

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11489

Deviation No.:D-2021-0051

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 范, 红亮(PID-000239)

发起日期 Date Opened: 2021.02.10

简短描述 Short Description:

M1b DS2 S/D灭活搅拌时间与工艺规程操作范围不符 S/D VI mixing time is inconsistent with the operating range of the process description

到期日期 Date Due: 2021.03.16

关闭日期 Date Closed: 2021.03.16

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 朱益飞20000164

发现日期 Discovery On: 2021.02.10

汇报人 Report By: 范红亮20000317

汇报日期 Report On: 2021.02.10

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2021.02.10 14:30员工(工号: 20000164)检查已完成生产的DS2012017批次《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100437/02)时发现在收获工序2.13.29 S/D法病毒灭活这一步骤,批记录中记录S/D灭活搅拌时间为61min(开始时间: 2021.02.07 14:36、结束时间: 2021.02.07 15:37),与《贝伐珠单抗注射液(二代细胞株)3000L原液纯化工艺规程》(PFD00162/03)要求的S/D灭活搅拌时间操作范围(62min-118min)不符,详见附件1,故发起偏差调查。

描述的附件 Description attachment:

附件1.docx

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:

02/18/2021 10:01 AM (GMT+8:00) added by 红亮 范 (PID-000239):

取消采取的两项即时措施,上述两项措施目前未进行,会作为后续行动项给予完成

02/10/2021 04:24 PM (GMT+8:00) added by 红亮 范 (PID-000239):

1.在下批305N收获前对批记录中S/D病毒灭活部分进行勘误,使内容符合工艺规程的要求

2.在下批305N收获前修改305N收获程序中S/D灭活搅拌计时(将60min改为65min)

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:

原因排查:《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100437/02)要求S/D搅拌灭活时间范围为60-120min,《贝伐珠单抗注射液(二代细胞株)3000L原液纯化工艺规程》(PFD00162/03)要求S/D搅拌灭活时间范围为62-118min。操作人员(工号: 20000389)按照批记录要求进行操作S/D搅拌灭活了61min,满足了批记录要求,但不符合现行版工艺规程要求的操作范围。《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100437/02)中对S/D搅拌灭活时间的要求与《贝伐珠单抗注射液(二代细胞株)3000L原液纯化工艺规程》(PFD00162/03)要求不符,是此次偏差发生的直接原因,根本原因将在偏差第二部分继续分析调查。

影响评估:

在DS2012017批次中操作人员(工号: 20000389)按照批记录要求进行操作S/D搅拌灭活了61min,低于了《贝伐珠单抗注射液(二代

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11489

Deviation No.:D-2021-0051

Record Status: Closed-Done

细胞株) 3000L原液纯化工艺规程》(PFD00162/03) 要求S/D搅拌灭活时间操作范围 (62-118min) , 但仍符合工艺规程要求的可接受范围60-120min, 此次偏差对产品的影响风险可控, 且会结合最终原液质量结果在偏差第二部分进一步评估。

对于后续两批次贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液的生产, 为不影响生产, 会在收获前对《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100437/02) 相关内容 (收获工序2.13.28补加灭活母液重量范围、2.13.29灭活温度、灭活时间操作范围、2.13.30病毒灭活收集液保存效期) 进行勘误以符合《贝伐珠单抗注射液 (二代细胞株) 3000L原液纯化工艺规程》(PFD00162/03) 要求。

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

对于后续两批次贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液的生产, 会在收获前对《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100437/02) 相关内容 (收获工序2.13.28补加灭活母液重量范围、2.13.29灭活温度、灭活时间操作范围、2.13.30病毒灭活收集液保存效期) 进行勘误以符合《贝伐珠单抗注射液 (二代细胞株) 3000L原液纯化工艺规程》(PFD00162/03) 要求, 不影响后续生产。

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

N/A

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:

在DS2012017批次中操作人员 (工号: 20000389) 按照批记录要求进行操作S/D搅拌灭活了61min, 低于了《贝伐珠单抗注射液 (二代细胞株) 3000L原液纯化工艺规程》(PFD00162/03) 要求S/D搅拌灭活时间操作范围 (62-118min) , 但仍符合工艺规程要求的可接受范围60-120min, 此次偏差对产品的影响风险可控, 且会结合最终原液质量结果在偏差第二部分进一步评估。

对于后续两批次贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液的生产, 为不影响生产, 会在收获前对《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100437/02) 相关内容 (收获工序2.13.28补加灭活母液重量范围、2.13.29灭活温度、灭活时间操作范围、2.13.30病毒灭活收集液保存效期) 进行勘误以符合《贝伐珠单抗注射液 (二代细胞株) 3000L原液纯化工艺规程》(PFD00162/03) 要求。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月类似缺陷回顾 (关键词搜索: M1b DS2、灭活搅拌、工艺规程) , 未发生类似缺陷。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

02/18/2021 10:54 AM (GMT+8:00) added by 四弟 李 (PID-000227):

过去12个月未发生类似缺陷, 对产品影响风险可控, 将结合最终原液质量结果进一步评估影响, 故定义为主要偏差进行调查。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 邱 明

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:

本次偏差从人员、设备、物料、方法及环境等五个方面调查。

人员:

1) 人员培训:

操作人员 (20000389) 、复核人员 (20000164) 均完成了《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100437/02) 的E-DOC系统培训, 且具有细胞收获上岗证 (见附件1) 。针对《贝伐珠单抗注射液 (二代细胞株) 3000L原液纯化工艺规程》(PFD00162/03) , 仅复核人员 (20000164) 完成该文件培训, 操作人员 (20000389) 和批记录 (BPR100437/02) 作者 (20000011) 无该工艺规程 (PFD00162/03) 的培训记录, 培训记录 (包括线上E-DOC和现场培训) 见附件2。由于S/D病毒灭活为纯化工序, 因此纯化工艺规程 (PFD00162/03) 培训的分发范围仅包含纯化组, 不包含细胞培养组, 而复核人员 (20000164) 有相关培训是因为该人员在E-DOC系统申请了纯化副岗 (SMP00002-R1) , 因此对该工艺规程进行了培训, 详见附件3。根据《工艺规程编制规程》(SMP00026) 文件的分发按照《GMP体系培训管理规程》(SMP00072) 执行, 根据《GMP体系培训管理规程》(SMP00072) , 6.2.1文件培训表1中工艺规程PFD的分发范围包括: 区域MST及生产员工和产品QA。文件作

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11489

Deviation No.:D-2021-0051

Record Status: Closed-Done

者（20002426）和文控专员（05100001）按照SMP00072进行纯化工艺规程（PFD00162/03）分发。由于S/D病毒灭活工艺特殊，在M1b车间属于上下游交接工艺（归属为纯化工艺，但该步骤实际是由细胞培养执行），《工艺规程编制规程》（SMP00026）中对于此类特殊的工艺相关培训分发范围内容描述不充分，导致在该文件分发时，遗漏细胞培养人员的培训需求，从而导致包含有细胞培养执行工艺的S/D病毒灭活步骤的工艺规程（PFD00162/03）未被分发给细胞培养组。《GMP体系培训管理规程》（SMP00072）作为基础文件培训要求，而《工艺规程编制规程》（SMP00026）作为直接指导工艺规程的文件，直接参考《GMP体系培训管理规程》（SMP00072）基础性培训要求，不满足实际的生产培训需求，因此《工艺规程编制规程》（SMP00026）培训范围描述不充分是导致本次偏差发生的根本原因。

2) 人员操作：

操作人员（20000389）和复核人员（20000164）按照《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100437/02）执行收获工序的2.13.29 S/D法病毒灭活。复核人员（20000164）按照《生产数据的复核和审核管理规程》（SMP00027）依照当时现行细胞培养批记录（BPR100437/02）中数据参数进行复核。因此，人员操作无异常。

小结：人员生产操作无异常；《工艺规程编制规程》（SMP00026）培训分发范围相关内容描述不充分是本次偏差发生的根本原因。

设备：

本偏差不涉及设备。

物料：

本偏差不涉及物料。

方法：

1) 为加强对工艺的控制，根据《IBI305二代细胞株纯化工艺变更风险评估报告》（QTD-RA-128-02），基于设备控制能力对关键工艺控制（CPP和IPC）进行参数范围的收紧，并增加操作范围（NOR），因此在《贝伐珠单抗注射液（二代细胞株）3000L原液纯化工艺规程》（PFD00162/03）文件中增加生产的操作范围。针对S/D灭活步骤，工艺规程02版和03的工艺参数的主要变更内容见附件4。《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100437/02）对S/D灭活步骤描述的各参数范围为可接受范围，未体现操作范围。因此操作人员（20000389）在执行IBI305二代细胞株生产时，根据《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100437/02）以可接受范围（60-120min）进行病毒灭活时间，实际执行灭活时间为61min，因此导致不满足工艺规程要求的操作范围。S/D灭活其他工艺参数（包括：Triton X-100终浓度、转速和温度等）虽然批记录未体现操作范围，但本批次执行的参数均在操作范围内，因此不涉及本次偏差。经调查，《贝伐珠单抗注射液（二代细胞株）3000L原液纯化工艺规程》（PFD00162/03）的生效日期为2021.02.03，《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100437/02）的生效时间为2021.01.05。批记录作者（20000011）在起草BPR100437/02批生产记录时，参考PFD00162/02（当时现行版本）的工艺规程进行批记录的升级。由于纯化工艺规程分发范围不包括细胞培养组，批记录作者（20000011）未进行纯化工艺培训，导致在PFD00162/03工艺规程生效后，未能及时获知和更新/勘误批记录，导致生产操作人员按照PFD00162/02 S/D规定的参数执行，从而导致本次偏差的发生。因此，PFD00162/03工艺规程生效后，批记录（BPR100437）未能进行再次升版或勘误是本次偏差的直接原因。由于包含有S/D病毒灭活工艺的纯化工艺规程培训未分发至实际执行部门（细胞培养组）是由于《工艺规程编制规程》（SMP00026）培训分发范围相关内容描述不充分导致。因此《工艺规程编制规程》（SMP00026）培训分发范围相关内容描述不充分是导致本次偏差发生的根本原因。

小结：PFD00162/03工艺规程生效后，批记录（BPR100437）未能进行再次升版或勘误是本次偏差的直接原因。《工艺规程编制规程》（SMP00026）培训分发范围相关内容描述不充分是导致本次偏差发生的根本原因。

2) 此外，由于S/D灭活步骤为纯化工艺步骤，在纯化工艺规程（PFD00162）中描述，而该工艺步骤在细胞培养批记录中设计，实际的执行在收获罐T0212号罐由收获组人员执行。根据《文件管理规程》（SMP00064），批生产记录的审批包括生产经理、生产总监、QA、生产管理负责人和QA负责人，因此在批记录（BPR100437/02）起草审批时，批记录作者（20000011）按照SMP00064进行批记录审批（附件5）。

由于批记录起草是参考相应的工艺规程，且工艺规程内容直接影响批记录的审核和执行，因此为确保批记录对相关参数的引用的准确性，批记录在起草和生效前应经MST审核。由于《文件管理规程》（SMP00064）对文件审核人员规定为基础的要求，批记录作为一类特殊的文件，应该在起草和生效时应根据实际要求细化人员审核要求。因此，MST（纯化）未对该批记录进行审核，导致该参数的修正和升版无法被识别，是导致本次偏差的直接原因，而无细化的流程规定批记录的审批人员和审批要求是导致本次偏差发生的根本原因。

小结：MST（纯化）未对该批记录进行审核是导致本次偏差的直接原因；目前无细化的流程规定批记录的审批人员和审批要求是导致本次偏差发生的根本原因。

环境

本次偏差不涉及环境。

扩展调查

由于在M1b生产车间多个项目（IBI188和IBI306）均有S/D病毒灭活工艺，且S/D工艺在细胞培养组进行，因此对该项目的培训范围进行调查，结果见附件4，可以看出，含有S/D步骤的纯化工艺规程的培训范围均不包含细胞培养组。

小结：包含有S/D病毒灭活工艺的纯化工艺规程培训未分发至实际执行的细胞培养组。

调查附件 Investigation Attachments:

\\NAS.xdsw.local\UserFolder\ming.qiu\桌面\SD灭活偏差\SD 偏差附件\附件1 上岗证.pdf

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11489

Deviation No.:D-2021-0051

Record Status: Closed-Done

\\NAS.xdsw.local\UserFolder\ming.qiu\桌面\SD灭活偏差\SD 偏差附件\附件5 批记录审批流程.pdf

\\NAS.xdsw.local\UserFolder\ming.qiu\桌面\SD灭活偏差\SD 偏差附件\附件2 文件培训记录.pdf

\\NAS.xdsw.local\UserFolder\ming.qiu\桌面\SD灭活偏差\SD 偏差附件\附件3 纯化副岗申请单.jpg

\\NAS.xdsw.local\UserFolder\ming.qiu\桌面\SD灭活偏差\SD 偏差附件\附件4 汇总统计表格.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

通过以上分析，总结如下：

1. 直接原因：.PFD00162/03工艺规程生效后，批记录（BPR100437）未能进行再次升版或勘误；

根本原因：《工艺规程编制规程》（SMP00026）培训分发范围相关内容描述不充分。

CAPA1：升版《工艺规程编制规程》（SMP00026），细化工艺规程的培训分发范围（如：由细胞培养组执行的纯化工艺（如：S/D病毒灭活步骤），相关的纯化工艺规程培训分发范围应包含细胞培养组）；

CAPA2 对M1b细胞全员培训《贝伐珠单抗注射液（二代细胞株）3000L原液纯化工艺规程》（PFD00162/03）、《IBI188（CD47）原液纯化3000L工艺规程》（PFD00149）和《重组全人源抗前蛋白转化酶枯草溶菌素9（PCSK-9）单克隆抗体注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00111），培训工艺规程中涉及上游工艺相关的内容。

2. 直接原因：MST（纯化）未对该批记录进行审核

根本原因：目前无细化的流程规定批记录的审批人员和审批要求

CAPA3：新起草批记录审批相关文件，描述批记录需要经MST审核。于2021.02.26生效的《批生产记录管理规程》（SMP00427）（偏差发生后生效）中规定，MST有批记录起草和修订过程的审核职责；

CAPA4：对M1b细胞培养批记录起草人员以及有作者权限的人员进行培训，说明包含有纯化工艺（S/D病毒灭活步骤）的细胞培养批记录在起草和生效时增加MST（纯化）审核；

CAPA5：升级《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100437/02），增加S/D灭活工艺参数（包括：Triton X-100终浓度、病毒灭活搅拌时间、转速和温度）的操作范围，并经过MST（纯化）进行审核。

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

原因描述 Cause Description:

目前无细化的流程规定批记录的审批人员和审批要求。

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

原因描述 Cause Description:

《工艺规程编制规程》（SMP00026）培训分发范围相关内容描述不充分。

原因分类 Cause Category
Method/procedure

原因子分类 Cause Sub-Category
Insufficiency

原因归属部门 Cause Department
MST

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11489

Deviation No.:D-2021-0051

Record Status: Closed-Done

缺陷描述 Defect Description:

检查已完成生产的DS2012017批次《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100437/02)时发现在收获工序2.13.29 S/D法病毒灭活这一步骤,批记录中记录S/D灭活搅拌时间为61min(开始时间:2021.02.07 14:36、结束时间:2021.02.07 15:37),与《贝伐珠单抗注射液(二代细胞株)3000L原液纯化工艺规程》(PFD00162/03)要求的S/D灭活搅拌时间操作范围(62min-118min)不符。

缺陷类型分类 Defect Category
Production/Process

缺陷类型子分类 Defect Sub-Category
Technological Procedure

缺陷描述 Defect Description:

检查已完成生产的DS2012017批次《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100437/02)时发现在收获工序2.13.29 S/D法病毒灭活这一步骤,批记录中记录S/D灭活搅拌时间为61min(开始时间:2021.02.07 14:36、结束时间:2021.02.07 15:37),与《贝伐珠单抗注射液(二代细胞株)3000L原液纯化工艺规程》(PFD00162/03)要求的S/D灭活搅拌时间操作范围(62min-118min)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个月类似缺陷回顾(关键词搜索:M1b DS2、灭活搅拌、工艺规程),未发生类似缺陷,故判断为非重复偏差。

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:

根据“IBI305二代细胞株下游工艺特性研究报告”(IDC-PD-3-IBI305-R-024-00)和“IBI305新细胞株下游纯化工艺描述文件”(IDC-PD-3-IBI305-R-021-02),S/D病毒灭活主要用于灭活潜在的脂包膜病毒,且灭活时间为关键工艺参数(CPP),灭活时间不足可能影响病毒灭活的效果,从而影响产品质量。本偏差实际执行的S/D病毒灭活时间为61min,符合相应的60-120min的可接受标准,因此对病毒灭活效果无影响,对产品质量没有影响。同时,根据风险评估报告(QTD-RA-128-02),关键参数控制(CPP和IPC)对产品质量有重要影响,为进一步加强工艺的控制,降低潜在的质量风险,因此在基于设备的精度原则,对关键控制参数进行范围优化,S/D病毒灭活时间操作范围的制定依据和推荐值见附件4。由于“生产区域时钟管理规程”(SMP00043),系统时间测定与主时钟的最大误差为1min,安全因子1min和推荐值65min是作为辅助参数控制,以便更好的进行生产执行。在考虑到设备误差1min的前提下,实际执行灭活时间61min仍满足工艺的要求,因此对病毒灭活效果无影响,对产品质量无影响。综上,本偏差对PPQ1(DS2012017)纯化工艺病毒灭活效果无影响,对产品质量无影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

在本偏差发现后,立即对现行的批生产记录(BPR100437/02)的中涉及S/D病毒灭活的参数,按照工艺规程(PFD00162/02)进行勘误,后续生产按照勘误后的工艺参数执行,因此对后续的生产执行(包括PPQ2-DS2012018和PPQ3-DS2012019)无影响。

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:

按照“贝伐珠单抗注射液(二代细胞株)M1b 3000L纯化工艺验证方案”(VALP00236/01)中,工艺验证成功的标准之一为“CPP控制相应的可接受范围(PAR)内”,由于S/D病毒灭活的执行时间(61min)满足预设的PAR(60-120min),因此对工艺验证结论无影响。

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

N/A

PR#: 11489

Deviation No.:D-2021-0051

Record Status: Closed-Done

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:

扩展调查对于IBI188、IBI306项目影响评估：

《IBI188 (CD47) 原液纯化3000L工艺规程》(PFD00149) 和《重组全人源抗前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK-9) 单克隆抗体注射液M1b 3000L纯化工艺规程》(PFD00111)，这两份纯化工艺规程包含有S/D病毒灭活工艺，虽然培训未分发至实际执行部门（细胞培养组），但是实际生产执行人员均进行了细胞培养的批记录培训，操作人员按照（BPR100411）《IBI188(CD47)单克隆抗体注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》及（BPR100349）《重组全人源抗前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK-9) 单克隆抗体注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》进行执行，而IBI305 (DS2009004) 由于工艺规程和生产批记录参数范围相同，对生产操作没有影响；此外生产实际操作工艺参数均控制在批记录和工艺规程的要求范围内，因此对产品质量没有影响，不影响产品放行，具体见附件4。

受影响的部门 Impact Departments:

MST
M1b DS2

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

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

根据“IBI305二代细胞株下游工艺特性研究报告”（IDC-PD-3-IBI305-R-024-00）和“IBI305新细胞株下游纯化工艺描述文件”（IDC-PD-3-IBI305-R-021-02），S/D病毒灭活主要用于灭活潜在的脂包膜病毒，且灭活时间为关键工艺参数（CPP），灭活时间不足可能影响病毒灭活的效果，从而影响产品质量。本偏差实际执行的S/D病毒灭活时间为61min，符合相应的60-120min的可接受标准，因此对病毒灭活效果无影响，对产品质量没有影响。同时，根据风险评估报告（QTD-RA-128-02），关键参数控制（CPP和IPC）对产品质量有重要影响，为进一步加强工艺的控制，降低潜在的质量风险，因此在基于设备的精度原则，对关键控制参数进行范围优化，S/D病毒灭活时间操作范围的制定依据和推荐值见附件4。由于“生产区域时钟管理规程”（SMP00043），系统时间测定与主时钟的最大误差为1min，安全因子1min和推荐值65min是作为辅助参数控制，以便更好的进行生产执行。在考虑到设备误差1min的前提下，实际执行灭活时间61min仍满足工艺的要求，因此对病毒灭活效果无影响，对产品质量无影响。综上，本偏差对PPQ1（DS2012017）纯化工艺病毒灭活效果无影响，对产品质量无影响。该偏差涉及DS2012017贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液（二代细胞株）产品，故对该批产品放行无影响。

产品名称 Product Name: 贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液（二代细胞株）

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS01-305C-2	DS2012017	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

PR#:11489

Deviation No.:D-2021-0051

Record Status: Closed-Done

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#:12340

责任人 Assigned To:邱, 明(PID-000241)

部门 Department:MST

截止日期 Date Due:2021.05.16

行动项详细描述 Action Description:
升版《工艺规程编制规程》(SMP00026), 细化工艺规程的培训分发范围(如: 由细胞培养组执行的纯化工艺(如: S/D病毒灭活步骤), 相关的纯化工艺规程培训分发范围应包含细胞培养组)。

PR#:12342

责任人 Assigned To:邱, 明(PID-000241)

部门 Department:MST

截止日期 Date Due:2021.05.16

行动项详细描述 Action Description:
对M1b细胞全员培训《贝伐珠单抗注射液(二代细胞株)3000L原液纯化工艺规程》(PFD00162/03)、《IBI188(CD47)原

PR#:11489Deviation No.:D-2021-0051

Record Status: Closed-Done

液纯化3000L工艺规程》（PFD00149）和《重组全人源抗前蛋白转化酶枯草溶菌素9（PCSK-9）单克隆抗体注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00111），培训工艺规程中涉及上游工艺相关的内容。

PR#:12343

责任人 Assigned To: 范, 红亮(PID-000239)部门 Department: M1b Pac2

截止日期 Date Due: 2021.05.16

行动项详细描述 Action Description:
新起草批记录审批相关文件，描述批记录需要经MST审核。于2021.02.26生效的《批生产记录管理规程》（SMP00437）（偏差发生后生效）中规定，MST有批记录起草和修订过程的审核职责。

PR#:12344

责任人 Assigned To: 邱, 明(PID-000241)部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2021.05.16

行动项详细描述 Action Description:
对M1b细胞培养批记录起草人员以及有作者权限的人员进行培训，说明包含有纯化工艺（S/D病毒灭活步骤）的细胞培养批记录在起草和生效时增加MST（纯化）审核。

PR#:12345

责任人 Assigned To: 范, 红亮(PID-000239)部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.05.16

行动项详细描述 Action Description:
升级《贝伐珠单抗注射液二代细胞株M1b3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100437/02），增加S/D灭活工艺参数（包括：Triton X-100终浓度、病毒灭活搅拌时间、转速和温度）的操作范围，并经过MST（纯化）进行审核。

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# 12337	Record Type CAPA	简短描述 Short Description 偏差D-2021-0051发起的CAPA1 CAPA1 from deviation D-2021-0051	Record Status Pending Effectiveness Check
12339	CAPA	偏差D-2021-0051发起的CAPA2 CAPA2 from deviation D-2021-0051	Pending Effectiveness Check

偏差报告 Deviation Report

PR#: 11489

Deviation No.:D-2021-0051

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	赵, 琰	Area QA Initial Reviewed On:	2021.02.10 17:27
Classify Completed By:	李, 四弟	Classify Completed On:	2021.02.18 10:55

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.02.18 16:22
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, 沛芳	Area QA Leader Reviewed On:	2021.02.18 11:31

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.02.18 18:16
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:	李, 四弟	QA Final Reviewed On:	2021.03.16 13:53
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	赵, 琰	QA Representative Reviewed On:	2021.03.16 13:55
Investigator 1 Reviewed By:	吴, 洪健	Investigator 1 Reviewed On:	2021.03.16 14:54
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:	2021.03.16 15:52
Department Leader 2 Final Approved By:	葛, 伟峰	Department Leader 2 Final Approved On:	2021.03.16 16:36
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:	2021.03.16 19:12
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 11489

Deviation No.:D-2021-0051

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	李, 四弟	Disposition Proposed On:	2021.03.16 20:34
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.03.16 20:45