

BioInfoGate社製OFF-Xは、医薬品のターゲット（分子作用機序）と有害事象で分類された包括的で他に類を見ない医薬品安全性情報システムです。薬物クラスに関連する既知および最新の安全性情報を掲載しており、特定の作用機序を共有する薬物情報をモニタリングすることで安全性の問題を未然に防ぐことを支援します。2016年に発売されたOFF-Xは、世界中の多くの製薬会社で利用されています。常時、4,000以上のターゲットを監視しており、2018年3月末時点で、1,300以上のターゲットについて約9万件のアラート情報が掲載されています。ここでは、最新のOFF-Xのデータ収載状況と利用事例について紹介します。

■OFF-Xのデータ収載状況

今日の医薬品開発において、開発中止の原因の約3割が毒性・安全性の問題とされています。また、市販後に安全性の問題から市場撤退を余儀なくされた医薬品も少なからずあります。医薬品開発における開発中止のリスクを低下させるためには潜在的な安全性の問題を早期に把握することが重要です。そのためには、化合物、ターゲット、有害事象を網羅的に把握することが必要となります。オフ・ターゲット情報は、創薬を成功に導くために創薬全般にわたって共有されるべき情報として認識されつつありますが、多くの場合、前臨床・臨床試験や市販後調査により判明することが多いのが現状です。

OFF-Xは、規制機関の通知はもとより、学術文献や企業のプレスリリース、さらには、国際的な学術会議で発表されたニュースまで、日々発信される医薬品の安全性に関する一次データを情報源として、ターゲットと有害事象に関連付けて安全性情報を統合管理しています。現在、4万件/週にも及ぶ一次データの中から、化合物、ターゲット、有害事象の関連に情報を絞り、最終的に専門家によるキュレーションを経て、200~300件/週の安全性情報を日々登録しています。

2017年には、FDAの過去15年間の承認薬の安全性情報の解析とEMAのEPARs（欧州公開医薬品審査報告書）の安全性情報の解析を行い、OFF-Xへの登録を完了しています。

OFF-Xは、有害事象の原因となるオフ・ターゲットの迅速な特定を可能とし、創薬研究における時間とコストの節約を推進し、創薬の成功の可能性を高めることに貢献します。

■OFF-Xの利用事例

免疫チェックポイント阻害療法は、がん治療において重要な臨床的な成果をあげてきており、これまでに、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体などの免疫チェックポイント阻害剤が開発されています。また、免疫チェックポイント阻害剤と既存の分子標的薬との併用療法も研究されており、2017年の米国癌学会（AACR）の年次総会では、38社から免疫チェックポイント阻害剤と他の分子標的薬の81例の組み合わせが発表されています。

OFF-Xに登録されている免疫チェックポイント阻害剤に対するアラート情報は、2018年3月末時点で834件です。その内訳は、抗PD-1抗体が520件、抗PD-L1抗体が161件、抗CTLA-4抗体が153件です。

表1. 有害事象によるターゲットの比較

影響する組織	安全性/毒性	PD-L1	PD-1	CTLA-4
血液およびリンパ管	血液疾患	1	1	0
心臓	心毒性	1	1	0
内分泌腺	下垂体炎	2	5	3
	下垂体機能亢進症	0	1	0
	甲状腺疾患	3	4	0
目	ブドウ膜炎	1	1	0
胃腸	大腸炎	3	9	5
	下痢	2	4	2
	胃腸障害	2	2	0
	脾炎	1	2	0
肝胆道	自己免疫性肝炎	1	3	1
	肝障害	2	3	0
	トランスアミナーゼ増加	0	3	1
代謝および栄養	トリプトファン代謝異常	0	1	1
神経系	脳症	0	1	0
	頭痛	0	2	0
呼吸器および胸部	肺炎	6	16	4
	肺毒性	2	2	0
	呼吸器疾患	1	1	0
皮膚および皮下組織	掻痒	2	6	2
	発疹	4	9	4
	皮膚障害	3	4	2

表1は、免疫チェックポイント阻害剤のアラート情報から、臨床試験におけるオン・ターゲットのクラスアラートに絞り込み、有害事象とターゲットの組み合わせを表にしたものです。これにより、ターゲットと有害事象の関連を容易に比較できます。併用薬剤のターゲットについても同様の表を作成することが可能です。OFF-Xは、包括的な最新の安全性情報を提供することにより、併用薬剤である分子標的薬の選択において、安全性の問題を未然に防ぐことを支援します。

また、このように有害事象とターゲット（または化合物）の組み合わせの解析は、開発中の候補化合物におけるオン/オフ・ターゲット情報を明確にし、クリティカルなオフ・ターゲットの発見や、薬効と有害事象のバランスを考慮した開発順位付け、安全性の問題に対する対策の効率化につながることができます。

■OFF-X Weekly Alert メール

BioInfoGate社では、OFF-Xに登録された安全性情報をWeekly Alert メールとして毎週発信しています。アラート・メールには、新規に登録されたアラートの要約とターゲットのリストを記載しています。OFF-X Weekly Alert メールをご希望の方は、下記の資料請求よりお申込みください。

<https://www.molsis.co.jp/catalog/>