

偏差报告 Deviation Report

PR#: 9055

Deviation No.:D-2021-0030

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 刘, 浩(PID-000045)

发起日期 Date Opened: 2021.01.26

简短描述 Short Description:

M1bDS1 DS2012002 T0301罐电导显示值超出记录要求范围T0301 conductivity display value beyond the range of recording requirements

到期日期 Date Due: 2021.03.08

关闭日期 Date Closed: 2021.03.05

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 展卫钧20002301

发现日期 Discovery On: 2021.01.25

汇报人 Report By: 展卫钧20002301

汇报日期 Report On: 2021.01.25

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2021.01.25生产人员 (20002301、20001074) 在26C15纯化一线除病毒前房间进行IBI308 DS2012002批次《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》(BPR100322-12) 5.3.7上样产品稀释时, 生产人员 (20002301、20001074) 在10:27记录T0301产品罐稀释后电导时, 在线罐电导显示7.311ms/cm, 修约后7.3ms/cm, 超出批记录要求5.0-6.0ms/cm, 故发起偏差调查。

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:

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

01/26/2021 01:58 PM (GMT+8:00) added by 浩 刘 (PID-000045):

1、 上报MST、生产、QA, 经会议讨论决定, 对AEX上样液取样, 使用离线电导率仪检测 (电导率仪编号MFG-M1b2-133, 校验有效期至2021.02.27), 使用12.88ms/cm电导标准液进行校对 (开瓶有效期至2021.04.24), 结果是12.993ms/cm, 误差在范围内, 检测产品结果为5.570ms/cm, 使用后回测标准液结果是13.325ms/cm, , 再次回测结果为13.395ms/cm, 仍不在2%误差范围内。(附件一: 校对、检测和回测的结果) /M1bDS1 /2021.01.25

2、 再次上报生产、MST、QA后, 考虑到使用后的回测可能会对电导率的检测结果有偏离, 经过会议决定, 对电导率仪进行校准, 校准合格后进行回测, 电导率结果12.768ms/cm, 误差在范围内。然后对产品进行检测, 结果为5.557ms/cm。使用后再使用12.88ms/cm的电导标准液回测, 结果为12.893ms/cm, 误差在范围内。所以产品前后回测标准液电导值, 均在离线电导仪回测2%的要求范围内, 由此可知, 产品检测结果可靠, 经修约后。AEX Load电导实际值为5.6ms/cm。(附件二: 回测和产品电导率的结果)) /M1bDS1 /2021.01.25

01/26/2021 12:49 PM (GMT+8:00) added by 浩 刘 (PID-000045):

1、 上报MST、生产、QA, 经会议讨论决定, 对AEX上样液取样, 使用离线电导率仪检测 (电导率仪编号MFG-M1b2-133, 校验有效期至2021.02.27), 使用12.88ms/cm电导标准液进行校对 (开瓶有效期至2021.04.24), 结果是12.993ms/cm, 误差在范围内, 检测产品结果为5.570ms/cm, 使用后回测标准液结果是13.325ms/cm, , 再次回测结果为13.395ms/cm, 仍不在2%误差范围内。(附件一: 校对、检测和回测的结果) /M1bDS1 /2021.01.25

2、 再次上报生产、MST、QA后, 考虑到使用后的回测可能会对电导率的检测结果有偏离, 经过会议决定, 对电导率仪进行校准, 校准合格后进行回测, 电导率结果12.768ms/cm, 误差在范围内。然后对产品进行检测, 结果为5.557ms/cm。使用后再使用12.88ms/cm的电导标准液回测, 结果为12.893ms/cm, 误差在范围内。所以产品前后回测标准液电导值, 均在离线电导仪回测2%的要求范围内, 由此可知, 产品检测结果可靠, 经修约后。AEX Load电导实际值为5.6ms/cm。(附件一: 回测和产品电导率的结果)) /M1bDS1 /2021.01.25

01/26/2021 11:17 AM (GMT+8:00) added by 浩 刘 (PID-000045):

上报MST、生产、QA, 经会议讨论决定, 对AEX上样液取样, 使用离线电导率仪检测, 离线电导率仪编号MFG-M1b2-133, 校验有效期至2021.02.27, 使用12.88ms/cm电导标准液进行校对 (开瓶有效期至2021.04.24), 结果是12.993ms/cm, 检测产品结果

偏差报告 Deviation Report

PR#: 9055

Deviation No.:D-2021-0030

Record Status: Closed-Done

为5.570ms/cm，使用后回测标准液结果是13.325ms/cm，根据SOP200560附录1决策树，再次回测结果为13.395ms/cm，仍不在2%误差范围内。

再次上报生产、MST、QA，考虑到校对完成并且使用后，再次回测会有偏离，经过会议决定，对电导率仪进行校准，校准合格，回测电导结果12.768ms/cm，产品检测电导结果为5.557ms/cm，使用后再次使用标准液12.88ms/cm回测，结果为12.893ms/cm，产品结果修约后5.6ms/cm，产品前后回测标准液电导值，均在离线电导仪回测2%要求范围内，由此可知，产品检测结果可靠，AEX Load电导实际值为5.6ms/cm。

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件1 校对、检测和回测的结果.docx

附件2 回测和产品电导率的结果.pdf

厂房设施名称 Facility Name:

产品所属阶段 Product Phase:

M1b

Commercial

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

AEX上样液稀释前重量520.80kg，稀释的过程中没有发现异常，稀释后上样液的体积为1410.30kg，满足推荐稀释1.7倍添加量，并且AEX上样液的pH和离线电导率的测量值均符合批记录中的要求，所以不影响产品质量

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

AEX Load上样液电导确认完成，在批记录要求范围内，可以继续执行，对生产没有影响

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

因T0301罐（MFG-M1b2-068）在线电导率与离线电导率的数值测试结果相差较大，需要后续进一步调查原因

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：

AEX上样液稀释前重量520.80kg，稀释的过程中没有发现异常，稀释后上样液的体积为1410.30kg，满足推荐稀释1.7倍添加量，并且AEX上样液的pH和离线电导率的测量值均符合批记录中的要求，所以不影响产品质量。

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、稀释、电导）：

1、D-2020-0232 Minor 2020.08.05 09:48左右，纯化人员（20000454）在执行《信迪利单抗注射液M1b3000L原液批生产记录》（BPR100322-10）（批次：DS2006009）阴离子交换层析5.3.7（10）步骤时，上样前产品稀释结束后，发现阴离子上样液储存罐T0301（MFG-M1b-68）在DCS上显示样品的在线电导率为6.584mS/cm，超出《信迪利单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00095-05）和《信迪利单抗注射液M1b3000L原液批生产记录》（BPR100322-10）规定的可接受范围5.0-6.0mS/cm，故产生偏差。

■《M1b管罐系统维护保养标准操作规程》（SOP200717-02）中针对管罐系统维护保养中未规定对电导电极进行定期维保，管理流程缺失是导致本次偏差发生的根本原因。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

01/27/2021 09:37 AM (GMT+8:00) added by 伊婷 陈 (PID-000128):

根据初步影响评估，本偏差不影响产品质量，但回顾过去12个月内存在一起类似缺陷（次要偏差），故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: 秦, 传康

不需要调查的理由 Reason for not Investigation:

PR#: 9055
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0030

调查总结&根本原因分析 Investigation & RCA

调查总结 Investigation Summary:

一、人员

1、人员资质：此偏差发生时的纯化操作人员（20002301、20000392）已分别于2020.06.11、2019.08.27完成纯化岗位操作上岗证（见附件3），已具备纯化操作相关资质。

2、人员操作

1) 2021.01.25纯化操作人员（20002301）按照《信迪利单抗注射液M1b3000L原液批生产记录》（BPR100322-12）进行阴离子上样液稀释操作，此偏差发生时，IBI308阴离子上样液（DS2012002）实际稀释倍数2.7倍，符合《信迪利单抗注射液M1b3000L与那也批生产记录》（BPR100322-12）中推荐的稀释比例1:1.7要求

2) 2021.01.24纯化人员（20000392）在进行IBI308阴离子上样液（DS2012002）储液罐准备时，安装阴离子上样液储液罐T0301（MFG-M1b-068）的在线电导电极前，按照《纯化管罐系统标准操作规程》

（SOP200571-13）对T0301（MFG-M1b-068）的在线电导电极进行校对，超过可接受范围 $12.88 \pm 0.2 \text{ ms/cm}$ ，故使用 12.88 ms/cm 标准电导液进行校准，校准完成后，使用 12.88 ms/cm 标准电导液校对，测量值为 12.98 ms/cm ，（见附件4）满足 $12.88 \pm 0.2 \text{ ms/cm}$ 接受范围，将在线电导传感器安装到T0301罐上。

3) 2021.01.25生产人员（20002301）在26C15纯化一线除病毒前房间进行IBI308 DS2012002批次《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322）5.3.7上样产品稀释后，生产人员（20002301）在10:27记录T0301产品罐稀释后电导时发现，在线罐电导显示 7.311 ms/cm ，修约后 7.3 ms/cm ，超出批记录要求 $5.0-6.0 \text{ ms/cm}$ 。

小结：人员具备操作资质，人员操作过程无异常，因此人员不是导致本次偏差发生的原因

二、设备

1、设备信息如下：

设备名称/编号：T0301罐在线电导/MFG-M1b-CM-095，计量有效期：2021.12.07，设备在计量有效期内（见附件5）

2、设备相关调查

1) 根据维修工单10006240（详见附件6），工程部和MST调查如下

2021.01.27，在完成DS2012002批次生产，T0301罐完成CIP后，员工20000392使用 12.88 ms/cm 标准液，对电极进行测试，显示值为 12.80 ms/cm ，符合接受范围 $12.88 \pm 0.2 \text{ ms/cm}$

2021.01.29，员工05040068再次使用 12.88 ms/cm 的标准电导液，对电极进行连续测试，结果为 14.55 ms/cm ， 11.78 ms/cm ， 11.82 ms/cm ， 11.69 ms/cm ， 11.76 ms/cm ， 11.81 ms/cm ， 11.75 ms/cm ， 11.91 ms/cm ， 14.49 ms/cm ， 14.88 ms/cm ， 14.48 ms/cm ， 15.08 ms/cm ，连续测试趋势结果，详见附件7，所有结果均不在 $12.88 \pm 0.2 \text{ ms/cm}$ 范围内

2) 为彻底排查此电极故障，邀请梅特勒工程师协助调查，发现电导电极的校准斜率为1.02，梅特勒工程师据此判断，电极多次单点校准后，设备斜率明显偏差，导致性能发生偏离，详见附件8。

小结：设备电导电极斜率出现波动，设备性能不稳定是发生偏离的直接原因

三、物料

在DS2012002批生产过程中，阴离子稀释缓冲液批号DS02002-S026-01，有效期2021.01.21 08:30，经询问配制组，得知配制过程无异常，且生产在有效期内使用。

在DS2012002批中CEX蛋白收率以及蛋白峰形均与历史趋势一致，详见分析（见附件9）。

小结：缓冲液和中间产品不是导致本偏差发生的原因

四、方法

1、《纯化管罐系统标准操作规程》（SOP200571-13）控制过程要求：在线电导每次使用前需要进行校对，校对标准 $12.88 \pm 0.2 \text{ ms/cm}$ ，使用前校对不合格，执行校准，校准完成后再次校对，如果校准后校对三次失败上报主管

2、经过梅特勒工程师两次现场查看情况（附件8、10），经过检查未发现电缆、探头等硬件异常，工程师认为是我们当前的校准方法引起了偏差导致生产过程中发生了偏差。现场在线电导率仪是用 12.88 ms/cm 的标准液进行单点校准，校准时使用的容器，电导探头校准时深入校准液的角度都会影响校准精度。并且SOP中未能明确相关校准的操作以及注意事项。

小结：设备操作人员长期进行单点校准，电导率仪的电极斜率容易出现波动，导致设备性能故障是发生偏离的直接原因。

《纯化管罐系统标准操作规程》SOP中未明确规定校准的相关操作，以及人员的注意事项是导致本偏差的根本原因。

五、环境

此偏差发生时设备所在房间（26C15）温湿度在正常范围，在梅特勒电极规定的使用环境要求内（ $-20-60^{\circ}\text{C}$ ，湿度15%-85%）

小结：环境不是导致本偏差发生的原因

PR#: 9055

Deviation No.:D-2021-0030

Record Status: Closed-Done

本偏差需要对如下两例情况进行拓展调查，详细信息如下：

1、即时措施的问题

生产人员（20002301、20001074）在2021.01.25 10:27读取T0301产品罐AEX上样样品稀释后电导率时，在线电导显示7.311 mS/cm，修约值为7.3mS/cm，超出工艺规程（PFD00095）中的AEX上样样品稀释后电导率（WC-CPP）可接受范围5.0-6.0 mS/cm，故偏差发现人根据《偏差管理规程》（SMP00090）的要求汇报上级、MST和QA，召开会议讨论即时措施。会议内确认，T0301产品罐在线电导电极使用前校对校准及安装无异常，阴离子稀释液配制过程无异常，AEX上样样品稀释过程无异常。为确认上样样品稀释后的电导率，即时措施制定小组讨论决定采用多参数测试仪（设备编号：MFG-M1b2-133）离线检测DS2012002批次AEX上样样品稀释后电导。根据M1b车间SevenExcellenceTM多参数测试仪使用及清洁标准操作规程（SOP200560）校对电导电极后，检测产品结果为5.570mS/cm，此离线检测结果符合工艺规程。

即时措施制定小组认为多参数测试仪所采集的数据是真实可靠的，但由于本偏差已经产生两个电导数据：7.311mS/cm（在线检测）和5.570mS/cm（离线检测）。且当时未确定本偏差的根本原因，为收集更全面准确的信息以支持后续判断和调查，讨论决定对使用后的多参数测试仪电导电极回测校准液，执行两次回测均超出2%误差范围，认为5.570mS/cm（离线检测）的结果为无效。

由于认为首次检测结果5.570mS/cm（离线检测）为无效，即时措施制定小组重新召会决定对多参数测试仪进行校准，校准合格后进行回测，电导率结果12.768mS/cm，误差在范围内。然后对产品进行检测，结果为5.557mS/cm。样品检测结束后使用12.88mS/cm的电导标准液回测，结果为12.893mS/cm，误差在范围内。所以产品前、后回测标准液电导值，均在离线电导仪回测2%的要求范围内，由此可知，产品检测结果可靠，经修约后，AEX Load电导实际值为5.6mS/cm（附件2：回测和产品电导率的结果）。

总结即时措施为“取样→校对（合格）→离线检测（合格）→回测（不合格）→回测（不合格）→校准（合格）→回测（合格）→离线检测（合格）→回测（合格）”，其中离线检测后进行的回测操作与SOP200560“附录1 电导率模块校对决策树、附录2 电导率模块校准决策树”流程不一致。

2. 调查过程产生多个校对数据的问题

2021.01.27在完成DS2012002批次生产，T0301罐完成CIP后。生产部提交了维修工单（见附件8），但是在维修过程中工程部并未发现在线电导仪无硬件故障，因此维修过程中员工20000392使用12.88mS/cm标准液，对电极进行测试，显示值为12.80mS/cm，符合接受范围。由于怀疑在线电导率仪存在故障只是未被发现，其仍然无法稳定地采集数据。

2021.01.29，员工05040068在偏差调查过程中为确定电导电极数据采集的波动情况，使用12.88 mS/cm 的标准电导液对该电极进行12次连续测试和记录（结果分别为14.55mS/cm，11.78 mS/cm，11.82 mS/cm，11.69 mS/cm，11.76 mS/cm，11.81 mS/cm，11.75 mS/cm，11.91 mS/cm，14.49 mS/cm，14.88 mS/cm，14.48 mS/cm，15.08 mS/cm），所有结果均不在校准范围内，随后邀请梅特勒工程师协助调查本偏差的根本原因。偏差调查过程产生多个检测数据存在一定的合规风险，但以上调查过程及检测结果均被记录，详见附件57

通过本拓展调查发现如下不符：

1. 多参数测试仪使用后回测的流程并不符合“M1b车间SevenExcellenceTM多参数测试仪使用及清洁标准操作规程”（SOP200560）附录1 电导模块校验决策树”的要求。
2. 即时措施和偏差调查时为了收集证据用于证实真实的结果，进行了额外的检测并产生了数据。但是在执行前并未将书面的计划得到批准，仅通过电话会议的讨论结果即执行，会导致这些措施在执行过程中存在一定风险。

调查附件 Investigation Attachments:

附件9：中间产品趋势分析.docx

附件3：操作上岗证.docx

附件7：在线电导连续测试.docx

附件5：罐电导设备信息.docx

附件6：罐在线电导报修工单.docx

附件4：罐电导使用前校准.docx

附件10：第二次梅特勒服务报告.docx

附件8：第一次梅特勒服务报告.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

通过以上调查，发现偏差发生原因是

- 1、设备多次单点校准，电导电极斜率出现波动，导致设备性能不稳定是发生偏离的直接原因
- 2、《纯化管罐系统标准操作规程》（SOP200571）中未明确规定校准的相关操作，以及人员的注意事项是导致本偏差的根本原因。

PR#:9055Deviation No.:D-2021-0030

Record Status: Closed-Done

拓展调查发现的原因：
即时措施和偏差调查时为了收集证据用于证实真实的结果，进行了额外的检测并产生了数据。但是在执行前并未将书面的计划得到批准，仅通过电话会议的讨论结果即执行，会导致这些措施在执行过程中存在一定风险。

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

原因描述 Cause Description: 《纯化管罐系统标准操作规程》（SOP200571）中未明确规定校准的相关操作，以及人员的注意事项是导致本偏差的根本原因。		
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 M1b DS1
缺陷描述 Defect Description: 2021.01.25生产人员（20002301、20001074）在26C15纯化一线除病毒前房间进行IBI308 DS2012002批次《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100322-12）5.3.7上样产品稀释时，生产人员（20002301、20001074）在10：27记录T0301产品罐稀释后电导时，在线罐电导显示7.311ms/cm，修约后7.3ms/cm，超出批记录要求5.0-6.0ms/cm，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:
NA

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:
偏差发生后，经过现场初步调查，确认本批次使用的AEX稀释液正确无误，且AEX上样液稀释倍数符合批记录（PFD00095）要求，后续生产人员对AEX上样液取样，使用离线电导率进行（MFG-M1b2-133）进行离线检测，最终检测结果为5.6ms/cm，符合《信迪利单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00095）5.0-6.0ms/cm要求，故继续进行生产。本偏差对本批次产品影响低，风险可控

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:
在DS2012005、D2012011批次生产阶段，T0301罐电导电极故障未能及时排除，找到根本原因，使用离线电导设备（MFG-M1b2-133），对AEX上样液取样后进行检测，离线结果作为判定电导合格的依据，并将T0301罐电导数据打印，同时将AKTA的前电导cond101数据打印，两者打印数据用于证明整个上样过程中AEX上样液电导稳定。

回顾
了（DS1907007、DS1907008、DS1907009、DS1908007、DS1908008、DS2006009、DS2007001、DS2007013、DS2009005、DS2009014、DS2009016、DS2009017、DS2010005、DS2011005、DS2011006、DS2012002、DS2012005、DS2012006、DS2012011）这些批次，以下统称（PPQ1-C14）
因最终找出的根本原因是在线电导长期的单点校准，导致了设备的性能不稳定，所以为了评估对之前批次的影响，做了以下的拓展调查。（PPQ1-C14批次在线电导率为单点校准）
1、根据<IDC-PD-2-IBI308-R-006-00> IBI308变更后下游工艺参数研究报告可以得知，AEX上样液稀释后的电导率会影响CQA中HCP的残留，所以分析了从PPQ1-C14批次的原液的HCP残留的数据（见附件10），结果都<4.8ng/mg，符合《信迪利单抗注射液M1b 3000L 原液质量标准》（SPC100071）中的HCP的残留应≤50 ng/mg
2、对比了从PPQ1-C14批次的AEX process的图谱（见附件11），峰形基本一致
3、对比了PPQ1-C14 上样液电导率的值（见附件12）电导率的范围都在5.0-6.0 ms/cm 的要求范围内

PR#: 9055

Deviation No.:D-2021-0030

Record Status: Closed-Done

4、对比了PPQ1-C14 批次AKTA（年度PM时，会对电导进行年度确认，结果符合要求，见附件13）柱前的电导率的图谱（见附件14）电导率的范围都在5.0-6.0 ms/cm的要求范围内

总结：

基于以上拓展调查数据，同时调查PPQ1-C14批次的记录，批次间稀释比例一致，均符合工艺规程要求，AEX稀释过程由程序进行控制，AEX的层析图谱峰形基本一致，工艺表现一致，可证明AEX上样液电导率均在5.0-6.0 mS/cm的要求范围内，风险可控。在DS2012011批次后，对人员的校准操作进行调整，根据梅特勒工程师现场指导建议，使用两点校准后，在线电导率的显示值在接下来的批次中没有出现异常。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

偏差过程中涉及到在线电导电极的校准，根据供应商推荐，长时间连续监控的，用两点校准，如果短时间检测样品电导率，单点校准效果等同于两点校准。根据供应商建议，两点校准操作性更强，所以优化原有操作方式，在线电导由单点校准改成双点校准，因此对系统和设备无影响。

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:

NA

受影响的部门 Impact Departments:

M1b DS1

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:

根据最终影响评估，偏差发生后，经过现场初步调查，确认本批次使用的AEX稀释液正确无误，且AEX上样液稀释倍数符合批记录（PFD00095）要求，后续生产人员对AEX上样液取样，使用离线电导率进行（MFG-M1b2-133）进行离线检测，最终检测结果为5.6ms/cm，符合《信迪利单抗注射液M1b 3000L纯化工艺规程》（PFD00095）5.0-6.0ms/cm要求，故继续进行生产。本偏差对本批次产品影响低，风险可控。

基于拓展调查数据，同时调查PPQ1-C14批次的记录，批次间稀释比例一致，均符合工艺规程要求，AEX稀释过程由程序进行控制，AEX的层析图谱峰形基本一致，工艺表现一致，可证明AEX上样液电导率均在5.0-6.0 mS/cm的要求范围内，风险可控。因此本偏差不影响信迪利单抗注射液DS2012002，DS2012005，DS2012011，DS2012006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	DS2012002	3000L	Release

偏差报告 Deviation Report

PR#: 9055
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0030

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.: DS2012011	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.: 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.: DS2012006	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: 纯化收集罐 (2500L) 设备代码 Equipment Code MFG-M1b2-068

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#:

偏差报告 Deviation Report

PR#: 9055

Deviation No.:D-2021-0030

Record Status: Closed-Done

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#: 12032

责任人 Assigned To: 秦, 传康(PID-000285) 部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.03.14

行动项详细描述 Action Description:
将此偏差对M1b 纯化人员、MST 纯化人员、QA进行培训, 明确“偏差处理过程中如果需要执行与“已批准流程不符、已批准流程以外的操作和检测、需要进一步调查”的情况时, 已经满足偏差管理规程 (SMP00090) 中对偏差调查的要求, 应制定书面的调查方案, 并得到QA的批准后来执行, 以确保调查的过程受控。

PR#: 12033

责任人 Assigned To: 秦, 传康(PID-000285) 部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.03.21

行动项详细描述 Action Description:
升级文件《纯化管罐系统标准操作规程》(SOP200571)
明确在文件中规定注意事项, 使用两点校准的具体操作, 内容如下:
a.加入适量的12.88ms/cm和1413us/cm的标准校准液至干净小烧杯中, 使用完后丢弃烧杯中标准溶液, 罐电导校准和校对时, 不要使用离心管作为标准液存放容器。
b.将在线电导率电极从罐上取下, 用容器中的WFI冲洗在线电导率电极, 并用吸水纸吸电极上的水分, 垂直放入标准液的烧杯中, 不可接触烧杯底部, 要位于烧杯中间, 不能靠近容器边缘, 距离烧杯底部3cm左右。
c.在电导显示面板上, 选择传感器校准, 校准类型选择两点, 点击校准。当一种标准液校准完成时, 用容器中的WFI冲洗在线电导率电极, 并用吸水纸吸电极上的水分, 将电导传感器放入到另一个标准液中, 校准完成后, 保存校准结果。
将电极传感器, 使用WFI冲洗干净, 吸干电极上水分后分别放入12.88ms/cm和1413us/cm标准液中, 进行校对。接受标准是标准液的±2%, 电导率校对合格后将测试值记录在《纯化管罐系统设备使用记录》(SOP200571-R1)。如若校准后, 三次校对失败则上报主管

PR#: 12034

责任人 Assigned To: 秦, 传康(PID-000285) 部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.03.21

行动项详细描述 Action Description:
将此偏差对M1b 纯化人员、MST 纯化人员、QA进行培训, 明确“偏差处理过程中如果需要执行与“已批准流程不符、已批准流程以外的操作和检测、需要进一步调查”的情况时, 应制定书面的调查方案, 并得到QA的批准后来执行, 以确保调查的过程受控。

附件 File Attachments

偏差报告 Deviation Report

PR#: 9055

Deviation No.:D-2021-0030

Record Status: Closed-Done

附件12 : 历史批批AEX PROCESS对比图.pdf

附件14 : AEX 层析系统PM.pdf

附件15 : AKTA柱前电导对比图.pdf

附件11 : HCP历史批次残留数据.pdf

附件13 : AEX上样稀释液历史批次对比图.png

关联记录 Reference Records

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

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
12031	CAPA	偏差D-2021-0030发起的CAPA CAPA initiated by Deviation D-2021-0030	Pending Effectiveness Check

偏差报告

Deviation Report

PR#: 9055

Deviation No.:D-2021-0030

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 杨晨	Area QA Initial Reviewed On:	2021.01.26 14:07
Classify Completed By:	陈, 伊婷	Classify Completed On:	2021.01.27 09:46

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.01.27 21:22
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:	2021.01.27 09:50

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.01.27 21:42
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:	2021.03.05 16:49
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 杨晨	QA Representative Reviewed On:	2021.03.05 17:09
Investigator 1 Reviewed By:	陈, 永涛	Investigator 1 Reviewed On:	2021.03.05 17:02
Investigator 2 Reviewed By:	刘, 浩	Investigator 2 Reviewed On:	2021.03.05 17:12
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:	2021.03.05 17:30
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:	2021.03.05 17:38
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 9055

Deviation No.:D-2021-0030

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:	2021.03.05 17:45
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.03.05 17:51