

건강한 성인 남성에서 중위 암로디핀® 캡슐 5 mg과 노바스크®정 5 mg의 약동학 특성 및 안전성 비교

¹서울아산병원 임상약리학과, ²울산대학교 의과대학, ³인하대학교 의과대학 부속병원 임상약리학과 및
인하대학교 의과대학, ⁴인제대학교 부산백병원 임상약리학과, ⁵부산대학교병원 임상시험센터,
⁶삼성서울병원 임상시험센터

김요한^{1,2}, 임형석^{1,2}, 조상현³, 김종률⁴, 최상민⁵, 정진아⁶, 배균섭^{1,2}

=Abstract=

Comparison of Pharmacokinetic Characteristics and Safety Between JW Amlodipine® Tablet 5 mg and Novarsc® Tablet 5 mg in Healthy Male Volunteers

Yo Han Kim MD^{1,2}, Hyeong-Seok Lim MD, PhD^{1,2}, Sang-Heon Cho MD, PhD³,
Jong-Lyul Ghim MD, PhD⁴, Sangmin Choe MD, PhD⁵, Jin Ah Jung MD, PhD⁶,
Kyun-Seop Bae, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Asan Medical Center, Seoul, Korea

²University of Ulsan College of Medicine, ³Department of Clinical Pharmacology, Inha University Hospital, Inha
University School of Medicine, Incheon, Korea, ⁴Department of Clinical Pharmacology, Busan Paik Hospital, Busan,
Korea, ⁵Clinical Trials Center, Pusan National University Hospital, Busan, Korea,

⁶Clinical Trial Center, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Background: Amlodipine is a third-generation dihydropyridine calcium channel blocker, which has proven to be a useful drug against hypertension or angina.

Methods: This randomized, open-label, two-period, two-treatment, single-dose, crossover study was conducted in twenty healthy male volunteers. Subjects were administered 5 mg of the test or reference formulation. After 2-week washout period, the other formulation was administered. Blood samples were collected up to 144 hours after drug administration, and plasma amlodipine concentrations were determined by validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Drug safety was assessed using measurement of vital signs, physical examinations, laboratory test, electrocardiograms, and adverse event monitoring.

Results: All subjects were completed this study. The geometric mean ratios of C_{max} and AUC_{last} were 1.078 (90 % CI, 0.968 - 1.200) and 1.095 (90 % CI, 1.011 - 1.186), respectively. There were no serious adverse events were reported by both formulations.

Conclusion: This study showed the test and reference formulations had similar pharmacokinetics and safety profiles.

Key words: Amlodipine, Pharmacokinetics, Safety, Healthy volunteers

본 연구는 중외제약주의 지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자: 배균섭

소 속: 서울아산병원 임상약리학과 및 울산대학교 의과대학

주 소: 서울시 송파구 올림픽로 43길 서울아산병원 임상약리학과

전화번호: 02-3010-4611, 팩스: 02-3010-4623, E-mail: ksbae@amc.seoul.kr

접수일자: 2013. 07. 31. 수정일: 2013. 10. 07. 게재확정일: 2013. 10. 10.

서론

칼슘채널 길항제는 1960년대 임상에서 처음 사용되기 시작한 이후로, 고혈압, 허혈성 심질환, 부정맥 등의 심혈관 질환에 널리 사용되어 왔다.^{1,2)} 칼슘채널 길항제는 구조적 특징이나 수용체의 유형에 따라 페닐알킬아민(phenylalkylamine), 디히드로피리딘(dihydropyridine), 벤조치아제핀(benzothiazepine) 계열로 구분할 수 있으나, 한 종류의 수용체-약물결합은 다른 수용체의 친화력을 변화시켜 보편적인 작용기전을 나타내는 것으로 알려져 있다. 이러한 칼슘채널 길항제의 심혈관 효과는 칼슘채널 길항제가 L-type 칼슘채널과 결합하여, 칼슘이온이 심근조직과 혈관 평활근 등의 세포막을 통과해 유입되는 것을 억제함으로써, 심근세포, 동방결절과 방실결절 전도세포, 말초 세동맥의 혈관 평활근 세포 내 칼슘 농도를 감소시킴으로써 얻어진다.^{3,4)}

암로디핀은 3세대 디히드로피리딘(dihydropyridine) 계열의 대표적인 칼슘채널 길항제로서, 경구 투여시 생체이용률이 약 60 ~ 65 %로 높고, 6 ~ 8 시간에 걸쳐 서서히 최고 혈중 농도에 도달하며, 평균 혈중 반감기는 약 40 ~ 50 시간으로 작용시간이 긴 편이다.^{5,6)} 또한, 암로디핀은 작용수용체에서의 발현 속도가 니페디핀보다 완만하여 기립성 저혈압, 빈맥 등의 부작용이 상대적으로 적다고 알려져 있다.^{7,8)}

이러한 장점으로 암로디핀은 세계에서 가장 많이 처방되고 있는 항고혈압제 중의 하나로 꼽히고 있고, 상품으로는 베실산 암로디핀이 국내에 먼저 소개되었고, 다른 염을 사용한 제품들도 다수 개발 및 소개되었다.⁹⁻¹²⁾

본 연구에서는 건강한 성인 남성을 대상으로 시험약인 중의 암로디핀[®] 캡슐(성분명: 말레인산 암로디핀)과 대조약인 노바스크[®]정(성분명: 베실산 암로디핀)의 주성분인 암로디핀의 약동학 특성과 안전성을 비교하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 만 19세 이상 55세 이하이며 이상체중의 20 % 이내인 한국에 거주하는 한국인 남성 자원자를 대상으로 시행하였다. 문진, 활력징후, 측정, 심전도 검사, 진단검사실 검사 등을 실시해 피험자로 적합하다고 판단한 자원자들 중 20명을 선정, 무작위 배정 후 임상시험용의약품을 투여하

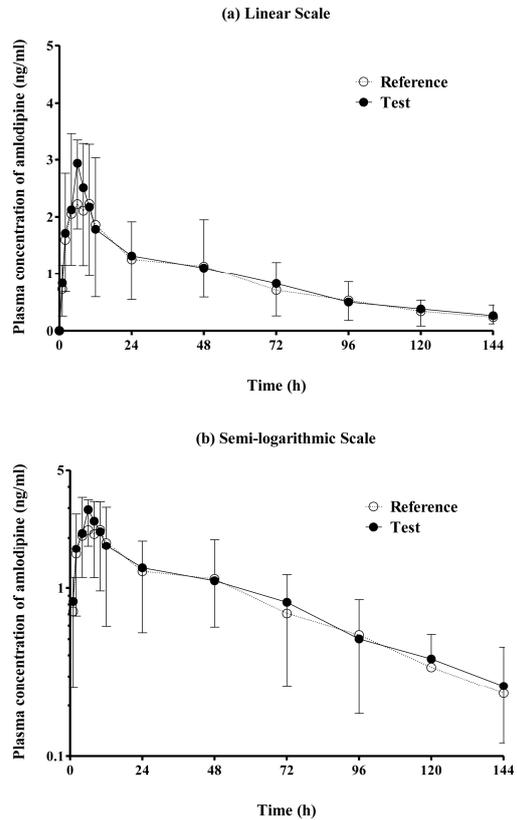


Figure 1. Plasma concentration (mean and standard deviation) time curves of amlodipine after a single oral administration of the reference and test formulations.

였다(Figure 1). 자원자들은 시험 참가에 앞서 시험의 목적, 내용, 시험 약물의 특성 등에 대하여 충분히 설명을 듣고, 자의에 의해 동의서에 서명하였다. 본 임상연구는 서울아산병원 임상연구심의위원회(IRB)의 승인을 받았으며 식품의약품안전청 및 ICH가 정한 임상시험관리기준(GCP)에 준하여 실시되었다.

2. 연구설계

본 연구는 공개, 무작위배정, 교차 투여 시험으로서, 20명의 피험자를 각 순서군(RT군, TR군)별로 10명씩 무작위 배정하여 2군 2기 교차설계로 진행하였다. RT군은 제 1기에 대조약인 노바스크® 5 mg 1정을, 2기에 시험약인 중외제약 아미로디핀 5 mg 1캡슐을 복용하고, TR군은 제 1기에 시험약인 중외제약 아미로디핀 5 mg 1캡슐을, 제 2기에 대조약인 노바스크® 5 mg 1정을 복용하였다. 제 1기에 투여 받은 약이 충분히 소실될 것으로 여겨지는 2주 이상의 휴약기를 가진 후 2기 일정을 진행하였다. 피험자들은 투약 전일 밤부터 10시간 이상 금식 후, 오전 8시 ~ 9시경 공복 상태에서 상온의 물 240 mL와 함께 임상시험용의약품을 투여 받았다. 투약 후 2시간 동안은 금식하며, 투약 후 4시간까지 앉아 있거나 서 있도록 교육하였다.

투약 직전, 투약 후 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 48, 72, 96, 120, 144 시간에 걸쳐 총 14회 채혈하였다. 헤파린이 포함된 채혈용기에 전혈 약 6 mL을 취한 후 원심분리기에서 4 °C, 1000 g로 10분간 혈장을 분리한 후, 2개의 eppendorf tube 1 mL 정도씩 분주하여 -20 °C에 냉동 보관하였고, 수일 이내에 -70 °C로 옮겨 농도 측정시까지 보관하였다.

3. 혈장 중 Amlodipine 농도 측정

아미로디핀의 농도 측정은 Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)를 이용하였다. 아미로디핀 표준품을 메탄올에 녹여 농도가 아미로디핀으로서 1000 µg/mL이 되도록 표준액을 만들었다. 표준액을 공혈장으로 희석하여 아미로디핀의 혈장 중 농도가 각각 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 ng/mL 되도록 표준혈장을 만들었다. 아미로디핀의 내부표준물질인 니페디핀(nifedipine)은 메탄올에 녹여 농도가 1000 µg/mL이 되도록 만든 후, 이동상에 녹여 농도가 100 ng/mL가 되도록 만들었다. 각각의 표준혈장시료 0.5 mL에 내부표준물질인 니페디핀(nifedipine) 20 µL를 가한 후 혼합하였다. 이 혼합액에 1 M NaOH 100 µL를 가한 후, 10초간 볼텍스(vortex)를 이용하여 섞었다. 이 혼합액에 tert-butylmethylether 4 mL를 첨가하여 처리 후 이 중 20 µL를 LC-MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 각 내부표준물질의 피크 면적에 대한 아미로디핀의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였다. 하루에 실험을 4번 시행하여 일내 재현성을 구하고 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

아미로디핀 피크의 머무름 시간은 1.59분, 내부표준물질인 니페디핀 피크의 머무름 시간은 2.17분이었다. 분석조건에서 아미로디핀과 니페디핀의 분리상태는 양호하였다. 검량선의 결정계수도 0.99 이상으로 0.05 ~ 20 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 0.5, 5.0, 20.0 ng/mL 3가지 농도에서의 정밀성 변이계수(coefficient of variation, CV)는 일내(intra-day) 정밀성이 7.70 % 이하, 일간 정밀성은 12.87 % 이하이었고, 정확도 또한 일내, 일간 모두 90 ~ 110 % 이내였다. 정량한계 농도인 0.05 ng/mL에서의 일내 정밀성 변이계수는 7.70 %, 일

Table 1. Demographic characteristics of enrolled subjects

Group	Age (yr)	Weight (kg)	Height (cm)
RT (n = 10)	24.5 ± 2.88	70.4 ± 10.9	171.8 ± 8.38
TR (n = 10)	24.8 ± 4.10	70.8 ± 7.30	174.5 ± 5.22
Total	24.7 ± 3.45	70.6 ± 9.02	173.1 ± 6.93

Table 2. Pharmacokinetic parameters following administration of the test[†] and reference[‡] formulations (n=20)

	Test (n = 20)			Reference (n = 20)		
	Mean	SD	CV %	Mean	SD	CV %
AUC _{last} (ng·h×ml ⁻¹)	130.03	60.05	46.18	124.01	61.15	49.31
AUC _{inf} (ng·h×ml ⁻¹)	149.28	68.00	45.55	141.80	70.53	49.74
C _{max} (ng×ml ⁻¹)	3.54	1.22	34.52	3.28	1.36	41.54
t _{1/2β} (h)	46.42	12.55	27.04	45.55	14.96	32.84
t _{max} * (h)	6.00 (2.00, 11.97)			7.99 (3.97, 11.98)		

Mean: arithmetic mean. SD: standard deviation. CV %: coefficient of variation = (SD/mean) × 100. *Data are presented as median (min, max). †Trademark: Novalopine[®] 5 mg (JW Pharmaceutical). ‡Trademark: Norvasc[®] 5 mg (Pfizer).

Table 3. Bioequivalence assessment of the test[†] and reference[‡] formulations

	Geometric mean		Geometric Mean Ratio (90 % Confidence Interval)
	Test [†]	Reference [‡]	
AUC _{last}	118.79	110.20	1.078 (0.968-1.200)
C _{max}	3.30	3.02	1.095 (1.011-1.186)

†Trademark: Novalopine[®] 5 mg (JW Pharmaceutical). ‡Trademark: Norvasc[®] 5 mg (Pfizer).

간 정밀성 변이계수는 17.37 %이었고, 정확도는 80 ~ 120 % 이내로 유효하였다.

피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70 °C에 보관하였던 혈장시료를 실온에 방치하여 녹인 후 30초간 진탕한 다음 이 혈장 0.5 mL을 취하여 표준 혈장의 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리 한 후 LC-MS/MS에 주입하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 암로디핀의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 암로디핀의 농도를 구하였다.

4. 약동학 특성 및 통계분석

약동학 특성 평가시 채혈 시각은 각 피험자에 따라 실제 채혈시각을 사용하여 분석하였다.

WinNonlin[®] version 6.1 (Pharsight, CA, USA) 소프트웨어를 사용하여, 비구획 분석법으로 주요 약동학 파라미터인 최고혈중농도(C_{max}), 투약시간부터 최종 혈중농도 정량 시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC_{last}), 투약시간부터 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC_{inf}), 최고혈중농도 도달시간(t_{max}), 말단 소실 반감기(t_{1/2β})를 계산하였다. C_{max}와 t_{max}는 실제 관측된 값을, AUC_{last}는 사다리꼴 공식으로 산출한 값을 사용하였다. 말단 소실 반감기는 혈중 농도 시간 양상의 말단기를 회귀에 의하여 얻은 소실속도상수(λz)를 ln(2)/λz에 대입하여 계산하였다.

주요 약동학 파라미터는 투여군별로 산술 또는 기하 평균, 표준편차, 변이계수 등의 기술통계적 분석을 시행하였다. 대조약과 시험약의 AUC_{last}와 C_{max}의 비교를 위해 유의수준 0.05에서 제형

(formulation), 순서군(sequence), 시기(period)를 고정효과로, 순서군을 중첩항으로 한 피험자를 임의 효과로 하여 혼합모형을 이용하여 유의수준 0.05에서 분산분석을 시행하였다. 또한 AUC_{last} 와 C_{max} 를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 로그변환한 평균치 차의 90 % 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내에 있을 때 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 판정하기로 하였다.

결 과

임상시험용의약품을 투여 받은 20명의 피험자 모두 중도 탈락 없이 임상시험을 완료하였으며, 약동학 및 안전성 평가는 모든 피험자를 대상으로 하였다. 피험자의 인구학적 특성은 Table 1에 표시하였으며, RT군과 TR군에 배정받은 피험자간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

1) 약동학 평가

임상시험용의약품을 투여 후 시간경과에 따른 암로디핀의 혈장농도 추이는 Figure 1에, 각 약동학 파라미터의 평균값은 Table 2에 나타내었다. 두 약제 모두 경구로 5 mg 투약 후 2 - 12 시간 경과하

여 1.23 - 6.65 ng/mL 범위의 최고혈장농도를 보였으며, 말단 소실 반감기는 23 - 68 시간이었다.

AUC_{last} 는 시험약이 130.03 ± 60.05 ng×h/mL, 대조약이 124.01 ± 61.15 ng×h/mL였고, C_{max} 는 시험약 투여시 3.54 ± 2.3 ng/mL, 대조약 투여시 3.28 ± 1.36 ng/mL였다(평균 ± 표준편차). t_{max} 는 시험약은 6.00 (2.00, 11.97) h(중간값(최소값, 최대값)), 대조약은 7.99 (3.97, 11.98) h로 관찰되었다. $t_{1/2}$ 는 시험약 투여 군에서 46.42 ± 12.55 h, 대조약 투여군에서 45.55 ± 14.96 h로 유사하였다.

시험약과 대조약 투여에 따른 개인의 AUC_{last} 와 C_{max} 프로파일을 살펴보았을 때 일정한 경향성을 보이지 않음도 확인할 수 있었다(Figure 2).

AUC_{last} 의 경우, 대조약과 시험약의 기하평균비에 대한 90 % 신뢰구간은 0.968 - 1.200였고, C_{max} 의 경우, 1.011 - 1.186으로 모두 동등성 기준인 0.800 - 1.250 범위에 속하였다(Table 3). AUC_{inf} 의 경우, 기하 평균비에 대한 90 % 신뢰구간이 0.979 - 1.213로써 이 역시 0.800 - 1.250 범위에 속하였다(Table 3).

2) 안전성 평가

임상시험용의약품을 투여받은 20명의 피험자

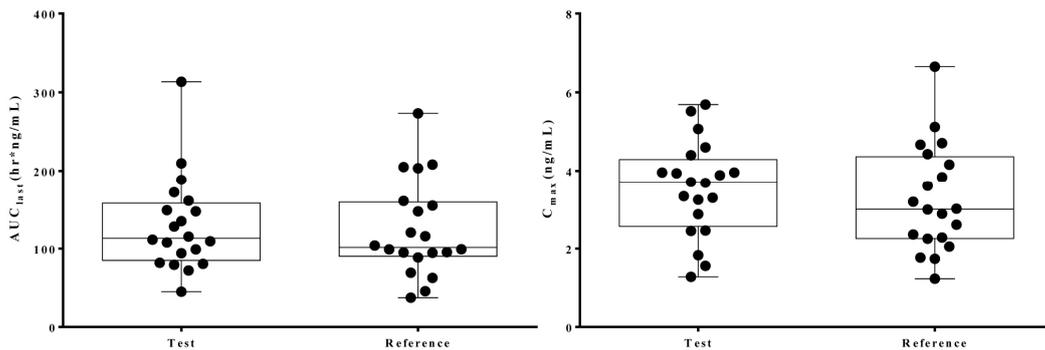


Figure 2. Individual profiles of amlodipine after a single oral administration of the test and reference formulations.

중 7명의 피험자에서 7건의 이상반응이 보고되었다. 두통 3건, 호산구 증가증 1건, 알라닌아미노전이효소 상승 1건 등 5건의 이상반응은 임상시험용의약품과의 인과 관계가 있을 것으로 판단하였고, 대상포진 1건, 상기도 감염 1건 등 2건의 이상반응은 임상시험용의약품과의 인과관계가 적을 것으로 판단하였다. 모든 이상 반응은 경증이었고, 특별한 치료 없이 소실되었으며, 중대한 이상반응은 발생하지 않았다. 호산구 증가증 1건, 대상포진 1건, 상기도 감염을 포함한 3건이 대조약 투약 후 발생하였고, 나머지 4건은 시험약 투약 후 발생한 증상이었다.

매 약동학 채혈 시마다 수축기 및 이완기 혈압

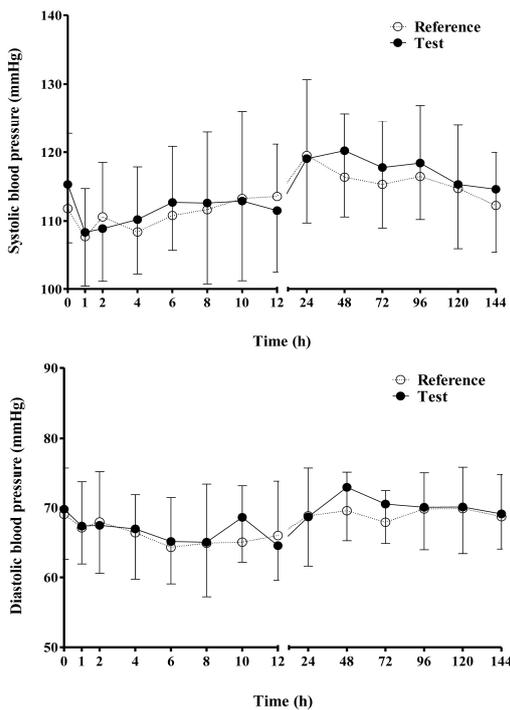


Figure 3. Mean (SD) Systolic (upper) and diastolic blood pressure (lower) after a single oral administration of the test and reference amlodipine 5 mg formulations.

변화를 관찰한 결과, 두 군 모두에서 투약 후 1 - 12 시간 사이에 수축기 및 이완기 혈압이 일시적으로 감소하는 경향을 보였으나 다른 동반 증상을 호소하는 경우는 없었고, 24 시간 이후에는 투약 전과 유사한 혈압 양상을 보였다(Figure 3).

고 찰

본 연구는 건강한 성인 남성을 대상으로 시험약인 중의 암로디핀[®]정과 대조약인 노바스크[®]정을 투여했을 때 약동학 특성과 안전성을 비교하기 위한 시험이었다. 암로디핀의 약동학 파라미터 값은 시험약과 대조약 모두 건강자원자를 대상으로 시행한 기존의 연구결과와 유사하였다.¹³⁻¹⁶⁾ 암로디핀의 AUC_{last} 및 C_{max} 의 기하 평균비(Test/Reference)의 신뢰 구간은 각각 0.968 - 1.200, 1.011 - 1.186 이었고, 모두 동등성 기준을 만족하는 것을 고려할 때, 시험약과 대조약의 약동학 특성이 유사할 것으로 예측할 수 있다.¹⁷⁾ 또한, 고혈압환자를 대조약의 성분인 베실산 암로디핀 투여군과 시험약의 성분인 말레인산 암로디핀 투여군으로 나누어 8주간 반복투여 후, 두 군 간의 유효성과 내약성이 유사함도 보고된 바 있다.¹⁸⁾

AUC_{last} , C_{max} 의 비교를 위해 유의수준 0.05에서 제형(formulation), 순서군(sequence), 시기(period)를 고정효과로, 순서군을 중첩항으로 한 피험자를 임의 효과로 하여 혼합모형을 이용하여 유의수준 0.05에서 분산분석을 시행한 결과, 분석한 모든 효과 중 C_{max} 의 시기효과가 유의수준 0.05에서 유의한 값(P-value = 0.001)을 보였다(Table 4). 이러한 시기효과는 약동학적 동등성을 평가하는 시험 중 약 10 %에서 일어나는 것으로 보고되어 있으며 이월효과(carry-over effect)가 분명하지 않은 경우 시기효과가 결과에 대한 편

Table 4. Analysis of variance (ANOVA) table for AUC_{last} and C_{max} of amlodipine

PK parameters	Source	df	SS	MS	F	p-value
AUC _{last}	Sequence	1	0.082	0.082	0.193	0.666
	Subject(sequence)	18	7.688	0.427	11.175	<0.001
	Period	1	0.095	0.095	2.473	0.133
	Formulation	1	0.056	0.056	1.475	0.240
	Error	18	0.688	0.038		
C _{max}	Sequence	1	0.110	0.110	0.343	0.565
	Subject(sequence)	18	5.743	0.319	14.943	<0.001
	Period	1	0.281	0.281	13.138	0.002
	Formulation	1	0.082	0.082	3.846	0.066
	Error	18	0.384	0.021		

Df: degree of freedom. SS: Sum of squares. MS: Mean square. F: F-test statistic.

의(Bias)를 발생시키지 않는다고 알려져 있다.¹⁹⁾ 본 시험에서는 예상되는 반감기의 5배 이상인 2주의 휴약기를 두었을 뿐 아니라, 2기 투약 전 체혈시 모든 피험자에서 아로디핀의 농도가 검출되지 않았다. 이와 같은 사실에 비추어 C_{max}의 분산 분석 결과 시기효과가 있다 하더라도 시험약과 대조약의 동등성은 유효하다고 할 수 있다.

본 연구에서 개체내 변이는 로그변환한 파라미터에 대한 분산분석으로 얻어진 평균 잔차 제곱(mean squared error; MSE)을 이용하여 CV(%) = $\sqrt{e^{MSE} - 1} \times 100$ 의 식으로부터 산출하였다.²⁰⁾ 그 결과, 산출된 개체내 변이는 AUC_{last}, C_{max}에서 각각 19.7 %, 14.7 %로, 문헌을 통해 예측했던 20 %과 유사한 값을 가지는 것으로 나타났다.^{21,22)}

안전성 측면에서 두 약물 간의 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았으며, 가장 많이 발생한 이상반응은 두통(3건)이었다. 3건의 두통은 투약 후 1 - 6 시간 경과 후 시작되어 발생시점으로부터 24 시간 이내 별 다른 처치 없이 회복되었다. 두통은 항고혈압제 환자에서보다 건강자원에서 흔히 관찰되는데, 이는 고혈압환자의 경우

고혈압에서 정상혈압으로 바뀌는 반면, 정상인에서는 항고혈압제를 투여하더라도 정상혈압에서 강압효과가 나타나지 않고 대상으로 빈맥, 홍조 등의 증상과 유사하게 두통이 나타나는 것으로 생각된다.^{23,24)}

이상을 종합하면 본 연구에서는 건강한 성인 남성에서 대조약인 노바스크[®]정과 시험약인 중의 아로디핀[®] 캡슐의 약동학 특성이 생물학적 동등성 범위 안에 들어올 뿐 아니라 안전성 측면에서도 차이가 없음을 확인하였다. 따라서, 시험약인 중의 아로디핀[®] 캡슐이 노바스크[®]정을 대체할 수 있는 임상적 근거를 마련했다는 점에서 의의를 찾을 수 있겠다.

참고문헌

1. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med*, 1999;341(19): 1447-1457.
2. Opie LH, Yusuf S, Kubler W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: a critical analysis

- based on 100 studies. *Prog Cardiovasc Dis*, 2000;43(2):171-196.
- Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003;23(12):2155-2163.
 - Spedding M, Paoletti R. Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. *Pharmacol Rev*, 1992;44(3):363-376.
 - Meredith PA, Elliott HL. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinet*, 1992;22(1):22-31.
 - Haria M, Wagstaff AJ. Amlodipine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs*, 1995;50(3):560-586.
 - Minami J, Ishimitsu T, Kawano Y, Matsuoka H. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1998;25(7-8):572-576.
 - Hosie J, Bremner AD, Fell PJ, James IG, Saul PA, Taylor SH. Comparison of early side effects with amlodipine and nifedipine retard in hypertension. *Cardiology*, 1992;80 Suppl 1:54-59.
 - Lee HY, Kang HJ, Koo BK, Oh BH, Heung-Sun K, Kim KS, Seo HS, Ro YM, Kang JH, Woong CJ, Joo SJ, Kim MH, Joon-Han S, Yoon J, Park SH, Jin-Ok J, Ju AK, Chong-Yun R, Yeon KJ, Park KM, Lim DK, Park SY, Amostar Study I. Clinic blood pressure responses to two amlodipine salt formulations, adipate and besylate, in adult Korean patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 8-week comparison. *Clin Ther*, 2005;27(6):728-739.
 - Hong SJ, Ahn TH, Baek SH, Cho WH, Jeon HK, Kwan J, Yoon MH, Lee KJ, Lim DS. Comparison of efficacy and tolerability of amlodipine orotate versus amlodipine besylate in adult patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 8-week follow-up, noninferiority trial. *Clin Ther*, 2006;28(4):537-551.
 - Kim SH, Kim YD, Lim DS, Yoon MH, Ahn YK, On YK, Lee JW, Kim IJ, Park JB, Kim JJ, Chung WS, Yang JY, Seo HS, Shin EK, Kim HS, Korean Multicenter Amlodipine Study I. Results of a phase III, 8-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, parallel-group clinical trial to assess the effects of amlodipine camsylate versus amlodipine besylate in Korean adults with mild to moderate hypertension. *Clin Ther*, 2007;29(9): 1924-1936.
 - Kim SA, Park S, Chung N, Lim DS, Yang JY, Oh BH, Tahk SJ, Ahn TH. Efficacy and safety profiles of a new S(-)-amlodipine nicotinate formulation versus racemic amlodipine besylate in adult Korean patients with mild to moderate hypertension: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, phase III, noninferiority clinical trial. *Clin Ther*, 2008;30(5):845-857.
 - Park JY, Kim KA, Park PW, Lee OJ, Ryu JH, Lee GH, Ha MC, Kim JS, Kang SW, Lee KR. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a new S-amlodipine formulation in healthy Korean male subjects: a randomized, open-label, two-period, comparative, crossover study. *Clin Ther*, 2006;28(11): 1837-1847.
 - Faulkner JK, McGibney D, Chasseaud LF, Perry JL, Taylor IW. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *Br J Clin Pharmacol*, 1986;22(1):21-25.
 - Josefsson M, Zackrisson AL, Ahlner J. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996;51(2):189-193.
 - Williams DM, Cubeddu LX. Amlodipine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 1988;28(11):990-994.
 - Farolfi M, Powers JD, Rescigno A. On the

- determination of bioequivalence. *Pharmacol Res*, 1999;39(1):1-4.
18. Park S, Chung N, Kwon J, Yoon JH, Kim YJ, Han DS, Kim HS. Results of a multicenter, 8-week, parallel-group, randomized, double-blind, double-dummy, Phase III clinical trial to evaluate the efficacy and tolerability of amlodipine maleate versus amlodipine besylate in Korean patients with mild to moderate hypertension. *Clin Ther*, 2005;27(4):441-450.
 19. Marzo A. Open questions on bioequivalence: some problems and some solutions. *Pharmacol Res*, 1999;40(4):357-368.
 20. Ramirez E, Laosa O, Guerra P, Duque B, Mosquera B, Borobia AM, Lei SH, Carcas AJ, Frias J. Acceptability and characteristics of 124 human bioequivalence studies with active substances classified according to the Biopharmaceutic Classification System. *Br J Clin Pharmacol*, 2010;70(5):694-702.
 21. Abad-Santos F, Novalbos J, Galvez-Mugica MA, Gallego-Sandin S, Almeida S, Vallee F, Garcia AG. Assessment of sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in a bioequivalence study. *Pharmacol Res*, 2005;51(5):445-452.
 22. Park JY, Kim KA, Lee GS, Park PW, Kim SL, Lee YS, Lee YW, Shin EK. Randomized, open-label, two-period crossover comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of two amlodipine formulations in healthy adult male Korean subjects. *Clin Ther*, 2004;26(5):715-723.
 23. Valcarcel Y, Jimenez R, Aristegui R, Gil A, Nota Study G. Effectiveness and Safety of Amlodipine in Newly Diagnosed Hypertensive Patients and in Previously Diagnosed Hypertensive Patients not Controlled with their Usual Treatment (NOTA Study). *Clin Drug Investig*, 2003;23(12):761-770.
 24. Yi S, Kim TE, Yoon SH, Cho JY, Shin SG, Jang IJ, Yu KS. Pharmacokinetic interaction of fimasartan, a new angiotensin II receptor antagonist, with amlodipine in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011;57(6):682-689.