

初步分析報告

A randomized, open-label, active-control, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of zolpidem MR (modified release) in patients with primary insomnia

I. 病患基本資料

研究期間共收集 42 位受試者，隨機分配投予 Stilnox CR (20 位)及 Eurodin (22 位)。兩組中各有一名因個人意願(Stilnox CR 組)及藥物療效(Estazolam 組)而於第一週退出研究，其餘 40 名受試者皆完整接受兩週的藥物治療及各項評估。

以完成研究之 40 名受試者為最後分析對象，投予 Stilnox CR (19 位)及 Eurodin (21 位)兩組間在年齡、性別、身體體質指數(Body Mass Index, BMI)的分佈均無統計差異(見表 1)。兩組個案在受試前的睡眠品質(以 PSQI score 表示，來自匹茲堡睡眠品質量表)、睡眠效率(總睡眠時間/總躺床時間，來自匹茲堡睡眠品質量表)、臨床整體評估嚴重度(Clinical Global Impression-Severity, CGI-S)，以及睡眠異常行為出現比率皆未達統計顯著差異。

表 1、兩組個案於基準期比較

	Stilnox CR 組 (n=19)	Eurodin 組 (n=21)	P-value
性別, n			
男性	4	10	0.079
女性	15	11	
年齡, mean±SD	38.39±10.65	44.77±13.13	0.196
BMI, kg/m ²	21.25±3.95	23.25±3.46	0.005
失眠之外的重大疾病, n			
無	10	9	0.536
有	9	12	
進入試驗一個月內前曾使用其他鎮靜、安眠相關藥物, n			
無	10	6	0.121
有	9	15	
試驗期間併用藥物, n			
無	14	11	0.165
有	5	10	
匹茲堡睡眠品質量表			
PSQI score, mean±SD	14.32±3.02	15.10±2.45	0.520
睡眠效率	59.95±33.38	55.97±26.66	0.611
CGI-S score, mean±SD	4.68±1.25	4.19±0.87	0.236
睡眠異常行為比例, n			
無	15	20	0.172
有	4	1	

II. 治療成效

1. 疾病整體改善程度(Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I)

研究期間，由臨床專科醫生評估受試者經 Stilnox CR 或 Eurodin 治療後失眠改善的情形(CGI-I score)如表 2 所示。兩組病人無論在藥物治療期間(D7 及 D14)、以及停藥後(D21)均無明顯組間差異。比較藥物治療對臨床整體嚴重度的影響，結果顯示兩組個案在停藥後，臨床整體嚴重度皆顯著性地加重($p < 0.05$, Wilcoxon Signed Ranks test)。

表 2、治療期間醫生評估受試者疾病整體改善程度(CGI-I score)

	Stilnox CR 組 (n=19)	Eurodin 組 (n=21)	P-value*
D7	1.89±1.05	1.90±1.22	0.793
D14	1.58±0.84	1.81±1.08	0.548
D21	3.37±1.21	3.33±1.53	0.813

*採 Mann-Whitney U test

2. 個案對整體改善印象(Patient's Global Impression, PGI)

投予藥物期間，受試者以 PGI 自評助眠劑對疾病整體改善程度(包含：整體睡眠、入睡狀況、維持睡眠時間與對過去一週的藥效)。如表 3 所示，藥物治療期間，兩組個案在整體睡眠、入睡狀況、維持睡眠時間感覺變好的人數皆較多。比較兩組個案在治療後對過去一週藥效感到剛好的比例(表 4)，經助眠劑治療一週後，Stilnox CR 組受試者有 68.42% 比例覺得過去一週藥效剛好，Eurodin 組有 61.90% 比例覺得藥效剛好，兩組無統計上顯著的差異。經助眠劑治療兩週後，兩組個案對治療藥物覺得藥效剛好的比例還是無統計上顯著的差異。

表 3、治療期間受試者自評助眠劑對疾病整體改善程度(PGI score)

		Stilnox CR 組			Eurodin 組		
		變好	普通	變差	變好	普通	變差
整體睡眠	D7	14	4	1	19	2	0
	D14	16	2	1	19	0	2
入睡狀況	D7	17	2	0	16	5	0
	D14	17	1	1	19	1	1
維持睡眠時間	D7	15	3	1	18	3	0
	D14	13	6	0	17	3	1
過去一週藥效		太強	剛好	不夠	太強	剛好	不夠
	D7	1	13	5	3	13	5
	D14	3	13	3	1	16	4

表 4、對過去一週藥效感到剛好的比例

	Stilnox CR 組	Eurodin 組	P-value*
D7	68.42%	61.90%	0.666
D14	68.42%	76.19%	0.583

*採 chi-square test

3. 匹茲堡睡眠品質量表

● 基準期(D-2) 兩組睡眠品質比較

研究期間採用匹茲堡睡眠品質量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)衡量受試者於下列四個時期的睡眠品質：基準期(D-2)、服用助眠劑一週後(D7)、服用助眠劑兩週後(D14)與停止服藥(D21)。由表 1(第 1 頁)可得知兩組個案在基準期的整體 PSQI score 並無統計上顯著的差異($p=0.520$)，然而由表 5 可得知，Stilnox CR 組的受試者在 PSQI 第三個面向分數(睡眠潛伏期)顯著性地比 Eurodin 組高($p=0.047$)，表示 Stilnox CR 組的受試者在未服用助眠劑治療前所需要的睡眠潛伏期已顯著比 Eurodin 組長。

表 5、比較兩組受試者於基準期(D-2)使用匹茲堡睡眠品質量表測量睡眠品質各面向的分數

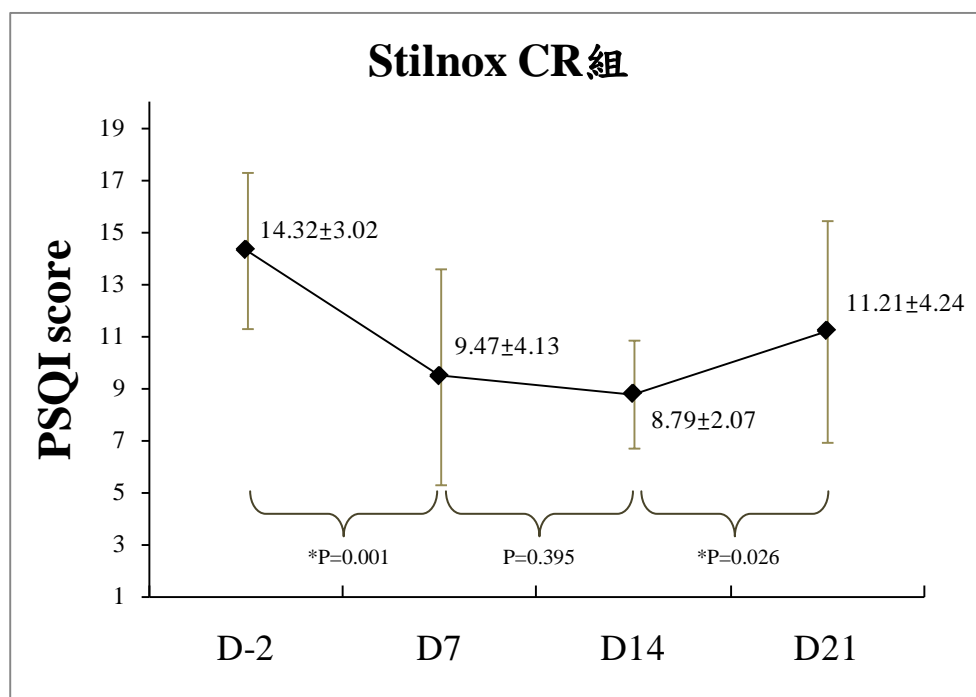
Different components of PSQI	Stilnox CR 組	Eurodin 組	P-value*
1. Subjective Sleep Quality	2.68±0.48	2.67±0.58	0.919
2. Sleep latency	2.95±0.23	2.48±0.93	0.047
3. Sleep duration	2.11±1.15	2.43±0.87	0.395
4. Habitual Sleep Efficiency	1.79±1.27	2.14±1.24	0.436
5. Sleep Disturbances	1.21±0.54	1.43±0.60	0.292
6. Use of Sleep Medicine	2.47±0.91	2.62±0.81	0.569
7. Daytime dysfunction	1.11±0.81	1.33±0.80	0.426

*採 Mann-Whitney U test

● 試驗期間 Stilnox CR 組睡眠品質變化

Stilnox CR 組個案，在投予藥物兩週中(D7 及 D14)，睡眠品質(PSQI score)與基準期相較均有明顯改善($p \leq 0.001$ ，圖 1)。停藥後(D21)的睡眠品質，比前一週(D14)差，也具顯著性差異($p=0.026$)。而受試者經兩週 Stilnox CR 治療後，即使停止藥物治療，睡眠品質比起用藥前的基準期(D-2)仍有明顯改善($p=0.001$)。而在兩週的治療期間內，第二週(D14)的睡眠品質相較前一週(D7)並無明顯變化($p=0.395$)。

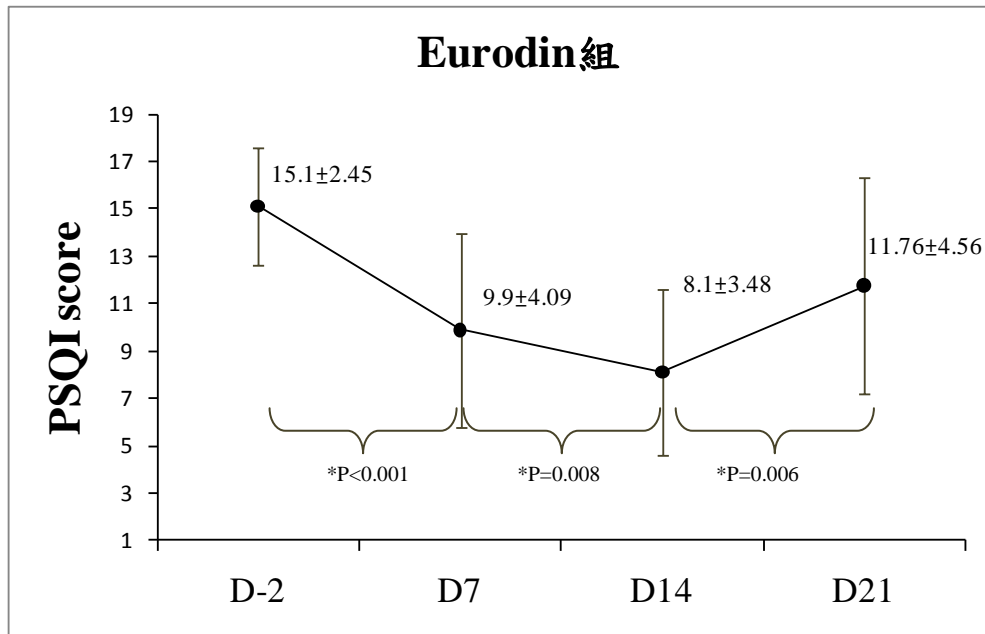
圖 1、試驗期間 Stilnox CR 組之 PSQI score 變化



● 試驗期間 Eurodin 組睡眠品質變化

檢視 Eurodin 組個案的睡眠品質變化，在投予藥物兩週中(D7 及 D14)，睡眠品質與基準期相較亦呈現明顯改善(p<0.001，圖 2)。而停藥後(D21)的睡眠品質，則比前一週(D14)用藥狀況下顯著較差(p=0.006)；與用藥前的基準期(D-2)相較也達顯著差異(p=0.002)。在兩週的治療期間內，投予 Eurodin 第二週(D14)的睡眠品質，優於前一週(D7)，達統計學上之顯著差異(p=0.008)。

圖 2、試驗期間 Eurodin 組之 PSQI score 變化



● 試驗期間兩組睡眠品質變化

本研究比較兩組病患在不同時期測得的匹茲堡睡眠品質量表分數(PSQI score)，藉此來衡量 stilnox CR 組與 Eurodin 組間療效的差異。採 Repeated Measures One-way ANOVA 的統計方法來比較兩組藥物短期與整體的治療效果。短期治療效果是比較兩組個案在 D-2 與 D7 測得的 PSQI score 是否有差異；整體的治療效果是比較兩組個案在 D-2、D7、D14 所測得的 PSQI score 是否有差異。不同時期測得的匹茲堡睡眠品質量表分數皆以受試者於基準期測得的 CGI-S score 與睡眠潛伏期來進行調整(圖 3)。由表 6 得知，stilnox CR 組的短期治療效果顯著比 Eurodin 組佳，經調整後的 PSQI score 較低(p=0.048)。然而就整體的治療效果而言，stilnox CR 組與 Eurodin 組之間沒有統計上顯著的差異(p=0.161)。

表 6、試驗期間兩組短期與整體的 PSQI score 變化

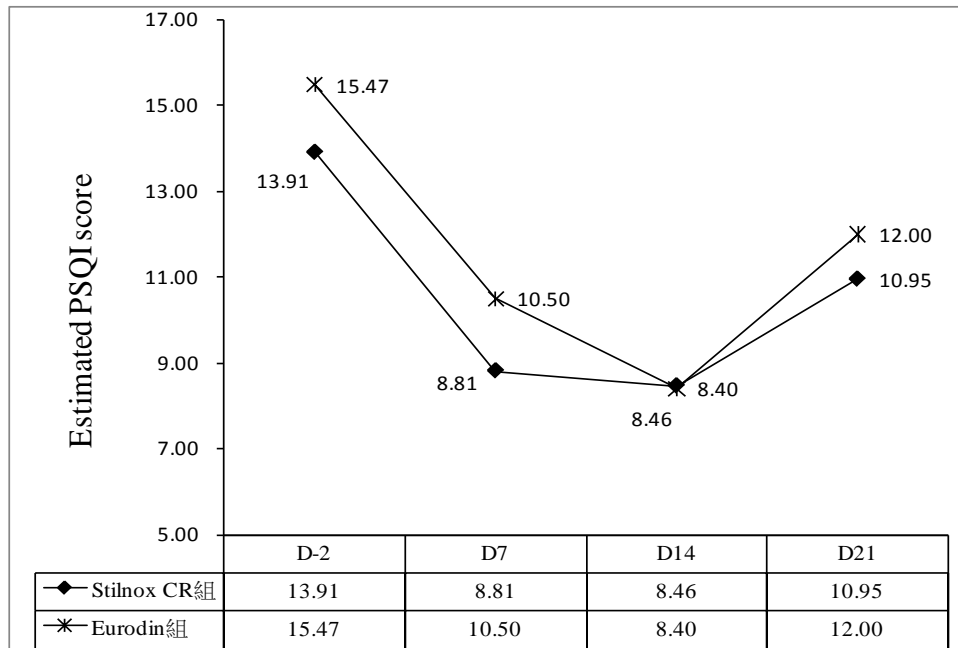
Questionnaire parameters	Treatment group	Estimated Mean (SE) ¹		治療效果	
		D7	D14	短期 ²	整體 ³
				F, P-value	F, P-value
PSQI Global score	Stilnox CR 組	8.81(0.85)	8.46(0.63)	F:4.197, p=0.048	F:2.051, p=0.161
	Eurodin 組	10.50(0.81)	8.40(0.60)		

¹Covariates appearing in the model are evaluated at the following values at baseline: Sleep latency = 2.18, CGI-S score = 4.43.

²短期治療效果是比較兩組個案在 D-2 與 D7 測得的 PSQI score 是否有差異

³整體的治療效果是比較兩組個案在 D-2、D7、D14 所測得的 PSQI score 是否有差異。

圖 3、試驗期間兩組 PSQI score 變化



4. 睡眠日記

● 基準期(D-2) 兩組睡眠品質比較

研究期間使用睡眠日記記錄受試者從服藥前(第 D-2 天、第 D-1 天)、服藥期(從第 D0 天至第 D13 天，兩週)至停止服藥期(從第 D14 天至第 D20 天，一週)之間的睡眠品質。由表 7 可得知兩組個案在服藥前第 D-2 天時以睡眠日記記錄的睡眠潛伏期或睡眠效率(總睡眠時間/總躺床時間,%)並無統計上顯著的差異。

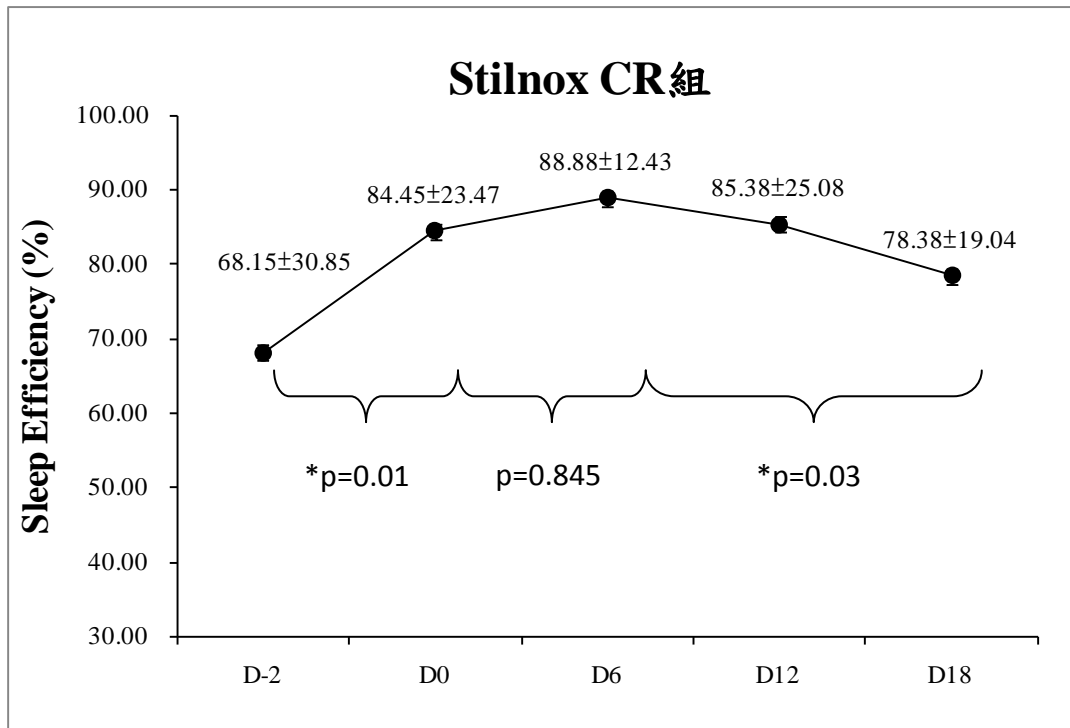
表 7、比較兩組受試者於服藥前(第 D-2 天)使用睡眠日記衡量的睡眠狀況

	Stilnox CR 組 (n=19)	Eurodin 組 (n=20)	P-value
Sleep latency(median, min-max)	40(5-490)	60(5-400)	0.341
Sleep Efficiency (%)	68.15±30.85	59.94±24.71	0.171

● 試驗期間 Stilnox CR 組睡眠品質變化

藉由分析 Stilnox CR 組個案以睡眠日記記錄的給藥前(第 D-2 天)、給藥後(第 D0 天、第 D6 天、第 D12 天)與停藥後(第 D18 天)的睡眠效率，來評估 Stilnox CR 治療的療效。服藥後第 D0 天、第 D6 天與第 D12 天，Stilnox CR 組個案的睡眠效率與未服藥時的基準期(D-2)相較均有顯著性改善($p < 0.05$ ，圖 4)。受試者經兩週 Stilnox CR 治療後，隨即停止藥物治療，第 D18 天的睡眠效率顯著性的比第 D6 天差($p = 0.035$ ，圖 4)，且與未服藥時的基準期(D-2)相較沒有顯著性地差異($p = 0.52$)。

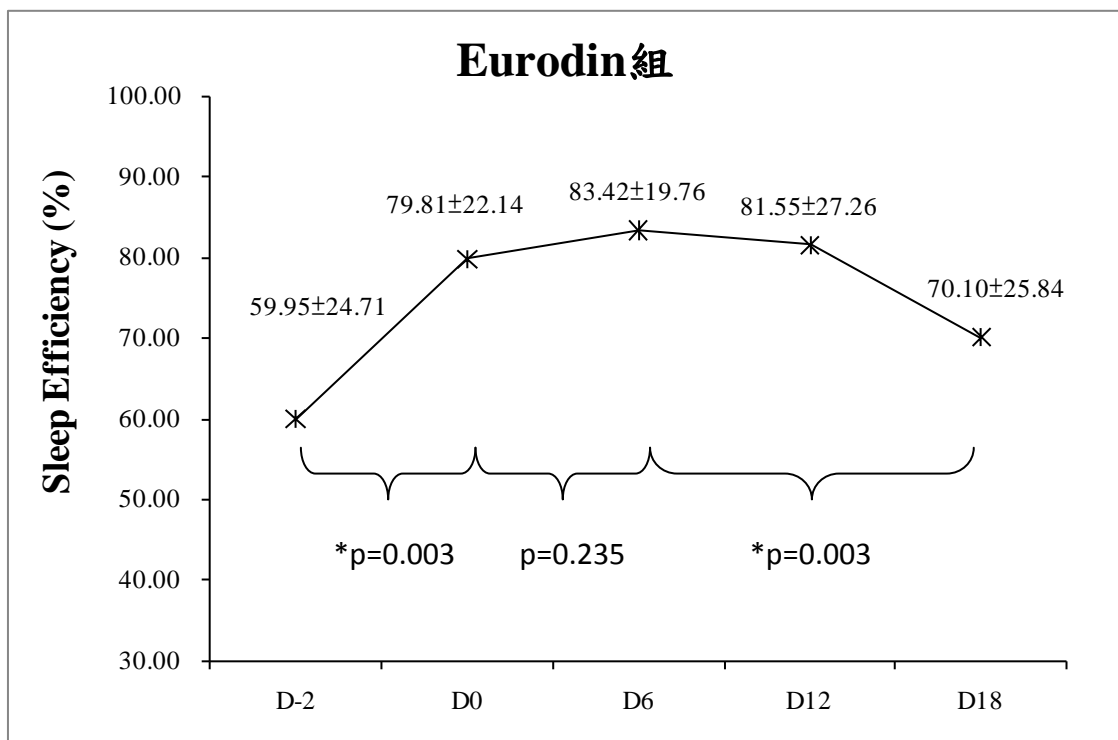
圖 4、試驗期間 Stilnox CR 組之睡眠效率變化



● 試驗期間 Eurodin 組睡眠品質變化

藉由分析 Eurodin 組個案以睡眠日記記錄在給藥前(D-2)、給藥後(D0、D6、D12)與停藥後(D18)的睡眠效率，來評估 Eurodin 治療的療效。服藥後第 D0 天、第 D6 天與第 D12 天，Eurodin 組個案的睡眠效率與未服藥時的基準期(D-2)相較均有顯著性改善($p<0.05$ ，圖 5)。受試者經兩週 Eurodin 治療後，即停止藥物治療，第 D18 天的睡眠效率顯著性的比第 D6 天差($p=0.003$)，與未服藥時的基準期(D-2)相較沒有顯著性地差異($p=0.07$)。

圖 5、試驗期間 Eurodin 組之睡眠效率變化



● 試驗期間兩組睡眠品質變化

採 Repeated Measures One-way ANOVA 的統計方法來比較兩組藥物短期與整體的治療效果。短期治療效果是比較兩組個案第 D-2 天、第 D0 天與第 D6 天使用睡眠日記記錄的睡眠效率是否有差異；整體的治療效果是比較兩組個案在第 D-2 天、第 D0 天、第 D6 天、第 D12 天與第 D18 天以睡眠日記記錄的睡眠效率是否有差異。不同時期測得的睡眠效率皆以受試者性別、基準期測得的 CGI-S score 與睡眠潛伏期來進行調整，經調整後的睡眠效率如圖 3 所示。由表 8 得知，stilnox CR 組的短期治療效果與整體的治療效果與 Eurodin 組之間沒有統計上顯著的差異。

表 8、試驗期間兩組以睡眠日記記錄的短期與整體睡眠效率變化

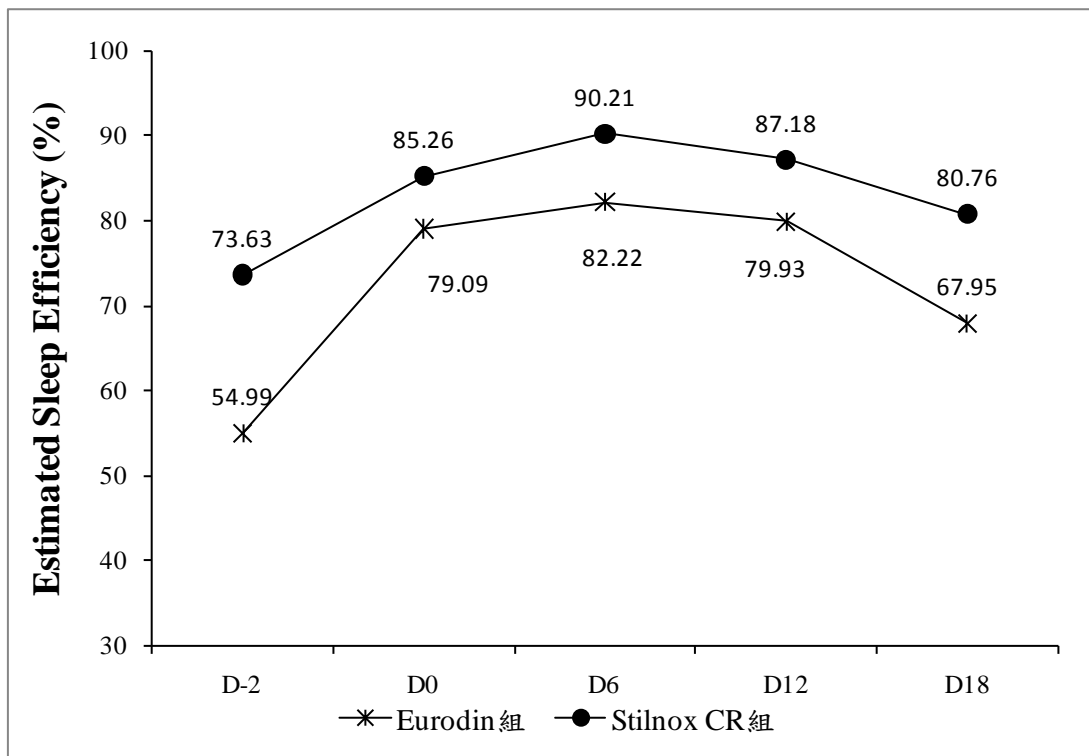
Treatment group	Estimated Mean (SE) ¹			治療效果	
	D0	D6	D12	短期 ² F, P-value	整體 ³ F, P-value
Stilnox CR 組	85.26(5.7)	90.21(4.1)	87.18(6.6)	F:3.053,p=0.089	F:2.219,p=0.145
Eurodin 組	79.09(5.4)	82.22(3.9)	79.93(6.2)		

¹Covariates appearing in the model are evaluated at the following values at baseline: Sleep latency = 2.18, CGI-S score = 4.43.

²短期治療效果是比較兩組個案在 D-2 與 D7 測得的 PSQI score 是否有差異

³整體的治療效果是比較兩組個案在 D-2、D7、D14 所測得的 PSQI score 是否有差異。

圖 6、試驗期間兩組睡眠效率變化



III. 安全性

1. 睡眠異常行為比例

本研究以睡眠異常行為檢核表來衡量兩組服藥過程中是否出現睡眠異常行為，服藥後第一週與第二週睡眠異常的比例列於表 9。服藥第一週 Stilnox CR 組有 3 位有睡眠異常行為(幻覺、情緒劇烈起伏、夢遊)，其中有兩位以前也發生過類似行為，3 位受試者都不認為這些行為和用藥有關，且至服藥後第二週，這 3 位受試者並未再發生過睡眠異常行為。其中發生夢遊的個案的家人也曾發生類似的睡眠異常行為。比較服藥後第一週兩組出現睡眠異常行為的比例並無顯著差異(p=0.098)。

服藥第二週兩組各有一位有睡眠異常行為，皆是情緒劇烈起伏。其中 Stilnox CR 組的個案認為此行為和用藥有關，以前也曾發生過；Eurodin 組的個案認為此行為和用藥無關，以前未曾發生過。比較服藥後第二週兩組睡眠異常行為的比例也無顯著差異(p=1.00)。

表 9、睡眠異常行為比例

	Stilnox CR 組 (n=19)	Eurodin 組 (n=21)	P-value
服藥後第一週			
無	16	21	0.098
有	3	0	
服藥後第二週			
無	18	20	1.00
有	1	1	

Data provided: [REDACTED]