

PR#: 12071

Deviation No.:D-2021-0088

Record Status: Closed-Done

## 基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 李尧(PID-000110)

发起日期 Date Opened: 2021.03.06

简短描述 Short Description:

M1b DS1 生物反应器 (3000L) DHT超过历史最大确认时间 M1b DS1 The bioreactor (3000L) DHT exceeded the historical maximum confirmation time

到期日期 Date Due: 2021.04.09

关闭日期 Date Closed: 2021.04.06

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 王沛芳20001294

发现日期 Discovery On: 2021.03.05

汇报人 Report By: 李尧20000318

汇报日期 Report On: 2021.03.06

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2021.03.05 18:11 人员20001294在审核DS2012005批《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》BPR100316-10时,发现本批记录的P105中生物反应器(3000L)MFG-M1b2-056(简称15B)使用后处理实际DHT为51小时56分钟,超出历史清洁验证DHT(最大为30小时,可通过清洁验证报告VALR00030追溯),罐体DHT验证状态改变,且无明确的风险控制流程,需发起偏差调查。

描述的附件 Description attachment:

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:

03/06/2021 01:09 PM (GMT+8:00) added by 李尧 (PID-000110):

补充说明:为了控制15B罐体进行下一批次生产的风险,在15B罐体下一批生产前,已经确认过15B罐体清洁水样的TOC结果,见附件1,DS2012005批次15B罐体后处理超DHT的即时措施。

\*\*\*\*\*

03/06/2021 10:39 AM (GMT+8:00) added by 李尧 (PID-000110):

行动项内容:根据《总有机碳TOC清洁确认检测记录》(NO:296317)可以确认15B罐体清洁取样检测正常,见附件1,DS2012005批次15B罐体后处理超DHT的即时措施。

完成部门: MFG

完成日期: 2021.02.02

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件1, DS2012005批次15B罐体后处理超DHT的即时措施.jpg

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:

一、对于偏差发生的批次DS2012005的影响

由于本偏差是DS2012005批次3000L流加培养工序结束后,进行15B罐体使用后处理时,按照《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》SMP00401进行年度清洁确认,出现的没有在15B罐体DHT时间要求范围内进行CIP,因此,本偏差不会对DS2012005批次造成影响。

二、对于偏差发生后,使用15B罐体培养的批次影响

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 12071

Deviation No.:D-2021-0088

Record Status: Closed-Done

本偏差发生后, 15B罐体共进行了3个批次的IBI308商业化生产(批次号为: DS2012012、DS2101011和DS2101014)的生产。在15B进行下一批次(DS2012012)生产前, 已经根据15B罐体的清洁水样TOC检测结果判断TOC检测结果满足清洁要求。因此, 初步评估对15B罐体后续生产批次影响较小, 需要进一步调查确认最终的影响评估。

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

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

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:

本偏差发生后, 15B罐体共进行了3个批次的IBI308商业化生产(批次号为: DS2012012、DS2101011和DS2101014)的生产。在15B进行下一批次(DS2012012)生产前, 已经根据15B罐体的清洁水样TOC检测结果判断TOC检测结果满足清洁要求。因此, 初步评估对15B罐体后续生产批次影响较小, 需要进一步调查确认最终的影响评估。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:  
过去12个月未发现类似偏差。(关键词: 生物反应器, DHT)

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

03/07/2021 09:47 AM (GMT+8:00) added by 晓军 吴 (PID-000095):

基于初步影响评估, DHT超历史最大确认时间, 对产品质量影响较小, 但需要进一步调查确认最终的影响评估。因此定义为主要偏差。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 田, 俊杰

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:

一: 人员

(1) 人员培训:

2021.01.31在细胞培养一线车间(26D08)进行信迪利DS2012005批3000L流加培养生物反应器使用后CIP的操作人20000788和复核人20000453, 均接受过《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》BPR100316-11和《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》PFD00094-10培训, 且经过实操培训考核以及第二人复核(SPV)考核, 并获得上岗证, 人员具备相关生产操作的资质(见附件2, 人员培训记录和上岗证)。

(2) 人员操作:

操作人员根据《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》SMP00401-02及《清洁验证标准操作规程》(SMP00205/04)要求, 计划性在15B罐体DHT超出验证有效期24+4h(详见清洁验证报告VALR00030)(实际DHT为51小时56分钟), 然后进行CIP, 再由相关人员(奥星取样人员)按照《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》(SMP00401/02)并参考清洁验证时取样点执行擦拭取样及淋洗水取样。上述操作符合《清洁验证标准操作规程》(SMP00205/04)及《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》(SMP00401/02)规定。结论: 人员培训资质无异常; 操作人员根据SMP00401/02和SMP00205/04要求, 计划性在15B罐体DHT超出验证有效期后进行CIP是导致本偏差发生的直接原因。

人员操作: 操作人员根据《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》SMP00401-02及《清洁验证标准操作规程》(SMP00205/04)要求, 计划性在15B罐体DHT超出有效期(实际DHT为51小时56分钟), 然后进行CIP, 再由相关人员(奥星取样人员)按照《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》(SMP00401/02)并参考清洁验证时取样点执行擦拭取样及淋洗水取样。上述操作符合。

二: 设备

此偏差不涉及设备的调查。

结论: 不涉及设备。

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 12071

Deviation No.:D-2021-0088

Record Status: Closed-Done

## 三：物料

此偏差不涉及物料的调查。

结论：不涉及物料。

## 四：方法

(1) 《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 (版本号10) 的P105中序号2.18.2给出了计算生物反应器(3000L)的DHT有效期方法和对应的记录,以及有是否在DHT有效期内的判断,见附件1。

(2) 《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》SMP00401-02的序号6.6要求,在进行监控样品取样前,同步对DHT进行监控确认。《清洁验证标准操作规程》(SMP00205/04)6清洁验证后要求:对于同步验证,可以选择任何商业化生产的清洁流程结束之后进行,而“最差条件”则不作为强制要求,即不需要选择最大的连续生产批次或者最大的清洁设备保持时间。实际进行15B罐体使用后DHT监控确认时,DHT时间达到了51小时56分钟。《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》SMP00401-02中缺少流程指导超出DHT验证状态后,在满足什么情况下可以进行下一批次的生产。《清洁验证标准操作规程》(SMP00205/04)及《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》(SMP00401/02)文件中对于年度清洁确认超出DHT验证状态及其他挑战最差条件时(如CHT超出规定范围等情形)如何执行后续生产操作的风险及控制措施并未进行识别,且无明确的流程指导规定,是导致本次发生的根本原因。

(3) 《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》(SOP200525/14)中有关于DHT相关描述“根据清洁验证执行结果,M1b车间的生物反应器、补料罐及管路的DHT时间为不超过24小时”,但是在缺少日常生产过程中,DHT超出验证时间的处理流程。

考虑到超过DHT验证状态的风险点主要为未进行有效清洁导致污染物残留,进而导致微生物风险等,TOC主要指的是擦拭取样样品的TOC,也是直接的通过指示残留的普遍采用和认同的方法,可以证明清洁效果,进而消除风险,而内毒素和微生物限度则属于间接的检测方法,反映的是污染物残留进而引起的微生物污染的情况,从反应污染物残留的直观方面,通过TOC结果判断清洗效果风险是比较低的。因此在清洁验证状态维护,同步对DHT进行监控确认时,《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》(SMP00401)需明确“DHT超出清洁验证DHT时间,在进行相同产品下一批次生产时,可根据TOC结果判断进行下一步操作,若此验证DHT的微生物限度和内毒素检测结果不符合标准,应发起偏差调查,且在偏差中关联到下一产品批次信息。若进行不同产品的下一批次生产时,会依据《M1b车间产品切换标准操作规程》(SOP100189)进行下一步生产,偏差中需关联到下一产品批次信息”。《M1b车间产品切换标准操作规程》(SOP100189)中增加“进行产品切换设备确认时,需关注各设备在上一批次生产完成后的DHT情况,确保其满足设备清洁验证/确认方案要求。当设备DHT时间超出要求,应当发起偏差调查,并尽快对涉及设备进行CIP,取最终淋洗水样送QC检测TOC、微生物限度和生物内毒素,将检测结果与偏差相关信息一并记载于各区域产品切换检查表中,结果合格后方可批准新产品的引入。”且《清洁验证标准操作规程》(SMP00205)中明确“对于同步验证,可以选择任何商业化生产的清洁流程结束之后进行,而“最差条件”则不作为强制要求,即不需要选择最大的连续生产批次或者最大的清洁设备保持时间,具体执行过程可参考《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》(SMP00401)”。《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》(SOP200525)中需明确“1.日常生产过程中,根据清洁验证执行结果,M1b车间的生物反应器、补料罐及管路的DHT时间为不超过24小时,若超出24小时,应按照偏差流程进行处理,下一批次生产前需尽快对涉及设备进行CIP,取最终淋洗水样送QC检测TOC、微生物限度和生物内毒素。2.若因年度清洁验证导致的DHT超出验证时间,应按照《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》(SMP00401)规定的流程处理。”

结论:《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无异常,《清洁验证标准操作规程》

(SMP00205)及《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》(SMP00401)文件中对于年度清洁确认超出DHT验证状态及其他挑战最差条件时(如CHT超出规定范围等情形)如何执行后续生产操作的风险及控制措施并未进行识别,且无明确的流程指导规定,《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》(SOP200525)中缺少日常生产过程中,DHT超出验证时间的处理流程是导致本次发生的根本原因。

## 五：环境

此偏差不涉及环境的调查。

结论：不涉及环境。

## 综上：

人员培训、设备、物料和环境方面无异常。

## 直接原因：

操作人员根据SMP00401/02和SMP00205/04要求,计划性在15B罐体DHT超出验证有效期后进行CIP是导致本偏差发生的直接原因。

## 根本原因：

《清洁验证标准操作规程》(SMP00205)及《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》(SMP00401)文件中对于年度清洁确认超出DHT验证状态及其他挑战最差条件时(如CHT超出规定范围等情形)如何执行后续生产操作的风险及控制措施并未进行识别,且无明确的流程指导规定,《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》(SOP200525)中缺少日常生产过程中,DHT超出验证时间的处理流程是导致本次发生的根本原因。

## 拓展调查：

1. 通过调查发现信迪利单抗DS2012005批次细胞培养及收获批记录BPR100316-10的P121可知,补料罐(1000L)使用后处



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 12071

Deviation No.:D-2021-0088

Record Status: Closed-Done

理CIP的DHT是否在有效期内的确认项选择的为“否”，根据P121的备注，该DHT为42.3小时，也超过了DHT验证时间，见附件3. DS2012005细胞培养及收获批记录BPR100316-10第121页。

2. 根据年度清洁确认取样记录表，确认截止2021.03.11培养基配制区域设备未执行年度清洁确认取样，未出现年度清洁确认取样超过DHT规定范围情况，仅在部分项目（IBI308二代细胞株）引入生产线时执行1000L擦拭、淋洗取样。

3. 拓展调查发现信迪利单抗（二代细胞株）DS2011003批次下游纯化缓冲液暂存罐和纯化收集罐使用后处理CIP的DHT超出规定范围，分别如下：纯化收集罐MFG-M1b2-072的DHT为40.1小时，缓冲液暂存罐MFG-M1b2-091的DHT为40.9小时，缓冲液暂存罐MFG-M1b2-092的DHT为42.7小时，见附件4.下游纯化1线缓冲液暂存罐和纯化收集罐DHT时间。

调查附件 Investigation Attachments:

附件3. DS2012005细胞培养及收获批记录BPR100316-10第121页.jpg

附件2，人员培训记录和上岗证.docx

附件4.下游纯化1线缓冲液暂存罐和纯化收集罐DHT时间.pdf

附件1，DS2012005批次15B罐体后处理超DHT的即时措施.jpg

根本原因分析 Root Cause Analysis:

根本原因：

《清洁验证标准操作规程》（SMP00205）及《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》（SMP00401）文件中对于年度清洁确认超出DHT验证状态及其他挑战最差条件时（如CHT超出规定范围等情形）如何执行后续生产操作的风险及控制措施并未进行识别，且无明确的流程指导规定，《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》（SOP200525）中缺少日常生产过程中，DHT超出验证时间的处理流程是导致本次发生的根本原因。

针对根本原因，建立CAPA如下：

1. 升级《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》（SMP00401），明确“DHT超出清洁验证DHT时间，在进行相同产品下一批次生产时，可根据TOC结果判断进行下一步操作，若此验证DHT的微生物限度和内毒素检测结果不符合标准，应发起偏差调查，且在偏差中关联到下一产品批次信息。若进行不同产品的下一批次生产时，会依据《M1b车间产品切换标准操作规程》（SOP100189）进行下一步生产，偏差中需关联到下一产品批次信息”

2. 升级《清洁验证标准操作规程》（SMP00205），明确“对于同步验证，可以选择任何商业化生产的清洁流程结束之后进行，而“最差条件”则不作为强制要求，即不需要选择最大的连续生产批次或者最大的清洁设备保持时间，具体执行过程可参考《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》（SMP00401）”。

3. 升级《M1b车间产品切换标准操作规程》（SOP100189）中增加“进行产品切换设备确认时，需关注各设备在上一批次生产完成后的DHT情况，确保其满足设备清洁验证/确认方案要求。当设备DHT时间超出要求，应当发起偏差调查，并尽快对涉及设备进行CIP，取最终淋洗水样送QC检测TOC、微生物限度和生物内毒素，将检测结果与偏差相关信息一并记载于各区域产品切换检查表中，结果合格后方可批准新产品的引入。

4. 升级《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》（SOP200525），需明确“1. 日常生产过程中，根据清洁验证执行结果，M1b车间的生物反应器、补料罐及管路的DHT时间为不超过24小时，若超出24小时，应按照偏差流程进行处理，下一批次生产前需尽快对涉及设备进行CIP，取最终淋洗水样送QC检测TOC、微生物限度和生物内毒素。2. 若因年度清洁验证导致的DHT超出验证时间，应按照《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》（SMP00401）规定的流程处理。”

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

## 原因描述 Cause Description:

《清洁验证标准操作规程》（SMP00205）及《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》（SMP00401）文件中对于年度清洁确认超出DHT验证状态及其他挑战最差条件时（如CHT超出规定范围等情形）如何执行后续生产操作的风险及控制措施并未进行识别，且无明确的流程指导规定，《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》（SOP200525）中缺少日常生产过程中，DHT超出验证时间的处理流程是导致本次发生的根本原因。

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

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 12071

Deviation No.:D-2021-0088

Record Status: Closed-Done

## 缺陷描述 Defect Description:

2021.03.05 18:11 人员20001294在审核DS2012005批《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》BPR100316-10时,发现本批批记录的P105中生物反应器(3000L)MFG-M1b2-056(简称15B)使用后处理实际DHT为51小时56分钟,超出历史清洁验证DHT(最大为30小时,可通过清洁验证报告VALR00030追溯),罐体DHT验证状态改变,且无明确的风险控制流程,需发起偏差调查

缺陷类型分类 Defect Category  
Production/Process

缺陷类型子分类 Defect Sub-Category  
Batch Record

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个月未发生过由相同根本原因导致的偏差。

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:

对于偏差发生的批次DS2012005的影响:

由于本偏差是DS2012005批次3000L流加培养工序结束后,进行15B罐体使用后处理时,出现的没有在15B罐体DHT时间要求范围内进行CIP,因此,本偏差不会对DS2012005批次造成影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

对于偏差发生后,后续使用15B罐体培养的批次影响:

本偏差发生后,15B罐体共进行了3个批次的IBI308商业化生产(生产批号为:DS2012012、DS2101011和DS2101014)的生产。在15B进行下一批(DS2012012)生产前,已经根据15B罐体的清洁水样TOC检测结果,判断TOC检测结果满足清洁要求。且在下一批生产前,也进行了CIP/SIP操作。根据《微生物限度检查(薄膜过滤法)记录》(NO:296315)确认15B罐体清洁水样的微生物限度报告结果为<1cfu/100ml,在接受标准<10cfu/100ml范围内;根据《细菌内毒素(动态显色法)检验记录》(NO:296316)确认15B罐体清洁水样的细菌内毒素含量<0.01EU/ml,结果符合验证测试标准。

根据清洁水样TOC、微生物限度和内毒素检测结果,可确认15B罐体超过DHT没有对清洁效果造成影响。

根据DS2012012、DS2101011和DS2101014的3000L流加培养曲线图确认,3000L培养各工艺参数在工艺要求控制范围内,见附件5,3000L流加培养曲线图;根据DS2012012、DS2101011和DS2101014的3000L流加培养检测的数据(活细胞密度、活率、生化检测结果等)分析,这3个批次的培养过程检测数据和历史数据趋势一致,见附件6,3000L流加培养检测数据对比图。

综上,15B罐体超过DHT没有对清洁效果造成影响,15B罐体后续生产批次也没有受到影响。

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:

罐体清洁验证状态的影响:

通过挑战规定最差条件来执行年度清洁确认是对目前清洁程序有效性最直接的测试方式。结合本次年度清洁确认擦拭及淋洗水取样结果证明,可以明确,本次清洁验证状态维护过程中DHT时间超验证状态没有破坏已建立的清洁工艺的验证状态。挑战最差条件(本例中指超出DHT规定时间范围),清洁效果符合预设标准,说明本次目前制定DHT仍然合理,本次偏差不会影响DHT的验证结论,也不会改变清洁验证结论(VALP00030),且通过结果证明现有清洁工艺的稳健性良好。

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:

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 12071

Deviation No.:D-2021-0088

Record Status: Closed-Done

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:

偏差拓展调查的影响:

信迪利单抗（二代细胞株）DS2011003批次生产完之后，纯化一线和缓冲液配制区域根据M1b车间产品切换标准操作规程（SOP100189），切换回信迪利单抗DS2011005批次生产，清洁检测结果无异常，所以DHT时间超过验证状态，对DS2011005批次生产无影响。

如上分析：清洁验证状态维护过程中DHT时间超验证状态的对以上产品均无影响。

受影响的部门 Impact Departments:

M1b DS1

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

附件6，3000L流加培养检测数据对比图.docx

附件5，3000L流加培养曲线图.docx

## 受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

由于本偏差是DS2012005批次3000L流加培养工序结束后，进行15B罐体使用后处理时，出现的没有在15B罐体DHT时间要求范围内进行CIP，因此，本偏差不会对DS2012005批次造成影响。

本偏差发生后，15B罐体共进行了3个批次的IBI308商业化生产（生产批号为：DS2012012、DS2101011和DS2101014）的生产。在15B进行下一批（DS2012012）生产前，已经根据15B罐体的清洁水样TOC检测结果，判断TOC检测结果满足清洁要求。且在下一批生产前，也进行了CIP/SIP操作。根据《微生物限度检查（薄膜过滤法）记录》（NO：296315）确认15B罐体清洁水样的微生物限度报告结果为<1cfu/100ml，在接受标准<10cfu/100ml范围内；根据《细菌内毒素（动态显色法）检验记录》（NO：296316）确认15B罐体清洁水样的细菌内毒素含量<0.01EU/ml，结果符合验证测试标准。

根据清洁水样TOC、微生物限度和内毒素检测结果，可确认15B罐体超过DHT没有对清洁效果造成影响。

根据DS2012012、DS2101011和DS2101014的3000L流加培养曲线图确认，3000L培养各工艺参数在工艺要求控制范围内，见附件5，3000L流加培养曲线图；根据DS2012012、DS2101011和DS2101014的3000L流加培养检测的数据（活细胞密度、活率、生化检测结果等）分析，这3个批次的培养过程检测数据和历史数据趋势一致，3000L流加培养检测数据对比图。

综上，15B罐体超过DHT没有对清洁效果造成影响，15B罐体后续生产批次也没有受到影响。

因此本偏差不会影响信迪利单抗注射液M1b 3000L原液DS2012012、DS2101011和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	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS30-308	DS2101014	3000L	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	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS30-308	DS2101011	3000L	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	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 12071 Deviation No.:D-2021-0088  
Record Status: Closed-Done  
DS30-308 DS2012012 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

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: 生物反应器(3000L) 设备代码 Equipment Code MFG-M1b2-056

## 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#: 12914

责任人 Assigned To: 王, 凯(PID-000260)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2021.05.15



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 12071

Deviation No.:D-2021-0088

Record Status: Closed-Done

## 行动项详细描述 Action Description:

升级《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》(SMP00401), 明确“DHT超出清洁验证DHT时间, 在进行相同产品下一批次生产时, 会根据TOC结果判断进行下一步操作。若进行不同产品的下一批次生产时, 会依据《M1b车间产品切换标准操作规程》(SOP100189) 进行下一步生产”。

PR#: 12918

责任人 Assigned To: 陈, 永涛(PID-000279)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2021.05.15

## 行动项详细描述 Action Description:

升级《清洁验证标准操作规程》(SMP00205), 明确“对于同步验证, 可以选择任何商业化生产的清洁流程结束之后进行, 而“最差条件”则不作为强制要求, 即不需要选择最大的连续生产批次或者最大的清洁设备保持时间, 具体执行过程可参考《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》(SMP00401)”。

PR#: 12920

责任人 Assigned To: 李, 尧(PID-000110)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.05.15

## 行动项详细描述 Action Description:

《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》(SOP200525) 中需明确“1. 日常生产过程中, 根据清洁验证执行结果, M1b车间的生物反应器、补料罐及管路的DHT时间为不超过24小时, 若超出24小时, 应按照偏差流程进行处理, 下一批次生产前需尽快对涉及设备进行CIP, 取最终淋洗水样送QC检测TOC、微生物限度和生物内毒素。2. 若因年度清洁验证导致的DHT超出验证时间, 应按照《M1b车间清洁验证状态维护及再验证》(SMP00401) 规定的流程处理。”

PR#: 12922

责任人 Assigned To: 周, 小华(PID-000313)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2021.05.15

## 行动项详细描述 Action Description:

升级《M1b车间产品切换标准操作规程》(SOP100189) 中增加“进行产品切换设备确认时, 需关注各设备在上一批次生产完成后的DHT情况, 确保其满足设备清洁验证/确认方案要求。当设备DHT时间超出要求, 应当发起偏差调查, 并尽快对涉及设备进行CIP, 取最终淋洗水样送QC检测TOC、微生物限度和生物内毒素, 将检测结果与偏差相关信息一并记载于各区域产品切换检查表中, 结果合格后方可批准新产品的引入。”

## 附件 File Attachments

## 关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
PR# 12912	Record Type CAPA	简短描述 Short Description D-2021-0088发起的CAPA D-2021-0088 CAPA	Record Status Pending Effectiveness Check

## 相关子记录 Related children



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 12071

Deviation No.:D-2021-0088

Record Status: Closed-Done

## Initial Approval

### QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 沛芳	Area QA Initial Reviewed On:	2021.03.06 16:39
Classify Completed By:	吴, 晓军	Classify Completed On:	2021.03.07 09:51

### Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.03.07 22:27
Department Leader 2 Reviewed By:	葛, 伟峰	Department Leader 2 Reviewed On:	2021.03.07 13:59
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:	赵, 琰	Area QA Leader Reviewed On:	2021.03.07 11:07

### Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.03.07 22:37
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, 晓军	QA Final Reviewed On:	2021.04.01 18:07
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

### Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 沛芳	QA Representative Reviewed On:	2021.04.02 09:29
Investigator 1 Reviewed By:	李, 尧	Investigator 1 Reviewed On:	2021.04.01 18:59
Investigator 2 Reviewed By:	王, 凯	Investigator 2 Reviewed On:	2021.04.02 17:45
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:	2021.04.02 17:47
Department Leader 2 Final Approved By:	葛, 伟峰	Department Leader 2 Final Approved On:	2021.04.03 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:	2021.04.04 15:04
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告  
Deviation Report

PR#: 12071

Deviation No.:D-2021-0088

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:	2021.04.06 14:06
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.04.06 14:11