

与える影響

- (オ) 対策の実施予定
- (カ) 対策試験の必要性
- (キ) 対策試験の方法
- (ク) 対策試験の実施予定

### 6.2.2 不正プログラム対策

表現に多少の差異はあるが、内容はほとんど同じである。厚生労働省のポリシーのみ、システム運用時の取り組みが記載されている。

### 6.2.3 サービス不能攻撃対策

ほとんど内容は同じであるが、厚生労働省のポリシーのみ、サービス不能攻撃対策への具体策が記されている（通信回線の冗長化など）。また、この節の次に厚生労働省のポリシーのみ、踏み台対策という節が設けられており、第三者によって不正アクセスや迷惑メールの中継地点として、意図しない用途で情報システムが利用されてしまうことへの対策についての記載がある。

### 6.2.4 標的型攻撃対策

表現に多少の差異があるが、内容はほとんど同じである。

## D. 考察

3機関のいずれのセキュリティポリシーも「政府機関のセキュリティ対策のための統一基準」が基底にあり、表現の違いや記載の濃淡に多少の差異はあるが、統合できない程度の差異ではないと考えられる。よって、臨床研究のための統一セキュリティポリシーの作成は比較的容易であると考えられる。

本システムのセキュリティポリシーの統合に問題があるとすれば、大学や病院など臨床試験の実施、登録機関側のポリシーではないかと考えられる。「大学 セキュリティポリシー」でネット検索した結果の上から5機関のポリシーを確認したところ、「政府機関のセキュリティ対策のための統一基準」よりもはるかに分量は少なく、不十分な内容のものしかなかった。セキュリティ維持のためにポリシーを公開しないと宣言している機関もあり、セキュリティの仕様とポリシーを混同している例も散見できた。

## E. 結論

新DBの利用者・管理者側のセキュリティポリシーはいずれも「政府機関のセキュリティ対策のための統一基準」を基底としており、内容が相似しているため統合は比較的容易であると考えられる。しかし、情報の送信者側となる大学等のセキュリティポリシーにはひな形となるものがなく、各機関が独自に策定しているため、将来的なポリシー統合の障壁となりうる可能性がある。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 臨床研究の実施状況管理のためのデータベースへの提言

研究協力者名 伊藤 国夫、宮本 郁夫<sup>1)</sup>

1) 日本製薬工業協会

### 研究要旨

日本製薬工業協会への研究協力依頼（検討事項）について、製薬企業の立場から検討し、研究代表者および研究分担者へ回答という形式で提出した。

- ・製薬企業が何らかの形で関与する製造販売されている薬剤を用いた臨床研究について、製薬企業がデータベース（以下、DB）への登録に協力することは可能と考える。
- ・製薬企業が資金提供等に全く関与しない研究者主導型臨床研究（以下、自主研究）では、製薬企業としてその研究の存在を事前に把握することは困難であり、DB への登録を誘導することは困難である。
- ・製薬企業が保有している情報について、製造販売後の薬剤を用いた臨床研究であれば、既に特許は公開され、臨床試験結果も開示されていることから差支えないと考える。一方で、研究者が自ら保有する未承認薬剤や適応外の臨床研究は、情報を公開することや情報が漏洩することで知的財産権を侵害する可能性も考えられることから、こういった情報を収集するか、また DB のセキュリティレベルをどのレベルに設定するか等、慎重に検討する必要があるのではないかと考える。
- ・製薬企業が閲覧および登録できない DB について、上記以外の DB の具体的な登録内容・セキュリティ・検索機能等について意見を述べることは困難であった。

### A.研究目的

臨床研究の実施状況管理のためのデータベース（DB）に関する研究について、製薬企業の立場で協力すること。

### B.研究方法

日本製薬工業協会への研究協力依頼（検討事項）について、製薬企業の立場から検討し、回答する。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床研究あるいは動物を使った非臨床研究ではないため該当しない。

### C.研究結果

検討するに当たり、カテゴリーに分けた方がよいと判断したものは以下の3つに分類した。

- 製薬企業が自ら関与する製造販売されている薬剤を用いた臨床研究（Company Initiated Trial：以下、CIT）
- 研究者（医師等）が研究資金等をfunderとして企業から提供を受け、製造販売されている薬剤

を用いて行う研究（Investigator Sponsored Research：以下、ISR なお他にInvestigator Initiated Trial（以下、IIT）、Investigator Initiated Study（以下、IIS）等とも表現される）

- 研究者（医師等）が自ら資金等を準備して行う自主的な研究（自主研究）

#### 1) 非公開DBに登録すべき臨床試験

- (1) 企業保有情報と取り扱い（登録範囲、項目、公開・非公開、利用など）
- (2) 製薬協ガイドラインと実態（治験、機器）
- ・未承認・適用外、広告等に用いる（ことが想定される）場合

○CITおよびISR：公開DBの記載範囲内であれば登録・開示可能である。なお、製造販売されていれば（すなわち、物質特許が成立済）、構造式も開示が可能である。

○自主研究：研究に用いる化合物の特許を研究者が保有している場合には、開示困難な場合

が想定される。

特許が取得（公開）される前の薬剤を用いた臨床研究を本DBに登録する場合、万が一漏洩した場合の補償はどのように扱うのかなどの情報漏洩のリスク（セキュリティの問題）を解決しておく必要がある。

(2) IFPMA、海外（機関、企業）における現況情報を改めて収集していないものの、ICH地域内の全ての臨床研究はICH-GCP下で実施されているのが現状であり、米国ではresearch IND下でも実施されている。また主要な医学雑誌は、研究開始前に適切な臨床研究の登録サイトに情報公開しないと掲載しないとしているため、既に多くの臨床研究はClinicalTrial.govなどの登録サイトで公開されているものと思われる。

## 2) 非公開DBに入れるべき項目、備えるべき機能

### (1) 試験登録の紐付け情報

問題が生じて当該研究を特定、精査する必要が生じた場合、関連する治験、臨床試験も合わせて特定する必要が生じた場合、に既承認（上市）薬を用いた試験が、（承認前）治験を含む他試験と紐付け可能か（同一の非公開DB内、公開DB内の臨床試験・治験情報との関連付け）

・試験薬の具体的記載、臨床試験・治験IDなど

○CIT：試験薬等の対応は可能（開発コード、化合物名、一般名、構造式、公開DBの登録番号など）であるが、企業が実施する場合でも対応には負担が掛る。また、製薬企業が本非公開DB（以下、本DB）への登録に協力するのであれば、法的な裏付けがないと困難ではないかと思われる。

○ISR：資金提供等のための契約書に契約相手に対する義務付けを課すことは可能であるが、企業の関与は間接的（資金提供と研究成果の利用のみ）であることから、製薬企業が本DBに登録することは保証できない（確認する手段を有さないため）。

○自主研究：今後制定予定の「法律」によりどのように規定されるかで対応が異なると考える。法的に規制されないと登録されないことが予測される。

\*「広告に用いる臨床研究」を研究開始前に本DBに登録しなければならないと法的に規定される場合、製薬企業が資金提供する研究者主導研究は全て上記のISRと同様となる。

\*研究結果を確認の上、「広告に用いる臨床研究」として論文化等の支援が許容され（もしくは事後的に資金提供が許容され）、かつ研究開始前に本DBに登録しなければならない場合には、研究開始前に製薬企業が本DBに登録しているか、またその研究の登録内容を予め確認することは不可能であり、研究開始前に「広告に用いることが分からない」ため、DBへの登録は研究者の自主性に依存することになる。

\*研究結果を確認の上、「広告に用いる臨床研究」として論文化等の支援が許容され、かつ事後の本DBへの登録が許容される場合には、企業として本DBへの登録を事後確認することに関し、契約書に規定することにより実施または登録内容の確認が可能となる。

\*その他、企業が関与しない臨床研究（規制当局の科研費、製薬協加盟会社以外からの資金、大学・研究所などの自施設から研究資金、研究者が手弁当で研究を行う場合等）では、企業が当該臨床研究に関する情報を入手すること自体困難であり、規制当局による何らかの登録推進・登録内容の確認作業が必要と考える。

DBに登録すべき情報を研究者が自身で全て準備し、認定審査委員会に提出することは困難と考えられるため、関係者とりわけ規制当局およびPMDAの協力が不可欠と想像する。

なお、本DB登録に関し、製薬企業に協力を要請された場合には、現時点では製薬企業が登録およびその内容確認に関し責任は有さない。

### (2) 登録すべき項目

・基本（公開）情報

・SAE...

・重要な結果情報

製薬企業が閲覧および登録できないDBに関し、登録内容について、回答することは困難である。管理すべき事項により自ずから項目が設定されるべきであり、かつ入力者によっても項目は変化

すると思われる。

### (3) システム機能

- ・セキュリティー
- ・検索の利便性

製薬企業が閲覧および登録できないDBに関し、回答することは困難である。

### 3) 既存DBとの関係の検討

#### (1) 独立したDB構築の合理性（必要性、欠点）

- ・企業情報の秘匿、パテントに関して

当初は研究者が保有している知的財産権であったとしても、将来製薬企業が特許申請／保有者となる可能性があり、クローズドなシステムで運営されることが望ましいと考える。

もし情報が漏洩した場合の研究者・企業などの特許申請／保有者に対する補償・賠償はどのようになるかなど、情報漏洩について十分に考慮しておく必要がある。

また、クラウド化やフリーアクセス化で一部情報をアクセス制限する方法を取るのであれば、例えば、特許が公開されるまで、科学構造式情報などの登録を猶予する方法も一考に値するのではないかと考える。

- ・試験結果の公開範囲に関して

公開DBで登録されている結果の範囲内であれば問題ないと考える。

上記の範囲を超えて、論文（抄録）へのリンクとして公開することも可能と考える。

一部の海外の治験のように、生データまで公開されているのであれば、公開申請サイトへのリンクを貼るなどの対応も考えられる。

#### (2) 公開・非公開DBの連携、統合の合理性（利点・欠点）

- ・公開範囲（DB利用可能者の範囲・制限）

製薬企業に登録・管理への協力が求められるのであれば、製薬企業にも本DBへのアクセス権が提供されることが望ましい。

- ・入力、管理の一元化
- ・公開・非公開部分を合わせ持つDB（欧米の事例、モデルケース）
- ・システムデザイン（課題、問題、選択肢、将来

構想）

上記3点に関し、製薬企業が閲覧および登録できないDBに関し、回答することは困難である。

### 4) 付随事項

#### (1) 同時に（環境）整備が必要となる事項

- ・研究実施者、審査委員会による試験薬詳細情報の管理・守秘義務契約

製薬企業の立場で回答することは困難であるが、薬剤の特許申請／保有者との間の関係性の整理（契約締結など）は必要と思われる。

- ・システム事故、情報漏えい発生時の法的責任

情報が漏洩した場合の研究者・製薬企業などの特許申請／保有者に対する補償・賠償はどのようになされるかなど、「セキュリティーの問題」は十分考慮される必要があり、知的財産に関連する情報を収集するのであれば、何らかの形で規定する必要があると考える。

## D. 考察

製薬企業が資金提供等のみの場合を含め、何らかの形で臨床研究に関与する場合には、DBへの登録に協力が可能である。一方、自主研究について、当該研究に関する情報を製薬企業が知り得る立場にないことからDBへの登録に協力することは困難である。

製薬企業が利用できないDBについてその内容について検討することは困難であったが、製造販売されている薬剤を用いた臨床研究について、その情報を公開することは、知的財産の問題をクリアしていれば可能ではないかと考える。

## E. 結論

製薬企業が全く関与しない自主研究では、DBへの登録に協力することが困難である。

製造販売されている薬剤の製薬企業保有情報について公開は可能である。一方、研究者が自ら保有する未承認薬剤や適応外の臨床研究では、情報を公開するや情報が漏えいすることで知的財産権を侵害するリスクが考えられる。

今回検討されているDBは製薬企業には登録および閲覧することができない設定となっており、製薬企業として検討することは困難である。登録

すべき研究の範囲を明確にするとともに、実際に登録作業が発生する研究者側の意見を求めることも検討すべきと考える。

#### **F.研究発表**

1. 論文発表 該当せず
2. 学会発表 該当せず

#### **G.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**

1. 特許取得 該当せず
2. 実用新案登録 該当せず
3. その他 なし

## 参考資料 1

Clinicaltrials.gov の Overview プレゼンテーション資料

# ClinicalTrials.gov Overview

January 27, 2016

Deborah A. Zarin, Director

Becky Williams, Assistant Director

Nick Ide, Chief Architect



<http://ClinicalTrials.gov>

## Agenda

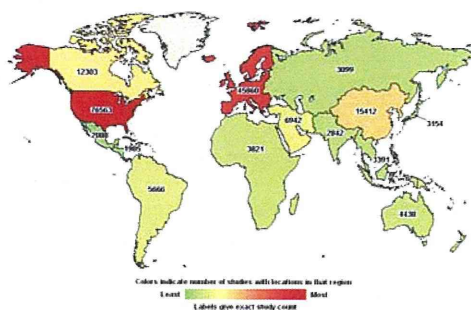
- Overview of ClinicalTrials.gov
- U.S. Laws and Policies
- ClinicalTrials.gov Operations Overview
  - Data Submission & Quality Review
  - Sample Results Data Entry
  - International Landscape
- PRS Implementation Details
- “World Chaos”

# Overview of ClinicalTrials.gov

3

## About ClinicalTrials.gov

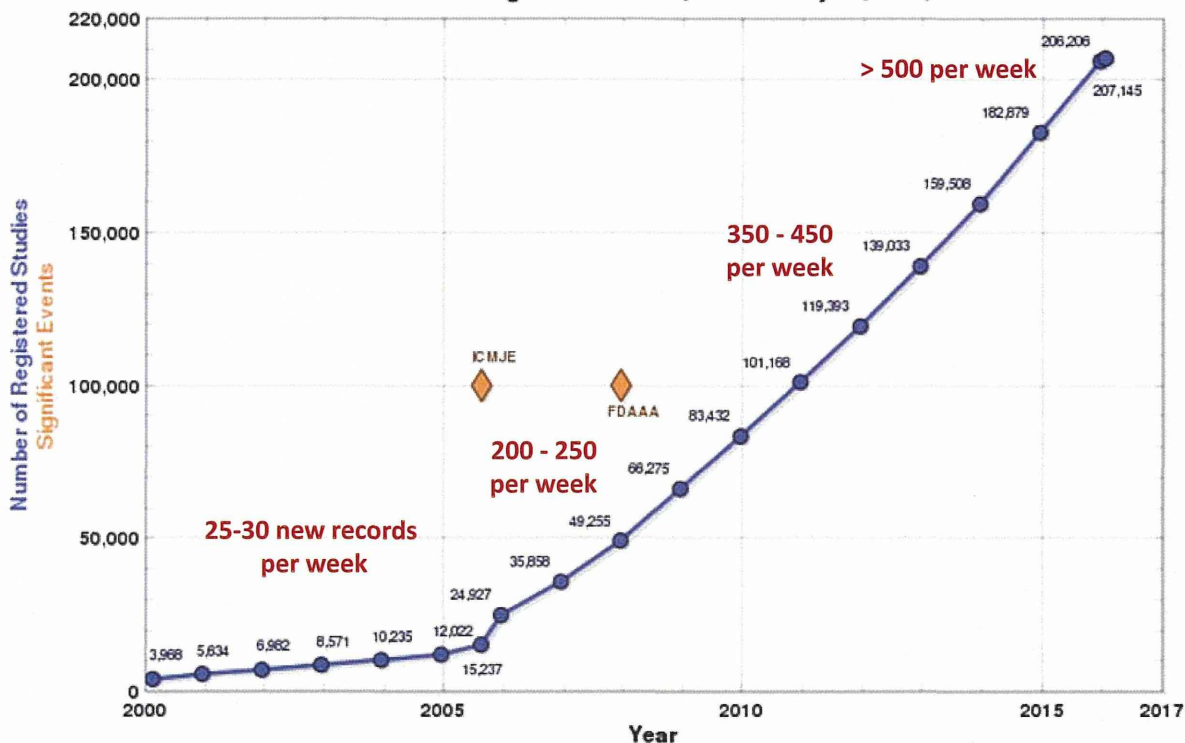
- Clinical studies registry and results database
  - Over 205,000 studies (trials & observational studies)
  - Studies with locations in all 50 states and >190 countries
  - Privately and publicly funded studies involving humans
  - Study information submitted by sponsors
- Web Site & registry launched in February 2000
  - Results database, in September 2008
  - >19,000 studies with results
- Database updated nightly
- Usage
  - 207 million page views per month
  - 65,000 unique visitors per day



4



Number of Registered Studies Over Time  
and Some Significant Events (as of January 25, 2016)



## ClinicalTrials.gov Statistics (as of Jan 25, 2016)

	Registration	Results
<b>Total</b>	<b>207,145<sup>†</sup></b>	<b>19,778</b>
Type of Trial		
Observational	39,278 (18%)	1,271 (6%)
Interventional*	166,925 (80%)	18,507 (93%)
- Drug or Biologic	104,670	15,073
- Behavioral, Other	46,743	2,912
- Device	18,146	2,015
- Surgical Procedure	18,054	957

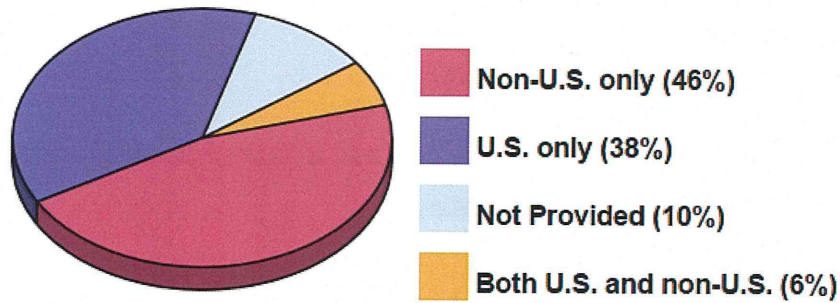
<sup>†</sup> Includes 334 Expanded Access study records and 608 applicable device clinical trials that submitted a "delayed posting" under FDAAA

\* Intervention types not additive; study record may include more than one type of intervention

# ClinicalTrials.gov Statistics

## Locations of Registered Studies

Percentage of Registered Studies by Location (as of January 25, 2016)  
Total N = 207,145 studies



Source: <http://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>

7

## U.S. Laws and Policies

8

# Why Disclose?

- **Required by most medical journals (ICMJE\*)**
  - Registration for all clinical trials (all interventions)
    - [http://www.icmje.org/publishing\\_10register.html](http://www.icmje.org/publishing_10register.html)
- **It is Federal law! (FDAAA 801\*\*)**
  - Registration & results submission for “applicable clinical trials”  
[<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>]
- **Encouraged for all NIH-funded trials**
  - Registration & results submission, even if not subject to FDAAA 801
    - [http://grants.nih.gov/ClinicalTrials\\_fdaaa/](http://grants.nih.gov/ClinicalTrials_fdaaa/)

\* International Committee of Medical Journal Editors

\*\* Section 801 of the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007

## ClinicalTrials.gov – Milestones

- 1997 - Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA)
- 2000 - ClinicalTrials.gov launched
- 2005 - International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) policy
- **2007 - FDAAA 801 (Title VIII of Public Law 110-85)**
  - Expanded clinical trial registration requirement and imposed new results submission requirements
  - Added enforcement provisions including up to \$10,000/day in civil monetary penalties and withholding remaining or future grant funds

# ICMJE Policy

- Requires Registration of Clinical Trials
  - Scope: “Any research study that prospectively assigns human participants ... to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes”
    - **Health-related interventions** includes drugs, surgical procedures, devices, behavioral treatments, dietary interventions, and process-of-care changes
    - **Health outcomes** includes any measures obtained including pharmacokinetic measures and adverse events
  - Timing: Prior to enrollment of the first participant

11

Laine C, Horton R, DeAngelis C, et al. *Ann Intern Med.* 2007; <http://icmje.org/about-icmje/faqs/clinical-trials-registration/>

## FDAAA Registration Scope and Timing

- Requires Registration of “Applicable Clinical Trials”\* (ACTs)
  - Interventional studies of drugs, biologics, & devices
  - Not phase 1 drugs, not small feasibility devices
  - US FDA jurisdiction (e.g., IND/IDE or US site)
  - Initiated after 9/27/07 [*if initiated on or before 9/27/07 and still ongoing as of 12/26/07, also “in”*]
- Timing: No later than 21 days after first participant is enrolled
  - Updates required during the conduct of the trial

12

\*<http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ElaborationsOnDefinitions.pdf>

# FDAAA Results Scope and Timing

- Requires Submission of Summary Results
  - ACTs that were required to be registered; AND
  - Study FDA-**approved or -cleared** drugs, biologics, & devices
- Timing: Within 1 year of “Completion Date” (or  $\leq$  30 days of approval or clearance of drug/device)
  - (Primary) “Completion Date” - date final subject was examined or received an intervention for purposes of final collection of data for the **primary outcome**, whether trial concluded according to the prespecified protocol or was terminated
  - Delays possible (e.g., extension for “good cause”)

13

## FDAAA Implementation

- Law in effect since September 2007
- Notice of **Proposed** Rulemaking (NPRM)
  - Describes the procedures for registering and submitting summary results of clinical trials to ClinicalTrials.gov
  - Clarifies definitions (e.g., “applicable clinical trial”; “voluntary submissions”)
  - Timelines for updates and corrections
  - Effective date and compliance date

14

# FDAAA: Additional NPRM Topics

- Expand results reporting to trials of unapproved products?
- Include narrative summaries? Can it be done without being promotional and misleading?
  - Technical; Lay language
- Data quality verification
  - Process
  - External sources
- Full protocol versus extract “necessary to help evaluate the results”

15

## Federal Rulemaking Process

Consistent with the Administrative Procedures Act [5 U.S.C. 533]



16

# About The Results Database

- Results Database launched in Sept 2008
- Design based on statutory language
- Informed by CONSORT and other relevant standards to promote “good reporting practices”
- Requires structured data entry to ensure
  - complete reporting
  - efficient quality review
  - consistent display of data elements
- Requires “minimum data set” specified in protocol
- Tabular format for data with minimal narrative

17

The screenshot displays a web-based interface for entering clinical trial data. At the top, there are navigation tabs: 'Full Text View', 'Tabular View', 'Study Results', and 'Related Studies'. The main content area is titled 'Brief Descriptive Title of Clinical Trial' and includes a box for 'Study Type: Interventional', 'Study Design: Randomized, Double Masked, Placebo Control, Parallel Assignment', and 'Interventions: Drug, Drug A, Drug, Drug B'. Below this, there are several sections with data entry tables:

- Participant Flow:** A table with columns for 'Drug A', 'Drug B', and 'Placebo' and rows for 'STARTED', 'COMPLETED', 'Not Completed', 'Lost to Follow-up', and 'Adverse Event'.
- Baseline Characteristics:** A table with columns for 'Drug A', 'Drug B', 'Placebo', and 'Total', and rows for 'Number of Participants', 'Age', 'Gender', 'Female', and 'Male'.
- Outcome Measures:** A section for 'Primary Outcome Measure' with fields for 'Measure Name', 'Measure Description', and 'Time frame'.
- Population Description:** A section for 'Measured Values' with columns for 'Drug A', 'Drug B', and 'Placebo', and rows for 'Number of Subjects' and 'Primary Outcome Measure'.
- Statistical Analysis for Primary Outcome Measure:** A table with rows for 'Groups', 'Method', 'P-Value', 'Mean Difference', and '95% Confidence Interval'.
- Additional Details About the Analysis:** A text field for notes, with an example: 'e.g., null hypothesis, power calculation, and whether the p-value is adjusted for multiple comparisons'.
- More Information:** A section for 'Certain Agreements', 'Limitations and Caveats', and 'Results Point of Contact'.

At the bottom of the page, there is a footer with the text: 'U.S. National Library of Medicine Contact Health Desk USA.gov. Copyright, Privacy, Accessibility, Freedom of Information Act' and several logos.

## 4 Scientific Modules

- Participant Flow
- Baseline Characteristics
- Outcome Measures
- Adverse Events
- Other, including “Certain Agreements”

18

# Results: NCT00137969

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

**ClinicalTrials.gov**  
A service of the U.S. National Institutes of Health

Search for studies:

Advanced Search | Help | Studies by Topic | Glossary

---

[Find Studies](#) | [About Clinical Studies](#) | [Submit Studies](#) | [Resources](#) | [About This Site](#)

Home > Find Studies > Study Record Detail Text Size ▾

**A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Severe Systemic Lupus Erythematosus (EXPLORER)**

**This study has been completed.** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00137969

---

**Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus**  
 The Randomized, Double-Blind, Phase II/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial

Joan T. Merrill,<sup>1</sup> C. Michael Neuwelt,<sup>2</sup> Daniel J. Wallace,<sup>3</sup> Joseph C. Shanahan,<sup>4</sup> Kevin M. Latinis,<sup>5</sup> James C. Oates,<sup>6</sup> Tammy O. Utset,<sup>7</sup> Caroline Gordon,<sup>8</sup> David A. Isenberg,<sup>9</sup> Hsin-Ju Hsieh,<sup>10</sup> David Zhang,<sup>10</sup> and Paul G. Brunetta<sup>10</sup>

*Objective.* B cells are likely to contribute to the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE), and rituximab induces depletion of B cells. The Exploratory Phase II/III SLE Evaluation of Rituximab (EXPLORER) trial tested the efficacy and safety of rituximab versus placebo in patients with moderately-to-severely active extrarenal SLE.

*Methods.* Patients entered with  $\geq 1$  British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A score or  $\geq 2$  BILAG B scores despite background immunosuppressant therapy, which was continued during the trial. Prednisone was added and subsequently tapered. Patients were

Received: August 26, 2005  
 Updated: August 16, 2013  
 Modified: August 2013  
 History of Changes

[Disclaimer](#) | [How to Read a Study Record](#)

First Received: June 5, 2009

Intervention Model: Parallel Assignment;  
 Allocation Sequence: Randomized, Double-Blind, Parallel Assignment; Primary Purpose: Treatment

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
 Vol. 62, No. 1, January 2010, pp 222-233  
 DOI 10.1002/art.27233  
 © 2010, American College of Rheumatology

---

**Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus**  
 The Randomized, Double-Blind, Phase II/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial

Joan T. Merrill,<sup>1</sup> C. Michael Neuwelt,<sup>2</sup> Daniel J. Wallace,<sup>3</sup> Joseph C. Shanahan,<sup>4</sup> Kevin M. Latinis,<sup>5</sup> James C. Oates,<sup>6</sup> Tammy O. Utset,<sup>7</sup> Caroline Gordon,<sup>8</sup> David A. Isenberg,<sup>9</sup> Hsin-Ju Hsieh,<sup>10</sup> David Zhang,<sup>10</sup> and Paul G. Brunetta<sup>10</sup>

*Objective.* B cells are likely to contribute to the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE), and rituximab induces depletion of B cells. The Exploratory Phase II/III SLE Evaluation of Rituximab (EXPLORER) trial tested the efficacy and safety of rituximab versus placebo in patients with moderately-to-severely active extrarenal SLE.

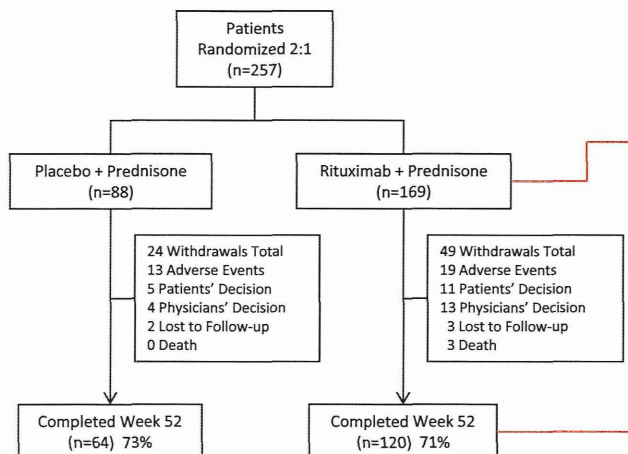
*Methods.* Patients entered with  $\geq 1$  British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A score or  $\geq 2$  BILAG B scores despite background immunosuppressant therapy, which was continued during the trial. Prednisone was added and subsequently tapered. Patients were

ClinicalTrials.gov identifier: NCT00137969  
 Supported by Genentech  
 Joan T. Merrill, MD, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK; Michael Neuwelt, MD, Alameda County Medical Center, Oakland, California; Daniel J. Wallace, MD, Colun

19

## Results: Participant Flow

### Publication (CONSORT Flow Diagram)



### ClinicalTrials.gov

#### Period 1: 52 Weeks

	Placebo + Prednisone	Rituximab + Prednisone
STARTED	88	169
COMPLETED	64	120
NOT COMPLETED	24	49
Adverse Event	13	19
Patients' Decision	5	11
Physicians' Decision	4	13
Lost to Follow-up	2	3
Death	0	3

20



# Results: Baseline Characteristics

## Publication ("Table 1")

**Table 1.** Baseline demographic and disease characteristics of the patients\*

Characteristic	Placebo (n = 88)	Rituximab (n = 169)
Female sex	93.2	89.9
Age, mean ± SD years	40.5 ± 12.8	40.2 ± 11.4
Race, %		
White	55.7	56.2
African American	27.3	23.7
Hispanic	9.1	14.2
Asian/Pacific Islander	5.7	3.6
Other	2.2	1.1
Disease duration, mean ± SD years	8.7 ± 7.6	8.5 ± 7.2
Long-term prednisone therapy†	53.4	58.6
Assigned prednisone dosage at screening, mg/kg/day		
0.5	61.4	62.7
0.75	29.5	32.0
1.0	9.1	5.3
Background immunosuppressive drug		
Azathioprine	36.4	32.0
Methotrexate	27.3	27.8
Mycophenolate mofetil	36.4	39.6

## ClinicalTrials.gov

### Baseline Measures

	Placebo + Prednisone	Rituximab + Prednisone	Total
<b>Number of Participants</b>	88	169	257
<b>Age</b> [units: years]	40.5 ± 12.8	40.2 ± 11.4	40.3 ± 11.9
<b>Mean ± Standard Deviation</b>			
<b>Gender</b> [units: participants]			
<b>Female</b>	82	152	234
<b>Male</b>	6	17	23
<b>Race</b> [units: participants]			
<b>White</b>	49	95	144
<b>African American</b>	24	40	64
<b>Hispanic</b>	8	24	32
<b>Asian/Pacific Islander</b>	5	6	11
<b>Other</b>	2	2	4
<b>Disease duration</b> [units: years]	8.7 ± 7.6	8.5 ± 7.2	8.6 ± 7.3
<b>Mean ± Standard Deviation</b>			

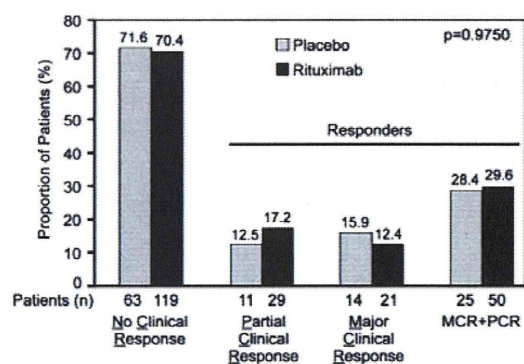
Adapted from Merrill JT et al. *Arthritis Rheum* 2010 and NCT00137969

21

# Results: Outcome Measures

## Publication

"At week 52, no difference was noted in major clinical responses or partial clinical responses between the placebo group (15.9% had a major clinical response ...) and the rituximab group (12.4% had a major clinical response ...)"



**Figure 2A.** Proportion of patients experiencing a major clinical response (MCR) ... at 52 weeks

Adapted from Merrill JT et al. *Arthritis Rheum* 2010 and NCT00137969

## ClinicalTrials.gov

### Primary Outcome

Measure Title	<b>Participants Achieving Either a Major Clinical Response (MCR) or Partial Clinical Response (PCR) Defined by British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) Scores Over the 52-week Treatment Period</b>
Measure Description	The BILAG Index is used for measuring clinical disease activity in Systemic Lupus ...
Time Frame	Baseline to 52 weeks

### Measured Values

	Placebo + Prednisone	Rituximab + Prednisone
<b>Number of Participants Analyzed</b>	88	169
[units: participants]		
MCR (excluding PCR)	14	21
PCR	11	29
Nonclinical Response	63	119

22

# Results: Adverse Events

## Publication

## ClinicalTrials.gov

**Table 2.** Adverse events in the safety population\*

Adverse event	Placebo (n = 88)	Rituximab (n = 169)
Any treatment-emergent SAE	32 (36.4)	64 (37.9)
Any treatment-emergent SAE reported in $\geq 5\%$ of patients		
Cardiac disorder	5 (5.7)	5 (3.0)
Infections and infestations	15 (17.0)	16 (9.5)
Gastrointestinal disorders	7 (8.0)	8 (4.7)
General disorder	5 (5.7)	7 (4.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (5.7)	9 (5.3)
Neutropenia	0 (0)	6 (3.6)
Any study drug-related treatment-emergent SAE	8 (9.1)	13 (7.7)
Any infusion-related AE	34 (38.6)	74 (43.8)
First infusion	26 (29.5)	46 (27.2)
Second infusion	14 (16.5)	29 (17.6)
Third infusion	7 (10.0)	23 (16.3)
Fourth infusion	4 (5.9)	25 (18.5)
Any infusion-related SAE	15 (17.0)	16 (9.5)
Any treatment-emergent infection-related SAE	15 (17.0)	16 (9.5)
Any treatment-emergent infection-related SAE reported in $\geq 2\%$ of patients		
Lower respiratory tract and lungs	4 (4.5)	5 (3.0)
Bacterial	4 (4.5)	4 (2.4)
Abdominal and gastrointestinal	4 (4.5)	2 (1.2)
Sepsis, bacteremia, viremia, and fungemia NEC	3 (3.4)	2 (1.2)
Death	1 (1.1)	4 (2.4)

\* Values are the number (%). SAE = serious adverse event; NEC = not elsewhere classified.

Adapted from Merrill JT et al. *Arthrit Rheum* 2010 and NCT00137969

### Serious Adverse Events

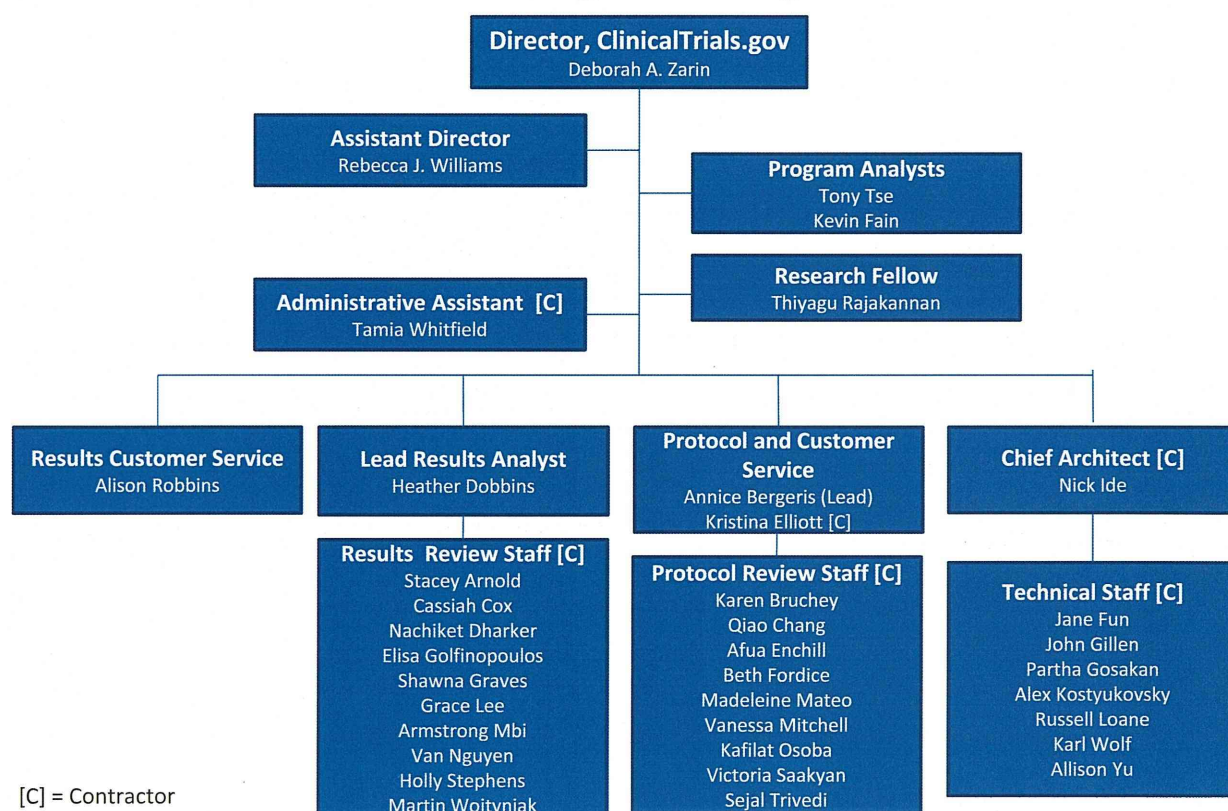
	Placebo + Prednisone	Rituximab + Prednisone
<b>Total # participants affected/at risk</b>	<b>32/88 (36.36%)</b>	<b>68/169 (40.24%)</b>
<b>Blood and lymphatic disorders</b>		
Neutropenia	0/88 (0.00%)	6/169 (3.55%)
Pancytopenia	1/88 (1.14%)	1/169 (0.59%)
Haemolytic Anaemia	0/88 (0.00%)	1/169 (0.59%)
Lymphopenia	0/88 (0.00%)	1/169 (0.59%)
Thrombocytopenia	0/88 (0.00%)	1/169 (0.59%)
<b>Cardiac disorders</b>		
Coronary artery disease ....	...	...

23

# ClinicalTrials.gov Operations Overview

24

# ClinicalTrials.gov Organization



## ClinicalTrials.gov Operations

- Data Submission
  - Protocol Registration System - PRS (data entry system)
    - Format and validation rules
  - Data Element Definitions
- Quality Review System
  - Review Criteria
  - Process management
  - Customer Service
- Public Web site
  - Search conduct and display
  - Outreach and Education

# Data Submission & Quality Review

27

## 2016 Submission Statistics

- Registration Volume
  - ~500 new records posted weekly
  - ~3,100 modified records posted weekly
  - ~2,000 inquiries *monthly* (email and phone)
- Results Reporting Volume
  - 284 records with results reviewed weekly
  - ~171 were posted weekly
  - ~450 inquiries *monthly*
  - 22 teleconferences *monthly*

28