

PR#: 13150

Deviation No.:D-2021-0175

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 王, 凯(PID-000260)

发起日期 Date Opened: 2021.04.09

简短描述 Short Description:

M1b DS1 碟片离心机CHT样品微生物限度超标 M1b DS1 Bioburden of discs centrifuge CHT sample out of limits

到期日期 Date Due: 2021.05.18

关闭日期 Date Closed: 2021.05.15

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 吴雅祺20002831

发现日期 Discovery On: 2021.04.09

汇报人 Report By: 王凯20001956

汇报日期 Report On: 2021.04.09

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: MST

偏差描述 Deviation Description:

2021.04.09 14:44 QC员工20002831反馈M1b车间一线离心机及收获管路年度清洁确认中CHT样品微生物限度检测结果超过CHT验证标准, 离心机CHT样品微生物限度检测结果及收获管路CHT样品微生物限度检测结果分别612cfu/ml和TNTC (不可计数) (详见附件1 碟式离心机CHT样品微生物限度超标 和 附件2收获管路CHT样品微生物限度超标), 该标准为小于10cfu/ml, 详见文件《M1b生产1线上游设备清洁保持时间验证》(VALP00027), 故发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

附件2 收获管路CHT样品微生物限度超标.JPG

附件1 碟式离心机CHT样品微生物限度超标.JPG

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:

M1b生产一线离心机CHT即收获管路CHT样品微生物限度超标, 可能会增加原液微生物污染的风险, 目前的生产操作流程中, 细胞培养液离心后, 有澄清过滤工序, 包括了一级膜包、二级膜包、三级滤器, 其中三级率滤器为0.2um除菌滤器, 即目前收获工序中有足够的微生物控制措施, 微生物污染的风险较低。且根据截止到目前QC反馈澄清过滤缓冲液内毒素和微生物限度水平检测结果看, M1b生产一线所有批次微生物限度和内毒素检测结果均符合工艺规程要求, 无超限数据, 证明目前收获工序中采用的微生物控制措施仍有效。

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

鉴于目前离心机CHT样品检测结果偏离可接受标准, 因此后续生产时, 为了降低微生物污染的风险, 保证产品质量和生产过程安全, 离心机及收获管路应即洗即用 (即离心机即收获管路应在CIP结束后24小时内使用)。

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

NA

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

PR#: 13150

Deviation No.:D-2021-0175

Record Status: Closed-Done

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

对产品SISPQ的影响

1) M1b生产一线离心机CHT即收获管路CHT样品微生物限度超标, 可能会增加原液微生物污染的风险, 目前的生产操作流程中, 细胞培养液离心后, 有澄清过滤工序, 包括了一级膜包、二级膜包、三级滤器, 其中三级率滤器为0.2um除菌滤器, 即目前收获工序中有足够的微生物控制措施, 微生物污染的风险较低。

2) 且根据截止到目前QC反馈澄清过滤缓冲液内毒素和微生物限度水平检测结果看, M1b生产一线所有批次微生物限度和内毒素检测结果均符合工艺规程要求, 无超限数据, 证明目前收获工序中采用的微生物控制措施仍有效。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月该区域同类型缺陷回顾 (M1b DS1、碟片离心机、CHT样品、微生物限度超标)

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 03:14 PM (GMT+8:00) added by 育芳 刘 (PID-000093):

该偏差发生在碟片离心机年度再确认期间, 考虑对于历史批次的影响, 将级别调整为Major进行调查。

04/12/2021 09:22 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。

根据《偏差管理规程》(SMP00090), 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: 王, 凯

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:

□ 偏差简述:

2021.04.09 14:44 QC员工20002831反馈M1b车间一线离心机及收获管路年度清洁确认中CHT样品微生物限度检测结果超过CHT验证标准, 离心机CHT样品微生物限度检测结果及收获管路CHT样品微生物限度检测结果分别612cfu/100ml和TNTC (不可计数) (详见附件1碟式离心机CHT样品微生物限度超标和 附件2收获管路CHT样品微生物限度超标, 报告结果均为TNTC), 该标准为小于10cfu/100ml, 详见文件《M1b生产1线上游设备清洁保持时间验证》(VALP00027), 故发起偏差。偏差发起时, 偏差简述中微生物限度单位写错, 应为612CFU/100ml, 标准为10CFU/100ml, 在调查总结中进行更正。

□ 原因调查:

此次偏差从人、机、料、法、环等方面并参考PDA69中微生物污染调查的决策树开展调查, 并回顾分析本次偏差涉及实验室调查结果。

人员

人员资质:

操作人员 (05020036) 经过离心机岗前培训, 获得离心机相关操作上岗证, 生产操作人员 (20000788) 通过取样岗前培训, 具备取样上岗资质, 并且已经通过《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》BPR100316-10 (见附件5员工05020036/20000788上岗证)

人员操作:

此次偏差中CHT样品涉及两个部位取样, 离心机出料管路取样口和收获管路取样口, 如附件6和附件7所示。其中离心机出料口取样操作与反应器取样操作一致, 均通过取样三通将淋洗水取至无菌无热源取样袋中, 收获管路取样与收获罐取样一致, 均为通过一次性取样袋取淋洗水至无菌无热源取样袋中。

2021.03.31在细胞培养一线车间 (26D08) 完成信迪利DS2012013批3000L细胞培养液收获工序后, 执行了离心机CIP, 具体执行时间为: 16: 11~17: 44。参考《M1b车间离心机系统清洁保持时间 (CHT) 研究方案》(VALP00091) 及《M1b生产1线上游设备清洁保持时间验证》(VALP00027), 离心机CIP后保持 约65小时, 分别在离心机出料管路取样口安装经过灭菌且在灭菌有效期内的取样三通, 在收获管道取样口安装无菌无热源取样袋, 取样三通装载及无菌取样袋的安装, 均参考CHT验证时操作。但无菌取样袋安装需要的TC支座未经过灭菌, 这一点与CHT验证不一致, 现场操作时经过酒精擦拭后将TC支座安装至收获管路取样部位。操作人员, 取样操作

偏差报告 Deviation Report

PR#: 13150

Deviation No.:D-2021-0175

Record Status: Closed-Done

熟练,无异常情况。同时,取样装置(TC支座是支持无菌取样袋安装的装置,此处取样装置不包含TC支座,指代取样三通装载和无菌取样袋)符合《M1b生产中间样品及溶液取样标准操作规程》(SOP100149),无异常。

小结:人员资质、人员操作均无异常,不是导致此偏差的原因。

设备

离心机CHT取样示意图如附件8离心机及收获管路CHT样品取样示意图所示

涉及2500L、MF13滤站、3000L生物反应器、离心机、收获管路等,该流路上设备出现微生物污染,均有可能导致离心机和收获管路CHT样品微生物限度超标。

1、离心机

离心机于2021.03.27执行半年度PM,并按照《阿法拉伐CF200碟片离心机使用、清洁标准操作规程》(SOP200237)要求执行SIP。离心机在之前的使用过程中未见异常,本次偏差中设备也没有明显异常。离心机单位体积内零部件较多,结构相对要复杂,CIP执行后设备不容易达到完全干燥的状态,且目前的操作流程中没有涉及到增强离心机干燥状态的操作,导致离心机CIP后存在微生物生长的可能性,基于此,我们认为离心机本身架构复杂,CIP后的操作程序没有增加相应流程如手动吹气等增强或保持离心机干燥状态,可能是导致本次偏差的根本原因。

2、3000L反应器与2500L培养基配制罐

如上图取样流路所示,2500L配制罐-MF13滤站-3000L生物反应器在CIP、SIP后,将WFI输送至离心机及收获管路。离心机及收获管路CIP后,保持一定时间后,在离心机出料管路取样口获得淋洗水样品即为离心机CHT样品,在收获管路靠近终点取样口位置获得淋洗水样品即为收获管路CHT样品。

2500L培养基配制罐、3000L生物反应器、MF13滤站的PM情况汇总如附件9 2500L培养基配制罐和3000L生物反应器PM汇总,取样前,以及取样后,上述设备均正常运行,未出现由于设备原因导致的生产偏差情况。

2500L培养基配制罐 下次PM时间2021.05.20

3000L生物反应器、MF13滤站 下次PM时间2021.07.03

由于离心机年度清洁确认CHT取样时未考虑取空白对照样品,即在2500L配制罐或3000L反应器段取WFI淋洗水,不能完全排除2500L配制罐或3000L反应器或MF13导致离心机CHT样品微生物限度超限的可能性,但结合设备运行情况,以及3000L反应器CHT样品取样检测结果,由于2500L培养基配制罐或3000L生物反应器或MF13滤站设备方面的原因导致本次偏差的可能性很小,可基本排除上述设备或滤站的原因。

小结:离心机结构相对复杂,CIP后不能实现完全干燥状态,存在微生物污染的风险,操作程序中没有增强离心机CIP后干燥状态的操作(如手动气吹等),此可能是导致本次偏差的根本原因。

2500L培养基配制罐、MF13、3000L生物反应器等设备原因可能性极小,可基本排除该方面的原因。

方法

CHT取样方法:

- 1、离心机CIP,CIP结束后保持一定时间(CHT)。
- 2、2500L培养基配制罐-MF13-3000L生物反应器准备,涉及上述设备CIP、SIP。
- 3、2500L培养基配制罐准备WFI,通过MF13过滤站将WFI提供至3000L生物反应器。
- 4、取CHT样品前,安装取样装载。
- 5、开启离心机,而后3000L生物反应器转料,将WFI传输至离心机。
- 6、在离心机出料管路取样口取样至容器中,在收获管路取样口处取样至容器中。

离心机出料管路取样口附件6所示,离心机及收获管路CIP后截至安装取样装载前,该位置未经过任何操作。

离心机出料管路取样口取样装载附件10取样三通及无菌取样袋所示,取样前手动将取样三通安装至取样口TC接口处。

收获管路取样位置附件7所示,该位置自离心机及收获管路CIP后至安装无菌取样袋前没有操作,处于密封状态。

收获管路取样装置附件11TC支座和无菌取样袋所示,取样袋需配合TC支座安装至取样口处使用,该操作中TC支座未进行CIP及灭菌,仅进行了消毒剂擦拭,TC支座未进行CIP及灭菌可能会引起样品微生物限度超限,但是考虑到同时取到的另一个样品即离心机CHT样品,离心机取样口装载经过了灭菌,但是微生物限度液也超限,说明微生物超限可能不主要是TC支座未进行灭菌引起。TC支座未进行CIP及灭菌可能会引起该取样口CHT样品微生物限度超过离心机CHT样品。

小结:目前离心机CHT取样时,取样装载安装过程需要暴露操作,该操作原因导致的样品微生物限度超限可能性不能排除,但是参考其他微生物限度和细菌内毒素取样操作如正常注射用水取样操作也是暴露操作,且管道、设备CHT取样以及注射用水取样均完成了验证,该部分原因导致样品微生物限度超限的可能性小。

物料

1、离心机取样口取样装载

该装载灭菌批号为20210404-050,灭菌有效期至2021.04.08,无异常。

2、收获管路无菌取样袋

偏差报告 Deviation Report

PR#: 13150

Deviation No.:D-2021-0175

Record Status: Closed-Done

无菌取样袋批号为1911264,有效期至2022.03.31,无异常。

3、注射用水

本次CHT取样未进行空白对照取样,不能完全排除注射用水微生物限度超限的可能性。但是培养基配制罐水点WFI 2020年度监控报告没有报告异常趋势,未报告偏差(查询trackwise系统,未检索到相应偏差),注射用水导致CHT样品微生物限度超限的可能性较低。

小结:物料方面,取样装载、无菌取样袋均无异常,WFI本身微生物限度超标的原因可能性较低,可基本排除物料方面的原因。

环境

离心机CIP后保持相对密封环境,CHT阶段不会导致微生物限度超限。由于离心机取样时即2021.03.31并未进行区域动态环境监控,不能直接排除环境的影响,但近两次动态环境检测结果符合要求,未出现不良趋势,由于环境原因导致本次偏差的可能性比较小。

小结:由于取样过程中存在暴露于D级环境的操作,不能完全排除环境的影响,但是根据本区域动态环境检测结果以及不良趋势看,由于环境因素导致本次偏差的可能性较小。

实验室调查情况:

未发现明显实验室原因,详见附件3 QC实验室调查清单及附件4 QC相关人员上岗证。

根本原因分析Root Cause Analysis

□ 根本原因分析:

直接原因:

本次调查活动未能确定偏差发生的直接原因及根本原因。

离心机CIP后不能达到干燥状态导致微生物超限最有可能是导致本次偏差的直接原因,而CIP程序结束后未进行增加离心机干燥程度的操作(如手动气吹)可能是本次偏差的根本原因。

根本原因:

针对以上缺陷制定的CAPA措施:

- 1、升级生产1线离心机及收获管路CHT验证报告(VALR00080),取消CHT72小时的规定,执行CIP后离心机需要24小时内使用的规定。
- 2、CHT重新完成验证前,每批生产时取亲和平衡液顶洗buffer监控微生物限度及内毒素(本CAPA被批准实施后开始,直至CHT完成验证并正式生效截止)。
- 3、制定并执行增加CIP后手动气吹程序研究方案,确认增加手动气吹程序后离心机及收获管路清洁保持情况。

调查附件 Investigation Attachments:

附件8 离心机及收获管路CHT样品取样示意图.jpg

附件11 TC支座和无菌取样袋.jpg

附件6 离心机取样口及取样装载安装位置.jpg

附件5 05020036 20000788上岗证.pdf

附件10 取样三通及无菌取样袋.jpg

附件7 收获管路取样口及取样装载安装位置.jpg

附件9 2500L培养基配制罐及3000L生物反应器PM汇总.jpg

附件4 QC相关人员上岗证.pdf

附件3 QC实验室调查清单.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

根本原因分析:

直接原因:

本次调查活动未能确定偏差发生的直接原因及根本原因。

离心机CIP后不能达到干燥状态导致微生物超限最有可能是导致本次偏差的直接原因,而CIP程序结束后未进行增加离心机干燥程度的操作(如手动气吹)可能是本次偏差的根本原因。

根本原因:

针对以上缺陷制定的CAPA措施:

- 1、升级《M1b生产1线离心机系统清洁保持时间(CHT)验证报告》(VALR00080),取消CHT72小时的规定,执行CIP后离心机需要24小时内使用的规定。
- 2、升级《阿法拉伐CF200碟片离心机使用、清洁标准操作规程》(SOP200537),明确M1b生产1线离心机系统需要在CIP24小时内使用的规定。
- 3、CHT重新完成验证前,每批生产时取亲和平衡液顶洗buffer监控微生物限度及内毒素(本CAPA被批准实施后开始,直至CHT完成验证并正式生效截止)。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 13150

Deviation No.:D-2021-0175

Record Status: Closed-Done

证并正式生效)。同时,为了确保每次取样结果的准确性,取样装载和TC支座等需要提前安装,并跟随系统或单独进行CIP/SIP等,每批应同时取空白对照。

4、制定并执行增加CIP后手动气吹程序研究方案,确认增加手动气吹程序后离心机及收获管路清洁保持情况。方案中要明确,取样装载及TC支座需提前安装,与系统同时或单独进行CIP/SIP,每批应同时取空白对照。

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

原因描述 Cause Description:

离心机CIP后不能达到干燥状态导致微生物超限最有可能是导致本次偏差的直接原因,而CIP程序结束后未进行增加离心机干燥程度的操作(如手动气吹)可能是本次偏差的根本原因。

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
Others

缺陷描述 Defect Description:

2021.04.0914:44 QC员工20002831反馈M1b车间一线离心机及收获管路年度清洁确认中CHT样品微生物限度检测结果超过CHT验证标准,离心机CHT样品微生物限度检测结果及收获管路CHT样品微生物限度检测结果分别612cfu/ml和TNTC(不可计数)(详见附件1碟式离心机CHT样品微生物限度超标和附件2收获管路CHT样品微生物限度超标),该标准为小于10cfu/ml,详见文件《M1b生产1线上游设备清洁保持时间验证》(VALP00027),故发起偏差。

缺陷类型分类 Defect Category
Laboratory Control

缺陷类型子分类 Defect Sub-Category
Miro Test

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个月内,检索系Trackwise系统,未检索到相同偏差或相同根本原因偏差。

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:

对产品质量的影响:

目前澄清过滤工序中降低微生物负荷的操作主要涉及CIP、SIP(非每批),以及通过膜包及除菌滤器降低微生物负荷,离心机CHT微生物限度超限可能会引起其以后的工序微生物负荷增加。

在澄清收获工序中,细胞培养液经过离心机离心后会经过初级及次级膜包过滤,再经过0.2μm除菌过滤器过滤,最后收集至4000L收获罐,具体流程图如附件12离心及澄清收获示意图所示。

澄清过滤中使用领了0.2μm除菌滤器降低本工序微生物负荷,且在4000L收获罐中澄清过滤收集液在亲和第3个cycle上样前也会取样检测微生物限度及细菌内毒素水平(HCCF样品,属于IPM),截止到2021.04.25,IBI308-3000L工艺完成商业化生产21批次,加上之前工程批、PPQ批次、PAI批次及纠偏批次等超过30批次生产,HCCF微生物限度结果均为<1CFU/MI(DS2007001为1CFU/mL),表明目前采取的微生物控制措施是有效的,详细结果附件13信迪利单抗注射液M1b 3000L HCCF微生物限度和细菌内毒素检测结果汇总,表中结果汇总至DS2001010批次。其中DS2009005、DS2012002~DS2101010批次细菌内毒素超标,主要原因可能是与使用江苏神华谷氨酰胺有关,详见OOT调查报告COOT2021-001。因此,我们认为本次偏差,及CHT对下游工序微生物负荷无影响,不会影响一线涉及项目的产品质量。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

对其他批次的影响:

对后续批次,在CHT重新完成验证前,在M1b一线车间生产的项目,需在离心机CIP后24小时内使用(离心机使用前需按照此策略执行)。对历史批次来说,由本偏差可推测其他批次在执行原有CHT策略时可能存在微生物污染的风险,但结合历史批次HCCF微生物限度

偏差报告 Deviation Report

PR#: 13150

Deviation No.:D-2021-0175

Record Status: Closed-Done

及内毒素检测结果，HCCF微生物限度及内毒素均符合要求，因此认为，该偏差对其他批次微生物控制方面的结果及评价不影响。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:
本偏差未涉及系统/设备

对验证状态的影响 Impact on Validation State:
对CHT验证的影响：
离心机CHT年度确认数据不足以支持目前CHT策略（CHT按照72小试执行），需对CHT执行再验证。

对产品注册的影响 Impact on Product Registration:
本偏差不涉及产品注册

对法规符合性的影响 Impact on Regulation Compliance:
本偏差不涉及法规符合性

对稳定性的影响 Impact on Stability:
本偏差不涉及产品稳定性

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:
本产品对溶液/物料的使用、生产环境、产品复验期等无影响

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 信迪利单抗注射液M1b 3000L HCCF微生物限度和细菌内毒素检测结果汇总.jpg

附件12 离心及澄清收获示意图.jpg

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

对产品质量的影响：
目前澄清过滤工序中降低微生物负荷的操作主要涉及CIP、SIP（非每批），以及通过膜包及除菌滤器降低微生物负荷，离心机CHT微生物限度超限可能会引起其以后的工序微生物负荷增加。
在澄清收获工序中，细胞培养液经过离心机离心后会经过初级及次级膜包过滤，再经过0.2μm除菌过滤器过滤，最后收集至4000L收获罐，具体流程图如附件12离心及澄清收获示意图所示。
澄清过滤中使用领了0.2μm除菌滤器降低本工序微生物负荷，且在4000L收获罐中澄清过滤收集液在亲和第3个cycle上样前也会取样检测微生物限度及细菌内毒素水平（HCCF样品，属于IPM），截止到2021.04.25，IBI308-3000L工艺完成商业化生产21批次，加上之前工程批、PPQ批次、PAI批次及纠偏批次等超过30批次生产，HCCF微生物限度结果均为<1CFU/ML（DS2007001为1CFU/mL，），表明目前采取的微生物控制措施是有效的，详细结果附件13 信迪利单抗注射液M1b 3000L HCCF微生物限度和细菌内毒素检测结果汇总，表中结果汇总至DS2001010批次。其中DS2009005、DS2012002~DS2101010批次细菌内毒素超标，主要原因可能是与使用江苏神华谷氨酰胺有关，详见OOT调查报告COOT2021-001。因此，我们认为本次偏差，及CHT对下游工序微生物负荷无影响，不会影响一线涉及项目的产品质量。
综上，该偏差不会影响信迪利单抗注射液原液的放行。

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

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS30-308	NA		N/A

偏差报告
Deviation ReportPR#: 13150
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0175

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: 设备代码 Equipment Code

偏差处理措施 Deviation Action Items

PR#: 13411

责任人 Assigned To: 刘, 海云(PID-000111)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.05.10

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:

为降低微生物污染风险, 保障生产安全, 在没有完成CHT再次验证前, 离心机使用前CIP清洁保持时间暂时执行24小时(参考ISPE Guide_Cleaning Validation Lifecycle - Applications, Methods, Controls 等指南文件), 并参考《M1b车间离心机SIP执行频率同步研究方案》(REP00215) 取样方式, 取初始亲和平衡液监控微生物水平。

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#: 14267

责任人 Assigned To: 刘, 海云(PID-000111)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.12.31

偏差报告 Deviation Report

PR#: 13150

Deviation No.:D-2021-0175

Record Status: Closed-Done

行动项详细描述 Action Description:

CHT重新完成验证前，每批生产时取亲和平衡液顶洗buffer监控微生物限度及内毒素（本CAPA被批准实施后开始，直至CHT完成验证并正式生效）。同时，为了确保每次取样结果的准确性，TC支座和取样装载等需要提前安装，并跟随系统或单独进行CIP/SIP等，每批应同时取空白对照。离心机监控样品需要每批取样，收获管路取样口前端由于需要在CIP后拆下连接膜包，buffer顶洗时取样不能代表管路本身的微生物情况，因此收获管路监控样品不做强制要求，但离心机微生物限度和细菌内毒素样品需要每批监控，直至CHT重新完成验证并生效。操作细节及取样要求如下

- 1、离心机取样时间点：buffer顶洗过程中首次排渣后。
- 2、取样量：微生物限度不少于200ml（推荐300ml），内毒素不少于10ml（推荐20ml）。buffer空白对照参照上述取样量。该取样量标准参考SOP500005。
- 3、可接受标准：微生物限度和内毒素均为报告数据。测试方法参考SOP500005，注射用水（淋洗水）检测方法。
- 4、取样装载灭菌信息、批号信息需要备注清楚。样品命名规则推荐：离心机微生物限度/细菌内毒素监控-批号，离心机微生物限度/细菌内毒素监控（亲和平衡液空白对照）-批号。

PR#: 14273

责任人 Assigned To: 张, 允虎(PID-000298)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2021.06.30

行动项详细描述 Action Description:

升级《M1b车间1线离心机系统清洁保持时间（CHT）验证报告》（VALR00080），取消CHT72小时的规定，增加CIP后离心机需要24小时内使用的描述。

PR#: 14274

责任人 Assigned To: 吴, 洪健(PID-000204)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.06.30

行动项详细描述 Action Description:

升级和《阿法拉伐CF200碟片离心机使用、清洁标准操作规程》（SOP200537），明确M1b生产1线离心机系统需要在CIP后24小时内使用的规定。

PR#: 14276

责任人 Assigned To: 张, 允虎(PID-000298)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.08.31

行动项详细描述 Action Description:

制定并执行增加CIP后手动气吹程序研究方案，确认增加手动气吹程序后离心机及收获管路清洁保持情况。

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一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

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
-----	-------------	------------------------	---------------

偏差报告 Deviation Report

PR#:	13150		Deviation No.:D-2021-0175
Record Status:	Closed-Done		
13411	Deviation Action Items	提供2021.04生产批次离心机使用前CIP清洁保持时间 provide CHT of batches in 2021 April	Closed-Cancelled
13793	Investigation Task	D-2021-0175 +QC+实验室调查部分	Closed-Done
14265	CAPA	D-2021-0175发起的CAPA CAPA from D-2021-0175	Standalone CAPA Opened

偏差报告

Deviation Report

PR#: 13150

Deviation No.:D-2021-0175

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 沛芳	Area QA Initial Reviewed On:	2021.04.12 17:17
Classify Completed By:	刘, 育芳	Classify Completed On:	2021.04.12 21:32

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.04.13 12:51
Department Leader 2 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 2 Reviewed On:	2021.04.14 14:29
Department Leader 3 Reviewed By:	蒋, 红军	Department Leader 3 Reviewed On:	2021.04.14 10:54
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:	2021.04.14 08:55

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.04.14 16:22
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:	2021.05.14 17:02
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 杨晨	QA Representative Reviewed On:	2021.05.14 17:13
Investigator 1 Reviewed By:	刘, 海云	Investigator 1 Reviewed On:	2021.05.14 18:34
Investigator 2 Reviewed By:	张, 允虎	Investigator 2 Reviewed On:	2021.05.14 17:24
Investigator 3 Reviewed By:	尤, 春霞	Investigator 3 Reviewed On:	2021.05.14 18:11
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:	2021.05.14 19:32
Department Leader 2 Final Approved By:	邓, 献存	Department Leader 2 Final Approved On:	2021.05.14 19:50
Department Leader 3 Final Approved By:	蒋, 红军	Department Leader 3 Final Approved On:	2021.05.14 20:23
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:	2021.05.14 20:49
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告

Deviation Report

PR#:13150Deviation No.:D-2021-0175

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:	2021.05.15 15:05
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2021.05.15 17:48