

关于我国橙皮书制度构建和实施路径研究的建议

杨建红¹, 陈震², 邵颖³, 张彦彦¹, 张象麟^{1*}

1. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100027

2. 郑州大学, 河南 郑州 450001

3. 上海复星医药(集团)股份有限公司, 上海 200010

摘要: 提出我国橙皮书制度构建和实施路径的研究建议, 包括橙皮书制度的定位和作用、收录药品的基本原则、参比制剂的收录原则、药品标识的基本考虑、收录的药品信息、组织机构和工作机制、橙皮书数据库结构等 7 个方面在起步阶段和完善阶段的具体建议。根据具体建议绘制了我国橙皮书制度构建和实施路径图。

关键词: 橙皮书; 制度构建; 实施路径; 研究建议

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)11-2058-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.002

Suggestions on the study of the construction and implementation path of Chinese Drug Orange Book System

YANG Jian-hong¹, CHEN Zhen², SHAO Ying³, ZHANG Yanyan¹, ZHANG Xiang-lin¹

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

2. Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

3. Shanghai Fosun Pharma (Group) Co. Ltd., Shanghai 200010, China

Abstract: This paper puts forward some suggestions on the construction and implementation path of Chinese Drug Orange Book System from the initial stage and the perfect stage, which includes the basic position and role, the basic principles of drug collection, the principle of reference listed drug collection, drug identification, drug information, the organization, and working mechanism, and database structure. According to the concrete proposal, the graph of the construction and implementation path of Chinese Drug Orange Book System was drawn.

Key words: drug Orange Book; system construction; implementation path; research recommendations

本课题研究立足发展, 研究我国橙皮书制度应承载的作用以及我国橙皮书制度构建的关键要素, 搭建我国橙皮书制度的框架; 立足现实, 提出具有可操作性的我国橙皮书制度分步实施的路径。逐步实现橙皮书承载的“批准药品信息的权威发布服务于提升药品监管整体效能, 指定参比制剂服务于仿制药研发, 标识治疗等效性代码服务于仿制药替代原研药使用, 公布专利和数据保护信息服务于专利链接和数据保护制度”等作用。

本课题研究前期通过对美国橙皮书制度的研究^[1]

和专家研讨, 抽提出我国橙皮书制度构建关键要素, 设计了“我国橙皮书制度构建和实施路径”的调研问卷并对调研结果进行分析^[2]。在此基础上, 结合我国的现实情况, 绘制出了起始阶段和完善阶段的我国橙皮书制度构建和实施路径图(见图 1、2), 并围绕我国橙皮书制度构建的关键要素: 我国橙皮书制度的定位和作用、收录药品的基本原则、参比制剂的收录原则、药品标识的基本考虑、收录的药品信息、组织机构和工作机制、橙皮书数据库结构 7 个方面提出了起步阶段和完善阶段的研究建议。

收稿日期: 2017-10-17

基金项目: 国家药典委员会资助项目

作者简介: 杨建红, 主任药师, 从事药品审评及药品注册政策研究。

*通信作者 张象麟, 高级工程师, 从事药品审评管理, 研究方向为药品注册政策研究。E-mail: zhangxianglin@yeehongedu.cn



图 1 我国橙皮书制度构建和实施路径图 (起始阶段)

Fig. 1 Graph of the construction and implementation path of Chinese Drug Orange Book System (initial stage)

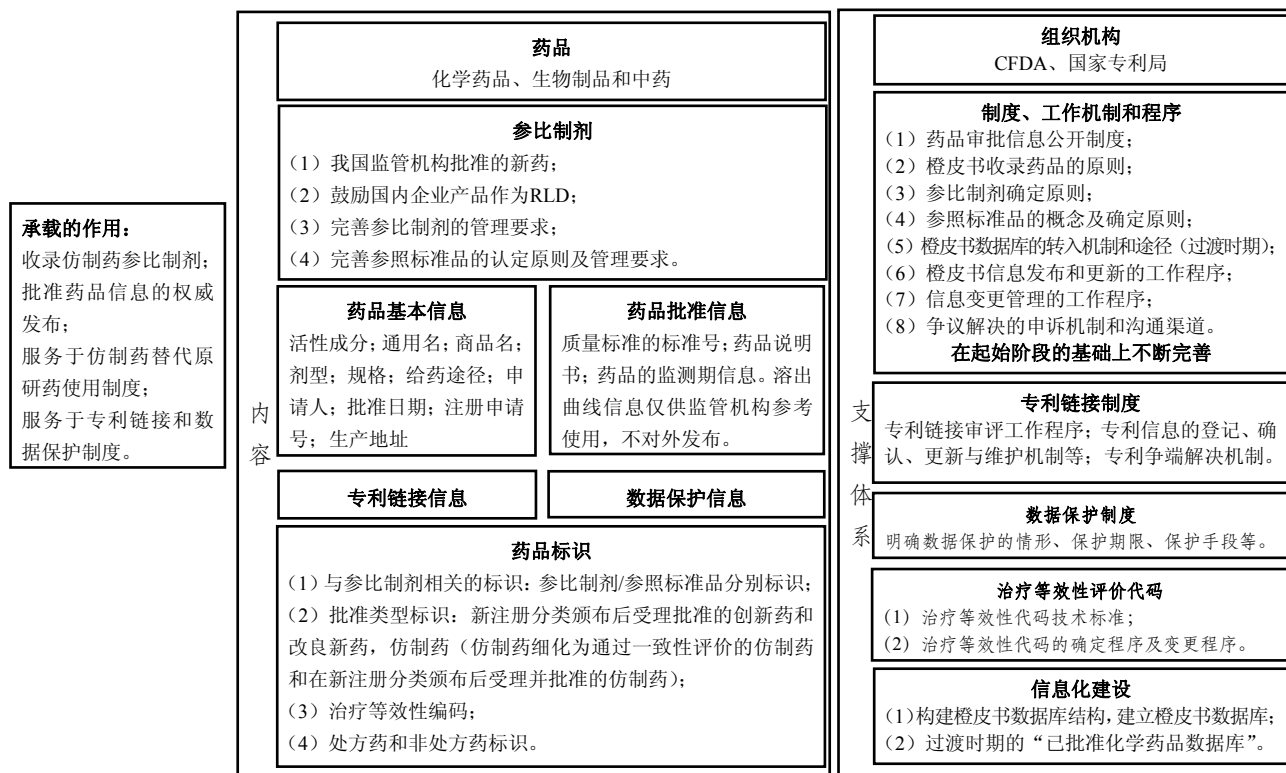


图 2 我国橙皮书制度构建和实施路径图 (完善阶段)

Fig. 2 Graph of the construction and implementation path of Chinese Drug Orange Book System (perfect stage)

1 关于我国橙皮书制度的定位及作用

美国橙皮书制度承载的最重要的4个作用^[1], 分别为: (1) FDA 根据《联邦食品药品化妆品法案》批准药品信息的权威发布; (2) 指定仿制药的参比制剂, 为仿制药的研发提供标杆; (3) 列出原研药的专利情况及数据保护期限, 为仿制药申报及专利链接制度实施提供信息支持, 平衡创新药和仿制药的发展; (4) 标识治疗等效性代码, 便于药剂师在使用中选择仿制药替代原研产品, 以降低医疗费用。

美国橙皮书作为信息发布的载体, 背后由完备的制度体系作为支撑。

我国橙皮书制度作为一项新的药品监管制度, 清晰准确的界定其在药品监管中的定位和作用至关重要, 橙皮书制度的定位既要着眼于发展, 又要兼顾现实国情, 同时必须与相应的制度支持并肩而行。

针对我国橙皮书制度的基本定位和作用, 课题组提出以下建议:

1.1 起步阶段

基于确定仿制药研发标杆、提高仿制药质量的迫切需求, 以及当下仿制药质量和疗效一致性评价工作的开展, 我国橙皮书制度首先从上市药品批准信息的权威发布, 仿制药参比制剂信息发布入手加以构建。

完善现有法规中“药品批准信息公开”的相关内容, 或单独制定“药品审批信息公开制度”, 明确公开信息的内容、方式、要求等。

为使我国的橙皮书制度逐渐承载服务于专利链接和数据保护制度、平衡创新药和仿制药的发展, 实现仿制药与原研药的替代使用等作用, 当下应着手开展专利链接制度和数据保护制度研究, 为未来实施专利链接和数据保护制度做准备; 着手对治疗等效性代码的技术标准进行研究, 为未来通过橙皮书发挥仿制药替代原研药使用做技术准备。橙皮书起步阶段, 可为专利链接制度和数据保护制度的未来实施留下信息接口。

1.2 完善阶段

(1) 建立专利链接制度, 包括专利链接审评工作程序、专利信息的登记、确认、更新与维护机制、专利争端解决机制等。专利链接制度建立完善后, 橙皮书开始正式收录专利信息。

(2) 建立数据保护制度, 包括明确数据保护的情形、保护期限、保护方式等。数据保护制度建立完善后, 橙皮书开始正式收录数据保护信息。

(3) 建立治疗等效性代码的技术标准、治疗等效性代码的确定程序及变更程序。治疗等效性代码的技术标准及相关工作程序建立完善后, 橙皮书开始正式收录治疗等效性代码。

至此, 橙皮书将全面发挥其作用。

2 关于我国橙皮书收录药品的基本原则

美国橙皮书收录的药品是 FDA 根据《联邦食品药品化妆品法案》批准的具有安全性有效性的药品^[3], 主要是化学药品, 包含一部分根据 505 法案批准的生物制品。2014 年 9 月, FDA 推出紫皮书 (PB)^[4], 收录了根据公共健康法案批准的生物制品, 服务于生物类似药的研发与申报。

我国橙皮书制度的构建应明确收录药品的基本原则, 收录药品的具体的类型等。我国橙皮书收录的药品应为我国药品监管机构批准的经过安全性有效性评价的药品。由于我国药品审评审批的技术标准不断提高, 我国橙皮书收录的药品应符合当前的技术标准, 以体现其权威性。

针对我国橙皮书收录药品, 提出以下建议:

2.1 起步阶段

(1) 我国橙皮书建立之初仅收录化学药品。因业界对化学药品橙皮书的认知较高且可借鉴的国际经验较多, 加之化学药品仿制药一致性评价的迫切需求, 我国橙皮书建立之初以化学药品为切入点, 随着制度的不断完善, 再考虑生物制品和中药。

(2) 我国橙皮书建立之初收录的化学药品包括 3 大类: 经我国药品监管机构批准上市的所有原研药品 (创新药和改良型新药)、通过质量与疗效一致性评价的仿制药和化学药品新注册分类颁布后受理并批准上市的所有药品。

(3) 橙皮书启用后, 须同时建立除 (2) 项所述的 3 类情形之外的已批准化学药品数据库, 并设置从该数据库转入橙皮书的机制和途径。

2.2 完善阶段

随着仿制药一致性评价工作的持续开展, 符合安全性有效性要求的药品逐步收录进入橙皮书。

3 关于我国橙皮书参比制剂的收录原则

参比制剂的收录是橙皮书承载的一项重要功能。FDA 认定的参比制剂 (RLD) 是指按照《联邦食品药品化妆品法案》505(c)项, 基于完整的安全性和有效性的研究数据获得批准的新药^[3]。2017 年 1 月 FDA 发布 ANDA 提交中参照已获批药品指南^[5]提出参照标准品 (RS) 的概念, RS 是 FDA 选择的,

ANDA 申请人在所需生物等效性研究中使用的用于建立其产品生物等效性的上市药品。通常情况下, FDA 会将参比制剂中的最大规格指定为 RS, 如果最大规格的剂量在健康受试者中存在安全隐患, 则 FDA 会指定参比制剂中的其他小规格为 RS。当参比制剂无法获得的情况下, FDA 会指定一个参照 RLD 批准上市的仿制药作为 RS, 以保证仿制药在建立生物等效性时有参照药品使用。

参比制剂的收录对于我国更加迫切, 对于提高仿制药质量极为重要。课题组认为应明确我国参比制剂确定的基本原则和橙皮书收录参比制剂的基本原则。

针对参比制剂, 提出以下建议:

3.1 起步阶段

(1) 建立科学的参比制剂(RLD)确定原则

参比制剂作为仿制药研发的参照药品, 是从源头保证仿制药质量的关键要素, 应建立科学的参比制剂确定原则。建议借鉴美国最新的经验制定我国的参比制剂确定原则, 具体为: 参比制剂为经我国药品监管机构批准上市的具有完整安全性有效性研究数据的原研药, 参比制剂应具有唯一性的特性。仿制药应与参比制剂在“活性成分、剂型、规格、给药途径、说明书”上相同, 即使参比制剂因非安全性有效性原因撤市, 其仍具有参比制剂的地位。

(2) 建立参照标准品(RS)的概念及确定原则

建议借鉴美国最新的经验制定我国的参照标准品的定义及确定原则, 具体为: 参照标准品(RS)为仿制药申请人在所需生物等效性研究中使用的用于建立其产品生物等效性的上市药品。通常情况下, 参比制剂同时为参照标准品, 当参比制剂存在多个规格时, 选择适宜的规格作为 RS。当参比制剂无法获得的情况下, 药品监管部门指定一个参照 RLD 批准上市的仿制药作为 RS; 当存在多个仿制药时, 选择市场领军地位的仿制药作为 RS。以保证仿制药在建立生物等效性时有参照药品使用。

(3) 明确参比制剂认定的责任单位

考虑到药品审评中心(CDE)和一致性评价办公室均在认定参比制剂, 建议总局针对新申报的仿制药和一致性评价的仿制药, 组织制定统一的参比制剂的认定原则和标准, 明确参比制剂认定的责任单位, 保证参比制剂认定的唯一性。

(4) 参比制剂的收录

橙皮书起步阶段参比制剂的收录原则为: 仿制药一致性评价工作中认定的参比制剂且已经我国药

品监管机构批准上市; CDE 在仿制药审评中认定的参比制剂且已经我国药品监管机构批准上市; 新注册分类颁布后受理并批准的原研药(创新药和改良型)可自动列为参比制剂, 在此之前批准的原研药应经国家食品药品监督管理总局(CFDA)组织评价后列为参比制剂。

(5) 参比制剂标识

对于参比制剂和参照标准品进行区别标识。

3.2 完善阶段

(1) 完善参比制剂的管理要求, 如明确参比制剂公司的质量和供应职责, 保证参比制剂的可获得性。

(2) 完善参照标准品的认定原则及管理要求, 建立更加科学合理的评价指标认定参照标准品, 明确参照标准品公司的质量和供应职责, 保证参照标准品的可获得性。

4 关于我国橙皮书药品标识的基本考虑

FDA 基于治疗等效性代码的评价标准, 设置了系统的治疗等效性代码^[3], 便于药剂师在使用中选择替代产品, 以降低医疗费用。

课题组认为治疗等效性代码需要一套技术标准作为支撑, 而我国尚未建立相关的技术标准, 因此我国橙皮书中的药品标识应逐步推进。

针对药品标识, 提出如下建议:

4.1 起步阶段

(1) 我国橙皮书建立之初, 先对新注册分类颁布后受理批准的创新药和改良型新药进行分别标记, 对新注册分类颁布后受理批准上市的仿制药与通过一致性评价的仿制药分别标识。

(2) 目前我国处方药和非处方药的管理制度尚不够完善, 以及双跨品种的存在, 暂不考虑对处方药和非处方药分别标识。

(3) 着手研究治疗等效性代码的技术标准, 治疗等效性代码的确定程序及变更程序。

4.2 完善阶段

随着我国治疗等效性代码技术标准的完善、治疗等效性代码的确定程序及变更程序的建立, 橙皮书中增加治疗等效性代码, 服务于仿制药替代原研药。随着非处方药管理制度的完善, 对处方药和非处方药分别标识。

5 关于我国橙皮书收录的药品信息

美国橙皮书收录的药品信息是随着橙皮书制度承载的作用而不断丰富完善的。在其建立之初, 作为

仿制药替代原研药使用目录进行发布和收录药品信息; 1984 年《药品价格竞争和专利补偿法案》^[6]颁布后, 橙皮书收录信息增加了专利和数据保护信息。

橙皮书收录的药品信息取决于橙皮书所承载的作用及相应的制度支持。随着相关制度的建立和完善, 我国橙皮书也将逐步收录更多的药品信息。

针对橙皮书收录的药品信息, 提出以下建议:

5.1 起步阶段

(1) 橙皮书收录药品的基本信息包括: 活性成分、通用名、剂型、规格、给药途径、申请人、批准日期、商品名、批准药品类型(创新药、改良新药、仿制药)、注册申请号、生产地址。

(2) 橙皮书收录药品的批准信息包括: 药品说明书和质量标准的标准号。溶出曲线信息仅供监管机构参考使用, 不对外发布。

(3) 收录药品的监测期信息: 由于我国尚未建立专利链接和数据保护制度, 暂不收录药品专利和数据保护信息, 但为专利信息和数据保护信息的收录留下接口。

5.2 完善阶段

待专利链接制度和数据保护制度建立完善后, 橙皮书开始收录专利信息及数据保护信息。

6 关于组织机构及工作机制

美国橙皮书的日常维护由药品评价和研究中心(CDER)下的仿制药办公室的专设机构负责, 对橙皮书中药品信息按照相应的工作程序, 进行每年/每月/每日分层次的更新和维护^[3]。

橙皮书作为批准信息发布的载体, 需要一个常设机构按照相应的工作机制进行信息的更新与维护, 以保证橙皮书收录信息的权威、及时、准确。

针对组织机构及工作机制, 课题组提出以下建议:

(1) 组织机构: 由国家食品药品监督管理总局统筹确定橙皮书的管理机构, 以利于信息发布的准确性和及时性为原则。

(2) 工作制度及工作原则: 为保证橙皮书制度的有效实施, 保证橙皮书药品信息的权威性, 须建立如下工作制度和原则:

制定橙皮书收录药品的原则, 保证信息的及时增补或撤出。

制定参比制剂的确定原则。

制定参照标准品的确定原则。

建立橙皮书信息发布和更新的工作程序。

建立信息变更管理的工作程序。

建立争议解决的申诉机制和沟通渠道。

构建橙皮书数据库结构。

(3) 橙皮书信息发布形式: 按照工作原则和工作程序, 建立橙皮书数据库, 发布电子版的橙皮书, 使得查询更加方便和快捷。

(4) 信息更新和维护管理: 每月对橙皮书信息进行更新。

(5) 信息变更管理, 如下信息的变化应纳入变更管理的范畴:

因安全性、有效性原因撤市的已收载药品;

参比制剂在上市后发生变更, 有可能对以其为参比制剂获批的仿制药的质量带来影响的情形;

参照标准品由原研改为仿制药的情形;

仿制药上市后发生变更, 导致生物等效性发生显著变化的情形;

非安全性、有效性原因停产的已收载药品;

药品基本信息和批准信息的变更。

7 关于橙皮书数据库结构的建议

基于总体考虑以及调研结果, 课题组提出我国橙皮书起步阶段数据库结构的建议, 见表 1。在此基础上, 同时为治疗等效性代码的设置, 专利和数据保护信息的收载留下接口。

8 我国橙皮书制度构建需要高度关注的几个问题

橙皮书制度在我国是一项全新的监管制度, 尽管有美国日本的橙皮书借鉴, 但由于我国药品监管发展历程和当下的监管环境与“橙皮书制度”的创始者 FDA、跟随者日本所面临的监管环境的不同, 无论借鉴还是照搬, 都存在着诸多制度层面和操作层面的挑战。为保证这一新的监管制度发挥其应有的作用, 课题组认为在制度设计及实施层面应高度关注如下几个问题:

8.1 关于橙皮书制度的定位

从美国橙皮书的发展历程来看, 其最初以降低医疗费用实现仿制药替代原研药使用为目的建立橙皮书, 之后随着法律和制度的完善, 橙皮书的作用逐步扩大为批准药品信息的发布、仿制药参比制剂的指定、专利和数据保护信息的公布等方面。通过对监管资源的充分优化利用, 橙皮书作为批准药品信息发布的载体, 已成为诸多监管制度的一部分, 保证了各项监管制度的有效实施。橙皮书本身良好的运行机制, 使其作为一项制度发挥出串联 FDA 多个药品监管制度、整体提升监管效能的重要作用。美国橙皮书制度的发展是一个循序渐进的过程, 每

表 1 橙皮书数据库初始结构

Table 1 The initial structure of the Orange Book database

药品收录原则 化学药品		
药品基本信息 活性成分		
	通用名	
	商品名	
	剂型	
	规格	
	给药途径	
	申请人	
	批准日期	
	注册申请号	
	生产地址	
药品批准信息 质量标准的标准号		
	药品说明书	
	溶出曲线（仅供监管部门使用，不对外发布）	
药品监测期信息药品的监测期信息（为专利信息和数据保护期信息留下接口）		
药品标识	批准药品类型	创新药、改良新药、仿制药（仿制药细化为通过一致性评价的仿制药和在新注册分类颁布后受理批准的仿制药）。
	参比制剂标识	参比制剂项下：是参比制剂的标为“yes”。
	参照标准品标识	参照标准品 RS 栏：是参照标准品的标为“yes”。

一步的发展都是伴随着 FDA 对橙皮书所要承载的作用以及清晰的定位而开始。美国橙皮书制度的定位是立足于发展、服务于监管。

日本是以药品品质再评价为背景，对品质再评价过程中形成的试验方法和结果进行了收集整理，随着品质再评价的逐渐推进和完成，逐步建立和完善了橙皮书。从发展的历程来看，与美国相比，日本橙皮书主要是解决历史问题，所体现和发挥出的制度作用有限。

我国目前还未建立橙皮书制度，监管机构以仿制药一致性评价工作的开展为契机，启动研究建立我国的橙皮书制度。虽然当下我国开展仿制药一致性评价工作的背景与日本 1998 年的品质再评价有相似之处，但深入来看我国面对的历史情况更加复杂，面临的挑战和困难也更大。另外，我国医药行业正处于与国际接轨的发展机遇期，急需与发展相

适应的监管制度，以推动行业的发展。因此，构建我国橙皮书制度需要在理性借鉴美国和日本橙皮书经验的基础上，综合考虑我国现实需求和未来的行业发展，我国橙皮书制度不应定位于解决历史问题，而应立足于发展，立足于服务监管，并应有一个不断丰富完善的过程。具体建议见“1 关于我国橙皮书制度的定位及作用”。

8.2 关于参比制剂的认定原则

从美国、日本以及欧盟对参比制剂的认定来看，国际上对参比制剂的认识有高度统一的认识，即经本国监管部门批准上市并具有完整的安全性有效性研究数据的新药。在这个大原则下，各国根据各自的国情也分别给出其他特殊情况下的处理措施。从科学的角度来看，参比制剂是仿制药研发的标杆，监管部门基于对参比制剂完整的安全性有效性研究资料的评价，简化对后续仿制药的非临床和临床研究资料的要求，而以仿制药与参比制剂药学等效和生物等效作为仿制药批准上市的条件。

参比制剂作为仿制药研发的参照药品，是从源头保证仿制药质量的关键要素，不管是从科学的角度还是与国际接轨的角度，我国参比制剂的认定应是已在我国境内批准的有完整的安全性有效性数据的新药。仿制药应与参比制剂在“活性成分、剂型、规格、给药途径、说明书”上相同，并满足药学等效和生物等效的技术要求。另外，参比制剂应具有唯一性的特性，即使参比制剂因非安全性有效性原因撤市，其仍具有参比制剂的地位。同时我国应建立参照标准品的概念，以保证仿制药在建立生物等效性时有参照药品使用。具体的建议见“3 关于我国橙皮书参比制剂的收录原则”。

8.3 关于仿制药一致性评价工作与我国橙皮书制度构建的关系

自 2015 年加快推动仿制药一致性评价以来，不管是监管部门还是涉及到的企业都面临着很大的挑战和困难。随着相关技术指导原则和工作程序的建立，一致性评价工作在各界的不断努力下逐渐步入了正轨。2017 年 3 月以来 CFDA 接连发布了 8 批仿制药一致性评价的参比制剂目录^[7]，为首批的 289 个品种一致性评价工作的开展注入动力。仿制药一致性评价工作的开展为我国橙皮书制度的构建提供了一个良好的时间契机，但橙皮书制度的构建绝不仅仅局限在服务于仿制药一致性评价工作。

仿制药一致性评价工作与橙皮书制度构建之间

不存在互属关系,两项工作均是我国药品监管机构为提高药品监管水平、提高我国仿制药质量、鼓励创新药研发而采取的并列且有密切联系的两种措施和手段。

随着化学药品新注册分类及申报资料要求的颁布实施,新批准的仿制药也将实现与原研药品的质量和疗效一致的要求。仿制药一致性评价工作着力提高已批准上市仿制药的质量,将成为持续提升我国仿制药质量的重要手段。不管是一致性评价工作还是新批准的仿制药,参比制剂的指定和公布都应通过橙皮书制度来实现。通过仿制药一致性评价的药品也要逐步收入橙皮书中。仿制药一致性评价工作将成为已批准上市的药品转入橙皮书的持续性手段和措施。

8.4 关于一致性评价认定的国内未上市的参比制剂的处理

仿制药一致性评价工作颁布的参比制剂指导原则^[8]中,将原研药作为参比制剂的首选原则,在已公布的参比制剂中,有国内未上市的原研药。基于橙皮书的定位和功能,此类参比制剂不应纳入橙皮书中,依据此类参比制剂完成一致性评价的仿制药,可收录入橙皮书中但应进行单独标识。

当此类参比制剂的持证商在我国申请注册并获得批准后,方可纳入橙皮书中。并根据该药品的审评情况,判断参照该药品获得一致性评价的仿制药是否需要再评估。

9 结语

橙皮书制度在我国是一项全新的监管制度,尽管有美国日本的橙皮书借鉴,但由于我国药品监管发展历程和当下的监管环境与“橙皮书制度”的创始者FDA、跟随者日本所面临的监管环境的不同,无论借鉴还是照搬,都存在着诸多制度层面和操作层面的挑战。

本课题通过对美国橙皮书和日本橙皮书制度的研究,以及对我国橙皮书制度构建和实施路径的问卷调研分析,提出了我国橙皮书制度构建和实施路径研究建议。构建我国橙皮书制度需要在理性借鉴

美国和日本橙皮书经验的基础上,综合考虑我国现实需求和未来的行业发展,我国橙皮书制度不应定位于解决历史问题,而应立足于发展,立足于服务监管,并应有一个不断丰富完善的过程,进而保证这一新的监管制度发挥其应有的作用。

志谢:本研究为国家药典委员会委托研究课题,委托单位对本课题研究给予了大力支持!

参考文献

- [1] 张彦彦,杨建红,武志昂.美国药品橙皮书制度研究与建立我国橙皮书制度之必要性探讨[J].中国药事,2017(10):17-24.
- [2] 杨建红,陈震,邵颖,等.我国橙皮书制度构建的关键要素及实施路径的问卷调研分析[J].现代药物与临床,2017,32(11):2047-2057.
- [3] FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [EB/OL]. (2017-09-20). <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>.
- [4] FDA. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations [EB/OL]. (2014-09-22). <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm411418.htm>.
- [5] FDA. Referencing Approved Drug Products in ANDA Submissions [EB/OL]. [2017-01-13]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm536962.pdf>.
- [6] FDA. Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act [EB/OL]. (1984-09-24). <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/lawsenforcedbyfda/significantamendmentstothefdact/default.htm>.
- [7] CFDA. 总局关于发布仿制药参比制剂目录(第一批)的公告(2017年第45号)[EB/OL]. (2017-03-17). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1757/170862.html>.
- [8] CFDA. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的公告(2016年第61号)[EB/OL]. (2016-03-18). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1751/147583.html>.