23 13:13，除病毒过滤收集液结束时间2021.01.23 19:47，除病毒过滤收集液保存时间/保存条件6h 34min（18-26℃），除病毒过滤收集液保存有效期/保存条件72h（18-26℃）。

因此虽然本偏差批次（DS2011008、DS2011009和DS2011010）漏取了除病毒过滤收集液的微生物监控样品，除病毒过滤收集液微生物限度和细菌内毒素超出《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00097）规定的可接受标准风险很低，对原液中间体除病毒过滤收集液质量影响小。

2. 对原液中间体超滤浓缩换液收集液质量的影响

《贝伐珠单抗注射液 M1b 3000 L 工艺中间体微生物水平同步研究报告》（REP00349）进行了本偏差批次DS2011008以及本偏差前两批次（DS2011009和DS2011010）原液分装上样液的微生物水平的研究，三批次的微生物限度检测结果均≤5 cfu/10ml，远低于UF/DF收集液微生物限度的可接受标准（≤10 cfu/ml），细菌内毒素检测结果均低于检测限，远低于UF/DF收集液细菌内毒素的可接受标准，说明原液分装上样液（超滤浓缩换液收集液保存结束）微生物风险可控。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11613

Deviation No.:D-2021-0062

Record Status: Closed-Done

根据批记录本偏差三批次（DS2011008、DS2011009和DS2011010）超滤浓缩换液收集液保存时间（附件8超滤洗滤收集液保存时间）均<9h（下表），远低于《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00097）规定的超滤浓缩换液收集液保存时间，进一步控制超滤浓缩换液收集液保存过程的微生物风险。

原液批次：DS2011008超滤浓缩换液收集液开始时间2021.01.01 03:57，聚山梨酯80母液加入结束时间2021.01.01 09:30，超滤浓缩换液收集液保存时间/保存条件5h 33min（18-26℃），超滤浓缩换液收集液保存有效期/保存条件48h（18-26℃）。

原液批次：DS2011009超滤浓缩换液收集液开始时间2021.01.14 01:24，聚山梨酯80母液加入结束时间2021.01.14 09:42，超滤浓缩换液收集液保存时间/保存条件8h 18min（18-26℃），超滤浓缩换液收集液保存有效期/保存条件48h（18-26℃）。

原液批次：DS2011010超滤浓缩换液收集液开始时间2021.01.24 01:28，聚山梨酯80母液加入结束时间2021.01.24 09:26，超滤浓缩换液收集液保存时间/保存条件7h 58min（18-26℃），超滤浓缩换液收集液保存有效期/保存条件48h（18-26℃）。

因此虽然本偏差批次（DS2011008、DS2011009和DS2011010）漏取了超滤浓缩换液收集液的微生物监控样品，超滤浓缩换液收集液微生物限度和细菌内毒素超出《贝伐珠单抗注射液M1b_3000L纯化工艺规程》（PFD00097）规定的可接受标准风险很低，对原液中间体超滤浓缩换液收集液质量影响小。

3. 对原液质量的影响

偏差三个批次（DS2011008、DS2011009和DS2011010）原液微生物限度检测结果均为<1 cfu/10 ml（附件），细菌内毒素检测结果均为<0.2 EU/ml（附件），符合《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L 原液放行质量标准》（SPC100081）中原液微生物限度和细菌内毒素可接受标准，因此本偏差对DS2011008、DS2011009和DS2011010原液微生物水平无影响。

综上所述，本偏差对产品质量影响小。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

历史批次根据《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00097/03）不需要进行除病毒过滤收集液和超滤浓缩换液收集液的微生物监控，《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100332）已完成升版，升版后的批记录已加入除病毒过滤收集液和超滤浓缩换液收集液的微生物监控，后续批次依据升版后的批生产记录（BPR100332）进行除病毒过滤收集液和超滤浓缩换液收集液的微生物限度和细菌内毒素的监控，因此本偏差对其他批次没有影响。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

无

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

无

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

因本次仅为偶然偏离制造与检定规程，后续工艺仍按注册文件执行，故对注册无影响。

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

批记录上传E-DOC文件系统时文件作者在工作流程中录入变更内容，但未索引变更编号和工艺规程，未体现批记录升版理由，与《文件管理规程》（SMP00064/07）6.5.4.4规定“记录类文件的变更记载仅需在E-DOC工作流程中说明变更原因”，与《文件管理规程》（SMP00064/07）规定不符。鉴于此已制定capa措施，即由生产部培训专员对M1b纯化组文件作者重新培训《文件管理规程》（SMP00064），强调“记录类文件的变更记载，需在E-DOC工作流程中说明变更原因”。

在偏差调查过程中发现变更CCR-2020-0337的“变更前后差异分析”中“关于中间体样品取样要求”变更前的描述信息有误，但变更后的描述正确。变更后升版的《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00097/04）内容正确，《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100332）已通过偏差行动项（记录ID:12873）完成修正，满足变更后要求，故对变更CCR-2020-0337的“变更前后差异分析”变更前部分内容不做更改。

对稳定性的影响 Impact on Stability:

无

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:

无

受影响的部门 Impact Departments:

M1b DS2

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

PR#: 11613

Deviation No.:D-2021-0062

Record Status: Closed-Done

附件7除病毒过滤收集液保存时间.docx

附件8超滤洗滤收集液保存时间.docx

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

根据最终影响评估的内容：

1. 对原液中间体除病毒过滤收集液质量的影响

根据《贝伐珠单抗注射液M1b工艺验证方案（下游）》（VALP00041）、《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液工艺验证报告》（VALR00093），结合PPQ批次（DS1909003、DS1909005、DS1909006、DS1910002和DS1910003）除病毒过滤收集液的微生物控制监测结果（微生物限度检测结果均为<1cfu/ml，细菌内毒素检测结果均为<0.40 EU/ml）远低于《贝伐珠单抗注射液M1b_3000L纯化工艺规程》（PFD00097）规定的可接受标准，除病毒过滤步骤微生物控制的风险低。

商业化生产阶段继续保持PPQ批次执行和验证过的微生物控制操作，根据本偏差批次（DS2011008、DS2011009和DS2011010）纯化批记录除病毒过滤收集液保存时间（附件7除病毒过滤收集液保存时间）均<9h（下表），远低于《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00097）规定的除病毒过滤收集液保存时间，进一步控制除病毒过滤收集液保存过程的微生物风险。

原液批次：DS2011008除病毒过滤收集液开始时间2020.12.31 14:08，除病毒过滤收集液结束时间2020.12.31 22:47，除病毒过滤收集液保存时间/保存条件8h 39min（18-26℃），除病毒过滤收集液保存有效期/保存条件72h（18-26℃）。

原液批次：DS2011009除病毒过滤收集液开始时间2021.01.13 12:46，除病毒过滤收集液结束时间2021.01.13 20:34，除病毒过滤收集液保存时间/保存条件7h 48min（18-26℃），除病毒过滤收集液保存有效期/保存条件72h（18-26℃）。

原液批次：DS2011010除病毒过滤收集液开始时间2021.01.23 13:13，除病毒过滤收集液结束时间2021.01.23 19:47，除病毒过滤收集液保存时间/保存条件6h 34min（18-26℃），除病毒过滤收集液保存有效期/保存条件72h（18-26℃）。

因此虽然本偏差批次（DS2011008、DS2011009和DS2011010）漏取了除病毒过滤收集液的微生物监控样品，除病毒过滤收集液微生物限度和细菌内毒素超出《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00097）规定的可接受标准风险很低，对原液中间体除病毒过滤收集液质量影响小。

2. 对原液中间体超滤浓缩换液收集液质量的影响

《贝伐珠单抗注射液 M1b 3000 L 工艺中间体微生物水平同步研究报告》（REP00349）进行了本偏差批次DS2011008以及本偏差前两批次（DS2011009和DS2011010）原液分装上样液的微生物水平的研究，三批次的微生物限度检测结果均≤5 cfu/10ml，远低于UF/DF收集液微生物限度的可接受标准（≤10 cfu/ml），细菌内毒素检测结果均低于检测限，远低于UF/DF收集液细菌内毒素的可接受标准，说明原液分装上样液（超滤浓缩换液收集液保存结束）微生物风险可控。

根据批记录本偏差三批次（DS2011008、DS2011009和DS2011010）超滤浓缩换液收集液保存时间（附件8超滤洗滤收集液保存时间）均<9h（下表），远低于《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00097）规定的超滤浓缩换液收集液保存时间，进一步控制超滤浓缩换液收集液保存过程的微生物风险。

原液批次：DS2011008超滤浓缩换液收集液开始时间2021.01.01 03:57，聚山梨酯80母液加入结束时间2021.01.01 09:30，超滤浓缩换液收集液保存时间/保存条件5h 33min（18-26℃），超滤浓缩换液收集液保存有效期/保存条件48h（18-26℃）。

原液批次：DS2011009超滤浓缩换液收集液开始时间2021.01.14 01:24，聚山梨酯80母液加入结束时间2021.01.14 09:42，超滤浓缩换液收集液保存时间/保存条件8h 18min（18-26℃），超滤浓缩换液收集液保存有效期/保存条件48h（18-26℃）。

原液批次：DS2011010超滤浓缩换液收集液开始时间2021.01.24 01:28，聚山梨酯80母液加入结束时间2021.01.24 09:26，超滤浓缩换液收集液保存时间/保存条件7h 58min（18-26℃），超滤浓缩换液收集液保存有效期/保存条件48h（18-26℃）。

因此虽然本偏差批次（DS2011008、DS2011009和DS2011010）漏取了超滤浓缩换液收集液的微生物监控样品，超滤浓缩换液收集液微生物限度和细菌内毒素超出《贝伐珠单抗注射液M1b_3000L纯化工艺规程》（PFD00097）规定的可接受标准风险很低，对原液中间体超滤浓缩换液收集液质量影响小。

3. 对原液质量的影响

偏差三个批次（DS2011008、DS2011009和DS2011010）原液微生物限度检测结果均为<1 cfu/10 ml（附件），细菌内毒素检测结果均为<0.2 EU/ml（附件），符合《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L 原液放行质量标准》（SPC100081）中原液微生物限度和细菌内毒素可接受标准，因此本偏差对DS2011008、DS2011009和DS2011010原液微生物水平无影响。

综上所述，本偏差对产品质量影响可控，不影响贝伐珠单抗注射液M1b 3000L 原液 DS2011008，DS2011009，DS2011010批次的放行。

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	DS2011010	3000L	Release

偏差报告

Deviation Report

PR#:11613

Deviation No.:D-2021-0062

Record Status: Closed-Done

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

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#:11643			
责任人 Assigned To: 陆, 波(PID-000078)		部门 Department:	M1b DS2
截止日期 Date Due:2021.02.22		完成日期 Completed Date:	2021.02.22
确认人 Verified By: 邓, 陈琪(PID-000209)		确认日期 Verified On:	2021.02.23
行动项详细描述 Action Description: DS2011008除病毒收集液、洗滤收集液, 微生物限度和内毒素送检 DS2011009除病毒收集液、洗滤收集液, 微生物限度和内毒素送检 DS2011010除病毒收集液、洗滤收集液, 微生物限度和内毒素送检			
PR#:12873			
责任人 Assigned To: 张, 明帅(PID-000248)		部门 Department:	M1b DS2
截止日期 Date Due:2021.04.10		完成日期 Completed Date:	2021.03.31
确认人 Verified By: 邓, 陈琪(PID-000209)		确认日期 Verified On:	2021.04.01

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11613

Deviation No.:D-2021-0062

Record Status: Closed-Done

行动项详细描述 Action Description:

升级《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100332), 增加“除病毒过滤收集液”、“超滤浓缩换液收集液”的微生物限度/细菌内毒素样品的取样信息, 取样量分别为1*20ml(微生物限度), 1*5ml(细菌内毒素)。

PR#: 12924

责任人 Assigned To: 张, 明帅(PID-000248)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.04.07

完成日期 Completed Date: 2021.03.31

确认人 Verified By:

确认日期 Verified On:

行动项详细描述 Action Description:

将DS2011009/DS2011008/DS2011010除病毒过滤收集液和超滤洗滤收集液样品的检测结果作为行动项录入系统。

PR#: 12956

责任人 Assigned To: 张, 明帅(PID-000248)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.04.10

完成日期 Completed Date: 2021.04.01

确认人 Verified By: 邓, 陈琪(PID-000209)

确认日期 Verified On: 2021.04.01

行动项详细描述 Action Description:

将DS2011008/DS2011009/DS2011010除病毒过滤收集液和超滤洗滤收集液样品的检测结果作为行动项录入系统。

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#: 12990

责任人 Assigned To: 张, 明帅(PID-000248)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.06.30

行动项详细描述 Action Description:

升版《批生产记录管理规程》(SMP00437/01), 规定由于变更、偏差触发的批记录升版, 文件作者需在E-DOC工作流程中记录或关联此偏差、变更, 同时文件审核人需依据此变更或偏差进行审核。

PR#: 12991

责任人 Assigned To: 张, 明帅(PID-000248)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.05.31

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11613

Deviation No.:D-2021-0062

Record Status: Closed-Done

行动项详细描述 Action Description:

对M1b纯化人员培训本偏差，文件起草过程要充分核对依据文件，避免信息遗漏。

PR#: 12992

责任人 Assigned To: 张, 明帅(PID-000248)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.06.30

行动项详细描述 Action Description:

由生产部培训专员对M1b纯化组文件作者重新培训《文件管理规程》(SMP00064)，强调“记录类文件的变更记载，需在E-DOC工作流程中说明变更原因”。

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 Ir

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
11643	Deviation Action Items	微生物限度和内毒素送样检测 bioburden and endotoxin samples inspection	Closed-Done
12721	Interim Investigation Report	D-2021-0062第1次阶段性报告。First interim investigation report for D-2021-0062	Closed-Done
12873	Deviation Action Items	升版批记录BPR100332. Update BPR100332.	Closed-Done
12924	Deviation Action Items	微生物限度和内毒素送样检测结果 Result of bioburden and endotoxin samples inspection	Closed-Cancelled
12956	Deviation Action Items	微生物限度和内毒素送样检测结果 Result of bioburden and endotoxin samples inspection	Closed-Done
12988	CAPA	D-2021-0062发起的CAPA。CAPA from D-2021-0063	Pending Actions Completion

偏差报告

Deviation Report

PR#: 11613

Deviation No.:D-2021-0062

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	邓, 陈琪	Area QA Initial Reviewed On:	2021.02.22 13:22
Classify Completed By:	王, 怡菁	Classify Completed On:	2021.02.22 17:21

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.02.22 19:28
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, 杨晨	Area QA Leader Reviewed On:	2021.02.22 17:38

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.02.22 19:31
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:	2021.04.03 14:41
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	邓, 陈琪	QA Representative Reviewed On:	2021.04.03 14:58
Investigator 1 Reviewed By:	程, 思光	Investigator 1 Reviewed On:	2021.04.04 00:05
Investigator 2 Reviewed By:	王, 国正	Investigator 2 Reviewed On:	2021.04.03 15:18
Investigator 3 Reviewed By:	曹, 晓倩	Investigator 3 Reviewed On:	2021.04.05 13:22
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:	2021.04.05 21:06
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:	2021.04.06 09:25
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 11613

Deviation No.:D-2021-0062

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	吴, 晓军	Disposition Proposed On:	2021.04.06 10:20
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.04.06 11:04