

## · 国外药事 ·

# 美国“Bolar例外”及首仿药制度的研究及对我国的启示

陈小梦, 左子欣, 孙亚新, 杜娟\* (郑州大学药学院, 郑州 450001)

**摘要** 目的: 参照美国“Bolar例外”及首仿药制度的设立与发展, 为我国仿制药制度的建立与完善提供参考建议。方法: 采用文献调研和政策解读的方式进行内容提取, 运用对比分析的方法进行制度研究。结果: 我国在“Bolar例外”的适用范围与首仿药制度的建设方面还存在漏洞和缺失。结论: 应不断完善我国“Bolar例外”的适用范围, 加强首仿药制度建设, 促进医药产业的持续健康发展。

**关键词:** 仿制药; Hatch-Waxman 法案; Bolar 例外; 首仿药

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)06-0732-05  
doi:10.16153/j.1002-7777.2018.06.006

## Research on "Bolar Exception" and the First Generic Drug System of USA and Its Enlightenment to China

Chen Xiaomeng, Zuo Zixin, Sun Yaxin, Du Juan\* (College of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

**Abstract Objective:** To provide references and recommendations for the establishment and improvement of generic drug policy of China according to the establishment and development of "bolar exception" and the first generic drug of USA. **Methods:** Content was extracted using the method of literature research and policy interpretation. System was analyzed using the method of comparative analysis. **Results:** There were some loopholes and deficiencies in the application scope of "bolar exception" and the establishment of the first generic drug system of China. **Conclusion:** The application scope of "bolar exception" of China should be continuously improved, the establishment of the first generic drug system of China should be strengthened, the sustained and healthy development of the pharmaceutical industry of China should be promoted.

**Keywords:** generic drug; Hatch-Waxman Act; bolar exception; the first generic drug

2015年, 国务院颁布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》, 提出推进仿制药质量一致性评价。2017年, 国务院发布的《“十三五”国家药品安全规划》又一次强调: 优先审评审批部分临床急需的仿制药; 鼓励具有临床价值的新药和临床急需仿制药研发上市<sup>[1]</sup>。当前, 我国仿制

药仍存在重复建设与申请、专利制度不完善和市场恶性循环等问题, 在仿制药的专利保护和激励政策方面仍有欠缺。完善仿制药审评程序和引进国外先进的仿制药制度, 成为我国药品制度改革的重要内容。

仿制药产业较为发达的国家一般会赋予仿制

药独立的法律地位,例如美国就具有比较完整的仿制药法律法规体系<sup>[2]</sup>。本文通过对美国《药品价格竞争和专利期修正法》(Hatch-Waxman法案)中“Bolar例外”及首仿药制度的研究,对比国内相关制度与现状,为国内仿制药审批制度建设提供参考。

## 1 美国“Bolar例外”及首仿药制度

早在20世纪80年代,美国国会就出台了Hatch-Waxman法案,主要规定了5方面的内容:仿制药简化申请程序、专利链接制度、专利期补偿制度、“Bolar例外”制度、市场独占制度<sup>[3]</sup>。21世纪初,美国又相继颁布《药品专利登记及ANDA停审期的管理规定》《更易支付药品法》(GAAP)以及仿制药价格和效益计划等政策法规,不断完善仿制药制度。

对比我国相关政策及实施情况发现:我国在设立仿制药简化申请程序、专利链接制度方面已经做了很多努力,包括不断改进与加深仿制药一致性评价中生物等效性的政策与技术指导,借鉴国外橙皮书的相关内容并加快审核确定国内仿制药参比制剂目录等;而在“Bolar例外”以及首仿药制度建设与实施方面仍有欠缺。

### 1.1 “Bolar例外”的起源与发展

#### 1.1.1 “Bolar例外”的起源

“Bolar例外”条款是一项专门适用于药品和医疗器械等相关领域的专利侵权豁免原则,因来源于1984年美国Roche公司诉Bolar公司药品专利侵权案而得名。该原则的基本含义:为了对药品和医疗器械进行临床试验和申报注册的目的而实施相关专利的行为,不视为侵犯专利权,给予侵权豁免<sup>[4]</sup>。在该案例中,被告方Bolar公司作为仿制药生产企业,在Roche公司所开发的原创药盐酸氟西泮专利期满前就从国外购进其原料药进行生物等效性试验,获得FDA审批所需要的相关数据。最终,由于Bolar公司所进行的试验涉及商业利益,不符合“试验使用例外”,联邦法院判定构成侵权。但该案例也提醒了美国国会,由于完成仿制药审批所需的相关试验具有一定的时间性,限制原研药专利保护期前进行仿制药相关试验,就会导致仿制药无法在原研药专利到期后及时上市,这种做法从某种程度上等于延长了专利期。同年,美国国会发布Hatch-Waxman法案,初步设定

“Bolar例外”条款。美国作为首个制定“Bolar例外”条款的国家,解决了原研药与仿制药在研究注册与上市生产之间的一些矛盾与纠纷,并在实践中进一步确定其适用范围,形成了现在更合理更适宜的“Bolar例外”。

#### 1.1.2 “Bolar例外”在美国的发展

“Bolar例外”条款发布之后,即被编入美国法典35U.S.C. § 271(e)(1)中,即美国专利法“Bolar例外”条款<sup>[4]</sup>。当时,无论在Hatch-Waxman法案还是在美国专利法中,关于“Bolar例外”的规定都比较笼统。在适用过程中,通过美国法院对于有关仿制药相关案件的审理,积累了越来越多的案例并逐渐补充与完善“Bolar例外”条例具体适用范围的法律规定,促进了美国仿制药产业的发展。

从相关案例中可以进一步探究美国“Bolar例外”的适用范围,典型案例包括Eli Lilly & Co. v. Medtronic案、Intermedic v. Ventritex案、Merck v. Integra案和Amgen v. Roche案等。在1990年的Medtronic案中,确定“Bolar例外”条款同样适用于除专利药品之外的部分产品,包括医疗设备和食品添加剂等。在Ventritex案和Integra案中,又进一步解释了“Bolar例外”的适用范围包括多项为搜集FDA审批所需要数据的具体行为。在2007年的Amgen案中提出:“Bolar例外”条款不仅适用于进口专利产品,也适用于进口通过专利方法制造的产品。

根据美国案例法,“Bolar例外”已经扩展至下列行为:1)使用医药产品增加资本;2)批准描述产品特征的出版物;3)向潜在被许可人发布研究结果;4)在科学会议或贸易展销会上展示医药产品的特征;5)获得某一外国政府的进口批准;6)只要该实验与获得FDA批准有关,进行为了外国管理机构清关的临床研究;7)获得外国专利;8)为生产数据而制造一种产品;9)向医院临床调查人销售一种产品;10)向国际分销商销售一种产品;11)临床调查人在外国测试一种产品;12)外国公司的测试;13)向内科和非内科医师证明一种产品;14)进行消费研究;15)向投资者和杂志描述临床试验;16)向消费者促销一种产品;17)向潜在商业伙伴运输产品<sup>[5]</sup>。总之,美国“Bolar例外”的适用通过成文法的确立与案例法的补充,已

经变得越来越完善,对其他国家具有启发性和指导性的借鉴意义。

### 1.1.3 “Bolar例外”在世界范围内的发展

在欧盟指令通过10年后,欧盟成员国通过国内法逐一吸收、转化了“Bolar例外”规则<sup>[6]</sup>;日本和加拿大在专利法中均规定了与“Bolar例外”相似的条款;以色列、澳大利亚以及马来西亚等国家也在相关制度法规中吸收了该项条款,展示了“Bolar例外”在实践中的合理性。

《中华人民共和国专利法》于2008年进行了第三次修订,其中第69条增加了“Bolar例外”条款:为提供行政审批所需要的信息,制造、使用、进口专利药品或者专利医疗器械的,以及专门为其制造、进口专利药品或者专利医疗器械的,不视为侵犯专利权<sup>[7]</sup>。该条款只是初步设定了我国的“Bolar例外”,条款含义还较为模糊,我国在接下来的实践中也未进一步规定其适用范围。

## 1.2 首仿药

### 1.2.1 Hatch-Waxman法案对首仿药的保护性规定

Hatch-Waxman法案规定,在“专利无效或者批准正在申请的药物不会侵犯专利”的情况下,第一个向美国食品药品监督管理局(FDA)递交简化新药申请(ANDA)的申请者,将拥有180天的市场独占期<sup>[8]</sup>。

首仿药的专利挑战制度及180天市场独占期的规定,在一定程度上保护了首仿药企业的市场优势。一方面,首仿药相对于新药,研发成本更低、审批程序更简单;另一方面,上市后180天的市场独占期,有利于首仿药企业快速收回投资、获取利益,并在其他仿制药品上市之前确立市场地位。

Hatch-Waxman法案对首仿药的保护性规定,确定了美国首仿药的市场独占地位,对于首次递交ANDA的企业来说具有很大的吸引力和保护性,如图1所示。

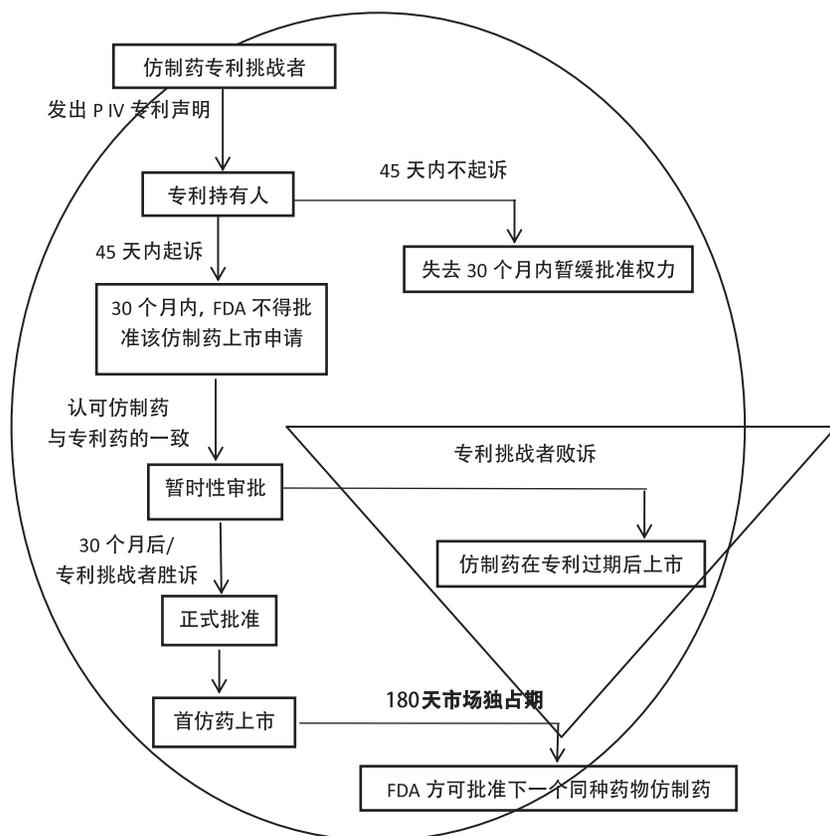


图1 美国首仿药上市申请审批流程图

首仿药上市申请审批的具体程序<sup>[9]</sup>中,始终体现了美国给予仿制药专利挑战者更多的机会,鼓励仿制药企业研制首仿药的积极性,推进仿制药在专利期前的研制及期满后尽快上市,更好地解决药品可及性问题,促进卫生事业的发展。

### 1.2.2 中美首仿药定义的对比

从Hatch-Waxman法案得知,美国对于首仿药的定义为首个向FDA递交ANDA的申请者。我国对于首仿药的原定义为“首先研究申报国外已上市而在国内未上市的药品”。2016年7月,国家食品药品监督管理总局发布了由药品审评中心组织专家起草的《“首仿”品种实行优先审评评定的基本原则》(后称原则)和拟优先审评的“首仿”品种名单。原则中明确规定:纳入优先审评的“首仿”品种需同时满足以下3个条件:同品种仅有一家进口上市;待审评同品种中,按药品审评中心承办日期先后顺序属于第一家的;已经超出法定审评期限。

对比可知,我国作为仿制药大国,在仿制药品方面主要针对于国外专利药,对首仿药的限定也主要针对进口药品。

### 1.2.3 我国首仿药的现状

为落实国家食品药品监督管理总局《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》,药品审评中心加快公示已承办注册申请品种中符合优先审评品种的名单。2016年7月21日,药品审评中心提出了首仿品种的界定条件并第一次发布拟优先审评的“首仿”品种名单,属于第七批拟纳入优先审评程序药品注册申请的公示文件,其中包括22个首仿品种。截至2017年5月31日,国家药品审评中心公示并纳入优先审评品种名单的共266种药物,其中首仿品种有27种,具体批次与药品见表1。持续发布的优先审评程序品种中包含了约10%的首仿药品种,表明国家药监部门对首仿药的优先审评给予了一定的重视。

表1 纳入优先审评程序的首仿品种汇总

批次	首仿药数量 / 总纳入药品数量	具体药品名称
第七批	22/22	曲伏前列素滴眼液;丙酸氟替卡松鼻喷雾剂;利奈唑胺注射液;钆布醇注射液;重酒石酸卡巴拉汀片;注射用醋酸西曲瑞克;贝美前列素滴眼液;磺达肝癸钠注射液;帕立骨化醇注射液;复方氟米松软膏;钙泊三醇倍他米松软膏;布林佐胺滴眼液;氯替泼诺妥布霉素滴眼液;他克莫司滴眼液;富马酸替诺福韦二吡呋酯胶囊;吸入用乙酰半胱氨酸溶液;丁酸氯倍他松乳膏;曲伏噻吗滴眼液;钆塞酸二钠注射液;醋酸加尼瑞克注射液;盐酸决奈达隆片;洛索洛芬钠凝胶膏
第十一批	1/29	注射用紫杉醇(白蛋白结合型)
第十二批	2/32	盐酸莫西沙星;盐酸莫西沙星片
第十三批	2/24	拉坦噻吗滴眼液;拉坦噻吗滴眼液

## 2 对我国“Bolar例外”与首仿药制度建设的建议

### 2.1 完善我国“Bolar例外”的适用范围

在“Bolar例外”方面,美国已确定了较完整的条款和较适宜的适用范围。而在我国,虽然专利法已加入了“Bolar例外”相关条款,但内容较为笼统且适用范围不够明确,在实施过程中存在问题。例如,部分仿制药企业无法确定进行的试验

是否合法,这在一定程度上增加了仿制药的研发风险,降低了企业的研发积极性。

结合我国近年来在“Bolar例外”条款应用中出现的问题,借鉴美国的实践经验,建议我国建立相应的制度体系,从总体到局部,进一步确立“Bolar例外”的适用范围。一方面,借鉴美国法典和专利法等法律法规中对“Bolar例外”的限定和解释,在专利或药监机构及其下属或相关部门设

置“Bolar例外”条款并制定具体的规章制度,更细致、更具体地引导仿制药的企业行为,进一步解除企业在仿制药研发合规性方面的困惑,避免仿制药与原研药企业在专利方面产生纠纷,更好地促进仿制药的研发与生产。另一方面,将美国“Bolar例外”相关案例放在国内环境中进行审定,以案例模拟的方式找出“Bolar例外”在应用中可能出现的疑惑与纠纷。通过完善政策法规和进行司法解释的方法,进一步完善我国有关“Bolar例外”适用范围的规定。总之,我国应自上而下设置法规体系,从总体到细节扩展和完善条款内容,明确“Bolar例外”所涉及的对象以及相关行政审批的范畴,提升“Bolar例外”的合理性和适用性。

## 2.2 加强首仿药制度建设

美国已经确立了首仿药的地位并出台了相应的保护激励政策;我国虽然确立了首仿品种的范围,并将部分首仿品种纳入优先审评程序药品名单,但对于首仿药研发与上市的保护和激励政策还不够完善。

借鉴美国的相关经验,建议我国设置首仿药制度来保护和激励我国仿制药的研发与上市。首先,允许仿制药企业在未侵犯原研药专利(超过专利保护期或符合“Bolar例外”条款)的情况下,向药品审评部门和专利持有方提交和发送“仿制药专利挑战声明”。若专利持有方对此有异议,可提出诉讼。而该仿制药在诉讼期间如果通过了药监部门仿制药一致性评价,可申请“暂时性批准”。若专利挑战者胜诉,药监部门即可批准该仿制药作为首仿药上市,并拥有一定时间的“市场独占期”。该过程中所制定的专利期前首仿药“暂时性批准”政策,其实是将首仿药和过了专利保护期的原研药放在同一质量层次进行公平竞争<sup>[9]</sup>。而针对首仿药所独有的“市场独占期”政策,则在一定程度上提升了和扩大了首仿药企业的成本回收速度和市场占有范围,激励仿制药企业进行原研药的仿制。所以,我国应在保证原研药合理收益的前提下,颁布相应的首仿药激励与保护政策,包括完善首仿药的

定义与分类,建立专利挑战制度,设置首仿药“暂时性审批”和“市场独占期”等政策,规范首仿药及其他仿制药的注册上市。

## 3 结语

我国作为仿制药大国,应进一步完善仿制药相关的政策法规,提升“Bolar例外”的合理性和适用性,加强首仿药制度建设,提高企业仿制药研发的积极性,从而实现药品的可及性和社会福利性,促进医药产业持续健康发展。

## 参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 国务院关于印发“十三五”国家食品安全规划“十三五”国家药品安全规划的通知[EB/OL]. (2017-02-21) [2017-05-31]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0852/169745.html>.
- [2] 王宇. 我国首仿药的法律状态及对策研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014: 9-15.
- [3] 王鑫, 甄橙. 美国 Hatch—Waxman法案研究[J]. 东岳论丛, 2017, 38(1): 166-173.
- [4] 单伟光, 沈锡明, 孙国君. “Bolar例外”的由来及对我国仿制药企业的影响[J]. 新西部, 2009, (8): 252-255.
- [5] 母佳. Bolar例外适用法律问题研究[D]. 重庆: 西南政法大学, 2010: 15-20.
- [6] 张韬略. 向仿制药厂商提供专利活性药物成分是否侵犯专利权: 欧盟的安斯泰来诉波尔制药案与Bolar例外的适用[J]. 科技与法律, 2016, (5): 896-916.
- [7] 国家知识产权局. 中华人民共和国专利法(2008修正)[EB/OL]. (2008-12-28) [2017-05-31]. [http://www.sipo.gov.cn/zcfg/flfg/zl/fl/201509/t20150902\\_1169595.html](http://www.sipo.gov.cn/zcfg/flfg/zl/fl/201509/t20150902_1169595.html).
- [8] 林淘曦, 余娜, 黄璐. 美国首仿药制度及专利挑战策略研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(19): 2168-2173.
- [9] 朱精兵, 顾东蕾. 2014年美国首仿药数据行为剖析[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(24): 2775-2778.

(收稿日期 2017年5月31日 编辑 王萍)