

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4671

Deviation No.:D-2020-0246

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 王, 金祥(PID-000083)

发起日期 Date Opened: 2020.08.19

简短描述 Short Description:

M1b DS2 IBI301中间体混合均一性取样时间与方案不符 Mixing uniformity sample time of IBI301 intermediate product inconsistent with VALP00124

到期日期 Date Due: 2020.11.03

关闭日期 Date Closed: 2020.09.29

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 吴烜20002917

发现日期 Discovery On: 2020.08.13

汇报人 Report By: 王金祥05040068

汇报日期 Report On: 2020.08.18

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

QA (20002917) 在2020.08.13 11:35审核《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100382) (批次: DS2005009) 时发现VI2 pH调节后开始稳定时间为2020.07.17 16:11, Mixer搅拌转速为100r/min。但纯化操作人员 (20001074) 根据《利妥昔单抗注射液M1b 3000L工艺验证方案 (下游) 》(VALP00124) 要求, 在2020.07.17 16:24将搅拌转速由100r/min改为90r/min, 并以2020.07.17 16:24重新作为pH调节后开始稳定时间, 依次在5min、10min、20min、30min进行“中间体混合均一性同步验证评估”的取样。根据记录反馈的情况及DCS审计追踪可知, 在取样前搅拌转速100r/min的条件下pH调节后已经稳定了13min左右。因此实际取样时间与验证方案要求的取样时间不符 (见附件1), 故发起偏差。

因生产排班任务紧张, 故未及时在系统中发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

附件1 实际取样时间与理论取样时间对照.docx

是否及时上报? Reporting in Time?: No

未及时上报的理由 Reason for not in Time:

此偏差发现前, 已发生一起IBI301中间产品混合均一性相关的偏差 (偏差号: D-2020-0214), 原计划将两个偏差合并进行影响评估及根本原因调查。后经开会讨论, 将此偏差单独发起进行根本原因调查及影响评估。

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:

一、根据工艺的需求, 执行DS2005009VI时搅拌转速为100/min;根据同步验证混合均一性的需求; 回调完pH之后, 执行均一性验证时搅拌转速需要由100r/min修改为90r/min。本次在回调完pH, 稳定13min后才修改转速, 搅拌时间延长对产品的混合均一性会更好, 对混匀效果的影响较小。

二、搅拌的目的是为了混匀利妥昔单抗注射液3000L低pH病毒灭活收集液; 一般转速对产品的影响往往通过以下几个指标:

1、高速状态下剪切力, 不破坏蛋白的物理结构。

2、低速状态下, 不形成聚体。

根据QC反馈的VI合并样的结果: HPLC-CEX和HPLC—SEC均符合工艺检测的要求, 故本次转速修改对产品质量影响较小。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4671

Deviation No.:D-2020-0246

Record Status: Closed-Done

本次在pH稳定13min后才修改转速，对混合均一性的验证影响需要在后续调查活动评估。

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:

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

搅拌时间延长对产品的混合均一性会更好，对混匀效果的影响较小。VI合并样的结果均符合工艺检测的要求，故本次转速修改对产品质量影响较小。本偏差对混合均一性的验证影响需要在后续调查活动评估。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月内有类似缺陷发生（搜索关键词：IBI301、中间产品、混合均一性）

D-2020-0214 (PR#4094)：2020.06.18 QC检测人员（工号：20000323）对工艺验证批次（DS2004004）低pH病毒灭活收集液（cycle2）和阳离子层析上样液的混合均一性样品进行蛋白浓度检测时，发现低pH病毒灭活收集液（DS2004004VI2）在不同混匀时间点的蛋白含量检测值分别为：5min，17.3 mg/ml；10min，17.6 mg/ml；20min，15.9mg/ml、30min，17.7 mg/ml，其中检测值17.6、15.9和17.7的RSD值为7.46%。阳离子层析上样液（DS2004004CEX）在不同混匀时间点的蛋白含量检测值分别为：5min，2.4mg/ml；10min，2.4 mg/ml；20min，2.4mg/ml；30min，2.0 mg/ml，检测值2.4、2.4、2.4和2.0的RSD值为8.70%，超出了《利妥昔单抗注射液M1b 3000L工艺验证方案（下游）》（VALP00124）中间体混合均一性同步验证的可接受标准：从30min往前取值，不同时间点的pH、电导率和蛋白含量检测值RSD≤5%的时间点，因此发起偏差调查。

本次偏差与D-2020-0214均与IBI301中间产品混合均一性有关，根本原因需要进一步调查，且D-2020-0214尚未关闭，故本偏差暂不升级。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

08/20/2020 02:25 PM (GMT+8:00) added by 禎 吴 (PID-000094):

本偏差对产品质量影响较小，但对混合均一性的验证影响需要在后续调查活动进行评估，过去12个月内有与IBI301中间产品混合均一性相关的偏差，故本偏差定义为主要偏差。

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 王, 金祥

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：

QA (20002917) 在2020.08.13 11:35审核《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100382-03）（批次：DS2005009）时发现VI2 pH调节后开始稳定时间为2020.07.17 16:11，Mixer搅拌转速为100r/min。纯化操作人员（20001074）根据《利妥昔单抗注射液M1b 3000L工艺验证方案（下游）》（VALP00124-01）要求，在2020.07.17 16:24将搅拌转速由100r/min改为90r/min，并以2020.07.17 16:24重新作为pH调节后开始稳定时间，依次在5min、10min、20min、30min进行“中间体混合均一性同步验证评估”的取样。根据记录反馈的情况及DCS审计追踪可知，在取样前搅拌转速100r/min的条件下pH调节后已经稳定了13min左右。因此混合均一性研究实际取样时间与验证方案要求的取样时间不符，故发起偏差调查。

□ 原因调查：

此次偏差从人员、设备、物料、文件、环境几个方面进行分析。

□ 人员：

□ 人员操作：

纯化操作人员（20001074）2020.07.17 16:11将 VI cycle2的蛋白pH回调至合格范围内（6.4~6.6）；在pH稳定30min时间段内人员继续按照批生产记录（BPR100382-03）“的1.3.26”要求准备产品转移管道2和蠕动泵；2020.07.17 16:24纯化人员（20000502）反馈VI cycle2回调后有混合均一性研究取样；纯化人员（20001074）根据《利妥昔单抗注射液M1b 3000L工艺验证方案（下游）》（VALP00124-01）立即将搅拌转速由100r/min改为90r/min，以2020.07.17 16:24重新作为pH调节后开始稳定时间，依次

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4671

Deviation No.:D-2020-0246

Record Status: Closed-Done

在5min (16:29)、10min (16:34)、20min (16:44)、30min (16:54) 进行“中间体混合均一性同步验证评估”的取样。纯化操作人员 (20001074) 操作延迟,是导致该偏差发生的直接原因。

人员资质:

涉及该偏差的纯化操作人员 (20001074) 具备纯化工序和取样的操作资质 (上岗证见附件2和附件3), 在执行《利妥昔单抗注射液M1b 3000L工艺验证方案 (下游) 》(VALP00124-01) 前已经完成方案培训 (培训记录见附件4)。

□ 人员培训:

经调查, M1b纯化人员均通过E-DOC系统完成 (VALP00124-01) 研究方案的线上培训, 并在每日纯化早上向现场操作人员强调《利妥昔单抗注射液M1b 3000L工艺验证方案 (下游) 》(VALP00124-01) 与《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100382-03) 之间具体的不同操作要求。

但部分纯化操作人员经以上培训后, 仍不清楚方案和批记录之间的不同操作要求。仅通过线上培训和早会强调的培训方式, 无法保证全部人员接受到有效的培训。因此, 缺少对生产人员有效的培训方式, 是偏差发生的根本原因之一。

小结: 人员具备纯化工序与取样的操作资质。人员取样时间点与方案要求不符是导致该偏差发生的直接原因。缺少对生产人员有效的研究方案培训方式, 是偏差发生的根本原因之一。

□ 设备:

该偏差涉及设备为500L 混合器 (MFG-M1b3-036), 设备信息(见附件5):

小结: 设备计量、验证、PM均在有效期内, 未存在超期使用的情况, 设备无异常。

□ 物料:

该偏差发生时, 不涉及相关物料。

□ 方法:

《利妥昔单抗注射液M1b 3000L工艺验证方案 (下游) 》(VALP00124-01) 中对“中间体混合均一性研究”的描述为“在完成所有物料加入后, 设定搅拌转速 (Mixer: 90 ± 10.0 rpm, Tank: 140.0 ± 10.0 rpm)。开启搅拌并开始计时, 在5min、10min、20min、30min' 时, 从取样口取样检测pH、电导率和蛋白含量”。此研究方案中要求在完成所有物料加入后调整转速为90r/min并开始计时, 实际人员以VI cycle2灭活终止回调完pH后, 即开启90 r/min搅拌为取样计时起点。

《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100382-03) 中对方案要求的取样点的描述为“在VI cycle2孵育完成后pH回调开始, 即要开启搅拌; 故在回调的过程中搅拌是一直处于开启状态”。在IBI301纯化批记录中要求, VI cycle2灭活终止开始回调pH时, 已开启100 r/min搅拌。

以上两份文件对开启搅拌的时间节点及搅拌转速的要求均不一致, 难以指导现场人员的操作。生产前未识别出研究方案与生产批记录之间的差异, 是导致本偏差发生的根本原因之一。《利妥昔单抗注射液M1b 3000L工艺验证方案 (下游) 》(VALP00124-01) 中对“中间体混合均一性研究”的描述没有明确规定混合均一性取样时间开始计时节点, 难以有效地指导人员操作是导致本偏差的根本原因之一。

小结: 未识别出研究方案与生产批记录之间的差异, 以及研究方案描述不明确都是导致本偏差发生的根本原因。

□ 环境:

低pH病毒灭活收集液Cycle2生产操作过程中 (2020.07.17 16:11~2020.07.17 16:53), 中间产品是室温保存在Mixer中, 整个保存过程中温度曲线正常, 均在22~25°C范围内, 整个运行过程中设备和M1b生产2线纯化间 (25C15) 车间温湿度监控无报警。

小结: 本次偏差与环境无关。

调查附件 Investigation Attachments:

附件3.docx

附件2.docx

附件5.docx

附件4.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

□ 原因分析:

- 1、人员取样时间节点与方案不符是偏差发生的直接原因。
- 2、缺少对生产人员有效的研究方案培训方式是导致本偏差发生的根本原因之一。
- 3、生产前未识别出研究方案与批记录之间的差异是本偏差发生的根本原因之一。
- 4、《利妥昔单抗注射液M1b 3000L工艺验证方案 (下游) 》(VALP00124-01) 中对“中间体混合均一性研究”的描述没有明确规定混合均一性取样时间开始计时节点是导致本偏差的根本原因之一。

CAPA措施:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4671

Deviation No.:D-2020-0246

Record Status: Closed-Done

- 1、对M1b纯化操作人员培训本偏差。
- 2、升级《原液工艺验证标准操作规程》（SMP00200）和《制剂工艺验证标准操作规程》（SMP00201），在工艺验证前必要条件中明确规定“对验证执行人员进行现场授课培训”。
- 3、对MST人员进行此偏差培训，强调起草方案时需结合生产操作文件，有不同操作要求的描述需要有明确具体的规定。
- 4、在IBI301 M1b商业化生产批次中重新起草混合均一性研究方案，对VI收集液混合均一性条件进行3批同步确认。
- 5、根据影响评估结果，升级《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100382），在低pH病毒灭活工序增加记录“低pH病毒灭活工艺中pH回调开始时间和结束时间”，并计算pH回调总时间，同时建议pH回调过程搅拌转速为100rpm，搅拌时间≥43min。

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

原因描述 Cause Description: 生产前未识别出研究方案与批记录之间的差异是本偏差发生的根本原因之一		
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
原因描述 Cause Description: 生产前未识别出研究方案与批记录之间的差异是本偏差发生的根本原因之一		
原因分类 Cause Category Human	原因子分类 Cause Sub-Category Personal	原因归属部门 Cause Department MST
原因描述 Cause Description: 缺少对生产人员有效的研究方案培训方式是导致本偏差发生的根本原因之一		
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 MST

缺陷描述 Defect Description: QA在审核《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》时发现VI2 pH调节后开始稳定时间为2020.07.17 16:11，Mixer搅拌转速为100r/min。根据记录反馈的情况及DCS审计追踪可知，在取样前搅拌转速100r/min的条件下pH调节后已经稳定了13min左右。因此实际取样时间与验证方案要求的取样时间不符	
缺陷类型分类 Defect Category Others	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category Human execution error
缺陷描述 Defect Description: QA在审核《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》时发现VI2 pH调节后开始稳定时间为2020.07.17 16:11，Mixer搅拌转速为100r/min。根据记录反馈的情况及DCS审计追踪可知，在取样前搅拌转速100r/min的条件下pH调节后已经稳定了13min左右。因此实际取样时间与验证方案要求的取样时间不符	
缺陷类型分类 Defect Category Production/Process	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category Process Validation

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个月内有类似缺陷发生（搜索关键词：IBI301、中间产品、混合均一性）

D-2020-0214（PR#4094）：2020.06.18 QC检测人员（工号：20000323）对工艺验证批次（DS2004004）低pH病毒灭活收集液（cycle2）和阳离子层析上样液的混合均一性样品进行蛋白浓度检测时，发现低pH病毒灭活收集液（DS2004004VI2）在不同混匀时间点的蛋白含量检测值分别为：5min，17.3 mg/ml；10min，17.6 mg/ml；20min，15.9mg/ml、30min，17.7 mg/ml，其中检测值17.6、15.9和17.7的RSD值为7.46%。阳离子层析上样液（DS2004004CEX）在不同混匀时间点的蛋白含量检测值分别为：5min，2.4mg/ml；10min，2.4 mg/ml；20min，2.4mg/ml；30min，2.0 mg/ml，检测值2.4、2.4、2.4和2.0的RSD值为8.70%，超出了《利妥昔单抗注射液M1b 3000L工艺验证方案（下游）》（VALP00124）中间体混合均一性同步验证的可接受标

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4671

Deviation No.:D-2020-0246

Record Status: Closed-Done

准：从30min往前取值，不同时间点的pH、电导率和蛋白含量检测值RSD≤5%的时间点，因此发起偏差调查。
该偏差发生的根本原因样品解冻过程离心管盖变松，样品发生渗漏。与本偏差根本原因不一致，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:

IBI301 M1b低pH病毒灭活工艺主要分为四个步骤，分别为：

- (1) 灭活阶段：向亲和收集液中加入2M枸橼酸调节pH至3.6；
- (2) 孵育阶段：低pH病毒灭活收集液孵育60min；
- (3) 回调阶段：向低pH病毒灭活收集液加入2M Tris base回调pH至6.5；
- (4) 稳定阶段：回调后低pH病毒灭活收集液在pH6.5条件下稳定30min。

依据《利妥昔单抗注射液M1b工艺验证方案（下游）》（VALP00124/01）中“中间产品混合均一性同步验证”验证方法选定，在“回调pH至6.5后稳定30min”的稳定阶段进行VI工序的VI cycle 2收集液混合均一性验证，需要在VI收集液pH调节至6.5时，立即将混合器搅拌转速由100rpm调整为90rpm，并开始计时，在5min、10min、20min、30min的时间节点进行取样。

通过调查发现此次偏差发生的直接原因为VI收集液pH调节达到6.5时并未立即进行混合器搅拌转速调整和混合均一性取样开始计时，IBI301PPQ4和PPQ5批次VI Cycle2 收集液的混合器搅拌转速调整时间（即混合均一性取样计时开始时间）与pH回调至6.5时间分别相差2min和13min。直接影响这两批次100rpm转速下的搅拌时间，以及可能影响混合均一性验证结果。

对中间产品质量和工艺的影响:

IBI301PPQ4（DS2005006）和PPQ5（DS2005009）批次VI工艺中人员操作符合批生产记录要求，工艺参数符合工艺规程要求，主要是关注搅拌转速和时间的变化对中间产品混匀效果和产品质量的影响。

1) IBI301VI工艺中关键工艺参数为灭活pH、灭活温度和灭活时间，其中灭活pH和灭活温度符合工艺规程要求。依据《IBI301下游参数研究报告（3000L）》（IDC-PD-3-IBI301-R-010-01）研究表明IBI301 M1b VI工艺中，低pH病毒灭活孵育时间为120min时中间产品质量仍然符合工艺要求。此次偏差中，IBI301PPQ4（DS2005006）和PPQ5（DS2005009）批次低pH病毒灭活孵育时间分别为62min和63min，符合工艺规程要求30 min ~90 min。同时IBI301 PPQ批次VI收集液的纯度（SEC-HPLC）和电荷变异体（CEX-HPLC）均符合预设的可接受标准，PPQ批次间表现一致（见附件8）。此次偏差发生在回调和稳定阶段，对孵育阶段的孵育时间无影响，进而对中间产品质量无影响。

2) 依据《IBI308原液及制剂原液稀释混合均一性（500L）研究报告》（RER00041）IBI308原液（研究替代物BSA蛋白溶液和聚山梨酯-80）在混合转速设定80rpm，混合时间为15min条件下，各个点取样测BSA蛋白含量和聚山梨酯-80含量，检测值的RSD均小于3%，表明IBI308原液在该条件下混合充分且均一。IBI301VI收集液中主要成分为蛋白和枸橼酸体系盐溶液，相比于IBI308原液（研究替代物BSA蛋白溶液和聚山梨酯-80）溶解性更好，且低pH病毒灭活孵育结束到pH回调至6.5稳定30min结束过程混合器一直处于搅拌状态，搅拌转速大于80rpm，搅拌时间大于15min。同时IBI301 PPQ批次VI收集液的纯度（SEC-HPLC）和电荷变异体（CEX-HPLC）均符合预设可接受标准，PPQ批次间表现一致（见附件8）。因此此次偏差中搅拌转速和时间的变化对中间产品混匀效果和产品质量无影响。

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:

对中间产品混合均一性验证的影响：

低pH病毒灭活收集液孵育结束到加入2M tris base调pH至6.5过程中混合器一直处于搅拌状态，搅拌转速为100rpm；低pH病毒灭活收集液pH调节至6.5后，需稳定30min，稳定过程中搅拌转速为90rpm。稳定开始前的pH为6.5只是代表VI收集液某个位点的当前时刻的pH，不能代表整个VI收集液的充分混匀条件下的pH。因此依据《IBI308原液及制剂原液稀释混合均一性（500L）研究报告》（RER00041）和以往IBI308和IBI305类似的混合均一性研究实验，设定VI收集液混合均匀的最大时间为30min即pH稳定时间为30min，混合器的搅拌转速为90rpm。同时在pH稳定的过程中，进行VI收集液混合均一性验证，取稳定5min、10min、20min、30min的时间节点样品，进行pH、电导和蛋白浓度检测，通过连续三批次检测结果评估VI收集液在搅拌转速为90rpm条件下混合均一的最短时间。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4671

Deviation No.:D-2020-0246

Record Status: Closed-Done

IBI301 M1b VI步骤中的关键工艺参数为pH，因此VI收集液混合均一性验证过程更多的是关注pH的变化和不同时间节点pH差异性，而电导和蛋白浓度是作为辅助判断指标。IBI301 PPQ批次中VI收集液混合均一性验证的检测结果显示见附件6，从表中可知5批次中pH和电导的检测值RSD均 < 5%，符合工艺验证可接受标准。表明pH和电导在不同时间点的数值差异性较小，VI收集液能够在5min内混匀充分。综合IBI301 PPQ1、3、4、5批次不同时间点取样测的蛋白含量RSD均 < 5%，蛋白浓度在不同时间点的数值差异性较小（其中，IBI301PPQ2（DS2004004）批次蛋白浓度检测结果异常，已发起偏差调查，该批次蛋白含量数据不适用于混合均一性验证中）。综上所述，在pH调节至6.5后稳定过程中，设置搅拌转速为90rpm条件下，VI收集液混合均一的最短时间为5min。

由于低pH病毒灭活的回调阶段和稳定阶段，即“孵育结束到pH回调至6.5稳定30min结束过程”混合器一直处于搅拌状态，需要评估这段期间搅拌转速和时间的变化对中间产品混合均一性验证的影响。以调整搅拌转速为分界点：搅拌转速调整后转速为90rpm，搅拌时间均为30min，IBI301 PPQ每一批次在搅拌转速调整后转速和时间上均保持一致；搅拌转速调整前转速为100rpm，每一批次的搅拌时间在此阶段存在一定的差异性。IBI301PPQ1~PPQ3批次中混合均一性取样计时开始时间与搅拌转速调整时间一致，搅拌转速调整前的搅拌时间（即pH回调过程的时间）分别为49min、44min、45min；IBI301PPQ4（DS2005006）批次在VI收集液pH调节达到6.5时并未立即进行混合器搅拌转速调整，搅拌转速调整的时间延长2min，导致在100rpm转速条件下，搅拌时间由41min增加到43min；IBI301PPQ5（DS2005009）批次搅拌转速调整的时间延长13min，导致在100rpm转速条件下，搅拌时间由48min增加到61min（见附件7）。

转速调整前搅拌的时间可能会干扰转速调整后的混合均一性验证结果，但在其他条件相同的情况下，转速调整前搅拌的时间越长，中间产品的混匀效果越好。为防止pH回调过程中2M tris base添加过快，出现局部的点位pH达到批记录要求范围，导致稳定后整个收集液pH仍未满足要求，重新进行pH回调的情况发生，依据IBI301PPQ1~PPQ5批次的VI收集液混合均一性验证结果，初步拟定IBI301低pH病毒灭活收集液混合充分且均匀的最差条件为：搅拌转速为90rpm，混匀时间≥5min，同时建议pH回调过程搅拌转速为100rpm，搅拌时间≥43min。

IBI301PPQ2（DS2004004）批次VI收集液（Cycle2）混合均一性样品，因样品渗漏导致蛋白浓度检测值RSD > 5%，已发起偏差调查（D-2020-0214），评估该批次蛋白浓度检测数据不适用于中间体混合均一性验证中。为保证VI收集液混合均一性验证方案设计的合理性和科学性，以及验证结果的可靠性，需在IBI301 M1b商业化生产批次中重新起草方案并对VI收集液混合均一性条件进行3批同步确认。

综上评估该偏差对中间产品质量和工艺无影响，IBI301低pH病毒灭活收集液混合充分且均匀的最差条件为：搅拌转速为90rpm，混匀时间≥5min，，同时建议pH回调过程搅拌转速为100rpm，搅拌时间≥43min，需IBI301 M1b商业化生产批次中重新起草方案并对VI收集液混合均一性条件进行3批同步确认。

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:
MST
M1b DS2

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

附件8.docx

附件7.docx

附件6.docx

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

此次偏差中搅拌转速和时间的变化对中间产品混匀效果和产品质量无影响。

偏差报告

Deviation Report

PR#:4671Deviation No.:D-2020-0246

Record Status: Closed-Done

本偏差不影响DS2005009批次利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液的放行。

产品名称 Product Name:利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液

产品代码 Product Code:DS20-301产品批号 Batch No.:DS2005009数量 Quantity:3000L处理决定 Disposition: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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4671

Deviation No.:D-2020-0246

Record Status: Closed-Done

PR#: 5611

责任人 Assigned To: 王, 金祥(PID-000083)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.10.15

行动项详细描述 Action Description:
对M1b纯化操作人员培训本偏差

PR#: 5616

责任人 Assigned To: 邱, 明(PID-000241)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2020.11.28

行动项详细描述 Action Description:
升级《原液工艺验证标准操作规程》(SMP00200)和《制剂工艺验证标准操作规程》(SMP00201),在工艺验证前必要条件中明确规定“对验证执行人员进行现场授课培训”。

PR#: 5619

责任人 Assigned To: 邱, 明(PID-000241)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2020.10.15

行动项详细描述 Action Description:
对MST人员进行此偏差培训,强调起草方案时需结合生产操作文件,有不同操作要求的描述需要有明确具体的规定。

PR#: 5621

责任人 Assigned To: 邱, 明(PID-000241)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2023.04.29

行动项详细描述 Action Description:
在IBI301 M1b商业化生产批次中重新起草混合均一性研究方案,对VI收集液混合均一性条件进行3批同步确认

PR#: 5622

责任人 Assigned To: 王, 金祥(PID-000083)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.03.28

行动项详细描述 Action Description:
根据影响评估结果,升级《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100382),在低pH病毒灭活工序增加记录“低pH病毒灭活工艺中pH回调开始时间和结束时间”,并计算pH回调总时间,同时建议pH回调过程搅拌转速为100rpm,搅拌时间≥43min。

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
-----	-------------	------------------------	---------------

偏差报告 Deviation Report

PR#:	4671		Deviation No.:D-2020-0246
Record Status:	Closed-Done		
4094	Deviation	M1b DS2 IBI301中间产品混合均匀性不符合要求 M1b DS2 IBI301 Intermediate product mixing uniformity does not meet the requirements.	Closed-Done

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
5394	Interim Investigation Report	D-2020-0246第一次阶段性报告The first interim investigation report of D-2020-0246	Closed-Done
5610	CAPA	偏差D-2020-0246发起的CAPA CAPA from Deviation D-2020-0246	Closed-Done
5614	CAPA	偏差D-2020-0246发起的CAPA CAPA from Deviation D-2020-0246	Closed-Done
5618	CAPA	偏差D-2020-0246发起的CAPA CAPA from Deviation D-2020-0246	Closed-Done
5620	CAPA	偏差D-2020-0246发起的CAPA CAPA from Deviation D-2020-0246	Pending Actions Completion

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4671

Deviation No.:D-2020-0246

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	邓, 陈琪	Area QA Initial Reviewed On:	2020.08.19 22:43
Classify Completed By:	吴, 祯	Classify Completed On:	2020.08.20 14:26

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.08.21 15:21
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:	2020.08.20 14:45

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Approved On:	2020.08.21 16:20
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, 祯	QA Final Reviewed On:	2020.09.28 17:24
-----------------------	------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	邓, 陈琪	QA Representative Reviewed On:	2020.09.28 17:32
Investigator 1 Reviewed By:	邱, 明	Investigator 1 Reviewed On:	2020.09.28 19:10
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:	康, 云	Department Leader 1 Final Approved On:	2020.09.28 19:35
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:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Final Approved On:	2020.09.28 20:39
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4671

Deviation No.:D-2020-0246

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	吴, 祯	Disposition Proposed On:	2020.09.29 10:07
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.09.29 12:53