

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のクラウドサービスです。薬物クラスに関連することが知られている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回避することを支援します。2018年8月末時点で、11,000以上のターゲットについて約16万件のアラート情報が掲載されています。ここでは、予期せぬ有害事象に対するOFF-Xの利用事例について紹介します。

■有害事象に関連するターゲット

創薬の初期段階において重篤な有害事象を回避できれば、その後の創薬研究での効率化が期待できます。逆に、後期臨床試験や市販後の段階で潜在的な有害事象が発現した場合には、その解明と対策に莫大な費用が必要となることもあります。また、一般的に有害事象の情報収集と解析には多くの労力と費用を要するため、突発的な有害事象に対応するためにも安全性情報のデータベースを整備しておく必要があります。

OFF-Xは、このようなニーズに対応したクラウドサービスです。ターゲットから有害事象を検索したり、逆に有害事象から関連するターゲットの情報を検索できます。検索結果はアラート・タイプ、オン/オフ・ターゲット、アラート・フェーズ、証拠のレベル、アラートの情報源、アラートが掲載された時期で絞り込めますので、創薬研究全般において適切な情報を適時入手することができます。各カテゴリーについて、以下のように分類されています。

■アラート・タイプ

- ・クラスアラート：ターゲット・クラスのほとんどの薬物が特定の有害事象について報告されている場合
- ・ドラッグアラート：ターゲット・クラスの限られた数の薬物が有害事象について報告されている場合

■オン/オフ・ターゲット

- ・オン・ターゲット：有害事象が薬剤とターゲットとの直接的な相互作用の結果であると報告されるか、または前臨床モデル（例えば、ノックアウトマウス）において観察されたかのいずれかの場合
- ・オフ・ターゲット：有害事象が他の既知または未知のターゲットとの薬物相互作用の結果であると報告された場合

■アラート・フェーズ（アラートが出された段階）

- ①探索段階、②前臨床段階、③臨床段階、④市販後

■証拠のレベル（ターゲットと有害事象の関連性の度合い）

- ① Reported/confirmed（報告/確認済）、② Suspected（疑わしい）、③ Refuted/not associated（反証/関連なし）

■アラートの情報源

- ①規制機関、②学会、③製薬企業、④論文、⑤その他

■アラートが掲載された時期

- ①直近1ヶ月、②直近1年、③全期間

■予期せぬ有害事象に対するOFF-Xの利用例

臨床試験を開始すると前臨床段階では発見できなかつ

た潜在的な薬剤誘発性の有害事象が発現することがあります。開発の継続または中止の意思決定をするためには、有害事象の原因となるターゲットを早期に特定し、有害事象を回避するための対策を立てる必要があります。

OFF-Xを利用しているX社（企業名は未公表）では、パーキンソン病の治療薬の臨床試験中に薬剤誘発による肺動脈性高血圧症の有害事象の発現が確認されました。肺動脈性高血圧症は、肺微小血管系の進行性の閉塞が起こる希少疾患で、肺血管抵抗を上昇させ、早期死亡に至ることがあります。パーキンソン病の薬物治療を開始して数か月から数年後に肺動脈性高血圧症の発症の危険性を考慮して、X社は臨床試験を中止し、問題の化合物の代わりにバックアップ化合物を評価する方向へ意思決定がなされました。この重篤な有害事象と潜在的なオフ・ターゲットとの関係を早急に同定するために包括的で最新の情報源としてOFF-Xが利用されました。

X社では、OFF-Xを用いて肺高血圧症（PULMONARY HYPERTENSION）のオフ・ターゲットを調査しました。二次薬理パネルを用いてオフ・ターゲットの活性を調べることにより、エンドセリンB受容体とアゴニストの相互作用が原因であることを特定しました。一連のバックアップ化合物からパーキンソン病治療薬に求められる有効性があり、エンドセリンB受容体のアゴニストではない化合物を同定しました。その化合物の臨床試験を行って、パーキンソン病治療薬の開発を継続しています。

現在、OFF-Xで肺高血圧症を検索すると78ターゲットがヒットします。そのうちオン・ターゲットとして作用するものは34ターゲットあり、また、クラスアラートとして分類されるものは28ターゲットあります。この中に、エンドセリンB受容体も含まれています。さらに、臨床段階・上市後にアラートされたものは6ターゲットに絞り込まれます。

X社の利用例では、臨床試験での予期せぬ有害事象に対して、OFF-Xの情報と二次薬理パネルからバックアップ化合物を利用して開発プログラムの継続が可能となりました。

■OFF-X Weekly Alert メール

BioInfoGate社では、OFF-Xに登録された最新の安全性情報を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/>