

浙江华海药业股份有限公司

澄清公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其内容的真实性、准确性和完整性承担个别及连带责任

风险提示：

美国食品药品监督管理局（以下简称“FDA”）于 2018 年 12 月 12 日在其网站上公开了其于 2018 年 7 月 23 日至 2018 年 8 月 3 日期间对公司川南原料药生产基地进行有因检查后出具给公司的警告信。公司关注到有媒体对警告信内容存在多种解读的情形，为避免广大投资者对相关报道内容产生误读，公司现作相关说明如下：

一、关于 FDA 警告信

浙江华海药业股份有限公司（以下简称“公司”）缬沙坦杂质事件发生后，美国食品药品监督管理局（以下简称“FDA”）于 2018 年 7 月 23 日至 2018 年 8 月 3 日期间对公司川南原料药生产基地进行了有因检查。2018 年 11 月 29 日，公司收到 FDA 就本次检查中发现的客户投诉的调查以及工艺变更的风险评估方面的缺陷出具的警告信（即 Warning Letter，以下简称“警告信”）。公司此次收到的 FDA 警告信及 2018 年 9 月 28 日收到的进口禁令（详见《浙江华海药业股份有限公司关于缬沙坦原料药的未知杂质中发现极微量基因毒性杂质的进展公告》临 2018-089 号）均是上述检查触发的。公司于 2018 年 12 月 1 日就收到 FDA 警告信事宜发布了公告《浙江华海药业股份有限公司关于 FDA 对公司川南原料药生产基地检查出具警告信的公告》（临 2018-112 号）。

二、澄清说明

（一）关于 NDMA 杂质发现过程的情况说明

在公司与客户就缬沙坦原料药的合作及技术、质量研究交流过程中，公司收到客户的邮件，称其在缬沙坦残留溶剂测定时关注到一个未知杂质，随后，公司立即

对该极微量的未知杂质进行了深入调查和研究，到 2018 年 6 月 15 日，公司确认了该杂质的结构，用开发的气质联用检测分析方法进行检测并最终确认该杂质为基因毒性杂质亚硝基二甲胺 (NDMA) 且在很微量的水平 (PPM 级)。在明确杂质情况后公司立即停止了所有缬沙坦原料药的商业生产，对库存进行了单独保存，并停止所有销售，向客户和相关监管机构进行了主动告知，并主动召回已上市的缬沙坦原料药和美国上市的缬沙坦制剂产品，并督促缬沙坦制剂客户尽快完成其相应的缬沙坦制剂产品召回工作。

(二) 关于公司如何处理问题批次的情况说明

FDA 警告信中提出“2016 年 9 月 13 日公司收到一起投诉”及“华海有原料药被退回后，经返工后卖到非美国市场”，这里所指产品为公司左乙拉西坦原料药，不存在媒体报道中提到的缬沙坦原料药退回返工后销往非美国市场的情况。警告信中所指左乙拉西坦原料药 C5152-16-243 和 C5152-16-254 的 2 个批次产品是按照美国标准 (氨基甲酸乙酯 $\leq 0.24\text{ppm}$) 放行的。在收到客户投诉后，公司启动了客户投诉的调查 (CC-16008)，调查结果证明包括检测结果均是符合要求的。为了进一步证明调查结果，公司委托第三方采用更灵敏的三重四级杆 LC-MS/MS 的方法去检测，结果也证明产品质量是符合要求，公司将调查结果回复客户。客户坚持要退货，公司同意按客户意愿 (即非质量原因) 退货。虽然通过全面调查证明产品本身没有质量问题，但从谨慎角度考虑，公司仍对退回的 2 批次产品进行了返工，返工后的产品再次检测符合美国标准，并经加测客户标准后放行于国外市场。原料药因质量和非质量原因投诉并退货，在 GMP 规范下通过全面调查和风险评估后可以进行返工或者重加工处理，这是符合 GMP 要求的。

(三) 关于是否存在相关未知峰未做调查的情况说明

警告信中提到的缬沙坦残留溶剂方法中甲苯后面的未知峰，经调查该未知峰在空白进样中也同样存在，公司当时确认是空白中带入，不是产品固有的杂质，按公司 SOP 规定，在原因清楚的情况下不需要进一步调查。另外，由于缬沙坦残留溶剂检测方法的目的是监测缬沙坦工艺中的已知溶剂残留，并不是用于检测未知杂质，所以该方法并不适合监测包括 NDMA 在内的痕量未知杂质。

警告信中提到的缬沙坦中间体涉及的 2 个批次 (C20213-17-339、C20213-17-340)

的未知单杂超标问题，超标的杂质是工艺中均存在的杂质，并非 NDMA 杂质。在发现单杂超标的问题后，公司启动了调查程序，首先使用了单四级杆 LC-MS 方法进行了调查，未能完全确定结构。由于该杂质是正常工艺中间体就存在的杂质而且公司已经设定了控制标准，公司对上述 2 个批次进行了返工合格后投入生产。同时对后续的批次进行了监控。后期，公司已对杂质进行了分离和富集并用核磁共振（NMR）最终确定了结构。

有媒体报道的公司几年前客户投诉未做调查是将警告信中提到的公司另一产品（左乙拉西坦）中的一个已知杂质（氨基甲酸乙酯）与缬沙坦中的 NDMA 杂质相混淆。根据本公告第二、第三点的情况说明，公司不存在几年前客户投诉相关未知峰，而未做调查的情况。

（四）有关 NDMA 杂质产生原因调查的情况说明

公司在发现氯化锌工艺生产的缬沙坦原料药中含有 NDMA 杂质后即停止了缬沙坦原料药的生产、供应并启动了召回。同时，公司对氯化锌工艺进行分析，确定作为溶剂的二甲基甲酰胺（DMF）在特定工艺条件下的降解产物二甲胺和后续反应体系中的亚硝酸产生反应生成 NDMA 是该杂质产生的反应机理。公司在对其他缬沙坦工艺（包含三乙胺工艺）进行系统调查中采用分阶段调查：首先通过 NDMA 产生机理分析和抽样检测的方法，做快速的初步排查；同时安排对所有工艺生产的缬沙坦批次进行检测调查。随着公司检测调查的不断深入，对 NDMA 杂质认识的不断加深，公司发现三乙胺工艺生产的产品中也有几批次检出 NDMA，立即通知客户召回其使用三乙胺工艺生产的缬沙坦制剂产品。公司已把调查扩大至可能产生二甲胺的各种原因，并在进行更深入全面调查和风险评估。

三、必要风险提示

本公司郑重提醒广大投资者：本公司发布的信息以公告为准，请广大投资者理性投资，注意风险。同时，公司对 FDA 此次出具的警告信进行了全文翻译，内容详见公司刊登在 www.sse.com.cn 网站上的《浙江华海药业股份有限公司关于 FDA 警告信的翻译文件》。

公司亦将密切关注上述事项的后续进展，并严格按照相关法律法规及时履行信息相关进展披露义务。有关公司信息以公司指定披露媒体《中国证券报》、《上海证

券报》、《证券时报》、《证券日报》及上海证券交易所网站刊登的公告为准。

特此公告。

浙江华海药业股份有限公司

董 事 会

二零一八年十二月十四日