

全民健康保險藥事小組會議參考資料

順眠膜衣錠 (Runesda-S F.C. Tablet)

醫療科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Runesda	成分	eszopiclone
廠商名稱	瑩碩生技醫藥公司		
	此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品		
含量規格劑型	1 mg/tablet、2 mg/tablet、3 mg/tablet		
衛生署許可適應症	失眠症。		
廠商申請健保給付之適應症內容	失眠症。		
廠商提出給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無		
廠商建議療程	每日一次，起始劑量 1 mg		
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：建議以 zolpidem 作為本品之參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：均查無 eszopiclone 用於失眠症之相關評估報告。
- 三、 相對療效與安全性：
 - 有關本品與 zolpidem 之比較，僅查獲一篇 Erman 於 2008 年發表的研究。此研究係比較 eszopiclone 與活性對照品(zolpidem)和安慰劑對照。
 - 結果發現 eszopiclone 1mg, 2mg, 2.5mg, 3mg 及 zolpidem 10mg 在達到持續性睡眠所需的潛伏時間(latency to persistent sleep, LPS)和有效率的睡眠(sleep efficiency, SE)方面，都較安慰劑有顯著治療效果，且 eszopiclone 2.5 mg 及 3 mg

與最低劑量 eszopiclone 1 mg 在 LPS 及 SE 二個指標上有顯著的差異；而在睡後醒來的時間(wake time after sleep onset, WASO)、睡眠中醒來的時間(wake time during sleep, WTDS) 及醒來的次數 (number of awakenings, NAW) 等指標，僅 eszopiclone 3mg 較安慰劑具有顯著差異。由於研究的檢定力不足，故 zolpidem 10mg 與 eszopiclone 2mg or 3mg 劑量組在各項療效指標方面並未觀察到達統計顯著的差異。

- 安全性方面：中樞神經系統不良事件的發生率在 zolpidem 10 mg 組為 23.4%，在 eszopiclone 劑量組為 6.2%~12.5%，在安慰劑組為 7.9%；zolpidem 10 mg 相較於 eszopiclone 3 mg，中樞神經系統不良事件的通報數約達二倍，其中以頭暈、嗜睡、噁心及幻覺最具統計差異性；eszopiclone 之任何劑量組都沒有關於幻覺的報告。
- 此研究報告並未對 zolpidem 與 eszopiclone 進行 head to head 直接療效比較之檢定；但由於 zolpidem 與 eszopiclone 為 ATC 同類藥品，且為該試驗之活性對照組，由該試驗之圖表直接檢視數據可得知 eszopiclone 3mg 和 2mg 在有效率的睡眠(sleep efficiency, SE)療效指標上，略優於 zolpidem 10mg。

四、 成本效益：並無本土成本效益分析證據可供參考。

五、 健保財務衝擊：廠商估計預算衝擊介於 1,200 萬元到 3,600 萬元；查驗中心調整可能使用 eszopiclone 的病人數、每日治療劑量等參數重新估算後，推估 eszopiclone 納入健保後第一年至第五年，本品總藥費約 2.9 億元至 10.5 億元，可能帶來的財務衝擊約為 2.5 億元至 9.1 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本 申請藥品	參考品 1
商品名	Runesda	Stilnox
主成分含 量	eszopiclone	zolpidem
劑型/包裝	tablet	tablet
ATC 碼	N05CF04	N05CF02

衛生署許可適應症	失眠症	失眠症
使用族群	失眠症病人	失眠症病人
健保給付條件	同適應症	<p>1.2.3. Zaleplon、zolpidem 及 zopiclone 成分藥品 (98/1/1、98/5/1、98/10/1)</p> <p>1. 使用安眠藥物，病歷應詳載病人發生睡眠障礙的情形，並作適當的評估和診斷，探討可能的原因，並提供衛教建立良好睡眠習慣。(98/5/1)</p> <p>2. 非精神科醫師、神經科專科醫師若需開立本類藥品，每日不宜超過一顆，連續治療期間不宜超過6個月。若因病情需長期使用，病歷應載明原因，必要時轉精神科、神經科專科醫師評估其繼續使用的適當性。(98/5/1、98/10/1)</p> <p>3. 精神科、神經科專科醫師應針對必須連續使用本藥的個案，提出合理的診斷，並在病歷上詳細記錄。(98/5/1、98/10/1)</p> <p>4. 依一般使用指引不建議各種安眠藥併用，應依睡眠障礙型態處方安眠藥，若需不同半衰期之藥物併用應有明確之睡眠障礙型態描述紀錄，且應在合理劑量範圍內。(98/5/1)</p> <p>5. 對於首次就診尚未建立穩定醫病關係之病患，限處方7日內安眠藥管制藥品。(98/5/1)</p> <p>6. zaleplon 成分藥品用於治療難以入睡之失眠病人，僅適用於嚴重，病人功能障礙或遭受極度壓力之失眠症患者，用於65歲以上病患時，起始劑量為每日5mg (98/1/1、98/10/1)</p>
健保給付價	廠商申請價 (略)	3.28 元/錠
仿單建議劑量與用法	每日一次，起始劑量 1 mg	每日一次，10 mg
療程	依仿單建議使用	依仿單建議使用
每療程花費	略	3.28 元
參考品建議理由 (請打勾"✓")		
具直接比較試驗		

(head-to-head comparison)	
具間接比較 (indirect comparison)	V
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	V
目前臨床治療指引建議的首選	
其他考量因素，請說明：	

註：若經全民健康保險藥事小組委員認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若委員認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品將做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	至民國 101 年 10 月 24 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 10 月 24 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 101 年 10 月 24 日止查無資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Clinical Excellence 的縮寫。

【順眠膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 101 年 11 月 20 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本申請藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本申請案論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況[1]

失眠(Insomnia)，定義為在啟動和/或維持睡眠方面有困難，是一種睡眠障礙相關聯的症狀。

失眠症可區分為四種類型：難以入睡之 sleep onset insomnia 型；頻繁或持續的刺激以致維持睡眠有困難之 sleep maintenance insomnia 型；很早就醒來之 sleep offset insomnia 型；及儘管睡眠已達充足時間仍持續嗜睡之 non-restorative sleep 型。而不適當睡眠(inadequate sleep)又可因發生期間長短區分為暫時性(transient, less than one month)或慢性失眠(chronic, greater than one month)。

治療失眠症的主要目標是減輕症狀，並仔細就睡眠、社會和醫療等層面找出及解決失眠的根本原因，消除不良的習慣及環境因素，以提升病人的生活品質。

目前治療常用以失眠的藥物包括Benzodiazepines類藥物(例如temazepam、triazolam、lorazepam、estazolam、flurazepam等)及較新型的Non Benzodiazepines類藥物(例如zopiclone、zolpidem、zaleplon等)，其他還包括應用抗組織胺藥物會引起睡意的副作用及某些抗憂鬱藥物和某些低劑量的抗精神病藥物等來治療。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[2-4]

以「eszopiclone」作為關鍵字查詢衛生署許可證查詢網頁，僅查獲本案藥品 1,2,3 mg/tablet 三品項。

再以「失眠症」作為關鍵字查詢衛生署許可證查詢網頁，共查獲 60 筆資料(其中 8 筆已註銷)。我國目前核准使用於治療「失眠症」之藥品成分有「nitrazepam」、「brotizolam」、「zopiclone」、「zolpidem」、「zaleplon」及本案藥品「eszopiclone」。

成分	單位含量	核准適應症	查登筆數
nitrazepam	5 mg	失眠症	5
brotizolam	45 mcg	失眠症治療	1
	0.25 mg		1
zopiclone	7.5 mg	失眠症	9
zolpidem hemitartrate	10 mg	失眠症	18
	6.25 mg		1
zaleplon	5 mg	治療難以入睡之失眠病人，僅適用於嚴重，病人功能障礙或遭受極度壓力之失眠症患者。	5
	10 mg		9
eszopiclone (本案藥品)	1 mg	失眠症(treatment of insomnia)	1
	2 mg		1
	3 mg		1

Eszopiclone 之 ATC code 為 N05CF04，相同類別之藥品成分(N05CF nervous system/ psycholeptics/ hypnotics and sedatives/ benzodiazepine related drugs)除 eszopiclone 外另有三項：分別為 zopiclone (N05CF01)、zolpidem (N05CF02)、zaleplon (N05CF03)，除 eszopiclone 外，均已於我國上市且獲健保給付。

再查詢全民健保藥品給付規定，摘錄目前給付於失眠症的藥品種類及給付規範如下：

1.2. 精神治療劑 Psychotherapeutic drugs

1.2.3. Zaleplon、zolpidem 及 zopiclone 成分藥品 (98/1/1、98/5/1、98/10/1)

1. 使用安眠藥物，病歷應詳載病人發生睡眠障礙的情形，並作適當的評估和診斷，探討可能的原因，並提供衛教建立良好睡眠習慣。

(98/5/1)

2. 非精神科醫師、神經科專科醫師若需開立本類藥品，每日不宜超過一顆，連續治療期間不宜超過6個月。若因病情需長期使用，病歷應載明原因，必要時轉精神科、神經科專科醫師評估其繼續使用的適當性。(98/5/1、98/10/1)
3. 精神科、神經科專科醫師應針對必須連續使用本藥的個案，提出合理的診斷，並在病歷上詳細記錄。(98/5/1、98/10/1)
4. 依一般使用指引不建議各種安眠藥併用，應依睡眠障礙型態處方安眠藥，若需不同半衰期之藥物併用應有明確之睡眠障礙型態描述紀錄，且應在合理劑量範圍內。(98/5/1)
5. 對於首次就診尚未建立穩定醫病關係之病患，限處方7日內安眠藥管制藥品。(98/5/1)
6. zaleplon 成分藥品用於治療難以入睡之失眠病人，僅適用於嚴重，病人功能障礙或遭受極度壓力之失眠症患者，用於65歲以上病患時，起始劑量為每日5mg (98/1/1、98/10/1)

三、療效評估 [5-17]

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/ Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告有無
CADTH (加拿大)	至民國 101 年 10 月 24 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 10 月 24 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 101 年 10 月 24 日止查無資料。
其他	SMC (Scottish Medicines Consortium) 至民國 101 年 10 月 24 日止查無資料。
	Cochrane 至民國 101 年 10 月 24 日止查無資料。
	PubMed/Embase
	廠商申請資料

(一) CADTH (加)、PBAC (澳)、NICE (英) 三國醫療科技評估組織

至民國 101 年 10 月 24 日止查無資料。

(二)其他醫療科技評估組織

SMC (蘇格蘭) 至民國 101 年 10 月 24 日止查無資料。

(三)其他

1. Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫

以符合本次申請新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design) 作為搜尋條件，搜尋條件整理如下表：

Population	未設限
Intervention	eszopiclone
Comparator	未設限
Outcome	insomnia OR sleep disorder
Study design	randomized controlled trial

搜尋結果：

以 [eszopiclone] AND [insomnia] OR [sleep disorder] AND [randomized controlled trial] 做為關鍵字，於民國 101 年 10 月 24 日透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋。

Cochrane 資料庫至民國 101 年 10 月 24 日為止未查獲 eszopiclone 用於失眠症之相關系統性文獻回顧報告。

PubMed/Embase 文獻資料庫至民國 101 年 10 月 24 日為止初步共查獲 41 篇文獻，經逐一細讀文獻摘要，排除：因惡性血液疾病(hematologic malignancies)化療或放療而口腔黏膜發炎、精神分裂症(schizophrenia or schizoaffective disorder)、Parkinson's disease、創傷後壓力心理障礙症 (post-traumatic stress disorder；PTSD)、阻塞型睡眠呼吸中止症候群(obstructive sleep apnea

syndrome)、偏頭痛、COPD 等疾病導致之睡眠障礙的治療，或血管型失智症與 Alzheimer's disease 在睡眠障礙和晝夜活動節律的行為改進等研究，及與正念減壓療法(mindfulness based stress reduction, MBSR)、非侵入性正壓呼吸器(non-invasive positive pressure ventilation, NIPPV)、與自律訓練法(autogenic training)放鬆等比較之研究；或研究主旨主要在於在睡眠週期的藥物機轉探討、或失眠藥物的新藥理類別及處方藥/非處方藥之治療選項探討、或針對健康志願者評估用藥後第二天之駕駛能力、或探討催眠機制所涉及的神經網路暨受體選擇性、或以腕動計 (actigraphy)、睡眠日誌 (sleep diaries) 評估抑鬱症失眠患者於實驗室及家庭間睡眠參數的變化等研究之後，符合本次申請新藥案 eszopiclone 用於失眠症之療效、安全性或生活品質相關隨機雙盲臨床研究文獻共 13 篇，其中僅一篇同時具安慰劑與活性對照組(zolpidem as an active control)之比較[9]，其餘 12 篇均與安慰劑或本身低劑量比較。試驗設計與研究結果摘錄整理如下表：

作者/年代	試驗設計	收納病人總數	試驗組/對照組治療	病人條件
Uchimura et al. 2012[5]	RCT	325 patients, n = 164 elderly; n = 161 nonelderly	low-dose (1 mg, elderly; 2 mg, nonelderly) high-dose (2 mg, elderly; 3 mg, nonelderly) eszopiclone long-term (24-week) and short-term (4-week) evaluation	elderly and nonelderly Japanese patients with chronic insomnia, with or without psychiatric comorbidities
Krystal et al. 2012[6]	post hoc analysis	788 patients	eszopiclone 3mg placebo nightly for six months.	Patients diagnosed with chronic primary insomnia
Ancoli-Israel et al. 2010 [7]	RCT	388 patients	eszopiclone 2 mg placebo 12 weeks	Participants (65-85 years) met DSM-IV-TR criteria for insomnia with total sleep times (TST) \leq 6 h, and wake time after sleep onset (WASO) \geq 45 min.
Joffe et al 2010[8]	RCT	59 patients 46 (78%) completed the study.	eszopiclone 3 mg placebo 11 week	Peri/postmenopausal women (40-65 years old) with sleep-onset and/or sleep-maintenance insomnia co-occurring with hot flashes and depressive and/or anxiety

				symptoms
Erman et al. 2008 [9]	randomized, crossover study	65 patients	placebo, eszopiclone 1 mg, 2 mg, 2.5 mg, or 3 mg, zolpidem 10 mg (as an active control) 2 nights	aged 21-64 years meeting the DSM-IV criteria for primary insomnia
Walsh et al 2007[10]	RCT	830 patients	Eszopiclone Placebo 6 months	primary insomnia patients who reported mean nightly total sleep time (TST) \leq 6.5 hours/night and/or mean nightly sleep latency (SL) $>$ 30 min.
Soares et al 2006[11]	RCT	410 patients	eszopiclone 3 mg placebo 4 weeks.	women (aged 40-60; perimenopausal or early postmenopausal) who reported insomnia defined as sleep latency of at least 45 minutes and total sleep time less than or equal to 6 hours per night for at least 3 nights per week over the previous month.
McCall et al 2006[12]	RCT	264 patients	eszopiclone 2 mg placebo 2-week	elderly patients (aged 64-86 years) with chronic insomnia.
Roth et al 2005 [13]	6-month RCT and then 6-month open-label extension study	382 patients completed 12 months of treatment	eszopiclone 3 mg placebo 12 months	Adults (21-64) with primary insomnia who reported sleep duration $<$ 6.5 h/night or sleep latency $>$ 30 min/night were included.
Scharf et al 2005 [14]	RCT	231 patients	eszopiclone 1 mg eszopiclone 2 mg placebo 2 weeks	men and women aged 65 to 85 years (mean age 72.3 years) with primary insomnia, as defined by the Diagnostic and Statistical Manual of

				Mental Disorders-Fourth Edition.
Rosenberg et al 2005 [15]	RCT	436 patients	eszopiclone 1, 2, 3, or 3.5 mg, or placebo	healthy, normal sleeping participants
Zammit et al 2004 [16]	RCT	308 patients	eszopiclone 2, 3 mg 6-weeks	adults with chronic primary insomnia
Krystal et al 2004 [17]	RCT	788 patients	Eszopiclone 3 mg placebo 6 months	Aged 21 to 69 years with chronic insomnia meeting DSM IV criteria for primary insomnia and reporting less than 6.5 hours of sleep per night, and/or a sleep latency of more than 30 minutes each night for at least 1 month before screening.

作者/年代	療效評估指標	主要療效結果	不良事件及發生率
Uchimura et al. 2012[5]	primary objective: evaluate long-term (24-week) safety of eszopiclone. secondary objectives: evaluate short-term (4-week) efficacy and to assess for rebound insomnia or dependence after long-term treatment	Eszopiclone significantly improved sleep latency (SL), total sleep time (TST), wake time after sleep onset (WASO), number of awakenings (NA), and daytime sleepiness and function from baseline to Week 4. Improvements were also observed in SF-36 Mental Health Component scores in elderly and nonelderly patients with psychiatric comorbidities.	The rate of adverse events was 81.5% in the 1-mg elderly group, 79.5% in the 2-mg elderly group, 82.1% in the 2-mg nonelderly group, and 87.0% in the 3-mg nonelderly group. Dysgeusia was the most common adverse event and was dose-related. Of 12 serious adverse events, none were considered by the investigator to be related to study medication. No rebound insomnia

			was observed.
Krystal et al. 2012[6]	assess the variable effects of baseline wake time after sleep onset (WASO - the primary maintenance measure) on the efficacy of eszopiclone 3 mg.	<p>WASO thresholds: 0, 30, 45, 60, and 90 min.</p> <p>A relationship between greater baseline WASO severity and a significantly greater drug-placebo difference in efficacy for WASO was evident in both continuous and categorical analyses. Eszopiclone was found to have significant sleep maintenance efficacy at each time point across the entire range of WASO severity studied.</p>	Not mention.
Ancoli-Isra el et al. 2010 [7]	Subject-reported measures of sleep (sTST, sleep latency [sSL], sWASO) and daytime function (alertness, concentration, wellbeing, ability to function) were assessed. AEs were monitored.	<p>Subjects treated with 2 mg eszopiclone slept longer at night on average and at every individual time point compared to baseline than placebo subjects, as measured by TST over the 12-week double-blind period ($P < 0.0001$).</p> <p>Mean sTST for eszopiclone treated subjects was 360.08 min compared to 297.86 min at baseline, a mean change of 63.24 min.</p> <p>eszopiclone treated subjects also experienced a significantly greater improvement in sSL compared to placebo, with a mean decrease of 24.62 min versus mean decrease of 19.92 min, respectively ($P=0.0014$).</p> <p>Eszopiclone subjects also experienced a significantly greater decrease in WASO (mean decrease of 36.4 min) compared to placebo subjects (decrease of 14.8 min) ($P < 0.0001$).</p> <p>Improvements occurred within the first week and were maintained for 3 months.</p>	<p>No evidence of rebound insomnia following discontinuation.</p> <p>The 12 weeks of treatment were well tolerated.</p>
Joffe et al 2010[8]	<p>Primary outcomes: Changes in the Insomnia Severity Index (ISI) scale;</p> <p>secondary outcomes: diary-based sleep parameters, depression/anxiety, hot flashes, quality of</p>	<p>Eszopiclone reduced ISI scores by 8.7 ± 1.4 more points than placebo ($P < .0001$). Eszopiclone improved ($P < .05$) all sleep parameters, depressive symptoms, anxiety symptoms, quality of life, and nighttime but not daytime hot flashes.</p>	Not mention.

	life		
Erman et al. 2008 [9]	<p>Objective efficacy was assessed by polysomnography (PSG).</p> <p>The primary endpoint was latency to persistent sleep (LPS); key secondary endpoints were sleep efficiency (SE) and wake time after sleep onset (WASO); other endpoints included wake time during sleep (WTDS) and number of awakenings (NAW)</p>	<p>LPS and SE were significantly different than placebo for all active treatments ($p < 0.05$ for all).</p> <p>Significant differences from placebo were noted in the 3 objective sleep maintenance measures (WASO, WTDS, and NAW) for eszopiclone 3 mg ($p < 0.05$), which was not the case for zolpidem 10 mg or the other eszopiclone doses.</p> <p>Significant differences between zolpidem 10 mg and eszopiclone (2 mg or 3 mg) were not observed for PSG-measured outcomes, although the study was not powered to detect differences between the active drug conditions</p>	The incidence of central nervous system adverse events was 23.4% for zolpidem 10 mg, 6.2% to 12.5% for the eszopiclone doses, and 7.9% for placebo.
Walsh et al 2007[10]	<p>Patient-reported sleep measures, Insomnia Severity Index, Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36), Work Limitations Questionnaire, and other assessments measured during baseline, treatment Months 1-6, and 2 weeks following discontinuation of treatment.</p>	<p>Patient-reported sleep and daytime function were improved more with eszopiclone than with placebo at all months ($P < 0.001$). Eszopiclone reduced Insomnia Severity Index scores to below clinically meaningful levels for 50% of patients (vs 19% with placebo; $P < 0.05$) at Month 6. SF-36 domains of Physical Functioning, Vitality, and Social Functioning were improved with eszopiclone vs placebo for the Month 1-6 average ($P < 0.05$). Similarly, improvements were observed for all domains of the Work Limitations Questionnaire with eszopiclone vs placebo for the Month 1-6 average ($P < 0.05$).</p>	Not mention.
Soares et al 2006[11]	<p>insomnia treatment on mood, menopause-related symptoms, and quality of life.</p>	<p>improvements in sleep induction, sleep maintenance, sleep duration, sleep quality, and next-day functioning relative to placebo ($P < .05$).</p> <p>eszopiclone reported fewer total awakenings and awakenings due to hot flashes ($P < .05$). Eszopiclone use led to greater improvement in Montgomery Asberg Depression Rating Scale scores ($P < .05$) and physician global assessments of menopause scores ($P < .001$); total Greene Climacteric Scale score and the vasomotor and</p>	Not mention.

		psychological sub-scores ($P < .05$); vasomotor and physical domains of the menopause-specific questionnaire ($P < .05$); and family life/home domain of the Sheehan Disability Scale ($P < .05$).	
McCall et al 2006[12]	Efficacy was assessed using polysomnography (Nights 1, 2, 13, and 14) and patient reports (Nights 1-14); safety was assessed using adverse events, clinical labs, physical examination, and vital signs.	Results indicated that eszopiclone was associated with significantly shorter sleep onset, less WASO(wake time after sleep onset), higher sleep efficiency, more total sleep time, and greater patient-reported quality and depth of sleep scores than placebo ($p < 0.05$ for all) with a trend in patient-reported morning sleepiness ($p = 0.07$). Other measures of daytime functioning (ability to function, daytime alertness, and sense of well-being) were not significantly different between the two treatment groups.	Among patients who napped, eszopiclone patients reported fewer naps ($p = 0.03$) and less cumulative naptime (median: 98 min placebo, 70 min eszopiclone, $p = 0.07$). Unpleasant taste, dry mouth, somnolence, and dizziness were higher in eszopiclone group (12.5%, 8.8%, 6.6%, and 6.6%, respectively) than in the placebo group (0%, 1.6%, 5.5%, and 1.6%, respectively).
Roth et al 2005 [13]	1. sleep latency 2. wake time after sleep onset 3. total sleep time 4. number of nightly awakenings 5. sleep quality 6. daytime ability to function	(1) decreased sleep latency, wake time after sleep onset, and number of awakenings; (2) increased total sleep time and sleep quality; and (3) improved ratings of daytime ability to function, alertness and sense of physical well-being compared to baseline ($P \leq 0.0001$ all monthly endpoints).	The incidence of all-causality AEs was 75% overall (76.6% for PBO-ESZ, 74.7% for ESZ-ESZ). Mild, moderate, and severe AEs occurred in 23.6, 41.2, and 10.4% of patients, respectively; The overall incidence of potentially treatment-related AEs was 31.4%, with higher rates in the PBO-ESZ group (44.1 %) than in the ESZ-ESZ group (27.5%), due primarily to the incidence of unpleasant taste in the PBO-ESZ group (19.8 vs 2.8%). in the open-label phase,

			the most common treatment-related AEs were unpleasant taste (6.8%), headache (4.7%), somnolence (3.8%), abnormal dreams (3.0%), and dizziness (2.5%).
Scharf et al 2005 [14]	1. sleep latency 2. total sleep time	<p>eszopiclone 2-mg group had a significantly shorter sleep latency compared with placebo over the double-blind period ($P = .0034$). and eszopiclone 1-mg group had significantly shorter sleep latency ($P \leq .012$) compared with placebo.</p> <p>eszopiclone 2-mg group had significantly longer total sleep time ($P = .0003$) and eszopiclone 1-mg group was not significantly different from placebo on total sleep time or any other secondary efficacy endpoint.</p> <p>Secondary analyses indicated that the eszopiclone 2-mg group had significantly less wake after sleep onset; significantly fewer and shorter in duration daytime naps; and significantly higher ratings of sleep quality and depth, daytime alertness, and sense of physical well-being compared with placebo ($P < .05$).</p> <p>Nightly treatment with eszopiclone 1 mg effectively induced sleep, while the 2-mg dose was effective in inducing and maintaining sleep.</p>	Eszopiclone was well tolerated. The most frequent treatment-related adverse event was unpleasant taste.
Rosenberg et al 2005 [15]	efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults	<p>Patients treated with eszopiclone had significantly less PSG latency to persistent sleep (all doses except 1 mg; $P \leq 0.0001$), wake time after sleep onset (all doses; $P \leq 0.05$) and number of awakenings (3 and 3.5 mg doses; $P < 0.005$), and greater sleep efficiency (all doses; $P \leq 0.02$) compared with placebo. Self-reported efficacy results were similar to PSG. Self-reported morning sleepiness scores were significantly better for eszopiclone 3 and 3.5 mg compared with placebo ($P < 0.05$).</p>	Treatment was well tolerated by patients, and the most common treatment-related adverse event was unpleasant taste.

		In this model of transient insomnia, all doses of eszopiclone were more effective than placebo and were well tolerated by patients.	
Zammit et al 2004 [16]	assess the efficacy and safety of eszopiclone	<p>Eszopiclone 3 mg had significantly less time to sleep onset ($p \leq 0.0001$), more total sleep time and sleep efficiency ($p \leq 0.0001$), better sleep maintenance ($p \leq 0.01$), and enhanced quality and depth of sleep ($p < 0.05$) compared with placebo.</p> <p>Eszopiclone 2 mg had significantly less time to sleep onset ($p \leq 0.001$), more total sleep time ($p \leq 0.01$) and sleep efficiency ($p \leq 0.001$), and enhanced quality and depth of sleep ($p < 0.05$) compared with placebo, but did not significantly improve sleep maintenance.</p>	<p>There was no evidence of tolerance or rebound insomnia after therapy discontinuation.</p> <p>Treatment was well tolerated; the most common adverse event related to eszopiclone was unpleasant taste.</p>
Krystal et al 2004 [17]	endpoints included sleep latency; total sleep time; number of awakenings; wake time after sleep onset; quality of sleep; and next-day ratings of ability to function, daytime alertness, and sense of physical well-being.	<p>eszopiclone produced significant and sustained improvements in sleep latency, wake time after sleep onset, number of awakenings, number of nights awakened per week, total sleep time, and quality of sleep compared with placebo ($P \leq 0.003$).</p> <p>Monthly ratings of next-day function, alertness, and sense of physical well-being were also significantly better with the use of eszopiclone than with placebo ($P \leq 0.002$).</p>	There was no evidence of tolerance, and the most common adverse events were unpleasant taste and headache.

與安慰劑比較之 12 篇文獻，試驗期自 2 週至 6 個月，試驗族群包括患有短暫性失眠症之健康受試者、更年期婦女及患有慢性失眠症之老人與成人，eszopiclone 之試驗劑量自 1mg 至 3mg，相較於安慰劑組，eszopiclone 各劑量組對於失眠症的改善，包括入睡潛伏時間(sleep onset latency)及睡眠維持(sleep maintenance)之治療均優於安慰劑組。在安全性方面，頭痛、頭暈(dizziness)、嗜睡(somnolence) 及味覺異常(unpleasant taste)是最常見副作用。

具活性對照品的參考文獻僅得一篇，此為 Erman 等人於 2008 發表之 eszopiclone 與活性對照品 zolpidem、以及 placebo 比較，探討療效與安全性的文獻 [9]。試驗設計為 randomized、crossover，收納 21-64 歲的成人失眠患者(符合 DSM-IV criteria 之 primary insomnia)，隨機分派於六個試驗組(eszopiclone 1mg, 2mg, 2.5mg, 3mg, zolpidem 10mg 及安慰劑組)，每一組治療二夜後，經 3-7 天的

washout，再輪換至另一組，所有病患均歷經六個試驗組。初始納入隨機分配的病患 65 人，完成每一組治療的病患至少 63 人。所有治療組在達到持續性睡眠所需的潛伏時間(latency to persistent sleep, LPS)和有效率的睡眠(sleep efficiency, SE)方面，都較安慰劑有顯著治療效果 ($p < 0.05$)，且 eszopiclone 之劑量反應研究發現 eszopiclone 2.5 mg 及 3 mg 與最低劑量(eszopiclone 1 mg)在 LPS 及 SE 二個指標上有顯著的差異；而在睡後醒來的時間(wake time after sleep onset, WASO)、睡眠中醒來的時間(wake time during sleep, WTDS) 及醒來的次數 (number of awakenings, NAW) 等指標，僅 eszopiclone 3mg 較安慰劑具有顯著差異。研究發現高劑量的 eszopiclone 對於失眠症的睡眠維持(sleep maintenance)較有效。由於研究的檢定力不足，故 zolpidem 10mg 與 eszopiclone 2mg or 3mg 劑量組在各項療效指標方面並未觀察到達統計顯著的差異。

在 Erman 等人的研究中，臨床醫師最關心、且往往與劑量具有相關性的中樞神經系統不良事件，其發生率於 zolpidem 10 mg 組為 23.4%， eszopiclone 各劑量組為 6.2%~12.5%，安慰劑組為 7.9%；zolpidem 10 mg 相較於 eszopiclone 3 mg，中樞神經系統不良事件的通報數幾乎達二倍之多，其中以頭暈(dizziness)、嗜睡(somnolence)、噁心(nausea)及幻覺(hallucination)最具統計差異性；eszopiclone 之任何劑量組都沒有關於幻覺的報告。此篇文獻曾試圖探討 eszopiclone 和 zolpidem 間有關中樞神經系統不良反應發生率的差異，認為可能是基於部分藥物血液濃度峰值的相對差異，或與 GABA 活性之 differential allosteric modulation 合併對於不同 benzodiazepine receptors 鍵結之差異所致。

2. 廠商資料

本案廠商提供十篇有關於本案藥品 eszopiclone 的臨床文獻，其中七篇與 PubMed/Embase 文獻資料庫中所查文獻重複[9,12,13,14,15,16,17]，另有三篇為含括藥品特性及相關藥理與臨床資料整理之回顧性文章。相關臨床試驗設計及結果已整理於前述章節，此處不再重複贅述。在對照藥品方面，本案廠商提供三篇分別發表於 2003、1998、1996 年，有關 zolpidem 與 zopiclone 藥理性質與臨床療效的回顧性文獻。

四、療效評估結論

1. CADTH、PBAC、NICE、SMC 等醫療科技評估組織及 Cochrane 資料庫至民國 101 年 10 月 24 日止查無 eszopiclone 用於失眠症之相關評估報告或系統性文獻回顧報告。
2. 僅查獲一篇 Erman 等人於 2008 年發表關於 eszopiclone 與活性對照品 (zolpidem)和安慰劑對照的比較文獻，eszopiclone 1mg, 2mg, 2.5mg, 3mg 及

zolpidem 10mg 在達到持續性睡眠所需的潛伏時間(latency to persistent sleep, LPS)和有效率的睡眠(sleep efficiency, SE)方面，都較安慰劑有顯著治療效果，且 eszopiclone 2.5 mg 及 3 mg 與最低劑量 eszopiclone 1 mg 在 LPS 及 SE 二個指標上有顯著的差異；而在睡後醒來的時間(wake time after sleep onset, WASO)、睡眠中醒來的時間(wake time during sleep, WTDS) 及醒來的次數(number of awakenings, NAW) 等指標，僅 eszopiclone 3mg 較安慰劑具有顯著差異。由於研究的檢定力不足，故 zolpidem 10mg 與 eszopiclone 2mg or 3mg 劑量組在各項療效指標方面並未觀察到達統計顯著的差異。中樞神經系統不良事件的發生率在 zolpidem 10 mg 組為 23.4%，在 eszopiclone 劑量組為 6.2%~12.5%，在安慰劑組為 7.9%；zolpidem 10 mg 相較於 eszopiclone 3 mg，中樞神經系統不良事件的通報數幾乎達二倍之多，其中以頭暈(dizziness)、嗜睡(somnolence)、噁心(nausea)及幻覺(hallucination)最具統計差異性；eszopiclone 之任何劑量組都沒有關於幻覺的報告。

3. Erman 等人發表之文獻中，並未對 zolpidem 與 eszopiclone 進行 head to head 直接療效比較之檢定；但由於 zolpidem 與 eszopiclone 為 ATC 同類藥品，且為該試驗之活性對照組，由該試驗之圖表直接檢視數據可得知 eszopiclone 3mg 和 2mg 在有效率的睡眠(sleep efficiency, SE)療效指標上，略優於 zolpidem 10mg。本案由 Erman 等人之試驗結果，或可考量以 zolpidem 10mg 當作療效參考品。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	至民國 101 年 10 月 31 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	至民國 101 年 10 月 31 日止查無資料。
NICE（英國）	至民國 101 年 10 月 31 日止查無資料。
其他	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。 至民國 101 年 10 月 31 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
	廠商申請資料：無資料

（一）CADTH（加拿大）

至民國 101 年 10 月 31 日止，於加拿大 CADTH 查無 eszopiclone 相關經濟評估報告。

（二）PBAC（澳洲）

至民國 101 年 10 月 31 日止，於澳洲 PBAC 查無 eszopiclone 相關經濟評估報告。

（三）NICE（英國）

至民國 101 年 10 月 31 日止，於英國 NICE 查無 eszopiclone 相關經濟評估報告。

（四）其他醫療科技評估組織

1、 SMC（蘇格蘭）

至民國 101 年 10 月 31 日止，於蘇格蘭 SMC 查無 eszopiclone 相關經濟評

估報告。

(五)其他

1. Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：insomnia 排除條件：--
Intervention	eszopiclone
Comparator	不限
Outcome	--
Study design	costs and cost analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於民國 101 年 11 月 2 日進行搜尋，搜尋結果並經摘要閱讀後，共尋獲 3 篇針對 eszopiclone 作為失眠治療之成本效益分析研究，內容摘錄如下。

- Economic outcomes of eszopiclone treatment in insomnia and comorbid major depressive disorder. [18]

該研究針對併有嚴重憂鬱症(MDD^a)的失眠病人，依美國之社會觀點(social perspective)，同時列計直接醫療成本與生產力損失(lost productivity)，進行成本效益分析，比較病人使用eszopiclone合併fluoxetine (ESZ+FLX)，相對於使用安慰劑合併fluoxetine (PBO+FLX)所導致成本與生活品質人年之差異。研究方法利用臨床試驗的數據，依據試驗期間(8周)所蒐集之個案相關資料，以估算不同使用藥物族群之成本與效用；納入分析之個案需同時符合下列兩項標準：失眠(符合DSM-IV^b)及重度憂鬱症。分析結果指出，相較於安慰劑合併fluoxetine，併有重度憂鬱症(MDD)的失眠病人使用eszopiclone合併fluoxetine是具成本效益的選擇，每增加一個生活品質調整生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 需增加

^a MMD=Major depressive disorder

^b DSM-IV :Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 「精神疾病診斷統計手冊」

14,000美元的支出（增加81美元的總成本，並增加0.0058個QALY）。

- Cost-effectiveness of eszopiclone for the treatment of adults with primary chronic insomnia. [19]

此研究針對原發性慢性失眠病人(primary chronic insomnia)依美國之社會觀點(social perspective)，同時列計直接醫療成本與生產力損失(lost productivity)以比較eszopiclone與安慰劑之成本效果分析。研究方法：同時利用臨床試驗(6個月)所蒐集之資料、大型資料庫數據以及已發表的文獻，以估算使用eszopiclone或安慰劑，兩組之間的成本與效用差異；分析結果指出：相較於安慰劑原發性慢性失眠病人使用eszopiclone是具成本效益的選擇，每增加一個生活品質調整生命年（quality-adjusted life year, QALY）增加4,919美元的支出（增加67美元的總成本，並增加0.00137個QALY）。該研究排除生產力損失造成的影響，以執行敏感度分析，結果發現：相較於安慰劑，使用eszopiclone，每增加一個生活品質調整生命年（quality-adjusted life year, QALY）增加33,000美元的支出，由敏感度分析可知，生產力損失對於分析結果具有重大影響。

- Cost effectiveness of long-term treatment with eszopiclone for primary insomnia in adults: a decision analytical model. [20]

此研究亦針對原發性失眠病人依美國之社會觀點(social perspective)進行eszopiclone與安慰劑之成本效果分析。研究方法：此研究依據臨床試驗(6個月)結果，以建立決策分析模型；利用臨床試驗資料、大型資料庫數據以及已發表的文獻，以估算使用eszopiclone或安慰劑，兩組之間的成本與效用差異；分析結果指出：相較於安慰劑，使用eszopiclone每增加一個生活品質調整生命年增加9,930美元的支出（增加67美元的總成本，並增加0.006831個QALY）；若排除生產力損失造成的影響，每增加一個生活品質調整生命年增加36,894美元的支出（增加252美元的總成本，並增加0.006831個QALY）。

2. 廠商資料

目前並未有充分的證據支持 eszopiclone 用在哪些病人群較符合成本效益，亦查無我國本土之相關經濟評估報告。

六、我國之適用性

(一) 參考藥品選擇之建議依據

Eszopiclone 在 WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為 N05CF04，屬「N05C：

Hypnotics and sedatives」的「N05CF: Benzodiazepine related drugs」類，同屬於此類的三種藥品已收載於健保給付，包括：zopiclone(N05CF01)、zolpidem(N05CF02)、zaleplon(N05CF03)，其中 zopiclone 及 zolpidem 與 eszopiclone 此次申請的適應症同為失眠症，zaleplon 則僅適用於「嚴重、病人功能障礙或遭受極度壓力」之失眠症患者。eszopiclone 與這些藥品間唯獨與 zolpidem 有直接比較(head-to-head comparison)之隨機臨床試驗，因此查驗中心建議以 zolpidem 作為 eszopiclone 之參考品。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

查無我國本土相關成本效益分析研究。

(三) 疾病負擔

根據行政院主計處於 2005 年進行之台灣地區社會發展趨勢調查，台灣成年人有失眠問題者超過 25%，其中不易入睡為最常見的失眠類型(14.6%)[21]。另外，台灣睡眠醫學學會自 2000 年來，每 3 年進行一次國人睡眠調查，2009 年調查結果顯示全台慢性失眠症盛行率為 21.8%，和 2006 年 11.5% 的盛行率相較，台灣慢性失眠症患者倍增。

依據行政院衛生署網站藥品使用量分析，於 98 年單方藥品申報金額排行中，zolpidem 為第 17 名，申報金額約 8.4 億元。另外，Yu 等人利用 2000 年及 2005 年二個世代的健保百萬承保抽樣歸人檔，分析台灣地區 non-benzodiazepine 安眠藥(又稱 Z-drugs)自 2003 年到 2009 年間之使用趨勢，納入研究之 Z-drugs 包括 zolpidem、zopiclone 及 zaleplon。研究結果發現，從 2003 年到 2005 年，Z-drugs 之處方盛行率(prescription prevalence rate)呈現上升的趨勢，在 2006 年處方盛行率下降後，於 2007 年到 2009 年間，處方盛行率並無太大變化[22]。

(四) 預算衝擊部份

依據廠商之申請資料，健保收載 eszopiclone 後第一年到第五年間，每年藥費約在 1,200 萬到 3,600 萬元之間，因取代現有藥物而帶來之預算衝擊約在 1,200 萬到 3,600 萬之間。廠商估算預算衝擊分析方法說明如下：

1. 估算可能使用 eszopiclone 病人數：廠商假設收載 eszopiclone 第一年，使用病人數為 1 萬人，第二年到第五年之間，每年增加 5 千位使用病人，到第五年共有 3 萬名使用病人；

- 劑量與療程：假設 eszopiclone 之每日治療劑量為 1 mg，治療時間為 3 個月，以計算藥物費用。
- 預算衝擊：根據病人數及劑量與療程假設求得使用 eszopiclone 的總藥費為 1,200 萬到 3,600 萬之間，並以此作為預算衝擊的估計。

查驗中心對廠商預算衝擊分析所作的評論：

查驗中心認為廠商分析過程中，對可能使用 eszopiclone 的病人數未加以說明，每日治療劑量假設並無佐證或相關說明資料，且未考慮取代現有治療所節省的费用，因此可能導致預算衝擊估計有高估或低估的情形，以下分別說明之：

- 可能使用 eszopiclone 病人數：廠商並未詳加說明如何估計 eszopiclone 使用人數之假設根據，亦未說明其假設市佔率，因此難以評估其合理性。查驗中心根據健保局提供之 3 種 Z-drug 之醫令量統計資料，民國 100 年 3 種 Z-drug 之整體醫令量約有 1.6 億顆，若同樣以 3 個月療程作換算，約等於每年有 183 萬人次的病人使用這類藥品。若以市佔率=「廠商資料換算出的治療人次」/「健保資料換算 3 種 Z-drug 的治療人次」的方式，回推廠商預測人數之市佔率第一年到第五年約僅 0.5% 到 1.6%。查驗中心認為此比例低估的可能性極高，因此廠商推估的 eszopiclone 病人數及預算衝擊應為低估。
- 劑量與療程：廠商並未說明其所假設的每日治療劑量 1 mg 之相關依據為何。根據仿單，每日劑量 1 mg 為起始劑量，最高劑量則為 3 mg，因此若以 1 mg 作為預算衝擊推估的劑量假設，恐有低估的可能。
- 被取代藥品藥費：廠商未估算 eszopiclone 開始給付後，取代現有治療所節省的費用，因此部份高估預算衝擊。依據 zaleplon、zolpidem 及 zopiclone 之健保給付規定^c，一般不建議各類安眠藥併用，因此 eszopiclone 納入健保給付後，若病人使用 eszopiclone，應會取代現有 Z-drug。依使用量進行藥費之加權平均後，zaleplon 平均藥費約 3.95 元/日(最低 3.05 元，最高 7.01 元)，zolpidem 平均藥費約 1.98 元/日(最低 2.69 元，最高 4.99 元)，及 zopiclone 平均藥費 2.91 元/日(最低 2.74 元，最高 3.54 元/日)，三者加權平均藥費為 2.12 元/日。

依據前述評估，查驗中心對各參數假設進行調整，並重新估算 eszopiclone 納入健保後的可能預算衝擊。參數假設調整如下：

- 可能使用 eszopiclone 病人數：查驗中心分析民國 98 年至 100 年 zaleplon、zolpidem 及 zopiclone 三種藥品之使用量趨勢，平均年成長率為 5%，因此查驗中心以此作為民國 102 年至 106 年(本品納入健保後第一年至第五年)之使用病人數推估依據。另外，查驗中心假設將本品收載入健保後的第一年到第

^c依一般使用指引不建議各種安眠藥併用，應依睡眠障礙型態處方安眠藥，若需不同半衰期之藥物併用應有明確之睡眠障礙型態描述紀錄，且應在合理劑量範圍內。

五年，eszopiclone 將取代現行 Z-drug 市場之 10% 至 30%，並以 3 個月為一療程計算，則預估第一年至第五年每年使用人次約為 20 萬人至 73 萬人。

2. Eszopiclone 之每日劑量與每日藥費：查驗中心假設使用 eszopiclone 的病人中，每日劑量為 1 mg、2 mg、及 3 mg 的病人各佔 85%、10%、5%，並依據廠商之申請藥價來推算本品之平均每日藥費。
3. 被取代藥品藥費：查驗中心依據 zaleplon、zolpidem 及 zopiclone 於民國 100 年之市佔率進行每日藥費的加權平均，求得三種藥品之平均藥費為 2.12 元/日。

查驗中心依據前述調整後之參數假設，並依據廠商申請藥價重新估算之結果為：eszopiclone 納入健保後第一年至第五年，預估 eszopiclone 總藥費達 2.9 億元至 10.5 億元，可能帶來的財務衝擊為 2.5 億元至 9.1 億元。

七、經濟評估結論

1. 截至 2012 年 10 月 31 日止，三國均未有針對 eszopiclone 進行之醫療科技評估報告。
2. 在成本效益部分，未查獲比較 eszopiclone 及其他 Z-drugs 的成本效果分析或國內之成本分析研究。
3. 在預算衝擊部分，廠商估計預算衝擊介於 1,200 萬元到 3,600 萬元；查驗中心認為廠商分析過程中，對可能使用 eszopiclone 的病人數、每日治療劑量等假設低估之可能性相當高，另外並未考慮取代現有治療所節省之費用，查驗中心重新估算後，若以 10% 至 30% 之市佔率進行推估，eszopiclone 納入健保後第一年至第五年，依據廠商之申請藥費預估 eszopiclone 總藥費達 2.9 億元至 10.5 億元，可能帶來的財務衝擊約為 2.5 億元至 9.1 億元。

參考資料

1. Randolph Pearson, Insomnia. Sep 2012.
[https://www.clinicalkey.com/#!/SearchCtrl/doSearchResults/insomnia/\["%2Bcontenttype%253AFC"\]/{"sort":"score","onlyEntitled":true}](https://www.clinicalkey.com/#!/SearchCtrl/doSearchResults/insomnia/[)
2. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署. (Accessed Oct 24, 2012, at <http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>.)
3. ATC/DDD Index 2012. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012. (Accessed Oct 24, 2012, at http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.)
4. 健保藥品給付規定查詢. 行政院衛生署中央健康保險局. (Accessed Oct 24, 2012, at http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=713&webdata_id=2919)
5. Uchimura N., Kamijo A., Takase T. Effects of eszopiclone on safety, subjective measures of efficacy, and quality of life in elderly and nonelderly Japanese patients with chronic insomnia, both with and without comorbid psychiatric disorders: a 24-week, randomized, double-blind study. *Annals of General Psychiatry* 2012 11 Article Number 15
6. Krystal A.D., Huang H., Zummo J., Grinnell T., Marshall R.D. A WASO sub-group analysis of a 6-month study of eszopiclone 3mg Sleep Medicine 2012 13:6 (691-696)
7. Ancoli-Israel S., Krystal A.D., McCall W.V., Schaefer K., Wilson A., Claus R., Rubens R., Roth T. A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. *Sleep* 2010 33:2 (225-234)
8. Joffe H., Petrillo L., Viguera A., Koukopoulos A., Silver-Heilman K., Farrell A., Yu G., Silver M., Cohen L.S. Eszopiclone improves insomnia and depressive and anxious symptoms in perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010 202:2 (171.e1-171.e11)
9. Erman M.K., Zammit G., Rubens R., Schaefer K., Wessel T., Amato D., Caron J., Walsh J.K. A polysomnographic placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone relative to placebo and zolpidem in the treatment of primary insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2008 4:3 (229-234)
10. Walsh J.K., Krystal A.D., Amato D.A., Rubens R., Caron J., Wessel T.C., Schaefer K., Roach J., Wallenstein G., Roth T. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: Effect on sleep, quality of life, and

- work limitations. *Sleep* 2007 30:8 (959-968)
11. Soares C.N., Joffe H., Rubens R., Caron J., Roth T., Cohen L. Eszopiclone in patients with insomnia during perimenopause and early postmenopause: A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2006 108:6 (1402-1410)
 12. McCall W.V., Erman M., Krystal A.D., Rosenberg R., Scharf M., Zammit G.K., Wessel T. A polysomnography study of eszopiclone in elderly patients with insomnia. *Current Medical Research and Opinion* 2006 22:9 (1633-1642)
 13. Roth T., Walsh J.K., Krystal A., Wessel T., Roehrs T.A. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Medicine* 2005 6:6 (487-495)
 14. Scharf M., Erman M., Rosenberg R., Seiden D., McCall W.V., Amato D., Wessel T.C. A 2-week efficacy and safety study of eszopiclone in elderly patients with primary insomnia. *Sleep* 2005 28:6 (720-727)
 15. Rosenberg R., Caron J., Roth T., Amato D. An assessment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. *Sleep Medicine* 2005 6:1 (15-22)
 16. Zammit G.K., McNabb L.J., Caron J., Amato D.A., Roth T. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Current Medical Research and Opinion* 2004 20:12 (1979-1991)
 17. Krystal A.D., Walsh J.K., Laska E., Caron J., Amato D.A., Wessel T.C., Roth T. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep* 2003 26:7 (793-799)
 18. Snedecor SJ, Botteman MF, Schaefer K, Sarocco P, Barry N, Pickard AS. Economic outcomes of eszopiclone treatment in insomnia and comorbid major depressive disorder. *The journal of mental health policy and economics* 2010; 13(1): 27-35.
 19. Snedecor SJ, Botteman MF, Bojke C, Schaefer K, Barry N, Pickard AS. Cost-effectiveness of eszopiclone for the treatment of adults with primary chronic insomnia. *Sleep* 2009; 32(6): 817-824.
 20. Botteman MF, Ozminkowski RJ, Wang S, Pashos CL, Schaefer K, Foley DJ. Cost effectiveness of long-term treatment with eszopiclone for primary insomnia in adults: a decision analytical model. *CNS drugs* 2007; 21(4): 319-334.
 21. Kao CC, Huang CJ, Wang MY, Tsai PS. Insomnia: prevalence and its impact on excessive daytime sleepiness and psychological well-being in the adult Taiwanese population. *Quality of life research : an international journal of*

quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2008; 17(8):
1073-1080.

22. I.W. Yu HWL, C.H. Liao, C.H. Chou, and M.P. Wu. PND4 Trends of Z-Drugs Prescriptions in Taiwanese Adult Populations. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2012; 15(4): A141-A141.