

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3196

Deviation No.:D-2020-0160

Record Status: Closed-Done

基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 刘, 运栋(PID-000023)

发起日期 Date Opened: 2020.06.07

简短描述 Short Description:

M1b信迪利单抗注射液原液糖基化G0F超过原液质量准备限度 M1b Sintilimab DS G0F Glycosylation OOS

到期日期 Date Due: 2020.11.26

关闭日期 Date Closed: 2020.11.26

偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 顾鹏飞2000277

发现日期 Discovery On: 2020.06.07

汇报人 Report By: 顾鹏飞2000277

汇报日期 Report On: 2020.06.07

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: QC1

偏差描述 Deviation Description:

2020.06.07 QC仪器组员工 (工号: 2000277) 根据OOS调查 (调查编号: OOS2020-008) 发起偏差调查, 描述如下:
2020.05.28分析员 (09020085) 按照《信迪利单抗注射液M1b 3000L检测标准操作规程》(SOP300208/04) 在超高效液相色谱仪 (编号: QC-A1-227) 对批号为DS2004001、DS2004002的样品进行糖基化异质性的检测; 序列名称Sintilimab Glycan 20200528 (ID:2503)。在进行数据处理分析时发现批号为DS2004001、DS2004002的G0F的检测结果分别为56.4%和55.6%; 不符合信迪利单抗注射液M1b 3000L 原液质量标准 (SPC100071/02): G0F标准应≥57.0%的要求。OOS初步调查后, 未发现明显的实验室差错, 故启动偏差调查。

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:

产品所属阶段 Product Phase:

M1b

Commercial+Clinical

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

糖基化G0F超过了拟定的原液质量标准限度, 该限度为本次PAI核查批次新增加的标准限度, 信迪利单抗为IgG4, 糖基化非本品的CQA, 但该指标是工艺一致性的指标, 需要进一步调查和评估, 来确定对产品的影响。

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

批次已经完成原液生产, 故不涉及对生产及检测的影响

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:

PR#: 3196

Deviation No.:D-2020-0160

Record Status: Closed-Done

偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

糖基化G0F超过了拟定的原液质量标准限度，该限度为本次PAI核查批次新增加的标准限度，信迪利单抗为IgG4，糖基化非本品的CQA，但该指标是工艺一致性的指标，需要进一步调查和评估，来确定对产品的影响。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月未发生过类似偏差。（关键词：M1b信迪利，糖基化，OOS）

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

06/07/2020 02:17 PM (GMT+8:00) added by 晓军 吴 (PID-000095):

根据《偏差管理规程》的要求，需要进一步调查确认对产品质量的影响，因此定义为主要偏差。

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 顾 华祥

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:

在此偏差调查过程中，PAI第3批（DS2004003）原液G0F含量（53.8%）也低于不符合信迪利单抗注射液M1b 3000L 原液质量标准（SPC100071/02）：G0F标准应≥57.0%的要求，经实验室调查未发现明显的实验室差错，故在此偏差中一并调查。

信迪利单抗原液生产主要包括上游种子复苏、细胞扩增、流加培养及下游纯化，由于细胞培养过程中前期细胞复苏、摇瓶扩增、种子反应器扩增仅是种子扩增阶段，并非蛋白表达阶段，细胞表达蛋白阶段仅在3000L流加培养阶段，并且糖基化的修饰是在上游细胞培养阶段，而非下游纯化阶段，故此偏差调查将针对M1b—线流加培养阶段的人员、设备、物料、工艺控制、环境等方面开展。

一、人员调查

1) 资质和培训

信迪利单抗3000L PAI批次（DS2004001、DS2004002、DS2004003）的细胞培养生产人员皆具有岗位操作技能上岗资质（附件1）；

涉及信迪利单抗原液细胞培养生产的人员均已经过《信迪利单抗注射液3000L细胞培养工艺规程》（PFD00094）培训（附件2）；

2) 生产操作

所有批次生产过程中，人员均按照批生产记录执行，批记录中工艺参数与工艺规程保持一致，通过回顾批生产记录，关键操作皆具有复核人，可以排除人员操作问题；回顾信迪利单抗3000L PAI批次的生产过程，未发现与产品糖基化G0F偏差相关的人员操作导致的偏差；

经以上调查，3000L PAI批次糖基化G0F的偏差可以排除人员方面的原因。

二、物料调查

3000 L细胞培养阶段用的物料主要包括来源于750L反应器的种子培养基（CD FortiCHO AGT）、基础培养基（Dynamis AGT）和补料（Efficient Feed B+ AGT Supplement、Efficient Feed C+ AGT Supplement、Sheff-CHO Plus PF ACF）。由批次信息表（详见附件3 偏差调查报告附件）可知，批次DS1907008的糖基化G0F结果为65.4%，在此批次之前的两批次（DS1906006、DS1907007）的糖基化结果均为72.0%，在发现此糖基化异常后，2019年9月开始工艺开发部门针对Dynamis AGT、Efficient Feed C+ AGT Supplement、Sheff-CHO Plus PF ACF、Efficient Feed B+ AGT Supplement等成分复杂的组分物料进行了不同批次的研究，详见附件4研究报告《不同批次培养基对信迪利单抗注射液糖基化影响调查报告》（IDC-PD-2-IBI308-R-008），结果显示不同批次Dynamis AGT和Efficient Feed C+ AGT Supplement对糖型G0F影响显著，Sheff-CHO Plus PF ACF对糖型影响较小，Efficient Feed B+ AGT Supplement对糖型无影响。

结合此次偏差发生批次的物料信息（如附件3 偏差调查报告附件）可以看出，PAI批次与DS2003002批次生产的物料仅750L反应器（N-1）CD FortiCHO AGT批次和水解物Sheff-CHO Plus PF ACF批次存在差异，根据小试研究结果，Sheff-CHO 对糖型影响较小，同时CD FortiCHO AGT同属于Thermo的培养基，与Dynamis成分相似，同时根据根本原因调查结果，评估认为该偏差基本是由于上一级750L反应器（N-1）CD FortiCHO AGT批次差异导致。

综上，此次糖基化G0F偏差基本是由上一级750L反应器（N-1）CD FortiCHO AGT批次差异导致。同时根据小试研究结果，Dynamis AGT和Efficient Feed C+ AGT Supplement批次差异也对糖型G0F影响显著。这几种物料都是由供应商赛默飞世尔提供。

三、设备调查

1) 生产设备

信迪利单抗3000L PAI批次（DS2004001、DS2004002、DS2004003）与PAI前批次（7批）均在M1b第1原液生产线上进行，使用相同的3*3000L不锈钢生物反应器（设备编码：MFG-M1b2-055、MFG-M1b2-056、MFG-M1b2-057）和对应的1000L补料罐（设备

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3196

Deviation No.:D-2020-0160

Record Status: Closed-Done

编码：MFG-M1b2-058、MFG-M1b2-059、MFG-M1b2-060）及同一套配液系统（设备编码：MFG-M1b1-025、MFG-M1b1-026、MFG-M1b1-027、MFG-M1b1-028），信迪利单抗3000L PAI批次生产过程中，相关设备及仪表均在验证及校验有效期内，详见附件3 偏差调查报告附件。

使用相同批次的流加试剂C+（Feed C+）物料分别在生产规模不锈钢配液罐和实验室玻璃器中进行配制，配方及配制流程一致，分别检测两套系统下配制出的Feed C+中的Mn浓度，结果显示不锈钢配液罐和玻璃器皿配制出的Feed C+中Mn浓度相当，表明不锈钢配液罐并未显示有额外的Mn引入。

同时对比3000L不锈钢反应器和实验室2L玻璃反应器的产品糖基化的G0F结果，结果显示2L玻璃反应器缩小模型下，糖基化的G0F结果与3000L规模相当，表明不锈钢反应器材质相比玻璃罐未对糖基化G0F含量产生影响。

虽然上游生产线包括3个3000L生物反应器及对应的补料罐，经对其设计、材质、确认与验证及工艺表现方面的分析，不同反应器及补料罐之间等同一致，同时也并未发现糖基化G0F波动与反应器及其对应补料罐存在的相关性。（见附件5《M1b 3000L不锈钢生物反应器等同性评估报告》（QTD-RA-106-02））。

2) 设备控制

信迪利单抗3000L PAI批次（DS2004001、DS2004002、DS2004003）与PAI前批次（7批）反应器及补料罐使用相同程序（Batch Recipe）控制，不同批次间3000L流加培养阶段关键工艺参数，如接种密度、温度、pH的控制均一致。

同时经回顾，以上批次生产过程中并未发起与该G0F波动偏差相关的设备方面的变更及偏差。

以上具体信息详见附件3 偏差调查报告。

经以上调查，3000L PAI批次糖基化G0F的偏差可以排除设备方面的原因。

四、环境调查

信迪利单抗3000L PAI批次（DS2004001、DS2004002、DS2004003）与PAI前批次（7批）细胞培养（包括反应器扩增及流加培养）生产区域为同一区域，均为M1b一线细胞培养间（26D08），为D级洁净区，同时反应器操作均为封闭系统操作，生产环境不会对反应器细胞培养产生影响。

反应器使用前会执行CIP，并且清洁验证已经完成，同时M1b生产一线仅生产信迪利单抗专用生产线，罐体未用于其他项目的生产，故可排除设备清洗不干净存在残留导致该偏差发生的可能性。

经以上调查，3000L PAI批次糖基化G0F的偏差与环境因素无关。

五、方法（流加培养工艺）调查

3000L PAI批次细胞培养过程中关键及主要工艺参数（WC-CPP、KPP）均在可接受范围内（详见附件3偏差调查总结），pH、DO、温度控制无异常，且在可接受范围内，培养过程中无异常。在3000L整个培养过程中活细胞密度、细胞活率、葡萄糖、谷氨酰胺、乳酸、铵根离子、渗透压趋势均一致（详见偏差调查附件），其细胞生长、代谢水平、蛋白表达量与PAI前批次均保持一致，批间工艺表现一致，工艺控制稳健。同时3000L PAI前后批次的工艺过程控制已出具结果的检测项目均符合可接受标准，详见偏差调查附件。

综上3000L生产工艺控制稳健，批间表现一致，故该偏差可排除生产工艺的因素。

六、偏差调查回顾

信迪利单抗3000L PAI批次（DS2004001、DS2004002、DS2004003）细胞培养阶段共发生一下2起偏差，并且偏差均已调查完成并关闭，根本原因为设备或流程相关，并无产品质量影响风险，因此不是导致本次偏差发生的原因。同时在批次DS2003002批次（糖基化正常）生产结束后，PAI批次（DS2004001、DS2004002、DS2004003）生产期间，无生产工艺及设备方面的变更。

调查结论：此次糖基化G0F偏差很大可能由流加培养接种的种子液中（即上一级750L反应器（N-1））CD FortiCHO AGT批次差异导致。同时根据小试研究结果和历史糖基化G0F含量的波动情况，Dynamis AGT和Efficient Feed C+ AGT Supplement批次差异也对糖基化G0F影响显著。这几种物料都是由供应商赛默飞世尔提供，针对物料批间差异具体的原因将在根本原因分析章节中进行描述。

调查附件 Investigation Attachments:

附件1. 细胞培养生产人员上岗证.pdf

附件2. 工艺规程培训记录.pdf

附件4. 不同批次培养基对信迪利单抗注射液糖基化影响的调查报告02.pdf

附件5. 《M1b 3000L不锈钢生物反应器等同性评估报告》.pdf

附件4. 不同批次培养基对信迪利单抗注射液糖基化影响的调查报告01.pdf

附件3. 偏差调查报告附件.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

一. 培养基物料批间差异信达调查结果

2020.09月PPQ生产过程中，PPQ2批次DS1907008的糖基化G0F结果为65.4%，在此批次之前的工程批及PPQ1（DS1906006、DS1907007）的糖基化结果均为72.0%，在发现糖基化G0F含量随着培养基批次发生波动后，PD开始在实验室中

PR#: 3196

Deviation No.:D-2020-0160

Record Status: Closed-Done

对3000L工艺流加阶段成分复杂的Dynamis、Feed C+、Sheff-CHO、Feed B+采用单因素实验进行逐一排查，考察每种组分对糖型G0F含量的影响，结果显示不同批次Dynamis、Feed C+对糖型G0F含量影响显著；不同批次Sheff-CHO对糖型G0F含量影响较小；未发现不同批次Feed B+对糖型G0F含量的影响，实验方案及数据详见附件（附件4. 不同批次培养基对信迪利单抗注射液糖基化影响的调查报告）。2020.11.19信达邮件反馈供应商Thermo 信达内部糖基化异常的初步调查结果，怀疑与培养基物料批次差异有关，详见附件（附件6. 反馈供应商初步调查结论邮件）。

调查过程中，依据2020.03.20签批的《信迪利单抗生产用培养基中相关元素检测研究方案》（REP00189）陆续将M1b 3000L所用的培养基送SGS检测机构进行重金属离子的检测。3000 L细胞培养阶段用的物料主要包括来源于750L反应器的种子培养基FortiCHO、基础培养基（Dynamis）和补料（Feed B+、Feed C+），3000L批次用SGS检测的锰离子数据进行了对应关系检查，根据生物反应器中总Mn浓度计算公式，对3000L工艺的10批生物反应器中总Mn浓度进行了计算，进而分析培养体系中Mn浓度与G0F含量的关系，结果表明Mn浓度越高，糖基化G0F含量越低，内容及具体数据详见附件7《信迪利单抗生产用培养基中相关组分检测研究报告》附件。

二. 供应商对培养基的调查结果

在PD调查得出初步调查结论后于2019.11.19通过邮件反馈供应商初步判断糖基化与培养基物料批次相关，并要求供应商内部调查。供应商赛默飞世尔经初步调查后于2020.02.26出具调查报告，详见附件8 Thermo培养基调查报告-第1版，报告说明未发现引起该问题的显著的根本原因，承诺会继续调查。供应商经过内部再次调查后，2020.05.05供应商提供更新版的调查报告（详见附件9. Thermo培养基调查报告-第2版）显示用于生产培养基的某一氨基酸盐中的Mn残留变化是引起培养基批间差异的主要原因，且异常批次均由供应商A提供的氨基酸盐导致。2020.06.03供应商Thermo补充了调查后制定的CAPA措施，说明不再使用该氨基酸原材料的供应商，并在进入Thermo时该原材料会进行锰离子检测，同时承诺信达培养基产品的CoA上会增加锰离子的检测项，详见附件10. 供应商制定的CAPA。而后要求供应商在细化调查报告后，2020.06.10供应商提供的调查报告（详见附件11：投诉调查报告-第3版）中说明该氨基酸盐用于3000L的FortiCHO、Dynamis、Feed B+、Feed C+的生产，从供应商提供的来自不同厂家的某一氨基酸盐的Mn浓度可以看出，来自不同供应商的氨基酸盐其Mn浓度的确存在较大的差异，其中来源于供应商A的氨基酸盐其锰离子含量最高，该供应商提供的氨基酸盐于2019.05开始进行切换使用，该情况并未及时反馈至信达，直至提供基于该事件的调查报告后信达才知道该情况。同时出具报告人员在该版本的调查报告中将供应商A和C进行了混淆，因此供应商随后2020.06.15出具了声明，对第3版报告内容中的氨基酸盐供应商进行了纠正，并于2020.09.10出具了最终的报告（详见附件12. 投诉调查报告内容声明及培养基调查报告最终版），结论为来源于经批准的供应商A的氨基酸盐的锰离子杂质含量较其他供应商来源的显著偏高，与前一版本的调查报告结论一致，同时根据报告提供的不同批次的培养基锰离子数据来看，使用供应商A的氨基酸盐生产的培养基批次较其他批次锰离子含量存在显著差异，此差异初步判断为导致产品糖基化的波动的根本原因。

三. 调查总结

综上所述，导致此次信迪利单抗糖基化G0F波动的根本原因是赛默飞世尔生产的FortiCHO、Dynamis和Feed C+批间差异，而这主要是由于培养基生产商采用的不同来源的某一氨基酸盐原材料中的Mn含量的差异较大导致。

根据此根本原因，信达在2020.06.15开始对库存中用A供应商来源的氨基酸盐生产的培养基批次进行了冻结处理，详见附件13. 培养基问题批次库存的处置，最终会对异常批次物料作为不合格品进行处理，同时根据供应商声明，2020.06开始，Thermo Fisher不再使用供应商A提供的该氨基酸盐原材料，故后期此类培养基不会再出现此类异常；

针对以上根本原因，虽然FeedB+未在此偏差调查过程中发现其对糖基化的显著影响，但考虑到供应商的调查发现氨基酸盐也会用于FeedB+的生产，故针对Thermo提供的培养基需从培养基供应商和信达内部加强其控制，措施包括：

- 1) Thermo不再使用氨基酸盐的A供应商，根据供应商声明，于2020.06月开始，Thermo Fisher不再使用供应商A提供的该氨基酸盐原材料，详见附件14. Thermo对原材料氨基酸盐及其供应商的声明；
- 2) Thermo会在氨基酸盐入库时会检测控制Mn²⁺浓度，根据供应商声明，于2020.04.30开始，该种氨基酸盐原材料Thermo开始检测控制锰离子的浓度，详见附件14. Thermo对原材料氨基酸盐及其供应商的声明；
- 3) Thermo根据信达要求制定培养基Mn²⁺控制限度，并在批放行时进行Mn²⁺检测，并纳入CoA，每批供货时提供，根据供应商声明，2020.10.30开始，thermo后续生产的指定货号的培养基的CoA上开始增加锰离子的检测项，详见附件15. 提供信达的培养基COA增加锰离子检测项声明；
- 4) 信达将在周期性供应商审计时重点关注并确认Thermo控制策略的执行情况；
- 5) 对后续相关涉及的培养基的不同批次均留样，目前的已在《物料取样标准管理规程》（SOP00131）中规定取样时应包括留样量；
- 6) 信达生产部门会起草签批培养基小试试验方案，对每批次新的培养基均通过2L反应器小试培养基测试，形成方案，确定其糖基化G0F满足>60%的范围（该范围较57%的原液质量标准较高，理论3000L规模放大后，糖基化会更高，对于生产更有保证）内方可放行用于商业化规模生产，该执行项已于2020.09.16开始执行；
- 7) 完善与Thermo的质量协议，在现行版质量协议的基础上，明确thermo的培养基生产的原材料厂家的变更需提前告知信达；此外，其他商业化项目的生产可参考此偏差，进行培养基小试测试后指定批次使用，以减少商业化生产的风险。

在PAI批次生产结束后，采用供应商B来源的氨基酸盐生产的培养基（详见附件16. 纠偏批次培养基所用氨基酸盐厂家说明邮件），于2020.06开展了小试2L反应器确认并于2020.07.11结果出具，结果显示小试确认批次的糖基化质量满足信迪利原液的质量要求，详见附件17. 信迪利单抗注射液生产用培养基小试测试研究报告，小试确认合格后于2020.07.17开始纠偏批次第一批的3000L流加培养，并连续进行了3批次3000L的生产，其中这三批根据CDE的沟通反馈有额外抽样送检的要求，于2020.09.05纠偏三批原液生产完成，原液检测结果显示3批纠偏批次的G0F含量分别为71.1%、71.9%、73.4%，均满足质量标准要求（≥57%），详见附件18. 纠偏3批

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3196

Deviation No.:D-2020-0160

Record Status: Closed-Done

原液检测报告。该结果也符合偏差根本原因的调查结论。

物料	物料编码	厂家批号
FortiCHO	W01010021	2188237
Dynamis	W01010104	2201955
Feed B+	W01010105	2201982
Feed C+	W01010106	2201979

以上调查过程按照发生时间进行了时间线梳理，详见附件19. 糖基化调查时间线。

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

附件14. Thermo对氨基酸盐及其供应商的声明.pdf

附件18. 纠偏3批原液检验报告书.pdf

附件19. 糖基化调查过程时间线.pptx

附件8. Thermo培养基调查报告-第1版.pdf

附件12. 投诉调查报告内容声明及培养基调查报告最终版.pdf

附件15. 提供信达的培养基COA增加锰离子检测项声明.pdf

附件13. 培养基问题批次库存的处置.docx

附件16. 纠偏批次培养基所用氨基酸盐厂家说明.pdf

附件7. 信迪利单抗生产用培养基中相关组分检测研究报告.pdf

附件17. 信迪利单抗注射液生产用培养基小试测试研究报告.pdf

附件9. Thermo培养基调查报告-第2版.pdf

附件11. Thermo培养基调查报告-第3版.pdf

附件6. 反馈供应商初步调查结论邮件.pdf

附件10. 供应商制定的CAPA.pdf

原因描述 Cause Description:

导致此次信迪利单抗糖基化G0F波动的根本原因是赛默飞世尔生产的FortiCHO、Dynamis和Feed C+批间差异，而这主要是由于培养基生产商采用的不同来源的某一氨基酸盐原材料中的Mn含量的差异较大导致。

原因分类 Cause Category
Material

原因子分类 Cause Sub-Category
Supplier Issue

原因归属部门 Cause Department
Supplier

缺陷描述 Defect Description:

2020.06.07 QC仪器组员工（工号：2000277）根据OOS调查（调查编号：OOS2020-008）发起偏差调查，描述如下：
2020.05.28分析员（09020085）按照《信迪利单抗注射液M1b 3000L检测标准操作规程》（SOP300208/04）在超高效液相色谱仪（编号：QC-A1-227）对批号为DS2004001、DS2004002的样品进行糖基化异质性的检测；序列名称Sintilimab Glycan 20200528（ID:2503）。在进行数据处理分析时发现批号为D

缺陷类型分类 Defect Category
Laboratory Control

缺陷类型子分类 Defect Sub-Category
Quality Standard

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个月未发生过类似偏差。（关键词：M1b信迪利，糖基化，OOS），所以本偏差不是重复偏差。

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

相关的重复偏差 Repeat Deviation Records

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3196

Deviation No.:D-2020-0160

Record Status: Closed-Done

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:

3000L PAI批次放行检测结果包括鉴别、纯度和杂质、电荷变异体、生物学活性、含量，均符合质量标准，与3000L工艺PAI前7批数据、1000L工艺数据批间一致，详见放行和稳定性研究对比报告，多批次检测结果表明虽然不同批次的GOF含量有一定的波动，但其生物学活性没有显著变化。

3000L PAI批次表征比对研究包括一级结构、高级结构、翻译后修饰、纯度和杂质、生物学活性及免疫学特性，均与3000L工艺PAI前7批数据、1000L工艺数据一致，详见附件PAI批次扩展的质量可比性报告。

3000L 批次的不同GOF含量对应批次的稳定性（长期、加速、强制、影响因素）未观察到影响，PAI批次目前正在稳定性实验中，暂未观察到影响，详见放行和稳定性研究对比报告。

3000L和1000L多批次检测结果表明虽然不同批次的GOF含量有一定的波动，但其体外生物学活性没有显著变化，详见混合淋巴细胞反应研究报告。

小鼠药效对比：1000L（82.3%GOF）vs 3000L（56.4%GOF）研究和猴子PK对比：1000L（82.3%GOF）vs 3000L（53.8%GOF）研究结果显示虽然GOF含量有一定的波动，但二者在PK特征、毒理学特征、免疫原性特征上没有明显差异，详见转基因小鼠的抗肿瘤药效和占位比研究报告和食蟹猴单次静脉注射新、旧工艺IBI308药代动力学桥接试验。

本品为IgG4抗体，其生物功能活性部位在Fab端，与Fc没有相关性，糖基化的含量不是本品的CQA，即本品没有ADCC和CDC活性，因此GOF的含量与本品的生物功能活性没有相关性；

综上所述，GOF含量波动对于本品的有效性和安全性未见显著影响。此外，目前正在开展人PK、安全性对比：1000L（81.3%GOF）vs 3000L（53.8%GOF）研究，进一步证实对人体的安全性及PK的影响。同时该批次产品虽不符合商业化质量标准，但符合临床质量标准可用于临床试验。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

偏差发生前3000L批次（PAI前批次）的糖基化GOF的检测结果均满足质量标准（≥57.0%）的要求；

PAI批次由于受到Thermo培养基不同锰离子含量差异的影响，导致原液糖基化GOF的检测结果均低于质量标准（≥57.0%）的要求；

在PAI批次偏差调查的基础上，对培养基进行小试确认后进行了3000L纠偏批次的生产，3批纠偏批次的结果分别为71.1%、71.9%、73.4%，均满足质量标准（≥57.0%）的要求；

对系统/设备的影响 Impact on System/Equipment:

该偏差对系统/设备无影响；

对验证状态的影响 Impact on Validation State:

该偏差对验证状态无影响；

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

该糖基化为本次上市后变更拟定的用于PAI的质量标准（已于2020.09.21正式批准），其中GOF含量的要求为≥57.0%，通过产品放行数据、稳定性趋势、表征数据、体外生物学活性及临床前动物毒理学试验研究表明，GOF含量波动对于本品的有效性和安全性未见显著影响。同时目前正在开展人PK、安全性对比：1000L（81.3%GOF）vs 3000L（53.8%GOF）研究，进一步证实对人体的安全性及PK的影响，在此基础上提交信迪利单抗注射液原液糖基化异质性质量标准变更的申请。

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

该偏差对法规符合性无影响；

对稳定性的影响 Impact on Stability:

针对该3批批次目前正在持续开展稳定性研究。

对其他方面的影响 Impact on Other Aspects:

信达在2020.06.15开始对库存中用A供应商来源的氨基酸盐生产的培养基批次进行了冻结处理，详见附件13. 为了避免后续问题批次培养基用于生产，需对异常批次物料作为不合格品进行处理。

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3196

Deviation No.:D-2020-0160

Record Status: Closed-Done

受影响的部门 Impact Departments:

MFG General

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

IBI308混合淋巴细胞反应研究报告.pdf

IBI308对MC38荷瘤PD-1转基因小鼠的抗肿瘤药效和占位比研究报告.pdf

IBI308 PAI批次扩展的质量可比性报告.pdf

食蟹猴单次静脉注射新、旧工艺IBI308药代动力学桥接试验.pdf

信迪利单抗注射液变更前放行和稳定性研究对比报告.pdf

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：

- 3000L PAI批次放行检测结果包括鉴别、纯度和杂质、电荷变异体、生物学活性、含量，均符合质量标准，与3000L工艺PAI前7批数据、1000L工艺数据批间一致。
- 3000L PAI批次表征比对研究包括一级结构、高级结构、翻译后修饰、纯度和杂质、生物学活性及免疫学特性，均与3000L工艺PAI前7批数据、1000L工艺数据一致。
- 3000L 批次的不同G0F含量对应批次的稳定性（长期、加速、强制、影响因素）未观察到影响，PAI批次目前正在稳定性实验中，暂未观察到影响。
- 3000L和1000L多批次体外生物学活性没有显著变。
- 小鼠药效对比：1000L（82.3%G0F）vs 3000L（56.4%G0F）研究和猴子PK对比：1000L（82.3%G0F）vs 3000L（53.8%G0F）研究结果显示二者在PK特征、毒理学特征、免疫原性特征上没有明显差异。
- 本品为IgG4抗体，其生物功能活性部位在Fab端，与Fc没有相关性，糖基化的含量不是本品的CQA，即本品没有ADCC和CDC活性，因此G0F的含量与本品的生物功能活性没有相关性。

因此，综上所述，信迪利单抗注射液批次DS2004001，DS2004002，DS2004003糖基化G0F超过商业化产品质量标准限度不能放行用于商业化销售，但符合《信迪利单抗注射液M1b 3000L（临床阶段）原液质量标准》（SPC100117）的要求，因此可以放行用于临床使用。

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	DS2004002	3000L	Release

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	DS2004001	3000L	Release

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	DS2004003	3000L	Release

受影响的物料信息 Impacted Material Information

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3196

Deviation No.:D-2020-0160

Record Status: Closed-Done

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#: 5138

责任人 Assigned To: 江, 海龙(PID-000037)

部门 Department: QC1

截止日期 Date Due: 2021.12.30

完成日期 Completed Date: 2020.09.11

确认人 Verified By: 吴, 晓军(PID-000095)

确认日期 Verified On: 2020.09.11

行动项详细描述 Action Description:

提交糖基化异质性质量标准变更的申请

纠正与预防措施 CAPA

PR#: 3328

责任人 Assigned To: 王, 光熙(PID-000010)

部门 Department: QA

截止日期 Date Due: 2021.04.30

行动项详细描述 Action Description:

1. Thermo不再使用该氨基酸盐的A供应商；
2. Thermo要求其氨基酸盐供应商在放行检测中增加Mn2+检测，并纳入CoA
3. Thermo根据信达要求制定培养基Mn2+控制限度，并在批放行时进行Mn2+检测，并纳入CoA，每批供货时提供，每批培

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3196

Deviation No.:D-2020-0160

Record Status: Closed-Done

培养基放行时进行CoA确认。

PR#: 3329

责任人 Assigned To: 李, 剑凤(PID-000012)

部门 Department: PD

截止日期 Date Due: 2020.07.15

行动项详细描述 Action Description:

增加2L反应器小试细胞培养确证试验方案，用于指导培养基测试实验，在确定培养基对糖基化波动在历史批次范围内后，再用于商业化规模生产。

PR#: 3330

责任人 Assigned To: 江, 海龙(PID-000037)

部门 Department: QC1

截止日期 Date Due: 2020.09.30

行动项详细描述 Action Description:

质量标准的限度制定：

1. 以统计学方法制定新的糖基化的标准，并持续监控数据；
2. 持续监控供应商培养基和本品工艺的数据后视情况重新修订糖基化的限度；

PR#: 5181

责任人 Assigned To: 顾, 华祥(PID-000033)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2020.10.30

行动项详细描述 Action Description:

增加由MST部门起草签批培养基小试研究方案，用于后续培养基的生产前的测试确认，用于后续商业化批次的生产。

PR#: 6977

责任人 Assigned To: 王, 振善(PID-000238)

部门 Department: QA

截止日期 Date Due: 2021.07.31

行动项详细描述 Action Description:

完善与Thermo的培养基质量协议，在现行版质量协议的基础上，明确thermo的培养基生产的原材料厂家的变更需提前告知信达；

附件 File Attachments

关联记录 Reference Records

PR#	Record Type	简短描述 Short Description	Record Status
3862	Interim Investigation Report	DS-2020-0168第1次阶段性报告 The 1st Interim Investigation Report of DS-2020-0168	Closed-Done
3320	Deviation	QC 信迪利碱性组分超出控制限度。The basic species of sitilimab out of control limit.	Closed-Done

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#:	3196		Deviation No.:D-2020-0160
Record Status:	Closed-Done		
3199	Investigation Task	D-2020-0160 生产部M1b 细胞培养人员调查 Human Investigation on M1b cell culture area of Deviation DS-2020-0160	Closed-Done
3200	Investigation Task	D-2020-0160 生产部M1b 细胞培养设备调查 Equipment Investigation on M1b cell culture area of Deviation DS-2020-0160	Closed-Done
3234	Investigation Task	D-2020-0160 生产部M1b 细胞培养物料调查 Media Materia Investigation on M1b cell culture area of Deviation DS-2020-0160	Closed-Cancelled
3307	Interim Investigation Report	D-2020-0160 第1次阶段性报告。 The first interim report.	Closed-Done
3751	Investigation Task	产品质量评估 Product quality assessment	Closed-Done
3773	Interim Investigation Report	D-2020-0160 第2次阶段性报告。 The second interim report.	Closed-Done
4534	Interim Investigation Report	D-2020-0160 第3次阶段性报告。 The third interim report	Closed-Done
5011	Interim Investigation Report	D-2020-0160 第4次阶段性报告。 The forth interim report	Closed-Done
5138	Correction	提交糖基化质量标准变更申请 Submit the spec change of Glycosylation	Closed-Cancelled
6030	Interim Investigation Report	D-2020-0160 第5次阶段性报告。 The fifth interim report	Closed-Done
6976	CAPA	偏差D-2020-0160发起的CAPA, CAPA raised from D-2020-0160	Pending Actions Completion
7451	Deviation Addendum	偏差D-2020-0160第一次补充评 估D-2020-0160 1st addendum record	Closed-Done

偏差报告 Deviation Report

PR#: 3196

Deviation No.:D-2020-0160

Record Status: Closed-Done

Initial Approval

QA Initial Review

Area QA Initial Reviewed By:	张, 晓庆	Area QA Initial Reviewed On:	2020.06.07 13:54
Classify Completed By:	吴, 晓军	Classify Completed On:	2020.06.07 14:21

Department Initial Review

Department Leader 1 Reviewed By:	张, 红林	Department Leader 1 Reviewed On:	2020.06.07 14:30
Department Leader 2 Reviewed By:	康, 云	Department Leader 2 Reviewed On:	2020.06.07 14:39
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:	张, 晓庆	Area QA Leader Reviewed On:	2020.06.07 14:22

Quality Initial Approval

Quality Approver 1 Approved By:	高, 剑锋	Quality Approver 1 Approved On:	2020.06.07 14:44
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:	2020.11.24 13:35
-----------------------	-------	-----------------------	------------------

Investigator Final Review

QA Representative Reviewed By:	代, 圆圆	QA Representative Reviewed On:	2020.11.24 14:09
Investigator 1 Reviewed By:	江, 海龙	Investigator 1 Reviewed On:	2020.11.25 08:30
Investigator 2 Reviewed By:	李, 剑凤	Investigator 2 Reviewed On:	2020.11.25 08:49
Investigator 3 Reviewed By:	刘, 超	Investigator 3 Reviewed On:	2020.11.25 15:57
Investigator 4 Reviewed By:	王, 光熙	Investigator 4 Reviewed On:	2020.11.25 08:58
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:	张, 红林	Department Leader 1 Final Approved On:	2020.11.25 18:05
Department Leader 2 Final Approved By:	康, 云	Department Leader 2 Final Approved On:	2020.11.26 10:14
Department Leader 3 Final Approved By:	周, 凯松	Department Leader 3 Final Approved On:	2020.11.26 18:18
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:	2020.11.26 18:46
Quality Approver 2 Final Approved By:		Quality Approver 2 Final Approved On:	

偏差报告
Deviation Report

PR#: 3196

Deviation No.:D-2020-0160

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:	2020.11.26 19:05
Proposal Reviewed By:		Proposal Reviewed On:	
Product Disposition Approved By:	管, 国兴	Product Disposition Approved On:	2020.11.26 19:13