<별지1>

안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2011 년 5 월 13 일

담당자	연구관	과 장
장정인	김세은	김혜수

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	동아제약	② 문서번호	접수번호: 20100140137 접수일자: (2010.12.31)
③ 제 품 명	모티리톤정	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 239
⑤ 원료약품분량 (주성분)	○ 원료약품 및 그 분량		
⑥ 성 상	연두색의 타원형 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	기능성 소화불량증		
⑧ 신청용법·용량	1회 1정씩, 1일 3회 식전 경구복용		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	- multiple mechanism을 개발 target으로 하는 위장관 치료제로 개발		
⑪ 약리작용기전	- serotonergic modulation(주로 5-HT4), D2 antagonism을 통해 Ach신경전달을 증가시키는 복합기전		
⑫ 국내외 사용현황	국내에서 개발된 천연물 신약		

전체단위: 이 약 1정(약 162mg) 중

세부구성	배합목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위	제조원	DMF	변경여부	비고
	주성분	현호색·견우자(5:1) 50% 에탄올 연조엑스(10→1)		별규	30	밀리그램			×	

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

⑬ 관련조항	약사법시행규칙 제24조제①항제1호, 의약품의 품목허가・신고・심사규정 제25조제①항
⑭ 검토결과	**시정적합(용법용량, 사용상의주의사항)**

<참고사항>

1) 약사법제32조 제1항 및 같은법 시행규칙 제35조제①항제2호 나목 규정에 의한 재심사대상 의약품임

- 재심사기간 : 2011.05.16 2015.05.15
- 재심사신청기간 : 2015.05.16 - 2015.08.15

붙임 1. 시정사항

2. 안전성・유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 시정사항 - 모티리톤정, 동아제약(주)

□ 용법・용량

보통 성인은 1일 3회 1회 1정을 식전에 경구 투여한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하지 않는다.

2. 이상반응 :

기능성소화불량증 환자에 대한 국내 3상 임상시험 결과 시험약물과 관련된 발현부위별 이상반응은 다음과 같다.

가. 정신신경계 : 때때로 어지럼증(0.4%)

나. 소화기계 : 때때로 변비(2.2%), 설사(1.7%), 혈중 아밀라제 상승(0.4%)

다. 순환기계 : 때때로 심계항진(0.4%)

라. 내분비계 : 때때로 prolactin 레벨 상승(1.7%)

마. 피부 : 때때로 가려움증(1.3%), 발진(0.9%), 두드러기(0.4%), 피부 동통(.04%)

바. 간 및 담도계 : 때때로 ALT 상승(1.3%), GGT 상승(0.9%), AST 상승(0.4%), LDH 상승(0.4%)

사. 기타 : 때때로 CPK 상승(0.4%)

3. 일반적 주의

1) 이 약의 작용기전 상 아세틸콜린의 작용을 증강시킬 수 있으므로 주의하여 사용한다.

2) 이 약은 임상시험에서 기능성소화불량증에 최대 4주까지 투여한 경험이 있으며, 4주정도 투여하여도 증상의 개선이 없을 경우에는 투여를 중지하고 치료요법의 전환을 고려하는 것이 바람직하다.

4. 상호작용

이 약과 다른 약물들과의 병용투여에 대한 임상적 경험이 없으나 다음 약물과 병용투여 시 상호작용에 주의하여야 한다.

1) 항콜린제와 병용하는 경우 소화관운동 억제작용으로 인해 이 약의 작용이 감약될 수 있다.
2) 한의서에 따르면 이 약의 주성분의 하나인 견우자의 경우, 파두유와 같이 사용하지 않는다고 알려져있다.

5. 임부, 수유부에의 투여

이 약은 임신부 및 수유부의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 환자, 수유부에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

6. 소아에의 투여

소아에 대한 사용경험이 없어 안전성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는 것이 바람직하다.

7. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 신기능, 간기능 등의 생리기능이 저하하고 있는 경우가 많아, 이상반응이 나타나기 쉬우므로 충분히 관찰을 행하여 소화기 증상 등 이상반응이 나타난 경우에는 감량 또는 휴약하는 등 용량 및 투여간격에 유의하면서 신중히 투여한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-103호, 2010.12.31.) 제5조제2항 [별표2] II.자료제출의약품 1.새로운 조성 및 규격의 생약제제

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																					비고
	1	2	3				4								5			6		7	8	
			가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
			1)	2)	1)	2)						1)	2)	3)								
제출자료	○	○	×	×	○	×	○	△	×	×	×	△	×	×	○	×	×	△	×	○	○	
제출여부	○	○	×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	○	○	×	○	×	○	×	
면제사유																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
   마. 발암성시험자료
   바. 기타독성시험자료
      1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- DA-9701정은 serotonergic modulation(주로 5-HT4), D2 antagonism을 통해 Ach신경전달을 증가시키는 복합기전을 가진 기능성소화불량증 치료제로서의 안전성·유효성을 입증함. 용법용량, 사용상의 주의사항을 시정하였음

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 개발사에서 수년간의 천연물 후보도출연구를 통하여 우수한 위장운동개선 효과를 확인하였고 위장운동촉진제로서 개발하고자 전임상연구를 통하여 동물모델에서의 안전성 및 유효성을 확인
- 2009년에 기능성 소화불량 환자를 대상으로 3상 임상시험을 시행하였으며, 예상 적응증은 다음과 같다. : 기능성소화불량증

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 해당 사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- **원료의 안정성시험 :** 해당 사항 없음
- **제품의 안정성시험 :** 12개월 장기보존시험 자료 및 6개월 가속시험자료 제출

4. 독성에 관한 자료

- 설치류 및 비설치류에서 단회 및 반복(최대 26주) 투여 독성시험자료를 제출함

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	사유
단회투여 독성	랫드	경구	단회	0, 500, 1000,	Yes	10-RA-053	

시험				2000 mg/kg의			
	개					G07220	비설치류인 개의 경우는 반복투여 독성시험의 적정용량설정을 위한 예비시험을 단회투여 독성시험으로 갈음
반복투여 독성시험	랫드	경구	4주	0, 100, 300, 1000 mg/kg	Yes	06-RR-237	
	랫드	경구	26주	0, 30, 150 및 600 mg/kg	Yes	G07219	
	개	경구	13주	0, 100, 300 및 1000 mg/kg	Yes	G07220	

- 독성시험 결과, 랫드에서의 무영향량(NOAEL)은 100 mg/kg이었고, 개에서의 무영향량(NOAEL)은 100 mg/kg인 것으로 판단되었다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

연번	항목	시험내용	비고
1	위배출에 대한 작용	정상 랫드에서 반고형식이의 위배출 촉진 효과	
		아포모르핀 투여로 유발되는 지연된 위배출 모델에서의 위배출 촉진 효과	
		시스플라틴 투여로 유발되는 지연된 위배출 모델에서의 위배출 촉진 효과	
2	위장관 전이에 대한 작용	정상 랫드에서 유동식이의 위장관전이 촉진 효과	
		아트로핀 투여로 유발되는 지연된 위장관전이 모델에서 위장관전이 촉진 효과	
		개복수술 후 유발되는 지연된 위장관전이 모델에서의 위장관전이 촉진 효과	
		위장관 운동 장애에 대한 개선효과	
3	위장관 운동에 대한 작용	위장관 운동에 대한 작용	
4	위기저부 이완에 대한 작용	위장 컴플라이언스에 대한 효과	
		구속 스트레스 유발 위장이완장애 모델에서의 효과	
		구속 스트레스 유발 식이 섭취 저해 모델에서의 효과	
		위순응에 대한 작용	
5	위장관 감각기능에 대한 작용	위장관 과감각에 대한 효과	

- 효력시험 결과, 위배출 및 위장관전이 등의 소화관 운동기능을 촉진시키고 소화관 운동기능을 정상수준으로 개선시키고 위장관 운동 활성을 촉진시켰다. 위 기저부 이완에 대한 작용으로는 정상 비글견의 기저부 긴장도를 감소시켜 압력에 대한 이완을 증가시켰고 구속 스트레스로 위장

이완 장애 유발 랫드에서 위장 컴플라이언스와 조기만복을 회복시켰다. 또한 비글견의 식이로 유발되는 위순응을 증가시키는 효과를 나타내었으며 위장관과감각에 대한 효과도 나타내었다.

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)	시험결과	GLP 여부	study #
중추신경계	자발운동량	랫드(SD), ♂, 군당 8수	경구	10, 30, 100	아무런 영향 없음	Yes	G07222
	운동협조성	랫드(SD), ♂, 군당 8수	경구	10, 30, 100	아무런 영향 없음	Yes	G07223
	체온	랫드(SD), ♀&♂, 군당 4수	경구	10, 30, 100	아무런 영향 없음	Yes	G07221
심혈관계 (순환기계)	심전도	개 (Beagle), ♀&♂, 군당 4수	경구	100, 300, 1000/600	아무런 영향 없음	Yes	G07220

- 중추신경계 및 심혈관계 안전성약리시험 결과 아무런 영향이 없었다.

5.3. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당 사항 없음

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능・효과 : 기능성 소화불량증
- 신청 용법・용량 : 1회 1정씩, 1일 3회 식전 경구복용

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 국내에서 실시한 총 2건의 임상시험결과보고서 제출
  [치료적탐색시험 1건, 치료적확증시험 1건]

1) 3상 임상시험: 4주간의 활성대조약 대비, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 치료적확증시험
2) 2상 임상시험 : 4주간의위약 대조, 다기관, 이중눈가림, 위약대조, 무작위 배정, 제2상 임상시험

- 제출된 3상 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

[표1] Efficacy : 기능성소화불량증
90mg/day로 투여한 무작위배정, 이중맹검, 활성약대조 3상 임상시험

시험번호/ 저널명	디자인	선정기준	투여기간 (주)	피험자 수 (N)	DA-9701 (N)	위약군 (N)	용법용량
	다기관 무작위 이중맹검 활성약대조	1) 만 20세 이상의 성인 남녀 2) 지난 6개월 동안 3개월 이상 15가지 소화불량 증상(상복부 통증, 상복부 불쾌감, 상복부 쓰림, 가슴쓰림, 상복부 경련, 가슴 통증, 조기 만복감, 위산 역류, 식후 포만감, 상복부 압박감, 상복부 팽만감, 구역, 트림, 구토, 숨쉬기가 좋지 않음) 중 한 가지 이상이 있었던 환자	8	464	231	233	DA-9701 90mg TID

		3) 스크리닝 방문(Visit 1) 및 투약 전 방문(Visit 2) 시 상복부 통증, 상복부 불쾌감, 상복부 쓰림, 조기 만복감, 식후 포만감, 상복부 압박감, 상복부 팽만감 및 구역 중 한 가지 이상의 괴로운 정도 점수가 3점(심하였다) 이상인 자 4) 내시경 검사상 기질적 병변이 없는 자 5) 본 임상시험에 참여할 것을 자발적으로 서면 동의한 자					

1차 유효성 평가변수는 8가지 기능성 소화불량 증상에서 괴로운 정도의 총 점수변화임

• 제출된 2상 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

[표1] Efficacy : 기능성소화불량증

위약, 22.5/45/90mg/day로 투여한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 2상 임상시험

시험번호/저널명	디자인	선정기준	투여기간(주)	피험자수 (N)	DA-9701 (N)(mg)			위약군 (N)	용법용량
					22.5	45	90		
	다기관 무작위 이중맹검 위약대조	1) 만18세 이상의 성인 남녀 2) 지난 6개월 동안 3개월 이상 15가지 소화불량 증상(상복부 통증, 상복부 불쾌감, 상복부 쓰림, 가슴쓰림, 상복부 경련, 가슴 통증, 조기 만복감, 위산 역류, 식후 포만감, 상복부 압박감, 상복부 팽만감, 구역, 트림, 구토, 숨쉬기가 좋지 않음) 중 한 가지 이상이 있었던 환자 3) 상복부 통증, 상복부 불쾌감, 상복부 쓰림, 조기 만복감, 식후 포만감, 상복부 압박감, 상복부 팽만감 및 구역 중 한 가지 이상의 강도 점수가 3점(조금 심하였다) 이상 또는 괴로운 정도 점수가 3점(심하였다) 이상인 자 4) 내시경 검사상 기질적 병변이 없는 자 5) 본 임상시험에 참여할 것을 자발적으로 서면 동의한 자	4	184	46	46	46	46	TID

1차 유효성 평가변수는 8가지 기능성 소화불량 증상 개선도의 유효율 임

6.1.2. 검토의견

6.1.2.1 임상약리시험자료 : 해당 사항 없음

6.1.2.2 치료적 탐색 시험자료 :

- 1차 유효성 평가변수(8가지 기능성 소화불량 증상 개선도의 유효율)에 대한 결과, 투여군간 통계적으로 유의한 결과를 나타내지 못함
- 선정기준을 강화하여 추가 분석한 평가변수(8가지기능성 소화불량 증상의 괴로운 정도 총 점수 변화)에 대해서는 치료군간 치료 효과 차이는 유의하지 않았지만 개선도가 우수하다는 결론을 냈으며, 기능성소화불량증 치료제로서의 개발 가치 시사

6.1.2.3 치료적 확증 시험자료 : DA-9701은 Itopride와 비교하여 유효성 측면에서 열등하지 않으며, 또

한 안전성 측면에서도 상당히 안전한 약물로 판단

6.1.2.4 신청 효능·효과 및 용법·용량의 타당성을 검토 : 신청 효능·효과 및 용법·용량은 타당함

6.1.2.5 시정사항 : 사용상의주의사항 재 작정 필요(전문의약품 형식에 맞게, 사용상의 주의사항의 경우 이상반응을 반영하여 재 작성)

6.2. 가교자료 : 해당 사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사한 적응을 지닌 제품은 다음과 같음.

제약사	**동아제약**	대웅제약	중외제약	SK케미칼	한국얀센
상품명	DA-9701	가스모틴 정	가나톤 정	레보프라이드정	모티리움엠 정
성분명	**견우자·현호색**	Mosapride citrate	Itopride	Levosulpiride	Domperidone maleate
함량	**30 mg**	5 mg	50 mg	25 mg	10 mg
용법	**1회 1정씩 tid (식전)**	1회 1정 tid (식전or식후)	1회 1정 tid (식전)	1회 1정씩 tid (식전)	1회 1~2정씩 tid
적응증	**기능성 소화불량**	기능성소화불량을 수반하는 소화기능 이상	기능성 소화불량으로 인한 소화기 증상	기능성 소화불량으로 인한 복부팽만감, 상복부불쾌감, 속쓰림, 트림, 구역, 구토의 완화	소화불량 증후군, 약물치료 등에 의한 구역 및 구토