

AMPA: α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸
 NMDA: N-メチル-D-アスパラギン酸

外傷性てんかん

PTE: Post Traumatic Epilepsy

監修: 東海大学医学部 外科学系救命救急医学 講師 本多 ゆみえ

劇薬 処方箋医薬品^{注)}

抗けいれん剤

薬価基準収載

ホストイン[®] 静注750mg

ホスフェニトインナトリウム注射液 Fostoin[®] 750mg for Injection

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者
- 2.2 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者[11.1.7 参照]
- *2.3 タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合)、リルピピリン、アスナプレビル、ダクラタスビル、マシテンタン、エルバスビル、グラゾプレビル、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダルナビル・コビススタット、ドラビリン、ルラシドン、リルピピリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタピン、リルピピリン・テノホビル アラフェナ

ミド・エムトリシタピン、ビクテグラビル・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド、ダルナビル・コビススタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシル、ソホスプビル・バルパタスビル、ソホスプビル、レジパスビル・ソホスプビル、ドルテグラビル・リルピピリン、カボテグラビルを投与中の患者[10.1 参照]

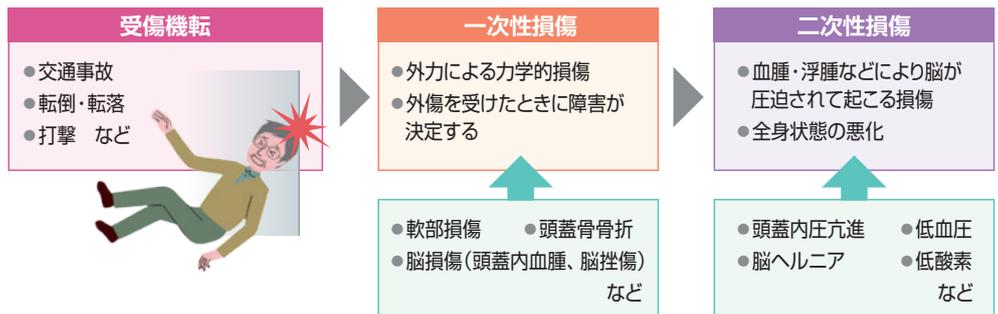
*ホストイン電子添文 2022年9月改訂(第1版)

外傷性てんかん

PTE: Post Traumatic Epilepsy

1 直接的損傷と間接的損傷 一次性損傷と二次性損傷

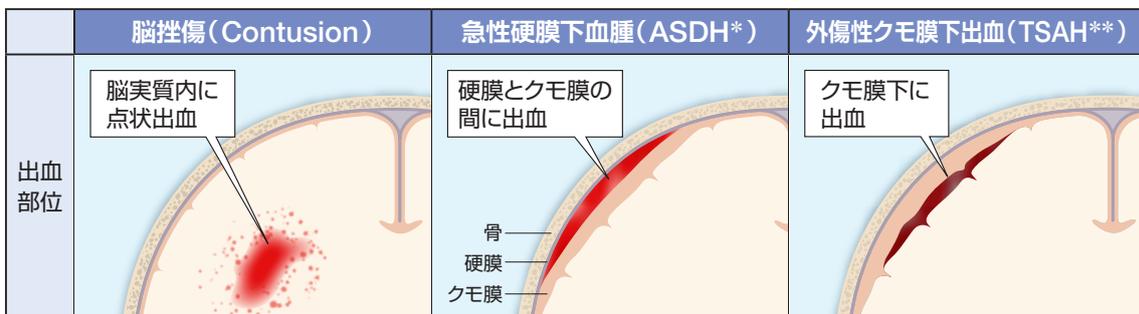
頭部外傷には、外部からの直接的な衝撃によって損傷が起こる一次性損傷と、一次性損傷による出血や浮腫などが脳組織を圧迫して損傷が起こる二次性損傷がある。



医療情報科学研究所 編, 病気がみえる(Vol.7)脳・神経, P440を元に作成

2 てんかんの原因となりうる代表的な外傷性疾患

てんかんの原因となりうる代表的な外傷性疾患



*ASDH: acute subdural hematoma

**TSAH: traumatic subarachnoidal hemorrhage

- 意識障害や片麻痺、頭蓋内圧亢進症状(頭痛・嘔吐など)の症状が現れる。受傷の程度によって症状の現れ方も異なる。
- 晩期発作リスクのある頭部外傷後の脳障害は、はじめにてんかん発作のない時期(潜伏期)があり、発作が始まるまでに数ヵ月から数年の間を経ることがある。

東海大学医学部外科系救命救急医学 本多ゆみえ先生作成

3 外傷性けいれん発作と外傷性てんかん

- 外傷性けいれん発作(PTS: post traumatic seizures)は、重症頭部外傷後に起こる急性症候性発作である7日以内の早期発作と、8日目以降の晩期発作に分類される¹⁾。外傷性てんかん(PTE: post traumatic epilepsy)は8日目以降に再発するけいれん発作とされる¹⁾²⁾。
- 直後発作(immediate seizures): 受傷後24時間以内の発生
- 早期発作(early seizures): 受傷後7日以内の発生
- 晩期発作(late seizures): 受傷後8日以降の発生で再発時 → 外傷性てんかん(真のてんかん) = post traumatic epilepsy

1) Lara L, et al. Curr Opin Neurol 30: 580-589, 2017 / 2) Brain Trauma Foundation. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, 4th Edition, 2016
一般社団法人 日本脳神経外科学会, 一般社団法人 日本脳神経外傷学会 監修, 頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版, P93, 2019 より転載



4 早期発作のリスク因子³⁾

- GCS* \leq 10 ● 直後発作 ● 30分以上遷延する外傷性健忘 ● 線状または陥没頭蓋骨骨折 ● 穿通性脳損傷
- 硬膜下、硬膜外、脳内血腫 ● 脳挫傷 ● 65歳以下 ● 慢性アルコール中毒

*Glasgow Coma Scale

3) Torobic H, et al. Am J Health Syst Pharm 70(9): 759-766, 2013
 一般社団法人 日本脳神経外科学会. 一般社団法人 日本脳神経外傷学会 監修, 頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版, P93, 2019 より転載

5 外傷性てんかんのリスク因子³⁾

- 重症頭部外傷と退院前の早期発作 ● 急性脳内血腫または皮質脳挫傷 ● 24時間以上遷延する外傷性健忘
- 65歳より高齢 ● 発症前のうつ病の既往

3) Torobic H, et al. Am J Health Syst Pharm 70(9): 759-766, 2013
 一般社団法人 日本脳神経外科学会. 一般社団法人 日本脳神経外傷学会 監修, 頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版, P93, 2019 より転載

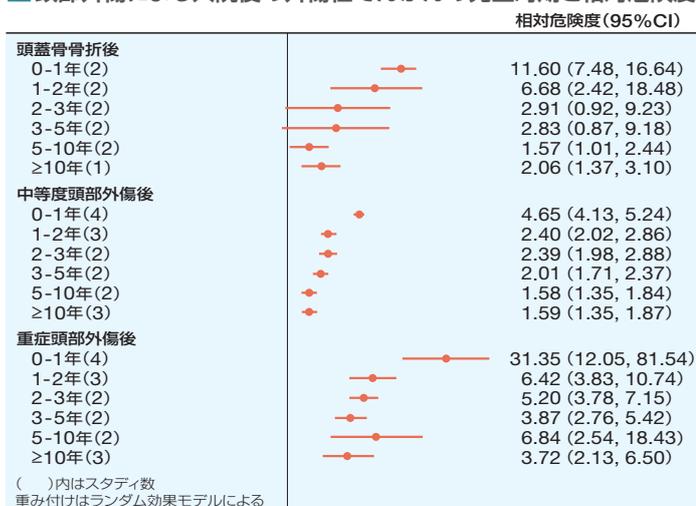
6 外傷性てんかんの頻度²⁾ [海外データ]

重症頭部外傷の症候性発作は12%であったが、脳波計により非痙攣性発作は20~25%に認められた。

2) Brain Trauma Foundation. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, 4th Edition, 2016
 一般社団法人 日本脳神経外科学会. 一般社団法人 日本脳神経外傷学会 監修, 頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版, P93, 2019 より転載

7 外傷性てんかんの発生しやすい時期⁴⁾ [海外データ]

■ 頭部外傷による入院後の外傷性てんかんの発生時期と相対危険度



メタ解析の結果、頭蓋骨骨折や中等度・重症頭部外傷後の外傷性てんかんの発生率のピークは1年以内であった。その後、徐々に減少するものの10年を越えて高い率で継続した。

4) Xu T, et al. Epilepsy Behav 67: 1-6, 2017
 一般社団法人 日本脳神経外科学会. 一般社団法人 日本脳神経外傷学会 監修, 頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版, P93, 2019 より転載

試験概要:

外傷性てんかんのリスクファクターを確認することを目的として、外傷性てんかんのリスクファクターに関する疫学的エビデンスを報告したMedline及びEmbase内のコホート研究、ケースコントロール研究、横断研究20報についてシステマティックレビュー及びメタ解析を行った。

4) Xu T, et al. Epilepsy Behav 67: 1-6, 2017

8 外傷性脳損傷と重積発作⁵⁾

■ 高齢者における重積発作の病因内訳

病因	例数(%)
急性症候性	23(21.5)
急性脳血管疾患	10
薬物離脱	4
CNS感染症	2
自己免疫性脳炎	2
外傷性脳損傷	2
その他 ^a	3
既往病変による症候性発作	66(61.7)
脳血管疾患	38
認知症	15
外傷性脳損傷	7
脳腫瘍	4
その他 ^b	2
原因不明	18(16.8)

a: 高血圧性脳症・硬膜下血腫・高血糖症 各1例 b: 脳炎後・精神遅滞 各1例

外傷性脳損傷は高齢者の重積発作の発症病因となる。

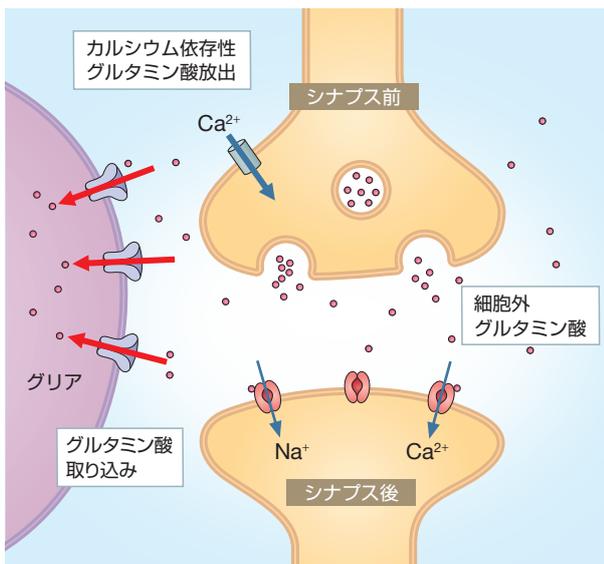
試験概要: 神戸市立医療センター中央市民病院 神経科の入院患者のデータベースを元に、2011年7月~2014年10月に重積発作と認められた65歳以上の高齢患者107例の臨床的特徴および機能的転帰を後ろ向きに観察した。

5) Yoshimura H, et al. J Neurol Sci. 370: 284-289, 2016 より一部追記改変

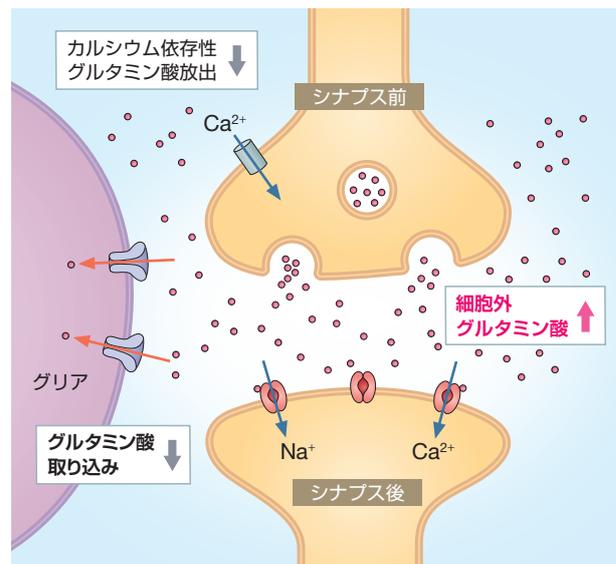
頭部外傷後にけいれんのような明らかな発作症状ではなく、原因不明の意識障害が続くときは、非けいれん性てんかん重積の可能性もあるため注意が必要である。みられる症状は凝視、反復性の瞬目・咀嚼・嚥下運動、自動症、心静止、呼吸停止による突然死などさまざまである。診断には脳波測定が必須であり、原因としての脳波異常であるかどうかを鑑別する。

9 頭部外傷と脳内グルタミン酸濃度(ラット)

■ Sham(正常)



■ 頭部外傷



○:グルタミン酸 □:N型Ca²⁺チャンネル ●:イオンチャンネル型グルタミン酸受容体 ◀:興奮性アミノ酸輸送体(EAAT)

細胞外空間に放出されたグルタミン酸は主にグリアに局在する興奮性アミノ酸輸送体(EAAT)によって取り込まれ除去される。しかし頭部外傷後においてはEAATの発現数が低下しグルタミン酸の取り込みが減少するため、細胞外グルタミン酸の過剰状態が引き起こされる。細胞外グルタミン酸濃度の上昇は、グルタミン酸受容体の活性化、イオン流入の増加、活性酸素の産生等を通じて二次的脳損傷カスケードを拡大させる。

Hinzman JM, et al. J Neurotrauma 29: 1197-1208, 2012を元に作成

頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版より

4-13 外傷性けいれん発作, てんかんとその管理

1. 推奨

- (1) 早期発作(急性症候性発作)に対して、予防することが勧められる(グレードA).
- (2) 早期発作の予防薬として、フェニトイン(ホスフェニトイン), レベチラセタム*の経静脈投与が勧められる(グレードB).
*レベチラセタムは早期発作の予防の適応未取得
- (3) 晩期てんかんの予防を目的とする抗てんかん薬の投与は勧められない(グレードC).
- (4) 晩期てんかんに対して、通常のてんかん発作患者へ標準的な手順に従って、管理することが勧められる(グレードA).
- (5) 急性頭部外傷のすべての患者と説明のつかない遷延性意識障害の患者, ICUに滞在している意識障害で、精神症状の悪化では説明のつかない初期急性脳神経症状の患者に脳波をモニターすることが勧められる(グレードB).

日本標準商品分類番号 871132

(薬価基準記載)

劇薬・処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

抗けいれん剤

ホストイン® 静注750mg

〈ホスフェニトインナトリウム注射液〉

貯法：2～8℃で保存 有効期間：2年

承認番号	22300AMX00594000	薬価基準記載年月	2011年11月
販売開始年月	2012年1月	再審査結果年月	2020年9月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者

2.2 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔11.1.7参照〕

*2.3 タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合)、リルビリン、アスナプレビル、ダクラタスビル、マシテンタン、エルバスビル、グラゾプレビル、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダルナビル・コピシタット、ドラビリン、ルラシドン、リルビリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタピン、リルビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタピン、ピクテグラビル・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コピシタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド、ダルナビル・コピシタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コピシタット・エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシル、ソホスビル・ベルパタスビル、ソホスビル、レジバスビル・ソホスビル、ドルテグラビル・リルビリン、カボテグラビルを投与中の患者〔10.1参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	ホスフェニトインナトリウム750mg (ホスフェニトインナトリウム水和物として982.8mg)
添加剤	トメタモール121.1mg 塩酸 適量 注射用水

3.2 製剤の性状

性状	無色～微黄色澄明の注射液
pH	8.5～9.1
浸透圧比	約1.9(生理食塩水を1として)

4. 効能又は効果

○てんかん重積状態

○脳外科手術又は意識障害(頭部外傷等)時のてんかん発作の発現抑制

○フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法

5. 効能又は効果に関連する注意

フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に用いる場合には、フェニトインの経口投与により発作がコントロールされているてんかん患者で、一時的にフェニトインの経口投与が不可能となった場合にのみ投与すること。

6. 用法及び用量

通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法及び用量にて投与すること。

〈てんかん重積状態〉

初回投与：ホスフェニトインナトリウムとして22.5mg/kgを静脈内投与する。投与速度は3mg/kg/分又は150mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

維持投与：ホスフェニトインナトリウムとして5～7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

〈脳外科手術又は意識障害(頭部外傷等)時のてんかん発作の発現抑制〉

初回投与：ホスフェニトインナトリウムとして15～18mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

維持投与：ホスフェニトインナトリウムとして5～7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

〈フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法〉

ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの1日投与量の1.5倍量を、1日1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 急速に静脈内投与した場合、心停止、一過性の血圧低下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、用法・用量を遵守すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患、肝障害又は腎障害のある患者等では、通常の投与速度よりも、より緩徐に投与するなど注意すること。〔9.1.1-4、9.2、9.3、9.8.1、11.1.7参照〕

7.2 維持投与は、初回投与から12～24時間あけて行うこと。また、本剤を投与しても発作が止まらない場合、他の抗てんかん薬の投与を考慮し、本剤の追加投与はしないこと。血漿蛋白との結合部位においてホスフェニトインとフェニトインの置換が生じることにより、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。

7.3 初回投与、維持投与前には、可能な限り血中フェニトイン濃度を測定し、過量投与とならないよう注意すること。なお、初回投与時に神経症状等が発現した患者では、血中フェニトイン濃度の測定を行うとともに、維持投与速度の減速を考慮すること。〔12.参照〕

7.4 経口投与が可能になった場合は速やかに経口フェニトイン製剤に切り替えること。国内では、3日筒を超えて連用した経験がない。

7.5 本薬(ホスフェニトインナトリウムとして)の分子量はフェニトインナトリウムの約1.5倍である。

7.6 フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法における用法は、フェニトイン経口投与時と同じ用法とする。

8. 重要な基本的注意

8.1 投与に際しては、心電図、血圧、呼吸機能等のバイタルサインのモニタリングを実施するなど、慎重に患者の状態を観察すること。また、意識障害、血圧低下、心抑制、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。〔11.1.7参照〕

8.2 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔9.1.1、9.8.2参照〕

8.3 連用する場合には、定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。〔9.1.4、9.1.5、9.2、9.3、11.1.4、11.1.5、11.1.12参照〕

8.4 本剤投与中の患者には自動車運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがある。

8.5 長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続したフェニトインの血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、定期的に検査を行うこと。〔11.1.10参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚弱者

連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがある。また、心停止、呼吸停止が起こりやすい。〔7.1、8.2、11.1.7参照〕

9.1.2 低血圧のある患者

心停止、呼吸停止が起こりやすい。〔7.1、11.1.7参照〕

9.1.3 心疾患のある患者

心停止、呼吸停止が起こりやすい。〔7.1、11.1.7参照〕

9.1.4 低アルブミン血症の患者

血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〔7.1、8.3、11.1.7参照〕

9.1.5 血液障害のある患者

血液障害が悪化するおそれがある。〔8.3、11.1.4参照〕

9.1.6 甲状腺機能低下症の患者

甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。

9.1.7 糖尿病の患者

2型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〔7.1、8.3、11.1.7、11.1.12、16.6.1参照〕

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。肝障害の悪化、また、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〔7.1、8.3、11.1.5、11.1.7、16.6.1参照〕

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(1) 妊娠中にフェニトインを投与された患者の中に、口唇裂、口蓋裂、心奇形等を有する児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。

(2) 妊娠中のフェニトイン投与により、児に腫瘍(神経芽細胞腫等)がみられたとの報告がある。

(3) 妊娠中のフェニトイン投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。

(4) 本薬をラットの交配前から妊娠期間中に投与した場合、胎児の脳及び心血管系等に奇形がみられた。また、周産期の投与では、母動物に分娩の遅延、致死量の低下がみられ、新生児に回避行動の増加傾向がみられた。

(5) 妊娠期間中にフェニトインを投与されたラットの新生児においては、行動発達の抑制、自発運動の増加あるいは減少、異常回転運動、迷路学習の抑制等の報告がある。

9.5.2 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。

(1) 妊娠中に他の抗てんかん剤(特にプリミドン)と併用してフェニトイン投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例がフェニトイン単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。

(2) 妊娠中のフェニトイン投与により、血中尿酸低下が生じるとの報告がある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト、ラット及びウサギにおいて、乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

2歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

9.8.1 本剤の初回投与量の減量又は投与速度の減速を考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。心抑制、呼吸抑制が起こりやすい。〔7.1、11.1.7参照〕

9.8.2 投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがある。〔8.2参照〕

*10. 相互作用

本剤は、フェニトインのプロドラッグである。フェニトインは、主として薬物代謝酵素CYP2C9及び一部CYP2C19で代謝される。また、CYP3A4、CYP2B6及びP糖蛋白の誘導作用を有する。〔16.4参照〕

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ) アスナプレビル (スンベプラ) ダクラタスビル (ダクルインザ) マシテンタン (オプスミット) エルバスビル (エレルザ) グラゾプレビル (グラジナ) チカグレロル (プリリント) アルテメテル・ルメファントリン (リアメット配合錠) ダルナビル・コピシタット (プレジコビックス配合錠)	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導による。
* ドラビリン (ビフェルトロ) * ルラシドン (ラツェダ) 〔2.3参照〕		
リルビリン (エジュラント) リルビリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタピン (コムプレラ配合錠) 〔2.3参照〕	リルビリンの血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リルピビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン (オデフシ配合錠) [2.3参照]	リルピビリン及びテノホビルアラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A)及びP糖蛋白誘導による。
ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド (ビクタルビ配合錠) [2.3参照]	ビクテグラビル及びテノホビルアラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、効果が減弱し、耐性が発現する可能性がある。	
* ダルナビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド (シムツーザ配合錠) [2.3参照]	ダルナビル、コビススタット及びテノホビルアラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	
エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミド (ゲンボイヤ配合錠) [2.3参照]	エルビテグラビル、コビススタット及びテノホビルアラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	
エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル ジンプロキシル (スタリビルド配合錠) [2.3参照]	エルビテグラビル及びコビススタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	
ソホスプリル・ベルパタスビル (エプクルーサ配合錠) [2.3参照]	ソホスプリル及びベルパタスビルの血漿中濃度が低下することがある。	
ソホスプリル (ソバルディ) レジバスピル・ソホスプリル (ハーボニー配合錠) [2.3参照]	これらの薬剤の血漿中濃度が低下することがある。	フェニトインのP糖蛋白誘導による。
ドルテグラビル・リルピビリン (ジャルカ配合錠) [2.3参照]	ドルテグラビル及びリルピビリンの血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。
* カボテグラビル (ボカブリア) [2.3参照]	カボテグラビルの血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	フェニトインのUGT1A1誘導作用による。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール ステリベンツール	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
クロバザム タクロリムス テラプレビル		(1)機序は不明である。 (2)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
ルフィナミド		(1)、(2)機序は不明である。
カルバマゼピン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
バルプロ酸		(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
ネルフィナビル		(1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序は不明である。 (3)機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
ラモトリギン デフェラシロクス カナグリフロジン ラルテグラビル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインがこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
* ポサコナゾール		フェニトインのUGT1A4及び／又はP糖蛋白誘導による。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻りに血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2)フェニトインによる蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ニコナゾール メチルフェニデート エソメプラゾール セリチニブ	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
* フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。
テオフィリン アミノフィリン	(1)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)機序は不明である。 (2)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
* リファンピシン アパルタミド レテモビル	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
* ジアゾキシド シスプラチン ピンカアルカロイド ピンクリスチン等 シプロフロキサシン ビガバトリン		機序は不明である。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
主にCYP3A4の基質となる薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ オンダンセトロン キニジン クエチアピン ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フロジピジン プラジカンテル ペラバミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニル エストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル(勃起不全、 前立腺肥大症に伴う排尿 障害を適応とする場合：シ アリス、ザルティア) シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
パロキセチン フレカイニド メキシレチン		フェニトインの肝薬物代謝酵素及びP糖蛋白誘導による。
* CYP3A及びP糖蛋白の基質となる薬剤 アピキサパン リバーロキサパン ミラベグロン レンパチニブ等		フェニトインのP糖蛋白誘導による。
* P糖蛋白の基質となる薬剤 グレカプレビル・ピブレンタスビル テノホビル アラフェナミド ニンテダニブ ダビガトラン等		フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。また、フェニトインが吸収を阻害する。
シクロスポリン		機序は不明である。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシシン等		機序は不明である。

外傷性てんかん

PTE: Post Traumatic Epilepsy