

植物舒眠缓释片改善绝经相关失眠有效性和安全性的 自身前后对照、单中心临床试验

临床研究报告

研究标题：植物舒眠缓释片改善绝经相关失眠有效性和安全性的自身前后对照、单中心临床试验

研究性产品：植物舒眠缓释片

研究适应症：绝经相关失眠

研究申办方：四川科瑞德制药股份有限公司

CRO：成都融元承新医疗科技有限公司

方案编号：KRDTHSHSP-2025

研究起始日期：2025.08.12

研究完成日期：2025.10.16

临床试验单位：重庆松山医院

主要研究者：余健

申办方负责人：黄坤

CRO负责人：黄晓燕

本研究遵循《药物临床试验质量管理规范》（GCP）及赫尔辛基宣言

报告日期：2025年11月21日

概要

申办单位: 四川科瑞德制药股份有限公司
产品名称: CNS 植物舒眠缓释片
主要功能性成分: 褪黑素、L-茶氨酸、氧化镁、黑升麻提取物、维生素 B6 等
研究标题: 植物舒眠缓释片改善绝经相关失眠有效性和安全性的自身前后对照、单中心临床试验
研究者: 余健、文珊
研究中心: 重庆松山医院
研究时间: 2025.08.12 (首例入组日期) ~2025.10.16 (末例完成日期)
研究目的: <u>主要目的:</u> 探索 CNS 植物舒眠缓释片改善绝经相关失眠的有效性。 <u>次要目的:</u> 探索 CNS 植物舒眠缓释片改善绝经相关失眠的安全性。
总体设计: 本研究采用单中心、非随机、开放、自身前后对照设计, 纳入中重度睡眠障碍的中国绝经相关失眠患者, 通过自身前后对照以评价 CNS 植物舒眠缓释片改善绝经相关失眠的有效性和安全性。
研究周期: 本研究分为筛选期、试食期和随访期。 1) 筛选期 (1 周, D-7~D-1): 签署知情同意后, 受试者将按相应程序进行筛选, 筛选成功的受试者进入试食期; 2) 试食期 (2 周, D0~D14): D0 不食用, D1~D14 受试者每天睡前 30 分钟内食用 CNS 植物舒眠缓释片 1 片或 2 片, 持续 2 周; 3) 随访期 (3 天, D15~D18): 受试者在随访期末完成末次随访。
受试者数目: 计划入组 30 例, 实际入组 30 例, 纳入分析 30 例。
诊断标准: 根据 2023 年中华预防医学会更年期保健分会、中国人体健康科技促进会妇科内分泌和生育力促进专委会及北京中西医结合学会更年期专业委员会共同发布的《绝经相关失眠临床管理中国专家共识》, 以及 2020 年世界中医药学会联合会及中华中医药学会共同发布的《国际中医临床实践指南 更年期综合征》拟定。
入选标准: 符合以下所有标准的受试者方可纳入本试验: 1) 年龄 40-60 周岁 (含边界值); 2) 符合绝经相关失眠诊断标准;

- 3) 改良 Kupperman 评分分值>15 分, 且失眠分值≥4 分;
- 4) 匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 分值>8 分;
- 5) 失眠严重程度指数 (ISI) 分值>14 分;
- 6) 受试者须停用绝经激素治疗 (MHT) 1 个月及以上, 或未曾使用 MHT;
- 7) 受试者须停用任何有改善睡眠作用的药物治疗、心理治疗、物理治疗、中医治疗手法、保健食品等 1 周及以上, 或未曾治疗/食用;
- 8) 受试者知情并签署知情同意书。

排除标准: 符合以下任一标准的受试者将从本试验中排除:

- 1) 已知或可疑对本品组成成分 (褪黑素、L-茶氨酸、氧化镁、黑升麻提取物、维生素 B6 等及辅料) 过敏者, 或既往对任何食物/药物有严重的、危及生命的或其他显著的过敏史者;
- 2) 正在食用/服用含有本品功能性成分的食品/药品者;
- 3) 一个月内参加过其他临床试验者;
- 4) 已知有心脑血管、造血系统及肝肾等内脏器官严重疾病, 如肝硬化失代偿期, 慢性肾脏病IV期及以上;
- 5) 已知有生殖器官严重器质性病变及恶性肿瘤 (特别是性激素依赖性恶性肿瘤) 者;
- 6) 已知或高度可疑子宫肌瘤者, 盆腔彩超显示子宫肌瘤>3cm;
- 7) 已知乳腺癌患者, 或乳腺 BI-RADS 分级≥4 级者;
- 8) 已知自身免疫性疾病 (如类风湿等) 及甲亢患者, 或甲状腺功能检查结果异常者;
- 9) 一个月内有原因不明的阴道流血, 包括肿瘤性、炎症、医源性、创伤性和卵巢功能失调等;
- 10) 筛选时 HAMA 焦虑量表评分≥14 分, 或 HAMD-17 抑郁量表评分≥18 分者;
- 11) 已知有妊娠计划者, 或血妊娠检查结果为阳性者;
- 12) 有严重精神病、酒精或药物依赖者;
- 13) 实验室检查 SCr> 正常值上限, ALT 或 AST≥2 倍正常参考值上限者;
- 14) 筛选前 30 天内及试验期间有或计划参加减肥活动或改变运动频率和强度者;
- 15) 研究者认为存在其他可能妨碍依从性、妨碍完成研究、损害受试者健康或干扰研究结局的情况, 判断为不适合参与本项试验者。

产品、批号和食用方法、剂量:

【产品名称】 CNS 植物舒眠缓释片

【英文名称】 CreNeuroS CNS Menopause Sleep Tablets

【功能】 有助于改善睡眠。

【用法用量】 睡前 30min~1h 服用，每次 1~2 片

【规格】 618mg/片（每片含褪黑素 5mg）

【批号】 250601

【有效期】 24 个月

【贮藏】 室温避光保存

【包装】 PE 瓶，60 片/瓶

食用方法: D1~D14, D1~D3 睡前 30 分钟内食用 CNS 植物舒眠缓释片 1 片, D4 经 V3 电话随访研究者根据受试者睡眠日记第 11 项来判断, 如三天有两天及以上均有改善则继续 1 粒, 如三天有两天及以上均无改善则改服 2 粒, 共连续食用 14 天。

评价标准:

主要功能评价指标:

食用第 2 周末的失眠严重程度指数量表 (ISI) 评分

次要功能评价指标:

- 1) 第 1 周末、第 2 周末的主观睡眠潜伏期;
- 2) 第 1 周末、第 2 周末的主观总睡眠时间;
- 3) 第 1 周末、第 2 周末的主观睡眠质量;
- 4) 第 1 周末、第 2 周末的主观觉醒时间;
- 5) 第 1 周末、第 2 周末的主观觉醒次数;
- 6) 第 1 周末、第 2 周末的重新入睡的主观难易程度;
- 7) 第 2 周末的 Kupperman 评分。

安全性评价标准:

- 1) 不良事件;
- 2) 实验室检查 (血常规、尿常规、血生化、妊娠检查);
- 3) 12 导联心电图;
- 4) 生命体征 (包括体温、血压、脉搏);
- 5) 体格检查。

统计学方法:

统计分析数据集:

- 1) 全分析集 (FAS): 指至少食用一次试验用产品的受试者。
- 2) 符合方案集 (PPS): 在 FAS 基础上, 符合全部入选标准且不符合任一排除标准、无重大方案偏离的受试者。
- 3) 安全性分析集 (SS): 指至少食用一次试验用产品的受试者。

统计分析方法:

1) 一般考虑:

统计分析将采用 SAS (9.4 或以上版本) 统计分析软件进行。本研究中所有的统计检验均采用双侧检验, P 值小于或等于 0.05 将被认为差别有统计学意义。

计数资料的统计描述用例数 (%) 表达; 计量资料的统计描述用例数、均数、标准差、中位数、最小值、最大值。

2) 主要估计目标分析:

基于 FAS 进行功能性指标试食前后的分析。

3) 安全性分析:

基于 SS 进行分析。

参考《WHO 药品不良反应术语集》(2015 年版) 对不良事件按器官和系统进行分类。

计算试食期及随访期的不良事件/反应、严重不良事件/反应、导致终止试食的不良事件/反应的发生率。

按照 SOC、PT、严重程度总结试食期间的不良事件/反应、严重不良事件/反应、导致终止试验的不良事件/反应发生的例数和例次, 计算发生率。

列出各种不良事件/反应、严重不良事件/反应、导致终止试验的不良事件/反应的病例的详细列表。

列出实验室指标、心电图、体格检查在食用前后的临床意义判定交叉表。

列出实验室指标、心电图、体格检查异常病例详细列表。

描述性统计生命体征较基线变化值、实测值。

人口统计学和其他基线特征:

本研究共筛选 33 例，入组 30 例，完成 30 例。所有受试者符合全部入选标准且不符合任一排除标准、无重大方案偏离，均纳入 FAS、PPS 及 SS 分析。

受试者平均年龄 53.37 ± 3.31 岁，中位年龄 53(45, 60)岁，平均 BMI $24.30 \pm 2.58 \text{Kg/m}^2$ ，中位 BMI $23.90(19.65, 29.77) \text{Kg/m}^2$ 。受试者 83.33% (25/30) 已绝经，16.67% (5/30) 最近一年经量明显减少，均未进行相关治疗包括绝经激素治疗 (MHT)。失眠与 (围) 绝经期症状及月经出血模式变化均存在关系，失眠平均病程 1.04 ± 0.90 年，中位病程 1(0.17, 5)年，均未合并其它睡眠障碍，无焦虑症、抑郁症等共患疾病，均无神经活性药物使用及物质依赖。

基线 Kupperman 评分为 24.60 ± 3.98 ，中位值 25(17, 32)，其中失眠评分均为 4 分。匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 平均 13.50 ± 2.16 ，中位 14(9, 18)。

疗效结果:

经研究者评估，本研究 93.33% (28/30) 受试者自 D4 食用量从睡前 1 片调整为 2 片，其中 1 例因头晕不良事件自 D6 又调整为 1 片，则 90% (27/30) 受试者自 D4 至 D14 食用量为睡前 2 片。

主要功能评价指标:

食用前失眠严重程度指数量表 (ISI) 评分 16.53 ± 1.68 ，食用第 2 周末的 ISI 评分 7.70 ± 2.79 ，采用配对 *t* 检验进行试食前后比较，差异有统计学意义 ($t = -16.74$, $P < 0.0001$)。

次要功能评价指标:

采用配对 *t* 检验进行以下功能评价指标的试食前后比较，差异均有统计学意义。其中主观睡眠潜伏期包括关灯到睡着所花时间 (分钟) 及上床到睡着所花时间 (分钟)。

	基线	第一周末			第二周末		
	mean±sd	mean±sd	<i>t</i>	<i>P</i>	mean±sd	<i>t</i>	<i>P</i>
关灯-睡着时间 (min)	59.10±30.63	36.43±21.31	-4.85	<0.0001	31.53±24.33	-5.51	<0.0001
上床-睡着时间 (min)	96.93±47.29	59.70±33.04	-4.34	0.0002	51.70±33.40	-4.88	<0.0001
主观总睡眠时间 (h)	5.18±1.39	6.71±1.48	4.65	<0.0001	6.86±1.54	5.13	<0.0001
主观觉醒时间 (min)	48.83±27.94	34.40±23.17	-3.57	0.0013	26.87±20.34	-4.00	0.0004
主观觉醒次数	2.83±0.87	2.33±0.97	-3.17	0.0036	1.73±0.98	-5.67	<0.0001
Kupperman 评分	24.23±4.55	/	/	/	11.03±5.18	-11.20	<0.0001

采用 Wilcoxon 符号秩检验进行主观睡眠质量的试食前后比较，差异有统计学意义。

	非常差	差	一般	良好	非常好	S	P
基线	5	16	9	0	0	-	-
第一周末	0	5	16	7	2	115.5	<0.0001
第二周末	0	2	13	13	2	175.5	<0.0001

采用 Wilcoxon 符号秩检验进行重新入睡的主观难易程度的试食前后比较, 差异有统计学意义。

	非常难	难	一般	容易	非常容易	S	P
基线	5	16	7	1	1	-	-
第一周末	0	4	17	8	1	100	<0.0001
第二周末	0	2	14	12	2	139	<0.0001

安全性结果:

本研究共 2 例受试者发生 2 例次不良事件, 不良事件发生率为 6.67%, 研究者均判定为与研究产品有关, 不良反应发生率为 6.67%。2 例不良事件严重程度均为 1 级, 04 号受试者发生不良事件为“肝功能异常”, 未采取措施, 因随访期后失访, 转归为未知, 10 号受试者发生不良事件为“头晕”, 采取措施为调整食用量, 次日恢复正常, 转归为恢复/痊愈。

研究期间未发生任何严重不良事件、严重不良反应、导致退出的不良事件或不良反应。

安全性检查试食前正常试食后异常, 和试食前异常无临床意义试食后异常有临床意义分布如下:

	正常/异常	NCS/CS		正常/异常	NCS/CS		正常/异常	NCS/CS
WBC	3	0	PLT	1	0	ALT	1	0
AST	1	0	GGT	0	1	Crea	2	0
尿葡萄糖	1	0	尿潜血	3	0	心电图	4	0

除受试者基础疾病及不良事件, 所有试食前正常试食后异常者均为异常无临床意义。

研究期间出现 1 例合并用药, 为基础疾病用药, 无计划外访视。

结论与讨论:

本研究结果显示, CNS 植物舒眠缓释片能有效改善绝经相关失眠, 显著降低失眠严重程度, 睡前 1~2 片食用 1 周即显著缩短主观睡眠潜伏期, 延长主观总睡眠时间, 提高主观睡眠质量, 缩短主观觉醒时间, 减少主观觉醒次数, 降低重新入睡的主观困难程度。

本研究结果显示, CNS 植物舒眠缓释片尚能有效改善围绝经期综合征症状。

本研究结果显示, CNS 植物舒眠缓释片用于绝经相关失眠患者安全性良好。

由于本研究功能性评价指标均为量表，为主观性评价指标，仍需进一步开展随机、双盲、安慰剂对照的临床研究，在排除安慰剂效应的基础上考察 CNS 植物舒眠缓释片改善绝经相关失眠的功能。

报告日期: 2025 年 11 月 21 日