

# OFF-X

製薬企業・保健当局における研究と意思決定のための  
実用的な毒性・安全性情報プラットフォーム

# 本日の内容

- 毒性・安全性情報プラットフォーム OFF-Xとは？ ・ 3 ・
  - 製品概要
  - データベース編集プロセスと独自の指標
- 活用事例- 3つの軸から安全性評価と情報収集の事例をご紹介 ・ 16 ・
  - ターゲット分子
  - 医薬品
  - Adverse Event
- Appendixes ・ 32 ・



# OFF-X 製品概要

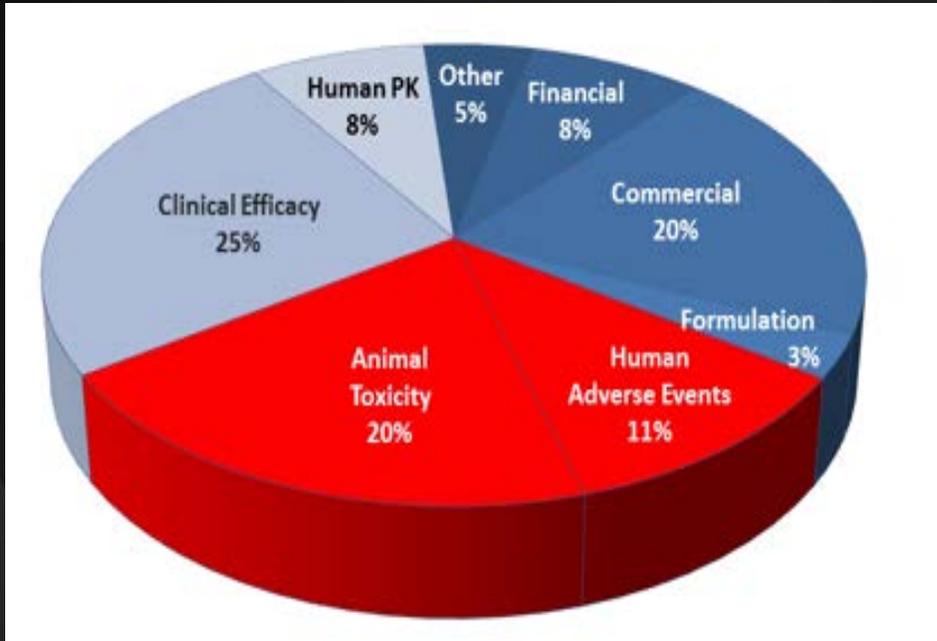


# OFF-X

前臨床毒性から臨床有害事象まで全世界の医薬品安全性情報を収集し、製薬企業・保健当局における様々な研究や意思決定を支える実用的な毒性・安全性情報プラットフォーム



# 医薬品開発における安全性リスクのインパクト



Determinants of R&D attrition in drug development  
F. Peter Guengerich, Drug Metab Pharmacokinet 26(1):3-14 (2011)

開発失敗コスト  
患者への負担

→安全性情報に基づくリスク対応

関心のある分子や医薬品に関する毒性・安全性情報を網羅的に収集できている??

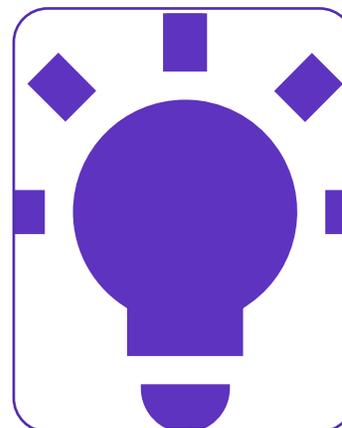
収集した情報をより効率的に活用するには??

## 毒性・有害事象データ収集

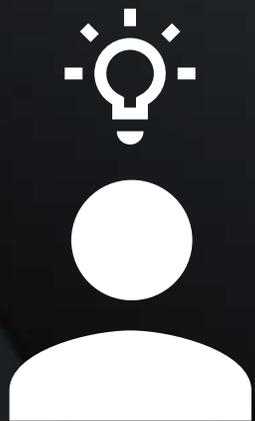


- 新規ターゲット・治験薬に関する情報が少ない
- 競合薬・類薬・併用薬の情報まで包括的に収集できない
- 様々な情報源を網羅して最新情報を監視するにはリソースに限りがある

## 安全性情報の分析・活用



- 前臨床データから臨床の有害事象を予測したい
- 膨大な安全性データからトレンドやリスクを同定したい
- 有害事象のメカニズムを理解したい
- 競合品や導入候補品の安全性を比較・検討したい



OFF-Xを活用することで、  
毒性・有害事象の評価や予測、  
安全性リスク対策を強化できます。

- 多様かつユニークな安全性情報源へのタイムリーなアクセス
- 膨大な安全性情報に基づく実用的なインサイトを獲得

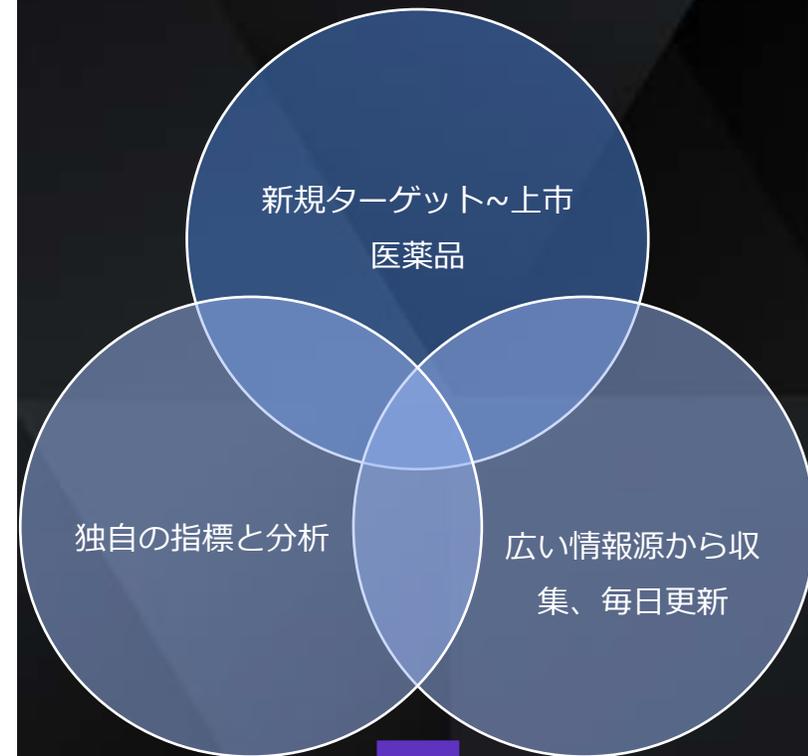


# 幅広い活用シーンで意思決定をサポートする トランスレーショナルセーフティインテリジェンスポータル

Translational Research Teams & Information Professionals

生物学者 & バイオインフォマティシャン	創薬化学者 & ケモインフォマティシャン	毒性学者 & 安全性薬理学者	臨床研究者	薬事担当者	ファーマコビジランス担当者	ビジネスデベロップメント
<p><b>新規ターゲット安全性評価</b> パイプラインに入る新しいターゲットの安全性リスクを予測</p> <p>対象となる適応症全体にわたってターゲットの安全性プロファイルを<b>ベンチマーク</b></p> <p>有害事象に基づく<b>システム毒性学</b>アプリケーションを開発</p>	<p><b>構造分析</b>により候補化合物を選択し、トキシコフォアを同定することでリード化合物を最適化</p> <p>毒性学および安全性エンドポイントに関連する<b>化合物および薬理学的知見</b>を比較</p> <p>化合物構造から有害事象を予測する<b>計算モデル</b>を開発</p>	<p>実験や動物モデルで得られた<b>毒性・安全性イベントに関する知見を臨床研究に橋渡し</b></p> <p><b>オフターゲット効果（二次薬理学プロファイリング）</b>に関する仮説をたて、実験を計画</p> <p>有害事象が、<b>化合物に関連するものかターゲットに関連するものか</b>を判断</p>	<p><b>ファーストインヒューマン</b>の臨床試験デザインや安全性シグナルの予測に役立つ実用的なインサイトを取得</p> <p>開発中の<b>競合化合物の安全性プロフィール</b>をベンチマーク</p> <p>臨床試験で観察された<b>予期しない有害事象</b>のメカニズムを研究</p> <p>新規ターゲットと有害事象の関連性について蓄積されてる<b>膨大なエビデンス</b>を収集</p>	<p>特定の医薬品クラスについての<b>薬事上の懸念</b>をモニター</p> <p>将来の薬事上の要件を<b>予測</b></p> <p>競合製品の安全性プロフィールを<b>ベンチマーク</b></p> <p>特定の<b>医薬品クラスと安全性リスク</b>を関連づける膨大なエビデンスを監視</p>	<p>社内<b>グローバル安全性情報データベース</b>を更新</p> <p><b>臨床試験プロトコール</b>のレビューをサポート</p> <p><b>安全性情報収集、評価、Narrative Generation</b></p> <p><b>安全性リスク</b>を予見しRMPを作成管理</p> <p>OFF-Xデータと社内のファーマコビジランスプラットフォームを<b>統合</b></p>	<p>安全性の観点から<b>競合ベンチマーク</b></p> <p>ライセンス候補案件について、<b>独自の安全性リスク評価</b>を実施</p>

医薬品R&Dの全段階および市販後における安全性リスクの監視と予測



開発失敗コスト削減と  
患者への負担低減

# 主要な製薬企業、規制当局、アカデミア研究拠点が採用

## Food and Drug Administration (FDA) and Clarivate Extend Material Transfer Agreement for Three Additional Years



Partnership enables agency-wide access to OFF-X translational safety intelligence solution



<https://clarivate.com/news/food-and-drug-administration-fda-and-clarivate-extend-material-transfer-agreement-for-three-additional-years/>



## FDAにおける活用例

規制審査プロセスにおいて標的分子、新薬・市販薬に関連する安全性情報収集、潜在的な毒性・有害事象の予測に活用

London, U.K., May 23, 2023 -- [Clarivate Plc](#) (NYSE: CLVT), a global leader in connecting people and organizations to intelligence they can trust to transform their world, today announced the extension of the Material Transfer Agreement (MTA) with the FDA for an additional three years. The extension will ensure continued agency-wide access to OFF-X™ by Clarivate, which provides integrated preclinical toxicity, clinical and post-marketing adverse event data, visualizations and analytics.

The success of clinical research can be jeopardized by unexpected safety issues. It is critical to identify potential safety liabilities as early as possible in the drug research and development (R&D) process. A translational approach to drug safety data can reduce patient burden and support increased success by harmonizing preclinical and clinical data.

As the collaboration enters its sixth year, the FDA will continue using OFF-X as a solution to identify potential adverse events associated with molecular targets and new and marketed drugs and its utility in the regulatory review process. The agreement enables the continued support of the FDA's mission of protecting public health by evaluating approaches to enhance safety assessments of human pharmaceuticals and their associated molecular targets.



# ユニークな安全性情報の収集と分析を可能にする 編集プロセスと独自の指標

# OFF-Xのユニークな情報源と速報性

- 規制当局approval packages
  - FDA 1965年～
  - EMA 1995年～
  - PMDA 1953年～
- 規制当局[9機関以上]によるセーフティコミュニケーションやラベル変更 (1～3日)
- Pharmacovigilance databases [i.e. FAERS]
- 企業発表: **1,200 機関** (1～4日)
- バイオメディカル・科学ジャーナル: **4,000誌** (発行週～2週間)
- 科学学会: 年間**500** 以上 (同日～3週間)
- 主要な臨床試験レジストリ (発行週～2週間)
- Real-World Evidence studies
- その他 [キーオピニオンリーダー、製薬ニュース、ソーシャルネットワーク等]

※ ( ) 内は収録までのタイムラグ

## Latest alerts – Clinical holds

Article ID	Reason for hold	Stop/Restart dates	Status	OFF & weekly reports
ART-1-2024	ART-1-2024	2024-01-01	Hold	View
ART-2-2024	ART-2-2024	2024-01-01	Hold	View
ART-3-2024	ART-3-2024	2024-01-01	Hold	View
ART-4-2024	ART-4-2024	2024-01-01	Hold	View

## Latest alerts – New drug approvals

Article ID	Reason for approval	Stop/Restart dates	Status	OFF & weekly reports
ART-1-2024	ART-1-2024	2024-01-01	Approval	View
ART-2-2024	ART-2-2024	2024-01-01	Approval	View
ART-3-2024	ART-3-2024	2024-01-01	Approval	View
ART-4-2024	ART-4-2024	2024-01-01	Approval	View

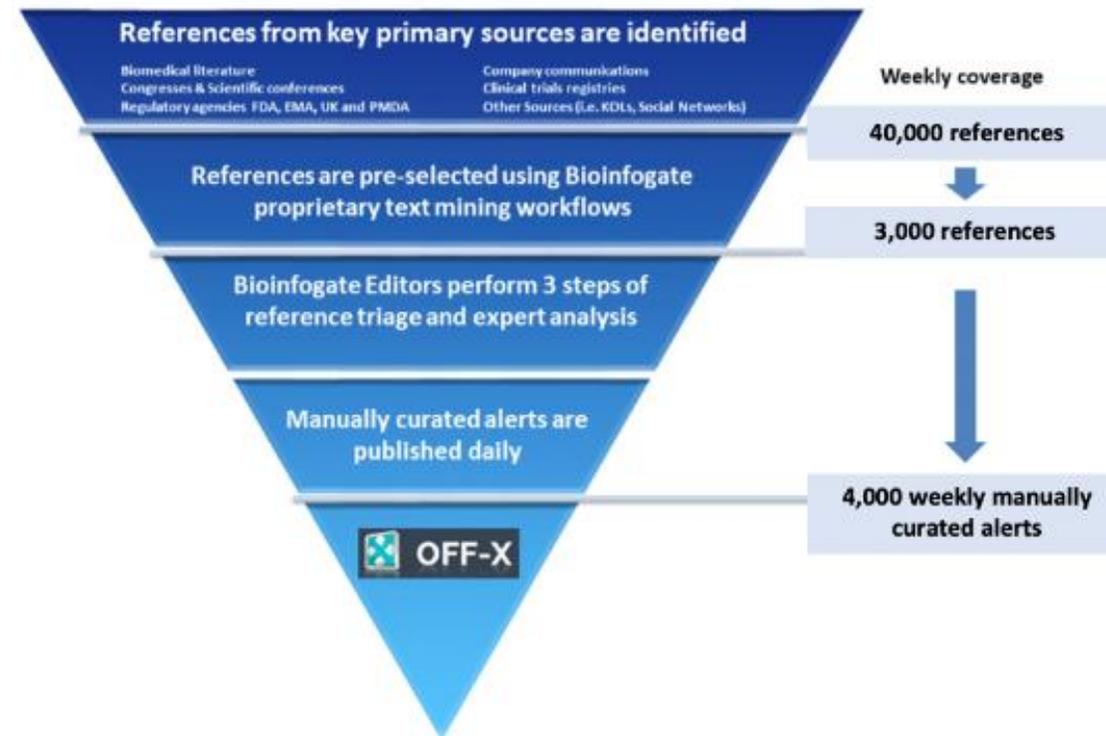
## Congress reports

Report Title	Date	Status
Annual Meeting American Academy of Neurology (AAN) 2024	4/7-12/14	Upcoming
55th World Congress of Neurology (WCN) 2024	4/7-12/14	Upcoming
American Society of Neurorehabilitation (ASNR) Annual Meet...	4/7-12/14	Upcoming
World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Metabolic...	4/7-12/14	Upcoming
44th Annual Meeting and Scientific Sessions ISHLS 2024	4/7-12/14	Upcoming
Pan American Congress of Rheumatology (PACR) 2024	4/7-12/14	Upcoming
ACE 24	4/7-12/14	Upcoming
AACR Annual Meeting 2024	4/7-12/14	Upcoming
NRD Annual Meeting 2024	4/7-12/14	Upcoming
European Association of Urology (EAU) Congress 2024	4/7-12/14	Upcoming
2024 EADO Congress 2024	4/7-12/14	Upcoming
American Physiology Summit 2024	4/7-12/14	Upcoming

# 編集プロセスとデータ量

- 独自のテキストマイニング手法により広範な情報源から関連情報を収集
- 生物学者、薬理学者、毒性学者、メディカルケミスト、MDなどから構成されるOFF-Xの編集チームが、重要な毒性・安全性情報を判定、分析
- 毎日更新で、毎週**2,500**以上の新規セーフティアラートを追加

## OFF-X EDITORIAL WORKFLOWS & ANALYSIS



COVERAGE AS OF  
APRIL 2024:

**2,545,272**  
SAFETY ALERTS

**15,613**  
TARGETS & GENES

**37,235**  
DRUGS, BIOLOGICS &  
DRUG COMBINATIONS

**13,505**  
ADVERSE EVENTS

※安全性情報の収集にあたっては、Clarivateの基準による情報選択に加えてお客様からの優先医薬品・ターゲットのご要望を受け付けています。

# セーフティアラート：あらゆる情報源をカバーしタイムリーな安全性情報を提供

February 16, 2017 • Journal Confirmed/Reported On-Target Causality

Exhaustive review of scientific literature to identify the most likely functional and pathological outcomes associated with interactions of 70 molecular targets with established links to adverse effects. In humans, androgen receptor antagonists caused osteoporosis, sexual dysfunction, impaired memory and attention, depression, hot flushes, anemia, increased triglycerides, insulin resistance, increased body weight, bone metastasis, bone pain and death (due to heart attack).

Adverse Event **Anaemia**  
Alert Phase **Clinical/Postmarketing**

Type **Class Alert** On/off-target **On-Target**

Source information [See all alerts](#)

Reference date	Title	Citation
February 16, 2017	Potential functional and pathological side effects related to off-target pharmacological activity	J Pharmacol Toxicol Methods. 2017 Feb 16. pii: S1056-8719(16)30147-2 PubMed <a href="#">28216264</a>

● ON/OFF-ターゲット：有害事象がターゲットの直接修飾によるものか非直接的な機序によるものかを区別

● アナリスト（生物学者、薬事学者、メディカルケミスト、毒性学者、MD）によるアラートサマリ

● アラートタイプ：ターゲットと有害事象の関連性が、薬理学的クラス全体に認められるものか、特定の薬物に関連するものかを区別

● エビデンスレベル：ターゲット・薬物と有害事象の関連性に関するエビデンスの度合い

● アラートフェーズ：有害事象が報告された開発段階（ターゲットの発見～前臨床、臨床試験、上市医薬品）

# OFF-X Drug Score & Target/ Class Score

## 安全性に関するインサイト導きだすための独自指標

- ※ 一定の「ルール」に基づく分類であり統計的な手法ではありません
- ※ これらのScoreは以下を示すものではありません
  - ・ 医薬品・医薬品クラスと有害事象の因果関係
  - ・ 有害事象の発生率
  - ・ 有害事象の重篤度

### OFF-X Drug Score

特定の「**医薬品－有害事象**」の組み合わせについて蓄積されたセーフティアラートに基づき、当該「**医薬品－有害事象**」の関連性を示すエビデンスの強さを計算して分類

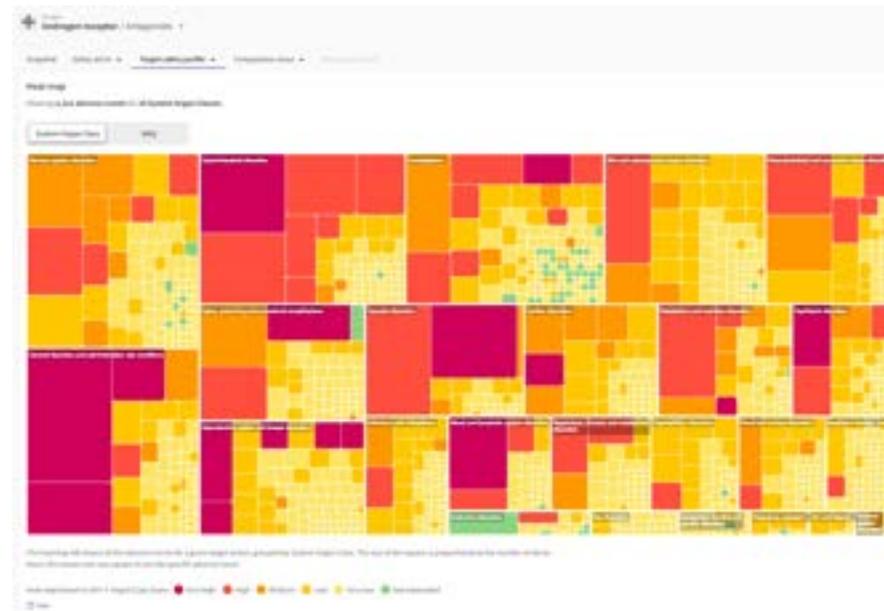
例：Androgen receptor Antagonistsの有害事象プロファイルをDrug Scoreのヒートマップで比較



### OFF-X Target / Class Score

特定の「**(同じターゲットに作用する) 医薬品クラス－有害事象**」の組み合わせについて蓄積されたセーフティアラートに基づき、当該「**医薬品クラス－有害事象**」の関連性を示すエビデンスの強さを計算して分類

例：医薬品クラス（Androgen receptor Antagonists）の有害事象のプロファイルをTarget/Class Coreのエビデンスのヒートマップで把握



**安全性情報の分析・可視化に利用することで、最新の情報に基づき膨大な安全性情報のなかから注目すべきエリアやトレンドを発見**

# OFF-X 知識分野



専門家によるOFF-Xのセーフティーアラートは、**3つの知識分野**に統合、毎日更新されます。幅広く、かつ深いコンテンツは**一つの統合された環境**で提供され、各分野間の**クロスリンク**が、重要なインサイトの発見と意思決定をサポートします。

**1 TARGETS**

Target: Androgen receptor / Modulators

Snapshot Safety alerts Target safety profile Comparative views

Class	Family	ATC Target ID	Orphan Drug ID
Nuclear Hormone Receptors	Sexual hormone receptors	1386	P15275
ATC	Subclass	Drug ID	Orphan Drug ID
D47B	3 Androgen receptors	48	1567
5alpha-dihydrotestosterone receptor			Orphan Drug ID
Kennedy disease			1567 (442)
NEECA			
Nuclear receptor subfamily 3 group C member 4			
SBMA			

**2 DRUGS & BIOLOGICS**

Drug: mirikizumab

Snapshot Safety alerts Drug safety profile Comparative views

Drug class	Approved	ATC Drug ID	Orphan Drug ID
Y Biologic	Launched 2021	14217	15274
Therapeutic category	Drug name ID	Orphan Drug ID	Orphan Drug ID
Humanized Monoclonal Antibodies	mirikizumab-mrkt	EL Lilly and Company	17712
	Drug		Orphan Drug ID
	LP 3074628		1567 (442)
	LP 3074628		1567 (442)
	ZYN020P0P		1567 (442)

**3 ADVERSE EVENTS**

Address Book: Anemia

Targets Drugs and biologics

Master view

Showing 1,414 target actions

Filter Columns

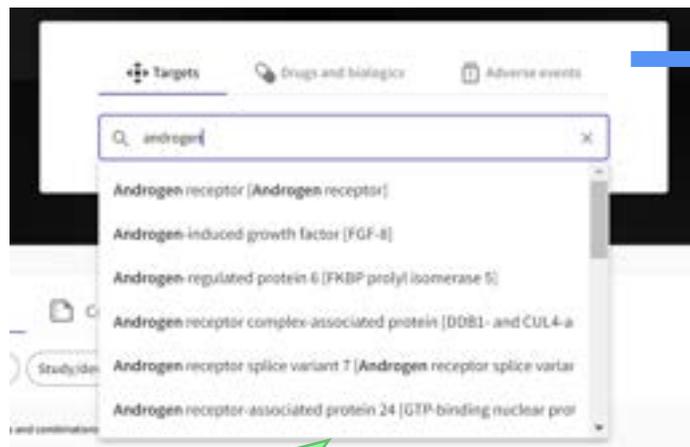
Target & action	ATC of Target Class	Classification	Number of alerts	Class	Drug	Product
ACE + inhibitor	Very High	ACE Inhibitor, Cardiovascular	15	11	11	0
Androgen receptor + Androgens	Very High	Androgen receptor, Cardiovascular	15	11	11	0
ECM targeted CAR T Cells + In vivo specific action	Very High	ACE Inhibitor, Cardiovascular	15	11	11	0
ECM + inhibitor	Very High	ACE Inhibitor, Cardiovascular	15	11	11	0



# 活用事例のご紹介

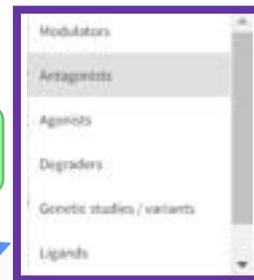
1. ターゲット分子に関連する安全性情報を網羅的に収集

# Target Record Snapshot

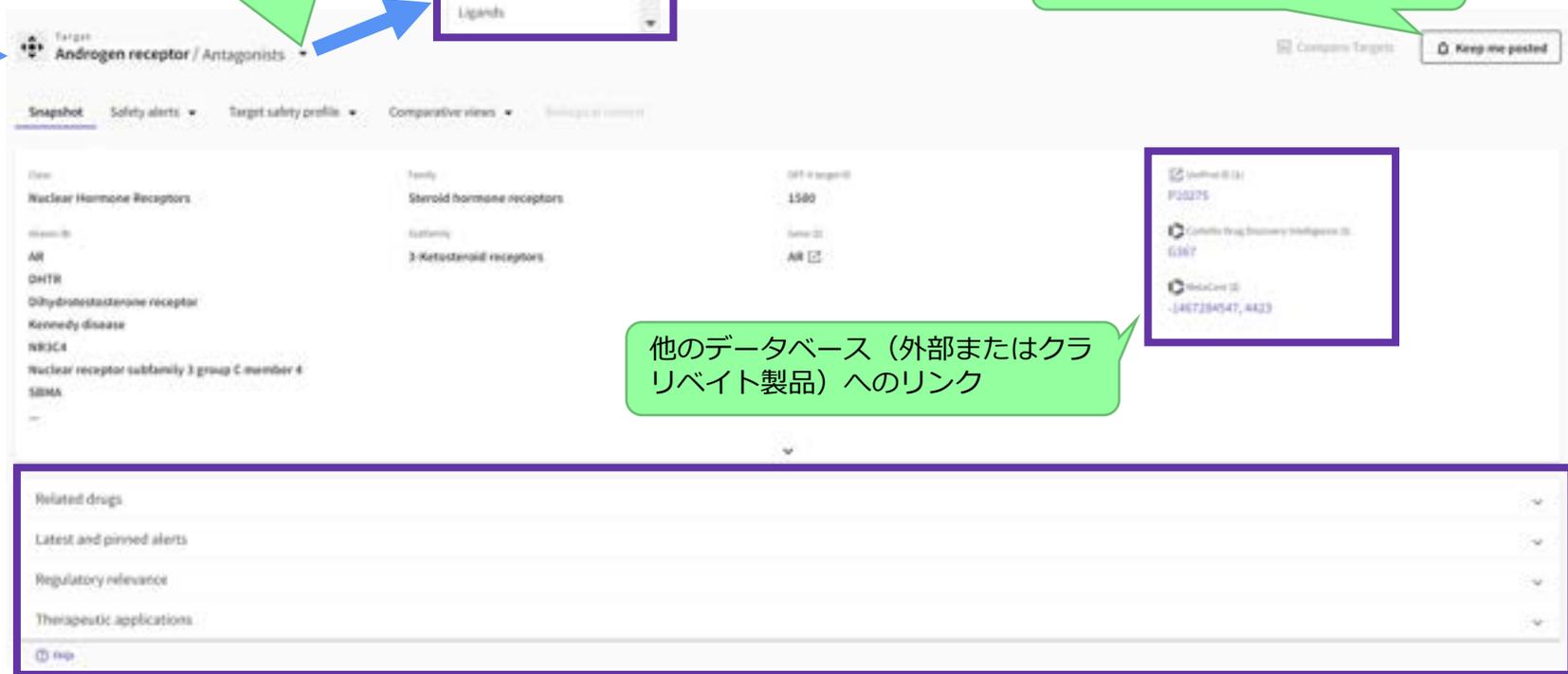


検索ボックスにて特定のTarget分子名を入力  
[]内に記載された候補一覧から該当分子を選択

分子に関連したMOA,リガンド、バリエーションを選択し、該当する安全性情報を表示



情報更新時のアラート通知受信  
設定機能へのアクセス



他のデータベース（外部またはクラリベイト製品）へのリンク

各ポートレットを選択展開することで、分子の作用カテゴリ別に関連医薬品、最新または警告関連の安全性情報、規制当局発表の安全性情報、対象となる治療領域を表示

# SAFETY ALERTS – 個々の安全性報告の内容を確認

Target  
Androgen receptor / Antagonists

Snapshot Safety alerts Target safety profile Comparative views Biological context

Safety alerts

Additional references

Adverse Events

Blood and lymphatic system disorders DME

Agranulocytosis DME

Anaemia macrocytic

Anaemia megaloblastic

Anaemia

Aplastic anaemia DME

Blood disorder

Bone marrow infiltration

Disseminated intravascular coagulation DME

Eosinophilia

Showing 1 safety alert for Agranulocytosis (Blood and lymphatic system disorders)

Filter View AE/SOC

September 13, 2019 • Journal Confirmed/Reported

Review on drug-induced neutropenia and agranulocytosis. Drugs associated with idiosyncratic neutropenia and agranulocytosis are listed.

Adverse Event: Agranulocytosis DME  
Alert Phase: Clinical/Postmarketing

Drugs (1): flutamide Show structures

Type: Drug Alert  
On/off-target: Not Specified

Source information See all alerts

Reference date	Title	Citation
September 1, 2019	State of Art of Idiosyncratic Drug-Induced Neutropenia or Agranulocytosis, with a Focus on Biotherapies	J Clin Med. 2019 Sep 1;8(9). pii: E1351 PubMed 31480527

Safety alertsが作成されたAE一覧について表示形式（SOC/SMQ分類）を変更したり、フィルターによりAEの表示を限定することが可能。

Safety alertsごとに関連医薬品の構造式やリファレンスへの外部リンク、当該リファレンスを基に作成されたその他のSafety alerts一覧へアクセス可能。

# Target safety profile

## MASTER VIEW – ターゲットに関連したSafety Alertsの総計を表示

Adverse event * System Organ Class	Alert type				Alert phase			
	OFF-X Target/Class Score	Classifier tags	Number of alerts	Class alerts	Drug alerts	Preclinical	Clinical	Tools
Anaemia * Blood and lymphatic system disorders	Very high	On-Target Causality Severity	86 12	4 0	82 12	0 0	86 12	⋮
Asthenia * General disorders and administration site condi...	Very high	Causality Severity	87 12	5 0	82 12	0 0	87 12	⋮

This screenshot shows the detailed view of safety alerts for Anaemia. On the left, there is a list of alerts with dates and severity levels. On the right, a grid of charts displays the relationship between the adverse event and various drugs, showing the number of alerts and the number of drugs associated with each.

Safety alerts数または関連Drug数を選択すると、選択したAE区分におけるAlert一覧および関連医薬品ごとのAEとの関連度、Alert数・構造式を表示

This screenshot shows the MedDRA hierarchy for Anaemia. It displays a tree structure of terms, with counts and icons for each level, allowing users to drill down into specific sub-terms.

Toolコラムにて「⋮」を選択すると該当のAEについてMedDRAの階層を表示

# Target safety profile

## Translational safety – 前臨床・臨床・市販後までの有害事象を俯瞰し関連性を考察

Target: Androgen receptor / Antagonists

Snapshot Safety alerts Target safety profile Comparative views Biological context

Translational safety  
Showing 1,121 adverse events for [Target]

Filter Columns Heat map

Adverse event • System Organ Class	OFF-X Target/Class Score	Biological Role & Preclinical Pharmacological Evidence					Clinical Pharmacological Evidence						Tools
		Target Expression	Human Genetic variants	NOVD Animal data	In vitro Data / Patient samples	Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III	Clinical Regulatory	Postmarketing	Phase not specified	
Carcinogenicity • In vivo and epidemiological studies	Very high				Species 1 1 1	Species 2 19 8	2 2	5 3	5 3	6 4	19 6	3 2	ⓘ ⋮
Weight decreased • Investigations	Medium				Species 1 10 6	4 4	16 4	27 4	11 4	6 2	10 5	ⓘ ⋮	
Infertility male • Reproductive system and breast disorders	Low	DD		Species 1 2	Species 2 10 6	4 4	16 4	27 4	11 4	6 2	1 1	1 1	ⓘ ⋮
Reproductive toxicity • Reproductive system and breast disorders	Low	DD		Species 1 2	Species 2 10 6	4 4	16 4	27 4	11 4	6 2	1 1	1 1	ⓘ ⋮
Azoospermia • Reproductive system and breast disorders	Very high	DD		Species 1 3	Species 2 7 4	4 4	16 4	27 4	2 1	1 1	1 1	1 1	ⓘ ⋮
Testicular atrophy • Reproductive system and breast disorders	Low	DD		Species 1 3	Species 2 7 4	4 4	16 4	27 4	2 1	1 1	1 1	1 1	ⓘ ⋮
Seizure (DME) • Nervous system disorders	Low	DD		Species 1 2 4	Species 2 6 5	5 5	1 1	19 3	8 2	11 2	11 3	ⓘ ⋮	
Sexual dysfunction • Reproductive system and breast disorders	Very high	DD		Species 1 6 2	Species 2 6 2	2 2	1 1	1 1	1 1	2 1	5 2	ⓘ ⋮	

特定のAEを検索して表示

「・・・」を選択し、該当のAEについてMedDRAの階層を表示したり、開発ステージごとの可搬性を確認

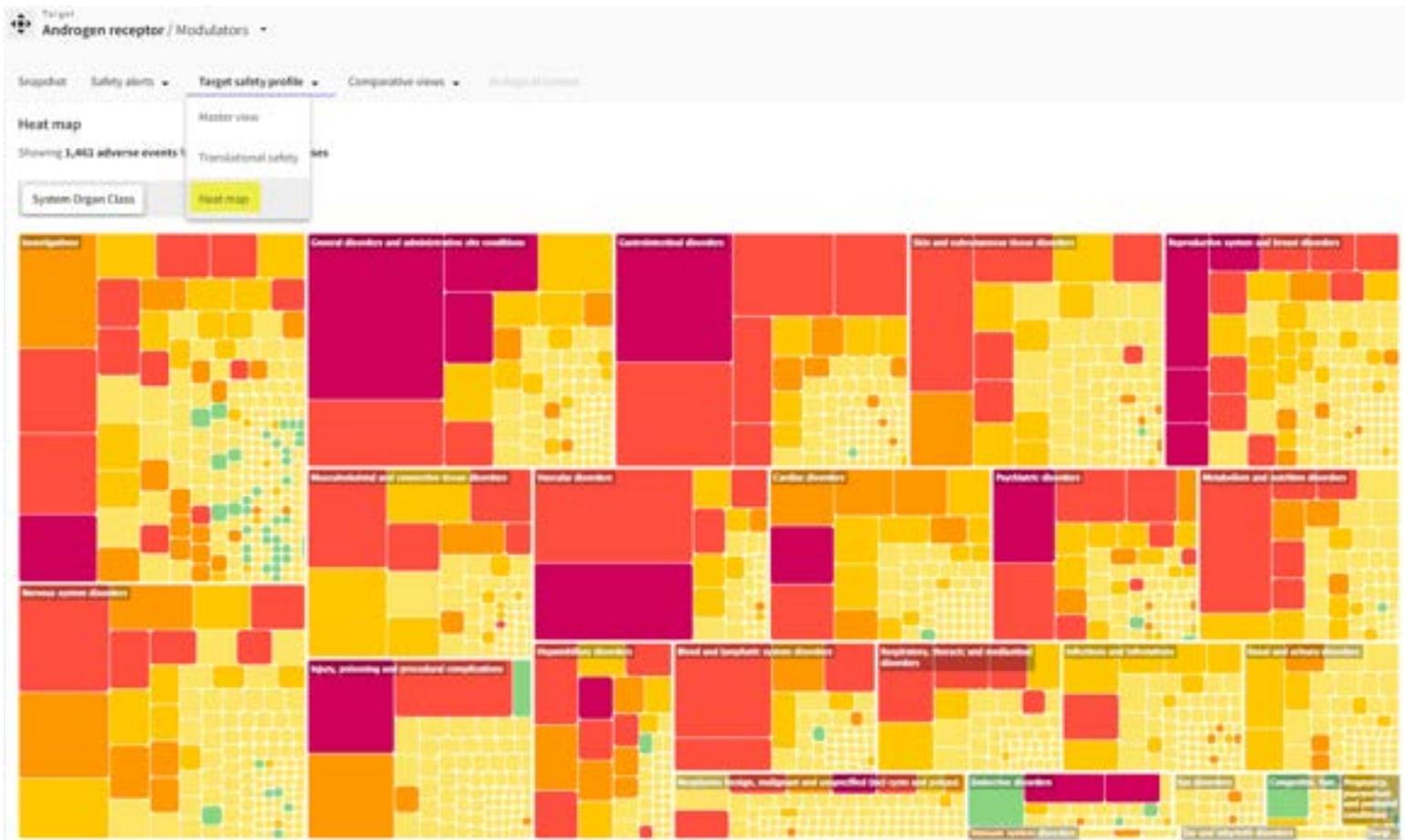
Excel出力

カーソルを合わせ数値をクリックし、報告された動物種、個々のSafety alertsや関連医薬品の一覧へアクセス

# Target safety profile

## Heat map – 特定のターゲットアクションに関するすべての有害事象をグループ化

Heatmapでは特定のターゲットアクションに関する全ての有害事象が、SOCまたはSMQごとにグループ化されて表示されます。



- 四角の色は「同じターゲットに作用する医薬品クラス–有害事象」の組み合わせについて蓄積されたセーフティアラートに基づき、当該「医薬品クラス–有害事象」の関連性を示すエビデンスの強さを計算したTarget/Class Scoreから分類しております。
- 四角の大きさはアラートの数に比例します。

Heat map based on OFF-X Target/Class Score: ● Very high ● High ● Medium ● Low ● Very low ● Not associated

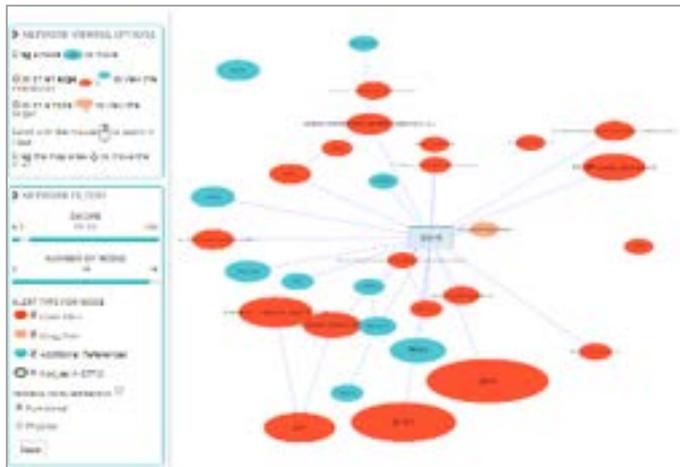
# Safety Maps

## 新規ターゲットの安全性予測や有害事象のメカニズム理解を強力にサポート

分子間相互作用（インタラクトーム）に基づく有害事象分析

（注目のターゲットに関連する他のターゲットの安全性情報を可視化）

1. ファーストインクラスや新しいターゲットについて、ネットワーク中の関係性や近傍のたんぱく質について知られている安全性関連事象を調査することにより、可能性のある有害事象を発見
2. Safety Hotspotを分析して非臨床・臨床試験を計画
3. 確立された医薬品ターゲットについて観察された新しい有害事象の評価
4. 生物学的に重要なたんぱく質／ターゲットの集合に関連する毒性メカニズムを調査することで、前臨床、臨床研究において観察された有害事象を理解



現行UI上でのMAP



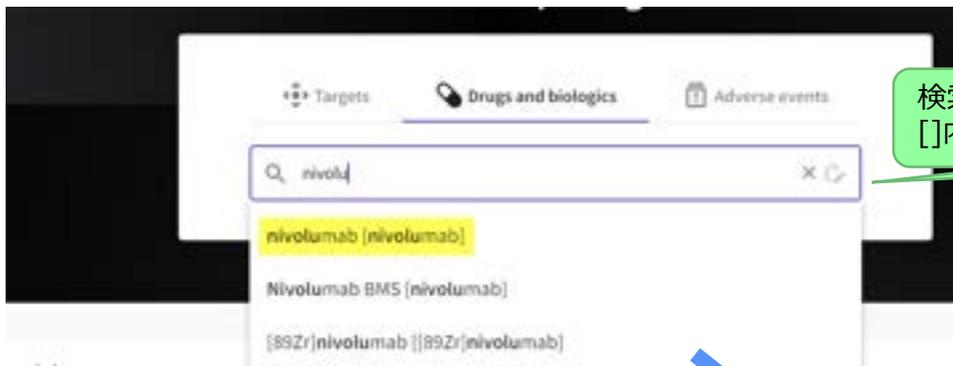
新UI上でのMAP（2024年7月アップデート予定）



# 活用事例のご紹介

## 2. 医薬品の実臨床下における安全性報告を確認

# 医薬品の実臨床下における安全性報告を確認 Drug Record Snapshot



検索ボックスにて特定の医薬品名を入力  
[ ]内に記載された候補一覧から該当医薬品を選択

情報更新時のアラート通知受信  
設定機能へのアクセス

他のデータベース (外部または  
クラリベイト製品) へのリンク

各ポートレットを選択展開することで、医薬品の  
区分、最新または警告関連の安全性情報、規制当  
局発表の安全性情報、対象となる治療領域を表示

# Real-world evidence analysis

Main view 当局集計の安全性報告一覧を確認する

① Drug safety profileを選択し、Real-world evidence analysisをクリックする

- 表示するAEのフィルタリング
- 表示形式区分の変更 (AE/SOC)
- 表示するコラムの選択

特定のAEを検索して表示

当局発表に基づく Safety alertへアクセス

該当のAEについてMedDRAの階層を表示

Adverse event * System Organ Class	OFF-X Drug Score	Label Reference			FAERS 74,810 case IDs (all drug roles) Last update: Q3 2023				JADER 21,805 case IDs Last update: Q3 2023							
		FDA	EMA	PMDA	Number of reports	% of reports	First reported	Events	X-squared	PHRS25	ROB25	GPS (EBOE)	ICD25	Number of reports	n	Tools
Death * General disorders and administration site conditions	Very high				10,076	4.7	>5 years							527		
Malignant neoplasm progression * Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cystic and polypoid)	Low				8,543	4	>5 years							261		
Diarrhoea * Gastrointestinal disorders	Very high				3,815	1.8	>5 years							686		
Off label use * Injury, poisoning and procedural complications					3,761	1.8	>5 years							2		
Intentional product use issue * Injury, poisoning and procedural complications					3,282	1.5	>5 years									
Fatigue * General disorders and administration site conditions	High				3,133	1.5	>5 years							32		

# Real-world evidence analysis

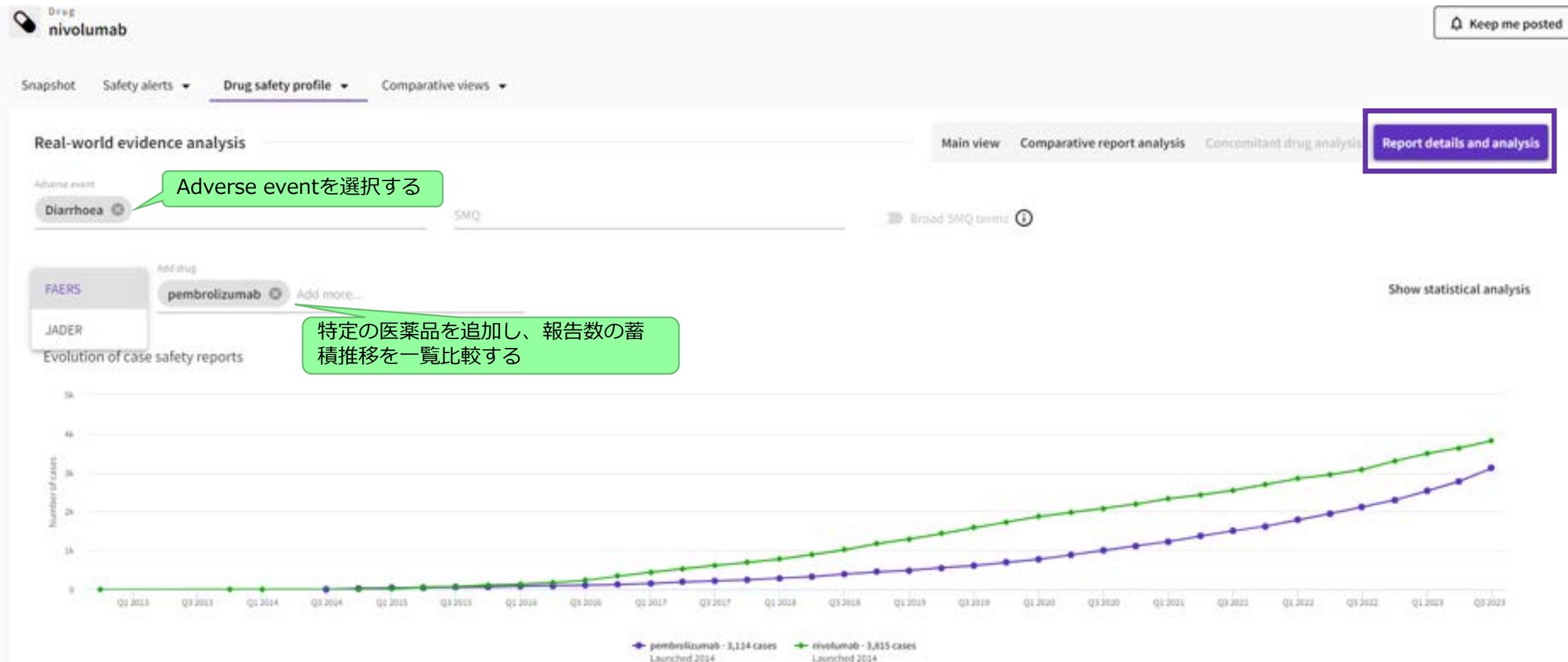
Comparative report analysis 同じ作用機作の薬剤間で安全性報告数を一覧比較する

The screenshot displays the 'Comparative report analysis' view for nivolumab. A green callout box points to the 'Add drug' dropdown menu, with the text '一覧比較する医薬品を指定する' (Specify drugs to compare). A blue arrow points from a pencil icon to the 'Add drug' menu. A purple box highlights the 'Comparative report analysis' tab. The table below compares safety reports for nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, camrelizumab, and sintilimab across various adverse events.

Adverse event • System Organ Class	nivolumab Launched 2014			pembrolizumab Launched 2014			cemiplimab Launched 2018			camrelizumab Launched 2019			sintilimab Launched 2019			Tools
	OFF-X Drug Score	Number of reports	% of reports	OFF-X Drug Score	Number of reports	% of reports	OFF-X Drug Score	Number of reports	% of reports	OFF-X Drug Score	Number of reports	% of reports	OFF-X Drug Score	Number of reports	% of reports	
Death • General disorders and administration site conditions	4.7	30,076	4.7	2.2	3,839	2.2	1.9	87	1.9		17	1.6				
Malignant neoplasm progression • Neoplasms benign, mali...		8,543	4	4.1	7,300	4.1	0.4	16	0.4		4	0.4				
Diarrhoea • Gastrointestinal disorders	1.8	3,815	1.8	1.8	3,114	1.8	0.8	34	0.8		26	2.4				
Off label use • Injury, poisoning and procedural complications		3,761	1.8	1.5	2,661	1.5	1	46	1		28	2.6				
Intentional product use issue • Injury, poisoning and proce...		3,282	1.5		73			2			1	0.1				
Fatigue • General disorders and administration site conditions	1.7	3,133	1.5	1.7	3,088	1.7	1.7	75	1.7		20	1.8				
Pyrexia • General disorders and administration site conditions	1.4	3,003	1.4	1.2	2,192	1.2	1.5	68	1.5		16	1.5				

# Real-world evidence analysis

Report details and analysis 安全性報告の蓄積推移を一覧比較する

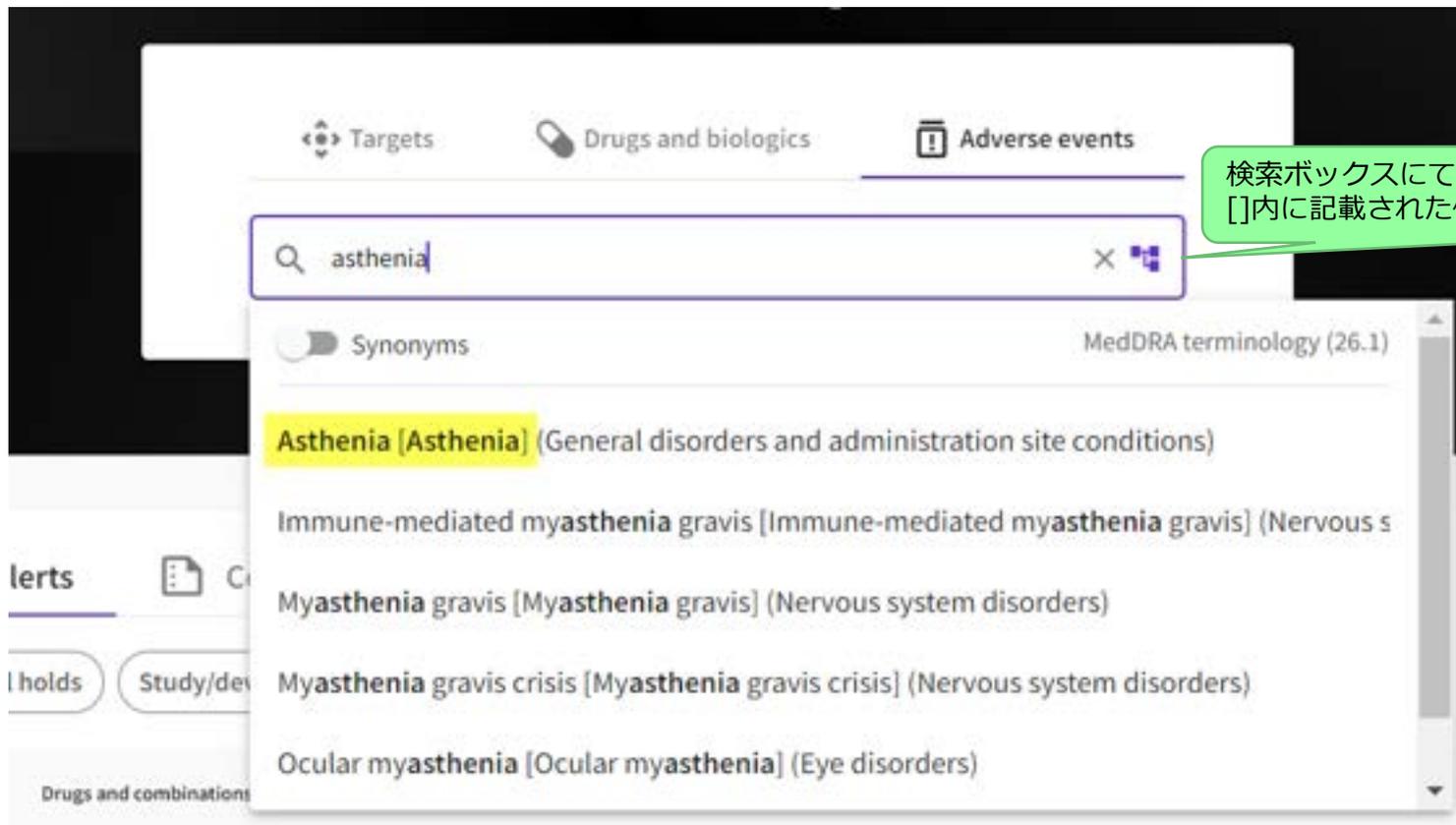




# 活用事例のご紹介

## 3. 特定の有害事象に関連する作用機序を網羅的に評価

# 特定の有害事象について原因となる作用機序を網羅的に評価



検索ボックスにて特定のAE名を入力  
[]内に記載された候補一覧から該当AEを選択

# Master view – 作用機作ごとにSafety alert一覧を表示

Adverse event  
Asthenia

Targets ▾ Drugs and biologics ▾

Master view

Showing 1,020 target-actions

Filter Columns

- フィルターによるAEの限定
- 表示するコラムの選択

特定のAEを検索して表示

Target * Action	OFF-Target/Class Score	Classifier tags	Alert type				Alert phase				Tools		
			Number of alerts	Class alerts	Drug alerts	Preclinical	Clinical						
alpha1-Adrenoceptor * Antagonists	Very high	On-Target Causality	47	11	6	4	41	11	0	0	47	11	
Androgen receptor * Antagonists	Very high	Causality Severity	87	12	5	0	82	12	0	0	87	12	
beta-Adrenoceptor * Antagonists	Very high	Causality	51	10	6	3	40	19	1	1	50	10	
DNA gyrase * Inhibitors	Very high	Causality Severity	34	14	10	6	24	12	0	0	34	14	
DNA topoisomerase 4 * Inhibitors	Very high	Causality Severity	34	14	10	6	24	12	0	0	34	14	
Hedgehog protein signaling * Inhibitors	Very high	Causality Severity	28	3	2	2	26	3	0	0	28	3	
MAD * Inhibitors	Very high	On-Target Causality	14	7	3	0	11	7	2	0	12	7	
MAD-A * Inhibitors	Very high	On-Target Causality	6	3	3	0	3	3	2	0	4	3	

# Translational safety

## 開発ステージ別のSafety alert数を作用機作ごとに一覧表示

Adverse event  
Asthenia

Targets ▾ Drugs and biologics ▾

**Translational safety**

Showing 999 target-actions

Filter Columns

- フィルターによるAEの限定
- 表示するコラムの選択

Target * Action	OFF-X Target/Class Score	Biological Role & Preclinical Pharmacological Evidence					Clinical Pharmacological Evidence										Tools		
		Target Expression	Human Genetic variants	KO/KO Animal data	In vitro data / Patient samples	Preclinical	Phase I		Phase II		Phase III		Clinical Regulatory		Postmarketing			Phase not specified	
DNA topoisomerase 2	Medium					4 2	8 8	10 6	4 2	11 7	2 2	4 4							
FAAH * Inhibitors	Low					3 1	2 2												
MAO * Inhibitors	Very high					2	2 2		1 1	6 4	1 1	2 1							
MAO-A * Inhibitors	Very high					2	1 1			2 2									
PD-1 * Inhibitors	High					1 1	65 19	103 16	56 6	13 5	52 5	26 5							
SERT * Inhibitors	High					1 1	1 1	4 4	2 1	44 21	14 9	17 10							
Opioid receptor * Modulators	High					1 1	1 1	3 3	14 10	31 18	8 7	7 7							

特定のAEを検索して表示



# Appendixes

# Home page

The screenshot shows the Clarivate OFF-X home page. At the top, there is a navigation bar with 'OFF-X', 'Home', 'Analytics', and 'Notification center'. A blue arrow points from the 'Notification center' link to a text box containing instructions on how to access the alert management screen. Below the navigation bar, a large banner area contains a 'Welcome back,' message and three tabs: 'Targets', 'Drugs and biologics', and 'Adverse events'. A search box is located below these tabs, with a blue arrow pointing to it from a text box explaining how to use it. Below the banner, there is a section for 'Your notifications', 'Latest alerts', and 'Congress reports'. A blue arrow points from a text box describing recent safety alerts to the 'Latest alerts' section. Below this, there are filter buttons for 'New drug approvals', 'Label changes', 'Clinical holds', and 'Study/development discontinuations'. At the bottom, a table displays a list of alerts with columns for 'Alert date', 'Regulatory agency', 'Drugs and combinations', 'Citation', 'OFF-X alerts', and 'Source'.

Clarivate Legacy OFF-X

OFF-X Home Analytics Notification center

Welcome back,

Targets Drugs and biologics Adverse events

Type target or gene or UniProt ID and select

Your notifications Latest alerts Congress reports

New drug approvals Label changes Clinical holds Study/development discontinuations

Alert date	Regulatory agency	Drugs and combinations	Citation	OFF-X alerts	Source
April 3, 2024	PMDA	crovalimab	PMDA package insert. Plasky (crovalimab)	<a href="#">View</a>	<a href="#">📄</a>
April 2, 2024	FDA	danicopan	FDA approved drug report. Voydeya (danicopan)	<a href="#">View</a>	<a href="#">📄</a>

- アラート機能の管理画面へアクセス、
- Target/Drug/AE共通でKeep me Postedから設定

ターゲット分子、医薬品、Adverse Eventsのいずれかを選択、検索ボックスに検索用語を入力し検索開始

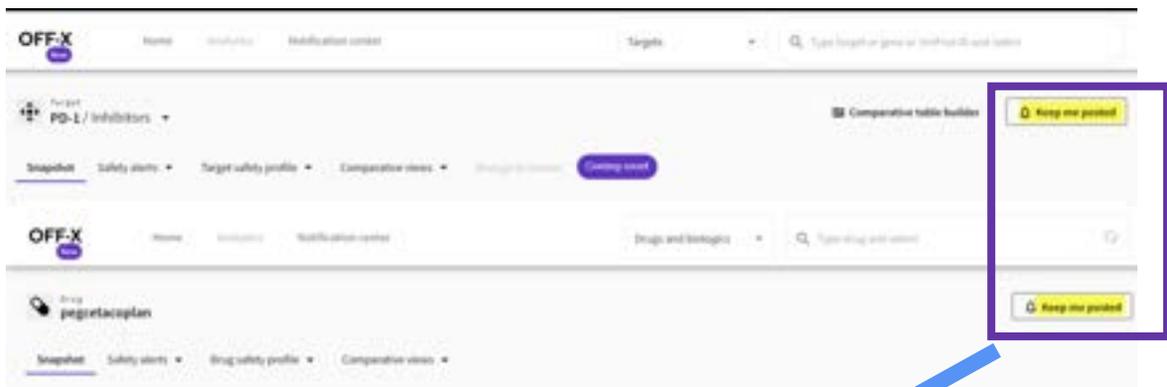
直近に作成されたセーフティアラートを確認（例：ユーザが設定したアラート通知、当局由来の承認済み新薬に関するアラート、臨床保留命令、試験・開発中止のお知らせ、直近に開催された学会報告からのアラート）

# レファレンスの一括出力

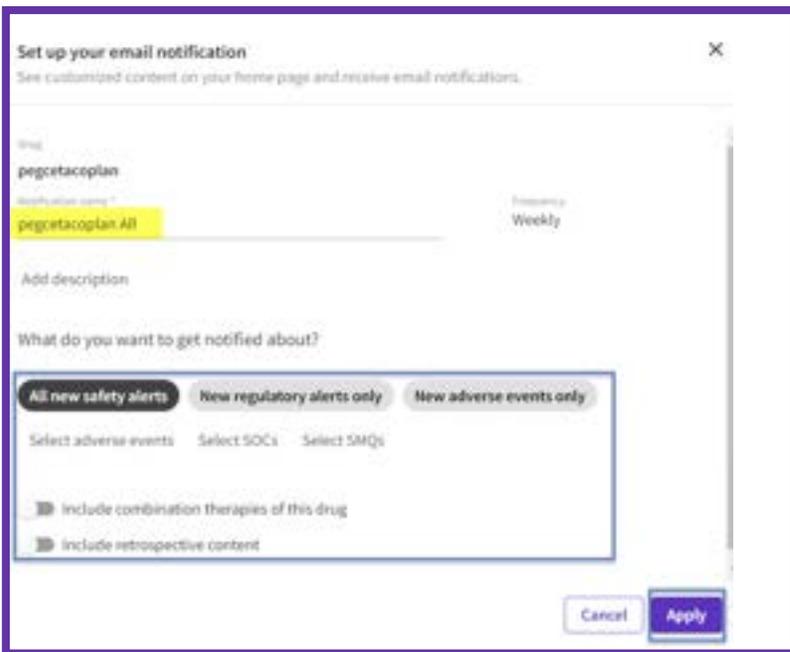
セーフティアラートごとにリンク先のレファレンス情報へ直接アクセス頂けます。

	V	W	X	Y
1	Reference date	Reference Title	Citation	PubMed ID
2	2023-10-16	Relapsing Polychondritis following PD-1 Blockade by an Immune Checkpoint Inhibitor	JMA J. 2023 Oct 16;6(4):552-555	<a href="#">37941715</a>
3	2023-10-27	Study of Intratumoral (IT) Ulevostinag (MK-1454) in Combination With Intravenous (IV) Pembrolizumab (MK-3475) Compared to IV Pembrolizumab Alone as the First Line Treatment of Metastatic or Unresectable, Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) (MK-1454-002)	<a href="#">ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04220866</a>	
4	2023-10-27	Study of Intratumoral (IT) Ulevostinag (MK-1454) in Combination With Intravenous (IV) Pembrolizumab (MK-3475) Compared to IV Pembrolizumab Alone as the First Line Treatment of Metastatic or Unresectable, Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) (MK-1454-002)	<a href="#">ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04220866</a>	
5	2023-06-02	Phase II trial of pembrolizumab in patients with brain metastases	<a href="#">ASCO Annual Meeting 2023 - J Clin Oncol 41, 2023 [suppl 16; abstr 2006]</a>	
6	2023-05-03	Libtayo (cemiplimab-rwlc)	<a href="#">FDA Drug safety labeling changes. Libtayo (cemiplimab-rwlc) May 03, 2023</a>	
7	2023-05-03	Libtayo (cemiplimab-rwlc)	<a href="#">FDA Drug safety labeling changes. Libtayo (cemiplimab-rwlc) May 03, 2023</a>	
8	2023-03-30	Concurrent intrathecal and intravenous nivolumab in leptomeningeal disease: phase 1 trial interim results	Nat Med. 2023 Mar 30	<a href="#">36997799</a>

# アラート機能の設定と管理



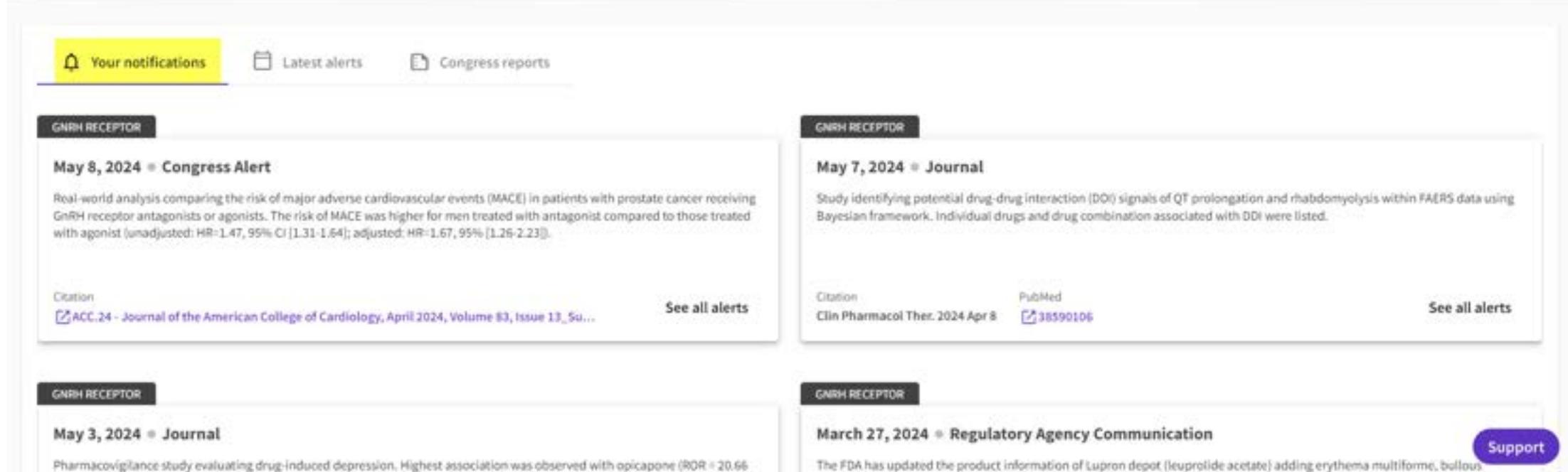
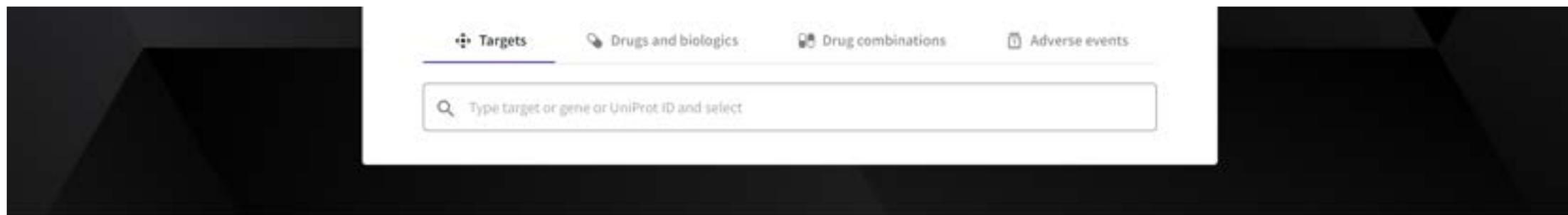
① DrugおよびTargetレコード上では、画面右に表示された「Keep me posted」をクリックすることでアラート機能の設定が可能です。



② アラート名を編集し、通知を受け取る情報の範囲を設定後にApplyボタンをクリックすることで、当該レコードに対してアラートが設定されます。

# アラート機能の設定と管理

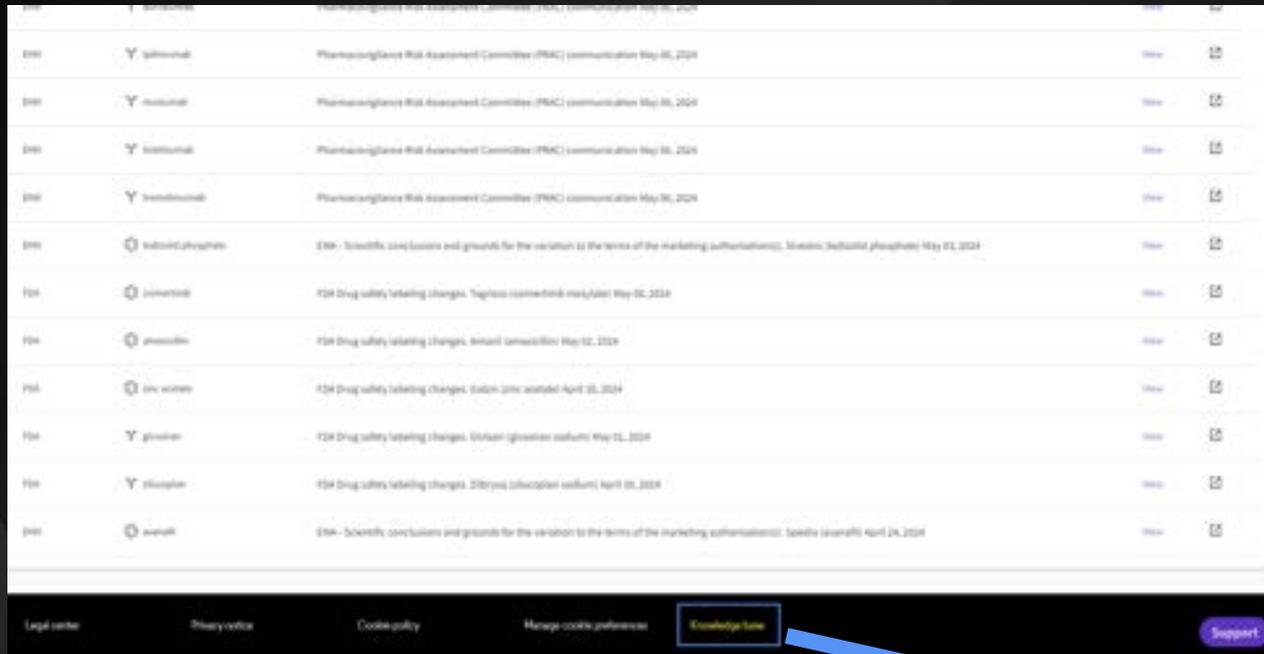
Home画面上のYour notifications上では、設定した内容に基づく最新のアラート通知が表示されます。



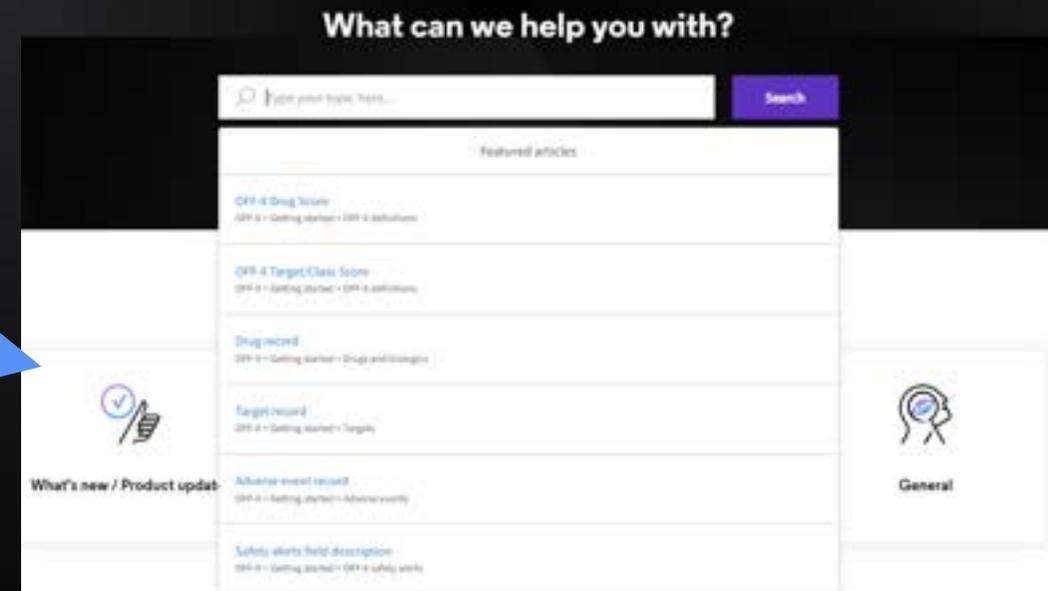
# ユーザーサポート



ユーザ様のデータベース活用をサポートするナレッジベースを搭載  
OFF-Xに収録されたコンテンツ情報の解説記事にアクセス



画面最下部までスクロールダウンし、  
Knowledge Baseをクリックします。





## OFF-Xを利用するベネフィット（お客様の声）

- **毎日更新**されているOFF-Xを使うことによって、医薬品開発の全段階および市販後における**安全性リスクの監視や予測**ができるようになった。
- **開発初期のターゲットの評価から、前臨床・臨床開発、ファーマコビジランスに至るまでの業務**に活用できる。
- OFF-Xによって医薬品や**ターゲット・クラスを迅速にベンチマーク**するための安全性情報の収集・分析・評価が可能になった。
- OFF-Xを使えば、**規制当局とのコミュニケーション**をより効率的に実施するための安全性情報が得られる。
- OFF-Xは予期しない**有害事象の背景にある潜在的な毒性メカニズム**の理解の助けになった。
- OFF-Xを導入したことでキーとなる安全性インサイトを得るための時間が短縮され、**重要なデータを見逃すリスクを避けながら社内リソースを最適化**することができた。



Think forward™

© 2024 Clarivate. All rights reserved

Clarivate and its logo, as well as all other trademarks used herein are trademarks of their respective owners and used under license.