

全民健康保險藥事小組會議參考資料

康你爾[®]膜衣錠 4 毫克(Coniel F.C. Tablets 4mg)

醫藥科技評估報告

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	Coniel F.C. Tablets 4mg	成分	Benidipine Hydrochloride/4mg
廠商名稱	健喬信元醫藥生技股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？		
	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成份（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有同成份健保給付藥品，從民國 年 月 日起開始給付。		
含量規格劑型	4mg/tablet		
廠商申請適應症	高血壓		
衛生署許可適應症	高血壓		
廠商建議療程	一般劑量：4 毫克/每日；最大劑量：8 毫克/每日		
廠商提出給付限制	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
廠商送審需求與主張	無		
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		

醫藥科技評估報告摘要

摘要說明：

- 核價參考品：建議以 amlodipine、nifedipine retard 或 felodipine ER 為本申請藥品之核價參考品。
- 三國醫藥科技評估之給付建議：均未查到相關評估報告。
- 相對療效：

與 felodipine ER 相比

- 依據仿單，台灣執行一評估 benidipine 或 felodipine ER 用於治療原發性高血壓之療效

性及安全性的臨床試驗，200 位病人有 160 位完成 8 週試驗；依 per-protocol 分析，結果顯示治療 4 週及 8 週後，benidipine 組平均舒張壓分別下降 8.83 mmHg 和 7.99 mmHg；felodipine 組分別下降 6.75 mmHg 和 8.61 mmHg。

與 amlodipine 相比

- Abe 等人於 2011 年發表的文章，評估 benidipine 或 amlodipine 用在年齡介於 20 至 80 歲、罹患高血壓 ($\geq 130/80$ mmHg) 且合併有白蛋白尿的第 2 期到第 3 期慢性腎臟病 (eGFR: 30-90 ml/min/1.73 m²) 之病人的降血壓與抗蛋白尿療效，這些病人至少已有 8 週使用最大量 ARBs (olmesartan 40mg/day 或 telmisartan 80 mg/day) 的治療。
- 主要療效目的在比較 urinary albumin-creatinine ratio 之變化，發現治療後 3 個月 benidipine 組的改變量顯著比 amlodipine 組多，依次為 -24.8 ± 4.6 和 $-0.5 \pm 0.1\%$ ($P < 0.0001$)；第 6 個月的治療，benidipine 組和 amlodipine 組的血漿腎素 (renin) 活性沒有顯著不同；amlodipine 組治療前後血漿醛酮濃度 (plasma aldosterone) 沒有顯著差異，benidipine 組則顯著減少，兩組治療後濃度分別為 71.9 ± 5.0 和 90.4 ± 5.0 pg/ml ($P < 0.05$)。
- 在降血壓部份，6 個月治療結束，benidipine 組 (50 人) 和 amlodipine 組 (50 人) 的血壓沒有統計上差異。

與 nifedipine retard 相比

- Inoue 2004 研究評估 benidipine 或 nifedipine retard 用在高血壓 ($\geq 140/90$ mmHg) 合併腎功能缺損 (血漿肌酸酐介於 1.2 到 4.0 mg/dL) 病人抑制其腎功能惡化的效果。
- 30 位病人被隨機分派至 benidipine (1 天 1 次) 組或 nifedipine retard (1 天 2 次) 組治療 3 年，目標血壓值為 140/90 mmHg 以下，試驗期間禁止使用 ACEIs 和 ARBs。benidipine 和 nifedipine retard 的平均劑量依次為 6.9 mg/day 和 45.7 mg/day。
- Benidipine 組和 nifedipine 組間血壓時相變化 (time course changes) 並沒有顯著差異，基線點的血壓分別為 $150 \pm 14/86 \pm 13$ mmHg 和 $156 \pm 20/85 \pm 10$ mmHg，治療 3 年後血壓分別為 $130 \pm 12/76 \pm 9$ mmHg 和 $134 \pm 13/77 \pm 13$ mmHg。
- benidipine 組和 nifedipine 組治療期間各有 3 位 (20%) 和 10 位 (67%) 病人腎衰竭，沒有病人死亡；兩組的肌酸酐清除率 (creatinine clearance) 下降百分比分別為 11.9% 和 42.0%，benidipine 組腎功能惡化顯著較 nifedipine 組少 (log-rank test $P = 0.014$)，兩組一年內符合主要療效指標 (高於 1.5 倍基線肌酸酐值導致需要接受透析或腎移植治療、以及死亡的病人比率) 者各佔 33% (1/3 人) 和 50% (5/10 人)。

4. 相對安全性：

- 沒有與其他藥品比較之相對安全性資料。
- 依據追蹤 3 年的上市後主動監視 J-BRAVE 研究，常見治療相關不良事件為暈眩

(0.7%)、頭痛 (0.3%)、心悸 (0.4%)、低血壓 (0.4%)、熱潮紅 (0.3%) 和水腫 (0.3%)。而此研究中所觀察之心血管事件發生率為 7.54/1,000 人年，整體死亡率為 8.69/1,000 人年。

5. 成本效益：沒有本土成本效益資料可供參考。
6. 健保財務衝擊：本品若納入健保給付，應為取代部份現有已給付藥品，對於健保財務衝擊影響有限。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料

	本案申請藥品	核價參考品 1	核價參考品 2	核價參考品 3	核價參考品 4
商品名	<u>Coniel F.C. Tablets 4mg</u>	Norvasc	Nifehexal retard	Plendil extended release	Zanidip F.C
主成份/含量	benidipine hydrochloride 4 mg	Amlodipine 5mg	Nifedipine 20mg	Felodipine 5mg	Lercanidipine 10 mg
劑型/包裝	膜衣錠/2-1000錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝	錠劑/2-1000粒盒裝	持續性藥效錠/6-1000粒盒裝	持續性釋放錠/1-1000錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝	膜衣錠/7-100錠盒裝
ATC 碼	C08CA15	C08CA01	C08CA05	C08CA02	C08CA13
衛生署許可適應症	高血壓	高血壓 心絞痛	狹心症 高血壓	高血壓 心絞痛	高血壓
健保給付條件	同適應症				
健保給付價					
100/11/30 前	廠商申請價(略)	13.1 元/顆	4.98 元/顆	6.5 元/顆	12.3 元/顆
100/12/1 起		8.8 元/顆	4.6 元/顆	4.16 元/顆	10.4 元/顆
仿單建議劑量與用法	通常對成人給與1日1次2~4毫克。在效果不佳的情況時，可增加劑量至1日1次8毫克；較嚴重的高血壓症，給與1日1次4~8毫克。	通常起始劑量為每日2.5毫克至5毫克，可以依據個別患者的治療結果將劑量增加至最大10毫克。	每日2次，每次1-2粒(每天最高劑量180毫克)。	每日劑量應從5毫克一天一次開始。維持劑量通常是5毫克至10毫克一天一次。	每日口服乙錠(10毫克)；如有需要可依患者之個別情況增加至20毫克。
療程	慢性病長期使用				
療程花費最低~最高	(略)	4.4~17.6 元	9.2~41.4 元	4.16~8.32 元	10.4~20.8 元

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH	到 2011 年 11 月 24 日止尚未查到報告。
澳洲 PBAC	到 2011 年 11 月 24 日止尚未查到報告。
英國 NICE	到 2011 年 11 月 24 日止尚未查到報告。

【康你爾[®]膜衣錠 4 毫克】醫藥科技評估報告

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 100 年 12 月 7 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫藥科技評估制度，作為新藥給付的決策參考，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。醫藥科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫藥科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫藥科技評估機制，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所提出之新醫藥科技給付申請案件，進行療效與經濟評估（包括臨床相對療效、成本效益與預算衝擊等）科學實證證據的蒐集、與我國適用性的分析報告（以下稱本報告），以作為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考。本報告內容並公開於中央健保局之網站，供各界閱覽，唯報告結論並不代表主管機關藥品給付與核價之政策決定。

本報告內容中並彙整了國外主要醫藥科技評估組織對本件申請案之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均可能與我國不同。另本報告中所涉及之臨床療效的分析等，亦僅針對本件申請案加以論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，仍應與您的臨床醫師討論適合您的治療方案。

一、疾病治療現況

「2007 年台灣地區高血壓、高血糖、高血脂之追蹤調查研究」報告顯示：延續追蹤 2002 年第一次三高調查同一群世代中的健康者，發現高血壓發生率為千分之 24.2，男性為千分之 28，女性為千分之 21，無論男女，高血壓發生率隨著年齡增加而增加 [1]。我國 2009 年高血壓性疾病總病人數為 3,002,904 人（約為當年年中人口數的 13%），其中 20 歲以上約佔 99.83%。在醫療花費上，2009 年全民健保之高血壓性疾病每十萬人就診率為 13,012 人，門、住診合計（包括急診）的醫療費用使用為 17,221,116,000 點，呈現年年增長的趨勢 [2]。高血壓性疾病亦是我國 2010 年主要死因的第九位（男性死因第十位，女性死因第六位），死亡人數較 2009 年增加 453 人，每十萬人標準化死亡率為 12.2 人 [3]。

中華民國心臟醫學會召集國內多位專家，參考美國國家聯合委員會第 7 版高

血壓處理指引 (The Seventh Report of the Joint National Committee Guidelines on hypertension, JNC 7 [4]) 和歐洲心臟學會 (European Society of Cardiology) 與高血壓協會 (European Society of Hypertension) 2007 年高血壓處理指引 [5]，結合國際臨床試驗結果與本土治療經驗，在 2010 年發表台灣高血壓診療指引。依據該指引，高血壓的定義與分期如下 [6]：

分期	收縮壓 (mmHg)	且	舒張壓 (mmHg)
正常	< 120	且	< 80
前期高血壓	120 - 139	或	80 - 89
第一期高血壓	140 - 159	或	90 - 99
第二期高血壓	≥ 160	或	≥ 100
第三期高血壓	≥ 180	或	≥ 110

對於具有 Framingham 高度風險者（未來 10 年內罹患心血管疾病之風險大於 20%）者，例如罹患糖尿病、慢性腎臟病、中風、冠心病、與冠心病同義疾病（頸動脈疾病、周邊動脈疾病和腹主動脈瘤），則建議血壓目標值應控制在收縮壓 130 mmHg 和舒張壓 80 mmHg 以下；低度 (< 10%) 到中度 (10-20%) 風險性者，血壓控制目標為收縮壓 140 mmHg 和舒張壓 90 mmHg 以下 [6]。

高血壓患者應積極改變飲食生活型態，遵循「S-ABCDE 生活降壓守則」，透過限鹽 (salt restriction)、限酒 (alcohol limitation)、減重 (body weight reduction)、戒菸 (cessation of smoking)、飲食控制 (diet adaptation)、持續運動 (exercise adoption) 的生活調整法控制血壓 [6]。

藥物治療前應考慮 PROCEED 7 點原則以選擇適當降血壓藥品，即以往就醫與服藥經驗 (previous experience of patient)、危險因子 (risk factors)、病人有那些器官可能受到危害 (organ damage)、是否有禁忌或不適宜情況 (contraindication or unfavorable conditions)、專家或醫師的判斷 (expert or doctor judgment)、醫藥費用 (expense or cost) 和藥物提供途徑與病人配合度 (delivery and compliance) [6]。

依據 JNC 7，目前用來降血壓的藥品大致區分為 13 類 [4]。其中 thiazide 利尿劑 (diuretics)、乙型阻斷劑 (beta-blockers)、鈣離子阻斷劑 (calcium channel blockers)、血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitors) 和血管張力素拮抗劑 (angiotensin II receptor antagonists) 是主要五種降血壓藥品。除乙型阻斷劑，都可作為第一線治療藥品。我國指引針對具有高度 Framingham 風險者，若收縮壓和舒張壓分別介於 130-149/80-89 mmHg，建議使用 1 種藥品治療，介於 150-169/90-99 mmHg 者使用 2 種藥品治療、大(等)於 170/100 mmHg 者使用 3 種藥品治療；非高度風險者，若收縮壓和舒張壓介於 140-159/90-99

mmHg 者，建議使用 1 種藥品治療、若介於 160-179/100-109 mmHg，建議使用 2 種藥品治療、若大（等）於 180/110 mmHg，建議使用 3 種藥品治療。長效型 (long-acting) 藥品或固定劑量組合 (single-pill combination) 藥品可提高服藥配合度 [6]。在高血壓藥物治療上，70% 以上高血壓病人需要使用 2 種（含）以上藥品治療，面對病人不同的臨床狀況與禁忌，無論單藥治療或 2 種（含）以上藥品組合治療，我國指引基於實證證據之建議可參考原文表七和表八 [6]。

1. Thiazides diuretics;
2. Loop diuretics;
3. Potassium-sparing diuretics;
4. Aldosterone receptor blockers;
5. Beta-blockers (BBs);
6. BBs with intrinsic sympathomimetic activity;
7. Combined alpha- and beta-blockers;
8. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs);
9. Angiotensin II receptor antagonists (ARBs);
10. Calcium channel blockers (CCBs):
 - a. nondihydropyridines;
 - b. dihydropyridines;
11. Alpha-1 blockers;
12. Central alpha-2 agonists and other centrally acting drugs;
13. Direct vasodilators.

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Coniel F.C. Tablets 4mg[®] 衛生署藥品許可證之核可適應症與健保給付申請適應症相同為「高血壓」。本品主成分是 benidipine，ATC 分類碼為 C08CA15，屬於 dihydropyridine 類鈣離子阻斷劑，當前 16 種 C08CA 類別藥品中，國內有 12 種上市，其中單方口服藥品有 103 項，健保已收載其中 90 項產品。

C 之分類碼屬 cardiovascular system

C08 之分類碼屬 calcium channel blockers

C08C 之分類碼屬 selective calcium channel blockers with mainly vascular effects

C08CA 之分類碼屬 dihydropyridine derivatives

就適應症而論，nimodipine 成分 (C08CA06) 的核可適應症為「預防、治療

因動脈瘤引起之蜘蛛膜下出血後，腦血管痙攣所引起的缺血性神經缺損」，與本品不同；amlodipine 成分 (C08CA01) 和 felodipine (C08CA02) 核可適應症為「高血壓、心絞痛」、nifedipine 成分 (C08CA05) 核可適應症為「狹心症、高血壓」、nisoldipine 成分 (C08CA07) 核可適應症為「冠狀動脈性心臟病、高血壓」，以上適應症範圍較本品廣；只有 isradipine (C08CA03)、nicardipine (C08CA04)、nitrendipine (C08CA08)、lacidipine (C08CA09)、barnidipine (C08CA12) 和 lercanidipine (C08CA13) 與本品有完全相同之「高血壓」適應症。附錄表一為目前國內上市 C08CA 類別相關藥品適應症與健保給付現況。

經查文獻，benidipine 分別與 amlodipine 和 nifedipine retard 在腎功能缺損的高血壓病人群有直接比較的臨床試驗；另仿單提供一在臺灣執行，比較 benidipine 和 felodipine ER 在原發性高血壓病人群的第三期臨床試驗。本中心建議以 amlodipine、nifedipine retard 或 felodipine ER 為療效參考品。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	到 2011 年 11 月 24 日止尚未查到報告。
澳洲 PBAC	到 2011 年 11 月 24 日止尚未查到報告。
英國 NICE	到 2011 年 11 月 24 日止尚未查到報告。
其他	申請書資料
其他	PubMed 文獻搜尋結果

（一）加拿大

於 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 和 CDR (Common Drug Review) 查無 benidipine 治療高血壓的相關評估報告。

（二）澳洲

於 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) 查無 benidipine 治療高血壓的相關評估報告。

(三) 英國

於 NICE (National Institute for Clinical Excellence) 和 SMC (Scottish Medicines Consortium) 查無 benidipine 治療高血壓的相關評估報告。

(四) 其他-申請書資料

廠商申請書《三、核價/療效參考品相關資訊》小節中，benidipine 資料來源為中文仿單和 Saito 等人在 2011 年發表的上市後觀察性研究（申請書附件-參考文獻 20）。

1. Coniel[®] 仿單

Coniel[®] 仿單中指出「對本態性高血壓症（輕度至中度）的有效率 84.2% (443/526)。同時，在雙盲比較試驗中，本品的有效性被確認。對重度高血壓症有效率為 94.4% (34/36)。對腎實質性高血壓症顯示 82.4% (28/34) 的有效率。（有效率是以病患被評估血壓降低或更好時的數目）」[7]，據日文仿單顯示此試驗數據引用自 1990 年吉永馨等人發表於《藥理と治療》雜誌第 18 卷的文獻資料 [8]，由於本中心無法獲得原文，故無法進一步了解仿單 Coniel[®] 在此部份的比較性效果與安全性。

2. 台灣執行試驗

仿單說明另一個在台灣執行，為期 8 週的隨機分派、雙盲、平行設計第三期臨床試驗，依據《台灣藥品臨床試驗資訊網》指出此試驗目的是評估 benidipine（4 mg/day 治療 4 週後，可調整劑量至 8 mg/day 再治療 4 週）用於治療原發性高血壓之療效性及安全性，以 felodipine ER（5 mg/day 治療 4 週後，可調整劑量至 10 mg/day 再治療 4 週）作為對照藥 [7, 9]。主要納入條件如下[9]：

- 1)、 20 歲（含）以上之男女患者；
- 2)、 病人之診斷為原發性高血壓（排除次發性高血壓）；
- 3)、 在排空期和隨機分組時患者須有舒張壓 ≥ 90 或收縮壓 ≥ 140 mmHg（排除收縮壓 ≥ 180 mmHg 或舒張壓 ≥ 110 mmHg 的病人）；
- 4)、 病人之前未接受高血壓之治療，或不耐於現在已有的治療或對已有的治療無反應，或雖然在已有的治療下血壓有所控制，但也能同意轉到本試驗之治療；
- 5)、 對於有可能懷孕之婦女病患，須符合下列條件：自上一次月經之後使用適當的避孕措施（口服避孕藥以外的避孕措施）並將持續至試驗結

束；無哺乳；在服用第一劑之試驗藥前 14 天內，尿液驗孕結果為陰性。

主要療效指標是從基值開始到試驗結束舒張壓的平均變化量。次要療效指標為 1). 從基值開始到試驗結束收縮壓的平均變化量；2). 病人在試驗結束時血壓降至 140/90 mmHg 以下的比率；3). 從基值開始到試驗結束時心跳之平均變化 [9]。試驗共納入 200 位病人 (benidipine 組 101 人；felodipine 組 99 人)，160 位完成試驗 (benidipine 組 81 人；felodipine 組 79 人)。依計劃書群體 (per-protocol) 分析，結果顯示治療 4 週及 8 週後，benidipine 組平均舒張壓分別下降 8.83 mmHg 和 7.99 mmHg；felodipine 組分別下降 6.75 mmHg 和 8.61 mmHg [7]。

仿單未提供主要療效的統計檢定結果及其他療效結果，未提供意圖治療群體 (intent-to-treat) 分析結果，未提供 benidipine 組和 felodipine 組的平均使用劑量。

3. 上市後主動監視研究

Saito 等人 (2011 年) 所執行的 J-BRAVE 研究 [10]，是 benidipine 上市後主動監視 (post-marketing surveillance) 的觀察性研究，雖然不是隨機分派、對照比較性試驗，但研究結果可用以支持安全性證據。J-BRAVE 納入至少 65 歲日本高血壓 (收縮壓至少 140 mmHg 以上) 病人 (排除服用其他 CCBs 的病人)，評估服用 benidipine 2-8 mg/day 3 年的目標血壓達成率和心血管事件。8,897 位病人 (年齡 74.0 ± 6.3 歲，mean \pm SD，以下同) 納入分析，但追蹤期間有 2,485 位因未知理由中斷訪視；治療期間 benidipine 的使用劑量為 4.4 ± 1.6 mg/day，服用 927.7 \pm 553.7 天。

治療 3 年後血壓明顯降低，收縮壓從 164.8 ± 14.1 mmHg 降到 137.0 ± 13.5 mmHg ($P < 0.0001$)，舒張壓從 88.2 ± 10.3 mmHg 降到 75.6 ± 9.5 mmHg ($P < 0.0001$)。第 1 年、第 2 年和第 3 年低於目標血壓 (140/90 mmHg) 的達成率依次為 48.9%、54.4% 和 57.2%。進入試驗前以其他 CCBs 治療者轉換成 benidipine 治療 3 年後，血壓值顯著降低，其平均劑量與血壓變化如下 [10]：

n	Before entering the study	Treatment period	P value
215	amlodipine (4.2 ± 1.5 mg/day)	benidipine (4.9 ± 1.7 mg/day)	
	$158.9 \pm 13.2/84.0 \pm 10.1$ mmHg	$137.4 \pm 12.7/76.6 \pm 9.5$ mmHg	$P < 0.0001/$ $P < 0.0001$
125	nifedipine (24.1 ± 12.2 mg/day)	benidipine (4.7 ± 1.7 mg/day)	
	$155.7 \pm 12.7/82.8 \pm 9.2$ mmHg	$138.9 \pm 12.1/76.3 \pm 9.2$ mmHg	$P < 0.0001/$ $P < 0.0001$
32	cilnidipine (9.4 ± 2.9 mg/day)	benidipine (5.1 ± 1.9 mg/day)	

156.0 ± 11.3/ 82.3 ± 9.3 mmHg

142.1 ± 13.8/74.1 ± 10.3 mmHg

P < 0.01/

P < 0.05

6,020 位具有完整脈搏速率紀錄的病人，脈搏速率顯著自基線點下降，每分鐘從 74.3 ± 10.2 次減少到 73.6 ± 10.7 次 (P < 0.0001)。

心血管事件發生率為 7.54/1,000 人年，腦出血 (cerebral hemorrhage)、腦梗塞 (cerebral infarction)、蜘蛛膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage)、心肌梗塞 (myocardial infarction) 和心衰竭 (heart failure) 的發生率依次為 0.91/1,000、3.82/1,000、0.23/1,000、1.07/1,000 和 1.64/1,000 人年，致死性和非致死性事件的發生率依次為 1.83/1,000 和 5.86/1,000 人年；共有 228 例死亡，整體死亡率為 8.69/1,000 人年。不良事件發生率為 4.9% (508/10,425)，非嚴重性不良事件發生率為 4.6% (478/10,425)，嚴重不良事件發生率為 0.3% (36/10,425)；常見治療相關不良事件為暈眩 (0.7%)、頭痛 (0.3%)、心悸 (0.4%)、低血壓 (0.4%)、熱潮紅 (0.3%) 和水腫 (0.3%) [10]。

4. 參考品資料

廠商申請書《三、核價/療效參考品相關資訊》小節中，廠商建議參考品 1 為 lercanidipine 10mg，參考品 2 為 amlodipine 5mg。申請書提供兩藥品仿單及 lercanidipine 在 2002 年發表的單組開放標籤、主動監視研究—ELYPSE 試驗 [11] 作為文獻來源，唯 ELYPSE 試驗與 J-BRAVE 試驗是各自獨立的臨床藥物使用追蹤研究，治療年代與追蹤期不同，所納入病人族群並不相同，並不適合直接作為 benidipine 與 lercanidipine 比較性療效的基礎。

《三、核價/療效參考品相關資訊》小節未提供 benidipine 與 amlodipine 在降血壓之療效的直接比較試驗。

(四) 其他

至 2011 年 11 月 21 日止，於美國食品藥物管理局 (US Food and Drug Administration, FDA)、加拿大衛生部 (Health Canada)、澳洲藥物管理局 (Therapeutic Goods Administration) 和歐洲醫藥局 (European Medicines Agency, EMA) 皆查無 benidipine 相關評估報告。日本自 1991 年 11 月收載 Coniel® [8]。

至 2011 年 11 月 24 日止，於 Cochrane Library 電子資料庫以 benidipine 為關鍵字，搜尋 Title, Abstract or Keywords 查無 Cochrane reviews。

本報告於 2011 年 10 月 25 日以 (benidipine OR KW-3049) AND hypertension 為關鍵字搜尋 PubMed 平台得 115 筆資料，經限制 publication type 為 Randomized

Controlled Trial 後，剩餘 17 筆資料；以(benidipine OR KW-3049) AND hypertension 為關鍵字搜尋 PubMed 平台 in process 子資料庫，獲得 3 筆資料；另分別查詢 isradipine、nicardipine、nitrendipine、lacidipine、barnidipine、lercanidipine、felodipine、nisoldipine 與 benidipine，且限制 publication type 為 Randomized Controlled Trial 的資料，結果為 0 筆；(amlodipine AND benidipine) 和 (nifedipine AND benidipine) 分別限制 publication type 為 Randomized Controlled Trial 的資料，分別獲得 5 和 6 筆資料。以上 31 筆資料，首先評估篇名與摘要後排除 18 篇目的不同¹與 5 筆重複文獻，剩餘 8 篇。其中 4 篇為廠商所提供之參考文獻，另 3 篇查有全文，1 篇無法獲得全文。

此 8 個臨床試驗，都是在日本進行的研究，大部分為單中心、開放標籤、小樣本研究：

- 2 個交叉設計研究—Miyagawa 2010 為 benidipine/amlodipine 合併 olmesartan；Kojima 2004 為 benidipine/nifedipine CR。
- 4 個平行設計研究—Abe 2009、Abe 2011 和 Nakamura 2010 比較 benidipine 及 amlodipine；Inoue 2004 比較 benidipine 及 nifedipine retard。
- Matsuzaki 2011 是以 benidipine 為基礎治療，若血壓控制不佳，再加上三種降血壓藥品之一，比較此三種合併治療的臨床試驗。
- Saito 2007 是在不同時期調高 ARBs 劑量或加上 benidipine 的比較。

Abe 2009、Abe 2011、Nakamura 2010、Inoue 2004 和 Miyagawa 2010 的病人群是高血壓合併不同嚴重度之慢性腎臟病的病人；Kojima 2004 病人群是 10 位需要長期血液透析的高血壓病人。

在 3 個 benidipine 與 amlodipine 直接比較的試驗中，Abe 2009 使用的 benidipine 劑量高於台灣建議劑量；Abe 2011 的主要療效目的在比較 urinary albumin-creatinine ratio 之變化；Nakamura 2010 未說明主要療效指標，但研究目的是在評估腎功能保護、抗發炎、抗動脈粥狀硬化和抗氧化的效果。Inoue 2004 比較 benidipine 與 nifedipine retard 在主要療效指標—高於 1.5 倍基線肌酸酐值導致需要接受透析或腎移植治療、以及死亡的病人比率。從 4 個直接比較的研究結果，顯示 benidipine 組與 amlodipine 組的血壓值沒有顯著差異，benidipine 組與 nifedipine retard 組的血壓值沒有顯著差異，但基於上述原因，此結論可能具有高

¹ 排除原因如病人群為 coronary spastic angina 或 post myocardial infarction 病人，或目的在比較抗氧化效果、評估 circadian amplitude 和 chronotherapy、評估血壓與身體活動關係、評估血液動力學、與台灣未上市的 cilnidipine 藥品比較、與 valsartan (ARB) 比較腎功能保護能力、評估抑制氧化壓力能力、評估 thiobarbituric acid reactive substance，評估 benazepril 對腎臟功能和左心室功能的影響，評估 trough/peak ratio，評估 nitrite/nitrate level，評估 steady state plasma glucose 等，以及一篇為觀察性研究的次群體分析。

度偏差。

本報告建議以 Abe 2011 和 Inoue 2004 做為比較性療效證據之參考，並分述於下，其餘 6 篇研究摘要請見附錄二。

1. 篇名： Benidipine reduces albuminuria and plasma aldosterone in mild-to-moderate stage chronic kidney disease with albuminuria (Abe 2011)(原文請參見 [12] 和申請書附件-參考文獻 25)

Abe 2011 是一單中心、隨機、開放標籤、盲性評估者的臨床試驗（主要療效指標為 urinary albumin-creatinine ratio 變化；未說明樣本數估計），比較 benidipine 或 amlodipine 在高血壓 ($\geq 130/80$ mmHg) 合併有白蛋白尿 (urinary albumin-creatinine ratio ≥ 30 mg/g) 的第 2 期到第 3 期慢性腎臟病 (eGFR: 30-90 ml/min/1.73 m²)，年齡介於 20 至 80 歲患者之降血壓與抗蛋白尿的療效，且這些病人至少已有 8 週使用最大量的 ARBs (olmesartan 40mg/day 或 telmisartan 80 mg/day) 治療。

104 位病人被隨機分派到 benidipine 組 (2 mg/day，可增加到 8 mg/day) 或 amlodipine 組 (2.5 mg/day，可增加到 10 mg/day) 合併原本降血壓治療，目標血壓為 130/80 mmHg 以下，最後 100 人完成試驗。試驗最後 benidipine 和 amlodipine 的平均劑量依次為 6.3 ± 0.3 mg/day 和 5.4 ± 0.4 mg/day。

分析結果顯示在降血壓部份，6 個月治療結束 benidipine 組 (50 人) 和 amlodipine 組 (50 人) 的血壓沒有統計上差異，收縮壓分別為 128.3 ± 1.0 mmHg 和 127.7 ± 1.0 mmHg，舒張壓分別為 73.3 ± 1.4 mmHg 和 73.3 ± 1.5 mmHg；低於 130/80 mmHg 目標者，benidipine 組和 amlodipine 組分別佔 56.0% 和 60.0%；試驗終點 benidipine 組的每分鐘心跳次數顯著比基線值低 (從 75.1 ± 1.4 次降到 73.7 ± 1.3 次， $P < 0.001$)，amlodipine 組的變化沒有顯著差異 (從 74.5 ± 1.7 次到 74.8 ± 1.6 次)，兩組試驗終點的心跳速率沒有差異。

抗白蛋白尿部份，最後 1 個月 benidipine 組的 urinary albumin-creatinine ratio 顯著比 amlodipine 組低 (120 ± 14 vs. 163 ± 34 mg/g, $P < 0.01$)，治療後 3 個月 benidipine 組的改變量顯著比 amlodipine 組多，依次為 -24.8 ± 4.6 和 $-0.5 \pm 0.1\%$ ($P < 0.0001$)；第 6 個月的治療，benidipine 組和 amlodipine 組的血漿腎素 (renin) 活性沒有顯著不同；amlodipine 組治療前後血漿醛酮濃度 (plasma aldosterone) 沒有顯著差異，benidipine 組則顯著減少，兩組治療後濃度分別為 71.9 ± 5.0 和 90.4 ± 5.0 pg/ml ($P < 0.05$)。

試驗期間沒有發生嚴重不良事件，但 benidipine 組和 amlodipine 組各有 2 人因需要增加其他抗血壓治療而退出試驗 (其中 1 人因未達到目標血壓，另 3 人因

水腫之故) [12]。

2. 篇名：Effects of calcium antagonists in hypertensive patients with renal dysfunction: a prospective, randomized, parallel trial comparing benidipine and nifedipine (Inoue 2004) (原文請參見 [13])

Inoue 2004 是一單中心、隨機、平行設計的臨床試驗 (主要療效指標是 1.5 倍基線點的 creatinine 值導致需要接受透析或腎移植治療, 以及死亡; 未說明是否為盲性或開放標籤研究; 未說明樣本數估計), 比較 benidipine 或 nifedipine retard 在 30 位高血壓 ($\geq 140/90$ mmHg) 合併腎功能缺損 (血漿 creatinine 介於 1.2 到 4.0 mg/dL) 之病人抑制其腎功能惡化的效果。

30 位病人被隨機分派至 benidipine (1 天 1 次) 組或 nifedipine retard (1 天 2 次) 組治療 3 年, 目標血壓值為 140/90 mmHg 以下, 試驗期間禁止使用 ACEIs 和 ARBs。試驗最後 benidipine 和 nifedipine retard 的平均劑量依次為 6.9 mg/day 和 45.7 mg/day。

Benidipine 組和 nifedipine 組間血壓時相變化 (time course changes) 並沒有顯著差異, 基線點的血壓分別為 $150 \pm 14/86 \pm 13$ mmHg 和 $156 \pm 20/85 \pm 10$ mmHg, 治療 3 年後血壓分別為 $130 \pm 12/76 \pm 9$ mmHg 和 $134 \pm 13/77 \pm 13$ mmHg。

腎功能部分, benidipine 組和 nifedipine 組治療期間各有 3 位 (20%) 和 10 位 (67%) 病人腎衰竭, 沒有病人死亡; 兩組的肌酸酐清除率 (creatinine clearance) 下降百分比分別為 11.9% 和 42.0%, benidipine 組腎功能惡化顯著較 nifedipine 組少 (log-rank test $P = 0.014$), 兩組一年內符合主要療效指標者各佔 33% (1/3 人) 和 50% (5/10 人) [13]。

四、療效評估結論

1. 基於同類別高血壓用藥, 以及 benidipine 分別與 amlodipine 和 nifedipine retard 在腎功能缺損的高血壓病人群有直接比較臨床試驗; benidipine 和 felodipine ER 在原發性高血壓病人群有直接比較臨床試驗。本中心建議以 amlodipine、nifedipine retard 或 felodipine ER 作為療效參考品。
2. 查無加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 和英國 NICE 有關本品用於治療高血壓的相關評估報告。
3. 依據仿單, 台灣執行一評估 benidipine 或 felodipine ER 用於治療原發性高血壓之療效性及安全性的臨床試驗, 200 位病人有 160 位完成 8 週試驗; 依 per-protocol 分析, 結果顯示治療 4 週及 8 週後, benidipine 組平均舒張壓分別下降 8.83 mmHg 和 7.99 mmHg; felodipine 組分別下降 6.75 mmHg 和 8.61

mmHg，仿單未提供主要療效的統計檢定結果及其他療效結果，未提供意圖治療群體 (intent-to-treat) 分析結果，未提供 benidipine 組和 felodipine 組的平均使用劑量。

4. Abe 2011 評估 benidipine 或 amlodipine 用在年齡介於 20 至 80 歲、罹患高血壓 ($\geq 130/80$ mmHg) 且合併有白蛋白尿的第 2 期到第 3 期慢性腎臟病 (eGFR: 30-90 ml/min/1.73 m²) 之病人的降血壓與抗蛋白尿療效，這些病人至少已有 8 週使用最大量 ARBs (olmesartan 40mg/day 或 telmisartan 80 mg/day) 的治療。104 位病人隨機分派到 benidipine 組 (2 mg/day, 可增加到 8 mg/day) 或 amlodipine 組 (2.5 mg/day, 可增加到 10 mg/day) 合併原本降血壓治療 6 個月，目標血壓為 130/80 mmHg 以下，最後 100 人完成試驗。benidipine 和 amlodipine 的劑量依次為 6.3 ± 0.3 mg/day (mean \pm SD) 和 5.4 ± 0.4 mg/day。結果顯示在降血壓部份，6 個月治療結束，benidipine 組 (50 人) 和 amlodipine 組 (50 人) 的血壓沒有統計上差異，收縮壓分別為 128.3 ± 1.0 mmHg 和 127.7 ± 1.0 mmHg，舒張壓分別為 73.3 ± 1.4 mmHg 和 73.3 ± 1.5 mmHg；低於 130/80 mmHg 目標者，benidipine 組和 amlodipine 組分別有 56.0% 和 60.0%。
5. Inoue 2004 評估 benidipine 或 nifedipine retard 用在高血壓 ($\geq 140/90$ mmHg) 合併腎功能缺損 (血漿肌酸酐介於 1.2 到 4.0 mg/dL) 病人抑制其腎功能惡化的效果。30 位病人被隨機分派至 benidipine (1 天 1 次) 組或 nifedipine retard (1 天 2 次) 組治療 3 年，目標血壓值為 140/90 mmHg 以下，試驗期間禁止使用 ACEIs 和 ARBs。benidipine 和 nifedipine retard 的平均劑量依次為 6.9 mg/day 和 45.7 mg/day。Benidipine 組和 nifedipine 組間血壓時相變化 (time course changes) 並沒有顯著差異，基線點的血壓分別為 $150 \pm 14/86 \pm 13$ mmHg 和 $156 \pm 20/85 \pm 10$ mmHg，治療 3 年後血壓分別為 $130 \pm 12/76 \pm 9$ mmHg 和 $134 \pm 13/77 \pm 13$ mmHg。
6. Abe 2011 和 Inoue 2004 是在日本進行的單中心小樣本研究，主要療效指標不是針對降血壓的能力。Abe 2011 和 Inoue 2004 的病人群是腎功能缺損的高血壓病人，台灣進行的臨床試驗是針對原發性高血壓病人群，對於其他類型高血壓症的療效未查得文獻支持。
7. 依據追蹤 3 年的上市後主動監視 J-BRAVE 研究，心血管事件發生率為 7.54/1,000 人年，腦出血、腦梗塞、蜘蛛膜下腔出血、心肌梗塞和心衰竭發生率依次為 0.91/1,000、3.82/1,000、0.23/1,000、1.07/1,000 和 1.64/1,000 人年，致死性和非致死性事件的發生率依次為 1.83/1,000 和 5.86/1,000 人年；共有 228 例死亡，整體死亡率為 8.69/1,000 人年。不良事件發生率為 4.9% (508/10,425)，非嚴重性不良事件發生率為 4.6% (478/10,425)，嚴重不良事件發生率為 0.3% (36/10,425)；常見治療相關不良事件為暈眩 (0.7%)、頭痛 (0.3%)、心悸 (0.4%)、低血壓 (0.4%)、熱潮紅 (0.3%) 和水腫 (0.3%)。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	到 100 年 11 月 22 日止尚未查到報告
澳洲 PBAC	到 100 年 11 月 22 日止尚未查到報告
英國 NICE	到 100 年 11 月 22 日止尚未查到報告

截至民國 100 年 11 月 22 日，加拿大、澳洲、英國，均未查到 Coniel F.C. tablet 4mg (benidipine hydrochloride) 評估報告。

其他

以 benidipine and (cost-effectiveness or economics) 為條件，查詢 PubMed 及 EMBASE 資料庫，找到一篇關於 benidipine 的與臨床試驗同時進行的經濟評估研究[19]。

作者比較 benidipine 或 angiotensin receptor blockers(ARBs) 互為第一、二線治療藥物：(A 組) 先用 ARBs 未達血壓控制標準時再加上 benidipine；或 (B 組) 先用 benidipine 之後再加上 ARBs，治療合併蛋白尿症狀高血壓病人的成本與效果。研究採隨機分派，結果發現經過四個月的治療，病人達到血壓控制目標 (<130/85mmHg) 的比例在兩組分別為 93%與 94%，而 A 組病人的平均藥物費用較高 (11426 日圓比上 8955 日圓) 達統計顯著。這項研究雖採隨機分派對照設計，但是樣本數只有 32 人 (A:14、B:18)，研究結果仍有相當程度的不確定性。研究收納的是已經接受低或中劑量 ARBs 治療的病人進行隨機分派，研究中看不出來病人對於 ARBs 仍殘存的治療反應還有多少，因此 A 組病人第一階段使用 ARBs 控制血壓的維持效果可能較不明顯，而 B 組病人改變為其他機轉治療藥物 (benidipine)，短期內預期可得到較明顯的治療反應。研究如改為收納沒有接受過 benidipine 治療也沒有接受過 ARBs 治療的病人再做隨機分派，對於比較兩種藥物治療效果會較公平。且研究只觀察四個月，無法評估長期治療效果如何。因此

本研究僅適合高血壓合併蛋白尿且正在接受低或中劑量 ARBs 治療病人，考慮先提高 ARBs 治療劑量或改變成 benidipine 治療選擇時的參考。參考本研究結果時宜注意臨床情境的適用性。

六、我國之適用性

(一) 核價參考藥品選擇之建議依據

現行已納入健保給付，用於高血壓治療的藥品種類眾多，本報告從 ATC 分類、現有臨床實證資料、核可適應症、以及目前健保常用狀況篩選合適的參考品。

1. 參考 ATC 分類

目前已經納入健保給付，與本品 ATC 碼前四層 C08CA (Dihydropyridine derivatives) 相同的單方口服藥品中，至 100 年 10 月健保價大於 0 的品項共 96 項，依照 ATC 碼第五層屬於 10 個不同主成分，(請參見附錄表一、本國上市與健保給付 C08CA 類別之口服單方藥品)。

2. 臨床實證資料

ATC 第四層已給付成分藥品中，查到與本品有已發表直接比較隨機分派臨床試驗的藥品為，amlodipine (C08CA01) [12]、以及 nifedipine(C08CA05) [13]，但是該兩項研究都是針對有腎功能缺陷的高血壓病人，並以腎臟功能惡化為主要研究終點；本品與 felodipine (C08CA02) 於台灣執行直接比較臨床試驗 [7,9]，但是沒有查到詳細的研究結果報告，僅有仿單記載治療後血壓結果；另外廠商依據本品上市後安全性監視研究報告(J-BRAVE) [10] 與 lercanidipine (C08CA13)上市後安全性監視研究報告(ELYPSE) [11] 做比較，提出以 lercanidipine 為核價參考品，但是此項比較來自不同研究，研究的年代、追蹤期間均不相同，僅列表各別研究結果的描述，並沒有考慮不同研究間的差異以進行調整分析之比較。

3. 核可適應症 [20]

四類比較品中，本品與 lercanidipine (Zanidip F.C. Tablet 10MG[®])核可適應症同樣為「高血壓」，amlodipine、nifedipine、felodipine 的適應症除了高血壓之外還包括狹心症或心絞痛。

4.目前常用狀況

四類成分的比較品中，amlodipine 的申報金額與申報量最高，每年申報金額約 35 到 40 億點，申報量換算每年約 2 億到 3 億 DDDs，為使用相對普遍的藥品，其年度申報金額 99 年起有下降的趨勢，而以 DDDs 計算用量則仍呈現成長。另一項用量呈現成長的藥品為 lercanidipine；felodipine 的金額與用量均呈現下降趨勢；nifedipine 的用量持平而申報金額下降。

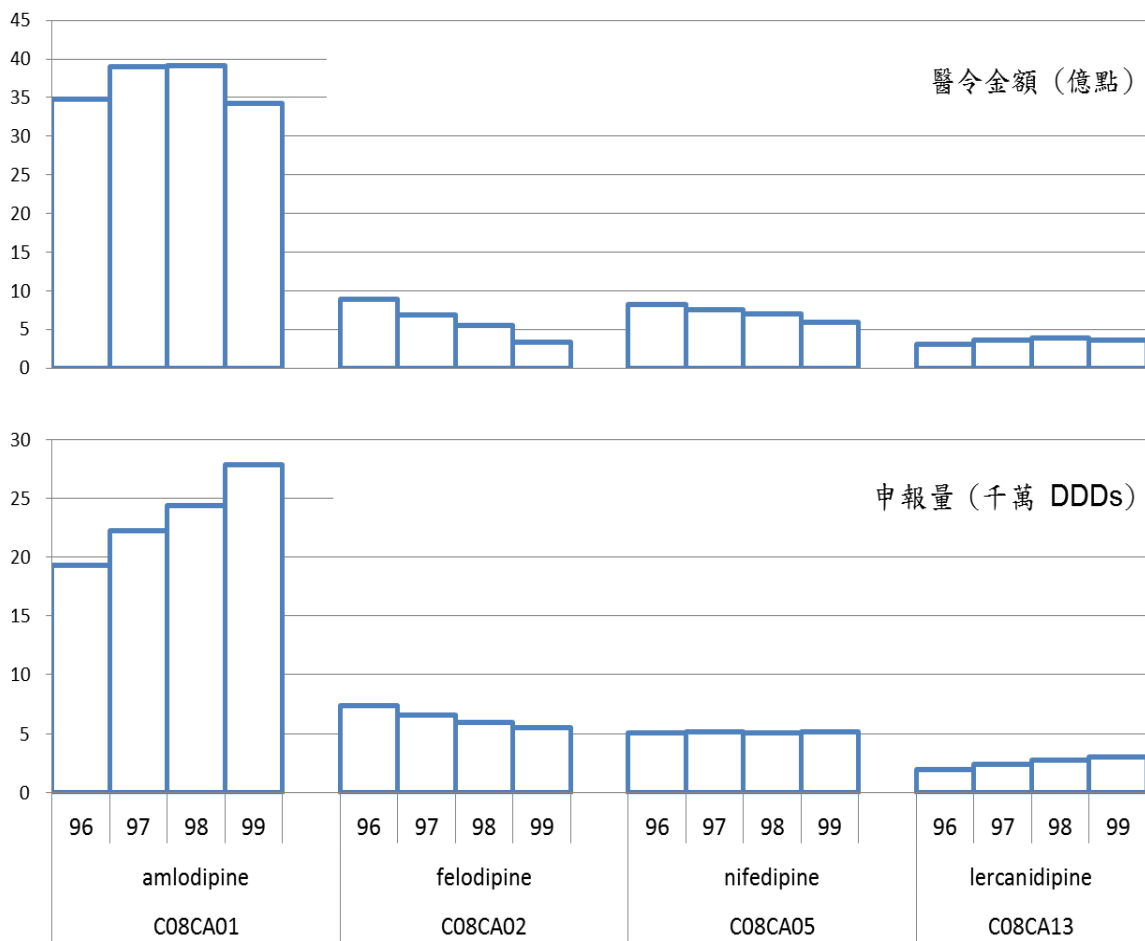
以下圖表整理比較品目前收載及近年申報狀況。

	benidipine (本品)	amlodipine	felodipine	nifedipine	lercanidipine
適應症	高血壓	高血壓、 心絞痛	狹心症、 高血壓	高血壓、 心絞痛	高血壓
ATC 碼	C08CA15	C08CA01	C08CA02	C08CA05	C08CA13
DDD	*	5mg	5mg	30mg	10mg
直接比較 臨床試驗		有	有	有	無
健保已納入 給付品項數		32	18	23	3

DDD = defined daily dose [22]

* benidipine 於 WHO ATC/DDD 網站沒有公布 DDD 資料。

民國 96~99 年申報狀況



DDD = defined daily dose

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益.

沒有查到研究不同病人群使用本品成本效益差異的比較。

(三) 疾病負擔

依據「2007 年台灣地區高血壓、高血糖、高血脂之追蹤調查研究」報告，延續追蹤 2002 年第一次三高調查同一群世代中的健康者，發現高血壓發生率為千分之 24，男性為千分之 28，女性為千分之 21，發生率隨年齡增加 [1]。高血壓性疾病為我國 99 年主要死因的第九位（男性死因第十位，女性死因第六位），每十萬人標準化死亡率為 12.2 人 [3]。衛生署統計 99 年度健保門診住院就醫人

數[21]，自發性高血壓 (ICD9CM 碼 401)人數為 268 萬人，男女各占一半，比 98 年 255 萬位病人增加 5.1% [2]。99 年度申報醫療費用總數為 112 億點 [21]，比 98 年 115 億點減少 2.6% [2]。健保局統計 ATC 碼 C08CA (Dihydropyridine derivatives) 類口服藥品醫令申報金額總數，從民國 96 年 57 億點到 99 年降低為 49 億點。

(四) 預算衝擊部份

依照核可適應症以及治療基準，與本品臨床地位類似已列入健保給付的藥品項目眾多，以本品申請給付價格與其他藥品相近的前提，本品與其他類似以納入給付藥品為相互取代，對於健保財務所造成的衝擊應該不大。但是由於目前已納入給付藥品價格的差異，以所選擇的 4 種成分核價參考品（包括由廠商建議之 lercanidipine）為例，現行健保價換算每 DDD 價格範圍由 4.6 到 15.1 元，高低價藥品超過 3 倍的差異，因此如果未來本品臨床使用上取代目前給付價格較低的藥品，則會增加健保藥品的申報費用。

	amlodipine	felodipine	nifedipine	lercanidipine
ATC 碼	C08CA01	C08CA02	C08CA05	C08CA13
已給付品項數	32	18	23	3
DDD	5mg	5mg	30mg	10mg
每 DDD 健保價(元)	4.8~13.1	4.6~12.4	7.1~15.1	6.0~12.3

DDD = defined daily dose [22]

七、經濟評估結論

1. 三國均沒有查到本品的評估報告。
2. 健保已納入與本品同屬 ATC 碼 C08CA 類藥品的項目眾多適應症相似，若本品以相近的健保價納入給付，取代現有已給付藥品，對於現有健保財務衝擊

造成的影響應該不大。

參考資料

1. 台灣流行病學學會. 2007 年台灣地區高血壓、高血糖、高血脂之追蹤調查研究專輯. In: 行政院衛生署國民健康局.
2. 98 年度全民健康保險醫療統計年報. 2011. (查詢日期：2011-1127，網址：http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=11588&class_no=440&level_no=3.)
3. 99 年主要死因分析 2011. (查詢日期：2011-1027，網址：<http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81295&s=1>.)
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2007;28:1462-536.
6. Chiang C-E, Wang T-D, Li Y-H, et al. 2010 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the Management of Hypertension. *Journal of the Formosan Medical Association* 2010;109:740-73.
7. 康你爾®膜衣錠 4 毫克(Coniel® F.C. Tablets 4mg) 中文仿單.
8. 日本藥局方 ベニジピン塩酸塩錠 (CONIEL® Tablets). 2011.
9. 前瞻性、隨機、雙盲、對照、平行多中心試驗以評估 Benidipine 用於治療高血壓之療效性及安全性. 台灣藥品臨床試驗資訊網, 2009. (查詢日期：2011-1107，網址：http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/search_case2.php.)
10. Saito I, Suzuki H, Kageyama S, Saruta T. Effect of Antihypertensive Treatment on Cardiovascular Events in Elderly Hypertensive Patients: Japan's Benidipine Research on Anti-Hypertensive Effects in the Elderly (J-BRAVE). *Clinical and Experimental Hypertension* 2011;33:133-40.

11. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Antihypertensive Efficacy and Tolerability of Lercanidipine in Daily Clinical Practice. The ELYPSE Study. *Blood Pressure* 2002;11:95-100.
12. 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.
13. Inoue S, Tomino Y. Effects of calcium antagonists in hypertensive patients with renal dysfunction: A prospective, randomized, parallel trial comparing benidipine and nifedipine. *Nephrology* 2004;9:265-71.
14. Abe M, Okada K, Maruyama T, Maruyama N, Matsumoto K. Comparison of the antiproteinuric effects of the calcium channel blockers benidipine and amlodipine administered in combination with angiotensin receptor blockers to hypertensive patients with stage 3-5 chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2009;32:270-5.
15. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Comparative Effects of Benidipine and Amlodipine on Proteinuria, Urinary 8-OHdG, Urinary L-FABP, and Inflammatory and Atherosclerosis Markers in Early-Stage Chronic Kidney Disease. *The American Journal of the Medical Sciences* 2010;339:157-63
10.1097/MAJ.0b013e3181c643df.
16. Miyagawa K, Dohi Y, Nakazawa A, et al. Renoprotective Effect of Calcium Channel Blockers in Combination with an Angiotensin Receptor Blocker in Elderly Patients with Hypertension. A Randomized Crossover Trial Between Benidipine and Amlodipine. *Clinical and Experimental Hypertension* 2010;32:1-7.
17. 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 Clinical Practice* 2004;97:c49-c53.
18. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *Journal of Hypertension* 2011;29:1649-59 10.097/HJH.0b013e328348345d.

19. Saito F, Fujita H, Takahashi A, et al. Renoprotective Effect and Cost-Effectiveness of Using Benidipine, a Calcium Channel Blocker, to Lower the Dose of Angiotensin Receptor Blocker in Hypertensive Patients with Albumiuria. *Hypertens Res* 2007;30:39-47.
20. 行政院衛生署，藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業。(查詢日期：2011-1122，網址：<http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>)
21. 行政院衛生署，衛生統計系列(四)全民健康保險醫療統計，99 年度醫療統計年報 (查詢日期：2011-1122，網址：http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=12019&class_no=440&level_no=2)
22. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (查詢日期：2011-1122，網址：http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

附錄一

附錄表一 本國上市與健保給付 C08CA 類別之口服單方藥品

ATC 碼	主成分	許可適應症	劑型	成分含量	藥證張數	健保給付 項數	健保給付價		
							2011.12.01 前	2011.12.01 起	
C08CA01	amlodipine	高血壓、心絞痛	110 錠劑	5 mg	25	24	5.3~13.1	5.4~8.8	
				10 mg	9	8	9.6~12	5.7~8.5	
				121 持續性藥效錠	2.5 mg	2	2	5.3~6.2	3.27~4.16
C08CA02	felodipine	高血壓、心絞痛	125 持續性釋放錠	5 mg	9	9	5.2~6.5	3.27~4.25	
				161 持續釋放膜衣錠	5 mg	2	2	5.4~5.8	3.62~3.64
				125 持續性釋放錠	10 mg	4	4	9.1~11.3	5.7~7
				161 持續釋放膜衣錠	10 mg	1	1	9.1	5.7
C08CA03	isradipine	高血壓	133 持續性藥效膠囊劑	2.5 mg	1	0	無	無	
				5 mg	1	1	11.7	11.4	
C08CA04	nicardipine	高血壓	110 錠劑	20 mg	1	0	無	無	
				116 膜衣錠	20 mg	1	1	2.76	2.17
				119 糖衣錠	20 mg	4	4	3.24~3.32	2.4~2.53
C08CA05	nifedipine	高血壓、狹心症	132 軟膠囊劑	5 mg	5	4	1.97~2.51	1.62~2.29	
				130 膠囊劑	10 mg	3	2	2.4~2.96	1.98~2.29
				132 軟膠囊劑	10 mg	5	5	2.36~2.82	1.94~2.59

ATC 碼	主成分	許可適應症	劑型	成分含量	藥證張數	健保給付 項數	健保給付價	
							2011.12.01 前	2011.12.01 起
			116 膜衣錠	20 mg	1	1	6.1	5.3
			121 持續性藥效錠	20 mg	2	1	4.98	4.6
			133 持續性藥效膠囊劑	20 mg	1	1	5.8	5.3
			116 膜衣錠	30 mg	1	1	10	8.4
		高血壓	121 持續性藥效錠	30 mg	1	1	12.1	9.9
		狹心症、高血壓	121 持續性藥效錠	30 mg	1	1	12.1	9.9
		高血壓	121 持續性藥效錠	60 mg	2	0	無	無
C08CA06	nimodipine	預防、治療因動脈瘤引起之蜘蛛膜下出血後，腦血管痙攣所引起的缺血性神經缺損。	116 膜衣錠	30 mg	2	2	19.9~21.6	19.9~21.6
C08CA07	nisoldipine	冠狀動脈性心臟病、高血壓	116 膜衣錠	5 mg	1	1	22.6	22.6
				10 mg	1	1	18.1	17.9
C08CA08	nitrendipine	高血壓	110 錠劑	10 mg	3	2	5.2~5.8	3.77~4.34
				2 mg	2	2	7.7~9.7	6~7.6
C08CA09	lacidipine	高血壓	116 膜衣錠	4 mg	4	3	10~12.5	7.8~9.8
				6 mg	1	1	13.5	10.5
				5 mg	1	0	無	無
C08CA12	barnidipine	高血壓	133 持續性藥效膠囊劑	10 mg	1	1	11.4	9.8
				15 mg	1	1	17.4	14.9

ATC 碼	主成分	許可適應症	劑型	成分含量	藥證張數	健保給付 項數	健保給付價	
							2011.12.01 前	2011.12.01 起
C08CA13	lercanidipine	高血壓	110 錠劑	10 mg	1	1	12.3	10.4
			116 膜衣錠	10 mg	2	2	6~12	6.3~10.1
C08CA15	benidipine	高血壓	116 膜衣錠	4 mg	1	0	申請中	

附錄二

1. 篇名：Comparison of the antiproteinuric effects of the calcium channel blockers benidipine and amlodipine administered in combination with angiotensin receptor blockers to hypertensive patients with stage 3-5 chronic kidney disease (Abe 2009) (原文請參見[14]和申請書附件-參考文獻 22)

Abe 2009 是一單中心、隨機、開放標籤、盲性評估者的臨床試驗 (未說明主要療效指標或次要療效指標;未說明樣本數估計),比較 benidipine 或 amlodipine 在高血壓 ($\geq 140/90$ mmHg) 合併有蛋白尿 (urinary protein-creatinine ratio ≥ 300 mg/g) 的第 3 期到第 5 期慢性腎臟病 (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) 20 歲以上患者降血壓與抗蛋白尿的療效,且這些病人至少已有 8 週使用最大量的 ARBs (olmesartan 40mg/day 或 telmisartan 80 mg/day) 治療。

47 位病人被隨機分派到 A 組 [amlodipine 2.5 mg/day, 可增加到 10 mg/day (台灣 amlodipine 仿單建議最大劑量為 10 mg/day)] 或 B 組 [benidipine 4 mg/day, 可增加到 16 mg/day (台灣 benidipine 仿單建議最大劑量為 8 mg/day)] 合併原本降血壓治療,目標血壓為 130/80 mmHg 以下,治療 3 個月若未能達到目標血壓值,可以再加上其他 renin-angiotensin system 抑制劑或其他 calcium channel blockers 藥品治療 3 個月。

試驗最後 benidipine 和 amlodipine 的平均用量依次為 11.7 ± 0.87 mg/day 和 7.6 ± 0.56 mg/day;除了 ARBs,整個試驗期,A 組和 B 組使用 ACEI 和 α -blocker 者各有 (8, 3) 人和 (9, 3) 人,後 3 個月加上 β -blocker、diuretics 和 central sympatholytic agent 治療者,各有 (1, 2, 1) 和 (2, 2, 0) 人。

分析結果顯示在降血壓部份,6 個月治療結束 A 組 (23 人) 和 B 組 (24 人) 的血壓沒有統計上差異,收縮壓分別為 133.4 ± 1.3 mmHg 和 136.1 ± 1.8 mmHg,舒張壓分別為 75.2 ± 1.6 mmHg 和 78.6 ± 1.7 mmHg;達到 140/90 mmHg 以下者,A 組和 B 組分別佔 65.2%和 58.3%;達到 130/80 mmHg 者,A 組和 B 組分別佔 43.4%和 37.5%;A 組和 B 組每分鐘心跳速率分別為 74.6 ± 2.3 次和 76.1 ± 2.2 次。

抗蛋白尿部份,最後 1 個月 B 組的 urinary protein-creatinine ratio 顯著比 A 組低 (2565 ± 299.9 vs. 3187 ± 372.2 mg/g, $p < 0.05$);B 組顯著比 A 組有較多的尿蛋白減少百分比 (終點與基礎點改變量),分別為 -29.4 ± 5.9 和 $-7.8 \pm 6.9\%$ ($p < 0.05$)。

研究觀察期間未發生肝功能不良、皮疹或頻尿等不良事件 [14]。

2. 篇名：Comparative effects of benidipine and amlodipine on proteinuria, urinary 8-OHdG, urinary L-FABP, and inflammatory and atherosclerosis markers in

early-stage chronic kidney disease (Nakamura 2010) (原文請參見[15] 和申請書附件-參考文獻 23)

Nakamura 2010 是一隨機分派臨床試驗 (未說明主要療效指標或次要療效指標; 未說明樣本數估計), 目的在評估腎機能保護、抗發炎、抗動脈粥狀硬化和抗氧化的效果, 40 位非糖尿病高血壓 ($\geq 130/80$ mmHg) 合併第 1 到第 2 期慢性腎臟病 (血漿 creatinine ≤ 1.5 mg/dL, 尿蛋白排泄量 ≤ 3.0 g/day), 先前曾接受 ARBs 或 ACEIs 治療的病人, 在盲化下被隨機分派至 benidipine (8 mg/day) 組或 amlodipine (5 mg/day) 組治療 12 個月, 若血壓不能降到 130/80 mmHg 以下, 可以加上其他降血壓藥治療 (包括 α -blocker、 β -blocker 和 diuretics)。

結果顯示兩組血壓顯著隨時間下降, 兩組血壓改變量沒有顯著差異。Benidipine 組, 終點對基線點的尿中蛋白、liver-type fatty acid-binding protein 和 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine 改變量顯著比 amlodipine 組降低 ($p < 0.001$); 終點對基線點在血中 interleukin-6 和 high mobility group box-1 protein 的改變量以及 pulse wave velocity 改變量, benidipine 組也顯著比 amlodipine 組降低 ($p < 0.001$)。

40 位病人沒有不良事件發生[15]。

3. 篇名: Renoprotective effect of calcium channel blockers in combination with an angiotensin receptor blocker in elderly patients with hypertension. A randomized crossover trial between benidipine and amlodipine (Miyagawa 2010) (原文請參見[16]和申請書附件-參考文獻 24)

Miyagawa 2010 是一單中心、隨機、開放標籤、交叉設計的臨床試驗 (未說明主要療效指標或次要療效指標; 依據尿白蛋白排出改變量及估計達到 80% 檢定力計算樣本數), 評估 17 位罹患本態性高血壓 ($\geq 140/90$ mmHg) 合併有白蛋白尿 (> 5 mg/g creatinine)、慢性腎臟病 ($eGFR < 60$ ml/min/1.73 m², 所納入病人主要為第 1 至第 3 期) 年齡介於 66 至 83 歲患者之腎功能影響, 目標血壓值設為 135/85 mmHg (血壓為醫師訓練病人自行測量)。

在 2 週的洗滌期(run-in period)後, 病人被隨機分派為 benidipine(4-8 mg/day) 合併 olmesartan (10mg/day) 組或 amlodipine (5-10 mg/day) 合併 olmesartan (10mg/day) 組, 若無法達到目標血壓值, 可再加上 trichlormethiazide 1mg/day 治療, 3 個月後療程互換再進行 3 個月。

Benidipine 治療期間的平均用量為 5.6 ± 1.9 mg/day, 12% 的病人需要加上 trichlormethiazide 治療; amlodipine 治療期間的平均用量為 6.2 ± 1.6 mg/day, 18% 的病人需要加上 trichlormethiazide 治療。

無論早上或晚上的血壓, 兩種治療組合的病人血壓都明顯 ($p < 0.001$) 比基線值低, 但兩組之間沒有顯著差異; 兩種治療組合均不影響心跳速率。

基線點的尿液白蛋白排泄值為 22.8 ± 16.7 (5.1-192) mg/g Cr，benidipine 合併 olmesartan 治療後顯著減少尿液白蛋白排泄 (11.7 ± 6.1 mg/g Cr, $p < 0.05$)，amlodipine 合併 olmesartan 則沒有顯著減少 (16.4 ± 9.0 mg/g Cr, $p = 0.08$) [16]。

4. 篇名：Antihypertensive effects of long-acting calcium channel blockers on hemodialysis days--a randomized crossover trial between benidipine and nifedipine CR (Kojima 2004) (原文請參見[17])

Kojima 2004 是一單中心、隨機、交叉設計的臨床試驗(未說明樣本數估計)，評估 benidipine 或 nifedipine CR 對 10 位罹患輕到重度高血壓(接受 CCBs、ACEIs、 α -blockers 或 β -blockers 用藥控制下，透析前血壓在 $155 \pm 2/70 \pm 2$ mmHg) 且需長期接受血液透析的病人在透析後的血壓，這些病人每週接受同樣療程血液透析 3 次；進入試驗前需終止先前降血壓藥品。

10 位病人隨機分派為 benidipine(4-8 mg/day) 組或 nifedipine(extended-release coated tablets, 20-40mg/day) 組治療 4 週後，療程互換再治療 4 週。

結果各階段(透析前、透析中、透析後、晚上和白天)血壓波動型態經 ANCOVA 分析並沒有顯著差異；透析時，兩組的血壓均較透析前低，但兩治療的血壓並沒有顯著差異；以 nifedipine 治療透析後的血壓高於透析時 ($p < 0.05$)，但以 benidipine 治療對透析後與透析時血壓，沒有顯著變化；透析後，以 nifedipine CR 治療的血壓顯著 ($p < 0.01$) 高於以 benidipine 治療的血壓。透析後，兩藥品血中濃度顯著 ($p < 0.05$) 低於透析前[17]。

5. 篇名：Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial (Matsuzaki 2011) (原文請參見[18])

Matsuzaki 2011 是日本一多中心、前瞻性、隨機、開放標籤、盲終點判斷 (PROBE) 的試驗設計(主要療效指標是心血管複合事件及目標血壓達成率)，主要納入 4790 位 40-85 歲血壓大於 140/90 mmHg 的病人，在 4-8 週的洗滌期停止先前接受的任何抗高血壓治療，並給予 benidipine 4 mg/day 治療至少 4 週，若血壓依然無法降至 140/90 mmHg 以下，則 (3501 位) 以 1:1:1 的方式隨機分派至 benidipine, ARB (1167 位)、benidipine, β -blocker (1166 位) 或 benidipine, thiazide diuretic (1168 位) 治療 3 年，假如病人在合併治療後 4-8 週血壓依然高於 140/90 mmHg，則加量 benidipine 至 8 mg/day，若加量 4-8 週後，血壓仍高於目標值，則其他抗高血壓藥品加量，若 4-8 週後還是不能控制在目標值以下，始可額外增加原本治療類別以外的降血壓藥品。合併治療前，各有 57、77 和 74 位病人退出治療，未被納入試驗分析；之後各有 238、282 和 260 位病人中斷治療，但持續被追蹤至試驗終止。中位數追蹤期為 3.61 年 (4 天至 6.5 年)。

ARB 組內，各藥品所占百分比為 valsartan 34.2%、candesartan 24.0%、telmisartan 16.6%、olmesartan 13.3%、losartan 11.9%和 irbesartan 0.1%； β -blocker 組內，各藥品所占百分比為 atenolol 33.4%、carvedilol 21.5%、bisoprolol 17.3%和其他 β -blockers 27.8%；thiazide 組內，各藥品所占百分比為 trichlormethiazide 72.8%、indapamide 16.3%和其他 thiazides 10.9%。

結果顯示 3 組舒張壓與收縮壓自基線點下降的幅度相近；治療期終點，benidipine, ARB 組、benidipine, β -blocker 組和 benidipine, thiazide diuretic 組的平均血壓分別為 $134.7 \pm 15.2/77.2 \pm 10.6$ mmHg、 $133.9 \pm 15.3/77.0 \pm 10.6$ mmHg 和 $134.0 \pm 14.4/76.6 \pm 10.6$ mmHg，相同時間點，3 組達到目標血壓值百分比並沒有顯著差異。

Benidipine, ARB 組、benidipine, β -blocker 組和 benidipine, thiazide diuretic 組的心血管複合事件（composite cardiovascular events¹）發生率依次為 3.7%（41/1110）、4.4%（48/1089）和 2.9%（32/1094）；與 benidipine, thiazide diuretic 組相比，雖然 benidipine, ARB 組或 benidipine, β -blocker 組有較高的風險比（hazard ratio, HR），但沒有顯著差異。

三組所有因素死亡率沒有顯著差別，但 benidipine, β -blocker 組的次要療效指標—嚴格心血管複合事件（hard composite cardiovascular events）顯著高於 benidipine, thiazide diuretic 組；benidipine, ARB 組、benidipine, β -blocker 組和 benidipine, thiazide diuretic 組的新診斷糖尿病發生率依次為 1.9%（21/1110）、3.4%（37/1089）和 2.9%（32/1094），benidipine, β -blocker 組新發糖尿病顯著高於 benidipine, ARB 組（HR = 1.85, 95% CI: 1.08~3.16, p = 0.024）。

Benidipine, ARB 組、benidipine, β -blocker 組和 benidipine, thiazide diuretic 組的致死性或非致死性中風發生率依次為 1.5%（17/1110）、2.5%（27/1089）和 1.1%（12/1094），benidipine, β -blocker 組顯著高於 benidipine, thiazide diuretic 組（HR = 2.31, 95% CI: 1.17~4.56, p = 0.011）。

因嚴重不良事件中斷治療者，benidipine, ARB 組、benidipine, β -blocker 組和 benidipine, thiazide diuretic 組依次佔 1.1%（12/1110）、1.0%（11/1089）和 1.0%（11/1094）；3 組不良事件發生率相近；benidipine, thiazide diuretic 組，hyperuricemia（3 組依次為 2.1、2.0、7.2%，P < 0.0001）、hypokalemia（0.7、0.3、2.7%，P < 0.0001）和血漿肌酸酐增加（0.8、0.6、1.7%，p = 0.0156）的發生率比另兩組高；benidipine, β -blocker 組的 bradycardia 發生率比其他組高（P < 0.0001）；benidipine, ARB 組的 hyperkalemia 發生率比其他組高（P = 0.0395）；benidipine, β -blocker 組和 benidipine, thiazide diuretic 組的 vertigo 發生率比

¹ Cardiovascular events consisted of sudden death, fatal or nonfatal stroke, fatal or nonfatal myocardial infarction, hospitalization due to unstable angina, new onset of heart failure, new onset or worsening of peripheral arterial disease, and renal events.

benidipine, ARB 組高 ($P = 0.0188$)；benidipine, ARB 組和 benidipine, thiazide diuretic 組 alanine aminotransferase 增加的發生率比 benidipine, β -blocker 組高 ($p = 0.0063$) [18]。

6. 篇名：Renoprotective effect and cost-effectiveness of using benidipine, a calcium channel blocker, to lower the dose of angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with albuminuria (Saito 2007)－摘要 (原文請參見[19])

Saito 2007 是一隨機分派臨床試驗，儘管以低到中劑量 ARBs 治療血壓仍高於 140/90 mmHg 合併白蛋白尿的病人被隨機分派到 A 組 (14 人；ARBs 調整到最高劑量後，再加上 benidipine 治療，直到血壓小於 130/85 mmHg) 或 B 組 (18 人；先加上 benidipine 治療，之後調高 ARBs 劑量直到血壓小於 130/85 mmHg)，治療期 4 個月。

結果顯示 A 組中，36%病人單獨使用 ARBs 即可達到目標血壓值，B 組中 83%的病人額外加上 benidipine 即可達到血壓目標值；4 個月治療末，A 組和 B 組各有 93%和 94%的病人達到血壓目標值。

A 組顯著比 B 組的尿液白蛋白排泄量減少 (治療末比基線點) 較多，分別為 $-33 \pm 6\%$ 和 $-31 \pm 6\%$ ($p < 0.012$)。A 組 ($11,426 \pm 880$ 日圓) 的月成本比 B 組 ($8,955 \pm 410$ 日圓) 高，A 組比 B 組的抗血壓治療成本效益較低[19]。