경도 또는 중등도의 본태성 고혈압 환자에서 Amlodipine maleate와 Amlodipine besylate의 유효성 및 내약성 비교평가를 위한 8주간의 다기관 공동, 무작위배정, 이중맹검, 이중위약, 대조군 병행 제 3상 임상시험

서울의료원 순환기내과¹, 성균관대의대 강북삼성병원 순환기내과², 울산대학교병원 순환기내과³, 계명대학교 동산의료원 순환기내과⁴, 가톨릭대 성빈센트병원 순환기내과⁵, 서경대 수리정보통계학부⁶

이형돈¹, 김석연¹, 한봉준, 강형민, 박재은, 강진호², 김범수², 성기철², 김병진², 김진우³, 허승호⁴, 김기식⁴, 이인규⁴, 김혜순⁴, 김미정⁴, 김철민⁵, 정형기⁶

A 8week, Multi-center, Randomized, Double blinded, Double dummy, Parallel-group Comparative Phase 3 Clinical trial to Assess the Efficacy and Safety of Amlodipine maleate Compared to Amlodipine besylate in Patients with Mild-to-moderate Hypertension

Hyoung Don Lee¹, Seok Yeon Kim¹, Bong Jun Han, Hyoung Min Kang, Jae Eun Park, Jin Ho Kang², Bum Soo Kim², Ki Chul Sung², Byung Jin Kim², Jin Woo Kim³, Seung Ho Heo⁴, Kee Sik Kim⁴, In Kyu Lee⁴, Hye Soon Kim⁴, Mi Jung Kim⁴, Chul Min Kim⁵, Hyoung Ki Jung⁶

Cardiology of Internal Medicine, Seoul Medical Center¹, Cardiology of Internal medicine, Kangbuk Samsung Medical Center², Cardiology of Internal Medicine, Ulsan University Hospital³, Cardiology of Internal Medicine, Dongsan Medical Center⁴, Cardiology of Internal Medicine, St. Vincent Hospital⁵, Division of Mathematics, Information and Statistics, Seokyeong University⁶

=Abstract=

Background & Objectives : Calcium channel blockers(CCB) have been used primary antihyperetensives. among them, second generation CCB, amlodipine besylate(Norvasc), has been used worldwide recent 10-years because of it's high bioavailability and long half life. but, non-besylate amlodipine such as amlodipine maleate has not been used even though it's many biochemical, pharmacological and toxicological information. so, we compared amlodipine besylate with amlodipine maleate in anti-hyperetensive activity and safety.

Methods : We used 8weeks, multi-center, randomized, double blinded, double dummy, parallel-group comparative phase 3 clinical trial to assess the efficacy and safety of amlodipine maleate compared to amlodipine besylate in patients with mild-to-moderate hypertension.

Results : In anti-hyperetensive efficacy, the mean declines in sDBP was 12.8±6.5mmHg vs 11.5±7.3mmHg in each cases. difference is 1.2mmHg, and this is meaningless statistically. In safety, there were several side effects such as rash, urticaria, headache, insomnia and so on. But, no severe side effects and statistically meaningful differences were noted in each cases. According to our study, there are little differences between amlodipine besylate and amlodipine maleate in efficacy and safety.

Conclusions : Besylate and maleate, are just carriers of amlodipine in the body. amlodipine itself acts on the net anti-hypertensive effect. so, we found that amlodipine besylate and amlodipine maleate show nearly same anti-hypertensive effect and safety regardless of their salt compounds.

교신저자 : 김석연

소 속 : 서울의료원 순환기내과

주 소 : 강남구 삼성동 171-1 서울의료원 내과

전 화 : (019) 304-4425 Fax : (02) 3430-0683 E-mail : KS7688@hanmail.net

서 론

고혈압의 치료 약물로는 이뇨제, 교감신경 차단제, 칼슘 길항제, 베타-차단제, 혈관 확장제, ACE 억제제 등이 있다. 이중, 칼슘 길항제는 세포막을 통한 칼슘의 유입을 억제하여 세포내 칼슘을 감소시키고, 따라서 강력한 혈관확장 작용을 일으켜 수축기 및 확장기 혈압을 강하시킬 뿐만 아니라 그 부작용이 적기 때문에 본태성 고혈압 환자의 일차적인 선택약제로 사용되고 있다. 칼슘 길항제가 처음 발견된 이후 가장 널리 사용된 것은 nifedipine, diltiazem, verapamil, nifedipine 등인데, 이들은 모두 생체 이용률이 낮고 간에서의 일차적인 대사를 받으며, 배출 반감기가 짧아 1일 수 회 복용해야만 하는 단점이 있다¹⁻⁵⁾.

Amlodipine은 dihydropyridine계열의 제2세대 칼슘 길항제로서 원형(proto type)인 nifedipine과 유사한 구조를 가지고 있으나 nifedipine의 혈장반감기가 1.7시간인데 반하여 amlodipine은 경구투여 후 혈장반감기가 45시간으로 훨씬 길고, 생체 이용률 역시 4464%로서 nifedipine의 56%보다 높아서 1일 1회 요법에 적당한 특성을 갖고 있다. Amlodipine은 경구 투여 후에 체내 흡수를 돕기 위하여 일반적으로 염(salt)을 부착시킨 형태로 사용되고 있는데, 일단 혈중으로 흡수가 된 후에는 염이 유리되어 amlodipine (free base)의 형태로 효과를 발휘하게 된다⁶⁻¹²⁾. Amlodipine besylate염(Norvasc)은 가장 먼저 상품화 되어 거의 십 년간 고혈압과 관상동맥의 고정폐쇄 (안정형 협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축 (이형협심증)에 의한 심근 허혈에 사용되고 있다¹³⁾. 그러나 Amlodipine maleate와 같은 non-besylate amlodipine'은 초기 개발단계의 생화학, 약물학, 독성학적 정보가 많음에도 불구하고 임상적으로 사용되지 않고 있다. 이들 정보에 따르면, Amlodipine maleate 캡슐, Amlodipine besylate 정제, 그리고 Amlodipine maleate 액제를 사람에게 1회 투

여한 후 amlodipine의 생체 이용률을 관찰했을 때 모든 제제가 생물학적으로 동등했다. 즉 amlodipine에 부착시킨 염의 형태 (besylate 또는 maleate)는 경구투여 후 amlodipine의 흡수량과 흡수 속도에 영향을 미치지 않았다. 이를 증명하기 위해 실시된 Amlodipine besylate정제와 Amlodipine maleate정제의 경구 투여 후 생체 이용률을 관찰한 시험의 결과에서도, 두 제제가 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

또한, 앞서 언급한 바와 같이 인체에 일단 흡수가 된 뒤 혈중에서는 amlodipine (free base) 형태로 존재하기 때문에, maleate 염을 이용한다 하여도 현재 시판중인 Amlodipine besylate (Novasc)와 혈압강화 효과와 협심증 발작빈도 감소 효과에 있어 큰 차이가 없을 것으로 기대되며, 비 임상 독성시험 결과도 근본적으로 같은 경향을 보였기 때문에 안전성 측면에서도 크게 문제되지 않을 것으로 판단된다.

위의 사실을 근거로 하여 경도 또는 중증도의 한국인 본태성 고혈압 환자를 대상으로 약물 투여 전후의 좌위 이완기 혈압 (sitting diastolic blood pressure : sDBP)의 차이로 평가되는 치료적 효과와 약물 투여 후의 좌위 이완기 혈압의 반응률, 약물 투여 전후의 좌위 수축기 혈압 (sitting systolic blood pressure : sSBP)의 차이, 이상반응과 임상병리검사 등을 평가하여 Amlodipine maleate가 Amlodipine besylate와 비교하여 유효성 및 안전성에서 열등하지 않음을 증명하고자 본 임상시험을 실시하였다.

방 법

1. 연구 계획

본 임상시험은 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 이중위약, 대조군 병행 임상시험으로 디자인 되었다. 자의에 의해 임상시험 동의서에 서명한 만 18세 ~ 75세 이하의 고혈압 환자가 본 임상시험에 등록되면 14일간의 약물 체외배출기간을 거친 후, 측정한

평균 좌위 이완기 혈압이 90-109mmHg에 해당하고, 5mg 1일 1회 1정씩을 투여하였다. 시험군 또는 대
기타 다른 조건이 본 임상시험에 적합하다고 판단 조군으로 배정된 환자는 8주간 시험약 또는 대조약
되면 시험군 및 대조군 중 한 군으로 무작위로 배정 을 복용하였다. 안전성 및 내약성 평가를 위하여 매
되었다. 각 군에 시험약과 대조약의 위약 각각 5mg 방문시 마다 심박수 측정, 신체검사를 실시하고 이
1일 1회 1정 씩 혹은 대조약과 시험약의 위약 각각 상반응을 조사하였다.

Table 1. Exclusion criteria in hypertensive patients

1	피험자 선정을 위한 방문(-3~-2주)시 2가지 이상의 고혈압 약제를 복용하고 있던 환자
2	2차성 고혈압 환자 또는 악성 고혈압 환자(이완기 혈압이 110mmHg이상인 경우)
3	3회의 혈압측정에서 최고값과 최저값의 차이가 SBP 10mmHg 이상 또는 DBP가 5mmHg 이상 차이 나는 환자
4	NYHA class III, IV의 심질환 증거가 있는 환자
5	양측성 신동맥 협착, 신장이 하나 있는 환자, 신장 이식 후 환자
6	지난 6개월 이내에 협심증, 심근경색, 심장 수술 또는 뇌졸중을 경험한 환자
7	지난 3개월 이내에 PTCA를 시술 받은 환자
8	비후성 폐쇄성 심근염, 심방섬유종, 대동맥/삼첨판 협착 또는 임상적으로 유의한 다른 심부 정맥 환자
9	심각한 망막 출혈/삼출
10	경구용 혈당강하제로 조절되지 않는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자로서 공복시 혈중 glucose가 7.7mmol/L(140mg/dl)를 초과하는 경우
11	인슐린 의존성 당뇨병 type I
12	경구용 혈전 용해제(warfarin) 또는 디곡신(digoxin)을 적어도 3일 이상 연용한 경우
13	약물 및 알코올 또는 니코틴 중독의 경우
14	혈압에 영향을 미칠 수 있는 약물을 투여한 경우. 단, 임상시험계획서 상에서 허용한 약은 제외한다.
15	지난 3개월 동안 아스피린이나 NSAID약물을 고용량으로 증량했거나 시험 실시도중 증량이 예상되는 경우
16	단기 작용성 질산 염류를 투여한 경우
17	KCl과 같은 소금 대용물을 장기간 사용한 경우, 극도로 식이 제한을 해야 하는 경우
18	Li, 신경이완제 또는 이미프라민계의 항우울제를 투여하고 있는 경우
19	시험 실시전 1개월 이내에 다른 임상시험약을 투여 받은 경우
20	약물에 과민한 환자
21	아래와 같은 간, 신장 장애가 있는 환자 a. AST(GOT), ALT(GPT)가 정상치의 2배 이상인 환자 b. Serum creatinine이 150 mol/L(1.7 mg/dl) 을 초과하거나 proteinuria가 2+를 넘는 신장에 환자)
22	임상적으로 유의한 저칼륨혈증(Serum potassium Level< 3.5 mmol/L)이거나 고칼륨혈증(Serum potassium Level> 5.5 mmol/L)인 환자
23	혈중 Na+농도가 130mmol/L미만인 경우
24	임신 중이거나 수유중인 여성
25	기타 시험담당자가 판단할 때 본 임상시험의 결과 평가에 영향을 미칠 수 있는 조건을 가지고 있다고 판단되는 환자

2. 제외기준

임상시험의 대상이 되는 고혈압환자 중, 제외해야 하는 경우를 table1에 제시하였다.

3. 투여방법

피험자는 시험약물을 하루 한번 아침에 물과 함께 복용하도록 하였다. 이 때 시험약은 아침 7시부터 11시 사이 식사 1시간 전 매일 대략 같은 시간에 복용하도록 하되, 매일 일정한 시간에 약을 복용하는 것을 전제로 환자의 편의나 외래 내원시간 등을 고려하여 복용 시간을 조절 할 수 있도록 하였다. 피험자에게 내원하는 날 아침은 약을 복용하지 않도록 지도하였으며, 환자가 약을 복용하고 내원하면 다음날 다시 내원하도록 하였다. 피험자는 전날 약물 복용시간에서 25시간이 지나기 전에 병원에 도착하여 혈압을 측정하였다.

시작 용량 : 2주일간의 약물투여 중지기간(Wash-out period)를 거친 후 0주 방문 시 평균 좌위 이완기 혈압이 90-109mmHg이고 기타의 선정기준을 모두 만족하는 환자에 한하여 피험자 등록번호를 부여하고, 등록번호에 해당하는 시험약과 대조약의 위약 각각 5mg 1일 1회 1정 씹 혹은 대조약과 시험약의 위약 각각 5mg 1일 1회 1정씩을 투여하였다.

용량 증량 : 투여 후 4주째의 방문 시 혈압을 측정하여 평균 좌위 이완기 혈압이 90mmHg미만으로 조절되면서 안전성에 문제가 없다고 판단된 피험자는 이전과 동일한 양을 나머지 4주 동안 계속 투여하였으나, 평균 좌위 이완기 혈압이 90mmHg이상인 경우에는 나머지 4주 동안 이전 투여량의 2배인 10mg씩을 각각 투여하였다.

4. 임상시험용의약품

시험약은 Amlodipine maleate(SKAD, SK제약),

대조약은 Amlodipine besylate(Norvasc, 한국화이자)로 하였고, 위약은 암로디핀 말레이트및 암로디핀 베실레이트와 동일한 외형의 정상으로 주성분이 제거된 정제를 사용하였다.

5. 맹 검

임상시험에 사용되는 의약품은 시험의뢰자가 제조(시험약, 시험약 위약, 대조약 위약) 또는 구매(대조약) 후, 본 임상시험의 공동연구자가 보내준 무작위 배정코드에 따라 포장한 후 임상시험 실시기관의 관리약사에게 공급하였다.

본 임상시험에서 사용되는 암로디핀 말레이트와 암로디핀 베실레이트는 외견상 모양이 다른 관계로 맹검을 유지하기 위해 각각의 위약을 제조하여 피험자가 하루에 다른 모양의 약물들을 하나씩 또는 둘씩 각각 투여하는 것으로 계획하였다(이중맹검, 이중위약). 시험약 및 대조약의 위약으로 생산된 제제는 각 약물의 외형 및 성상이 동일하여 육안으로는 차이가 관찰 되지 않을 뿐 아니라 중량 차이도 거의 없었으며, 또한 시험약 또는 대조약과 동일한 라벨을 부착함으로써 피험자 및 시험담당자에 대하여 맹검(blind)이 유지되도록 하였다.

6. 임상시험 순응도

복약 순응도가 70% 미만일 경우에는 임상시험 계획서에서 정한 중지, 탈락 기준에 의거하여 임상시험에서 탈락시키도록 하였다. 복약 순응도는 다음 방문 시에 피험자가 가지고 오는 남은 약물의 수량을 근거로 하여 순응도를 평가하였다.

7. 유효성 및 안전성 평가 변수

유효성은 좌위 이완기 및 수축기 혈압검사 및 심박수를 측정하였고, 안전성은 신체검사와 임신반응

검사 및 흉부 X-ray검사, 안저검사, 임상병리 검사, 심전도등을 시행하였다. 초경 이전 및 폐경이 확인된 환자(surgical menopause 포함)를 제외한 가임기 여성의 경우 소변 HCG 반응 검사를 통한 임신여부 확인 검사를 실시하고, 모든 환자에 대하여 심전도 검사, 임상병리 검사를 실시하여 피험자의 전신적인 건강상태를 평가하였다. 흉부 X-ray 검사, 임신반응 검사는 스크리닝 방문에만 이루어지며, 전체 임상병리 검사와 심전도 검사는 스크리닝 방문과, 종료 방문에 실시하였다. 안저검사는 연구자의 판단에 의해 필요한 경우에 실시하는 것으로 하였다. 실험실적 검사 항목에는 혈액학적, 혈액화학적, 소변검사 및 urine HCG등을 측정하였다. 이상반응에 대한 정보는 수시로 피험자에게 자발적인 보고를 하도록 하였으며, 그 외에 투약 기간 동안 전화방문과 정기방문 시 시험담당자의 면담 및 문진 등 진료를 통하여 확인하였다. 이상반응 조사에는 발현일 및 소실일, 이상반응의 정도 및 결과, 시험약과 관련하여 취해진 조치 및 시험약과의 인과관계, 시험약 이외 의심되는 약제명, 이상반응에 대한 치료 여부 및 내용 등이 포함되었다.

8. 통계분석방법

본 임상시험의 피험자로부터 얻어진 자료는 크게 ITT(Intent-To-Treat) 분석법과 PP(Per Protocol) 분석법의 두가지 형태로 분석되는데, ITT분석법은 최소한 한 번이라도 시험약 또는 대조약을 투여 받았던 피험자로부터 얻어진 자료를 모두 분석에 포함하고, 이때, 필요에 따라서는 어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 피험자가 탈락하면 가장 최근에 얻은 자료를 마치 해당 시점에서 얻어진 것처럼 자료분석을 실시한다.(Last Observation Carried Forward Analysis). PP분석법은 ITT분석에 포함되는 환자 중 임상시험계획서에 따라 완료한 피험자로부터 얻어진 자료를 분석에

포함시킨다.

본 임상시험에서는 유효성에 대한 자료는 원칙적으로 PP 분석법을 주분석법으로 하고, ITT분석 대상자 중에서도 약물 투여 후 결과가 한번이라도 있는 피험자를 대상으로 하는 FAS분석법을 같이 제시하였다. 안전성에 대한 자료에서 이상반응은 ITT 분석법으로 분석하며 실험실검사치는 PP분석법으로 분석한다. 그 결과를 비교하되 크게 차이를 보이는 경우에는 각 분석법의 결과를 예시하도록 하였다.

일차 유효성 평가변수에 대한 분석은 좌위 이완기 혈압에 대한 시험약에서 대조약을 차감한 강하값의 단측 95% 신뢰구간의 하한가가 4보다 크다는 것을 보임으로서 귀무가설을 기각하여 비열등성임을 인정하였고, 기저치, 4주차, 그리고 8주차에 측정된 좌위 이완기 혈압에 대하여 반복측정을 위한 공분산 분석을 실시하여 군내변화 및 군간 비교를 하였다.

이차 유효성 평가변수에 대한 분석은 모비올 검정법이나 카이스퀘어 검정법으로 군간 비교이고, 각 군당 반응율의 95% 신뢰구간을 구하고, 기저치, 4주차, 그리고 8주차에 측정된 좌위 수축기 혈압에 대하여 반복측정에 의한 공분산분석을 실시하여 군내변화 및 군간 비교를 하였다.

결 과

1. 유효성 평가

1) 일차 유효성 평가변수의 평가 결과

시험 약물을 투여하기 전에 측정된 baseline 평균 좌위이완기혈압(이하sDBP)값(visit 2)과 약물 투여 8주 후(visit 4)에 평가된 최종 sDBP값의 차이로 측정된 혈압강하 정도(visit2 visit4)는 시험군에서 $12.8 \pm 6.5\text{mmHg}$, 대조군에서 $11.5 \pm 7.3\text{mmHg}$ 이었으며, 이러한 혈압강하 정도에 대한 두 군간 차이는 1.2mmHg 로 시험군에서의 혈압강하 정도가 약간 더 높은 것으로 나타났다. 그러나 두 군간에 sDBP 강하 효과

Table 2. Results of primary efficacy endpoint(PP subjects)

	Am(N=57)			Ab(N=55)		
sDBP (mmHG)	Visit2	Visit3	Visit4	Visit2	Visit3	Visit4
mean±SD	97.1 ± 6.1	86.4 ± 9.4	84.3 ± 6.9	95.4 ± 5.2	86.6 ± 9.9	83.9 ± 7.2
Mean diff.(v2-v4) ¹⁾		12.8 ± 6.5			11.5 ± 7.3	
95% CI		(11.0, 14.5)			(9.5, 13.5)	
p-value ²⁾		<0.001			<0.001	
Test vs Control ³⁾			1.2			
95% one way CI ⁴⁾			(-0.9, 3.4)			
for difference						
p-value ⁵⁾			0.34			
p-value			0.56			
(Test vs Control) ³⁾						

*Am : Amlodipine maleate group, Ab : Amlodipine besylate group

¹⁾ Mean difference (v2-v4)

²⁾ p-value by RM Ancova(covariance : escalation, Institute).

³⁾ mean difference of Am group - mean difference of Ab group

⁴⁾ 95% C.I. for difference between two groups' mean differences.

⁵⁾ t-test by p-value for difference between two groups' mean differences.

⁶⁾ p-value by RM Ancova(covariance : baseline, escalation, Institute).

Table 3. Results of primary efficacy endpoint(FAS Subjects)

	Am(N=59)			Ab(N=58)		
sDBP (mmHg)	Visit2	Visit3	Visit4	Visit2	Visit3	Visit4
mean±SD	97.0 ± 6.0	86.5 ± 9.3	84.5 ± 6.9	95.6 ± 5.4	86.8 ± 9.8	84.2 ± 7.2
Mean diff.(v2-v4) ¹⁾		12.5 ± 6.6			11.4 ± 7.2	
95% CI		(10.8, 14.2)			(9.5, 13.3)	
p-value ²⁾		<0.001			<0.001	
Test vs Control ³⁾			1.1			
95% one way CI ⁴⁾			(-1.0, 3.2)			
for difference						
p-value ⁵⁾			0.38			
p-value			0.33			
(Test vs Control) ³⁾						

*Am : Amlodipine maleate group, Ab : Amlodipine besylate group

¹⁾ Mean difference (v2-v4)

²⁾ p-value by RM Ancova(covariance : escalation, Institute).

³⁾ mean difference of Am group - mean difference of Ab group

⁴⁾ 95% C.I. for difference between two groups' mean differences.

⁵⁾ t-test by p-value for difference between two groups' mean differences.

⁶⁾ p-value by RM Ancova(covariance : baseline, escalation, Institute).

에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 최종적인 비열등성 평가 지표인 두 약물의 혈압강하 정도 차이에 대한 단측 95% 신뢰구간을 산출하였을 때 [-0.9, 3.4]로 신뢰구간의 하한치가 계획단계에서 고려한 4보다 큰 값이므로 시험약인 암로디핀 말레이트의 대조약 암로디핀 베실레이트에 대한 비열등성이 확인되었다. 일차 유효성 평가변수인 약물 투여전후 sDBP차이에 대한 두 군간의 통계 분석 결과를 table2및 table3에 제시하였는데, FAS 분석 결과도 PP분석 결과와 유사하게 나타났다.

2) 2차 유효성 평가변수의 평가 결과

이차 유효성 평가변수인 약물 투여 후의 sDBP의

반응율 및 약물 투여 전후의 좌위 수축기 혈압(이하 sSBP)의 차이에 대한 두 약물간의 유의성 평가 결과를 table4 및 table5에 자세히 제시하였다. 약물 투여후 sDBP에 대한 반응율에 있어서 시험군은 89.5% (51/57명), 대조군은 81.5%(45/55명)로 시험군이 대조군에 비해 더 높게 나타났으나, 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다(p=0.12). 시험 약물을 투여하기 전에 측정한 baseline 평균 sSBP값(visit 2)과 약물 투여 8주 후(visit 4)에 평가된 최종 sSBP 값의 차이로 측정한 혈압강하 정도(visit2 visit4)는 시험군에서 22.6±11.9mmHg, 대조군에서 18.5±11.1mmHg이었으며, 이러한 혈압강하 정도에 대한 두 약물 투여군간 차이는 4.1mmHg로 일차유효성 평가결과와

Table 4. Results of secondary efficacy endpoint(PP Subjects)

	Am(N=57)			Ab(N=55)		
Response rate(%)	51(89.5)			45(81.5)		
95% CI for response rate	(81.5, 97.4)			(71.6, 92.0)		
p-value ¹⁾	0.12					
sSBP (mmHg)	Visit2	Visit3	Visit4	Visit2	Visit3	Visit4
mean±SD	148.2±14.2	130.3±14.3	125.6±9.6	146.3±10.4	130.2±14.5	127.8±11.4
Mean diff.(v2-v4) ²⁾	22.6±11.9			18.5±11.1		
95% CI	(19.4, 25.7)			(15.5, 21.5)		
p-value ³⁾	<0.001			<0.001		
difference of Am - Ab ⁴⁾	4.1					
95% CI ⁵⁾ for difference	(-0.2, 8.3)					
p-value ⁶⁾	0.07					
p-value (Am vs Ab) ⁷⁾	0.19					

*Am : Amlodipine maleate group, Ab : Amlodipine besylate group

¹⁾ p-value by x2-test

²⁾ 95% C.I. for mean difference

³⁾ p-value by RM Ancova(covariance : escalation, Institute)

⁴⁾ mean difference of Am group - mean difference of Ab group

⁵⁾ 95% C.I. for difference between two groups' mean differences

⁶⁾ t-test by p-value for difference between two groups' mean differences

⁷⁾ p-value by RM Ancova(covariance : baseline, escalation, Institute)

Table 5. Results of primary efficacy endpoint(FAS Subjects)

	Am(N=59)			Ab(N=58)		
Response rate(%)	52(88.1)			47(81.0)		
95% CI	(79.8, 96.4)			(70.9, 91.1)		
p-value ¹⁾	0.14					
sSBP (mmHG)	Visit2	Visit3	Visit4	Visit2	Visit3	Visit4
mean±SD	148.2±14.0	130.6±14.2	126.2±9.9	146.6±10.7	130.2±14.2	128.0±11.2
Mean diff.(v2-v4) ²⁾	22.0±12.1			18.6±11.0		
95% CI	(18.9, 25.1)			(15.7, 21.5)		
p-value ³⁾	<0.001			<0.001		
Test vs Control ⁴⁾	3.4					
차이에 대한 95% CI ⁵⁾	(-0.8, 7.6)					
p-value ⁶⁾	0.12					
p-value ⁷⁾ (Am vs Ab)	0.19					

*Am : Amlodipine maleate group, Ab : Amlodipine besylate group

¹⁾ p-value by χ^2 -test

²⁾ 95% C.I. for mean difference

³⁾ p-value by RM Ancova(covariance : escalation, Institute)

⁴⁾ mean difference of Am group - mean difference of Ab group

⁵⁾ 95% C.I. for difference between two groups' mean differences

⁶⁾ t-test by p-value for difference between two groups' mean differences

⁷⁾ p-value by RM Ancova(covariance : baseline, escalation, Institute)

마찬가지로 시험군에서의 혈압강하 정도가 약간 더 높은 것으로 나타났다. 그러나 두 군간에 sSBP강하 효과에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 이차 유효성 평가변수에 대한 FAS 분석 결과도 PP분석과 유사하게 나타났다.

3) 투여군별 미증량 및 증량한 피험자에 대한 유효성 평가

투여군별로 투여 4주째(visit3)에 증량하지 않은 피험자(이하 '미증량군')와 증량한 피험자(이하 '증량군' 간에 일차유효성 평가변수 및 이차유효성 평가변수에 대한 유의성 평가 결과를 table6에 나타내었다. 시험군에서 미증량군과 증량군의 피험자수는 각각 39명(68.4%) 및 18명(31.6%) 이었고, 대조군에

서는 각각 38명(69.1%) 및 17명(30.9%)으로 두 약물군 간에 미증량 및 증량한 피험자 수의 분포는 유사하였다.

시험군내에서 약물 투여 후의 sDBP및 sSBP의 혈압강하 정도에 있어서는 미증량군과 증량군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났으나, 반응율에 있어서는 미증량군이 증량군에 비하여 유의하게 높은 것으로 나타났다(p=0.03).

대조군내에서는 반응율 뿐만 아니라 약물 투여 후의 sDBP및 sSBP의 혈압강하 정도에 있어서도 미증량군이 증량군에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(각각 p=0.0011, p=0.02, p=0.01)

미증량군 내에서 시험군과 대조군 간에 모든 유효성 평가변수에 대한 평가 결과는 유사하게 나타

Table 6. The result of efficacy on non-escalation vs escalation per group(PP Subjects)

		Non-escalation (5->5mg)			Escalation (5->10mg)		
Am	N=57(%)		39(68.4)			18(31.6)	
	sDBP(mmHG)	Visit2	Visit3	Visit4	Visit2	Visit3	Visit4
	mean±SD	94.9±4.7	81.4±6.1	82.0±6.0	101.8±6.2	97.1±5.6	89.2±6.2
	Mean diff.(v4-v2)		12.9±6.1			12.5±7.6	
	95% CI ¹⁾			(-3.7, 4.3)			
	p-value ²⁾			0.86			
	Response rate(%)		37(94.9)			14(77.8)	
	95% CI		(87.9, 100.0)			(58.6, 97.0)	
	p-value ³⁾			0.03			
	sSBP(mmHG)	Visit2	Visit3	Visit4	Visit2	Visit3	Visit4
	mean±SD	145.4±12.0	123.4±9.5	122.4±7.4	154.4±16.9	145.1±11.5	132.6±10.5
	Mean diff.(v4-v2)		22.9±9.8			21.8±15.8	
Ab	95% CI ¹⁾			(-6.8, 9.2)			
	p-value ²⁾			0.79			
	N=55(%)		38(69.1)			17(30.9)	
	sDBP(mmHG)	Visit2	Visit3	Visit4	Visit2	Visit3	Visit4
	mean±SD	94.4±4.7	81.5±6.1	81.4±6.4	97.7±5.7	98.2±6.3	89.6±5.7
	Mean diff.(v4-v2)		13.0±6.7			8.1±7.7	
	95% CI ¹⁾			(0.7, 9.2)			
	p-value ²⁾			0.02			
	response rate(%)		36(94.7)			9(52.9)	
	95% CI		(87.6, 100.0)			(29.2, 76.7)	
	p-value ³⁾			0.0001			
	sSBP(mmHG)	Visit2	Visit3	Visit4	Visit2	Visit3	Visit4
	mean±SD	145.3±10.1	123.7±10.7	124.1±9.2	148.6±11.0	144.7±10.8	136.2±11.6
	Mean diff.(v4-v2)		21.2±11.0			12.5±9.1	
	95% CI ¹⁾			(3.2, 14.3)			
	p-value ²⁾			0.01			

*Am : Amlodipine maleate group, Ab : Amlodipine besylate group

¹⁾ 95% C.I. for difference between two groups' mean difference

²⁾ p-value by two sample t-test

³⁾ p-value by χ^2 test

났으나, 증량군내에서는 시험군이 대조군에 비하여 모든 유효성 평가변수에 대하여 결과가 우수하게 나타났다. 즉, sDBP 혈압강하 정도는 12.5±7.6mmHg

vs 8.1±7.7mmHg, sSBP 혈압강하 정도는 21.8±15.8 mmHg vs 12.5±9.1mmHg 및 반응율은 77.8% (14/18명) vs 52.9%(9/17명)으로 큰 차이를 보였다. 비록

통계적으로 유의성을 구하지는 않았으나 임상적으로 이상의 내용을 종합하여 판단할 때, 약물 투여 4주째에 투여효과가 부족하여 약물의 용량을 증량한 경우에 있어서 증량한 대조군은 동일한 경우의 시험군에 비해 혈압강하 효과가 약간 떨어지고, 시험군과는 달리 미증량군에서 보인 혈압강하 효과와 유사한 결과를 나타내지 못함을 알 수 있었다.

4) 유효성에 대한 최종 결론

본태성 고혈압 환자를 대상으로 아로디핀 말레이트(이하 '시험약')와 아로디핀 베실레이트(이하 '대조약')의 약물 투여 전후의 sDBP의 혈압강하 정도에 대한 비열등성 평가를 목적으로 실시한 본 임상 시험에 무작위 배정받은 피험자는 시험군에 60명, 대조군에 60명으로 총 120명이었다. 최초 계획된 분석법인 PP분석결과에 의하면, 약물을 투여하기 전에 측정된 baseline sDBP값(visit 2)과 약물 투여 8주 후(visit 4)에 평가된 최종 sDBP값의 차이로 측정된 혈압강하 정도는 시험군에서 $12.8 \pm 6.5 \text{ mmHg}$, 대조군에서 $11.5 \pm 7.3 \text{ mmHg}$ 이었으며, 이러한 혈압강하 정도에 대한 두 군간 차이는 1.2 mmHg 로 시험군에서의 혈압강하 정도가 약간 더 높은 것으로 나타났다. 그러나 두 군간에 sDBP에 대한 혈압강하 효과에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

최종적인 비열등성 평가 지표인 두 약물의 혈압강하 정도 차이에 대한 단측 95% 신뢰구간을 산출하였을 때 $[-0.9, 3.4]$ 로 신뢰구간의 하한치가 연구 계획단계에서 고려한 4보다 큰 값이므로 아로디핀 말레이트의 아로디핀 베실레이트에 대한 비열등성이 인정됨을 확인할 수 있었다.

그리고 이차 유효성 평가변수인 약물 투여 후 sDBP에 대한 반응율에 있어서 시험군은 89.5%(51/57명), 대조군은 81.5%(45/55명)로 시험군이 대조군에 비해 더 높게 나타났으나, 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.12$). 시험 약물을 투여하기 전에 측정된 baseline 평균 sSBP값(visit 2)과 약물 투여 8

주 후(visit 4)에 평가된 최종 sSBP값의 차이로 측정한 혈압강하 정도는 시험군에서 $22.6 \pm 11.9 \text{ mmHg}$, 대조군에서 $18.5 \pm 11.1 \text{ mmHg}$ 이었으며, 이러한 혈압강하 정도에 대한 두 약물 투여군간 차이는 4.1 mmHg 로 sDBP에서의 평가결과와 마찬가지로 시험군에서의 혈압강하 정도가 약간 더 높은 것으로 나타났다. 그러나 두 군간에 sSBP강하효과에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

2. 안전성 평가

1) 이상반응에 대한 요약

(1) 이상반응 발생현황

임상시험 기간동안 발생한 모든 이상반응 발생률을 각각 발생자 수(person-based)와 발생건수(spell-based) 두 가지로 산출하여 비교하였으며, 시험약물과의 관련성, 증상의 정도, 이상반응의 심각성, 시험약과 관련된 조치, 치료 및 결과를 각 군별로 제시하였다(table 7).

임상시험 기간동안 한 가지 이상의 이상반응을 경험한 피험자는 모두 14명(11.7%)으로 시험군에서 8명(13.3%), 대조군에서 6명(10.0%)이었으며, 두 군간 이상반응 발생율에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.57$).

또한 이상반응 발생률을 발생건수로 산출(이상반응 발생률(spell-based)=임상시험 기간동안 발생한 이상반응의 총 건수/안전성 평가대상자)한 결과 즉, 한 피험자에게서 2종류 이상의 이상반응이 나타났을 경우 이를 2건으로 처리한 결과는, 전체 15건으로 시험군에서 8건(0.12건/명), 대조군에서 7건(0.13건/명)이 발생하였으며, 이에 대해서도 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.80$).

전체적으로 가장 많이 발생한 이상반응은 두통으로 4건(3.3%:시험군(US-19) 1건, 대조군(KB-04, KB-06, US-09) 3건)이었고, 다음으로 홍조가 3건(2.5%: 시험군(SV-06) 1건, 대조군(KB-04, KB-08) 2건)

Table 7. Summary of the results of safety evaluation

	Category	Am (N=60) n(%)	Ab (N=60) n(%)	Total (N=120) N(%)	
Subjects with at least 1 adverse event	No.of subjects	8 (13.3)	6 (10.0)	14 (11.7)	
	90% CI for occurrence	(6.1, 20.6)	(3.6, 16.4)		
	p-value	0.57*			
No.of Case reported as AE	No.of cases	8 (13.3%)	7 (11.7)	15 (12.5)	
	No.of case per 1 subject	0.12	0.13	0.125	
	p-value*	0.80*			
	Headache	1 (1.7)	3 (5.0)	4 (3.3)	
	Flushing	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (2.5)	
	Urticaria, Pruritus	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.7)	
	cholesterol increase	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	
	Glucose increase	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	
	Chest pain	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	
	Hunger soreness	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	
	Insomnia	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.8)	
	Serum eosinopil increase	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	
	Treatment-related Adverse event	No. of subjects**	4 (6.7)	5 (8.3)	9 (7.5)
		Related	4 (6.7)	6 (10.0)	10 (8.3)
		Non-related	4 (6.7)	1 (1.7)	5 (4.2)
Severity	mild	8 (53.3)	7 (46.7)	15 (100.0)	
	moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Action for Adverse event	No.of subjects	8	4 (26.7)	12 (80.0)	
	reducement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	hold and re-treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	stop	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (20.0)	
Rescue drug	No	5 (33.3)	6 (40.0)	11 (73.3)	
	Yes	3 (20.0)	1 (6.7)	4 (26.7)	
Result	solved	3 (20.0)	6 (40.0)	9 (60.0)	
	continue	4 (26.7)	1 (6.7)	5 (33.3)	
	rest effect	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	
Serious Adverse event	yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

*Am : Amlodipine maleate group, Ab : Amlodipine besylate group

* p-value by χ^2 test

** p=1.0 by Fisher's exact test

및 두드러기가 2건(1.7%: 시험군(KB-01) 1건, 대조군(SV-05) 1건)이었고, 고지혈증(DS-07), 혈당 상승(US-20), 흉통(DS-18), 속쓰림(DS-14) 및 Serum eosinophil증가(KN-04)가 시험군에서 각 1건(0.8%)씩 있었으며, 불면증(DS-13)이 대조군에서 1건(0.8%) 보고되었다. 이들 이상반응 중 두통 1건(KB-06), 두드러기 1건(KB-01), 속쓰림 1건(DS-14), 불면증 1건(DS-13)의 경우는 wash-out 기간 동안 발생한 이상반응이었으나 각각 해당 군에서 발생한 것으로 간주하여 전체 안전성 평가에 포함하여 분석하였다.

시험약물과의 관련성은 연구자에 의하여 평가되었는데, “명확히 관련있음, 관련이 있다고 생각됨, 관련이 있을 가능성이 있음”을 “관련있음”으로 분류하고, “관련이 없다고 생각됨, 관련성이 없음, 불명”을 ‘관련없음’으로 분류하여 다시 평가하였다. 그 결과, 시험약물과의 관련성이 있는 것으로 평가된 경우는 모두 10건(8.3%)이었으며, 이들 중 시험군에서 4건(3.3%), 대조군에서 6건(0.5%)이었다. 이들 시험약물과 “관련있음”으로 평가된 이상반응을 경험한 피험자의 발생율에 있어서도 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다($p > 0.05$).

위에서 언급한 wash-out기간 동안에 발생한 이상반응 중 두통 1건(KB-06:대조군)과 두드러기 1건(KB-01:시험군)은 연구자에 의해 비록 실약(active drug)에 의한 것은 아니지만, 위약(placebo)에 의해 발생했음을 배제할 수 없는 관계로 각각 “관련 있음”으로 평가되었다.

임상시험 중 발생한 이상반응에 대해서 중증도별로 경증, 중등도, 중증으로 나누어 평가하였는데, 발생한 모든 이상반응은 모두 경증의 이상반응이었다.

(2) 이상반응의 중증도 및 약물과의 인과관계

이상반응의 중증도 및 시험약물과의 관련성 여부를 평가하여 table8에 제시하였다. 이상반응의 중증도를 Spilker 등의 3단계 분류법 및 일반 기준 분류법을 적용하여 평가한 결과, 시험군에서 발생한 8건, 대조군에서 발생한 7건 총 15건의 이상반응이 모두 경증으로 평가되었다.

약물-이상반응과의 인과관계에 대하여 평가한 결과, 시험군에서는 총 8건의 이상반응이 발생하였는데 이중 약물과 “관련있음”으로 평가된 이상반응은 두통, 흉조, 두드러기 및 가려움증, Serum eosinophil

Table 8. The severity and casuality between drug and adverse events

	Am (N=60)		Ab (N=60)		Total (N=120)	
	mild		mild		related	non-related
	related	non-related	related	non-related	n(%)	n(%)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)		
Headache	1		3		4	
Flushing	1		2		3	
Urticaria, Pruritus	1		1		2	
cholesterol increase		1				1
Glucose increase		1				1
Chest Pain		1				1
Hunger soreness		1				1
Insomnia				1		1
Serum eosinophil increase	1				1	
Total	4	4	6	1	10	5

*Am : Amlodipine maleate group, Ab : Amlodipine besylate group

증가의 4건이었으며, “관련없음”으로 평가된 이상반응은 고지혈증, 혈당 상승, 흉통, 속쓰림의 4건이었다. 대조군에서는 총 7건의 이상반응이 발생하였으며 이중 약물과 “관련있음”으로 평가된 이상반응은 두통 3건, 홍조 2건, 두드러기 및 가려움 1건으로 모두 6건이었으며, “관련없음”으로 평가된 이상반응은 불면증 1건이었다

(3) 실험실적 검사치의 평가

① 개인별 실험실 검사치와 이상반응의 제시
본 임상시험에 참여한 모든 피험자에 대하여 방문 1 및 방문 4에 실험실적 검사를 실시하여 그 결과가 있는 피험자에 대하여 약물 투여 전 및 투여 후의 각 검사치의 평균, 표준편차, 최대, 최소값 및 전

후 변화값 그리고 변화값에 대한 두 군간의 통계적 유의성에 대하여 조사하였다. 약물 투여 전후에 있어서 실험실적 검사치 결과가 임상적으로 유의하게 변화한 경우에는 이상반응으로 보고하였는데 임상시험기간 동안 단 한 건이 보고되었다(KN-04:Serum eosinophil의 증가).

② 각각의 실험실 검사치의 평가

약물 투여전후에 실시한 혈액학적 검사결과 및 혈청생화학적 검사의 통계치를 제시하였다(table 9, 10). 혈액학적 검사 및 혈청생화학적 검사 결과에 대한 통계분석 결과, 약물 투여 전후 변화값에 대하여 시험군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 항목은 한 항목도 없었다.

Table 9. The results of hematologic test

Hematologic		Am			Ab			p-value* (Change)
		Visit 1	Visit 4	Change	Visit 1	Visit 4	Change	
Hb (g/dl)	MeanSD	14.41.5	14.21.4	-0.10.6	14.11.5	14.01.7	-0.11.0	0.96
	Min, Max	(11.6, 17.3)	(11.6, 17.2)		(10.8, 17.3)	(7.0, 16.9)		
WBC (x 10 ³ /mm ³)	MeanSD	6.71.5	6.31.5	-0.41.4	6.41.6	6.51.7	0.01.2	0.07
	Min, Max	(3.7, 10.0)	(4.2, 12.9)		(2.8, 10.2)	(3.5, 10.9)		
Lymphocyte (mg/L)	MeanSD	35.36.7	34.87.7	-0.36.7	38.07.4	35.47.2	-2.46.6	0.62
	Min, Max	(17.8, 49.6)	(16.5, 53.2)		(25.1, 57.6)	(14.7, 49.2)		
Monocyte (mg/L)	MeanSD	5.11.6	5.21.2	0.11.4	5.51.5	5.41.7	-0.21.4	0.23
	Min, Max	(0.1, 7.9)	(2.7, 8.0)		(3.5, 12.0)	(2.3, 10.7)		
Eosinophil (mg/L)	MeanSD	3.02.6	3.53.3	0.42.7	3.01.8	3.22.5	0.32.0	0.71
	Min, Max	(0.5, 15.2)	(0.2, 18.3)		(0.6, 7.5)	(0.6, 16.1)		
Basophil (mg/L)	MeanSD	0.60.3	0.80.5	0.10.4	0.70.3	0.80.4	0.10.4	0.71
	Min, Max	(0.2, 1.3)	(0.0, 2.4)		(0.1, 1.7)	(0.2, 2.6)		
Hct (x 10 ³ /mm ³)	MeanSD	42.34.0	42.03.8	-0.21.9	41.44.0	41.34.0	0.01.9	0.62
	Min, Max	(35.4, 51.7)	(34.6, 50.0)		(31.7, 48.5)	(32.4, 50.0)		
RBC (x 10 ³ /mm ³)	MeanSD	4.70.4	4.60.4	-0.10.2	4.60.5	4.50.5	0.00.2	0.45
	Min, Max	(3.9, 5.5)	(3.9, 5.4)		(3.4, 5.4)	(3.5, 5.4)		
PLT (x 10 ³ /mm ³)	MeanSD	257.052.1	253.849.4	-5.727.3	245.951.1	251.952.3	9.427.2	0.31**
	Min, Max	(155.0, 431.0)	(160.0, 407.0)		(135.0, 376.0)	(152.0, 376.0)		

*Am : Amlodipine maleate group, Ab : Amlodipine besylate group

Table 10. The results of hematochemistry test

Hematochemistry		Am			Ab			p-value*
		Visit 1	Visit 4	Change	Visit 1	Visit 4	Change	
Ca (mmol/L)	Mean±SD	9.2±0.4	9.1±0.4	0.2±0.5	9.1±0.4	9.0±0.4	0.1±0.4	0.57
	Min, Max	(8.1, 10.1)	(8.2, 10.0)		(8.3, 9.8)	(8.3, 9.8)		
Fast Glucose (mg/dl)	Mean±SD	101.2±15.9	103.0±22.0	1.6±14.9	94.9±11.8	94.8±10.0	0.6±11.8	0.68
	Min, Max	(75.0, 149.0)	(76.0, 175.0)		(50.0, 131.0)	(76.0, 125.0)		
BUN (mg/dl)	Mean±SD	15.3±4.1	15.4±4.4	0.0±3.8	14.2±4.2	14.3±3.7	0.2±3.7	0.81
	Min, Max	(7.0, 28.5)	(6.7, 25.8)		(7.0, 25.0)	(6.7, 22.3)		
Creatinine (mg/dl)	Mean±SD	1.0±0.2	1.0±0.2	0.0±0.1	1.0±0.2	1.0±0.2	0.0±0.1	0.07
	Min, Max	(0.6, 1.5)	(0.7, 1.4)		(0.6, 1.5)	(0.6, 1.4)		
Total Protein (g/dl)	Mean±SD	7.7±0.5	7.5±0.4	0.2±0.4	7.4±0.4	7.4±0.4	0.0±0.4	0.13**
	Min, Max	(6.5, 8.7)	(6.5, 8.4)		(6.4, 8.4)	(6.9, 8.9)		
Albumin (g/dl)	Mean±SD	4.5±0.2	4.5±0.2	0.1±0.2	4.4±0.2	4.4±0.2	0.0±0.2	0.06
	Min, Max	(3.9, 5.0)	(4.1, 4.9)		(3.9, 5.1)	(4.0, 5.0)		
Total Bilirubin (mg/dl)	Mean±SD	0.8±0.3	0.8±0.4	0.0±0.3	0.8±0.4	0.8±0.4	0.0±0.3	0.37
	Min, Max	(0.2, 1.7)	(0.3, 1.9)		(0.3, 1.9)	(0.3, 2.2)		
Total cholesterol (mg/dl)	Mean±SD	202.8±40.6	198.1±40.5	5.9±29.9	204.6±36.5	195.5±32.5	8.8±32.7	0.62
	Min, Max	(130.0, 345.0)	(122.0, 339.0)		(133.0, 321.0)	(141.0, 294.0)		
AST(SGOT) (IU/L)	Mean±SD	26.3±10.0	27.1±10.8	0.5±6.6	26.9±7.7	26.6±10.1	0.4±7.4	0.46
	Min, Max	(12.0, 60.0)	(13.0, 63.0)		(15.0, 55.0)	(14.0, 61.0)		
ALT(SGPT) (IU/L)	Mean±SD	28.4±16.3	31.2±18.8	2.5±10.6	29.3±15.7	29.6±21.6	0.6±19.7	0.53
	Min, Max	(9.0, 106.0)	(10.0, 124.0)		(11.0, 81.0)	(8.0, 149.0)		
Alk. Phosphatase (IU/L)	Mean±SD	100.8±77.4	99.2±81.1	1.4±22.7	97.2±75.6	96.0±67.0	0.3±19.4	0.79
	Min, Max	(36.0, 334.0)	(38.0, 433.0)		(37.0, 303.0)	(37.0, 319.0)		
Sodium (mEq/L)	Mean±SD	142.9±1.8	143.0±2.2	0.2±1.7	143.2±2.1	143.2±2.2	0.1±2.2	0.76
	Min, Max	(138.0, 146.0)	(138.0, 147.0)		(139.0, 148.0)	(138.0, 148.0)		
Potassium (mEq/L)	Mean±SD	5.2±6.3	4.9±4.7	0.3±8.0	4.3±0.4	4.3±0.3	0.0±0.4	0.80
	Min, Max	(3.5, 53.0)	(3.2, 40.0)		(3.5, 5.6)	(3.7, 5.4)		
Chloride (mEq/L)	Mean±SD	104.2±2.1	104.2±2.3	0.0±2.3	105.1±2.4	105.0±2.6	0.2±2.3	0.65
	Min, Max	(99.0, 109.0)	(100.0, 109.0)		(98.9, 110.0)	(100.0, 112.0)		
Uric acid (mg/dl)	Mean±SD	6.3±4.8	5.2±1.2	1.1±5.0	5.5±1.4	5.1±1.3	0.3±0.7	0.23
	Min, Max	(2.9, 41.0)	(3.0, 8.4)		(3.4, 10.5)	(2.5, 7.8)		
LDL (mg/dl)	Mean±SD	118.8±37.6	115.4±30.8	4.7±33.4	118.6±36.3	116.5±33.5	3.0±28.5	0.77
	Min, Max	(10.2, 259.0)	(71.0, 223.0)		(32.0, 225.0)	(3.0, 211.0)		
HDL C (mg/dl)	Mean±SD	51.3±12.4	54.3±14.8	3.0±9.9	50.8±13.6	50.5±12.4	0.6±7.3	0.95**
	Min, Max	(23.0, 96.3)	(28.0, 87.5)		(27.0, 108.0)	(25.0, 100.0)		

*Am : Amlodipine maleate group, Ab : Amlodipine besylate group

(4) 심박수 등 기타 안전성 평가 항목에 관해 관찰한 결과들

활력징후의 경우, 각 방문시점에서의 심박수, 체중, 체온의 평균과 표준편차를 제시하고, 방문시점

에 따른 투여군별 및 투여군간 차이 여부를 평가하였다. 또한 최초방문(Visit 1)과 최종방문(Visit 4)에서 심전도를 검사하여 정상과 비정상으로 나누어 두 군간 유의성 여부를 평가하였다.

Table 11. The change of vital sign

		Am		Ab		p-value ¹⁾	
		N(%)		N(%)			
Pulse (beats/min)							
Visit 2(0 week)	60	72.4±9.1		60	74.5±8.7		0.21
Visit 3(4 week)	59	71.3±6.5		58	73.6±7.2		0.07
Visit 4(8week)	57	71.4±7.2		57	71.8±7.4		0.76
p-value ²⁾		0.62			0.05		
p-value ³⁾		0.65					
weight							
Visit 2(0 week)	60	67.6±9.3		60	69.3±10.5		0.35
Visit 3(4 week)	59	67.7±8.8		58	69.3±10.9		0.37
Visit 4(8week)	57	67.3±9.0		57	69.0±10.9		0.39
p-value ²⁾		0.51			0.41		
p-value ³⁾		0.65					
Temperature(°C)							
Visit 2(0 week)	60	36.3±0.2		60	36.4±0.3		0.72
Visit 3(4 week)	59	36.4±0.2		58	36.2±0.7		0.11
Visit 4(8week)	57	36.3±0.2		57	36.3±0.2		0.97
p-value ²⁾		0.01			0.29		
p-value ³⁾		0.17					
EKG		normal	abnormal		normal	abnormal	
		N(%)	N(%)		N(%)	N(%)	
Visit 1(-2 week)	60	60(100.0)	0(0.0)	60	58(96.7)	2(3.3)	
Visit 4 (8week)	57	56(98.2)	1(1.8)	57	57(100.0)	0(0.0)	
p-value ⁴⁾		0.59					

*Am : Amlodipine maleate group, Ab : Amlodipine besylate group

¹⁾ p-value by two sample t- test

²⁾ p-value by Repeated Measure's ANOVA test.

³⁾ p-value by Repeated Measure's ANCOVA test (Covariance : baseline)

⁴⁾ p-value by GEE test

Table 11에 제시된 바와 같이 심박수, 체중, 체온의 각 활력징후의 각 방문시점에서 측정값에 대하여 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았으며($p^1 > 0.05$), 치료도중 발생할 수 있는 활력징후 값의 변동이 통계적으로 유의한지를 평가하기 위하여 치료시점부터 종료시점까지의 각 활력징후 항목의 변화 정도를 살펴보았을 때 시험군내에서의 체온 변화($p=0.01$)를 제외하고는 투여군별로 유의한

변화양상을 보이지 않았다($p^2 > 0.05$). 체온의 방문시점별 변화의 경우 정상범위 이내의 변화이므로 임상적으로 유의하지 않은 것으로 연구자에 의해 판단되었다. 각 활력징후 값의 방문시점별 변화에 대한 두 군간의 차이도 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다($p^3 > 0.05$). 최초방문(Visit 1)과 최종방문(Visit 4)시의 심전도 검사 결과를 정상과 비정상으로 나누어 두 군간 유의성 여부를 평가한 결

과, 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.59$).

3. 안전성에 대한 결론

시험군 60명 및 대조군 60명 총 120명을 대상으로 안전성 평가를 실시한 결과, 임상시험 기간 동안 한 가지이상의 이상반응이 발견된 환자는 모두 14명(11.7%)으로 시험군에서 8명(13.3%), 대조군에서 6명(10.0%)이었으며, 두 군간 이상반응 발생율에 있어서 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.57$). 또한 이상반응 발생률을 발생건수로 산출한 결과, 전체 15건으로 시험군 8건(0.12건/명), 대조군 7건(0.13건/명)이 발생하였으나 통계적인 유의성은 없었다($p=0.80$).

전체적으로 가장 많이 발생한 이상반응은 두통으로 4건(3.3%:시험군(US-19) 1건, 대조군(KB-04, KB-06, US-09) 3건) 이었고, 다음으로 홍조가 3건(2.5%: 시험군(SV-06) 1건, 대조군(KB-04, KB-08) 2건)

및 두드러기가 2건(1.7%: 시험군(KB-01) 1건, 대조군(SV-05) 1건)이었고, 고지혈증(DS-07), 혈당 상승(US-20), 흉통(DS-18), 속쓰림(DS-14) 및 Serum eosinophil증가(KN-04)가 시험군에서 각 1건(0.8%)씩 있었으며, 불면증(DS-13)이 대조군에서 1건(0.8%) 보고되었다.

시험약물과의 관련성은 연구자에 의하여 평가되었는데, 시험약물과의 관련성이있는 것으로 평가된 경우는 모두 10건(8.3%)이었으며, 이들 중 시험군에서 4건(3.3%), 대조군에서 6건(0.5%)이었다. 이들 시험약물과 “관련있음”으로 평가된 이상반응을 경험한 피험자의 발생율에 있어서도 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 임상시험 중 발생한 이상반응에 해서 중증도별로 경증, 중등도, 중증으로 나누어 평가하였는데, 발생한 모든 이상반응은 모두 경증의 이상반응이었다.

실험실적 검사, 활력징후 및 심전도 결과에 대하여 평가한 결과, 모든 검사 항목에 대하여 두 군간

Table 12. Demographic data of subjects

		Am (N=60)	Ab (N=60)	Total (N=120)	p-value
Sex	Male	38(60.3%)	32(53.3%)	70(58.3%)	0.27*
	Female	22(36.7%)	28(46.7%)	50(41.7%)	
Age	~ < 50	26(43.3%)	26(43.3%)	52(43.3%)	0.34*
	≤ 50 ~ < 60	29(48.3%)	24(40.0%)	53(44.2%)	
	≥ 60	5(8.3%)	10(16.7%)	15(12.5%)	
	Mean±SD	50.2±7.9	50.0±10.0	-	
weight(visit2)	[Range]	34.0, 67.0	25.0, 71.0	-	0.91**
	Mean±SD	67.7±9.3	69.3±10.5	-	
	[Range]	49.5, 90.5	47.2, 108.0	-	
	Mean±SD	36.3±0.2	36.4±0.3	-	0.72**
temperature(visit2)	[Range]	35.7, 36.5	35.5, 36.8	-	

*Am : Amlodipine maleate group, Ab : Amlodipine besylate group

*p-value by χ^2 test

**p-value by Two samples T tests

에 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

이상의 결과를 종합해 볼 때, 시험약과 대조약 간에 안전성에 있어서 통계적 및 임상적인 차이는 없는 것으로 판단된다.

고찰 및 전반적인 결론

본 임상시험은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 암로디핀 말레이트(이하 '시험약')와 암로디핀 베실레이트(이하 '대조약')의 약물 투여 전후의 sDBP의 혈압강하 정도에 대한 비열등성 평가를 목적으로 실시되었으며 피험자의 성별, 연령별 분포는 table12와 같다.

2003.10.6일부터 2003.11.7일까지 전국의 5개 임상시험실시기관에서 본 임상시험의 참여에 자발적으로 동의한 피험자 총 156명 중 2주간의 약물 제외배출기간을 거친 후, 선정/제외기준을 만족하는 모든 피험자에 대하여 무작위 배정을 실시하여 시험군 및 대조군 각 60명씩 총 120명의 피험자가 본 임상시험에 등록되었다. 실시기관별로 피험자 수에 다소 차이가 발생하였으나, 실시기관을 층화변수로 한 층화 블록무작위배정을 통하여 배정을 하였기 때문에 실시기관 내의 각 투여군별 피험자수는 균형(balance)을 잘 이루고 있다.

무작위 배정받은 총 120명의 피험자 중 남자가 70명(58.3%), 여자가 50명(41.7%)으로 남자가 여자에 비해 다소 많았으나 투여군 별로 살펴본 남녀 분포에 있어서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 각 투여군 별로 연령을 살펴보면, 시험군은 평균 50.2 ± 7.9 세(범위 34~67), 대조군은 평균 50 ± 10.0 세(범위 25~71)로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 본 임상시험의 특성상 고령자가 많았기 때문에 50세를 기준으로 10세 간격으로 구분한 범주형 변수로 분석하였을 때도 투여군 간에 연령의 균형이 비교적 적절하게 이루어져 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 각 투여군별

피험자의 체중을 살펴보면, 시험군은 평균 67.7 ± 9.3 kg (범위 49.5 ~90.5), 대조군은 평균 69.3 ± 10.5 kg (범위 47.2~108.0)으로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 약물 투여 전 측정된 체온에 있어서도 투여군 별로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(시험군 및 대조군 각각 평균 36.3°C (범위 $35.7 \sim 36.5$) 및 평균 36.4°C (범위 $35.5 \sim 36.8$)). 임상시험 시작 전에 폐경기 여성을 제외한 여성에 대하여 실시한 임신 여부 검사에서 모두 음성임을 확인하였고, 본 임상시험에 참여한 모든 피험자는 외래로 내원하였다. 이 외에 고혈압 이외의 피험자의 과거 또는 현재 병력, 스크리닝 1개월 이내 약물 사용력 및 약물 투여전의 본태성 고혈압 관련 특성에 있어서 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 약물 투여 전에 평가한 인구학적 특성은 모든 항목에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않아, 인구학적 특성은 두 군간에 비교성(Comparability)이 인정된다는 가정을 할 수 있었다.

무작위 배정을 받은 피험자 120명 중 임상시험을 완료한 피험자 수는 모두 114명(95.0%)으로 시험군이 57명(47.5%), 대조군 57명(47.5%)이었다. 이 중 계획서에 순응하여 완료한 경우는 시험군 57명(47.5%), 대조군 55명(45.8%)으로 총 112명(93.3%) 이었다. 대조군의 2명은 각각 임상시험 전 2가지 이상 혈압약 복용(KB-16)과 복용율 70% 미만(DS-01)으로 임상시험계획서 위반 군으로 처리되었다. 임상시험에서 중도 탈락한 피험자는 총 6명(5.0%)으로 시험군에서 3명(2.5%), 대조군에서 3명(2.5%) 이었다. 이에 대한 사유를 투여군 별로 살펴보면, 시험군에서는 복용율 70% 미만이 2건(SV-12, SV-20), 치료효과부족을 이유로 동의를 철회한 경우가 1건(KB-13)이 있었고, 시험군에서는 이상반응 발생으로 인한 중지가 2건(KB-04:홍조 및 두통, SV-05:두드러기) 및 선정기준 위반(KN-10:임상시험 전 2가지 이상 혈압약 복용)이 1건이 있었다.

시험기관 별 피험자 등록 및 임상시험 완료현황

을 살펴보았을 때, 모든 시험기관에서 두 군간 탈락 양상이 유사하였다 ($p>0.05$).

유효성 평가에 있어서 PP분석 대상자는 전체 피험자 120명 중 112명(93.3%)으로 시험군 57명, 대조군 55명이었으며, FAS 분석 대상자는 120명 중 117명(97.5%)으로 시험군 59명, 대조군 58명이었다. 일차 유효성 평가변수에 대한 PP분석결과에 의하면, 약물을 투여하기 전에 측정된 baseline sDBP 값(visitation 2)과 약물 투여 8주 후(visitation 4)에 평가된 최종 sDBP 값의 차이로 측정된 혈압강하 정도는 시험군에서 $12.8\pm 6.5\text{mmHg}$, 대조군에서 $11.5\pm 7.3\text{mmHg}$ 이었으며, 이러한 혈압강하 정도에 대한 두 군간 차이는 1.2mmHg 로 시험군에서의 혈압강하 정도가 약간 더 높은 것으로 나타났다. 그러나 두 군간에 sDBP에 대한 혈압강하 효과에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 최종적인 비열등성 평가 지표인 두 약물의 혈압강하 정도 차이에 대한 단측 95% 신뢰구간을 산출하였을 때 $[-0.9, 3.4]$ 로 신뢰구간의 하한치가 연구계획단계에서 고려한 4보다 큰 값이므로 아로디핀 말레이트의 아로디핀 베실레이트에 대한 비열등성이 인정됨을 확인할 수 있었다. 이차유효성 평가변수 중 약물 투여 후 sDBP에 대한 반응율에 있어서 시험군은 89.5%(51/57명), 대조군은 81.5%(45/55명)로 시험군이 대조군에 비해 조금 더 높게 나타났고, 약물 투여 후의 sSBP 혈압강하 정도에 있어서도 시험군과 대조군의 차이가 4.1mmHg 로 시험군에서의 혈압강하 정도가 더 높은 것으로 나타났다. 그러나 이 두 평가변수에 대하여 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

본 임상시험은 5개의 실시기관이 참여한 다기관 공동연구로 진행되었으므로, 각 실시기관 내에서 각 투여군별로 혈압 강하 정도를 평가하는 것도 의미가 있다고 판단하여 실시기관별로 두 군간 유효성 평가변수에 대한 유의성 평가를 실시하였다. 일차유효성 평가변수 및 이차유효성 평가변수에 대하여 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 나타난 실시

기관은 한 곳은 없었다.

투여 4주째에 약물 용량 증량 여부에 있어서 시험군에서는 미증량군과 증량군의 피험자수가 각각 39명(68.4%) 및 18명(31.6%) 이었고, 대조군에서는 각각 38명(69.1%) 및 17명(30.9%)으로 두 약물 군간에 미증량 및 증량한 피험자 수의 분포는 유사하였다. 시험군내에서 약물 투여 후의 sDBP 및 sSBP의 혈압강하 정도에 있어서는 미증량군과 증량군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났으나, 반응율에 있어서는 미증량군이 증량군에 비하여 유의하게 높은 것으로 나타났다($p=0.025$). 대조군내에서는 반응율 뿐만 아니라 약물 투여 후의 sDBP 및 sSBP의 혈압강하 정도에 있어서도 미증량군이 증량군에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(각각 $p=0.0001$, $p=0.0189$, $p=0.0061$). 미증량군내에서 시험군과 대조군 간에 모든 유효성 평가변수에 대한 평가 결과는 유사하게 나타났으나, 증량군내에서는 시험군이 대조군에 비하여 모든 유효성 평가변수에 대하여 결과가 우수하게 나타났다. 즉, sDBP 혈압강하 정도는 $12.5\pm 7.6\text{mmHg}$ vs $8.1\pm 7.7\text{mmHg}$, sSBP 혈압강하 정도는 $21.8\pm 15.8\text{mmHg}$ vs $12.5\pm 9.1\text{mmHg}$ 및 반응율은 77.8%(14/18명) vs 52.9%(9/17명)으로 큰 차이를 보였다. 비록 통계적으로 유의성을 구하지는 않았으나 임상적으로 이상의 내용을 종합하여 판단할 때, 본 임상시험에서 약물 투여 4주째에 투여효과가 부족하여 약물의 용량을 증량한 경우에 있어서 증량한 대조군은 동일한 경우의 시험군에 비해 혈압강하 효과가 약간 떨어지고, 시험군과는 달리 미증량군에서 보인 혈압강하 효과와 유사한 결과를 나타내지 못함을 알 수 있었다.

본 임상시험에의 참여를 자발적으로 동의하였으며, 무작위배정을 통하여 시험약을 투여받았던 모든 피험자를 대상으로 안전성 평가를 실시하였다. 임상시험 기간동안 한 가지 이상의 이상반응을 경험한 피험자는 모두 14명(11.7%)으로 시험군에서 8명(13.3%), 대조군에서 6명(10.0%)이었으며, 두 군간 이상반응

발생율에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.57$). 또한 이상반응 발생률을 발생건수로 산출(이상반응 발생률(spell-based)=임상시험 기간동안 발생한 이상반응의 총 건수/안전성 평가대상자)한 결과는, 전체 15건으로 시험군에서 8건(0.12건/명), 대조군에서 7건(0.13건/명)이 발생하였으며, 이에 대해서도 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.80$). 전체적으로 가장 많이 발생한 이상반응은 두통으로 4건(3.3%:시험군(US-19) 1건, 대조군(KB-04, KB-06, US-09) 3건) 이었고, 다음으로 홍조가 3건(2.5%:시험군(SV-06) 1건, 대조군(KB-04, KB-08) 2건) 및 두드러기가 2건(1.7%: 시험군(KB-01) 1건, 대조군(SV-05) 1건)이었고, 고지혈증(DS-07), 혈당 상승(US-20), 흉통(DS-18), 속쓰림(DS-14) 및 Serum eosinophil증가(KN-04)가 시험군에서 각 1건(0.8%)씩 있었으며, 불면증(DS-13)이 대조군에서 1건(0.8%) 보고되었다. 이들 이상반응 중 두통 1건(KB-06), 두드러기 1건(KB-01), 속쓰림 1건(DS-14), 불면증 1건(DS-13)의 경우는 wash-out 기간 동안 발생한 이상반응이었으나 각각 해당 군에서 발생한 것으로 간주하여 전체 안전성 평가에 포함하여 분석하였다. 시험약물과의 관련성은 연구자에 의하여 평가되었는데, “명확히 관련있음, 관련이 있다고 생각됨, 관련이 있을 가능성이 있음”을 “관련있음”으로 분류하고, “관련이 없다고 생각됨, 관련성이 없음, 불명”을 ‘관련없음’으로 분류하여 다시 평가하였다. 그 결과, 시험약물과의 관련성이 있는 것으로 평가된 경우는 모두 10건(8.3%)이었으며, 이들 중 시험군에서 4건(3.3%), 대조군에서 6건(0.5%)이었다. 이들 시험약물과 “관련있음”으로 평가된 이상반응을 경험한 피험자의 발생율에 있어서도 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 그리고, 임상시험중 발생한 모든 이상반응은 모두 경증의 이상반응이었다. 이 외에 실험실적 검사, 활력징후 및 심전도 결과에 대하여 평가한 결과, 모든 검사 항목에 대하여 두 군간에 통계적으로 유의한

차이는 관찰되지 않았다.

이러한 유효성과 안전성 평가 결과, 유효성 측면에서는 시험약인 암로디핀 말레이트가 대조약인 암로디핀 베실레이트의 혈압강하효과와 비교하여 나쁘지 않음을 확인하였고, 안전성 측면에서도 두 약물 군간에 통계적 및 임상적으로 유의한 차이가 없음을 확인할 수 있었다.

암로디핀 말레이트와 암로디핀 베실레이트는 암로디핀 base에 붙은 염이 각각 말레이트와 베실레이트로 다를 뿐이지 체내에서 작용하는 것은 암로디핀 base 자체이기 때문에 최초부터 유효성과 안전성에 있어서 두 약물이 동등할 것이라는 것을 예상할 수 있었고, 본 임상시험은 그러한 예상을 충분히 뒷받침해 주고 있음을 알 수 있다

참 고 문 헌

- 1) KleinBloesem CH, Van Brummelen P, Van de Linde J, et al. *Nifedipine: kinetics and dynamics in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther* 1984;35:742
- 2) Hulthen UL, Bolli P, Amann FW, et al. *Enhanced vasodilation in essential hypertension by calcium channel blockade with verapamil. Hypertension* 1982;4(Suppl II):26
- 3) Robinson BF, Dobbs BJ, Bayley S. *Response of forearm resistance vessels to verapamil and sodium nitroprusside in normotensive and hypertensive men: Evidence for a functional abnormality of vascular smooth muscle in primary hypertension. Clin Sci* 1982;63:33
- 4) Spivack C, Ocken S, Frishman WH. *Calcium antagonists: Clinical use in the treatment of system hypertension. Drugs* 1983;25:154
- 5) Lefrandt JD, Heitmann J, Sevre K et al. *The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study. Am J Hypertens.* 2001 Nov;14(11 Pt 1):1083-9

- 6) 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실 박성욱, 두영철, 김원호 등. 경증 및 중등도 본태성 고혈압 환자에서의 Amlodipine 단독요법. 순환기 1992;22(5)
- 7) 서울대학교 의과대학 내과학교실 한기훈, 채인호, 박대균 등. 본태성 고혈압 환자에서 24시간 동안 활동혈압을 이용한 암로디핀(Amlodipine)의 혈압강하효과 평가. 순환기 1995;25(6)
- 8) Opie LH. Calcium channel antagonists. Part V Second generation agents. Cardiovasc Drugs Ther. 1988;2:191
- 9) Faulkner JK, McGibney D, Chasseaud LF, et al. 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; 22:21
- 10) Mroczek WJ, Burris JF, Allenby K. A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 12(Suppl 7):s79, 1988
- 11) Escudero J, Hernandez H. Clinical evaluation of amlodipine, a new long-acting calcium antagonist, in mild and moderate hypertension. Int J Clin Pharmacol Res 1991;11(5):243-6
- 12) Pool J, Kaihlanen P, Lewis G et al. Once-daily treatment of patients with hypertension: a placebo-controlled study of amlodipine and benazepril vs amlodipine or benazepril alone. J Hum Hypertens 2001 Jul;15(7):495-8
- 13) Pepine CJ, Cooper-DeHoff RM, Weiss RJ et al. Comparison of effects of nisoldipine-extended release and amlodipine in patients with systemic hypertension and chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol 2003 Feb 1;91 (3):274-9