

# 药品上市许可持有人制度下医疗机构中药制剂委托配制三方演化博弈及仿真分析

严羽, 魏骅, 陶群山

(安徽中医药大学医药经济管理学院, 合肥 230012)

**[摘要]** **目的:**探究在药品上市许可持有人(MAH)制度下,医疗机构中药制剂委托配制时利益主体间的行为选择因素及委托配制行为的可行性。**方法:**本文构建了MAH推行、受托方受托、政府监管部门监管的三方演化博弈模型,分析了三方在制剂委托配制的过程中的策略选择,并结合仿真分析研究策略选择影响因素。**结果:**考虑利益需求与风险程度,保持适当的补贴与惩罚力度,有助于提高MAH和受托方的积极性;政府增强奖惩力度均有助于促进MAH和委托方积极参与委托配制,但过多的奖惩将不利于政府自身履行监管职责;政府不监管所造成的社会损失促使政府提高严格监管率。**结论:**MAH制度背景下,医疗机构中药制剂委托配制行为具有可行性,各利益主体间找到利润均衡点,可促进医疗机构中药制剂的良性循环。

**[关键词]** 医疗机构中药制剂;委托配制;药品上市许可持有人制度;三方演化博弈;仿真分析

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)12-1191-10

## Evolutionary game simulation of tripartite strategy of delegated manufacturing of traditional Chinese medicine preparations in medical institution under MAH system

YAN Yu, WEI Hua, TAO Qun-shan

(Anhui University of Traditional Chinese Medicine, School of Medicine Economics and Management, Hefei 230012, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the elements that influence the behavior choices and the feasibility of delegated manufacturing of traditional Chinese medicine preparations in medical institutions under the marketing authorization holder (MAH) system. **Methods:** A tripartite evolutionary game model of MAH, trustee, and government was built, the tripartite strategy choices in the process of entrusted manufacturing of preparations were analyzed, and simulation analysis was conducted to investigate the influencing factors of strategy choice. **Results:** Considering the interest demand and the risk degree, keeping the appropriate subsidy and penalty intensity can help to improve the enthusiasm of MAH and trustee. The government's initiatives to boost rewards and penalties will help to improve MAH and client engagement in commission allocation, but too many rewards and penalties will conflict with the government's regulatory responsibilities. The social loss caused by the government's non-supervision urges the government to improve the supervision rate. **Conclusion:** Entrusted manufacturing of traditional Chinese medicine preparations is feasible. Finding the point of profit balance among stakeholders helps to actualize the beneficial cycle of traditional Chinese medicine preparations in medical facilities.

**[Key words]** traditional Chinese medical preparations in medical institution; delegated manufacturing; MAH system; evolutionary game of tripartite strategy; simulation analysis

**[基金项目]** 安徽省2021年度药品监管科技创新项目“医疗机构中药制剂委托配制的科学监管研究”(AHYJ-KJ-202112);安徽省2017年度高校人文社会科学研究项目“安徽省促进中药产业健康发展政策研究”(SK2017ZD18)

**[作者简介]** 严羽,女,硕士研究生,主要从事药事管理方向研究。E-mail:1316752521@qq.com。

**[通讯作者]** 魏骅,男,教授,主要从事药事管理方向研究。联系电话:(0551)68129006,E-mail:1284658563@qq.com。

医疗机构中药制剂又称院内中药制剂,是指医疗机构根据本单位临床需要,经批准而配制、自用的固定中药处方制剂,具有疗效确切、使用方便、价格低廉等优势,是临床用药的重要组成部分,也是我国中药新药研发的一条重要路径<sup>[1]</sup>。当前国家鼓励医疗机构根据临床用药需求配制和使用中药制剂,支持其应用传统工艺配制中药制剂,并提倡大力推动中药质量提升和产业的高质量发展<sup>[2]</sup>,医疗机构中药制剂备受青睐并成为近几年来中药行业关注的焦点。但随着医疗制剂质量标准不断提高,多数医疗机构特别是卫生院、中医诊所等“非医院类”中小型医疗机构受限于自身设备、资金、人员素质等因素,不具备制剂生产能力,常年处于零注册品种的局面<sup>[3]</sup>,在国家推行分级诊疗政策的当下,地方性中小基层医疗机构往往更需要这些质优价廉的制剂来增加医疗机构的吸引力和群众用药需求。《中华人民共和国中医药法》未出台之前,只有“医院”类别的医疗机构制剂可以委托配制,为了解决现实困境,2017年实施的《中华人民共和国中医药法》第三十一条规定,应当依据《中华人民共和国药品管理法》的规定取得医疗机构制剂许可证,或委托取得药品生产许可证的药品生产企业、取得医疗机构制剂许可证的其他医疗机构配制中药制剂;采用传统工艺配制制剂时仅需向省级药品监管部门备案即可。委托配制已成为医疗机构中药制剂一条生存之路,但面对政策提供的发展空间,制剂备案数量远未出现预期井喷局面,质量管理职责划分不清楚、知识产权风险、成本倒挂等问题对制剂质量安全造成直接或间接的影响<sup>[4]</sup>,多数机构仍处于观望状态。

药品上市许可持有人(marketing authorization holder, MAH)制度是指药品研发机构、科研人员、药品生产企业、集团公司等主体,通过提出药品上市许可申请获得药品上市许可批件,并对药品质量在整个生命周期内承担主要责任的制度<sup>[5]</sup>,该制度打破了我国原药品注册制度上市许可与生产许可长期“捆绑”的管理模式,是国际社会药品领域普遍采用的制度,也是2019年《药品管理法》新修订的重要制度之一。当前对在普通药品领域实施MAH制度,各方面没有异议,存在分歧的是中药领域,特别是医疗机构中药制剂,部分学者认为MAH制度起源于西方,不适合中药,医疗机构中药制剂大多是古代经典名方,已是公知公用的技术,难以获得专利保护或商业秘密保护,并且委托生产制剂药品风险程

度高,只有自己生产经营才能把握质量安全<sup>[6]</sup>。一般来说,决定某个药品领域是否能够采用MAH制度,主要取决于药品生产是否需要取得产品上市许可、药品上市许可是否可以转让、药品是否可以委托生产这3个要素<sup>[7]</sup>,基于此,制剂受托方只要获得上市许可,MAH具备承担责任义务的能力,就可委托生产或许可转让。

因此本文主要聚焦于MAH制度下医疗机构中药制剂委托配制可行性分析,以MAH、受托方和政府监管部门为研究对象,鉴于MAH选择委托策略、受托方行为抉择以及政府监管行为,从有限理性角度出发,抽象出MAH、受托方和政府监管部门之间进行策略选择的影响因素,构建三方演化博弈分析模型,并采用matlab 2016b仿真,侧重分析不同的策略对三方收益的影响,从而提出具体措施提高可行性。

## 1 文献综述

当前在国家对中医药作出“传承精华,守正创新”发展方向的指示后,医疗机构中药制剂相关问题受到各方关注与重视,大多学者对制剂的研究主要是以发展现状和治理对策为切入点,阐述制剂发展的必要性。在制剂的研发现状上,目前医疗机构均表现出了较为强烈的研发需求<sup>[8]</sup>,但由于缺乏科研力量<sup>[9]</sup>、研发成功率低<sup>[10]</sup>、获利有限<sup>[11]</sup>等现实原因,研发处于两难境地,需要出台支持性政策,帮助机构更好开展工作;在制剂注册环节,实施备案制前,各地申报注册遇冷,甚至一些省市无制剂注册或申报<sup>[12]</sup>,2017年实施备案制后,备案数量大幅增长,积极性显著提高<sup>[13]</sup>,备案制普遍认为值得大力推广<sup>[14]</sup>;在制剂使用环节,普遍发现制剂的总销售量和总销售额逐渐减少且中药制剂与西药制剂发展不均衡<sup>[15]</sup>,但具有特色的中药院内制剂仍受到临床认可<sup>[16]</sup>;在监管对策方面,我国医疗机构制剂越来越趋向于规范化和制度化<sup>[17]</sup>,但由于制剂本身呈现的多种发展态势,出现监管难题时,相关部门应根据实际情况及时修改完善规定,引导其走上健康发展轨道<sup>[18]</sup>。

药品安全是重大民生和公共安全问题,关乎国民经济和社会发展,当前药品相关研究也是博弈学术研究的热点领域,主要从监管机构与企业关系、药品生产利益分配机制入手,研究当前存在的监管不力、政企共谋、药价虚高等问题。毕克贵等<sup>[19]</sup>从药品生产企业的角度出发,通过建立两两博弈模型,分

析其与药品生产企业、医院、政府之间的利益关系,认为药品生产企业之间存在恶性竞争,可通过改善利益主体行为解决。蔡蕾等<sup>[20]</sup>以合作博弈理论为基础,探究了药品需求方利益分配机制,分析了公立医院在政府不同补偿条件下寻租的可能,认为可以通过提高违规成本防止此现象的产生。闫志华等<sup>[21]</sup>探析社会公众对药品质量安全监管的影响,寻找社会、企业、监管部门三方策略均衡条件,研究表明社会公众参与监督可以减少监管机构不作为和医药企业违法行为。朱立龙等<sup>[22]</sup>从政府奖惩机制入手构建药品生产企业、第三方检测机构和政府监管部门之间的三方演化博弈模型,得出政府增强奖励、处罚力度均能促进生产高药效药品。

本文以 MAH 制度为背景,采用三方演化博弈及仿真模拟方法,探究医疗机构中药制剂委托配制行为的可行性,和现有文献相比,主要有以下几点不同:① 与部分学者仅关注于中药制剂发展的现状和必要性不同,本文探讨在实施 MAH 制度背景下医疗机构中药制剂发展的可行性,不仅丰富了制剂领域的相关研究,也为当前制剂发展停滞不前的普遍现象提供新的解释。② 以往相关博弈研究大多只关注于监管部门与生产方之间的合作关系,本文基于 MAH、受托方及监管部门三方的研究视角,建立三方博弈模型,为利益相关方如何影响制剂总体发展及内在机理提供理论依据。③ 本文为验证演化稳定性分析的有效性,结合现实情况将模型赋值进行数值仿真分析,模仿不同情况下稳定性策略变动,分析稳定性结论,为制剂发展提供政策参考。

## 2 模型假设与构建

### 2.1 模型基本假设

在我国,药品委托生产是药品生产的一种特殊形式,在 MAH 制度下,制药行业的委托生产行为将会进一步扩大,除了委托生产的直接参与主体 MAH 和受托方之外,政府在其中也发挥了重要的作用。政府作为实施监督和提供激励的一方,也会获得制剂销售收入的税收收益。在委托配制的初期,MAH 和受托方以合同形式明确各自权利与义务,并以合同为依据,预先交付一定的保证金作为执行合同的保障。基于此,给出如下假设。

**2.1.1 参与主体** 在医疗机构中药制剂委托配制过程中,一共有 3 类参与主体,分别是 MAH、受托方、政府监管部门。MAH 在制剂委托中一般是指医疗机构,作为委托方,不进行药品生产行为,但需要

给予受托方资料或技术上的支持,对受托方进行审查评估并尽力全过程监督生产,最后负责委托产品的放行;受托方应当是具备足够资质和能力完成委托工作的药品生产企业或医疗机构,保证受托产品质量;政府监管部门主要通过为委托方和受托方提供不同的激励机制,以及对委托行为进行监督等手段,推动制剂委托配制行为的发展。三方在博弈过程中都是有限理性的,通过多次博弈找到优先策略。

**2.1.2 委托策略** 在医疗机构中药制剂委托配制过程中,当前国家药品监管部门出台各项法律法规规范医院制剂室,迫使医疗机构需要投入较高的成本达到要求,委托配制可以节约人力物力成本,部分医疗机构可作为 MAH 根据自身需要选择积极进行委托配制。但在委托时,由于制剂品种多、规格多、产量少的特点,必然会导致投入与产出失衡,知识产权、权责划分等问题也较为突出,所以部分医疗机构对委托配制持消极态度,MAH 选择策略集合为(积极,消极);委托配制可为受托方提供新的利润增长点,但具有 GMP 资质的药品生产企业或具备 GPP 资格的制剂室配制费用高、利润低,区域内配制范围广和配制能力强的医疗机构制剂室不多,大部分药品生产企业大都不愿接受委托配制业务现象时有发生,所以受托方选择策略集合为(积极,消极);政府监管部门可以选择为 MAH 和受托方提供委托配制的优惠政策以及监管处罚消极委托配制行为,也可以不提供优惠政策,不进行监管,其选择策略集合为(监管,不监管)。

**2.1.3 委托成本** MAH 和受托方作为委托配制的主要参与主体,必然会投入一定的人力物力财力,当积极委托配制时,MAH 和受托方所支付的设备、技术及转型成本分别为  $C_1, C_3$ ,当消极委托配制时,MAH 和受托方所支付的成本分别为  $C_2, C_4$ ;政府虽然不会直接参与到委托配制的过程,但会为 MAH 和受托方制定激励政策,并且监督委托配制过程,产生的监督成本为  $C_5$ 。

**2.1.4 委托收益** 当积极参与委托配制行为时,MAH 所获得的收益为  $E_1$ ,受托方所获得的收益为  $E_3$ ,政府对积极参与的双方分别给予  $S_1, S_2$  的补贴;当消极参与到委托配制行为时,MAH 所获得的收益为  $E_2$ ,受托方所获得的收益为  $E_4$ ;当 MAH 与受托方都积极配合委托配制,药品安全得到保证,给政府带来的潜在收益为  $E_5$ 。

**2.1.5 惩罚** 当消极委托配制时,虽然 MAH 与受托方仍会获得一定的委托收益,但同时也需要承担一定的风险责任。MAH 对药品全生命周期承担责任,由于委托双方的双重追责体系的存在,MAH 生产销售的药品质量给患者造成损失的,应承担相应法律责任,如果问题是实际生产者或消费者造成的,MAH 在代为补偿之后可以向实际生产者或消费者追偿。因此,当政府对消极承担配制行为的 MAH 和受托方分别给予  $S_1$  和  $S_2$  的惩罚。政府对委托配制行为不监管或监管不力,将导致药品质量不高,威胁着人体健康和整个社会的用药安全,从而政府也

将会损失  $G_3$  的社会效益。

**2.2 支付矩阵构建**

在模型中,MAH、受托方和政府监管部门依据自身意愿进行策略选择,假设 MAH 积极委托配制的概率为  $x$ ,则 MAH 选择消极对待委托配制的概率为  $1-x$ ;受托方积极配合委托配制的概率为  $y$ ,消极委托配制的概率为  $1-y$ ;政府监管部门对委托配制行为监管的概率为  $z$ ,则监管部门不监管的概率为  $1-z$ 。 $x, y, z \in [0, 1]$ 。根据以上几点假设,得到医疗机构中药制剂委托配制博弈支付矩阵,见表 1。

**表 1 医疗机构中药制剂委托配制博弈支付矩阵**

三方	MAH	受托方	政府监管部门	
			积极监管 $z$	消极监管 $1-z$
假设	积极推行 $x$	积极受托 $y$	$E_1 - C_1 + S_1, E_3 - C_3 + S_2, E_5 - C_5 - S_1 - S_2$	$E_1 - C_1, E_3 - C_3, E_5 - G_3$
		消极受托 $1-y$	$E_1 - C_1 + S_1, E_4 - C_4 - G_2, -S_1 + G_2 - C_5$	$E_1 - C_1, E_4 - C_4, -G_3$
	消极推行 $1-x$	积极受托 $y$	$E_2 - C_2 - G_1, E_3 - C_3 + S_2, -C_5 + G_1 - S_2$	$E_2 - C_2, E_3 - C_3, -G_3$
		消极受托 $1-y$	$E_2 - C_2 - G_1, E_4 - C_4 - G_2, G_1 + G_2 - C_5$	$E_2 - C_2, E_4 - C_4, -G_3$

**3 模型分析**

**3.1 收益期望函数构建**

MAH“积极推行”和“消极推行”策略的期望收益分别为  $U_{11}$  和  $U_{12}$ ,平均期望收益为  $U_1$ ,则:

$$U_{11}(\text{积极推行}) = (E_1 - C_1 + S_1)yz + (E_1 - C_1)y(1-z) + (E_1 - C_1 + S_1)(1-y)z + (E_1 - C_1)(1-y)(1-z)$$

$$U_{12}(\text{消极推行}) = (E_2 - C_2 - G_1)yz + (E_2 - C_2)y(1-z) + (E_2 - C_2 - G_1)(1-y)z + (E_2 - C_2)(1-y)(1-z)$$

$$U_1 = x(1-x)(U_{11} - U_{12}) = E_2 - C_2 - C_1x + C_2x + E_1x - E_2x - G_1z + G_1xz + S_1xz$$

受托方“积极受托”和“消极受托”策略的期望收益分别为  $U_{21}$  和  $U_{22}$ ,平均期望收益为  $U_2$ ,则:

$$U_{21}(\text{积极受托}) = (E_3 - C_3 + S_2)xz + (E_3 - C_3)x(1-z) + (E_3 - C_3 + S_2)(1-x)z + (E_3 - C_3)(1-x)(1-z)$$

$$U_{22}(\text{消极受托}) = (E_4 - C_4 - G_2)xz + (E_4 - C_4)x(1-z) + (E_4 - C_4 - G_2)(1-x)z + (E_4 - C_4)(1-x)(1-z)$$

$$U_2 = y(1-y)(U_{21} - U_{22}) = E_4 - C_4 - C_3y + C_4y + E_3y - E_4y - G_2z + G_2yz + S_2yz$$

政府监管部门“监管”和“不监管”策略的期望

收益分别为  $U_{31}$  和  $U_{32}$ ,平均期望收益为  $U_3$ ,则:

$$U_{31}(\text{监管}) = (E_5 - C_5 - S_1 - S_2)xy + (-S_1 + G_2 - C_5)x(1-y) + (-C_5 + G_1 - S_2)(1-x)y + (G_1 + G_2 - C_5)(1-x)(1-y)$$

$$U_{32}(\text{不监管}) = (E_5 - G_3)xy + (-G_3)x(1-y) + (-G_3)(1-x)y + (-G_3)(1-x)(1-y)$$

$$U_3 = z(1-z)(U_{31} - U_{32}) = G_1z - C_5z - G_3 + G_2z + G_3z + E_5xy - G_1xz - G_2xz - S_1xz - S_2yz$$

**3.2 复制动态方程的演化稳定策略求解**

MAH 行为策略的复制动态方程为:

$$f(x) = dx/dt = xU_{11} + (1-x)U_{12} = -x(x-1)(C_2 - C_1 + E_1 - E_2 + G_1z + S_1z)$$

受托方行为策略的复制动态方程为:

$$f(y) = dy/dt = yU_{21} + (1-y)U_{22} = -y(y-1)(C_4 - C_3 + E_3 - E_4 + G_2z + S_2z)$$

政府监管部门行为策略的复制动态方程为:

$$f(z) = dz/dt = zU_{31} + (1-z)U_{32} = z(z-1)(C_5 - G_1 - G_2 - G_3 + G_1x + G_2y + S_1x + S_2y)$$

联立复制动态方程  $f(x), f(y), f(z)$ ,则组成了 MAH、受托方、政府监管部门动态演化的三维动力系统。当三方不同策略的期望值相等时,系统能维持在稳定状态,可以得出:

$$x^* = \frac{C_1 - C_2 - E_1 + E_2}{G_1 + S_1}$$

$$y^* = \frac{C_3 - C_4 - E_3 + E_4}{G_2 + S_2}$$

$$z^* = \frac{G_1 - C_5 + G_2 + G_3 - S_2 y}{G_1 + G_2 + S_1}$$

也就是说, MAH 以  $x^* = \frac{C_1 - C_2 - E_1 + E_2}{G_1 + S_1}$  的概

率积极推行委托配制行为, 从  $x^*$  式中可以看出 MAH 是否采取积极方式推行委托配制行为, 与 MAH 分别在积极和消极状态下所支付的成本、所获得的收益, 以及所接受的惩罚补贴相关; 受托方以

$y^* = \frac{C_3 - C_4 - E_3 + E_4}{G_2 + S_2}$  的概率调控积极受托行为, 从

$y^*$  式中可以看出受托方是否积极受托取决于其分别

$$J = \begin{bmatrix} (-2x + 1)(C_2 - C_1 + E_1 - E_2 + G_1 z + S_1 z) - x(x - 1)(G_1 + S_1) & & \\ 0(-2y + 1)(C_4 - C_3 + E_3 - E_4 + G_2 z + S_2 z) - y(y - 1)(G_2 + S_2) & & \\ z(z - 1)(G_1 + S_1)z(z - 1)(G_2 + S_2)(2z - 1)(C_5 - G_1 - G_2 - G_3 + G_1 x + G_2 y + S_1 x + S_2 y) & & \end{bmatrix}$$

令  $f(x) = 0, f(y) = 0, f(z) = 0$ , 即系统策略的选择的变化率 = 0 时, 可以得到该动力系统的 12 个均衡点, 分别为  $D_1(0, 0, 0), D_2(1, 0, 0), D_3(0, 1, 0), D_4(0, 0, 1), D_5(1, 1, 0), D_6(1, 0, 1), D_7(0, 1, 1), D_8(1, 1, 1), D_9[(G_1 - C_5 + G_2 + G_3)/(G_1 + S_1), 0, (C_1 - C_2 - E_1 + E_2)/(G_1 + S_1)], D_{10}[0, (G_1 - C_5 + G_2 + G_3)/(G_2 + S_2), (C_3 - C_4 - E_3 + E_4)/(G_2 + S_2)], D_{11}[-(C_5 - G_1 - G_3 + S_2)/(G_1 + S_1), 1, (C_1 - C_2 - E_1 + E_2)/(G_1 + S_1)], D_{12}[1, -(C_5 -$

在积极和消极状态下的成本、收益, 以及接受的惩罚补贴; 政府监管部门以  $z^* = \frac{G_1 - C_5 + G_2 + G_3 - S_2 y}{G_1 + G_2 + S_1}$  的

概率监管委托配制行为, 从  $z^*$  式中可以看出政府是否监管与政府对 MAH 和受托方实施的惩罚、监管成本、政府不监管造成的损失、给予的补贴、受托方积极受托的概率有关。

### 3.3 均衡点稳定性分析

根据 Friedman 提出的方法, 微分方程系统的演化稳定策略 (ESS) 可由系统的雅可比矩阵 (Jacobian 矩阵) 局部稳定性得到<sup>[23-24]</sup>。由演化稳定策略可得系统的雅可比矩阵为:

$G_2 - G_3 + S_1)/(G_2 + S_2), (C_3 - C_4 - E_3 + E_4)/(G_2 + S_2)]$ 。其中  $D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, D_6, D_7, D_8$  构成了演化博弈域的边界。在 MAH、受托方、政府监管部门组成的动态复制系统中,  $D_9, D_{10}, D_{11}, D_{12}$  是非渐进稳定状态, 因此只需要讨论  $D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, D_6, D_7, D_8$  的间接稳定性, 在该系统中每一个均衡点分别对应一个演化博弈均衡。将 8 个均衡点分别代入雅可比矩阵, 各均衡点对应雅可比矩阵的特征值见表 2。

表 2 雅可比矩阵的特征值

均衡点	特征值 $\lambda_1$	特征值 $\lambda_2$	特征值 $\lambda_3$
$E_1(0, 0, 0)$	$G_1 - C_5 + G_2 + G_3$	$C_2 - C_1 + E_1 - E_2$	$C_4 - C_3 + E_3 - E_4$
$E_2(1, 0, 0)$	$C_1 - C_2 - E_1 + E_2$	$C_4 - C_3 + E_3 - E_4$	$G_2 - C_5 + G_3 - S_1$
$E_3(0, 1, 0)$	$C_2 - C_1 + E_1 - E_2$	$C_3 - C_4 - E_3 + E_4$	$G_1 - C_5 + G_3 - S_2$
$E_4(0, 0, 1)$	$C_5 - G_1 - G_2 - G_3$	$C_2 - C_1 + E_1 - E_2 + G_1 + S_1$	$C_4 - C_3 + E_3 - E_4 + G_2 + S_2$
$E_5(1, 1, 0)$	$G_3 - C_5 - S_1 - S_2$	$C_1 - C_2 - E_1 + E_2$	$C_3 - C_4 - E_3 + E_4$
$E_6(1, 0, 1)$	$C_5 - G_2 - G_3 + S_1$	$C_1 - C_2 - E_1 + E_2 - G_1 - S_1$	$C_4 - C_3 + E_3 - E_4 + G_2 + S_2$
$E_7(0, 1, 1)$	$C_5 - G_1 - G_3 + S_2$	$C_3 - C_4 - E_3 + E_4 - G_2 - S_2$	$C_2 - C_1 + E_1 - E_2 + G_1 + S_1$
$E_8(1, 1, 1)$	$C_5 - G_3 + S_1 + S_2$	$C_1 - C_2 - E_1 + E_2 - G_1 - S_1$	$C_3 - C_4 - E_3 + E_4 - G_2 - S_2$

雅可比矩阵中的所有特征值都为非正时的均衡点, 为系统的演化稳定点, 所有的特征值的符号确定且均为正值时, 该均衡点为非稳定点。为了便于分析不同均衡点所对应特征值的符号, 且不失一般性, 根据实际情况, 假设所有参数均  $> 0$ , 且  $G_3 > C_5, G_2 > S_1$ ,

$G_1 > S_2$ , 即政府不监管造成的社会损失均大于政府监管委托配制行为的成本, 政府对消极实施委托配制行为的 MAH 和受托方采取的惩罚均大于政府对其给予的补贴。由于模型中参数多且复杂, 下面分 5 种情形对演化博弈稳定策略进行讨论。见表 3。



表3 均衡点局部稳定性

均衡点	情形1		情形2		情形3		情形4		情形5	
	$(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$	稳定性	$(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$	稳定性	$(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$	稳定性	$(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$	稳定性	$(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$	稳定性
$E_1(0,0,0)$	(+, +, +)	鞍点	(+, +, +)	鞍点	(+, -, -)	非稳定点	(+, +, +)	鞍点	(+, -, +)	非稳定点
$E_2(1,0,0)$	(-, +, +)	非稳定点	(-, +, +)	非稳定点	(+, -, -)或 (+, -, +)	非稳定点	(-, -, +)	非稳定点	(+, +, +)	鞍点
$E_3(0,1,0)$	(+, -, +)	非稳定点	(+, -, +)	非稳定点	(-, +, +)	非稳定点	(+, +, +)	鞍点	(-, -, +)	非稳定点
$E_4(0,0,1)$	(-, +, +)	非稳定点	(-, +, +)	非稳定点	(-, -, -)	ESS	(-, +, -)	非稳定点	(-, -, +)	非稳定点
$E_5(1,1,0)$	(+, -, -)	非稳定点	(-, -, -)	ESS	(+, +, +)或 (-, +, +)	鞍点或非 稳定点	(+, -, +)	非稳定点	(+, +, -)	非稳定点
$E_6(1,0,1)$	(-, -, +)	非稳定点	(-, -, +)	非稳定点	(-, +, -)	非稳定点	(-, -, -)	ESS	(-, +, +)	非稳定点
$E_7(0,1,1)$	(-, -, +)	非稳定点	(-, -, +)	非稳定点	(-, +, -)	非稳定点	(-, +, +)	非稳定点	(-, -, -)	ESS
$E_8(1,1,1)$	(-, -, -)	ESS	(+, -, -)	非稳定点	(-, +, +)或 (+, +, +)	非稳定点 或鞍点	(-, -, +)	非稳定点	(-, +, -)	非稳定点

情形1:当  $E_1 - C_1 + S_1 > E_2 - C_2 - G_1, E_3 - C_3 + S_2 > E_4 - C_4 - G_2$ , 且  $C_5 + S_1 + S_2 < G_3$  时, 由表3可知, 均衡点  $E_8(1, 1, 1)$  对应雅可比矩阵特征值均为非正, 故为稳定点。

情形1表明: 当 MAH 积极推行委托配制所获得的收益大于消极推行时的收益, 受托方积极受托所获得的收益大于消极受托时的收益, 政府不监管时造成的社会损失大于政府监管成本和给予的补贴之和时, 策略组合演化稳定于(积极推行, 积极受托, 监管)。因此说明当 MAH 和受托方积极委托的收益较高, 同时政府不监管造成的社会损失也较高时, 是理想状态, 三方将会积极采取合作, 从而共同寻求稳定点。

情形2: 当  $E_1 - C_1 + S_1 > E_2 - C_2 - G_1, E_3 - C_3 + S_2 > E_4 - C_4 - G_2$ , 且  $C_5 + S_1 + S_2 > G_3$  时,  $E_5(1, 1, 0)$  对应雅可比矩阵特征值均为非正, 故为稳定点。

情形2表明: 当 MAH 积极推行委托配制所获得的收益大于消极推行时的收益, 受托方积极受托所获得的收益大于消极受托时的收益, 政府不监管时造成的社会损失不高于政府监管成本和给予的补贴之和时, 策略组合演化稳定于(积极推行, 积极受托, 不监管)。因此政府应根据现实情况合理设定奖惩机制, 保证推动利益主体间的积极合作, 但增大奖励力度, 不利于政府自身履行监管职责。

情形3: 当  $E_1 - C_1 + S_1 < E_2 - C_2 - G_1, E_3 - C_3 + S_2 < E_4 - C_4 - G_2$  时,  $C_5 + S_1 + S_2$  不管  $> G_3$  或  $< G_3$  都对对应均衡点  $E_4(0, 0, 1)$ 。

情形3表明: 当 MAH 和受托方在积极委托配制时获得的收益小于消极委托时, 策略组合演化

稳定于(消极推行, 消极受托, 监管), 说明委托主体以收益大小作为行为选择的向导, 如果 MAH 和受托方双方均无法受益, 则都不愿推行委托配制, 所以此时政府对积极行为实施的奖励与收益之和应大于对消极行为实施的惩罚与收益之和。

情形4: 当  $E_1 - C_1 + S_1 > E_2 - C_2 - G_1, E_3 - C_3 + S_2 < E_4 - C_4 - G_2$ , 且  $C_5 + S_1 + S_2 < G_3$  时, 均衡点  $E_6(1, 0, 1)$  对应雅可比矩阵特征值均为非正, 故为稳定点。

情形4表明: 当 MAH 积极推行委托配制所获得的收益大于消极推行时的收益, 受托方积极受托所获得的收益小于消极受托时的收益, 政府不监管时造成的社会损失大于政府监管成本和给予的补贴之和时, 策略组合演化稳定于(积极推行, 消极受托, 监管)。说明如果政府监管缺乏效力, 不能有效约束 MAH 和受托方行为, 将会促使其他主体消极对待制剂委托行为, 为避免稳定组合(积极推行, 消极受托, 监管)的出现, 监管部门需要重视奖惩机制作用。

情形5: 当  $E_1 - C_1 + S_1 < E_2 - C_2 - G_1, E_3 - C_3 + S_2 > E_4 - C_4 - G_2$ , 且  $C_5 + S_1 + S_2 < G_3$  时, 均衡点  $E_7(0, 1, 1)$  对应雅可比矩阵特征值均为非正, 故为稳定点。

情形5表明: 当 MAH 积极推行委托配制所获得的收益小于消极推行时的收益, 受托方积极受托所获得的收益大于消极受托时的收益, 政府不监管时造成的社会损失大于政府监管成本和给予的补贴之和时, 策略组合演化稳定于(消极推行, 积极受托, 监管)。与情形4结论相似, 一方利润变化并不会影响另一方行为选择, 政府监管部门可以根据实

际调节奖惩分配系数。

#### 4 仿真分析

在国家卫生健康委医院管理研究所药事管理研究部针对全国医疗机构制剂现状调研的报告中<sup>[25-26]</sup>,截至2019年底,全国4639家医院中,具有制剂批准文号的医院占比9.36%,设立制剂室的医院占8.15%。在有批准文号的医院中,拥有中药制剂的占比最高,当前制剂主要生产方式为医院自产,委托加工占比较低。根据制剂年产值数据看,产值与制剂生产方式有密切关系。本文根据医疗机构中药制剂的实际情况,为验证演化稳定性分析的有效性,结合现实数据将模型赋以数值,利用 Matlab R2016a 进行数值仿真。数组 1:MAH 积极委托配制获得的收益及需支付的成本为  $E_1 = 60, C_1 = 20$ ; MAH 消极委托配制获得的收益及需支付的成本为  $E_2 = 40, C_2 = 25$ ;受托方积极受托获得的收益及需支付的成本为  $E_3 = 60, C_3 = 30$ ;受托方消极受托获得的收益及需支付的成本为  $E_4 = 40, C_4 = 20$ ;政府在监管委托配制行为时的成本为  $C_5 = 5$ ;政府分别对积极委托的 MAH 和受托方给予的补贴为  $S_1 = 10, S_2 = 8$ ;政府分别对消极委托的 MAH 和受托方实施的惩罚为  $G_1 = 30, G_2 = 20$ ;政府不监管造成的社会损失为  $G_3 = 60$ 。分析 MAH、受托方和政府监管部门分别在不同选择下对演化博弈过程和结果的影响。

##### 4.1 MAH 收益情况对委托配制关系演化的影响

满足情形 1 中条件,在数组 1 的基础上,为分析 MAH 收益情况变化对演化博弈过程和结果的影响,将  $E_1 - C_1 + S_1$  分别赋值 20,50,80,  $E_2 - C_2 - G_1$  分别赋值 -75, -15,15。复制动态方程组随时间演化 50 次的仿真结果见图 1 和图 2。

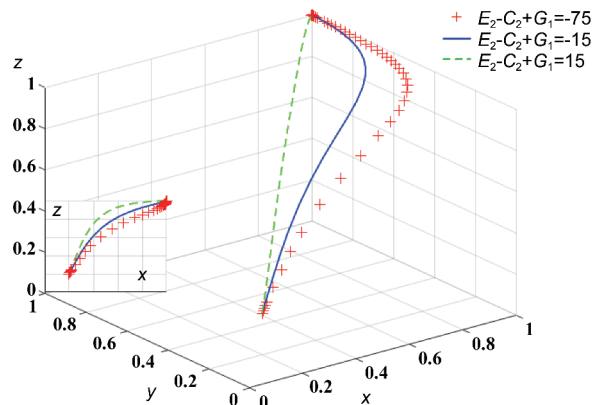


图 2 MAH 消极推行委托配制所获收益的影响

由图 1 可知,在系统演化至稳定点的过程中,MAH 所获收益的提升能够加快 MAH 积极推行委托的演化速度,随着  $E_1 - C_1 + S_1$  增加,MAH 积极推行委托配制的概率上升,政府监管部门严格监管的概率下降。由图 2 可知,在演化过程中,随着  $E_2 - C_2 - G_1$  的增加,MAH 积极推行委托配制的概率下降,政府监管部门严格监管的概率上升。因此,政府可以通过适当放松制剂价格管制、减轻患者负担的同时,提高 MAH 所获收益,同时加大对消极受托行为的处罚,切实保障药品质量。

##### 4.2 受托方收益情况对委托配制关系演化的影响

满足情形 1 中条件,在数组 1 的基础上,为分析受托方收益情况变化对演化博弈过程和结果的影响,将  $E_3 - C_3 + S_2$  分别赋值 8,38,68,  $E_4 - C_4 - G_2$  分别赋值 -30,0,30。复制动态方程组随时间演化 50 次的仿真结果见图 3 和图 4。

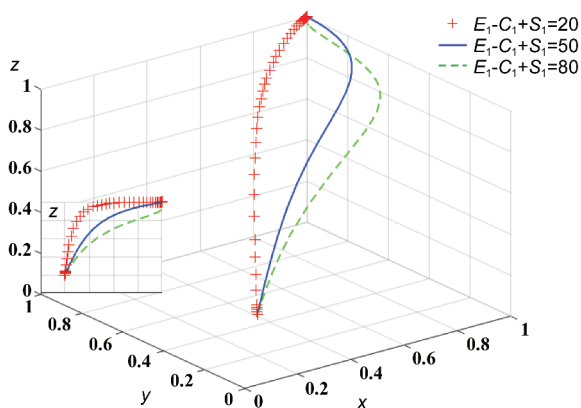


图 1 MAH 积极推行委托配制所获收益的影响

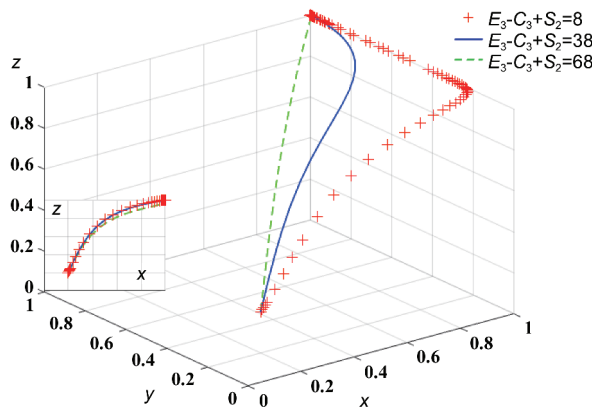


图 3 受托方积极受托所获收益的影响

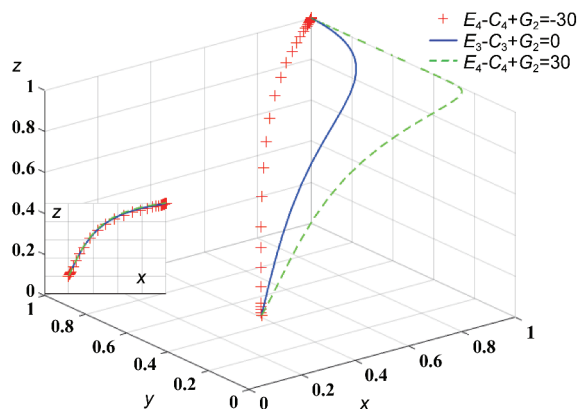


图4 受托方消极受托所获收益的影响

由图3可知,MAH 积极推行委托配制概率演化稳定于1之前, $E_3 - C_3 + S_2$  提升,则受托方积极受托的概率上升,政府监管部门监管的概率下降。由图4可知, $E_4 - C_4 - G_2$  提升,会使受托方积极受托的概率下降,政府监管部门监管的概率上升。因此,政府应合理制定奖惩机制,以奖金红利等形式,补贴受托方受托转型成本压力,从而提高效益,使受托方共同承担起保障制剂安全的责任。

### 4.3 政府监管情况对委托配制关系演化的影响

满足情形1中条件,在数组1的基础上,为分析政府监管部门监管成本和补贴之和与不监管造成的社会损失的大小对演化博弈过程 and 结果的影响,将  $C_5 + S_1 + S_2$  分别赋值 -7, 23, 53,  $G_3$  分别赋值 30, 60, 90。复制动态方程组随时间演化 50 次的仿真结果见图5和图6。

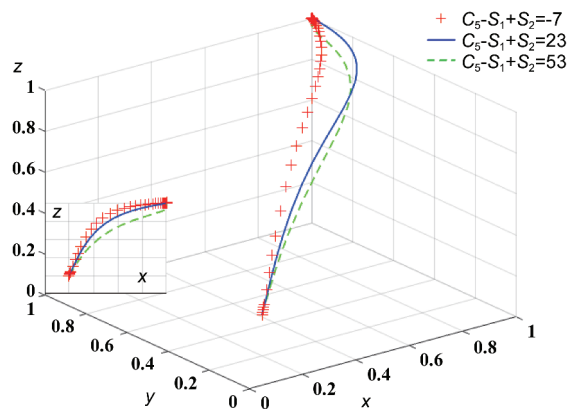


图5 政府监管成本与补贴的影响

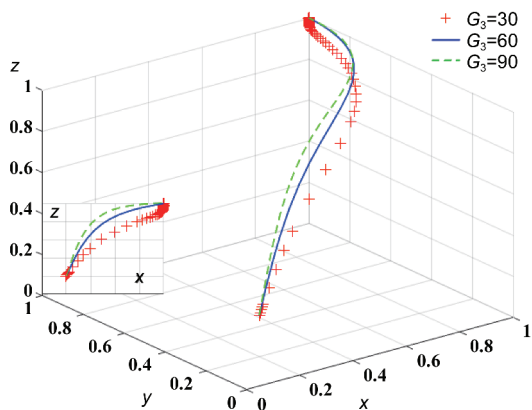


图6 政府不监管造成的社会损失大小的影响

由图5可知,随着  $C_5 + S_1 + S_2$  的上升,MAH 积极委托的概率上升,受托方积极受托的概率上升,政府监管部门监管的概率下降。由图6可知,随着  $G_3$  的上升,政府监管的概率上升。可见,虽然政府监管部门对 MAH 和受托方的奖励机制能够促进积极委托,但是不利于监管部门自身履职。不监管造成的社会损失增大,能够使监管部门持续较高的严格监管率,进一步增加委托双方积极参与的稳健性。

### 4.4 不同情形下委托配制演化关系的影响

数组1 满足情形1 条件,将数据从不同初始策略组合出发,随时间演化 50 次,结果见图7。由图7可知,仿真结果得  $E_8(1,1,1)$  为不稳定的均衡点,此时系统仅存在一个演化稳定策略组合(积极推行,积极受托,监管),与情形1 推论一致。

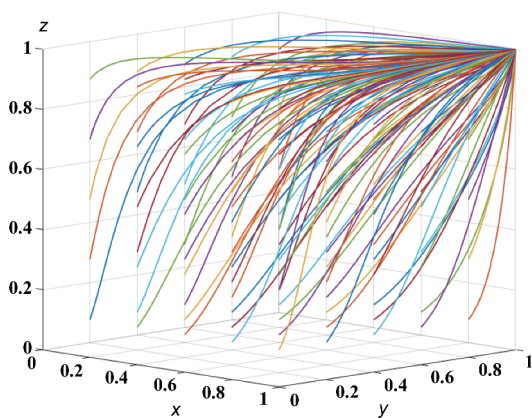


图7 数组1 演化50次结果

赋以数组2: $E_1 = 60, C_1 = 20, E_2 = 40, C_2 = 25, E_3 = 60, C_3 = 30, E_4 = 40, C_4 = 20, C_5 = 5, S_1 = 10, S_2 = 8, G_1 = 30, G_2 = 20, G_3 = 10$ , 满足情形2中  $E_1 -$

$C_1 + S_1 > E_2 - C_2 - G_1, E_3 - C_3 + S_2 > E_4 - C_4 - G_2$ , 且  $C_5 + S_1 + S_2 > G_3$  的条件, 将数据从不同初始策略组合出发, 随时间演化 50 次, 结果见图 8。由图 8 可知,  $E_5(1, 1, 0)$  为唯一稳定点, 此时演化稳定组合为 (积极推行, 积极受托, 不监管), 满足情形 2 中推论。

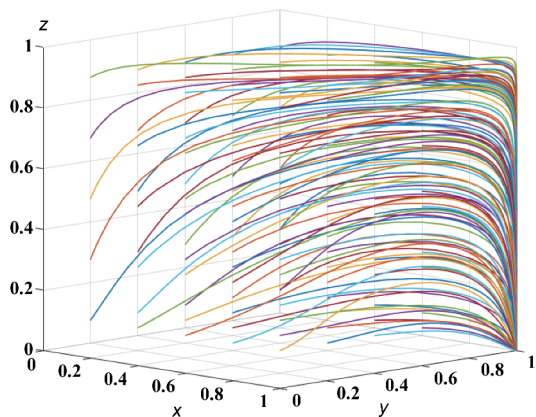


图 8 数组 2 演化 50 次结果

赋以数组 3:  $E_1 = 50, C_1 = 30, E_2 = 70, C_2 = 10, E_3 = 60, C_3 = 40, E_4 = 80, C_4 = 10, C_5 = 5, S_1 = 5, S_2 = 10, G_1 = 8, G_2 = 20, G_3 = 60$ , 满足情形 3 中  $E_1 - C_1 + S_1 < E_2 - C_2 - G_1, E_3 - C_3 + S_2 < E_4 - C_4 - G_2, C_5 + S_1 + S_2$  不管  $> G_3$  或  $< G_3$  的条件, 将数据从不同初始策略组合出发, 随时间演化 50 次, 结果见图 9。由图 9 可知, 对应唯一均衡点为  $E_4(0, 0, 1)$ , 此时演化稳定组合为 (消极推行, 消极受托, 监管), 符合情形 3 中推论。

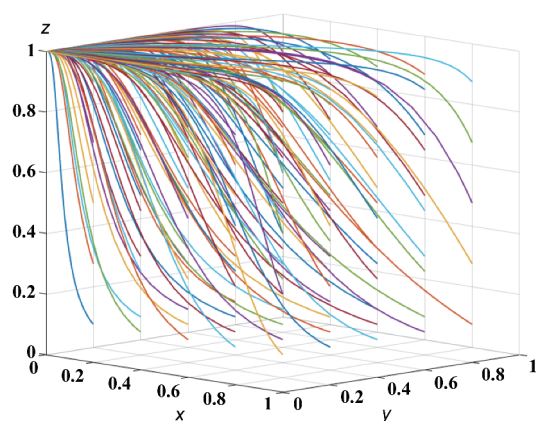


图 9 数组 3 演化 50 次结果

赋以数组 4:  $E_1 = 60, C_1 = 20, E_2 = 40, C_2 = 25, E_3 = 60, C_3 = 40, E_4 = 80, C_4 = 10, C_5 = 5, S_1 = 10, S_2 = 8, G_1 = 8, G_2 = 20, G_3 = 60$ , 满足情形 4 中  $E_1 -$

$C_1 + S_1 > E_2 - C_2 - G_1, E_3 - C_3 + S_2 < E_4 - C_4 - G_2$ , 且  $C_5 + S_1 + S_2 < G_3$  的条件, 将数据从不同初始策略组合出发, 随时间演化 50 次, 结果见图 10。由图 10 可知, 对应唯一均衡点为  $E_6(1, 0, 1)$ , 此时演化稳定组合为 (积极推行, 消极受托, 监管), 符合情形 4 中推论。

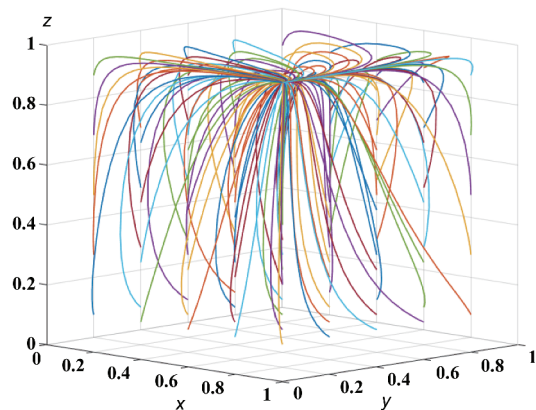


图 10 数组 4 演化 50 次结果

赋以数组 5:  $E_1 = 50, C_1 = 30, E_2 = 70, C_2 = 10, E_3 = 60, C_3 = 30, E_4 = 40, C_4 = 20, C_5 = 5, S_1 = 5, S_2 = 8, G_1 = 8, G_2 = 20, G_3 = 60$ , 满足情形 5 中  $E_1 - C_1 + S_1 < E_2 - C_2 - G_1, E_3 - C_3 + S_2 > E_4 - C_4 - G_2$ , 且  $C_5 + S_1 + S_2 < G_3$  的条件, 将数据从不同初始策略组合出发, 随时间演化 50 次, 结果见图 11。由图 11 可知, 对应唯一均衡点为  $E_7(0, 1, 1)$ , 此时演化稳定组合为 (消极推行, 积极受托, 监管), 符合情形 5 中推论。

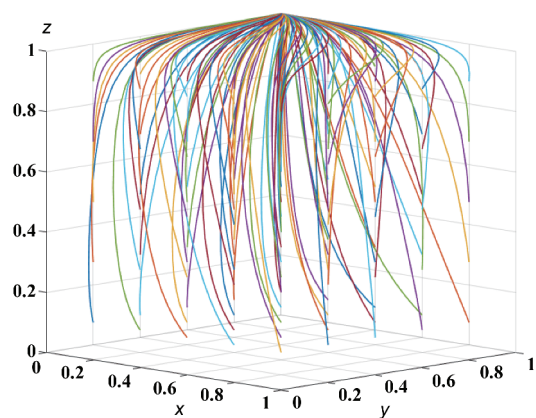


图 11 数组 5 演化 50 次结果

综上, 可见仿真分析与各方策略稳定性分析结论一致且具有有效性, 对 MAH 制度背景下指导医疗机构中药制剂委托配制行为选择, 具有重要的现

实意义。

## 5 结论与展望

本文针对医疗机构中药制剂发展过程中委托配制问题,基于 MAH 政策背景,运用演化博弈理论建立 MAH、受托方和政府监管部门三方演化博弈模型及复制动态方程,解出了该模型的 8 个稳定点并对稳定点局部稳定性分析,最后运用 Matlab 工具,对三方交互行为演化过程进行数值分析,分析各参数变动对系统演化结果的影响,探究影响系统演化至稳定状态的影响因素及其影响机理,得出以下结论。

影响 MAH 和受托方行为选择的主要因素是利益,考虑利益需求与风险程度,保持适当的补贴与惩罚力度,有助于提高 MAH 和受托方的积极性。因此提升 MAH 和受托方的制剂销售收益、降低生产成本是避免双方消极对待委托配制的有效途径;政府设定合理的奖惩机制,必须符合对积极委托的补贴与其利润之和大于对消极委托的惩罚与其利润之和,才能保障演化稳定环境下制剂发展的稳定性。

政府增强奖惩力度虽有助于促进 MAH 和受托方积极参与委托配制,但是过多的奖惩将不利于政府自身履行监管职责。因此政府可以通过扩大制剂品牌影响力、培养消费者药品安全意识、支持第三方行业组织监管等市场措施,从而弥补奖惩力度提高积极委托的概率。

政府不监管所造成的社会损失促使政府提高严格监管率。社会损失越大,政府监管的概率越大,因此增强上级政府对监管部门失职问责力度对增强制剂稳健性发展具有重要意义。

本文的局限性在于模型的分析结果是基于研究假设得出的,假设中涉及参数是现实的抽象,仅考虑在非对称信息和有限理性下 MAH、受托方和监管部门的行为选择,理想状态下认为三方是否选择委托配制完全取决于自身意愿和收益情况,未过多考虑其他影响因素,因此存在考虑因素不全面的痛点;另外由于模型中参数多且复杂,并未逐个分析所有情况,也未考虑博弈顺序的影响,存在分析不精准的缺陷。因此,结合现实情况引入其他影响因素,构建动态、重复博弈模型,研究制剂全生命周期环节各要素对各主体行为选择的影响机理,为完善医疗机构中药制剂可持续性发展提出创新性建议,将是下一步研究目标(作者声明本文无实际或潜在的利益冲突)。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] 王晓曦,高静,高敏洁.传统医疗机构中药制剂实施备案管理后的监管重点探讨[J].中国食品药品监管,2019(8):58-63.
- [2] 钱珍光,王艳翠,朱艳娇.专利和商业秘密在医疗机构中药制剂保护中的作用[J].医学与社会,2019,32(7):122-125.
- [3] 王雅甜,李超,管志美.医疗机构传统中药制剂备案管理工作的分析与思考[J].中国药房,2022,33(3):263-270.
- [4] 张雷,彭惠平.备案制背景下医疗机构中药制剂由“方”到“药”的发展思考[J].中华中医药杂志,2022,37(2):618-621.
- [5] 韩恰恰,张秋.我国药品上市许可持有人制度的实施情况及对策研究[J].中国新药杂志,2019,28(5):593-597.
- [6] 钱利武,金斌.药品上市许可持有人制度下中药饮片委托生产的可行性分析及建议[J].中国药事,2020,34(11):1314-1319.
- [7] 赵华婷,颜建周,邵蓉.药品上市许可持有人制度与现行制度的衔接问题探讨[J].中国医药工业杂志,2018,49(11):1615-1623.
- [8] 高敏洁,常云成,高静.医疗机构制剂研制现状及创新发展路径分析[J].中国药事,2021,35(9):1052-1059.
- [9] 沈伟,郝武常,王娟,等.陕西省医疗机构中药制剂研发现状及对策研究[J].中医临床研究,2021,13(25):131-134.
- [10] 陈旭,申琳,柏冬.医疗机构制剂在用人经验中药创新药研发的关键问题与思考[J].中国新药杂志,2020,29(16):1830-1835.
- [11] 战嘉怡,刘春,丁建华,等.全国医疗机构制剂注册管理现状研究[J].中国药事,2015,29(6):571-576.
- [12] 王阶,乔夕瑶,林飞.医疗机构中药制剂现状研究及发展对策[J].中国中药杂志,2015,40(21):4117-4121.
- [13] 冯爽,刘影,耿胜男,等.备案制背景下医疗机构中药制剂存在的问题与建议[J].中国药事,2021,35(5):581-585.
- [14] 张柏生,李伟,李茜,等.对《关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告》有关问题的探讨[J].新疆中医药,2020,38(4):60-63.
- [15] 王柏强,李沉亭,项静,等.某院2016年至2019年医疗机构制剂使用情况分析[J].中国药业,2021,30(17):27-29.
- [16] 黄久遂,张琪珺,孙昌洁,等.探讨医院制剂临床应用现状及发展趋势[J].现代医院,2020,20(6):860-862.
- [17] 陈相龙,张国强,黎幼龙,等.医疗机构制剂监管现状分析[J].医学与社会,2017,30(3):69-72.
- [18] 吴斌.法律经济学视阈下中药制剂的交易限制与侵权防范研究[J].中国卫生法制,2018,26(6):91-94.
- [19] 毕克贵,孙轻宇.药品生产企业相关博弈对我国药品流通产业的影响研究[J].宏观经济研究,2015(4):105-113.
- [20] 蔡蕾,曾晗,彭超靖.基于博弈理论的药品需求方利益分配机制初探[J].重庆师范大学学报(自然科学版),2020,37(4):6-14.
- [21] 闫志华,唐锡晋.社会公众参与的药品质量安全共治演化博弈分析[J].系统工程学报,2021,36(6):731-743.
- [22] 朱立龙,荣俊美,张思意.政府奖惩机制下药品安全质量管理三方演化博弈及仿真分析[J].中国管理科学,2021,29(11):55-67.
- [23] 于涛,刘长玉.政府与第三方在产品质量监管中的演化博弈分析及仿真研究[J].中国管理科学,2016,24(6):90-96.
- [24] 严羽,魏骅,陶群山.基于博弈理论的医疗机构中药制剂委托配制行为分析[J].中国现代应用药学,2022,39(17):2276-2281.
- [25] 蔡明远,张翠莲,周亮,等.全国医疗机构制剂现状调研及问题分析[J].中国药房,2022,33(5):513-518.
- [26] 历程,陈桂良.我国药品上市后变更的监管思路[J].中国新药杂志,2022,31(2):155-159.

编辑:毕晓帆/接受日期:2022-08-24