

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 8011

Deviation No.:D-2020-0434

Record Status: Closed-Done

## 基本信息 General Information

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

发起人 Originator: 方, 银川(PID-000082)

发起日期 Date Opened: 2020.12.28

简短描述 Short Description:

M1b DS1 CEX结束收集时间过早 M1b DS1 CEX process end collection time is too early

到期日期 Date Due: 2021.04.16

关闭日期 Date Closed: 2021.04.26

## 偏差信息 Deviation Information

发现人 Discovery By: 汪豪05030045

发现日期 Discovery On: 2020.12.27

汇报人 Report By: 方银川05030032

汇报日期 Report On: 2020.12.27

发生部门 Occurred Department: M1b DS1

汇报部门 Report Department: M1b DS1

偏差描述 Deviation Description:

2020.12.28在除病毒前纯化间(26C15)纯化员工(05030045)在进行IBI308 2nd (DS2011003)阳离子层析洗脱过程时, IBI308 2nd CEX process 程序运行0.92CV后触发收集指令,共收集了0.14CV,触发结束收集指令,根据小试数据理论收集液量约为2.0—2.5CV,操作人员发现异常后,立即pause程序,上报上级、MST、PD、QA,经过讨论决定手动执行收集程序,收集过程中发生P111、P112超压报警,降低流速后降低至120cm/h(工艺范围119.4cm/h—199.0cm/h),最终收集353.00kg(2.21CV),手动收集结束后程序运行正常。本次程序运行期间自动收集过程与正常生产状态不符,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:

偏差发生时已及时上报上级和区域QA,因本偏差发生是为周日,因此在随后的第一个工作日2020.12.28发起

已采取的即时措施 Immediately Action Taken:

12/29/2020 02:27 PM (GMT+8:00) added by 银川 方 (PID-000082):

1.向AKTA插入手动指令,按工艺规程给出的收集范围,手动收集后面的中间产品。生产部2020.12.27

2.前期收集的0.14CV中间产品,取20mL\*4支以上留样。生产部2020.12.27

\*\*\*\*\*

12/29/2020 01:25 PM (GMT+8:00) added by 银川 方 (PID-000082):

1.向AKTA插入指令,按工艺规程给出的收集范围,手动将后面的样品收集。生产部2020.12.27

2.前期收集的0.14CV中间产品,取15mL\*2支以上留样。生产部2020.12.27

即时措施附件 Immediately Action Attachment:

附件1.手动收集样品.jpg

附件2-2偏差调查样品留样.jpg

附件2-1偏差调查样品留样.jpg

厂房设施名称 Facility Name:

产品所属阶段 Product Phase:

M1b

Clinical

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

产品影响评估 Product Impact Assessment:

在洗脱阶段,运行至1.06CV触发程序收集结束信号,操作人员发现异常并pause程序,经QA、生产、MST、PD,讨论后(见附件3.会议纪要),阳离子交换层析主要目的是为了去除HCP和其他杂蛋白,且这些非目标蛋白,主要分布在峰后端,因此经过讨论,判断前期收集的0.14CV的样品实际还是中间产品,对于前期收集的0.14CV样品取20ml\*4支用做后期调查使用,检测项目及检验标准根据<IBI308二代细胞株3000L纯化工艺技术转移(工程批)同步研究方案>(REP00361)。故决定继续手动插入指令收集后续的中间产品,在程序运行

偏差报告  
Deviation Report

PR#: 8011

Deviation No.:D-2020-0434

Record Status: Closed-Done

至3.11CV时收集结束，结束收集的UV值为1.5378AU（工艺范围1.450~1.550AU）。结束收集后停止手动干预，阳离子交换层析后续工艺由程序自动运行。综上所述，后续收集手动进行，收集的开始UV（0.2356AU）（工艺范围：0.150~0.250AU）和结束收集时的UV（1.5378AU）（工艺范围1.450~1.550AU）均在工艺范围内，且洗脱过程中，除洗脱液外没有其他溶液与产品接触，故此偏差对于产品质量影响可控。生产过程中出现的收集异常还需要后续调查，待最终调查结果出具后再进行最终评估。

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

手动插入指令收集后续中间产品，在程序运行至3.11CV时结束收集，结束收集的UV值为1.5378AU（工艺范围1.450~1.550AU）。结束收集后停止手动干预，阳离子交换层析后续工艺由程序自动运行。后续收集手动进行，收集的开始UV（0.2356AU）（工艺范围：0.150~0.250AU）和结束收集时的UV（1.5378AU）（工艺范围：1.450~1.550AU）均在工艺范围内，因此生产过程符合工艺要求。对生产过程影响可接受，但是生产过程中出现的异常的根本原因仍需进一步调查。

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3会议纪要.png

## 偏差分级 Deviation Classification

偏差严重性 Deviation Severity:

在洗脱阶段，运行至1.06CV触发程序收集结束信号，操作人员发现异常并pause程序，经QA、生产、MST、PD，讨论后（见附件3.会议纪要），阳离子交换层析主要目的是为了去除HCP和其他杂蛋白，且这些非目标蛋白，主要分布在峰后端，因此经过讨论，判断前期收集的0.14CV的样品实际还是中间产品，对于前期收集的0.14CV样品取20ml\*4支用做后期调查使用，检测项目及检验标准根据<IBI308二代细胞株3000L纯化工艺技术转移（工程批）同步研究方案>（REP00361）。故决定继续手动插入指令收集后续的中间产品，在程序运行至3.11CV时收集结束，结束收集的UV值为1.5378AU（工艺范围1.450~1.550AU）。结束收集后停止手动干预，阳离子交换层析后续工艺由程序自动运行。综上所述，后续收集手动进行，收集的开始UV（0.2356AU）（工艺范围：0.150~0.250AU）和结束收集时的UV（1.5378AU）（工艺范围1.450~1.550AU）均在工艺范围内，且洗脱过程中，除洗脱液外没有其他溶液与产品接触，故此偏差对于产品质量影响可控。生产过程中出现的收集异常还需要后续调查，并根据额外取样检测结果对产品质量做最终评估。

偏差发生率 Reoccurrence Probability of Deviation:

过去12个月未发生类似偏差。（关键词：信迪利，CEX，收集时间）

偏差分级 Deviation Classification: Major

分级的理由 Reason for Classification:

12/29/2020 05:48 PM (GMT+8:00) added by 晓军 吴 (PID-000095):

基于初步影响评估，修改最终产品质量影响的评估：需基于取样后的检测结果评估对产品质量的影响。

\*\*\*\*\*

12/29/2020 04:36 PM (GMT+8:00) added by 晓军 吴 (PID-000095):

基于初步影响评估，本偏差中CEX结束收集时间过早，初步判断对产品质量的影响较小，且过去12个月未发生类似偏差，但需要基于生产过程中的取样及原液检测结果对产品质量做最终评估。因此定义为主要偏差。

是否需要调查？ Investigation Required?: Yes

主调查人 Lead investigator: 陈, 永涛

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:

本偏差从人、机、料、法、环五方面进行调查。

人员

发生偏差时的生产操作人员（工号：05030032和05030045）已具备层析操作上岗证（见附件4），生产时按照《信迪利单抗注射液（二代细胞株）M1b 3000L原液纯化批生产记录》（BPR100468/01）和《M1b层析系统的使用与清洁操作规程》（SOP200544/09）要求操作，操作无异常。检查运行日志（见附件5），未发现额外手动操作。

小结：人员具备操作资质，人员操作过程无异常。

设备

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 8011

Deviation No.:D-2020-0434

Record Status: Closed-Done

偏差涉及的层析系统设备编号为MFG-M1b2-005, 在验证有效期(有效期至2021.07)内。  
涉及的阳离子层析柱设备编号为SZ-M1b-MFG-DS1-CL03, 在验证有效期(有效期至2022.12)内, 装柱后柱效(AS:1.16, N:8044.1)结果符合《信迪利单抗注射液(二代细胞株)3000L原液纯化工艺规程》(PFD00173/02)要求(AS:0.8~1.5, N≥3000)。

小结: 设备不是导致偏差发生的原因。

物料

阳离子层析的前一步是阴离子层析, 阴离子层析收集液经过0.2μm过滤后进入纯化收集罐T0305; 阳离子上样液是阴离子层析收集液经过pH调节液(20%醋酸, 批号: DS2011003-S299-01)调节pH至5.01, pH调节液在配制时经过0.2μm过滤; IBI308二代细胞株是密闭系统生产, 阳离子层析上样样品全程处于密闭容器中, 阳离子上样液不可能存在异物。偏差发生后阳离子第一个洗脱峰取样送QC检测SEC-HPLC和CEX-HPLC(偏差行动项PR#8067), 但是由于第一个洗脱峰的浓度太低, CEX-HPLC检测的主峰太低, 并不能准确检测真实的纯度, 详见附件7, 因此该偏差行动项不是有效的。

涉及的缓冲液为阳离子洗脱液(批号: DS2011003-S291-01), pH: 5.05, 符合《信迪利单抗注射液(二代细胞株)3000L原液纯化工艺规程》(PFD00173)中的要求(pH 4.9~5.1)。通过回顾配液批记录和配液过程, 未发现阳离子洗脱液在称量和配制有任何异常。层析填料Capto S Impact为新填料, 装柱后泛黄(详见偏差D-2020-0407), 对偏差发生批次的阳离子填料进行取样, 并进行缩小规模下的层析测试, 缩小模型测试的保留时间与大规模一致, 且在工艺规程要求范围内。对对照常规小试试验批次, 层析图谱未发现异常(附件8), 中间体纯度与杂质未发现异常(附件9)。偏差D-2020-0407影响评估结论已明确填料工艺性能未受影响。

小结: 物料不是导致偏差发生的原因。

方法

本次阳离子层析工艺使用的方法IBI308 2nd CEX Process根据工艺规程要求及实验室规模工艺表现编写且经过水试, 水试过程符合《M1b车间DS水试标准规程》(SOP200765)要求, 水试记录编号: 245046。根据PD的小试典型图谱(见附件10), 在CEX洗脱时只会出现一个收集峰, 因此在新建方法时, 收集程序按照洗脱时只出现一个收集峰的情况编写。但实际生产时CEX洗脱出现两个收集峰, 第一个收集峰触发了收集开始和收集结束的指令, 导致第二个收集峰只能通过手动插入指令来收集。

在阳离子层析洗脱过程中出现双峰是常见, 目前有文献对原理进行了报道, 详见附件11, 文献中作者系统研究了IgG4抗体(IBI308二代细胞株蛋白分子也是IgG4)在阳离子上的吸附行为, 造成洗脱双峰的主要原因是组氨酸残基带电荷状态的不一致, 即组氨酸质子化产生的电荷异质性, 导致蛋白在层析柱内结合力的强弱不同, 弱结合蛋白先流出层析柱, 强结合后流出层析柱。

偏差发生后PD部门对洗脱双峰产品进行了研究, PD反馈的检测结果显示见附件12。第一个峰收集液与合并的收集液的nrCE-SDS结果无差别, 可排除目标蛋白二硫键断裂的可能性; SEC-HPLC和CEX-HPLC检测结果显示, 第一个峰收集液的单体纯度和电荷变异体主成分确实存在微小的差异, 但是这种差异是可以被接受的, 即第一峰流出液是目标蛋白。

信迪利单抗(一代细胞株)的阳离子层析洗脱过程中洗脱峰前也会出现双峰, 例如在批次DS2012012的两个cycle的洗脱过程中, 第一个cycle出现双峰(附件13), 但是第二个cycle未出现双峰(附件14), 最终原液质量符合原液质量标准。

小结: 生产规模阳离子交换层析图谱与实验室规模表现不同, 导致层析方法不能收集全部的洗脱收集峰, 是本偏差发生的直接原因。

环境

本偏差不涉及环境。

小结: 环境无异常。

本偏差发生的根本原因为: IBI308二代细胞株阳离子交换层析步骤在生产规模和实验室规模的工艺表现不同, 而层析方法建立时参考了实验室的工艺表现, 因此阳离子收集结束提前触发, 未能成功收集全部的阳离子收集液。

调查附件 Investigation Attachments:

附件4 上岗证.pdf

附件9 偏差D-2020-0434, D-2020-0407PD小试质量数据.pdf

附件10 CEX小试典型图谱.jpg

附件5 IBI308 2nd CEX Process Runlog.pdf

附件7 滤前小峰SEC-HPLC图谱.png

附件8 偏差批次填料与料液小试图谱与常规小试图谱比较.png

附件11 Double-peak elution profile of a monoclonal antibody in cation exchange chromatography is caused by histidine-protonation-based charge variants.pdf

附件6 CEX小试典型图谱.jpg

附件14 DS2012012批次CEX cycle 2图谱.pdf

附件13 DS2012012批次CEX cycle 1图谱.pdf

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 8011

Deviation No.:D-2020-0434

Record Status: Closed-Done

附件12 CEX两个洗脱峰检测结果.docx

根本原因分析 Root Cause Analysis:

IBI308二代细胞株阳离子交换层析步骤在生产规模和实验室规模的工艺表现不同，而层析方法建立时参考了实验室的工艺表现，因此阳离子收集结束提前触发，未能成功收集全部的阳离子收集液。

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

|                                                                                                                      |                                                   |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|
| 原因描述 Cause Description:<br>IBI308二代细胞株阳离子交换层析步骤在生产规模和实验室规模的工艺表现不同，而层析方法建立时参考了实验室的工艺表现，因此阳离子收集结束提前触发，未能成功收集全部的阳离子收集液。 |                                                   |                                |
| 原因分类 Cause Category<br>Method/procedure                                                                              | 原因子分类 Cause Sub-Category<br>Process/System design | 原因归属部门 Cause Department<br>MST |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 缺陷描述 Defect Description:<br>2020.12.28在除病毒前纯化间（26C15）纯化员工（05030045）在进行IBI308 2nd（DS2011003）阳离子层析洗脱过程时，IBI308 2nd CEX process 程序运行0.92CV后触发收集指令，共收集了0.14CV，触发结束收集指令，根据小试数据理论收集液量约为2.0—2.5CV，操作人员发现异常后，立即pause程序，上报上级、MST、PD、QA，经过讨论决定手动执行收集程序，收集过程中发生P111、P112超压报警，降低流速后降低至120cm/h（工艺范围119）。 |                                                        |
| 缺陷类型分类 Defect Category<br>Production/Process                                                                                                                                                                                                                                                | 缺陷类型子分类 Defect Sub-Category<br>Technological Procedure |

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个月未发生根本原因相同的偏差，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:

DS2011003批次阳离子洗脱过程进行了手动干预，将全部洗脱峰都收集到纯化收集罐，阳离子收集液SEC-HPLC和CEX-HPLC结果与PD的PC报告中数据一致（附件15）。原液检测结果均符合现行原液质量标准（SPC100144）的要求（附件16）。

综上，本偏差对产品没有影响。

对其他批次的影响 Impact on Other Batches:

本次IBI308二代细胞株工程批生产为IBI308二代首次在M1b车间的生产，通过优化 IBI308 2nd CEX Process的收集方法可以全部收集洗脱峰，不改变结束收集的吸光值，制定CAPA后当开始收集点被触发后，运行1CV后结束收集指令才会被触发，（开始——1CV）这个区间内不会触发结束时的吸光值连续批次回收率无影响，不会造成提前收集而导致收率下降。因此，本偏差对后续批次无影响。

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



PR#: 8011

Deviation No.:D-2020-0434

Record Status: Closed-Done

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:

附件16 DS2011003原液检测结果.pdf

附件15 DS2011003和PD实验阳离子收集液检测结果.docx

**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，DS2011003批次阳离子洗脱过程进行了手动干预，将全部洗脱峰都收集到纯化收集罐，阳离子收集液SEC-HPLC和CEX-HPLC结果与PD的PC报告中数据一致。原液检测结果均符合现行原液质量标准（SPC100144）的要求。因此，本偏差对产品没有影响。

综上，本偏差不影响信迪利单抗注射液M1b 3000L原液（二代细胞株）DS2011003批次的放行。

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       | DS2011003       | 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 |
|-------------------|---------------|-------------|
|-------------------|---------------|-------------|

**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**

偏差报告  
Deviation ReportPR#: 8011  
Record Status: Closed-Done

Deviation No.:D-2020-0434

设备名称 Equipment Name:

设备代码 Equipment Code

## 偏差处理措施 Deviation Action Items

PR#: 8067

责任人 Assigned To: 刘, 晶晶(PID-000080)

部门 Department: M1b DS1

截止日期 Date Due: 2021.01.31

完成日期 Completed Date: 2021.01.28

确认人 Verified By: 吴, 烜(PID-000235)

确认日期 Verified On: 2021.01.28

行动项详细描述 Action Description:

将CEX上样液送至QC检测纯度, 电荷变异体、宿主细胞蛋白残留; 将CEX收集液(小峰滤前)送至QC检测纯度、电荷变异体、宿主细胞蛋白残留、蛋白含量。

## 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#: 13506

责任人 Assigned To: 陈, 永涛(PID-000279)

部门 Department: MST

截止日期 Date Due: 2021.04.28

行动项详细描述 Action Description:

修改IBI308 2nd CEX Process收集方法, 将Phase: Elution中0.00 Hold until:UV\_AIS131, Greater than, 2.0000(AU), Infinite{base}修改为0.80 Hold until:UV\_AIS131, Greater than, 2.0000(AU), Infinite{base}, 修改后的方法不改变结束收集的吸光值, 因此不会造成提前收集而导致收率下降。当开始收集点被触发后, 运行1CV后结束收集指令才会被触发, (开始——1CV) 这个区间内不会触发结束时的吸光值。

## 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#:           | 8011                         |                                                                                                                    | Deviation No.:D-2020-0434   |
| Record Status: | Closed-Done                  |                                                                                                                    |                             |
| 8067           | Deviation Action Items       | 送样检测CEX上样液、收集液（小峰滤前）的质量属性 Send samples and detect the quality attributes of CEX loading and CEX Pool (small peak ) | Closed-Done                 |
| 9224           | Interim Investigation Report | D-2020-0434第1次阶段性报告 D-2020-0434 1st Interim Investigation Report                                                   | Closed-Done                 |
| 12271          | Interim Investigation Report | D-2020-0434第2次阶段性报告 D-2020-0434 2nd Interim Investigation Report                                                   | Closed-Done                 |
| 13505          | CAPA                         | D-2020-0434发起的CAPA CAPA from deviation D-2020-0434                                                                 | Pending Effectiveness Check |

# 偏差报告 Deviation Report

PR#: 8011

Deviation No.:D-2020-0434

Record Status: Closed-Done

## Initial Approval

### QA Initial Review

|                              |       |                              |                  |
|------------------------------|-------|------------------------------|------------------|
| Area QA Initial Reviewed By: | 吴, 烜  | Area QA Initial Reviewed On: | 2020.12.29 14:45 |
| Classify Completed By:       | 吴, 晓军 | Classify Completed On:       | 2020.12.29 19:05 |

### Department Initial Review

|                                  |       |                                  |                  |
|----------------------------------|-------|----------------------------------|------------------|
| Department Leader 1 Reviewed By: | 葛, 伟峰 | Department Leader 1 Reviewed On: | 2020.12.29 19:53 |
| Department Leader 2 Reviewed By: | 康, 云  | Department Leader 2 Reviewed On: | 2020.12.29 19:32 |
| 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:      | 邓, 陈琪 | Area QA Leader Reviewed On:      | 2020.12.29 19:22 |

### Quality Initial Approval

|                                 |       |                                 |                  |
|---------------------------------|-------|---------------------------------|------------------|
| Quality Approver 1 Approved By: | 管, 国兴 | Quality Approver 1 Approved On: | 2020.12.29 21:19 |
| 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: | 2021.04.25 18:02 |
|-----------------------|-------|-----------------------|------------------|

### Investigator Final Review

|                                |      |                                |                  |
|--------------------------------|------|--------------------------------|------------------|
| QA Representative Reviewed By: | 吴, 烜 | QA Representative Reviewed On: | 2021.04.25 18:33 |
| Investigator 1 Reviewed By:    | 许, 峰 | Investigator 1 Reviewed On:    | 2021.04.25 18:35 |
| Investigator 2 Reviewed By:    | 刘, 浩 | Investigator 2 Reviewed On:    | 2021.04.25 19:01 |
| 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: | 2021.04.26 08:56 |
| Department Leader 2 Final Approved By: | 康, 云  | Department Leader 2 Final Approved On: | 2021.04.26 09:57 |
| 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: | 2021.04.26 17:45 |
| Quality Approver 2 Final Approved By: |       | Quality Approver 2 Final Approved On: |                  |



偏差报告  
Deviation Report

PR#: 8011

Deviation No.:D-2020-0434

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:         | 2021.04.26 20:07 |
| Proposal Reviewed By:            |       | Proposal Reviewed On:            |                  |
| Product Disposition Approved By: | 管, 国兴 | Product Disposition Approved On: | 2021.04.26 23:27 |