

# 輕度至中度高血壓患者接受 Benidipine 治療相對於 Lercanidipine 治療的隨機臨床試驗研究

吳卓鍇<sup>1,3</sup> 詹鼎正<sup>4</sup> 王岡陵<sup>5</sup> 余文鍾<sup>5</sup> 張皓翔<sup>2</sup>  
徐國基<sup>6</sup> 陳昱宏<sup>7</sup> 曾炳憲<sup>8</sup> 鄭書孟<sup>9</sup> 黃瑞仁<sup>3</sup>

臺灣大學醫學院附設醫院<sup>1</sup> 心臟內科<sup>2</sup> 家醫科<sup>3</sup> 內科部  
臺灣大學醫學院附設醫院竹東分院<sup>4</sup> 內科部暨老年醫學部  
<sup>5</sup> 台北榮民總醫院 內科部心臟科  
新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院<sup>6</sup> 心臟內科<sup>7</sup> 家醫科  
<sup>8</sup> 醫療財團法人徐元智先生醫藥基金會亞東紀念醫院 心臟內科  
<sup>9</sup> 三軍總醫院 內科部

## 摘 要

Benidipine 是一種鈣離子通道阻斷劑，也是使用於高血壓患者的第一線降血壓藥。這項多中心、隨機、雙盲、雙虛擬、lercanidipine 對照試驗的目的為評估 178 名罹患原發性高血壓的台灣患者接受 4 毫克 benidipine 的療效與安全性。經過 4 週治療後，benidipine 組的收縮壓 (SBP) 平均變化值為 -14.07 毫米汞柱 [95% CI : -17.07 ~ -11.08]，lercanidipine 組則為 -11.55 毫米汞柱 [95% CI : -14.24 ~ -8.86]。由於 SBP 平均變化值在第 4 週經調整後的組別差異之 95% CI 上限值 (1.59) 低於 4.5 毫米汞柱，根據遵循計劃書族群，benidipine 的作用可算是不亞於 lercanidipine。經過 4 週治療後，benidipine 組的 DBP 降低值為 -5.81 毫米汞柱 (95% CI : -7.67 ~ -3.94)，lercanidipine 組則為 -5.56 毫米汞柱 (95% CI : -7.14 ~ -3.99)；兩組無顯著差異 (p 值 = 0.9856)。關於血壓目標 (< 140/90 毫米汞柱)，兩組既未展現出明顯的組別差異 (p=0.4087)，在療效反應者的比例上亦未顯現介入治療優勢 (OR=1.38, 95% CI : 0.64~2.95)。Benidipine 組共有 13 名受試者、lercanidipine 組共有 14 名受試者發生與研究藥物有關的 AEs，並且符合預期產生的副作用。研究期間未發生重大不良事件或死亡案例。總結來說，經過 4 週高血壓治療後，4 毫克 benidipine 的治療效果可算是不亞於 10 毫克 lercanidipine，並且具備可接受的耐受性。

關鍵詞：Benidipine  
高血壓 (Hypertension)  
Lercanidipine

## 引言

鈣離子通道阻斷劑 (CCB) 不論是作為單一療法或是合併治療，皆能顯著控制血壓，並且具備良好的安全性概況，因此經 2003 年世界衛生組織／國際高血壓學會的高血壓管理指導方針列為第一線降血壓藥之一<sup>1</sup>。亞太地區心臟協會編寫委員會過去的評論曾經指出，CCB 在 24 小時內降低血壓的效果優於其他類型的降血壓劑，CCB 也能夠為東亞受試者提供預防中風和心肌梗塞的卓越保護作用<sup>2</sup>。CCB 在中國及其他東亞國家是最常被開立處方的一類降血壓藥物<sup>3</sup>。

Benidipine (Coniel<sup>®</sup>) 是一種親脂性二氫吡啶 (DHP) L/T/N 型 CCB，廣泛使用於高血壓及心絞痛治療。Benidipine 屬於長效型 CCB，每日服藥一次即可。Benidipine 具有某些獨特特性，使其有別於其他 DHP<sup>4</sup>。與其他 DHP 相比，它對鈣離子通道的親和力相對較高、結合與解離性能較為緩慢。相較於 nifedipine 和 amlodipine，benidipine 具有選擇性冠狀血管舒張作用。服用 14 天 benidipine 後，benidipine 不會出現急速耐藥性，也沒有任何反彈現象。此外，由於 benidipine 會擴張腎臟的出球小動脈與入球小動脈並且維持 GFR 自動調節，因此被認為具有腎臟保護效果<sup>4,5</sup>。

由於大多數鈣離子通道阻斷劑的降血壓效果主要是取決於其血漿濃度，因此在血液透析後，CCB 的循環含量降低時，血壓便會快速上升。Benidipine 的作用與其血漿濃度無關，並已證實在腎功能不全患者的血液透析日仍可維持穩定的降血壓效果。Benidipine 優良的安全性與可靠的療效已經透過多項針對原發性高血壓患者及腎功能不全患者和老年患者所進行的隨機試驗研究獲得證實<sup>6-8</sup>。

Lercanidipine (Zanidip<sup>®</sup>) 是另一種血管選擇性二氫吡啶鈣離子拮抗劑。與 benidipine 相似，它比許多親水性 CCB 更慢開始發揮作用、作用時間也更長。臨床前證據指出，lercanidipine 具有抗動脈粥樣硬化的潛力，也有可能預防終端器官傷害。Lercanidipine 的降血壓功效及安全性

已有多項臨床試驗證實<sup>9-14</sup>。

由日本研究開發的 benidipine，因為具有強效的降血壓及抗心絞痛作用，又具有獨特的 L/T/N 型鈣離子通道阻斷作用而擁有良好的耐受度概況，是日本國內慣常開立的藥物<sup>5</sup>。另一方面，lercanidipine 則是由歐洲開發，在歐洲占有主要銷售地位。兩者皆具「membrane approach」之脂溶性，並能發揮出除了控制血壓之外的其他有益效果。有研究觀察到，施加這兩種藥物都能夠減少水腫與不良反應<sup>5,8,15</sup>。然而研究卻很少關注到，這兩種廣泛使用於不同地區的 membrane-approached 型 CCB 的降血壓效果與不良反應是否存在任何差別。在這方面，本研究採用不劣勢試驗設計，探討台灣的輕度至中度原發性高血壓患者使用 benidipine 相較於 lercanidipine 的療效及安全性概況。

## 材料及方法

### 一、研究設計、背景與受試者

這是一項多中心、隨機、雙盲、雙虛擬、lercanidipine 對照、第 IV 期試驗，目的為評估 178 名台灣患者使用 benidipine 的效果。本試驗計劃書經各參與醫院倫理委員會核准，並依照藥品優良臨床試驗規範之規定執行。本研究納入在 2012 年 10 月到 2014 年 11 月間符合下列所有條件的高血壓患者：年滿 20 歲以上的男性或女性患者、罹患無併發症原發性高血壓的患者、在導入期首日和基線 (隨機會診) 時，坐姿 DBP < 110 毫米汞柱、SBP ≥ 140，且 < 180 毫米汞柱的患者、以及能夠遵從計劃書程序並提供書面同意書的患者。在隨機分配前 2 週內曾經使用任何降血壓藥物、具有繼發性高血壓的臨床證據、曾經罹患任何重大心血管疾病、患有臨床顯著的肝臟 (SGPT (ALT) 或 SGOT (AST) > 正常範圍上限值的 2.5 倍、及／或腎臟疾病 (血清肌酸酐 > 2.0 毫克／分升)、已知會對二氫吡啶鈣離子通道阻斷劑過敏或其屬於禁忌症、在過去 2 年內有活性物質濫用 (包括酒精) 病史、懷孕或哺乳中女性或是未採用有效節育方式但具有生育能力的女性、或者曾經在導入期首日的 30 天前參與藥物研究的患者，本研究皆予以

排除。

本研究招募罹患輕度至中度(第1期或第2期)原發性高血壓、並且願意提供有效知情同意書的患者進行篩檢。在篩檢會診時,符合納入與排除條件的患者會進入導入期,必須停止使用所有降血壓藥物至少兩週。在基線(隨機分配前)符合所有納入與排除條件的患者有資格參與研究,並依照 1:1 比例隨機指定為接受 benidipine (Coniel<sup>®</sup>, 4 毫克/天) 或 lercanidipine (Zanidip<sup>®</sup>, 10 毫克/天)。此後,患者必須在早餐後服用指定的研究藥物以及 benidipine 或 lercanidipine 對應安慰劑,每日一次,持續 4 週。患者須在第 2 週和第 4 週時返回研究中心,評估 BP 反應。

臨床場所使用經過校正的水銀血壓計(或其他經過校正的儀器)來測量血壓。導入期首日應檢查雙臂血壓,並紀錄 SBP 較高的手臂,在研究過程中選用該臂進行測量。測量血壓的時間為早上服用早晨劑量之前,並應在服用研究藥物至少 20 小時後再行評估。每次會診時,須等待 5 分鐘休息時間,再測量坐姿血壓。間隔 2 分鐘取得的兩項以上讀數,應取其平均值。若前兩項血壓讀數相差超過 5 毫米汞柱,應取得額外讀數並取其平均值。每次會診時,須等待 5 分鐘休息時間,再測量心跳速率。臨床場所使用經過校正與認證的心率監測器(HR 監測器)來測量心跳速率。

提早退出及終止研究須符合幾項具體條件。符合坐姿 DBP  $\geq$  110 毫米汞柱、坐姿 SBP  $\geq$  180 毫米汞柱、以及坐姿 DBP  $<$  60 毫米汞柱及/或坐姿 SBP  $<$  100 毫米汞柱之低血壓跡象或症狀的患者,將提前停止服用研究藥物。

## 二、結果測量

主要療效變量為谷底坐姿收縮壓(SBP)經過 4 週治療後的基線平均變化值。次要療效變量包括:(一)谷底坐姿收縮壓(SBP)經過 2 週治療後的基線平均變化值,(二)谷底坐姿舒張壓(DBP)經過 2 週和 4 週治療後的基線平均變化值,(三)經過 4 週治療後,谷底坐姿收縮壓(SBP)  $<$  140 毫米汞柱或至少降低 20 毫米汞柱的

患者比例,(四)經過 4 週治療後,谷底坐姿舒張壓(DBP)  $<$  90 毫米汞柱或至少降低 10 毫米汞柱的患者比例,(五)經過 4 週治療後,谷底坐姿收縮壓(SBP)  $<$  140 毫米汞柱及舒張壓(DBP)  $<$  90 毫米汞柱的患者比例,(六)心跳速率經過 4 週治療後的基線平均變化值。

安全性評估涵蓋不良事件發生率、臨床檢驗測試、心電圖(ECG)及胸腔 X 光結果。血清生化學包括白蛋白、總膽紅素、鹼性磷酸酶、天門冬胺酸轉胺酶(SGOT)、丙胺酸轉胺酶(SGPT)、血清肌酸酐、血清鉀離子以及總膽固醇。

## 三、統計分析

所有統計分析都是使用 SAS<sup>®</sup>9.4 版以 PC Window 為平台執行。所有分析都是以最終數據組為對象執行。4 毫克 benidipine 相較於 lercanidipine 之非劣性是經由坐姿 SBP 在 4 週後的基線平均變化值之主要療效指標來評估。非劣性測試的單側顯著水準為 2.5%,採用 4.5 毫米汞柱為限值。

關於連續性療效指標,兩組之間的差異採用共變數分析(ANCOVA),以基線數值作為共變量,治療組和研究場所作為固定效應。關於二元療效指標,治療組之間的比較是以二元數據的邏輯迴歸模型為基礎,以治療組、研究場所作為固定效應,並調整基線 SBP 及/或 DBP。

本研究總結各治療組內的不良事件頻率,並利用費雪精準檢定來比較兩組之間的頻率。本研究也針對基線及各個排定時間點的各项檢驗參數進行敘述統計之推算。

## 研究結果

國立臺灣大學醫學院附設醫院、臺北榮民總醫院、三軍總醫院以及新光吳火獅紀念醫院總共招募 214 名受試者,有 178 名受試者經隨機分配參與研究,其中 90 名為 benidipine group、88 名為 lercanidipine 組。完成研究的受試者有 158 人,其中 79 人(87.8%)為 benidipine 組、79 人(89.8%)為 lercanidipine 組。遭研究排

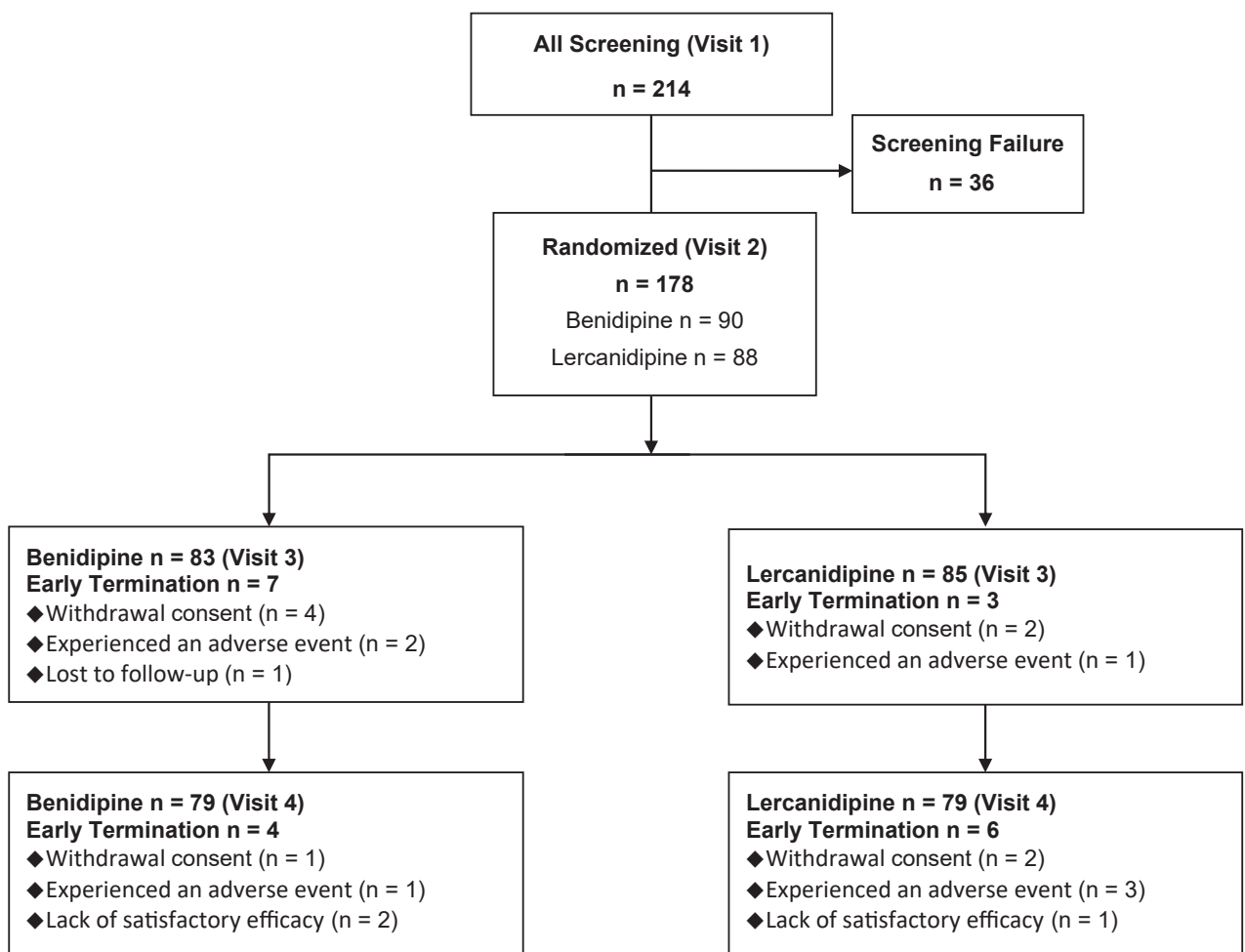
除的 20 名受試者中，有 9 人撤銷同意。研究流程及處置呈現於圖一。

在本研究經隨機分配的 178 名受試者中，有 175 人納入安全性族群，另外分別有 171 人和 153 人構成完整分析組 (FAS) 與遵循計劃書 (PP) 組 (表一)。安全性族群包含所有經過隨機分配、服用任何數量之研究藥物的患者，並僅使用於安全性分析。主要及次要療效是透過 PP 進行分析，並經由 FAS 證實。完整分析組 (FAS) 的定義為，經過隨機分配、至少服用過一劑研究藥物，並且至少接受過一次治療後血壓測量的患者。遵循計劃書 (PP) 組則含有所有滿足納入／排除條件、經過 4 週治療後接受血壓測量、藥物順從性至少達到 70% 的患者。

SAF 組的人口統計資料與基線特徵亦顯示於表一。Benidipine 組有 52 名男性和 36 名女

性；lercanidipine 組則包含 42 名男性和 45 名女性。Benidipine 組和 lercanidipine 組的平均年齡分別是 57.7 歲與 59.1 歲。Benidipine 組的平均身高、體重及身體質量指數 (BMI) 分別是 161.94 公分、68.43 公斤與 25.94 公斤／平方公尺。Lercanidipine 組的平均身高、體重及 BMI 分別是 161.41 公分、68.18 公斤與 26.04 公斤／平方公尺。兩組的人口統計資料無明顯差異。

Benidipine 組和 lercanidipine 組在篩檢會診時的 AST 平均值分別為 25.19 和 22.92 單位／升。Benidipine 組和 lercanidipine 組在篩檢會診時的 ALT 平均值分別為 28.39 和 24.33 單位／升。所有受試者的數值皆未超出 2.5 倍 ULN，兩組之間亦不存在顯著差異 (AST 的 p 值 = 0.0964，ALT 的 p 值 = 0.0862)。Benidipine 組和 lercanidipine 組的血清肌酸酐平均值為 0.85



圖一：試驗篩檢患者之組成流程。



和 0.78 毫克/分升。所有受試者的數值皆未高於 2.0 毫克/分升。兩組之間的顯著差異 ( $p$  值 = 0.0227) 來自於 benidipine 組的兩個離群值，1.9 毫克/分升來自於一位具有慢性腎臟病病史的受試者，1.47 毫克/分升則來自於另一位罹患腎臟囊腫的患者。

### 一、谷底 SBP 和 DBP 經過治療後的基線平均變化值與 BP 控制

PP 與 FAS 族群的 SBP 及 DBP 水平統計摘要顯示於表二和表三。圖二描繪出 SBP 與 DBP 平均值變化的時間過程。由於 PP 與 FAS 族群的結果相似，下文將以 PP 族群作為討論焦點。

### 二、治療後的 SBP

基線時，benidipine 組的平均 SBP ( $\pm$  SD) 為  $154.48 \pm 9.96$  毫米汞柱，lercanidipine 組為  $153.58 \pm 9.58$  毫米汞柱。兩組之間不存在顯著差異 ( $p=0.5480$ )。第 2 週時，兩種療法均已使得 SBP 降低，展現出降血壓效果 (兩組的組內

$p$  值均  $<0.0001$ )。Benidipine 組的 SBP 平均變化值為 -12.31 毫米汞柱 [95% CI : -14.98 ~ -9.63]，lercanidipine 組為 -10.49 毫米汞柱 [95% CI : -13.11 ~ -7.86]。無明顯組間差異 (組間  $p$  值 = 0.4264, 95% CI : -4.76 ~ 2.02)。

第 4 週時，benidipine 和 lercanidipine 組的 SBP 平均值分別為  $140.41 \pm 11.50$  毫米汞柱及  $142.04 \pm 13.04$  毫米汞柱。兩種治療的組內差異顯著 ( $p < 0.0001$ )。Benidipine 組在第 4 週時的 SBP 平均變化值為 -14.07 毫米汞柱 [95% CI : -17.07 ~ -11.08,  $p < 0.0001$ ]，lercanidipine 組則為 -11.55 毫米汞柱 [95% CI : -14.24 ~ -8.86,  $p < 0.0001$ ]。兩種療法的降血壓效果相當 ( $p = 0.2702$ , 95% CI : -5.64 ~ 1.59)。由於 SBP 平均變化值在研究結束經調整後的組別差異之 95% CI 上限值 (1.59) 低於 4.5 毫米汞柱，根據 PP 族群，benidipine 的作用可算是不亞於 lercanidipine ( $p$  值為 0.0002)。由 FAS 族群得出的結論與 PP 族群的結論一致。

此外，在 PP 族群中，benidipine 組和 ler-

表一：收納病患之基本特性

	Overall	Benidipine 4 mg	Lercanidipine 10 mg	p-value
All Randomized Patients	178	90 (100.0%)	88 (100.0%)	---
Safety Analysis Set (SAF)	175	88 (97.8%)	87 (98.9%)	---
Full Analysis Set (FAS)	171	85 (94.4%)	86 (97.7%)	---
Per-Protocol Set (PP)	153	77 (85.6%)	76 (86.4%)	---
<b>Subject Number at Baseline</b>	---	<b>88</b>	<b>87</b>	---
Male/Female	---	52/36	42/45	0.1737
Age (years)	---	57.7 (13.0)	59.1 (12.9)	0.4545
Height (cm)	---	161.94 (8.41)	161.41 (9.58)	0.6973
Weight (kg)	---	68.43 (13.91)	68.18 (13.27)	0.9006
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	---	25.94 (3.98)	26.04 (3.78)	0.8563
AST (U/L, screening)	---	25.19 (9.91)	22.92 (7.96)	0.0964
$\leq 2.5$ Times ULN	---	88 (100.0%)	87 (100.0%)	---
ALT (U/L, screening)	---	28.39 (17.22)	24.33 (13.62)	0.0862
$\leq 2.5$ Times ULN	---	88 (100.0%)	87 (100.0%)	---
Creatinine (mg/dL, screening)	---	0.85 (0.25)	0.78 (0.18)	0.0227
$\leq 2.5$ Times ULN	---	88 (100.0%)	87 (100.0%)	---

canidipine 組經過 4 週治療後，谷底坐姿收縮壓 (SBP) < 140 毫米汞柱或至少降低 20 毫米汞柱的患者比例各為 54.55% 與 51.32% (無顯著組間差異, p 值 = 0.6536)。

### 三、治療後的 DBP

基線時，兩組的平均 DBP 相當 (p 值 = 0.7609)，benidipine 組數值為  $95.55 \pm 9.44$  毫米汞柱，lercanidipine 組為  $94.91 \pm 10.12$  毫米汞柱。如 SBP 降低效應所述，經過 2 週治療後，兩種療法亦均使得 DBP 降低，展現出明顯

的降血壓效果 (兩組的組內 p 值均 < 0.0001)。第 2 週時，benidipine 組的平均 DBP 為  $91.25 \pm 9.48$  毫米汞柱，lercanidipine 組為  $90.70 \pm 11.00$  毫米汞柱。比較兩組的平均變化值可以發現，benidipine 組數值為 -4.30 毫米汞柱 [95% CI: -5.83 ~ -2.76]，而 lercanidipine 組為 -4.21 毫米汞柱 [95% CI: -5.99 ~ -2.43]，無明顯組間差異 (p 值 = 0.9442)。

第 4 週時，benidipine 組的 DBP 平均值為  $89.74 \pm 9.80$  毫米汞柱，lercanidipine 組為  $89.35 \pm 10.67$  毫米汞柱。比較兩種療法在第 4

表二：病患之收縮壓 (SBP) 的平均變化值

PP set (mmHg)		Benidipine 4 mg n=77	Lercanidipine 10 mg n=76	Adjusted Group Difference (Benidipine - Lercanidipine)
Baseline	Mean (SD)	154.48 (9.96)	153.58 (9.58)	0.5480 <sup>a</sup>
	n	83	85	
Week 2	Mean (SD)	142.17 (11.54)	143.09 (11.70)	
	Mean Change (SD)	-12.31 (11.78)	-10.49 (11.49)	-1.37
	95% CI	(-14.98, -9.63)	(-13.11, -7.86)	(-4.76, 2.02)
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	0.4264 <sup>a</sup>
Week 4 (EOS)	Mean (SD)	140.41 (11.50)	142.04 (13.04)	
	Mean Change (SD)	-14.07 (13.19)	-11.55 (11.77)	-2.02
	95% CI	(-17.07, -11.08)	(-14.24, -8.86)	(-5.64, 1.59)
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	0.2702 <sup>a</sup>
FAS (mmHg)		Benidipine 4 mg n=85	Lercanidipine 10 mg n=86	Adjusted Group Difference (Benidipine - Lercanidipine)
Baseline	Mean (SD)	154.13 (9.84)	154.14 (10.09)	0.9935 <sup>a</sup>
	n	83	85	
Week 2	Mean (SD)	143.19 (13.51)	144.00 (12.07)	
	Mean Change (SD)	-10.96 (13.34)	-10.13 (11.47)	-0.80
	95% CI	(-13.87, -8.04)	(-12.61, -7.66)	(-4.32, 2.73)
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	0.6566 <sup>a</sup>
Week 4	Mean (SD)	140.32 (11.37)	142.16 (13.08)	
	Mean Change (SD)	-13.99 (13.07)	-11.51 (11.55)	-2.20
	95% CI	(-16.92, -11.06)	(-14.10, -8.92)	(-5.72, 1.32)
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	0.2188 <sup>a</sup>
End of Study	Mean (SD)	141.39 (13.31)	142.75 (13.23)	
	Mean Change (SD)	-12.74 (14.34)	-11.39 (11.50)	-1.37
	95% CI	(-15.83, -9.65)	(-13.86, -8.93)	(-4.99, 2.24)
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	0.4542 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Inter p-value, post-baseline model: Outcome = Treatment + Study Center + Baseline value. PP, per protocol; FAS, full analysis set; EOS, end of study.

週的平均變化值可以發現，benidipine 組數值為 -5.81 毫米汞柱 (95% CI : -7.67 ~ -3.94)，而 lercanidipine 組為 -5.56 毫米汞柱 (95% CI : -7.14 ~ -3.99)，無明顯差異 (p 值 = 0.9856)。

此外，在 PP 族群中，benidipine 組經過 4 週治療後，谷底坐姿 DBP < 90 毫米汞柱或至少降低 10 毫米汞柱的患者比例為 59.74%，lercanidipine 組則為 55.26%。比較兩組達到治療目標的比例可以發現，兩者之間未出現明顯差異與治療優勢 (p=0.5865)。

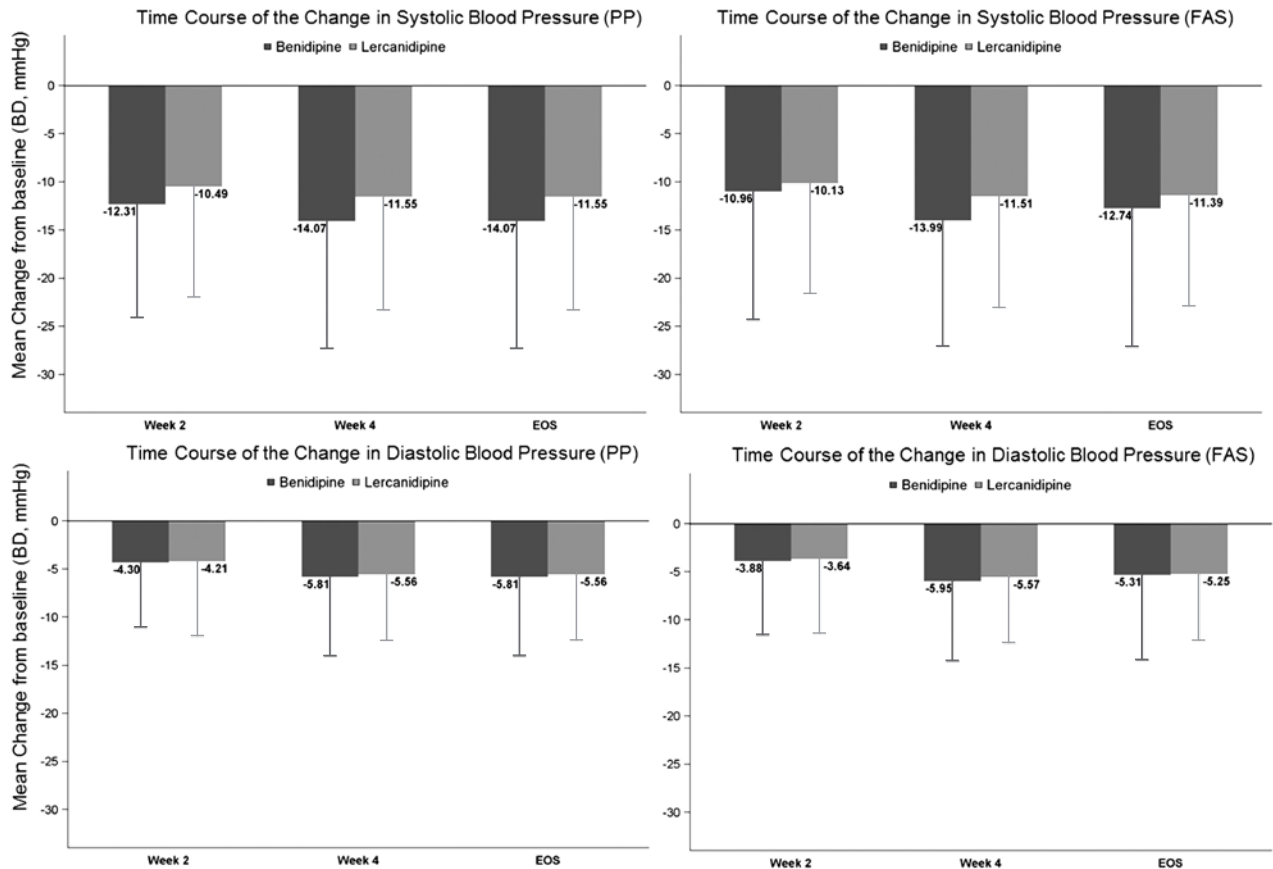
四、經過 4 週治療後，谷底 SBP < 140 毫米汞柱及谷底 DBP < 90 毫米汞柱的患者比例

表四列出經過 4 週治療後，達到治療目標之定義，也就是谷底坐姿收縮壓 (SBP) < 140 毫米汞柱及谷底坐姿舒張壓 (DBP) < 90 毫米汞柱的患者比例。經過 4 週治療後，benidipine 組有 29.87% 受試者、lercanidipine 組有 25% 受試者屬於療效反應者。比較兩組達到治療目標的比例可以發現，兩者之間無法證實存在明顯的組間差異與介入治療優勢 (p=0.4087，OR=1.38，

表三：病患之舒張壓 (DBP) 的平均變化值

PP set (mmHg)		Benidipine 4 mg n = 77	Lercanidipine 10 mg n = 76	Adjusted Group Difference (Benidipine - Lercanidipine)
Baseline	Mean (SD)	95.55 (9.44)	94.91 (10.12)	0.7609 <sup>a</sup>
	Mean (SD)	91.25 (9.48)	90.70 (11.00)	
Week 2	Mean Change (SD)	-4.30 (6.76)	-4.21 (7.79)	0.08
	95% CI	(-5.83, -2.76)	(-5.99, -2.43)	(-2.17, 2.33)
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	0.9442 <sup>a</sup>
Week 4 (EOS)	Mean (SD)	89.74 (9.80)	89.35 (10.67)	
	Mean Change (SD)	-5.81 (8.22)	-5.56 (6.89)	0.02
	95% CI	(-7.67, -3.94)	(-7.14, -3.99)	(-2.26, 2.31)
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	0.9856 <sup>a</sup>
FAS (mmHg)		Benidipine 4 mg n = 85	Lercanidipine 10 mg n = 86	Adjusted Group Difference (Benidipine - Lercanidipine)
Baseline	Mean (SD)	95.94 (9.32)	95.17 (9.89)	0.5845 <sup>a</sup>
	n	83	85	
Week 2	Mean (SD)	92.01 (10.53)	91.45 (11.26)	
	Mean Change (SD)	-3.88 (7.68)	-3.64 (7.77)	0.10
	95% CI	(-5.56, -2.20)	(-5.32, -1.97)	(-2.42, 2.22)
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	0.9309 <sup>a</sup>
Week 4	n	79	79	
	Mean (SD)	89.72 (9.93)	89.49 (10.55)	
Week 4	Mean Change (SD)	-5.95(8.33)	-5.57(6.83)	-0.18
	95% CI	(-7.82, -4.08)	(-7.10, -4.04)	(-2.46, 2.09)
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	0.8749 <sup>a</sup>
End of Study	n	85	86	
	Mean (SD)	90.63 (11.00)	89.91 (10.82)	
End of Study	Mean Change (SD)	-5.31 (8.89)	-5.25 (6.92)	0.09
	95% CI	(-7.22, -3.39)	(-6.74, -3.77)	(-2.23, 2.42)
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	0.9381 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Inter p-value, post-baseline model: Outcome = Treatment + Study Center + Baseline value. PP, per protocol; FAS, full analysis set; EOS, end of study.



圖二：在治療後不同時間之收縮壓 (SBP) 與舒張壓 (DBP) 之平均變化值。完整分析組 (FAS) 和遵循計畫書 (PP) 組。

95% CI : 0.64~2.95)。由 FAS 族群觀察到的結果和得出的結論與 PP 族群一致。

### 五、心跳速率的基線平均變化值

基線時，benidipine 組的平均心跳速率為每分鐘  $77.77 \pm 10.23$  下，lercanidipine 組為每分鐘  $75.26 \pm 9.24$  下；兩組之間的差異不具統計顯著意義 ( $p = 0.1246$ )。經過 4 週治療後，benidipine 組的平均心跳速率為每分鐘  $74.74 \pm 9.34$  下，lercanidipine 組為每分鐘  $74.28 \pm 10.56$  下。兩組之間不存在顯著差異 ( $p=0.44$ , 95% CI : -3.60~1.57)。

### 六、不良事件

SAE (serious adverse event) 定義；依照 ICH 規範，經給與任何劑量藥物後，如有發生以下任何事件之一即算為重大副作用：(一) 造成死亡、(二) 有生命威脅 (如同嚴重不良副作用

severe AE)、(三) 因無法行動需要住院或延長住院時間、(四) 先天性畸形或出生缺陷、(五) 其他重大醫學事件。Severe AE 定義；嚴重不良副作用定義為造成對日常生活有顯著影響，並且喪失能力或是造成生命威脅。

關於本臨床試驗之安全性評估，研究期間有 58 名受試者曾經表示至少發生過一次 AE，benidipine 組和 lercanidipine 組各占 25 人和 33 人 (28.4% 與 37.9%) (表五)。所有 AE 皆不屬於重大或嚴重不良事件，或致死性 AE。Benidipine 組有 13 名受試者發生與研究藥物有關的 AE，lercanidipine 組則有 14 名受試者發生此類 AE。此外，benidipine 組有 3 名受試者、lercanidipine 組有 4 名受試者因為 AE 終止研究。在 benidipine 組中，所有受試者皆因頭暈而終止研究；其中一人也表示同時患有搔癢症。在 lercanidipine 組的 4 名受試者當中，一位受試者出現頭暈；一位受試者表示頭痛；一位經歷



表四：病患達到目標收縮壓 (SBP) 和谷底舒張壓 (DBP) 的比例

PP Set (mmHg)	Benidipine 4 mg n = 77	Lercanidipine 10 mg n = 76	Difference	Odds Ratio (OR)
Week 2				
Treatment Goal <sup>a</sup>	14 (18.18%)	20 (26.32%)	-8.13%	0.63
95% C. I.	10.31%–28.62%	16.87%–37.68%	-23.38%–7.99%	(0.27–1.44)
p-value				0.2696
-----				
Week 4 (EOS)				
Treatment Goal <sup>a</sup>	23 (29.87%)	19 (25.00%)	4.87%	1.38
95% CI	19.97%–41.38%	15.77%–36.26%	-10.58%–20.84%	(0.64–2.95)
p-value				0.4087
-----				
FAS (mmHg)	Benidipine 4 mg n = 85	Lercanidipine 10 mg n = 86	Difference	OR
Week 2				
n	83	85		
Treatment Goal <sup>a</sup>	15 (18.07%)	22 (25.88%)	-7.81%	0.62
95% CI	10.48%–28.05%	16.99%–36.52%	-22.62%–7.41%	(0.28–1.39)
p-value				0.2436
-----				
Week 4				
n	79	79		
Treatment Goal <sup>a</sup>	24 (30.38%)	20 (25.32%)	5.06%	1.40
95% C. I.	20.53%–41.75%	16.20%–36.36%	-11.11%–21.04%	(0.67–2.93)
p-value				0.3713
-----				
End of Study				
n	85	86		
Treatment Goal <sup>a</sup>	24 (28.24%)	23 (26.74%)	1.49%	1.16
95% CI	19.00%–39.04%	17.77%–37.38%	-13.74%–16.04%	(0.57–2.38)
p-value				0.6803

<sup>a</sup> Treatment Goal: patients with trough sitting systolic blood pressure (SBP) <140 mmHg and trough sitting diastolic BP (DBP) <90 mmHg after 4 weeks of treatment.

Logistic regression model: Response = Treatment + Study Center + Baseline response. PP, per protocol; FAS, full analysis set; EOS, end of study.

表五：安全性分析組 (SAF) 之副作用 (AEs) 概況

	Benidipine 4 mg n = 88		Lercanidipine 10 mg n = 87		p-value
	N	Percentage (%)	N	Percentage (%)	
Any AE	25	28.4	33	37.9	0.2013
Serious AEs*	0	0.0	0	0.0	---
Severe AEs*	0	0.0	0	0.0	---
AEs related to study drug	13	14.8	14	16.1	1.0000
AEs leading to discontinuation	3	3.3	4	4.5	0.7201
AEs resulting in death	0	0.0	0	0.0	---

\* 定義請參考內文不良事件之說明。

頭痛和心悸；最後一位則被診斷出心臟缺血。兩種療法在研究期間的耐受度概況相似 ( $p$  值  $> 0.005$ )。

Benidipine 組最常回報的 AE 是頭暈 (5 名受試者, 5.70%)、頭痛 (3 名受試者, 3.40%) 和失眠 (3 名受試者, 3.40%)，而 lercanidipine 組最常回報的 AE 則是頭痛 (4 名受試者, 4.60%)、頭暈 (3 名受試者, 3.40%)、心悸 (3 名受試者, 3.40%) 與上呼吸道感染 (3 名受試者, 3.40%)。Benidipine 組最常回報的藥物相關 AE 是頭暈 (5 名受試者, 5.70%)、心悸 (2 名受試者, 2.30%)、便秘 (2 名受試者, 2.30%) 及勃起功能障礙 (2 名受試者, 2.30%)。此外，lercanidipine 組最常回報的藥物相關 AE 則是頭痛 (4 名受試者, 4.60%)、心悸 (3 名受試者, 3.40%)、頭暈 (2 名受試者, 2.30%) 以及丙胺酸轉胺酶增多 (2 名受試者, 2.30%)。兩組皆未發現有四肢水腫 (ex: leg edema) 之副作用。

## 七、臨床檢驗評估與生命跡象

檢驗結果的評估方式為比較第 4 週和基線時的數值以及兩組之間的數值 (表六)。生化數值未觀察到明顯的組別差異。儘管某些生化數值在 4 週治療後出現統計顯著性差異，然而研究結束時不存在臨床顯著差異。

## 八、心電圖 (ECGs) 及胸腔 X 光

關於 ECGs 評估，benidipine 組有一位基線 ECG 正常的受試者在研究結束時被判斷為罹患具有臨床顯著性的偶發性心室早期收縮。另一位受試者在研究結束時所出現具有臨床顯著性的 EKG 異常結果則經研究人員判斷屬於正常老化過程。胸腔 X 光評估顯示，有兩位受試者在第 4 週時被發現具有臨床顯著性的胸腔 X 光異常。一位受試者屬於 benidipine 組，在第 4 週的胸腔 X 光檢查中顯現出正常老化過程，經研究人員判斷為具有臨床顯著性。另一位受試者屬於 lercanidipine 組，在基線和第 4 週的胸腔 X 光檢查中顯現異常，已接受必要追蹤。這位受試者在基線時兩側上肺葉患有輕度纖維結節狀病灶與輕度肺尖肋膜增厚、胸主動脈輕度彎曲

以及主動脈弓出現輕微鈣化斑塊。第 4 次會診則觀察到這位受試者的胸主動脈彎曲、主動脈弓出現動脈壁鈣化以及雙側肺野的肺間質性浸潤增多。

## 九、尿中白蛋白 (Albumin) 和肌酸酐 (creatinine)

依照表 6 中生化檢驗數值來看，兩組的白蛋白皆有下降，分別降低 -0.13g/dL (benidipine 組)、-0.08g/dL (lercanidipine 組) 皆達到統計尚有差異，但兩組間差益未達統計上意義；而在肌酸酐數值上 benidipine 組無影響惡化 (差異 0)，lercanidipine 組有略微增加惡化 0.02mg/dL 據統計上差異。

## 研究討論

這是一項隨機雙盲研究，目的在於評估輕度至中度原發性高血壓患者每天口服一次 4 毫克 benidipine、經過 4 週治療後的療效與耐受度，並使用 lercanidipine 作為比較藥物。主要療效指標為評估谷底坐姿收縮壓經過 4 週治療後的基線平均變化值。不劣勢設計經過測試，PP 族群的結果透露，benidipine 的作用可算是不亞於 lercanidipine。

CCB 降低血壓的最大效果雖然相似，但是不同次族群之間對於局部血流的作用仍然有所不同<sup>16</sup>。在本研究期間，benidipine 和 lercanidipine 經過 2 週治療後均展現出降低 SBP 和 DBP 的顯著降血壓效果，並持續至第 4 週。PP 族群中，benidipine 組在第 4 週的 SBP 平均變化值為 -14.07 毫米汞柱；DBP 平均變化值為 -5.81 毫米汞柱。這些結果與先前指出其他 CCB 的 SBP 和 DBP 降低程度分別約為 5-13 毫米汞柱和 3-8 毫米汞柱的研究相符<sup>17,19</sup>。中國早期針對老年患者使用 benidipine 治療的研究也得出相似的結果<sup>5,20</sup>。一項為期 52 週、針對中國老年高血壓患者進行的開放標籤試驗結果為谷底 SBP 平均減少  $13.8 \pm 12.4$  毫米汞柱、谷底 DBP 平均減少  $8.3 \pm 9.2$  毫米汞柱。

任何類型的抗高血壓單一治療達到目標血壓的反應率都介在 30% 到 60%<sup>21</sup>。一項早期研究比較高血壓患者每天服用 4 毫克 benidipine

(若療效反應不足則增加為每天 8 毫克) 和 2.5 毫克 amlodipine (若療效反應不足則增加為每天 5 毫克) 的療效, benidipine 組有 66.7% 受

試者、amlodipine 組有 35.7% 受試者經過 8 週治療後屬於療效反應者, 達到血壓低於 140/90 毫米汞柱<sup>22</sup>。在一項為期 52 週、針對中國老

表六：生化數值和生命訊號之變化

Item (FAS)		Benidipine 4 mg n = 88 Mean (SD)	Lercanidipine 10 mg n = 87 Mean (SD)	p-value <sup>b</sup>
Albumin (g/dL)	Baseline	4.49 (0.30)	4.41 (0.27)	0.7056
	Week 4	4.36 (0.26)	4.33 (0.27)	
	p-value <sup>a</sup>	< 0.0001 <sup>c</sup>	< 0.0001 <sup>c</sup>	
Bilirubin (mg/dL)	Baseline	0.67 (0.25)	0.70 (0.27)	0.9798
	Week 4	0.68 (0.31)	0.71 (0.34)	
	p-value <sup>a</sup>	0.7961	0.9809	
Creatinine (mg/dL)	Baseline	0.85 (0.25)	0.78 (0.18)	0.1790
	Week 4	0.85 (0.25)	0.80 (0.18)	
	p-value <sup>a</sup>	0.7790	0.0132 <sup>c</sup>	
Alkaline Phosphate (U/L)	Baseline	71.70 (23.26)	72.49 (23.44)	0.7422
	Week 4	70.68 (22.78)	70.74 (21.67)	
	p-value <sup>a</sup>	0.0464 <sup>c</sup>	0.0681	
AST (U/L)	Baseline	25.19 (9.91)	22.92 (7.96)	0.4885
	Week 4	25.35 (10.73)	23.97 (12.35)	
	p-value <sup>a</sup>	0.6114	0.3125	
ALT (U/L)	Baseline	28.39 (17.22)	24.33 (13.62)	0.4781
	Week 4	27.67 (16.55)	25.46 (15.22)	
	p-value <sup>a</sup>	0.3576	0.5260	
Potassium (mmol/L)	Baseline	4.15 (0.35)	4.15 (0.36)	0.6281
	Week 4	4.15 (0.33)	4.13 (0.37)	
	p-value <sup>a</sup>	0.8975	0.5351	
Total Cholesterol (mg/dL)	Baseline	206.08 (34.88)	199.84 (36.22)	0.1632
	Week 4	196.67 (36.72)	199.36 (36.70)	
	p-value <sup>a</sup>	0.0028 <sup>c</sup>	0.6560	
Item (PP Set)	Time	Benidipine 4 mg n = 77	Lercanidipine 10 mg n = 76	p-value <sup>b</sup>
Heart Rate (beats/min)	Baseline	77.77 (10.23)	75.26 (9.24)	0.1246
	Week 2	77.92 (10.67)	74.88 (9.95)	---
	p-value <sup>a</sup>	0.864	0.7138	---
	Week 4	74.74 (9.34)	74.28 (10.56)	---
	p-value <sup>a</sup>	0.0027 <sup>c</sup>	0.3516	---

<sup>a</sup> Changes p-value. <sup>b</sup> Inter p-value. <sup>c</sup> Statistically significant without clinical significance; Post-baseline Model: Outcome = Treatment + Study Center + Baseline value. FAS, full analysis set; PP, per protocol; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

年高血壓患者使用 benidipine 的試驗中，有 62.5% 受試者在治療後達到目標 BP<sup>20</sup>。在本研究期間，就達到 SBP 和 DBP 治療目標而言，benidipine 組有 29.87% 受試者、lercanidipine 組有 25% 受試者屬於療效反應者；兩組之間無顯著差異與治療優勢 ( $p=0.4087$ ,  $OR=1.38$ ,  $95\% CI: 0.64\sim 2.95$ )。4 週的研究期間較短，有可能導致 benidipine 或 lercanidipine 療法達到治療目標的比例低於早期研究。然而，兩組達到 SBP 或 DBP 目標的療效反應者均高於 50%。因此，這些結果指出，benidipine 能夠發揮和 lercanidipine 一樣強效的降血壓效果，以達到本研究的目標血壓。另外，有許多高血壓患者需要使用兩種以上藥物才能控制血壓。高血壓治療的指導方針有提出合併治療的起始建議劑量<sup>23,24</sup>，多項以 benidipine 為基礎的合併研究也已公開發表<sup>25-30</sup>。COPE 試驗的次分析結果顯示，在這項次分析中，3001 位受試者達到目標 BP 的中位數百分比為 66.7%。經過 36 個月的治療後，benidipine 加上 ARB、 $\beta$  阻斷劑或 噻類利尿劑治療所造成的 SBP 和 DBP 降低程度相似，無統計顯著性差異<sup>28,29</sup>。在一項執行於現實世界的前瞻性研究中 (JBRAVE study,  $n=8,897$ )，benidipine 展現出良好的降血壓效果以及為數不多的心血管事件。接受 3 年治療後，有 57.2% 的老年患者達到 BP <140/90 毫米汞柱的目標<sup>8</sup>。

一般來說，DBP 的活性藥物作用通常會小於 SBP。在我們的研究當中，兩組達到控制 SBP 和 DBP 的治療目標的受試者比例相似。這種現象源自於 benidipine 組和 lercanidipine 組分別有 20 (25.97%) 位和 21 (27.63%) 位受試者屬於孤立性 SBP 高血壓。因此，當我們考慮基線時，達到控制 DBP 的治療目標的受試者比例會小於達到控制 SBP 治療目標的比例。

在研究期間，benidipine 組和 lercanidipine 組總共有 25 (28.4%) 位和 33 (37.9%) 位受試者發生至少一次不良事件 ( $p=0.2013$ )。其中，benidipine 組有 13 位受試者、lercanidipine 組有 14 位受試者出現與研究藥物有關的 AE。所有 AE 皆不屬於重大或嚴重不良事件，或致死性 AE。大多數藥物相關 AE 都符合產品標籤上

的聲明。Benidipine 組有兩位受試者出現異常 ECG 結果。一位受試者在基線時呈現異常 ECG 結果，但是在治療結束時回復正常；另一位在整個研究期間都呈現異常 ECG 結果的受試者則是被判斷為正常老化過程。

與其他 CCB 不同的是，benidipine 的  $T_{max}$  較短 (0.8 – 1.1 小時)，這是因為 benidipine 透過「membrane approach」機轉在 DHP 結合位置的作用較慢。Benidipine 的緩釋特性能夠產生持久的降血壓效果與穩定的活性。因此，其他第一代 CCB 似乎可歸因於服藥後立即產生血管舒張作用所造成的主要副作用與反射性心搏過速，在屬於新一代 L/T/N 型 CCB 的 benidipine 皆較為少見<sup>5</sup>。除此之外，benidipine 阻斷 T 型和 N 型鈣離子通道將會導致脈搏速率與心跳速率降低，這便與 L 型鈣離子通道拮抗劑的藥理作用恰恰相反<sup>31</sup>。早期文獻已嘗試探討位於心臟竇房結、與節律電位密切相關的 T 型鈣離子通道的生理和病理生理學重要性<sup>32</sup>。因此，阻斷 T 型鈣離子通道或許可以影響心跳速率。雖然臨床前毒性研究觀察到心跳速率加快，我們的研究卻顯示出相反的結果。較長的追蹤期也許可以解釋這個矛盾的結果。有趣的是，我們在目前的研究中發現，benidipine 組的心跳速率在基線時為每分鐘  $77.77 \pm 10.23$  下、第 4 週時為每分鐘  $74.74 \pm 9.34$  下，此降低情形具有統計顯著性 ( $p=0.0027$ )，而 lercanidipine 組則未出現這種降低趨勢 (表六)。

在現實世界執行的近期研究指出，共有 6,020 名老年高血壓患者 (年齡  $\geq 65$  歲) 在接受三年 benidipine 治療後，脈搏速率由基線時的每分鐘  $74.3 \pm 10.2$  下改變為每分鐘  $73.6 \pm 10.7$  下 ( $p < 0.0001$ )<sup>8</sup>。另一項研究也證實，輕度至中度慢性腎臟病患者服用 benidipine 會誘發心跳速率降低的現象<sup>32</sup>。我們的研究結果與早期的文獻證據相符。

特別值得一提的，兩組皆可以降低尿中白蛋白且達統計上之意義 (表六)，在肌酸酐數值上，benidipine 組無影響，反而是 lercanidipine 組肌酸酐有略微上升 (增加 0.02mg/dL) 達統計上差異；在日本針對高血壓暨腎病變患者使用



benidipine 治療<sup>32,37</sup>後，其 eGFR 不惡化，亦即腎臟功能無影響惡化，且尿中白蛋白可以降低達 20%，和本研究結果一致，說明 benidipine 確實有腎臟保護的優異療效。對於 lercanidipine 之研究，目前僅查到其在動物實驗上的腎臟保護效果<sup>38</sup>，不過本研究的治療時間為四周較短，腎臟情況需較長時間之追蹤觀察。還有對於兩個脂溶性 CCB，皆未觀察到有四肢水腫的副作用發生。

根據 lercanidipine (Zanidip<sup>®</sup>) 10 毫克<sup>33</sup>與 benidipine (Coniel<sup>®</sup>) 4 毫克藥錠<sup>34</sup>經過台灣食品藥物管理署核准的藥品仿單中建議的劑量與用法，來設計本研究的劑量排程。由於這兩者的給藥方法截然不同，我們便使用對應安慰劑來縮小差異並進行雙盲考量。儘管研究結果指出，這兩種藥物的降血壓效果不分優劣，不過仍然需要注意的是，台灣的藥品仿單與其他國家（例如英國）的藥品資訊都有提到食物對於 lercanidipine 藥物動力學特性的影響。攝取高脂飲食後的 2 小時內，lercanidipine 的口服利用率會提高為四倍<sup>33,35</sup>。即使其建議患者在餐前至少 15 分鐘服用 lercanidipine，待患者攝取正常或非高脂飲食後，藥物暴露量仍有可能近乎倍增<sup>36</sup>。關於這個問題，有些患者可能會覺得 lercanidipine 必須在餐前某個時間服用有點不方便，尤其是當患者還有其他併用藥物必須在餐後服用時（例如其他類型的降血壓劑）。此不方便有可能導致不順從性，因而無法獲得控制血壓的最大效益。

本研究之臨床樣本數目主要是依據不劣勢試驗設計，兩組之 SBP 標準差為 10 毫米汞柱 (mmHg) 且一邊（組）統計差異為 2.5%，因此至少大於 80% power 及不劣勢設計的差異為 4.5 毫米汞柱 (mmHg)；故需要收納每組至少 80 位患者，以及約 10% 不符合臨床計畫書的病人數，總計為 178 人，實際收納 178 名病人符合預期。除此之外本研究含有的幾項限制包括樣本尺寸小、追蹤期短以及須至臨床場所測量血壓。然而，這是第一個探討 benidipine 與 lercanidipine 降血壓效果的比較性試驗。這兩種藥物除了在台灣使用之外，也廣泛使用於全球不同地區。

期盼未來能夠進行關於長期血壓控制、降低心血管事件、以及器官保護效益的進一步研究。

經歷為期 4 週的高血壓治療之後，benidipine 4 毫克的作用可算是不亞於 lercanidipine 10 毫克。在安全性問題方面，benidipine 使用於輕度至中度高血壓患者的耐受性良好。根據目前及先前的研究結果，從服藥便利性與患者順從性的角度來看，benidipine 可能會是控制血壓的最佳選擇之一。

## 致 謝

本研究由健喬信元醫藥生技股份有限公司贊助研究經費。

## 參考文獻

1. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.
2. Wang JG, Kario K, Lau T, Wei YQ, Park CG, Kim CH, et al. Use of dihydropyridine calcium channel blockers in the management of hypertension in Eastern Asians: a scientific statement from the Asian Pacific Heart Association. *Hypertens Res* 2011;34:423-30.
3. Jarari N, Rao N, Peela JR, et al. A review on prescribing patterns of antihypertensive drugs. *Clin Hypertens* 2016;22:7.
4. Kitakaze M, Karasawa A, Kobayashi H, Tanaka H, Kuzuya T, Hori M. Benidipine: A new Ca<sup>2+</sup> channel blocker with a cardioprotective effect. *Cardiovasc Drug Revs* 1999;17:1-15.
5. Yao K, Nagashima K, Miki H. Pharmacological, pharmacokinetic, and clinical properties of benidipine hydrochloride, a novel, long-acting calcium channel blocker. *J Pharmacol Sci* 2006;100:243-61.
6. Kojima M, Taniguchi M, Sato K, Ueda R, Dohi Y. Antihypertensive effects of long-acting calcium channel blockers on hemodialysis days--a randomized crossover trial between benidipine and nifedipine CR. *Nephron Clin Pract* 2004;97:c49-c53.
7. Inoue S, Tomino Y. Effects of calcium antagonists in hypertensive patients with renal dysfunction: a prospective, randomized, parallel trial comparing benidipine and nifedipine. *Nephrology (Carlton)* 2004;9:265-71.
8. Saito I, Suzuki H, Kageyama S, Saruta T. Effect of antihypertensive treatment on cardiovascular events in elderly hypertensive patients: Japan's Benidipine Research on Antihypertensive Effects in the Elderly (J-BRAVE). *Clin Exp Hypertens* 2011; 33:133-40.
9. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. Blood Press* 2002;11:95-100.
10. Schwinger RHG, Schmidt-Mertens A. The new lipophilic

- calcium channel blocker lercanidipine combines high antihypertensive efficacy with low side effects. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:s13.
11. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: A comparative study with slow-release nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29:S31-S35.
  12. De Giorgio LA, Orlandini F, Malasoma P, Zappa A. Double-blind, crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Curr Ther Res* 1999;60:511-20.
  13. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A, et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Curr Ther Res* 2000;61:850-62.
  14. Cavallini A, Terzi G. Effects of antihypertensive therapy with lercanidipine and verapamil on cardiac electrical activity in patients with hypertension: a randomized, double-blind pilot study. *Curr Ther Res* 2000;61:477-87.
  15. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther* 2009;31:1652-63.
  16. Hughes A. Calcium Channel Blockers. In: Hughes A (ed). *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. third ed: Philadelphia, PA : Elsevier: 2018;242-53.
  17. Bayer. ADALAT® CC (nifedipine). Package insert (US), 2005.
  18. Pfizer. Norvasc® (amlodipine besylate). Package insert (US), 2007.
  19. AstraZeneca. Plendil® (felodipine). Package insert (US), 2004.
  20. Qi W, Fan W. Antihypertensive efficacy and safety of benidipine and its effects on cardiac structure and function in elderly Chinese patients with mild to moderate hypertension: an open-label, long-term study. *Arzneimittelforschung* 2011; 61:160-6.
  21. Haller H. Effective management of hypertension with dihydropyridine calcium channel blocker-based combination therapy in patients at high cardiovascular risk. *Int J Clin Pract* 2008;62:781-90.
  22. Anan F, Tsuruta F, Yufu K, Takahashi N, Shigematsu S, Hara M. Achievements on target blood pressure of long-acting calcium channel blockers in patients with essential hypertension: comparison study of benidipine and amlodipine. *Ther Res* 2002;23:2485-92.
  23. Bakris GL. Maximizing cardiorenal benefit in the management of hypertension: Achieve blood pressure goals. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999;1:141-7.
  24. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269-324.
  25. Ogihara T, Matsuzaki M, Matsuoka H, et al. The combination therapy of hypertension to prevent cardiovascular events (COPE) trial: rationale and design. *Hypertens Res* 2005;28:331-8.
  26. Ogihara T, Matsuzaki M, Umemoto S, et al. Combination therapy for hypertension in the elderly: A sub-analysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial. *Hypertens Res* 2012;35:441-8.
  27. Umemoto S, Ogihara T, Rakugi H, et al. Effects of a benidipine-based combination therapy on the risk of stroke according to stroke subtype: the COPE trial. *Hypertens Res* 2013;36:1088-95.
  28. Umemoto S, Ogihara T, Matsuzaki M, Rakugi H, Ohashi Y, Saruta T. Effects of calcium channel blocker-based combinations on intra-individual blood pressure variability: post hoc analysis of the COPE trial. *Hypertens Res* 2016;39(1):46-53.
  29. Umemoto S, Ogihara T, Matsuzaki M, Rakugi H, Ohashi Y, Saruta T. Effects of calcium channel blocker benidipine-based combination therapy on target blood pressure control and cardiovascular outcome: a sub-analysis of the COPE trial. *Hypertens Res* 2017;40:376-84.
  30. Umemoto S, Ogihara T, Matsuzaki M, et al. Effects of calcium-channel blocker benidipine-based combination therapy on cardiac events- subanalysis of the COPE trial. *Circ J* 2018;82:457-63.
  31. Hayashi K, Homma K, Wakino S, et al. T-type Ca channel blockade as a determinant of kidney protection. *Keio J Med* 2010;59:84-95.
  32. Abe M, Okada K, Maruyama N, et al. Benidipine reduces albuminuria and plasma aldosterone in mild-to-moderate stage chronic kidney disease with albuminuria. *Hypertens Res* 2011;34:268-73.
  33. FDA. Zandip® (lercanidipine). package insert (Taiwan) 2013, <https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=02023293>.
  34. FDA. Coniel® (benidipine). package insert (Taiwan) 2015, <https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=01056633>.
  35. Recordati. Zandip® lercanidipine). Package insert (UK), 2013.
  36. Alvarez C, Gomez E, Simon M, et al. Differences in lercanidipine systemic exposure when administered according to labelling: in fasting state and 15 minutes before food intake. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68: 1043-7.
  37. Abe M, Okada K, Suzuki H, Yoshida Y, Soma M. T/L-type calcium channel blocker reduces the composite ranking of relative risk according to new KDIGO guidelines in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2013;14:135-44.
  38. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: A review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003;63:2449-72.

# Randomized Study of Benidipine Versus Lercanidipine Therapy in Patients with Mild to Moderate Hypertension

Cho-Kai Wu<sup>1</sup>, Ding-Cheng Chan<sup>2</sup>, Kang-Ling Wang<sup>3</sup>, Wen-Chung Yu<sup>4</sup>, Hao-Hsiang Chang<sup>5</sup>, Kou-Gi Shyu<sup>6</sup>, Yu-Hung Chen<sup>7</sup>, Bing-Hsian Tzeng<sup>8</sup>, Shu-Meng Cheng<sup>9</sup>, and Juey-Jen Hwang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,*

<sup>2</sup>*Department of Internal Medicine, <sup>3</sup>General Clinical Research Center, National Taiwan University College of Medicine and Hospital, Taipei, Taiwan;*

<sup>4</sup>*Division of Cardiology & Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan;*

<sup>5</sup>*Department of Family Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan;*

<sup>6</sup>*Division of Cardiology, <sup>7</sup>Department of Family Medicine, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan;*

<sup>8</sup>*Division of Cardiology, Cardiovascular Medical Center, Far Eastern Memorial Hospital and Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan;*

<sup>9</sup>*Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan*

The calcium channel blocker (CCB) benidipine is used as a first-line antihypertensive agent in hypertension. This multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, lercanidipine-controlled trial aimed to evaluate the efficacy and safety of benidipine 4 mg in 178 patients with essential hypertension in Taiwan. After a 4-week treatment, mean change in systolic blood pressure (SBP) was -14.07 mmHg [95% confidence interval (CI): -17.07 to -11.08] and -11.55 mmHg [95% CI: -14.24 to -8.86] in the benidipine and lercanidipine arms, respectively. Since the upper limit of the 95% CI (1.59) of the adjusted group difference in mean change of SBP at week 4 was less than 4.5 mmHg, benidipine could be considered non-inferior to lercanidipine based on the per protocol population. The diastolic BP was reduced by -5.81 mmHg (95% CI: -7.67 to -3.94) and -5.56 mmHg (95% CI: -7.14 to -3.99) in the benidipine and lercanidipine arms, respectively, after a 4-week treatment; no significant difference was noted ( $p = 0.9856$ ). The BP target ( $< 140/90$  mmHg) achievement showed no significant difference ( $p = 0.4087$ ) or intervention advantage (odds ratio [OR] = 1.38, 95% CI: 0.64–2.95) in proportion of responders between groups. In total, 13 and 14 subjects in the benidipine and lercanidipine groups, respectively, experienced study drug-related adverse events (AEs), consistent with expected side effects. No serious AEs or deaths occurred during the study. In conclusion, benidipine 4 mg could be considered non-inferior to lercanidipine 10 mg after 4 weeks of antihypertensive treatment with an acceptable tolerability profile. (J Intern Med Taiwan 2020; 31: 333-347)