

보글리보스 제제인 보글리정의 베이슨정에 대한 약력학 특성 비교

¹서울아산병원 임상약리학과, ²울산대학교 의과대학,
³인하대학교 의과대학 부속병원 임상약리학과, 인하대학교 의과대학

김미조^{1,2}, 임형석^{1,2}, 조상현³, 배균섭^{1,2}

=Abstract=

Pharmacodynamic Comparison of Two Formulations of Voglibose 0.3-mg Tablet

Mi Jo Kim^{1,2}, Hyeong-Seok Lim^{1,2}, Sang-Heon Cho³, Kyun-Seop Bae^{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

Background: Voglibose, an inhibitor of α -glucosidase of the small intestine brush border, is used to treat type 2 diabetic patients. Bioequivalence test based on pharmacokinetic parameters is difficult because voglibose does not cross the enterocytes after ingestion. This study was conducted to establish bioequivalence of two formulations of 0.3-mg voglibose with pharmacodynamic endpoints.

Methods: This study was an open, single-dose, randomized, 6-sequence, 3-period crossover design in healthy volunteers. In each period, subjects received placebo or three tablets of either test formulation or reference formulation with sucrose, with a 7-day washout period each dosing period. Serial blood samples were collected after each administration. The maximum concentrations of serum glucose and serum insulin ($C_{max}(G)$ and $C_{max}(I)$) and the area under the serum concentration - time curve from dosing to 2 or 4 hours after dosing for serum glucose and insulin ($AUC_{0-2h}(G)$, $AUC_{0-4h}(G)$, $AUC_{0-2h}(I)$ and $AUC_{0-4h}(I)$, respectively) were determined by noncompartmental analysis. Formulation-related differences were tested in accordance with the Korean regulatory bioequivalence criteria.

Results: A total of 54 subjects completed study in accordance with protocol. The geometric mean ratios (GMRs) of the test formulation to the reference formulation for $C_{max}(G)$, $AUC_{0-2h}(G)$, $AUC_{0-4h}(G)$, $C_{max}(I)$, $AUC_{0-2h}(I)$ and $AUC_{0-4h}(I)$ were 0.945, 1.014, 0.995, 0.937, 0.985 and 0.983, respectively and the 90 % confidence intervals (CIs) of corresponding values were 0.985-1.026, 0.991-1.038, 0.977-1.014, 0.830-1.057, 0.901-1.078 and 0.911-1.014, respectively.

Conclusion: This single-dose study found that two formulations of 0.3-mg voglibose did not meet the regulatory criteria for bioequivalence in these healthy volunteers.

Key words: Voglibose, Therapeutic equivalency, Pharmacodynamics

본 연구는 하원제약(주)의 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. 05. 23. 수정일: 2013. 06. 24. 게재확정일: 2013. 06. 26.

서 론

보글리보스(Voglibose)는 α -glycosidase 저해 효과가 있는 당뇨병 치료제이다. 보글리보스는 장관 세포 내 소화효소에 대한 친밀도가 높은 올리고당의 일종으로 경구 섭취한 복합 탄수화물이나 자당과 같은 다당류를 단당류인 포도당으로 분해하는 소화효소인 α -glycosidase를 경쟁적으로 억제한다.¹⁾ 당화혈색소(HbA1c) 수치가 잘 유지되는 경우 에라도 식후 고혈당(postprandial hyperglycemia)은 발생할 수 있으며 식후 고혈당은 심혈관계 질환이나 미세혈관 합병증과 같은 만성 당뇨 합병증 발생에 중요한 요인이다.²⁾ α -Glycosidase 저해제는 식후 고혈당 감소에 가장 효과적인 혈당 강하제로서 최근 발행된 International Diabetes Federation (IDF)의 제 2형 당뇨병 치료 알고리즘에 의하면, 1차 치료제 및 보조 치료제로 사용할 수 있다.³⁾ α -Glycosidase 저해제는 제 2형 당뇨병을 진단 받고식이 요법 및 운동 요법만으로 불충분한 경우 단독으로 사용하거나, 당화혈색소 수치가 조절이 되지 않거나 식후 고혈당이 있는 경우 다른 경구 혈당 강하제나 인슐린과 병용하여 사용할 수 있다. 보글리보스는 1회 0.2 mg, 1일 3회, 식사 직전에 경구 투여하는 것을 권장하고 있으며 1회 0.3 mg로 증량할 수 있다.

일본에서의 임상시험 보고에 따르면, 보글리보스 0.2 mg을 7일 간 1일 3회 투여하였을 때, 혈장과 소변에서 보글리보스는 검출되지 않았다. 일반적으로 생물학적 동등성 시험에서 대조약과 시험약의 약동학적 동등성이 치료적 동등성(therapeutic bioequivalence)의 대리 지표이다.⁴⁾ 전신 흡수율이 매우 낮아 혈액이나 소변 등에서 약물이나 그 대사물을 측정할 수 없는 약물의 경우 약동학적 지표에 근거한 생물학적 동등성 시

험 기준을 적용할 수 없다. 전신 흡수가 되지 않는 약물의 생물학적 동등성 시험에 대한 별도의 기준이 없어 미국 FDA guidance에 명시된 바에 따라 약효를 적절히 반영하면서 측정 결과에 대한 타당성 검증이 가능한 대리표지자(surrogate endpoint)를 선정하여 이를 근거로 약효 비교를 통한 생물학적 동등성을 입증하고자 하였다.⁵⁾ 보글리보스 투여 후 혈당과 혈중 인슐린의 절대치 및 기저치 대비 변화는 약력학적 결과이므로 위약, 대조약, 시험약 투여 후 혈당, 혈중 인슐린의 최고 농도와 투여 후 2시간, 4시간까지의 농도 곡선하 면적과 기저치 대비 혈당, 혈중 인슐린 변화치의 최고값과 변화치의 투여 후 2시간, 4시간까지의 곡선하 면적을 구하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 만 19세 이상 55세 이하의 건강한 성인 남성을 대상으로 하였다. 85명의 자원자를 대상으로 문진, 활력징후, 심전도 검사, 진단검사실 검사 등을 실시하여 선정기준에 부합하는 60명을 선정하여 무작위 배정하였다. 투여 전 5명, 투여 후 1명이 중도 탈락하였다. 추가로 7명을 스크리닝하여 이 중 5명이 임상시험을 완료하여 총 59명이 임상시험을 완료하였다. 자원자는 임상연구의 목적과 내용 등에 대한 설명을 자세히 들은 후, 자의로 참여 여부를 결정하여 동의서에 서명하였다. 본 임상연구는 서울아산병원 임상연구심의위원회(IRB)의 승인을 받았으며 의약품임상시험관리기준(KGCP) 규정에 따라 수행하였다.

2. 연구방법

Table 1. Treatment sequence by period

Sequence group	Number of subjects	Period 1	Period 2	Period 3
1	10	Placebo	Test	Reference
2	10	Placebo	Reference	Test
3	10	Test	Placebo	Reference
4	10	Test	Reference	Placebo
5	10	Reference	Placebo	Test
6	10	Reference	Test	Placebo

1) 시험설계 및 방법

본 임상연구는 무작위 배정, 단회 투여, 공개 설계로서 세 치료군, 여섯 순서, 세 시기의 교차 시험법으로 진행되었다(Table 1). 시험약의 용량은 보글리보스의 시판 중인 용량과 약리 작용에 대한 연구 결과를 참고로 하였다. 임상시험용의약품으로 시험약은 하원제약(주) 보글리 0.3 mg 3정, 시험약은 CJ제일제당 베이슨정 0.3 mg 3정, 위약을 사용하였다.

미리 만들어진 무작위배정 코드로 SAS 프로그램을 이용하여 시험대상자가 6개 순서군 중 하나에 배정될 확률이 동일하도록 무작위 배정하였다. 순서군마다 10 명씩 배정되어 위약 또는 베이슨정 0.3 mg 3정 또는 보글리정 0.3 mg 3정을 투여 받았다.

보글리보스의 반감기는 잘 알려져 있지 않으나 보글리보스 그 자체로는 거의 흡수되지 않으며 7일간 1일 3회 0.3 mg씩 반복 투여 시에도 혈장과 소변에서 약물이 검출되지 않은 점으로 미루어 0.9 mg 단회 투여 시 7일 후에는 약물이 체외로 완전히 배설될 것으로 판단하여 휴약기는 7일로 정하였다. 시험대상자들은 투약 12시간 전에 표준 식이를 섭취한 후 공복 상태에서 240 mL의 물과 함께 임상시험용의약품을 투여 받았고, 투약 직후 주스 형태의 sucrose 400 Kcal을 1분 이내에 섭취하였다. 투약 직전, 투약 후 15, 30, 45, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 240분에 채혈하였다. 상완 정맥에 유치한 카테터를 통하여 혈당 측정을 위하

여 fluoride가 함유된 tube에 3 mL 채혈하고 혈중 인슐린 농도 측정을 위하여 혈청분리용 tube에 3 mL 채혈하여 즉시 냉장 보관하였다.

시험대상자는 서울아산병원 임상약리연구병동에 투약 전일 오후 4시에 입원하여 투약 전 12 시간에 표준 식이를 섭취한 후 물을 제외하고는 금식하였다. 임상 시험 종료까지 병용약물 투여나 음주, 카페인 함유 음료, 과도한 신체 활동은 제한하였다.

2) 혈중 혈당치 및 인슐린 농도 측정 방법

혈중 glucose 농도 분석은 서울아산병원 진단검사실에서 시행하였다. Glucose oxidase method⁶⁾를 이용하여 채혈 후 30분 이내에 측정하였다.

인슐린 농도는 insulin의 농도는 Immunoradiometric assay로 정량화하였다. Biosource(한국)의 RIA kit (INSULIN-IRMA)를 이용하여 1470 Wizard Gamma Counter (PerkinElmer Life and Analytical Science, Boston, MA)를 사용하였다. 냉동 보관된 검체를 검사 30분 전에 실온 상태에서 둔 다음, coated tube에 검체를 50 UI씩 분주하고 125-Anti-INS를 같은 양 분주한 후 가볍게 흔들어 섞은 후 실온에서 2시간 반응시키고 free form과 bound form을 분리한 후 bound form을 Gamma Counter로 측정하였다.

3) 약력학 특성 및 통계분석

약력학 특성 평가를 위하여 실제 채혈된 시각을 사용하여 약력학 파라미터를 비구획 방법을

Table 2. The demographic characteristics of randomized subjects

	Sequence						Total	P-value
	1(n=10)	2(n=10)	3(n=10)	4(n=10)	5(n=10)	6(n=10)		
Age(years)	26.7 (3.3)	25.9 (4.2)	24.3(2.0)	25.0(1.9)	23.7(1.5)	24.5(2.0)	25.1(2.8)	0.1782
Height(cm)	173.2(4.2)	175.1(5.4)	179.7(8.3)	171.4(3.5)	172.8(7.2)	176.0(8.1)	174.3(6.5)	0.1959
Weight(kg)	69.1(3.7)	71.8(8.9)	67.4(7.3)	68.4(7.3)	66.6(6.9)	68.8(7.0)	68.8(6.9)	0.6925

Values are presented as mean and standard deviation.

가정하여 WinNolin[®] version 5.0 (Pharsight, CA, USA) 소프트웨어를 이용하여 산출하였다. 혈당과 혈중 인슐린의 최고혈중농도(C_{max})와 투여 후 2시간 또는 4시간까지의 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC_{0-2h} , AUC_{0-4h})을 구하였다. C_{max} 는 관측된 값을 사용하였고, AUC_{0-2h} , AUC_{0-4h} 산출 시에는 사다리꼴 공식을 사용하였다. 산출한 약력학 파라미터에 대하여 산술 또는 기하 평균, 표준편차 등의 기술통계적 분석을 치료군별로 시행하였다.

시험약과 대조약 간 약력학 파라미터의 차이에 대한 통계적 검정과 약력학적 약효 동등성 검정을 위하여 혈당과 혈중 인슐린의 C_{max} , AUC를 유의수준 0.05에서 제형(formulation), 순서군(sequence), 시기(period)를 고정 효과로, 순서군을 중첩항으로 한 피험자를 임의 효과로 하는 혼합모형을 이용하여 분산분석을 시행하였다. 이 때 약력학 파라미터는 로그 변환 없이 원래 값을 이용하거나, 로그 변환하거나, 투약 직전 측정값을 기저치로 하여 기저치를 차감한 값을 사용하였다.

계산된 C_{max} , AUC의 기하평균 값은 로그 변환하여 대조약에 대한 시험약 투여 시의 혈당 또는 혈중 인슐린의 파라미터 비율에 대한 점 추정치를 구하고 90 % 신뢰구간을 추정하였다.

결 과

임상시험용 의약품을 투여 받은 60명의 시험대상자 중에서 1명은 C형 간염 항원 양성 반응으로

1기 투여 후 중도 탈락하여 59명이 임상시험을 완료하였다. 약력학 평가는 추가 모집하여 참여한 5명을 제외한 54명을 대상으로 하였다. 순서군 간 무작위 배정의 적절성 여부를 평가하기 위하여 인구학적 정보(나이, 키, 몸무게)에 대하여 비모수 검정을 시행하였고, 순서군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

투여 후 혈당 및 혈중 인슐린 농도를 Figure 1, 2에 각각 나타내었다(Figure 1, 2). 혈당의 최고 농도는 위약 투여 시 144.22 ± 28.18 mg/dL(평균 \pm 표준편차), 보글리 정 투여 시 137.96 ± 17.26 mg/dL였고 베이슨 정 투여 시 140.56 ± 26.41 mg/dL이었다. 투여 후 2시간까지의 glucose의 혈중 농도 곡선하 면적($AUC_{0-2h}(G)$)는 위약 투여 시 217.53 ± 24.45 mg·hr/dL, 보글리 정 투여 시 209.05 ± 21.71 mg·hr/dL, 베이슨 정 투여 시 205.99 ± 3.55

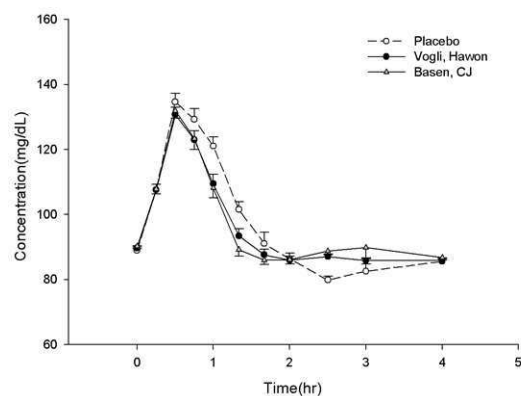


Figure 1. Mean (S.E.) serum glucose concentration-time curve.

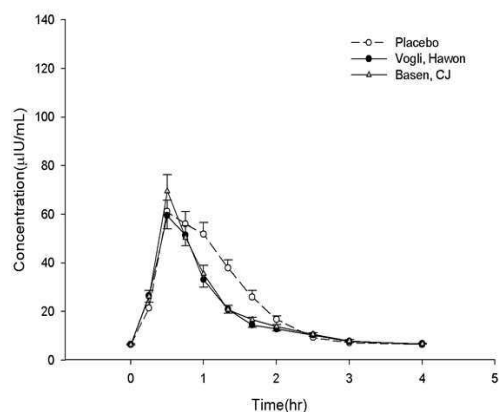


Figure 2. Mean (S.E.) serum insulin concentration-time curve.

mg·hr/dL이었다. 투여 후 4시간까지의 glucose의 혈중 농도 곡선하 면적($AUC_{0-4h}(G)$)는 위약 투여 시 384.55 ± 28.75 mg·hr/dL, 보글리 정 투여 시 381.55 ± 28.75 mg·hr/dL, 베이슨 정 투여 시 383.52 ± 35.41 mg·hr/dL이었다.

인슐린의 최고혈중농도는 위약 투여 시 82.35 ± 41.05 μ U/mL, 보글리 정 투여 시 75.52 ± 76.29 μ U/mL, 베이슨 정 투여 시 84.28 ± 48.88 μ U/mL이었다. 투여 후 2시간까지의 insulin의 $AUC(AUC_{0-2h}(I))$ 는 위약 투여 시 75.81 ± 34.94 μ U·hr/mL, 보글리 정 투여 시 61.29 ± 26.50 μ U·hr/mL, 베이슨 정 투여 시 69.93 ± 30.12 μ U·hr/mL이었다.

± 30.12 μ U·hr/mL이었다. 투여 후 4시간까지의 insulin의 $AUC(AUC_{0-4h}(I))$ 는 위약 투여 시 93.37 ± 38.47 μ U·hr/mL, 보글리 정 투여 시 78.75 ± 31.58 μ U·hr/mL, 베이슨 정 투여 시 82.01 ± 34.61 μ U·hr/mL이었다(Table 3).

$AUC_{0-2h}(G)$, $AUC_{0-2h}(I)$, $AUC_{0-4h}(I)$ 는 로그 변환 없이 원래 값을 사용한 경우, 로그 변환한 경우, 기저치를 차감한 경우 모두 위약-베이슨 정, 위약-보글리 정 간 차이가 유의수준 0.05에서 유의하면서 베이슨 정에 대한 보글리 정의 기하평균의 비에 대한 90 % 신뢰구간이 0.8 - 1.25 내에 포함되었다. 이외 파라미터는 위약, 베이슨 정, 보글리 정 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 4).

고 찰

혈당과 혈중 인슐린 모두 최고 농도는 세 치료군 간 유의한 차이가 없었다. 투여 후 2시간까지의 혈당의 $AUC(AUC_{0-2h}(G))$ 는 베이슨 정, 보글리 정 모두 위약 투여 후와 유의한 차이를 보였다. 혈중 인슐린의 경우 투여 후 2시간, 4시간까지의 $AUC(AUC_{0-2h}(I)$, $AUC_{0-4h}(I))$ 가 베이슨 정, 보글리 정 모두 위약 투여 후와 유의한 차이를 보였다.

α -Glycosidase 저해제인 acarbose의 생물학적

Table 3. Pharmacodynamic parameters following a single oral administration of three tablets of 0.3-mg voglibose or placebo with sucrose in healthy Korean subjects (N=54)

Parameters	Placebo	Vogli	Basen
$C_{max}(G)^*$ (mg/dL)	144.22 ± 28.18	137.96 ± 17.26	140.56 ± 26.41
$AUC_{0-2h}(G)^{\dagger}$ (mg·hr/dL)	217.53 ± 24.45	209.05 ± 21.71	205.99 ± 3.55
$AUC_{0-4h}(G)^{\ddagger}$ (mg·hr/dL)	384.55 ± 28.75	381.55 ± 26.04	383.52 ± 35.41
$C_{max}(I)^{\S}$ (μ U/mL)	82.35 ± 41.05	75.52 ± 76.29	84.28 ± 48.88
$AUC_{0-2h}(I)^{\parallel}$ (μ U·hr/mL)	75.81 ± 34.94	61.29 ± 26.50	69.93 ± 30.12
$AUC_{0-4h}(I)^{\P}$ (μ U·hr/mL)	93.37 ± 38.47	78.75 ± 31.58	82.01 ± 34.61

* Maximum serum glucose concentration. \dagger Area under the serum glucose versus time curve from dosing to 2 hours post-dose. \ddagger Area under the serum glucose versus time curve from dosing to 4 hours post-dose. \S Maximum serum insulin concentration. \parallel Area under the serum insulin versus time curve from dosing to 2 hours post-dose. \P Area under the serum insulin versus time curve from dosing to 4 hours post-dose.

Table 4. Comparison of the geometric mean ratio (90 % confidence interval) of parameters for Basen or Vogli

Parameters	Geometric Mean			
	Placebo	Vogli	Basen	
$C_{\max}(G)^*$ (mg/dL)	141.95	136.91	138.55	0.945(0.985-1.026)
$AUC_{0-2h}(G)^{\dagger}$ (mg·hr/dL)	215.66	207.57	204.23	1.014(0.991-1.038)
$AUC_{0-4h}(G)^{\ddagger}$ (mg·hr/dL)	382.74	380.3	380.99	0.995(0.977-1.014)
$C_{\max}(I)^{\S}$ (μIU/mL)	73.38	72.24	66.47	0.937(0.830-1.057)
$AUC_{0-2h}(I)^{\parallel}$ (μIU·hr/mL)	66.81	54.11	56.02	0.985(0.901-1.078)
$AUC_{0-4h}(I)^{\P}$ (μIU·hr/mL)	84.13	71.08	73.45	0.983(0.911-1.014)

* Maximum serum glucose concentration. \dagger Area under the serum glucose versus time curve from dosing to 2 hours post-dose. \ddagger Area under the serum glucose versus time curve from dosing to 4 hours post-dose. \S Maximum serum insulin concentration. \parallel Area under the serum insulin versus time curve from dosing to 2 hours post-dose. \P Area under the serum insulin versus time curve from dosing to 4 hours post-dose.

동등성 시험에 대한 FDA Draft Guidance on Acarbose에 따르면, 시험 용량을 적절하게 설정하고 충분한 통계적 검정력을 얻는 데 필요한 피험자 수 산정을 위하여 예비 시험이 필요하다고 한다.⁵⁾ Acarbose의 예비 시험(pilot study)에서는 75 g의 sucrose를 사용하여 기저치를 상회하여 약력학적 효과를 보이는 최소 용량을 찾기 위하여 대조약의 용량 증가 시험을 진행하여 적정 시험 용량을 선정하고 본 시험(pivotal study)은 2 × 2 교차 설계로 진행할 것을 권고한다. 본 시험에서는 각 기의 시험약 투여 전날 sucrose를 단독 투여하고 다음날 시험약을 투여한다. 약력학 지표로는 sucrose 단독 투여 시와 sucrose 투여 직후 acarbose 투여 시의, 투여 후 4시간까지의 혈중 glucose 농도 곡선 하 면적(AUC_{0-4h})의 차이 ($AUEC_{0-4h}$)와, 혈중 glucose 최고 농도(C_{\max}) 차이의 최고값($\Delta C_{SG,max}$)을 정하고 있다.

Min Zhang 등에 의하면 혈당의 $AUEC_{0-4h}$ 는 개인 차가 커 정규분포를 따르지 않으며 30 % 이상에서 음의 값을 보여 로그 변환이 불가능하다.⁷⁾ 또한 이러한 차이에는 acarbose의 효과 뿐만 아니라 혈당에 대한 항상성 조절 기전이 반영되어 있어 지표로서 부적절하다.⁷⁾

본 연구에서도 기저치를 보정한 기저치 대비

혈당의 변화치는 흔히 음의 값을 가지므로 로그 변환없이 사용하였다. 반면, $\Delta C_{SG,max}$ 의 경우, 대개 t_{\max} 가 투여 후 1시간 이내에 있고 이 때는 혈당에 대한 항상성 조절 기전이 혈당에 반영되기 시작하는 시점이므로 $AUEC_{0-4h}$ 에 비하여 신뢰할 만한 파라미터라고 주장한다.⁷⁾

본 연구에서는 $\Delta C_{SG,max}$ 를 구하지 않았으나 혈당의 최고 농도는 위약, 대조약, 시험약 간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고 인슐린의 최고 농도 또한 차이를 보이지 않았다. Kageyama 등의 연구⁸⁾에 따르면, 건강한 성인 남성을 대상으로 보글리보스 0.3 mg 1일 3회 투여 후 혈당 측정 시, 아침 투여 시 혈당 최고 농도는 위약 투여 시와 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않으나 저녁 투여 시에는 유의하게 낮았다. α -Glycosidase의 반감기는 rat에서 11.5시간으로 알려져 있는데 Kageyama 등의 연구에서 저녁 투여 후 혈당이 위약에 비하여 유의하게 낮은 원인은 1일 3회 투여에 따른 α -glycosidase 저해제의 축적 효과에 의한 것으로 일부 설명된다.⁸⁾ 반면, 같은 연구에서 acarbose 50 mg는 아침 식사, 저녁 식사 후 모두 위약 대비 유의하게 혈당을 낮추는 것으로 나타났다. Rat에서 sucrose 투여 후 혈장 glucose 증가에 대한 보글리보스의 ID₅₀은 0.1 mg/kg, acarbose는 3.5 kg로 체

중이 60 kg인 사람에서 ID50은 각각 6 mg, 150 mg로 환산되는데 두 약물 모두 현재 치료 용량이 낮으며 상대적으로 보글리보스에서 치료 용량이 더 낮게 설정되어 있다. 이는 보글리보스 제제의 약력학 지표를 통한 생물학적 동등성 검정 시 보글리보스의 적절한 시험 용량을 정하고 시험 설계를 하는 데 있어서 시사하는 점이 있다고 하겠다.

본 연구에서 일부 약력학 파라미터는 대조약과 시험약 모두 위약에 비해 유의한 차이가 없어 생물학적 동등성 기준에 부합하지 못하였다. 보글리보스 제제의 생물학적 동등성 검정 방법의 타당성을 제고하기 위하여 시험 용량 및 적절한 파라미터 선정, 시험 설계 등에 대한 개선이 요구된다.

참고문헌

1. Vichayanrat A, Ploybutr S, Tunlakit M, Watanakejorn P. Efficacy and safety of voglibose in comparison with acarbose in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pr*, 2002;55(2):99-103.
2. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA(1c) level. *Diabetes Care*, 2000;23(12):1830-1834.
3. Global Guideline for Type 2 Diabetes: International Diabetes Federation; 2012.
4. Oak W. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations. US Food and Drug Administration; 2003.
5. Draft Guidance on Acarbose. *US Food and Drug Administration*; 2009.
6. Cramp DG. New automated method for measuring glucose by glucose oxidase. *J Clin Path*, 1967;20:910-912.
7. Zhang M, Yang J, Tao L, Li L, Ma P, Fawcett JP. Acarbose bioequivalence: exploration of new pharmacodynamic parameters. *AAPS J*, 2012; 14(2):345-351.
8. Kageyama S, Nakamichi N, Sekino H, Nakano S. Comparison of the effects of acarbose and voglibose in healthy subjects. *Clin Ther*, 1997;19(4):720-729.