

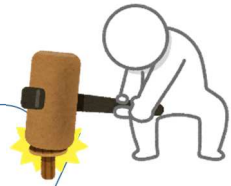
## ●. シトクロム P450 で代謝される薬剤とシトクロム P450 を阻害する薬剤

30 秒理解！  
「試験のツボ」

相互作用の問題は本当によく出題されます！

CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 で代謝される薬物は特に重要。

まとめを作ってみたいので、しっかり覚えてくださ〜い！



一通り内容を覚えた後、このまとめを暗唱できるくらい繰り返して練習してみよう！

シトクロム P450 の種類	代謝される薬剤
CYP1A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・テオフィリン</li> <li>・チザニジン</li> <li>・ラメルテオン</li> </ul>
CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>・コデイン (*1)</li> <li>・デキストロメトルファン</li> <li>・タモキシフェン (代謝活性化)</li> <li>・パロキセチン</li> </ul>
CYP2C9	<ul style="list-style-type: none"> <li>・フェニトイン</li> <li>・トルブタミド (*2)</li> <li>・ワルファリン</li> </ul>
CYP2C19 (日本人の 20%は PM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・オメプラゾール</li> <li>・イミプラミン → デシプラミンが生成</li> <li>・シロスタゾール (*3 ; 一部)</li> <li>・クロピドグレル</li> </ul>
CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>・フェロジピンなど (Ca 拮抗薬)</li> <li>・アミオダロン</li> <li>・エリスロマイシン</li> <li>・シクロスポリン、タクロリムス</li> <li>・その他多数…</li> </ul>

\*1 ; コデインは主に肝臓でグルクロン酸抱合 (UGT2B7、UGT2B4) を受けた後、グルクロン酸抱合体として尿中排泄される。コデインは CYP2D6 によりモルヒネに代謝される。

\*2 ; 糖尿病治療薬 (スルホニル尿素薬 ; SU 薬)。現在は使用されていない。

\*3 ; シロスタゾールの主な代謝酵素は CYP3A4 である。一部 CYP2C19 により代謝される。

### (1) CYP1A2 で代謝される薬物及び CYP1A2 を阻害する

代謝される物質	阻害する薬物
・テオフィリン ・チザニジン ・ラメルテオン	・シプロフロキサシン ・フルボキサミン

#### ～ちょっと確認～

##### CYP1A2 で代謝される薬物の覚え方

『 家にくるのは やめてよ！ 父が残忍に！ 』

- 家に → 1A2
- やめ → ラメルテオン
- てよ → テオフィリン
- 父が残忍 → チザニジン

#### ～ちょっと確認～

##### CYP1 群を誘導する化合物

- ・喫煙 (ベンゾ[a]ピレン含む)
  - ・発がん性芳香族アミン (ヘテロサイクリックアミン、アセチルアミノフルオレンなど)
- CYP1 群によって代謝され CYP1 群を誘導する。

##### ■ 確認問題 ■ ～次の記述について答えなさい～

問1 体内からの消失が主に CYP1A2 による代謝である薬物はどれか。1つ選べ。(104-44)

- 1 テオフィリン    2 デキストロメトर्फアン    3 ファモチジン  
4 フェロジピン    5 ワルファリン

##### ■ 確認問題 ■ ～次の記述の正誤について答えなさい～

#### <CYP1A2 関連>

問2 喫煙によりシトクロム P450 のうち、主に CYP3A4 が誘導される。(102-239)

問3 アルコールを摂取すると、喫煙によって誘導されるのと同じ CYP 分子種が誘導される (102-239)

■ 確認問題 ■ ~次の記述の正誤について答えなさい~

<CYP1A2 関連薬物>

- 問4 チザニジンは主に CYP1A2 で代謝され、CYP1A2 の Poor metabolizer (PM) においては、薬効が低下する。(103-169)
- 問5 フルボキサミンは CYP1A2 を阻害するため、チザニジンと併用すると、アドレナリン $\alpha_2$  受容体が過剰に刺激され、著しい血圧低下が現れることがある。(103-251)
- 問6 フルボキサミンは CYP1A2 を阻害するため、ラメルテオンと併用すると、メラトニン受容体が過剰に刺激され、催眠作用が著しく増強される。(103-251)
- 問7 テオフィリン製剤を服用している喫煙者が禁煙すると、テオフィリンの血中濃度が低下する可能性がある。(102-239)

■ 実践問題 ■ ~次の記述について答えなさい~

38 歳男性。腰痛により整形外科を受診し以下の処方箋をもって保険薬局に初めて来局した。  
(101-268)

<処方>

- ・チザニジン錠 1mg                      1回1錠 (1日3錠)
- ・ロルノキシカム錠 4mg                1回1錠 (1日3錠)
- ・デプレノンカプセル 50mg            1回1カプセル (1日3カプセル)

1日3回朝昼夕食後7日分

問8 この処方に関して、薬剤師が患者に対し習慣的な摂取の有無を確認する必要性が最も高い食品・嗜好品はどれか。1 つ選べ。(101-268)

- 1 チーズ                      2 オレンジジュース                      3 麦茶
- 4 納豆                        5 タバコ

問9 前問で選択した食品あるいは嗜好品の摂取により生じる可能性が最も高いのはどれか。1 つ選べ。(101-268)

- 1 処方薬の吸収が促進され副作用が発現する。
- 2 CYP 1 A 2 の誘導により処方薬の効果が減弱する。
- 3 CYP 3 A 4 の阻害により処方薬の副作用が発現する。
- 4 処方薬の腎排泄が阻害され副作用が発現する。
- 5 処方薬の血中濃度には影響がないが効果が減弱する。

■実践問題■ ~次の記述について答えなさい~

65 歳男性。保険薬局に異なる診療科の処方せんを同時に持参した。

<呼吸器内科の処方内容>

イソニアジド錠 100 mg 1 回 3 錠 (1 日 3 錠)

1 日 1 回 朝食後 14 日分

シプロフロキサシン錠 200 mg 1 回 1 錠 (1 日 2 錠)

1 日 2 回 朝夕食後 14 日分

L-カルボシステイン錠 500 mg 1 回 1 錠 (1 日 3 錠)

レバミピド錠 100 mg 1 回 1 錠 (1 日 3 錠)

1 日 3 回 朝昼夕食後 14 日分

<整形外科の処方内容>

チザニジン塩酸塩錠 1 mg 1 回 1 錠 (1 日 3 錠)

1 日 3 回 朝昼夕食後 14 日分

問10 呼吸器内科の処方薬剤のうち、整形外科の処方薬剤と併用禁忌であるのはどれか。1つ選べ。(98-272)

- |               |              |
|---------------|--------------|
| 1 イソニアジド錠     | 2 シプロフロキサシン錠 |
| 3 L-カルボシステイン錠 | 4 レバミピド錠     |

問11 前問の併用禁忌となる相互作用の主なメカニズムはどれか。1つ選べ。(98-273)

- |             |           |               |
|-------------|-----------|---------------|
| 1 キレート形成    | 2 代謝酵素の阻害 | 3 トランスポーターの誘導 |
| 4 尿の pH の変化 | 5 受容体での拮抗 |               |

■実践問題■ ~次の記述について答えなさい~

23歳男性。幼児期に喘息と診断され、総合病院の呼吸器内科でテオフィリンが処方され、継続的に服用している。最近、体調を崩し、近所の内科を受診したところ、マイコプラズマ肺炎と診断され、以下の薬剤が投薬された。服用を始めて2日後、男性は夜中に眠れなくなったので、薬剤情報提供書を薬局に持参してかかりつけ薬剤師に相談した。

(処方)

シプロフロキサシン錠 200 mg	1回1錠 (1日2錠)	1日2回 朝夕食後 7日分
カルボシステイン錠 500 mg	1回1錠 (1日3錠)	
アムロキシソール塩酸塩錠 15 mg	1回1錠 (1日3錠)	
チペピジンヒベンズ酸塩錠 20 mg	1回1錠 (1日3錠)	1日3回 朝昼夕食後 7日分
モンテルカスト錠 10 mg	1回1錠 (1日1錠)	1日1回 就寝前 7日分

~次の記述について答えなさい~

問12 相談された薬剤師は、テオフィリンとの薬物相互作用による副作用を疑い、内科医に疑義照会した。その際、薬剤師が変更を提案すべき薬剤はどれか。1つ選べ。(103-270)

- 1 シプロフロキサシン錠
- 2 カルボシステイン錠
- 3 アムロキシソール塩酸塩錠
- 4 チペピジンヒベンズ酸塩錠
- 5 モンテルカスト錠

問13 前問における薬物相互作用の機序として正しいのはどれか。1つ選べ。(103-271)

- 1 CYP1A2 の阻害
- 2 CYP3A4 の誘導
- 3 有機カチオントランスポーターの阻害
- 4 P-糖タンパク質の阻害
- 5 キレート形成

■実践問題■ ～次の記述について答えなさい～

65 歳女性。咳と痰がひどいため近医を受診。保険薬局で薬剤師が以下の処方せんを受け付け、お薬手帳を確認し処方監査を行った。

<処方>

テオフィリン徐放錠 200 mg (12～24 時間持続) 1 回 1 錠 (1 日 2 錠)

1 日 2 回 朝食後就寝前

アンブロキシール塩酸塩錠 15 mg 1 回 1 錠 (1 日 3 錠)

1 日 3 回 朝昼夕食後 28 日分

パルミコート 200 μg タービュヘイラー56 吸入 (注) 1 本

(注：ブデソニド 1 回吸入量 200 μg のドライパウダー吸入式ステロイド薬)

1 回 1 吸入 1 日 2 回 朝夕食後 吸入

問14 お薬手帳には以下の薬剤が記載されていた。この中で上記処方と併用した場合、処方医に対し、疑義照会の対象になる薬剤はどれか。2つ選べ。(99-246)

- |                              |                  |
|------------------------------|------------------|
| 1 モンテルカストナトリウム錠              | 2 フルボキサミンマレイン酸塩錠 |
| 3 八味地黄丸エキス顆粒                 | 4 葛根湯エキス顆粒       |
| 5 ガスター10 (ファモチジンを含有する一般用医薬品) |                  |

問15 前問題にて処方された薬剤及びお薬手帳に記載されていた薬剤に関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。(99-247)

- 1 テオフィリンは、ホスホジエステラーゼを阻害し、気管支拡張作用を示す。
- 2 ブデソニドは、細胞膜に発現する特定の 1 回膜貫通型受容体に結合することで炎症メディエーターの産生を抑制する。
- 3 アンブロキシールは、肺サーファクタントの産生を促進し、去痰作用を示す。
- 4 モンテルカストは、5-リポキシゲナーゼを阻害することでロイコトリエンの産生を抑制する。

■実践問題■ ~次の記述について答えなさい~

36歳男性。体重70kg、気管支ぜん息の治療中である。吸入ステロイド薬で良好にコントロールされていたが、急性発作により、夜間救急を受診した。サルブタモール硫酸塩の吸入を反復したが改善せず、アミノフィリン点滴静注の処方が出された。

問16 テオフィリンの溶解度を上昇させる目的で、アミノフィリン注射液に含有されている添加剤はどれか。1つ選べ。(99-274)

- 1 エチレンジアミン
- 2 ポリエチレングリコール
- 3  $\beta$ -シクロデキストリン
- 4 ドデシル硫酸ナトリウム
- 5 ベンジルアルコール

問17 アミノフィリン点滴静注を行う際の注意事項に関する記述のうち、誤っているのはどれか。1つ選べ。(99-277)

- 1 肝障害のある患者では、血中テオフィリン濃度が上昇しやすい。
- 2 喫煙習慣のある患者では、血中テオフィリン濃度が上昇しやすい。
- 3 ニューキノロン系抗菌薬を併用している患者では、テオフィリンの中毒症状が現れることがある。
- 4 過量投与では、痙れんが発現しやすい。
- 5 過量投与の処置としては、輸液による排泄促進が有効である。



## (2) CYP2D6 で代謝される薬物

シトクロム P450 の種類	代謝される薬剤
CYP2D6	・タモキシフェン (代謝活性化) ・コデイン (*1) ・パロキセチン ・デキストロメトルファン

\*1 コデインは主に肝臓でグルクロン酸抱合 (UGT2B7、UGT2B4) を受けた後、グルクロン酸抱合体として尿中排泄される。コデインは CYP2D6 によりモルヒネに代謝される。

### ～ちょっと確認～

#### □ CYP2D6 で代謝される薬物の覚え方

『 2度むかつく タコの パロディー！ 』

- 二度むかつく → 2D6
- タ → タモキシフェン
- コ → コデイン
- パロ → パロキセチン
- ディー → デキストロメトルファン

■実践問題■ ~次の記述について答えなさい~

48歳女性。既往歴 乳がん、Stage I。2年前の術後より再発予防の目的で以下の処方にてホルモン療法を受けている。

<処方>

タモキシフェン錠 20mg 1回1錠(1日1錠) 1日1回

朝食後 90日分

タモキシフェンの代謝に関わる CYP2D6 には、その酵素活性に変化をきたす遺伝子多型が多数知られている。図はその一部の多型と乳がん術後タモキシフェンの単剤治療症例における無再発生存率との関連性を示している。

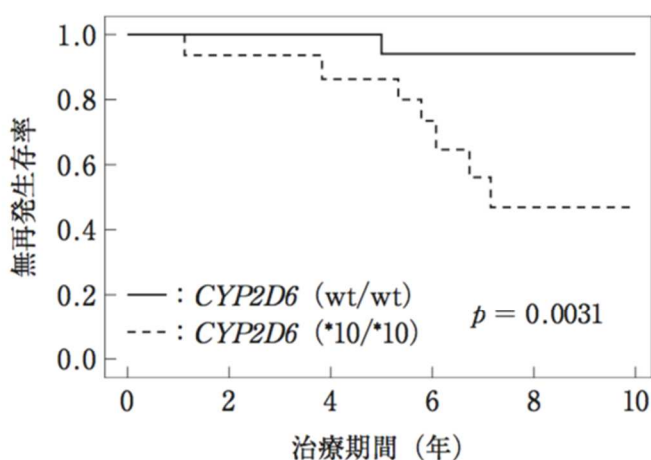


図 CYP2D6 遺伝子多型と乳がん術後タモキシフェン単剤治療症例における無再発生存率  
wt/wt：野生型/野生型、\*10/\*10：変異型/変異型。

Cancer Sci 99(5) : 995-999 (2008) 一部改変

■確認問題■

~遺伝子多型に関する記述及び図の解釈に関する記述の正誤について答えなさい。~

問18 遺伝子多型には、1つの塩基が他の塩基に置き換わっているものがある。

(103-220)

問19 翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列は、翻訳領域においてフレームシフト変異した遺伝子とその野生型遺伝子では異なる。(103-220)

問20 変異型遺伝子をホモでもつ症例 [CYP2D6 (\*10/\*10)] では、野生型遺伝子をホモでもつ症例 [CYP2D6 (wt/wt)] と比べて、タモキシフェンの代謝が減弱していると考察される。(103-220)

問21 CYP2D6(\*10/\*10)の症例では、タモキシフェンによる抗腫瘍効果が増強していると考察される。(103-220)

■ 確認問題 ■      ~前問を踏まえて次の記述の正誤について答えなさい。~

問22 この患者は、最近、精神的に不安定となり、不安発作が頻回になった。本症状の改善のための処方追加を検討するにあたり、タモキシフェンとの併用の観点から問題となる薬物について医師から問い合わせがあった。本症例に対して併用を注意すべき薬物はどれか。1つ選べ。(103-221)

- |                |               |
|----------------|---------------|
| 1 セチプチリンマレイン酸塩 | 2 ミルナシبران塩酸塩 |
| 3 パロキセチン塩酸塩水和物 | 4 ロラゼパム       |
| 5 ロルメタゼパム      |               |

### (3) CYP2C9で代謝される薬物

シトクロム P450 の種類	代謝される薬剤
CYP2C9	・フェニトイン ・トルブタミド (*2) ・ワルファリン

\*2 ; 糖尿病治療薬 (スルホニル尿素薬 ; SU 薬) …現在使用されていない。

#### ～ちょっと確認～

##### CYP2C9 で代謝される薬物の覚え方

『 肉は太るわー！ 』

- 肉 → 2C9
- フ → フェニトイン
- トル → トルブタミド
- ワ → ワルファリン

#### ■ 確認問題 ■ ～次の記述の正誤について答えなさい～

##### <CYP2C9 関連>

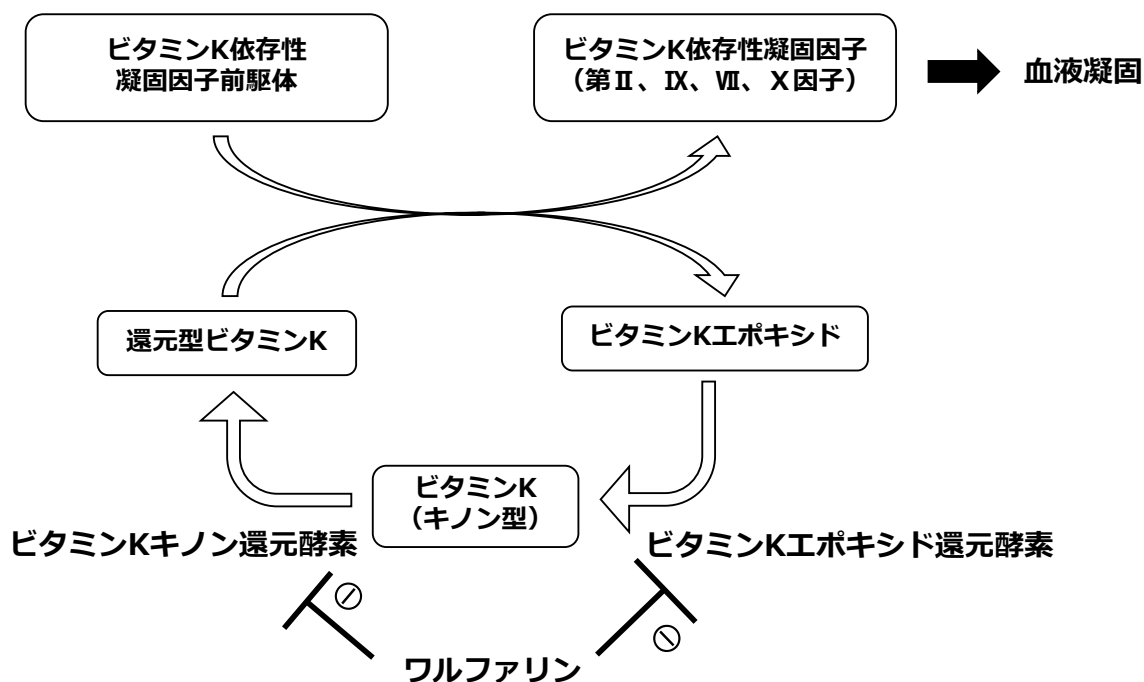
問23 遺伝子多型がワルファリンの薬効に最も影響する薬物代謝酵素はどれか。1つ選べ。(97-69)

- 1 CYP1A2                      2 CYP2C9                      3 CYP2C19
- 4 CYP2D6                      5 CYP3A4

～ちょっと確認～

- ワルファリンの薬効に遺伝子多型が影響する薬物代謝酵素は CYP2C9 及び、VKORC1。
- VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex 1) は、ビタミン K エポキシド還元酵素のこと。
- ビタミン K エポキシド還元酵素はビタミン K エポキシドのビタミン K への変換を促進する。

<ビタミン K エポキシド還元酵素の作用とワルファリンの作用機序>



- ビタミン K エポキシド還元酵素はワルファリンで阻害される。
- ビタミン K エポキシド還元酵素の発現量が少ないと、ビタミン K 依存性血液凝固因子が少なくなり出血しやすくなる。

～ちょっと確認～

- フェニトイン、トルブタミド、ワルファリンはアルブミンのワルファリンサイトに結合するため、これらの薬物を併用すると遊離型の薬物の割合が増加し作用が増強することがある。
- 他にもワルファリンサイトに結合する薬物としてアスピリンとインドメタシンを覚えておくと良い。

(4) CYP2C19 で代謝される薬物

シトクロム P450 の種類	代謝される薬剤
CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> <li>・オメプラゾール</li> <li>・イミプラミン → デシプラミンが生成</li> <li>・シロスタゾール (*3 ; 一部)</li> <li>・クロピドグレル</li> </ul>

\*3 ; シロスタゾールの主な代謝酵素は CYP3A4 である。一部 CYP2C19 により代謝される。

～ちょっと確認～

□ CYP2C19 で代謝される薬物の覚え方

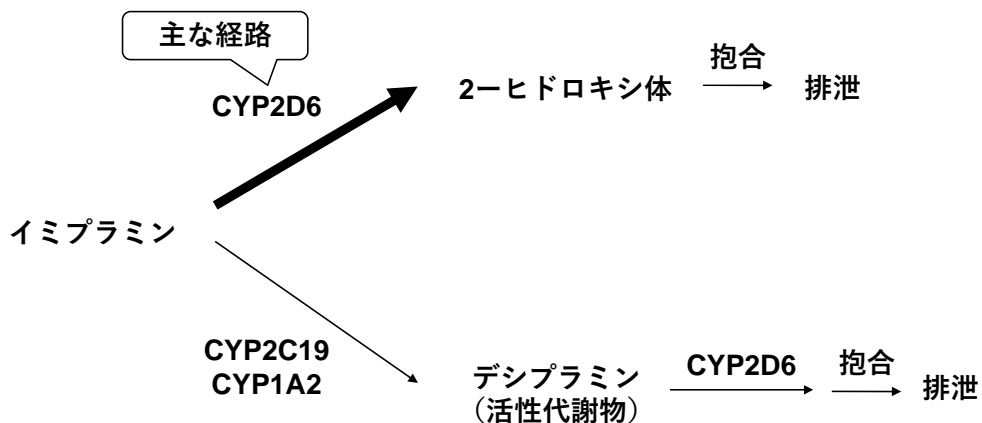
『 おいしく肉行く 』

- お → オメプラゾール
- い → イミプラミン
- し → シロスタゾール
- く → クロピドグレル
- 肉行く → 2C19

～ちょっと確認～

- オメプラゾールは CYP1A2 を誘導し、CYP2C19 を阻害する。
- イミプラミンは CYP2D6 による酸化を受けた後、グルクロン酸抱合体となり排泄させる。
- イミプラミンは CYP2C19 によりデシプラミンに変換される。
- オメプラゾールは CYP1A2 を誘導し、CYP2C19 を阻害する。

<イミプラミンの代謝経路>



～ちょっと確認～

- イミプラミンは **CYP2D6** による代謝を受けたのち、抱合され排泄される。

『 2 D 6 で無駄になる。 』

- 2D6 → CYP2D6
- 無駄に → む(6)だ(D)に(2)  
\* 2D6 を逆から当て字で読む

■ 確認問題 ■ ～次の記述の正誤について答えなさい～

問24 1つの薬物が、シトクロム P450(CYP)に対して誘導作用と阻害作用の両方を示す場合がある。(92-154)

問25 CYP2C19 には遺伝的多型と関係した人種差があり、オメプラゾールの poor metabolizer (PM) は、白人種と比べて日本人では出現率が高い。(95-156)

問26 イミプラミンは、シトクロム P450 による N-脱メチル化を受けて活性代謝物へ変換される(94-155)

問27 CYP2D6 の遺伝的多型が関与するイミプラミンの PM では、活性代謝物の生成が増大する。(95-156)

■実践問題■ ～次の記述について答えなさい～

48歳女性。身長160cm、体重65kg。営業職。1年ほど前から胸焼けやゲップなどがあり市販の胃腸薬で対応していた。最近、その症状が改善されずまた、突然、咳込んだりすることがあったため消化器内科を受診したところ逆流性食道炎と診断され以下の処方が開始された。

<処方>

オメプラゾール錠 20mg 1回1錠 (1日1錠)

1日1回夕食後 28日分

問28 この患者の治療薬に関する記述のうち正しいのはどれか。2つ選べ。(99-302)

- 1 オメプラゾールの主たる代謝酵素はCYP2C9であるためワルファリンとの併用は注意すべきである。
- 2 オメプラゾールの代謝に関して日本人を含むモンゴル系人種で2%程度のPM (poor metabolizer) が存在する。
- 3 オメプラゾールの代謝に関してEM (extensive metabolizer) の患者では、PM患者より、症状の改善が期待できる。
- 4 患者に、嚙んだり砕いたりせずに服用するように指導する。
- 5 オメプラゾールの投与により胃がんによる症状が隠ぺいされることがあるので悪性でないことを確認して治療することが重要である。



■実践問題■ ～次の記述について答えなさい～

50 歳男性。脳梗塞後の再発予防のため、以下の薬剤が処方された。

(処方)

シロスタゾール錠 100 mg 1 回 1 錠 (1 日 2 錠)

1 日 2 回 朝夕食後 7 日分

問29 この患者に関する記述のうち、誤っているのはどれか。1 つ選べ。(97-218)

- 1 脳梗塞の発症には、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動、喫煙、多量の飲酒などが危険因子となる。
- 2 患者に、通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促す。
- 3 他院（他科）を受診する際には、本剤を服用していることを医師に必ず伝えるよう患者に注意を促す。
- 4 プロスタグランジン E<sub>1</sub> 製剤の併用は、出血を助長することがある。
- 5 オメプラゾールの併用は、シロスタゾールの作用を減弱することがある。

■確認問題■ ～次の記述の正誤について答えなさい～

問30 CYP2C19 の PM の頻度は欧米人では 5～10%であるが、日本人では約 1%である  
(103-194)

問31 遺伝的要因により CYP2C19 の代謝活性が低い人の割合は、白人と比較して日本人の方が少ない。(97-169)

問32 CYP2C19 には遺伝的多型と関係した人種差があり、オメプラゾールの poor metabolizer(PM)は、白人種と比べて日本人では出現率が高い。(95-156)

■実践問題■ ~次の間に答えよ~

48歳男性。1週間前に心筋梗塞の診断により経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を施行し、ステントを留置した。梗塞部位は良好に拡張されたが、施行5日後と6日後にステント血栓症が発症した。PCI施行後は、以下の薬剤が投与されていた。

（処方）

ロサルタンカリウム錠 25 mg 1回1錠（1日1錠）

ビソプロロール fumarate 0.625 mg 1回1錠（1日1錠）

アスピリン腸溶錠 100 mg 1回1錠（1日1錠）

クロピドグレル錠 75 mg 1回1錠（1日1錠）

ロスバスタチンカルシウム錠 5 mg 1回1錠（1日1錠）

1日1回 朝食後 7日分

<患者情報>

脂質異常症の既往あり、喫煙（-）、服薬アドヒアランスは良好

<現在の検査データ>

血圧 129/77 mmHg、心拍数 65 bpm、血清クレアチニン値 0.75 mg/dL、

BUN 25.4 mg/dL、HbA1c 6.2%、K 4.5 mEq/L、

低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）131 mg/dL、

高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）42 mg/dL、

トリグリセリド（TG）110 mg/dL

その後、カンファレンスにおいて、ステント血栓症の原因が検討され、薬剤師に意見が求められた。薬剤師は服用中のクロピドグレル治療抵抗性の可能性を提起し、代替薬を提案した。

問33 クロピドグレルの治療抵抗性の原因として考えられるのはどれか。1つ選べ。

- 1 アスピリンとクロピドグレルの薬物相互作用
- 2 ロサルタンによるクロピドグレルの代謝拮抗
- 3 尿 pH の変動によるクロピドグレルの尿細管再吸収の低下
- 4 クロピドグレルの代謝酵素の遺伝子多型
- 5 ロスバスタチンによるクロピドグレルの代謝酵素の誘導

問34 クロピドグレルの代替薬として、以下の薬剤のうち最も適切なのはどれか。1つ選べ。

- 1 トラネキサム酸
- 2 プロタミン
- 3 プラスグレル
- 4 ワルファリン
- 5 メナテトレノン

## (5) シトクロム P450 を誘導する物質

シトクロム P450 を誘導する物質
<ul style="list-style-type: none"><li>・カルバマゼピン</li><li>・フェノバルビタール</li><li>・フェニトイン</li><li>・セントジョーンズワート</li></ul>

### □ シトクロム P450 や抱合反応を触媒する酵素を誘導する物質の覚え方

『 カー（車） とフェリーで 誘導せんと！ 』

- カ → カルバマゼピン
- フェ → フェノバルビタール、フェニトイン
- リー → リファンピシン
- 誘導 → CYPの誘導
- せんと → セントジョーンズワート

### ～ちょっと確認～

- カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトインはてんかん治療薬。
- リファンピシンは結核などの治療に用いられる抗菌薬（RNA ポリメラーゼ阻害薬）
- セントジョーンズワートはサプリメントの一つで軽度～中等度のうつ病に対する効果があるとの報告がある。