

R在新药研发中的应用

李舰，杨环



第七届中国R语言会议

北京，中国人民大学

2014年05月25日

目 录

- 1 新药研发简介
 - 背景
 - 方法简介
 - 应用
- 2 新药研发中的建模和模拟

制药界的常识

● 什么是药？

- 通常说的西药，目前更精确的说法是化合物的药物
- 药是科学作用到人体的经典案例，不一定治“病”
- 药是科学在应用中的最佳体现

● 药的市场

- 平均开发周期10年
- 平均研发成本百亿人民币
- 从实验室算起新药研发的成功率不高于千分之五
- 从大量人体试验的临床II阶段算起成功率也不到百分之三十
- 从巨量成本的临床III阶段算起的成功率也不到百分之四十

● 新药研发的工具

- 临床试验常用SAS
- 建模模拟常用R

新药研发的分析需求

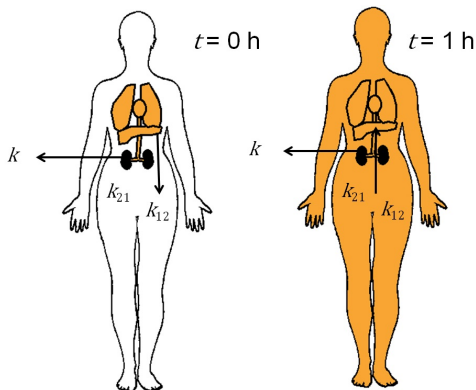
● 需求

- 如何尽早地对化合物进行鉴别？
- 如何预测试验的成功率？
- 该试验是否应该继续进行？
- 药物是否应该朝着特效药的方向发展？

● 数据

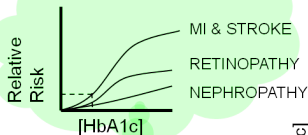
- 早期临床试验数据；
- 出版物中的参数。

药动学模型



药效和疾病模型

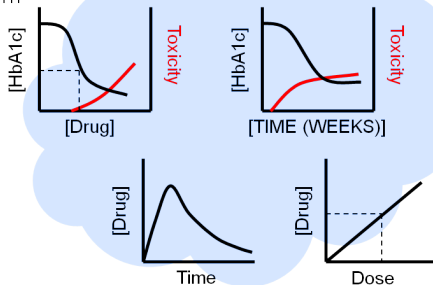
DISEASE MODEL



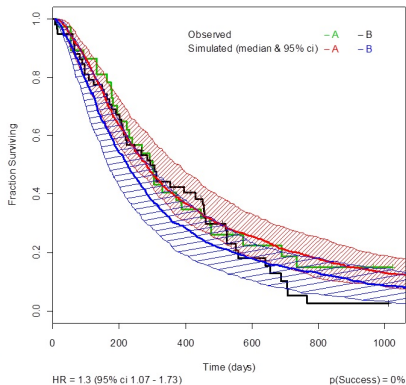
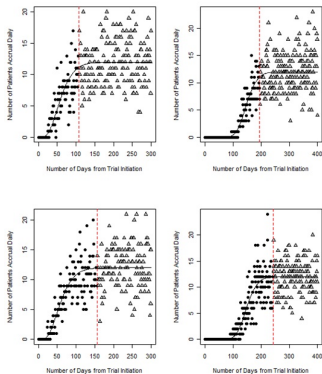
CLINICAL TRIAL INFO

- BASELINE
- PLACEBO EFFECT
- DROP-OUT RATE
- ADHERENCE

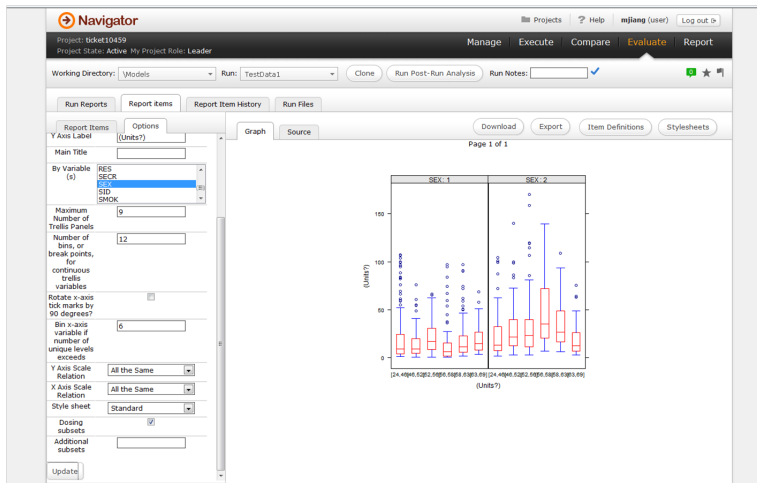
DRUG MODEL



统计模型和模拟



分析系统



可重复研究

Navigator Projects ? Help mjiang (user) Log out

Project: ticket10459 Manage Execute Compare Evaluate **Report**
 Project State: Active My Project Role: Leader

Upload Template Working Directory: \Models Run: TestData1 Use this run for all tags Remove all tags Remove all items

Exclude	Document Tag Name	Run Name	Report Item Definition	Caption
<input type="checkbox"/>	navigatortagM2	TestData1 TestData1_missingtab	Omega Block Table Edit Arguments Select existing item	
<input type="checkbox"/>	navigatortagM4	TestData1 TestData1_missingtab	DV vs PRED Edit Arguments Select existing item	

Report Name: test2 Generate Download

test2[1].docx [Compatibility Mode] - Microsoft Word

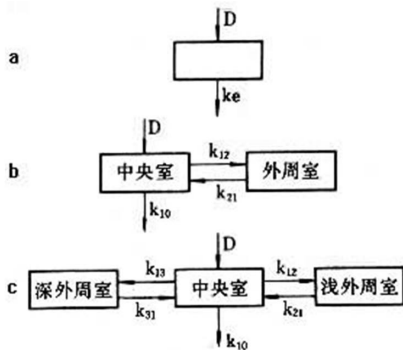
File Home Insert Page Layout References Mailings Review View Add-ins

DV vs PRED v0
 Run Name: TestData1; Source: C:\sandoz\and06\reports\graphs\DV_vs_PRED\DV_vs_PRED_408.R DV vs PRED v0; C:\sandoz\and06\reports\graphs\DV_vs_PRED\DV_vs_PRED_408_page0.png

modreport\tagM2[Omega Block Table@M2]estimatedOnly=TRUE[prediction=2]

Comment [mjiang2]: Original File
 Created By: mjiang
 Created On: 2013-01-13T15:11:50+0800
 See
 ID(s): C:\sandoz\and06\reports\graphs\DV_vs_PRED
 Report Item Definition: DV vs PRED
 Report Item ID: 408
 Software Used: R
 Identifier: navigatortagM4
 - X Axis Label: Population Prediction (Units)
 - Y Axis Label: Observation (Units)
 - Title: Observation vs Prediction
 - By Variable(s): NONE
 - Add Legend: TRUE
 - Add line of identity: TRUE
 - Match X and Y Axis scales: TRUE
 - Maximum Number of Ticks Per Axis: 9
 - Number of bins, or break points, for continuous trellis variable: 12
 - Plot type: p
 - Add Grid Lines: FALSE
 - Log x axis: FALSE
 - Log y axis: FALSE
 - Rotate x axis tick marks by 90 degrees: FALSE
 - Treat x-axis data as continuous or categorical: data
 - X Axis Scale Relation: none
 - Exponentiate x-axis data: FALSE
 - Exponentiate y-axis data: FALSE
 - Add reference lines at y=0: FALSE
 - Drawing subplots: True
 - Add Reference Line: none

中西医与科学



医疗食品与统计

● 科学与统计

- 牛顿的骰子与现代科学
- 随机的世界与不确定的世界
- 统计和科学

● 科学的医疗食品观

- 相信科学反对非科学是共识
- 药物和食品安全的科学性主要体现在严格的试验和检验，而不是原理的科学
- 科学教比伪科学更坏，伪科学比非科学更坏
- 科学不应该以经济利益为导向

目 录

- 1 新药研发简介
- 2 新药研发中的建模和模拟

MSToolkit与模拟

```
library("MSToolkit")
simulateData(modelEqn = model1, replicateN = 10000,
subjects = 500, treatSubj = c(100, 100,
100, 100, 100),
treatDoses = c(500, 1000, 2000, 3000, 5000),
treatPeriod = c(0:112) * 24,
genParNames = names(pars$thetaMean),
genParMean = pars$thetaMean, genParVCov = pars$thetaVCov,
genParCrit = paste(names(pars$thetaMean), ">= 0"),
genParBtwNames = pars$omega2theta, genParBtwMean = 0,
genParBtwVCov = pars$omega2Mean,
conCovNames = names(pars$conCovMean),
conCovMean = pars$conCovMean,
conCovVCov = pars$conCovVCov,
conCovCrit = paste(names(pars$conCovMean), "> 0"),
disCovNames = pars$disCovNames,
disCovVals = pars$disCovVals,
disCovProb = pars$disCovProb,
respVCov = 0, workingPath = ctsdir)
```


模型

- 群体药动药效学
 - 非线性混合效应模型NONMEM
- 生存分析
 - survival 包
 - 生存回归survreg
- 其他模型
 - 肿瘤大小的模型
 - 疼痛强度的模型
 - 糖尿病指标的模型
 -

Thank you!

Homepage: <http://www.mango-solutions.com/>