

# 美国药品橙皮书制度研究与我国建立橙皮书制度之必要性探讨

张彦彦<sup>1</sup>, 杨建红<sup>2</sup>, 武志昂<sup>1\*</sup> (1. 沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学亦弘商学院, 沈阳 110016)

**摘要** 目的: 对美国橙皮书制度进行探讨, 结合行业发展情况探讨我国建立橙皮书制度的必要性。方法: 文献研究和专家咨询法。结果: 对美国橙皮书制度从发展历程等 8 个方面进行介绍, 围绕橙皮书制度的作用, 从 4 个方面探讨建立我国橙皮书制度的必要性。结论: 美国橙皮书制度是随着 FDA 对药品监管的不断进步而逐步丰富和完善的。从解决我国当下行业问题以及长远发展的角度来看, 我国建立药品橙皮书制度十分必要。

**关键词:** 药品橙皮书; 已批准药品信息; 参比制剂; 专利链接; 治疗等效性代码; 信息公开

中图分类号: R95; R951.3/.7 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)10-1123-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.10.005

## Analysis of Orange Book System in USA and Discussion of the Necessity of Establishing Orange Book System in China

Zhang Yanyan<sup>1</sup>, Yang Jianhong<sup>2</sup>, Wu Zhiang<sup>1\*</sup> (1. School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Yeehong Business School, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract Objective:** To analyze Orange Book system in USA and to discuss the necessity of establishing Orange Book system in China based on the development of China's pharmaceutical industry. **Methods:** Literature research and expert consultation methods were used. **Results:** Eight aspects of the Orange Book system in the USA including development history were introduced. The necessity of establishing Orange Book system in China was discussed from four aspects of the role of the Orange Book system. **Conclusion:** The Orange Book system in USA was gradually enriched and improved along with the continuous progress of FDA drug regulation. From the perspective of solving the current problems of industry and the long-term development, it is necessary to establish the Orange Book system in China.

**Keywords:** Orange Book; information of approved drugs; reference preparation; patent link; therapeutic equivalence code; information disclosure

药品橙皮书制度起源于美国, 伴随着医药行业的发展和演变, 橙皮书内容亦不断丰富、不断被赋予多种功能。发展至今, 橙皮书已成为美

国FDA药品监管的重要手段, 是FDA信息公开的重要体现, 在简略新药申请(Abbreviative New Drug Application, ANDA)管理制度、专利链接和数据保

护制度中发挥着重要作用。本文将从FDA橙皮书制度的发展历程、定位及意义、现行橙皮书的内容框架、现行橙皮书的药品收录、治疗等效性编码的设置、参比制剂、专利和数据保护信息的设置以及信息的发布更新和维护等8个方面介绍美国橙皮书制度，并围绕橙皮书制度的重要作用就我国构建橙皮书制度的必要性进行探讨。

《与治疗等效性评价相关联批准的药品》(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations)，也就是通常所说的“橙皮书”，是美国FDA根据《联邦食品药品化妆品法案》批准的符合安全性和有效性标准的药品目录<sup>[1]</sup>。自1980年10月发布第一版，橙皮书出版物至今已发布37版，并建立了橙皮书数据库(网页版)及APP，供工业界、医生及患者随时查询。橙皮书自诞生之日起，随着FDA对药品监管的不断进步，不断丰富内容，其所承载的功能也逐渐增多，成为美国药品监管信息公开的重要手段，是仿制药审评审批、仿制药与原研药的替代使用以及专利链接和数据保护等制度有效实施的重要保证。

## 1 美国橙皮书制度介绍

### 1.1 美国橙皮书发展历程

#### 1.1.1 橙皮书出现的历史背景

20世纪70年代，为了控制医疗费用，美国许多州通过了鼓励仿制药替代的法律法规，各自出台了一系列药品替代目录(替代目录或禁止替代目录)。在此背景下，各州提出FDA出台相应目录的请求，FDA决定在同样的标准下出具适用于各州使用的统一药品替代目录。1978年5月31日，美国食品和药品管理局局长致函每个州的官员，说明FDA将提供基于安全性和有效性批准的所有处方药产品目录，并包含了多来源处方药的治疗等效性评估结论<sup>[2]</sup>。

1980年10月，FDA于万圣节当天发布了第一版目录，因其封面颜色为橙色，故称其为橙皮书。1984年，国会通过了《药品价格竞争和专利补偿法案》<sup>[3]</sup>，此法案的颁布奠定了橙皮书的法律地位，

使橙皮书被赋予更大的作用。

#### 1.1.2 橙皮书的法律背景

《联邦食品药品化妆品法案》：橙皮书中收录的药品范围是依据此法案，基于安全性和有效性数据批准的药品<sup>[4]</sup>。

《药品价格竞争和专利补偿法案》：要求FDA每月公布其批准的全部药物信息以及药品专利和数据保护期信息，橙皮书正好满足了该法案的要求，该法案也标志着美国专利链接制度的诞生<sup>[3]</sup>。

### 1.2 美国橙皮书的定位及意义

美国橙皮书发布的初衷是为了节省医疗开支，伴随着美国医药行业法律法规的不断完善，橙皮书被不断赋予新的功能和作用。至今为止，橙皮书在美国药品监管中发挥的作用主要概括为两方面。

#### 1.2.1 橙皮书是批准药品信息的权威发布

基于《联邦食品药品化妆品法案》批准的药品信息的权威发布，包含药品的基本信息、仿制药参比制剂的指定以及治疗等效性编码的设置。

仿制药参比制剂的指定为仿制药的研发明确了统一的质量标杆，保证了仿制药的质量。治疗等效性编码的设置以及对新批准仿制药信息的及时发布更新，为橙皮书发挥指导仿制药替代原研药使用奠定了基础。

#### 1.2.2 橙皮书在平衡仿制和创新之间的作用

橙皮书作为药品专利信息和数据保护信息的载体，成为专利链接制度的一部分。仿制药企业在提交仿制药申请时，要根据橙皮书中参比制剂的专利信息，明确仿制药采用第几段专利申明。专利链接制度是FDA平衡仿制和创新的重要手段，也充分彰显了FDA监管智慧的创举，在降低医疗费用支出的同时鼓励创新，使得美国国民既能在第一时间用到全世界最新的药品，也能保障药品的安全性。

### 1.3 现行橙皮书的内容框架(以第37版为例)

自橙皮书出版以来截止至今，FDA已发布37版橙皮书出版物。以第37版为例，橙皮书出版物的内容框架见表1。

表 1 第 37 版 FDA 橙皮书内容框架

一级目录	二级目录	三级目录
1. 前言	简介及发布的背景	
	1.1 内容及例外情况	
	1.2 治疗等同性相关的术语	1) 药学等效性 2) 药学可替代性 3) 治疗等效性 4) 规格(规格含量) 5) 生物利用度 6) 生物等效制剂
	1.3 更多与生物等效性相关的指南	
	1.4 参比制剂和标准参照品	
	1.5 一般政策和法律地位	
	1.6 医生/使用者责任	
	1.7 治疗等效性评估代码	
	1.8 特殊情况说明	
	1.9 药物分子治疗等效性评估代码的变更	
	1.10 单个产品治疗等效评估代码的变更	
	1.11 停售药品	
	1.12 橙皮书的更新	
	1.13 各版橙皮书出版物的获得	
2. 橙皮书使用指南	2.1 使用药品目录的关键点	1) 释例图表 2) 药品目录 3) 药品名称索引 4) 按申请人列出的药品名称索引 5) 统一术语
	2.2 目录药品释例	
	2.3 治疗等效性评估代码释例	
3. 处方药目录		
4. 非处方药目录		
5. CBER 根据 505 条款批准的生物制品目录		
6. 停售药品目录		
7. 孤儿药的认定及批准的目录		

一级目录	二级目录	三级目录
8. 无法获得充分的溶出, 必须证明其体内生物利用度的药品目录		
9. 附录	9.1 附录 A 按药品通用名分类索引	
	9.2 附录 B 按药品申请人分类索引	
	9.3 附录 C 统一术语解释	
10. 专利和市场独占信息附录	10.1 处方药与非处方药的专利和市场独占信息目录	
	10.2 专利与市场独占信息术语	

## 1.4 美国橙皮书的药品收录

### 1.4.1 收录原则

橙皮书收录的是FDA根据《联邦食品药品化妆品法案》, 基于安全性和有效性数据批准的药品。

### 1.4.2 收录范围

1) 经批准的与治疗等效性评价相关的处方药; 2) 经批准的非处方药; 3) 由生物制品评价和研究中心 (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) 根据505法案批准的药品; 4) 批准后从未上市的、仅为出口申报批准的、军用药品、停止市场供应的、非安全性或有效性问题停止销售的药品等。

### 1.4.3 包含的药品信息

1) 活性成分 (通用名)。2) 商品名。3) 剂

型。4) 给药途径。5) 规格。6) 申请人。7) 申请号: 批准的NDA申请, 药品前编码为“N”; 批准的ANDA, 并在这些药品前编码为“A”。8) 产品号。9) 批准日期。10) 参比制剂及参照标准品的标识信息。11) 治疗等效性编码。12) 处方药/非处方药/停售药信息: 在电子橙皮书 (Electronic Orange Book, EOB, 包括橙皮书数据库网站版和APP) 中标出RX、OTC以及Discontinued, 在橙皮书出版物中按处方药、非处方药和停售药等不同的目录给出; 专利及数据保护信息。

## 1.5 治疗等效性编码的设置

### 1.5.1 治疗等效性编码的分类

FDA橙皮书中的治疗等效性编码的设置见表2。

表2 美国橙皮书中治疗等效性编码的分类

A类	B类
是指与其他药学等效产品治疗等效的药品。	是指相对于其他药学等效的药物, 不被认为是治疗等效的药品, 需要接受FDA进一步调查和审查以确定治疗等效性。
1) 不存在已知或潜在的生物等效性问题的药品。	BC- 缓释制剂 (胶囊、可注射用制剂及片剂)。
AA- 无潜在生物等效性问题的制剂。	BD- 活性成分或剂型存在生物等效性问题的药品 (一旦向FDA提交可证明其生物等效性数据后则被指定为AB类药品)。
AN- 溶液气雾、喷雾和粉雾剂。	BE- 口服迟释制剂。
AO- 活性成分和辅料均相同的油针剂。	BN- 采用气雾或喷雾递送系统的药品。
AP- 大输液。	BP- 活性成分或剂型存在潜在生物等效性问题的药品。
AT- 局部用药 (例如皮肤、眼、鼻、耳、直肠用各种制剂)。	BR- 作用于全身的栓剂或灌肠剂。
2) AB类药品, 即确实或可能存在生物等效性问题, 但药品经过人体的生物等效性研究, 其结果符合FDA规定的等效性标准。多数口服固体仿制药都属于AB类。	BS- 质量标准存在缺陷的药品。
	BT- 存在生物等效性问题的外用产品。
	BX- 没有充分数据证明治疗等效的药品。

### 1.5.2 没有治疗等效性编码的情况

仅有一种含某活性成分、某给药途径、某剂型及某规格的药品获得批准上市销售,此时该种药物没有治疗等效性编码。

### 1.5.3 治疗等效性编码的变更

参比制剂的变化所引起的以其为参比制剂的仿制药治疗等效性编码的变更。由于参比制剂在上市后发生变更(如用药间隔的变化),有可能会对以其为参比制剂获批仿制药的治疗等效性产生影响。如果FDA认为参比制剂的变化对治疗等效的影响显著时,除非仿制药提供补充信息以证明其与变化后的参比制剂仍然治疗等效,否则FDA会变更这些仿制药的治疗等效性编码。

药物分子实体变化带来的治疗等效性变更。当FDA认识到新的科学研究信息将影响到橙皮书中一类药品的治疗等效性评价(如活性成分或剂型的信息),而不只是影响到某个产品,这时将会发生治疗等效性编码的变更。这种变更可能是从认为不存在生物等效性问题的AA类药品变更为存在潜在生物等效性问题的BP类药品,或者反之。对一类药品的治疗等效性编码进行变更前,FDA会针对变更的考虑征求意见。

单个产品的治疗等效性编码的变更。例如,由于某个产品提出的新变更信息导致生物等效性发生显著变化时,其治疗等效性编码将会发生变化,这种变更FDA不会给出通知和征求意见。

### 1.6 现行橙皮书中参比制剂的相关介绍

在橙皮书出版物中,参比制剂以“+”形式标出;在电子橙皮书(橙皮书数据库网页版和APP)中,以“RLD”形式标出。

参比制剂(Reference Listed Drug, RLD)当首选原研药,即通过新药申请(New Drug Application, NDA)、具有完整的安全性有效性数据、有完整的说明书信息的药品。如果原研药因非安全性有效性因素而撤市,则此种原研药被列入橙皮书的“停售药品目录”。因参比制剂撤市停售,仿制药无法获得原研药品进行生物等效性研究,在这种情况下,FDA将选择一个之前参照RLD获批的ANDA产品作为参照标准品<sup>[5]</sup>。

如果在FDA已经指定了一个上市药品作为RLD的情况下,ANDA的申请人拟参照与指定的RLD药品不同的药品进行仿制申请上市,该ANDA申请人

可根据21CFR10.25(a)和10.30提交公民请愿,要求FDA指定该不同药品作为额外的RLD(additional RLD)。

2017年1月,FDA发布《Referencing Approved Drug Products in ANDA Submissions》的指南草案中提出了参照标准品(reference standard,简称RS)的概念<sup>[6]</sup>。RS是FDA选择的、ANDA申请人必须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。RS是在原研参比制剂无法或难于获得的情况下,保证仿制药在建立生物等效性时有参照药品使用。在2017年之前,不管是电子版橙皮书还是橙皮书的出版物中,对RLD和RS并没有做区分标记。从2017年开始,FDA计划修订橙皮书以标明哪些是RLD,哪些是RS。

当2个或多个同活性成分同剂型同给药途径同规格(可能释药机理或适应症不同)的上市药物彼此之间生物不等效,则有可能这2种或多种药品都被指定为参比制剂,此时的治疗等效性评估代码的编写将会是3个字符,如AB1,AB2,AB3,……。在开发仿制药时,可以选择其中一个作为RLD,进行生物等效性试验,申报ANDA。一旦获批,根据所选的RLD不同获得AB1或AB2的治疗等效性编码。获得治疗等效性编码为AB1的RLD及其仿制药之间可以互相替换(AB2也是这样),但AB1和AB2的产品之间不可替换。

### 1.7 现行橙皮书中专利链接信息的设置

在橙皮书中设有处方药与非处方药的专利和数据保护目录,该目录中包含的信息为:通用名或商品名,申请号和产品号,专利号,专利失效日期,专利代码,专利退市的要求,数据保护代码,数据保护失效期。

#### 1.7.1 专利信息

FDA要求NDA申请人在提交NDA申请时,也需要提交法定的专利信息,包括:药物物质/成分专利,药物产品(制剂/组合物)专利,使用方法专利以及3542表格(要求提交的专利信息清单)中FDA列出的其他专利<sup>[5]</sup>。FDA并不负责核查其专利信息,FDA将与药品专利有关的信息报送至美国专利商标局(United States Patent and Trademark Office,USPTO),美国专利商标局就专利信息进行核查,并将核查的结果反馈给FDA。FDA将根据USPTO核查后的专利信息在橙皮书中列出。

自2003年起, FDA已不允许品牌药公司提交与药效无关、用以阻止仿制药上市的无实际意义的专利。FDA规定, 无论专利持有者在批准其创新药上市的当时准备是否充足, 专利持有者必须在FDA新药批准的30天内登记所有有关的专利。有关药品的新专利还可在药品的有效生命期内随时在橙皮书上加列。如果NDA在批准后, 其申请人又申请了新的专利, 在新专利被认定后的30天内向FDA提交, FDA将认定新的专利为登记及时, 在这种情况下, FDA已经受理的ANDA申请需再次提交其对NDA新专利的申明情况。如果NDA申请人没有在新专利被认定的30天内提交给FDA, FDA将新专利认定为登记不及时, 在此之前受理的ANDA申请无需再次对新专利进行申明, 但是此种情况下的新专利信息仍然会在橙皮书中公布和列出。在此之后受理的ANDA申请, 必须提交包括对新专利在内所有NDA申请人列出的专利信息情况的申明<sup>[5]</sup>。

### 1.7.2 数据保护信息

数据保护的类型包括: 根据法案527条符合条件的罕见病药品创新药的数据保护时间为7年; 含有新化学实体的创新药(NCE)的数据保护时间为5年; 第四段声明对应NCE(4年); 除NCE外的其他类型的NDA申请, 符合标准的NDA数据保护时间为3年, 要求符合的标准是: 有进一步的新的临床研究或是某一NDA的补充申请、该临床研究由申请者资助或发起, 此部分临床研究对于上市批准起到关键性作用; 根据法案505A条符合条件的儿科用药的数据保护时间为6个月, 此种类型的市场独占可以与专利期以及其他类型的市场独占叠加; 挑战专利成功的首仿药品拥有180天市场独占。

专利和数据保护的区别: 专利是USPTO对药品做出的承诺保护, 其可能发生在药品生命周期的任何时间点; 而市场独占是FDA授予的对药品做出的承诺保护, 其作用时间是从药品被批准上市之日起计算。

### 1.8 信息更新维护

FDA针对橙皮书数据库(网站版)和橙皮书APP中有关的仿制药批准信息和专利信息进行每天更新。原研药品相关的专利信息也会在橙皮书数据库(网站版)和APP中进行每日更新<sup>[7]</sup>。

FDA每月更新的信息包括: 新增NDA批准和新

数据保护信息; 更新活性成分、停售药品、规格、剂型、给药途径、治疗等效性编码和商品名。上述信息的更新会在橙皮书数据库(网站版)、APP和每月增补目录上进行同步更新<sup>[8]</sup>。

橙皮书数据库(网站版)、APP和橙皮书出版物每年进行更新。FDA每年发布橙皮书出版物, 至今最新版为第37版。

## 2 从信息公开的角度探讨我国建立橙皮书制度的必要性

### 2.1 通过参比制剂的信息公开提高仿制药质量

参比制剂在仿制药研发中起到至关重要的作用, 根据各国仿制药的定义, 综合来看, 仿制药是指与被仿药品也就是参比制剂在活性成分、剂型、给药途径、规格等一致的药品, 各国对仿制药的定义见表3。

我国仿制药的法定定义在《药品注册管理办法》(2007版)中规定: 仿制药申请是指生产国家食品药品监督管理局已批准上市的已有国家标准的药品的注册申请<sup>[9]</sup>。2015年8月, 国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》<sup>[10]</sup>(国发[2015]44号), 将仿制药由现行的“仿已有国家标准的药品”调整为“仿与原研药品质量和疗效一致的药品”。仿制药定义的调整是提高我国仿制药质量的第一步; 接下来, 指定仿制药参比制剂, 树立统一研发质量标杆, 将成为提高我国仿制药质量的关键一步。

从科学的角度来看, 参比制剂是仿制药研发的标杆, 以参比制剂完整的研究资料为基础, 通过简化和降低对仿制药研发和提交资料的要求来完成仿制药的审批上市, 从而降低仿制药研发成本和价格。为保证仿制药与原研药质量和疗效的一致性, 降低因仿制而带来的质量和疗效误差, 指定研发标杆也就是参比制剂是关键之一。仿制药厂商和创新药厂商在原研药上市信息的掌握上存在信息不对称, 由此所带来的仿制药上市推迟和创新药垄断现象, 给消费者、行业发展以及监管机构都带来不利影响<sup>[11]</sup>。药品监管机构对于原研药上市信息的掌握最为及时准确, 通过监管机构指定参比制剂的认定原则并进行及时发布, 消除仿制药厂商和创新药厂商在原研药上市信息上的不对称现象, 对提高仿制药质量有重要意义。

表3 各国仿制药定义对比

国家或组织	仿制药定义
美国	(1) 仿制药一般指创新品牌药在专利过期后由其他众多厂商生产的具有同样活性药成分、剂型、规格和给药途径, 并经证明具有相同安全性和治疗等效性的仿制品 <sup>[12]</sup> 。
欧盟	根据 2001/83/EC 第 10 条 (2) (b) 规定, 仿制药的定义是: ①与对照药比, 有相同的活性成分, 且活性成分的数量相同。②相同的剂型。③通过生物等效研究证明等效 <sup>[13]</sup> 。
日本	仿制药是指在 API、适应症、剂量、给药途径等最为重要的方面与现有 (之前获准的) 药品不存在差异的药品 <sup>[14]</sup> 。
中国	1.《药品注册管理办法》(2007 版) 中仿制药定义: 仿制药申请是指生产国家食品药品监督管理局已批准上市的已有国家标准的药品的注册申请 <sup>[9]</sup> 。 2.《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44 号) 中的仿制药定义: 与原研药品质量和疗效一致的药品 <sup>[10]</sup> 。

## 2.2 上市药品信息公开的迫切需求

药品监管机构负有对药品的全生命周期进行监管的职责, 保证药品的安全性、有效性和质量可控性, 从而保障公众的用药安全。药品的研发具有周期长、投入大、风险高的特点, 基于风险和效益的综合考量, 完成药品的审批上市。药品上市前研究对其风险和效益的探知十分有限, 基于此, 上市后的监管显得尤为重要。上市后药品监管的手段和措施多样, 而批准上市的药品信息是药品上市后监管的重要依据。保证批准药品信息及时、权威地发布, 不管是对于药品监管机构、企业还是药品使用者都尤为重要。

目前, 我国已上市药品信息的公开形式主要以在国家食品药品监督管理局和药品审评中心的官方网站的形式进行查询, 信息公开的完整性、更新维护的实时性、检索查询的便捷性都有待提高。对于监管部门而言, 现有数据库所能承载的作用十分有限, 并未充分利用已批准药品的信息发布发挥更多的监管作用。对于公众和企业而言, 已批准药品信息的更新和完整性已成为十分迫切的需求。

## 2.3 实现仿制药替代原研药的基础

美国橙皮书中设置的治疗等效性编码, 是根据原研药与仿制药之间的药学等效性和生物等效性的评价结果设置, 是基于证据的科学判断, 是仿制药替代原研药的技术基础。A类是具有治疗等效性的药品, FDA认为这类药品原则上是可以互相替代的。目前, 我国治疗等效性评价的技术支持尚未完

备, 仿制药与原研药之间的替代也无从谈起。而一旦治疗等效性编码的技术标准及评价程序建立后, 橙皮书即可作为仿制药与原研药替代使用的工具书, 供医生和患者使用。

## 2.4 通过专利信息和数据保护信息的公开实现创新和仿制之间的平衡

仿制药厂商和创新药厂商在创新药品专利信息和仿制药侵权信息方面存在信息不对称问题。创新药厂商对自身的专利信息掌握最为清楚, 且不存在公布其专利信息的内在动力。仿制药厂商在提交仿制申请时对创新药专利信息掌握不全面, 导致专利侵权的可能性极大, 进而引发专利纠纷。创新药厂商也会尽最大可能通过专利诉讼拖延仿制药的上市时间。另一方面, 创新药厂商无法及时获知仿制药厂商的专利侵权, 导致创新药专利权时常受到侵害。通过药品监管机构和专利监管机构之间的协调, 对创新药专利信息进行公布, 尽可能地提前避免专利纠纷问题, 对保护创新药和鼓励仿制药都有重要作用。

## 3 结果与结论

美国FDA从法律法规层面赋予橙皮书制度的作用和定位, 随着相关制度的建立不断赋予了橙皮书新的作用。在我国, 橙皮书制度作为一项新的药品监管制度, 清晰准确地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, 又要兼顾现实国情及已有的制度支持。

从美国橙皮书制度的实施经验来看, 其不仅

是众多药品监管制度发挥作用的基础和最终体现,是FDA药品监管的重要基础建设,橙皮书制度得以存在的基础正是因为其他相关制度的建立和完善。橙皮书制度所承载的作用也是相关支持制度的具体体现。批准药品信息的权威发布是监管机构药品审评审批信息公开制度的集中体现;对药品专利信息和数据保护信息的发布,成为专利链接和数据保护制度的重要组成部分;治疗等效性编码的设置是完善的治疗等效性评价技术标准的完整呈现,是仿制药替代原研药使用的具体体现。

综上所述,基于我国医药行业现阶段和长远发展两个层面以及对橙皮书制度4大作用的迫切需要,应逐步建立我国的橙皮书制度,并伴随相关制度的逐渐完善和建立,充分发挥橙皮书制度的优势。

#### 参考文献:

- [1] FDA. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act[S]. 1938.
- [2] FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations[EB/OL]. (2017-01-12) [2017-03-23]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>.
- [3] FDA. Drug Price and Patent Restoration Act[S]. 1984.
- [4] 黄海伟,牛剑钊,林兰,等.美日参比制剂目录的介绍与我国参比制剂目录遴选原则的探讨[J].药物分析杂志,2013,(11):2009-2012.
- [5] Mary Ann Holovac. A Balancing Act in the United States Drug Industry: Pioneer and Generic Drugs, the Orange Book, Marketing Protection and the US Consumer[J]. World Patent Information, 2004, 26: 123 - 129.
- [6] FDA. Referencing Approved Drug Products in ANDA Submissions[EB/OL]. (2017-01-13) [2017-03-23]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliancerregulatoryinformation/guidances/ucm536962.pdf>.
- [7] FDA. Frequently Asked Questions on The Orange Book[EB/OL]. (2015-08-12) [2017-03-23]. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm114166.htm>.
- [8] FDA. Generic Drugs and The Orange Book[EB/OL]. (2015-11-12) [2017-03-23]. <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/transparency/basics/ucm472258.pdf>.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令第28号 药品注册管理办法[S]. 2007.
- [10] 国务院. 国发[2015]44号 关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[S]. 2015.
- [11] 刘晶晶, 武志昂. 完善我国药品专利链接制度的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2016.
- [12] 王建英. 美国药品申报及法规管理[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005.
- [13] EMA. DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use[EB/OL]. (2001-11-28) [2017-03-21]. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js17096e/>.
- [14] 陈少羽, 冯毅. 日本仿制药审批与监管简介[J]. 中国新药杂志, 2016, (1): 13-14.

(收稿日期 2017年4月8日 编辑 郑丽娥)