PharmaPendium

最高クラスの医薬品の安全性情報

前臨床～臨床～上市後のデータを一望に

（米国FDA Approval Package, 欧州EMEA EPARs）

製品紹介

@OUG

2008. 12. 25

エルゼビア・ジャパン株式会社
プロダクトセールスマネージャー
海附玄龍

ELSEVIER

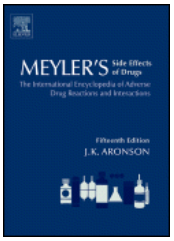
PharmaPendiumとは

- **米国およびヨーロッパ承認医薬品についての前臨床・臨床・上市後の安全性情報と医薬品情報のデータベース**
  - アメリカおよび、ヨーロッパ上市薬の開発資料が全文検索できる
    製薬会社が提出したFDA Approval package（新薬承認申請資料パッケージ）,
    European Public Assessment Reports (EMEA承認薬の公開医薬品審査報告書 ）
  - 医薬品の開発に必要不可欠な情報を調べる事ができる
    - 前臨床・臨床・上市後の情報に行き来できるため、比較が容易な一覧表示
- **安全性データを人手で抽出しているため、毒性・副作用情報の検索・比較が容易**
- **同義語辞書を搭載しているため、類義語も一括検索**
- **Webでのご提供のため、アクセスが簡単**

ELSEVIER

収録コンテンツ

- FDA Approval Package
  製薬会社がFDAに提出した承認申請資料（1992年以降）
  上市後に取り下げになった薬の情報も引き続き掲載
  （⇔FDAサイトでは削除される）
- European Public Assessment Reports
  製薬会社がEuropean Medicines Agency (EMEA)に提出した公開医薬品審査報告書 (1995年以降）
  アメリカでの未承認薬も含む
- Meyler's Side Effects of Drugs 15 Edition
  電子書籍。有害作用と相互作用に関する包括的な辞典
- Mosby's Drug Consult
  - 電子書籍。添付文書辞典
- RTECS / Metabolites
  - 学術論文から集めた毒性／代謝データベース
- Adverse Event Reporting System (AERS)
  - FDAが収集している市販後調査データベース （1997年10月以降）
    FDAサイトで削除された事象に関しても引き続き掲載
- xPharm
  - 薬理学リファレンス xPharmから引用した薬剤標的情報



FDA Approval Packageについて

- **製薬会社がアメリカ国内で新薬市場販売許可を得るためにFDAに提出する新薬承認申請資料**
- **その薬剤の開発過程で得た情報の集大成**
- **資料は通常100ページを超え、前臨床、臨床データを含むことはもちろん、薬物自体の化学的、薬理学的性格、安定性から有害事象まで全ての情報を含む**
- **その他、添付文書やApproval Letter、Administrative Document などを含む**
- **申請～認可～上市後の製薬会社とFDAのやり取りの内容を知ることができる**

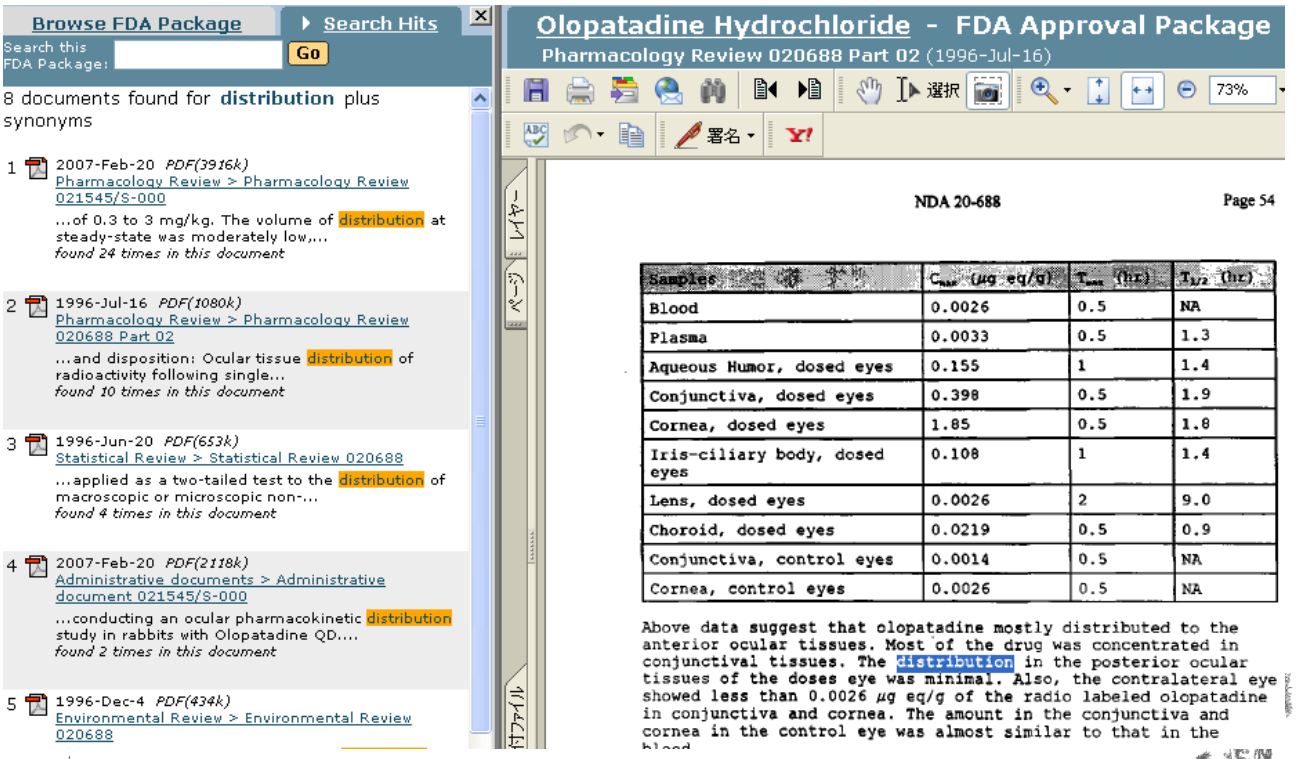
	PharmaPendium	Drug@FDA
収録開始年	1992年 （1992年以前分は、年内に発売予定）	1998年
市場撤退薬	**引き続き掲載**	**削除**
PDFデータ形式	**画像　＋　テキストデータ**	**画像データ** **(一部最新のもののみテキスト有)**
検索	**全文検索可能**	**医薬品名からの文書選択** **(内容の検索不可)**
ダウンロード	**可**	**可**
インデックス化	**あり**	**なし**

European Public Assessment Reports について

- 製薬会社がヨーロッパでEuropean Medicines Agency (EMEA)に提出する承認薬の公開医薬品審査報告書
- 薬効、適応症情報、安全性情報、薬物動態情報、作用機序情報を含む文書よりなる。
- EMEAが薬物の承認に至った論拠についても記述

	PharmaPendium	EMEA　Web site
収録開始年	1995年	1995年
市場撤退薬	引き続き掲載	削除
PDFデータ形式	画像＋テキストデータ	画像＋テキストデータ
検索	可	可
ダウンロード	可	可
事例のインデックス化	専門家によるインデックス化	なし

薬物動態データの検索例



製剤関連等の周辺情報も

➢剤形、賦形剤などの製剤関連情報も検索、活用可能

Drug, lot#, radiolabel, and % purity: MK-0869 Formulation M, lot number L-754030-004H031, had an average particle size of —— µm with 99.5% purity. MK-0869, Formulation NB (MK-0869 blended coated —— beads), batch #X0869OPP015C001 (also known as L-754030-016S001) with an average particle size of ___ was obtained by blending 3 batches of MK-0869 coated beads with purity ranging from 99.6 to 100.0%.
Formulation/vehicle: The vehicle for MK-0869 Formulation M was 5% methylcellulose and 0.02% sodium lauryl sulfate in deionized water. The vehicle for MK-0869 Formulation NB was 3% hydroxypropyl cellulose, 15% sucrose, and 0.14% sodium lauryl sulfate in deionized water.

Pharmacology Review 021549/S-000 Part 03 (2003-Jul-6)

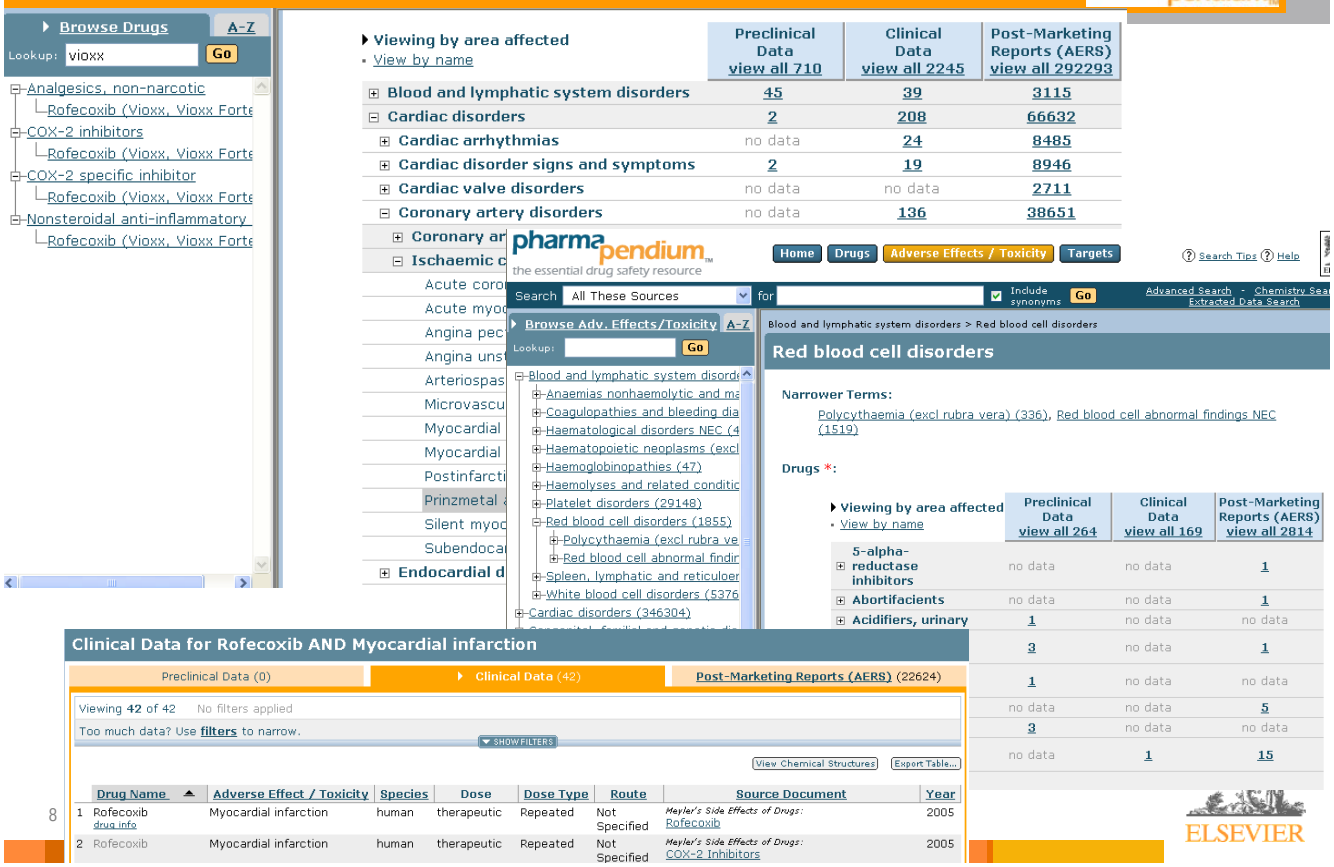
Drug, lot #, radiolabel, and % purity: Batch # P/1465/28, P/1465/26, P/1465/29, 99.9% w/w
Formulation/vehicle:

Ingredients	Strength placebo	Strength 2 % w/v	Strength 1.96 % w/v
	% w/v	% w/v	% w/v
ICI 182780	-	2.0	1.96
ICI 182780 sulphone	-	-	0.04
Poloxamer 407 USNF	1.0	1.0	1.0
Ethanol 96 % BP	10.0	10.0	10.0
Water for Injection Ph Eur	8.0	8.0	8.0
Propylene glycol	to 100 %	to 100 %	to 100 %
Formulation batch reference	P/1465/28	P/1465/26	P/1465/29

Pharmacology Review 021344/S-000 Part 02 (2002-Apr-25)

ELSEVIER

ファクト化（インデックス化）された副作用・毒性情報



ELSEVIER

開発の様々な部門でのご活用

- **前臨床/臨床開発**
  - 毒性
  - 安全性薬理
  - 薬物動態
- **規制情報担当**
- **上市後安全性情報担当**
  （Pharmacovigilance）
- **その他（製剤等の情報も…）**

製品価値：Pharmacovigilanceにおける例

- **FDAが自社薬剤の添付文書に新たな副作用警告の追加をさせようとしている…**
  - もし、競争の激しい薬剤クラスであれば、売上げの喪失によるコストは莫大になる恐れ

PharmaPendiumがあることで可能なこと：

- 警告の追加に対する抗弁の根拠を得るために、Approval package内の書類から先例を検索
- 臨床および上市後のデータから、特異体質やその他の要素によるものであることを発見
- 競合の薬剤の臨床・上市後情報から、その副作用が薬剤クラスに普遍的なものであることを示し、競合が持ちえたアドバンテージを除去

製品価値：薬事申請（向けのデータ準備）における例

- **申請段階の時間の無駄を避ける**
  - データ不足、間違ったデータ、実験デザインの不備により、申請が差し戻しに…
    - 結果として…
      - 1年またはそれ以上のロス；膨大なコスト
      - 特許の有効期間のロス

PharmaPendiumを使うことで可能なこと：

- 様々な類似点を持つ全ての薬剤について先例を分析し、何がなされ、何がなされなかったのかを明らかにしておく
  →不備を未然に防ぐ
- PharmaPendiumのApproval packageデータベースを利用して先例を探すことにより、提出されたデータが有効であり、網羅性を満たしていることの申し立てを作る
  →事態を修正する

ELSEVIER

製品価値：安全性アセスメントにおける例

- **5つの開発候補があり、どれを次のステージに進めるかの最良の選択が必要**
  - 安全性に問題のある候補を選択した場合…
    - 臨床の後期まで発見が遅れれば、莫大な損失をもたらすことも
  - 安全性に問題があるとの誤った推測により、ブロックバスターになりえた候補を「殺して」しまった場合…
    - 計り知れない損失

PharmaPendiumは、

入手可能な前臨床、臨床、上市後の安全性および薬物動態のデータを検索、比較吟味することの出来る唯一のソース

ELSEVIER

国内外の皆様のご評価

"I think the amount of information contained within the database was great"

"Easy to navigate through: many possible 'investigations' that can be done rapidly"

"I was very impressed to see how the product has taken shape. I am find that the searchable FDA approval packages are even more useful than I thought they would be at earlier stages."

"This database is the first effort in putting all available safety and related information on FDA approved products."

"Friendly interface. Very easy to get started. I quickly found interesting information."

"I like the possibility to search the regulatory documents and to get compilations of adverse/tox effects for various drug class etc."

左：PharmaPendium βテストでの評価
（2006年2月から2週間、欧米の11機関（FDAも含む）でβテストを実施。約130名の研究者・調査担当者が参加。）

「標的由来の毒性情報の収集には有用」（毒性研究者）

「膨大なFDA文書を効率よく検索でき、有用である」（毒性研究者）

「開発ステージごとに副作用情報がよく纏められている点で、利用しやすいDBとなりうる」（毒性研究者）

「FDAホームページからの検索に比べ使いやすい」（毒性研究者）

「基礎試験（非臨床）における副作用・毒性情報を網羅している点」（調査・薬理研究者）

「内容だけでなく、書類の書き方の参考になります」（毒性研究者・マネージャー）

右：国内での評価

研究企画、探索毒性、薬物動態、安全性薬理、薬事、ファーマコビジランスなどの部署でご利用いただいております

FDAもIPライセンスで PharmaPendiumを利用中

ELSEVIER

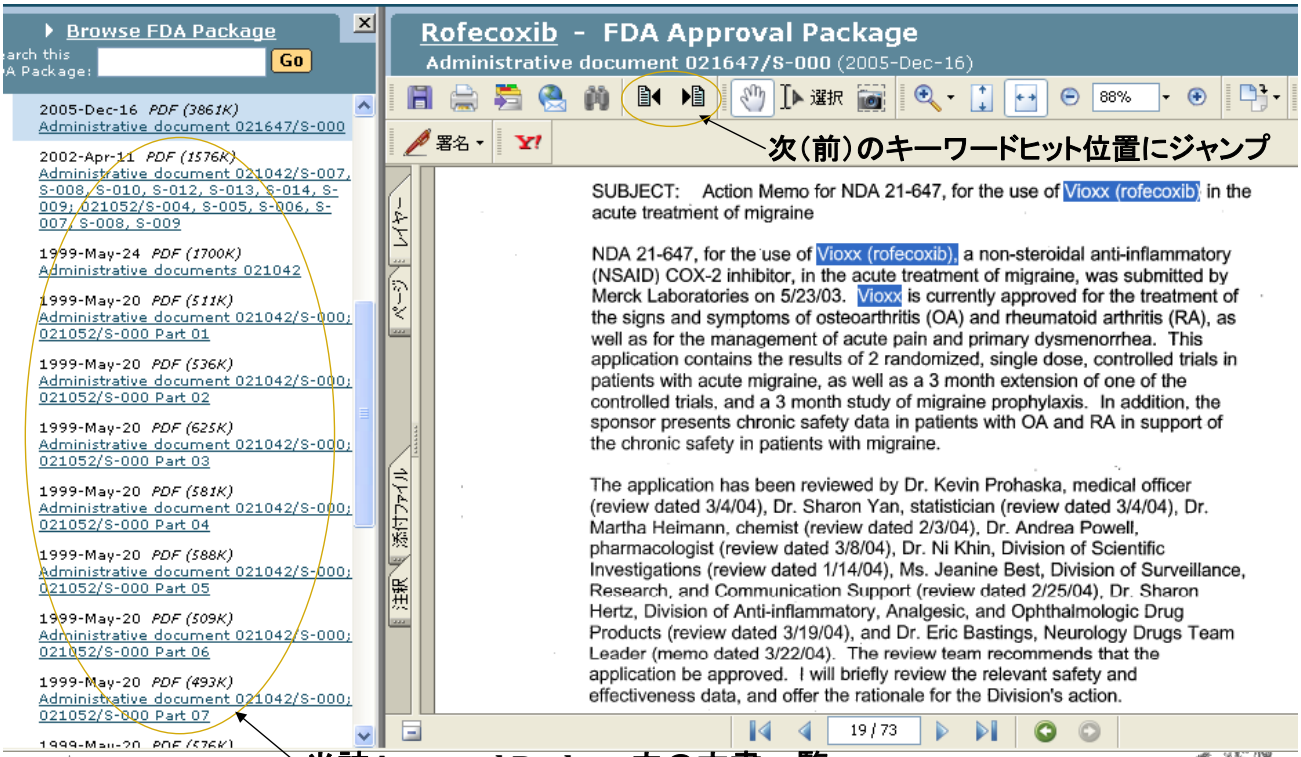
FDA Approval package全体からの検索

キーワードを入力

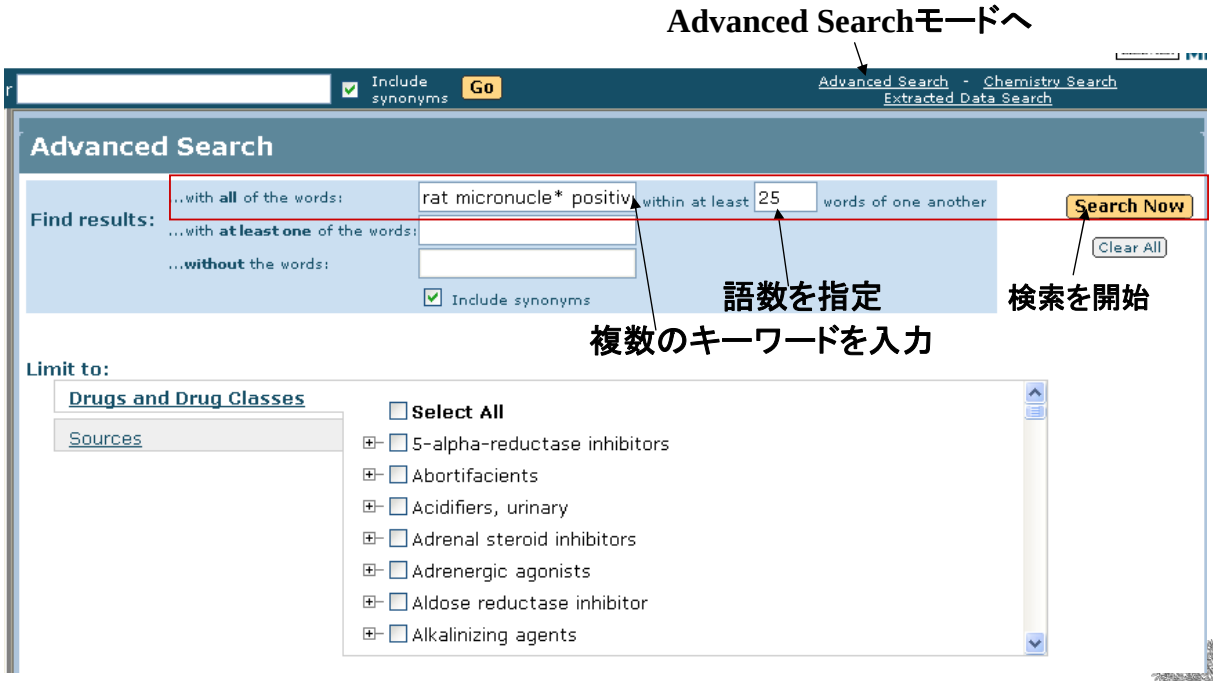
同義語を自動で展開

ELSEVIER

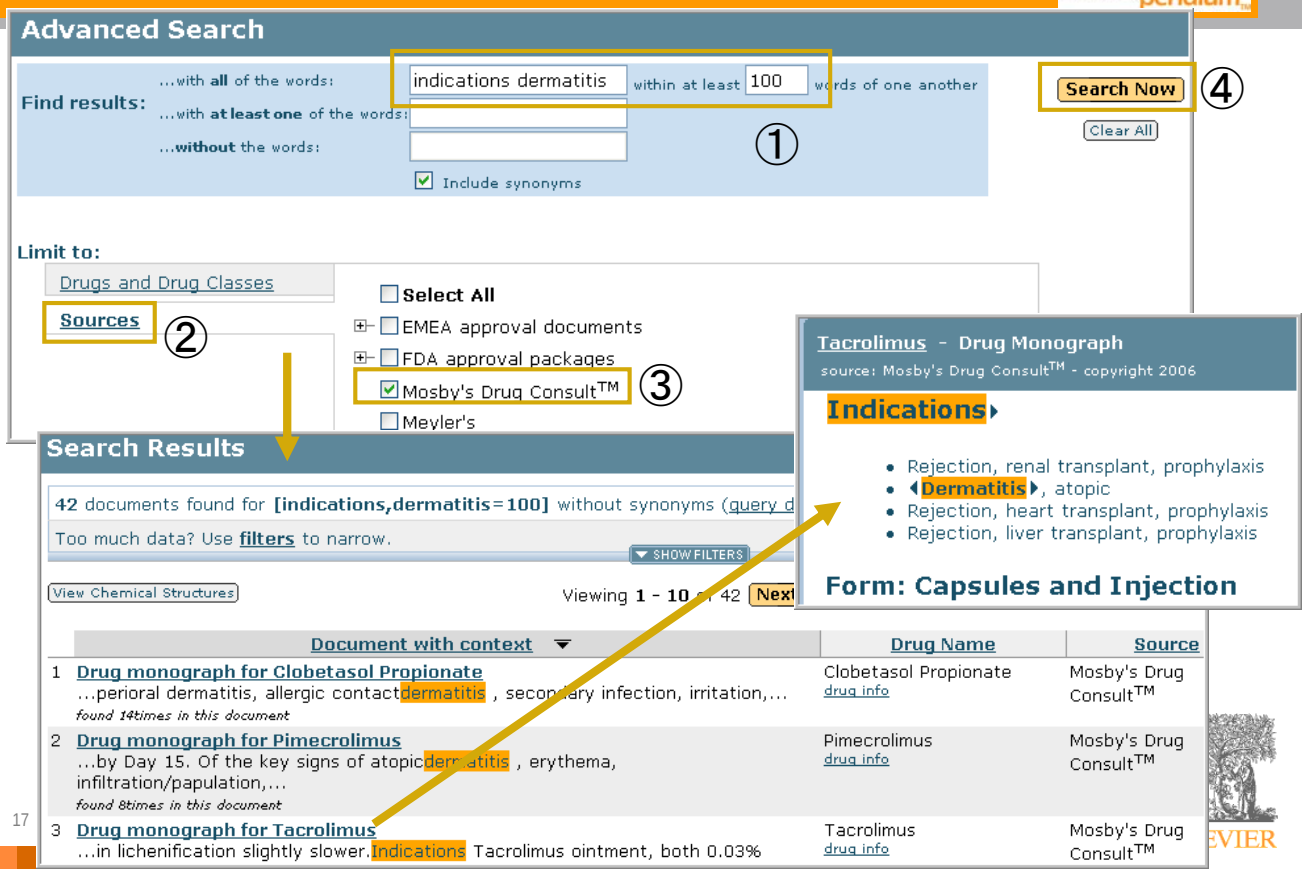
Approval Package文書のPDF表示



Advanced Searchの活用（近接検索）

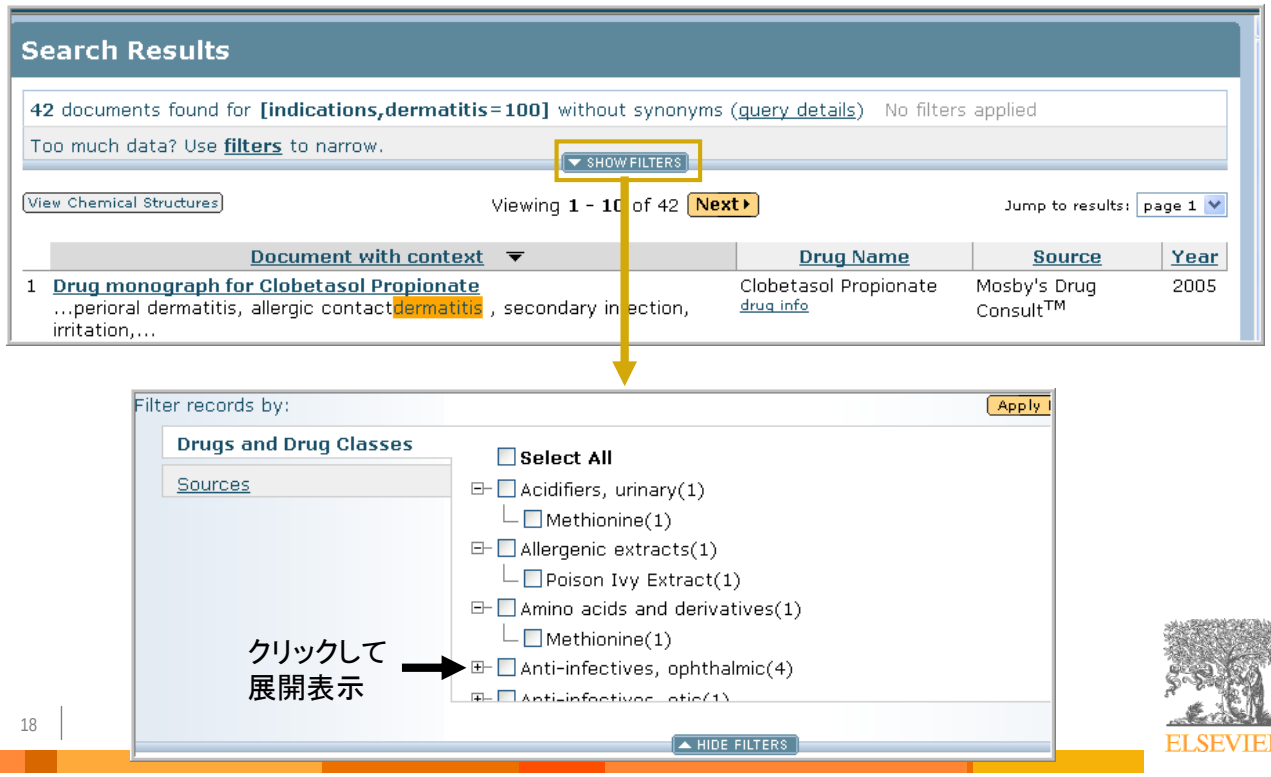


近接検索の応用例（適応症から薬剤を探す）



近接検索の応用例（適応症から薬剤を探す）続き

クラスごとの薬剤リストを得るには…



薬剤情報(Drug information view)

[Drugs]ボタンをクリック

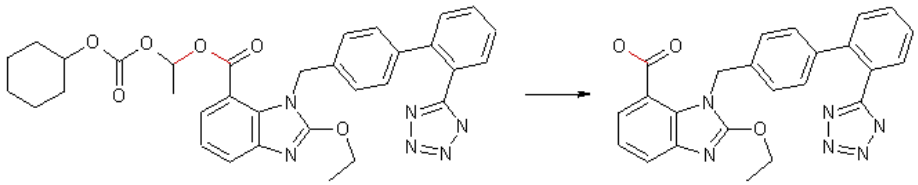
この薬剤のApproval package

薬剤名で検索
（薬剤クラスでの指定も可能）

ELSEVIER

代謝データの参照

Metabolism: Show Known Metabolites



MDL Reaction Number : RMTB00028527

Ref.#	Literature Reference
1	Buter, H.; Navis, G. Y.; Woittiez, A. J. J.; de Zeeuw, D.; de Jong, P. E., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan cilexetil in patients with normal to severely impaired renal function, Eur J Clin Pharmacol, 1999, 54(12), 953

Species	EC.NO	Isoenzyme
Human (Hypertensive)		

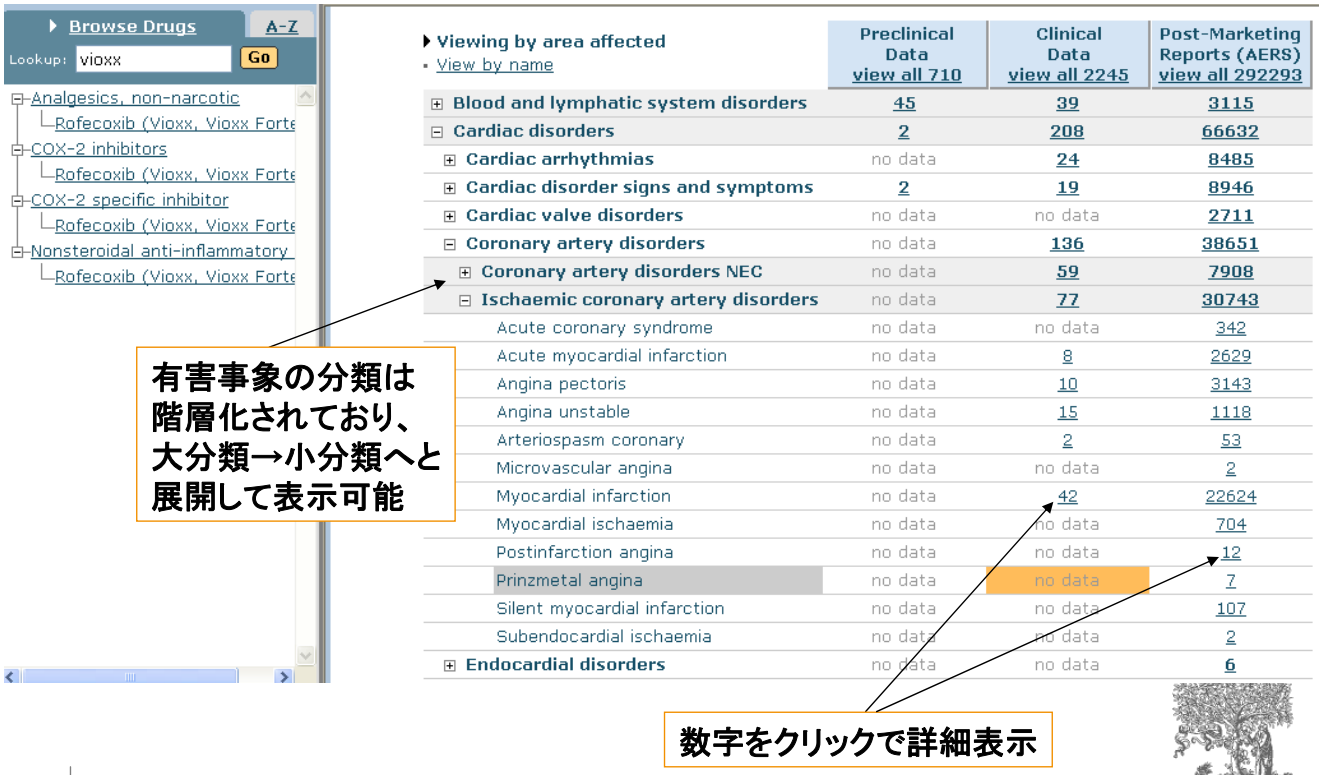
Ref.#	Literature Reference
2	Stenhoff, H.; Lagerstroem, P.-O.; Andersen, C., Determination of candesartan cilexetil, candesartan and a metabolite in human plasma and urine by liquid chromatography and fluorometric detection, J Chromatogr, B: Biomed Appl, 1999, 731 (2), 411

Species	EC.NO	Isoenzyme
Human		
Human		

Ref.#	Literature Reference
3	Meineke, I.; Feltkamp, H.; Hoegemann, A.; Gundert-Remy, U., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan after administration of its pro-drug candesartan cilexetil in patients with mild to moderate essential hypertension - a population analysis, Eur J Clin Pharmacol, 1997, 53(3/4), 221

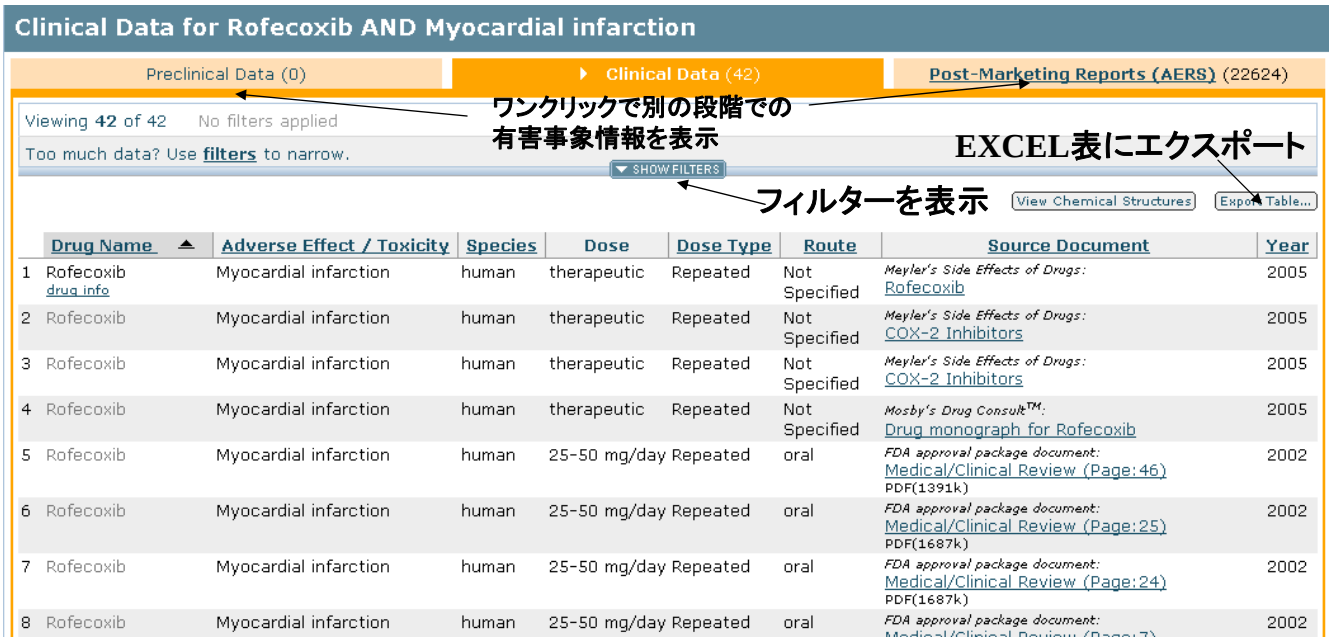
Species	EC.NO	Isoenzyme
Human		

有害事象一覧(Drug information view)



ELSEVIER

有害事象詳細表示



	Drug Name	Adverse Effect / Toxicity	Species	Dose	Dose Type	Route	Source Document	Year
1	Rofecoxib drug info	Myocardial infarction	human	therapeutic	Repeated	Not Specified	*Meyler's Side Effects of Drugs:* Rofecoxib	2005
2	Rofecoxib	Myocardial infarction	human	therapeutic	Repeated	Not Specified	*Meyler's Side Effects of Drugs:* COX-2 Inhibitors	2005
3	Rofecoxib	Myocardial infarction	human	therapeutic	Repeated	Not Specified	*Meyler's Side Effects of Drugs:* COX-2 Inhibitors	2005
4	Rofecoxib	Myocardial infarction	human	therapeutic	Repeated	Not Specified	*Mosby's Drug Consult™:* Drug monograph for Rofecoxib	2005
5	Rofecoxib	Myocardial infarction	human	25-50 mg/day	Repeated	oral	*FDA approval package document:* Medical/Clinical Review (Page:46) PDF(1391k)	2002
6	Rofecoxib	Myocardial infarction	human	25-50 mg/day	Repeated	oral	*FDA approval package document:* Medical/Clinical Review (Page:25) PDF(1687k)	2002
7	Rofecoxib	Myocardial infarction	human	25-50 mg/day	Repeated	oral	*FDA approval package document:* Medical/Clinical Review (Page:24) PDF(1687k)	2002
8	Rofecoxib	Myocardial infarction	human	25-50 mg/day	Repeated	oral	*FDA approval package document:*	2002

ELSEVIER

有害事象詳細画面のフィルター機能

Pharmapendium

Clinical Data for Rofecoxib AND Myocardial infarction

Preclinical Data (0) | Clinical Data (42) | Post-Marketing Reports (AERS) (22624)

Viewing 42 of 42 No filters applied

Filter records by: Apply Filters | Remove All Filters

- Adverse Effects / Toxicity
- Dose Types
- Drugs and Drug Classes
- Routes of Administration
- Sources

Apply Selected Filters

- ☐ Select All
- ☐ Meyler's (3)
- ☐ Mosby's Drug Consult™ (1)
- ☐ FDA approval packages (38)
  - ☐ Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review (1)
  - ☐ Medical Officer Review (2)
  - ☑ Medical/Clinical Review (35)

HIDE FILTERS

View Chemical Structures | Export Table...

	Drug Name	Adverse Effect / Toxicity	Species	Dose	Dose Type	Route	Source Document	Year
1	Rofecoxib drug info	Myocardial infarction	human	therapeutic	Repeated	Not Specified	*Meyler's Side Effects of Drugs:* Rofecoxib	2005
2	Rofecoxib	Myocardial infarction	human	therapeutic	Repeated	Not Specified	*Meyler's Side Effects of Drugs:* COX-2 Inhibitors	2005

ELSEVIER

市販後有害事象の詳細表示

Pharmapendium

Post-Marketing Reports (AERS) for Rofecoxib AND Cardiac failure

396 Post-Market Reports (AERS)
Rofecoxib > Cardiac failure > Gender = M

Export Table Export this table to see fields from the AERS dat

	AERS Report #	Adverse Events	Outcomes	FDA Date	Gender	Age	Other Administered Drugs
1	3530923-7 View AERS Report	Anaemia Cardiac failure Chest pain Dizziness Dyspnoea Hyperhidrosis Nausea Red blood cell sedimentation rate increased Renal failure	• Hospitalization - Initial or Prolonged	2000-07-17	M	51	C Aspirin C Atenolol C Atorvastatin Calcium C Buspirone Hydrochloride C Digoxin C Divalproex Sodium C Fenofibrate C Furosemide C Gabapentin C Isosorbide Mononitrate C Lisinopril C Minerals; Multivitamins C Mirtazapine C Niacin C Nitroglycerin C Vitamin E
2	3547745-3 View AERS Report	Cardiac failure Left ventricular failure	• Hospitalization - Initial or Prolonged	2000-08-10	M	52	C Phenprocoumon
3	3550403-2 View AERS Report	Blood creatinine increased Cardiac failure Cardiac failure congestive Cholecystitis Cough	• Hospitalization - Initial or Prolonged	2000-08-14	M	77	C Acetylcysteine C Cholecalciferol C Digitoxin C Dipyridamole C Furosemide

Concomitant（併用薬）
Secondary Suspect
Interacting（相互作用する薬剤）

ELSEVIER

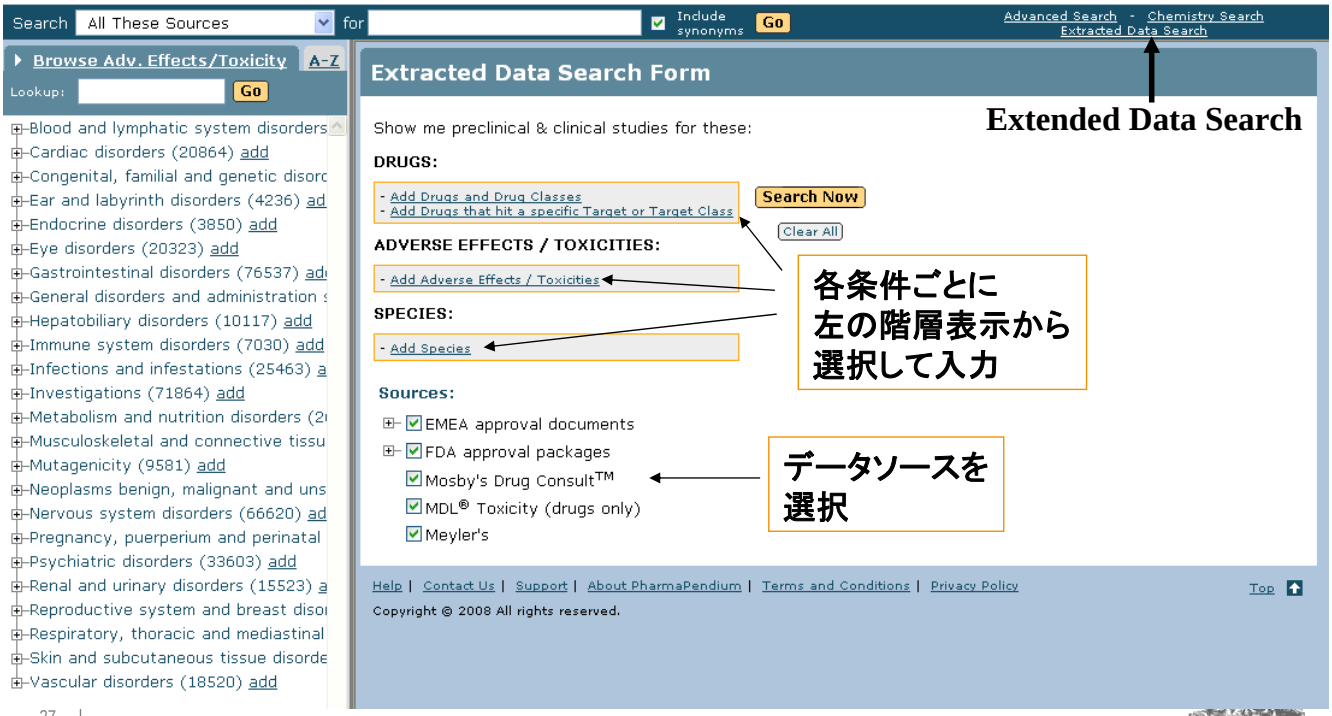
副作用・毒性情報ページ

[Adverse effects / Toxicity]ボタンをクリック

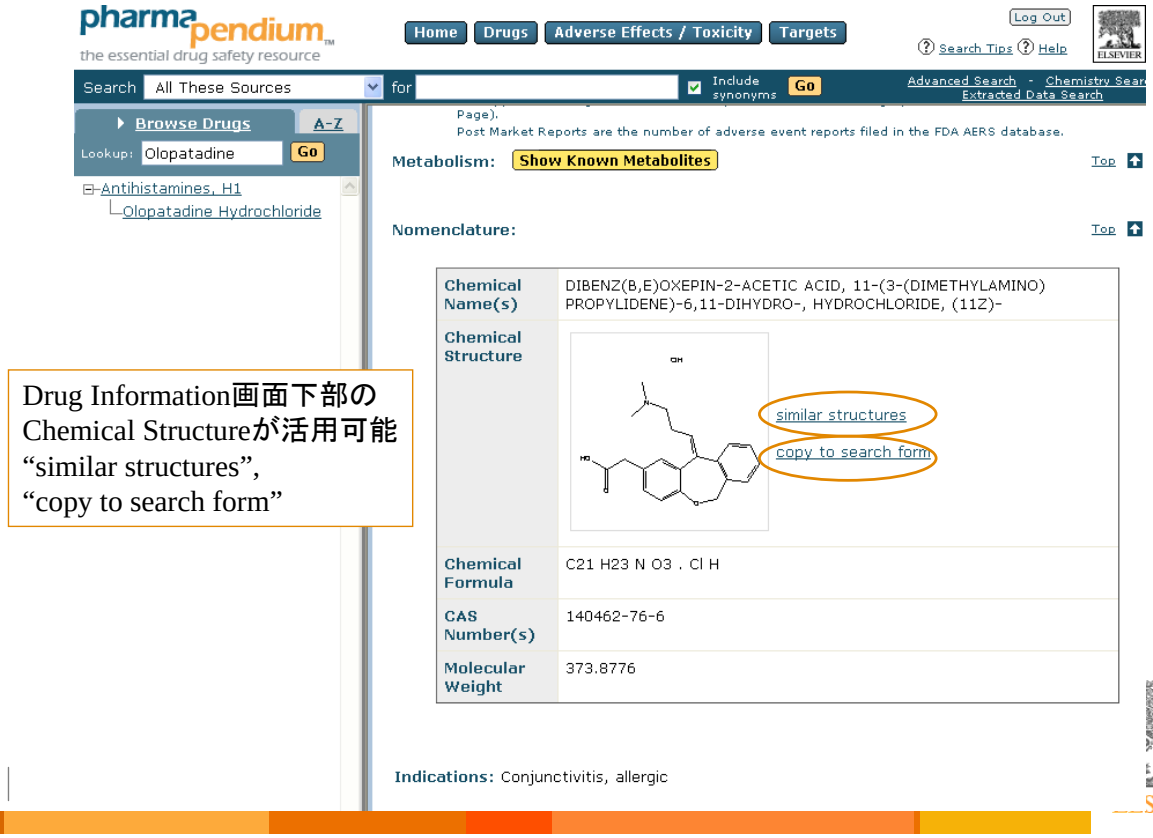
薬剤標的情報ページ

[Targets]ボタンをクリック

複数の条件を組み合わせた検索

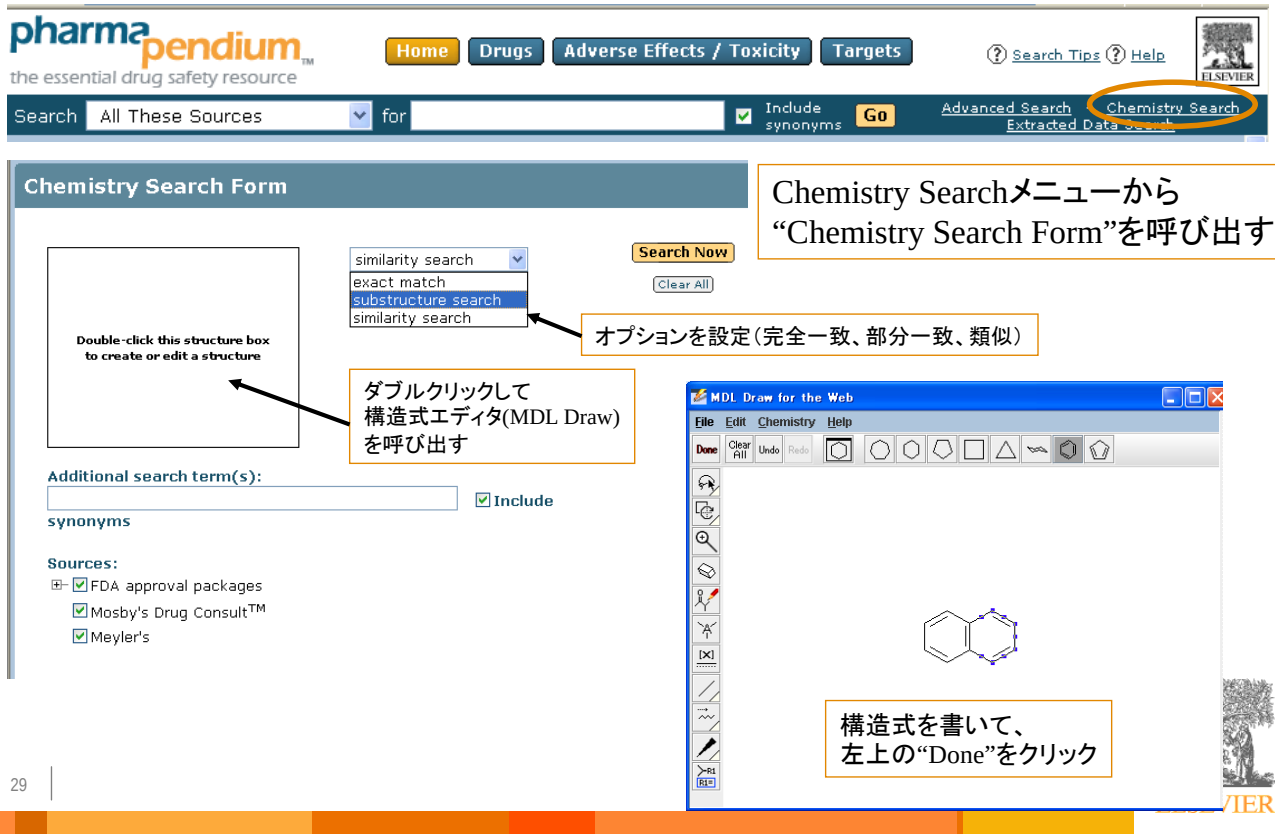


構造式から検索する(1)

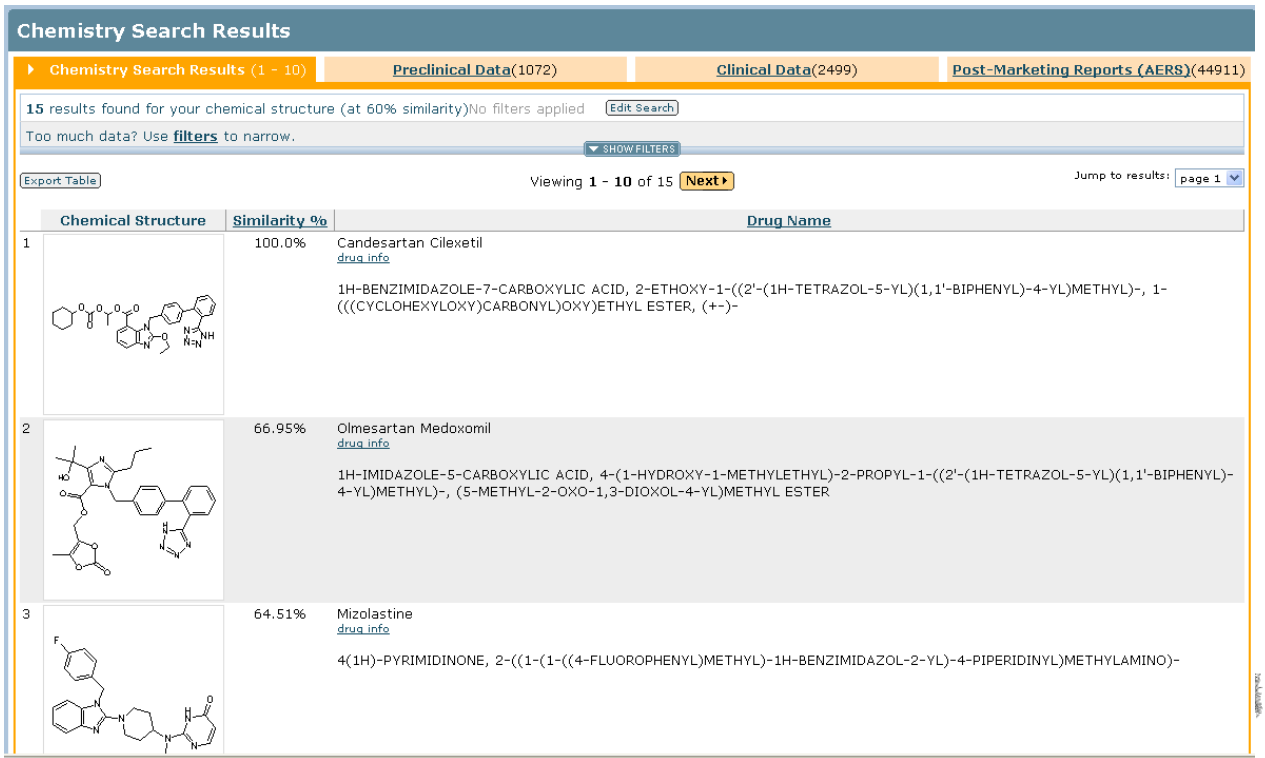


Drug Information画面下部の
Chemical Structureが活用可能
“similar structures”,
“copy to search form”

構造式から検索する(2)



構造式から検索する(3)



まとめ

- FDA Approval Package、EMEA European Public Assessment Reports に対する全文検索
- 2つのメジャーな規制機関（FDAとEMEA）の文書を同時に同一サイトで検索、閲覧、比較可能
- 医薬品の承認提出資料や辞典など、信頼性の高い情報源から検索
- 前臨床・臨床・上市後の副作用・毒性・有害事象情報が予めインデックス化されているので…
  - 一覧表示で全体像と、その中での個々の事例の理解を助ける
  - ピンポイントに毒性・副作用の情報を探し出せる
  - 前臨床・臨床・上市後のデータを行き来しながら検討できるので、川上・川下を意識した開発を助け、全体最適に寄与
- 情報検索を大幅にスピードアップ

ELSEVIER

補足資料：コンテンツごとの収録範囲

- FDA Approval Package
  - 680以上の薬剤についてのReviews(1992～)
  - 750以上の薬剤についての限定的情報(1992以前承認薬剤の1992以降追加分)
- EMEA European Public Assessment Reports
  - 300以上の薬剤についてのreviews(1995～)
  - 80,000ページ以上の文書情報
  - アメリカでの未承認薬を含む
- Meyler's Side Effects of Drugs, 15th Edition
  - 全内容及び、そこから抽出された60,000件以上の臨床データのレコードを収録
- Mosby's Drug Consult, 2006. Oct.
  - アメリカ上市薬全て(2,000以上)について、Drug Monographsを収録(基本的に添付文書の全文)
- RTECS（**部分収録**）
  - FDA, EMEA承認薬についての前臨床データを抽出して収録(約2,000薬剤)
- Metabolite（**部分収録**）
  - FDA, EMEA承認薬についての代謝データを抽出して収録(約1,000薬剤)
- AERS
  - アメリカ上市薬についての上市後有害事象報告を収録(約2,000薬剤)
- **薬剤標的情報**
  - FDA Approval documents, xPharm, Mosby's Drug Consultより収録(約2,000薬剤)

ELSEVIER