

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 7018

Deviation No.:D-2020-0366

Record Status: Closed-Done

## 基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 卢, 海军(PID-000077)

发起日期 Date Opened: 2020.11.25

简短描述 Short Description:

M1b DS2补料罐罐体状态计时准确性确认的偏差 Deviation of M1b DS2 feed tank state timing accuracy confirmed

到期日期 Date Due: 2020.12.29

关闭日期 Date Closed: 2020.12.28

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 卢海军05080035

发现日期 Discovery On: 2020.11.24

汇报人 Report By: 唐健09140007

汇报日期 Report On: 2020.11.24

发生部门 Occurred Department: M1b DS2

汇报部门 Report Department: MST

偏差描述 Deviation Description:

2020.11.24/14:00生产部员工(工号: 05080035)在执行《PCS7系统CHT和SHT功能确认方案(CCR-2020-0286)》(CSVP000171)中3.2计时器准确性确认时,发现当1000L补料罐(MFG-M1b3-060)罐体CHT时间设置为120h时,罐体清洁状态由Cleaned切换至Dirty的实际用时为125h 10min 59s (Cleaned状态持续时间段: 2020.11.18 14:44:30~2020.11.23 19:59:29),与设定值相差5h 10min 59s,超出《PCS7系统CHT和SHT功能确认方案(CCR-2020-0286)》(CSVP000171)中3.2计时器准确性确认可接受标准(<6min),故发起偏差。

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:

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+Clinical

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

本次偏差为M1b反应器罐体和补料罐清洁状态CHT系统自动计时不准确,目前M1b不锈钢反应器和补料罐罐体清洁状态CHT的计时以线下现场人员计算为准,不会影响正常生产中对于反应器和补料罐是否进行CIP的判断,对于最终产品质量无影响

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

目前M1b不锈钢反应器和补料罐罐体清洁状态CHT的时间以线下现场人员计算为准,PCS7系统自己的计时和状态切换仅供参考(详见偏差D-2020-0218),对于目前的生产过程无影响;

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

此次偏差可能会导致变更CCR-2020-0286失败,同时可能会影响偏差D-2020-0218第二部分的调查评估和根本原因,需根据供应商回复进行判断,具体影响将在第二部分描述。

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

PR#: 7018

Deviation No.:D-2020-0366

Record Status: Closed-Done

## 偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

根据初步影响评估, 本次偏差为M1b反应器罐体和补料罐清洁状态CHT系统自动计时不准确, 目前M1b不锈钢反应器和补料罐罐体清洁状态CHT的计时以线下现场人员计算为准, 不会影响正常生产中对于反应器和补料罐是否进行CIP的判断, 对于最终产品质量无影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

回顾过去12个月, 未发生类似偏差 ( 关键词: M1b、计时器、准确性 )。

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

11/26/2020 02:40 PM (GMT+8:00) added by 伊婷 陈 (PID-000128):

根据初步影响评估, 本偏差对最终产品质量无影响, 且回顾过去12个月未发生类似偏差, 故本偏差定义为次要偏差。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 卢, 海军

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

## 调查总结&amp;根本原因分析 Investigation &amp; RCA

调查总结 Investigation Summary:

原因调查:

本次偏差从人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查。

人员:

人员培训:

执行《PCS7系统CHT和SHT功能确认方案 (CCR-2020-0286)》(CSVP000171) 生产部员工05080038已接受《PCS7系统CHT和SHT功能确认方案 (CCR-2020-0286)》(CSVP000171/02) 和《PCS7自控系统标准操作规程》(SOP200576/05) 的培训, 人员具备相关操作资质 (附件1)。

人员操作:

操作人员 (05080035) 在工艺中控室 (27K08) 按照《PCS7系统CHT和SHT功能确认方案 (CCR-2020-0286)》(CSVP000171) 3.2 “计时准确性确认” 对1000L补料罐 (MFG-M1b3-060) 进行罐体卫生状态计时器准确性的确认, Max. Holding Time Cleaned设置值为120h (该参数为清洁保持时间CHT), 于2020.11.18 14:44:30手动将状态切换至Cleaned, 并记录Cleaned开始时间, 待罐体卫生状态自动切换至Dirty时, 操作人员 (05080035) 于2020.11.24通过查看审计追踪, 记录Cleaned状态切换至Dirty状态的时间为2020.11.23 19:55:29, 人员操作无误。

结论: 人员培训和操作无异常。

设备:

1000L补料罐 (MFG-M1b3-060) 验证有效期为2021年7月, 计量有效期为2021.10.08, 验证状态和计量状态均在有效期内。按照《PCS7系统CHT和SHT功能确认方案 (CCR-2020-0286)》(CSVP000171), 1000L补料罐 (MFG-M1b3-060) 罐体卫生状态于2020.11.18 14:44:30 手动切换至Cleaned状态, Max. Holding Time Cleaned设置值为120h (该参数为清洁保持时间CHT), 进行计时准确性确认。按照理论计时, 1000L补料罐 (MFG-M1b3-060) 罐体卫生状态应于120h后即2020.11.23 14:44:30切换至Dirty状态, 但实际上1000L补料罐 (MFG-M1b3-060) 罐体卫生状态于2020.11.23 19:55:29切换至Dirty状态, 比预计延迟5小时10分59秒。偏差发生后, 于2020.11.25联系不锈钢反应器及补料罐供应商ZETA进行调查。

经供应商ZETA进行调查和测试发现:

用于罐体卫生状态的计时器Timer\_H所用计时插件为OB35, 该插件扫描周期为100ms, 以罐体卫生状态为Cleaned、CHT为120小时为例, 即OB35每100ms扫描一次罐体状态, 若罐体卫生状态为Cleaned, 则Timer\_H计时器增加100ms的时间, 直至时间累计至120h (432000000ms), 罐体卫生状态会自动切换至Dirty状态。经与ZETA供应商、安及义自控工程师以及西门子自控工程师沟通, 由于目前M1b PCS7系统所有计时器的计时插件均使用OB35计时插件 (OB35插件在可编程逻辑控制器PLC中仅一个), 导致OB35计时插件在极端情况下 (多个计时程序运行时) 同一扫描周期内被同时用于CIP/SIP/PID/计时延时/罐体卫生状态计时等多个程序的扫描计时, OB35负载过多会造成计时延时, 导致长时间计时情况下会存在较为明显的偏离, 但罐体的计时在短时间内非常精确 (CIP/SIP/PID/计时延时等计时, 这点已经在偏差D-2020-0218调查时确认), 只是在进行长时间计时的情况下会出现明显的计时延时, 如罐体卫生状态计时。

ZETA在自己工厂使用了相同的PCS7系统进行了测试, 将罐体卫生状态的Timer\_H计时器的计时插件由OB35改为OB32 (OB32和OB35均属于PLC中插件之一, 仅有一个, 且当前未被用于其他程序的计时), OB32扫描周期为1s, 以罐体卫生状态为Cleaned、CHT为120小时为例, 即OB32每1s扫描一次罐体卫生状态, 若罐体卫生状态为Cleaned, 则Timer\_H计时器增加1s的时间, 直至时间累计至120h (432000s), 罐体卫生状态会自动切换至Dirty状态。OB32由于扫描周期较长, 适用于长时间计时, 同时未被

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 7018

Deviation No.:D-2020-0366

Record Status: Closed-Done

用于其他任何程序的计时，适用于罐体卫生状态的计时。经测试，使用插件OB32时，CHT为120h的情况下，计时误差为0.458s，误差极小，可满足（CSVP000171）的计时误差。（附件2）

结论：M1b PCS7系统所有计时器的计时插件均使用OB35计时插件，导致OB35计时插件在极端情况（多个计时程序运行时）下会被同时用于CIP/SIP/PID/计时延时/罐体卫生状态计时等多个程序的扫描计时，OB35负载过多会造成计时延时，导致长时间计时情况下会存在较为明显的偏离，造成罐体卫生状态计时出现明显延时，是偏差发生的根本原因。需联系ZETA工程师更换罐体卫生状态计时器插件类型，由OB35改为OB32，并由QE部门进行罐体卫生状态计时准确性的确认。

物料：

该偏差不涉及物料方面的调查。

结论：不涉及物料。

方法&流程：

本次偏差发生于1000L补料罐（MFG-M1b3-060）罐体卫生状态计时准确性确认期间，涉及方法和流程主要为《PCS7系统CHT和SHT功能确认方案（CCR-2020-0286）》（CSVP000171）中3.2章节“计时准确性确认”（附件3），计时操作描述在方案中描述详细，可指导实际的计时操作，方法流程没有问题。

结论：方法和流程无异常。

环境：

此偏差不涉及环境的调查。

结论：不涉及环境。

调查总结：

综上经过人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查，导致偏差发生的根本原因是用于控制罐体卫生状态切换的计时器Timer\_H所用计时插件为OB35，扫描周期100ms，长时间计时时，会出现由于OB35负载过多会造成计时延时，导致长时间计时情况下会存在较为明显的偏离，超出验证方案（CSVP000171）的可接受标准（<6min）。

调查附件 Investigation Attachments:

附件2：ZETA测试结果.PNG

附件3：PCS7系统CHT和SHT功能确认方案(CCR-2020-0286).pdf

附件1：培训证据.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

□ 根本原因分析：

经上述调查分析，M1b PCS7系统所有计时器的计时插件均使用OB35计时插件，导致OB35计时插件在极端情况（多个计时程序运行时）下会被同时用于CIP/SIP/PID/计时延时/罐体卫生状态计时等多个程序的扫描计时，OB35负载过多会造成计时延时，导致长时间计时情况下会存在较为明显的偏离，造成罐体卫生状态计时出现明显延时，是偏差发生的根本原因。

针对以上缺陷的CAPA措施：

联系ZETA工程师更换罐体卫生状态计时器插件类型，由OB35改为OB32，并由QE部门进行罐体卫生状态计时准确性的确认（该CAPA措施将在变更CCR-2020-0286中体现）。

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

## 原因描述 Cause Description:

M1b PCS7系统所有计时器的计时插件均使用OB35计时插件，导致OB35计时插件在极端情况（多个计时程序运行时）下会被同时用于CIP/SIP/PID/计时延时/罐体卫生状态计时等多个程序的扫描计时，OB35负载过多会造成计时延时，导致长时间计时情况下会存在较为明显的偏离，造成罐体卫生状态计时出现明显延时，是偏差发生的根本原因。

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

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 7018

Deviation No.:D-2020-0366

Record Status: Closed-Done

## 缺陷描述 Defect Description:

2020.11.24生产部员工在执行《PCS7系统CHT和SHT功能确认方案（CCR-2020-0286）》中3.2计时器准确性确认时，发现当1000L补料罐罐体CHT时间设置为120h时，罐体清洁状态由Cleaned切换至Dirty的实际用时为125h 10min 59s（Cleaned状态持续时间：2020.11.18 14:44:30~2020.11.23 19:59:29），与设定值相差5h 10min 59s，超出《PCS7系统CHT和SHT功能确认方案（CCR-2020-0286）》中3

缺陷类型分类 Defect Category  
Production/Process

缺陷类型子分类 Defect Sub-Category  
Process Validation

是否是重复偏差 Repeat Deviation?: Yes

## 判定重复偏差的原因 Justification for Repeat Deviation:

回顾过去12个月，未发生类似计时器准确性确认导致的偏差（关键词：M1b、计时器、准确性）。但经过本次偏差调查，发现偏差D-2020-0218调查时供应商调查不充分，供应商未能给出正确的根本原因，导致本偏差发生。偏差D-2020-0218的真正根本原因与本偏差一致，故为本偏差为重复偏差。

## D-2020-0218偏差如下：

2020.07.21 14:54操作人员（20000353）在细胞培养间（26D08）对150L生物反应器进行清洁状态确认时，发现150L生物反应器罐体显示的清洁状态为Cleaned，上次CIP程序结束后状态切换为Cleaned的开始时间为2020.07.16 11:28和系统清洁状态切换时间120h可知，150L生物反应器罐体清洁状态应该在2020.07.21 11:28由Cleaned切换为Dirty状态，而实际显示仍为Cleaned，清洁状态显示错误，故发起偏差调查。

## 重复偏差的原因描述 Reason of Repeat Deviation Description:

偏差D-2020-0218调查时供应商调查不充分，供应商未能给出正确的根本原因，没有真正解决计时偏离问题，导致重复偏差发生。

CAPA-2020-0335：升级《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），在生物反应器罐体和补料罐罐体“使用前罐体Hygienic State检查”中增加罐体上一批次CIP时间，清洁有效期计算和增加是否在清洁有效期内使用的判断。该CAPA已完成，虽然D-2020-0218的偏差调查时根本原因不正确，但直接原因均为罐体状态在线计时不准，故线下计算罐体状态持续时间的CAPA依然有效。

CAPA-2020-0336：升级《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》SOP200525，需要增加120h后状态切换的描述。该CAPA已完成，该CAPA为在《ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程》SOP200525增加对于罐体状态切换的描述，强调对于清洁有效期的判断，虽然D-2020-0218的偏差调查时根本原因不正确，但不影响此偏差的有效性。

## CAPA-2020-0336

修改罐体状态计时的计时器，由西门子计时器“TIMER\_P”修改为ZETA计时器“TIMER\_H”。修改完成后进行Max. Holding Time Cleaned和Max. Holding Time Sanitized中计时器控制功能的确认，进行ZETA计时器“TIMER\_H”计时120h的准确性的确认。该CAPA还在进行中，计时器“TIMER\_P”修改为计时器“TIMER\_H”后长时间计时仍不准确，该CAPA需要进行计划修改，目前偏差D-2020-0218已经重启调查，调查时将会对此CAPA进行修正。

## 相关的重复偏差 Repeat Deviation Records

PR#	deviation#	简短描述 Short Description	Record Status
4118	Deviation	M1b DS1 150L生物反应器罐体清洁状态显示异常 The cleaning state of M1b DS1 150L bioreactor tank is abnormal	Closed-Done

## 最终影响/风险评估 Final Impact/Risk Assessment

### 对产品质量的影响 Impact on Product Quality:

目前M1b不锈钢反应器罐体清洁状态CHT的时间以线下现场人员计算为准，PCS7系统自己的计时和状态切换仅供参考（详见偏差D-2020-0218），计时状态切换不准确对于目前的生产过程和产品无影响；

### 对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

目前M1b不锈钢反应器罐体清洁状态CHT的时间以线下现场人员计算为准，PCS7系统自己的计时和状态切换仅供参考（详见偏差D-2020-0218），计时状态切换不准确对于批次生产无影响；

### 对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

此次偏差导致M1b关于所有反应器和补料罐罐体状态计时器的变更CCR-2020-0286失败，目前已建立偏差行动项对变更计划修改，（详见变更CCR-2020-0286），将更换罐体状态计时器插件类型，由OB35改为OB32，加入到变更中，并重新进行变更评估；



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 7018

Deviation No.:D-2020-0366

Record Status: Closed-Done

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

本次偏差发生在1000L补料罐 ( MFG-M1b3-060 ) 计时准确性确认时, 故在罐体状态计时器插件类型由OB35改为OB32后, 需对罐体状态计时器准确性重新进行确认;

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:

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:

此次偏差关联到偏差D-2020-0218第二部分的调查评估不充分, 目前已对偏差重启调查 ( 详见偏差D-2020-0218 ), 对偏差进行补充调查, 虽然D-2020-0218调查不充分, 但原因均为长时间计时不准, 故此次偏差对于D-2020-0218的影响评估无影响。

受影响的部门 Impact Departments:

MST

M1b DS2

M1b DS1

QE

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:

产品名称 Product Name:

产品代码 Product Code	产品批号 Batch No.:	数量 Quantity	处理决定 Disposition
-------------------	-----------------	-------------	------------------

## 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:
-------------------------	---------------	--------------

PR#: 7018  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0366

## 受影响的设备信息 Impacted Equipment Information

设备名称 Equipment Name: 补料罐 ( 1000L)

设备代码 Equipment Code MFG-M1b3-060

## 偏差处理措施 Deviation Action Items

PR#: 7620

责任人 Assigned To: 卢, 海军(PID-000077)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2020.12.25

完成日期 Completed Date: 2020.12.24

确认人 Verified By: 王, 沛芳(PID-000123)

确认日期 Verified On: 2020.12.24

行动项详细描述 Action Description:  
重启对于偏差D-2020-0218调查

PR#: 7626

责任人 Assigned To: 卢, 海军(PID-000077)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2020.12.28

完成日期 Completed Date: 2020.12.23

确认人 Verified By: 王, 沛芳(PID-000123)

确认日期 Verified On: 2020.12.25

行动项详细描述 Action Description:  
对变更CCR-2020-0286 进行变更计划修改, 增加将罐体状态计时器timer\_H的计时插件由OB35改为OB32相关内容, 并进行评估。

## 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#:

责任人 Assigned To:

部门 Department:

截止日期 Date Due:

行动项详细描述 Action Description:

## 附件 File Attachments

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 7018  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0366

## 关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
4118	Deviation	M1b DS1 150L生物反应器罐体清洁状态显示异常 The cleaning state of M1b DS1 150L bioreactor tank is abnormal	Closed-Done
4657	CAPA Action	升级批记录BPR100316 update batch record BPR100316	Closed-Done
4661	CAPA Action	升级SOP200525 update SOP200525	Closed-Done
4664	CAPA Action	更换CHT计时器类型 Change the CHT timer type	Closed-Done
5864	Permanent Change Control	M1b 罐体状态计时器类型变更 tank state timer type changed	Pending Change Eva. Post I
7706	Change Revise Request	CCR-2020-0286计划修改申请 Application for amendment of CCR-2020-0286	Closed-Change Revise Appr
11396	CAPA Revise Request	CAPA-2020-0337第一次修改, first modificantion for CAPA-2020-0337	Closed-CAPA Revise Approv

## 相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
7620	Deviation Action Items	重启D-2020-0218调查 restart investigation for D-2020-0218	Closed-Done
7626	Deviation Action Items	修改变更CCR-2020-0286 Modify change control CCR-2020-0286	Closed-Done

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 7018

Deviation No.:D-2020-0366

Record Status: Closed-Done

## Initial Approval

### QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 沛芳	Area QA Initial Reviewed On:	2020.11.25 16:45
Classify Completed By:	陈, 伊婷	Classify Completed On:	2020.11.26 14:51

### Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	葛, 伟峰	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.11.26 15:54
Department Leader 2 Reviewed By:	刘, 焱	Department Leader 2 Reviewed On:	2020.11.26 15:27
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:	2020.11.26 14:53

### Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2020.11.26 19:11
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:	陈, 伊婷	QA Final Reviewed On:	2020.12.27 17:03
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

### Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 沛芳	QA Representative Reviewed On:	2020.12.27 17:17
Investigator 1 Reviewed By:	胡, 君寅	Investigator 1 Reviewed On:	2020.12.28 08:26
Investigator 2 Reviewed By:	吴, 洪健	Investigator 2 Reviewed On:	2020.12.27 17:32
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:	葛, 伟峰	Department Leader 1 Final Approved On:	2020.12.28 16:16
Department Leader 2 Final Approved By:	刘, 焱	Department Leader 2 Final Approved On:	2020.12.28 08:49
Department Leader 3 Final Approved By:	康, 云	Department Leader 3 Final Approved On:	2020.12.28 14:45
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:	2020.12.28 18:03
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 7018

Deviation No.:D-2020-0366

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

## Product Final Disposition

Disposition Proposed By:

Disposition Proposed On:

Proposal Reviewed By:

Proposal Reviewed On:

Product Disposition Approved By:

Product Disposition Approved On: