

PR#: 4094

Deviation No.:D-2020-0214

Record Status: Closed-Done

## 基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 杨, 珊(PID-000205)

发起日期 Date Opened: 2020.07.20

简短描述 Short Description:

M1b DS2 IBI301中间产品混合均一性不符合要求 M1b DS2 IBI301 Intermediate product mixing uniformity does not meet the requirements.

到期日期 Date Due: 2020.08.21

关闭日期 Date Closed: 2020.08.24

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 邱明20001026

发现日期 Discovery On: 2020.06.20

汇报人 Report By: 邱明20001026

汇报日期 Report On: 2020.07.17

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: MST

偏差描述 Deviation Description:

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。

描述的附件 Description attachment:

是否及时上报? Reporting in Time?: No

未及时上报的理由 Reason for not in Time:

结合QC检测结果和工艺验证方案中间体混合均一性可接受标准评判数据有差异,检测数据中有两个时间点蛋白浓度偏小,之后经QC及QA讨论明确该异常数据异常为验证偏差,故未及时上报。

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:

对测试结果进行调查分析:

1) 2020.05.29 M1b纯化二线进行IBI301 PPQ2批次(DS2004004)低pH病毒灭活(cycle2)工艺操作,生产操作人员(20001230)依照《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100382)执行1.3.25低pH病毒灭活Cycle2终止后,再依据《利妥昔单抗注射液M1b\_3000L工艺验证方案(下游)》

(VALP00124) 7.6.4部分执行中间体混合均一性同步验证,低pH病毒灭活Cycle2调样结束后,开启混合器搅拌并开始计时,在5min、10min、20min、30min时间点时,分别从取样口取样测pH、电导和蛋白含量,其中pH和电导是由生产人员进行检测,蛋白含量由QC进行检测。

2) 2020.06.05 M1b纯化二线进行IBI301 PPQ2批次(DS2004004)阳离子层析工艺操作,生产操作人员(20000316)离心管盖未拧紧,样品传送和冻存过程中,离心管盖容易变松导致样品渗漏,使检测样品蛋白含量偏低,RSD值不在可接受范围内。

影响评估:

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 4094

Deviation No.:D-2020-0214

Record Status: Closed-Done

1.针对以上分析和调查后,初步确认为样品储存容器离心管盖变松,导致样品发生渗漏,进而影响最终检测结果。并不是样品本身混合不均匀导致的,因此对IBI301工艺验证无影响。该偏差发生在PPQ2批次,工艺验证方案(VALP00124)要求混合均匀性同步验证是连续三批次的的数据,需额外对PPQ4和PPQ5批次取样进行中间产品混合均匀性同步验证。

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

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

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:

经初步确认为样品储存容器离心管盖变松,导致样品发生渗漏,进而影响最终检测结果。并不是样品本身混合不均匀导致的,因此对IBI301工艺验证无影响。

对工艺验证的影响:

该偏差发生在PPQ2批次,工艺验证方案(VALP00124)要求混合均匀性同步验证是连续三批次的的数据,需额外对PPQ4和PPQ5批次取样进行中间产品混合均匀性同步验证。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月同类型缺陷回顾(关键词搜索:中间产品混合均匀性不符合要求、M1b DS)  
未发现同类型缺陷。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

07/21/2020 07:43 PM (GMT+8:00) added by 育芳 刘 (PID-000093):

该偏差发生在PPQ2批次,工艺验证方案(VALP00124)要求混合均匀性同步验证是连续三批次的的数据,需额外对PPQ4和PPQ5批次取样进行中间产品混合均匀性同步验证。

同时需要进一步进行根本原因的分析,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:

人员:

该偏差涉及的样品为DS2004004VI2和DS2004004CEX。其中DS2004004VI2表示DS2004004( IBI301PPQ2 ) 批次低pH病毒灭活收集液( Cycle2 ), DS2004004CEX表示DS2004004( IBI301PPQ2 ) 批次阳离子层析上样液。对各个样品的人员取样调查如下:

2020.05.29 生产取样人员( 05030060 )在IBI301PPQ( DS2004004 ) 批次低pH病毒灭活收集液( Cycle2 ) pH调节稳定后,重新设定混合器的搅拌转速为90rpm并开始计时,分别于搅拌时间5min( 2020.05.29 15:40 )、10min( 2020.05.29

15:45 )、20min( 2020.05.29 15:55 )、30min( 2020.05.29 16:05 )的时间节点按照《利妥昔单抗注射液M1b\_3000L工艺验证方案( 下游 )》( VALP00124-01 )和《M1b生产中间样品及溶液取样标准操作规程》( SOP100149-06 )要求进行取样测pH、电导以及

送QC检测蛋白浓度,取样过程无异常。取样完成后,样品暂存在生产现场室温条件( 18~26℃ ),生产人

员( 05030060 )在2020.05.29 16:51室温送样至QC,送样过程无异常。

2020.05.31 生产取样人( 20000431 )在IBI301PPQ2( DS2004004 ) 批次阳离子层析上样液 pH调节稳定后开始计时,分别于搅拌时间5min( 2020.05.31 12:32 )、10min( 2020.05.31 12:37 )、20min( 2020.05.31 12:47 )、30min( 2020.05.31 12:57 )的时间节点按照《利妥昔单抗注射液M1b\_3000L工艺验证方案( 下游 )》( VALP00124-01 )和《M1b生产中间样品及溶液取样标准操作规程》( SOP100149-06 )要求进行取样测pH、电导以及送QC检测蛋白浓度,取样过程无异常。取样完成后,样品暂存在生产现场室

PR#: 4094

Deviation No.:D-2020-0214

Record Status: Closed-Done

温 (18~26℃), 生产人员 (20002030) 在2020.05.31 15:00室温送样至QC, 送样过程无异常。  
相关取样和送样过程详见送样单, 附件1, 生产部取样和送样人员培训记录和上岗证详见附件2, QC检测人员上岗证见附件3。  
小结: 样品DS2004004VI2、DS2004004CEX的取样和送样过程无异常, 人员不是导致该偏差发生的原因。

设备:

在IBI301PPQ2 (DS2004004) 批次亲和层析生产过程中 (2020.05.28 15:20~2020.05.29 19:57), 层析系统 (MFG-M1b3-004) 运行正常, 无异常报警。亲和收集液收集完成后, 暂存在Mixer中室温 (18~26℃) 保存, 生产操作人员依据批生产记录 (BPR100382-03) 进行低pH病毒灭活, 在VI过程中, 人员操作正常, 设备无故障或报警记录。  
在IBI301PPQ2 (DS2004004) 批次吸附深层过滤生产过程中 (2020.05.30 09:23~2020.05.30 13:40), DCS系统运行正常, 无异常报警。ADF收集液收集完成后, 暂存在T0404纯化收集罐中室温 (18~26℃) 保存, 罐子在使用前已清洗至清洁状态, 在ADF收集液调样过程中, 人员操作正常, 设备无故障或报警记录。本次偏差涉及的设备状态信息见附件4, 设备的计量有效期、验证有效期和PM有效期均符合要求, 未存在超期使用的情况, 故设备无异常。  
小结: 设备不是导致该偏差发生的原因。

物料:

IBI301PPQ2 (DS2004004) 批次亲和层析和吸附深层过滤生产过程中使用的溶液 (DS2004004-S126-01、S12720006、DS2004004-S110-01、DS2004004-S111-01、DS2004004-S113-01、DS2004004-S131-01、DS2004004-S112-01、DS2004004-S129-01、DS2004004-S130-01、DS2004004-S114-01) 按照《M1b车间利妥昔单抗克隆抗体注射液下游缓冲液配液批记录》(BPR200608) 配制, 溶液pH和电导符合工艺要求, 配制过程无异常。亲和层析和吸附深层过滤生产过程中使用的耐压管和滤器均已完成灭菌, 且均在有效期范围之内, 具体详见DS2004004批次生产记录。  
小结: 物料不是导致该偏差发生的原因。

方法:

一、生产工艺部分

M1b IBI301PPQ2 (DS2004004) 批次阳离子层析前的工艺步骤 (亲和层析、低pH病毒灭活和吸附深层过滤) 的生产过程由层析方法和DCS OP控制, PPQ批次间未修改层析方法和DCS OP程序, 整个工艺控制方式一致。PPQ批次的工艺关键参数 (WC-CPP&KPP) 结果统计见下附件5和IPC (VI上样液蛋白含量) 见附件5, 均符合预设的可接受范围, 表明批次间的工艺表现一致、工艺控制稳健。  
对亲和层析、低pH病毒灭活、深层过滤和阳离子层析收集液的微生物限度和内毒素进行了监控, 具体数据见附件5所示见附件5。结果显示, PPQ批次VI收集液和ADF收集液的微生物限度和内毒素监控数据均在可接受标准范围内, 表明工艺微生物控制稳健。  
IBI301 PPQ2 (DS2004004) 批次低pH病毒灭活收集液 (cycle2) 和阳离子上样液的混合均一性样品检测包括pH、电导和蛋白浓度, 其中每一个时间点同步取样包括pH、电导和蛋白含量的样品, 该样品来源和取样时间一致。从附件5可知低pH病毒灭活收集液 (DS2004004VI2) 在不同混匀时间点的pH和电导检测值的RSD值分别为0.28%、0.63%; 阳离子层析上样液 (DS2004004CEX) 在不同混匀时间点的pH和电导检测值的RSD值分别为0.20%、0.30%, 符合《利妥昔单抗注射液M1b 3000L工艺验证方案 (下游)》(VALP00124-01) 中间体混合均一性同步验证的可接受标准。间接表明低pH病毒灭活收集液 (cycle2) 和阳离子上样液的混合均一性样品蛋白检测值不符合预设的可接受标准, 不是样品混匀不充分或是混匀时间不够引起的。  
小结: PPQ批次中的AC、VI、ADF和CEX工艺WC-CPP均在可接受范围内。IPC和各项工艺监控数据表现一致, 表明工艺控制稳健, 批间工艺表现一致, 产品质量稳定IBI301PPQ2 (DS2004004) 批次的低pH病毒灭活收集液 (cycle2) 和阳离子层析上样液混合均一性蛋白浓度检测结果不合格, 与样品混匀不充分和生产工艺无关。

二、生产取样和送样部分

生产取样部分已在人员调查部分详细调查, 该偏差与生产取样无关。  
生产操作人员依照批生产记录和工艺排班进行下游纯化操作, 在低pH病毒灭活和阳离子层析上样前处理工艺操作中依据工艺验证方案 (VALP00124-01) 进行取样后送QC检测。其中样品DS2004004VI2在2020.05.29 16:05完成取样后, 暂时将样品放置车间室温保存, 计划在白班和夜班完成换班后由白班生产人员进行送样。生产操作人员先将样品传递至纯化间物净间, 生产人员从退更间出C级区, 将物净间样品室温传至QC实验室二楼接样区, 在QC接样区域与QC接样人员完成样品交接和记录填写, 同时QC接样人员会对样品进行检查 (样品是否渗漏、有无标签和是否贴有封口膜)。QC接样人员再依据送样单上勾选的样品保存条件-70℃, 将样品插入试管架并竖着放入QC -70℃冰箱保存。整个过程样品从生产的物净间转移至QC的-70℃冰箱, 持续时间约1h。  
样品DS2004004CEX在2020.05.31 12:57完成取样后, 暂时将样品放置车间室温保存1h。生产操作人员先将样品传递至纯化间物净间, 生产人员从退更间出C级区, 将物净间样品室温传至QC实验室二楼接样区, 在QC接样区域与QC接样人员完成样品交接和记录填写, 同时QC接样人员会对样品进行检查 (样品是否渗漏、有无标签和是否贴有封口膜)。QC接样人员再依据送样单上勾选的样品保存条件-70℃, 将样品插入试管架并竖着放入QC -70℃冰箱保存。整个过程样品从生产的物净间转移至QC的-70℃冰箱, 持续时间约1h。  
《利妥昔单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》(PFD00124-03) 规定, M1b利妥昔单抗注射液低pH病毒灭活收集液和阳离子层析上样液在8~26℃下保存时间最大值为72h。样品在-70℃条件下保存不会引起蛋白降解, 同时低pH病毒灭活收集液和阳离子层析上样液的缓冲液体系为枸橼酸-枸橼酸钠体系, 蛋白在该缓冲液体系下比较稳定, 不会发生蛋白变性。  
小结: IBI301PPQ2 (DS2004004) 批次的低pH病毒灭活收集液 (cycle2) 和阳离子层析上样液混合均一性蛋白浓度检测结果不合格, 与生产取样和送样, 样品低温 (-70℃) 保存无关。

三、QC样品检测部分



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 4094

Deviation No.:D-2020-0214

Record Status: Closed-Done

IBI301PPQ2 (DS2004004) 批次生产结束后, QC检测人员统一集中向样品接受人员申领该批次混合均一性样品, 申领完成后, 将样品装入自封袋并横着放入2-8℃冰箱中解冻处理。QC检测人员对解冻后的样品进行蛋白浓度检测过程中发现样品(低pH病毒灭活收集液(cycle2)混合均一性验证取样时间节点20min的样品和阳离子层析上样液混合均一性验证取样时间节点30min的样品)的储存容器离心管未拧紧, 封口膜和离心管外表面附着大量的样品, 检测人员未注意到样品渗漏对蛋白浓度检测的影响, 按照依据《蛋白含量测定(非放行类)-UV法(重量法)标准操作规程》(SOP5000064)完成样品蛋白含量的检测, 同一批次样品的检测为同一操作人员和同一检测仪器, 有效的减少人员操作和不同仪器的差异性对检测结果的影响。

样品在冷冻的过程部分溶质(蛋白)会从溶剂(缓冲液)中析出, 样品解冻过程中是溶剂水分子由固态变成液态, 溶质再溶解的过程, 样品在储存容器中的各个位置浓度不相同。样品在解冻过程中发生渗漏, 会影响本身样品的蛋白浓度检测。生产人员在取样后会将离心管盖拧紧并贴上封口膜, 同时QC接样时也会对样品进行检查, 因此很大可能是样品冻存后再解冻, 物理作用热胀冷缩容易使离心管盖与离心管卡口变松, 导致样品发生渗漏, 进而影响样品检测结果。

小结: 样品解冻过程离心管盖变松, 导致样品发生渗漏是造成该偏差的原因。

环境:

DS2004004 低pH病毒灭活收集液Cycle2生产操作过程中(2020.05.29 12:35~2020.05.29 16:05), 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℃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。

DS2004004 ADF收集液收集到CEX上样液调样结束过程中(2020.05.30 13:41~2020.05.31 12:57), T0404是室温保存, 整个保存过程中温度曲线正常, 均在22~25℃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2.docx

附件1.pdf

附件3.pdf

附件5.docx

附件4.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

原因分析:

经上述调查分析, 样品解冻过程离心管盖变松, 样品发生渗漏是导致该偏差发生的根本原因, 为从根本上杜绝类似情况的发生, 可以将样品的储存容器替换为密封性更好的样品袋。但是参考行业内的做法和考虑实际生产取样操作的简便性, 将继续沿用PP材质的离心管, 同时在文件中规定样品的传送和存放过程中保持竖立状态, 能够有效避免因人员操作(离心管盖未拧紧、离心管与管盖螺纹卡接不严密、封口膜张贴不到位)或是样品保存环境的变化(样品低温保存后解冻过程离心管盖变松)而出现的样品渗漏情况。

CAPA措施:

1、升级《M1b生产中间样品及溶液取样标准操作规程》(SOP100149-06)要求生产人员完成取样后需采用样品倒立是否漏液的方法, 检查管盖的严密性。同时样品需放入试管架中使样品竖立存放于车间室温18-26℃、2-8℃冰箱或-70℃冰箱, 且样品传送至QC过程也保持竖立状态, 防止样品发生渗漏。

2、升级《QC检验及报告管理规程》(SMP00136-07), 包括以下内容:

(1) 用离心管包装的样品需竖立存放于QC 2-8℃冰箱或-70℃冰箱, 且样品解冻或预处理过程也保持竖立状态, 防止样品发生渗漏, 影响检测结果。

(2) 分析员在检验之前样品处理阶段, 发现异常如样品漏液, 包装破损等可能会影响检测结果的情况, 应立即停止实验并且报告QC主管/经理, 必要时启动实验室OOS/OOT/OOL调查、可疑数据调查或偏差调查, 参见《OOD/OOT/OOL调查管理规程》

(SMP00138)、《QC可疑数据调查管理规程》(SMP00170)和《偏差管理规程》(SMP00090)。

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

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 4094

Deviation No.:D-2020-0214

Record Status: Closed-Done

<b>原因描述 Cause Description:</b> 因无生产流程规定样品在取样和转移过程的操作（检查）要求，导致样品解冻过程离心管盖变松，样品发生渗漏，是导致该偏差发生的根本原因		
<b>原因分类 Cause Category</b> Method/procedure	<b>原因子分类 Cause Sub-Category</b> Lack of procedure	<b>原因归属部门 Cause Department</b> M1b DS2
<b>原因描述 Cause Description:</b> 因无QC流程规定样品在接收和解冻过程的保存要求，导致样品解冻过程离心管盖变松，样品发生渗漏，是导致该偏差发生的根本原因		
<b>原因分类 Cause Category</b> Method/procedure	<b>原因子分类 Cause Sub-Category</b> Lack of procedure	<b>原因归属部门 Cause Department</b> QC1

<b>缺陷描述 Defect Description:</b> 2020.06.18 QC检测人员（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（DS20	
<b>缺陷类型分类 Defect Category</b> Laboratory Control	<b>缺陷类型子分类 Defect Sub-Category</b> Others

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个月同类型缺陷回顾（关键词搜索：中间产品混合均一性不符合要求、M1b DS），未发现同类型缺陷，故不是重复偏差。

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:

该偏差只涉及IBI301 PPQ2批次（DS2004004）低pH病毒灭活收集液（cycle2）和阳离子层析上样液混合均一性样品蛋白浓度检测，与生产工艺无关，对产品质量无影响。

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:

1、对工艺验证的影响

此偏差根本原因是样品冷冻和解冻过程离心管盖变松，样品发生渗漏，导致样品蛋白浓度检测值偏低，RSD值不符合混合均一性同步验证要求，蛋白检测结果不具有代表性，不能体现实际样品的蛋白含量。此偏差与中间产品搅拌转速和搅拌时间等参数设定无关，同时IBI301 PPQ批次关键工艺参数（见附件5-图1）、IPC检测数据（见附件5-表1）和生产过程微生物控制项目（见附件5-表2）均在预设的可接受范围内。因此该偏差不影响生产工艺，对M1b IBI301工艺验证影响较小。

2、对中间体混合均一性同步验证的影响

IBI301 PPQ2批次（DS2004004）低pH病毒灭活收集液（cycle2）和阳离子层析上样液混合均一性样品蛋白浓度检测数据不具有代表性，未能体现样品实际的蛋白浓度，因此IBI301 PPQ2批次结果不适用于M1b IBI301中间体混合均一性同步验证，综合M1b IBI301 连

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 4094

Deviation No.:D-2020-0214

Record Status: Closed-Done

续5批生产的中间体混合均一性同步验证检测结果，以确认中间产品混和充分和均匀的搅拌转速和搅拌时间。  
综上所述，偏差发生的根本原因是样品冷冻和解冻过程使离心管盖变松，样品发生渗漏，导致样品蛋白浓度检测值偏低，RSD值不符合预设可接受标准。IBI301 PPQ2批次（DS2004004）低pH病毒灭活收集液（cycle2）和阳离子层析上样液混合均一性蛋白浓度检测数据不适用于M1b IBI301中间体混合均一性同步验证。该偏差与生产工艺无关，对M1b IBI301工艺验证影响较小。

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:

M1b DS2  
MST  
QC1

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:

综上，经过调查和最终风险评估，该偏差对PPQ2 DS2004004的产品质量无影响，同时，对IBI301产品的工艺验证、中间体混合均一性验证未造成影响，所以该偏差对已经放行的该批次原液DS2004004无影响，也不应该批次原液对应的制剂批次DP2006008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	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS20-301	DS2004004	3000L	Release

产品名称 Product Name: Other

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
Other	DP2006008	35000支	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

偏差报告  
Deviation Report

PR#: 4094

Deviation No.:D-2020-0214

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#: 4692

责任人 Assigned To: 王, 金祥(PID-000083)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2020.08.21

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:

升级《M1b生产中间样品及溶液取样标准操作规程》(SOP100149-06)要求生产人员完成取样后需采用样品倒立是否漏液的方法,检查管盖的严密性。同时样品需放入试管架中使样品竖立存放于车间室温18-26℃、2-8℃冰箱或-70℃冰箱,且样品传送至QC过程也保持竖立状态,防止样品发生渗漏。

PR#: 4693

责任人 Assigned To: 周, 雨婷(PID-000035)

部门 Department: QC2

截止日期 Date Due: 2020.08.21

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:

升级《QC检验及报告管理规程》(SMP00136-07),包括以下内容:(1)用离心管包装的样品需竖立存放于QC 2-8℃冰箱或-70℃冰箱,且样品解冻或预处理过程也保持竖立状态,防止样品发生渗漏,影响检测结果。(2)分析员在检验之前样品处理阶段,发现异常如样品漏液,包装破损等可能会影响检测结果的情况,应立即停止实验并且报告QC主管/经理,必要时启动实验室OOS/OOT/OOL调查、可疑数据调查或偏差调查,参见《OOD/OOT/OOL调查管理规程》(SMP00138)、《QC可疑数据调查管理规程》(SMP00170)和《偏差管理规程》(SMP00090)。

## 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#: 4094

Deviation No.:D-2020-0214

Record Status: Closed-Done

PR#: 4704

责任人 Assigned To: 王, 金祥(PID-000083)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.09.30

行动项详细描述 Action Description:

升级《M1b生产中间样品及溶液取样标准操作规程》(SOP100149-06)要求生产人员完成取样后需采用样品倒立是否漏液的方法,检查管盖的严密性。同时样品需放入试管架中使样品竖立存放于车间室温18-26℃、2-8℃冰箱或-70℃冰箱,且样品传送至QC过程也保持竖立状态,防止样品发生渗漏。

PR#: 4705

责任人 Assigned To: 周, 雨婷(PID-000035)

部门 Department: QC1

截止日期 Date Due: 2020.09.30

行动项详细描述 Action Description:

升级《QC检验及报告管理规程》(SMP00136-07),包括以下内容:

(1)用离心管包装的样品需竖立存放于QC 2-8℃冰箱或-70℃冰箱,且样品解冻或预处理过程也保持竖立状态,防止样品发生渗漏,影响检测结果。

(2)分析员在检验之前样品处理阶段,发现异常如样品漏液,包装破损等可能会影响检测结果的情况,应立即停止实验并且报告QC主管/经理,必要时启动实验室OOS/OOT/OOL调查、可疑数据调查或偏差调查,参见《OOD/OOT/OOL调查管理规程》(SMP00138)、《QC可疑数据调查管理规程》(SMP00170)和《偏差管理规程》(SMP00090)。

## 附件 File Attachments

## 关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
4671	Deviation	M1b DS2 IBI301中间体混合均匀性取样时间与方案不符 Mixing uniformity sample time of IBI301 intermediate product inconsistent with VALP00124	Closed-Done

## 相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
4692	Deviation Action Items	升级《M1b生产中间样品及溶液取样标准操作规程》(SOP100149-06) Update the Standard Operating Procedure (SOP10049-06)	Closed-Cancelled
4693	Deviation Action Items	升级《QC检验及报告管理规程》(SMP00136-07) Update QC Inspection and Report Management Procedures (SMP00136-07)	Closed-Cancelled
4703	CAPA	偏差D-2020-0214发起的CAPA CAPA from Deviation D-2020-0214	Pending Effectiveness Check



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 4094  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0214

## Initial Approval

### QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	邓, 陈琪	Area QA Initial Reviewed On:	2020.07.20 19:32
Classify Completed By:	刘, 育芳	Classify Completed On:	2020.07.21 19:44

### Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.07.23 09:38
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:	2020.07.21 20:27

### Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Approved On:	2020.07.23 13:49
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:	刘, 育芳	QA Final Reviewed On:	2020.08.21 14:20
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

### Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	邓, 陈琪	QA Representative Reviewed On:	2020.08.21 15:29
Investigator 1 Reviewed By:	蒋, 红军	Investigator 1 Reviewed On:	2020.08.21 15:43
Investigator 2 Reviewed By:	陆, 波	Investigator 2 Reviewed On:	2020.08.21 15:37
Investigator 3 Reviewed By:	袁, 冶	Investigator 3 Reviewed On:	2020.08.21 15:41
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:	2020.08.21 19:20
Department Leader 2 Final Approved By:	张, 红林	Department Leader 2 Final Approved On:	2020.08.21 16:07
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:	2020.08.21 20:36
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 4094

Deviation No.:D-2020-0214

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:	2020.08.24 09:56
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.08.24 11:27