·新药述评与论坛·

仿制药替换创新药的排他权壁垒与美国实践突破研究

金春阳
(西安交通大学法学院,西安 710049)

[摘要] 创新药公司对于新药、其初始用途以及后续研发出的新用途都可取得专利权及药物试验数据专有权保护,这2种权利皆为排他权,旨在保障创新药公司在市场上拥有独占性营销地位。创新药的初始排他权和后续排他权构成仿制药上市的制度壁垒。但在美国的实践中,一旦初始排他权到期,仿制药将被鼓励上市,后续排他权实际上无法阻止仿制药替换创新药的进程。本研究从行政监管、医药实践及司法救济3个方面,解析美国社会突破制度壁垒的实践举措,发现利益相关方在行政监管和医药实践中规避后续排他权是制度壁垒得以突破的主要原因,而后续排他权本身侵权易、维权难的特点是制度壁垒得以突破的次要原因。

[关键词] 方法专利;药品专利;专利链接;创新药;仿制药
[中图分类号] R95 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)14-1249-06

Exclusionary barriers of generic drugs replacing innovative drugs and american breakthrough in practice

JIN Chun-yang
(*School of Law, Xi'an Jiaotong University, Xi'an* 710049, *China*)

[**Abstract**] Innovative drug companies can obtain patent rights and exclusive rights for drug trial data for new drugs, their initial uses and new uses developed in the future. Both rights are exclusive rights, which are designed to protect innovative drug companies in their predominant position in the market. The initial exclusivity and subsequent exclusivity of innovative drugs constitute institutional barriers to the marketing of generic drugs. However, in the practice of the United States, once the initial exclusivity expires, generic drugs will be encouraged to enter the market. Actually, subsequent exclusivity cannot prevent the process of the replacement of innovative drugs by generic drugs. This article analyzes the practical measures of American society to break through institutional barriers from three aspects of administrative supervision, medical practice and judicial relief, and finds that the evasion of subsequent exclusive rights by stakeholders in administrative supervision. Furthermore, medical practice is the main reason for the breakthrough of institutional barriers. The difficulty of asserting the subsequent exclusivity is the secondary reason for the breakthrough of institutional barriers.

[**Key words**] method patent; drug patent; patent linkage; innovative drug; generic drug

创新药公司在获得化学药(以下称“药物”)上市批准后通常会继续研究药物,以期探索配制药物的新方法,修改活性成分,从而研发出不同的或更好的安全有效的药物用法。创新药公司还会研究药物在治疗新病症方面的有效性。药物新用途研究持续时间长、投入资金量大,需要足够的激励措施予以鼓励。依据美国的联邦法律,创新药公司对于新药及其用途可依法取得专利权和药物试验数据专有权(以下称“初始排他权”),而对于后续研发中发现的新用途,也可依法取得专利权和药物试验数据专有权(以下称“后续排他权”)。无论是专利权还是药物试验数据专有权,皆为排他权,在一定时期内禁止

[基金项目] 2020年教育部项目(留金美[2020]1509);西安交通大学2020年课程思政专项研究重点项目
[作者简介] 金春阳,男,教授,博士,主要从事知识产权法研究。E-mail:1912967135@qq.com。

他人实施专利和使用药物试验数据。创新药公司在市场上利用此种排他地位为自己开发的创新药设定较高价格从而回收研发投资的制度被认为总体上是利于促进民众福祉的[1]。

初始排他权到期后,美国联邦法和州法设计了一套规则确保仿制药不仅得到迅速批准,而且在医生开出创新药时仿制药自动替代创新药[2]。由于创新药的后续排他权尚在有效期,其成为仿制药替代创新药时必须克服的制度壁垒。美国的实践在突破该制度壁垒中做出了探索。在仿制药的批准、配售和使用方面,美国 FDA 的部门规章和实务操作、美国各州法律政策以及医药机构和医疗保险相关人员的行为削弱了后续排他权对于药物新用途的保护效果。在实践中,仿制药被习惯性甚至是有意地配售于新用途。而根据美国现行法律,创新药公司在制止此类行为时困难重重,几乎不可能行使其权利。

美国社会虚化弱化创新药公司后续排他权的基本目的在于保障便宜的仿制药可及可享。美国仿制药在新用途的大面积使用是以牺牲后续排他权作为代价的。在削减医药费用、保障可及可享与保护知识产权之间,美国社会选择了前者。在初始排他权到期后药物新用途创新的商用选择上,美国社会做出了规避后续排他权,推动仿制药进入新用途市场的贴近公众朴素情感的选择。

1 仿制药替换创新药的制度壁垒内容

新药的全部潜力可能在其最初获得批准后的数年内才显现出来,但这种后续研究需要时间和资金投入。尽管药物新用途研发所需投资通常少于从头开始研发新药所需投资,但仍然是十分可观的。进行美国 FDA 批准药物新用途所需的第 2 阶段和第 3 阶段试验可能需要 3 ~6 年,花费 1 ~3 亿美元,在某些情况下,可能更昂贵且需更长时间[3]。例如,礼来公司在盐酸雷洛昔芬获批用于治疗骨质疏松症前的试验中观察到其治疗乳腺癌的潜在用途,并在获批治疗骨质疏松症后 2 年发布的第一项乳腺癌研究中,披露其治疗乳腺癌的显著效果。但美国 FDA 认为这远远不够,要求礼来公司开展进一步研究,直到 2007 年才批准盐酸雷洛昔芬用于 2 个乳腺癌适应证的治疗,此前礼来公司在近 10 年中对近 30 000 例女性患者追加进行了 3 项对照临床试验,耗资不菲[4]。专利权和药物试验数据专有权是进行药物新用途研发的主要激励措施,二者本质上是赋予药物新用途发明人一段时期内禁止他人市场竞争的排他权。

药物新用途排他权的存在旨在为药物新用途研发企业创设一定期间内独享市场收益的机会,竞争对手销售的药物在此期间不得用于相同用途。药物新用途排他权在法律上为药物用于新用途设置准入门槛,而不禁止在新用途之外的竞争。任何人不经权利人许可不得涉足新用途获取经济利益,但都有权在新用途之外的用途合法营销药物。药物新用途排他权独立于药物初始排他权而存在,在药物初始排他权到期后,药物新用途排他权理论上可以阻止仿制药公司提出的上市申请。药物新用途排他权构成仿制药上市的制度壁垒,现实中却形同虚设。这是美国 FDA、各州、医生、药剂师、仿制药公司、医保公司及法院的政策和实践结合所产生的合力作用下的结果。根据现行法律,创新药公司几乎不可能阻止这些销售行为或事后获得司法救济。

2 美国 FDA 的实践突破举措

2.1 同药同标条款的解释与“瘦身标签”的合法化

《美国联邦食品、药品和化妆品法》规定仿制药贴附的标签应当和创新药保持一致,在美国 FDA 颁布的部门规章中,对此上位法的解读是,仿制药贴附的标签可以略去受创新药后续排他权保护的病症。仿制药贴附的标签略去部分内容,就变成了创新药标签瘦身后的“瘦身标签”。美国 FDA 可以向贴附“瘦身标签”的仿制药上市申请人颁发上市许可。对于美国 FDA 的此种实务操作,创新药巨头百时美施贵宝公司在诉讼中提出质疑,认为这超出了法律的授权范围[5]。在本案中,百时美施贵宝公司的创新药不仅能治疗高血压,还对其他 2 个受后续排他权保护的病症有效,而这 2 个病症都没有显示在涉案仿制药“瘦身标签”的适应证说明里。《美国联邦食品、药品和化妆品法》要求仿制药标签和创新药标签保持一致的同时,允许在 2 个例外情形下 2 种标签可以有所不同,但出于回避后续排他权目的而瘦身标签适应证的行为并不包含在这 2 个例外情形之内。

第 1 种例外情形是指美国 FDA 允许仿制药公司改变给药途径、剂型、强度或多种活性成分中的一种时,仿制药标签可与创新药标签有所不同,但此种不同仅限上述列举条目的不同,显然不包括适应证的不同。第 2 种例外情形是在仿制药和创新药由 2 家不同公司生产或销售情况下,标签不得不有所不同的,可以有所不同。仿制药公司即便和创新药公

司属于2家不同公司,也可通过协商获得创新药公司关于后续排他权所保护适应证的许可,从而在其标签上显示,很难说属于“不得不”贴附不同标签的情形。

美国FDA不仅认为《美国联邦食品、药品和化妆品法》的同药同标条款从字面含义上就允许仿制药公司在上市申请中,将受创新药公司后续排他权保护的病症从仿制药标签中略去,还拿出众议院能源和商业委员会1984年的一份报告用于佐证其观点[6]。这份报告就当时正在审议中的《药品价格竞争与专利期补偿法》作出评述,认为其允许仿制药被批准用于创新药的部分用途。实际上,这份报告评述的法案是第335(j)(2)(A)(viii)的非专利用途条款,而非第335(j)(2)(A)(v)的同药同标条款。非专利用途条款要结合前一条的专利申明条款来理解。专利申明条款规定,仿制药公司在上市申请中应当就创新药专利作出专利权届满、无效或不侵权申明,其后的非专利用途条款则规定,如果仿制药报批的用途不在创新药新用途专利的权利范围内,仿制药公司的报批材料应当包括此项内容的申明书。众议院能源和商业委员会的报告,把非专利用途条款解读为仿制药公司可就创新药的初始用途获得上市批准,而无需同时就创新药的新用途报批。其实,无论从非专利用途条款文义本身,还是从其立法历史,都很难找出一个合理的说法来调和该条款与同药同标条款之间的冲突。

美国众议院能源和商业委员会报告发布数月后,《药品价格竞争与专利期补偿法》进行了修改,为药物新用途新设置了药物试验数据专有权。因此,从时间先后顺序也可以看出,众议院能源和商业委员会的报告仅是就仿制药上市报批中新老用途与专利之间关系做出的解释,并不涉及新老用途与药物试验数据专有权之间关系应当如何解读。美国哥伦比亚特区联邦巡回上诉法院在判决中审查了美国FDA的行政审批决定,认为其从立法历史中找到了认可“瘦身标签”的强有力的佐证[6]。法院还认为,国会是在仿制药行政审批程序不会阻止“瘦身标签”的前提下新设了药物试验数据专有权,该数据专有权不会影响之前“瘦身标签”的合法地位。“瘦身标签”之争至此尘埃落定,美国FDA可以批准仿制药上市用于治疗高血压,百时美施贵宝公司就创新药的其他2个新用途拥有的后续排他权无法阻止仿制药上市步伐。因此,至少从本案宣判时间1996年开始,美国FDA实践突破举措的合法性就得到了认可,无论是药物新用途专利权,还是新用途试验数据专有权,都无力阻断仅贴附有老用途标签的仿制药上市。

2.2 仿制药用于新用途的事实和意图不影响上市审批 在特定情况下,有的仿制药只是零星用于不再受初始排他权保护的老用途,而绝大多数用于受后续排他权保护的新用途,即便这是事实也不会改变美国FDA的做法,更不会影响法院的态度。我们可从2002年一个涉及左卡尼汀的案件中得到启示[7]。创新药公司先是获批用于治疗新陈代谢功能障碍,随后获批用于治疗晚期肾脏疾病。其产品有口服和注射2种剂型,但只有注射剂被批准用于治疗晚期肾脏疾病,而这种新用途的销售额占注射剂总销售额的80%以上。晚期肾脏疾病属于罕见疾病,创新药公司因此拥有孤儿药物试验数据专有权。但这些事实都无法阻止美国FDA批准2款仿制药,即便仿制药公司计划仅销售该产品的注射剂。即便在其标签中剔除了晚期肾脏疾病治疗用途,仿制药事实上将不可避免甚至是有意而为之地被用于受创新药公司后续排他权保护的用途。美国联邦第四巡回上诉法院支持了美国FDA的审批决定,从此仿制药公司可以销售在众人皆知会被用于受创新药公司后续排他权保护的用途上,但法院认为这是相关法条所允许的行为[7]。

美国FDA本应否决本案仿制药的上市申请,但因为其制定的孤儿药物试验数据专有权实施条例规定,在专有权期限内,任何意图将仿制药用于孤儿病症的上市申请都应被否决。该条例还规定,美国FDA在判断意图使用的用途时,应当综合考虑仿制药是否在申请人知情下将被销售、使用在其未标注或未宣传的用途上。显然,美国FDA在本案中没有僵硬地按照实施条例的要求去做,而由于法院通常会尊重行政机关对于其制定的部门规章的解读[7],美国FDA的实践突破举措最后被合法化了。本案中的仿制药“瘦身标签”也可以说属于部门规章定义的“贴错标签”的情形,因其省略的适应证对照该药物惯常使用的结果来看具有十分重要的意义,但此种解释显然不是美国FDA的立场。

美国FDA行政决定加上法院判决所形成的合力使得“瘦身标签”披上了合法的外衣。一般而言,一旦创新药的初始排他权到期,最初的适应证不再受到保护后,新用途创新所获得的后续排他权不能

阻止仿制药的上市申请得到批准。理论上,仿制药公司可将仿制药面向不再受初始排他权保护的适应证销售,创新药公司可继续享有新用途创新带来的市场排他权益,这是药物新用途后续排他权的本来目的,但在美国社会的实践中,药物新用途市场和老用途市场一样,都是对仿制药公司开放的。

2.3 橙皮书的药物评级与疗效等效性 美国 FDA 不仅会批准仿制药贴附"瘦身标签",省略部分适应证后投入市场,甚至会将仿制药视为疗效与创新药等效。20 世纪 70 年代,各州开始制定法规以鼓励甚至是要求用便宜的仿制药取代医生处方中开具的创新药[8]。各州请求美国 FDA 给予专业指导,制定指南列出可替代与不可替代药物的名称。美国 FDA 在 1979 年制定了囊括所有安全有效创新药的清单,并列出了疗效等效的仿制药。疗效等效是指仿制药替换创新药后能够带来相同的临床效果和安全性。该清单在 1980 年出版后,被业界称为橙皮书,每个月都会补充一些内容,每年都会整体更新一次。

美国 FDA 在做出疗效等效性判断时不会考虑药物注册的适应证范围。正如橙皮书序言的解释,如果生物等效性测试显示 2 种药物属于药学等效物,美国 FDA 就把二者视为疗效等效的药物。药学等效物是指 2 种药物具有相同的活性成分、给药途径、剂型和强度。如果 2 种产品在相似的实验条件下显示出具有相当的生物利用度,则其具有生物等效性。换句话说,美国 FDA 将疗效等效性定义为有形产品的特征在人体内显示出的生物利用度的函数,这和行政审批核准的适应证范围是截然不同的 2 个概念。

美国 FDA 在橙皮书的制作设计中避免了将其疗效等效性判断的适用范围限定在已被核准的适应证。仿制药被核准的适应证范围有宽有窄,有的和创新药适应证范围完全一致,有的仅在其中部分范围内得到核准,但橙皮书对此不做区分。橙皮书不会把疗效等效性评价跟适应证挂钩。1996—2016 年,橙皮书的前言也曾有所保留,告知读者在未经核准的适应证使用药物的疗效等效性评级不一定正确。2017 年版橙皮书没进行任何说明就把这句警示性的话删除了。橙皮书出版以来的 30 多年里,只要有仿制药品获批上市,人们就能得知不与适应证挂钩的疗效等效性评级。对于把后续排他权保护的用途从标签中省略的仿制药,橙皮书毫无保留地给出生物等效和药学等效的评级,并在前言中指出这样的仿制药具有相同的临床效果和安全性,可以替代医生处方中的创新药。

3 医药实践的突破举措

3.1 州法和医保机构对药剂师的药物替换要求 美国 FDA 提供的疗效等效性评级和适应证无关,这意味着一般而言,即便医生的处方将创新药用于后续排他权保护的用途,也将被自动替换为仿制药。这是因为依据美国各州的药师法,橙皮书的疗效等效性评级会加速甚至是触发替换的发生。尽管确切的措辞有所不同,但在每个州法律都授权甚至要求药剂师在处理创新药处方时将创新药替换为具有疗效等效性的仿制药,除非处方上明确标注必须"照单配药"[9]。各州的医师法不要求医生在处方表格上注明患者的病情或药物的预期用途。各州的药师法和药师协会规章通常不要求药剂师查询患者的病情或处方药的预期用途,也不要求药剂师在用仿制药替换处方开具的创新药之前核实仿制药已获批准在此用途使用。医保机构通常要求用具有生物等效性和药学等效性的药物替换创新药,而不考虑患者的病情或实际使用药物的适应证范围。

通过将销售转移到仿制药甚至用于新用途,州药师法和医保机构政策为仿制药越过由美国联邦《专利法》和《药品价格竞争与专利期补偿法》创建的准入壁垒打开了方便之门。美国 FDA 给出的不加保留的疗效等效性评级助长了这种趋势,其打消了仿制药公司向创新药公司寻求许可的意向。如果仿制药公司向创新药公司支付许可费以标记仍受后续排他权保护的新用途,则该仿制药将被批准在新用途使用,并列为疗效等效。但如果仿制药公司拒绝支付许可费,尽管该仿制药没有获得批准用于新用途,也将列为疗效等效。无论哪种情况,州药师法和医保机构政策都允许甚至是鼓励仿制药替代创新药,仿制药无需许可就可销售,用于受后续排他权保护的新用途。如果创新药公司的后续排他权无法有效阻止这种情况发生,则仿制药公司就没有必要寻求许可,更不必缴纳许可费。

3.2 州法和"嘈杂标签"对药物超适应证使用的鼓励 药剂师在将创新药替换为仿制药时对于仿制药的实际用途并不知情,替换行为本身可能不构成对后续排他权的侵权。但医生开具处方的决定显然是构成侵权的,医生可能会选择将仿制药用于受创新药公司后续排他权保护的用途。当医生开出处方将药物用于未被核准使用的适应证时,美国 FDA 通常

不会介入。美国立法、行政和司法的共识是医疗产品由联邦政府管理,而医疗行为由州政府管理[10]。美国 FDA 的部门规章规定,一旦药物经过州际运输后进入各州药房,作为医疗行为的一部分,医生可以合法地改变药物包装说明书中的使用条件。州法通常允许医生将药物用于未经核准使用的适应证[11]。

美国 FDA 之所以采取上述药品政策是为了满足超出标签范围使用药物的需要。美国 FDA 认识到,联邦监管机构的监管可能赶不上临床治疗需求的变化[12],应当允许医生根据其临床判断并取得患者同意,选择某种药物用于疗效尚未确定的用途。这个政策总体而言是合理的。

美国的法律有时鼓励甚至是指示医生将仿制药超出标签范围使用。上文介绍的“瘦身标签”仅是仿制药对略去的适应证保持“沉默”,而另外一种标签的“嘈杂”表现则是故意让医患知道仿制药略去的适应证。《美国联邦食品、药品和化妆品法》规定,即便创新药后续排他权的存在使得仿制药不能在某种儿科适应证上获得上市许可,仿制药的标签仍然可以注明其对于该适应证的有效性和安全性。仿制药标签可能会说,由于营销专有权由另一家公司持有,该仿制药未标记其儿科用途。仿制药标签甚至可以提供有关适应证的说明,即美国 FDA 认为在儿科适应证上安全使用所必需的任何信息。“嘈杂标签”发出被略去新适应证的噪音,实际上让医患知晓了仿制药同样可以用于新适应证。

在上述因素共同作用下,药物新用途排他权的实际运行结果与美国联邦法律的立法目标相差甚远,甚至是背道而驰。美国联邦法律旨在让创新药公司拥有药物新用途的独占性营销地位,通过独家销售回收研发投资。但当美国 FDA 在橙皮书中不拘泥于仿制药被核准上市适应证的范围,将其认定为可以替换创新药的药物时,表面上尊重创新药新用途后续排他权而瘦身的仿制药标签就不具有任何实际意义了。各州的药物替换法律和医保机构的政策不拘泥于仿制药的批准范围,通过授权或要求药剂师用疗效等效的仿制药替换创新药,促进了仿制药替换创新药的进程。即便医生开具处方将创新药用于新用途治疗新适应证,在州法和医保机构政策运行下,通常都会导致仿制药而非创新药的配售。

4 司法实践的突破举措

美国法院对于维护创新药公司的后续排他权持谨慎态度,在司法实践中,创新药公司无论是从公法途径,还是从私法途径,都很难获得司法救济来保护后续排他权。

公法能够提供的救济是有限的。《美国联邦食品、药品和化妆品法》赋予创新药公司药物试验数据专有权的效果是美国 FDA 在一定期间内不得批准其他公司在同一药物用途的上市申请,但这一公法上的权利被美国 FDA 用“瘦身标签”的形式巧妙地规避掉了。药物试验数据专有权属于公法上的管制性排他权,只能约束行政机关,无法约束其他单位或个人的行为,也无法禁止仿制药公司制造和销售仿制药用于新用途。药物新用途专利同样缺乏公法上的效果。只要仿制药用的是“瘦身标签”,药物新用途专利权就无法阻止美国 FDA 批准仿制药的上市申请,即使普天下的人都知道其将被用于受专利权保护的新用途。如前所述,即便仿制药公司明知绝大多数仿制药在销售后将被用于侵权用途,美国法院也还是支持美国 FDA 对于使用“瘦身标签”仿制药公司的上市批准申请。

私法解决方案的效果也不理想,专利侵权案件面临严峻的挑战。药物新用途专利本质上是一种方法专利,和制药方法专利一样,具有侵权举证难的特点[13]。尽管从理论上讲专利侵权诉讼是可行的,但患者作为直接侵权人并不是创新药公司理想的被告,医生和医保机构也不是。尽管医生可能负有直接侵权责任,药剂师和医保机构都可能面临间接侵权责任,但创新药公司在市场上的成功取决于医生的处方、药剂师的配药和医保机构的支持。根据现行法律,创新药公司依据一项以“瘦身标签”所略用途为权利范围的专利权,是很难在与仿制药公司的诉讼中获得胜诉判决的,因为举证证明仿制药公司构成教唆侵权是一件高难度的事情。创新药公司必须证明仿制药公司的行为构成“积极的”教唆行为[14],而“瘦身标签”对于受后续专利权保护的新用途保持沉默,显然不存在积极的教唆行为。再者,《药品价格竞争与专利期补偿法》在设计仿制药批准上市程序中,将仿制药公司针对受后续专利权保护药物提出的上市申请视为直接侵权,联邦法院有权管辖,从而引导创新药公司和仿制药公司在仿制药上市之前就解决专利问题。在这种专利纠纷上市前解决机制下,仿制药公司知悉仿制药在配药过程中将被用于受后续专利权保护的用途,甚至是存在故意用于该用途的情况,也不足以证明“积极的”教唆存在[15]。创新药公司在仿制药上市后提起专利

教唆侵权诉讼的,不仅需要证明直接侵权已经发生,还要证明仿制药公司采取了旨在导致直接侵权发生的积极行动,并且是这种积极行动而非其他因素导致了直接侵权的发生。能够冲破多重举证难关最终胜诉的案例十分罕见。而对于放弃教唆侵权主张,转向依据帮助侵权理论寻求救济的创新药公司而言,证明仿制药不具有实质性的非侵权用途又是一道难以逾越的关口,因为,仿制药具有治疗初始适应证效果,是具有实质性的非侵权用途的。

5 结语

美国联邦法律构建的药物新用途排他权表面上是仿制药替换创新药的制度壁垒,但由于美国社会整体的实践突破措施,该制度壁垒早已崩塌,形同虚设。美国社会整体的实践突破措施包括行政审批、药物配售和医疗给付系统中的部门规章、医疗实践和医保政策,也包括美国联邦法院对于药物新用途专利侵权标准秉持的严格要求,广义上可以说是美国社会的一种价值选择,即在不正面否定药物新用途后续排他权的前提下,推动仿制药尽快上市,并用于仍受后续排他权保护的新用途。这种做法是美国的社会现实,阻碍了后续排他权的实现,但推动了仿制药的可及可享。药物新用途的后续排他权是美国专利链接制度中的一项重要内容,对于正在考虑移植专利链接制度的我国,应当对美国专利链接制度理论和实践的背离现象有充分了解,去芜存菁,不囫囵吞枣,在药物新用途创新的商用道路上,处理好专利权、药物试验数据专有权和公众健康权之间的辩证统一关系。

[参 考 文 献]

[1] DOLIN G. Exclusivity without patents: the new frontier of FDA regulation for genetic materials[J]. *Iowa Law Rev*, 2013, 98(4): 1399 - 1423.

[2] LIETZAN E. The uncharted waters of competition and innovation in biological medicines[J]. *Florida Sta Uni Law Rev*, 2017, 44(3): 883 - 937.

[3] Caraco Pharm. Labs. V. Novo Nordisk A/S, 566 U. S. 399 (2012) (No. 10-844)[S]. 2011.

[4] GRABOWSKI HG, MOE JL. Impact of economic, regulatory, and patent policies on innovation in cancer chemoprevention[J]. *Cancer Prev Res*, 2008,1(2): 84 - 90.

[5] Bristol-Myers Squibb Co. V. Shalala, 91 F. 3d 1493, 1499[S]. 1996.

[6] Bristol-Myers Squibb Co. V. Shalala, 91 F. 3d 1493, 1500[S]. 1996.

[7] Sigma-Tau Pharm. Inc. V. Schwetz, 288 F. 3d 141, 147 - 148[S]. 2002.

[8] GRABOWSKI HG, VERNON JM. Substitution laws and innovation in the pharmaceutical industry[J]. *Law Contemp Prob*, 1979, 43: 49 - 60.

[9] New York ex rel. Schneiderman v. Actavis PLC, 787 F. 3d 638, 644 - 645[S]. 2015.

[10] ZETTLER PJ. Toward coherent federal oversight of medicine[J]. *San Diego Law Rev*, 2015, 52: 427 - 437.

[11] JOHNSON SH. Polluting medical judgment? false assumptions in the pursuit of false claims regarding off label prescribing[J]. *Minn J Law, Sci Technol*, 2008, 9: 61 - 68.

[12] STAFFORD RS. Regulating off-label drug use: rethinking the role of the FDA[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1427 - 1437.

[13] 姚立新,郑强. 制药创新激励不足的原因与 FDA 的采取的对策[J]. 中国新药杂志,2019,28(9):1025 - 1036.

[14] Takeda Pharm. U. S. A., Inc. v. West-Ward Pharm. Corp., 785 F. 3d 625, 630 - 631[S]. 2015.

[15] Warner-Lambert Co. v. Apotex Corp., 316 F. 3d 1348, 1364[S]. 2003.

编辑:王宇梅/接受日期:2020 - 08 - 29