

偏差报告 Deviation Report

PR#: 13983

Deviation No.:D-2021-0216

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 江, 煜章(PID-000289)

发起日期 Date Opened: 2021.05.07

简短描述 Short Description:

M1b DS1 3000L流加培养DO低于操作范围下限 M1b DS1 3000L Fed-Batch DO below operating limit

到期日期 Date Due: 2021.06.10

关闭日期 Date Closed: 2021.06.10

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 欧阳志剑20000132

发现日期 Discovery On: 2021.05.06

汇报人 Report By: 刘希雨05020036

汇报日期 Report On: 2021.05.06

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2021.05.06 07:55 生产人员 (工号: 20000132) 在细胞培养间 (26D08) 发现IBI308 NEW DS2103014批次3000L-A罐持续氧流量低 (low warning limit violated) 报警, 经汇报讨论后, 生产人员 (工号: 05020036, 05030059) 在要求范围内调节氧气压力调节阀, 由1.8bar调至2.2bar, 随后氧流量走高并超过100L/min, 触发氧气质量流量计离线报警 (Measurement External error has occurred), DO控制程序Hold, 氧气供应停止, 导致DO值在短时间内低于20% (持续约17min, 见附件1.DO低于20%图谱), 与《信迪利单抗注射液二代细胞株M1b 3000L上游工艺规程》(PFD00172-03) 3000L工序 DO操作范围 (20%-80%) 不符, 故发起偏差调查。

描述的附件 Description attachment:

附件1.DO低于20%图谱.jpg

是否及时上报? Reporting in Time?: Yes

未及时上报的理由 Reason for not in Time:

NA

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

05/07/2021 09:24 AM (GMT+8:00) added by 煜章 江 (PID-000289):

在触发氧气质量流量计离线报警, DO控制程序HOLD后, 将压力由2.2bar调回至1.8bar, 于08:24 Resume DO控制程序。 MFG 2021.05.06

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:

Clinical

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

DO控制程序Hold, 氧气供应停止, 导致DO值在短时间内低于20% (持续约17min), 因时间较短, 所以对产品质量的影响较小, 具体影响需进一步调查评估。

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

在发现氧气质量流量计离线报警, DO控制程序Hold后, 采取即时措施, 使DO控制恢复正常, 对后续生产操作没有影响。

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

生产人员在要求的范围内调节氧气压力的调节阀, 所以对设备无影响。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 13983

Deviation No.:D-2021-0216

Record Status: Closed-Done

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

- 1、DO控制程序Hold，氧气供应停止，导致DO值在短时间内低于20%（持续约17min），因时间较短，所以对产品质量的影响较小，具体影响需进一步调查评估。
- 2、在发现氧气质量流量计离线报警，DO控制程序Hold后，采取即时措施，使DO控制恢复正常，对后续生产操作没有影响。
- 3、生产人员在要求的范围内调节氧气压力的调节阀，所以对设备无影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月发生过类似缺陷（关键词：M1bDS1、流加培养、DO）

D-2021-0105，minor.

QA人员20001294在审核DS2012011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，发现本批次3000L流加培养第9天，生物反应器15A FICRC100报警，程序EPH_DO_CONTROL(2850)和EPH_PR_CONTROL(1322) Hold，导致底部通气被暂停，以至于溶氧出现波动，溶氧在2021.02.08 20:53~21:07阶段波动低于20%以下（详见附件1），与信迪利单抗注射液M1b 3000L上游工艺规程（PFD00094-10）中“对于降温、补料、电极校准操作和电信号的波动造成的DO或者pH瞬间上升或下降致超出范围的现象属于正常情况”不一致

根本原因：浮子流量计或通气玻璃管制造均一性问题，导致部分浮子容易被卡住。

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

05/07/2021 06:35 PM (GMT+8:00) added by 四弟 李 (PID-000227):

该偏差初步评估对产品影响较小，具体影响需进一步调查评估，过去12个月发生过类似缺陷，故定义为主要偏差。

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 姜, 润滢

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：

□ 2021.05.06 07:55 生产人员（工号：20000132）在细胞培养间（26D08）发现IBI308 NEW DS2103014批次3000L-A罐持续氧流量低（low warning limit violated）报警，经汇报讨论后，生产人员（工号：05020036，05030059）在批生产记录要求范围内调节氧气压力调节阀，由1.8bar调至2.2bar，随后氧流量走高并超过100L/min，触发氧气质量流量计离线报警（Measurement External error has occurred），DO控制程序Hold，氧气供应停止，导致DO值在短时间内低于20%（持续约17min，见附件1.DO低于20%图谱），与《信迪利单抗注射液二代细胞株M1b 3000L上游工艺规程》（PFD00172-03）3000L工序 DO操作范围（20%-80%）不符，故发起偏差调查。

□ 原因调查：

此次偏差从人、机、料、法、环等方面开展调查。

人员

人员资质：

生产人员（05020036，05030059）均已考取M1b车间不锈钢生物反应器操作上岗证，两位人员在生产操作前已完成《信迪利单抗注射液二代细胞株M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》BPR100461/02培训。上岗资质（相关人员培训记录和上岗证见附件1.1-1.5）。

人员操作：

2021.05.06 07:55 生产人员（工号：20000132）在细胞培养间（26D08）发现IBI308 NEW DS2103014批次D14天，3000L-A罐持续氧流量低（low warning limit violated）报警，经汇报讨论后，由生产人员（工号：05020036，05030059）在批生产记录要求范围内（1.0~4.0bar）调节氧气压力调节阀，由1.8bar调至2.2bar，气源压力充足后，氧流量按照PID调节100%输出功率指令开始走高，导致最终超过100L/min，触发氧气质量流量计离线报警（Measurement External error has occurred），DO控制程序Hold，氧气供应停止，导致DO值在短时间内低于20%（持续约17min，曲线图已放置偏差第一部分作为附件），DO控制程序hold后，将压力从2.2bar调回至1.8bar，于8:24resume DO控制程序恢复正常，操作人员的操作符合(SOP200525)《ZETA 不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》要求，未发生任何与文件偏离的操作。

结论：人员具备资质，操作过程严格按照流程执行，人员调查未发现异常。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 13983

Deviation No.:D-2021-0216

Record Status: Closed-Done

涉及设备

1) 3000L 不锈钢反应器 (MFG-M1b2-055) 设备信息如附件2。

设备验证、PM状态均在使用效期内，使用前未发现异常。

2) 氧气流量计 (质量流量计) 计量标签信息见附件3

结论：设备运行无异常。

物料

该偏差涉及的DO偏低，和物料无相关性

结论：该偏差与物料无相关性。

方法：

经调查D14的DS2103014批次的DO约在30~35%，仍然不能有效控制在40%设定值，为了DO达到设定值，故生产人员手动调节氧气压力阀从1.8Bar-2.2Bar，但由于此时流加培养后期氧气流量达到95 L/min左右，接近质量流量计上限100 L/min，稍微调节气源阀门都有超出上限的风险，因此氧气流量太高超出质量流量计上限是导致DO控制程序hold是该偏差的直接原因。

根据信达单抗二代细胞株上游工艺规程 (PFD00172) 中规定流加培养过程中DO的操作范围是20%-80%，设定值40%。搅拌的操作范围24-31r/min,实际流加培养设定值24rpm底通空气为0-200L/min,实际底通空气设定值为20L/min.，但由于在流加培养后期阶段细胞密度较高，所需要的氧通量更大，根据信达单抗二代细胞株上游工艺规程 (PFD00172) 流加培养阶段需要满足DO在设定值40%的平衡点波动。在PPQ3流加培养阶段，在3000L D12将反应器的转速调整至26rpm以及底通空气调整至25L/min，直到收获时也未发生氧通量不足的情况，所以在流加培养中期可根据实际细胞所需要的耗氧量来提高搅拌速率和底通空气量，来平衡细胞耗氧需求。因此该偏差的根本原因是没有明确的方法在批记录中指导使实际输出的氧气流量满足设定的DO值。

小结：

直接原因：氧气流量太高超出质量流量计上限是导致DO控制程序hold。

根本原因：没有明确的方法指导使实际输出的氧气流量满足设定的DO值。

环境：

此偏差为DO超出下限，与环境无相关性。

结论：该偏差不涉及环境方面的调查。

调查附件 Investigation Attachments:

附件1.3批记录培训2.png

附件1.4工艺规程培训.png

附件3质量流量计.jpg

附件1.2批记录培训.png

附件1.5工艺规程培训.png

附件1.1反应器文件培训证明.png

附件2反应器标签.jpg

根本原因分析 Root Cause Analysis:

直接原因：氧气流量太高超出质量流量计上限是导致DO控制程序hold。

根本原因：没有明确的方法指导使实际输出的氧气流量满足设定的DO值。

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

原因描述 Cause Description:

根本原因：没有明确的方法指导使实际输出的氧气流量满足设定的DO值。

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 13983

Deviation No.:D-2021-0216

Record Status: Closed-Done

缺陷描述 Defect Description:

生产人员在细胞培养间（26D08）发现IBI308 NEW DS2103014批次3000L-A罐持续氧流量低报警，经汇报讨论后，生产人员（工号：05020036，05030059）在要求范围内调节氧气压力调节阀，由1.8bar调至2.2bar，随后氧流量走高并超过100L/min，触发氧气质量流量计离线报警，DO控制程序Hold，氧气供应停止，导致DO值在短时间内低于20%（持续约17min，见附件1.DO低于20%图谱），与PFD00172-03工序 DO操作范围（20%-80%）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:
N/A

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：

本次偏差为流加培养后期细胞需要的氧通量较大，流量计的氧通量达不到上限造成的报警，导致调节完压力后造成氧通量超出范围程序hold，导致DO短暂降至20%以下，根据信迪利单抗二代细胞株上游工艺规程（PFD00172）中描述流加培养中DO的工艺参数属于GPP，不影响关键质量属性，也不会影响工艺表现，而且短暂的DO下降大约超范围时间为17min,此期间底通空气还在正常像罐内通气，对细胞的生长及代谢影响可控，参考PPQ三批的流加培养曲线查看附件4，生长代谢趋势基本一致，可评估此次偏差不会对产品质量有影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

本次偏差由PPQ2引发的，PPQ3在D12调整了转速及底通空气，并未发生氧气通量不足的问题，此次偏差对其他批次无影响

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

此偏差对设备无影响

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

此偏差对验证状态无影响

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

此偏差对注册无影响

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

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:

N/A

受影响的部门 Impact Departments:

PR#:13983Deviation No.:D-2021-0216

Record Status: Closed-Done

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:

本次偏差为流加培养后期细胞需要的氧通量较大，流量计的氧通量达不到上限造成的报警，导致调节完压力后造成氧通量超出范围程序hold，导致DO短暂降至20%以下，根据信迪利单抗二代细胞株上游工艺规程（PFD00172）中描述流加培养中DO的工艺参数属于GPP，不影响关键质量属性，也不会影响工艺表现，而且短暂的DO下降大约超范围时间为17min,此期间底通空气还在正常像罐内通气，对细胞的生长及代谢影响可控，参考PPQ三批的流加培养曲线查看附件4，生长代谢趋势基本一致，可评估此次偏差不会对产品质量有影响。该偏差涉及DS2103014批次，故对该批产品无影响。

产品名称 Product Name:	信迪利单抗注射液M1b 3000L原液（二代细胞株）		
产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
DS01-308B-2	DS2103014	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:	设备代码 Equipment Code
----------------------	---------------------

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

偏差报告 Deviation Report

PR#: 13983

Deviation No.:D-2021-0216

Record Status: Closed-Done

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#: 15349

责任人 Assigned To: 吴, 洪健(PID-000204)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.07.30

行动项详细描述 Action Description:

升级ZETA不锈钢反应器使用, 清洁标准操作规程(SOP200525)增加内容

生产过程中, 氧气的质量流量计输出功率 (Output DO controller) 达到80%以上, 氧气的实际流量达不到氧气的设置值时, 不能通过调高氧气的气源压力来加大氧气流量, 防止氧气压力突然变大, 造成氧气实际流量超出流量计流量上限触发流量计离线报警, 造成DO控制程序hold

PR#: 15350

责任人 Assigned To: 赵, 阳(PID-000328)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.07.30

行动项详细描述 Action Description:

升级信迪利二代细胞株生产批记录(BPR100461)增加内容

流加培养第9天时, 将3000L反应器的转速调整至26rpm以及底通空气调整至25L/min

附件 File Attachments

附件4流加培养曲线.docx

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
15348	CAPA	D-2021-0216 发起的CAPA	Pending Actions Completion

偏差报告 Deviation Report

PR#: 13983

Deviation No.:D-2021-0216

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 杨晨	Area QA Initial Reviewed On:	2021.05.07 09:32
Classify Completed By:	李, 四弟	Classify Completed On:	2021.05.07 18:40

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.05.07 18:55
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:	2021.05.08 09:45

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.05.08 13:45
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:	2021.06.09 16:59
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 杨晨	QA Representative Reviewed On:	2021.06.10 09:04
Investigator 1 Reviewed By:	顾, 华祥	Investigator 1 Reviewed On:	2021.06.09 17:55
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:	2021.06.10 10:40
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:	2021.06.10 15:25
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 13983

Deviation No.:D-2021-0216

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	李, 四弟	Disposition Proposed On:	2021.06.10 17:46
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.06.10 17:53