

うつ病・うつ状態治療におけるボルチオキセチン  
(トリンテリックス®) の位置づけ

—当病院外来における1年間の使用経験からの検討—

岩崎真三

# うつ病・うつ状態治療におけるボルチオキセチン (トリンテリックス®) の位置づけ

—当病院外来における1年間の使用経験からの検討—

岩崎真三

## 要旨

近年はコロナ禍やストレスフルな社会を迎えたことで、うつ病やうつ状態を呈する患者が増加傾向にある。今回は当病院での1年間の使用経験からみたボルチオキセチン (VOR) の有用性について、臨床的位置づけや至適患者像を中心に検討した。対象は、2022年の1年間に当病院外来で加療され、VOR投与中のうつ病・うつ状態患者:12例で、カルテベースで調査した概要は、①対象は、うつ状態 (適応障害 (不安・抑うつを伴う)) が12例中9例と最も多く、軽症うつ病エピソードが2例、心気症状が中心の高齢者うつ病が1例で、②誘因としては、コロナ禍やパワハラなどのストレス因が目立った、③ほとんどの症例に有効であり、効果発現期間は1ヵ月以内が最も多く、全例で副作用は認めなかった、④初期には20mg/日まで増量し、回復期には20mgを維持または10mg/日に減量維持する症例に分かれた。このことから、VORの至適患者像は、①外来患者、②社会復帰が見込める患者、③適応障害 (不安・抑うつを伴う):いわゆる「うつ状態」の患者、④軽症うつ病性障害の患者、⑤高齢者うつ病 (心気性、不安・焦燥が主) の患者、⑥合併症のあるうつ病の患者と考えられた。

## Key words

vortioxetine (Trintellix®), S-RIM (Serotonin-Reuptake Inhibitor and serotonin Modulator), antidepressant, depression and depressive state, stressful society

## はじめに

本邦は未だに諸外国と比べて自殺率の高い国であり、自殺者が1998 (平成10) 年以来年間3万人を超える状況が続いていたが、その背景にあるうつ病対策に国を挙げて取り組んだことにより、2010 (平成22) 年以降は連続して減少傾

向となり、2019 (令和元) 年には年間約2万人まで減少した。しかし、その後コロナ禍を迎え、再び増加傾向に転じている。

近年はコロナ禍、ハラスメント社会、地震・台風・大雨などの自然災害の多発などのストレスフルな世の中を迎え、うつ病やうつ状態を発症する患者が急激に増加しているのは周知の事

2024年2月27日受理

IWASAKI Shinzo: Clinical efficacy and safety of vortioxetine for outpatients of depression and depressive state in Sakuragaoka hospital for one year

医療法人社団 浅ノ川 桜ヶ丘病院 精神科: 〒920-3112 石川県金沢市観法寺町へ174

実である。

一方、ボルチオキセチン:VOR (トリンテリックス®) は本邦では2019年に上市されたS-RIM (Serotonin-Reuptake Inhibitor and serotonin Modulator) の作用機序を有する最新の抗うつ薬である。

今回は、当病院外来での1年間の使用経験からみたうつ病・うつ状態に対する抗うつ薬療法としてのVORの有用性、至適患者像、臨床的位置づけなどについて検討したので、症例提示も加えて報告する。

## I. 対象と方法

対象は、2022年の1年間に当病院外来で加療され、筆者が担当したVOR投与中のうつ病・うつ状態患者で、カルテベースで主に年齢、性別、職業および診断名、罹病期間、誘因、主症状、VOR使用量、併用薬などを調査し、効果、効果発現期間、副作用からその有用性を判定した。臨床症状の効果判定には、CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement [Guy, 1976]: 臨床全般改善度) の7段階尺度を参考にして、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で評価した。さらに、認知行動療法 (CBT) の併用や復職の可否についても確認した。

なお、本論文に関しては当病院の倫理委員会の承認を得て、対象患者のプライバシーには十分な配慮をしている。

## II. 結果

2022年の1年間に当病院外来で加療され、VOR投与中のうつ病・うつ状態患者は12例であり、その内訳 (詳細) は表1に示した。1) 診断は、うつ状態 (適応障害 (不安・抑うつを伴う)) が12例中9例と最も多く、軽症うつ病エピソードが2例、心気症状が中心の高齢者うつ病が1例で、2) 誘因としては、コロナ禍やパワハラなどのストレス因が目立った、3) ほとんどの症例に有効であり、効果発現期間は1ヵ月以内が最も多く、全例で副作用は認めなかったが、パー

ソナリティー障害の合併例には無効であった、4) 初期には20mg/日まで増量し、回復期には20mgを維持または10mg/日に減量維持する症例に分かれた、5) 治療初期に処方したBZ系抗不安薬の頓服は、早期の不安・焦燥の改善からほとんどの症例で使用が不要または早期に中止できた、6) 認知行動療法 (CBT) は1/3の患者に併用され、高齢者の無職を除き、有効症例のほとんどが復職可能であった (表1)。

## III. 症例提示

ここで、対象12例のうちの代表的な3症例 (症例1~3) を提示する (表1)。

**【症例1】**結婚生活5年での夫の病死 (死別) が誘因で発症した不安・抑うつを伴う適応障害にVORが奏効した症例 (29歳、女性)

<現病歴> 人見知り、真面目な性格で、リハビリ専門学校卒後は介護士として働き、夫と二人暮らし。24歳で結婚し、夫との結婚生活を開始5年が経過したX年4月5日に34歳の若さで夫が病死した。その後約1ヵ月は葬儀など多忙で気も張りつめていたが、死後1ヵ月が経過したゴールデンウィーク明けから徐々に抑うつ気分、悲観的思考、易泣性、意欲低下、注意集中困難、作業能率低下、一過性の自殺念慮などの抑うつ状態が出現し悪化した。毎日涙が止まらなくなり、ふっと「交通事故に遭い、突然死ねないかなあ」と考えるようになり、休職して同年5月30日に当病院を初診した。患者には「不安・抑うつを伴う適応障害 (うつ状態)」であること、治療で必ず回復することを告げた。

<治療経過> 初診後、抑うつ状態に対してVOR: 10mg/日より投与開始し、不眠時はエスゾピクロン (EZP): 2mg、不安時はアルプラゾラム (ALP): 0.4mgを1日2回まで頓服処方した。1週間よりVOR: 20mg/日まで増量して経過観察したところ、初診後1ヵ月で少しずつ前向きに考えられるようになったと表現した。2ヵ月後には不眠時、不安時の頓服はほぼ不要になった。

表1 当病院・外来におけるボルチオキセチン (VOR) の使用状況 (2022)

症例	年齢 性別 職業	診断	発症 期間	契機 (誘因)	主症状	VOR 使用量 (mg)	併用薬 (mg)	効果	効果発現 期間	CBT	副作用	有用性	復職
症例1	29歳 女性 介護士	うつ状態	8ヵ月	夫の病死 (34歳)	抑うつ気分、易泣性、悲観的思考、 意欲発動性低下、注意集中困難、 作業能率低下、一過性の自殺念慮	20	EZP: 2 屯 ALP: 0.8 屯	著効	1ヵ月	(-)	(-)	有用	(+)
症例2	33歳 女性 PSW	初発うつ病 エピソード	16ヵ月	職場部署での パワハラ	抑うつ気分、悲観的思考、易泣性、 不安・焦燥、過緊張、意欲低下、 注意集中困難、作業能率低下、 自殺念慮、無価値感、罪悪感	20	MIR: 30 EZP: 2 屯 ALP: 0.8 屯	著効	3ヵ月	(-)	(-)	有用	(+)
症例3	78歳 女性 家事	高齢者うつ病 (心気症を伴う)	5ヵ月	加齢による 人格の尖鋭化	心気的(息苦しさ・倦怠感)、 ドクターショッピング、 内科的に異常なし、 不安・焦燥、不眠	20	LEM: 10 ALP: 0.8 屯 EZP: 2 屯	著効	1.5ヵ月	(-)	(-)	有用	無職
症例4	24歳 男性 看護師	うつ状態	7ヵ月	妻の出産	抑うつ気分、易疲労感、集中困難、 不安、緊張、嘔吐反射	20	CPZ: 0.5	著効	1ヵ月	(+)	(-)	有用	(+)
症例5	32歳 男性 看護師	うつ状態	6ヵ月	先輩からの パワハラ	職場での不適応、作業能率低下、 不安・焦燥、意欲低下	20	EZP: 1 ALP: 0.4 屯	有効	1ヵ月	(+)	(-)	有用	(+)
症例6	38歳 女性 介護士	うつ状態	5ヵ月	コロナ感染 (COVID-19)	過呼吸、易泣性、罪悪感、不眠、 抑うつ気分、マイナス思考、 作業能率低下	20	EZP: 2	有効	3ヵ月	(+)	(-)	有用	(+)
症例7	49歳 女性 ホテル勤務	うつ状態	3ヵ月	上司の パワハラ	息苦しさ、易疲労感、易泣性、 抑うつ気分、意欲発動性低下、 不安・焦燥、注意集中困難、 作業能率低下	20	ZPD: 10	有効	1ヵ月	(-)	(-)	有用	(+)
症例8	47歳 男性 生産技術師	うつ状態 ↓ うつ病 エピソード	3ヵ月	仕事量増加	抑うつ気分、注意集中困難、 不安・焦燥、不眠、浮遊感	20	EZP: 2 屯	やや 有効	3ヵ月	(-)	(-)	やや 有用	(+)
症例9	33歳 女性 サービス業 (風俗)	うつ状態	12ヵ月	離婚調停	不眠、不安・焦燥、易疲労感、 倦怠感 [BPDの合併]	20	LEM: 10	無効	(-)	(-)	(-)	なし	(-)
症例10	30歳 男性 飲食店	うつ状態	1ヵ月	コロナ禍での 客数減少	抑うつ気分、不安・焦燥、 意欲低下、無価値感、自責的、 自信喪失、易疲労感	20	EZP: 2 屯	やや 有効	1ヵ月	(+)	(-)	やや 有用	?
症例11	36歳 女性 介護士	うつ状態	2ヵ月	コロナの 家庭内感染 過度の心配	不安・焦燥、抑うつ気分、心気的、 食欲不振、不眠、易泣性	10	ALP: 0.4 屯	有効	1ヵ月	(-)	(-)	有用	(+)
症例12	34歳 女性 看護師	うつ状態	2ヵ月	職場環境の変化 パワハラ 息子の受験	不安・焦燥、作業能率低下、 心気的、不定愁訴	10	ZPD: 10 ALP: 0.8 屯	有効	1ヵ月	(-)	(-)	有用	(+)

※うつ状態：適応障害（不安、抑うつを伴う）、BPD（Borderline personality disorder：境界型人格障害）

CBT：認知行動療法・精神カウンセリング（臨床心理士による）

VOR：ボルチオキセチン、MIR：ミルタザピン、LEM：レンボルキサン、ZPD：ゾルピデム、

EZP：エスゾピクロン、ALP：アルプラゾラム、CZP：クロナゼパム

3ヵ月後には髪形を変えてイメージチェンジし、抑うつ状態はほぼ寛解した。

食欲・睡眠も良好である。4ヵ月後より職場復帰を果たし、6ヵ月後には回復（Recovery）した。患者本人の希望もあり、初診後8ヵ月後にはVOR: 10mg/日に減量して内服を継続している。現在、年単位でRecoveryが維持できており、終始、副作用は認められていない。

**【症例2】** 職場部署での執拗なパワハラが誘因で発症した初発うつ病エピソードにVORが奏効し

た症例（33歳，女性）

<現病歴> 内気（内向的）で焦り易い，劣等感が強い性格で，気管支喘息の既往がある。大卒後に訪問介護士（7年）を経て，精神保健福祉士（PSW）となり現在に至る。独身で，両親との3人暮らし。X-3年4月よりPSWとして働き始めたが，同部署の同僚より，ちょっとスマホで（仕事内容を）検索してただけで「仕事中にさぼるな，プライベートは休憩時間にしろ！」を罵倒される。昼休みの休憩時間にPCで検索していたら，今度は「休み時間に仕事はするな！」

など愚痴られるなど攻撃対象にされ、徐々にパワハラが目立つようになり、その後さらにエスカレートした。X-1年9月には抑うつ気分、悲観的思考、不安・焦燥、過緊張、意欲低下、注意集中困難、作業能率低下、易泣性、自殺念慮、無価値観（自分は役に立たない人間だ、このまま生きている価値がない）、罪業感（残りのスタッフに多大な迷惑を掛けている）など顕著なうつ状態を呈し、退職願を提出したが、事務上司から部署変更も検討するから、休職してまずは病院受診をするように勧められ、同年9月27日に当病院を外来初診した。初診時は顕著なうつ状態を呈しており、自己評価は10%であった。患者には、明らかな「初発うつ病エピソード（うつ病）」であること、治療で必ず回復することを告げた。

<治療経過> 初診後、抑うつ状態に対して VOR: 10mg/日より投与開始し、不眠時は EZP: 2mg、不安時は ALP: 0.4mg を1日2回まで頓服処方した。初診後2週で VOR: 20mg/日まで増量し、初診後1ヵ月でミルタザピン (MIR): 15mg/日を追加併用し、初診後2ヵ月で MIR: 30mg/日まで増量する増強療法を実施した。初診3ヵ月で抑うつ状態は寛解し、自己評価でほぼ100%まで改善したと申告した。初診後4ヵ月で別の部署に職場復帰を果たし、その後は翌朝の眠気から MIR は漸減中止し、初診後7ヵ月以降は VOR: 20mg/日のみを継続し、ほぼ Recovery を維持している。現在、年単位で Recovery が維持できており、終始、副作用は認められていない。「VOR の効果が実感でき、服用していた方が安心できる」と評価している。

**【症例3】** 元来よりの心気性格の尖鋭化と加齢が誘因で発症した高齢者うつ病（心気症状を主とした）に VOR が奏効した症例（78歳、女性）  
<現病歴> 心気的で頑固、こだわりが強い性格で、大学（教育学部）卒後は定年まで中学の国語教師として従事し、長男と二人暮らし。長男がうつ状態で精神科通院歴あり。X年8月中旬

に親族で COVID-19 感染者（PCR: 陽性）が出たと聞いた頃より、息苦しさや倦怠感などの不定愁訴を執拗に訴えるようになり、頻回に A 病院内科を受診するようになる。内科的には異常はなく、その後は複数の医療機関を受診しても異常は発見されず（ドクターショッピング）、当病院を紹介され同年9月26日に外来初診した。頭部 CT 所見は年齢相応、HDS-R: 25点/30で、しっかりした会話からは認知症は否定的であった。診察時は、不定愁訴（呼吸苦と倦怠感）、心氣的、不安・焦燥、不眠が認められた。患者には「心気症状、不安・焦燥を伴う高齢者うつ病」の可能性が強いことを告げ、外来での抗うつ薬療法を開始した。

<治療経過> 初診後、心気症状に対して VOR: 10mg、レンボレキサント (LEM): 5mg/日より投与開始し、不眠時は EZP: 2mg、不安時は ALP: 0.4mg を1日2回まで頓服処方した。しかし、その後も心気症状を訴え34日毎に頻回に再診した。初診後2週で VOR: 20mg、LEM: 10mg/日まで増量したところ、再診は月1回となり、その後は会話も豊かで笑顔もみられ、執拗な身体的愁訴は完全に消失した。食欲・睡眠も良好で、長男への依存も認められなくなった。初診後2ヵ月で、完全寛解状態まで復した。現在は長期処方経過観察中である。終始、副作用は認められていない。長男は、「これまでどこの医療機関でも解決できなかったのに、ビックリです」と VOR の効果を実感している。

#### IV. 考察

近年、コロナ禍やストレスフルな社会を迎えたことで、うつ病やうつ状態を呈する患者が増加傾向にあるのは言うまでもない。2019年に最も新規の抗うつ薬として S-RIM (Serotonin-Reuptake Inhibitor and serotonin Modulator) 作用を有する VOR が本邦に登場したことで、うつ病・うつ状態に対する薬剤選択の幅が拡大された。

## 1. VORの作用機序と効果

VORは、既存の抗うつ薬とは作用機序が異なり、セロトニン再取り込み阻害作用とセロトニン受容体調節作用を合わせ持つ、いわゆる pure な SSRI 作用に 5HT-1A 受容体アゴニスト作用、5HT-1B 受容体部分アゴニスト作用、5HT-1D 受容体アンタゴニスト作用、5HT-3 受容体アンタゴニスト作用および 5HT-7 受容体アンタゴニスト作用が加わった新規抗うつ薬である。すなわち、SSRI 作用による十分な抗うつ効果（抗不安効果も含む）を発揮し、主に 5HT-1A 受容体 agonist 作用による抗不安効果と認知機能改善効果<sup>1,2)</sup>、5HT-3 受容体 antagonist 作用による悪心・嘔吐抑制効果、5HT-7 受容体 antagonist 作用による抗不安・抑うつ効果<sup>3)</sup>と認知機能改善効果、睡眠改善効果<sup>4)</sup>が得られる薬剤<sup>5)</sup>と考えられている。特に、認知機能の改善には 5HT-1A 受容体刺激作用と 5HT-7 受容体拮抗作用の関与が注目されており、タンドスピロンは 5HT-1A 受容体部分アゴニスト作用を、ルラシドンは 5HT-7 受容体アンタゴニスト作用を有し、ともに統合失調症患者の認知機能障害を改善させたという報告がある<sup>1,2,4)</sup>。

## 2. VORの臨床的特徴

うつ病性障害患者を対象に VOR 投与 8 週での MADRS の合計スコアの変化量からみた試験において、VOR: 10mg 群、20mg 群ともにプラセボ群と比較して有意な改善を認め<sup>6)</sup>、VOR 用量調節のタイミングについては、VOR: 20mg 群では投与 2 週でプラセボ群より MADRS の合計スコアの有意な改善が得られたという報告<sup>7)</sup>がある。このことから、VOR: 20mg 群では即効性が期待でき、抗うつ効果の発現にはより早期の増量が望ましいかもしれない。また、VOR は性機能障害の発現頻度 (CANMAT 2016) が 5% 未満と抗うつ薬の中では極めて低く<sup>8)</sup>、CYP 酵素との関係でもどの酵素にも影響がない<sup>9)</sup>ことから、併用薬との相互作用に関係なく使用し易い薬剤と考えられた。安全性では、最も多い副作用は悪

心 (16.8%) であったが、その程度はほとんどが軽症であった<sup>10)</sup>。

さらに、自動車運転に及ぼす影響については、MIR と比較して VOR は投与初期から自動車運転への悪影響が少ない抗うつ薬の一つと考えられ<sup>11)</sup>、傾眠の副作用の発現頻度は極めて低く、その程度もごく軽症でプラセボ群と差がなかった<sup>12)</sup>。寛解期・回復期における抑うつ症状の残存割合は、認知機能低下が最も多く、次いで興味・喜びの消失などが挙げられる<sup>13)</sup>。パス解析による認知機能への直接的または間接的影響の評価 (直接的影響の評価には DSST<sup>14)</sup> を、間接的影響の評価には MADRS を使用) において、直接的影響は VOR (75.7%) のほうが、デュロキセチン (DLX, 48.7%) より有意に高かったという報告<sup>15)</sup>があり、VOR は回復期にも残存し、社会復帰の妨げにもなる認知機能障害への直接的な改善効果も期待できる可能性が示唆された。

それから、高齢者うつ病の臨床像としては、抑うつ気分よりも不安・焦燥、心気性の亢進、身体的不定愁訴などが目立つ場合が多い。高齢の身体症状症における認知機能と身体症状の重症度との関係において、身体症状症 (いわゆる、心気症) では注意および実行機能障害を認め、その認知機能障害は身体症状の重症度と関連したという報告<sup>16)</sup>がある。VOR の認知機能改善効果が、間接的に心気症状の改善に繋がる可能性もあると考えられた。

## 3. 当病院での使用経験からみた VOR のうつ病・うつ状態治療への有用性と位置づけ

今回の結果として、当病院外来で 1 年間に加療された VOR 投与中のうつ病・うつ状態患者は 12 例であり、①診断は、うつ状態 (適応障害 (不安・抑うつを伴う)) が 12 例中 9 例と最も多く、軽症うつ病エピソードが 2 例、心気症状が中心の高齢者うつ病が 1 例で、②誘因としては、コロナ禍やパワハラなどのストレス因が目立った、③ほとんどの症例に有効であり、効果発現期間は 1 ヶ月以内が最も多く、全例で副作用は

表2 VORの至適(適用)患者(私見)

- |   |
|---|
| A) 外来患者<br>B) Recovery (社会復帰)が見込める患者<br>C) 適応障害(不安・抑うつを伴う):いわゆる「うつ状態」の患者<br>D) 軽症うつ病性障害の患者<br>E) 高齢者うつ病(心気性, 不安・焦燥が主)の患者<br>F) 合併症のあるうつ病の患者 |
|---|

認めなかったが、パーソナリティー障害の合併例には無効であった。④初期には20mg/日まで増量し、回復期には20mgを維持または10mg/日に減量維持する症例に分かれた。⑤至適患者において、その期間に個人差はあるものの復職率は非常に高かった、と要約された。

なお、今回は症例提示をしていないが、今回の対象以降の症例において、a)重症のうつ病性障害患者、b)入院を要するうつ病性障害患者、c)複数回の再発再燃を繰り返す反復性うつ病性障害患者、d)難治性(治療抵抗性)うつ病患者(「カリフォルニアロケット燃料(NaSSA+SNRIの増強療法)」を要する)には、VORはほとんどが無効であった。

このことから、VORの至適患者像は、①外来患者、②Recovery(社会復帰)が見込める患者、③適応障害(不安・抑うつを伴う):いわゆる「うつ状態」の患者、④軽症うつ病性障害の患者、⑤高齢者うつ病(心気性, 不安・焦燥が主)の患者、⑥合併症のあるうつ病の患者と考えられた(表2)。

VORは抗うつ効果に加え、心気症状、認知機能障害や睡眠障害への改善効果を有し、即効性が期待でき、CYP阻害が少なく、性機能障害にも悪影響が少ない新規抗うつ薬である。特に真のRecoveryを目指した場合には、有用かつ使い易い薬剤と考えられ、うつ病の長期予後を見据えた治療を行う際の第一選択になり得ることが示唆された。

## V. まとめ

1) VORは、S-RIMの作用機序、すなわちpureなSSRI作用に、5-HT1A agonist作用と5-HT7 antagonist作用も合わせ持つ新たな抗うつ薬である。

2) 5-HT1A agonist作用は認知機能の改善に、5-HT7 antagonist作用は認知機能の改善に加え、睡眠障害の改善にも影響を与える可能性がある。

3) うつ病では、認知機能障害は急性期から寛解期の全病期で出現するが、回復期(Recovery)には改善させなければならない症状である。

4) 心気症状には認知機能障害が関与しているかもしれない。

5) VORは、抗うつ効果に加え、心気症状、認知機能障害や睡眠障害にも影響を与えるかもしれない。回復期の自動車運転にも悪影響が少なく、有用である。

また、即効性が期待でき、CYP阻害が少なく、性機能障害の発現も少ない可能性がある。

6) VORの至適維持用量は10mgないし20mg/日が妥当である。

7) 1日1回、就前服用とシンプルな用法のため、患者の良好なアドヒアランスに繋がる。

8) 悪心・嘔気時には、メトクロプラミド(プリンペラン®)やモサプリド(ガスモチン®)などが処方されることが多いが、5-HT3 antagonist作用もあり、消化器症状は意外に少ない印象である。

## 結 語

本邦は、高齢化社会を迎えたことによる高齢者うつ病患者の増加、コロナ禍やパワハラなどのストレスフルな世の中を迎えたことによる適応障害（不安・抑うつを伴う）、いわゆる“うつ状態”や軽症（～中等症）のうつ病性障害患者の増加が見込まれていることは明白であり、適切な新規抗うつ薬療法が担う役割は大きいと思われる。

特に、真の Recovery を目指した場合には、新たな抗うつ薬である S-RIM: VOR は有用かつ使い易い薬剤と考えられる。また、VOR はうつ病の長期予後を見据えた治療を行う際の第一選択になり得る。

利益相反 (COI) : 本論文に関する開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Sumiyoshi Tomiki, Matsui M, Nohara S et al: Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry*. 58: 1722-1725, 2001.
- 2) Uehara Takashi, Matsuoka T, Sumiyoshi T: Tandospirone, a 5-HT1A partial agonist, ameliorates aberrant lactate production in the prefrontal cortex of rats exposed to blockade of N-methyl-D-aspartate receptors; Toward the therapeutics of cognitive impairment of schizophrenia. *Front. Behav. Neurosci*. 8: 291, 2019.
- 3) 辻 稔, 竹内智子, 宮川和也ほか: ストレス適応に関与する脳内メカニズム - 5-HT7 受容体を中心に - . *ストレス科学* 25: 190-200, 2010.
- 4) Murai Takeshi, Nakamichi K, Shimizu I et al: Lurasidone suppresses rapid eye movement sleep and improves sleep quality in rats. *J Pharmacol Sci*. 126: 164-167, 2014
- 5) Saltiel PF, Silvershein DI: Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 31: 875-888, 2015.
- 6) Inoue Takeshi, Sasai K, Kitagawa T et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of vortioxetine in Japanese patients with major depressive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 74: 140-148, 2020.
- 7) Christensen MC, McIntyre RS, Florea I et al: Vortioxetine 20 mg/day in patients with major depressive disorder: updated analysis of efficacy, safety, and optimal timing of dose adjustment. *CNS Spectr*. 28: 90-97, 2023.
- 8) Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS et al: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry*. 61: 540-560, 2016.
- 9) Spina E, Santoro V: Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. *Riv Psichiatr*. 50: 210-215, 2015.
- 10) Inoue Takeshi, Nishimura A, Sasai K et al: Randomized, 8-week, double-blind, placebo-controlled trial of vortioxetine in Japanese adults with major depressive disorder, followed by a 52-week open-label extension trial. *psychiatry and clinical neurosciences*. 72: 103-115, 2018.
- 11) Theunissen EL, Street D, Højer A-M et al: A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. *Clin Pharmacol Ther*. 93: 493-501, 2013.
- 12) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構: ボルチオキセチン臨床成績 (総括的安全評価). (武田薬品工業 (株), 承認審査報告書).
- 13) Conradi HJ, Ormel J, Jonge PD: Symptom profiles of DSM-IV-defined remission, recovery, relapse, and recurrence of depression: the role of the core symptoms. *Depress Anxiety*. 29: 638-645, 2012.
- 14) McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 17: 1557-1567, 2014.
- 15) Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W et al: A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 40: 2025-2037, 2015.
- 16) Inamura Keisuke, Tsuno N, Shinagawa S et al: Correlation between cognition and symptomatic severity in patients with late-life somatoform disorders. *Aging Ment Health*. 19: 169-174, 2015.