



【症例報告】

ペランパネル投与で てんかん発作と睡眠障害が改善し 生活の質の向上を得た3小児例

大阪市立総合医療センター小児脳神経内科

岡崎 伸／山田直紀／永瀬静香／沖 啓祐／温井めぐみ／井上岳司／
九鬼一郎／川脇 壽

3 Pediatric Patients Who Improved Their Epileptic Seizures and Sleep Disorders and Improved Their Quality of Life After Administration of Perampanel

Shin OKAZAKI / Naoki YAMADA / Shizuka NAGASE / Keisuke OKI / Megumi NUKUI /
Takeshi INOUE / Ichiro KUKI / Hisashi KAWAWAKI

Department of Pediatric Neurology, Osaka City General Hospital

Corresponding author: Shin OKAZAKI

Department of Pediatric Neurology, Osaka City General Hospital

2-13-22 Miyakojimahondori, Miyakojima-ku, Osaka-shi, Osaka 534-0021

● 要旨

てんかん症例での睡眠障害の併存は多く、時に著明な生活の質の低下を招く。今回睡眠障害に対しペランパネル（以下 PER）の投与が有効であった3症例を経験したので報告する。【症例1】は17歳女児。7歳から焦点発作が生じ難治に経過した。11歳から発作は週単位となり、睡眠障害を併発し通学が困難になった。PERを開始したところ、焦点発作は消失し、睡眠障害も著明に改善。さらに通学が可能となるなど生活の質の向上がみられた。【症例2】は12歳女児、Dravet症候群。てんかん発作が難治に経過し、重度の知的障害と自閉傾向も合併していた。11歳頃から入眠障害と中途覚醒を認め毎日不眠となっていた。本人と介護する家族の負担は甚大で、生活の質が低下していた。PER投与で焦点発作が著明に減少、睡眠障害は著明に軽減し、本人および家族の生活の質は著明に改善した。【症例3】は8歳男児、レノックスガストー症候群と考えている。7歳から不眠（入眠困難、中途覚醒）が生じて悪化し、本人と介護者の生活の質の著明な低下がみられた。8歳時、PERを開始したところ睡眠障害が消失し、日中の活気や認知力は上昇。本人と家族が十分な睡眠をとれるようになり、生活の質向上は著明であった。PERは抗けいれん効果と併せて睡眠の質を改善する効果が報告されている。睡眠障害合併例に対してPER投与が有効である可能性があり、今後さらなる症例の蓄積と検討が進むことが期待される。

キーワード：ペランパネル (Perampanel), てんかん (epilepsy), 小児 (pediatric), 睡眠障害 (sleep disorders), 生活の質 (quality of life)

責任者連絡先：大阪市立総合医療センター小児脳神経内科 岡崎 伸

〒534-0021 大阪府大阪市都島区都島本通2丁目13-22 E-mail: sokazaki2009@gmail.com

はじめに

ペランパネル（以下 PER）は、わが国では2016年5月に市販開始になった新規抗てんかん薬であり、AMPA型グルタミン酸受容体の選択的拮抗作用、シナプス後膜への作用といった既存薬にない作用機序を有しており、既存薬投与では効果不十分なてんかん患者でも効果が期待される。PERは、2021年9月現在、部分発作（焦点発作、二次性全般化を含む）に対する単剤および併用療法と、強直間代発作（焦点起始両側強直間代発作）に対する併用療法として適応を有する。発売当初は12歳以上の症例が適応となっていたが、2020年1月からは4歳以上の症例が適応となり、年少例での効果も期待されている¹⁾。

てんかんは人口の約0.5～1%と頻度が高く、また病因として様々な疾患があり、併存症状を有する例も多いことが知られている。国際抗てんかん連盟（ILAE）は、2017年の新分類において、発作型、てんかん病型、てんかん症候群、原因（Etiology）とともに併存症（Co-morbidities）についても明示している。併存症の中でも睡眠障害の合併は頻度が多く、てんかん診療における主要な課題の一つである²⁾。たとえば、一般人口では約10%とされる不眠症であるが、てんかん症例では51～66%にみられるとされている。また、不眠症や睡眠の質の低下とは、抗てんかん薬数や抑うつスコア等が関連し、不眠症の増悪因子として、若年、てんかん罹患期間等があげられている。また、不眠症や睡眠の質の低下は、てんかん患者のQOL低下の独立した因子と考えられている^{3)～5)}。

てんかんは約70%で発作の抑制が可能とされているが、約30%では発作の抑制は困難で、いわば発作がありながらの生活を考えなくてはならないが、その場合も睡眠障害の併存症は課題である。特に小児においては、睡眠障害が生じた場合、授業に集中できないなど学校生活への影響が生じ、重度になると登校すら難しくなることから、学力の低下、発達への悪影響、友達関係など社会性の低下などに対する懸念は大きい。また、特に自閉症状や知的障害が強く介護を要する例では、不眠が生じることによる家族の介護負担増は大きく、それが長期に持続すると家族の生活や心理状態に破綻をきたすことも

考えられる。

今回、難治てんかん症例に対するPERの投薬により、てんかん発作と睡眠障害が改善し、患者・家族双方のQOLの向上につながった症例を経験したので報告する。

臨床経過

【症例1】17歳女性（図1、経過図参照）

周産期歴、出生時に問題なし。発達は正常範囲内で、特に疾患なく経過。家族歴に特記することなし。

7歳時に、入眠時に右手が挙上する数十秒の発作がみられた。発作時には意識消失がみられている。次第に発作頻度が上昇し、日に数回を認めるようになったためゾニサミド（以下 ZNS）を投与したところ発作は消失した。

9歳時に発作が再発したため、カルバマゼピン（以下 CBZ）、クロナゼパム（以下 CZP）、レベチラセタム（以下 LEV）、フェノバルビタールを順次施行したが、十分な効果がみられなかった。経過中クロバザム（以下 CLB）・トピラマート（以下 TPM）使用時には発作回数がやや増悪したとの申告があり中止している。また、ガバペンチン（以下 GBP）、バルプロ酸（以下 VPA）、フェニトイン（以下 PHT）、ラモトリギン（以下 LTG）はやや有効で、週に数回の発作にまで軽減していた。

11歳になり、週単位の発作が続く中、徐々に入眠障害が生じるようになった。助言指導や経過観察を行うも、ベッドに入っても寝付けないまま何時間も経過し、そのため朝起きるのがつらい、または起きられなくなったとのことから、クロラゼパ酸、ラメルテオン、トリアゾラム内服を行った。内服はいずれも部分効果はあったが、次第に効果は減衰し、内服継続にもかかわらず朝の4～5時まで寝付かず、朝起きられなくなり、学校への登校ができない状態となった。この時点で、知的面：WISC-III FIQ88（VIQ89, PIQ89：11歳）であった。

脳波では、発作間欠時にT3を中心とした棘波を認めていた（図2、脳波供覧）。この時点ではPHT、VPA、LTG、クロラゼパ酸を毎日投薬、ラメルテオン、トリアゾラム内服を頓服で内服している。

PERを追加投与したところ、1日量2mg（分1眼前、以下全て同じ）でてんかん発作頻度が軽減、

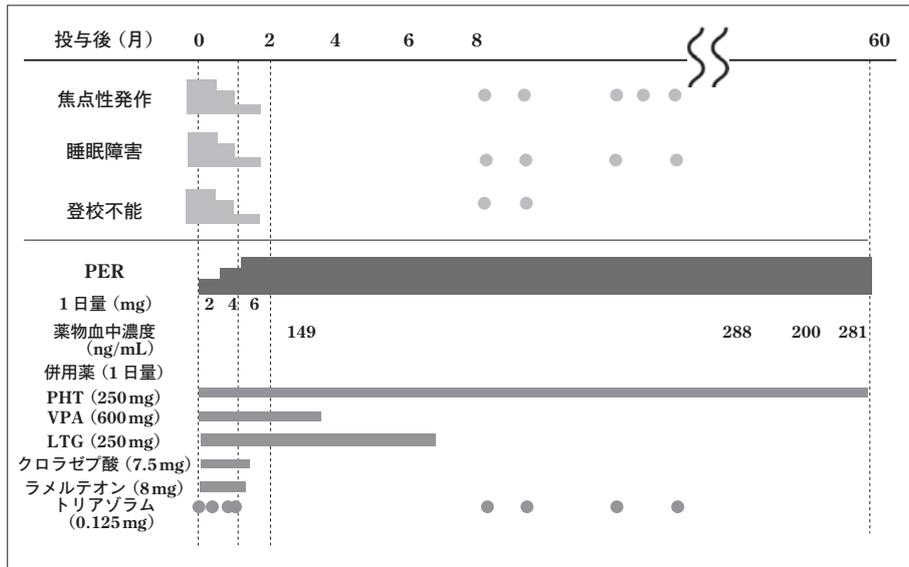


図1 【症例1】経過図: PER開始後焦点性発作と睡眠障害が消失, 登校可能となる。睡眠障害は稀に再発するが概ね問題なく経過。

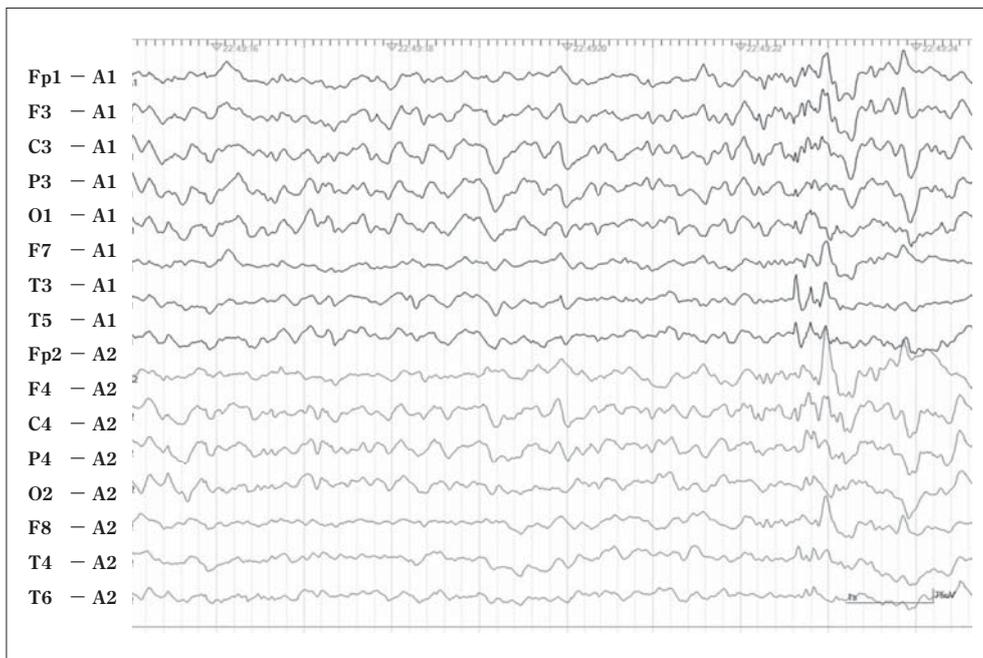


図2 【症例1】睡眠脳波 (発作間欠時, 自然睡眠, 11歳時): T3に棘波を認めている。

1カ月間隔で1日量4 mg, 6 mgと増量したところ, てんかん発作は消失した。同時に, 入眠障害についても1日量2 mg投与時点で軽減, 1日量6 mgで消失し, 朝も従来通りの時間に起床し, 毎日通学できるようになった。PER服用後は, クロラゼパ酸, ラメルテオン, トリアゾラムは不要となった。また, VPA, 次いでLTGを減量, 中止可能となった。以後5カ月間寛解を継続しており, それ以後も生

活面での強いストレスな事象が生じたときに発作および入眠障害がみられたが, トリアゾラム頓服で入眠可能であり, ストレスな事象が軽減されることで寛解が維持された。2カ月に一度程度, 同様のエピソードがみられるものの, 以後も長期間改善が得られている。なお, 経過中に有害事象は認めていない。

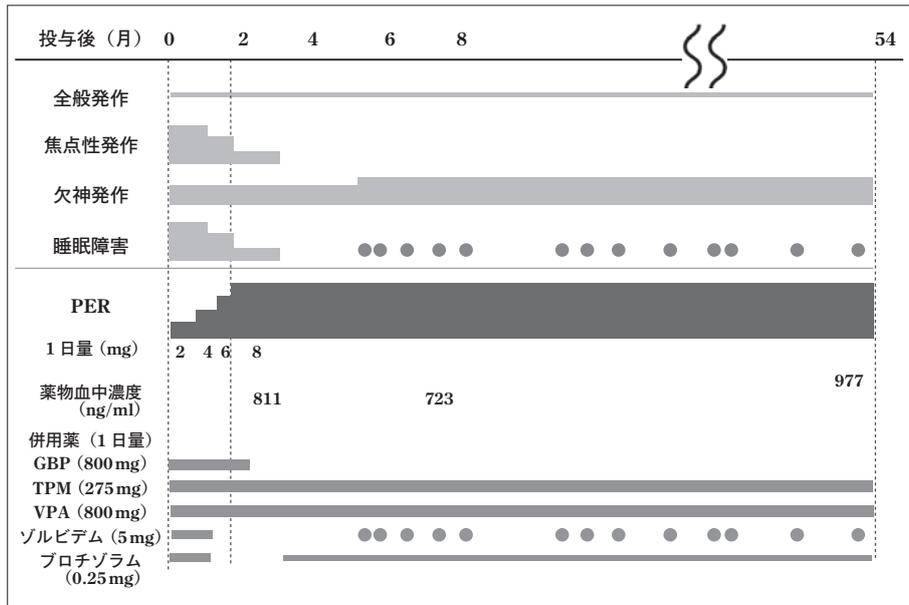


図3 【症例2】経過図：PER開始後焦点性発作と睡眠障害が消失，睡眠障害は一部再発するが改善は顕著にみられている。

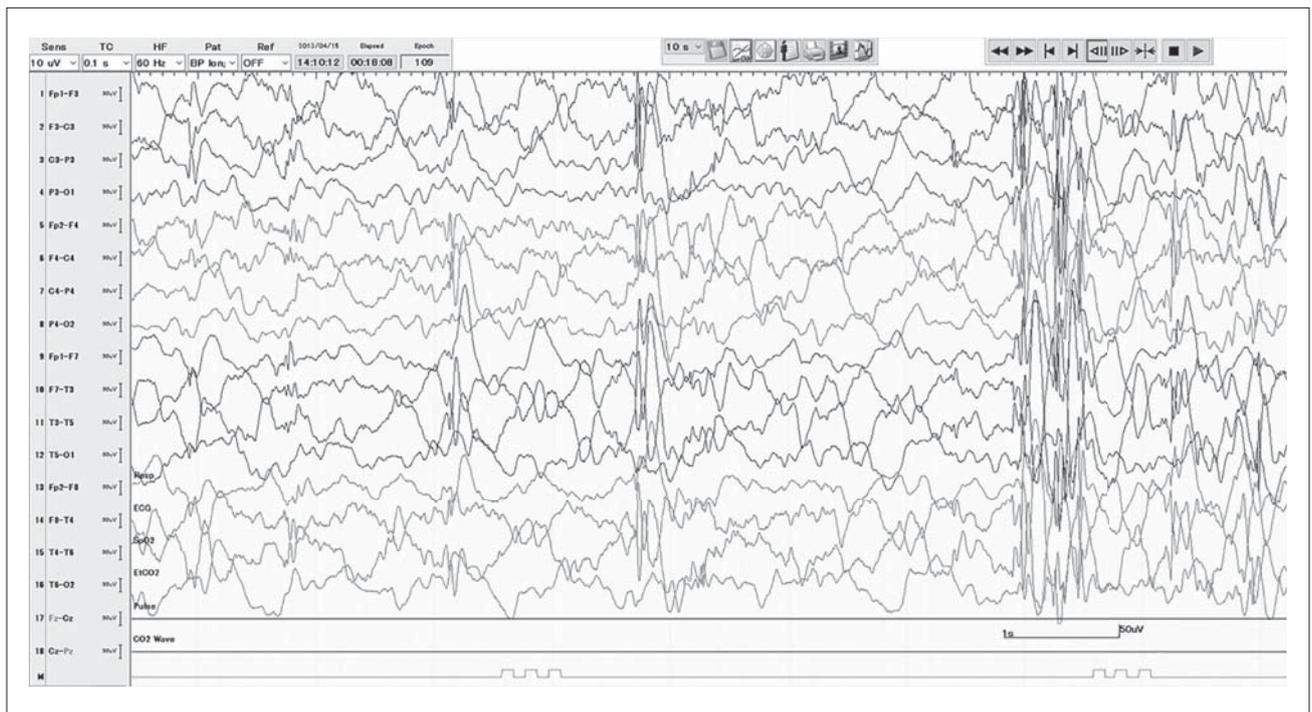


図4 【症例2】睡眠脳波（発作間欠時，7歳時）：C3，T6等多焦点の棘波がみられ，一部広範化していた。

【症例2】12歳女児（図3，経過図参照）

家族歴として父方従兄にてんかん。周産期，生下時に問題なし，顎定4カ月，寝返り5カ月と定型発達であった。

生後5カ月から一点凝視し動きが止まる焦点性発作が生じた。CBZ，ZNSを投与し発作は軽減して

いた。睡眠時脳波では，睡眠リズムは正常で，明らかなてんかん波は認めなかった。生後6カ月頃から有熱時に全般強直間代発作が生じ，重積することもしばしばみられた。VPA追加するが，徐々に入浴時にけいれん重積発作がみられ，また半身けいれんなど特徴的な発作を反復したことから，臨床的に

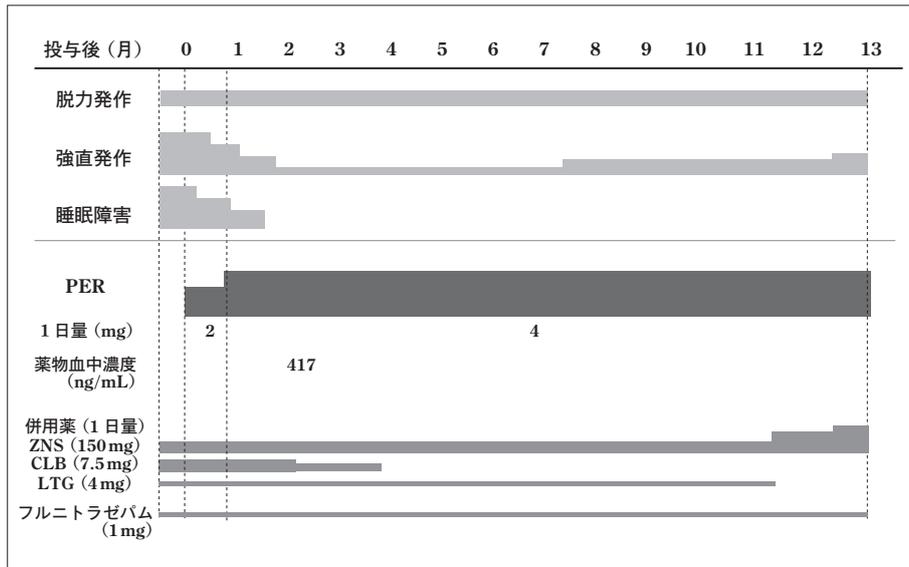


図 5 【症例 3】経過図：PER 開始後睡眠障害が消失，引き続き強直発作軽減した。CLB を減量中止した。

Dravet 症候群を診断した。

1 歳半で歩行可能となるも有意語を認めず，徐々に知的面の遅れが顕在化する。同時に，欠神発作が出現し，日単位で経過していた。てんかん発作に対して，CZP，CLB，臭化カリウムを順次追加または変更で投与したが，全般強直間代発作，焦点性発作，欠神発作が週単位で経過していた。

小学生になり有意語なく，重度の知的障害を診断。こだわりや多動など自閉傾向がみられるようになった。入眠障害，中途覚醒が時折みられていた。7 歳時の睡眠脳波では，発作間欠期に C3，T6 等多焦点の棘波がみられ，一部広範化していた (図 4，脳波供覧)

さらに，DZP，TPM，LEV を投与したが効果は不十分であった。GBP 投与は欠神発作に有効であった。てんかん発作に対して，ケトン食療法 (ケトン比 3 : 1 まで増加) を行ったが，十分な発作抑制効果は得られなかった。

11 歳になり，入眠障害，中途覚醒が毎日生じるようになった。夜間起きて歩き回ったり，冷蔵庫をあけて中のものを食べることがあり，家族 (父・母・きょうだい) はそのたびに起こされて対応せざるをえず困っておられた。ゾルビデム，プロチゾラム投薬も効果不十分であり，夜間歩き回るとは週単位で生じていた。

12 歳時には，夜間起きたときに壁や寝具を汚し

たり，家族を起こしたりするようになり，家族の負担は甚大となっていた。そこで，家族と相談の上，新規抗てんかん薬である PER の投与を開始した。PER を 1 日量 2 mg 追加投与したところ，焦点性発作頻度が軽減，添付文書では 2 週間ごとに増量ということであったが，抗けいれん薬 (以下 ASM) を多剤併用していたため副作用の出現を懸念し，1 カ月間隔で 1 日量 4 mg，6 mg，8 mg と増量したところ，焦点性発作は消失した。欠神発作は軽減せず日単位で生じた。

睡眠障害については，PER 1 日量 2 mg の初期投与の時点で入眠障害が軽減，4 mg で入眠障害，中途覚醒ともに改善したことからゾルビデムを中止，1 日量 6 mg でプロチゾラムを中止，GBP も中止した。

焦点性発作と睡眠障害は 2 カ月間消失していたが，入眠障害が週 1 回程度，中途覚醒が週 2 ~ 3 回程度の頻度で再度生じるようになり，プロチゾラム 1 日量 5 mg 再開，中途覚醒時にゾルビデムの頓服を行った。しかし，入眠障害の程度は軽減しており，以前のように壁や寝具を汚したり，家族を起こすなどの負担が軽減された結果，家族の生活の質は改善・維持された。なお，本経過中，明らかな有害事象はみられなかった。

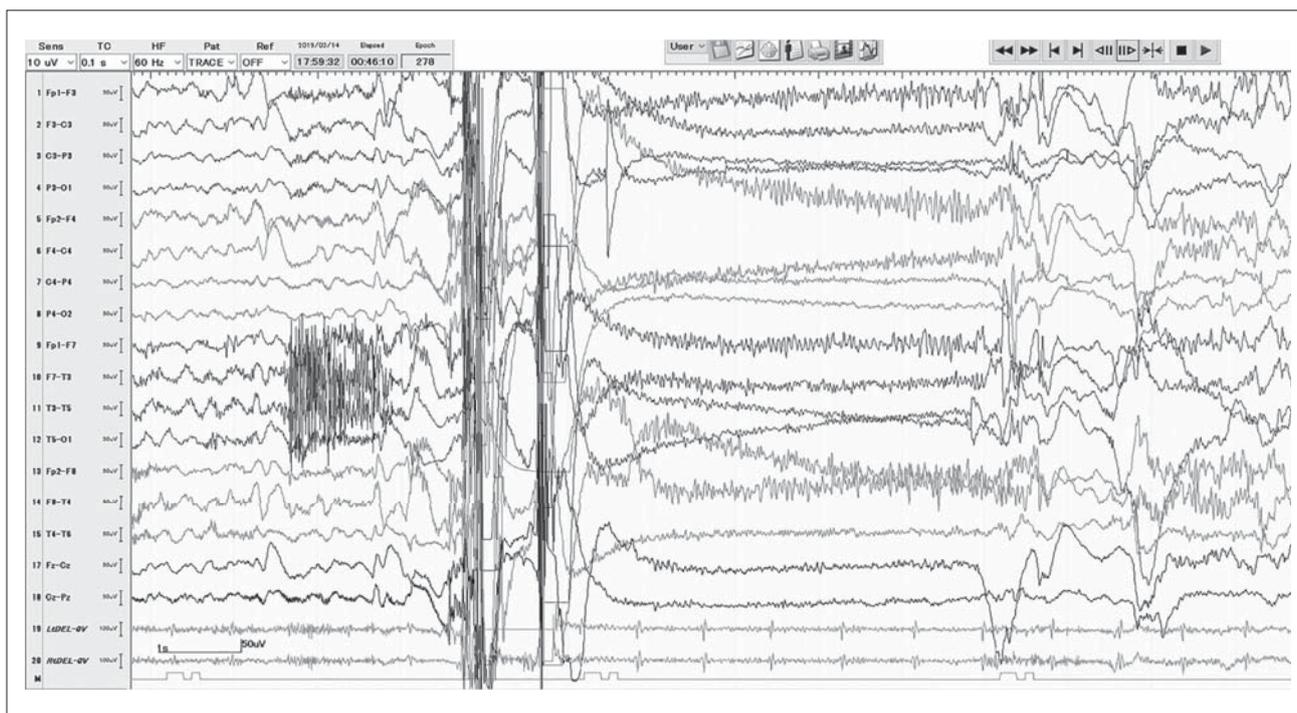


図6 【症例3】脳波（発作時，7歳時）：睡眠時に突然四肢体幹に力が入り数秒続く強直発作が毎日みられた。



図7 【症例3】脳波（発作間欠時，7歳時）：睡眠時に1.5 Hz前後の広範な棘徐波複合が高頻度でみられた。

【症例3】8歳男児（図5，経過図参照）

周産期，出生時に特記すべきことなし。家族歴に特記すべきことなし。予定3カ月，寝返り4カ月，ずりばい6カ月，独座7カ月，つかまり立ち8カ月，つたい歩き9カ月，独歩15カ月，初語10カ

月と定型発達。

2歳ごろから知的面と運動面で退行がはじまり，精査のため採血および頭部MRI，CTなどの精査を行うが明らかな異常を指摘できず。

3歳5カ月時の質問紙法（KIDS）での発達年齢1



図8 【症例3】脳波〔発作間欠時，8歳時（全脳梁離断術後，PER投与前）〕：睡眠時に速波の集積が周期的にみられた。

歳4カ月（発達指数39）であった。

3歳8カ月に脱力発作がはじまり，VPA開始。VPA著効し発作症状消失も，薬疹のためVPA中止（DLST陽性）。VPA中止後も発作なく経過したため無投薬で経過観察。

4歳1カ月時に発作が再燃，食事・入浴中に好発した。同時期に活気低下・機嫌不良も目立った。CZP開始し，発作は著減するが再燃したためエトスクシミド追加したところ再度薬疹が出現し両薬中止。家族希望で週単位の脱力発作については経過観察とした。

6歳4カ月，有熱時に2～3分の全般性強直間代発作がみられた。

知的面については退行が進み，重度の知的障害（療育手帳A），歩行も不安定になっていた（身体障害者手帳，肢体5級）。基礎疾患の精査を繰り返すが，特定の基礎疾患には合致せず。不眠（入眠困難，中途覚醒）がみられていた。

7歳0カ月から，脱力発作は日に数回生じるようになり，転倒時の怪我が目立つようになった。CLB開始したところ脱力発作は減少。しかし，このころから強直発作，欠伸発作も出現し始めた。ZNSの追加投与を行ったが改善がみられず。

7歳3カ月時，非けいれん性けいれん重積発作を

きたし，入院の上ミダゾラム，ホスフェニトインの投与を行ったところ，けいれんは収まったが薬疹がみられた。以後も脱力発作，強直発作，欠伸発作は日単位で続いていた。不眠（入眠困難，中途覚醒）がみられるようになり，夜間に十分な睡眠をとることができなくなってきた。

脳波では，強直する発作時には高振幅の多棘徐波複合に引き続き低振幅化した多棘波がみられていた。非発作時（睡眠）では1.5 Hzの広範化する棘徐波複合が高頻度でみられ，また時に広範囲の律動性の側波がみられていた。症状と脳波からはレノックスガストー症候群と考えた（図6，7，脳波供覧）。

7歳10カ月時に全脳梁離断術を施行し，発作の強度は減少し転倒しなくなった。発作頻度も減少し1日1～2回程度となった。不眠（入眠困難，中途覚醒）は徐々に悪化し，トリクロラル，抱水クロラル注腸，リスペリドン等を頓服で使用し，家族の努力で睡眠時間の確保に努めていた。

8歳6カ月時に，再び脱力発作で転倒するようになり，LTG追加。不眠は悪化し昼寝を含めて6時間程度であり，介護する家族も十分に睡眠が確保できなくなり負担が大きいことから，ラメルテオン，フルニトラゼパムを処方するが改善がみられず（図8，脳波供覧）。

8歳8カ月からPERを1日量2mgから開始したところ、睡眠障害が軽減、1日量4mgに増量したところ内服後10分程度で入眠できるようになった。入眠したら発作は生じなくなり1日の発作は著明に減少しているが、PER内服前の時間帯の発作については継続して生じている。

不眠の改善で本人は夜間の発作は消失し、日中の活気や認知力は上昇した。なにより家族が十分な睡眠をとれるようになったため、家庭全体のQOL向上が著明であった。本症例の経過中、明らかな有害事象は認めなかった。

考 察

PERは2012年に国際登場した新しい抗てんかん薬であり、日本神経学会の「てんかん診療ガイドライン2018」⁶⁾では、焦点性発作、全般性強直間代発作で、第二選択薬として明記されている。わが国が参加した臨床試験では、既存薬で効果が十分ではないてんかん症例への投与で有意な効果が確認されている^{7,8)}。さらに、単剤治験においても有効性が確認されている⁹⁾。PERが薬剤耐性てんかん症例で有効であることは臨床下における報告でも散見され、国内の報告で12歳以上と12歳未満の2群で比較しても同等の効果を有することが示唆されている。また、ESを含む多様なてんかん発作で有効であるとの報告もある^{10~12)}。海外でも、成人期のみならず小児期てんかんでの有効性を示す報告や、忍容性が高いことを示唆する報告もみられている^{13,14)}。また基礎疾患としてみられるLAFOLA¹⁵⁾、DRPLA¹⁶⁾に対する効果の報告があることなどから、そのような症例や、他の進行性ミオクロニーてんかん¹⁷⁾における効果が期待される。また、てんかん症候群として、Dravet症候群¹⁸⁾、レノックスガストー症候群¹⁹⁾での効果についても報告があり、多様なてんかんでの効果が期待される。

PERでは、抗けいれん作用の他に、夜間睡眠の改善に対する報告として、ESSやPSQI等の質問紙で睡眠が改善し、また日中の眠気やふらつき、不安などの随伴症状の顕著な改善が報告されている²⁰⁾。また、ポリソムノグラフィーを用いて、一部のてんかん患者で睡眠の質が改善しているとする報告もみられる^{21~23)}。

睡眠中の発作は、浅睡眠時に生じやすいという報

告があり、入眠時、覚醒時およびその前後で生じやすいことが示唆され、症例1のように、夜間睡眠中に発作が生じている例においては、PERによるてんかん発作の改善は、入眠時などの浅睡眠期中途覚醒を軽減することで入眠障害を改善することが考えられた。PERは内服後3時間以内の血中濃度が高く、それによりてんかん発作抑制および入眠に関して効果がみられるのではないかと考えられる。一方で、焦点性のてんかん発作は軽減するものの欠神発作は改善しなかった症例2においても、臨床上睡眠障害は軽減しており、夜間の発作の改善に伴う睡眠の改善と、睡眠への直接効果もあることが考えられる。

思春期のてんかんで、前述のように基礎疾患が多く、自閉スペクトラムや脳の強い障害など睡眠障害を合併する基礎疾患もみられることから、てんかん発作のみならず睡眠改善の効果が期待され、この相乗効果により生活の質を大きく改善する可能性があるPERの投与は一考に値すると思われる。また、睡眠障害の軽減は随伴症状の軽減をもたらすことから、介護が必要な重度の知的障害がある患者に対するPER投与は、介護者の負担軽減につながると考えられた²⁴⁾。

しかしながら、PERには10%程度で興奮の副作用がみられている。興奮の副作用がみられる例では、興奮のため入眠障害や中途覚醒を経験し、逆に睡眠時間が短縮する可能性も考えなくてはならない。個人差によりPERで興奮を呈する症例で、減量により改善する例もみられるため、まず減量をこころみたく、それでも改善がない場合は中止を検討する。症例2では、自閉症状や多動や重度の知的障害があり、投与時の作用・副作用の説明時に、児が家庭内の容易な刺激で興奮しやすいことも過去にあったことから、当初母親は興奮の副作用を懸念されていたが、本症例では認められなかった。自閉症状がある例においても、必ずしも精神系の副作用が多いとは限らないと考えられる。また初期用量を減量したり、増量間隔をあげることで精神系の副作用が軽減されたとする報告もあり^{25~27)}、こうした投与方法の工夫も参考にすることが望まれる。

今回、10代女性2名を報告したが、ともに多剤を試す中においてVPAが有効であり、継続投与が行われていた。NICEは、VPA内服中の10代を含

む若年女性においては、新規抗てんかん薬への切り替えのため新規ASMのエビデンスが待たれると記載している²⁸⁾。PERは妊娠中の女性への投薬においても、胎児への影響が少ないことが報告され始めており、切り替え候補のASMの一つである²⁹⁾³⁰⁾。今回の10代女性については、PER投与でVPAの中止が可能であったが、思春期に生じる様々なてんかん症候群においてもPERが効果を示す報告はなされていることから、VPA投与中の若年女性に対しては、PERへの切り替えも検討される^{31)~33)}。

てんかん症例においては、既存薬での治療のみでは発作が十分抑制されないことや、合併症状等で生活の質の低下が顕著な症例も少なくないと考えられる。PERは、AMPA受容体への作用機序を有しているという他のASMにみられない特徴があり、既存薬では得られなかった効果や、個別性の高い効果も期待される。今後、PER投与の経験の蓄積により、さらなる検討が進むことが望まれる。

参 考 文 献

- 1) エーザイ株式会社：フィコンパ[®]添付文書
- 2) Pavlova M: *Insomnia and Epilepsy* (AES 2016)
- 3) Yang KI, Grigg-Damberger M, Andrews N, et al: Severity of self-reported insomnia in adults with epilepsy is related to comorbid medical disorders and depressive symptoms. *Epilepsy Behav.* 2016; **60**: 27-32
- 4) Quigg M, Gharai S, Ruland J, et al: Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life. *Epilepsy Res.* 2016; **122**: 91-6
- 5) Vendrame M, Yang B, Jackson S, et al: Insomnia and epilepsy: a questionnaire-based study. *J Clin Sleep Med.* 2013; **9**: 141-6
- 6) 日本神経学会 監修, 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会 編: てんかん診療ガイドライン 2018
- 7) Nishida T, Lee SK, Inoue Y, et al: Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study. *Acta Neurol Scand.* 2018; **137**: 392-9
- 8) Fogarasi A, Flamini R, Milh M, et al: Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to < 12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia.* 2020; **61**: 125-37
- 9) Yamamoto T, Lim SC, Ninomiya H, et al: Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed epilepsy or recurrence of epilepsy after a period of remission: The open-label Study 342 (FREEDOM Study). *Epilepsia* Open. 2020; **5**: 274-84
- 10) 山本貴道, 山添知宏, 飯島健太郎, 他: 新規抗てんかん薬 perampanel の使用経験. *臨床精神薬理.* 2017; **20**: 811-20
- 11) Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, et al: Clinical profiles associated with serum perampanel concentrations in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019; **94**:82-6
- 12) Ikemoto S, Hamano SI, Hirata Y, et al: Efficacy and serum concentrations of perampanel for treatment of drug-resistant epilepsy in children, adolescents, and young adults: comparison of patients younger and older than 12 years. *Seizure.* 2019; **73**:75-8
- 13) Swiderska N, Tan HJ, Rajai A, et al: Effectiveness and tolerability of Perampanel in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: A UK national multicentre study. *Seizure.* 2017; **52**: 63-70
- 14) Singh K, Shah YD, Luciano D, et al: Safety and efficacy of perampanel in children and adults with various epilepsy syndromes: A single-center postmarketing study. *Epilepsy Behav.* 2016; **61**: 41-5
- 15) Goldsmith D, Minassian BA: Efficacy and tolerability of perampanel in ten patients with Lafora disease. *Epilepsy Behav.* 2016; **62**: 132-5
- 16) Shiraishi H, Egawa K, Ito T, et al: Efficacy of perampanel for controlling seizures and improving neurological dysfunction in a patient with dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017; **8**: 44-6
- 17) Assenza G, Nocerino C, Tombini M, et al: Perampanel Improves Cortical Myoclonus and Disability in Progressive Myoclonic Epilepsies: A Case Series and a Systematic Review of the Literature. *Front Neurol.* 2021; **12**: 630366
- 18) Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, et al: Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2019; **154**: 34-8
- 19) Crespel A, Tang NPL, Macorig G, et al: Open-label, uncontrolled retrospective study of perampanel in adults with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure.* 2020; **75**:66-9
- 20) Toledo M, Gonzalez-Cuevas M, Miró-Lladó J, et al: Sleep quality and daytime sleepiness in patients treated with adjunctive perampanel for focal seizures. *Epilepsy Behav.* 2016; **63**: 57-62
- 21) Rocamora R, Álvarez I, Chavarría B, et al: Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure.* 2020; **76**: 137-42
- 22) González-Cuevas M, Romero O, Toledo M, et al: Effect of adjunctive perampanel on the quality of sleep and daytime somnolence in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2016; **7**: 13-5

- 23) Gómez-Arnau J, Artieda-Urrutia P, Hernández-Huerta D: Use of perampanel in treatment-resistant insomnia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2018; **46**: 112-6
- 24) Kanemura H, Sano F, Hoshino H, et al: Efficacy of perampanel in epilepsy patients with autism spectrum disorder. *Epilepsy Res.* 2021; **170**: 106550
- 25) Villanueva V, Garcés M, López-González FJ, et al: Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study. *Epilepsy Res.* 2016; **126**: 201-10
- 26) De Liso P, Moavero R, Coppola G, et al: Current role of perampanel in pediatric epilepsy. *Ital J Pediatr.* 2017; **43**: 51
- 27) Chinvarun Y, Huang CW, Wu Y, et al: Optimal Use of Perampanel in Asian Patients with Epilepsy: Expert Opinion. *Ther Clin Risk Manag.* 2021; **17**: 739-46
- 28) Surveillance report 2018 – Epilepsies: diagnosis and management (2012) NICE guideline CG137. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018
- 29) Vazquez B, Tomson T, Dobrinsky C, et al: Perampanel and pregnancy. *Epilepsia.* 2021; **62**: 698-708
- 30) Landmark CJ, Rektorli L, Burns ML, et al: Pharmacokinetic data on brivaracetam, lacosamide and perampanel during pregnancy and lactation. *Epileptic Disord.* 2021; **23**: 426-31
- 31) Villanueva V, Montoya J, Castillo A, et al: Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. *Epilepsia.* 2018; **59**: 1740-52
- 32) Trinká E, Lattanzi S, Carpenter K, et al: Exploring the Evidence for Broad-Spectrum Effectiveness of Perampanel: A Systematic Review of Clinical Data in Generalised Seizures. *CNS Drugs.* 2021; **35**: 821-37
- 33) Berto P: Quality of life in patients with epilepsy and impact of treatments. *Pharmacoeconomics.* 2002; **20**: 1039-59
-