薬物療法

塚本 和久

Kazuhisa Tsukamoto: **Pharmacological treatment for dyslipidemia.** J Jpn Coron Assoc 2018; 24: 32-37

I. はじめに

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版の薬物療法の章は、その一部が Minds の方式にのっとって作成された章の 1 つである。本項では、次項で詳述される「おもな高リスク病態への対応」以外に関する、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版薬物療法の章のポイントをまとめる。

II. 日本における脂質異常症治療による動脈硬化性疾患予防のエビデンス

主として欧米の大規模臨床試験をメタ解析した CTT (cholesterol treatment trialists') Collaboration により、LDL-C 低下量に比例して心血管イベント発症率が低下すること明らかにされているが、欧米人とくらべて冠動脈疾患絶対リスクの低い日本人でもこの結果が適応できるかを明らかにする目的で、CQ「欧米における動脈硬化性疾患予防のエビデンスを日本に取り入れることはできるか？」がたてられた。

SR (systematic review) の結果、スタチンによる LDL-C 低下療法の冠動脈疾患に対する意義を示した MEGA Study¹⁾、アテローム血栓性脳梗塞に対してのスタチン治療の有用性を示した J-STARS²⁾、サブ解析で脳卒中の初発および再発予防効果を示した MEGA Study^{3, 4)} や JELIS⁵⁾ がエビデンスとして確認された。さらに、アジアを含む世界 21 カ国が参加した大規模国際臨床試験である HOPE-3 により、人種にかかわらずスタチンによる LDL-C 低下療法が心血管イベント抑制効果を示すことも確認された⁶⁾。以上から、「スタチンを用いた LDL コレステロール低下療法における相対的な動脈硬化性疾患発症リスクの抑制効果は、人種や絶対リスクにかかわらず認められる【エビデンスレベル 1+, 推奨レベル A,】」のステートメント策定にいたった。

III. LDL-C 管理目標値の妥当性、および non-HDL-C について

2012 年版のガイドラインから絶対リスクに応じた管理目標値の設定がなされているが、その管理目標値の妥当性の評価は必要である。しかし、LDL-C 管理目標値を設定しての

質の高い大規模介入試験はプロトコール上存在しない。それゆえ、本ガイドラインでは、SR にて選ばれた疫学研究やコホート研究、あるいはサブ解析を用いて管理目標値の妥当性の検討が行われた。

一次予防高リスク患者にスタチン治療を開始して心血管イベント発症率を調査した APPROACH-J⁷⁾ 研究では、LDL-C 119 mg/dl 以下では冠動脈疾患の発症リスクが横ばいになることが確認され、J-LIT のサブ解析からは、糖尿病患者では少なくとも LDL-C 120 mg/dl 未満に管理することが冠動脈疾患の発症予防に有用であることが示されている⁸⁾。それゆえ、「一次予防の高リスク患者においては LDL コレステロール 120 mg/dl 未満を目標に管理する【エビデンスレベル 2, 推奨レベル B】」とのステートメント策定にいたった。

わが国における二次予防患者の長期観察研究では、LDL-C が 100 mg/dl 未満に管理されている症例で心血管イベントの発症率が有意に低い⁹⁾ ことが報告されている。また、CREDO-Kyoto Registry Cohort-2¹⁰⁾ では、① 平均 LDL-C 92 mg/dl となった高強度スタチン群が平均 LDL-C 101 mg/dl であった中強度スタチン群よりも有意に心血管イベント発症率は低いこと、② LDL-C 120 mg/dl 以上の群では LDL-C が 80–99 mg/dl に管理されている群と比較して心血管イベントの発症リスクが 1.74 と有意に上昇すること、③ LDL-C 80 mg/dl 未満に管理しても LDL-C が 80–99 mg/dl の群と発症リスクに有意差は認めないこと、が示されている。さらに、海外のメタ解析¹¹⁾ ではあるが、到達 LDL-C レベルにかかわらず、LDL-C 低下率 50% 以上の症例では動脈硬化性疾患のリスクが有意に低下することが示されている。以上より、「二次予防においては少なくとも、LDL コレステロール 100 mg/dl 未満を目標に管理する。ただし、LDL コレステロール 100 mg/dl 未満の管理がむずかしい場合には 50% 以上の LDL コレステロール低下を目標とする【エビデンスレベル 3, 推奨レベル A】」とのステートメントが策定された。

さて、LDL-C が最も重要な脂質管理目標であることは間違いないが、高 TG 血症が前面に出てくる脂質異常症の管理には LDL-C ではなく non-HDL-C が有用、との多数の報告がある。non-HDL-C の基準は海外と同様に日本においても LDL-C に 30 mg/dl 加算した値とし^{12, 13)}、LDL-C が管理目標を達成しても、高 TG 血症を伴う場合には、動脈硬化性疾患

Table 1 脂質異常症治療薬の薬効による分類

分類	LDL-C	TG	HDL-C	NonHDL-C	主な一般名
スタチン	↓↓↓ ↓↓↓	↓	—～↑	↓↓↓ ↓↓↓	プラバスタチン, シンバスタチン, フルバスタチン, アトルバスタチン, ピタバスタチン, ロスバスタチン
小腸コレステロール トランスポーター阻害薬	↓↓↓	↓	↑	↓↓↓	エゼチミブ
陰イオン交換樹脂	↓↓↓	↑	↑	↓↓↓	コレステミド, コレスチラミン
プロブコール	↓	—	↓↓↓	↓	プロブコール
フィブラート系薬	↓	↓↓↓	↑↑	↓	ベザフィブラート, フェノフィブラート, ペマフィブラート, クリノフィブラート, クロフィブラート
多価不飽和脂肪酸	—	↓	—	—	イコサペント酸エチル, オメガ-3 脂肪酸エチル
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓↓	↑	↓	ニセリトロール, ニコモール, ニコチン酸トコフェロール
PCSK9 阻害薬	↓↓↓ ↓↓↓	↓～↓↓↓	—～↑	↓↓↓ ↓↓↓	エボロクマブ, アリロクマブ
MTP 阻害薬*	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	ロミタピド

* ホモ FH 患者が適応

↓↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ : - 50% 以上 ↓↓↓ ↓↓ ↓↓ : - 50 ~ 30% ↓↓ ↓↓ : - 20 ~ 30% ↓ ↓ : - 10 ~ 20%

↑ ↑ : 10 ~ 20% ↑ ↑ : 20 ~ 30% — : - 10 ~ 10%

(文献 43 より引用)。

予防のための脂質管理として, non-HDL-C を二次目標とするのがよいと考えられる。

なお, わが国の実臨床において, 2 型糖尿病や非心原性脳梗塞, PAD を合併する高リスク患者, あるいは二次予防患者における LDL-C 管理目標値達成率はいまだ十分でないことが報告されており^{14, 15)}, 治療目標値達成は日本における喫緊の課題である。

IV. 薬物療法の開始時期

1. LDL-C 管理

動脈硬化には多くの危険因子が存在するため, これら危険因子による絶対リスクを評価したうえで脂質異常症薬物療法の適応・開始を考慮する必要がある。海外のエビデンスではあるが, WOS や HPS などの大規模臨床試験の長期追跡調査^{16, 17)}により, LDL-C 値にかかわらず高リスク患者では早期からのスタチンによる LDL-C 低下療法が長期的な心血管イベントの発症や総死亡の予防に有用であることが立証されており, 「一次予防の高リスクにおいて生活習慣の改善による効果が期待できない場合には早期に薬物治療の併用を考慮する【エビデンスレベル 3, 推奨レベル A】」ことが適切と考えられる。一方, 追加リスクを伴わない低リスク群や若年者, あるいは閉経前女性などは絶対リスクが低く, たとえ管理目標値に達していなくても生活習慣の改善のみで経過を観察することができる可能性がある。それゆえ, このような患者には, 厳格な生活指導を実施した結果, 管理目標値に達しない場合にのみそのリスクの重みに応じて薬物療法を考慮することが必要である。また, 詳細は次項にゆずるが, 「二次

予防に関しては, 発症後早期からの積極的な LDL コレステロール低下療法が有用【エビデンスレベル 1+, 推奨レベル A】」との結論が得られている。

2. 高TG血症および低HDL-C血症管理

疫学研究では高 TG 血症も低 HDL-C 血症も動脈硬化症のリスクとして証明されているものの, 一次予防においてこれら脂質異常症に介入することで動脈硬化症抑制効果を示した大規模臨床試験のエビデンスは乏しい。したがって, 一次予防においては LDL-C をターゲットとした脂質管理を第一目標におき, 高 TG 血症や低 HDL-C 血症に関しては生活指導の実施が中心になる。一方, 二次予防に関しては, フィブラート系薬剤を用いた試験のメタ解析にて, 心血管イベント, とくに非致死的心筋梗塞に対する発症予防効果が近年確認されており¹⁸⁾, 二次予防の心血管イベント発症リスクが高い病態では, LDL-C を厳格に管理したうえで脂質異常症の表現型に応じてフィブラート系薬剤やニコチン酸誘導体などのスタチン以外の併用薬物療法を考慮すべきである。また, 空腹時 TG が 500 mg/dl 以上の高値症例では急性膵炎のリスクが高まるので, 食事指導とともにフィブラート系薬剤の投与を考慮する。

V. 各種脂質異常症治療薬のポイント

現在日本で使用が可能な薬剤を Table 1 に示す。これら薬剤のうち, 新たに上市された PCSK9 (プロタンブリン転換酵素サブトリグリン/ケキシン 9 型) 阻害薬や MTP (ミクロソームトリグリセリド転送蛋白) 阻害薬以外の薬物の長期投与に関する安全性は確立されており, またすべての薬剤において,

適応・有効性は確立している。以下、旧来から存在する薬剤に関しては新たに追記されたことのみを記載し、新規の薬剤に関してもポイントのみを記す。

- ①スタチン：近位筋有意の筋力低下と著しい筋痛、CK 上昇を認め、組織学的に炎症細胞浸潤を伴わない筋線維の壊死像と抗 HMG-CoA 還元酵素抗体陽性を特徴とする“免疫性壊死性ミオパチー”が最近わが国でも報告されている^{19, 20)}。この疾患ではスタチン内服中止後も症状が持続して免疫抑制療法が最終的に必要になるケースが多く、留意が必要である。また、10 歳以上の小児家族性高コレステロール血症に対して、ピタバスタチン 1 mg および 2 mg の投与が 2015 年に承認されている。
- ②小腸コレステロールトランスポーター阻害薬（エゼチミブ）：腸からのビタミン K 吸収が NPC1L1 を介することが報告され、ワルファリン内服中の患者ではエゼチミブ併用により作用が増強することがあるため注意が必要である²¹⁾。
- ③PCSK9 阻害薬：肝臓 LDL 受容体の分解に関わる PCSK9 蛋白に特異的に結合することで PCSK9 蛋白の作用を阻害し、LDL 受容体のリサイクリングを増加させることによって強力に血中 LDL-C 低下をもたらす皮下注射薬である²²⁾。家族性高コレステロール血症（FH）または心血管イベントの発症リスクが高く、最高忍用量のスタチン治療下でも効果不十分な高コレステロール血症の患者が投与適応である。
- ④MTP 阻害薬：FH ホモ接合体患者のみに用いられる薬剤であり、肝臓からの VLDL 産生を低下させ、その結果 LDL-C、TG を低下させる。FH ホモ接合体でも LDL-C を約 50% 低下させる²³⁾が、肝臓の脂肪蓄積や腹痛、下痢などの副作用に注意が必要である。

VI. スタチンとの併用により動脈硬化抑制効果のある薬剤

スタチンの動脈硬化抑制効果は確立されたものであるゆえ、スタチンとの併用で用いられる薬物が多い。この状況を鑑み、スタチンとの併用による動脈硬化抑制のエビデンスのある薬剤を検証する CQ がたてられて検索が行われた。

1. コレステロール低下をもたらす薬剤（エゼチミブ、陰イオン交換樹脂、プロブコール、PCSK9 阻害薬）のスタチンへの併用

急性冠症候群後の患者を対象とし、シンバスタチンにエゼチミブを併用した IMPROVE-IT 試験²⁴⁾、高リスク患者（心筋梗塞、非出血性脳卒中、または PAD の既往のある患者）を対象として、既存のスタチン治療への PCSK9 阻害薬の追加投与を行った FOURIER 試験²⁵⁾の結果から、「エゼチミブのスタチンへの併用療法は、急性冠症候群患者における動脈硬化性疾患の発症を予防する」「PCSK9 阻害薬のスタチンへの併用療法は、心筋梗塞、非出血性脳卒中、または PAD の既往のある患者における動脈硬化性疾患の発症を予防する」との結論を得た。ただし、これら試験は海外の試験であるゆえスタチン使用量が日本での使用量を凌駕しており、推奨レベルは B（弱い推奨）となっている。なお、陰イオン交換樹

脂とプロブコールに関しては、スタチンに併用した大規模 RCT は行われていない。

2. 高TG血症および低HDL-C血症患者を対象とした、フィブラート系薬剤・ニコチン酸誘導体・n-3 多価不飽和脂肪酸のスタチンへの併用

高 TG 血症および低 HDL-C 血症患者を対象として一次エンドポイントでこれら薬剤のスタチンへの併用療法による効果を検討した臨床研究はない。しかし、イコサペント酸エチル（EPA）製剤をスタチンに併用した JELIS 試験のサブ解析²⁶⁾、海外で行われた 2 型糖尿病患者（一次予防、二次予防いずれも含む）を対象とした ACCORD-LIPID 試験のサブ解析²⁷⁾において、それぞれの薬剤の動脈硬化性疾患発症予防効果が認められており、「イコサペント酸エチル（EPA）製剤およびフィブラート系薬剤のスタチンへの併用療法は、動脈硬化性疾患発症抑制に有効である【エビデンスレベル 2、推奨レベル B】」のステートメントとなった。なお、ニコチン酸誘導体に関しては有意な結果は認めていないが、結果が出にくい試験プロトコルになっていた可能性が指摘されている。

VII. 薬物療法のフォローアップ

2013 年に ACC/AHA ガイドラインが発表された後から、「Fire and Forget」と「Treat to Target」のいずれの治療方針がよいのか、の議論が行われていることをうけ、薬物開始後の定期的な検査の必要性についての検討が行われ、以下の結果が得られている。

スタチンによる重篤な副作用（横紋筋融解症や肝不全など）は、スタチン代謝に影響を有する薬剤やフィブラート系薬剤などとの併用がなければ非常にまれで、たとえば筋関連副作用は RCT においてプラセボと有意差はない^{28, 29)}。また、定期的検査でタイムリーに重篤な合併症を見出す可能性は低い。これらのことから、検査は薬剤投与前と症状発現時のみで十分とする報告もある。しかし、定期的検査はアドヒアランス向上による心血管イベント抑制、良好な患者—医師関係構築につながると考えられることより、「薬物療法開始後は定期的な検査を行うのが望ましい。投与薬剤、患者背景を考慮して、検査項目を選択する」ことが推奨された。検査間隔としては、投与開始後半年間は 2～3 回程度、その後は 3～6 ヶ月に 1 回程度、検査項目としては患者の背景・投与薬剤を考慮して、肝機能検査、筋関連酵素検査、腎機能検査、血糖関連検査から選択する、としている。

フィブラート系薬剤によるクレアチニン上昇、ニコチン酸誘導体による血糖値上昇やメタボリックシンドロームからの糖尿病発症などにも留意が必要であり、また両薬剤はスタチンとの併用時に肝障害・筋障害をきたしやすい³⁰⁾ので、併用時の注意も必要である。

VIII. 他の薬剤との併用、合剤の有用性

薬物などの生体異物は肝臓においてチトクローム P450 蛋白（CYP）で代謝される。疎水性スタチンの多くは CYP3A4

Table 2 CYPで代謝されるスタチンと循環器・代謝系薬物

CYP	代謝を受けるスタチン	代謝を受ける循環器・代謝系薬物
CYP3A4	アトルバスタチン シンバスタチン	カルシウム拮抗薬（ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピン、シルニジピン、アゼルニジピン、ベニジピン）、ワルファリン、レバグリニド*
CYP2C9	フルバスタチン ロスバスタチン	ARB（ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン）、ワルファリン、グリニド（ナテグリニド、ミチグリニド）、グリメピリド

*レバグリニドは主としてCYP2C8で代謝を受けるが、一部CYP3A4も関与する。
（文献43より引用）。

またはCYP2C9などのCYPの基質であり、CYPにより代謝を受けて排泄される（Table 2）。抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬、プロテアーゼ阻害薬（HIV治療薬）などの一部はCYPの基質となるため、スタチンと併用禁忌となるものが多い。また、循環器・代謝領域で使用される薬物のなかにも、カルシウム拮抗薬、ワルファリン、ナテグリニド、グリメピリドといったCYP代謝に影響する薬物があり（Table 2）、実際にスタチンとの併用による横紋筋融解症の発症は多く報告されており³¹⁾、併用に当たっては副作用の発現に十分留意することが望ましい【エビデンスレベル4、推奨レベルA】。反対に、リファンピシン、バルビツール酸などCYPを誘導する薬物では、スタチンとの併用でスタチンの効果が減弱する可能性があるため、その点で留意する。なお、水溶性スタチンであるロスバスタチンでも、シクロスポリンが肝細胞の乳癌耐性蛋白やOATP1B1などのトランスポーターを阻害して、ロスバスタチンの肝細胞への取り込みが低下し血中濃度が上昇すると考えられており、併用禁忌である。

近年、日本においても、降圧薬の合剤、脂質異常症治療薬と降圧薬の合剤が使用可能であり、さらに2018年にはスタチンとエゼチミブの合剤も使えるようになる予定である。現時点では、合剤投与とそれぞれの薬剤を別々に投与した場合に、臨床データや心血管イベントに対する有効性を検討した研究はないが、合剤は患者のQOLを高めるだけでなく、服薬アドヒアランスを向上^{32, 33)}させて血清脂質の改善や心血管疾患発症の減少につながる可能性がある。高齢化が進むわが国の現状を考えると、アドヒアランス向上や患者の利便性、医療経済の面からも、合剤の使用は利益があるものと考えられる。

IX. アドヒアランス

アドヒアランス、すなわち処方された薬物を実際に服用しているかどうかは、心血管疾患予防効果と関連する。海外で行われたスタチンに関する後ろ向きコホート研究では、アドヒアランスが90%以上と良好な群は、10%未満の不良群よりも4～5年間の死亡率が45%低く³⁴⁾、日本のJELIS研究でも、二次予防患者で80%のアドヒアランスを達成した群では、達成しなかった群よりも心臓突然死、致死性/非致死性心筋梗塞からなる一次評価項目が有意に減少している³⁵⁾。それゆえ、アドヒアランスに影響を及ぼす因子を認識して個々の症例の治療にあたることは重要である。

海外のメタ解析では、スタチンの内服アドヒアランスは女性や低収入者で低いこと、年齢では50歳未満と70歳以上で低い“U字型”の分布を示すこと、二次予防患者ではアドヒアランスが高く一次予防患者では低いこと、高血圧や糖尿病を合併している患者では高いこと、定期的な脂質検査を行うことや支払いが少ないことがアドヒアランス向上に寄与すること³⁶⁾が示されている。また、一日の内服回数が多い薬剤^{37, 38)}や副作用の出やすい薬剤ではアドヒアランスは低く³⁹⁾、合剤の使用は別々の処方にくらべ、服薬アドヒアランスを高めることが知られている³²⁾。また、米国で行われたコホート研究で、先発品と後発品のスタチンを処方された患者を比較すると、後発品を処方された患者でアドヒアランスが良好であるとともに、イベント発症が少なくなることが報告されている⁴⁰⁾。

いずれにしろ、アドヒアランスを上げるには、脂質異常症と心血管疾患発症との関連について医療者が丁寧に説明し、治療の目的を理解してもらう努力が必要である。また、チーム医療の一環として、医師だけでなく、看護師や薬剤師からも服薬の必要性について定期的に説明することが望ましい。実際、薬剤師が定期的に面談した群は、しない群と比較して中断率が低いことも報告されている⁴¹⁾。また、内服中断は治療開始後1～2年でおこることが多いが、その後は減少することが知られており⁴²⁾、治療開始後の1～2年間は、治療の必要性を繰り返し説明して中断を防ぐことが特に重要である。

利益相反

塚本和久は、バイエル薬品株式会社、MSD株式会社、サノフィ株式会社、武田薬品工業株式会社、興和創薬株式会社から講演料を受け、田辺三菱製薬株式会社から奨学寄付金を受けた。

文 献

- 1) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al; MEGA Study Group: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; **368**: 1155–1163
- 2) Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, et al; J-STARS Collaborators: The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) : A Multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *EBio-Medicine* 2015; **2**: 1071–1078

- 3) Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, et al; MEGA Study Group: Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study). *Circulation* 2008; **117**: 494-502
- 4) Uchiyama S, Nakaya N, Mizuno K, et al; MEGA Study Group: Risk factors for stroke and lipid-lowering effect of pravastatin on the risk of stroke in Japanese patients with hypercholesterolemia: analysis of data from the MEGA Study, a large randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 2009; **284**: 72-76
- 5) Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, et al; JELIS Investigators Japan: Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke* 2008; **39**: 2052-2058
- 6) Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al; HOPE-3 Investigators: Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2021-2031
- 7) Daida H, Teramoto T, Kitagawa Y, et al: The relationship between low-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of cardiovascular disease in high-risk patients treated with pravastatin: main results of the APPROACH-J study. *Int Heart J* 2014; **55**: 39-47
- 8) Oikawa S, Kita T, Mabuchi H, et al; J-LIT Study Group: Risk of coronary events in Japanese patients with both hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus on low-dose simvastatin therapy: implication from Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Atherosclerosis* 2007; **191**: 440-446
- 9) Naito R, Miyauchi K, Konishi H, et al: Appropriate level of low-density lipoprotein cholesterol for secondary prevention of coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2016; **23**: 413-421
- 10) Natsuaki M, Furukawa Y, Morimoto T, et al; CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2 investigators: Intensity of statin therapy, achieved low-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular outcomes in Japanese patients after coronary revascularization. Perspectives from the CREDO-Kyoto registry cohort-2. *Circ J* 2012; **76**: 1369-1379
- 11) Bangalore S, Fayyad R, Kastelein JJ, et al: 2013 Cholesterol guidelines revisited: percent LDL cholesterol reduction or attained LDL cholesterol level or both for prognosis? *Am J Med* 2016; **129**: 384-391
- 12) Sugimoto K, Isobe K, Kawakami Y, et al: The relationship between non-HDL cholesterol and other lipid parameters in Japanese subjects. *J Atheroscler Thromb* 2005; **12**: 107-110
- 13) Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, et al: Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb* 2008; **15**: 116-121
- 14) Teramoto T, Uno K, Miyoshi I, et al: Low-density lipoprotein cholesterol levels and lipid-modifying therapy prescription patterns in the real world: An analysis of more than 33,000 high cardiovascular risk patients in Japan. *Atherosclerosis* 2016; **251**: 248-254
- 15) Hasegawa K, Tsukamoto K, Kunimi M, et al: Control status of atherosclerotic cardiovascular risk factors among Japanese high-risk subjects: analyses of a Japanese health check database from 2008 to 2011. *J Atheroscler Thromb* 2016; **23**: 991-1003
- 16) Ford I, Murray H, McCowan C, et al: Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of west of scotland coronary prevention study. *Circulation* 2016; **133**: 1073-1080
- 17) Heart Protection Study Collaborative Group: Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; **378**: 2013-2020
- 18) Wang D, Liu B, Tao W, et al: Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD009580
- 19) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構: HMG-CoA 還元酵素阻害剤含有製剤の「使用上の注意」の改訂について. <https://www.pmda.go.jp/files/000214541.pdf#page=1>
- 20) Mammen AL: Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2016; **374**: 664-669
- 21) Takada T, Yamanashi Y, Konishi K, et al: NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy. *Sci Transl Med* 2015; **7**: 275ra23
- 22) Ni YG, Condra JH, Orsatti L, et al: A proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9 (PCSK9) C-terminal domain antibody antigen-binding fragment inhibits PCSK9 internalization and restores low density lipoprotein uptake. *J Biol Chem* 2010; **285**: 12882-12891
- 23) Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, et al: Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; **356**: 148-156
- 24) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2387-2397
- 25) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; **376**: 1713-1722
- 26) Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, et al; JELIS Investigators: Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008; **200**: 135-140
- 27) ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1563-1574
- 28) Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al: Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; **114**: 2788-2797
- 29) Thompson PD, Clarkson P, Karas RH: Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; **289**: 1681-1690
- 30) Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S: Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep* 2013; **15**: 397
- 31) Omar MA, Wilson JP, Cox TS: Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001; **35**: 1096-1107
- 32) Patel BV, Leslie RS, Thiebaud P, et al: Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen. *Vasc Health Risk Manag* 2008; **4**: 673-681
- 33) Hussein MA, Chapman RH, Benner JS, et al: Does a single-pill anti-hypertensive/lipid-lowering regimen improve adherence in US managed care enrollees? A non-randomized, observational, retrospective study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; **10**: 193-202
- 34) Shalev V, Chodick G, Silber H, et al: Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; **169**: 260-268

- 35) Origasa H, Yokoyama M, Matsuzaki M, et al; JELIS Investigators: Clinical importance of adherence to treatment with eicosapentaenoic acid by patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2010; **74**: 510-517
- 36) Mann DM, Woodward M, Muntner P, et al: Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010; **44**: 1410-1421
- 37) Claxton AJ, Cramer J, Pierce C: A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; **23**: 1296-1310
- 38) Osterberg L, Blaschke T: Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; **353**: 487-497
- 39) Wiegand P, McCombs JS, Wang JJ: Factors of hyperlipidemia medication adherence in a nationwide health plan. *Am J Manag Care* 2012; **18**: 193-199
- 40) Gagne JJ, Choudhry NK, Kesselheim AS, et al: Comparative effectiveness of generic and brand-name statins on patient outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014; **161**: 400-407
- 41) Evans CD, Eurich DT, Taylor JG, et al: The Collaborative Cardiovascular Risk Reduction in Primary Care (CCARP) study. *Pharmacotherapy* 2010; **30**: 766-775
- 42) Helin-Salmivaara A, Lavikainen P, Korhonen MJ, et al: Long-term persistence with statin therapy: a nationwide register study in Finland. *Clin Ther* 2008; **30**: 2228-2240
- 43) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版。日本動脈硬化学会，東京，ナナオ企画，2017