Clinical Research and Evidence Generation through Vivli

Kaoru Minegishi, Yokohama City University

Friday, 21 November 2025

本日発表する内容

- 関節リウマチ（RA）に関連した臨床研究
- Vivliを活用したデータの二次利用

Leiden University Medical Center

利益相反の有無　：　無

※この演題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

UNIVERSITY OF LEEDS

関節超音波検査・MRIの利用率

リウマチ領域での超音波検査の実態に関する調査へのご協力のお願い

リウマチ画像診断研究会

はじめに

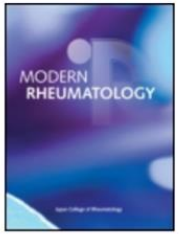
欧米では関節リウマチをはじめとするリウマチ性疾患の診療において、画像診断として超音波検査が日常臨床に応用されています。リウマチ領域での超音波検査の応用に関する学会発表や論文が年々増加しており、欧米のリウマチ専門医に対するアンケート調査で超音波検査の実態や検査に対する意識に関する報告もあります（Wakefield RJ et al. Rheumatology 2003 Oct;42(10):1251、Cunnington J et al. Ann Rheum Dis Published Online First: 14 May 2007）。一方、わが国ではリウマチ領域での超音波検査の応用の実態やリウマチ専門医の意識は不明です。

リウマチ画像診断研究会は画像診断としての超音波検査などの研究と普及を目的に昨年設立されました。今回、日本におけるリウマチ専門医の超音波検査に関する実態と意識について調査させていただくこととしました。皆様のご協力をお願いいたします。

調査方法

一般のリウマチ専門医と、画像診断にご興味があると思われる専門医の両者を対象としています。全国のリウマチ専門医の中から無作為に抽出した100名の方と、第1回のリウマチ画像診断研究会に出席された100名、計200名を対象とします。欧米の報告と比較するために設問は文献(1)にならいました。（このため一部日本の現状に適さない質問もあります。）

本アンケートでご回答頂いた内容を含む先生の個人情報を、事前の承諾なしに第三者に提供したり、本調査以外の目的で利用することはありません。調査の結果については、リウマチ画像診断研究会をはじめとした学会や論文で公表する予定です。



Taylor & Francis

Modern Rheumatology

ISSN: 1439-7595 (Print) 1439-7609 (Online) Journal homepage: https://www.tandfonline.com/loi/imor20

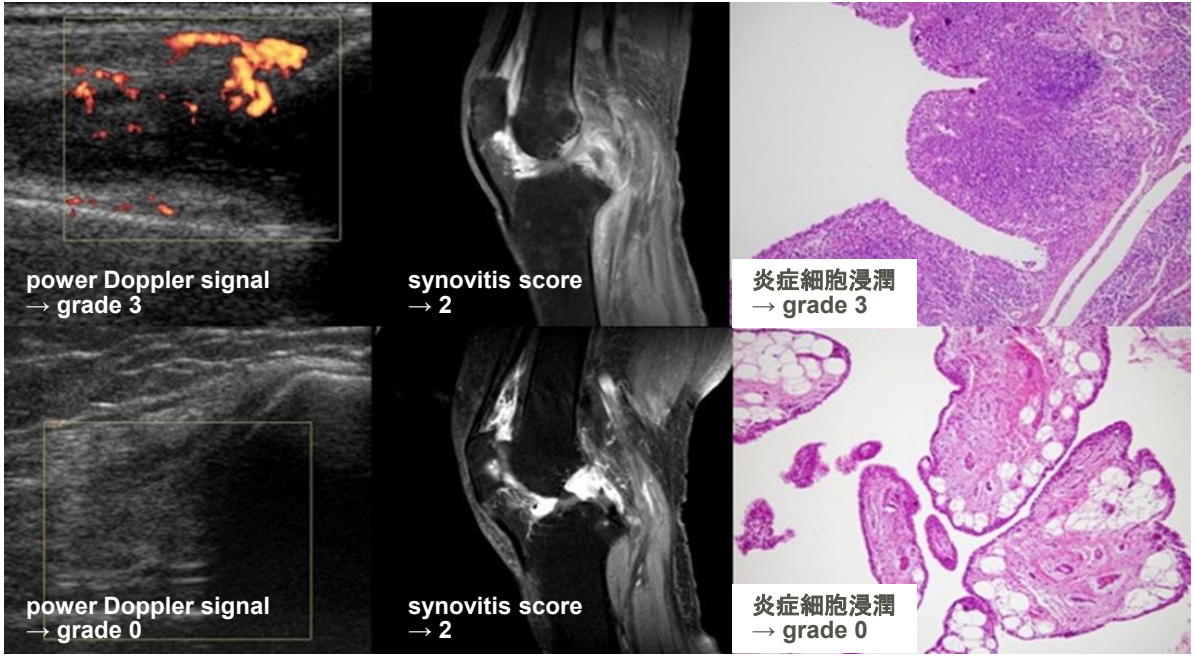
Use of musculoskeletal ultrasound in Japan: a survey of practicing rheumatologists

Kaoru Takase, Shigeru Ohno, Haruko Ideguchi, Mitsuhiro Takeno, Akira Shirai & Yoshiaki Ishigatsubo

- 一般のリウマチ専門医と画像研究に興味のある医師それぞれ100名、計200名を調査対象とした。
- 調査票を郵送し結果を解析した。

Takase et al. Mod Rheumatol. 2010;20:376-80.

組織所見（HE染色）と画像所見（US・MRI）



症例
(RA, 46歳, 女性)

症例
(OA, 78歳, 女性)

Takase et al. Clin Exp Rheumatol. 2012;30:85-92.

Leeds, Chapel Allerton Hospital

2012年4月～2013年3月

UNIVERSITY OF LEEDS

Clinical Research Facilities

- Rheumatology outpatients was relocated to the Chapel Allerton site in 2006, sees more than 30,000 patients each year and houses **the largest Biologics clinic in Europe**.

	MONDAY	TUESDAY	WEDNESDAY	THURSDAY	FRIDAY
8.00am		Ward round			
8.30am					
9.00am Clinic	EAC	**BMC**	EAC – Follow up	CTD	SpA
Consultant	Prof Philip Conaghan Dr Richard Wakefield	Prof Paul Emery Dr Sarah Bingham	Prof Paul Emery Dr Jane Freeston Dr Ai-Lyn Tan	Prof Paul Emery Dr Maya Buch Dr Jacqueline Andrews Dr Colin Pease Dr Sinisa Sivic	Helena Marzo-Ortega
	Lunch	**Lunch**	**Lunch**	**Lunch**	**Lunch**
1.30pm					
1.45pm			Xray Meeting		Research
2.00pm Clinic Consultant	Research (General clinic)	BMC Dr Maya Buch **US clinic**	WAAM	Research (Injection clinic) (Capillaroscopy)	

研究テーマ 1

RA患者の生物学的製剤データベースを使用した臨床研究

Clinical and epidemiological research

CONCISE REPORT

What is the utility of routine ANA testing in predicting development of biological DMARD-induced lupus and vasculitis in patients with rheumatoid arthritis? Data from a single-centre cohort

K Takase,[1] S C Horton,[1,2] A Ganesha,[3] S Das,[1,2] A McHugh,[3] P Emery,[1,2] S Savic,[2,3] M H Buch[1,2]

Table 1 Baseline characteristics of patients initiated on TNFi agent

	All patients (n=454)	Etanercept (n=254)	Infliximab (n=138)	Adalimumab (n=62)	Overall p-value*
Age, years, median (range)	56 (18–85)	55 (18–80)	58 (25–82)	56 (19–85)	0.099
Female, n (%)	357 (78.6%)	203 (79.9%)	108 (78.2%)	46 (74.2%)	0.610
Disease duration, years, median (range)	6.0 (0.1–52.0)	6.0 (0.1–50.0)	5.0 (0.1–52.0)	8.0 (0.6–40.0)	0.187

Ann Rheum Dis. 2014;73:1695-9.

研究テーマ 2

RAにおけるヨーロッパリウマチ学会診療ガイドライン改訂

- Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis.

Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, Gossec L, Landewe R, Smolen JS, Buch MH.

Ann Rheum Dis. 2014 Mar;73(3):516-28.

- Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis.

Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, Bijlsma JW, Burmester GR, Dougados M, Scholte-Voshaar M, van Vollenhoven R, Landewé R.

Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):1113-1136.

EULAR Congress 2016 in London

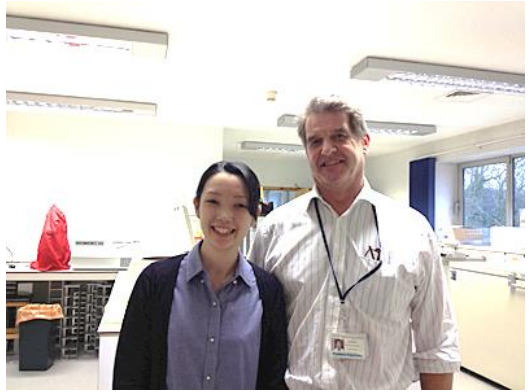
RHEUMATOLOGY

Diagnostic test accuracy of ultrasound for synovitis in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis.

Takase-Minegishi K, Horita N, Kobayashi K, Yoshimi R, Kirino Y, Ohno S, Kaneko T, Nakajima H, Wakefield RJ, Emery P.

Rheumatology (Oxford). 2018;57:49-58.

	Wrist	MCP	PIP
Overall diagnostic value			
DOR (95% CI)	11.6 (5.6, 24)	28 (12, 66)	23 (6.5, 84)
I^2, %	0	11	19
AUC	0.81 (good)	0.91 (good)	0.91 (good)
Cut-off absence/presence			
Sensitivity (95% CI)	0.73 (0.51, 0.87)	0.64 (0.43, 0.81)	0.71 (0.33, 0.93)
Specificity (95% CI)	0.78 (0.46, 0.94)	0.93 (0.88, 0.97)	0.94 (0.89, 0.97)
Cohorts (joints), *n*	5 (275)	10 (1782)	5 (950)



滑膜炎を検出するための有効かつ再現性のある手法である

cdisc

CQ（クリニカルクエスチョン）の基本

(1) 重要臨床課題を設定する

↓

(2) CQの構成要素(PICO)を抽出する

↓

(3) Oの相対的な重要性を評価する

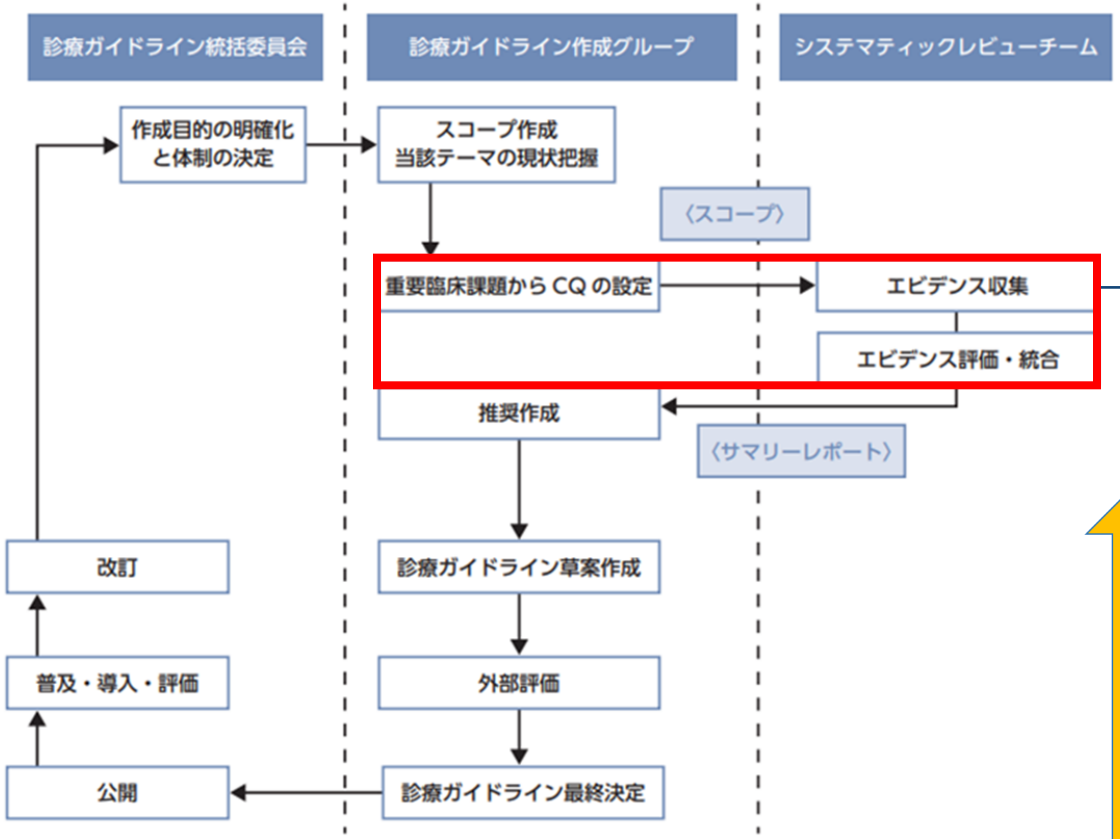
↓

(4) CQを1つの疑問文で表現する

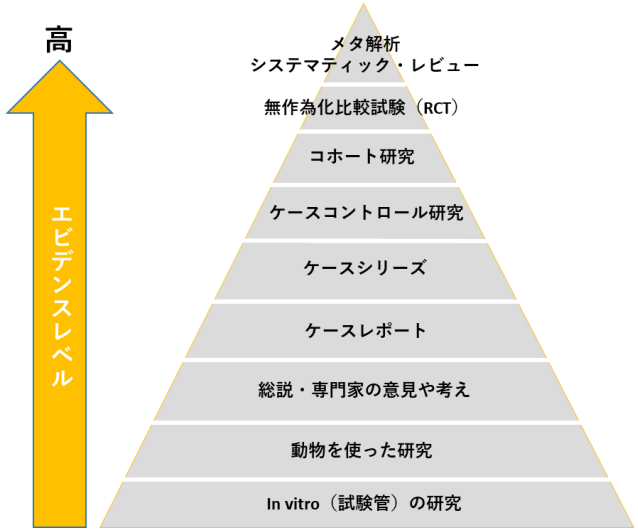
- 一つのセンテンスとする 。
- ？で終わる疑問文形式とする 。
- 「～推奨されるか」、「～有用か」といった表現。
- I、Cは可能であれば全て列挙する。
- Oは入れる必要はない。

具体例：
（関節リウマチ診療ガイドライン2024）
MTXで効果不十分なRA患者において（P）
MTXとcsDMARDの併用療法は（I）
MTX単独療法に比して（C）
有用か？

Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0.を引用し改訂



・エビデンス不十分な領域は前向き臨床研究を実施？
・個別被験者データ(IPD)を用いた解析を実施？

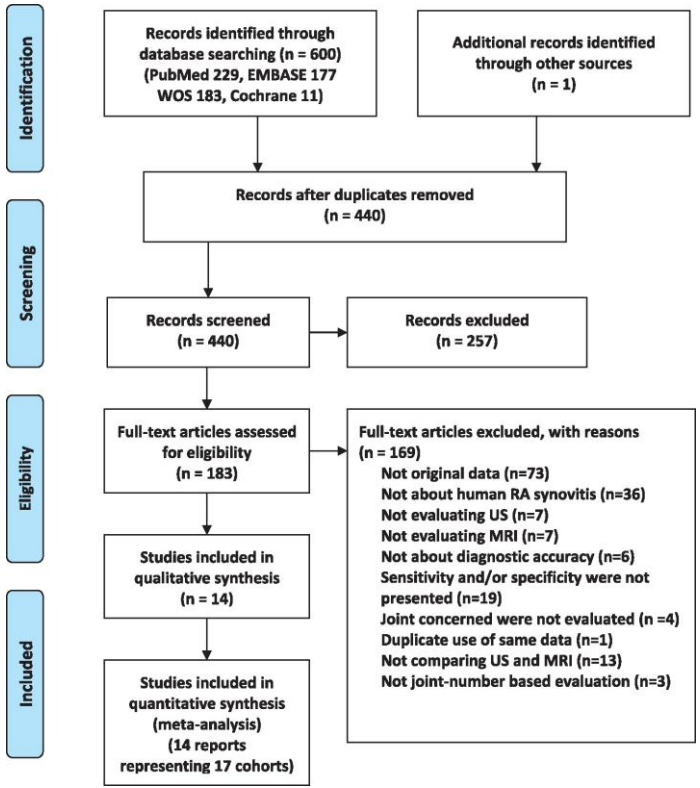


Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0.を引用し改訂

メタアナリシス執筆の実際

- 良いクリニカルクエスチョン(CQ)を思いつく。
- 可能であればCQに基づき、プレ検索・予備検討する。
- 臨床研究チームをセットアップする
- プロトコル登録；PROSPEROもしくはUMIN-CTRに登録
- Systematic Search (PubMed, EMBASE, Cochrane, Web of Science)
- Hand Search
- Removing Duplicate
- Screening　論文タイトル、アブストラクトによる一次スクリーニング
- Screening　全文に基づく二次スクリーニング
- データ抽出
- バイアス評価
- Forest Plot作成
- 論文執筆

この過程は2人の著者が独立して作業する



PRISMA　FLOW　CHART

EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW OF BIOLOGICAL DMARDS

2016 UPDATE

Jackie Nam, Kaoru Takase-Minegishi

cdisc 25 YEARS ANNIVERSARY

eular

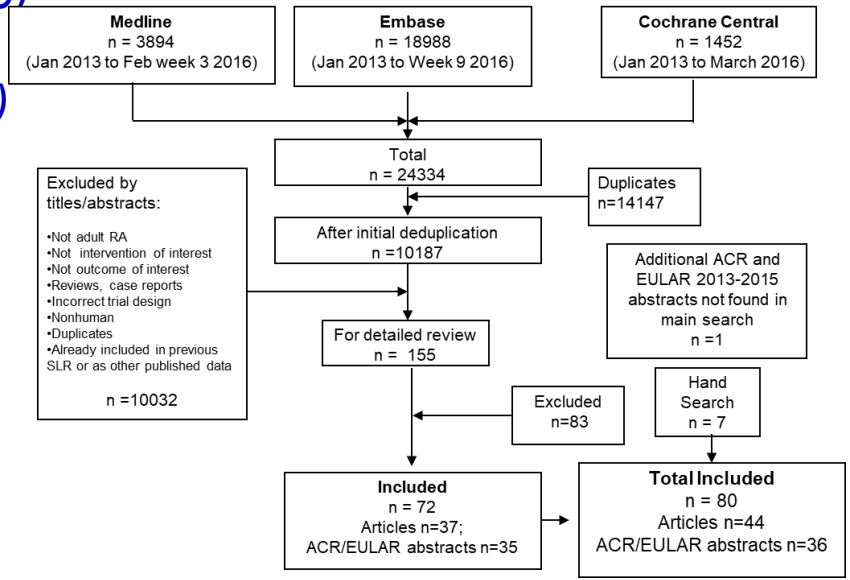
Analysis

Patients	Adults with RA: ▪DMARD naïve ▪MTX naïve ▪MTX IR ▪Mixed DMARD IR ▪TNF IR
Intervention	Biological DMARD / Biosimilar DMARD
Control	Synthetic DMARD/ Alternative Biological DMARD/ placebo
Outcomes	**Signs and symptoms including :** **ACR and EULAR response criteria** Physical function Structural damage Patient reported outcomes

cdisc

Databases

- MEDLINE *(January 2013 – February week 3 2016)*
- EMBASE *(January 2013 – Week 9 2016)*
- Cochrane *(January 2013 – March 2016)*
- ACR & EULAR abstracts *(2013 – 2015)*
- Hand search



Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence

Level	Study Type	Grade*
1a	Systematic review (with homogeneity) of **RCTs**	
1b	Individual RCT (with narrow confidence intervals)	A
1c	All or none	
2a	Systematic review (with homogeneity) of **cohort studies**	
2b	Individual cohort study (including low-quality RCT; e.g. <80% follow-up)	
2c	"Outcomes" research; ecological studies	B
3a	Systematic review (with homogeneity) of **case-control studies**	
3b	Individual case-control study	
4	**Case-series** (and poor quality cohort and case-control studies)	C
5	**Expert opinion** without explicit critical appraisal	D

** Grade of clinical recommendations based on studies*

cdisc

OCEBMとMindsの比較表

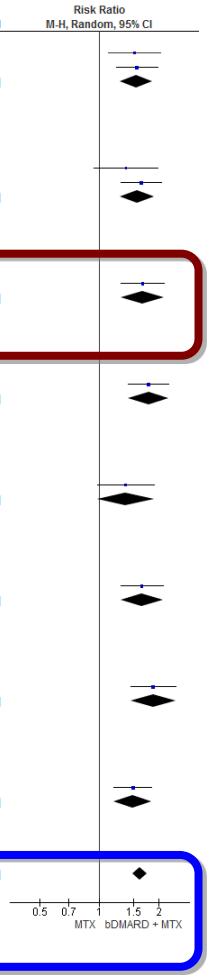
特徴	OCEBM（Oxford）	Minds（GRADEベース）
発祥・組織	オックスフォード大学（英国）	日本医療機能評価機構（日本）
主な目的	臨床研究の質と種類の分類 （簡便にエビデンスを評価）	ガイドライン作成時のエビデンスの質・推奨強度評価
評価対象	研究デザインに基づく階層的分類 （治療、診断、予後などで異なる）	各アウトカムに対する信頼性 （バイアス、精度、一貫性など）
分類体系	レベル1～5（研究デザインベース）	エビデンスの質：高・中・低・非常に低（GRADE）
推奨の強さ	明示的には評価しない	「強い／弱い」の推奨グレードも含む
根拠の明示	各研究タイプの妥当性に基づく	バイアスリスク、直接性、不精確性などの因子で調整

MTX-naïve:

bDMARD+ MTX vs. MTX ACR20 at 12 months

Study or Subgroup	bDMARD + MTX Events	Total	MTX Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
2.6.1 Abatacept						
Emery 2015 AVERT	62	119	40	116	7.4%	1.51 [1.11, 2.05]
Westhovens 2009	109	256	69	253	11.3%	1.56 [1.22, 2.00]
Subtotal (95% CI)		**375**		**369**	**18.8%**	**1.54 [1.27, 1.87]**
Total events	171		109			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.03, df = 1 (P = 0.87); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 4.43 (P < 0.00001)						
2.6.2 Adalimumab						
Bejarano 2008 PROWD	38	75	27	73	4.9%	1.37 [0.94, 1.99]
Breedveld 2006 PREMIER	123	268	72	257	12.5%	1.64 [1.29, 2.07]
Subtotal (95% CI)		**343**		**330**	**17.4%**	**1.56 [1.28, 1.90]**
Total events	161		99			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.63, df = 1 (P = 0.43); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 4.36 (P < 0.0001)						
2.6.3 Certolizumab						
Atsumi 2016 C-OPERA (1)	91	159	54	157	10.6%	1.66 [1.29, 2.15]
Subtotal (95% CI)		**159**		**157**	**10.6%**	**1.66 [1.29, 2.15]**
Total events	91		54			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.92 (P < 0.0001)						
2.6.4 Etanercept						
Emery 2008 COMET	124	265	69	263	12.0%	1.78 [1.40, 2.27]
Subtotal (95% CI)		**265**		**263**	**12.0%**	**1.78 [1.40, 2.27]**
Total events	124		69			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 4.73 (P < 0.00001)						
2.6.5 Golimumab						
Emery 2013 GO-BEFORE	95	318	35	160	6.0%	1.37 [0.97, 1.91]
Subtotal (95% CI)		**318**		**160**	**6.0%**	**1.37 [0.97, 1.91]**
Total events	95		35			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.81 (P = 0.07)						
2.6.6 Infliximab						
St Clair 2004 ASPIRE	246	706	58	274	11.0%	1.65 [1.28, 2.11]
Subtotal (95% CI)		**706**		**274**	**11.0%**	**1.65 [1.28, 2.11]**
Total events	246		58			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.91 (P < 0.0001)						
2.6.7 Rituximab						
Tak 2011 IMAGE	115	244	58	232	10.2%	1.89 [1.45, 2.44]
Subtotal (95% CI)		**244**		**232**	**10.2%**	**1.89 [1.45, 2.44]**
Total events	115		58			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 4.79 (P < 0.00001)						
2.6.8 Tocilizumab						
BurmesterEULAR14FUNCTION2	126	290	84	287	13.9%	1.48 [1.19, 1.85]
Subtotal (95% CI)		**290**		**287**	**13.9%**	**1.48 [1.19, 1.85]**
Total events	126		84			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.48 (P = 0.0005)						
Total (95% CI)		**2700**		**2072**	**100.0%**	**1.61 [1.48, 1.75]**
Total events	1129		566			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.60, df = 9 (P = 0.87); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 11.22 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: Chi² = 3.95, df = 7 (P = 0.79), I² = 0%						

(1) 2010 ACR EULAR RA classification criteria



Overall RR for the 8 widely used bDMARD + MTX vs MTX: 1.61 (1.48, 1.75)

Grade: A
Level: 1a

Summary of systematic literature review

- Reconfirms:
  - Efficacy of bDMARD + MTX vs. csDMARDs in all groups
  - bDMARD + csDMARD combination therapy is superior to bDMARD monotherapy
- No new head to head bDMARD RCTs
- New bDMARDs, bsDMARDs and comparative data with tsDMARDs

cdisc

Summary of systematic literature review

- Maintenance of clinical responses are higher with bDMARD continuation
- However there is evidence for bDMARD dose reduction proportion of patients may achieve bDMARD and drug-free remission particularly with early disease, although there is a risk of radiographic progression

cdisc

Summary of systematic literature review
Areas for research

- **Identifying patients who would benefit most from more intensive/initial bDMARD treatment strategies**
- Gaining better insight into factors allowing drug withdrawal
- Switching between bDMARD classes

New project

To investigate the role of rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody in the response to bDMARDs

Kaoru Takase-Minegishi, Sofia Ramiro, Stefan Böhringer, Jackie Nam, Désirée van der Heijde, Robert Landewé, Diane van der Woude

cdisc

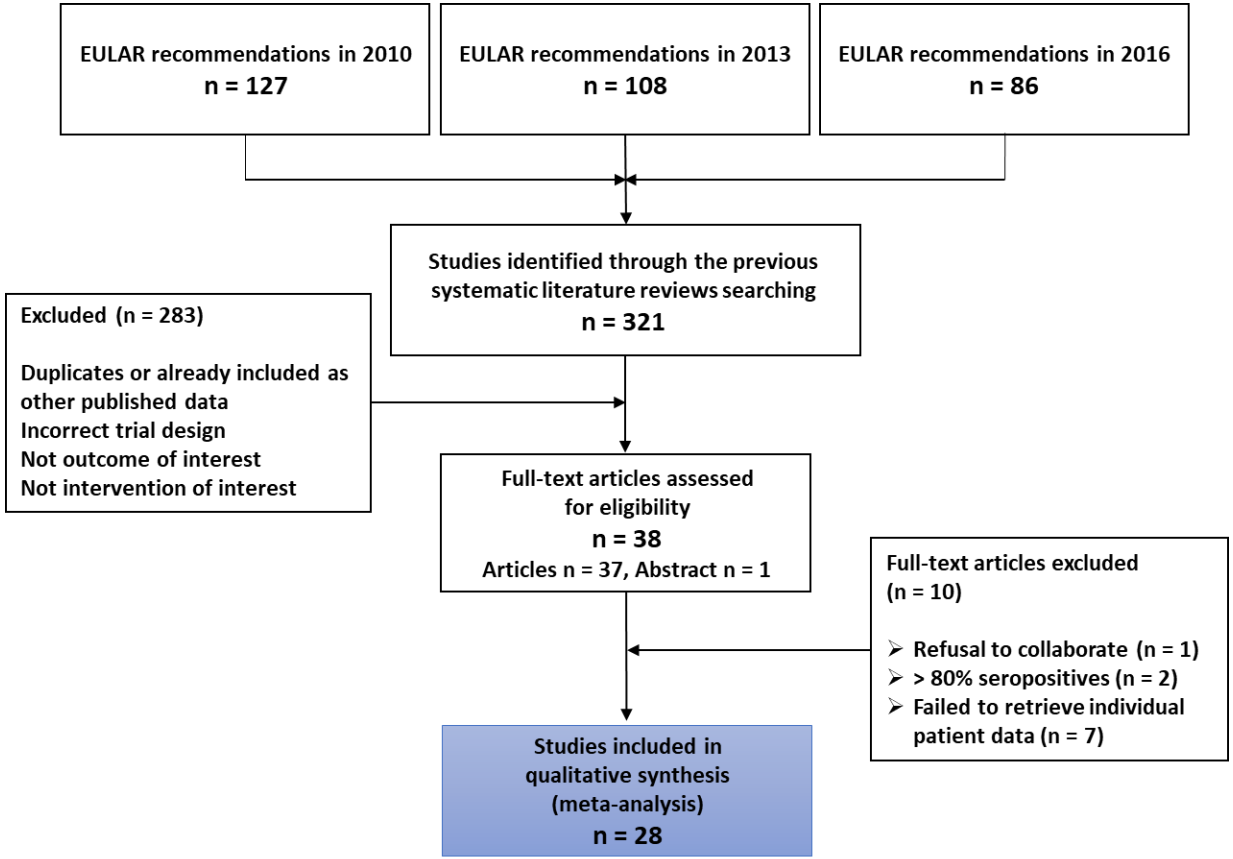
Clinical question

Does the treatment response to biological therapy of seropositive RA patients differ compared to the treatment response of seronegative RA patients?

Patients	Autoantibody-positive patients fulfilling the 1987 or 2010 RA criteria - With or without previous treatment (this would have to be separate sub-analyses)
Intervention	Treatment with a biological (or comparison treatment)
Control	Autoantibody-negative patients fulfilling the 1987 or 2010 RA criteria - With or without previous treatment (this would have to be separate sub-analyses)
Outcomes	Treatment response or outcome as measured by ACR response, DAS, HAQ and radiological damage at 6, 12 and 24 months

cdisc

Databases


EULAR recommendations in 2010
n = 127
EULAR recommendations in 2013
n = 108
EULAR recommendations in 2016
n = 86
Studies identified through the previous systematic literature reviews searching
n = 321
Excluded (n = 283)
Duplicates or already included as other published data
Incorrect trial design
Not outcome of interest
Not intervention of interest
Full-text articles assessed for eligibility
n = 38
Articles n = 37, Abstract n = 1
Full-text articles excluded (n = 10)
Refusal to collaborate (n = 1)
> 80% seropositives (n = 2)
Failed to retrieve individual patient data (n = 7)
Studies included in qualitative synthesis (meta-analysis)
n = 28

Vivli

CENTER FOR GLOBAL CLINICAL RESEARCH DATA

Home About Members News & Events Resources Portals LOG IN

https://vivli.org/

A global clinical research data sharing platform

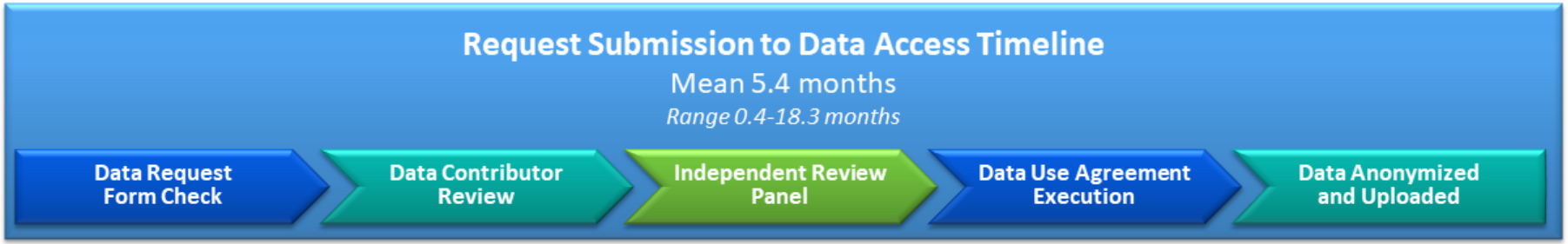
The Vivli team is dedicated to helping researchers share and access data from clinical trials to advance science.

SEARCH FOR STUDIES

SUBMIT YOUR STUDY

7,500+	55+	3.6 MILLION	450+
CLINICAL TRIALS	MEMBERS	PARTICIPANTS	PUBLIC DISCLOSURES

Data Request Process Overview



Vivliデータ申請の流れ

- **申請内容の確認（Vivli管理者）**：申請書の必須項目がすべて記入されているか、**統計専門家**がチームに含まれているかを確認。
- **データ提供者による審査**：提供可能かどうかの実現可能性を確認。
- **独立審査委員会または科学委員会による評価**：研究提案の妥当性に基づいて審査。

※審査完了後、データ使用契約(Data Use Agreement)が締結され、**匿名加工情報**として、Vivliプラットフォームへのアップロードが行われ、研究者がデータにアクセスできるようになります。

（参考）個人情報・仮名加工情報・匿名加工情報の対比（イメージ）

	個人情報※1	仮名加工情報※2	匿名加工情報※2
適正な加工 （必要な加工のレベル）	―	・他の情報と照合しない限り特定の個人を識別することができない ・対照表と**照合すれば本人が分かる程度まで加工**	・特定の個人を識別することができず、復元することができない ・**本人か一切分からない程度まで加工**
利用目的の制限等 （利用目的の特定、制限、通知・公表等）	○	○ （・**利用目的の変更は可能** ・本人を識別しない、内部での分析・利用であることが条件）	× （規制なし）
利用する必要がなくなったときの消去	○ （努力義務）	○ （努力義務）	× （規制なし）
安全管理措置	○	○	○ （努力義務）
漏えい等報告等	○ （改正法で義務化）	× （対象外）	× （対象外）
第三者提供時の同意取得	○	― （原則第三者提供禁止）	× （同意不要）
開示・利用停止等の請求対応	○	× （対象外）	× （対象外）
識別行為の禁止	―	○	○

※１：個人データ、保有個人データに係る規定を含む。　※２：仮名加工情報データベース等、匿名加工情報データベース等を構成するものに限る。

Analysis

Relative Risk Ratio (RRR)

Predictor	Outcome: Yes	Outcome: No
Yes	A	B
No	C	D

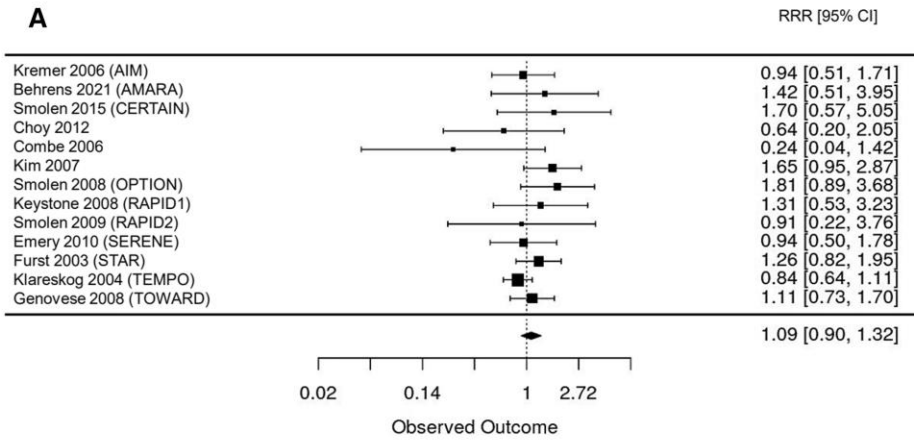
bDMARD	ACR20	ACR20	Total
RF-positive	A	B	A+B
RF-negative	C	D	C+D

csDMARD	ACR20	ACR20	Total
RF-positive	a	b	a+b
RF-negative	c	d	c+d

$$\text{RRR} = \frac{\dfrac{(A/(A+B))}{(C/(C+D))}}{\dfrac{(a/(a+b))}{(c/(c+d))}} = \frac{\dfrac{(\text{bDMARD group RF-positive})}{(\text{bDMARD group RF-negative})}}{\dfrac{(\text{csDMARD group RF-positive})}{(\text{csDMARD group RF-negative})}}$$

- For trials comparing bDMARD+csDMARD versus csDMARD, relative risks (RR) or mean differences comparing two groups (RF+ vs RF-, ACPA+ vs ACPA-) were calculated for efficacy outcomes for each arm.
- Subsequently, relative risk ratios (RRR) or difference of differences were computed, as appropriate.

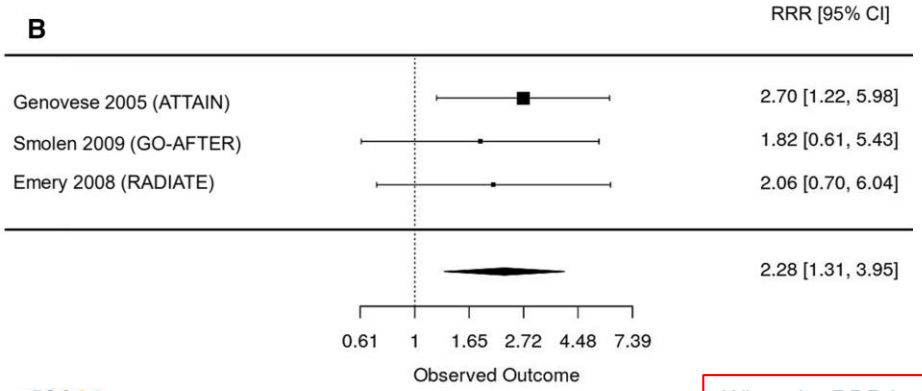
Relative risk ratios for the ACR20 responses at 6 months



DMARD-IR:

Bio vs. Placbo

RF-negative vs. RF-positive



TNFi-IR:

Bio vs. Placbo

RF-negative vs. RF-positive

When the RRR is 1, the efficacy is equal between seropositive and seronegative patients. And more than 1, it means better efficacy in seropositive patients.

RHEUMATOLOGY

The impact of autoantibodies on the efficacy of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials

Kaoru Takase-Minegishi, Stefan Böhringer, Jackie L Nam, Yuko Kaneko, Frank Behrens, Saedis Saevarsdottir, Jacqueline Detert, Marjatta Leirisalo-Repo, Désirée van der Heijde, Robert Landewé, Sofia Ramiro, Diane van der Woude

Rheumatology (Oxford). 2025;64:548-560.

Case Study

Vivli

CENTER FOR GLOBAL CLINICAL RESEARCH DATA

RHEUMATOID ARTHRITIS DATA REUSE

Investigating whether the efficacy of bDMARDs is different in people with seropositive and seronegative rheumatoid arthritis

FINDINGS

In csDMARD-naive and csDMARD-IR patients, seropositivity was not associated with a better response to bDMARDs. Other outcomes mostly showed no significant difference between the groups, and efficacy was generally comparable between seropositive and seronegative patients for a range of treatment protocols.

“関節リウマチ(RA)の薬物療法”の変化

～早期診断、早期治療、治療強化へ～

海外の動き(EU/USA)

- 1989年 MTX承認
- 1998年 生物学的製剤導入
- 2010年 ACR/EULAR 新分類基準
- 2011年 ACR/EULAR 寛解基準
- EULAR 治療推奨 (2010) → 改訂 (2013) 改訂 (2016) 改訂 (2019)

1990 2000 2010 2020

痛みをとる治療 → 関節破壊進行をとめる治療 →

日本の動き

- 1999年 MTX承認
- 2003年 生物学的製剤導入
- JCR 治療指針 (2014) → 改訂 (2020) 改訂 (2024)

MTX・DMARDs・Bio
手術・リハビリ・合併症など

Investigating whether the efficacy of bDMARDs is different in people with seropositive and seronegative rheumatoid arthritis

Leeds (2012) → YCU (2013) → Duke-NUS (2018) → YCU (2020)

Project start (2016)

Vivli Pioneer Award
March, 2020

Vivli Case Study
July, 2024

UNIVERSITY OF LEEDS
cdisc
LUMC Leiden University Medical Center
YCU

Take Home Message

横浜市立大学附属病院
次世代臨床研究センター
YCU Center for Novel and Exploratory Clinical Trials

Y-NEXT

- 臨床研究は、「場所やリソースに縛られない」時代へ
- 誰でも、どこでも、「世界とつながる研究」ができる
- Vivliは若手研究者にとってもチャンスの扉

Thank You!

cdisc