

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12308

Deviation No.:D-2021-0105

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: 2021.03.12

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: 2021.04.16

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: 2021.03.11

汇报人 Report By: 江煜章20000453

汇报日期 Report On: 2021.03.11

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2021.03.11 18:10 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, 故发起偏差调查。(Deviation PR-12272因被人员误操作取消, 因此重新发起该偏差)

描述的附件 Description attachment:

附件1-DO低于20%.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:

03/12/2021 04:10 PM (GMT+8:00) added by 煜章 江 (PID-000289):

1.于2021.02.08 20:58对该Hold程序进行resume, resume后, 程序正常运行。底部通气恢复, 溶氧控制正常(见附件2)。
2021.02.08 MFG 欧阳志剑 20000132

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件2-采取即时措施后溶液控制正常.jpg

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:

根据“附件3,3000L流加培养细胞密度、活率和生化检测结果对比”和“附件4, DS2012011批次3000L流加培养曲线”, 确认本批次3000L流加培养阶段细胞密度和活率以及生化检测结果和历史批次趋势一致, 3000L流加培养曲线在resume程序后, 各参数控制正常。因此, 评估由于程序EPH_DO_CONTROL(2850)和EPH_PR_CONTROL(1322) Hold而导致的溶氧在2021.02.08 20:53~21:07阶段波动低于20%以下没有对产品造成影响。

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

操作人员在发现了程序EPH_DO_CONTROL(2850)和EPH_PR_CONTROL(1322) Hold后, 采取了即时措施, 对Hold的程序进行resume操作, resume后, 程序EPH_DO_CONTROL(2850)和EPH_PR_CONTROL(1322)正常运行, 底部通气恢复, 溶氧控制正常, 对后续生产操作和检测没有影响。

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

PR#: 12308

Deviation No.:D-2021-0105

Record Status: Closed-Done

造成偏差的根本原因将在第二部分进行调查分析。

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

附件4, DS2012011批次3000L流加培养曲线.png

附件3,3000L流加培养细胞密度、活率和生化检测结果对比.docx

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

根据初步影响评估, 根据“附件3,3000L流加培养细胞密度、活率和生化检测结果对比”和“附件4, DS2012011批次3000L流加培养曲线”, 确认本批次3000L流加培养阶段细胞密度和活率以及生化检测结果和历史批次趋势一致, 3000L流加培养曲线在resume程序后, 各参数控制正常。因此, 评估由于程序EPH_DO_CONTROL(2850)和EPH_PR_CONTROL(1322) Hold而导致的溶氧在2021.02.08 20:53~21:07阶段波动低于20%以下没有对产品造成影响。操作人员在发现了程序EPH_DO_CONTROL(2850)和EPH_PR_CONTROL(1322) Hold后, 采取了即时措施, 对Hold的程序进行resume操作, resume后, 程序EPH_DO_CONTROL(2850)和EPH_PR_CONTROL(1322)正常运行, 底部通气恢复, 溶氧控制正常, 对后续生产操作和检测没有影响。
综上, 本偏差对产品没有造成影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

回顾过去12个月内未有类似缺陷(关键词: M1b、流加培养、DO/溶氧、操作范围)。

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

03/15/2021 08:57 AM (GMT+8:00) added by 伊婷 陈 (PID-000128):

根据初步影响评估, 本偏差对产品无影响, 且回顾过去12个月内未有类似缺陷, 故将本偏差定义为次要偏差, 但仍需要开展调查以确定根本原因。

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:

2021.03.11 18:10 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, 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, 故发起偏差调查。(Deviation PR-12272因被人员误操作取消, 因此重新发起该偏差)。

□ 原因调查:

此次偏差从人员(人员资质、人员操作)、设备(表通浮子流量计、表通质量流量计)、方法(切换出气滤器程序运行逻辑)几个方面进行调查, 由于本次偏差明显不涉及环境和物料, 未对环境和物料进行进一步调查。

人员

人员资质:

生产操作人员(20000132)通过岗前培训, 具备上岗资质, 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, 人员培训记录和上岗证)

人员操作:

2021.02.08在细胞培养一线车间(26D08)进行的信迪利DS2012011批3000L流加培养工序, 培养第9天尾气滤芯切换, 生产操作人员(20000132)按照《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》(SOP200525)正常操作, 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

1、设备的维护

3000L生物反应器(MFG-M1b2-055)于2020.09.20完成PM, 下次PM开始时间为2021.07.03(附件7 PM维护工单)。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12308

Deviation No.:D-2021-0105

Record Status: Closed-Done

本次偏差直接涉及部件为3000L反应器中表通空气流量计 (FI 15A-C173)、表通空气质量流量计 (FICR 15A-C100)、底通空气质量流量计 (FICR 15A-C200) 其中浮子流量计如附件6浮子流量计示意图所示。

附件6 3000L生物反应器表通浮子流量计

2、经调查：如附件6所示，由于浮子流量计生产均一性问题，即浮子结构设计上容易堵住顶部出气口，且通气玻璃管制造均一性问题，部分浮子容易在表通通气量过大时卡住，造成通气降低甚至通气停止。通气堵塞后，会使用物理敲击震动的方式将浮子复位，但敲击过程中容易导致质量流量计信号线连接震动过大（如本例中，FICR 15A-C100、FICR 15A-C200，两个质量流量计位置靠近，敲击时两个质量流量计都容易受到影响），进而引起质量流量计瞬间离线，如果此时batch 正在运行中，容易导致相关phase转入Hold状态。本次偏差由于使用物理敲击震动的方式将浮子复位，使FICR 15A-C200离线导致EPH_15A_DO_CONTROL/EPH_DO_CONTROL即溶氧控制phase 转入Hold状态，溶氧控制暂停，导致短时间（约14min）溶氧低于工艺规程规定下限范围（20%）。同时，FICR 15A-C100离线导致EPH_15A_PR_CONTROL/EPH_PR_CONTROL即压力控制phase 转入Hold状态。相关报警信息如附件8所示。

附件8 相关报警信息

小结：1、3000L生物反应器 (MFG-M1b2-055) 无异常，包括浮子流量计在内的部件已完成PM维护，没有超出PM效期。

2、质量流量计离线使phase转入Hold状态，导致DO控制phase运行暂停，通气停止是本次偏差的直接原因

3、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是本次偏差发生的根本原因。

方法：

本次偏差发生在切换出气滤器过程中，根据出气滤器SIP phase运行逻辑，在备用滤器SIP结束后破真空过程中，TIRS E135/ TIRS E136大于40°C时，EG11/EG12模块会将UVE110/UVE111（60°C以上打开）/UVE112 /UVE115（60°C以上打开）气动阀打开。具体如附件9、10、11所示。

附件9：出气滤器SIP phase CS1

附件10：EG11/12 EM运行矩阵

附件11：破真空过程中涉及气动阀（以EG11为例）

出气滤器SIP结束，涉及UVE110/UVE111/UVE112 /UVE115全部打开，造成压力下降，此时会触发Pressure_Control phase，CG11模块即运行矩阵1，如附件12及附件13，其中UVC101设定值为100%，CVC100由于从EG11切换到EG12（或者由EG12切换到EG11），有一个从关闭到打开的变化，打开的瞬间会造成较高的通气量，可能会导致浮子流量计的浮子容易卡在顶部出气口中，造成通气达不到设定值甚至通气停止。本次偏差发生后，罐压、表通空气质量流量计等趋势图如附件14

附件12压力控制 phase

附件13：CG1y运行矩阵

附件14：罐压、表通空气质量流量计、底通空气质量流量计等趋势图

上述phase运行逻辑正常，在大部分设备上并未出现浮子被堵塞的问题，只是由于部分设备浮子与通气玻璃管顶部出气口制造均一性问题等，造成部分浮子容易被卡住。

小结：目前phase运行逻辑合理，不是导致本次偏差的原因。

拓展调查：

根据生产部设备使用日志追溯，目前仅Line1 15A (MFG-M1b2-055) 及15B (MFG-M1b2-056) 反应器容易出现浮子卡住的情况，如附件19所示。

调查附件 Investigation Attachments:

附件6 PM维护工单.docx

附件19 浮子流量计堵塞维护记录.jpg

附件5 人员培训记录和上岗证.docx

附件14 罐压、表通空气质量流量计、底通空气质量流量计等趋势图.jpg

附件10 EG11 EG12 EM运行矩阵.jpg

附件7 3000L反应器表通浮子流量计.jpg

附件13 CG1y运行矩阵.jpg

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12308

Deviation No.:D-2021-0105

Record Status: Closed-Done

附件12 压力控制phase.jpg

附件8：相关报警信息.jpg

附件9：出气滤器SIP phase CS1.jpg

附件11 破真空过程中涉及气动阀（以EG11为例）.jpg

根本原因分析 Root Cause Analysis:

□ 根本原因分析：

直接原因：质量流量计离线使phase转入Hold状态，导致DO控制phase运行暂停，通气停止。

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。

针对以上缺陷制定的CAPA措施：

1、在浮子流量计中增加缓冲装置。根据扩展调查结果，仅有15A/25A表通空气浮子流量计容易出现堵塞现象，通气玻璃管出气口处固定缓冲装置，如附件15示意。

浮子流量计为无需计量类设备，无需计量或验证，生产过程中不根据浮子流量计读数控制通气量，其读数仅作为参考，并不会记录于生产批记录中，此次加装缓冲装置不会影响浮子流量计计量或验证状态，也不会影响到反应器使用及验证状态。

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

附件15 安装缓冲装置后示意图.jpg

原因描述 Cause Description: 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。		
原因分类 Cause Category Machine	原因子分类 Cause Sub-Category Facility/Utility/Equipment/Instrument Design	原因归属部门 Cause Department Supplier
缺陷描述 Defect Description: 2021.03.11QA审核DS2012011批生产记录时,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,与工艺规程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。		
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:

NA

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：

溶氧长时间过低会影响细胞生长状态以致影响产品质量。本次偏差中，溶氧低于下限以下时间较短（约14min），对比上下游过程参数与历史批次一致，可判定本次偏差对产品质量无影响。

上下游部分过程参数如附件16活细胞密度趋势图，附件17细胞活率趋势图，附件18下游纯化各步骤收率趋势图

PR#: 12308

Deviation No.:D-2021-0105

Record Status: Closed-Done

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:
本次偏差不涉及其他批次生产

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:
对系统和设备无影响

对验证状态的影响 Impact on Validation State:
未影响验证状态

对产品注册的影响 Impact on Product Registration:
对法规注册方面以及产品稳定性方面亦无影响。

对法规符合性的影响 Impact on Regulation Compliance:
对法规注册方面以及产品稳定性方面亦无影响。

对稳定性的影响 Impact on Stability:
产品稳定性方面亦无影响。

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:
NA

受影响的部门 Impact Departments:
MFG General

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

附件16 活细胞密度趋势图.jpg

附件17 细胞活率趋势图.jpg

附件18 下游各工序收率趋势图.jpg

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，溶氧长时间过低会影响细胞生长状态以致影响产品质量。本次偏差中，溶氧低于下限以下时间较短（约14min），对比上下游过程参数与历史批次一致，可判定本次偏差对产品质量无影响。因此，本偏差不影响信迪利单抗注射液M1b 3000L原液DS2012011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	DS2012011	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

偏差报告
Deviation Report

PR#: 12308

Deviation No.:D-2021-0105

Record Status: Closed-Done

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

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#: 12904

责任人 Assigned To: 蒋, 华(PID-000245)

部门 Department: ENG

截止日期 Date Due: 2021.06.30

行动项详细描述 Action Description:

统计出现过问题的浮子流量计, 加装缓冲装置。

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

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

偏差报告
Deviation Report

PR#: 12308
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0105

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
12903	CAPA	D-2021-0105发起的CAPA CAPA from D-2021-0105	Pending Effectiveness Check

偏差报告 Deviation Report

PR#: 12308

Deviation No.:D-2021-0105

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 沛芳	Area QA Initial Reviewed On:	2021.03.12 16:20
Classify Completed By:	陈, 伊婷	Classify Completed On:	2021.03.15 10:01

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.03.15 15:07
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:	赵, 琰	Area QA Leader Reviewed On:	2021.03.15 10:20

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.03.15 19:29
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 09:23
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 杨晨	QA Representative Reviewed On:	2021.04.01 14:34
Investigator 1 Reviewed By:	李, 尧	Investigator 1 Reviewed On:	2021.04.01 09:50
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:	康, 云	Department Leader 1 Final Approved On:	2021.04.01 15:10
Department Leader 2 Final Approved By:	葛, 伟峰	Department Leader 2 Final Approved On:	2021.04.02 09:11
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:	2021.04.02 15:09
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 12308

Deviation No.:D-2021-0105

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 15:52
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.04.06 15:53