Fluvoxamine の中枢作用特性

—精神運動機能検査と事象関連電位成分を用いて—

柳 生 隆 視* 斎 藤 朱 実* 西 村 隆 宏*
木 下 利 彦* 斎 藤 正 己*

(受付：1996 年 3 月 27 日)

A Study on the Neuropsychotropic Properties of Fluvoxamine Using Psychomotor Tests and Event-related Potentials

Takami YAGYU* Akemi SAITO* Takahiro NISHIMURA*
Toshihiko KINOSHITA* and Masami SAITO*

* Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University
10-15 Fumizono-cho, Moriguchi, Osaka 570, Japan

A cross-over, placebo-controlled study was performed to compare the neuropsychotropic properties of fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, with those of imipramine, using psychomotor tests (a flicker test and an auditory reaction time) and the event-related potential (P300 component) in 8 healthy adult males who voluntarily participated in this study. As a result, no remarkable difference in the P300 amplitude or in the P300 latency was observed among the test drugs. In contrast, the psychomotor tests revealed that fluvoxamine produced an increased critical flicker frequency compared with placebo or imipramine. In conclusion, fluvoxamine was demonstrated to increase the excitability of the central nervous system, with little influence on the brain's data processing as reflected by P300 component and the reaction processing.

Key words : fluvoxamine maleate, critical flicker fusion, reaction time, P300 component, antidepressant

はじめに

マレイン酸フルボキサミン (以下 fluvoxamine) は, Solvay Duphar 社 (オランダ) に
いて1971年に見出された化合物で, 5-methoxy-

4'-trifluoromethyl valerophenone (*E*)-*O*-2-aminoethyloxime monomaleate の単環系新規化学構造を有している。

薬理的には, (1) セロトニンの再取込みを選択的に阻害するが, ノルアドレナリン, ドパミンの再取込み阻害作用は弱いこと¹⁾, (2) 抗コリン・抗ヒスタミンおよびアドレナリン様作用が非常に弱いこと, (3) ムスカリン, ドパミン, ヒスタミン, オ

* 関西医科大学精神神経科学
〒570 守口市文園町 10-15

ピオイド、GABA、ベンゾジアゼピン受容体との親和性は弱いこと、(4) MAO 阻害作用がほとんどないことなどの特徴を有し、うつ病や神経症の動物モデルにおいて有効^{2,3)}との成績を得ている。ヨーロッパにおいてはすでに1983年に上市されており、三環系抗うつ薬にみられる抗コリン作用を中心とした副作用が軽減された抗うつ薬として広く使用され、その有用性が確立されている^{4~8)}。現在、本邦においても、うつ病のほかに強迫性障害や神経性過食症を対象とした臨床試験段階にある。

今回我々は、fluvoxamine の中枢作用特性を検討する目的で、本剤の健常日本人における精神運動機能検査（フリッカーテストおよび聴覚刺激反応時間）および事象関連電位成分（P300）に及ぼす影響を検討した。対照薬として、placebo のほかに代表的な三環系抗うつ薬である塩酸イミプラミン（以下 imipramine）を用いて本剤の臨床薬理学的作用を評価した。なお、本治験は厚生省薬発第874号（平成元年10月2日付）「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（GCP）に準拠して実施した。

対象および方法

対象は精神神経疾患の遺伝歴や既往歴がなく、一般内科検診・理学検査（心電図、脳波）・臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）など所定の項目に従って実施された健康診断の結果、異常がないと判断された20~24歳（平均 21.9 ± 1.6 歳）の健常成人男子8名である。被験者本人に対して、本研究の目的、方法、薬剤の性質や作用、予想される副作用などについて十分に説明し理解を得たうえで、自らの自由意志に基づき本研究に参加する旨の同意を得た。なお、本試験は大阪臨床薬理研究所健常ヒト試験倫理委員会の審査を受け、その承認に基づき1992年7~9月に実施された。

投与薬剤は Tab. 1 に示すように、fluvoxamine、imipramine および placebo を、二重盲検・クロスオーバー・ラテン方格法にて割り付け、単回経口投与による変化を検討した。投与量は、覚醒状

Tab. 1 投与薬剤の組合せ

Fluvoxamine 50 mg 群	●	○	△	△
Fluvoxamine 100 mg 群	●	●	△	△
Imipramine 50 mg 群	○	○	▲	▲
Placebo 群	○	○	△	△

●：Fluvoxamine 50 mg 錠

○：Fluvoxamine placebo 錠

▲：Imipramine 25 mg 錠

△：Imipramine placebo 錠

外観で識別できないように fluvoxamine 50 mg 錠、imipramine 25 mg 錠およびそれぞれの placebo 錠を組み合わせ、1週間間隔で4期にわたりラテン方格法に従って割り付けた。投与錠数は各期とも4錠である。

態下でのラットの脳波変化⁹⁾および海外で実施された定量薬理学的脳波変化¹⁰⁾、imipramine との比較試験¹¹⁾より、本剤と imipramine は同投与量で同様の变化および臨床効果を有するとの報告がされていることから、これらの成績を参考に fluvoxamine 50 mg（以下 Flu 50 mg）、同 100 mg（以下 Flu 100 mg）、imipramine 50 mg（以下 Imi 50 mg）を設定した。なお、薬剤効果の持続性を考慮し、各投薬の間には最低1週間の休薬期間を設定した。試験中は、中枢神経機能に影響を及ぼすと考えられる嗜好品の摂取を禁止し、投薬日の1週間前から試験が終了するまで、他薬物の使用を禁止した。検査項目および実施スケジュールの概略を Tab. 2 に示す。

自覚症状の調査は、被験者が各自の被験者日誌に試験開始より終了までに発現した自覚症状を発現した時点で記入し、それを治験担当医師に申告して、問診により自覚症状を「軽度」から「重度」の3段階で評価した。

精神運動機能検査は投与前、投与後1, 3, 5, 6, 9, 24時間（計7回）に施行した。フリッカーテストは OG 技研社製デジタルフリッカーを用いて、閃光刺激光源の明滅頻度の上昇系列と下降系列をそれぞれ10回ずつ連続的に反復して行うことにより、閃光融合閾値（critical fusion frequency）と閃光弁別閾値（critical flicker frequency）を交互に測定した。閃光融合閾値は明滅頻度の上昇を追うことから、覚醒水準が著しく低

Tab. 2 治験実施スケジュール

試験日		事前検診	投 与 当 日																				投与翌日	投与 1週間後
時刻		9	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	10	9			
投与後時間			-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15	24					
治験薬服用			↑																	○	○			
医師の診察		○	○					○					○											
事象関連電位 (P300)			○					○		○						○								
精神運動・ 機能検査	フリッカー値		○		○		○		○	○					○					○				
	刺激反応時間		○		○		○		○	○					○					○				
食事		○	○			○								○										

下した際には、融合閾値の低下にもかかわらず反応行動の遅れが重畳すると見かけの閾値が実際よりも高く評価される可能性が生じる。一方、弁別閾値には反応行動の遅れは閾値の低下として示されるため矛盾がなく、後者の評価がより適当と考えられる。そこで、本試験においては閃光弁別閾値について検討した。

刺激反応時間は刺激装置（日本光電製 SMP 4100）より呈示間隔 1 秒、持続時間 80 msec の 2 種類の tone burst (1000 Hz ; 10%, 2000 Hz ; 90 %) を呈示し、低頻度刺激音を標的刺激とした。刺激音に対して迅速にボタンを押すように教示し、聴覚刺激に対する 15 回の反応潜時を測定した。

事象関連電位検査 (P300 成分) は安静・開眼・座位状態で投与前、投与後 3, 5, 9 時間 (計 4 回) に実施した。導出部位は国際 10/20 法に従い、両側耳朶結合を不関電極とする頭皮上の 2 部位 (C_z , P_z) で、各記録開始時に電極の交流抵抗が 5 k Ω 以下であることを確認したのち、標準型皿電極から導出した。脳波記録は時定数 0.1 秒、高域フィルター 50 Hz および 60 Hz の交流ハムフィルターを用いて行った。Neuropack fourmini (日本光電製 MEB5304) を用いてヘッドフォンより両耳に強度 75 dB SL, 持続時間 100 msec の 2 種類の tone burst (1000 Hz ; 20%, 2000 Hz ; 80%) を呈示し、低頻度刺激音を標的刺激として確実にボタンを押すように教示した。今回は事象関連電位成分のうち P300 成分のみ評価対象とし、一般

に最大振幅をとるとされる P_z の P300 潜時および振幅について検討した。

なお、本試験においては脳波基礎活動と投与薬剤の血中濃度測定を実施しているが、その詳細については別報¹²⁾を参照されたい。

結 果

1. 自他覚症状

発現した自他覚症状を薬剤別にまとめた結果を示す (Tab. 3)。Flu 100 mg 群の 1 名では、「眠気」が投与約 1 時間後から出現し、「嘔気」、「めまい」などの症状が投与後 2～5 時間後にみられたため、フリッカーテストと事象関連電位検査の一部を中止した。なんらかの自他覚症状を認めた被験者は、Flu 50 mg 群では 6 名、Flu 100 mg 群では 5 名、Imi 50 mg 群では 5 名、placebo 群では 1 名であった。臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）では異常変動は認めず、血圧、脈拍数、体温も薬剤投与前後において明らかな変動はみられなかった。

2. フリッカーテスト；閃光弁別閾値 (critical flicker frequency)

前述したように、被験者のうち 1 名が Flu 100 mg 服用中に「嘔気」、「めまい」を呈したため、その投与 3～9 時間後の記録ができなかった。したがって、本検査の Flu 100 mg 群のうち投与後 3, 5, 6, 9 時間の解析対象例数は 7 名である。閃

Tab. 3 自他覚症状の発現状況

症 状	Flu 50 mg	Flu 100 mg	Imi 50 mg	Placebo
眠 気	3	1	4	1
倦怠感		2		
めまい		2		
ふらつき	1			
ボーッとする	1	1		
頭重感		1		
集中力がない		1		
頭 痛	1			
立ちくらみ		1		
嘔 気	1	2		
味覚変化			1	
発 汗		1		
手足の冷感		1		
結膜充血		1		
副作用発現件数	7 件	13 件	5 件	1 件
副作用発現例数	6 例	5 例	5 例	1 例

光弁別閾値に及ぼす要因としては、時間と薬物の影響が想定されることから、それぞれの効果を検討するため二元配置分散分析を施行した。その結果、時間の主効果は $F=2.627$, $p=0.026$, $DF; 5$, 薬物の主効果は $F=7.308$, $p<0.001$, $DF; 3$, 交互作用は $F=0.578$, $p=0.889$, $DF; 15$ であり、時間要因および薬物要因のいずれの主効果も有意な影響を及ぼしていた。各薬物投与後に生じた閃光弁別閾値の変化を Fig. 1 に示す。群間差の検定は Duncan の多重範囲検定法を用いた。Fluvoxamine 投与により閾値の上昇が認められ、5 時間後では Flu 50 mg および Flu 100 mg 群において placebo 群との間に有意差が認められた ($p<0.05$)。6 時間後においては有意ではなかったものの、9 時間後には Flu 50 mg 群において Imi 50 mg 群との間に、また Flu 100 mg 群において placebo 群との間にそれぞれ有意差を認めた ($p<0.05$)。しかし、24 時間後にはいずれの薬剤間にも閾値の差は認められなかった。

3. 刺激反応時間 (reaction time)

被験者のうち 1 名は、検査の指示が十分に理解

Fig. 1 薬物投与後の閃光弁別閾値の変化
各線は薬物投与前からの変化を平均値で表した。検定は Duncan 多重範囲検定を各時期ごとに実施した。

^{a)}Flu 50 mg vs Placebo, $p<0.05$

^{b)}Flu 100 mg vs Placebo, $p<0.05$

^{c)}Flu 50 mg vs Imi 50 mg, $p<0.05$

^{d)}Flu 100 mg vs Placebo, $p<0.05$

できず、刺激に対して迅速な反応を行わず 1000 msec 以上と遅延したボタン押し反応をしたため、平均投与前値において 406.9~916.0 msec と変動が大きくなり解析には不适当と判断し除外した。したがって、本検査の全解析対象例数は 7 名である。反応時間の変動に及ぼす時間と薬物要因の効果を検討するため二元配置分散分析を施行した結果、時間の主効果は $F=2.504$, $p=0.033$, $DF; 5$, 薬物の主効果は $F=7.959$, $p<0.001$, $DF; 3$, 交互作用は $F=0.402$, $p=0.977$, $DF; 15$ であり、時間および薬物要因の主効果に有意な影響が認められた。各薬剤投与後に生じた反応時間の変化を Fig. 2 に示す。投与 9 時間後までは群間に有意差はみられなかった。24 時間後においては両 fluvoxamine 投与群と Imi 50 mg 群の間に有意差を認めたが ($p<0.05$)、placebo 群との間には差はみられなかった。

4. 事象関連電位

前述したように、Flu 100 mg 群の 1 名が服用中に「嘔気」、「めまい」を呈したため、本検査の投

Fig. 2 薬物投与後の刺激反応時間の変化
各線は薬物投与前からの変化を平均値で表した。検定はDuncan 多重範囲検定を各時期ごとに実施した。

^{a)}Flu 50 mg vs Imi 50 mg, $p < 0.05$

^{b)}Flu 100 mg vs Imi 50 mg, $p < 0.05$

与3, 5時間後の記録ができなかった。したがって、Flu 100 mg 群の投与3, 5時間後の解析対象例数は7名である。

1) P300 潜時

P300 潜時の変動に及ぼす時間と薬物要因の効果を検討するため二元配置分散分析を施行した。その結果、時間の主効果は $F = 0.682$, $p = 0.565$, $DF : 3$; 薬物の主効果は $F = 0.420$, $p = 0.739$, $DF : 3$; 交互作用は $F = 0.107$, $p = 0.999$, $DF : 9$ であり、いずれの要因にも効果はみられなかった。Fig. 3 に薬物投与後の P300 潜時の変化を示す。Flu 100 mg 群では5時間後において潜時短縮傾向が認められたが、いずれの薬物においても有意な潜時変化を認めなかった。

2) P300 振幅

P300 振幅の変動に及ぼす時間と薬物要因の効果を検討するため二元配置分散分析を施行した。その結果、時間の主効果は $F = 0.663$, $p = 0.577$, $DF : 3$; 薬物の主効果は $F = 1.346$, $p = 0.263$, $DF : 3$; 交互作用は $F = 0.154$, $p = 0.998$, $DF : 9$ であり、いずれの要因にも効果は認められず、いずれの薬物間においても有意な振幅変化を認めなかった (Fig. 4)。

Fig. 3 P300 潜時の変化

各線は薬物投与前からの変化を平均値で表した。検定はDuncan 多重範囲検定を各時期ごとに実施した。各時期で有意な差は認められなかった。

Fig. 4 P300 振幅の変化

各線は薬物投与前からの変化を平均値で表した。検定はDuncan 多重範囲検定を各時期ごとに実施した。各時期で有意な差は認められなかった。

考 察

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) に分類される薬物は、シナプス前のセロトニン・トランスポーターに作用して、セロトニンの再取り込みを阻害することにより、シナプス間隙のセロトニンを増加させ、抗うつ効果を示すと考えられている。Imipramine をはじめとする三環系抗うつ薬にもセロトニン再取り込み阻害作用が認められるが、同時にノルアドレナリン再取り込み阻害作用も有するためセロトニン選択的とはいえず、またム

スカリン受容体やノルアドレナリン受容体にも作用することから、口渇、尿閉、便秘や循環器系に対する副作用を惹起していると考えられている。本試験に使用した fluvoxamine は SSRI の代表的薬剤であり、三環系抗うつ薬に比べてムスカリン、ヒスタミンあるいはノルアドレナリン受容体への親和性が極めて弱いことから、より安全な抗うつ薬として期待されており¹³⁾、すでに海外で実施された臨床試験では、その抗うつ効果は imipramine や amitriptyline と同程度であることが示されている^{4,6,8,11,14)}。

本試験の目的は、fluvoxamine の中枢作用特性と臨床薬理学的特徴を明らかにするために、精神運動機能検査と事象関連電位成分 (P300) に及ぼす影響を検討することにある。事象関連電位は、大脳誘発電位のうち感覚刺激に応答する外因性成分に引き続いて出現する潜時の遅い成分で、情報処理過程における神経要素の生理的活動を客観的に評価する有用な方法である。とくに P300 成分は刺激評価過程を反映する内因性成分と考えられている。本試験では、fluvoxamine はその指標に明らかな差異を生じないことから、脳内の情報処理における刺激評価の過程にはほとんど影響を及ぼさないことが推測された。

精神運動機能検査においては、各薬物に興味ある効果の相違が反映された。フリッカーテストは簡便で短時間に実施可能なことから、ヒトの精神薬理学的研究において広く用いられている方法の一つである。明滅の認知は視覚系を軸とした運動の探知に関係する皮質活動に関連しているが、その閾値は必ずしも特定の神経経路と関連しているわけではないことから、全体的な中枢神経系の興奮性を表す指標とみなされている¹⁵⁾。また、年齢、性差、性格、サーカディアンリズム、性周期、疲労などの要因との関連が指摘されており、その閾値は精神的覚醒 (mental alertness) を反映する¹⁵⁾。また、認知情報の処理能力を表す¹⁶⁾ともいわれている。

一方、刺激反応時間は外的刺激に対して選択的反応行動を求めるもので、広範な認知処理は必要としないものの情報処理過程における注意反応規

制の能力を評価する感覚運動行動の指標として用いられている。したがって、少なくとも刺激反応時間には刺激を認識して反応選択を行うといった刺激認知反応時間と、反応行動出力系の能力を表す運動反応時間といった要素から構成されている¹⁵⁾。本試験においては、fluvoxamine 群は placebo 群および imipramine 群に比してフリッカー値の上昇、さらに投与 24 時間後に imipramine 群は fluvoxamine 群に比して反応時間の短縮を示した。

Warrington ら¹⁷⁾は、trazodone (100 mg) と amitriptyline (50 mg) を 6 名の健常成人に経口単回投与し、フリッカーテストや選択反応時間等を測定した結果、投与 45 分以降は両薬剤による作用の違いはほとんどなく、placebo に比べてフリッカー値の低下と反応時間の遅延を認めたことから、抗うつ剤の有する鎮静的效果によるのではと述べている。水川ら¹⁸⁾は、amoxapine (25 mg) と maprotiline (50 mg) を用いて経口投与後の事象関連電位成分とフリッカー値の変動を検討したところ、amoxapine では事象関連電位の各成分の潜時や振幅には有意な変化はみられないものの、フリッカー値は投与 5 時間後に有意な低下を示し、maprotiline では投与 6～8 時間後に N200 振幅の有意の増大のみを認め、フリッカー値は投与後 2 時間から有意の低下を認め、8 時間後においても持続したとしている。Saletu ら¹⁹⁾は、健常成人 10 名を対象に clovoxamine (50 mg, 75 mg, 125 mg), fluvoxamine (75 mg), imipramine (75 mg) を用いて経口単回投与試験を行い、脳波や精神運動機能検査を経時的に施行している。その結果、clovoxamine (125 mg) では投与 4, 6 時間後に、fluvoxamine (75 mg) では投与 4 時間後にフリッカー値の上昇を認めたが、imipramine (75 mg) ではほとんど変化を認めなかったとしている。反応時間においては、統計的には有意とはいえないものの、imipramine では投与 4, 6 時間後において他の薬剤と異なって遅延していたとしている。

これらの報告をまとめると、従来の三環系・四環系抗うつ薬においては、フリッカー値の低下や

反応時間の延長を認めることが多く、臨床的に投与初期に経験する鎮静や抑制といった症状に関連した生理的变化を反映していると考えられている。

一方、本試験結果から fluvoxamine では、反応時間には影響せずにフリッカー値が上昇するといった、これまでの抗うつ薬とは異なる特異な変化を呈し、Saletu らの報告¹⁰⁾とほぼ一致する特徴を示した。このことから、fluvoxamine が刺激の脳内情報処理過程ないしは反応行動過程にほとんど影響を与えずに、中枢神経系への興奮性を高めて注意力や集中力の持続を促すことが考えられ、imipramine とは異なる情動性の改善効果を有する可能性が示唆された。

ま と め

選択的セロトニン再取り込み阻害薬である fluvoxamine の中枢作用特性と臨床薬理学的特徴を検討するために、精神運動機能検査（フリッカーテスト、聴覚刺激反応時間）と事象関連電位（P300 成分）に及ぼす影響を検討した。対象は健康成人男性志願者 8 名であり、imipramine および placebo との交差比較対照試験を行った。その結果、P300 成分においては各薬剤間で振幅と潜時のいずれにも変化を生じなかった。一方、精神運動機能検査においては、fluvoxamine はフリッカーテストの閃光弁別閾値の上昇が認められた。このことより、fluvoxamine は P300 や刺激反応時間に反映される刺激の脳内情報処理過程ないしは反応行動過程への影響はほとんど認められないものの、中枢神経系に対してその興奮性を高めることが示唆され、imipramine とは異なる中枢作用を有することが認められた。

謝辞

本研究の実施にあたってご協力いただいた大阪臨床薬理研究所および関西医科大学精神神経科脳波研究室の諸氏、ならびにコントローラーの大分医科大学臨床薬理学教室 中野重行教授に深謝いたします。なお、本研究で使用した fluvoxamine 50 mg 錠および同 placebo 錠は明治製菓株式会社より、imipramine 25 mg 錠および同 placebo 錠は日本チバガイギー株式会社より提供を受けた。また、結果の一部は、第 3

回日本薬物脳波研究会（東京、1993 年 5 月）、第 13 回国際臨床神経生理学学会（バンクーバー、1993 年 9 月）、第 24 回日本脳波筋電図学会学術大会（鹿児島、1993 年 11 月）において発表した。

文 献

- 1) Claassen, V. and Davies, J. E. : Fluvoxamine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. *Br. J. Pharmacol.*, **60** : 505-516 (1977).
- 2) Molewijk, H. E. and van der Heijden, J. A. M. : Psychopharmacological profile of fluvoxamine. *Depression, Anxiety and Aggression Preclinical and Clinical Interfaces*, Houten, Holland : Medidact, pp. 31-42 (1988).
- 3) Mos, J. and Oliver, B. : Ultrasonic vocalizations by rat pups as an animal model for anxiolytic activity : Effects of antidepressants. *Depression, Anxiety and Aggression Preclinical and Clinical Interfaces*, Houten, Holland : Medidact, pp. 85-93 (1988).
- 4) Burton, S. W. : A review of fluvoxamine and its uses in depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **6** (S3) : 1-17 (1991).
- 5) De Johge, F. and Swinkels, J. A. : The safety of antidepressants. *Drugs*, **43** (S2) : 40-47 (1992).
- 6) Kasper, S., Fuger, J. and Moller, H. J. : Comparative efficacy of antidepressants. *Drugs*, **43** (S2) : 11-23 (1992).
- 7) Mendelevicz, J. : Efficacy of fluvoxamine in severe depression. *Drugs*, **43** (S2) : 32-39 (1992).
- 8) Wilde, M. I., Plosker, G. L. and Benfield, P. : Fluvoxamine. An updated review of its pharmacology, and therapeutic use in depressive illness. *Drugs*, **45** : 895-924 (1993).
- 9) Karijzer, F., van der Molen, R., van Oorschot, R., et al. : Effects of antidepressants on EEG of the rat. *Neuropsychobiology*, **9** : 167-173 (1983).
- 10) Saletu, B., Grunberger, J., Rajna, P., et al. : Clovoxamine and fluvoxamine-2 biogenic amine re-uptake inhibiting antidepressants : Quantitative EEG, psychometric and pharmacokinetic studies in man. *J. Neural Transm.*, **49** : 63-86 (1980).
- 11) Itil, T. M., Shrivastava, R. K., Mukherjee, S., et al. : A double-blind placebo-controlled study of fluvoxamine and imipramine in out-patients with primary depression. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **15** : 433s-438s (1983).
- 12) 西村隆宏, 斎藤朱実, 柳生隆視ほか : フルボキサミンの向精神作用特性—薬物脳波学的検討と薬物動態—。 *神経精神薬理*, **18** : 319-329 (1996)。
- 13) Grimsley, S. R. and Jann, M. W. : Paroxetine, sertraline and fluvoxamine : New selective ser-

- otonin reuptake inhibitors. *Clin. Pharmacy*, **11** : 930-957 (1992).
- 14) Gasperini, M., Gatti, F., Bellini, L., et al. : Perspectives in clinical psychopharmacology of amitriptyline and fluvoxamine. A double blind study in depressed inpatients. *Neuropsychobiology*, **25** : 186-192 (1992).
 - 15) Sherwood, N. and Kerr, J. S. : The reliability, validity and pharmacosensitivity of four psychomotor tests. In : Hindmarch, I. and Stonier, P. D. (Ed.) : *Human Psychopharmacology : method & measures*, vol. 4, John Wiley & Sons, Chichester, pp. 1-14 (1993).
 - 16) Hindmarch, I. : Instrumental assessment of psychomotor functions and the effects of psychotropic drugs. *Acta Psychiatr. Scand.*, **89** : 49-52 (1994).
 - 17) Warrington, S. J., Ankier, S. I. and Turner, P. : Evaluation of possible interactions between ethanol and trazodone or amitriptyline. *Neuropsychobiology*, **15** : 31-37 (1986).
 - 18) 水川六郎, 岸本 朗, 小林孝文ほか : 抗うつ薬慢性投与時の事象関連電位の変化. 教室開講 40 周年 : 挟間秀文教授就任 10 周年記念論文集 (昭和 61 年 7 月 10 日発行).