

基于模糊综合评价法的复方中成药欧盟简化注册研究

靳玉瑶^{1,2} 李安平^{1,2}

(1 山西中医药大学研究生院, 晋中, 030019; 2 山西振东制药股份有限公司, 长治, 047100)

摘要 目的:通过欧盟药品注册法规及标准的研究,建立复方中成药欧盟简化注册评价指标体系及模糊综合评价模型,以期对复方中成药欧盟简化注册品种选择提供参考。方法:运用 Delphi 专家咨询法构建复方中成药欧盟简化注册评价指标体系,运用模糊综合评价法构建了模糊综合评价模型。结果:得到 2 个一级指标、3 个二级指标、18 个三级指标以及各指标权重,构建了模糊综合评价模型。对 A 企业 113 个复方中成药品种评价后,有 61 个品种不适宜进行欧盟简化注册。结论:运用模糊综合评价法构建的评价指标体系及综合评价模型,能够有效的运用于对注册品种的评价,对复方中成药欧盟简化注册具有参考意义。

关键词 复方中成药;欧盟;简化注册;模糊综合评价;Delphi 专家咨询法

Study on EU Simplified Registration of Compound Chinese Patent Medicine Based on Fuzzy Comprehensive Evaluation Method

Jin Yuyao^{1,2}, Li Anping^{1,2}

(1 Graduate School, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030019, China;

2 Shanxi Zhendong Pharmaceutical Co., Ltd., Changzhi 047100, China)

Abstract Objective: Based on the study of EU drug registration regulations and standards, to establish the evaluation index system of the EU simplified registration of compound Chinese patent medicine and the fuzzy comprehensive evaluation model, aiming to provide references for the variety choice of the EU simplified registration of compound Chinese patent medicine. **Methods:** Delphi expert consultation method was applied to establish the evaluation index system of the EU simplified registration of compound Chinese patent medicine, and the fuzzy comprehensive evaluation method was used to establish the fuzzy comprehensive evaluation model. **Results:** A total of 2 first grade indexes, 3 second grade indexes, 18 third grade indexes and their weights were obtained. After evaluating 113 varieties of the compound Chinese patent medicine in enterprise A, 61 varieties are not suitable for the EU simplified registration. **Conclusion:** The evaluation index system and the fuzzy comprehensive evaluation model established by the fuzzy comprehensive evaluation method can be effectively used in the evaluation of registered varieties, and have reference significance in the EU simplified registration of compound Chinese patent medicine.

Key Words Compound Chinese patent medicine; EU; simplified registration; Fuzzy comprehensive evaluation; Delphi expert consultation method

中图分类号: R28 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.058

中药传到欧洲已有 700 多年的历史, 欧盟目前有 27 个成员国, 是世界上最大的草药市场, 共有 1 000 余种草药品种在市场流通, 超过 60% 的欧盟民众使用过草药药品, 年销售额巨大, 占世界草药市场份额的 45%^[1]。迄今为止, 我国通过欧盟注册的 3 种中药品种均为单味中成药^[2-4], 复方中成药仍没有注册成功案例。而复方中成药是我国中医药使用做广泛的药品形式之一, 是我国药品进行欧盟注册, 走向欧洲市场的重大突破点。本研究构建了评价指标体系及模型, 为复方中成药的欧盟简化注册提供参考。

1 模糊综合评价模型评价指标体系构建

本研究采用 Delphi 专家咨询法进行评价指标体系的构建。首先, 通过大量期刊文献以及中欧药品注册法规标准及政策性文件的研究, 分析影响复方中成药欧盟简化注册的因素, 通过课题组讨论, 初步筛选出评价指标体系, 包括 2 个一级指标, 分别为药品质量合格和药品安全性、有效性合格, 还有各项下的共 5 个二级指标和 17 个三级指标^[5-8]。然后, 采用专家咨询法进行两轮问卷咨询, 参加两轮问卷咨询的共有 16 名专家, 涉及药品注册 5 人、药品检验 3 人、药品研发 4 人、质量管理 2 人和临床研究 2 人,

基金项目: “十三五”国家重大新药创制项目 (2018ZX09737019)

作者简介: 靳玉瑶 (1993.03—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 药事管理学研究, E-mail: luckyjinyuyao@163.com

通信作者: 李安平 (1962.09—), 男, 主任药师, 硕士研究生导师, 研究方向: 企业管理, E-mail: 244186465@qq.com

表1 复方中成药欧盟简化注册评价指标体系

一级指标	二级指标	三级指标
药品质量合格(A1)	原辅料质量合格(B1)	中药材基地的选择(C1)
		中药材种植(C2)
		中药材采集(C3)
		中药材储存(C4)
		中药材质量控制(C5)
		辅料质量控制(C6)
		生产质量管理(C7)
		生产人员配备(C8)
		生产厂房与设备(C9)
		生产文件资料(C10)
		生产过程(C11)
		生产质量控制(C12)
药品安全性、有效性合格(A2)	属于传统草药药品(B3)	不含矿物药、动物药(C13)
		有独特适应证,不需在医生指导下使用(C14)
		是口服、外用和/或吸入制剂(C15)
		有与特定规格和剂量相符的特定服用方法(C16)
		30年以上临床使用历史,15年以上在欧盟使用历史证明(C17)
		充分的长期临床有效、安全使用数据(C18)

领域广泛,专家整体学历、职称较高,工作经验丰富,代表性较强,权威性较高。最后,根据专家建议及评分得到评价指标体系,包括2个一级指标,分别为药品质量合格和药品安全性、有效性合格;3个二级指标,分别为原辅料质量合格、终产品质量合格和属于传统草药药品;18个三级指标。见表1。

2 模糊综合评价模型指标权重确定

本研究采用加权平均数法计算指标的权重系数,使用Excel软件进行计算,首先根据专家的权威程度(Ca)对指标评分进行加权,计算加权平均数(χ_j),其次计算各指标权重及组合权重(W)。

2个一级指标加权平均数分别为4.2047和4.2000,组合权重分别为0.5003和0.4997。由此可以得出,在复方中成药欧盟简化注册中,药品安全性、有效性合格较药品质量合格重要一些。见表2。

表2 一级指标权重统计表

一级指标	χ_j	W
A1 药品质量合格	4.2047	0.5003
A2 药品安全性、有效性合格	4.2000	0.4997

3个二级指标加权平均数在4.1172~4.2125之间,组合权重在0.3283~0.3360之间。由此可以得出3个二级指标的权重差异较小,重要程度相当。见表3。

18个三级指标加权平均数在3.5531~4.2625之间,组合权重在0.0505~0.0593之间。由此可以得出,中药材质量控制在18个指标中所占的权重最大,重要性越大;生产人员配备所占的比重最小,

重要性越小。见表4。

表3 二级指标权重统计表

二级指标	χ_j	W
B1 原辅料质量合格	4.2094	0.3357
B2 终产品质量合格	4.2125	0.3360
B3 属于传统草药药品	4.1172	0.3283

表4 三级指标权重统计表

三级指标	χ_j	W
C1 中药材基地的选择	3.8328	0.0534
C2 中药材种植	3.7813	0.0526
C3 中药材采集	4.0922	0.0570
C4 中药材储存	3.9391	0.0548
C5 中药材质量控制	4.2578	0.0593
C6 辅料质量控制	4.2125	0.0586
C7 生产质量管理	4.1500	0.0578
C8 生产人员配备	3.8094	0.0530
C9 生产厂房与设备	3.6250	0.0505
C10 生产文件资料	4.1500	0.0578
C11 生产过程	4.1375	0.0576
C12 生产质量控制	4.2625	0.0593
C13 不含矿物药、动物药	3.7234	0.0531
C14 有独特适应证,不需在医生指导下使用	3.7719	0.0538
C15 是口服、外用和/或吸入制剂	3.8391	0.0548
C16 有与特定规格和剂量相符的特定服用方法	3.5531	0.0507
C17 30年以上临床使用历史,15年以上在欧盟使用历史证明	4.0750	0.0582
C18 充分的长期临床有效、安全使用数据	4.0453	0.0577

3 模糊综合评价模型构建

首先在Delphi专家咨询法的基础上,确定复方中成药欧盟简化注册的评价指标体系以及各个指标

的权重,运用模糊综合评价法建立模糊关系矩阵,合成模糊综合评价结果矢量,构建复方中成药欧盟注册评估综合评价模型,并对模糊综合评价结果进行分析,把定性评价转化为定量评价。此方法具有结果清晰,系统性强的特点,能较好地解决模糊的、难以量化的问题,对复方中成药的欧盟注册提供指导作用。

3.1 因素集建立 影响复方中成药欧盟简化注册的各种因素组成的集合为因素集 U 。本研究根据文献资料研究与 Delphi 专家咨询,整理出复方中成药欧盟简化注册的评价指标,包括 2 个一级指标,3 个二级指标和 18 个三级指标,按照各个指标的分级情况,逐级建立因素集。

一级指标共 2 个,分别为 A_1 、 A_2 ,2 个指标共同影响复方中成药欧盟简化注册,可组成的因素集为:

$$U = \{A_1 \quad A_2\}$$

二级指标共 3 个,分别编号 B_1 、 B_2 、 B_3 ,其中 B_1 、 B_2 为 A_1 项下的二级指标, B_3 为 A_2 项下的唯一一个二级指标,构成的因素集为:

$$U_{A_1} = \{B_1 \quad B_2\}$$

$$U_{A_2} = \{B_3\}$$

三级指标共 18 个,分别编号 $C_1 \sim C_{18}$,其中 $C_1 \sim C_6$ 为 B_1 项下的三级指标, $C_7 \sim C_{12}$ 为 B_2 项下的三级指标, $C_{13} \sim C_{18}$ 为 B_3 项下的三级指标,所以可以构成 3 个因素集,分别为:

$$U_{B_1} = \{C_1 \quad C_2 \quad C_3 \quad C_4 \quad C_5 \quad C_6\}$$

$$U_{B_2} = \{C_7 \quad C_8 \quad C_9 \quad C_{10} \quad C_{11} \quad C_{12}\}$$

$$U_{B_3} = \{C_{13} \quad C_{14} \quad C_{15} \quad C_{16} \quad C_{17} \quad C_{18}\}$$

3.2 权重集建立 每个因素 U 对应的权重构成的集合为权重集 A 。本研究以 Delphi 专家咨询法问卷调查统计结果得到指标权重为基础,建立权重集,分级建立方法因素集建立。

$$\text{一级指标权重集为: } A = \{0.500 \quad 3, 0.499 \quad 7\}$$

$$\text{二级指标权重集为: } A_{A_1} = \{0.335 \quad 7, 0.336 \quad 0\}$$

$$A_{A_2} = \{0.328 \quad 3\}$$

$$\text{三级指标权重集为: } A_{B_1} = \{0.053 \quad 4, 0.052 \quad 6, 0.057 \quad 0, 0.054 \quad 8, 0.059 \quad 3, 0.058 \quad 6\}$$

$$A_{B_2} = \{0.057 \quad 8, 0.053 \quad 0, 0.050 \quad 5, 0.057 \quad 8, 0.057 \quad 6, 0.059 \quad 3\}$$

$$A_{B_3} = \{0.053 \quad 1, 0.053 \quad 8, 0.054 \quad 8, 0.050 \quad 7, 0.058 \quad 2, 0.057 \quad 7\}$$

3.3 评价集建立 评价者对评价对象做出的评价结果构成的集合为评价集 V 。本研究以课题组成员对 A 企业已获批在国内上市的 113 个复方中成药品种的评价结果构成评价集 V ,评价结果分优秀、良好、合格与不合格 4 个等级,分别赋值 3、2、1、0。

$$V = \{\text{优秀, 良好, 合格, 不合格}\} = \{3, 2, 1, 0\}$$

3.4 单因素模糊评价模型 单因素模糊评价为单独对一个因素进行评价,即评价对象对评价集 V 的隶属程度。以同等级因素集为基础,对逐个评价对象从每个因素进行量化,对第 n 个评价对象的第 i 个因素的评分用 r_{in} 表示,第 i 个因素的模糊集合用 R_i 表示:

$$R_i = \{r_{i1}, r_{i2}, r_{i3}, \dots, r_{in}\}$$

对每个评价对象的每个因素都进行评价后,可得到单因素模糊评价矩阵:

$$R = \begin{bmatrix} R_1 \\ R_2 \\ \vdots \\ R_m \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r_{11} & r_{12} & \cdots & r_{1n} \\ r_{21} & r_{22} & \cdots & r_{2n} \\ & & \ddots & \\ r_{31} & r_{32} & \cdots & r_{3n} \end{bmatrix}$$

3.5 多因素模糊评价模型 多因素模糊评价为单因素模糊评价矩阵与权重模糊变换,计算方法为:

$$B = A \circ R = A \circ \begin{bmatrix} R_1 \\ R_2 \\ \vdots \\ R_n \end{bmatrix}$$

“ $\circ$ ”表示 A 与 R 的一种合成算法,得到模糊算子的组合 B 。

4 结果

4.1 A 企业复方中成药品种分析结果 药品质量方面,113 种复方中成药均通过了我国药审中心的评估,获批国内上市,所有原辅料质量合格,生产车间均通过了 GMP 认证,在我国法律基础上,所有药品质量符合要求。A 企业有数十个大型 GAP 种植基地,均选择中药材道地产区为种植基地,遍布全国的 10 个省份,种植面积 100 余万亩,含大宗中药材品种 30 多种,药材的种植、采集、储存均有较高的保障。除种植品种外,其余用量较少的中药材采购于其他中药材种植基地。药品安全性、有效性方面,113 种复方中成药都符合我国安全性、有效性的要求,但是其中有一些品种不符合传统草药药品的条件,暂时不能通过简化注册的方式申请。

4.2 模糊综合评价结果 逐个对 113 个复方中成药品种根据指标体系进行评分,将评分结果输入 Excel 软件中进行计算统计,建立单因素模糊综合评价矩阵,计算得出结果后建立多因素模糊综合评价矩阵,最终得到评价结果。根据结果分析,有 61 个复方中成药品种不适宜欧盟简化注册,符合条件的品种中,评分越高的品种越适宜进行欧盟简化注册。

(下接第 1329 页)

- [18] Xue JX, Zhu ZY, Bian WH, et al. The Traditional Chinese Medicine Kangai Injection as an Adjuvant Method in Combination with Chemotherapy for the Treatment of Breast Cancer in Chinese Patients: A Meta-Analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018;6305645.
- [19] Liu J, Lin HS, Hou W, et al. Comprehensive treatment with Chinese medicine in patients with advanced non-small cell lung cancer: A multicenter, prospective, cohort study[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(10):733-739.
- [20] Li Dao-rui, HUA Bao-jin, ZHANG Pei-tong, XIONG Lu, LIU Hao, LIN Hong-sheng, PIAO Bing-kui. Traditional Chinese medicines Yifei Qinghua Ointment prolongs the survival of patients with non-small cell lung cancer[J]. Chin J Chin Oncol Rehabil, 2017, 14:651-655.
- [21] Li Jie, LIN Hong-sheng. Revision process and interpretation of Clinical Trial Guideline(2012 edition) for New Traditional Chinese Medicine Drugs in Cancer Treatment[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2016, 25(16):1833-1837.
- [22] 王学谦, 张英, 刘杰, 等. 自拟皮疹颗粒治疗 EGFR-TKI 相关皮疹的随机对照研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(12):1629-1632, 1649.
- [23] 林洪生, 杨宗艳, 张培彤, 等. 生血丸治疗非小细胞肺癌脾肾阳虚证化疗所致血象下降的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8):2491-2494.
- [24] Huang KC, Yen HR, Chiang JH, et al. Chinese Herbal Medicine as an Adjunctive Therapy Ameliorated the Incidence of Chronic Hepatitis in Patients with Breast Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017;1052976.
- [25] Cheng X, Huo J, Wang D, et al. Herbal Medicine AC591 Prevents Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Animal Model and Cancer Patients[J]. Front Pharmacol, 2017, 8:344.
- [26] 张玉人, 林洪生. 癌症相关性乏力的临床干预及其机制概述[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(11):3484-3487.
- [27] 赵志正, 刘杰, 林洪生. 中医药治疗癌性疼痛研究进展[J]. 世界中医药, 2014, 9(7):851-856.
- [28] Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary[J]. J Oncol Pract, 2017, 13(12):832-837.
- [29] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3):e143-e152.
- [30] Kataoka Y, Hirano K, Narabayashi T, et al. Concordance between the response evaluation criteria in solid tumors version 1.1 and the immune-related response criteria in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab: a multicenter retrospective cohort study[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(2):333-337.
- [31] Tai-Tsang Chen, Statistical issues and challenges in immuno-oncology[J]. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2013, 1:18.
- [32] Eleneen, Yousra, Colen, Rivka R. Cancer Imaging in Immunotherapy[J]. Advances in experimental medicine and biology, 2017, 955:141-153.

(2019-05-14 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1324 页)

评价结果显示,不适宜进行欧盟简化注册的原因主要集中在不符合传统草药药品条件。61 个不适宜品种中,48 个品种因含有动物药和矿物药,占总数的 78.69%;30 个品种是处方药,需要在医生指导下使用,占总数的 49.18%;3 个品种不是口服、吸入或外用制剂且不能将剂型改变为这 3 种剂型,占总数的 4.92%。其次,阻碍复方中成药进行欧盟注册的因素还包括 30 年临床使用历史和 15 年在欧使用历史,很多药品无法找到在欧盟 15 年的使用证明,也有一些药品没有在欧盟境内使用过。所以在选择欧盟注册复方中成药时,应避免选择这些品种。

5 讨论

模糊综合评价法具有结果清晰,系统性强特点,能较好地解决模糊的、难以量化的问题。确定指标及权重采用的 Delphi 专家咨询法具有匿名性、反馈性和统计性的优点,可以将一般定性问题用量化方法处理,并以定量结果表述。两者的联合应用,

为复方中成药的欧盟简化注册的选方提供了指导,对复方中成药走向欧盟市场有重大的影响与意义。

参考文献

- [1] 张立群. 中成药进入欧盟市场的途径和展望[A]. 山东中医药大学海外校友会. 山东中医药大学海外校友会第二届学术研讨会论文集[C]. 山东中医药大学海外校友会:山东针灸学会, 2018:6.
- [2] 中国科技信息编辑部印. 地奥心血康获准欧盟药品注册上市[J]. 中国科技信息, 2012, 24(9):14.
- [3] 天士力控股集团. 丹参胶囊成功获得欧盟植物药品注册批件[EB/OL]. 2017, 6, 28.
- [4] 杨忠奇. 板蓝根在英国获批带来哪些启示[N]. 健康报, 2017-08-23(005).
- [5] EC. Directive 2001/83/EC[EB/OL]. 2001-11-06.
- [6] EC. Directive 2004/24/EC[EB/OL]. 2004-03-31.
- [7] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 国外药品检查资料汇编:欧盟药品 GMP 指南[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2008, 4:37-63.
- [8] 世界卫生组织. 药用植物种植和采集的生产质量管理规范(GACP)指南[J]. 现代中药研究与实践, 2005, 19(1-2):3-8, 3-7.

(2019-01-21 收稿 责任编辑:徐颖)