

PR#: 13273

Deviation No.:D-2021-0179

Record Status: Closed-Done

## 基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 史孝飞(PID-000129)

发起日期 Date Opened: 2021.04.13

简短描述 Short Description:

M1b DS1 IBI308 2nd活细胞密度超出工艺范围 IBI308 2nd The density of viable cells is beyond the acceptable range of the process

到期日期 Date Due: 2021.05.20

关闭日期 Date Closed: 2021.05.20

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 张晓菲20000131

发现日期 Discovery On: 2021.04.10

汇报人 Report By: 张晓菲20000131

汇报日期 Report On: 2021.04.10

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2021.04.10员工(20000131、20000165)在种子扩增间(26C04)进行DS2103015批次信迪利单抗注射液M1b 3000L原液(二代细胞株)摇瓶扩增时对细胞进行计数,计数结果为活细胞密度 $7.70E6$ 个/ml(附件1),与“信迪利单抗注射液二代细胞株M1b 3000L上游工艺规程”(PFD00172)中6.7.1项工艺监控接受标准(1.0~7.0) $E6$ 个/ml不符,故发起偏差调查。

2021.04.12周一由于工作内容较多未及时发起偏差。

描述的附件 Description attachment:

附件1 细胞计数结果.jpg

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:

Clinical

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

信迪利单抗注射液二代细胞株M1b 3000L上游工艺规程”(PFD00172)中规定每次摇瓶扩增培养2-4天后细胞密度为(1.0~7.0) $E6$ 个/ml进行下一次扩增操作,2021.04.10时细胞于1000ml摇瓶中培养至第3天密度为 $7.70E6$ 个/ml,2021.04.10细胞处于摇瓶种子扩增阶段,该阶段主要进行细胞数量的扩增,需结合后续的培养结果对产品质量进行评估。

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:

## 偏差分级 Deviation Classification

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13273

Deviation No.:D-2021-0179

Record Status: Closed-Done

偏差严重性 Deviation Severity:

信迪利单抗注射液二代细胞株M1b 3000L上游工艺规程”（PFD00172）中规定每次摇瓶扩增培养2-4天后细胞密度为（1.0~7.0）E6个/ml 进行下一次扩增操作，2021.04.10时细胞于1000ml摇瓶中培养至第3天密度为7.70E6个/ml，2021.04.10细胞处于摇瓶种子扩增阶段，该阶段主要进行细胞数量的扩增，需结合后续的培养结果对产品质量进行评估。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月未发生类似偏差。（关键词：细胞密度，IBI308，二代细胞株）

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

04/14/2021 08:23 PM (GMT+8:00) added by 晓军 吴 (PID-000095):

过去12个月未发生类似偏差，但本偏差对产品质量的影响需要基于后续的培养结果做进一步评估，因此定义为主要偏差。

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:

□ 2021.04.10生产部员工（20000131和20000165）在种子扩增间（26C04）进行IBI308二代细胞株PPQ3（批号DS2103015）无菌锥形瓶扩增操作前，对上一级的摇瓶培养密度进行取样检测，结果活细胞密度为7.7\*10<sup>6</sup>个/ml 超出了《信迪利单抗二代细胞株3000L上游工艺规程》（PFD00172）工艺要求范围1.0~7.0\*10<sup>6</sup>个/ml,与工艺规程不符，（在P6代次，第二个传1000 ml时。第三天取样检测的时候密度超了）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，并回顾分析本次偏差涉及实验室调查结果。

人员

人员资质：

相关操作人员（20000131和20000165）已接受《M1b车间生物安全柜使用、清洁及维护保养标准操作规程》（SOP200528）《信迪利单抗注射液二代细胞株摇瓶扩增批记录（BPR100453）》和《M1b车间细胞计数仪使用、清洁与维护标准操作规程》（SOP200530）的培训，具有“M1b车间摇瓶扩增操作技能”上岗资质（上岗证见附件1.1，附件1.2）。

人员操作：

2021.04.07操作人（20000165）对1L摇瓶进行无菌取样1ml计数，测出活细胞密度为3.52\*10<sup>6</sup>cells/ml,按照《信迪利单抗二代细胞株M1b3000L原液细胞培养摇瓶扩增批记录》按照（0.3~0.7）\*10<sup>6</sup>cells/ml范围接种，计划接种密度为0.5\*10<sup>6</sup>cells.计划传代体积为200ml，所用细胞液体积28.4ml，培养基体积172ml，实际计算接种密度为0.5\*10<sup>6</sup>cells/ml，符合工艺要求范围。传代结束后将1L摇瓶放入摇床中进行培养。并记录此时摇床实际培养条件。后续进行清场操作。三天后 2021.04.10操作人（20000165）依据《信迪利单抗注射液二代细胞株摇瓶扩增批记录》（BPR100453），在生物安全柜（MFG-M1b2-110）中操作人（20000165）依据《M1b车间细胞计数仪使用、清洁与维护标准操作规程》对1L无菌锥形瓶进行无菌取样，取样1ml，（样品编号DS2103015-P6-1000ml-D3）由操作人员（20000165）传递出安全柜至细胞计数仪（MFG-M1b2-120）处，按照《M1b车间细胞计数仪使用、清洁与维护标准操作规程》（SOP200530）对细胞液样品进行计数，操作人员在取样和计数过程中操作符合要求，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。

设备

1) 偏差涉及到细胞计数仪（MFG-M1b2-120），设备信息见附件2.1

设备验证、PM状态均在使用有效期内，使用前未发现异常。

2) 对细胞计数仪（MFG-M1b2-120）的计数结果进行分析，通过观察编号为DS2103015-P6-1000ml-D3样品的细胞计数照片（见附件2.2），可以确定细胞计数仪拍摄背景清晰无异物，不存在杂质影响细胞计数的情况。

3) 偏差涉及到二氧化碳培养箱（MFG-M1b2-013），设备信息见附件2.3，摇瓶放入二氧化碳摇床时，摇床的培养参数在工艺要求范围内记录详见附件2.4，2.5

设备验证、PM状态均在使用有效期内，使用前未发生异常。

4) 偏差涉及到的生物安全柜（MFG-M1b2-110）设备信息见附件2.6

设备验证、PM状态均在使用有效期内，使用前未发生异常。

结论：设备运行无异常。

物料

该偏差涉及种子培养基物料信息如附件3.1和3.2

查看了本批次培养基配制的生产批记录，摇瓶培养所需的种子培养基是一次性配制，总共配制了28kg，同时分装到8个方瓶

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13273

Deviation No.:D-2021-0179

Record Status: Closed-Done

中，为PPQ3细胞复苏至wave培养所需的用量，此次密度超范围用的培养基和本次复苏开始至传代用的培养基是同一批次，除了本次培养密度偏高之外其他摇瓶传代培养密度均在工艺范围内，而且种子培养基有效期至2021.05.28，所以培养基可以排除有异常的可能。PPQ1、PPQ2和PPQ3的种子培养基的物料编码一致。

结论：物料无异常

方法&流程：

根据信迪利单抗二代细胞株上游工艺规程（PFD00172）中规定摇瓶扩增阶段细胞密度的规定范围在 $1.0 \sim 7.0 \times 10^6$  cells/ml，根据Engrun，PPQ1和PPQ2的摇瓶扩增历史数据，摇瓶培养过程中倍增时间均在26h左右，传代前细胞密度均 $< 6 \times 10^6$  cells/ml，可见工艺规程设定的范围 $1.0 \sim 7.0 \times 10^6$  cells/ml比较合理，而本次1L摇瓶培养三天后密度为 $7.7 \times 10^6$  cells/ml，培养三天的倍增时间为18h，目前PPQ3已经进入3000L流加培养阶段，查看wave，150L,750L的倍增时间均在26h左右，与PPQ1,PPQ2培养的倍增时间较一致。

结论：方法&流程对此偏差发生无影响。

环境：

偏差发生时，种子扩增间（26C04）EHS无报警，环境无异常，生物安全柜操作的环测记录详见附件4。

结论：该偏差不涉及环境方面的调查。

调查总结：

综上经过人员、设备、物料、方法、环境方面进行调查，均未发现异常。本次出现密度偏高可能是偶然事件

调查附件 Investigation Attachments:

根本原因分析 Root Cause Analysis:

根据上述通过人机料法环的调查，并没有发现异常，所以分析本次密度偏高可能是偶然事件。

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

附件1.1上岗证.jpg

附件3.2 Seed配液.pdf

附件2.4.jpg

附件2.3.jpg

附件4 BSC环境监测记录.pdf

附件3.1Seed称量.pdf

附件2.2.jpg

附件2.1.jpg

附件1.2上岗证.jpg

附件2.5.jpg

原因描述 Cause Description: 根据上述通过人机料法环的调查，并没有发现异常，所以分析本次密度偏高可能是偶然事件。		
原因分类 Cause Category Others	原因子分类 Cause Sub-Category Others	原因归属部门 Cause Department Others

缺陷描述 Defect Description: 2021.04.10员工（20000131、20000165）在种子扩增间（26C04）进行DS2103015批次信迪利单抗注射液M1b 3000L原液（二代细胞株）摇瓶扩增时对细胞进行计数，计数结果为活细胞密度 $7.70 \times 10^6$ 个/ml（附件1），与“信迪利单抗注射液二代细胞株M1b 3000L上游工艺规程”（PFD00172）中6.7.1项工艺监控接受标准（ $1.0 \sim 7.0 \times 10^6$ 个/ml）不符，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 Process Validation

是否是重复偏差 Repeat Deviation?: No

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13273

Deviation No.:D-2021-0179

Record Status: Closed-Done

判定重复偏差的原因 Justification for Repeat Deviation:  
过去12个月根本原因或部分根本原因相同导致的偏差回顾

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:

本次密度超出范围在1L摇瓶传代工序，摇瓶传代过程是为了加大培养体积，逐级扩增为满足3000L生产的接种量，是为流加阶段生产蛋白提供前置条件，而1L摇瓶传代本身就是为了细胞扩增，没有生产产品，本批次是在PPQ阶段同步执行限传代次研究批次，摇瓶扩增比实际传代多传四次，在此批次收获时建立EOPC并参考终末细胞质量标准（SPC100142和SPC100018）进行安全性检测，EOPC检测结果符合质量标准方可进行限传代次的制定，本次密度超出范围影响限传次的风险可控，此次密度偏高对产品质量无影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

PPQ3在生产的同时，PPQ2也在摇瓶培养阶段，但是两个批次在不同的摇床中培养，而且PPQ2已经完成收获，流加培养阶段生长代谢无异常，所以本次偏差没有对其他批次造成影响。

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

本次偏差是在摇瓶中发现的，涉及到的设备均未发生异常，所以对设备无影响

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

种子扩增间的设备均在验证有效期内

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

对产品注册无影响

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

符合法规

对稳定性的影响 Impact on Stability:

此偏差对稳定性无影响

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:

N/A

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:

本次密度超出范围在1L摇瓶传代工序，摇瓶传代过程是为了加大培养体积，逐级扩增为满足3000L生产的接种量，是为流加阶段生产蛋白提供前置条件，而1L摇瓶传代本身就是为了细胞扩增，没有生产产品，本批次是在PPQ阶段同步执行限传代次研究批次，摇瓶扩增比实际传代多传四次，在此批次收获时建立EOPC并参考终末细胞质量标准（SPC100142和SPC100018）进行安全性检测，EOPC检测结果符合

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13273

Deviation No.:D-2021-0179

Record Status: Closed-Done

质量标准方可进行限传代次的制定，本次密度超出范围影响限传次的风险可控，此次密度偏高对产品质量无影响。  
综上，该偏差对信达利单抗注射液原液DS2103015批次的质量未造成影响，不影响该批次原液的放行。

产品名称 Product Name:	信达利单抗注射液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	DS2103015	400kg	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

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:	

PR#:13273

Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0179

纠正与预防措施 CAPA

PR#:

责任人 Assigned To:

截止日期 Date Due:

行动项详细描述 Action Description:

部门 Department:

附件 File Attachments

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
-----	-------------	------------------------	---------------



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13273

Deviation No.:D-2021-0179

Record Status: Closed-Done

## Initial Approval

### QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	王, 杨晨	Area QA Initial Reviewed On:	2021.04.14 18:40
Classify Completed By:	吴, 晓军	Classify Completed On:	2021.04.14 20:31

### Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.04.15 14:09
Department Leader 2 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 2 Reviewed On:	2021.04.15 08:41
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:	2021.04.15 09:08

### Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.04.15 14:16
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:	2021.05.20 11:31
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

### Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 杨晨	QA Representative Reviewed On:	2021.05.20 13:04
Investigator 1 Reviewed By:	于, 芳	Investigator 1 Reviewed On:	2021.05.20 11:49
Investigator 2 Reviewed By:	史, 孝飞	Investigator 2 Reviewed On:	2021.05.20 11:37
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:	2021.05.20 14:42
Department Leader 2 Final Approved By:	邓, 献存	Department Leader 2 Final Approved On:	2021.05.20 13:18
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:	2021.05.20 16:47
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告  
Deviation Report

PR#: 13273

Deviation No.:D-2021-0179

Record Status: Closed-Done

Quality Approver 3 Final Approved By:

Quality Approver 3 Final Approved On:

Product Final Disposition

Disposition Proposed By:	刘, 育芳	Disposition Proposed On:	2021.05.20 17:15
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.05.20 18:02