

PR#: 9113

Deviation No.:D-2021-0035

Record Status: Closed-Done

## 基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 张, 明帅(PID-000248)

发起日期 Date Opened: 2021.01.28

简短描述 Short Description:

M1b DS2层析柱下筛网有黑色异物 M1b DS2 Black unknown substance on the bottom column plate

到期日期 Date Due: 2021.04.14

关闭日期 Date Closed: 2021.03.24

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 张亦飞20000791

发现日期 Discovery On: 2021.01.27

汇报人 Report By: 张明帅20001184

汇报日期 Report On: 2021.01.27

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: M1b DS2

偏差描述 Deviation Description:

2021.01.27 17:20左右M1b二线操作人员(工号:20000791)在25C15纯化间拆出层析柱(MFG-M1b3-009)内的IBI305 HIC填料Phenyl 600M(Tosoh),于2021.01.27 19:00左右将层析柱MFG-M1b3-009 Disassemble后,发现此层析柱MFG-M1b3-009下筛网上有两处黑色异物,然后用WFI冲洗后发现该黑色异物难以被彻底清洁(见附件1)。因层析柱下筛网表面有黑色异物,存在污染与交叉污染风险,与《药品生产质量管理规范》(2010修订)要求的“应最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险”不符,故发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

附件1异物照片.docx

是否及时上报? Reporting in Time?: Yes

未按时上报的理由 Reason for not in Time:

NA

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

01/28/2021 07:14 PM (GMT+8:00) added by 明帅 张 (PID-000248):

1.申领新的层析柱下筛网,领料单见附件2。MFG/2021.01.27

2.更换层析柱MFG-M1b3-009下筛网,更换的新的层析柱下筛网与原下筛网为同一规格的,即Bed Support 800 bottom。MST/2021.01.28

\*\*\*\*\*

01/28/2021 04:51 PM (GMT+8:00) added by 明帅 张 (PID-000248):

更换层析柱MFG-M1b3-009下筛网/MST/2021.01.28

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件2筛网领料单.pdf

厂房设施名称 Facility Name:

M1b

产品所属阶段 Product Phase:

Commercial+Clinical

## 初步影响/风险评估 Initial Impact/Risk Assessment

产品影响评估 Product Impact Assessment:

IBI305HIC层析填料Phenyl 600M(Tosoh)于2020.11.04装入层析柱MFG-M1b3-009内,于2021.01.27从层析柱MFG-M1b3-009内拆出。该异物是在拆出IBI305HIC填料Phenyl 600M(Tosoh)后在层析柱MFG-M1b3-009下筛网表面发现,因此该异物对此时间段内已经生产过的IBI305 DS2009015/DS2010007/DS2010012/DS2011008/DS2011009/DS2011010批次产品可能有影响,该影响将在后续调查阶段分析评估。

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

发现黑色异物后更换了同型号的新的层析柱下筛网,更换新的层析柱下筛网后对此层析柱MFG-M1b3-009做了保压测试且测试结果合

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 9113

Deviation No.:D-2021-0035

Record Status: Closed-Done

格（见附件3维护工单），设备的验证状态是否受到影响将在后续调查中评估，因此对后续生产可能会有影响。  
因该黑色异物是在层析柱MFG-M1b3-009拆出填料后在此层析柱内部发现，与已经拆出的填料Phenyl 600M(Tosoh)有直接接触，因此可能对已经拆出的填料有影响，因此对后续生产可能会有影响。

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

因该黑色异物是在层析柱MFG-M1b3-009拆出填料后在此层析柱内部发现，与已经拆出的填料Phenyl 600M(Tosoh)有直接接触，因此可能对已经拆出的填料有影响，该影响将在后续调查阶段分析评估。  
发现黑色异物后更换了同型号的新的层析柱下筛网，更换新的层析柱下筛网后对此层析柱MFG-M1b3-009做了保压测试且测试结果合格（见附件3维护工单），设备的验证状态是否受到影响将在后续调查中评估。

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

附件3维护工单.pdf

## 偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

对产品SISPQ的影响：

IBI305HIC层析填料Phenyl 600M(Tosoh)于2020.11.04装入层析柱MFG-M1b3-009内，于2021.01.27从层析柱MFG-M1b3-009内拆出。该异物是在拆出IBI305HIC填料Phenyl 600M(Tosoh)后在层析柱MFG-M1b3-009下筛网表面发现，因此该异物对此时间段内已经生产过的IBI305 DS2009015/DS2010007/DS2010012/DS2011008/DS2011009/DS2011010批次产品可能有影响，该影响将在后续调查阶段分析评估。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

回顾过去12个月内存在如下类似缺陷（关键词：M1b、层析柱、筛网、异物）：

1、D-2020-0333 Major 2020.11.02 09:30 AM 纯化操作人员（工号：20001075）在25C15纯化间对层析柱(MFG-M1b3-008)清洁过程中发现层析柱底部下筛网表面有异物残留，存在污染与交叉污染风险，与GMP要求的“应最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险”不符，故发起偏差。经讨论后决定发起偏差，故偏差发现时间和偏差发起时间超过一个工作日。  
■根本原因：缺少“填料拆除后使用WFI手动冲洗柱筒内壁及上下筛网表面的残留填料”的具体操作规定和冲洗合格标准是本偏差发生的根本原因。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

01/29/2021 02:30 PM (GMT+8:00) added by 伊婷 陈 (PID-000128):

根据初步影响评估，本偏差需进一步调查以确定是否影响产品，同时回顾过去12个月内存在类似缺陷，故暂将本偏差定义为主要偏差以开展调查。

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 陈, 永涛

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:

原因调查：

偏差调查中对有黑色异物筛板进行切割之后发现黑色异物是在下筛板表面，黑色异物并没有进入筛板内部（附件4）。本偏差中的黑色异物可能的来源为：1.由人员引入的异物；2.微生物在层析柱内生长聚集形成的黑色物质；3.拆柱或装柱过程使用未清洁的容器和耗材；4.填料或筛板在10 mM氢氧化钠保存液中发生反应，生成的黑色物质。5.拆柱或装柱使用的设备有异物或设备部件进入层析柱；  
本次偏差从人员操作、物料、设备、环境和方法这五个方面展开调查。

一、人员操作：

纯化操作人员（20000791, 20000807）已完成《M1b区域人员更衣流程》（SMP00290）培训，在2020.11.04装柱过程中层析柱（MFG-M1b3-009）一直处于密闭状态，未打开过柱筒，人员不会将异物引入层析柱内部。同时，拆装柱操作人员完成《M1b车间层析柱安装与拆卸标准操作规程》（SOP200572/08）和《M1b AxiChrom自动装填层析柱使用及清洁标准操作规程》（SOP200568/04）的培训（见附件5），并且获得“M1b车间层析柱安装与拆卸现场操作技能”的上岗证（见附件6），具有纯化岗位层析柱安装和拆卸操作资质。

此黑色异物在层析柱内部被发现，追溯至层析柱（MFG-M1b3-009）最近一次装柱操作在2020.11.04进行。当时发生偏差D-2020-0333 CEX层析柱（MFG-M1b3-008）下筛网发现白色异物残留，故装柱前生产人员对层析柱（MFG-M1b3-009）进行了目视检查并上报区

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 9113

Deviation No.:D-2021-0035

Record Status: Closed-Done

域QA (20002213) 确认层析柱在装柱前下筛网是干净的, 未发现黑色异物 (附件7)。目前已在偏差D-2020-0333的CAPA行动项 (PR#7214) 中已优化, 增加“目视检查, 确认‘层析柱筛网是否无残留无异物无表面异常’的操作指令及记录”。综上可确定黑色异物出现的时间是从2020.11.04装柱至2021.01.27拆柱这段时间, 确定本偏差影响的批次范围为IBI305 DS2009015, DS2010007, DS2010012, DS2011008, DS2011009, DS2011010。

小结: 人员经过培训且具备操作资质, 人员操作过程异物引入层析柱内的可能性较低。

## 二、物料:

### 1、填料:

经过和供应商沟通确认, 填料厂商Tosoh也未收到过其他客户反馈填料变黑的情况。供应商回复本偏差中黑色异物可能来源为: (1) 客户用0.5M NaOH处理后, 10mM NaOH保存, 因此推测黑色物质应该不是霉菌等生物来源。(2) 黑色异物可能是在操作以及使用过程中由于某种原因混入的杂质。(3) 黑色异物黏在下面的筛网上, 可能是装填时先沉淀下来的物质, 层析柱以及部件上脱落的杂质, 或者使用的试剂带来的杂质, 或者其他一些环境中的混入的杂质等。

本偏差涉及填料Phenyl 600M, 物料代码W02040223, 批号1905132和1905133, 这两批次填料符合《Toyopearl Phenyl-600M质量标准》(SPC200124) 的质量标准, 完成物料放行后用于生产 (见附件8), 填料本身不存在质量问题。

填料Phenyl 600M是由高分子甲基丙烯酸基架通过醚键连接苯基组成 (附件9), 材料耐受0.5M NaOH, 根据《贝伐珠单抗注射液M1b3000L纯化工艺规程》(PFD00097), 在生产中与填料接触的均为工艺溶液, 填料不会与氢氧化钠溶液反应。类比M1a购买的同一Phenyl 600M填料, 该填料在M1a的保存环境 (洁净区C级, 存放于50L PP桶中)、保存溶液 (10mmol/L NaOH溶液)、CIP条件 (0.5M NaOH溶液) 均和本偏差填料保存条件相同, 但从未出现过黑色异物。

带填料层析柱 (MFG-M1b3-009) 在生产使用前依据《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》(PFD00097) 用0.5M NaOH进行CIP, 最后保存于10mM NaOH。偏差涉及期间 (从2020.11.04装柱至2021.01.27拆柱) 层析柱CIP和保存时间分别如下:

2020.11.04 装柱完成, CIP后保存于10mM NaOH中;

2020.11.14执行IBI305 DS2009015疏水层析工艺, CIP后保存于10mM NaOH中;

2020.11.24执行IBI305 DS2010007疏水层析工艺, CIP后保存于10mM NaOH中;

2020.12.04执行IBI305 DS2010012疏水层析工艺, CIP后保存于10mM NaOH中;

2020.12.30执行IBI305 DS2011008疏水层析工艺, CIP后保存于10mM NaOH中;

2020.01.12执行IBI305 DS2011009疏水层析工艺, CIP后保存于10mM NaOH中;

2020.01.27执行IBI305 DS2011010疏水层析工艺, CIP后保存于10mM NaOH中;

在这段时间内带填料层析柱使用频率较高, 清洁方法经过清洁验证, 清洁报告见《M1b生产2线层析系统和层析柱清洁验证阶段性报告》(VALP00058), 填料使用过程产生微生物黑色异物的可能性很低。

偏差发生后, 为确认使用过程中填料的微生物水平, 整理了本偏差涉及时间段内生产的DS2009015, DS2010007, DS2010012, DS2011008, DS2011009, DS2011010批次IBI305 疏水层析步骤的微生物限度和内毒素的检测结果 (见附件10), 所有样品均未检测出微生物。同时调查中已制定偏差行动项, 详见记录PR#9399, 拆柱后的填料及WFI置换后均未检测出微生物 (见附件10), 填料目检结果也未发现黑色异物 (详见记录PR#9399 附件1)。综上, 可以排除黑色异物是由微生物污染填料造成的。

小结: 填料自身无异常, 填料存储和使用过程滋生微生物产生黑色异物的可能性较低。

### 2、缓冲液:

疏水层析使用的所有缓冲液在使用前均依据《M1b车间溶液配制标准操作规程》(SOP100155) 经过0.2 μm滤器过滤, 黑色异物不可能随缓冲液通过管罐系统, 通过20μm孔径大小的筛网进入层析柱内部。

小结: 缓冲液无引入的黑色异物可能性。

### 3、填料储存容器、拆装柱器具:

拆柱之后的填料储存的白色PP桶、拆柱或装柱用到的耐压管、50硅胶垫片、25硅胶垫片都是按照《M1b车间物品清洁标准操作规程》(SOP100127) 清洁, 在生产装柱使用前再次确认储存容器和耗材是已清洁状态并且在清洁有效期内 (见附件11)。储存容器和耗材均是白色固体, 黑色异物不可能是物料碰撞或自身老化脱落物。

小结: 填料储存容器或耗材使用前均已清洁并在有效期内, 无异常。

## 三、设备:

### 1、层析系统:

层析系统 (设备编号MFG-M1b3-006) 与缓冲液直接接触材质是白色PP材质, 该设备在装柱使用前按照《M1b层析系统的使用和清洁操作规程》(SOP200544) 执行系统清洁 (见附件12), 定期按照《层析系统AKTA process维护保养标准操作规程》(SOP200019) 执行预防性维护保养 (见附件13)。

### 2、匀浆罐:

匀浆罐 (MFG-M1b3-010) 的罐体材质是316L不锈钢, 罐体内部与填料接触面没有黑色物质。在装柱前匀浆罐按照《M1b车间匀浆罐使用、清洁操作规程》(SOP200558) 执行设备内部清洁 (见附件14), 因此由匀浆罐引入黑色异物的可能性极低。

### 3、层析柱:

层析柱(MFG-M1b3-009)使用前按照《M1b Axichrom自动装填层析柱使用及清洁标准操作规程》(SOP200568) 执行层析柱内表面清洁 (见附件15), 定期按照《Axichrom系列自动装填层析柱维护保养标准操作规程》(SOP200018) 执行预防性维护 (见附件16)。AxiChrom层析柱下筛板是聚乙烯材质 (附件17), 化学稳定性好, 能耐受碱的侵蚀, 不会与氢氧化钠溶液反应。类比M1a和M1b车间相同厂商和相同材质的筛板, M1a IBI305 HIC带填料层析柱保存液与本偏差保存液相同, M1b IBI308 CEX带填料层析柱保存液是100 mM 氢氧化钠, 腐蚀性强于本偏差10 mM 氢氧化钠保存液, 以上层析柱筛板均未出现黑色异物。



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 9113

Deviation No.:D-2021-0035

Record Status: Closed-Done

在调查中生产人员 (05080032) 发现装柱填料进口Nozzle口黑色密封圈有脱落痕迹, 2月24日生产人员 (05030014)、MST (20003164) 同QA (20002213, 20002676) 进入M1b二线纯化间确定Nozzle口黑色密封圈存在脱落情况(见附件18), 追溯MFG-M1b3-009层析柱自2019年6月进入厂区以来没有更换过Nozzle密封圈, Nozzle口密封圈并不在季度检查范围内。回溯自M1b车间开始生产以来层析柱 (MFG-M1b3-009) 在拆装柱次数统计见附件19, M1b车间纯化2线该层析柱用于IBI301, IBI305, IBI188, IBI306的生产, 一年多时间频繁的装柱和拆柱总次数达12次, 多次的装柱和拆柱使Nozzle处内部黑色密封圈磨损, 脱落物在装柱时可能被填料匀浆冲进层析柱, 最终沉降在下筛网内表面。脱落物在层析柱内长时间受外力挤压, 将黑色痕迹印在下筛网表面, 是本偏差中黑色异物来源最可能的原因。周期性的预防维护保养层析柱难以对本偏差中的偶然性异常情况及时有效地处理。多次拆装柱是客观存在的项目需求, 后续M1b车间纯化2线主要生产IBI305商业化批次, 拆装柱次数会大幅度降低, 此类事件再发生的可能性较低。

小结: 层析系统, 匀浆罐及层析柱筛板均无异常, 多次拆装柱导致层析柱Nozzle口黑色密封圈磨损可能是黑色异物的可能来源。

## 四、环境:

2020.12.10 M1b 二线除病毒前纯化区域 (25C16) 环境监测有霉菌检出但未超出警戒限, 生产人员收到反馈后立刻对相关区域进行杀孢子剂月清洁, 后续环境监测正常。环境异常原因调查和影响评估参见环境监测异常反馈表 (见附件20)。带填料层析柱密闭保存在10 mM氢氧化钠保存液中, 不受环境异常影响。

小结: 环境异常不是本偏差发生的原因。

## 五、方法:

在偏差发生后, 现场操作人员 (工号: 20000791, 20000807) 在将层析柱拆柱后, 发现有两处填料附着于下筛板, 仔细观察发现填料与筛板接触位置的是黑色的, 用WFI将填料冲走后, 筛板表面有黑色异物污渍且不能被清洁。“用WFI将带异物的填料冲走”这一即时措施在执行前未充分考虑合规性, 导致后续偏差调查中, 这两处附着于下筛板带异物的填料样品无法取样检测难以确定异物成分, 存在合规方面的风险。

小结: 偏差发生时人员执行即时措施未充分考虑合规性。

## 六、调查总结:

通过以上调查, 针对5种黑色异物可能的来源进行总结:

- 1、人员引入的异物: 人员经过培训且具备操作资质, 人员操作过程异物引入层析柱内的可能性较低
- 2、微生物在层析柱内生长聚集形成的黑色物质: 填料自身无异常, 填料存储和使用过程滋生微生物产生黑色异物的可能性较低。
- 3、拆柱或装柱过程使用未清洁的容器和耗材: 储存容器或耗材使用前均已清洁并在有效期内, 无异常
- 4、填料或筛板在10 mM氢氧化钠保存液中发生反应, 生成的黑色物质: 筛板、填料自身、使用及存储过程中均无异常。
- 5、拆柱或装柱使用的设备有异物或设备部件进入层析柱: 层析系统、匀浆罐无异常。M1b 纯化2线车间, 从2019年开始生产项目顺序为 (装柱) IBI305 ENG (拆柱), (装柱) IBI305 PPQ (拆柱), (装柱) IBI306 (拆柱), (装柱) IBI301 PPQ (拆柱), (装柱) IBI188 (拆柱), (装柱) IBI305 PAI (拆柱), 12次装柱和拆柱使密封圈磨损脱落。黑色异物来源最有可能是: 脱落物在装柱时被填料匀浆冲进层析柱, 最终落在下筛网内表面。脱落物在层析柱内长时间受外力挤压, 最终黑色痕迹印在下筛网表面。

## 根本原因分析Root Cause Analysis

### 一、根本原因分析:

多次拆装柱导致层析柱Nozzle口黑色密封圈磨损引入黑色异物是本偏差可能的根本原因。

### 二、针对以上可能根本原因制定的CAPA措施:

- 1、更换Nozzle口黑色密封圈;
- 2、升版《Axichrom系列自动装填层析柱维护保养标准操作规程》(SOP200018) 增加年度PM对Nozzle口密封圈外观检查。
- 3、针对即时措施执行的合规性问题, 对M1b 纯化人员分享此偏差, 明确“偏差处理过程中如果需要执行即时措施或调查行动时应经过充分讨论并制定合规的调查方案, 并得到QA批准后方可执行, 以确保调查的过程受控。”

## 调查附件 Investigation Attachments:

附件14 匀浆罐装柱前清洁记录.jpg

附件4 筛板异物处切割图.docx

附件5 SOP培训记录.docx

附件13 层析系统维护保养记录.pdf

附件19 层析柱拆装柱统计.docx

附件20 M1b 二线纯化 (25C16)异常反馈表.pdf

附件6 上岗证.pdf

附件12 层析系统清洁记录.jpg

附件9 HIC说明书.pdf

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 9113

Deviation No.:D-2021-0035

Record Status: Closed-Done

附件17 层析柱下筛板材质.docx

附件7 装柱前层析柱清洁确认.docx

附件10 HIC样品及偏差行动项微限内毒检测结果.docx

附件16 层析柱维护保养记录.pdf

附件8 填料放行记录.pdf

附件18 Nozzle口密封圈脱落.docx

附件15 层析柱清洁记录.jpg

附件11 IBI305 HIC 装柱记录.pdf

根本原因分析 Root Cause Analysis:

一、根本原因分析：

多次拆装柱导致层析柱Nozzle口黑色密封圈磨损引入黑色异物是本偏差可能的根本原因。

二、针对以上可能根本原因制定的CAPA措施：

1、更换Nozzle口黑色密封圈；

2、升版《Axichrom系列自动装填层析柱维护保养标准操作规程》（SOP200018）增加年度PM对Nozzle口密封圈外观检查。

3、针对即时措施执行的合规性问题，对M1b 纯化人员分享此偏差，明确“偏差处理过程中如果需要执行即时措施或调查行动时应经过充分讨论并制定合规的调查方案，并得到QA批准后才可执行，以确保调查的过程受控”。

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

## 原因描述 Cause Description:

多次拆装柱导致层析柱Nozzle口黑色密封圈磨损引入黑色异物是本偏差可能的根本原因。

原因分类 Cause Category  
Machine

原因子分类 Cause Sub-Category  
Facility/Utility/Equipment/Instrument Maintenance

原因归属部门 Cause Department  
M1b DS2

## 缺陷描述 Defect Description:

2021.01.27 M1b二线操作人员在25C15纯化间拆出层析柱内的IBI305 HIC填料Phenyl 600M(Tosoh)，将层析柱MFG-M1b3-009 Disassemble后，发现此层析柱MFG-M1b3-009下筛网上有两处黑色异物，然后用WFI冲洗后发现该黑色异物难以被彻底清洁。因层析柱下筛网表面有黑色异物，存在污染与交叉污染风险，与《药品生产质量管理规范》要求的“应最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险”不符。

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:

回顾过去12个月内存在如下类似缺陷，详见D-2020-0333，2020.11.02 09:30 AM 纯化操作人员（工号：20001075）在25C15纯化间对层析柱(MFG-M1b3-008)清洁过程中发现层析柱底部下筛网表面有异物残留（填料），D-2020-0333根本原因是缺少“填料拆除后使用WFI手动冲洗柱筒内壁及上下筛网表面的残留填料”的具体操作规定和冲洗合格标准。本偏差D-2021-0035的根本原因是多次拆装柱导致层析柱Nozzle口黑色密封圈磨损引入黑色异物是本偏差可能的根本原因。两个偏差异物来源不同，发生原因也不同，故不是重复偏差。

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

NA

相关的重复偏差 Repeat Deviation Records

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 9113

Deviation No.:D-2021-0035

Record Status: Closed-Done

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:

生产过程DS2009015, DS2010007, DS2010012, DS2011008, DS2011009, DS2011010批次疏水层析收集液微生物限度和内毒素检测结果均符合工艺工程可接受标准（附件21），最终原液质量符合原液质量标准要求（见附件22）。根据层析柱厂商提供的材质说明（见附件23），密封圈为FFPM/FFKM材质，材质是安全的。即使有微粒流出层析柱进入洗脱液，疏水层析产物经过0.2 um过滤器过滤后也会去除，不会引入到最终产品中。

本偏差对产品质量没有影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

偏差发生期间IBI305 生产完成六批，涉及批次如下：DS2009015/DS2010007/DS2010012/DS2011008/DS2011009/DS2011010，对其它批次未产生影响

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

偏差发生后更换新的筛板，在未更换Nozzle口密封圈进行保压测试，测试结果是合格的（见附件3），表明此偏差所涉及的Nozzle口密封圈满足层析柱密封要求。已制定CAPA行动项（PR#12312）在下次装柱前更换新的Nozzle口密封圈。更换的筛板和密封圈为同厂家同型号部件，对层析柱验证状态没有影响，不影响层析柱后续使用。

综上，本偏差对层析柱没有影响。

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

NA

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

NA

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

NA

对稳定性的影响 Impact on Stability:

NA

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:

偏差发生后，对IBI305 HIC填料进行拓展调查，对拆柱后的填料进行目检，没有再次发现黑色异物，并取样检测微生物限度和内毒素，结果均符合标准。详见偏差行动项PR#9399。

本偏差对填料本身及后续使用没有影响。

受影响的部门 Impact Departments:

M1b DS2

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

附件21 疏水层析收集液微限内毒素检测结果.docx

附件23 Nozzle口密封圈材质证明.pdf

附件22 六批原液检测结果.pdf

## 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/风险评估，生产过程DS2009015, DS2010007, DS2010012, DS2011008, DS2011009, DS2011010批次疏水层析收集液微生物限度和内毒素检测结果均符合工艺工程可接受标准，最终原液质量符合原液质量标准要求。根据层析柱厂商提供的材质说明，密封

# 偏差报告

## Deviation Report

PR#: 9113

Deviation No.:D-2021-0035

Record Status: Closed-Done

圈为FFPM/FFKM材质，材质是安全的。即使有微粒流出层析柱进入洗脱液，疏水层析产物经过0.2 um滤器过滤后也会去除，不会引入到最终产品中。

故本偏差对贝伐珠单抗注射液M1b 3001L原液(商业化)DS2011008、DS2011009、DS2011010批次及贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液DS2009015、DS2010007、DS2010012批次放行无影响。

产品名称 Product Name: 贝伐珠单抗注射液M1b 3001L原液(商业化)

产品代码 Product Code DS30-305	产品批号 Batch No.: DS2011008	数量 Quantity 3000L	处理决定 Disposition Release
-------------------------------	------------------------------	----------------------	-----------------------------

产品名称 Product Name: 贝伐珠单抗注射液M1b 3001L原液(商业化)

产品代码 Product Code DS30-305	产品批号 Batch No.: DS2011009	数量 Quantity 3000L	处理决定 Disposition 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 DS20-305	产品批号 Batch No.: DS2010012	数量 Quantity 3000L	处理决定 Disposition 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 DS20-305	产品批号 Batch No.: DS2010007	数量 Quantity 3000L	处理决定 Disposition 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 DS20-305	产品批号 Batch No.: DS2009015	数量 Quantity 3000L	处理决定 Disposition Release
-------------------------------	------------------------------	----------------------	-----------------------------

产品名称 Product Name: 贝伐珠单抗注射液M1b 3001L原液(商业化)

产品代码 Product Code DS30-305	产品批号 Batch No.: DS2011010	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: Toyopearl Phenyl-600M

物料代码 Product Code W02040223	批号 Batch No.: 1905133	数量 Quantity
--------------------------------	--------------------------	-------------

物料名称 Material Name: Toyopearl Phenyl-600M

物料代码 Product Code	批号 Batch No.:	数量 Quantity
-------------------	---------------	-------------

PR#: 9113

Deviation No.:D-2021-0035

Record Status: Closed-Done

W02040223

1905132

## 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: 层析柱

设备代码 Equipment Code MFG-M1b3-009

## 偏差处理措施 Deviation Action Items

PR#: 9399

责任人 Assigned To: 张, 明帅(PID-000248)

部门 Department:

M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.02.28

完成日期 Completed Date:

2021.02.11

确认人 Verified By: 邓, 陈琪(PID-000209)

确认日期 Verified On:

2021.02.18

行动项详细描述 Action Description:

1. 填料转移至匀浆罐, 目视检查并记录是否有异物, 取样检测微生物限度和细菌内毒素;
2. 0.5M NaOH置换3次以上, 最后一次置换后用0.5M NaOH浸泡8-12小时, 用WFI置换5次以上, 取样检测微生物限度和细菌内毒素;
3. 10mM NaOH保存液置换5次以上, 且置换液电导率接近10mM NaOH电导率值(测定10mM NaOH电导率作为参考), 记录相应数据。

## 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#: 12176

责任人 Assigned To: 张, 明帅(PID-000248)

部门 Department:

M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.04.30

行动项详细描述 Action Description:

升版《Axichrom系列自动装填层析柱维护保养标准操作规程》(SOP200018)增加年度PM对Nozzle口密封圈外观检查。



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 9113

Deviation No.:D-2021-0035

Record Status: Closed-Done

PR#: 12177

责任人 Assigned To: 陈, 永涛(PID-000279)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2021.04.30

行动项详细描述 Action Description:

针对即时措施执行的合规性问题，对M1b 纯化人员分享此偏差，明确“偏差处理过程中如果需要执行即时措施或调查行动时应经过充分讨论并制定合规的调查方案，并得到QA批准后方可执行，以确保调查的过程受控”。

PR#: 12312

责任人 Assigned To: 张, 明帅(PID-000248)

部门 Department: M1b DS2

截止日期 Date Due: 2021.03.31

行动项详细描述 Action Description:

更换Nozzle口黑色密封圈

## 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 I

## 相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
9399	Deviation Action Items	填料预处理Resin pre-treatment	Closed-Done
12175	CAPA	偏差D-2021-0035发起的CAPA CAPA from Deviation D-2021-0035	Pending Effectiveness Check
12277	Interim Investigation Report	D-2021-0035第一次阶段性报告 First interim investigation report for D-2021-0035	Closed-Done

# 偏差报告

## Deviation Report

PR#: 9113

Deviation No.:D-2021-0035

Record Status: Closed-Done

### Initial Approval

#### QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	邓, 陈琪	Area QA Initial Reviewed On:	2021.01.29 10:04
Classify Completed By:	陈, 伊婷	Classify Completed On:	2021.01.29 15:09

#### Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.01.29 15:22
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:	吴, 烜	Area QA Leader Reviewed On:	2021.01.29 15:11

#### Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.01.29 15:35
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:	陈, 伊婷	QA Final Reviewed On:	2021.03.19 11:22
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

#### Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	邓, 陈琪	QA Representative Reviewed On:	2021.03.19 11:26
Investigator 1 Reviewed By:	许, 峰	Investigator 1 Reviewed On:	2021.03.19 14:39
Investigator 2 Reviewed By:	陆, 波	Investigator 2 Reviewed On:	2021.03.19 11:30
Investigator 3 Reviewed By:	吴, 晓军	Investigator 3 Reviewed On:	2021.03.19 15:49
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:	2021.03.19 21:21
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:	2021.03.20 09:49
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告

Deviation Report

PR#:9113Deviation No.:D-2021-0035

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	陈, 伊婷	Disposition Proposed On:	2021.03.24 08:32
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2021.03.24 08:34