

PR#: 14066

Deviation No.:D-2021-0227

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 万, 雅雯(PID-000300)

发起日期 Date Opened: 2021.05.08

简短描述 Short Description:

M1b CIP站(MFG-M1b2-115)淋洗水电导率超标 The conductivity of rinse water exceeds the standard in M1b CIP station ((MFG-M1b2-115))

到期日期 Date Due: 2021.06.10

关闭日期 Date Closed: 2021.05.16

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 王凯 20001956

发现日期 Discovery On: 2021.05.07

汇报人 Report By: 万雅雯 20002681

汇报日期 Report On: 2021.05.07

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: MST

偏差描述 Deviation Description:

2021.05.07 20:00 MST员工 (20001956) 在回顾M1b DS1线年度清洁确认数据时发现M1b 1线CIP站MFG-M1b2-115淋洗水样品出现45次电导率超1.3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 的情况, 批次信息、电导率值、设备及管路和时间见附件1。根据《M1b 生产1线上游管道清洁验证方案》(VALP00018) 和《M1b 生产1线离心机及相关CIP管道清洁验证方案》(VALP00028) , 在线电导率限度 $\leq 1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$, 若超过该限度, 应发起偏差流程进行调查。故发起偏差调查。

描述的附件 Description attachment:

附件1: M1b DS1设备及管路电导率超标汇总 .pdf

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:

根据《清洁验证主计划》(VMP00013) , 电导率测量是一种检测水样中游离离子物质非常灵敏的方法, 而CIP100主要成分为KOH和EDTA (详见附件2) , 故本偏差涉及的淋洗水电导率超标推测为游离钾离子残留导致, 金属残留离子会影响产品渗透压, 通过回顾历史批次放行数据, 所有已放行原液批次渗透压摩尔浓度均一致; 因此上游CIP过程钾离子残留对本偏差涉及生产批次产品的影响较小。

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

M1b 1线CIP站MFG-M1b2-115淋洗水样品电导率检测超标后, 在本次调查第二部分建立偏差行动项: 对本偏差涉及的转料管路 (150L (MFG-M1b2-053) 至750L (MFG-M1b2-054) 管路; 2500L培养基配制罐 (MFG-M1b1-027) 到3000L生物反应器 (MFG-M1b2-056) 管路; 150L (MFG-M1b2-053) 至750L (MFG-M1b2-054) 管路; 离心机 (MFG-M1b2-061)及管路) 每批次进行实时监控, 若再次出现电导率超标的情况, 对涉及管路重新执行CIP程序, 直至检测结果合格, 因此可以继续生产。

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

本偏差涉及的淋洗水电导率超标, 可能影响M1b DS1清洁验证状态, 需在第二部分进行进一步调查分析。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14066

Deviation No.:D-2021-0227

Record Status: Closed-Done

附件2 : D-2021-0227 CIP100 spec.pdf

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

对产品SISPQ的影响:

根据《清洁验证主计划》(VMP00013),电导率测量是一种检测水样中游离离子物质非常灵敏的方法,而CIP100主要成分为KOH和EDTA,故本偏差涉及的淋洗水电导率超标推测为游离钾离子残留导致,金属残留离子会影响产品渗透压,通过回顾历史批次放行数据,所有已放行原液批次渗透压摩尔浓度均一致;因此上游CIP过程钾离子残留对本偏差涉及生产批次产品的影响较小。

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M1b CIP站(MFG-M1b2-115)、淋洗水、电导率超标)

未发现同类型缺陷。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

05/14/2021 02:46 PM (GMT+8:00) added by 育芳 刘 (PID-000093):

可能影响M1b DS1清洁验证状态,需在第二部分进行进一步调查分析,故将其升级为Major进行调查。

05/10/2021 07:15 PM (GMT+8:00) added by 育芳 刘 (PID-000093):

该偏差还需进一步分析根本原因,根据根本原因考虑建立CAPA措施。

综上,该偏差定义为次要偏差。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 张 允虎

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:

此次偏差从人员、设备、物料、方法、环境几个方面进行调查。

一、 人员

M1b 一线所有管罐系统CIP清洗配方和参数均已建立在batch中,生产操作人员使用操作员账户登入,无建立配方和参数修改等权限。故本偏差不涉及人员。

二、 设备

1、设备维护

本偏差涉及设备为CIP站在线电导仪(MFG-M1b-027、MFG-M1b-028),在线电导仪计量校准日期为2020.12.08,计量有效期至2021.12.07,在有效期内。

2、设备使用:

M1b车间上游CIP程序分别为纯化水冲洗、CIP100循环(碱洗)、注射用水淋洗、空气吹扫四个步骤,其中注射用水淋洗步骤目的是将上一步中产品残留、CIP100清洁剂冲洗完全。通过CIP站在线电导仪监控注射用水淋洗结束时电导率,可以实时反应高电导的污染物、清洁剂等残留情况。

关于CIP淋洗水限度的制定,目前信达的实践经验是普遍采用了《中国药典》2020年版 4部(通则0681)中规定的注射用水标准(上游、下游、生产支持等部门),详见附件3。

经调查,下游清洁验证文件详见《M1b生产2线下游管道清洁验证方案》(VALP00052)、生产支持器具清洗清洁文件详见《M1b车间器具清洗新增装载清洁验证方案》(VALP00079),CIP淋洗水在电导率限度为 $<1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$ (25°C);在 $75^{\circ}\text{C}\sim 85^{\circ}\text{C}$ 电导率限度为 $\leq 2.7 \mu\text{S}/\text{cm}$ 。上游管罐系统清洁验证活动同下游管罐和生产支持器具清洗采用标准一致,但上游清洁验证文件《M1b生产1线不锈钢生物反应器清洁验证方案》(VALP00017)、《M1b生产1线补料罐清洁验证方案》(VALP00021)、《M1b培养基配制罐清洁验证方案》(VALP00021)、《M1b生产1线上游管道清洁验证方案》(VALP00018)、《M1b生产1线离心机及相关CIP管道清洁验证方案》(VALP00028)、《M1b生产1线离心缓冲罐及收获罐清洁验证方案》(VALP00029)中淋洗水电导率限度设定均为 $\leq 1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$,未标明此电导率限度的温度条件应为 25°C 。实际工艺验证实践活动中,上游与下游、生产支持均采用统一的注射用水标准。针对此次偏差调查中发现的文件描述不清晰的问题将制定CAPA行动项。

根据M1b一线清洁验证文件中CIP参数配方(详见附件4),实际CIP回路中,CIP注射用水温度设定值为 80°C ,CIP供水点设有温度探

PR#: 14066

Deviation No.:D-2021-0227

Record Status: Closed-Done

头，温度大于80℃启动WFI淋洗程序；CIP回水点没有设温度探头，但在CIP清洗的目标管罐排放点有温度探头，随机选取了连续7批次3000L反应器WFI淋洗过程罐底罐底温度探头测量的温度曲线（详见附件5），温度维持在76~82℃，且较低温度实际出现在搅拌桨CIP碱洗结束后注射用水淋洗开始阶段（持续约1min），注射水淋洗过程实际温降很低，温度低于75℃可能性很小。根据附件3，注射用水电导率在75~85℃限度为 $\leq 2.7 \mu\text{S}/\text{cm}$ 。基于此，将本偏差中淋洗水电导率 $\leq 2.7 \mu\text{S}/\text{cm}$ 的超限点数据排除，同时对淋洗水电导率 $> 2.7 \mu\text{S}/\text{cm}$ 的数据进行调查。

信迪利单抗商业化清洁确认回顾生产批次与淋洗水电导率数据详见附件6，其中标红数据为淋洗水电导率 $> 2.7 \mu\text{S}/\text{cm}$ 的超限数据。

由附件6可知，信迪利单抗商业化清洁确认回顾批次累计超过600组CIP淋洗水电导率数据中，有3批淋洗水电导率超过注射用水标准，集中在MF13滤站转料管路，涉及两次使用后CIP（DS2009005、DS2012005）及1次使用前CIP（DS2101013）。

对信迪利一线商业化批次CIP过程输入参数进行了调查，其中泵速，PW冲洗时间，清洗剂清洗时间、WFI淋洗时间、清洗剂类型、溶液温度均已建立在batch中，生产人员无更改参数权限；且从工艺验证到商业化批次，清洗配方和参数未发生变更。对于输出参数，所有批次CIP供电导率曲线和清洗介质流量均一致，而CIP回电导率超标批次和正常批次（详见附件7）间存在明显差异。

（1）正常批次分析（以DS2012002 MF13滤站转料管路使用前CIP为例）

正常批次CIP回电导率趋势较一致，故选取一批代表批次进行分析（详见附件7）：正常批次CIP回电导率在CIP100循环（碱洗）过程后半段即出现断崖式下降到低水平，到注射用水淋洗步骤，CIP回电导率已降低至极低水平。

（2）超标批次分析

三批超标批次（DS2009005使用后，DS2012005使用后，DS2101013使用前）CIP回电导率曲线趋势较一致：在CIP100循环（碱洗）过程后半段持续缓慢走低，直至空气吹扫结束CIP回电导率依然有示数读出。

经分析认为三批超标批次电导率曲线数据存在异常，CIP回在线电导率异常趋势表现一致。因为经过第4阶段空气吹扫结束后，M1b车间CIP站管道的坡度设计能够使空气吹扫后的管道处于排空状态，此时CIP回在线电导仪实际与空气接触，正常情况下CIP回电导率最迟应在该阶段空气吹扫结束后应出现断崖式下降至极低水平（接近0），故推测该偏差中电导率超标批次检测数据可能为假阳性数据，可能是导致该偏差发生的直接原因。

CIP循环碱洗时使用清洗剂为CIP100，其主要成分为KOH和EDTA（详见附件2），CIP 100这类碱性溶液可能在碱桶内存储过程（罐壁、罐底）会形成少量絮状物，虽然目测不到碱罐内实际情况，但碱桶上端管道卡箍连接处发现残留的析出物/结晶（详见附件8），故推测可能是由于CIP100在碱桶内存储过程形成的絮状物或析出物在CIP循环碱洗过程在碱桶被抽取出来进入CIP回路，部分絮状物或析出物粘附在线电导仪表面可能对检测形成干扰，导致数据检测异常，可能是该偏差发生的根本原因。

小结：CIP100在碱桶内存储过程形成的絮状物或析出物在CIP循环碱洗过程在碱桶被抽取出来进入CIP回路，部分絮状物或析出物粘附在线电导仪表面可能对检测形成干扰，导致数据检测异常，可能是该偏差发生的根本原因。

三、方法

1. CIP清洗配方和参数

DS生产批次所有管罐系统CIP清洗配方和参数（详见附件3）与清洁验证执行阶段保持一致，操作人员不具备参数修改权限，故CIP清洗程序配方和参数不是导致偏差发生的原因。

2. M1b车间一线清洁验证策略

根据《M1b上游及公用设备清洁验证设备及污染物质量风险评估报告》（QTD-RA-069），培养基转料代表管路根据污染物评分结果及等效足总计，选出1000L培养基配制罐（MFG-M1b1-026）到1000L补料罐（MFG-M1b2-060）管道代表最差条件。基于风评结果，《信达生物M1b生产1线上游管道清洁验证报告》（VALR00034）显示上游管道3批次（DS1907007、DS1907008、DS1907009）清洁验证淋洗水电导率结果全部达到接受标准（ $\leq 2.7 \mu\text{S}/\text{cm}$ ）。回顾27批次商业化CIP执行数据，超过600次CIP清洗数据中仅3次结果超标，且通过以上设备调查推测原因可能为检测异常数据；

小结：方法（CIP清洗配方和参数、M1b一线清洁验证策略）不是导致该偏差发生的根本原因。

四、物料

上游管罐系统CIP过程是以CIP100作为清洗剂进行清洗，涉及批次使用的CIP100物料编码为W03040203，该物料已完成放行，COA满足要求，有效期为2023.06.01。故清洗剂（CIP100）不是导致该偏差发生的原因。

经回顾DS2009005、DS2012005、DS2101013批次CIP过程中使用的WFI均符合生产要求，具体水系统检测的WFI电导值见注射用水检测报告（详见附件9、附件10、附件11）。故WFI不是导致该偏差发生的原因。

小结：物料不是导致该偏差发生的根本原因。

五、拓展调查

回顾统计M1b车间1线及2线其它CIP滤站CIP淋洗水电导率数据，发现M1b车间2线CIP滤站（MFG-M1b2-115）管罐CIP出现3次淋洗水电导率超标（ $> 2.7 \mu\text{S}/\text{cm}$ ）数据（相关批次为DS2009015、DS2012017、DS2103001），详见附件12，已发起偏差D-2021-0234。

调查附件 Investigation Attachments:

附件8：D-2021-0227 碱桶上方管道卡箍处析出物.jpg

附件12：D-2021-0227 M1b车间2线CIP滤站（MFG-M1b2-115）管罐电导率超标汇总.docx

附件10：D-2021-0227 2021.01.12M1b注射用水检测报告.pdf

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14066

Deviation No.:D-2021-0227

Record Status: Closed-Done

附件9：D-2021-0227 2020.10.13M1b注射用水检测报告.pdf

附件11：D-2021-0227 2021.03.13M1b注射用水检测报告.pdf.pdf

附件3：D-2021-0227 《中国药典》2020年版 4部（通则0681）中注射用水标准.docx

附件6：D-2021-0227回顾信迪利单抗原液批次信息及淋洗水电导数据统计 .docx

附件4：D-2021-0227 管罐系统CIP清洗配方和参数.docx

附件7：D-2021-0227 电导率过程曲线 .docx

附件5：D-2021-0227 3000L反应器WFI淋洗过程罐底温度曲线.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

1. 直接原因：对淋洗水电导率合格批次和超标批次CIP过程曲线进行对比分析，发现超标批次在线电导仪检测结果异常，推测CIP淋洗水电导率检测数据可能为假阳性数据，可能是该偏差发生的直接原因。

2. 根本原因：CIP100在碱罐内存储过程形成的絮状物或析出物在CIP循环碱洗过程在碱罐被抽取出来进入CIP回路，部分絮状物或析出物粘附在线电导仪表面可能对检测形成干扰，导致数据检测异常，可能是该偏差发生的根本原因。

针对以上缺陷制定的CAPA措施：

1. 升级《ZETA 不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》（SOP200525），增加“若CIP站在线电导率超出注射用水标准，需对管罐重新执行CIP程序，并发起偏差调查。”

2. 升级《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100316），增加管罐系统WFI淋洗结束时电导率是否合格判断。

3. 针对上游清洁验证文件没有清晰定义电导率限度温度范围，升级《M1b 生产1线不锈钢生物反应器清洁验证方案》（VALP00017）、《M1b 生产1线补料罐清洁验证方案》（VALP00021）、《M1b 培养基配制罐清洁验证方案》（VALP00021）、《M1b 生产1线上游管道清洁验证方案》（VALP00018）、《M1b 生产1线离心机及相关CIP管道清洁验证方案》（VALP00028）、《M1b 生产1线离心缓冲罐及收获罐清洁验证方案》（VALP00029），增加淋洗水电导率限度温度范围。

4. 升级《M1b车间在线清洗工作站标准操作规程》（SOP100134），增加操作人员定期巡视在线清洗工作站，目视检查碱桶内情况，如发现碱桶内有絮状物、析出物或结晶，及时通知相关人员进行处理。

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

原因描述 Cause Description:

CIP100在碱罐内存储过程形成的絮状物或析出物在CIP循环碱洗过程在碱罐被抽取出来进入CIP回路，部分絮状物或析出物粘附在线电导仪表面可能对检测形成干扰，导致数据检测异常，可能是该偏差发生的根本原因。

原因分类 Cause Category

Others

原因子分类 Cause Sub-Category

Others

原因归属部门 Cause Department

Others

缺陷描述 Defect Description:

2021.05.07 20:00 MST员工（20001956）在回顾M1b DS1线年度清洁确认数据时发现M1b 1线CIP站MFG-M1b2-115淋洗水样品出现45次电导率超1.3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 的情况，批次信息、电导率值、设备及管路和时间见附件1。根据《M1b 生产1线上游管道清洁验证方案》（VALP00018）和《M1b 生产1线离心机及相关CIP管道清洁验证方案》（VALP00028），在线电导率限度 $\leq 1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$ ，若超过该限度，应发起偏差流程进行调查。故发起偏差调查。

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:

检索Trackwise系统，在过去12个月内，没有发现相同偏差或相同根本原因的偏差。

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

N/A

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14066

Deviation No.:D-2021-0227

Record Status: Closed-Done

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:

本次偏差涉及两次使用后MF13滤站转料管路CIP (DS2009005、DS2012005) 及1次使用前MF13滤站转料管路CIP (DS2101013) 。
(1) 对于使用后MF13滤站转料管路CIP (DS2009005、DS2012005) , 该管路在下次使用前CIP后淋洗水电导率检测合格, 故对涉及产品影响较小;

(2) 对于使用前MF13滤站转料管路CIP (DS2101013) 淋洗电导率超标, 涉及可能存在CIP 100残留的风险, 而清洁剂CIP 100主要成分为KOH和EDTA (详见附件3) , 故该批次可能残留游离氢氧根离子和游离钾离子, 游离氢氧根离子和游离钾离子可能会潜在影响上游细胞培养过程工艺性能 (细胞生长代谢) 、以及中间产品的渗透压和PH, 通过回顾DS2101013生产批次上游细胞培养过程活细胞密度、细胞活率、代谢、PH、渗透压等数据 (详见附件13) , DS2101013生产批次与其它生产批次细胞生长、代谢、PH、渗透压趋势较一致, 故该偏差对DS2101013生产批次产品影响较小;

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

由于该偏差经分析调查后确定不影响M1b 生产一线清洁验证状态, 故该偏差对后续生产批次无影响。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

无影响。

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

信达M1b 生产一线清洁验证策略执行是建立在科学的风险管理工具及文件化的证据上证明了特定清洁流程能够保证设备管道或表面能达到预先设定的清洁程度接受标准。通过回顾27批次商业化CIP执行数据, 超过600次CIP清洗数据中涉及3次结果超标, 且通过以上设备调查推测原因可能为检测异常数据 (假阳性数据) , 实际在线电导率超标的可能性小, 故本次偏差未影响M1b 生产一线清洁验证状态。现有清洁流程能够保证设备管道或表面能始终如一的达到预先设定的清洁程度接受标准, 产品残留清洁剂残留能够得到有效清洁。

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

无影响

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

无影响

对稳定性的影响 Impact on Stability:

无影响

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:

无影响

受影响的部门 Impact Departments:

MFG General

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

附件13 : D-2021-0227 信迪利单抗商业化批次流加培养数据.docx

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

本次偏差涉及两次使用后MF13滤站转料管路CIP (DS2009005、DS2012005) 及1次使用前MF13滤站转料管路CIP (DS2101013) 。
(1) 对于使用后MF13滤站转料管路CIP (DS2009005、DS2012005) , 该管路在下次使用前CIP后淋洗水电导率检测合格, 故对涉及产品影响较小;

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14066

Deviation No.:D-2021-0227

Record Status: Closed-Done

(2) 对于使用前MF13滤站转料管路CIP (DS2101013) 淋洗电导率超标, 涉及可能存在CIP 100残留的风险, 而清洁剂CIP 100主要成分为KOH和EDTA (详见附件3), 故该批次可能残留游离氢氧根离子和游离钾离子, 游离氢氧根离子和游离钾离子可能会潜在影响上游细胞培养过程工艺性能 (细胞生长代谢)、以及中间产品的渗透压和PH, 通过回顾DS2101013生产批次上游细胞培养过程活细胞密度、细胞活率、代谢、PH、渗透压等数据 (详见附件13), DS2101013生产批次与其它生产批次细胞生长、代谢、PH、渗透压趋势较一致, 故该偏差对DS2101013生产批次产品影响较小, 风险可控。

因此, 本偏差不影响信迪利单抗注射液DS2009005, DS2012005, DS2101014批次的放行。

产品名称 Product Name: 信迪利单抗注射液M1b 3000L原液(商业化)

产品代码 Product Code DS30-308	产品批号 Batch No.: DS2012005	数量 Quantity 3000L	处理决定 Disposition Release
-------------------------------	------------------------------	----------------------	-----------------------------

产品名称 Product Name: 信迪利单抗注射液M1b 3000L原液(商业化)

产品代码 Product Code DS30-308	产品批号 Batch No.: DS2009005	数量 Quantity 3000L	处理决定 Disposition Release
-------------------------------	------------------------------	----------------------	-----------------------------

产品名称 Product Name: 信迪利单抗注射液M1b 3000L原液(商业化)

产品代码 Product Code DS30-308	产品批号 Batch No.: DS2101014	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: CIP清洗站(CIP-05-02)	设备代码 Equipment Code MFG-M1b2-115
--	----------------------------------

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:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14066

Deviation No.:D-2021-0227

Record Status: Closed-Done

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#: 14315

责任人 Assigned To: 江, 煜章(PID-000289)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.07.31

行动项详细描述 Action Description:

升级《ZETA 不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》(SOP200525), 增加“若CIP站在线电导率超出注射用水标准, 需对管罐重新执行CIP程序, 并发起偏差调查”。

PR#: 14316

责任人 Assigned To: 江, 煜章(PID-000289)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.06.30

行动项详细描述 Action Description:

升级《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100316), 增加管罐系统WFI淋洗结束时电导率是否合格判断。

PR#: 14321

责任人 Assigned To: 王, 凯(PID-000260)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2021.08.31

行动项详细描述 Action Description:

升级《M1b 生产1线不锈钢生物反应器清洁验证方案》(VALP00017)、《M1b 生产1线补料罐清洁验证方案》(VALP00021)、《M1b 培养基配制罐清洁验证方案》(VALP00016)、《M1b 生产1线上游管道清洁验证方案》(VALP00018)、《M1b 生产1线离心机及相关CIP管道清洁验证方案》(VALP00028)、《M1b 生产1线离心缓冲罐及收获罐清洁验证方案》(VALP00029), 增加淋洗水电导率限度温度范围。

PR#: 14350

责任人 Assigned To: 江, 煜章(PID-000289)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.07.31

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14066

Deviation No.:D-2021-0227

Record Status: Closed-Done

行动项详细描述 Action Description:

升级《M1b车间在线清洗工作站标准操作规程》(SOP100134), 增加操作人员定期巡视在线清洗工作站, 目视检查碱桶内情况, 如发现碱桶内有絮状物、析出物或结晶, 及时通知相关人员进行处理。

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
12377	Temporary Change Control	MFG M1b—线年度清洁确认周期截止时间推迟至2021/06/30 MFG postpone the deadline of first period review for validated cleaning process	Closed-Done
14247	Deviation	M1b DS2 CIP站(MFG-M1b3-114)淋洗水电导率超标 The conductivity of CIP station (MFG-M1b2-114) rinse water exceeds the standard	Deviation Investigation in Pi

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
14314	CAPA	由D-2021-0227发起的CAPA CAPA from D-2021-0227	Pending Actions Completion

偏差报告

Deviation Report

PR#: 14066

Deviation No.:D-2021-0227

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	赵, 琰	Area QA Initial Reviewed On:	2021.05.10 13:04
Classify Completed By:	刘, 育芳	Classify Completed On:	2021.05.10 19:21

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.05.10 21:11
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:	2021.05.10 19:46

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.05.10 21:15
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:	2021.05.15 15:07
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	邓, 陈琪	QA Representative Reviewed On:	2021.05.15 16:15
Investigator 1 Reviewed By:	于, 芳	Investigator 1 Reviewed On:	2021.05.15 15:35
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:	2021.05.15 17:31
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:	2021.05.15 21:28
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告 Deviation Report

PR#: 14066

Deviation No.:D-2021-0227

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:	2021.05.16 13:41
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2021.05.16 15:59