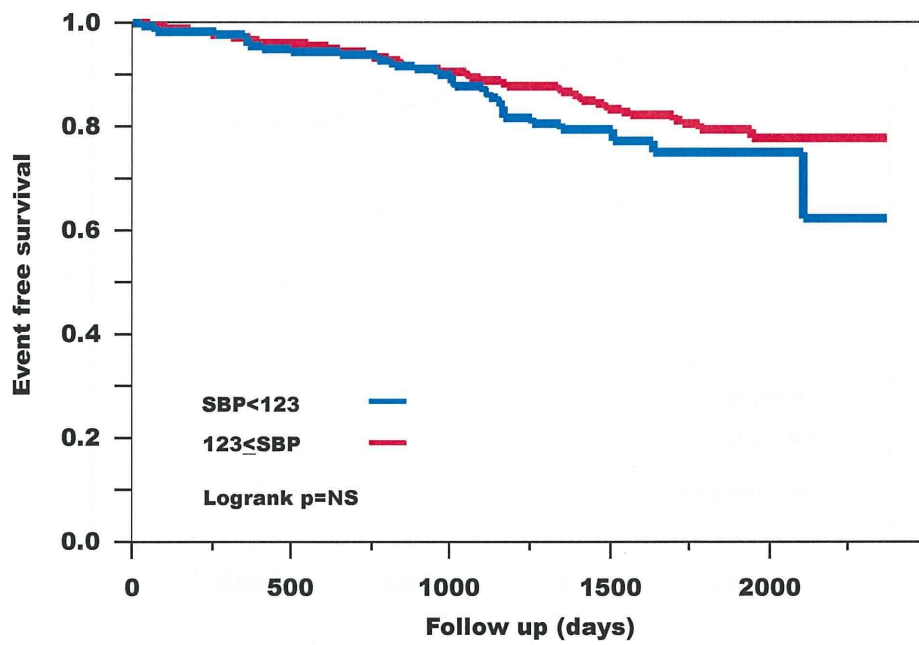
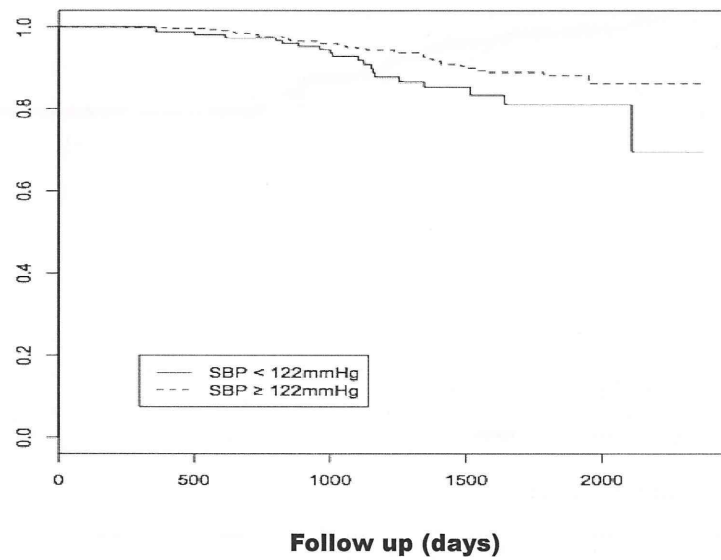


図C.2.2.b 観察期間中の収縮期血圧 (<123mmHg vs \geq 123mmHg)とアウトカム
(死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中)

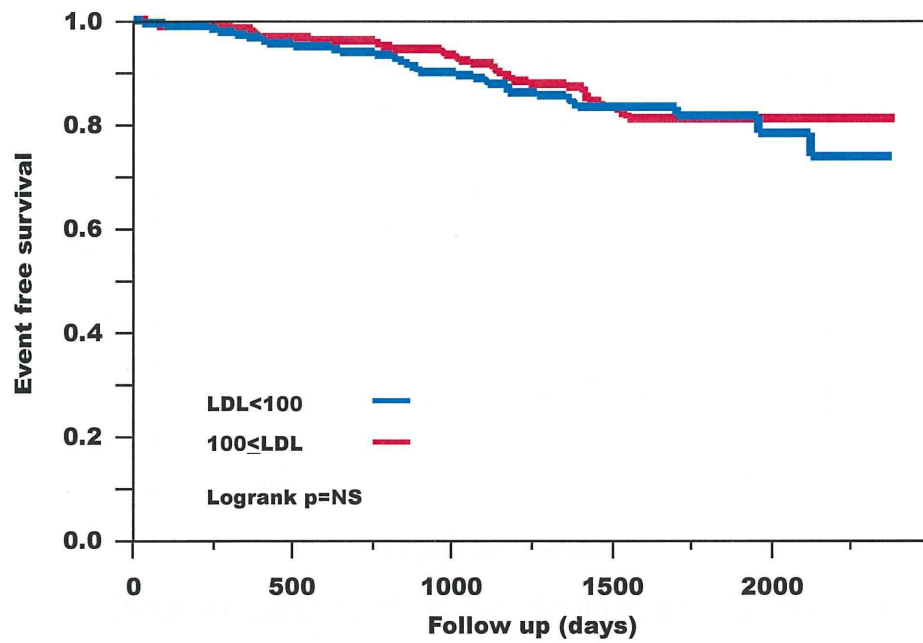


図C.2.2.c 観察期間中の収縮期血圧(<123mmHg vs ≥ 123mmHg)と死亡

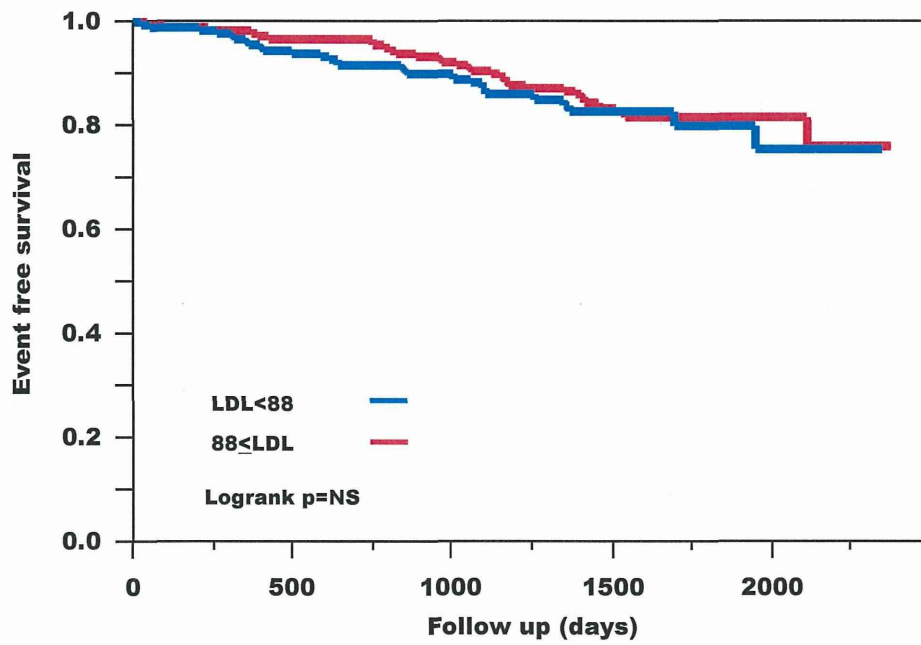


HR = 1.8676 (< 122 / ≥ 122) HR = 0.5354 (≥ 123 / < 123) p = 0.03870

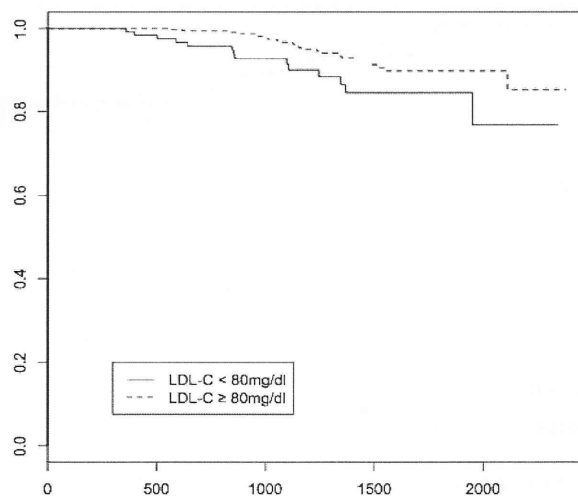
図C.2.3.a 観察中LDLコレステロール(<100mg/dl vs >= 100 mg/dl)とアウトカム



図C.2.3.b 観察中LDLコレステロール(<88mg/dl vs ≥ 88 mg/dl)とアウトカム



図C.2.3.c 観察期間中のLDLコレステロール(<88 mg/dl vs ≥ 88mg/dl)と死亡

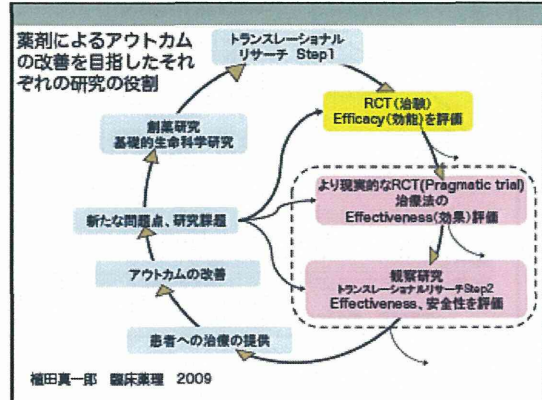


HR = 2.1161 (< 88 / ≥ 88) HR = 0.4726 (≥ 88 / < 88) p = 0.02732

添付資料

患者レジストリに基づいた治療法の効果比較 (Comparative effectiveness research) PRAGMATIC TRIALと新規抗凝固薬の観察研究

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学
植田真一郎
第33回日本臨床薬理学会シンポジウム
治験のあとが大切
製造販売後の薬剤の有効性と安全性をどう評価するか?
1st of December 2012, Okinawa



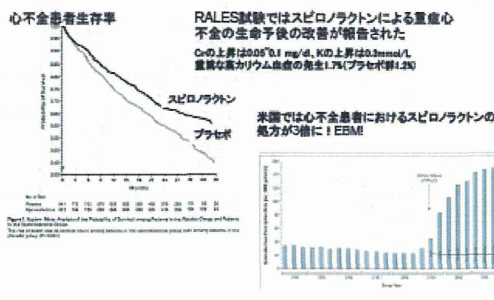
エビデンスのピラミッドと臨床試験におけるrequirement 薬効評価型臨床試験では探索的、検証的問わず必須



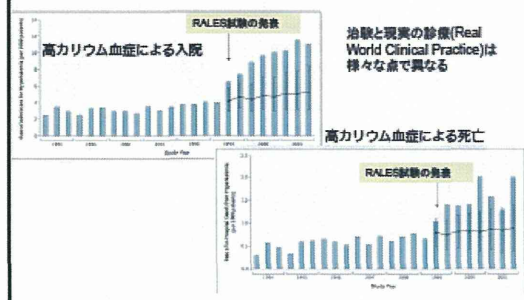
薬効評価型臨床試験(治験)の結果は、探索的であれ検証的であれそのまま診療の現場に持ち込むことは容易ではない

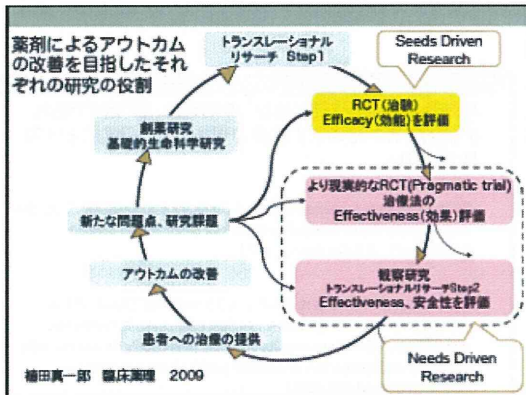
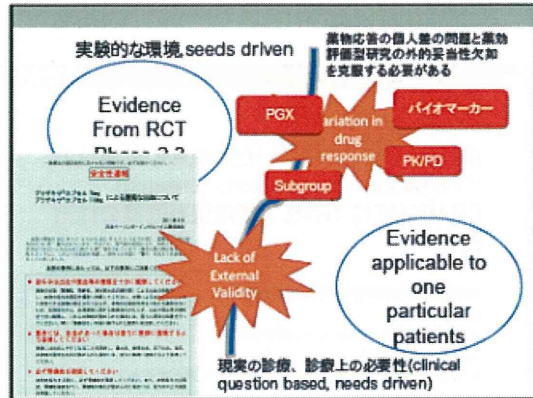
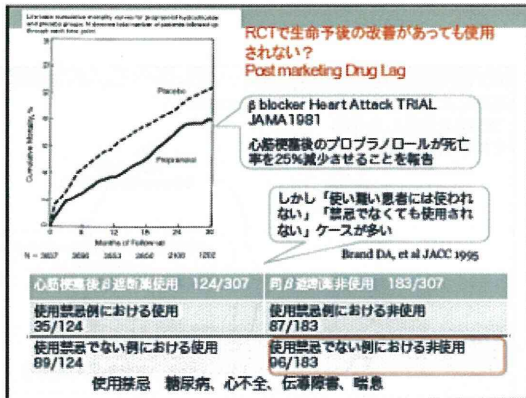
- "Between measurements based on RCTs and benefit . . . in the community there is a gulf which has been much underestimated" A L Cochrane, 1971
- At its best a trial shows what can be accomplished with a medicine under careful observation and certain restricted conditions. The same results will not invariably or necessarily be observed when the medicine passes into general use. Austin Bradford Hill, 1984

治験終了後、製造販売後の安全性、有効性を適切に評価する必要がある



治験終了後、製造販売後の安全性、有効性を適切に評価する必要がある





RCTは一試験一仮説
糖尿病では多くの介入のバリエーションが存在し、RCTだけでは評価は困難

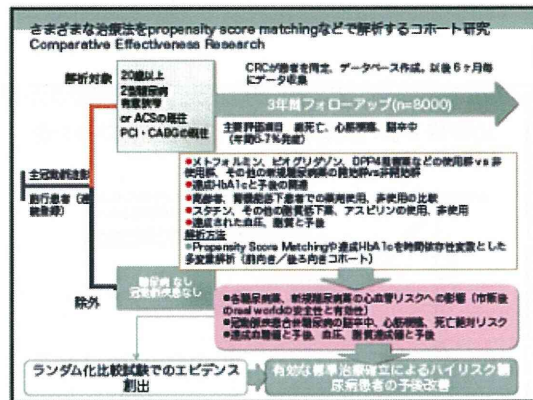
降圧剤	n-3 Fatty Acids	スタチン	アスピリン	メトホルミン	血糖降糖薬
C位以降 ACE阻害薬 ARB 利尿薬 β遮断薬	過剰性インスリン療法 糖尿病薬	DPP4阻害薬	SU	βグルコシダーゼ阻害薬	血糖降糖薬
	主治管理	ピオグリタゾン	インスリン	GLP1アナログ	血糖降糖薬

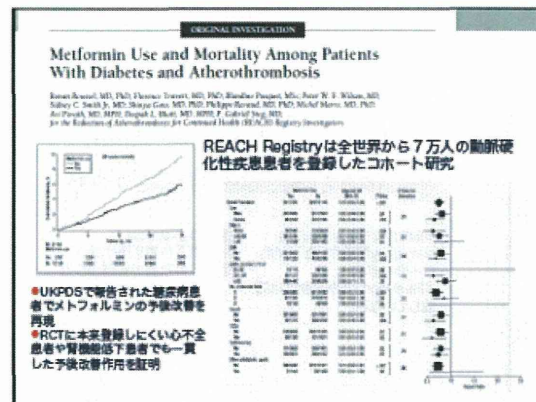
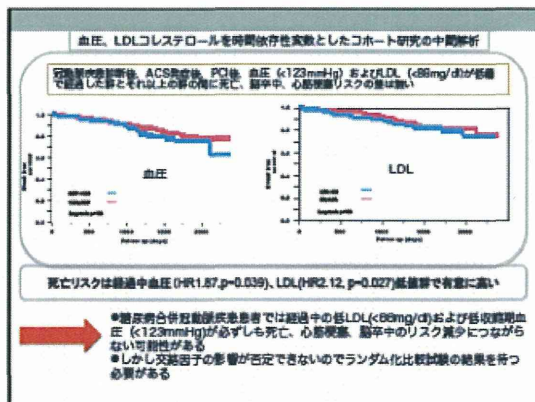
- さまざまな合併症をもつ対象患者においていくつもの治療法の比較が必要
- 単独のランダム化比較試験では解決しにくい
- 単独の薬剤が決定的に予後を変えることは想定し難い
- 質の高い観察研究も必要

CVD Outcomes Trials in Type 2 Diabetes

Trial	Drug	Size	Started, Date
ORIGIN	Insulin glargine	12,500	9/2003
TECOS	Sitagliptin	14,000	12/2008
ACE	Acarbose	7500	2/2009
TIDE	Rosiglitazone/pioglitazone*	15,000	Halted 9/2010
EXAMINE	Alogliptin†	5400	9/2009
CANVAS	Canagliflozin‡	4500	11/2009
T-emerge §	Taspoglutide†	2000	Halted 4/2010
AleCardio	Aleglitazar†	6000	2/2010
SAVOR TIM-53	Saxagliptin	15,500	4/2010
ELIXA	Lixisenatide†	6000	6/2010
EXSCEL	Evenatide once-weekly†	12,000	6/2010
CAROLINA	Linagliptin	6000	10/2010
LEADER	Liraglutide	9000	11/2010

*The FDA has not approved this combination. †The FDA has not approved this agent for use <http://www.clinicaltrials.gov>





ランダム化比較試験 糖尿病合併ハイリスク冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法

糖尿病合併CHD 心筋梗塞既往あり LDL 収縮期血圧がガイドライン推奨値を達成していない患者

積極的脂質低下、降圧群 機軸解析での下四分位点 (LDL70-85, SBP120) を目標

ランダム化割り付け 3年長期観察

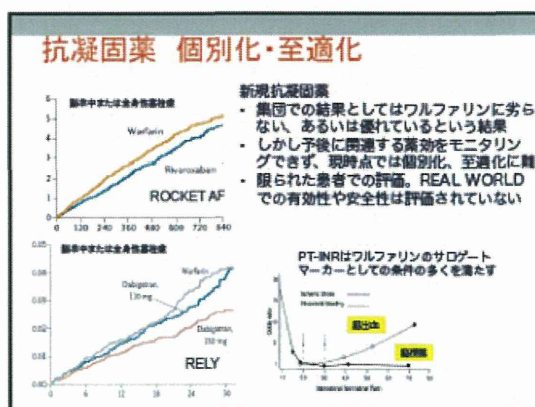
通常治療群 ガイドライン推奨値を目標

一次エンドポイント 総死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院の割合 (割り付けをマスクされた委員会判定)

野出幸一、植田真一郎 厚労科研121-23

コホート研究とランダム化比較試験を並行して走らせる意味 RCT on registry

- コホート研究は
 - 実用性が高く (診療の範囲内であれば個々の同意が必要なし)、除外の対象となる患者が少ないこともあって外的妥当性 (結果の一般化可能性) が高い。
 - さまざまな解析が可能。
 - ランダム化比較試験実施のDBとして機能
 - しかし交差因子を排除できない。
- ランダム化比較試験は
 - 明確な結果を得られるが1試験1仮説。
 - 外的妥当性は低い。
 - 手間がかかる。
- 二つの結果が一致すれば真実に近い事実
- レジストリにおける恣意性のない患者登録とアウトカムの評価が重要



ワルファリン治療

心房細動患者の脳卒中リスクを半減させる

- 頻回の採血
- 薬物相互作用
- 遺伝子変異による代謝の差
- 習熟を要する
- INRによる薬効のモニタリングが可能である。
- INRと脳塞栓リスク、出血リスクがある程度関連する。
- 安価である。
- 長い使用経験

新規抗凝固薬

ワルファリンよりも有効、かつ安全である可能性

- INRのようなある程度の surrogacyが確立したバイオマーカーがない
- Real worldでの安全性は確立していない
- 採血の必要がない
- 薬物相互作用を受け難い
- 遺伝子の変異の影響は少ない

新規抗凝固薬の薬効評価 (治験) 承認

診療の現場での新規抗凝固薬、ワルファリンを用いた治療法の評価
市販後の安全性、有効性

-RELY試験 ROCKET AF試験など
-二重盲検、ランダム化比較試験
-厳しい除外基準による被験者保護
-結果を出すための選択基準 (例: ハイリスク対象)
-内的妥当性を重視

-本研究
-Pragmatic trialあるいは薬剤比較効果
-コホート研究 (CER)による比較
-治療の対象となるあらゆる患者
-外的妥当性を重視

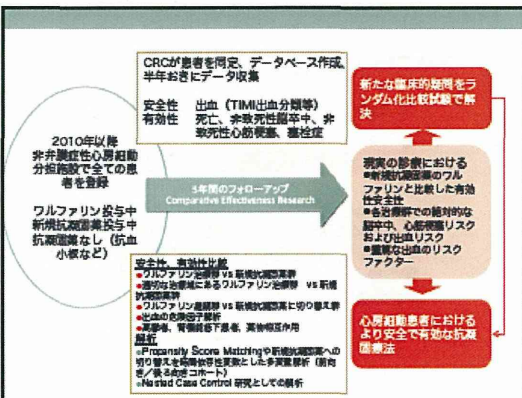
治験で承認された薬剤を使った治療の、現実の診療での安全性、有効性を評価する必要がある。そのためには治験に適用される研究デザインでは困難

新規抗凝固薬のPragmatic trial

- ・比較
 - Warfarin vs 新規抗凝固薬? Or 新規抗凝固薬同士 (両者とも非劣性は確認)
- ・対象
 - どちらにも割り付けられる患者を対象とするため、高齢者や腎機能低下患者は除外される可能性。ROCKET AFやRELYを越える外的妥当性は得難い?
 - ハイリスクばかり対象とせず閾口を広げる必要があるが、必要症例数が増加
- ・デザインと解析
 - 二重盲検法は無理。ROCKET AFやRELYと比較して内的妥当性は劣る
 - 優越性のためのITT解析
- ・メリットとデメリット
 - ある程度の内的妥当性をもって新規抗凝固薬同士の比較は可能。
 - どの患者にはワルファリン? という疑問にもある程度の内的妥当性をもって答えることが可能

新規抗凝固薬の観察研究 (効果比較研究)

- ・比較
 - 探索的と位置づけられるがさまざまな比較が可能
- ・対象
 - 観察研究であり、基本的に非弁症性の心房細動患者全てを登録可能
- ・デザインと解析
 - 前向き、一部後ろ向きコホート研究
 - 新規抗凝固薬開始を時間依存性変数にとった解析
 - Propensity score matching
- ・メリットとデメリット
 - 比較的多くの患者を登録可能 実現性も高い
 - 外的妥当性に優れる
 - デザインの他欠損値や十分なフォローアップ体制の欠如などの内的妥当性は劣る (探索的、仮説創発的)

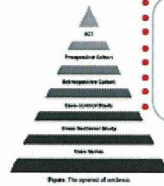


現実の診療における有効性、安全性の評価をおこなう現実的な臨床研究 Pragmatic Clinical Research for Effectiveness & Safety of treatment in real world clinical practice

- 恣意的でない研究対象者 (連続登録等)
- 患者Registryがベース
- アウトカムの評価は精確に
- 実現性、外的妥当性と内的妥当性のtrade off
- No effectiveness, No safety, vise versa
- 比較することが重要 3000例使用成績調査は単なる seeding trial
- 前向き、あるいは後ろ向きコホート、Nested Case Control など。場合によっては現実的なランダム化比較試験
- 標準治療、Policyに反映

現実の診療において、承認された薬剤を用いた治療法の安全性、有効性を適切に評価する必要がある

- 「治験」は内的妥当性を重視し、厳密にデザインされた研究計画のもと実施されるが、新薬の薬効(efficacy)を安全に評価しやすい患者を選択している。(efficacy評価型研究の外的妥当性欠如)
- 検証的試験といってもやはりefficacy評価型。治療法のeffectiveness評価が必要
- 安全性だけでは駄目 有効性も



100点満点の臨床試験を企画しても
Real World Clinical Practiceでの有効性安全性
はかならずしも評価できない！

臨床研究は本来「研究実施体制」や「厳密なデザイン」が先行すべきではなく、目的がデザインを決定する

循環器領域のPragmatic Trial 立案、実施、RCT on Registry

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学
植田真一郎
医師主導臨床研究の具体例から研究者と研究組織(ARC)を考える
第33回日本臨床薬理学会シンポジウム
1st of December 2012, Okinawa

動脈硬化、循環器領域の臨床試験

- 治療はサロゲートマーカー（血圧、血糖、脂質）をエンドポイントとする。心血管アウトカムは日本では承認後の研究に委ねられる
- 複数の介入が必要とされ、単独の薬剤が予後を大きく変えることは想像しにくい。
- これまでのエビデンスに基づいた治療（スタチン、アスピリン、積極的降圧など）が標準的治療とされ、予後のある薬剤がさらに改善することを証明するのは困難（ハイリスク対象の大規模な臨床試験が必要）
- 心筋梗塞リスクは欧米よりも低く、一次予防試験のエンドポイントとして成立しにくい
- 新薬は減少、しかし臨床的疑問は増加（例 適切な降圧、血糖降下レベル）

質の高い医師主導型研究が必要とされる分野

糖尿病の危険因子介入評価の難しさ

2型糖尿病における多量、多面的な危険因子介入、心血管イベント予防

降圧薬	n-3 Fatty Acids	スタチン	アスピリン	メトフォーム	糖尿病薬
Ca拮抗薬	糖尿病インスリン療法	DPP-4阻害薬	SU	αグルコシダーゼ阻害薬	LDL
利尿薬	生活習慣改善	ヒオグリンゲン	インスリン	GLP1アナログ	血圧

- さまざまな合併症をもつ対象患者においてさまざまな治療法の比較が必要
- 単独のランダム化比較試験では解決しにくい
- 単独の高剤が決定的に予後を変えることは想定し難い

→観察研究から開始

- 実施のハードルが高い
- あらゆる患者を登録可能
- 一試験一仮説ではなく、いくつもの解析が可能
- しかし外的妥当性が高いが内的妥当性は低い、交絡因子の除去が難しい

Diuretics In the Management of Essential hypertension (DIME) study

Shinichiro Ueda, Takeshi Morimoto, Shinichi Ando
for the DIME Investigators of Japanese Society of Hypertension

PRIMARY RESULTS

DIME study

Diuretics in the management of Essential Hypertension

サイアザイド利尿薬のドラッグラグ解消のために低用量での安全性をランダム化比較試験で再評価

- サイアザイド系利尿薬:
 - 多くのエビデンスがあるがそれに見合うほど使用されていない
 - 糖尿病発症への懸念があるがそれは用量と併用薬の問題 これまでの試験はβ遮断薬が多用され、利尿薬の用量も多い
 - 糖尿病発症リスクの評価を主目的とした比較的心血管イベントリスクの低い患者を対象とした臨床試験はない
 - 欧米と日本とのちがいが大きい

DIME study

Diuretics in the management of Essential Hypertension

Randomisation

Essential HTs who require another antihypertensive agent

With low dose thiazide diuretics (HCTZ 12.5 or lower equivalent)

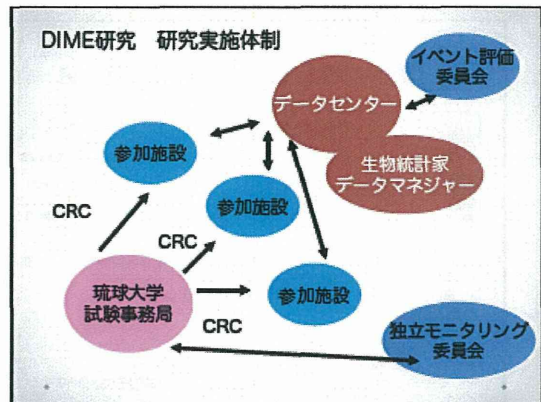
Primary End Point
New Onset of type 2 diabetes

Without any thiazide diuretics

Target BP <140/90mmHg

ランダム化、非盲検（PROBE）、二次薬設定無し
（利尿薬そのものの糖代謝への影響をプラセボや二次薬まで指定して厳密に評価することは非現実的、現実的な利尿薬を使った降圧治療と使わない治療を糖尿病発症に関して比較するデザイン）

薬効の効能 (Efficacy) を評価する試験と治療法の効果 (Effectiveness) を評価する試験		
	薬の効能を評価	治療法の効果を評価
目的	薬が効くのかどうか?	従来の治療法と比べて予後を改善するかどうか?
マスキング	二重盲検	盲検化は困難な場合が多い。オープン試験
デザイン	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験が望ましいが観察研究でも可能
規制	本来はGCP	GCPの全面的適用は困難であるが安全性、データの信頼性には十分な配慮が必要
除外、選択基準	厳しくすべき	緩い
エンドポイント	診療での指標となるバイオマーカー、症状 (例 血圧、コレステロール) など。アウトカムを評価する場合もある。	死亡、心筋梗塞、脳卒中などアウトカムとして重要で客観性の高いもの
規模	比較的小規模も可	慢性疾患では大規模が望ましい
例	新薬の治療、適応拡大	降圧目標と予後など

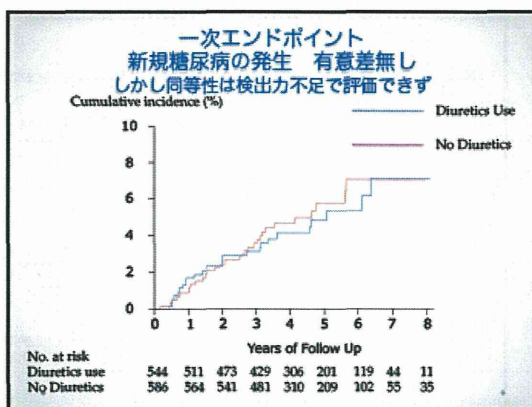
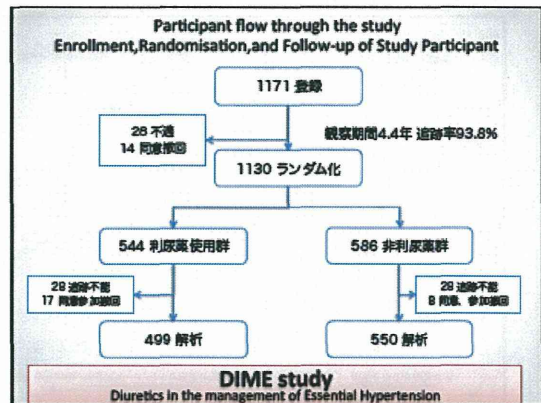


DIME study

Diuretics in the management of Essential Hypertension

アウトカム評価 新規糖尿病の発症

- 半年おきに血糖値、カリウム、尿酸、ナトリウム、クレアチニン測定, 1年おきにHbA1c
- 血糖の異常値にはアラート, CRCあるいは主治医による自発的なイベント報告→データセンター→イベント評価委員会
- 日本糖尿病学会の基準を採用
- OGTTは義務づけていない。(NAVIGATOR研究やDREAM研究では定期的を実施)
- モニタリングはCRCが兼任しているような曖昧な体制
- 外部監査はなし



DIME study

Diuretics in the management of Essential Hypertension

- 患者登録に多大な時間を要したが、結局検出力不足 どこに問題が?
 - 他の高血圧研究との競合
 - 基盤無しで開始 (開始時CRCなし)
- 追跡率93%, 観察期間4.4年
- アウトカム評価などデータの信頼性
- 被験者の保護

糖尿病の危険因子介入評価の難しさ

2型糖尿病における多量、多面的な危険因子介入、心血管イベント予防

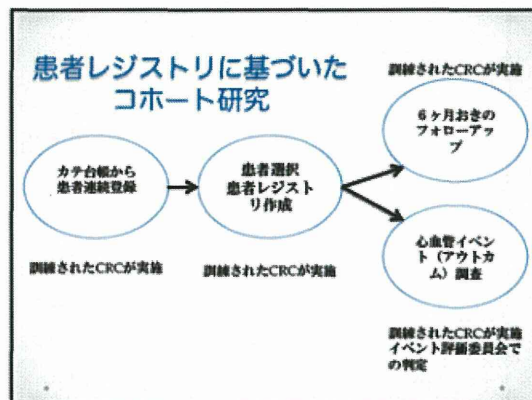
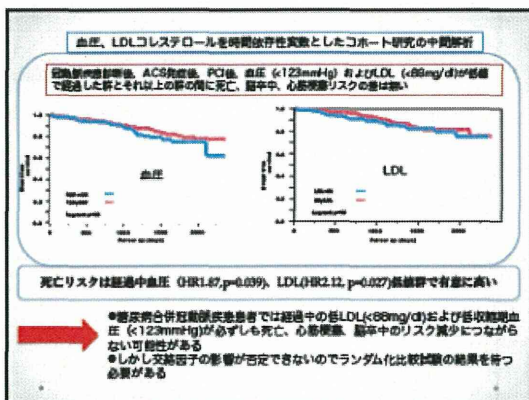
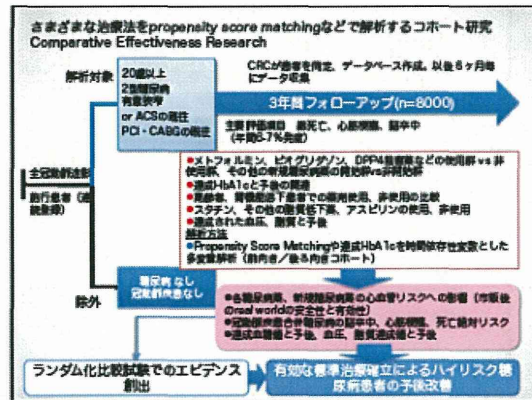
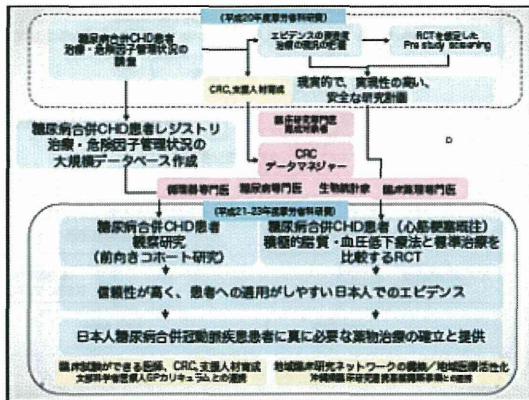
降圧薬	n.3 Fatty Acids	スタチン	アスピリン	メトフォルミン	糖尿病管理
Ceftarone ACE阻害薬 AII阻害薬 利尿薬	過剰インスリン分泌抑制薬	DPP4阻害薬	SU	αグルコシダーゼ阻害薬	降LDL
血糖管理薬	血糖管理薬	ヒオグリンゲン	インスリン	GLP1アナログ	降LDL

- さまざまな合併症をもつ対象患者においてさまざまな治療法の比較が必要
- 単独のランダム化比較試験では解決しにくい
- 単独の薬剤が決定的に予後を変えることは想定し難い
- 観察研究から開始
 - 実効性のハードルが低い
 - あらゆる患者を登録可能
 - 一試験一薬剤ではなく、いくつもの解析が可能
 - しかし外的妥当性が高いが内的妥当性は低い、交絡因子の除去が難しい

CVD Outcomes Trials in Type 2 Diabetes

Trial	Drug	Size	Started, Date
ORIGIN	Insulin glargine	12,500	9/2003
TECOS	Sitagliptin	14,000	12/2008
ACE	Acarbose	7500	2/2009
TIDE	Rosiglitazone/pioglitazone*	16,000	Halted 9/2010
EXAMINE	Alogliptin†	5400	9/2009
CANVAS	Canagliflozin†	4500	11/2009
T-emerge 8	Taspoglutide†	2000	Halted 4/2010
AleCardio	Alelitazar†	6000	2/2010
SAVOR TIM-53	Saxagliptin	16,500	4/2010
ELIXA	Lixisenatide†	6000	6/2010
EXSCCEL	Exenatide once-weekly†	12,000	6/2010
CAROLINA	Linagliptin	6000	10/2010
LEADER	Liraglutide	9000	11/2010

*The FDA has not approved this combination. †The FDA has not approved this agent for use <http://www.clinicaltrials.gov>



ORIGINAL INVESTIGATION

Metformin Use and Mortality Among Patients With Diabetes and Atherothrombosis

James A. Yusuf, MD, PhD, Florence Tang, MD, PhD, Randolph Dargatzis, MSc, Amir W. F. Khan, MD, Sahar C. Smith, MD, Shayan Gani, MD, PhD, Philippe Rivard, MD, PhD, Michel Hamel, MD, PhD, Gail Frank, MD, MPH, Joseph A. Sparo, MD, MPH, P. Gabriel Steg, MD, for the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators

REACH Registryは全世界から7万人の動脈硬化性疾患患者を登録したコホート研究

※LMPDSで報告された糖尿病患者でメトホルミンの予後改善を再確認
 ※RCTに本来登録しにくい心不全患者や腎機能低下患者でも一貫した予後改善作用を証明

ランダム化比較試験 糖尿病合併ハイリスク冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法

積極的脂質低下、降圧群
 従新解析での下四分位点 (LDL70-85, SBP120)を目標
 ランダム化割り付け 3年間観察
 通常治療群
 ガイドライン推奨値を目標

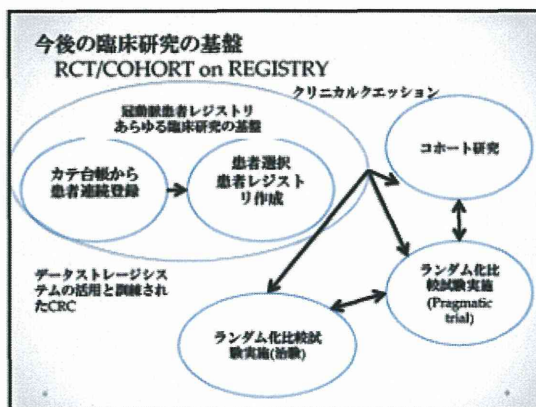
一次エンドポイント 総死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院の複合 (割り付けをマスクされた委員会での判定)

野出孝一、植田真一郎 厚労科研H21-23

RCTにおける目標値設定 MIの既往による血圧および脂質データ

	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		LDL-C (mg/dl)	
	MI(-)	MI(+)	MI(-)	MI(+)	MI(-)	MI(+)
最大値	220	182	136	111	349	252
4分位点	150	144	83	84	137	121
中央値	139	132	74	72	111	98
4分位点	126	120	67	64	93	86
最小値	80	88	48	40	29	41

- ### 比較する治療法に関して
- 一方の割り付け群が不利にならないかどうか
 - 中間解析?
 - 現実的かどうか
 - 事前の調査やパイロット研究
 - アウトカムが異なるかどうか現実的な治療法の比較では劇的な差は生じない
 - 楽観的になりすぎない
 - ある程度の規模の研究が必要
 - 安易なRCTよりも観察研究で深層的に解析してからRCTを組む
 - モニタリング
 - 治療法を遵守しないと差が生じない可能性
 - CRCによる治療状況のモニタリングが必要



- ### 医師主導型臨床研究 研究者と研究組織 循環器領域の pragmatic trial & CER
- 基盤としての患者レジストリ (恣意性排除、継続性のある良質なコホート)
 - 独立したデータセンターとデータマネージャー、生物統計家
 - アウトカム評価
 - 信頼性の確保は? 特に関し基盤でRCTを実施した場合

コホート研究とランダム化比較試験を並行して走らせる意味 RCT on registry

- コホート研究は
 - 実現性が高く（診療の範囲内であれば個々の同意が必要なし）、
 - 除外の対象となる患者が少ないこともあって外的妥当性（結果の一般化可能性）が高い。
 - ささまざまな解析が可能。
 - ランダム化比較試験実施のDBとして機能
 - しかし交絡因子を排除できない。
- ランダム化比較試験は
 - 明瞭な結果を得られるが1試験1仮説。
 - 外的妥当性は低い。
 - 手間がかかる。
- 二つの結果が一致すれば真実に近い事実

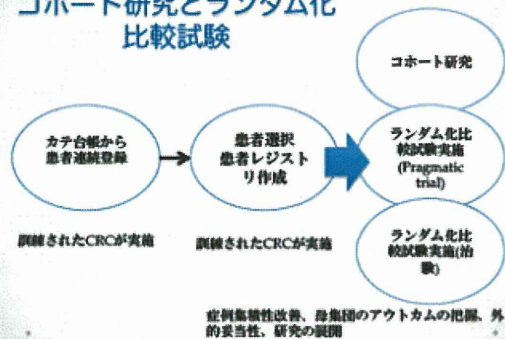
循環器領域のPragmatic trial on Registry

- 承認された薬剤を使用した治療法の比較は、動脈硬化、循環器領域が必要である。しかしPHASE3のような単独の薬剤のRCTはあまり意味がないことも多く、1)治療法の効果の現実的なRCTによる比較か2)観察研究による比較が適切である
- RCTを行うにしても、すでにある程度の安全性は承認により担保されており、被験者保護に関しては治療で用いられるような研究計画や体制、基準をそのままあてはめる必要はない。しかしRCTにおいても観察研究においてもアウトカムを極力精確に評価する必要がある。
- 観察研究(Registry)の段階で恣意性のない患者登録が重要
- RCTにおいても観察研究においてもlost to follow upの防止が重要
- 比較する治療法はあまりrigidな設定は実現性を落とし、あまりに緩い設定は治療法間のアウトカムの差が生じない可能性がある。

Pragmatic Trialで重要なのは PatientsとOutcome!

- だれを対象としたか
- どのようにアウトカムを評価したか

患者レジストリに基づいた コホート研究とランダム化 比較試験



Prognostic significance of statin use for coronary artery disease patients who achieved the guideline recommended LDL-C level

O. Arasaki¹, T. Inoue², K. Kajiwara³, K. Kawamitsu⁴, Y. Shinzato⁵, N. Ishikawa⁶, A. Yamamoto⁷, O. Sunagawa⁸, Y. Katsumata⁹, Y. Ohya¹⁰, K. Node¹¹, S. Ueda¹²

1 Dept Cardiovasc Med, Tomishiro Central Hosp, 2 CRFR, Univ Hosp Ryukyus, 3 Dept Cardiovasc Med, Nakagami Hosp, 4 Dept Cardiovasc Med, Nambu Tokushukai Hosp, 5 Cardiovasc Div, Okinawa Red Cross Hosp, 6 Cardiovasc Div, Yonabaru Chuo Hosp, 7 Cardiovasc Div Daido Chuo Hosp, 8 Nambu Medical Center, 9 Oregon Health Science Univ, USA, 10 Dep Cardiovasc Med, Nephrol Neurol, Univ Ryukyus, 11 Dept Cardiology, Saga Univ, 12 Dept Clin Pharmacol Ther, Grad School Med, Univ Ryukyus

The Japanese Circulation Society COI Disclosure



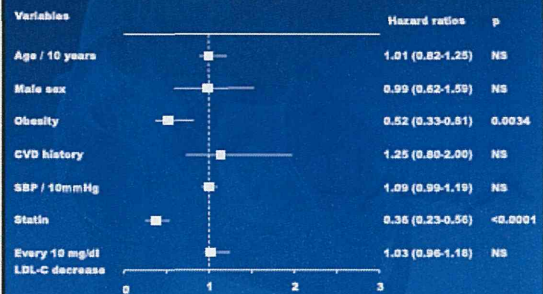
O. Arasaki, T. Inoue, K. Kajiwara, K. Kawamitsu, Y. Shinzato, N. Ishikawa, A. Yamamoto, O. Sunagawa, Y. Katsumata, Y. Ohya, K. Node, S. Ueda

The authors have no financial conflicts of interest to disclose concerning the presentation.

Background

- Japanese guideline recommended LDL-C level below 100 mg/dl to be achieved for the secondary prevention of CAD.
- Our previous result indicated statin use but not achieved LDL-C level ameliorates all-cause mortality, and CV event in patients with DM and stable CAD. Arasaki et al. JCC2012
- Lack of evidence for statin use in Japanese patients achieved the guideline recommended LDL-C level.

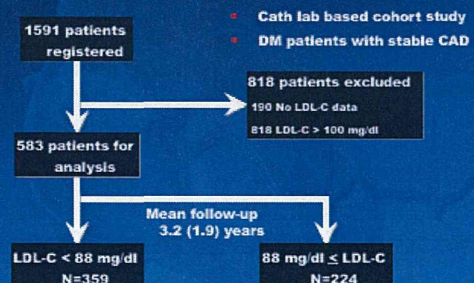
Hazard ratios and 95% CI for composite of all-cause death, non-fatal MI and non fatal stroke in 583 patients with DM and stable CAD



Aim

To evaluate the association between achieved LDL-C level and all-cause death, myocardial infarction and stroke in diabetic patients with stable CAD who achieved the lipid levels recommended by the guideline

Study design and trial profile



Endpoints

Composite of described below

1. All-cause death
2. Non-fatal myocardial infarction
3. Non-fatal stroke

Baseline Characteristics and medical history of the Patients

	LDL-C < 88 N=359	88 ≤ LDL-C N=224	P
Male sex - %	70	65	NS
Age - years	67.1 (11.1)	68.4 (9.8)	NS
History - %			
Hypertension	86	82	NS
Obesity	50	50	NS
Smoking	20	24	NS
Stroke	18	13	NS
MI	42	37	NS
PCI	48	47	NS
CABG	9	9	NS

Baseline Characteristics of the Patients Categorized by Baseline LDL-C levels

	LDL-C < 88 N=359	88 ≤ LDL-C N=224	P
BP - mmHg			
SBP	135 (21)	134 (20)	NS
DBP	73 (13)	73 (11)	NS
HR - bpm	77 (13)	77 (14)	NS
BMI	25.4 (3.8)	25.5 (3.8)	NS
Lipid - mg/dl			
TC	149 (30)	173 (21)	<0.0001
HDL-C	45 (14)	47 (13)	NS
LDL-C	71 (13)	94 (3)	<0.0001
TG	159 (130)	157 (93)	NS
HbA1c - %	6.7 (1.3)	6.9 (1.3)	NS
EF - %	62 (12)	61 (12)	NS

Comparison of Medication of the Patients Categorized by Baseline LDL-C levels

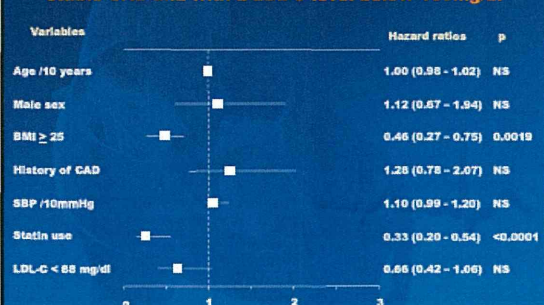
	LDL-C < 88 N=359	88 ≤ LDL-C N=224	P
CCB - %	49	48	NS
ARB - %	46	44	NS
βblocker - %	31	25	NS
ACE-I - %	30	26	NS
Diuretics - %	29	21	NS
αblocker - %	3	4	NS
Statin - %	65	63	NS
Aspirin - %	93	87	<0.05
Nitrates - %	33	35	NS

Event rate of each LDL-C category and hazard ratios for the composite event

	LDL-C < 88		88 ≤ LDL-C		HR (95%CI)	P
	No. of events	Rate per 1000 Person-year	No. of events	Rate per 1000 Person-year		
Composite events	55	46.9	39	57.0	0.71 (0.45 - 1.13)	NS
All-cause death	41	34.1	22	30.2	0.84 (0.48 - 1.52)	NS
Non-fatal MI	5	4.2	9	12.6	0.33 (0.10 - 0.98)	0.0456
Non-fatal stroke	11	9.3	12	17.2	0.62 (0.22 - 1.70)	NS

Adjusted for age, sex, obesity, history of MI, history of stroke, SBP, HbA1c, and statin use

Hazard ratios for the composite of all-cause death, non-fatal MI and non fatal stroke in DM patients with stable CAD and with a LDL-C level below 100mg/dl



Summary 1

- Higher risk of death and CV events compared to other studies in Japan

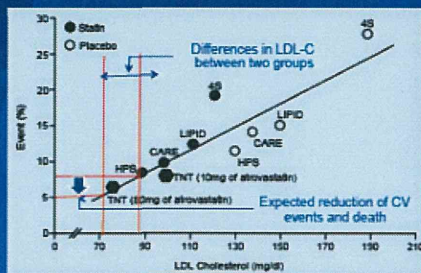
	JCAD II				Present Study			
	Conventional		Intensive		LDL<88		88<LDL	
	No.	Event Rate	No.	Event Rate	No.	Event Rate	No.	Event Rate
All-cause death	8	9.8	9	11.5	41	34.1	22	30.2
AMI	2	2.5	3	3.8	5	4.2	9	12.6
Stroke	1	1.2	5	6.4	11	9.3	12	17.2

Summary 2

- No significant difference in risk of death, stroke and MI between lower and higher LDL group
- Lower LDL was not associated with lower risk of death, stroke and MI
- Only statin use was associated with lower risk of death, stroke and MI

Discussion

Events rate and LDL-C in Secondary prevention trials of statin



Discussion

- Evidence of aggressive lipid-lowering therapy from western countries for improved outcome might not necessarily be true in Japanese DM Patients with stable CAD.
- Statin use per se could be beneficial for the secondary prevention of CV event regardless of LDL-C level.

Limitation

- Observational cohort study
- Data from limited area

Conclusion

- Achieved LDL-C level did not associated with patients' prognosis.
- Those who achieved the guideline recommended lipid level, statin use was beneficial for the prevention of CV event in Japanese DM patients with stable CAD.

