

证券代码：600521

证券简称：华海药业

公告编号：2018-071 号

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

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。

公司分别于 2018 年 7 月 7 日、2018 年 7 月 9 日、2018 年 7 月 13 日、2018 年 7 月 16 日、2018 年 7 月 20 日和 2018 年 7 月 24 日刊登了《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公告》（临 2018-059 号）、《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 2018-061 号、临 2018-064 号、临 2018-065 号、临 2018-068 号）和《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澄清公告》（临 2018-069 号）。

现公司就缬沙坦事件发生以来，公众关心的问题作进一步说明如下：

一、缬沙坦原料药和使用该原料药生产的制剂为什么需要召回？

2018 年 6 月 15 日，公司在对缬沙坦原料药生产工艺进行优化评估的过程中，发现并检出其中一未知杂质为亚硝基二甲胺（NDMA）。该杂质是缬沙坦原料药在正常生产过程中，使用现行注册工艺产生的微量杂质，公司生产工艺均经过相关国家药监部门批准，符合法规标准。根据相关科学文献中基于动物实验的数据显示，该杂质含有基因毒性，但对人类致癌性证据有限。公司从防范风险的角度考虑，决定主动召回在国内外上市的缬沙坦原料药，并与国内相关客户共同决定主动召回使用公司缬沙坦原料药生产的在国内上市的缬沙坦制剂产品。

二、服用含有该杂质的制剂有何风险？需要采取什么措施？

缬沙坦制剂中该杂质含量极微，世界卫生组织（WHO）所属机构国际癌症研究机构（IARC）2017 年 10 月 27 日公布的致癌物清单，将 NDMA 归为 2A 类致癌物质，2A 类是指在动物实验中有相应数据支持，但对人类致癌性证据有限的物质。

与 NDMA 同属于 2A 类物质的共有 81 种,包括油炸食品中普遍存在的丙烯酰胺、温度高于 65 度的饮料、红肉等物质。此外,昼夜节律打乱的轮班工作也属于 2A 类致癌风险行为。

虽然在非常高剂量的动物研究中发现 NDMA 可增加癌症的发生率,但该杂质对人体的致癌性影响尚无充分数据支持。

正在服用缬沙坦药品的用药人群一定不要擅自停药,擅自停药对于高血压患者的风险更直接且严重。是否停药或者换药一定要听从医生指导,患者可以联系医生更换其他不涉及召回的缬沙坦药品或者选择其他药物替代治疗。

三、为什么中国和美国召回公告晚于欧洲?

在公司自主发现该杂质前,各国监管部门均未对该杂质制定可接受的控制限度标准。此事件发生后,公司主动与相关客户及监管机构进行技术沟通,由于各国药品监管机构对此事件的评估及监管要求各有不同,公告发布时间也略有差异。公司基于风险防范的考虑,于 2018 年 7 月 13 日中午主动发布有关召回在国内外上市的缬沙坦原料药和使用公司缬沙坦原料药生产的在国内上市的制剂产品公告。北京时间 2018 年 7 月 14 日,发布召回本公司在美国上市的缬沙坦制剂产品公告。

四、公司是否及时向药品监督管理部门报告?

7 月 6 日,公司就出口缬沙坦原料药中检出微量 N-亚硝基二甲胺 (NDMA) 杂质的情况向国内药监部门进行了报告。

五、本次召回涉及哪些制剂生产企业? 如何查询需要召回的产品?

国内涉及使用公司缬沙坦原料药的共有 6 家制剂企业,湖南千金湘江药业股份有限公司生产的缬沙坦制剂产品尚未出厂,其他 5 家生产企业的上市产品中 NDMA 超出限值,分别是重庆康刻尔制药有限公司、江苏万高药业股份有限公司、山东益健药业有限公司、海南皇隆制药股份有限公司、哈尔滨三联药业股份有限公司。截止 2018 年 7 月 23 日,公司已完成国内所有原料药的召回工作。

5 家制剂生产企业网站已经公开相关召回信息,包括企业负责召回的联系电话。为便于公众及时掌握正在使用的缬沙坦药品是否属于召回范围,5 家生产企业已与信息技术公司合作,在 2018 年 7 月 26 日 22 时上线了扫码查询功能,通过

淘宝、天猫、支付宝、阿里健康等手机 APP 扫描产品追溯码实现即时查询，具体情况可以通过查询企业网站了解。

六、缬沙坦原料药中为什么会存在杂质 NDMA？

基于公司目前的调查，NDMA 是按照现行注册工艺生产过程中产生的意料之外的微量工艺杂质。原因是在特定的工艺中，溶剂降解产生的微量杂质与后一步试剂产生的副反应。现行工艺经过相关国家药品监管部门批准。

NDMA (N-亚硝基二甲胺) 分子式 $C_2H_6N_2O$ ，分子量 74.08，黄色液体，可溶于水、乙醇、乙醚、二氯甲烷，由二甲胺与亚硝酸盐在酸性条件下反应而生成。该物质在环境中广泛存在。

七、缬沙坦原料药为什么要改变工艺？变更过程是否合规？

公司原有工艺存在工艺转化率低、“三废”产生量大、异构体杂质水平波动等问题。改变缬沙坦原料药生产工艺后，工艺转化率提高约 30%、“三废”产生量降低约 30%、异构体杂质也得到了有效控制。基于上述原因，公司于 2012 年开始，按照相关国家药品监管部门工艺变更的法规要求，将工艺变更为现行工艺。

八、企业是如何发现缬沙坦原料药中存在杂质 NDMA 的？

2018 年 6 月 15 日，公司在对缬沙坦原料药生产工艺进行优化评估过程中，发现并检定其中一未知杂质为 N-亚硝基二甲胺 (NDMA)。NDMA 是按照现行注册工艺生产过程中产生的意料之外的微量杂质。事件发生之前，各国药品监管机构均未对该杂质提出检测要求。

药物中未知杂质能否检出主要依赖于人类的认知水平，以及检测手段的发展水平。关于基因毒性杂质的控制指南“ICH M7”2010 年被 ICH 管理委员会正式提出，于 2013 年定稿，这才逐步引起医药业的重视。公司从 2004 年开始研发缬沙坦，对基因毒性杂质的研究方面是一个逐渐深入的过程；从最初的叠氮残留研究，到后期的溴化物系列杂质的残留研究，再到本次 NDMA 的发现和检定。鉴于当时的研究和认知水平，基因毒性杂质研究是根据潜在基因毒性警示结构指南开展的，在起始物料、中间体、主成分、主反应副产物及直接使用的试剂这条主线上使用业界通行的排查、检测手段进行风险评估和控制。由于本次 NDMA 是溶剂降

解物质与后一步的反应试剂反应产生的，且在产品中残留量极微，按照当时注册批准的分析方法无法检出，也就无法对该基因毒性杂质进行针对性的控制。因此，NDMA 这个杂质是随着产品科学认知的深入、科学技术的发展以及检测手段的提升而新发现的。

2018 年 7 月 11 日，公司收到 EMA 所属机构欧洲药典委员会（EDQM）的技术交流函件，表示会对 NDMA 杂质的毒性进行进一步的评估，目前按照 ICHM7 的要求将缬沙坦中该杂质的可接受限度指标暂定为 0.3ppm，由于 EMA 尚在进行进一步的评估研究，尚未确定最终的可接受限度指标，所以公司前期未做披露。2018 年 7 月 29 日国家药监局发布信息，根据毒理学数据推算 NDMA 的每日最大摄入限量为 0.1 μ g，相当于 EMA 暂定参考限定值 0.3ppm（按每日服用 320mg 缬沙坦计算）。

根据国家药监局发布的信息，除公司缬沙坦原料药 NDMA 杂质超出限值外，其他国内缬沙坦原料药生产企业 NDMA 杂质检出值低于限值或者未检出。

经过对公司其他产品的排查，均未发现有 NDMA 杂质存在。公司将进一步完善基因毒性在研发、工艺变更阶段的评估体系，健全“潜在基因毒性杂质研究与风险评估”指导文件，有效指导含有警示结构基因毒性杂质的研究和控制，不断提高产品品质、避免类似事件再次发生。

公司将继续密切关注该事项的后续发展，并严格按照相关法律法规及时履行信息披露义务。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。

敬请广大投资者注意投资风险。

特此公告。

浙江华海药业股份有限公司

董事会

2018 年 7 月 30 日