

各国生物类似药立法发展现状和批准产品的研究进展

李光慧¹, 林涛¹, 王海辉², 杨建红^{3*}

1. 安进生物技术咨询(上海)有限公司, 上海 200020

2. 辉瑞投资有限公司, 北京 100000

3. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027

摘要: 通过对美国、欧盟、日本、韩国及我国生物类似药的立法发展及法规进行梳理, 了解我国生物类似药法规方面存在的主要差异。通过对美国、欧盟、日本、韩国及我国生物类似药的批准及在研情况进行梳理, 摸清国内外生物类似药的上市及研发现状, 为我国生物类似药法规体系研究奠定基础。主要综述了各国生物类似药立法发展现状和批准产品的研究进展。

关键词: 生物类似药; 立法发展; 法规政策; 批准及在研数据

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)04-0883-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.002

Research progress on current situation of bio-similar drug legislation and approved products in various countries

LI Guang-hui¹, LIN Tao¹, WANG Hai-hui², YANG Jian-hong³

1. Amgen Biotechnology Consulting (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 200020, China

2. Pfizer Investment Co. Ltd., Beijing 100000, China

3. School of Yeehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100027, China

Abstract: Through reviewing the legislative development and regulations of bio-similar drugs in the United States, European Union, Japan, Korea, and China, the main differences in bio-similar drugs laws and regulations in China are understood. Through reviewing the approval and research status of bio-similar drugs in the United States, the European Union, Japan, Korea, and China, the status quo of domestic and foreign bio-similar drugs' marketing and research are found out, and lay a foundation for the research of bio-similar drugs regulatory system in China. The current situation of bio-similar drug legislation and approved products in various countries are reviewed in this paper.

Key words: bio-similar drug; legislative development; legal policy; approval and data in progress

在生物制品领域, 随着日益加重的社会福利负担和患者用药的可及性等问题的出现, 发达国家建立了一系列法规政策, 包括不断完善鼓励生物类似药相关的法规与技术指南体系, 有效促进了“生物类似药”的发展, 以应对生物制品用药可及性的问题, 取得良好社会效益^[1]。而我国生物类似药的研发起步较晚, 相关的注册管理及配套政策尚未形成体系, 滞后于产业的发展现状。本研究通过法规、文献资料的整理, 对美欧日韩及我国生物类似药法规体系现状、生物类似药批准及在研品种情况进行

研究与分析, 为我国生物类似药法规体系研究奠定基础。

1 各国生物类似药的立法发展及现状

1.1 美国

美国是全球最大的药品市场, 其中生物药占全球市场的 46%, 美国药品市场以创新药为主。针对生物类似药法规及技术指南的建立, 美国并不是最早的国家。

美国生物制品监管的奠基法案是 1944 年颁布的《公共健康服务法案》(PHSA)^[2]。2010 年 3 月

收稿日期: 2019-03-05

作者简介: 李光慧, 研究方向为药品注册。

*通信作者 杨建红, 研究方向为药品注册政策研究。E-mail: yangjianhong@yeehongedu.cn

颁布了《生物制品价格竞争与创新法案(2009年)》(BPCIA)^[3]。为控制快速增长的医疗费用支出,2010年3月23日,通过奥巴马总统签署的《患者保护和平价医疗法案》(ACA)^[4]修订了PHSA,其中BPCIA是ACA的一部分,制定了新的有关生物类似药审批的章节351(k),为生物类似药发展建立了法律地位。

与生物类似药最相关的法案是BPCIA,其核心要点是:(1)为生物类似药和可互换性生物制品的许可创建了简化申报途径;(2)首次对创新生物制品给予独占期;(3)创建上市前专利诉讼的框架;(4)为生物类似药批准和可互换性认定建立科学和法律标准。

BPCIA法案实施后,美国食品药品监督管理局(FDA)相继出台了一些法规和指南进一步指导业界开展生物类似药的研发,进一步完善其法规和技术指南体系。2014年9月FDA发布紫皮书,紫皮书是生物类似药相关制度落实的重要信息工具^[5]。另外,FDA通过举办大量的培训使公众更好地认知生物类似药,FDA的教育平台也发布了生物类似药的培训课程。

为进一步鼓励生物类似药的研发和上市,2018年7月,FDA发布生物类似药行动计划,表示为进一步鼓励生物制品的创新和生物类似药开发之间的竞争,发布一系列行动计划,包括提高生物类似药和可互换生物类似药的产品开发和审批流程的效率;最大限度地提高生物类似药产品开发领域内的科学和法规的透明度;开展有效沟通,提高患者、临床医生和医保付费方对生物类似药的认识;降低与FDA要求的博弈或减少其他不公平推迟竞争的企图,支持市场竞争等^[6]。

1.2 欧盟

欧盟是全球第1个建立生物类似药法律体系的地区,在全球批准了第1个生物类似药。欧盟始终关注药价控制,将其作为药品监管主要责任之一,至今欧盟已为生物类似药的发展建立了较为完整的监管框架,为全球生物类似药产业的发展提供了经验。

从法令和法规层面,欧盟建立了生物类似药的申请途径、提出申报资料要求。欧洲议会和欧洲理事会颁布的修订版法规第726/2004号法规第6条以及第2001/83/EC号法令修正案的10(4)条是欧盟生物类似药申请的法律依据。修订版法令

2001/83/EC附件1第II部分第4节规定了生物类似药上市申报资料要求。

2004年,欧洲药品管理局(EMA)发布了《生物类似药指南(草案)》^[7],2005年正式生效。此后,欧盟针对生物类似药构建指导原则体系,为如何研发生物类似药提供科学支持。在指导原则制定方面,欧盟有明确的标准和时限,并保证指导原则制定的公开透明。

EMA的科学建议工作组(SAWP)可以在产品研发的任何阶段向申请人提供科学建议,EMA宣布了一项针对生物类似药的质量(CMC)比对问题而量身定制的欧盟科学建议的新试点方案,该方案从2017年2月起开始执行。

1.3 日本

日本生物技术药品的发展,整体上比欧盟、韩国起步较晚。2009年日本发布生物类似药研发注册、审评审批等指导文件,框架基本参照欧盟的生物类似药监管体系。

为保证公众用药的可及性,日本政府制定了促进加快仿制药生产的规划。日本政府在《经济财政运营改革基本方针2015》中制定了到2020年将仿制药使用量提升至80%以上的具体目标^[8]。生物类似药作为仿制药的一部分已纳入促进生产的规划。通过上述政府推广政策,日本仿制药的市场份额快速上升。

日本是拥有新药研发基础的国家,促进生物类似药的发展为研发生产创新生物制品奠定技术和人才基础。但创新生物制品的保护与生物类似药的发展难以两全,目前在日本主导生物类似药研发生产的主要为仿制药企业,而拥有较强国际竞争力和资本的大型制药企业很少涉足。

1.4 韩国

2003年5月韩国食品药品监督管理局(KFDA)首次发布《生物制品审评与批准条例(MFDS通知)》,包括生物类似药的条款。韩国从政府政策、审评审批、监管环境以及产业发展上大力支持生物制药产业,并鼓励国内创新生物制品及生物类似药走向国际市场,目标是到2020年占全球生物类似药市场份额的22%^[9]。

2010年3月,KFDA宣布了生物制药政策,监管当局为支持生物类似药的发展,尝试帮助行业将生物类似药的开发和批准时限缩减到3~4年。2014年,韩国政府制定了《生物制药产业的前景及发展

战略》^[10], 确立了 Bio-Pharma 2020 核心课题和各领域的具体课题, 其中针对生物类似药/Biobetter 领域的课题有: CMO 合作开发支援系统的完善; 国际生产技术的标准化、对标准品的支持; 技术、专利、许可信息系统的完善。

韩国大力发展生物制药一方面满足国内市场需求, 另一方面目标是拓展国际市场, 包括输出技术及出口产品。韩国制药公司的在研发投入额虽小但一直稳步增长, 生物制品研发的比例逐渐扩大。

1.5 中国

2015 年 2 月 28 日, 国家食品药品监管总局审评中心发布了《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》^[11], 为我国对生物类似药的研发和评价提供了可遵循的基本原则。但我国生物类似药的分类和定义尚未有正式的法律基础, 正在修订的《药品注册管理办法》(征求意见稿) 已将生物类似药的分类和定义纳入^[12]。2017 年, 药审中心先后发布了贝伐珠单抗注射液生物类似药^[13]、注射用曲妥珠单抗生物类似药^[14]以及阿达木生物类似药^[15]临床研究设计要点考虑的征求意见稿, 为 3 个产品研发的临床方案设计及其具体操作提供了详细参考依据。

2 各国生物类似药的批准及在研数据

2.1 美国生物类似药的批准及在研数据

2.1.1 美国批准上市的生物类似药 2015 年 3 月—2018 年 6 月, FDA 已批准了根据 8 种不同参照药开发的 11 个生物类似药^[16], 具体为: 非格司亭生物类似物 1 个, 阿达木单抗生物类似物 2 个, 英夫利昔单抗生物类似物 3 个, 贝伐珠单抗生物类似物 1 个, 曲妥珠单抗生物类似物 1 个, 依那西普生物类似物 1 个, 阿法依泊汀生物类似物 1 个, 培非司亭生物类似药 1 个, 其中单抗药物 4 个。但是, 鉴于相关法规的不足, 美国已批准上市的生物类似药在临床的应用和综合效益尚未实现预期的目标。虽然如此, 多家研究公司预测, 未来美国生物类似药的使用将超过欧盟。美国批准上市的生物类似药见表 1。

2.1.2 美国在研的生物类似药 截至 2018 年 7 月 1 日, 美国共有 68 个产品的生物类似药开发(BPD)计划申请。且美国药品审评和研究中心(CDER)已收到多个会议请求, 讨论 31 种不同参照药的生物类似药的开发^[17]。

2.2 欧盟生物类似药的批准及在研数据

2.2.1 欧盟批准上市的生物类似药 2006 年 12 月—

表 1 美国生物类似药上市批准情况

Table 1 Approval of bio-similar drugs in the United States

生物类似药	上市许可持有人	获批日期
非格司亭	山德士制药有限公司	2015-03-06
英夫利昔单抗	Celltrion/Hospira	2016-04-05
依那西普	山德士制药有限公司	2016-08-30
阿达木单抗	安进公司	2016-09-23
英夫利昔单抗	三星 Bioepis	2017-04-21
阿达木单抗	勃林格殷格翰	2017-08-25
贝伐珠单抗	安进公司	2017-09-17
曲妥珠单抗	Mylan GmbH	2017-12-01
英夫利昔单抗	辉瑞制药有限公司	2017-12-13
阿法依泊汀	Hospira Inc	2018-05-15
培非司亭	Mylan GmbH	2018-06-04

2018 年 6 月, EMA 共批准了根据 15 种不同参照药开发的 43 个生物类似药^[18], 具体为: 依泊汀生物类似物 5 个, 非格司亭生物类似物 7 个, 促卵泡素生物类似物 2 个, 生长激素生物类似物 1 个, 甘精胰岛素生物类似物 3 个, 赖脯胰岛素生物类似物 1 个, 依诺肝素钠生物类似物 2 个, 阿达木单抗生物类似物 4 个, 英夫利昔单抗生物类似物 4 个, 利妥昔单抗生物类似物 6 个, 曲妥珠单抗生物类似物 3 个, 贝伐珠单抗 1 个, 特立帕肽生物类似物 2 个, 依那西普生物类似物 2 个, 其中单抗药物 5 个。

生物类似药产品上市所引起的市场竞争, 有效地冲击了品牌药的价格和垄断, 以英夫利昔单抗专利药物为例, 2014 年后受到类似药的冲击, 3 年时间内欧洲市场销售额即跌落到不足原来的一半。咨询机构本来预计生物类似药降价 10%~15%, 但随着竞争加剧, 类似药往往采取更为激进的定价策略, 上市第 2 年可能降低 20%, 第 3 年可能降低 30% 以至更大的幅度。欧盟批准上市的生物类似药品种情况见表 2。

2.2.2 欧盟在研的生物类似药 通过欧盟的临床试验登记系统可以查询到欧盟/欧洲经济区生物类似药的临床试验方案以及结果信息: 截至 2018 年 7 月 16 日, 根据欧盟临床试验注册系统目前可以查询到 59 个生物类似药的临床试验方案^[19]。

2.3 日本生物类似药的批准及在研数据

2.3.1 日本批准上市的生物类似药 2009 年 6 月—2018 年 10 月, 日本共批准了根据 8 种不同参照药开发的 16 个生物类似药产品上市^[20], 具体为: 生

表 2 欧盟生物类似药上市批准情况

Table 2 Approval of bio-similar drugs in EU

生物类似药	上市许可持有人	批准日期
促生长激素/生长激素	山德士制药有限公司	2006-04-12
阿法依泊汀	山德士制药有限公司	2007-08-28
阿法依泊汀	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	2007-08-28
阿法依泊汀	赫素制药集团	2007-08-28
Zeta 依泊汀	赫升瑞英国有限公司	2007-12-18
Zeta 依泊汀	史达德大药厂	2007-12-18
非格司亭	梯瓦制药公司	2008-09-15
非格司亭	通益公司	2008-09-15
非格司亭	山德士制药有限公司	2009-02-06
非格司亭	赫素制药集团	2009-02-06
非格司亭	赫升瑞英国有限公司	2010-06-08
英夫利昔单抗	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2013-09-10
英夫利昔单抗	赫升瑞英国有限公司	2013-09-10
促卵泡素	梯瓦制药公司	2013-09-27
非格司亭	奥贝泰克欧洲公司	2013-10-18
促卵泡素	吉瑞大药厂	2014-03-27
甘精胰岛素	礼来制药厂荷兰分公司	2014-09-09
非格司亭	Accord Healthcare Ltd	2014-09-18
依那西普	三星 Bioepis 英国有限公司	2016-01-14
英夫利昔单抗	三星 Bioepis 英国有限公司	2016-05-26
依诺肝素钠	天道欧洲公司	2016-09-15
依诺肝素钠	法默森医药公司	2016-09-15
甘精胰岛素	默沙东制药有限公司	2017-01-04
特立帕肽	吉瑞大药厂	2017-01-04
特立帕肽	史达德大药厂	2017-01-11
利妥昔单抗	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2017-02-17
阿达木单抗	安进欧洲公司	2017-03-22
阿达木单抗	安进欧洲公司	2017-03-22
利妥昔单抗	山德士制药有限公司	2017-06-15
利妥昔单抗	山德士制药有限公司	2017-06-15
依那西普	山德士制药有限公司	2017-06-23
利妥昔单抗	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2017-07-13
利妥昔单抗	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2017-07-13
利妥昔单抗	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2017-07-13
赖脯胰岛素	赛诺菲·安万特集团	2017-07-19
阿达木单抗	三星 Bioepis 英国有限公司	2017-08-24
阿达木单抗	勃林格殷格翰国际有限公司	2017-11-10
曲妥珠单抗	三星 Bioepis 英国有限公司	2017-11-15
贝伐珠单抗	安进欧洲公司	2018-01-15
曲妥珠单抗	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2018-02-09
甘精胰岛素	迈兰制药公司	2018-03-23
曲妥珠单抗	安进欧洲公司	2018-05-16
英夫利昔单抗	山德士制药有限公司	2018-05-18

长激素类生物类似药 1 个, 依泊汀类生物类似药 1 个, 非格司亭类生物类似药 3 个, 英夫利昔单抗 3 个, 甘精胰岛素 2 个, 利妥昔单抗 1 个, 依那西普 1 个, 曲妥珠单抗 4 个, 其中单抗药物 4 个。到 2014 年, 3 个获批的非格司亭生物类似药所占市场份额已到 45%。据 2017 年 10 月厚生劳动省发布的药价信息显示, Fuji 生产的胰岛素类生物类似物 (Insulin glargine BS) 的药价为 1 528 日元/支, 而原研药价为 2 069 日元/支, 降幅高达 25%。截止 2018 年 10 月, 日本批准上市的生物类似药品种情况见表 3。

表 3 日本生物类似药上市批准情况

Table 3 Approval of bio-similar drugs in Japan

生物类似药	上市许可持有人	批准日期
促生长激素/生长激素	Sandoz	2009-06-22
阿法依泊汀	JCR Pharmaceuticals	2010-01-20
非格司亭	Mochida Fuji Pharma	2012-11-21
非格司亭	Nippon Kayaku/Teva Japan	2013-02-28
非格司亭	Sandoz	2014-03-24
英夫利昔单抗	Celltrion/Nippon Kayaku	2014-07-04
英夫利昔单抗	Ayumi/Nichiiyo	2017-09-27
英夫利昔单抗	Pfizer Japan Inc.	2018-07-02
甘精胰岛素	Eli Lilly/Boehringer Ingelheim	2014-12-26
甘精胰岛素	Fujifilm Pharma	2016-03-28
利妥昔单抗	协和发酵麒麟/Sandoz	2017-09-27
依那西普	Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.	2018-01-19
曲妥珠单抗	Nippon Kayaku Co., Ltd.	2018-03-23
曲妥珠单抗	Celltrion Inc.	2018-03-23
曲妥珠单抗	Daichi Sankyo Company, Limited	2018-09-21
曲妥珠单抗	Pfizer Japan Inc.	2018-09-21

2.3.2 日本在研的生物类似药 截止至 2017 年底, 根据检索到的信息, 日本批准的生物类似药临床试验产品涵盖人生长激素类、重组促红细胞生成素类、重组粒细胞集落刺激因子类、肿瘤坏死因子 α 拮抗剂类、胰岛素类和单抗类等。目前大概有 13 个单抗类生物类似药 (6 个品种) 正在日本进行临床试验, 其中利妥昔单抗、阿达木单抗和贝伐珠单抗都各有 3 个企业在进行临床试验。

2.4 韩国生物类似药的批准及在研数据

2.4.1 韩国批准上市的生物类似药 2012 年 7 月—2017 年 11 月, 韩国共批准了根据 7 种不同参照药开发的 13 个生物类似药^[21-22], 具体为: 生长激素类

生物类似药 2 个, 依那西普 2 个, 甘精胰岛素 2 个, 英夫利昔单抗 2 个, 曲妥珠单抗 3 个, 利妥昔单抗 1 个, 阿达木单抗 1 个, 其中单抗药物 5 个。韩国批准上市的生物类似药品情况见表 4。

表 4 韩国生物类似药上市批准情况

Table 4 Approval of bio-similar drugs in South Korea

生物类似药	上市许可持有人	批准时间
英夫利昔单抗	Celltrion	2012-07-20
曲妥珠单抗	Celltrion	2014-01-15
生长激素	SciGen Korea	2014-01-28
依那西普	Hanwha Chemical	2014-11-11
依那西普	Samsung Bioepis	2015-09-07
甘精胰岛素	Lilly Korea	2015-11-25
英夫利昔单抗	Samsung Bioepis	2015-12-04
利妥昔单抗	Celltrion	2015-07-16
阿达木单抗	Samsung Bioepis	2017
曲妥珠单抗	Samsung Bioepis	2017-11-09

2.4.2 韩国在研的生物类似药 截止至 2017 年底, 韩国已批准多个生物类似药进行临床试验, 多数已进入 III 期临床阶段。抗体类生物类似药主要集中在阿达木单抗、英夫利昔单抗、依那西普和曲妥珠单抗 4 个产品。重组蛋白类生物类似药主要是促红素 (EPO) 和 EPO 类似物^[23]。

2.5 我国生物类似药的批准及在研数据

2019 年 2 月 25 日, 我国首个生物类似药利妥昔单抗注射液获得批准。

我国在研的生物类似药情况: 目前有 270 个生物类似药在中国处于研发状态, 约有一半处于临床前研究阶段, 其中 65 个提交临床申请, 有 10 个已获得临床批件, 有望近期开展临床试验^[24]。国内生物类似药研发品种主要集中在利妥昔单抗、阿达木单抗、曲妥珠单抗、英夫利昔单抗、依那西普、阿瓦斯汀 6 个单克隆抗体/融合蛋白的药物。

本文对美国、欧盟、日本、韩国以及我国在生物类似药的法律法规的发展进行了归纳分析, 其中欧盟作为全球第 1 个建立生物类似药法律体系的地区, 在全球批准了第 1 个生物类似药, 是生物类似药批准数量最多的地区。美国 2009 年通过立法确立了生物类似药的定义、分类和申报路径, 目前已具有较完善的法规和技术指南体系。韩国、日本也陆续出台相应法规和技术指南, 鼓励和规范生物类似药的研发。各国批准上市的生物类似药的数量与其

生物类似药的法规和技术指南体系的完善程度是相关的。我国生物类似药注册监管起步较晚, 通过对发达国家的立法发展和批准产品情况分析, 可为我国生物类似药注册监管制度的建立和完善提供参考。

参考文献

- [1] 邵颖, 杨建红, 李洁, 等. 我国生物类似药相关法规体系研究的总体原则 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 877-882.
- [2] Public Health Services Act. PHSA [EB/OL]. (1944-07-08) [2019-01-29]. <https://legcounsel.house.gov/Comps/PHSA-merged.pdf>.
- [3] FDA. Biologics price competition and innovation act [EB/OL]. [2018-05-12]. <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm627824.htm>.
- [4] FDA. Affordable care act (ACA 6004). [EB/OL]. (2010-03-23) [2018-05-12]. <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm292040.htm>.
- [5] FDA. Purple book [EB/OL]. (2018-05-01)[2018-05-12]. <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm411418.htm>.
- [6] FDA. Biosimilars action plan: balancing innovation and competition [EB/OL]. (2018-07-20) [2018-08-18]. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagovdrugs-gen/documents/document/ucm613761.pdf>.
- [7] European medicines agency: similar biological medicinal products (overarching guideline). CHMP/437/04 Rev.1 [EB/OL]. (2005-10-30) [2018-04-26]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products_en.pdf.
- [8] JETRO. JETRO invest Japan report 2015 [EB/OL]. (2017-05-31) [2018-04-26]. https://www.jetro.go.jp/ext_images/_.
- [9] 从四家公司看生物类似药的发展. [EB/OL]. (2017-02-16) [2018-04-26]. <https://mp.weixin.qq.com/s/7-kplNRJnimvMfXsLx1oMw?>
- [10] 2020 世界制药原料韩国展—CPhI Korea 2020 [EB/OL]. (2016-10-08) [2017-05-16]. https://www.bestb2b.com/prod_55483100.htm.
- [11] 国家药品监督管理局. 生物类似药研发与评价技术指导原则 (试行) [EB/OL]. (2015-02-28) [2018-04-26]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=243>.
- [12] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法 (修订稿) [EB/OL]. (2017-10-23) [2018-09-11]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0778/178900.html>.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于贝伐珠单抗

- 注射液生物类似药临床研究设计及审评的考虑 [EB/OL]. [2017-07-18]. <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=313923>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于征求“注射用曲妥珠单抗生物类似药临床研究设计及审评考虑要点”意见的通知 [EB/OL]. [2017-10-31]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314090>.
- [15] 国家药品审评中心. 阿达木生物类似药临床研究设计要点考虑(征求意见稿) (2018-09-18) [2018-10-11]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314704>.
- [16] FDA. Biosimilar product information [EB/OL]. (2015-03) [2019-01]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580432.htm>.
- [17] FDA. Biosimilars action plan: balancing innovation and competition [EB/OL]. [2018-07]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM613761.pdf>.
- [18] EMA. European public assessment reports [EB/OL]. (2016-12) [2018-06]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WCOB01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&keyword=Enterkeywords&searchType=name&alreadyLoaded=true&status=Authorised&jenabled=false&searchGenericType=biosimilars&orderBy=activeSubstance&pageNo=1.
- [19] EU. EU clinical trials register [EB/OL]. (2009-11-18) [2018-07-16]. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=biosimilar>.
- [20] PMDA. List of approved products [EB/OL]. (2009-06) [2018-10]. <http://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html>.
- [21] MFDS. MFDS has approved biosimilar products [EB/OL]. (2012-07) [2017-11]. <http://www.mfds.go.kr/eng/index.do?nMenuCode=183>.
- [22] 马玉琴, 张象麟. 韩国生物类似药的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1291-1294.
- [23] JPMA. バイオ製品及びバイオシミラーの現状__日韓医療製品規制に関するシンポジウム [EB/OL]. [2017-07]. http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/newsletter/archive_after2014/80t4.pdf.
- [24] 行业新闻. 中国生物类似药发展概述 [EB/OL]. [2018-05-28]. http://www.360doc.com/content/18/0528/08/77611_757594441.shtml.