

PR#: 13821

Deviation No.:D-2021-0203

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: 2021.04.28

简短描述 Short Description:

M1b DS1 收获程序无法运行至下一步The M1b DS1 harvest program could not run to the next step

到期日期 Date Due: 2021.06.04

关闭日期 Date Closed: 2021.06.04

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 刘希雨05020036

发现日期 Discovery On: 2021.04.27

汇报人 Report By: 李尧20000318

汇报日期 Report On: 2021.04.27

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2021.04.27 11:23 操作人员05020036在进行DS2103013批次信迪利单抗注射液二代细胞株收获生产过程中,发现生物反应器(3000L)(MFG-M1b2-057)DS2103013-15C-11C-IBI308-NEW程序中的收获转移模块“EPH-TRANS-OUT”编号1344已结束,但是DCS系统上的收获程序(Batch ID:DS2103013-202104270844)无法运行至下一步(亲和平衡液储罐加压顶洗离心机),与《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的P224中编号2.15.23要求确认生物反应器(3000L)转料结束,亲和平衡液储罐加压顶洗离心机不符(见附件1,批生产记录P224),因此发起偏差调查。

描述的附件 Description attachment:

附件1,批生产记录P224.jpg

是否及时上报? Reporting in Time?: Yes

未及时上报的理由 Reason for not in Time:

N/A

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

04/28/2021 11:12 AM (GMT+8:00) added by 尧李 (PID-000110):

行动项内容:由自控工程师对DCS收获程序手动发出结束信号,使收获程序能够进行至亲和平衡液储罐加压顶洗离心机步骤,见附件2,手动操作DCS收获程序记录;

完成部门:ENG

完成日期:2021.04.27

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件2,手动操作DCS收获程序记录.png

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:

该偏差仅影响了收获程序的执行,出现问题的程序步骤为等待反应器转移结束的信号发出后,切换至缓冲液顶洗离心机,以将管道中残余少量培养液置换,提高收率。通过偏差即时措施,手动操作DCS系统使程序跳过当前被卡住的步骤进入下一步骤(亲和平衡液储罐加压顶洗离心机),程序正常执行了亲和平衡液储罐加压顶洗离心机操作,收获的收率不会受到影响。由于细胞收获液已经全部转移并离心结束,因此该偏差不会影响离心效果,同时细胞收获液离心后的离心上清液在1000L缓冲罐中通过澄清过滤系统过滤后进入4000L收获罐,这个澄清过滤过程没有受到“亲和平衡液储罐加压顶洗离心机步骤无法进行”的影响,因此手动操作DCS系统,使程序跳过当前被卡住的步骤,进入下一步骤(亲和平衡液储罐加压顶洗离心机),初步评估对产品质量没有影响。

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

在操作人员05020036在发现DCS系统上的收获程序(Batch ID:DS2103013-202104270844)无法运行至下一步(亲和平衡液储罐加压顶洗离心机)时,生物反应器(3000L)里的细胞液已经转移结束,细胞液收获转移过程未受到影响。通过偏差即时措施,由工程部自

偏差报告  
Deviation Report

PR#: 13821

Deviation No.:D-2021-0203

Record Status: Closed-Done

控工程师20003210在DCS系统上进行手动操作, 修改PH-PD-TO-CF-HV的信号BR-HAR-TRNS-FSH, 使收获程序能够进入下一步骤(亲和平衡液储罐加压顶洗离心机), 亲和平衡液顶洗离心机操作正常进行。

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

关于收获程序没有自动进行下一步骤(亲和平衡液储罐加压顶洗离心机)操作的具体原因, 需要在偏差第二部分进行调查。

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

## 偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

该偏差仅影响了收获程序的执行, 出现问题的程序步骤为等待反应器转移结束的信号发出后, 切换至缓冲液顶洗离心机, 以将管道中残余少量培养液置换, 提高收率。通过偏差即时措施, 手动操作DCS系统使程序跳过当前被卡住的步骤进入下一步骤(亲和平衡液储罐加压顶洗离心机), 程序正常执行了亲和平衡液储罐加压顶洗离心机操作, 收获的收率不会受到影响。由于细胞收获液已经全部转移并离心结束, 因此该偏差不会影响离心效果, 同时细胞收获液离心后的离心上清液在1000L缓冲罐中通过澄清过滤系统过滤后进入4000L收获罐, 这个澄清过滤过程没有受到“亲和平衡液储罐加压顶洗离心机步骤无法进行”的影响, 因此手动操作DCS系统, 使程序跳过当前被卡住的步骤, 进入下一步骤(亲和平衡液储罐加压顶洗离心机), 初步评估对产品质量没有影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月未发生类似缺陷(关键词搜索: M1bDS1、收获程序)。

偏差分级 Deviation Classification: Minor

分级的理由 Reason for Classification:

04/28/2021 02:49 PM (GMT+8:00) added by 四弟 李 (PID-000227):

该偏差初步评估对产品质量无影响, 过去12个月未发生类似缺陷, 定义为次要偏差。需进一步调查发生的根本原因。

是否需要调查? Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 王, 强

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:

偏差简述:

2021.04.27 11:23 操作人员05020036在进行DS2103013批次信迪利单抗注射液二代细胞株收获生产过程中, 发现生物反应器(3000L)(MFG-M1b2-057)DS2103013-15C-11C-IBI308-NEW程序中的收获转移模块“EPH-TRANS-OUT”编号1344已结束, 但是DCS系

统上的收获程序(Batch ID: DS2103013-202104270844)

无法运行至下一步(亲和平衡液储罐加压顶洗离心机), 与《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的P224中编号2.15.23要求确认生物反应器(3000L)转料结束, 亲和平衡液储罐加压顶洗离心机不符, 因此发

起偏差调查。原因调查:

此次偏差从人员、设备、物料、方法、环境几个方面进行调查。

人员

人员资质

操作人员(05020036)与复核人员(2000022)均已考取收获操作上岗证, 详见附件3, 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。

人员操作

2021.04.27 11:23操作人员(05020036)按照《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要求进行DS2103013批次收获, 发现生物反应器(3000L)(MFG-TRANS-OUT)

DS2103013-15C-11C-IBI308-NEW程序

中的收获转移模块“EPH-TRANS-OUT”编号1344已结束, 但

是DCS系统上的收获程序(Batch ID: DS2103013-202104270844)无法运行至下一步(亲和平衡液储罐加压顶洗离心机); 所有操作均符合批记录要求, 并且两位同事具有丰富的操作生产经验, 多次完成收获生产, 且未发生

类似情况。

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13821

Deviation No.:D-2021-0203

Record Status: Closed-Done

小结：由以上分析判断，此次偏差的发生与人员资质及操作无关。

设备

设备维护

本次偏差涉及设备为3000L生物反应器（MFG-M1b2-057）下次PM时间为2021.07.03、验证有效期为2021.06；缓冲液缓存罐（MFG-M1b2-084），下次PM时间为2021.10.20、验证有效期在2021.07；离心机（MFG-M1b2-061），下次PM时间为2021.08.10、验证有效期为2021.06；所涉及设备均在PM及验证效期内。

另外，收获过程所使用DCS系统均按照M1b DCS系统管理规程（SMP00365）要求，每月对DCS系统进行预防性维护，维护记录见附件4；偏差期间，DCS系统均在维护效期内（2021-04-21已完成月度维护）。故本偏差的发生与设备、系统故障无关。

物料

物料

此次偏差未涉及相关物料使用，故本偏差发生于物料无关

方法

信迪利单抗注射液二代细胞株收获是使用ZETA生物反应器、离心机及缓冲液缓存罐协同完成的自动化收获过程，该过程通过两套自控系统（PCS7及DCS）进行信号交互配合完成各设备间协同运作；收获程序开始时，DCS收获程序向离心机与生物反应器（PCS7）发

送收获请求信号，在获取生物反应器与离心机回馈的准备信

号，则开始执行收获，在收获即将结束时，DCS收获程序需收到离心机与反应器（PCS7）转移结束信号，才可以跳转至下一步亲和缓冲液顶洗离心机的步骤，此时程序未跳转至亲和缓冲液顶洗离心机步骤，经工程人员

（20003210）确认，收获程序中BR\_HAR\_TRNS\_FSH Properties 为False状态，说明DCS收获模块未收到

来自反应器（PCS7）收获结束的信号，导致收获程序无法进行至下一步，后续工程人员（20003210）通过手动给出一个PCS7收获结束的信号，使得DCS系统收获模块BR\_HAR\_TRNS\_FSH Properties 为True状态，收获程序得以继续运行并顺利完成，可确认为此

次偏差发生的直接原因为PCS7与DCS信号交互失败所致，程序显示如附件5：

由上附件5可知，BR\_HAR\_TRNS\_FSH Properties 为False状态，证明DCS收获模块与反应器（PCS7）未完成信号交互，致使收获程序无法跳转至亲和缓冲液顶洗离心机的步骤。

小结：确定DCS系统与反应器（PCS7）系统为完成信号交互，导致收获程序HOLDING。

为进一步调查导致PCS7与DCS信号交互不成功的原因，通过与MST自控工程师（20002977、20004103）、工程自控工程师（20003210、20001361）讨论，从以下两个方面进行调查，

1) 调查反应器（PCS7）在收获结束时，是否发出收获转移完成的信号，与自控工程师（20004103）一同调取反应器（PCS7）当天运行程序所产生的journal list，如附件6所示：

由附件4可看到，反应器（PCS7）EPH\_15C\_TRANSFER\_OUTEPH\_TRANSFER\_OUT从09：14：22开始运行到11：23：25运行结束，期间并没有记录在收获过程中与DCS交互的信号，故无法直观判断反应器（PCS7）是否发出转移结束信号。

2) 调查DCS是否有接收反应器（PCS7）转移结束的信号的动作，与工程自控工程师（20003210、20001361）一同调取DCS收获程序运行时产生的记录，如附件7所示：

如图附件6 PH\_PD\_TO\_CF\_HV:1-1从09：13：26开始运行到02：31：59（PM）运行结束，DCS系统未记录交互信号，故无法直观判断是否因为DCS未正常做出接收信号而未收到转移结束信号。

通过已上两个方面的调查，我司自控系统无法将信号交互的过程全部记录下来；经与MST自控工程师（20002977、20004103）、工程自控工程师（20003210、20001361）讨论分析，因在自控系统中信号的交互非常短暂，并且无法记录信号交互过程，故判定

此次导致PCS7与DCS信号交互失败为偶然事件。

环境

此次偏差未涉及环境相关因素，故不在调查分析环境因素。

扩展调查：

经调查，此前在M1b 车间1线与2线上游生产过程中，涉及到PCS7和DCS信号交互的情况有3种：1、培养基灌注过程中反应器与培养基配制罐之间的交互，2、不锈钢生物反应器进行CIP程序时，反应器与CIP站之间的交互，3、收获过程中反应器与收获罐之间的交互；对于培养基灌注，也曾出现培养基过滤未完成而程序终止的情况，根据ZETA不锈钢生物反应器使用、清洁标准操作规程（SOP200525）中6.17.9规定，可重新启动程序，继续进行培养基

过滤直至完成；对于反应器CIP程序中止时，考虑到反应器CIP一般是生产前后的处理操作，生产人员通过重新启动程序完成CIP，直至管罐系统清洁成功；此次在收获过程中第一次出现这种情况，采取措施，再DCS系统中手动操作跳过BR-HAR-TRANS-FSH Properties步骤，使得收获程序继续运行并顺利完成。1、收获这边的信号交互，生产操作人员能及时发现问题影响可控。。

2、经评估工程人员，手动给出收获结束的信号，并不会影响到后续生产操作，且对于产品质量影响可控。。

This report was generated by 鹏云 徐 on 2021.06.17 04:17PM in Timezone GMT+08:00

Page 3 of 9



# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13821

Deviation No.:D-2021-0203

Record Status: Closed-Done

调查附件 Investigation Attachments:

附件4 DCS系统维护清单.docx

附件5 DCS收获程序BR\_HAR\_TRNS\_FSH Properties 为False状态 - 副本 (2).docx

附件3 收获人员上岗证.docx

附件7 信迪力单抗二代细胞株DS2103013批次DCS收获程序事件记录.docx

附件6 信迪利单抗二代细胞株DS2103013 批次PCS7 收获过程中Journal list.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

由于收获过程的方法确定收获程序中BR\_HAR\_TRNS\_FSH Properties为False状态，证明DCS收获模块未能与PCS7完成信号交互，考虑到此次偏差为两套自控系统（PCS7与DCS）进行信号交互时产生，此过程为瞬时性的事件，且无法抓取过程记录，无法直接判断导致BR\_HAR\_TRNS\_FSH Properties为False状况的根本原因。通过以上调查得出结论：PCS7与DCS信号交互失败为偶然事件。故暂不制定相应CAPA。

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

原因描述 Cause Description: PCS7与DCS信号交互失败为偶然事件。		
原因分类 Cause Category Method/procedure	原因子分类 Cause Sub-Category Process/System design	原因归属部门 Cause Department Others

  

缺陷描述 Defect Description: 操作人员05020036在进行DS2103013批次信迪利单抗注射液二代细胞株收获生产过程中，发现生物反应器（3000L）（MFG-M1b2-057）DS2103013-15C-11C-IBI308-NEW程序中的收获转移模块“EPH-TRANS-OUT”编号1344已结束，但是DCS系统上的收获程序（Batch ID：DS2103013-202104270844）无法运行至下一步（亲和平衡液储罐加压顶洗离心机），与《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》BPR100	
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:

在M1b生产车间line1未曾发生过相同事件，故判定为不是重复偏差。

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:

在信迪利单抗注射液原液生产上游细胞培养收获过程中，因DCS系统未收到PCS7系统发出的收获结束信号，使得DCS收获模块HOLD，细胞料液与离心上清液在离心机与膜包内停留，大约在1h后，工程部同事手动给出信号，使得亲和缓冲液继续顶洗料液直至完成收获，考虑到细胞在收获前已降温至18℃，细胞在此温度下代谢缓慢，且产品不易发生还原，另外离心机已完成CIP与SIP程；根据一次性组件浸出物研究质量风险评估报告（QTD-RA-105）膜包被评估为低风险物料，收获过程在密闭的环境中进行，故判定此次偏差对产品质量无影响。

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13821

Deviation No.:D-2021-0203

Record Status: Closed-Done

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:  
N/A

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:  
此次偏差虽因系统信号交互失败产生，但经工程部同事手动指定信号（已记录在生产批记录中），系统自动往下运行，并最终顺利完成收获程序，且在M1b 车间1线与2线生产过程中，并未发生过因PCS7与DCS信号交互失败，而致收获程序HOLD情况，故对系统/设备未造成影响。

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

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:

在信迪利单抗注射液原液生产上游细胞培养收获过程中，因DCS系统未收到PCS7系统发出的收获结束信号，使得DCS收获模块HOLD，细胞料液与离心上清液在离心机与膜包内停留，大约在1h后，工程部同事手动给出信号，使得亲和缓冲液继续顶洗料液直至完成收获，考虑到细胞在收获前已降温至18℃，细胞在此温度下代谢缓慢，且产品不易发生还原，另外离心机已完成CIP与SIP程；根据一次性组件浸出物研究质量风险评估报告（QTD-RA-105）膜包被评估为低风险物料，收获过程在密闭的环境中进行，故判定此次偏差对产品质量无影响。对DS2103013批次产品放行无影响。

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	DS2103013	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

PR#: 13821  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0203

#### 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#:

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

#### 关联记录 Reference Records

偏差报告

Deviation Report

PR#:13821

Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2021-0203

PR#Record Type简短描述 Short DescriptionRecord Status

相关子记录 Related children

PR#Record Type简短描述 Short DescriptionRecord Status

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 13821

Deviation No.:D-2021-0203

Record Status: Closed-Done

## Initial Approval

### QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	赵, 琰	Area QA Initial Reviewed On:	2021.04.28 11:19
Classify Completed By:	李, 四弟	Classify Completed On:	2021.04.28 14:52

### Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	邓, 献存	Department Leader 1 Reviewed On:	2021.04.28 16:30
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:	2021.04.28 15:24

### Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	管, 国兴	Quality Approver 1 Approved On:	2021.04.28 21:31
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:	李, 四弟	QA Final Reviewed On:	2021.06.04 11:18
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

### Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	王, 杨晨	QA Representative Reviewed On:	2021.06.04 11:26
Investigator 1 Reviewed By:	刘, 海云	Investigator 1 Reviewed On:	2021.06.04 11:33
Investigator 2 Reviewed By:	王, 凯	Investigator 2 Reviewed On:	2021.06.04 12:32
Investigator 3 Reviewed By:	张, 允虎	Investigator 3 Reviewed On:	2021.06.04 11:37
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:	2021.06.04 14:07
Department Leader 2 Final Approved By:	康, 云	Department Leader 2 Final Approved On:	2021.06.04 20:48
Department Leader 3 Final Approved By:	成, 中山	Department Leader 3 Final Approved On:	2021.06.04 15:16
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:	2021.06.04 22:20
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	



偏差报告  
Deviation Report

PR#: 13821

Deviation No.:D-2021-0203

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:	2021.06.04 22:42
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2021.06.04 23:25