2026フォーカスアップデート：スタチン不耐診療指針2018

木庭新治、野原　淳、山下静也、杉江和馬、鈴木重明、斎藤嘉朗、高田龍平、梶波康二

日本動脈硬化学会、日本神経学会、日本薬物動態学会

キーワード

スタチン不耐、スタチン関連筋障害、ノセボ効果、LDLコレステロール低下療法、
エゼチミブ、PCSK9関連薬、ベムペド酸

はじめに

スタチンは、肝臓のコレステロール生合成を阻害し、低比重リポ蛋白（low-density lipoprotein, LDL）受容体（LDL receptor, LDLR）増加を介して血中LDLコレステロール（LDL-C）を低下させる薬剤である。数多くの大規模臨床試験において、スタチンが狭心症や心筋梗塞に代表される動脈硬化性心血管疾患（atherosclerotic cardiovascular disease；ASCVD）の一次および二次予防に有用な薬剤であることが確立されて久しい。のみならず、大規模試験対象者を20年以上追跡した研究によって、試験参加によりスタチンを服用した効果としてASCVD死亡の有意な抑制は持続し、またASCVD以外による死亡は増加しない、ことも明らかとなった[1)]。

実臨床におけるスタチン治療の最大の課題は、良好な服薬アドヒアランスの維持である。その良否がASCVD予防効果に直結すること、軽度の筋症状を理由に継続困難例として以後服薬の機会を失っている例が少なくないことから、日本動脈硬化学会では「スタチン不耐に関する診療指針2018」を作成し公表した[1)]。

以後、脂質管理に関する各種ガイドラインに「不耐」に関する記載が登場する機会が増え、その認知度は着実に高まってきた。さらには、スタチン不耐が疑われるスタチン継続服用困難例を対象としたLDL-C低下療法の成果が多数発表され、複数の薬剤が臨床現場に登場し、その長期成績が期待されるとともに、欧米の関連学術団体からもステートメントが発表されている（後述セクション6参照）。このような状況を踏まえ、日本動脈硬化学会では「診療指針2018」のフォーカスアップデートを作成することとした。

なおスタチン服用状況の表現について、本アップデートにおいては次のような方針としたことをご留意いただきたい。スタチン不耐とは、「スタチン服用に伴ってみられる有害事象により、服用者の日常生活に許容困難な障害が生じ、その結果服薬中断や減量に至るもの」（スタチン不耐診療指針2018）と定義されている。実臨床では、スタチン服用開始後に何らかの自他覚症状によって継続困難となった場合に、不耐を想定して鑑別診断を進めることになる。一方、後述するように、複数のランダム化研究によってスタチン服用継続困難にはノセボ効果の関与が大きいことが示されていることを念頭に置く必要がある。そこで、開始したスタチン服用が継続困難となった状況を「スタチン服用困難（例）」と表現し、2剤目投与などが試みられ、その結果「不耐」の診断に至った例を「スタチン不耐例」と区別して、記載する方針とした。ノセボ効果の認知が広まる前に行われた臨床研究等では、1剤継続困難な場合でも「不耐」と記載されていることが珍しくない。このような経緯を踏まえ、原著の記載を確認し各報告を位置づけることとした。

本アップデートの主な内容は以下の7点である。

1. スタチン服用時の筋障害
   1）病因・病態研究の進展
   2）免疫介在性壊死性ミオパチー
   3）横紋筋融解症（rhabdomyolysis）
2. スタチン投与に伴う筋症状（SAMS, statin-associated muscle symptoms）に関するノセボ効果
3. スタチン不耐例におけるLDL-C低下療法
4. まとめと将来展望
5. フローチャート
6. スタチン不耐例診療における海外学術団体の動向：LDL-C低下療法を中心に
7. 今後の課題と総括

1. スタチン投与に伴う筋障害

1-1）病因・病態研究の進展

プラセボを用いた比較対照試験において、ゲノムワイド研究によりシンバスタチンの細胞内取り込みに関与するトランスポーター*SLCO1B1/OATP1B1*の機能的遺伝子バリアントが、筋障害発症リスクであることが見いだされ[2]、薬物動態の個人差が病因候補の一つとなった。しかし日本人を対象とした研究を含め、以後の追試において結果の再現性は良好とは言えない[3, 4]。筋障害の表現型として用いられる筋症状や血中クレアチンキナーゼ値には運動など服薬以外の因子が影響しうること、スタチンの種類により遺伝子バリアントの影響に差違があること、などがその理由と推測される。ただし後述する併用薬との関係は要留意事項であり、是非参照いただきたい。

筋障害の病因・病態研究における基礎研究成果としては、骨格筋の筋小胞体に存在するCaイオンチャネルであるryanodine receptor type 1（RyR1）のT4709Mバリアントがシンバスタチン投与時の筋力低下をもたらす機序が最近報告された[5]。今後の研究進展を待ちたい。臨床的知見としては、レジスタンストレーニングが骨格筋ミトコンドリアの変化を通じてスタチン投与患者の運動パフォーマンスを向上させる[6]、不耐例では血中スタチンとその代謝物の比率が筋肉内および血中とも有意に変化する[7]といった新しい視点からの興味深い研究成果も報告されている。今後の進展が望まれる。

前述のトランスポーター遺伝子バリアントとスタチン投与に伴う筋障害については、併用薬によっては留意が望ましいことから、以下に要約を記載する。*SLCO1B1/OATP1B1*の遺伝子バリアント[2]では、521番目の塩基がT>C（174番目のアミノ酸がV>A）の頻度が高く、機能への影響も大きいため、検討が進んでいる。521C（174A）を有する場合の*in vitro*での輸送活性は、野生型の25～50％弱（つまり50％～75％減）程度と考えられる。しかしこのバリアントによって生ずるスタチン血中濃度上昇は約2倍程度であること、日本での承認スタチン投与量は欧米の半分であることから、スタチン投与に伴う有害事象の素因としての意義は大きいとは言い難い。しかし、同トランスポーターを阻害する薬剤（シクロスポリンなど）併用時は、血中area under the curve（AUC）が数倍に上昇し、添付文書においても併用禁忌薬があることは留意が必要であろう。薬物動態の個体差に影響する要素として、年齢や性別、肝腎機能に加え、このような薬物代謝関連酵素・トランスポーターの遺伝素因の解明が進んでいる。2023年までのシステマティックレビューやメタ解析情報を総合評価したオランダのゲノム薬理学（pharmacogenomics, PGx）ワーキンググループ（DPWG）ガイドライン[8]では、シンバスタチンについては、521T>Cバリアントを有する場合は代替薬選択が推奨され、アトルバスタチンについては、当該遺伝子バリアントに加え重大な危険因子（CYP3A4阻害薬の併用等）があれば、代替薬を選択又は減量投与が推奨されている。ロスバスタチンについても同様だが、その薬効強度から代替薬は考えにくいため減量投与が推奨されている。一方フルバスタチンについては521T>Cバリアントの影響は受けにくく、日本の添付文書でもシクロスポリンとの併用時の記載が異なっている。なおPGxガイドラインは、米国のClinical PGx Implementation Consortium（CPIC）からも2022年に発出されている[9]。

1-2）免疫介在性壊死性ミオパチー

スタチン使用者の0.002～0.003％で発症するまれな有害事象であり、炎症性筋疾患（筋炎）に含まれる[10, 11]。2011年Mammenらの研究グループにより発見されたHMGCR抗体が原因と考えられ、現在多くの国でenzyme-linked immunesorbent assayにより測定されるようになり、人種を超えた均一な臨床像を呈する[12, 13]。HMGCR抗体が陽性となる筋炎のうちスタチンが原因となる割合は、現在では15～45％程度の割合であり、過半数の症例ではスタチンとは無関係である。

HMGCR抗体は、スタチン内服中で筋有害事象のない患者や血清CK値だけが上昇する患者では陰性である。したがってスタチン関連ミオパチーの一つである免疫介在性壊死性ミオパチーの診断のバイオマーカーとしての役割が期待できる（本抗体検査はわが国では保険収載されていない）[14]。筋生検のような侵襲的な検査を行わずに，早期からスタチン関連ミオパチーを診断できる可能性がある。HMGCR抗体は、スタチン内服後に血清CK値上昇と筋力低下を認めた場合には測定する意義がある。

免疫介在性壊死性ミオパチーでは四肢・体幹の筋力低下が中核症状である。HMGCR抗体陽性ミオパチーは高齢者での発症が多く、嚥下障害、重篤な筋力低下、呼吸筋麻痺の頻度は低い傾向にある[11, 12]。検査所見では血清CK値は1,000 IU/L以上になることが多く、針筋電図、筋MRI、筋生検などの検査を行う。

治療は、一般的な筋炎と同様にプレドニゾロン（1 mg/kg/day）が基本である。他の免疫抑制剤を併用する場合には、エビデンスはないもののわが国ではタクロリムスを使用する場合が多い。併用しても効果が不十分な場合には、免疫グロブリン静注を行う。治療効果は概して良好であり、数か月かけて筋力低下は次第に改善する。

もっとも、スタチン服用中に持続するCK高値や進行性の近位筋筋力低下を認める場合には、免疫介在性壊死性ミオパチー以外の他の筋疾患との鑑別も必要であり、脳神経内科専門医への紹介を考慮する。

1-3）横紋筋融解症（rhabdomyolysis）

横紋筋が障害されることにより、筋組織が崩壊、壊死する状態であり、その原因の１つがスタチンである。スタチン服用者のうち0.001％で横紋筋融解症が発症するといわれるが、脱水や電解質異常など発症には複合的要因が関与する場合が多く、その発症頻度は推測の域をでない。適切な処置が行われない時には死亡する場合もある。数日間のうちに症状は進行し、広範な筋肉痛、把握痛、倦怠感、筋力低下、発熱が出現する。血清CK値はしばしば正常上限40倍以上（およそ10,000 IU/L以上）の高値になる。赤色尿（コーラ色尿）にもかかわらず、尿沈査で赤血球を認めないミオグロビン尿症を呈する。特に急性腎不全になる可能性があることに注意が必要である。スタチンの中止とともに、安静と十分量の補液を行う必要がある。

1) Kajinami K, Tsukamoto K, Koba S, Inoue I, Yamakawa M, Suzuki S, Hamano T, Saito H, Saito S, Masuda S, Nakayama T, Okamura T, Yamashita Y, Kagawa T, Kaneyama J, Kuriyama A, Tanaka R, Hirata A; Statin Intolerance Clinical Guide Working Group; The Japan Society of Hepatology, Japanese Society of Neurology, Japan Atherosclerosis Society, The Japanese Society for the Study of Xenobiotics. Statin Intolerance Clinical Guide 2018. J Atheroscler Thromb. 2020; 27: 375-396.
2) SEARCH Collaborative Group; E Link, S Parish, J Armitage, L Bowman, S Heath, F Matsuda, I Gut, M Lathrop, R Collins. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. N Engl J Med, 2008; 359: 789-799.
3) Sai K, Kajinami K, Akao H, Iwadare M, Sato-Ishida R, Kawai Y, Takeda K, Tanimoto T, Yamano T, Akasaka T, Ishida T, Hirata KI, Saku K, Yagi S, Soeki T, Sata M, Ueno M, Miyazaki S, Shiraki A, Oyama JI, Node K, Sugamura K, Ogawa H, Kurose K, Maekawa K, Matsuzawa Y, Imatoh T, Hasegawa R, Japanese Pharmacogenomics Data Science Consortium, Saito Y. A possible role for HLA-DRB1*04: 06 in statin-related myopathy in Japanese patients. Drug Metab Pharmacokinet, 2016: 467-470.
4) Murphy WA, Lin N, Damask A, Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Banerjee P, Fazio S, Manvelian G, Pordy R, Shuldiner AR, Paulding C. Pharmacogenomic Study of Statin-Associated Muscle Symptoms in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. Circ Genom Precis Med, 2022: e003503.
5) Weninger G, Dridi H, Reiken S, Yuan Q, Zhao N, Groom L, Leigh J, Liu Y, Tchagou C, Kang J, Chang A, Luna-Figueroa E, Miotto MC, Wronska A, Dirksen RT, Marks AR. Structural basis for simvastatin-induced skeletal muscle weakness associated with type 1 ryanodine receptor T4709M mutation. J Clin Invest, 2025; 135: e194490
6) Allard NAE, Janssen L, Aussieker T, Stoffels AAF, Rodenburg RJ, Assendelft WJJ, Thompson PD, Snijders T, Hopman MTE, Timmers S. Moderate Intensity Exercise Training Improves Skeletal Muscle Performance in Symptomatic and Asymptomatic Statin Users. J Am Coll Cardiol, 2021; 78: 2023-2037.
7) Lauritzen T, Munkhaugen J, Bergan S, Peersen K, Svarstad AC, Andersen AM, Pahnke J, Husebye E, Vethe NT. The atorvastatin metabolite pattern in muscle tissue and blood plasma is associated with statin muscle side effects in patients with coronary heart disease; An exploratory case-control study. Atheroscler Plus, 2024; 55: 31-38.
8) Wolthuis DFGJ, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, Risselada A, Rongen GAPJM, van Schaik RHN, Swen JJ, Touw DJ, van Westrhenen R, Deneer VHM, Houwink EJF. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between SLCO1B1 and statins and CYP2C9 and sulfonylureas. Eur J Hum Genet, 2025; 33: 413-420.
9) Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, Gong L, Tuteja S, Wilke RA, Wadelius M, Larson EA, Roden DM, Klein TE, Yee SW, Krauss RM, Turner RM, Palaniappan L, Gaedigk A, Giacomini KM, Caudle KE, Voora D. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. Clin Pharmacol Ther, 2022; 111: 1007-1021.
10) Khoo T and Chinoy H. Anti-HMGCR immune-mediated necrotizing myopathy: Addressing the remaining issues. Autoimmun Rev, 2023; 22: 103468.
11) Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. Muscle Nerve. 2013; 48: 477-483.
12) Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. N Engl J Med, 2016; 374: 664-669.
13) Suzuki S, Uruha A, Suzuki N, Nishino I. Integrated Diagnosis Project for Inflammatory Myopathies: An association between autoantibodies and muscle pathology. Autoimmun Rev, 2017; 16: 693-700.
14) Floyd JS, Brody JA, Tiniakou E, Psaty BM, Mammen A.

Absence of anti-HMG-CoA reductase autoantibodies in severe self-limited statin-related myopathy. Muscle Nerve, 2016; 54: 142-144.

2. スタチン投与に伴う筋症状（SAMS, statin-associated muscle symptoms）に関するノセボ効果

スタチン投与に関連した筋症状（statin-associated muscle symptoms；SAMS）については、ノセボ効果（逆偽薬効果）が関係することが知られている。これを最初に報告したのはASCOT-LLA試験[1]であり、ダブルブラインド期にはアトルバスタチン群とプラセボ群で有意差が見られなかった筋症状発生頻度が、オープンラベル期ではアトルバスタチン群で有意に高値であった。その後、スタチン服用困難（多くは複数種）が確認されている臨床例のみを対象に、より客観的検証法としてクロスオーバー手法を用いた研究が行われた。GAUSS-3試験[2]、SAMSON試験[3, 4]、MUSE試験[5]、StatinWISE試験[6]、がこれに該当する。各試験ともSAMSによりスタチン継続服用困難となった既往を持つ対象が参加し、いずれも自己申告による筋症状半定量を用いている。また錠剤フリー時期を組み込む工夫がなされている。どの試験にも共通の所見として、スタチン服用期（群）とプラセボ服用期（群）に、服用中断率ならびに筋症状半定量結果ともに有意差はなく、スタチン服用に伴う筋症状の大部分（最大90%）はノセボ効果によると考えられると結論付けている。逆の見方をした場合、数%の症例は「不耐」の可能性があるとも解釈できる。不耐のメカニズム、さらには「完全不耐（いかなる種類のいかなる用量も継続困難）」と「部分不耐（限定的種類あるいは用量が継続困難）」との異同を含め、更なる研究進展が待たれる。

このような背景から、ヨーロッパから専門家の意見として「部分不耐」と「完全不耐」を区別した薬物療法アルゴリズムが最近提唱された[7]。また、少数例での検討ではあるが、患者への説明を工夫することがノセボ効果対策として有用との研究成果[8]も報告された。スタチン服用の意義と服用に伴って生じうる有害事象に関し、投与対象患者と担当医をはじめとする医療スタッフが充分な認識を共有しながらLDL-C低下療法を進めて行くことが基本である。その実現と継続をサポートする実臨床における工夫についても知見蓄積が必要であろう。

1) Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, Collins R, Sever P; ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. Lancet, 2017; 389: 2473-2481.
2) Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceška R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. JAMA, 2016; 315: 1580-1590.
3) Wood FA, Howard JP, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, Rajkumar CA, Connolly S, Cegla J, Stride C, Sever P, Norton C, Thom SAM, Shun-Shin MJ, Francis DP. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. N Engl J Med, 2020; 383: 2182-2184.
4) Howard JP, Wood FA, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, Rajkumar CA, Connolly S, Cegla J, Stride C, Sever P, Norton C, Thom SAM, Shun-Shin MJ, Francis DP. Side Effect Patterns in a Crossover Trial of Statin, Placebo, and No Treatment. J Am Coll Cardiol, 2021; 78: 1210-1222.
5) Kristiansen O, Vethe NT, Peersen K, Wang Fagerland M, Sverre E, Prunés Jensen E, Lindberg M, Gjertsen E, Gullestad L, Perk J, Dammen T, Bergan S, Husebye E, Otterstad JE, Munkhaugen J. Effect of atorvastatin on muscle symptoms in coronary heart disease patients with self-perceived statin muscle side effects: a randomized, double-blinded crossover trial. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021; 7: 507-516.
6) Herrett E, Williamson E, Brack K, Beaumont D, Perkins A, Thayne A, Shakur-Still H, Roberts I, Prowse D, Goldacre B, van Staa T, MacDonald TM, Armitage J, Wimborne J, Melrose P, Singh J, Brooks L, Moore M, Hoffman M, Smeeth L; StatinWISE Trial Group. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. BMJ, 2021; 372: n135.
7) Parhofer KG, Aguiar C, Banach M, Drexel H, Gouni-Berthold I, de Isla LP, Rietzschef E, Zambon A, Ray KK. Expert opinion on the integration of combination therapy into the treatment algorithm for the management of dyslipidaemia: the integration of ezetimibe and bempedoic acid may enhance goal attainment. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2025; 11: 367-379.
8) Mijnster RJM, van der Bijl MF, Niesthoven A, Kranenburg LW, van der Kuy PHM, Merkelbach I, Lafeber M, van Lennep JER. Patient perspectives on statin intolerance, attribution of the nocebo effect and use of N=1-interventions: a qualitative focus group study. Atherosclerosis, 2025; 409: 120514.

3. スタチン不耐例におけるLDL-C低下療法

3-1）エゼチミブ

エゼチミブは小腸粘膜上皮に発現するトランスポーターNPC1L1を阻害することでコレステロール吸収を抑制し、カイロミクロンレムナント由来の外因性コレステロールの肝臓への流入を減らし、SREBP2の活性亢進を介してLDLRを増加させ、血中LDL-Cを15～22％低下させる。日本では2007年に実臨床において使用可能となった。本薬剤の作用機序がスタチンとは明確に異なり体循環中濃度が極めて低く筋組織へ移行しにくいことから、SAMSなどによりスタチン継続困難例における使用がまず考慮される薬剤である。エゼチミブによる筋症状の症例報告はあるがまれである[1]。本薬剤開発時にスタチン不耐の概念が確立していなかったこともあり、スタチン不耐例のみを対象とした心血管イベント予防大規模介入試験は行われていない。また、上市後も不耐例のみを対象とした心血管イベント予防大規模介入試験は行われていない。後述するPCSK9阻害薬のスタチン継続服用困難例を対象としたランダム化比較試験（randomized control trial：RCT）における対照薬として用いられたので、PCSK9阻害薬の項を参照されたい。英国のスタチン服用困難または高用量スタチンの服用困難の高リスク例を対象にエゼチミブを投与した35例の短期間の観察研究では、CK上昇を伴う筋痛はみられなかった[2]。

3-2）PCSK9阻害薬

LDLR分子はLDLを結合し細胞内に取りこまれた後に通常リサイクルされており、1分子あたりLDLの取り込みを最大150回繰り返すとされる[3]。PCSK9は肝細胞で産生され、LDLRに結合してLDLRの分解を促し、血中LDL-C濃度を上昇させる機能をもつ[4]。PCSK9の活性が高いほどLDLRが減少し、逆にPCSK9を抑制すればLDLRが増加してLDL-Cクリアランスが促進される。遺伝学的には、PCSK9遺伝子の機能亢進型バリアントが家族性高コレステロール血症の原因となり[5]、機能低下型バリアントではLDL-Cが低下、心血管リスクが大きく低下することが明らかとなっている[6]。家族性低コレステロール血症におけるPCSK9の機能欠損バリアントがASCVDリスク低下と関連すること[6]や、スタチン治療によりPCSK9発現が代償的に上昇することが知られており[7]、PCSK9は脂質管理における合理的な治療標的といえる。PCSK9阻害薬には、循環血中のPCSK9を中和するモノクローナル抗体（エボロクマブ、アリロクマブ）と、PCSK9産生を抑制するsiRNA製剤（インクリシラン）が存在し、いずれも強力で持続的なLDL-C低下を実現する。抗体結合中和PCSK9は免疫複合体といえるが、その血中滞留が何らかの問題を生じることは無いとされている。

RNA干渉（RNAi）とは特定のmRNAを分解して標的遺伝子の発現を抑制する生体内機構である。siRNA（small interfering RNA）とは、RNAiを引き起こす短い二本鎖RNAである。インクリシランは、PCSK9を標的とするsiRNAで、肝臓特異的ASGPR（asialoglycoprotein receptor）により取りこまれ、エンドソームに蓄積される。エンドソームから長期にわたり、徐々に放出され、RISC（RNA-induced silencing complex）に取りこまれ、相補的mRNA（この場合はPCSK9のmRNA）を切断していく。長期にわたりPCSK9産生を抑制することが可能で、年2回の投与間隔を実現している（2回目の投与は初回から3か月目、3回目以降は6か月おき）。抗PCSK9モノクローナル抗体とインクリシランとの比較を**表1**に示す[8]。PCSK9阻害薬はLDLR活性を最大限に引き出す治療であり、スタチンはLDLR発現を増加させるとともにPCSK9発現を増加させる薬剤であることから、PCSK9阻害薬はスタチンと併用する方が原則としてLDL-C低下効果が増強するとされている。

3-2-1）PCSK9モノクローナル抗体薬（エボロクマブ）

GAUSS試験群（エボロクマブ）

GAUSS試験では、1剤以上のスタチン継続服用困難患者を対象にエゼチミブを対照薬としたエボロクマブのLDL-C低下率を比較した[9]。12週後のLDL-C低下率は、エゼチミブ群15％、エボロクマブ280 mg、350 mg、420 mg各41％、43％、51％で、エボロクマブ420 mg皮下注射とエゼチミブ10 mg併用群で63％であった[9]。筋痛はもっとも多い有害事象で、エゼチミブ群3.1％、エボロクマブ群7.4％、両者併用群20％であった[9]。GAUSS-2試験は、2剤以上のスタチン継続服用困難例（つまり「不耐」の定義を満たしている）を対象に、エゼチミブとエボロクマブと各々のプラセボに割り付けしたRCTで、12週後のLDL-C低下率はエボロクマブ群で2週間に1回投与・月1回投与いずれも約50％低下が得られ、エゼチミブ群に比し37～39％上回った[10]。筋有害事象はエゼチミブ群23％、エボロクマブ群12％であった[10]。GAUSS-3試験は、2剤以上のスタチン継続服用困難例（つまり「不耐」例）511例を対象にクロスオーバー法を用いてSAMSの再現性を確認したうえで比較が行われたRCTで、アトルバスタチンに対するSAMSを確認した218例を対象にエゼチミブ10 mg/日を対照としてエボロクマブ420 mg/4週毎の効果が1：2の割付により検証された。24週においてもエボロクマブは約50％の低下を維持し、

表1　薬剤とその特徴

薬剤		特徴	エビデンス
エゼチミブ		小腸粘膜上皮に発現するトランスポーターNPC1L1阻害によりコレステロール吸収を抑制する	スタチン継続服用困難例を対象とした複数のRCTにおいて対照薬として用いられ有効性と安全性が確認された
PCSK9関連薬	エボロクマブ	循環血中のPCSK9を阻害するモノクローナル抗体	2種のスタチン継続服用困難例を対象としたRCTにおいて有効性と安全性が確認された
	インクリシラン	肝細胞におけるPCSK9産生を抑制するsiRNA製剤	1種以上のスタチン継続服用困難例を対象に含むRCTで有効性と安全性が確認された
ベムペド酸		ATPクエン酸リアーゼ(ACL)を阻害	1種以上のスタチン継続服用困難例を対象としたRCTで有効性と安全性が確認された
ペマフィブラート		選択的PPARα活性化薬 リポ蛋白リパーゼ活性化、肝での脂肪酸酸化促進、アポ蛋白AI産生増加	1種以上のスタチン継続服用困難例（TG高値を伴わない）を対象としたRCTで有効性と安全性が確認された

エゼチミブとの差は36.1％と一貫していた[11]。筋有害事象はエゼチミブ群28.8％、エボロクマブ群20.7％、log-rank p=0.17であった。筋有害事象を理由とした投与中止はエゼチミブ群6.8％、経口プラセボ群7.6％、エボロクマブ群0.7％であった[11]。2剤以上のスタチン継続服用困難によりスタチン不耐が確認された日本人患者61例を対象としたGAUSS-4試験は、12週間のエゼチミブとエボロクマブの二重盲検RCTで、LDL-C低下率は、エゼチミブ群に比しエボロクマブ群で40.1％低下した。その後全例エボロクマブを投与し、52週間のLDL-C低下率は、投与前値に比べ60.3％低下した。筋有害事象はみられず、有害事象を理由とした投与中止はエゼチミブ群0例、エボロクマブ群2例（0.7％）で、安全性も良好であった[12]。

ODYSSEY ALTERNATIVE試験（アリロクマブ）

ODYSSEY ALTERNATIVE試験は、SAMSのため2剤以上のスタチン継続服用困難によりスタチン不耐が確認された高リスク患者314例を対象に、アトルバスタチン、エゼチミブ、アリロクマブを1：2：2に割り付けしたRCTである。24週目のLDL-C低下率はエゼチミブ14.6％、アリロクマブ45.0％であった[13]。筋有害事象はアトルバスタチン46.0％、エゼチミブ41.1％、アリロクマブ32.5％にみられ、筋有害事象発現までの時間はアリロクマブでもっとも遅く、少なかった[13]。オープンラベル延長試験では160週以上にわたりアリロクマブのLDL-C低下効果が維持され、長期治療における信頼性も裏付けられた[14]。現在、わが国での発売はない。

3-2-2）PCSK9 siRNA治療薬（インクリシラン）

ORION-10および-11試験

インクリシランの臨床的有効性と安全性は、ORION試験群で体系的に評価されている。第3相試験であるORION-10およびORION-11（ASCVD/高リスク対象試験）では、スタチン継続服用困難患者における有効性が報告されている。ORION-10/11のプール解析では、252例のスタチン継続服用困難患者において、インクリシランはLDL-Cを強力かつ持続的に低下、プラセボ調整後の510日目におけるインクリシランによるLDL-Cの平均低下率は45.8％、絶対値は68.0 mg/dL（p<0.0001）、プラセボと同等の安全性プロファイルであったことが報告されている[15]。ORION-10/11の脂質治療背景についてのpost hoc解析では、併用スタチンありでLDL-C低下−51.5％、併用スタチンなしで−43.1％と報告されている[16]。インクリシランについては、プラセボ対照の心血管疾患アウトカム試験がまだ報告されておらず検討結果が待たれる。

3-3）ベムペド酸

ベムペド酸はコレステロール合成系のHMG-CoA還元酵素の更に上流にあるATPクエン酸リアーゼ（ATP-citrate lyase：ACL）を阻害する新規経口薬である[17]。ベムペド酸自体はプロドラッグであり、ACL阻害活性をもたないが、肝臓で極長鎖アシルCo-Aシンテターゼ1（ACSVL1）の働きによりbempedoic acid-CoAへと変換されて活性型となり、肝臓ACLに選択的に作用してコレステロール合成を抑制し、LDL受容体を増加させ、LDL異化促進を介して血中LDL-Cを低下させる。一方、

筋細胞ではACSVL1mRNAの発現がみられないために、活性型ベムペド酸への変換が生じず、コレステロール合成阻害に至らないと報告されており、筋障害リスクを低減できる可能性がある。スタチン投与に伴う筋障害発症メカニズムがコレステロール生合成阻害のみに依存するとは言い切れないことから、今後の知見集積が待たれる。

ベムペド酸（ETC-1002）は欧米諸国にて先行開発された[18]。2剤以上のスタチン継続服用困難患者（「不耐」の定義を満たす）を対象としたCLEAR Serenity試験では、ベムペド酸群はプラセボ群と比較してLDL-Cの21.4％低下が示された[19]。最低用量以上でのスタチン継続服用困難患者を対象としたCLEAR Tranquility試験では、エゼチミブ服用中にベムペド酸かプラセボが投与され、ベムペド酸群でLDL-Cは28.5％低下した[20]。その後、実施された一連のCLEARシリーズ試験により、ベムペド酸は一貫したLDL-C低下効果を有することが確認された。最大耐用量のスタチン投与中で効果不十分の高LDL-C血症患者を対象としたCLEAR Harmony試験[21]およびCLEAR Wisdom試験[22]では、ベムペド酸の追加投与により、プラセボに比較してLDL-Cをそれぞれ18.1％、17.4％低下させ、安全性にも大きな問題は認めず、これらの結果を受け欧米では臨床応用開始に至った。その後日本でもスタチンによるLDL-C低下不十分例および1剤以上のスタチン継続服用困難例を対象に開発試験が実施された。1剤以上のスタチン継続服用困難例でのLDL-C低下効果は、用量探索試験では180 mg群（10例）でプラセボに比して－32.3％低下[23]、第三相試験（11例）では同じく－25.8％低下[24]、長期試験（24例）では－31.8％低下[25]、と報告されている。二重盲検期間における有害事象の発生にはプラセボ群との間に有意差はなかった。

CLEAR Outcomes試験は2剤以上のスタチン継続服用困難患者（患者が2剤目を拒否した場合は1剤のみ）または低用量のスタチンからの増量困難患者で高リスクに分類される13,970例を対象に、ベムペド酸の主要心血管イベント抑制効果を検証した大規模RCTである[26]。ベムペド酸群で、6か月時点のLDL-Cが21％、高感度CRPが22％低下した。ベムペド酸は主要心血管イベント（MACE-4：心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、または冠動脈血行再建術）の発症を有意に抑制（HR 0.87、p=0.004）した[26]。本試験はスタチン不耐患者において、経口非スタチン薬で初めてアウトカム改善を示した試験であり、臨床的意義は大きい。そのサブグループ解析では、糖尿病[27]、高リスクの一次予防[28]、BMI ≥30 kg/m^{2}の肥満者においてもイベント抑制効果が示されており[29]、性差に関係なく同等の効果とベムペド酸に対する忍容性が示された[30]。一次予防と二次予防を比較したpost-hoc解析では、一次予防群で総死亡率、心血管死亡率、MACEがそれぞれ30％、42％、30％低下したのに対し、二次予防群ではそれぞれ15％増加、21％増加、8％減少を示した[31]。二次予防群での総死亡率、心血管死亡率の増加、MACEの減少率が弱かった理由は不明である。心血管イベントの総発生率については、ベムペド酸治療はMACE-4の低下（HR 0.80、P<0.001）、MACE-3の低下（HR 0.83、P=0.002）、心筋梗塞の低下（HR 0.69、P<0.001）、冠血行再建術の低下（HR 0.78、P<0.001）と関連していたが、脳卒中の有意差は認めなかった。患者が経験したMACEイベントの数が増えるにつれて、ベムペド酸による保護効果を示すHRはより低くなる傾向がみられた[32]。Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration（CTTC）の方法論を適用して、ベムペド酸とスタチンの治療効果を比較した結果では、主要冠動脈イベント、非致死性心筋梗塞、冠動脈血行再建に関する標準化後のリスク低減効果は、ベムペド酸とスタチンは類似していた[33]。

CLEAR Outcomes試験での有害事象として、筋有害事象はベムペド酸5.6％、プラセボ群6.8％であった。血清尿酸は6か月目までにベムペド酸群で平均約0.8 mg/dL上昇し、痛風の有害事象は、ベムペド酸群で3.1％、プラセボ群で2.1％と報告され、ベースラインの血清尿酸値が高い患者では痛風発症率が高かった（ベムペド酸7.7％、プラセボ5.2％）。この尿酸上昇は腎臓での尿酸輸送に関与する有機アニオントランスポーター2（OAT2）の軽度な阻害によることが知られているが、尿酸低下薬の使用により、痛風発作の頻度は低下した[34]。ベムペド酸投与の長期安全性も特に問題が無いことが報告されている[35]。

ベムペド酸の臨床的価値を評価する際、脂質低下に加えて炎症抑制という作用にも注目する必要がある。ASCVDの発症・進展には、脂質蓄積を基盤としながらも炎症が持続的に関与することが明らかとなっており、いわゆる「残余炎症リスク」はLDL-Cと並ぶ重要な治療標的となりつつある。CLEAR Outcomes試験では、高感度CRPはMACE・全死亡の強力な予測因子であり、予測力はLDL-Cよりも大きかった[36]。更に、CLEAR Harmony試験[21]、CLEAR Wisdom試験[22]、CLEAR Serenity試験[19]、CLEAR Tranquility試験[20]でもベムペド酸群ではプラセボ群に比し高感度CRPをそれぞれ21.5％、8.7％、24.3％、31.1％有意に低下させた。スタチン不耐の高リスク患者でも、ベムペド酸治療はLDL-Cと高感度CRPをともに低下させた。

3-4）ペマフィブラート

ペマフィブラートは、PPARαに対する選択性・結合能を向上させ、非標的遺伝子の発現に影響の少ない選択

的PPARαモジュレーター（SPPARMα）の概念を元にわが国で開発され、高トリグリセライド（TG）血症の第一選択薬として使用されている[37]。高TG血症に対するペマフィブラートのLDL-C値に対する作用は、ベースラインのTG値とLDL-C値に依存して増加あるいは低下することが報告されている[38]。一方、TG値が正常な患者を含む日本人非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）患者を対象とした第Ⅱ相試験から、LDL-Cが高値の集団ではLDL-Cを低下させる可能性が示唆されたことを受け[39, 40]、日本においてTGが正常値の1剤以上のスタチン継続服用困難患者71例を対象に、ペマフィブラート徐放薬（0.2 mg、0.4 mg）のLDL-C低下効果がプラセボ対照試験で比較された[41]。その結果、12週間後のLDL-C低下率は、それぞれ－20.0%、－24.8%であった。また、ペマフィブラートによるLDL-Cの低下はエゼチミブ併用例でも示された[41]。なお、ペマフィブラートによるLDL-C低下効果は、高TG血症患者では期待されないことにも留意すべきである。

4. まとめと将来展望

スタチン不耐を対象とした複数の臨床データにおいて、エゼチミブ、PCSK9阻害薬、ベムペド酸における筋有害事象の発現頻度は低く、プラセボとの差は認めない。PCSK9阻害薬でもっとも頻度の高い有害事象は注射部位反応であるが、その多くは軽微であり治療継続を妨げるものではない。LDL-C低下率は、エゼチミブ15～22%、PCSK9阻害薬はエボロクマブ、インクリシランともに45～60%、ベムペド酸15～28%であり、各薬剤の有効性と安全性が示されている。スタチン不耐のためスタチンが全くあるいは十分量投与できず、エゼチミブ等ではLDL-C 管理目標値が達成されない場合、特に高リスク症例では、PCSK9阻害薬であるエボロクマブとインクリシランは適正な使用対象である[10]。

2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias[42] では、スタチン内服ができない患者でLDL-C管理目標値を達成するためにベムペド酸が推奨される（クラスI、レベルB）との記載があり、さらに高リスクまたは超高リスク患者では、LDL-C管理目標値を達成するために、最大耐用量のスタチン（エゼチミブの併用の有無は問わない）にベムペド酸を追加投与することを考慮すべきである（クラスIIa、レベルC）との記載がある。

一方、2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAIの急性冠症候群患者の管理に関するガイドラインでは、高強度スタチン使用が推奨されているが、さらにLDL-Cの管理目標値を達成するために、非スタチン治療のオプションとして、エゼチミブ、PCSK9阻害薬（エボロクマブ、アリロクマブ）、PCSK9 siRNA薬（インクリシラン）とベムペド酸が記載されている[43]。

1) Jacobson TA, Armani A, McKenney JM, Guyton JR: Safety considerations with gastrointestinally active lipid-lowering drugs. Am J Cardiol, 2007; 99: 47C-55C.
2) Gazi IF, Daskalopoulou SS, Nair DR, Mikhailidis DP: Effect of ezetimibe in patients who cannot tolerate statins or cannot get to the low density lipoprotein cholesterol target despite taking a statin. Curr Med Res Opin, 2007; 23: 2183-2192.
3) Goldstein JL, Brown MS, Anderson RG, Russell DW and Schneider WJ: Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. Annu Rev Cell Biol, 1985; 1: 1-39.
4) Sabatine MS: PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation. Nat Rev Cardiol, 2019; 16: 155-165.
5) Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villeger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG and Boileau C: Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet, 2003; 34: 154-156
6) Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med, 2006; 354: 1264-1272.
7) Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Guerrero-Romero F, Golledge J, Watts GF. Effect of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) concentrations: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Diabetes Obes Metab, 2015; 17: 1042-1055.
8) 野原 淳, 小倉正恒, 片岡 有, 小関正博, 斯波真理子, 多田隼人, 辻田賢一, 薬師寺祐介, 島野 仁: PCSK9 阻害薬適正使用に関する指針 2024 改訂版. 日本動脈硬化学会 (編) 2024.
9) Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, Gebski V, Wasserman SM and Stein EA: Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. JAMA, 2012; 308: 2497-2506.
10) Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M and Investigators G-: Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of

evolocumab. J Am Coll Cardiol, 2014; 63: 2541-2548.
11) Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA and GAUSS-3 Investigators G-: Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. JAMA, 2016; 315: 1580-1590.
12) Koba S, Inoue I, Cyrille M, Lu C, Inomata H, Shimauchi J and Kajinami K: Evolocumab vs. Ezetimibe in Statin-Intolerant Hyperlipidemic Japanese Patients: Phase 3 GAUSS-4 Trial. J Atheroscler Thromb, 2020; 27: 471-484.
13) Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA and Investigators OA. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. J Clin Lipidol, 2015; 9: 758-769.
14) Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Baccara-Dinet MT, Zhao J, Donahue S, Ali S, Manvelian G, Pordy R. Efficacy and safety of alirocumab in statin-intolerant patients over 3 years: open-label treatment period of the ODYSSEY ALTERNATIVE trial. J Clin Lipidol, 2020; 14: 88-97 e82.
15) Wright RS KD, Raal FJ, Stoekenbroek R, Koenig W, Leiter LA, Landmesser U, Schwartz G, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP, Ray KK.: Pooled safety and efficacy of inclisiran in patients with statin intolerance (ORION-10 and ORION-11). European Heart Journal, 2020; 41:ehaa946.3009
16) Landmesser U, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Ray KK, Schwartz GG, Han J, Conde LG and Wright RS. Efficacy and safety of inclisiran based on background lipid-lowering treatment. Eur J Prev Cardiol, 2025;
17) De Filippo O, D'Ascenzo F, Iannaccone M, Bertaina M, Leone A, Borzillo I, Ravetti E, Solano A, Pagliassotto I, Nebiolo M, Bruno F, Giacobbe F, Muscoli S, Monticone S, Brizzi MF, Biondi Zoccai G, De Ferrari GM. Safety and efficacy of bempedoic acid: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Cardiovasc Diabetol, 2023; 22: 324.
18) Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, MacDougall DE, McBride SJ, Margulies JR, Newton RS. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. J Clin Lipidol, 2015; 9: 295-304.
19) Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, Kelly S, Stroes ESG. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. J Am Heart Assoc, 2019; 8: e011662.
20) Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, Leiter LA. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. Atherosclerosis, 2018; 277: 195-203.
21) Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL, Ballantyne CM, CLEAR Harmony Trial CH. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. N Engl J Med, 2019; 380: 1022-1032.
22) Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, Lalwani ND, Patel PM, Zhao X, Duell PB. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. JAMA, 2019; 322: 1780-1788.
23) Yamashita S, Fujita H, Yokota D, Morikawa-Isogai Y, Kitamoto R. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid for Hypercholesterolemia in Japan: A Phase 2 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Finding Trial. J Atheroscler Thromb, 2025; 32: 1053-1070.
24) Yamashita S, Kiyosue A, Fujita H, Yokota D, Nakamura Y, Yasuda S. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Japanese Patients With Hypercholesterolemia - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study (the CLEAR-J Trial). Circ J, 2025; 89: 1256-1265.
25) Masuda D, Kajinami K, Sakayoshi N, Yokota D, Nagamine M, Morikawa-Isogai Y, Yamashita S. Long-term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid in Japanese Patients with Hypercholesterolemia: the CLEAR-J LONG. J Atheroscler Thromb, 2026; 33: 449-469.
26) Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thompson PD, Libby P, Cho L, Plutzky J, Bays HE, Moriarty PM, Menon V, Grobbee DE, Louie MJ, Chen CF, Li N, Bloedon L, Robinson P, Horner M, Sasiela WJ, McCluskey J, Davey D, Fajardo-Campos P, Petrovic P, Fedacko J, Zmuda W, Lukyanov Y, Nicholls SJ, and CLEAR OUTCOMES Investigators CO. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med, 2023; 388: 1353-1364.
27) Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, Nissen SE, CLEAR OUTCOMES Committees CO and Investigators. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 2024; 12: 19-28.
28) Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, Brennan D, Laffin L,

Ridker P, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Cho L, Libby P, Li N, Foody J, Louie MJ, Lincoff AM. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. JAMA, 2023; 330: 131-140.

29) Bays HE, Bloedon L, Brennan D, Lei L, Lincoff AM, Nicholls SJ, Plutzky J, Powell HA, Nissen SE. Bempedoic Acid for Prevention of Cardiovascular Events in People With Obesity: A CLEAR Outcomes Subset Analysis. J Am Heart Assoc, 2025; 14: e037898.

30) Cho L, Plutzky J, Brennan D, Louie MJ, Lei L, Robinson P, Powell HA, Nicholls SJ, Lincoff AM, Nissen SE. Impact of Bempedoic Acid on Cardiovascular Outcomes by Sex. Circulation, 2024; 149: 1775-1777.

31) Sayed A, and Brophy JM. Effect of bempedoic acid on mortality and cardiovascular events in primary and secondary prevention: A post-hoc analysis of the CLEAR-outcomes trial. Int J Cardiol, 2024; 406: 132074.

32) Nicholls SJ, Nelson AJ, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Cho L, Menon V, Li N, Bloedon L, Nissen SE. Impact of Bempedoic Acid on Total Cardiovascular Events: A Prespecified Analysis of the CLEAR Outcomes Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol, 2024; 9: 245-253.

33) Lincoff AM, Ray KK, Sasiela WJ, Haddad T, Nicholls SJ, Li N, Cho L, Mason D, Libby P, Goodman SG, Nissen SE. Comparative Cardiovascular Benefits of Bempedoic Acid and Statin Drugs. J Am Coll Cardiol, 2024; 84: 152-162.

34) Ray KK, Nicholls SJ, Lincoff AM, Li N, Powell HA, Herout PM, Bloedon L, Nissen SE. Association of Uric Acid-Lowering Therapies on Gout Frequency with Bempedoic Acid: Clinical Insights From CLEAR Outcomes. JACC Adv, 2025; 4: 102207.

35) Bays HE, Bloedon LT, Lin G, Powell HA, Louie MJ, Nicholls SJ, Lincoff AM, Nissen SE. Safety of bempedoic acid in patients at high cardiovascular risk and with statin intolerance. J Clin Lipidol, 2024; 18: e59-e69.

36) Ridker PM, Lei L, Louie MJ, Haddad T, Nicholls SJ, Lincoff AM, Libby P, Nissen SE and CLEAR Outcomes Investigators CO. Inflammation and Cholesterol as Predictors of Cardiovascular Events Among 13 970 Contemporary High-Risk Patients With Statin Intolerance. Circulation, 2024; 149: 28-35.

37) Fruchart J-C: Selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulators (SPPARMα): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor α-agonists. Cardiovasc Diabetol, 2013; 12: 82.

38) Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, Araki E, Yokote K, Suganami H, Fruchart J-C, Kodama T; K-877-04 Study Group. Effects of K-877, a novel selective PPARα modulator (SPPARMα), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. Atherosclerosis, 2016; 249: 36-43.

39) Nakajima A, Eguchi Y, Yoneda M, Imajo K, Tamaki N, Suganami H, Nojima T, Tanigawa R, Iizuka M, Iida Y, Loomba R. Randomised clinical trial: pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARMα), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther, 2021; 54: 1263-1277.

40) Tanigawa R, Nakajima A, Eguchi Y, Takahashi H, Loomba R, Suganami H, Tanahashi M, Saito A, Iida Y, Yamashita S. Effects of pemafibrate on LDL-C and related lipid markers in patients with MASLD: a sub-analysis of the PEMA-FL Study. J Atheroscler Thromb, 2025; 32: 823-839.

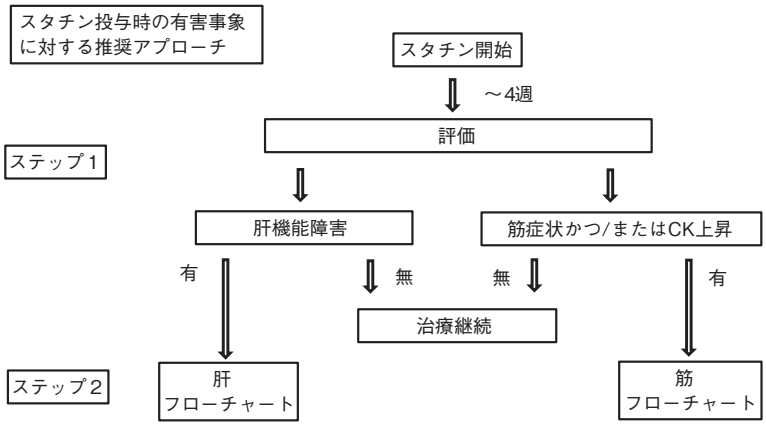
41) Yamashita S, Araki E, Arai H, Yokote K, Tanigawa R, Kunitomi K, Ikegami K, Suganami H, Tanahashi M, Minamikawa S, Ishibashi S. Efficacy for LDL-C–lowering and Safety of Pemafibrate Extended-release Formulation in Patients with Statin-intolerant Hypercholesterolemia: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group trial. J Clin Lipidol, 2026; 20: 750-761

42) Mach F, Koskinas K, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, Benn M, Binder C, Catapano A, De Backer G, Delgado V, Fabin N, Ference B, Graham I, Landmesser U, Laufs U, Mihaylova B, Nordestgaard B, Richter D and Sabatine M. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J, 2025; 46: 4359-4378.

43) Rao S, O'Donoghue M, Ruel M, Rab T, Tamis Holland J, Alexander J, Baber U, Baker H, Cohen M, Cruz Ruiz M, Davis L, de Lemos J, DeWald T, Elgendy I, Feldman D, Goyal A, Isiadinso I, Menon V, Morrow D, Mukherjee D, Platz E, Promes S, Sandner S, Sandoval Y, Schunder R, Shah B, Stopyra J, Talbot A, Taub P, Williams M. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation, 2025; 151: e771-e862.

5. フローチャート

チャート１



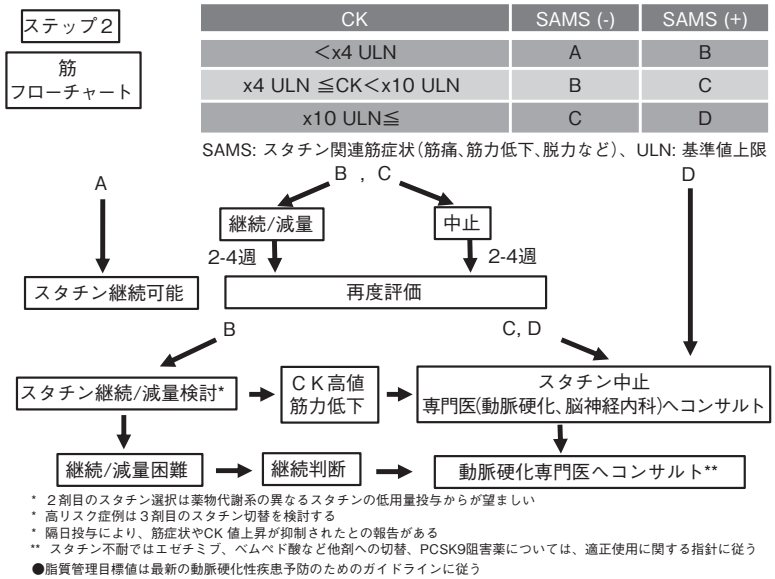
解説

ステップ１：臨床的適応に従ってスタチンの投与が開始された場合、4 週間後を目安に自覚症状並びに検査値（脂質、肝機能、CK など）を評価する。

ステップ２：筋症状かつ / またはCK 値上昇が認められた場合は「筋フローチャート」を、肝機能異常が認められた場合は「肝フローチャート」に進む。

スタチン投与の適応ならびに投与量などについては、最新の日本動脈硬化学会発行のガイドラインなど、さらには各薬剤の添付文書を参照されたい。

チャート２



解説

筋障害については、筋症状（SAMS）の有無とCK 値に従って、表に記載のA、B、C、Dに分類する。なおCK 値は激しい運動や筋肉注射では上昇し、数日間は影響が残ることから血清CK が上昇した場合には、採血前にこのようなエピソードの有無を確認するとともに、後日可能な限り安静を保ってもらい、再検を行うことが望ましい。これ以外の筋障害の危険因子としては、高齢女

性、小柄な体格、アジア人、腎機能障害、甲状腺機能低下症、アルコール多飲、外科手術などが知られている。また、注意すべき併用薬としては、薬物代謝系が拮抗するアゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬、プロテアーゼ阻害薬（抗ウイルス薬）、ベラパミル、ジルチアゼム、アミオダロン、ワルファリン、シクロスポリンが知られている[1)]。

カテゴリーA：SAMSはなく、血清CK正常上限の4倍未満のみの異常であり、スタチン継続が可能である。

カテゴリーB：軽度の筋有害事象である。患者がSAMSを許容できればスタチンを継続、あるいは減量して継続、または2剤目のスタチンへの切替を考慮する。ただし2～4週間後に再度評価を行う。カテゴリーA、Bであれば治療継続可能であるが、カテゴリーC、Dに悪化するようであればスタチン治療を中止する。その後の脂質管理については動脈硬化あるいは脳神経内科の専門医へコンサルトする。

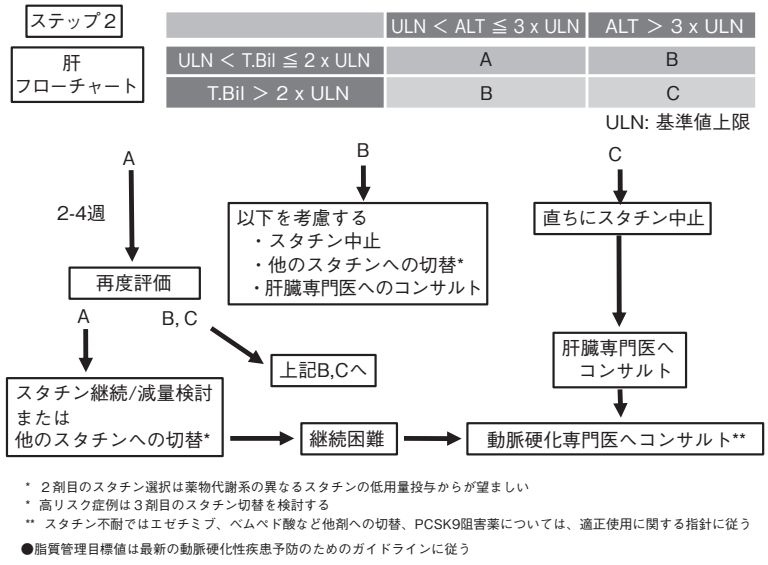
カテゴリーC：中等度の筋有害事象である。スタチン治療を中止し、2～4週間後に再度評価を行う。A、Bに改善すれば治療継続可能であるが、カテゴリーC、Dであれば治療は中止する。その後の脂質管理については動脈硬化あるいは脳神経内科の専門医へコンサルトする。

カテゴリーD：重篤な筋有害事象である。すぐにスタチンを中止し、横紋筋融解症やミオパチーに進行する危険に注意する。今後の脂質管理については動脈硬化専門医へコンサルトする。

なお診療指針2018では、スタチン投与後の初回評価において投薬中止した場合は次の評価までの期間を4～6週、継続/減量の場合は2～4週間としたが、異なる期間の設定根拠のエビデンスは十分ではないことから、今回は同一期間（2～4週）に改訂した。

1) Laufs U, Scharnagl H, Marz W. Statin intolerance. Curr Opin Lipidol 2015; 26: 492-501, doi: 10.1097/MOL.0000000000000236.

チャート3



* 2剤目のスタチン選択は薬物代謝系の異なるスタチンの低用量投与からが望ましい
* 高リスク症例は3剤目のスタチン切替を検討する
** スタチン不耐ではエゼチミブ、ベムペド酸など他剤への切替、PCSK9阻害薬については、適正使用に関する指針に従う
●脂質管理目標値は最新の動脈硬化性疾患予防のためのガイドラインに従う

解説

肝障害については、ALT値とT-Bil値に従って、表に記載したA、B、Cに分類する。それぞれのフローに従って対応する。急性ウイルス感染症や胆道系疾患など肝機能障害をきたしうる急性疾患の合併や、肝機能障害をきたしうる併用薬についての確認を並行して行う。

カテゴリーA：2～4週間後に再度評価を行う。カテゴリーAであればスタチンを継続、あるいは減量して継続、または2剤目のスタチンへの切替を考慮する。

カテゴリーB：スタチンを中止し、2剤目のスタチンを考慮する。肝臓専門医へコンサルトする。

カテゴリーC：直ちにスタチンを中止し、肝臓専門医へコンサルトする。今後の脂質管理については動脈硬化専門医へコンサルトする。

6. スタチン不耐例診療における海外学術団体の動向：LDL-C低下療法を中心に

「スタチン不耐に関する診療指針2018」以降に、欧米の学術団体が取りまとめた診療方針について以下に列挙するとともに、本アップデートとの異同についても付言した。

6-1）National Lipid Association（NLA）

2022年に北米を中心としたNational Lipid Association（NLA）から、スタチン不耐の定義2014年版の改訂と、その時点までの知見を踏まえたASCVDリスク管理の基本方針が発信された[1]。定義は、スタチン投与に伴う1ないしは複数の有害事象で、投与中止あるいは減量により軽減あるいは消失するものとされ、いかなる種類のいかなる用量でも生ずる「完全不耐」と、限定的種類あるいは用量で生ずる「部分不耐」の位置づけは踏襲された。また少なくとも2種のスタチンが承認最低用量で試みられることとしており、異なるスタチン投与を行う場合は、できれば異なる薬物代謝経路かつ脂溶性・水溶性が異なるものが望ましいとされ、また減量投与や隔日投与も選択肢とされている。さらにはこの発表の延長線上として、翌2023年にはスタチン投与関連筋症状（statin-associated muscle symptoms, SAMS）の評価と管理に関する実践的な提言が発表された[2]。

2025年秋に発表された直近のステートメント[3]によると、ベムペド酸およびエゼチミブをそれぞれ単独あるいは2剤組み合わせて、部分不耐の場合はこれに最大耐用量スタチンとの併用が推奨されている。PCSK9阻害薬を含めたこれら多剤併用療法においては、後述するESCガイドライン[4]同様に目標とするとし、その際LDL-C低下率と薬効、安全性、忍容性、大規模臨床試験のエビデンス、薬剤入手の容易さ、患者の意向、そして費用についての考察が必要としている。

6-2）American College of Cardiology（ACC），American Heart Association（AHA）

ACCが2022年に発表した冠動脈疾患患者の管理方針[5]は上記NLAの2022年の提言が組み込まれた内容となっており、管理目標に必要なLDL-C低下率など患者プロフィールに従って、エゼチミブやベムペド酸、さらにはPCSK9阻害薬の追加導入を検討するチャートが提示されている。またACCおよびAHAが2025年春に発表した急性冠症候群の診療ガイドラインにおける脂質管理の中でもスタチン不耐が取り上げられている[6]。非スタチン系コレステロール低下薬が推奨（クラス1、レベルB-R）され、ベムペド酸[7]ならびにPCSK9阻害薬[8]のスタチン不耐例を対象とした臨床成績、ベムペド酸による大規模介入試験におけるイベント抑制効果が紹介されている[9]。さらに2026年3月には、脂質異常症スクリーニングから非薬物療法を含む管理全般にわたる包括的なガイドラインが公開された[10]。スタチン不耐については、SAMSを始めとして6ページにわたる記載がなされ、また治療に伴う合併症管理（5ページ）を含めると、種々の視点からの記載が盛り込まれたものとなった。できる限りノセボ効果の影響を排除するため少なくとも2剤（1剤はFDA承認最低用量）のスタチン投与を目指すことがフローチャートに明記されている。「完全不耐」と「部分不耐」を区別したフローは見られないが、低リスク1次予防、高リスク1次予防、2次予防の3群に分けて管理目標値達成を目指した投薬強化が推奨されている。最大耐用量のスタチンでは目標値に到達しない場合に、エゼチミブとベムペド酸がand/orの形で追加投与薬剤として記載されている（クラスI、レベルB-R）。PCSK9関連薬の追加はクラス2aまたは2b（レベルB-NRまたはB-R）との記載である。

6-3）European Society of Cardiology（ESC）/ European Atherosclerosis Society（EAS）

ESC/EASが2025年秋に発表した最新の脂質管理ガイドライン[4]では、スタチン服用困難例のLDL-C低下薬物療法については、ベムペド酸はクラスⅠ（レベルB）で推奨され、またエゼチミブ併用下でスタチン増量困難かつ目標値未達成な場合もベムペド酸追加はクラスIIa（レベルC）の推奨となっている。薬剤選択については、目標値達成までに必要なLDL-C低下率、患者の意向、薬剤入手の容易さ、そして費用についての考察が必要とされている。この基本方針のもと、前述したように「完全不耐」と「部分不耐」を分けた対応フローチャートが専門家の意見として別論文にて示されている[11]。

6-4）本フォーカスアップデートとの異同

上記の通り、今回のわれわれが取りまとめたフォーカスアップデートは、これら欧米の関連学術団体の提言と方向性は共通である。スタチン投与に伴う有害事象は投与量増加とともに頻度が上昇する。わが国ではスタチンの承認投与量が欧米の半分量であることを考慮すると、筋症状を始めとしたスタチン投与に伴う事象を適確に吟味し、薬剤変更あるいは用法用量調節による再評価を通じて、症例毎に最適なスタチン投与を目指す意義は大きい。筋フローチャートに2剤目のスタチン選択方法を明記し、このようなアプローチの実践推奨したことは、本アップデートの特徴でもある。

1) Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, Ravilla S, Ciffone N, Jacobson TA, Dixon DL, Maki KC. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. J Clin Lipidol, 2022; 16: 361-375.
2) Warden BA, Guyton JR, Kovacs AC, Durham JA, Jones LK, Dixon DL, Jacobson TA, Duell PB. Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association. J Clin Lipidol, 2023; 17: 19-39.
3) Jackson EJ, Willard KE, Ballantyne CM. LDL cholesterol management simplified in adults -lower for longer is better: Guidance from the National Lipid Association. J Clin Lipidol, 2025; 19: 1 200-1207.
4) Mach F, Koskinas KC, van Lennep JER, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, Benn M, Binder CJ, Catapano AL, De Backer GG, Delgado V, Fabin N, Ference BA, Graham IM, Landmesser U, Laufs U, Mihaylova B, Nordestgaard BG, Richter DJ, Sabatine MS; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J, 2025; 46: 4359-4378.
5) Writing Committee; Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith Jr SC, Waring AA, Wilkins JT. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol, 2022; 80: 1366-1418.
6) Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, Baber U, Baker H, Cohen MG, Cruz-Ruiz M, Davis LL, de Lemos JA, DeWald TA, Elgendy IY, Feldman DN, Goyal A, Isiadinso I, Menon V, Morrow DA, Mukherjee D, Platz E, Promes SB, Sandner S, Sandoval Y, Schunder R, Shah B, Stopyra JP, Talbot AW, Taub PR, Williams MS. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation, 2025; 151: e771-e862.
7) Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA and Investigators OA. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. J Clin Lipidol, 2015; 9: 758–769.
8) Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R and Stein EA. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. JAMA, 2016; 315: 1580–1590.
9) Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, KRay KK, Mason D, Kastelein JJP, Thompson PD, Libby P, Cho L, Plutzky J, Bays HE, Moriarty PM, Menon V, Grobbee DE, Louie MJ, Chen CF, Li N, Bloedon L, Robinson P, Horner M, Sasiela WJ, McCluskey J, Davey D, Fajardo-Campos P, Petrovic P, Fedacko J, Zmuda W, Lukyanov Y, Nicholls SJ, for the CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. N Engl J Med, 2023; 388: 1353–1364.
10) 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, Blankstein R, Brewer LC, Cho L, de Ferranti SD, Gianos E, Gluckman TJ, Gradney KF, Isiadinso I, Lloyd-Jones DM, Marrs JC, Martin SS, McLain KH, Mehta LS, Mora S, Mulugeta WM, Natarajan P, Navar AM, Orringer CE, Polonsky TS, Reynolds HR, Saseen JJ, Shapiro MD, Soffer DE, Tynes SA, Villavaso CD, Virani SS, Wilkins JT. J Am Coll Cardiol, 2026 13: S0735-1097: 10254-10254.
11) Parhofer KG, Aguiar C, Banach M, Drexel H, Gouni-Berthold I, de Isla LP, Rietzschel E, Zambon A, Ray KK. Expert opinion on the integration of combination therapy into the treatment algorithm for the management of dyslipidaemia: the integration of ezetimibe and bempedoic acid may enhance goal attainment. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2025; 11: 367-379.

7. 今後の課題と総括

スタチン不耐診療指針2018では、初回のスタチン投与で有害事象が生じ、さらに１種類以上の異なるスタチンを投与しても有害事象が生ずるため、その継続服用が困難な場合を「スタチン不耐」と定義するとともに、高頻度に見られる有害事象として肝障害と筋障害への対応フローチャートを作成した（**チャート１、２、３**）。その後の基礎及び臨床研究の進展を背景に、フォーカスアップデートとして、筋障害に焦点を絞り、その対応について実臨床での有用性を目指した内容を今回取りまとめた。

別添付録にまとめたように、指針2018作成時に行った

システマティックレビューを、同一手法で行った際にヒットする文献が飛躍的に増加したことは、「不耐」の概念が広く浸透し、種々の学術成果が公表されたことを示している。とは言え、前述したように筋障害（筋症状）発症メカニズムの解明は不十分にとどまり、よって「不耐」への論理的対処の確立には、更なる研究成果を待たねばならない。ASCVD予防に不可欠の治療手段であるスタチン服用に関する未解決課題の克服には、患者を中心に、処方医だけでなく服薬指導者など多職種の協働が不可欠であろう。また医学・薬学における基礎研究に加え、わが国の特徴である国民皆保険制度における疫学的解析による実態解析など多角的アプローチの成果にも期待したい。本アップデートが、現状の課題認識とその対策の一助となり、ひいてはASCVD予防の前進につながることを願う。

COI（URL）

https://www.j-athero.org/publications/statin2026_coi.pdf

付録

スタチン不耐診療指針2018作成時に行ったものと同じ内容および手法によってシステマティックレビューを実施した。結果は以下の通りであった。

CQ1：日本人におけるスタチン不耐（服用継続困難）の頻度は?
　CQ1-2　スタチンの種類別にその頻度に差はあるか?
　CQ1-3　日本人におけるスタチン不耐（服用継続困難）の理由とその頻度は?
CQ2：日本人におけるスタチン不耐（服用継続困難）は、動脈硬化性心血管病予防効果、さらには予後に影響を及ぼすか?
CQ3：日本人におけるスタチン不耐（服用継続困難）への対策は?

1. 調査内容
　実施期間：2026年 1 月～ 3 月
　方法：
　①PubMedに用いる検索式は指針2018作成時と同一のものを採用した。
　②文献スクリーニング（タイトルと抄録による 1 次スクリーニング、さらには全文評価による 2 次スクリーニング、および文献評価を行った。
　③適格基準を満たした文献からデータを抽出した。

2. 結果

2018年	全文評価した	31論文（23論文を確認）	→該当なし
2019年	同	27論文（14論文を確認）	→該当なし
2020年	同	39論文（13を確認）	→ 1 篇（CQ3）
2021年	同	28論文（10を確認）	→該当なし
2022年	同	28論文（ 9 を確認）	→該当なし
2023年	同	31論文（10を確認）	→該当なし
2024年	同	30論文（18を確認）	→該当なし
2025年	同	25論文（15を確認）	→ 2 篇（CQ3）

CQ3に該当する下記 3 論文は、本編のスタチン不耐例における薬物療法の項で取り上げられていることから、ここでは論文情報の紹介のみとする。

1）Koba S, Inoue I, Cyrille M, Lu C, Inomata H, Shimauchi J, Kajinami K. Evolocumab vs. ezetimibe in statin-intolerant hyperlipidemic Japanese patients: Phase 3 GAUSS-4 Trial. J Atheroscler Thromb. 2020

May 1; 27(5): 471-484.
2) Yamashita S, Fujita H, Yokota D, Morikawa-Isogai Y, Kitamoto R. Efficacy and safety of bempedoic acid in Japanese patients with hypercholesterolemia - A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (the CLEAR-J Trial). J Atheroscler Thromb. 2025 Aug 1; 32(8): 1053-1070.
3) Masuda D, Kajinami K, Sakayoshi N, Yokota D, Nagamine M, Morikawa-Isogai Y, Yamashita S. Long-term Safety and Efficacy of bempedoic acid in Japanese patients with hypercholesterolemia: the CLEAR-J LONG. J Atheroscler Thromb, 2026; 33: 449-469.

システマティックレビューのまとめ

1. 診療指針2018と同じ手法を用いて行ったところ、ヒットする論文数は顕著な増加が見られた。これは「スタチン不耐」が臨床課題であることの認識が広がったと解釈できよう。
2. CQに関する論文情報としてCQ3関連が複数見いだされた。新しい治療選択肢が臨床現場に登場した意義は大きいと言える。
3. 一方、CQ1さらにはCQ2に関するものは見出せなかった。これは「スタチン不耐」の現状分析、さらには成因解明への動きの停滞を反映している可能性があり、今後の改善が期待される。

システマティックレビューの検索結果（2018年から2025年）

#	検索式	文献数	2018年の文献数
#1	“Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors”[Mesh]	50,824	
#2	“Pravastatin”[Mesh]	5,329	
#3	“Simvastatin”[Mesh]	12,976	
#4	“fluvastatin”	2,348	
#5	“Atorvastatin Calcium”[Mesh]	12,518	
#6	“pitavastatin”	1,350	
#7	“Rosuvastatin Calcium”[Mesh]	3,364	
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	57,930	
#9	“Medication Adherence”[Mesh]	118,051	
#10	discontninu*	140,668	
#11	cessation	110,781	
#12	intolera*	68,666	
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	424,478	
#14	#8 AND #13	478,725	
#15	“statin intolerance”	1,396	
#16	#14 OR #15	4,205	1769

2026年11月改訂