

## 의약품 품목허가 보고서

<b>접수일자</b>	2017.08.04.	<b>접수번호</b>	20170174866
<b>신청구분</b>	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
<b>신청인 (회사명)</b>	(주)대웅제약		
<b>제품명</b>	가스모틴에스알정(모사프리드시트르산염수화물)		
<b>주성분명 (원료의약품등록 번호)</b>	모사프리드시트르산염수화물		
<b>제조/수입 품목</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
<b>제형/함량</b>	이 약 1정(182.36밀리그램) 중 [서방부] 모사프리드시트르산염수화물(11.65mg) [속방부] 모사프리드시트르산염수화물(4.23mg)		
<b>신청 사항</b>	<b>효능효과</b>	기능성소화불량으로 인한 소화기증상(속쓰림, 구역, 구토)	
	<b>용법용량</b>	성인: 모사프리드시트르산염무수물로서 1일 15 mg을 1일 1회 경구투여한다.  이 약은 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다.(사용상의 주의사항 중 '3. 일반적 주의 항 2)항' 참조)  이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안되며, 정제 전체를 삼켜서 복용한다.	
<b>최종 허가 사항</b>	<b>허가일자</b>	2017.12.01	
	<b>효능·효과</b>	기능성소화불량으로 인한 소화기증상(속쓰림, 구역, 구토)	
	<b>용법·용량</b>	성인: 모사프리드시트르산염무수물로서 1일 15 mg을 1일 1회 경구투여한다.  이 약은 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다.(사용상의 주의사항 중 '3. 일반적 주의 항 2) 항' 참조)  이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해	

	서는 안되며, 정제 전체를 삼켜서 복용한다.		
사용상의 주의사항	붙임 참조		
저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월		
허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황	▷ 외국유사품목 - 일본 : (속방형) Gasmotin Tablets 2.5mg, 5mg, Gasmotin Powder 1998.6 허가		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	유상아, 백대현, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 김송이, 안미령, 최돈웅 (기시) 김지혜, 정재원, 송영미, 최돈웅
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합관정서 인정

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

# 1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

## 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

기능성소화불량으로 인한 소화기증상(속쓰림, 구역, 구토)

○ 용법·용량

성인: 모사프리드시트르산염무수물로서 1일 15 mg을 1일 1회 경구투여한다.

이 약은 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다.(사용상의 주의사항 중 '3. 일반적 주의 항 2)항' 참조)

이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안되며, 정제 전체를 삼켜서 복용한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 이상반응

1) 모사프리드시트르산염 서방정의 이상반응

기능성 소화불량증 환자 119명을 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조 임상시험에서 총 20명의 환자에서 이상반응이 발생하였고, 발생률은 시험군(서방정) 20.00% (12/60명, 18건), 대조군(일반정)은 13.56% (8/59명, 11건)로 조사되었다. 시험군과 대조군 모두에서 중대한 이상반응은 발생하지 않았다. 임상약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발생률은 시험군 3.33% (2/60명, 4건)로 구역 1.67%(1/60명, 2건), 위창자내공기참, 혈액중성지방증가 각

1.67%(1/60명, 1건)이 발생하였고, 대조군 6.78% (4/59명, 7건)로 구역 3.39%(2/59명, 2건), 복부불쾌감, 변비, 설사, 구토, 부종이 각 1.69%(1/59명, 1건)이 발생하였다.

2) 모사프리드시트르산염 일반제제(1일 3회 복용)에서 보고된 이상반응 998례 중 40례(4.0%)에서 이상반응이 나타났다. 주요한 이상반응으로는 설사·연변(1.8%), 구갈(0.5%), 권태감(0.3%)등이 있다.

임상검사치에서는 792례중 30례(3.8%)에서 이상변동이 보였다. 주요 내용으로는 호산구증가증(1.1%), 중성지방의 상승(1.0%), AST(GOT), ALT(GPT), ALP 및  $\gamma$ -GTP의 상승(각 0.4%)등이 있다.

#### (1) 중대한 이상반응

극중간염, 간기능장애와 황달(각 0.1%미만) :

극중간염, 현저한 AST(GOT), ALT(GPT), $\gamma$ -GTP의 상승 등을 동반한 심각한 간기능장애, 황달이 나타나는 경우가 있고, 사망에 이른 예도 있으므로, 충분히 관찰하고, 이상이 확인되는 경우에는 즉시 투여를 중지하고, 적절한 처치를 실시한다.

#### (2) 기타 이상반응

과민증 : 발진, 두드러기, 때때로 부종

혈액계 : 때때로 호산구증가, 백혈구감소

소화기계 : 복부팽만감, 구강마비(혀와 입술을 포함), 때때로 설사, 연변, 구갈, 복통, 구역, 구토, 미각이상,

간장 : 때때로 ALP의 상승, 빌리루빈 상승,

순환기계 : 때때로 심계항진

정신신경계 : 때때로 어지러움, 휘청거림, 두통,

기타 : 떨림, 때때로 권태감, 중성지방의 상승,

#### 3) 모사프리드시트르산염 일반제제(1일 3회 복용)의 국내 시판후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 745명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계 여부와 상관없이 1.9%(14례/745례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 1.3%(10례/745례)이다. 이상반응은 인과관계 여부와 상관없이 복통, 설사 각 4례, 묽은 변 3례, 오심 2례, 복부팽만, 소화불량, 유즙과생산, 권태, 발진 각 1례로 나타났다. 이 중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 소화불량, 유즙과생산이 각 1례씩 보고되었다.

4) 모사프리드시트르산염 일반제제(1일 3회 복용)의 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2013년)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것 의미하는 것은 아니다.

- 졸림

### 3. 일반적 주의

1) 일정기간(보통 2주) 투여하여도 소화관 증상의 개선이 보이지 않을 경우 장기간 투여하지 않는다.

2) 음식물과 함께 이 약을 복용하면 이 약의 혈중농도가 상승할 수 있으므로 공복시 투여한다(9. 전문가를 위한 정보 항 참조). 기능성 소화불량 환자에 대한 이 약의 식후 투여시 유효성 및 안전성은 평가되지 않았다.

### 4. 상호작용

본제의 소화관운동촉진작용은 콜린작용성 신경과의 관련성으로 인해 항콜린제(황산아트로핀, 브롬화부틸스코폴라민 등)와 병용 투여시 이 약의 작용이 감소될 수 있으므로 복용 간격을 두는 등 병용에 주의해야 한다.

### 5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 임신할 가능성이 있는 부인에는 치료의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.(임신 중의 투여에 관한 안전성이 확립되어있지 않다.)

2) 수유 중에는 투여를 피하고, 부득이한 경우에는 수유를 중단한다.(실험동물에서 모유중으로의 이행이 보고되어 있다.)

### 6. 소아에 대한 투여

소아 등에 대한 안전성이 확립되어있지 않다.(사용경험이 없다.)

### 7. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 신기능, 간기능 등의 생리기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여하고 이상반응이 발현된 경우에는 감량(예, 모사프리드시트르산염무수물로서 1일 7.5mg)하는 등 적절한 처치를 한다.

## 8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

## 9. 전문가를 위한 정보

### 가. 약동학적 정보

건강한 성인 남성 38명을 대상으로 한 무작위배정, 공개, 3개 투여군, 3개 순서군 교차 임상 시험에서 모사프리드시트르산염 서방정 1일 1회 또는 모사프리드시트르산염 일반제제의 1일 3회 경구투여 시 모사프리드의 C<sub>max</sub>와 AUC<sub>last</sub>에 있어서 일반제제에 대한 서방정의 기하 평균 비율이 각각 0.74, 1.03 이었고 90% 신뢰구간이 각각 0.63-0.85, 0.89-1.17로 관찰되었다.

모사프리드시트르산염 서방정의 공복 시 경구투여에 대한 고지방식이 30분 후 경구투여 시의 모사프리드의 C<sub>max</sub>와 AUC의 기하 평균 비율은 각각 1.51, 1.20 이었고, T<sub>max</sub>의 경우 공복 시 1.0 시간에서 고지방식이 후 3.0 시간으로 증가하였다.

### 나. 임상시험 정보

기능성 소화불량증 환자 119명을 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조 임상시험에서 모사프리드시트르산염 서방정 1일 1회 투여는 모사프리드시트르산염 일반제제 1일 3회 투여와 비교하여 베이스라인 대비 4주시점의 소화기 증상 점수 변화량에 있어 비열등하였다.

### 다. 독성시험 정보

설치류에 임상통상용량의 100-300배(30-100mg/kg/일)을 장기간 경구투여한 시험(랫트 104주, 마우스 92주간)에 있어 종창(간세포선종 및 갑상선여포성 종창) 발생률의 상승이 나타났다.

## ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당없음

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사, 재심사 기간(잔여기간)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상의약품임
  - 재심사기간: 2017.12.01. ~ 2020.06.29.(잔여기간)
  - 재심사신청기간: 2020.06.30. ~ 2020.09.29.
2. 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처고시 제2016-97호(2016.9.6.))을 준수할 것
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당없음

### 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2017.08.04.				
보완요청 일자		2017.10.12.	2017.10.12.		
보완접수 일자		2017.10.25.	2017.10.25.		
최종처리 일자	2017.12.01.				



# <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 및 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제),  
7. 새로운 제형 (동일투여경로)

제출자료 구분	자료번호																												비고							
	2								3				4					5			6		7	8												
	가				나				가		나		가	나	다	라	마	바			가	나			다	가	나									
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	가	나					
제출범위 3	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	※	x	x	x	x	△	△	△	○	※	※	○	x	○	○	
제출범위 7	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	x	x	x	x	x	△	△	△	x	x	△	△	x	○	○	주8
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	x	x	○

면제여부 :

주 8. 서방성제제는 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 자료를 제출하여야 한다.

- 가. 동일유효성분의 서방성제제가 이미 허가된 바 있는 품목의 경우에는 생물학적동등성시험자료. 다만, 비교용출시험결과가 생물학적동등성시험결과와 상관성이 있다는 사실이 입증된 경우 등 비교용출시험으로 생물학적동등성을 입증할 수 있음이 인정되는 경우는 「의약품동등성시험기준」에 의한 비교용출시험자료
- 나. “가” 이외의 경우에는 신약의 첨부자료 중 제1호, 제3호, 제5호 다목 중 흡수·배설자료, 제6호(또는 생물학적 동등성시험자료) 에서 제8호까지의 자료와 비교용출시험자료를 제출하여야 한다.

○ 제출자료 목록

- 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
  - 가. 원료의약품에 관한 자료
    - 1) 구조결정에 관한 자료
    - 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
    - 3) 제조방법에 관한 자료
    - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
    - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
    - 6) 시험성적에 관한 자료
    - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
    - 2) 제조방법에 관한 자료
    - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료
- 3. 안정성에 관한 자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
  - 5. 약리작용에 관한 자료
- 가. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  - 6. 임상시험성적에 관한 자료
- 가. 임상시험자료집
  - 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 약물의 복약순응도를 높이기 위하여 기능성 소화불량증 치료제로 허가된 기허가품목인 모사프리드시트르산염 5mg 속방정(1일 3회)을 근거로 서방정으로 개발함
- 약리작용에 관한 자료(흡수 및 배설에 관한 자료) : 약동학시험결과 모사프리드시트르산염 서방정은 대조약인 속방정과 비교시 약물의 체내노출도등의 파라미터에 있어 유사한 수준을 보였으며, 약동학적 파라미터에 근거하여 서방형 제제의 약물동태를 나타내는 것으로 사료됨
- 임상시험성적에 관한 자료 : 모사프리드 속방정 1일 3회 투여 및 서방정 1일 1회 식전 투여시 체내노출도가 유사하였으며, 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 등록시점 대비 위장관증상점수 변화량에 대하여 서방정이 속방정 대비 비열등함을 입증하였음. 아울러, 서방정 및 속방정의 안전성 프로파일이 구간 유의한 차이 없었고, 서방정의 전반적인 안전성 및 내약성 양호할 것으로 예측됨
  - 단회 투여 임상자료 및 반복 투여 시뮬레이션 자료에서 대조약(모사프리드 속방정) 1일 3회 투여와 시험약(서방정) 단회투여시 대조약과 서방형 제제의 체내 노출정도 유사하고, 축적되지 않은 경향을 보였음
  - 모사프리드 서방정과 속방정의 비열등성 임상시험에서 일차유효성평가(등록시점 대비 4주시점의 위장관증상점수 변화량)결과 시험군(서방정)이 대조군(속방정) 대비 비열등함을 입증하였음.
- 동일 주성분의 속방정(가스모틴정)의 허가사항, 임상시험결과 등을 근거로 신청 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항을 적용

## [약어 및 정의]

- 해당사항 없음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 가스모틴에스알정(모사프리드시트르산염수화물)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : Selective serotonin 5-HT4 receptor agonist 기타의 소화기관용약(239)
- 약리작용 기전 : 선택성 높은 세로토닌 5-HT4 수용체 작용약으로, 도파민 D2 수용체 차단작용은 나타내지 않는 위장관 운동촉진제이다. 모사프리드는 위장관운동을 촉진하여 기능성 소화불량증의 증상개선에 유효한 것으로 밝혀졌는데, 이는 모사프리드가 위장관에 존재하는 장근신경총(Myenteric plexus)의 세로토닌 5-HT4수용체를 자극하여 아세틸콜린(Acetylcholine)의 유리를 촉진함으로써 이루어진다. 위장관운동은 자율신경에 의한 길항적 이중지배를 받는데 콜린효능성 신경말단에서 유리되는 아세틸콜린은 위장관운동을 촉진한다고 알려져 있다.

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 가스모틴에스알정(DWJ1252)은 선택성이 높은 세로토닌 5-HT4 수용체에 작용하는 물질인 모사프리드를 주성분으로 하는 제품으로, 도파민D2 수용체 차단작용은 나타내지 않는 위장관운동촉진작용으로 기능성소화불량을 수반하는 소화기능이상증상을 개선하는 효과적인 약물이다.
- 기존의 1일 3회 용법의 속방성제제 가스모틴정의 환자의 복약순응도 및 편의성을 향상시키기 위하여 개발한 본제품은 가스모틴정과 동일한 유효성분을 포함한 1일1회용법의 제어 방출성 서방형제제이며, 1일 용량은 속방성제제의 1일 권장용량과 동일하다.
- 이에 따른 신청 효능효과는'기능성소화불량으로 인한 소화기증상(속쓰림, 구역, 구토)'이며, 용범용량은'모사프리드시트르산염무수물로서 1일 15 mg을 1일 1회 경구투여한다. 이 약은 식사를 피하여 공복상태에서 복용한다(사용상의 주의사항 중'2. 일반적주의항)항 참조). 이 약은 서방성제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안되며, 정제전체를 삼켜서 복용한다.'이다.
- 기능성 소화불량의 증상들은 발현시간이 일정하지 않고 만성적이므로, 환자가 기존 1일 3회 복용에서 1일 1회 복용하였을 때 환자의 복약순응도를 향상시켜 치료효과가 극대화되고, 약효가 일정하게 유지되어 증상의 발현을 지속적으로 혹은 전반적으로 억제시킬 수 있을 것으로 기대한다.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 :

▷ 국내

<속방정>

- 가스모틴산제(모사프리드시트르산염), (주)대웅제약, 2001.08.23 신약 허가, 재심사대상 2001.08.23~2007.08.22.(6년)
- 가스모틴정2.5밀리그램(구연산모사프리드), (주)대웅제약, 2002.04.19 허가, 재심사대상 2002.04.19~2007.08.22.
- 가스모틴정5밀리그램(모사프리드시트르산염이수화물), (주)대웅제약, 2001.10.15 신약 허가, 재심사대상 2001.10.15~2007.08.22.(6년)

<서방정>

- 가스티인씨알정(모사프리드시트르산염수화물), 한국유나이티드제약(주), 2016.06.30. 개량신약 허가 재심사대상

2016.06.30.~2020.06.29.

▷ 외국유사품목

- 일본 : (속방형) Gasmotin Tablets 2.5mg, 5mg, Gasmotin Powder 1998.6 허가

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 기능성 소화불량으로 인한 소화기증상(속쓰림, 구역, 구토)
- 대상질환(기능성 소화불량증) 정의 및 진단기준<sup>1,2)</sup> :
  - 기능성 소화불량증은 소화성궤양, 위장관 악성 종양, 위식도역류질환, 담도 질환 등 그 인과관계가 뚜렷한 기질적 질환이 없으면서 만성적이며 반복적인 위장관 증상이 상부 위장관에 주로 발생하는 증상군을 일컫는다. 소화불량증은 흔한 질환으로, 일차의료기관에 방문하는 환자 전체의 5% 정도를 차지하며, 국내에서 일차의료기관에서 3차의료기관으로 의뢰된 소화불량증 환자 중 약 8-20%에서 기질적 질환이 발견되고 70-92%에서는 기능성 소화불량증인 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup>
  - 1989년 각국의 소화기질환 전문가들이 모여 기능성 소화불량증을 포함한 다양한 기능성 위장관 질환에 대해 로마기준 I이라 불리는 진단기준을 만들었으며, 이후 1999년, 2006년 2,3차 개정이 이뤄져 현재에 이르고 있다.<sup>1)</sup> 로마기준 III는 다음의 표와 같다.<sup>2)</sup>

2. Rome III definition 2006<sup>8</sup>

- Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis
- Required one or more of the following symptoms: (1) bothersome postprandial fullness, (2) early satiation, (3) epigastric pain, and (4) epigastric burning.
- No evidence of any structural diseases (including at on upper endoscopy) that is likely to explain the symptom was required.
- Subtype: epigastric pain syndrome, postprandial distress syndrome

- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법<sup>1)</sup> :
  - 기능성 소화불량증은 여러 가지 병태생리가 관여되어 다양한 증상양상을 보이는 이질적인 질환군이며 증상을 유발할 수 있는 기저 병태생리를 추정하여 이를 교정해주는 약물들을 조합하는 치료가 효과적이다.
  - 프로토펙프억제제, 위장관운동 촉진제, 히스타민수용체길항제 등이 권고되고 있다.

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 모사프리드시트르산염의 이상반응
  - 주요 이상반응 : 설사·뱀은 변(1.8 %), 구갈(0.5 %), 권태감(0.3 %)등
  - 임상검사치 이상 : 호산구증가(1.1%), 중성지방의 상승(1.0 %), AST, ALT, ALP 및  $\gamma$ -GTP의 상승(각 0.4 %) 등
  - 중대한 이상반응으로 전격성간염, 간기능 장애와 황달(각 0.1 %미만) : 전격성간염, 현저한 AST, ALT,  $\gamma$ -GTP의 상승 등을 동반한 심각한 간기능 장애, 황달이 나타나는 경우가 있고, 사망에 이른 예 보고된 바 있음

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

1) 기능성 소화불량증 치료에 관한 임상진료지침, 대한소화기학회지 2011;57(2):67-81

2) 기능성 소화불량증의 진단: 체계적인 문헌고찰, 대한소화기학회지 2010;55:296-307

■ 임상시험승인현황 :

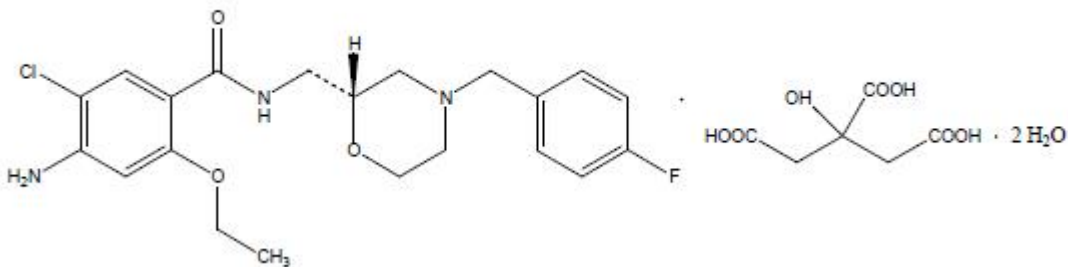
임상시험	승인일	임상시험계획 승인을 받은 자
건강한 남성 피험자를 대상으로 mosapride 제제 1일 3회 경구투여 시와 DWJ1252 1일 1회 경구투여 시 mosapride 의 생체 이용률을 비교하기 위한 임상시험: 무작위 배정, 공개, 3 개 투여군, 3 개 순서군 교차 연구 [DW_J1252001P study]	2010.02.24.	(주)대웅제약
기능성 소화불량증 환자에서 소화기 증상 개선에 대한 DWJ1252 의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조 임상시험(PART1)[DW_J1252002 study]	2016.10.28.	(주)대웅제약
기능성 소화불량증 환자에서 소화기 증상 개선에 대한 DWJ1252의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조 임상시험(PART2) [DW_DWJ1252003study] ※ 결과 미제출	2016.10.28.	(주)대웅제약

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 모사프리드시트르산염수화물
- 일반명 : 4-Amino-5-chloro-2-ethoxy-N-[(2RS)-4-(4-fluorobenzyl)morpholin-2-yl]methyl)-benzamidemono citrate dihydrate
- 분자식 :  $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7 \cdot 2H_2O$  : 650.05
- 구조식 :



### 2.1.2 원료의약품 시험항목

- 모사프리드시트르산염수화물 : 'JP'에 따름

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

### 2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상    <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험    시정치 ( <input type="checkbox"/> pH   <input type="checkbox"/> 비중   <input type="checkbox"/> 기타 )                  순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질   <input type="checkbox"/> 기타 )    <input type="checkbox"/> 건조감량/수분  <input type="checkbox"/> 특수시험   <input type="checkbox"/> 기타시험    <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험        <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액                  *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.             </p>
<p>                 제제시험  <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험   <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험   <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험  <input type="checkbox"/> 금속성이물시험   <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험  <input type="checkbox"/> 무균시험        <input type="checkbox"/> 미생물한도시험   <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험   <input type="checkbox"/> 불용성이물시험  <input type="checkbox"/> 알코올수시험   <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험   <input type="checkbox"/> 점착력시험   <input type="checkbox"/> 형상시험        <input type="checkbox"/> 기타시험                  *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.             </p>

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당사항 없음

### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C / 60%RH	HDPE병 LDPE캡	12개월 동안 기준 내 적합
가속시험	40°C / 75%RH		가속 6개월 동안 유의한 변화 없으며 기준 내 적합함

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존 12개월, 가속 6개월 동안 안정성시험 결과 기준 내 적합하므로 의심하여 신청한 사용기간 '제조일로

부터 24개월' 인정가능.

#### 4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

#### 5. 약리작용에 관한 자료

##### 5.1. 약리작용시험 개요

##### 5.2. 효력시험

- 미제출

##### 5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) : 해당사항 없음

##### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 모사프리드 서방정과 속방정(가스모틴정)의 비교약동학시험자료 제출

##### 5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험자료의 경우 의약품의 품목허가신고심사규정 제7조제5호에 따라 효력시험에 관한 자료는 제3상 임상 시험결과로 같음
- 흡수 및 배설에 관한 자료 :
  - 모사프리드시트르산염 서방정은 대조약인 속방정과 비교시 약물의 체내노출도등의 파라미터에 있어 유사한 수준을 보였으며, 약동학적 파라미터에 근거하여 서방형 제제의 약물동태를 나타내는 것으로 사료됨

#### 6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청 효능효과 : 기능성소화불량으로 인한 소화기증상(속쓰림, 구역, 구토)
- 신청 용법용량 : 성인: 모사프리드시트르산염무수물로서 1일 15 mg을 1일 1회 경구투여한다. 이 약은 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다.(사용상의 주의사항 중 '3. 일반적 주의 항 2)항' 참조) 이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안되며, 정제 전체를 삼켜서 복용한다.

##### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건(반복투여 시뮬레이션자료 포함), 3상 1건

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
1상	DW_J12 52001P	건강한 남성 피험자를 대 상 으 로	무 작 위 배정, 공 개, 3 개	건강한 성 인 남성 39명	[Treatment A] DWJ1252 15mg 1일 1회	1일	<약동학> C <sub>max</sub> , AUCt	<약동학> - Mosapride의 C <sub>max</sub> 와 AUClast 에 있어서 가스 모틴정에 대한 DWJ1252의 기하평균비(90% CI)는



단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																								
		mosapride 제제 1일 3회 경구투여 시와 DWJ1252 1일 1회 경구투여 시 mosapride 의 생체 이용률을 비교하기 위한 임상시험: 무작위 배정, 공개, 3개 투여군, 3개 순서군 교차 연구	투여군, 3개 순서군 교차 연구		공복 단회 투여  [Treatment B] DWJ1252 15mg 1일 1회 고지방식이 후 단회 투여  [Treatment C] 가스모틴® 정 5mg 1일 3회 투여		<안전성> 이상반응 등	<p>각각 0.74(90% CI: 0.63~0.85), 1.03(90% CI: 0.89~1.17) 이었다.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>DWJ1252 15mg_fast (N=29)</th> <th>Gasmotin Tab 5mg 1T tid (N=29)</th> <th>Geometric Mean Ratio (90% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub> (µg/L)</td> <td>26.406 ± 9.572<sup>‡</sup></td> <td>35.477 ± 9.847<sup>‡</sup></td> <td>0.74 (0.63 - 0.85)<sup>†</sup></td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-24</sub> (µg*hr/L)</td> <td>149.465 ± 70.805<sup>‡</sup></td> <td>140.137 ± 47.010<sup>‡</sup></td> <td>1.03 (0.89 - 1.17)<sup>†</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>‡</sup> Arithmetic mean ± standard deviation <sup>†</sup> Geometric mean ratio of DWJ1252 15mg_fast to Gasmotin Tab 5mg 1T tid</p> <p>-공복 시 투여에 대한 고지방식이 30분 후 투여 시 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>0-24</sub>의 기하평균비(90% CI)는 각각 1.51 (90% CI: 1.28~1.73) 및 1.20(90% CI: 1.04~1.35)이었다. 고지방식으로 DWJ1252의 경구투여 systemic exposure 가 20% 증가함을 확인하였다.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>DWJ1252 15mg_fed (N=29)</th> <th>DWJ1252 15mg_fast (N=29)</th> <th>Geometric Mean Ratio (90% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub> (µg/L)</td> <td>39.646 ± 15.282<sup>‡</sup></td> <td>26.406 ± 9.572<sup>‡</sup></td> <td>1.51 (1.28 - 1.73)<sup>†</sup></td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-24</sub> (µg*hr/L)</td> <td>171.437 ± 62.991<sup>‡</sup></td> <td>149.465 ± 70.805<sup>‡</sup></td> <td>1.20 (1.04 - 1.35)<sup>†</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>‡</sup> Arithmetic mean ± standard deviation <sup>†</sup> Geometric mean ratio of DWJ1252 15mg_fed to DWJ1252 15mg_fast</p>	Parameter	DWJ1252 15mg_fast (N=29)	Gasmotin Tab 5mg 1T tid (N=29)	Geometric Mean Ratio (90% CI)	C <sub>max</sub> (µg/L)	26.406 ± 9.572 <sup>‡</sup>	35.477 ± 9.847 <sup>‡</sup>	0.74 (0.63 - 0.85) <sup>†</sup>	AUC <sub>0-24</sub> (µg*hr/L)	149.465 ± 70.805 <sup>‡</sup>	140.137 ± 47.010 <sup>‡</sup>	1.03 (0.89 - 1.17) <sup>†</sup>	Parameter	DWJ1252 15mg_fed (N=29)	DWJ1252 15mg_fast (N=29)	Geometric Mean Ratio (90% CI)	C <sub>max</sub> (µg/L)	39.646 ± 15.282 <sup>‡</sup>	26.406 ± 9.572 <sup>‡</sup>	1.51 (1.28 - 1.73) <sup>†</sup>	AUC <sub>0-24</sub> (µg*hr/L)	171.437 ± 62.991 <sup>‡</sup>	149.465 ± 70.805 <sup>‡</sup>	1.20 (1.04 - 1.35) <sup>†</sup>
Parameter	DWJ1252 15mg_fast (N=29)	Gasmotin Tab 5mg 1T tid (N=29)	Geometric Mean Ratio (90% CI)																													
C <sub>max</sub> (µg/L)	26.406 ± 9.572 <sup>‡</sup>	35.477 ± 9.847 <sup>‡</sup>	0.74 (0.63 - 0.85) <sup>†</sup>																													
AUC <sub>0-24</sub> (µg*hr/L)	149.465 ± 70.805 <sup>‡</sup>	140.137 ± 47.010 <sup>‡</sup>	1.03 (0.89 - 1.17) <sup>†</sup>																													
Parameter	DWJ1252 15mg_fed (N=29)	DWJ1252 15mg_fast (N=29)	Geometric Mean Ratio (90% CI)																													
C <sub>max</sub> (µg/L)	39.646 ± 15.282 <sup>‡</sup>	26.406 ± 9.572 <sup>‡</sup>	1.51 (1.28 - 1.73) <sup>†</sup>																													
AUC <sub>0-24</sub> (µg*hr/L)	171.437 ± 62.991 <sup>‡</sup>	149.465 ± 70.805 <sup>‡</sup>	1.20 (1.04 - 1.35) <sup>†</sup>																													
-	-	가스모틴에 스알정(DWJ 1252) 반복투여 Simulation Report)	Gastroplu s로 시물레이션	[W_J125201P]의 PK 자료	- 시험약: UI05MSP015C T 1정 공복 또는 식후 투여로 수행  - 대조약: 가스모틴정 1일 3회	-	<약동학> Cmax, AUC	<약동학> Steady state에서의 Geometric mean 산출 1) Gasmotin (대조약) 1일 3회 반복 투여 vs. DWJ1252 1일 1회 식전 반복 투여 -대조약인 가스모틴정을 실제 환자의 투약 시간을 고려하여 반복투여시 시험약인 DWJ1252 (가스모틴에스알정)를 24시간간격으로 반복투여 하였을 경우의 혈중 흡수 프로파일을 시물레이션을 통하여 비교하였을 때, 유의적인 차이가 없었음																								
<b>안전성-유효성시험</b>																																
3상	[DW_J1252002]	기능성 소화 불량증의 소화기 증상개선에 대한 DWJ1252 의 유효성과 안전성 평가	다기관 무작위배정이중증가림 활성대조 (PART 1)	기능성 소화 불량증 환자 119명	[시험군] (N=60) DWJ1252 1일 1회, 아침식전 + 가스모틴® 정 위약 1일 3회, 식전 복용  [ 대 조 군](N=59) DWJ1252 위약 1일 1회, 아침식전 + 가스모틴	4주	<유효성> - 1차: Baseline 대비 4주시점의 GIS변화량  <안전성> 이상반응등	<유효성> - 1차 유효성: PP군 분석 기저치 대비 4주 시점의 GIS 변화량에서 DWJ 1252와 가스모틴®정은 증상 개선 효과를 나타냈고, DWJ1252는 가스모틴®정 대비 비열등하였다.  *GIS(위장관 증상 점수) 오심, 구토, 팽만감, 복부경련, 조기 포만감, 위산 역류/속쓰림, 메스꺼움, 식욕 저하, 흉골후방 불편감, 상복부 통증 10가지 증상의 중증도 0점(무증상)-4점(극심함)의 리커트 척도(5점)로 평가후 점수 합산																								

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					® 정 1일 3회, 식 전복용			<b>&lt;안전성&gt;</b> - 시험군과 대조군의 이상반응(TEAE) 발생률은 각각 20.00% (12/60명, 18건), 13.56% (8/59명, 11건)였다. - 시험군에서 발생한 이상반응은 모두 경증이었으며, 약물이상반응으로 보고된 오심, 장내 가스 및 혈중 중성지방 증가는 이미 기 허가된 대조약에서도 보고된 이상반응이었다.

### 6.3. 생물약제학시험

### 6.4. 임상약리시험

건강한 남성 피험자를 대상으로 mosapride 제제 1일 3회 경구투여 시와 DWJ1252 1일 1회 경구투여 시 mosapride 의 생체 이용률을 비교하기 위한 임상시험: 무작위 배정, 공개, 3 개 투여군, 3 개 순서군 교차 연구[DW\_J1252001P Version 1.1(2011.05.10.)]

- 건강한 성인 남성 38명을 대상으로 한 무작위배정, 공개, 3개 투여군, 3개 순서군 교차 임상시험에서 모사프리드시트르산염 서방정 1일 1회 또는 모사프리드시트르산염 일반제제의 1일 3회 경구투여 시 모사프리드의 Cmax와 AUClast 에 있어서 일반제제에 대한 서방정의 기하 평균 비율이 각각 0.74, 1.03 이었고 90% 신뢰구간이 각각 0.63-0.85, 0.89-1.17로 관찰되었다.
- 모사프리드시트르산염 서방정의 공복 시 경구투여에 대한 고지방식이 30분 후 경구투여 시의 모사프리드의 Cmax와 AUC 의 기하 평균 비율은 각각 1.51, 1.20 이었고, Tmax의 경우 공복 시 1.0 시간에서 고지방식이 후 3.0 시간으로 증가하였다.
- 38명 중 11명에서 18건의 이상반응 발생하였음. 그 중 10건의 이상반응이 이상약물반응으로 평가되었음. 모든 이상반응은 경증이었으며, 특별한 치료 없이 자연적으로 소실되는 양상이었음. 중대한 이상반응이나 예상하지 못한 이상약물반응 없었음. 모든 치료군에서 임상실험실 검사 및 심전도 검사, 신체검진 및 활력징후에서 임상적으로 의미 있는 변화 관찰되지 않았음
- 반복투여 시물레이션 결과, 대조약인 가스모틴정을 실제 환자의 투약시간을 고려하여 반복투여하고, 시험약인 DWJ1252 (가스모틴에스알정)를 24시간간격으로 반복투여 하였을 경우의 혈중 흡수 프로파일을 시물레이션을 통하여 비교하였을 때, 유의적인 차이가 없었음

#### 6.4.2. 약력학시험(PD) : 해당사항 없음

### 6.5. 유효성 및 안전성

#### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 상기 표 참조

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

기능성 소화불량증 환자에서 소화기 증상 개선에 대한 DWJ1252의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조 임상시험[DW\_J1252002]

- 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 모사프리드 서방정 15mg 1일 1회 또는 모사프리드 속방정 5mg 1일 3회로 4주간 경구 투여한 후 베이스라인 대비 4주 시점의 위장관 증상점수(Gastrointestinal symptom score, GIS)의 변화량을 비교하는 비열등성 임상시험을 수행하였음
- 분석대상군
  - 계획된 시험대상자 수 : 124명 (군당 최소 대상자수 49명, 탈락률 20% 고려)
  - 결과분석에 포함된 시험대상자 수 :

분석 대상군	시험군	대조군	합계
	n (%)	n (%)	n (%)
무작위 배정	60	59	119
SS (Safety Set)	60 (100.00)	59 (100.00)	119 (100.00)
FAS (Full Analysis Set)	57 (95.00)	57 (96.61)	114 (95.80)
PPS (Per-Protocol Set)	51 (85.00)	49 (83.05)	100 (84.03)

- 일차유효성평가(베이스라인 대비 4주시점의 위장관증상점수 변화량)결과 대조군 대비 시험군의 비열등함을 확인하였음.
- 임상시험에서 이상반응(TEAE) 발생률은 시험군 20.00% (12/60명, 18건), 대조군 13.56% (8/59명, 11건)였으며, 약물이상반응 발생률은 시험군 3.33% (2/60명, 4건), 대조군 6.78% (4/59명, 7건)였다. 이 밖에 중대한 이상반응은 두 군 모두 보고되지 않았으며, 이상반응 및 약물이상반응 발생률에 있어 군간 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(모든 p>0.05). 약물이상반응으로 시험군에서 'Nausea'(1.67%(1/60명, 2건), 'Flatulence' 및 'Blood triglycerides increased'가 1건씩 발생하였다.

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

[DW\_J1252002]

- 일차유효성평가(베이스라인 대비 4주시점의 위장관증상점수 변화량)결과 대조군 대비 시험군의 비열등함을 확인하였음.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험용의약품투여후 이상반응(TEAE) 발생률은 시험군 20.00% (12/60명, 18건), 대조군 13.56% (8/59명, 11건)였으며, 보고된 이상반응은 모두 경증 이었으며, 이상반응 발현율에 대한 군간 유의한 차이 없었음. 약물이상반응 발생률은 시험군 3.33% (2/60명, 4건), 대조군 6.78% (4/59명, 7건)이었으며, Nausea(경증), Flatulence(경증), blood triglycerides increased(경증)이었음. 중대한 이상반응 보고되지 않음.

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 모사프리드 속방정 1일 3회 투여 및 서방정 1일 1회 식전 투여시 체내노출도가 유사하였으며, 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 등록시점 대비 위장관증상점수 변화량에 대하여 서방정이 속방정 대비 비열등함을 입증하였음. 아울러, 서방정 및 속방정의 안전성 프로파일이 군간 유의한 차이 없었고, 서방정의 전반적인 안전성 및 내약성 양호할 것으로 예측됨.
  - 건강한 성인 남성지원자에서 대조약(모사프리드 속방정) 1일 3회 투여와 시험약(서방정) 단회투여시 대조약 및 시험약(공복)의 체내 노출정도 유사한 경향을 보였음
  - 반복투여 시뮬레이션 결과, 대조약과 서방형 제제의 체내 노출정도 유사하였음
  - 모사프리드 서방정과 속방정의 비열등성 임상시험에서 일차유효성평가(등록시점 대비 4주시점의 위장관증상 점수 변화량)결과 시험군(서방정)이 대조군(속방정) 대비 비열등함을 입증하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	신청품목	기허가품목	
제품명	가스모틴에스알정(모사프리드시트르산염수화물)	가스티인씨알정(모사프리드시트르산염수화물)	가스모틴산제 가스모틴정2.5밀리그램(구연산모사프리드) 가스모틴정5밀리그램(모사프리드시트르산염이수화물)
분류	전문	전문	전문
효능·효과	기능성소화불량으로 인한 소화기증상(속쓰림, 구역, 구토)	기능성소화불량으로 인한 소화기증상(속쓰림, 구역, 구토)	기능성소화불량으로 인한 소화기증상(속쓰림, 구역, 구토)
용법·용량	성인: 모사프리드시트르산염무수물로서 1일 15 mg을 1일 1회 경구투여한다. 이 약은 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다.(사용상의 주의사항 중 '3. 일반적 주의 항2)항' 참조) 이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안되며, 정제 전체를 삼켜서 복용한다.	성인: 모사프리드시트르산염무수물로서 1일 15 mg을 1일 1회 경구투여한다. 이 약은 식사를 피하여 공복 상태에서 복용한다.(사용상의 주의사항 중 '2. 일반적 주의 항 2)항' 참조) 이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안되며, 정제 전체를 삼켜서 복용한다.	성인: 모사프리드시트르산염무수물로서 1일 15 mg을 3회로 나누어 식전 또는 식후에 경구투여한다.