

# OFF-X 入門編 トレーニングウェブセミナー

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概要
- 新インターフェース 基本操作
- 知識分野別 活用事例
  - ターゲット分子
  - 医薬品
  - 有害事象
- Appendixes

# 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

# 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

Alert ID	Product	Regulatory status	Alert title	Alert date	Alert type
Alert 1,234	XYZ-123	Phase III	New Temperature Excursion Outside the PCMB Program	2024-07-15	Clinical
Alert 5,678	ABC-901	Phase II	Clinical Hold: Safety Review of Phase II Clinical Trial Evaluating Efficacy of ABC-901 in Patients	2024-07-10	Clinical
Alert 9,012	DEF-345	Phase I	Phase I Clinical Trial: Safety and Tolerability of DEF-345 in Healthy Volunteers	2024-07-05	Clinical
Alert 3,456	GHI-789	Phase IV	Phase IV Clinical Trial: Post-Marketing Surveillance of GHI-789	2024-07-01	Clinical

## Latest alerts – New drug approvals

Alert ID	Product	Regulatory status	Alert title	Alert date	Alert type
Alert 1,234	XYZ-123	Phase III	New Drug Approval: XYZ-123 (New Indication)	2024-07-15	Approval
Alert 5,678	ABC-901	Phase II	New Drug Approval: ABC-901 (New Indication)	2024-07-10	Approval
Alert 9,012	DEF-345	Phase I	New Drug Approval: DEF-345 (New Indication)	2024-07-05	Approval
Alert 3,456	GHI-789	Phase IV	New Drug Approval: GHI-789 (New Indication)	2024-07-01	Approval

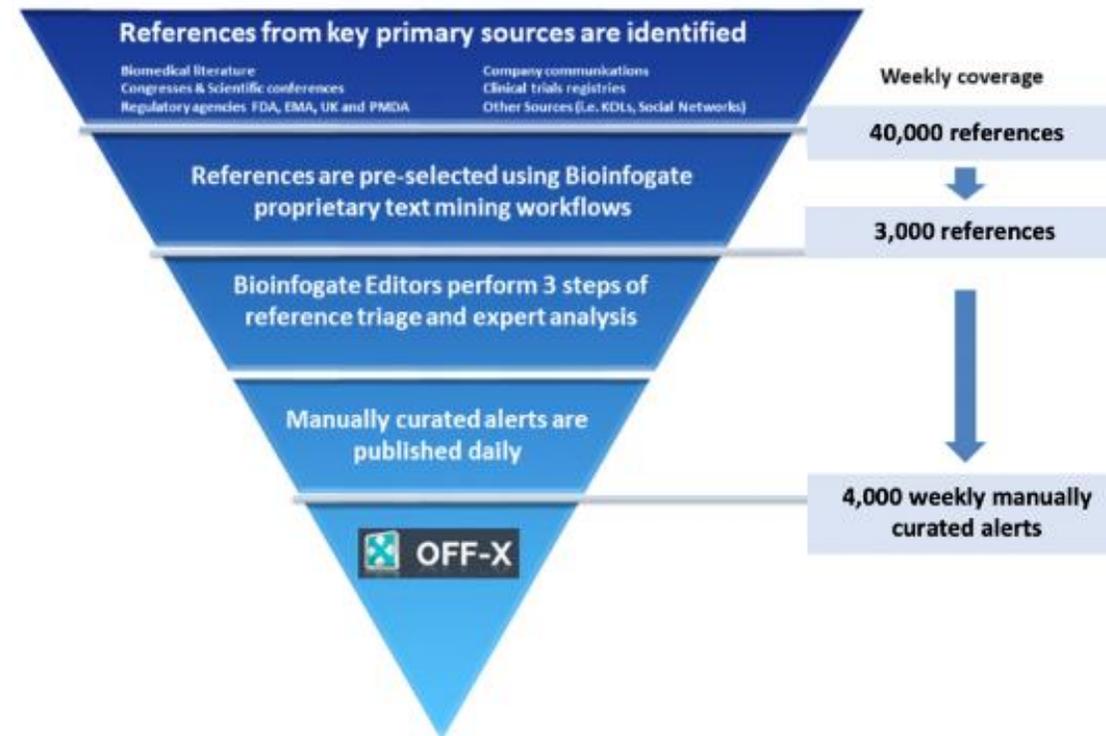
## Congress reports

Report Title	Report Date
Annual Meeting American Academy of Neurology (AAN) 2024	07-15-24
55th World Congress of Neurology (WCN) 2024	07-10-24
American Society of Neurorehabilitation (ASNR) Annual Meet...	07-05-24
World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Metabolic...	07-01-24
44th Annual Meeting and Scientific Session ISAKC 2024	07-01-24
Pan American Congress of Rheumatology (PACR) 2024	07-01-24
ACE 24	07-01-24
AACR Annual Meeting 2024	07-01-24
NRD Annual Meeting 2024	07-01-24
European Association of Urology (EAU) Congress 2024	07-01-24
2024 EADO Congress 2024	07-01-24
American Physiology Summit 2024	07-01-24

# 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、メディシナルケミスト、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

Adverse Event **Anaemia**

Alert Phase **Clinical/Postmarketing**

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).

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 [28216264](#)

● 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

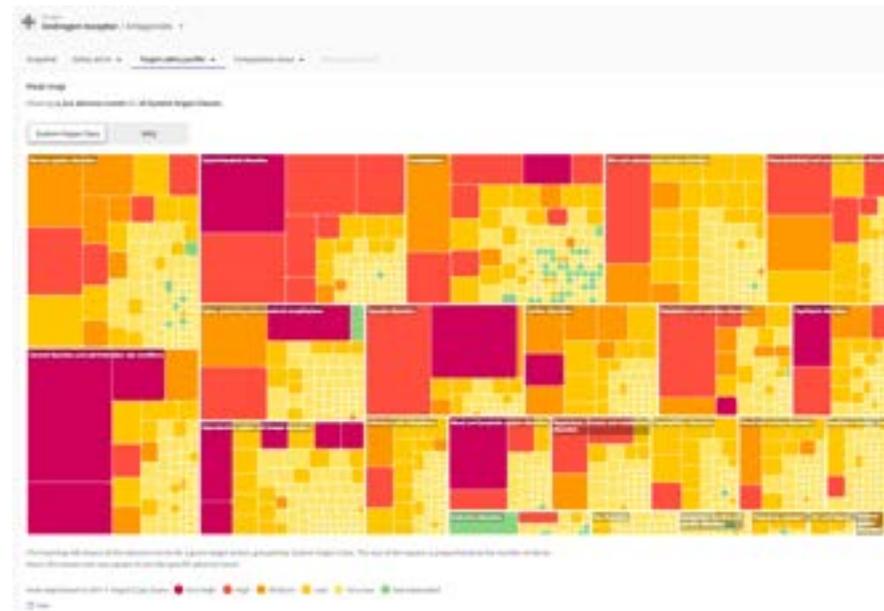
例：Androgen receptor Antagonistsの有害事象プロファイルをDrug Scoreのヒートマップで比較



### 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。

Target: Androgen receptor / Modulators

Snapshot Safety alerts Target safety profile Comparative views

Class	Family	Off-targets	Off-targets
Nuclear Hormone Receptors	Steroid hormone receptors	1386	Off-targets
All	Subclass	None	Off-targets
DxDR	3 Androgen receptors	48	Off-targets
Dihydrotestosterone receptor			Off-targets
Kennedy disease			Off-targets
NEECA			Off-targets
Nuclear receptor subfamily 3 group C member 4			Off-targets
SBMA			Off-targets

Drug: mirikizumab

Snapshot Safety alerts Drug safety profile Comparative views

Drug name	Approval	Off-targets	Off-targets
Y Biologic	Launched 2021	14217	Off-targets
Humanized Monoclonal Antibodies			Off-targets
mirikizumab-mrkt			Off-targets
Denali			Off-targets
LF 3014628			Off-targets
LF3014628			Off-targets
ZW050296P			Off-targets

Adverse event: Anemia

Targets Drugs and biologics

Master view

Showing 1,414 target actions

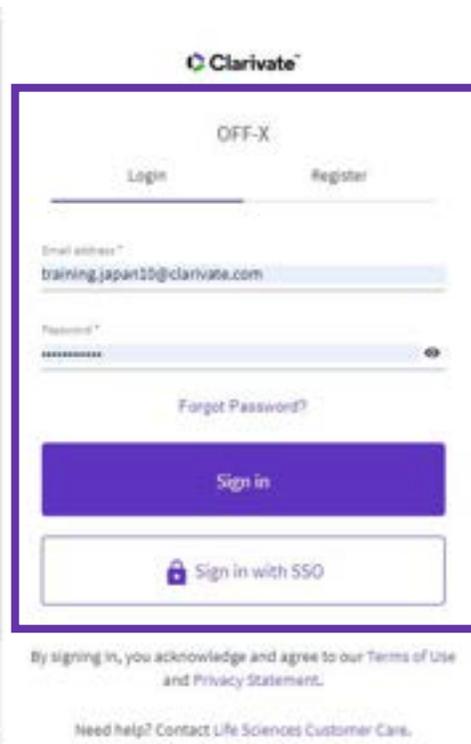
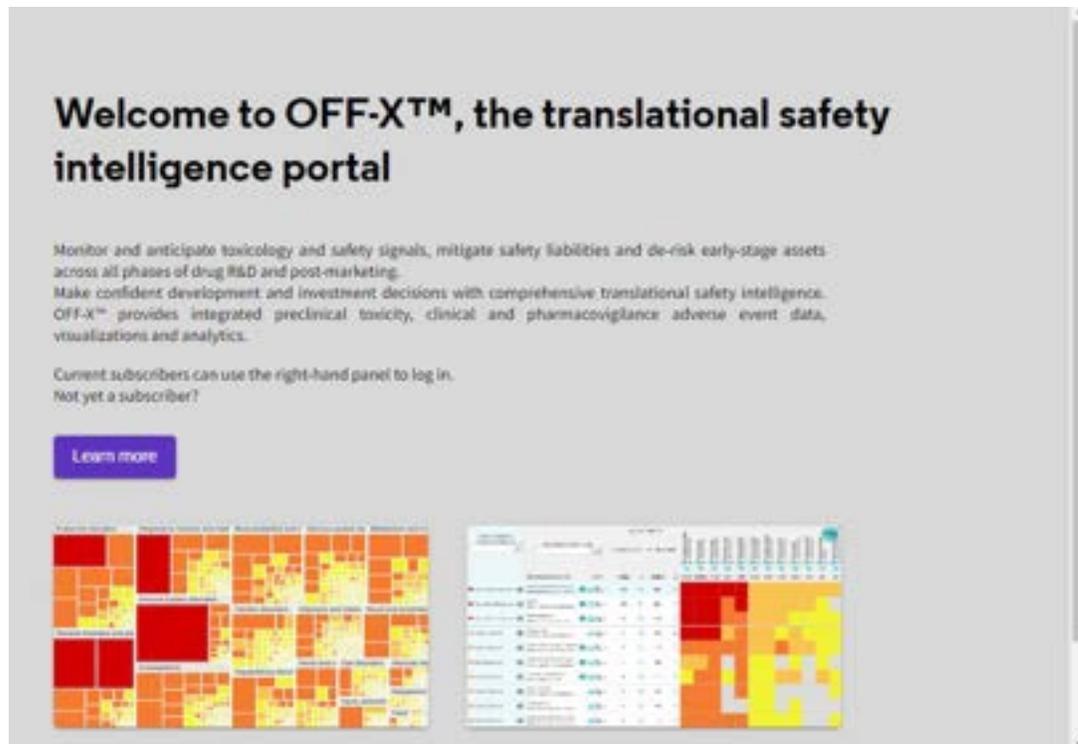
Filter Columns

Target & action	Off-targets	Class	Number of events	Off-targets	Drug	Off-targets	Off-targets
ACE + inhibitor	Very High	Off-targets	11	11	11	11	11
Androgen receptor + Androgens	Very High	Off-targets	11	11	11	11	11
ECM targeted CAR T cells + In vivo specific action	Very High	Off-targets	11	11	11	11	11
ESRBL + inhibitor	Very High	Off-targets	11	11	11	11	11

# OFF-X アクセス方法

<https://access.clarivate.com/login?app=safety>

上記URL、もしくは御社のご案内に順じてアクセスしてください。



Email address(ID)とPasswordを入力し、**Sign in**をクリックして接続します。

既に以下のクラリベイト製品にユーザ登録がある場合、ID/Passwordはすべて共通です。

Cortellis, Key Pathway Advisor, Web of Science, ResearcherID, Derwent Innovation, InCites, EndNote

※初めてユーザー登録する際には、ご所属先のデータベースご担当者様にご確認ください。初回登録にお困りの際やログイントラブルの際には、本資料最終頁に記載した弊社カスタマーケアにお問合せください。



# 新インターフェース 基本操作



# Home page

- 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

Welcome back,

Targets Drugs and biologics Drug combinations Adverse events

Type target or gene or UniProt ID and select

- 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
- ※Drug Combinationsは近日実装予定

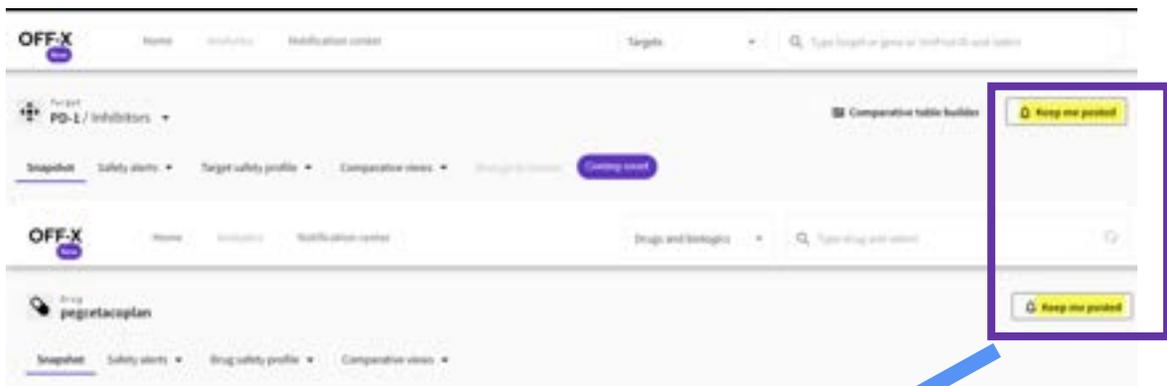
Your notifications Latest alerts Congress reports

- 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）

- 製品サイトやナレッジベース、機能強化のお知らせ通知等のサポートコンテンツへアクセス

Support

# 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。

Set up your email notification

See customized content on your home page and receive email notifications.

Drug  
pegcetacoplan

Notification scope  
pegcetacoplan All

Frequency  
Weekly

Add description

What do you want to get notified about?

All new safety alerts New regulatory alerts only New adverse events only

Select adverse events Select SOCs Select SMQs

Include combination therapies of this drug

Include retrospective content

Cancel Apply

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

③ Notification centerをクリックすると、設定済みのアラートの管理画面が表示されます。

OFF-X New Home Analytics **Notification center** Targets

## Notification center

Manage and edit your notifications

All notifications will be sent weekly to: **shingo.yasuoka@clarivate.com**

### Your notifications

Active	Notification name	Knowledge area	Date created ↓	Description	Actions
<input checked="" type="checkbox"/>	pegcetacoplan All	Drugs & Biologics	May 10, 2024		
<input checked="" type="checkbox"/>	PD-1 ALL	Targets	May 10, 2024		
<input checked="" type="checkbox"/>	GNRH RECEPTOR	Targets	Sep 19, 2023		
<input checked="" type="checkbox"/>	RELUGOLIX	Drugs & Biologics	Sep 19, 2023		

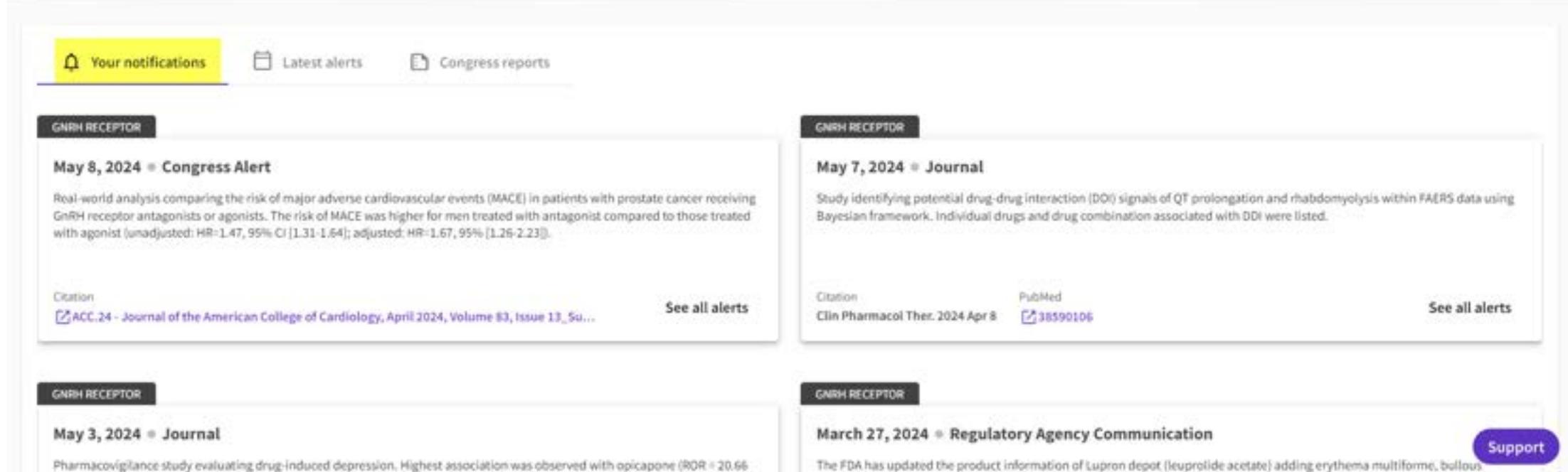
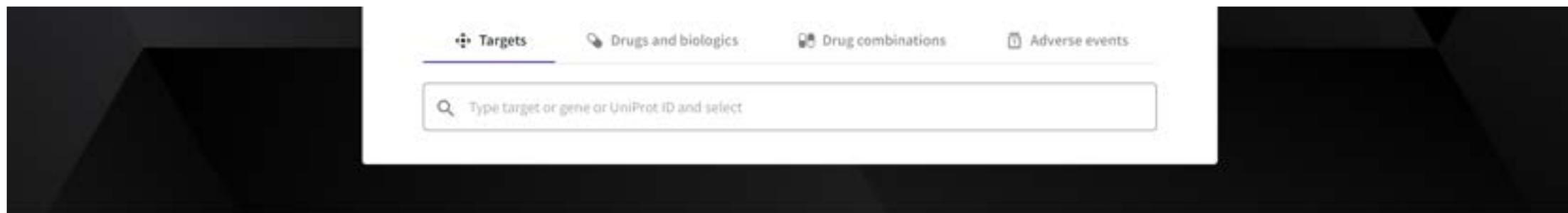
Items per page: 5 Page 1 of 1

④ アラートごとに通知のON/OFF管理が可能です。

⑤ アラートの削除や編集が可能です。

# 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。



# レファレンスの一括出力

Adverse Eventsごとに作成されたセーフティアラートのレファレンスを一括で外部出力することが可能です。

②出力ボタンをクリックします。

①出力したいAEグループを選択します。※個々のAE単位で選択し、出力することも可能です。

# 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。

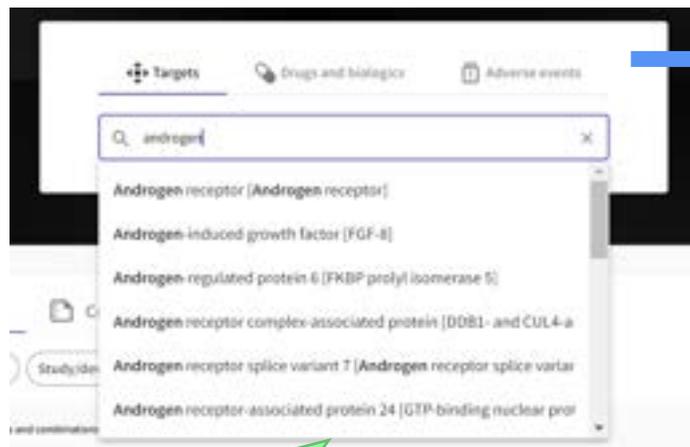
	V	W	X	Y
1	Reference date	Reference Title	Citation	PubMed ID
2	2023-10-16	Relapsing Polychondritis following PD-1 Blockade by an Immune Checkpoint Inhibitor	JMA J. 2023 Oct 16;6(4):552-555	<a href="#">37941715</a>
3	2023-10-27	Study of Intratumoral (IT) Ulevostinag (MK-1454) in Combination With Intravenous (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>



# 活用事例1

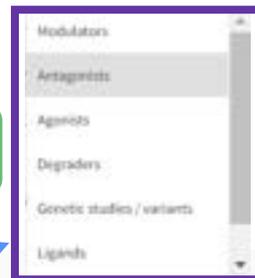
ターゲット分子に関連する安全性情報を網羅的に収集

# 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

Target: Androgen receptor / Antagonists

Name	Family	Off-targets
Nuclear Hormone Receptors	Steroid hormone receptors	1580
AR	3-Ketosteroid receptors	AR
DHTF		
Dihydrotestosterone receptor		
Kennedy disease		
NR3C4		
Nuclear receptor subfamily 3 group C member 4		
SRMA		

External database links:

- Pubmed ID: P13275
- Chemical Drug Dictionary ID: 6367
- UniProt ID: P1467284547, 4423

Other sections: Related drugs, Latest and pinned alerts, Regulatory relevance, Therapeutic applications

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 Event

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: September 1, 2019  
Title: State of Art of Idiosyncratic Drug-Induced Neutropenia or Agranulocytosis, with a Focus on Biotherapies  
Citation: 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	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 a safety alert for Anaemia. It includes a list of individual alerts with their dates and severity levels. Below this, there is a grid of charts and chemical structures representing the relationship between the adverse event and the associated drugs.

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 displays the MedDRA hierarchy for the selected adverse event. It shows a tree structure of terms with checkboxes for selecting specific terms and their associated alerts.

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 2	11 2	⋮
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	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

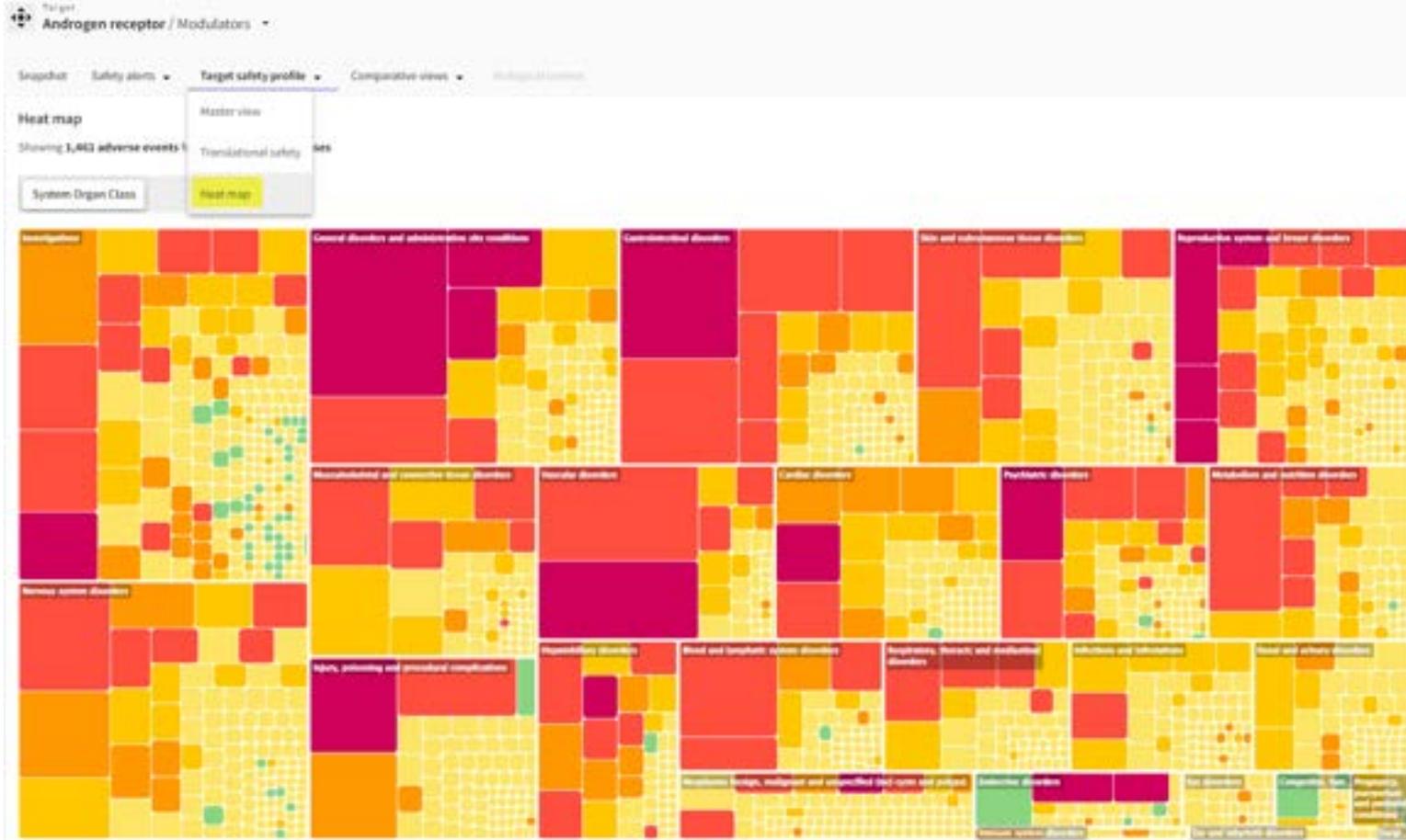
Excel出力

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。

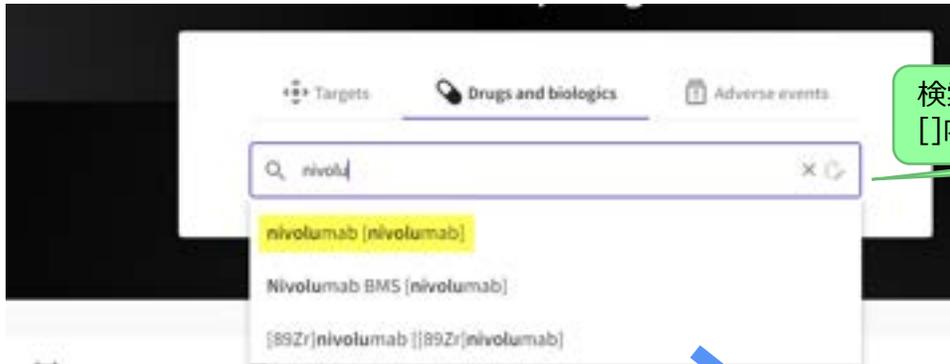
Heat map based on OFF-X Target/Class Score: ● Very high ● High ● Medium ● Low ● Very low ● Not associated



## 活用事例2

特定の医薬品に関する安全性報告を確認

# 医薬品の安全性報告を確認する



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

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

Drug form	Highly protein	ATC drug ID
Y Biologic	Launched 2014	140816
Product category/therapy	Drug name ID	Organization ID
Cancer Immunotherapy	Nivolumab BMS	Amgen Inc.
Follow-on Products	Opdivo	Bristol Myers Squibb Co.
Human Monoclonal Antibodies	Xelvaner	Luye Pharma Group Ltd.
Monoclonal Antibodies	ABP-206	National Cancer Institute (NCI)
	BMS-936558	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
	LY-00315	
	MDX-1105	

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

- Clarivate Drug Discovery Intelligence ID: 1293105, 421445, 1152825, 1049004
- Clarivate Competitive Intelligence ID: 54804, 108135
- DrugCentral ID: nivolumab
- ChEMBL ID: CHEMBL128738

Pharmacology profile

Latest and pinned alerts

Regulatory relevance

Therapeutic applications

# Real-world evidence analysis

当局集計の安全性報告一覧を確認する

Drug Safety Profile for nivolumab. The interface shows a navigation menu with 'Drug safety profile' selected. A dropdown menu is open, highlighting 'Real-world evidence analysis'. The main view displays 'Real-world evidence analysis' for 27 System Organ Classes, showing 5,879 adverse events. A filter bar includes 'Filter', 'Columns', and 'View AE/SOC'. A search bar is present above the table. The table lists adverse events with columns for OFF-X Drug Score, Label Reference (FDA, EMA, PMDA), FAERS (Number of reports, % of reports, First reported), and JADER (Number of reports, Tools). A dropdown menu is visible at the bottom right of the table.

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

当局発表のLabel情報に基づく Safety alertへアクセス

該当のAEについてMedDRAの階層を表示

# Real-world evidence 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

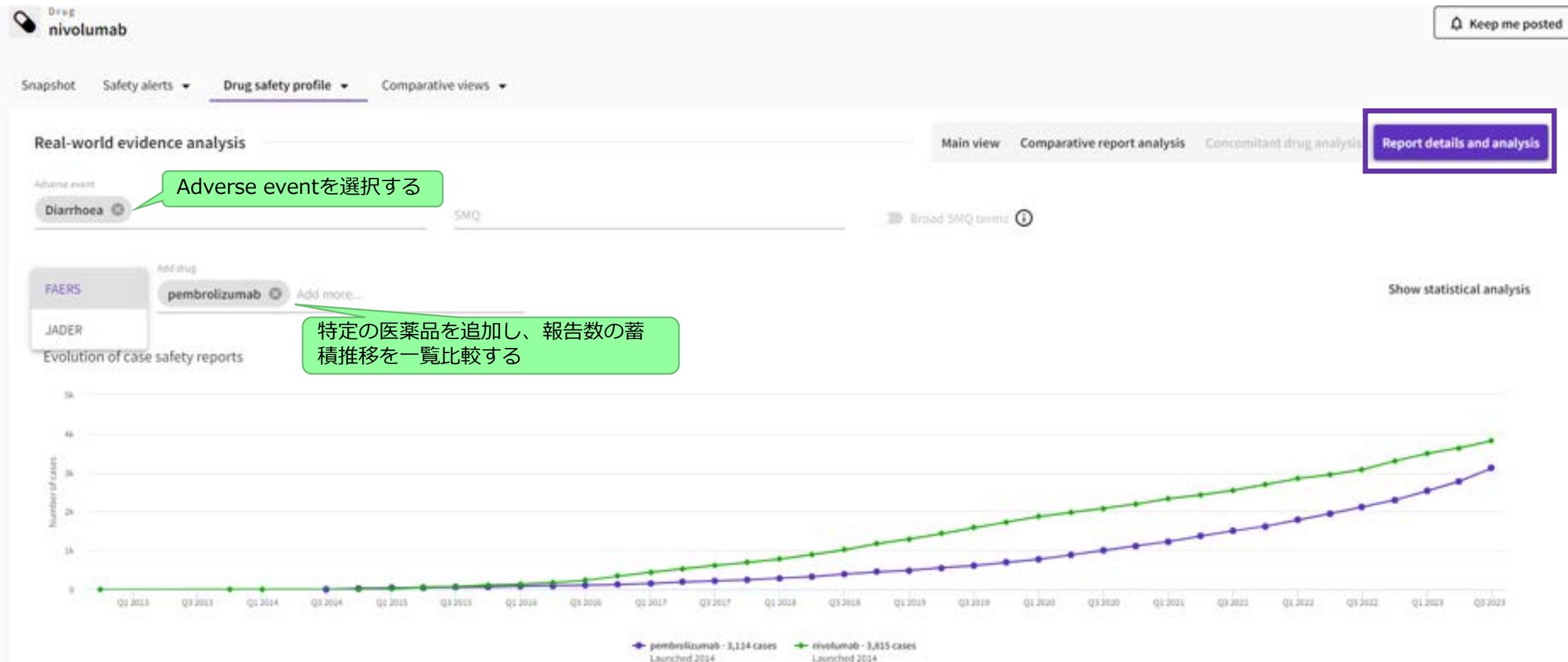
一覧比較する医薬品を指定する

Comparative report analysis

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	1.6	17	1.6	1.6	17	1.6	
Malignant neoplasm progression • Neoplasms benign, mali...	4.1	8,543	4	4.1	7,300	4.1	0.4	16	0.4	0.4	4	0.4	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	2.4	26	2.4	1.5	16	1.5	
Off label use • Injury, poisoning and procedural complications	1.5	3,761	1.8	1.5	2,661	1.5	1	46	1	2.6	28	2.6	1.5	16	1.5	
Intentional product use issue • Injury, poisoning and proce...	1.5	3,282	1.5	1.7	73	1.7	1.7	2	1.7	1.8	1	1.8	1.5	16	1.5	
Fatigue • General disorders and administration site conditions	1.4	3,133	1.4	1.2	3,088	1.2	1.5	75	1.5	1.5	20	1.5	1.5	16	1.5	
Pyrexia • General disorders and administration site conditions	1.4	3,003	1.4	1.2	2,192	1.2	1.5	68	1.5	1.5	16	1.5	1.5	16	1.5	

# Real-world evidence analysis

安全性報告の蓄積推移を一覧比較する



# AEごとのFDA Approval Packageにおける記載を確認する

Drug Safety Profileタブをクリックし、Master Viewを選択します。

The screenshot shows the 'Drug Safety Profile' for nivolumab. The 'Master view' dropdown menu is open, showing options like 'Translational safety', 'Real-world evidence analysis', and 'Heat map'. The table below displays adverse events with their respective counts and FDA SBA counts.

Adverse event	Alert type				Alert phase				Label Reference									
	Frequency in clinical trials	Number of alerts	Class alerts	Drug alerts	Preclinical	Clinical	Text mining FDA SBA	FDA	EMA	PMDA	Tools							
Death • General disorders and administration site conditions	0.8%	489	65	42	1	210	1	237	64	3	1	486	65	0	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]
Diarrhoea • Gastrointestinal disorders	<1 - 55.6%	838	180	36	1	300	1	502	179	2	1	836	180	4	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]
Hypothyroidism • Endocrine disorders	>1 - 54.6%	540	96	33	1	242	1	265	95	1	0	539	96	2	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]
Immune-mediated adverse reaction • Immune system disorders	1.2 - 46.4%	1150	79	172	1	596	1	382	78	14	1	1136	79	1	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]
Pneumonitis • Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	<1 - 12%	574	83	64	1	279	1	231	82	5	1	569	83	5	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]
Pruritus • Skin and subcutaneous tissue disorders	1 - 75%	567	121	34	1	208	1	325	120	0	0	567	121	3	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]
Rash • Skin and subcutaneous tissue disorders	>1 - 60%	630	121	40	1	245	1	345	120	1	0	629	121	3	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]
Abdominal discomfort • Gastrointestinal disorders	<1 - 16%	26	15	0	0	7	1	19	14	0	0	26	15	0	[Icon]	[Icon]	[Icon]	[Icon]

Text Mining FDA SBAの列にて、AEごとのカウント数をクリックします。

# AEごとのFDA Approval Packageにおける記載を確認する

OFF-X text mining FDA Summary Basis of Approval (SBA)

The following table lists FDA Summary Basis of Approval (SBA) documents where particular adverse event terms have been found by our proprietary text mining tools. The original document with the adverse event terms highlighted is accessible via the Source link.

Adverse Event	Document type	Text	Number of documents	Source
Diarrhea	Clinical Pharmacology/Biopharmaceutics Review	Diarrhea	1	
		Diarrhea	3	
	Medical Review	Diarrhea	20	
	Pharmacology Review	Diarrhea	4	
	Summary Review	Diarrhea	1	

Sourceをクリックすると、ドキュメントタイプごとに記載箇所を確認可能



The viewing of SBA

Source

- $C_{max}$  produced by 1 mg/kg intravenous was not a significant predictor of probability of OR in post-anti-CTLA4 advanced melanoma patients.
- Higher baseline tumor burden in advanced was associated with lower probability of OR.

**Exposure Safety: Grade 3- DR AEs and AE-DCD**

- Risk of Grade 3- DR AEs and AE leading to DCD in post-anti-CTLA4 advanced melanoma patients did not increase with  $C_{max}$  produced by dose of 1 mg/kg intravenous.

*Reviewer's Comments: The applicant's population PK and exposure response analysis appear reasonable. However, probability of drug-related Grade 3 or specific AE versus exposure was not explored which could be important for labeling regarding dose modification.*

**4 REVIEWER'S ANALYSIS**

**4.1 OBJECTIVE**

The analysis objectives are:

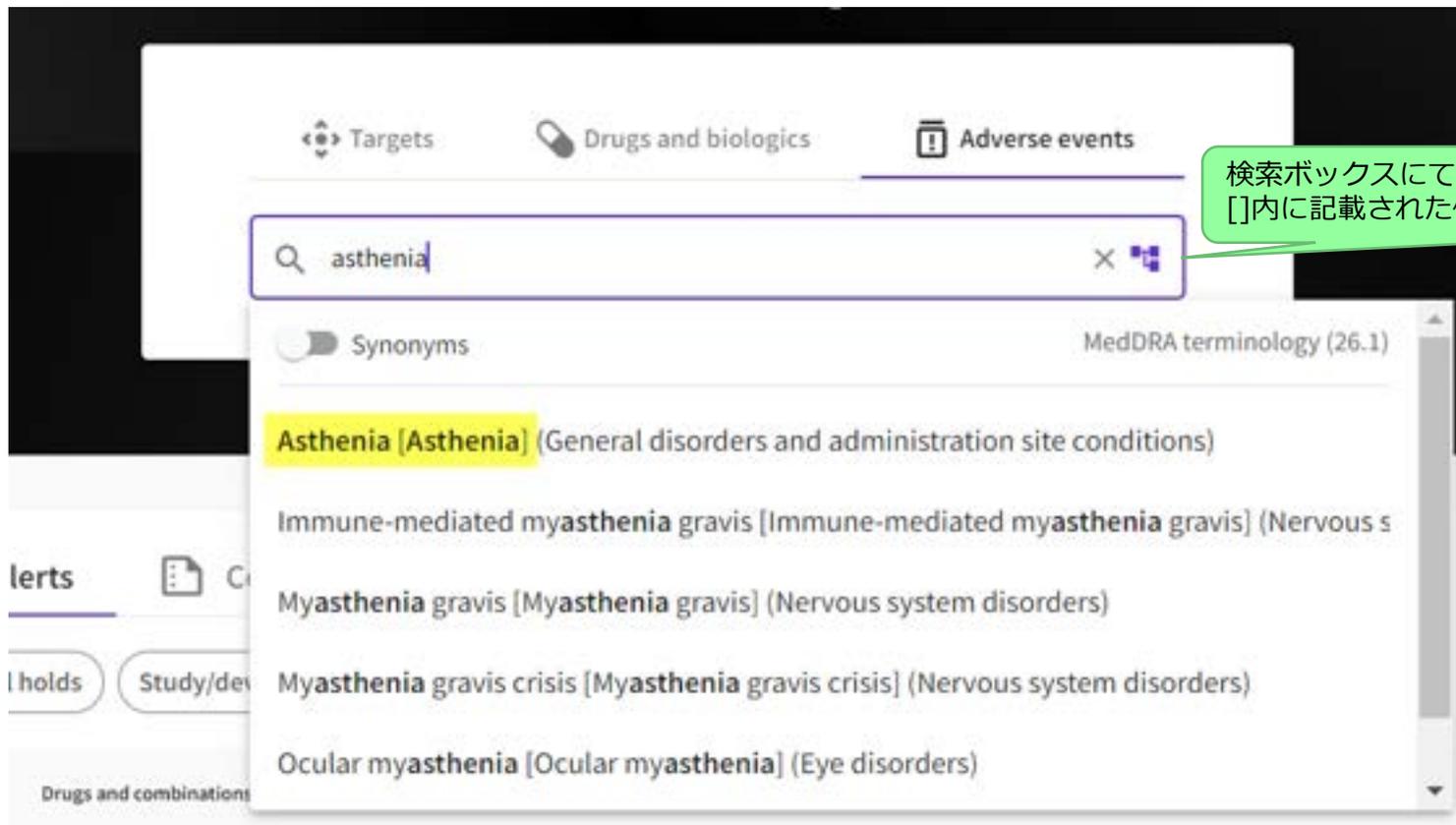
- To compare the exposure distributions between different grades of AEs.
- To explore exposure-response relationships for each specific drug-related Grade 3- AE, including events, autoimmune neuropathy, facial palsy, with severe paresthesia, ALT increased, AST increased, infection related reaction, blood alkaline phosphatase increased, liver function abnormal, edema, hypoglycemia, myeloid increase, IgG4 increase, tubulointerstitial nephritis, hypotension, pneumonitis, hepatitis, **diarrhea**, fatigue, herpes zoster, post-hepatic encephalopathy, lymphopenia, rash, arthralgia, sinusitis, ventricular arrhythmia, desaturation, abdominal pain upper, vomiting, and lymphocyte



## 活用事例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-X 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		1						
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

# 旧プラットフォームのサービス提供は7/10(水)で終了致します。



※契約窓口様、ユーザ各位へは6/11(火)に下記の内容にて連絡させて頂いております。  
配信アドレス：news@mail.discover.clarivate.com

## 新OFF-Xリリースのご案内

OFF-Xへのアクセスはこちら

### OFF-Xユーザー各位

※本メールはOFF-Xのご契約窓口ご担当者様およびご登録頂いているユーザー様にお送りいたします。

日頃より弊社製品をご利用いただき、厚く御礼申し上げます。

この度、毒性・安全性情報プラットフォームを刷新し、『新OFF-X』をリリースいたしました。

昨年来、新プラットフォームベータ版と旧プラットフォームの併用期間を設けておりましたが、新OFF-Xの正式リリースに伴い、**旧プラットフォームのサービス提供を2024年7月10日(水)で終了**いたします。新プラットフォームへは、引き続き以下の製品アクセスURLからログインいただけます。

# ユーザーサポートのご案内



OFF-Xの辞書となるHelp Fileへのアクセスはこちら  
<https://www.targetsafety.info/support/user-guide>



## カスタマーケア

☎ 0800-170-5577(フリーダイヤル)  
(土日祝日を除く) 9:30~17:30  
✉ [ts.support.jp@clarivate.com](mailto:ts.support.jp@clarivate.com)

使い方やアクセス、データ  
ベースの収録内容に関するご  
質問はこちらまでお気軽に。

専門スタッフが対応。使い方、アクセスなどにお困りの際は、気軽に日本語で問合せが可能。

SUPPORT CENTER

Welcome to the OFF-X Support Center. Please click on the links below to download the following support documents:

USER GUIDES	TRAININGS AND WEBINARS	CASE STUDIES
<a href="#">OFF-X Glossary &amp; Help File</a>	<a href="#">OFF-X Overview (3min)</a> - Short video to get quickly acquainted with OFF-X's capabilities	<a href="#">Identifying plausible targets/mechanisms related to drug-induced allergic reaction in rats</a>
	<a href="#">OFF-X Quick Start (20min)</a> - Onboarding video to review the main capabilities in OFF-X	<a href="#">Using OFF-X to identify high-priority target-related safety risks to support a new EZH2 inhibition program</a>
	<a href="#">OFF-X Essentials (40min)</a> - Recorded training session reviewing OFF-X in detail	<a href="#">Using OFF-X to assess ocular toxicity of CDK inhibitors</a>
	<a href="#">OFF-X Enhancements Q1 2023 (40min)</a> - An overview of the enhancements in OFF-X including new analytics, causality, adverse event frequencies, gene therapies, vaccines and the update of the additional references section	
	<a href="#">OFF-X Enhancements Q2 2023 (53min)</a> - An overview of the enhancements in OFF-X including the custom alert center, target class analytics and text mining data from FDA Summary Basis of Approval documents	
	<a href="#">OFF-X Use Cases Webinar (40min)</a> - This recorded webinar provides a more advanced walk-through of use cases showcasing how OFF-X can support all phases of Drug R&D and postmarketing	
	<a href="#">OFF-X Pharmacovigilance Webinar (40min)</a> - This recorded webinar showcases the Real World Evidence analytics dashboard and some actual pharmacovigilance use cases	

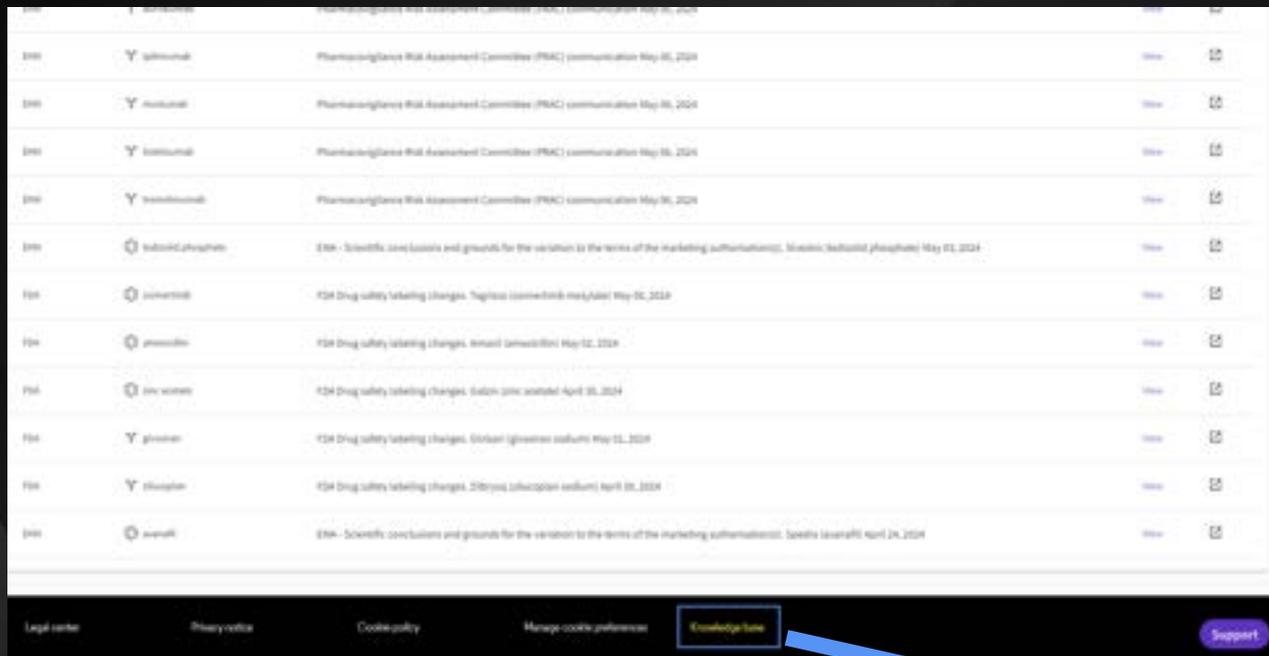
FAQs

## 製品サポートサイト

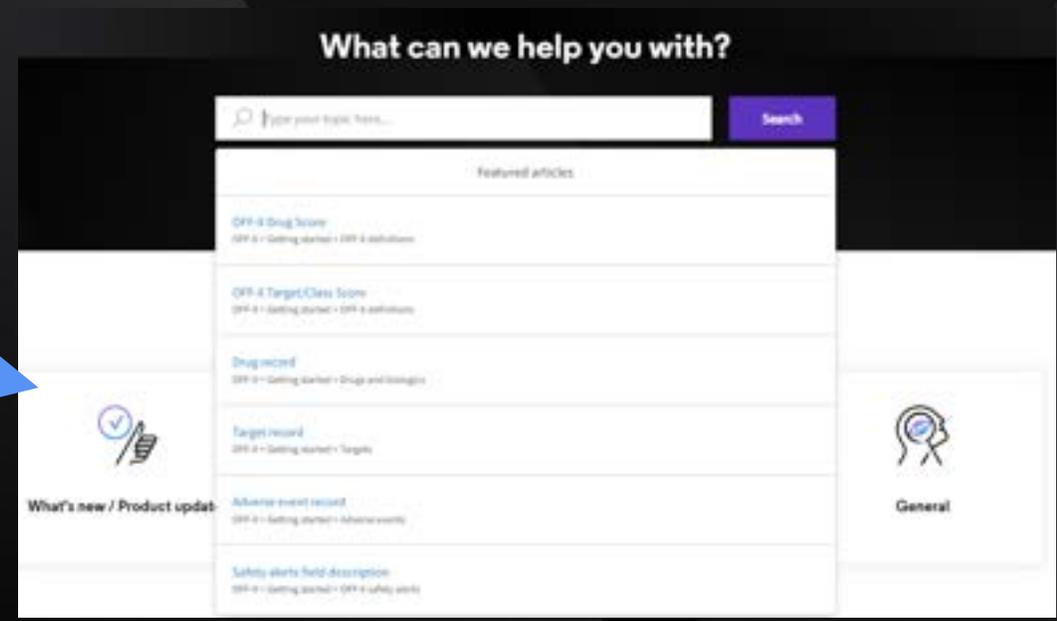
<https://www.targetsafety.info/support-center>

# ユーザーサポートのご案内

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用意いたしました。  
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頂けます。



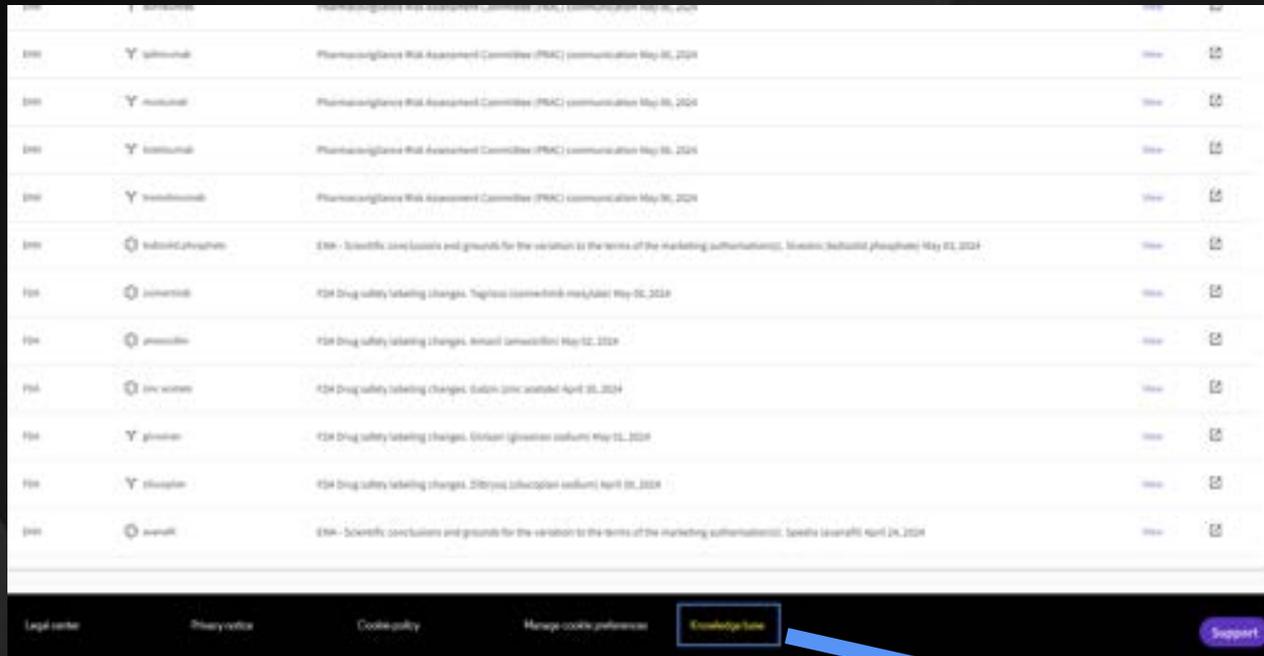
画面最下部までスクロールダウンし、  
Knowledge Baseをクリックします。



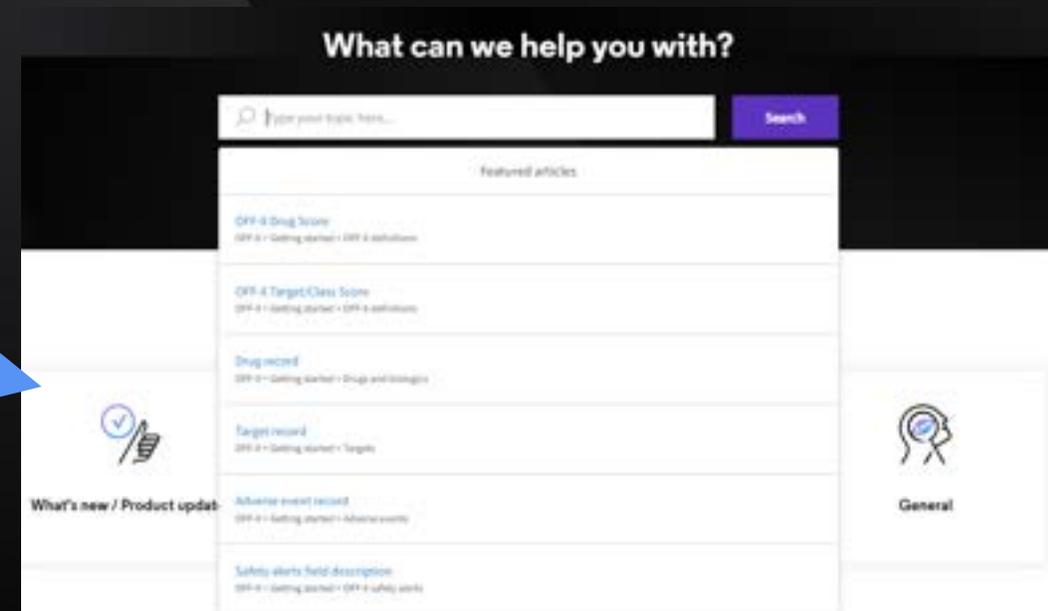
# ユーザーサポート



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。





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.