

건강한 한국인 자원자에서 보글리보스 제제의 약효 동등성 평가 항목 선정을 위한 위약 대조, 단회 및 반복 투여 후 약력학 특성 비교 임상시험

¹서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과,
²인하대학교 의학전문대학원 임상약리학과 및 인하대학교병원 임상약리학과,
³삼성서울병원 임상약리학과, ⁴서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 분당서울대학교병원 임상시험센터

장경호¹, 조상현², 김정렬³, 정재용⁴, 임경수¹, 장인진¹, 유경상¹

=Abstract=

A Placebo-Controlled, Single and Multiple Dose Study to Investigate the Appropriate Parameters for Evaluation of Pharmacodynamic Equivalence of Voglibose in Healthy Korean Volunteers

Kyungho Jang¹, Sang-Heon Cho², Jung-Pyul Kim³, Jae-Yong Chung⁴,
Kyoung Soo Lim¹, In-Jin Jang¹, Kyung-Sang Yu¹

¹Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University College of Medicine and Hospital, Seoul, Korea, ²Department of Clinical Pharmacology, Inha University School of Medicine & Hospital, Incheon, Korea, ³Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Samsung Medical Center, Seoul, Korea, ⁴Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University College of Medicine and Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Background: Voglibose is an α -glucosidase inhibitor. The purpose of this study was to evaluate the pharmacodynamic characteristics of voglibose for determining the appropriate study design and parameters for a pharmacodynamic equivalence study of voglibose.

Methods: This study consisted of two studies. The single dose study had an open and single sequence design. Nineteen subjects received placebo and then one tablet of voglibose on two consecutive days with sucrose. The multiple dose study was performed with the similar design, except that it was a multiple dose of the single dose study. Nine subjects who showed an effective response in the single dose study received placebo three times and then voglibose 4 times on two consecutive days. Serial blood samples for pharmacodynamic parameters were taken until 180 mins after each administration. The baseline adjusted maximum serum glucose level (G_{max}) and area under the serum glucose level-time profiles were determined and compared.

Results: In the single dose study, the difference in G_{max} was -10.6 ± 28.7 mg/dL. The area under the serum glucose concentration-time curve (AUC_{0-1h}) of placebo and voglibose were 7825.0 ± 1145.3 mg · min/dL, 7907.5 ± 917.2 mg · min/dL, respectively. In the multiple dose study, the difference in G_{max} was 46.6 ± 16.1 mg/dL. The AUC_{0-1h} of placebo and voglibose were 8138.6 ± 721.9 mg · min/dL and 6499.7 ± 447.2 mg · min/dL, respectively. The G_{max} and AUC_{0-1h} of the multiple dose study was significantly different between placebo and voglibose in paired t-test.

Conclusion: The differences in G_{max} and AUC_{0-1h} are suitable for pharmacodynamic parameters to evaluate bioequivalence of voglibose.

Key words: Voglibose, Pharmacodynamic, Equivalence, Diabetes

본 연구는 (주)유한양행의 지원에 의하여 이루어졌음. 저자들은 이해상충과 관련하여 밝힐 것이 없음.

교신저자: 유경상

소 속: 서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

주 소: 서울특별시 중로구 대학로 101 번지 (우 110-744)

전화번호: 02-2072-1920, Fax: 02-742-9252, E-mail: ksyu@snu.ac.kr

접수일자: 2013. 06. 19. 수정일: 2013. 07. 01. 게재확정일: 2013. 07. 01.

서 론

당뇨병은 우리나라 사망원인의 4위로서 지난 30여년간 당뇨병으로 인한 유병률이 5 - 6배 증가하였으며, 전체 건강 보험 총 진료비의 5분의 1 가량을 점유하고 있다.¹⁾

당뇨병은 일반적으로 당내인성 악화 정도에 따라 약제를 단계적으로 조절한다.²⁾ 당뇨병에 쓰이는 약제 중 하나인 보글리보스 제제는 알파 글루코시다제 억제제(α -glucosidase inhibitor)로, 경구 섭취한 복합탄수화물이나 자당(sucrose)과 같은 다당류를 단당류인 포도당으로 분해하는 소화효소인 알파-글루코시다제를 경쟁적으로 억제한다.³⁾ 현재의 치료로 충분한 혈당 감소 효과를 얻을 수 없는 경우에 1일 보글리보스 0.2 mg 또는 0.3 mg 3회 복용으로 식후 혈당 및 인슐린 수치 개선과 당화혈색소 수치 감소 효과를 얻을 수 있다.⁴⁾

생물학적 동등성 시험이란 주성분이 전신에 흡수되어 약효를 나타내는 의약품에 대하여 동일한 성분을 함유한 동일 투여 경로의 두 제제가 생체 이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 실시하는 시험이다.⁵⁾ 알파-글루코시다제 계열의 아카보즈 제제의 경우 경구 투여 후 2 % 미만이 전신으로 흡수되며 낮은 생체 이용률을 가진다고 알려져 있으며,⁶⁾ 보글리보스 제제 또한 약동학적으로 위장관에서 거의 흡수되지 않으며, 약효 작용을 나타내는 부위도 장관 내 소화 효소에 국한되어 있어⁷⁾ 혈중 약물 농도를 측정하는 것이 약물 효능을 대변할 수 있을 것으로 판단되지는 않는다. 보글리보스 제제와 같이 생체이용률이 낮아 약동학적 평가가 어려운 경우, 약효를 적절하게 반영하면서 측정 결과에 대한 타당성 검증이 가능한 대리표지자 비교를 통하여 생물학적 동등성 검증을 수행할 수 있다.⁸⁾ 가령, 2009년 미 FDA에서 발표한 “아카보즈 제제에 대

한 가이드선 초안”에서는 아카보즈 제제의 약력학적 파라미터에 근거한 생물학적 동등성 평가를 위한 평가 지표로 혈당의 기저치를 보정하여 구한 혈청 혈당 농도의 최대 감소량과 시험약 투약 후 4시간까지 측정된 혈당과 시간 사이의 곡선하면적의 감소량을 권고하고 있으며,⁹⁾ 그 외 약력학적인 평가지표를 통하여 아카보즈 제제의 생물학적 동등성을 평가한 연구들이 있다.¹⁰⁻¹²⁾

이에 반하여 한국인을 대상으로 보글리보스 제제에 대한 생물학적 동등성 평가 연구는 보고된 바가 없으며, 생물학적 동등성 시험을 위한 평가 기준도 마련되어 있지 않다. 따라서 본 연구는 건강한 한국인 자원자에서 보글리보스 제제의 생물학적 동등성 시험의 평가 항목 선정을 위하여 위약과 보글리보스의 단회 및 반복투여 후 약력학적 특성을 비교하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 만 19세 이상 55세 이하의 건강한 한국인 성인 남성을 대상으로 하였다. 시험 전 시행된 문진, 임상실험실검사, 신체검진, 심전도검사, 활력징후 등에서 선정 기준을 만족하는 적합한 피험자가 참여하였다. 모든 피험자들은 시험 참여 전 임상연구의 목적과 내용 등에 대해서 자세한 설명을 듣고, 자발적으로 참여를 결정한 후 동의서를 작성하였다. 본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회(IRB)의 승인을 받았으며 의약품임상시험관리기준(KGCP) 규정에 따라 수행되었다.

2. 연구방법

1) 시험설계 및 방법

본 연구는 공개형, 위약설정, 단회 및 선별적 반복투여 시험으로 진행되었다. 최종 선정된 지원자 20명 중 1인이 투약이 이루어지기 전 입원 당일에 자의로 임상시험 동의를 철회하였으나 본 시험의 성격이 예비시험임을 감안하여, 새로운 피험자로 대체하지 않고 19명으로 진행하였다.

단회투여 시험의 모든 피험자들은 투약일 전일 오후 7시경 서울대학교병원 임상시험센터 연구병동에 입원하였으며, 식사에 의한 결과에의 영향을 배제하기 위하여 투약 전 10시간 이상 금식 후 공복 상태에서 투약 및 시험용 자당식을 섭취하였고, 입원 기간 동안 서울대학교병원의 일반식이 제공되었다.

제 1일 오전 9시경에 위약 1정을 물 240 mL와 함께 투여하였고, 각 피험자의 투약 시점에서 20분 경과 후 약 400 kcal의 시험용 자당식 400 mL(설탕 50 g이 포함된 오렌지 주스 400 mL)을 1분에 걸쳐 섭취하였다. 제 2일째에는 보글리보스 0.3 mg을 경구 투약하였고, 그 외 모든 과정은 제 1일째와 동일하게 실시하였다. 기존의 단회투여 시험에서 약물 투여 후 1시간 쯤 측정된 혈청 혈당의 혈중 농도-시간 곡선하 면적(area under the serum glucose concentration-time curve, AUC_{0-1h})이 10 % 이상 감소한 경우를 효과적인 반응으로 사전에 정의하여 이를 만족하는 피험자를 선별하여, 1주일 휴약기 이후 반복투여 시험을 진행하였다. 기존에 행해진 동일한 유형의 생물학적 동등성 시험이 없기 때문에 명확한 기준을 제시하기는 어려우나, 이전에 건강 자원자와 비만 자원자를 대상으로 각각 수행한 보글리보스 제제의 임상시험결과^{13,14)} 나타난 평균 AUC_{0-1h} 감소 수치인 10 %를 보글리보스에 효과적으로 반응하는 피험자를 선별하는 기준으로 설정하였다. 반복투여 시험에서도 모든 피험자들은 투약일 전일

오후 7시경 서울대학교병원 임상시험센터 연구병동에 입원하였으며 저녁식사 후 오후 8시경과 11시경 위약 1정을 각각 경구 투약하였고, 다음날 채혈 종료 시까지 식수를 제외하고 금식하였다. 반복투여 시험 제 1일은 단회투여 시험 제 1일과 동일하게 오전 9시경 위약 1정을 투약하였고, 20분 경과 후 약 400 kcal의 시험용 자당식 400 mL을 섭취하였다. 투약 후 4시간째 점심식사를 섭취한 다음 오후 2시경 시험약인 보글리보스 0.3 mg을 투약하였고, 저녁식사 후 오후 8시경과 오후 11시경에도 보글리보스 0.3 mg을 각각 투약하였다. 다음날인 제 2일 오전 9시경에 보글리보스 0.3 mg을 투약하였으며, 전날과 동일한 일정으로 시험이 진행되었다.

단회투여 시험에서는 위약과 보글리보스 각각의 약물에 대하여 투약 직전과 자당식 종료 후 15분, 30분, 45분, 60분, 80분, 100분, 120분, 150분, 180분에 각각 3mL의 혈액을 채취하였고, 반복투여 시험의 경우 위약과 보글리보스 각각의 마지막 약물 투여 시점을 기준으로 단회투여 시험과 동일한 시점에 혈액을 채취하였다.

채혈된 혈액은 약력학적 평가를 위하여 공인된 기관들(Korean Society of Clinical Pathology 및 College of American Pathologist, WHO)에서 정도관리를 받고 있는 서울대학교병원 진단검사의학과에서 3000 rpm에서 10분간 원심 분리한 후 30분 이내에 HITACHI model 7070 automatic analyzer를 이용하여 분석을 시행하였다.

2) 약력학 특성 및 통계분석

단회 및 반복투여 시험에서 각 피험자 별로 혈청 혈당 농도를 이용하여 약력학적 파라미터를 산출하였다. AUC 값은 약물 투여 후 3시간까지 측정된 각 피험자의 혈청 혈당의 혈중 농도-시간 곡선

Table 1. Demographic data of subjects

	Single administration (N=19)	Multiple administration (N=9)
Age, years	24.7 ± 3.5	24.4 ± 4.4
Height, cm	176.0 ± 4.8	173.8 ± 3.0
Weight, kg	71.2 ± 11.6	66.6 ± 14.0

Data are presented as mean ± standard deviation (SD).

으로부터 사다리꼴 공식을 이용하여 계산하였다. 최고 혈청 혈당 농도(G_{max}) 값은 각 피험자의 혈청 혈당의 혈중 농도-시간 곡선으로부터 읽은 가장 높은 혈당 농도를 사용하였다. 자당식 복용 후 측정된 혈당 농도 값은 각 피험자의 혈청 혈당 농도를 그대로 사용하였다. 또한 AUC, G_{max} 에 대하여 위약과 보글리보스 투여 후 동일한 채혈 시간에서 얻은 혈청 혈당 농도 값으로 그 차이(Placebo (P) - Voglibose (V))를 구하였고, 그 중 가장 큰 변화량을 보인 값들을 이용하여 평균값을 구하였다. 또한 보글리보스의 약효를 평가하기 위하여 이를 위약 투여 시 값으로 나눈 퍼센트(%)를 계산하였다. 단회 및 반복투여 시험으로부터 얻은 약력학적 파라미터에 대하여 각각의 평균, 표준편차 및 변이계수 등의 기술통계학적 분석을 수행하였다.

3) 안전성 평가

임상연구 기간 동안 문진, 진단검사실검사, 신체검진, 심전도검사, 활력징후를 측정하였다. 이상

반응은 문진뿐만 아니라 피험자의 자발적인 보고를 통해 수집하였고, 증상, 징후, 발생 시간 및 소실 시간을 기록하고, 시험담당자가 중증도를 판단하여 기록하였다.

결 과

총 24명의 피험자 중 선별 검사를 통과한 19명을 대상으로 단회투여 시험을 진행하였다. 이후 반복투여 시험에서는 단회투여 시험에서 효과적인 반응을 보인 9명의 피험자를 선별하여 진행하였으며, 모두 중도 탈락 없이 임상시험을 완료하였고, 보고된 중대한 유해사례는 없었다. 각 시험별 피험자 간에 나이, 체중, 신장 등 인구학적 특성에 대한 기술통계량을 제시하였다(Table 1).

보글리보스의 약효를 위약과 비교한 평균적인 혈당치의 감소로 평가할 때, 단회투여 시험에서 위약과 보글리보스의 G_{max} 는 각각 153.6 ± 22.4 mg/dL, 151.7 ± 19.2 mg/dL이었고, 모두 60분 이내

Table 2. Pharmacodynamic parameters after single administration (N=19)

PD parameters	Summary statistics	P *	V †	P - V	(P-V) / P (%)	P-value ‡
AUC [§] _{0-1h}	Mean ± SD	7825.0 ± 1145.3	7907.5 ± 917.2	-82.5 ± 885.5	-2.2 ± 12.5	0.7
	CV (%)	14.6	11.6	-1073.6	-567.5	
AUC _{0-2h}	Mean ± SD	14136.2 ± 1778.6	14578.3 ± 1435.6	-442.1 ± 1154.6	-3.8 ± 9.0	0.1
	CV (%)	12.6	9.9	-261.1	-235.4	
AUC _{0-3h}	Mean ± SD	18891.8 ± 1919.8	19769.0 ± 1409.6	-877.1 ± 1236.0	-5.1 ± 7.0	<0.05
	CV (%)	10.2	7.1	-140.9	-136.3	
G_{max}	Mean ± SD	153.6 ± 22.4	151.7 ± 19.2	-10.6 ± 28.7	-16.3 ± 28.2	0.6
	CV (%)	14.6	12.6	-271.2	-172.9	

* P: Placebo. † V: Voglibose (0.3 mg). ‡ The paired t-test was performed between placebo and voglibose. § AUC: Area under the serum glucose concentration-time curve after administration (mg·min/dL). || G_{max} : Maximum observed serum glucose concentration (mg/dL).

에 최고 농도에 도달하였다(Figure 1). 위약과 보글리보스의 G_{\max} 차이(P-V)는 -10.6 ± 28.7 mg/dL이었다. 위약과 보글리보스의 AUC_{0-1h} 는 각각 7825.0 ± 1145.3 mg · min/dL, 7907.5 ± 917.2 mg · min/dL, AUC_{0-2h} 는 각각 14136.2 ± 1778.6 mg · min/dL, 14578.3 ± 1435.6 mg · min/dL, AUC_{0-3h} 는 각각 18891.8 ± 1919.8 mg · min/dL, 19769.0 ± 1409.6 mg · min/dL이었다(Table 2).

반복투여 시험에서 위약과 보글리보스의 G_{\max} 는 157.7 ± 19.1 mg/dL, 121.4 ± 10.7 mg/dL이었고, 단회투여 때와 마찬가지로 모두 60분 이내에 최고 혈청 혈당 농도에 도달하였다(Figure 2).

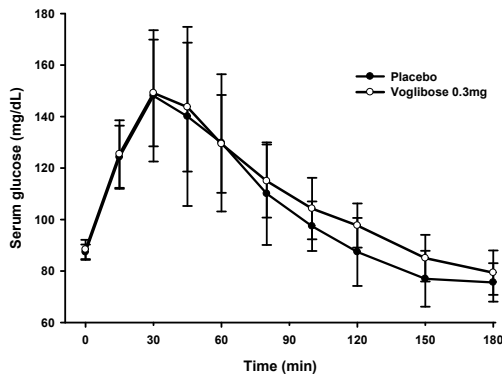


Figure 1. Mean (SD) serum glucose concentration-time curve after single administration of placebo and voglibose.

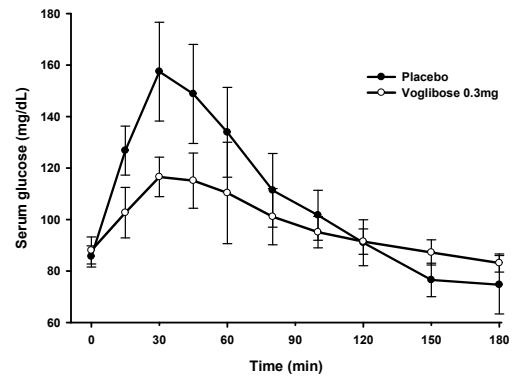


Figure 2. Mean (SD) serum glucose concentration-time curve after multiple administration of placebo and voglibose.

Table 3. Pharmacodynamic parameters after multiple administration (N=9)

PD parameters	Summary statistics	P [*]	V [†]	P - V	(P-V) / P (%)	P-value [‡]
AUC_{0-1h}^{\S}	Mean ± SD	8138.6 ± 721.9	6499.7 ± 447.2	1638.8 ± 762.7	19.6 ± 8.7	0.0002
	CV (%)	8.9	6.9	46.5	44.2	
AUC_{0-2h}	Mean ± SD	14634.3 ± 1081.5	12441.9 ± 805.8	2192.4 ± 1249.2	14.6 ± 7.8	0.0008
	CV (%)	7.4	6.5	57.0	53.3	
AUC_{0-3h}	Mean ± SD	19432.0 ± 1187.8	17677.3 ± 873.8	1754.7 ± 1454.8	8.7 ± 6.8	0.0068
	CV (%)	6.1	4.9	82.9	78.1	
G_{\max}^{\parallel}	Mean ± SD	157.7 ± 19.1	121.4 ± 10.7	46.6 ± 16.1	30.1 ± 7.3	0.0003
	CV (%)	12.1	8.8	34.5	24.1	

* P: Placebo. † V: Voglibose (0.3 mg). ‡ The paired t-test was performed between placebo and voglibose. § AUC: Area under the serum glucose concentration-time curve after administration (mg·min/dL). || G_{\max} : Maximum observed serum glucose concentration (mg/dL).

고 찰

본 연구는 건강한 한국인 피험자를 대상으로 보글리보스 제제의 약효동등성 평가 항목 선정을 위하여 위약과 보글리보스의 단회 및 반복투여 후 약력학 특성을 비교한 시험이었다.

단회투여 시험에서는 보글리보스의 AUC_{0-1h} 와 G_{max} 가 위약에 비하여 증가하였다. 하지만 이는 모두 통계적으로 유의하지 않았다. 보글리보스를 총 4회에 걸쳐 반복투여 하였을 때는 AUC_{0-1h} , AUC_{0-2h} , AUC_{0-3h} 및 G_{max} 가 감소하였는데, 이는 보글리보스 제제의 누적효과에 의한 것으로 설명될 수 있다. 매 식전에 동일한 용량을 투약하는 경우라 할지라도 아침보다는 저녁 때 혈당상승 억제효과가 크다는 보고도 이를 뒷받침 해준다.¹³⁾

반복투여 시험에서 평가 항목들 중 G_{max} 변화량(P-V)은 위약 대비 가장 큰 감소율을 보였으며 (30.1 %), 개인 간 차이를 의미하는 변이 계수 역시 다른 평가 항목들에 비하여 가장 낮은 것으로 나타났다(Coefficient of Variability (CV) = 34.5 %). 이와 더불어 측정 방법이 간단하면서도 약효를 민감하게 반영하는 속성이 있기 때문에 보글리보스 제제의 약효 동등성을 평가하기 위한 효과적인 평가 변수로 적합한 것으로 판단된다.

AUC_{0-1h} 은 반복투여 시험에서 각 피험자별 위약과 보글리보스 투약 후 통계적으로 유의한 차이를 보이고 있으며(P-value=0.0002), AUC_{0-1h} 의 변화량(P-V)은 다른 AUGC의 변화량(P-V)보다 감소율이 높게 나타났다(19.6 %). 또한 위약과 보글리보스 투여 후의 개인 간의 차이도 G_{max} 보다는 높으나 다른 AUGC 값에 비하여 상대적으로 작은 값을 나타내었다(CV=46.5 %). AUC_{0-2h} , AUC_{0-3h} 역시 통계적으로는 유의한 차이를 보이고 있지만, 이는 AUC_{0-2h} , AUC_{0-3h} 를 계산할 때 AUC_{0-1h}

결과가 부분적으로 반영되었기 때문에 나타난 것으로 판단된다. 그리고 보글리보스의 약효를 반영하는 위약과 보글리보스 간의 상대적인 변화량의 퍼센트(%) 수치는 시간에 따라 점차 감소하면서 피험자간 변이는 증가하는 양상을 보여주고 있는데(Table 3) 이는 최고 혈당치 이후에는 혈당감소에 대한 항상성 유지 기전으로 혈당상승 호르몬의 분비가 상대적으로 증가하였기 때문으로 생각된다. 이러한 혈당 유지를 위한 체내 항상성 유지 기전은 단회투여 시험에서 AUC_{0-3h} 에서 위약과 보글리보스 간의 차이가 통계적으로 유의한 값을 가지는 것(Table 2)에 대해서도 해당된다.

한편, FDA는 아카보즈 제제의 생물학적 동등성 평가를 위한 약력학적 평가 지표로 혈당의 기저치를 보정하여 구한 시험약 투여 후의 G_{max} 변화량과 더불어 혈청 혈당 농도의 AUC_{0-4h} 변화량을 권고하고 있다. 하지만 AUC_{0-4h} 변화량은 위와 같이 혈당 유지를 위한 체내 항상성 유지 기전으로 인하여 보글리보스 제제의 실제 약리학적 반응을 상쇄시킬 가능성이 있다. 따라서 다른 교란변수에 대한 영향을 적게 받으면서 순수 약효를 반영하는 속성은 AUC_{0-4h} 변화량에 비하여 AUC_{0-1h} 변화량이 보다 우수할 것으로 판단되며, 이 경우 불필요한 채혈을 줄일 수 있는 장점도 있다.

이상의 결과를 종합해 볼 때, 위약과 보글리보스 투약 후 본 연구와 같은 채혈 시점 하에서, G_{max} 변화량이 보글리보스 제제의 약효 동등성 시험을 위한 가장 좋은 비교평가항목임을 알 수 있으며, AUC_{0-4h} 변화량 보다는 AUC_{0-1h} 변화량을 보조적인 평가 변수로 활용하는 것이 적합할 것으로 판단된다. 이전에 수행된 아카보즈 제제의 비교 약력학 연구에서도 위약과 시험약 간의 AUC_{0-1h} 의 변화량과 G_{max} 변화량을 평가변수로 활용하였다.¹²⁾

2008년 발표된 미 FDA의 “업계를 위한 가이드

스 당뇨: 치료와 예방을 위한 신약 및 생물약품 개발”에 따르면 당뇨 치료제의 약력학적 연구의 일차평가지표로 당화혈색(HbA1C)의 감소를 제시하고 있다.¹⁵⁾ 당화혈색소가 지난 2~3개월 간의 혈당을 반영한다¹⁶⁾는 점을 고려하였을 때, 1상 임상시험에서 당화혈색소의 변화를 일차 평가지표로 선정하는 것은 연구 기간이나 평가 시점 선정의 어려움과 식이와 같은 영향 요인을 완전히 배제할 수 없다는 점에서 한계가 있다. 하지만 G_{\max} 변화량과 AUC_{0-1h} 의 변화량을 통하여 입증된 동등성의 결과가 당화 혈색소의 변화를 반영한 추가적인 임상시험에서도 입증된다면, G_{\max} 변화량과 AUC_{0-1h} 의 변화량을 보글리보스 제제의 약효 동등성을 입증하기 위한 약력학적 평가지표로 선정하는 것에 더욱 강한 근거가 될 것으로 판단된다.

참고문헌

- Kim S.G, Choi D.S. The Present State of Diabetes Mellitus in Korea. *J Korean Med Assoc*, 2008;51(9):791-798. (Korean)
- Monnier, L., Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Eur J Clin Invest*, 2000;30(2):3-11.
- Ishida, H., [alpha-Glucosidase inhibitor]. *Nihon Rinsho*, 1999;57(3):669-74.
- Ryuzo Kawamori, Naoko Tajima, Yasuhiko Iwamoto, Atsunori Kashiwagi, Kazuaki Shimamoto, Kohei Kaku. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet*, 2009;373(9675):1607-1614.
- KFDA, KFDA web sites on Bioequivalence test information. http://drug.mfds.go.kr/html/menuLinkBody.jsp?p_menuId=0201#1. [Online] (last visited 01 May 2013).
- Ahr HJ, Boberg M, Krause HP, Maul W, Müller FO, Ploschke HJ, Weber H, Wünsche C. Pharmacokinetics of acarbose. Part I: Absorption, concentration in plasma, metabolism and excretion after single administration of [14C]acarbose to rats, dogs and man. *Arzneimittel-Forschung*, 1989;39(10):1254-1260.
- H. Fuder, P. Kleist, M.Birkel, A. Ehrlich, S. Emeklibas, W. Maslak, E. Stridde, N. Wetzelsberger, G. Wieckhorst, P. W. Lucker. The α -glucosidase inhibitor voglibose (AO-128) dose not change pharmacodynamics or pharmacokinetics of warfarin. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997;53:153-157.
- Food and Drug Administration, Center of Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations, 2003.
- Food and Drug Administration, Center of Drug Evaluation and Research (CDER), Draft Guidance on Acarbose. 2009.
- Bae JW, Jang CG, Lee SY. Methods for pharmacodynamic analysis and proposed protocols for bioequivalence study of acarbose. *Yakhak Hoeji*, 2007;51(6):440-446.
- Min Zhang, Jin Yang, Lei Tao, Lingjun Li, Pengcheng Ma, John Paul Fawcett. Acarbose Bioequivalence: Exploration of New Pharmacodynamic Parameters. *AAPS J*, 2012;14(2):345-351.
- Lee S, Chung JY, Hong KS, Yang SH, Byun SY, Lim HS, Shin SG, Jang IJ, Yu KS. Pharmacodynamic comparison of two formulations of Acarbose 100-mg tablets. *J Clin Pharm Ther*, 2012;37(5):553-557.
- Kageyama S, Nakamichi N, Sekino H, Nakano S. Comparison of the effects of acarbose and voglibose in healthy subjects. *Clin Thera*, 1997;19(4):720-729.
- kageyama S, Nakamichi N, Sekino H, Fujita H, Nakano S. Comparison of the effects of acarbose and voglibose on plasma glucose, endogenous

- insulin sparing, and gastrointestinal adverse events in obese subjects: a randomized, placebo-controlled, double-blind, three-way crossover study. *Curr Ther Res*. 2000;61(9):630-645.
15. Food and Drug Administration, Center of Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (Draft). 2008.
16. John WG, Hillson R, Alberti SG, Use of haemoglobinA1c (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. The implementation of World Health Organisation WHO guidance 2011. *Practical Diabetes*, 2012;29(1):12-12a.