

PR#: 4175

Deviation No.:D-2020-0220

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 李尧(PID-000110)

发起日期 Date Opened: 2020.07.27

简短描述 Short Description:

M1b DS1 3000L流加培养第7天参数未调整 The parameters of 3000L stream culture were not adjusted on the 7th day

到期日期 Date Due: 2020.08.28

关闭日期 Date Closed: 2020.08.21

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 杨新进05180018

发现日期 Discovery On: 2020.07.25

汇报人 Report By: 李尧20000318

汇报日期 Report On: 2020.07.25

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2020.07.25 (信迪利单抗注射液原液3000L流加培养第8天) 15:40生产人员 (05180018) 在细胞培养间 (26D08) 查看DS2006009批次3000L HMI界面时,发现生物反应器底通空气为24L/min,搅拌转速为25rpm,按照《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》(PFD00094)要求,3000L流加培养第7天需要将搅拌转速调整至26rpm,底通空气调整至25L/min。实际在3000L流加培养第7天时,并未将搅拌转速调整至26rpm,底通空气调整至25L/min。故发起偏差调查。

备注:本偏差发现于2020.07.25(周六),故于上班后第一个工作日发起偏差。

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:

07/27/2020 01:29 PM (GMT+8:00) added by 李尧 (PID-000110):

新增:即时措施完成部门为M1b DS1,即时措施完成日期为2020.07.25。

07/27/2020 10:57 AM (GMT+8:00) added by 李尧 (PID-000110):

对DS2006009批3000L反应器的底通空气和转速进行调整,底通空气由24L/min调整至25L/min,搅拌转速由25rpm调整至26rpm。调整参数记录见附件1,参数调整记录。

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件1,参数调整记录.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:

初步调查:

按照《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》(PFD00094)要求,3000L流加培养第7天需要将搅拌转速调整至26rpm,底通空气调整至25L/min。实际在DS2006009批3000L流加培养第7天,操作人员(20000353)和复核人员(05030059)在完成流加试剂C补加后,没有将搅拌转速和底通空气的参数进行调整,因此发起偏差。

《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)中P81中序号2.15.20要求培养至第7天将搅拌转速调整至26rpm,底通空气调整至25L/min,操作人和复核人签名部分使用阴影设计(附件2,IBI308批生产记录P81截图),不需要操作人和复核人进行签字,容易造成操作人员和复核人员忘记操作。

按照批生产记录操作先后顺序,3000L流加培养第7天工作操作相关描述和记录集中设计在批生产记录P113~P146,操作人当天需要将批

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4175

Deviation No.:D-2020-0220

Record Status: Closed-Done

生产记录向前翻阅到P81, 才能看到3000L流加培养第7天进行搅拌转速和底部通气参数调整的描述。

初步影响评估:

信迪利单抗注射液3000L流加培养第7天搅拌转速调整至26rpm, 底通空气调整至25L/min是根据历史批次生产经验而制定的, 历史批次生产过程中进行了相应的调节, 而后规定在工艺规程中, 用来指导后续批次的生产, 调整的目的仅是用来辅助调整流加培养后期培养体系的微环境 (pH、生化代谢情况), 回顾本批次第7、8、9天的细胞培养数据发现pH参数控制正常 (附件3, DS2006009批次3000L流加培养D7~D8天培养pH变化趋势和PPQ期间5个批次对比), 活细胞密度及各生化代谢指标趋势与历史批次基本一致 (见附件4, 活细胞密度及各生化代谢指标趋势对比图), 故认为第7天未及时对搅拌和底通空气作出调节并至目前为止并未对工艺表现产生影响, 同时搅拌和底通空气均为非关键工艺参数, 调节前后均在操作范围内, 对产品质量影响可控, 且会结合培养后期的工艺表现及产品质量结果在偏差调查第2部分作进一步评估。

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

N/A

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

N/A

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

附件4, 活细胞密度及各生化代谢指标趋势对比图.docx

附件3, DS2006009批次3000L流加培养D7~D8天培养pH变化趋势和PPQ期间5个批次对比.docx

附件2, IBI308批生产记录P81截图.PNG

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

搅拌转速调和底通空气流量的目的仅是用来辅助调整流加培养后期培养体系的微环境 (pH、生化代谢情况), 回顾本批次第7、8、9天的细胞培养数据发现pH参数控制正常, 活细胞密度及各生化代谢指标趋势与历史批次基本一致, 至目前为止并未对工艺表现产生影响, 同时搅拌和底通空气均为非关键工艺参数, 调节前后均在操作范围内, 对产品质量影响可控。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月内没有类似缺陷发生 (搜索关键词: 流加培养、参数未调整)

偏差分级 Deviation Classification:

Minor

分级的理由 Reason for Classification:

07/28/2020 01:58 PM (GMT+8:00) added by 禎 吴 (PID-000094):

搅拌转速和底通空气为非工艺参数, 本偏差截至目前未对工艺表现产生影响, 对产品质量影响可控, 并且过去12个月内没有类似缺陷发生。

综上, 暂定为次要偏差进行调查。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 李, 尧

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:

□ 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:

3000L流加培养第7天操作人员 (20000353) 和复核人员 (05030059) 接受过《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》(PFD00094) 和《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 (06版本) 培训, 且经过实操培训并获得上岗证, 人员具备相关生产操作的资质 (见附件1, 人员培训记录和上岗证)。

人员操作:

通过调查, 操作人员 (20000353) 和复核人员 (05030059) 根据《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 (06版本) P146完成流加试剂C补加后, 认为当天操作已经结束, 没有向前阅读批生产记录P81的“培养至第7天将搅拌

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4175

Deviation No.:D-2020-0220

Record Status: Closed-Done

转速调整至26rpm，底通空气调整至25L/min” 相关描述。因此没有进行搅拌转速和底通空气参数调整操作。

结论：人员培训无异常，由于没有向前翻阅批生产记录P81，没有看到“培养至第7天将搅拌转速调整至26rpm，底通空气调整至25L/min” 相关描述，因此没有进行参数调整操作。

设备：

通过查看生物反应器（3000L）（设备编号：MFG-M1b2-055）罐体验证和计量标签，确定罐体在验证有效期内，验证有效期为2021.06，设备仪器仪表计量无异常。设备工作正常，搅拌转速和底部通气正常，其他参数监控正常（见附件2，3000L流加培养曲线）。

结论：设备工作正常，各参数按照设定值控制，无异常。

物料：

该偏差不涉及物料方面的调查。

结论：不涉及物料。

方法：

《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》（PFD00094）要求，3000L流加培养第7天需要将搅拌转速调整至26rpm，底通空气调整至25L/min。

《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（06版本）的第81页，序号2.15.20有“培养至第7天将搅拌转速调整至26rpm，底通空气调整至25L/min” 相关规定，但是记录设计上不需要操作人和复核人进行签字确认，由此可能容易造成操作人员和复核人员对此内容的忽视。且按照操作先后顺序，在3000L流加培养第7天工作时，和第7天相关的操作描述和记录集中在批生产记录P113~P146，调整参数的要求在P113~P146中未体现，同时也没有相应的调整链接说明（如参考P81页进行参数调整）。因此需要凭借操作人员的生产经验，主动翻阅P81，才能观察到“培养至第7天将搅拌转速调整至26rpm，底通空气调整至25L/min” 相关描述，进行相应的调整。实际上当天在完成流加试剂C补料后，操作人员根据批记录P113~P146的操作要求，误以为当天操作已经结束，并没有向前翻阅批生产记录。从而导致3000L流加培养第7天将搅拌转速调整至26rpm和底通空气调整至25L/min操作遗漏。

结论：《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》（PFD00094）中有“培养至第7天将搅拌转速调整至26rpm，底通空气调整至25L/min”，无异常。

《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100316，06版）的P81虽然有调整参数要求的描述，但是无需操作人和复核人进行确认，同时3000L流加培养第7天操作相关描述和记录集中在P113~P146，此页中未体现相应的调整参数要求，进而造成操作人员没有看到调整参数要求而导致参数调整没有进行。

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，经人员、设备、物料、方法、环境调查分析，造成此次偏差发生的直接原因是在该批次流加培养第7天时，操作人员（20000353）在根据批记录P113~P146的操作要求完成流加试剂C补料后，误以为当天操作已经结束，并没有向前翻阅批生产记录。从而导致3000L流加培养第7天将搅拌转速调整至26rpm，底通空气调整至25L/min操作遗漏。

根本原因是批生产《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》（BPR100316，06版）设计不合理，未在流加培养集中操作的P113~P146体现调整参数的要求，同时未对该调整的内容进行人员签字确认要求，不能有效指导生产操作人员进行相关操作，故导致此偏差发生。

拓展调查：

由于《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》（PFD00094）（03版，2019.07.25生效）中增加“根据工程批生产结果，将3000L反应器流加培养阶段增加第7天将搅拌转速调整至26rpm，底通空气调整至25L/min”。故检查确认

从2019.07.25至2020.08.16已完成IBI308培养的12个批次（批号分别

为：DS1907007、DS1907008、DS1907009、DS1908007、DS1908008、DS2003002、DS2004001、DS2004002、DS2004003、DS2004014、DS2006009、DS2007001）的批生产记录。除了本批次（DS2006009）没有在3000L流加培养第7天调整搅拌转速和底部通气参数外，其他批次均在3000L流加培养第7天调整了搅拌转速和底部通气参数（见附件3，批记录扫描件）。

同时，为避免因批记录设计不合理问题，而导致操作人员遗漏相关操作，故对《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（06版本）进行梳理，发现除3000L流加培养第7天调整参数描述不能有效指导人员操作外，还有以下几条操作描述有类似情况：

1、谷氨酰胺补加：P80：培养前五（包括第五天），每天根据监测结果补加谷氨酰胺溶液，低于2 mmol/L时加谷氨酰胺浓缩液补足至4 mmol/L（以当天取样前罐重计算）。

在P116~P118生物反应器（3000L）检测记录中没有设计是否补加谷氨酰胺的判断以及如何判断谷氨酰胺是否补加的提示，容易导致人员遗漏补加谷氨酰胺操作。

2、葡萄糖流加：葡萄糖流加操作描述及判断标准见P81：“2.15.16 每天取样检测生物反应器（3000L）培养液，如葡萄糖浓度低于3.5g/L，则补加葡萄糖浓度至3.5g/L（若当天有补料操作时，应将补料后引起的葡萄糖浓度增加也计算在内，按照每次补料后细胞培养液中葡萄糖浓度增加2.5g/L计算；每次计算葡萄糖浓缩液补加量时，以当天取样前培养总重量计算）；流加信息记录于“附件11：葡萄糖浓缩液流加信息记录”中。”但对是否补糖判断需要记录在P116~P118“附件5：生物反应器（3000L）检测记录”。

当需要在P116~P118“附件5：生物反应器（3000L）检测记录”中对是否补葡萄糖进行判断时，需要等当天取样的葡萄糖检测结果出来后，翻到P81查看判断标准。且在判断是否补加葡萄糖前，操作人员首先应该知道当天是否有补料，a.若培养当天有补料，则在检测葡萄糖

PR#: 4175

Deviation No.:D-2020-0220

Record Status: Closed-Done

糖浓度结果基础上加2.5g/L,再判断是否需要补料(糖浓度低于3.5g/L,则补加葡萄糖浓度至3.5g/L);b.若培养当天没有补料,则按检测结果判断是否补料(糖浓度低于3.5g/L,则补加葡萄糖浓度至3.5g/L)。若判断需要补糖,则要翻到P141根据补糖计算公式“葡萄糖流加量=取样前培养总重量×(葡萄糖目标浓度-补料前葡萄糖浓度-当天补加流加试剂B或C引起的培养液增加浓度2.5g/L)/葡萄糖浓缩液浓度”计算葡萄糖流加量,并在P141-P143“附件11:葡萄糖浓缩液流加信息记录”对补糖信息和操作进行确认。

此外,在进行批记录的葡萄糖流加描述分析时还识别到,批记录中描述的“若当天有补料操作时,应将补料后引起的葡萄糖浓度增加也计算在内”,没有说明是由流加试剂B或C溶液的补加会引起培养液中葡萄糖浓度增加2.5g/L,容易造成人员对是否补加葡萄糖造成错误判断。由于批记录内容是来源于根据工艺规程,故查看《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》(PFD00094)发现此文件对3000L流加培养补料描述内容为“反应器培养液每天取样检测结果中如葡萄糖浓度低于3.5g/L,则补加葡萄糖浓缩液至3.5g/L,(培养至第3天起,若当天有补料操作时,应将补料后引起的葡萄糖浓度增加也计算在内,按照每次补料后细胞培养液中葡萄糖浓度增加2.5g/L计算;每次计算葡萄糖浓缩液补加量时,以当天操作前的罐重计算)”,也没有具体说明补加什么溶液会引起培养液中葡萄糖浓度增加2.5g/L,需要在工艺规程说明在补加流加试剂B或C才会引起的培养液增加浓度2.5g/L。

3、流加培养降温:P81描述:3000L流加培养第4天需要将生物反应器(3000L)罐温自动降至33.0°C,降温操作有操作人和复核人签名要求。

P113~P146相关工艺操作中未体现3000L流加培养第4天需要将生物反应器(3000L)罐温自动降至33.0°C要求或相关提示。

4、在线pH校正:P81:“培养期间在线pH值和外侧pH误差 $\leq \pm 0.05$ 时,无需校正;pH值和外侧pH误差 $> \pm 0.05$ 且 < 0.10 时,校正在线pH值为外侧pH值;pH值和外侧pH误差 ≥ 0.10 时,校正在线pH值至两者的平均值,2小时后再次取样校正。”

P116~P118相关工艺操作中仅是设计了是否校正pH判断选择,未体现如何进行在线pH值和外侧pH差值的判断要求或相关提示。

此外,查看M1b DS车间其他项目批记录包括:《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》

(BPR100320,05版)、《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100372,02版)、

《IBI188(CD47)单克隆抗体注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100411,01版)发现也有类似地方(参数调节、补料操作、流加培养降温、在线pH校准)需要进行优化。

调查附件 Investigation Attachments:

附件1,人员培训记录和上岗证.docx

附件2,3000L流加培养曲线.PNG

附件3,批记录扫描件.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

□ 根本原因分析:

经上述调查分析,造成此次偏差发生的根本原因是《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》

(BPR100316,06版)设计不合理,在批记录中,没有在流加培养集中操作的P113~P146体现调整参数的要求或提示,同时没有要求对该调整的内容进行人员签字确认。

拓展调查:为避免因批记录设计不合理问题,而导致操作人员遗漏相关操作,开展的拓展调查识别到《信迪利单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100316,06版)和《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》

(BPR100320,05版)、《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100372,02版)、

《IBI188(CD47)单克隆抗体注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100411,01版)也存在参数调节、补糖操作、流加培养降温、在线pH校正等操作同样有操作记录和工艺操作要求部分设计跨页较多的情况,需要制定CAPA,防止由于记录设计不合理导致人员遗漏操作的情况再发生。

针对根本原因和拓展调查,建立CAPA如下:

1. 优化《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):

a. 在P116~P118生物反应器(3000L)检测记录中设计是否补加谷氨酰胺的判断以及如何判断谷氨酰胺是否补加的提示。

b. 在P116~P118生物反应器(3000L)检测记录中增加需要根据P80和P81工艺操作描述内容进行当天操作是否已按照工艺要求完成的确认,并由操作人和复核人签字确认。

c. 在P116~P118生物反应器(3000L)检测记录中增加“仅在补加流加试剂B或C才会引起培养液糖浓度增加浓度2.5g/L”的提示。

2. 升级《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》(PFD00094)中关于3000L流加培养补料描述,说明补加流加试剂B或C溶液会引起培养液中葡萄糖浓度增加2.5g/L。

3. 升级《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100320,05版)、《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100372,02版)、《IBI188(CD47)单克隆抗体注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100411,01版):

a. 在附件“生物反应器(3000L)检测记录”中增加需要根据批记录对应页面中的工艺操作描述内容进行当天工艺操作是否已完成的确认,并由操作人和复核人签字确认;

b. 同时在本附件中增加“仅在补加流加试剂B或C才会引起培养液糖浓度增加浓度2.5g/L”的提示;

c. 生物反应器(3000L)检测记录中设计是否补加谷氨酰胺的判断以及如何判断谷氨酰胺是否补加的提示。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4175

Deviation No.:D-2020-0220

Record Status: Closed-Done

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

原因描述 Cause Description: 批记录设计不合理		
原因分类 Cause Category Method/procedure	原因子分类 Cause Sub-Category Unclear description of procedure/poor written	原因归属部门 Cause Department M1b DS1

缺陷描述 Defect Description: 2020.07.25 (信迪利单抗注射液原液3000L流加培养第8天) 15:40生产人员 (05180018) 在细胞培养间 (26D08) 查看DS2006009批次3000L HMI界面时, 发现生物反应器底通空气为24L/min, 搅拌转速为25rpm, 按照《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》(PFD00094) 要求, 3000L流加培养第7天需要将搅拌转速调整至26rpm, 底通空气调整至25L/min。实际在3000L流加培养第7天时, 并未将搅拌转速调整至26rpm, 底通空气调整至25L/m	
缺陷类型分类 Defect Category Others	缺陷类型子分类 Defect Sub-Category Human execution error

缺陷描述 Defect Description: 2020.07.25 (信迪利单抗注射液原液3000L流加培养第8天) 15:40生产人员 (05180018) 在细胞培养间 (26D08) 查看DS2006009批次3000L HMI界面时, 发现生物反应器底通空气为24L/min, 搅拌转速为25rpm, 按照《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》(PFD00094) 要求, 3000L流加培养第7天需要将搅拌转速调整至26rpm, 底通空气调整至25L/min。实际在3000L流加培养第7天时, 并未将搅拌转速调整至26rpm, 底通空气调整至25L/m	
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:

过去12个月内没有类似缺陷发生 (搜索关键词: 流加培养、参数未调整), 故不是重复偏差

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

N/A

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:

信迪利单抗注射液3000L流加培养第7天搅拌转速调整至26rpm, 底通空气调整至25L/min是根据历史批次生产经验而制定的, 历史批次生产过程中进行了相应的调节, 故规定在工艺规程中, 用来指导后续批次的生产。第7天搅拌转速和底通空气调整的目的是用来辅助调节流加培养后期培养体系的微环境 (pH、生化代谢情况), 细胞培养微环境的不适, 可能会导致细胞生长受到影响。

搅拌转速和底通空气均为非关键工艺参数, 且在偏差发生后立即采取即使措施: 2020.07.25 (第8天) 按批记录对培养至第七天的要求 “培养至第7天将搅拌转速调整至26rpm, 底通空气调整至25L/min”, 及时将底通空气和转速进行调整, 底通空气由24L/min调整至25L/min, 搅拌转速由25rpm调整至26rpm (详见偏差第一部分)。底通空气和转速调节前后均在操作范围内 (底通空气操作范围: 15-60L/min, 搅拌转速操作范围: 24-31r/min), 对产品质量影响可控。

回顾本批次 (DS2006009) 的细胞培养数据发现pH参数控制正常 (附件2, 3000L流加培养曲线), 均在操作范围 (6.80-7.20) 内, 活细胞密度及各生化代谢指标 (包括细胞活率、乳酸、葡萄糖、谷氨酰胺、铵根离子、渗透压) 与本车间 (26D08) 已生产结束的所有批次 (共12个批次) 趋势一致 (见附件4, 代谢情况对比曲线), 故认为第7天未及对搅拌和底通空气作出调节, 并未对整个流加培养过程的工艺表现 (细胞生长及代谢) 产生显著影响。且原液生产结束后会根据原液质量标准所要求的检项进行检测, 满足质量标准后才会放行, 以确保原液质量。

综上, 第7天未及对搅拌和底通空气作出调节对产品质量产生影响的风险可控。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4175

Deviation No.:D-2020-0220

Record Status: Closed-Done

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

由于《信达利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》(PFD00094)(03版,2019.07.25生效)中增加“根据工程批生产结果,将3000L反应器流加培养阶段增加第7天将搅拌转速调整至26rpm,底通空气调整至25L/min”。故检查确认

从2019.07.25至2020.08.16已完成IBI308培养的12个批次(批号分别

为:DS1907007、DS1907008、DS1907009、DS1908007、DS1908008、DS2003002、DS2004001、DS2004002、DS2004003、DS2004014、DS2006009、DS2007001)的批生产记录。除了本批次(DS2006009)没有在3000L流加培养第7天调整搅拌转速和底部通气参数外,其他批次均在3000L流加培养第7天调整了搅拌转速和底部通气参数。因此对其他批次无影响。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

N/A

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

N/A

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:

N/A

受影响的部门 Impact Departments:

M1b DS1

MST

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

附件4,代谢情况对比曲线.docx

受影响的产品信息 Impacted Product Information

产品最终处置建议 Product Disposition Proposal:

回顾本批次(DS2006009)的细胞培养数据发现pH参数控制正常均在操作范围(6.80-7.20)内,活细胞密度及各生化代谢指标与本车间(26D08)已生产结束的所有批次趋势一致,故认为第7天未及时对搅拌和底通空气作出调节,并未对整个流加培养过程的工艺表现产生显著影响。且原液生产结束后会根据原液质量标准所要求的检项进行检测,满足质量标准后才会放行,以确保原液质量。

综上,本偏差对DS2006009批次信达利单抗注射液M1b 3000L原液的放行没有影响。

产品名称 Product Name: 信达利单抗注射液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	DS2006009	3000L	Release

受影响的物料信息 Impacted Material Information

物料名称 Material Name:

偏差报告
Deviation ReportPR#: 4175
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0220

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: 生物反应器(3000L) 设备代码 Equipment Code MFG-M1b2-055

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#: 4676

责任人 Assigned To: 李尧(PID-000110)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.11.20

行动项详细描述 Action Description:

1. 优化《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):
 - a. 在P116~P118生物反应器(3000L)检测记录中设计是否补加谷氨酰胺的判断以及如何判断谷氨酰胺是否补加的提示。
 - b. 在P116~P118生物反应器(3000L)检测记录中增加需要根据P80和P81工艺操作描述内容进行当天操作是否已按照工艺要求完成的确认,并由操作人和复核人签字确认。
 - c. 在P116~P118生物反应器(3000L)检测记录中增加“仅在补加流加试剂B或C才会引起培养液糖浓度增加浓度2.5g/L”的提示。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4175

Deviation No.:D-2020-0220

Record Status: Closed-Done

PR#: 4678

责任人 Assigned To: 顾, 华祥(PID-000033)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2020.09.20

行动项详细描述 Action Description:

升级《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》(PFD00094) 中关于3000L流加培养补料描述, 说明补加流加试剂B或C溶液会引起培养液中葡萄糖浓度增加2.5g/L。

PR#: 4687

责任人 Assigned To: 顾, 华祥(PID-000033)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2020.09.21

行动项详细描述 Action Description:

2. 升级《信迪利单抗注射液M1b 3000L细胞培养工艺规程》(PFD00094) 中关于3000L流加培养补料描述, 说明补加流加试剂B或C溶液会引起培养液中葡萄糖浓度增加2.5g/L。

PR#: 4688

责任人 Assigned To: 李, 尧(PID-000110)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2020.11.20

行动项详细描述 Action Description:

3. 升级《贝伐珠单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100320, 05版)、《利妥昔单抗注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100372, 02版)、《IB188 (CD47) 单克隆抗体注射液M1b 3000L原液细胞培养及收获批生产记录》(BPR100411, 01版):

- 在附件“生物反应器 (3000L) 检测记录”中增加需要根据批记录对应页面中的工艺操作描述内容进行当天工艺操作是否已完成的确认, 并由操作人和复核人签字确认;
- 同时在本附件中增加“仅在补加流加试剂B或C才会引起培养液糖浓度增加浓度2.5g/L”的提示;
- 生物反应器 (3000L) 检测记录中设计是否补加谷氨酰胺的判断以及如何判断谷氨酰胺是否补加的提示。

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
4349	Deviation	M1b DS1 未按照工艺规程要求补加葡萄糖 Not adding glucose in accordance with the requirements of the PFD	Closed-Done

相关子记录 Related children

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
4675	CAPA	偏差D-2020-0220发起的CAPA CAPA based on deviation D-2020-0220	Closed-Done
4677	CAPA	依据偏差D-2020-0220发起的CAPA CAPA based on deviation D-2020-0220	Closed-Cancelled

偏差报告 Deviation Report

PR#: 4175

Deviation No.:D-2020-0220

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 沛芳	Area QA Initial Reviewed On:	2020.07.27 11:34
Classify Completed By:	吴, 祯	Classify Completed On:	2020.07.28 14:01

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.07.28 14:23
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:	2020.07.28 14:21

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Approved On:	2020.07.28 14:32
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, 祯	QA Final Reviewed On:	2020.08.20 15:56
-----------------------	------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 沛芳	QA Representative Reviewed On:	2020.08.20 18:51
Investigator 1 Reviewed By:	顾, 华祥	Investigator 1 Reviewed On:	2020.08.20 17:25
Investigator 2 Reviewed By:	刘, 海云	Investigator 2 Reviewed On:	2020.08.20 17:34
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:	2020.08.21 09:25
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:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Final Approved On:	2020.08.21 14:38
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 4175

Deviation No.:D-2020-0220

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	吴, 祯	Disposition Proposed On:	2020.08.21 14:46
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	高, 剑锋	Product Disposition Approved On:	2020.08.21 16:21