

ORIGINAL ARTICLE

# 기능성 소화불량증 환자 중, 식후불편증후군 아형 환자에서 새로운 위장운동 촉진제 베나치오큐액®의 유효성 및 안정성: 단일기관, 무작위배정, 양측눈가림, 위약대조 예비실험

심영광<sup>1,\*</sup>, 이주엽<sup>2,\*</sup>, 김나영<sup>1,3</sup>, 박요한<sup>1</sup>, 윤혁<sup>1</sup>, 신철민<sup>1</sup>, 박영수<sup>1</sup>, 이동호<sup>1,3</sup>

분당서울대학교병원 내과<sup>1</sup>, 계명대학교 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>, 서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소<sup>3</sup>

## Efficacy and Safety of New Prokinetic Agent Benachio Q Solution® in Patients with Postprandial Distress Syndrome Subtype in Functional Dyspepsia: A Single-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study

Young Kwang Shim<sup>1,\*</sup>, Ju Yup Lee<sup>2,\*</sup>, Nayoung Kim<sup>1,3</sup>, Yo Han Park<sup>1</sup>, Hyuk Yoon<sup>1</sup>, Cheol Min Shin<sup>1</sup>, Young Soo Park<sup>1</sup>, and Dong Ho Lee<sup>1,3</sup>

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam<sup>1</sup>, Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu<sup>2</sup>, Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul<sup>3</sup>, Korea

**Background/Aims:** Functional dyspepsia (FD) is a gastrointestinal disorder in which the patient suffers from chronic abdominal symptoms despite the absence of organic disease. Benachio Q solution (soln.)® is a new prokinetic herbal medicine. The aim of the present study is to determine the efficacy and safety of Benachio Q soln.® in patients with postprandial distress syndrome (PDS) subtype in FD.

**Methods:** A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study was performed in 20 patients with PDS. Patients were assigned to receive either Benachio Q soln.® or placebo three times a day. After 4 weeks of treatment, the data on response rates, symptoms severity of PDS and gastric emptying time were analyzed to evaluate its efficacy. Adverse events, laboratory tests and vital sign were analyzed to assess its safety.

**Results:** Nine patients were assigned to Benachio group and 10 patients to placebo group. The response rate after 4 weeks was 44.4% and 20.0% in Benachio and placebo group, respectively ( $p=0.350$ ). The response rate during the first week in Benachio group was better compared to that of placebo group with marginal difference (33.3% vs. 0.0%,  $p=0.087$ ). Changes of severity score in early satiety on second and third week were  $-1.8\pm 0.6$ ,  $-1.9\pm 0.4$  and  $-1.3\pm 0.5$ ,  $-1.4\pm 0.6$  in Benachio and placebo group, respectively ( $p=0.059$  vs.  $p=0.033$ ). No adverse event was observed.

**Conclusions:** The new herbal drug, Benachio Q soln.® seems to improve the symptoms of PDS subtype in FD and could be used safely. Further larger trial is needed in the future. (Korean J Gastroenterol 2015;66:17-26)

**Key Words:** Functional dyspepsia; Herbal medicine; Efficacy; Safety

Received April 23, 2015. Revised May 18, 2015. Accepted June 1, 2015.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

\*These two authors have equally contributed to this work.

교신저자: 김나영, 463-707, 성남시 분당구 구미로 173번길 82, 분당서울대학교병원 내과

Correspondence to: Nayoung Kim, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea. Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: nayoungkim49@empas.com

Financial support: This work was supported by grant no 06-2013-115 from the Seoul National University Bundang Hospital Research fund. Conflict of interest: None.

## 서 론

기능성 소화불량증은 뚜렷한 기질적 질환이 없으면서 만성적이며 반복적인 위장관 증상이 상부 위장관에 주로 발생하는 흔한 증상군이다. 로마기준 III에서 정의된 소화불량 증상은 식후포만감, 조기만복감, 명치부위 통증 혹은 쓰림의 네 가지 증상이며, 이 네 가지 증상에 따라 식후불편증후군(postprandial distress syndrome)과 상복부통증증후군(epigastric pain syndrome)의 두 가지 아형으로 분류된다. 로마기준 III 진단기준에 의거한 국내 기능성 소화불량증의 유병률은 8.1%였으며, 이 중 식후불편증후군이 6.5%, 상복부통증증후군이 4.6%로 보고되었다.<sup>1</sup>

기능성 소화불량증은 다양한 상복부 증상이 복합적으로 관련되어 발생한다.<sup>2,3</sup> 또한, 위배출의 지연, 위 적응의 장애, 십이지장 및 공장의 운동 이상, 내장신경의 과민성, 중추신경계의 기능 이상 등 다양한 병태생리로 인해 근본적인 치료의 접근이 쉽지 않다. 기능성 소화불량증의 치료에는 프로토펙트릭 억제제, 제산제, 위장관운동 촉진제, 히스타민 수용체 길항제, 항우울제, 헬리코박터 제균치료 등이 사용되고 있는데,<sup>4</sup> 이 중 어느 하나도 만족할 만한 효과를 나타내지는 못하고 있다.

이와 같이 반복적인 증상의 호전과 악화로 삶의 질을 심각하게 떨어뜨리고 사회경제적 손실을 초래하는 만성질환인 기능성 소화불량증의 치료를 위해서는 효과적이고 안전한 약제의 장기적인 사용이 필요한데, 이러한 측면에서 최근 각광을 받고 있는 것이 생약추출물제제이다. 생약추출물제제는 하나의 병태생리에 초점을 맞추는 약제보다 포괄적인 치료효과를 기대할 수 있으며, 안정성 또한 우수한 것으로 알려져 있다. 베나치오큐엑<sup>®</sup>은 감초(licorice), 현호색(*Corydalis tuber*), 회향(fennel), 진피(*Citrus unshiu*), 건강(ginger), 육계(cinnamon bark), 창출(*Atractylodes rhizome*), 작약(paeony root)을 주성분으로 한 생약추출물제제이다. 현호색은 *Corydalis yahu-suo* (Papaveraceae)의 뿌리로서 진통과 항궤양 효과를 위해 민간요법으로 사용되어 오던 생약성분이다.<sup>5</sup> 5-HT<sub>3</sub> 길항 활성과 5-HT<sub>4</sub> 항진 활성, 도파민 D<sub>2</sub> 길항 활성을 통해 위배출능을 촉진시키고, 위저부 기능 이상(gastric dysaccommodation)을 조절하는 약리작용으로 위장운동을 활성화하여 기능성 소화불량증의 증상 조절에 도움이 된다.<sup>5</sup> 또한, 작약과 감초는 복통과 위 경련을 완화시키는 한약재로 사용되고 있으며 작약의 기능(지표)성분인 peoniflorin은 소화관 운동능을 항진시켜 소화촉진 기능이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>6</sup> 그 외 진피는 잘 익은 귤의 껍질로서 위운동 향상과 항염 효과가 있고, 건강은 생강의 뿌리줄기를 말린 것으로 소화불량 호전, 위운동 향상, 항구토 효과가 있으며, 육계는 녹나무과의 줄기껍질이며 복통 호전, 항균, 항염 효과가, 창출은 국화과인 모창출

의 뿌리줄기로서 위운동 향상 및 항염 효과가, 회향은 산형과의 열매이며 소화불량, 진통, 진정, 항궤양의 효과가 있다.<sup>4,7-16</sup>

베나치오큐엑<sup>®</sup>은 위장운동 촉진제로서의 효과를 비임상시험을 통해 확인하였고, 2012년 4월 식품의약품안전청에 신고하여 식욕감퇴(식욕부진), 위부팽만감, 소화불량, 과식, 체함, 구역, 구토의 적응증으로 2012년 7월부터 국내 발매되었으며 현재는 베나치오에프엑<sup>®</sup>으로 리뉴얼되어 국내 시판 중이다.

이번 임상시험에서는 기능성 소화불량증 중 식후불편증후군 아형으로 진단된 환자에게 베나치오큐엑<sup>®</sup>을 4주간 투여한 후 증상 개선에 대한 위약 대비 유효성과 안전성을 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

이번 임상시험은 단일기관, 무작위배정, 양측눈가림, 위약 대조군, 4상 예비 임상시험(pilot study)으로 2013년 8월부터 2014년 5월까지 총 20명(각 군당 10명)의 시험대상자를 모집하여 진행하였다. 시험대상자수는 식후불편증후군 환자를 대상으로 연구한 이전 문헌 보고<sup>17</sup>를 참고하여 베나치오큐엑<sup>®</sup> 투여군의 치료 반응률을 52%, 위약 투여군의 치료 반응률을 34%로 가정한 뒤 산정하였다. 1종 오류 0.05, 검정력 80%를 유지하기 위하여 각 군당 118명의 피험자가 필요하며 약 20%의 탈락률을 고려하여 총 296명(각 군당 148명)으로 산정되었으나 예비시험(pilot study)임을 고려하여 총 20명을 모집하였다. 임상시험 계획은 분당서울대학교병원 임상시험 윤리위원회의 승인을 받았으며(IRB No. B-1304/200-004), 모든 환자에게 서면으로 동의를 받았다.

만 20세 이상의 남녀에서 최근 3개월 이내에 상부소화관 내시경검사를 시행하여 기질적 병변이 없는 것으로 확인되고 로마기준 III에 의해 기능성 소화불량증 중 식후불편증후군 아형으로 진단된 환자를 대상으로 하였다.

선정기준을 만족하는 시험대상자를 대상으로 스크리닝을 진행한 후 베이스라인 이전 관찰기(무처치 기간) 1주 동안의 증상 점수를 평가하여 치료기로의 이행 기준에 적합한 시험대상자를 최종 등록하였다. 치료기로의 이행 기준에 적합한 시험대상자는 베이스라인 이전 7일의 관찰기 동안 시험대상자 일지의 모든 항목이 5일 이상 기입되어 있는 자, 관찰기 동안 일상적인 식사량을 섭취한 후에 불편한 충만감이 1주 동안 최소 2회 이상 발생한 자, 관찰기 동안 일상적인 식사량의 섭취를 방해하는 조기포만감이 1주 동안 최소 2회 이상 발생한 자로 정의하였다. 등록된 대상자는 무작위 배정 후 베나치오큐엑<sup>®</sup> 또는 위약을 4주간 경구 투여하였으며 투여 후 4주 시점에 기관을 방문하여 효능 및 안전성을 평가하였다.

대상자 선정 시 위장관운동에 영향을 미칠 수 있는 수술을 받은 자, 소화성궤양, 역류성 식도염, 위암 또는 식도암, 궤양, 궤장암 등과 같은 궤장질환, 무증상 담석증을 제외한 담도질환, 염증성 장질환 등 소화불량증의 기질적 원인이 될 수 있는 질환이 있는 자, 가슴쓰림 또는 위산역류 증상의 전형적 위식도역류 증상이 있는 자, 과민성 장증후군, 간기능 장애가 있거나 간경변증이 있는 자, 신기능 장애가 있거나 만성신부전증이 있는 자, 기타 심장, 폐, 혈액, 내분비계에 임상적으로 유의한 전신장애가 있는 자, 정신신경 질환자, 알코올 중독자, 약물 의존자, 시험약물의 약효 평가에 영향을 줄 수 있는 약물(위장관운동 촉진제, 산분비 억제제, 프로토펙트 억제제, 비스테로이드성 소염제, 항콜린제, 에리트로마이신, 부신피질호르몬제, 항우울제 등)을 복용하고 있는 자, 임부, 수유부, 또는 본 임상시험 기간 동안 피임할 의지가 없는 가임 여성은 제외하였다.

## 2. 방법

약물투여 최소 2주 전에 동의서, 신체계측, 임신검사, 활력징후, 혈액검사, 소변검사 등을 시행하였고, 2차 방문 시 위배출 스캔(gastric emptying scan)을 시행하였으며, 무작위 배정 후 베나치오큐엘® 또는 위약을 1회 75 mL씩 1일 식후 3회 4주간 경구 투여하였다. 2주와 4주 시점에 활력징후 확인 및 증상 평가와 순응도를 확인하였고, 4주 시점에 추적관찰을 위한 위배출 스캔과 혈액검사, 소변검사를 시행하였다. 무작위 배정은 블록 무작위 배정방법으로 하였으며 비뿔림을 최소화하기 위하여 양측눈가림으로 설계되어 진행하였다. 시험기간 동안 임상시험에 영향을 줄 수 있는 약물은 복용을 금지하였으며, 약물 복용력은 방문 시마다 설문을 통해 확인하였다.

유효성 평가의 일차 유효성은 4주 시점에서 지난 4주간 전반적인 증상 개선에 대해 평가하였고, 이차 유효성은 각 1주가 지날 때마다 지난 1주간의 전반적인 증상 개선, 그리고 식후불편증후군의 증상인 식후 불쾌한 충만감, 조기포만감, 명치 부위 쓰리거나 아픈 증상, 이와 더불어 시작시점과 4주 후에 시행한 위배출 스캔을 평가하였다.

일차 유효성을 평가하기 위해 4주간의 투여를 완료하고 지난 4주간의 치료로 인해 치료 전과 비교하여 증상이 적절하게 개선되었는지를 1)아주 많이 개선, 2)상당히 개선, 3)약간 개선, 4)변화 없음, 5)악화됨의 5단계로 평가하였다. 전체 환자군 중 1)과 2)를 선택한 환자군의 비율로 반응률을 평가하였다.

이차 유효성을 평가하기 위해 매주 지난 1주간의 치료에 대해 증상이 적절히 개선되었는지 묻고 설문지를 작성하여 반응률을 계산하였고 방식은 일차 유효성 평가와 같이 하였다. 매주가 지난 시점의 식후불편증후군의 증상별 중증도 및 총점

수의 변화량을 평가하기 위해 설문조사를 하였다. 일상적인 양의 식사 후에 불쾌한 충만감이 지속되는 경우는 식사를 다한 다음 상복부(명치)가 팽 찬 느낌(내려가지 않는 느낌)이 있는지, 일상적인 양을 초과하여 식사하지 못했음에도 불구하고 조기포만감이 있어 식사를 지속할 수 없는 경우는 쉽게 배가 불러와 식사를 조금 밖에 못 먹은 적이 있었는지, 명치가 아프거나 쓰린 경우에는 상복부(명치)가 아프거나 쓰린 적이 있는지 치료기 일지를 통해 질문하였다. 증상의 정도를 시험대상자가 5-point Likert scale을 이용하여 평가하였다(0=없음, 1=약함, 2=중간 정도, 3=심함, 4=매우 심함). 중증도는 해당 기간 동안의 '증상 중증도의 합'을 '매주 시점에서 시험대상자 일지를 작성한 일수'로 나눈 값으로 하였으며, 총 점수는 해당 기간 동안의 '증상 중증도의 합'으로 계산하였다. 위배출 시간의 변화량은 임상시험의 시작시점과 4주 뒤 시행한 위배출 시간의 변화량을 평가지표로 하였다.

약물 투여 후 발생한 이상반응, 이상약물반응 및 중대한 이상반응에 대하여 치료군별로 조사하였고, 치료군 간 이상반응, 이상약물반응 및 중대한 이상반응 발현율에 차이가 있는지 비교 분석하였다. 일반혈액학적 검사, 혈액화학적 검사, 소변검사에 대하여 약물 투여 전 대비 약물 투여 4주 후 변화량을 비교 분석하였다. 마찬가지로 활력징후에 대하여 약물 투여 전 대비 약물 투여 4주 변화량을 비교 분석하였다.

## 3. 통계 분석

유효성 평가변수는 치료의도자(intention-to-treat, ITT) 분석을 주로 하였으며, 복약순응자(per-protocol, PP) 분석을 병행하여 실시하였다. ITT 분석은 무작위배정 이후 임상시험용 의약품을 투여받았고, 베이스라인 이후 일차 유효성 평가 변수에 대한 자료를 얻을 수 있는 시험대상자를 대상으로 하였다. PP 분석은 임상시험을 완료하였고, 임상시험계획서의 절차상 중대한 위반사항(중도탈락, 선정/제외기준 위반, 병용금지약물 복용, 복약순응도 80% 미만, 무작위배정 위반)이 없는 시험대상자를 대상으로 하였다.

연속형 변수는 관측 대상수, 평균±표준편차, 중앙값(범위)을 제시하고, 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시하였다. 모든 연속형 변수들에 대하여 정규성 검정을 시행하였으며, 정규성 가정의 만족 여부에 따라 두 표본 t-검정 혹은 Wilcoxon 순위합검정, 대응표본 t-검정 혹은 Wilcoxon 부호 순위검정으로 분석하였다. 범주형 변수들에 대해서는 피어슨 카이제곱 검정 또는 피셔 정확성 검정으로 분석하였다. 이번 임상시험의 결과는 유의수준을 5%로 설정하여 양측검정할 계획이었으나, 이번 임상시험이 군당 10명 내외의 적은 시험대상자를 대상으로 한 점을 고려하여 유의수준을 10%로 상향 조정하였다. 특별한 명시가 없는 경우 분석의 유의수준은 10%로 설정

하여 양측검정을 실시하였다. 모든 p-value는 소수점 4자리 까지 제시하고, 0.1 미만이면 유의한 것으로 간주하였다. 통계 처리는 윈도우용 IBM SPSS Statistics 소프트웨어 ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였다.

## 결 과

### 1. 임상시험 참여상태 및 인구학적 특성

총 23명의 시험대상자를 대상으로 스크리닝이 실시되었으며 이 중 동의철회한 3명을 제외한 20명을 대상으로 무작위배정을 실시하여 각 군(시험군 또는 대조군)에 10명씩 배정되었다. 이 중 일차 유효성 평가가 누락된 시험군 1명을 제외한 19명(시험군 9명, 대조군 10명)이 ITT군에 포함되었고, 대조군에서 방문일 위반 1명, 복약순응도 위반 1명을 제외한 17명(시험군 9명, 대조군 8명)이 PP군에 포함되었다(Fig. 1).

평균 연령은 시험군 50.2±14.9세, 대조군 36.3±10.9세로 시험군에서 대조군 대비 유의하게 높았다(p=0.032). 여자의

비율이 시험군에서 77.8% (7/9), 대조군에서 100% (10/10)로 두 군 모두에서 남성 대비 많았다. 평균 연령을 제외한 시험군 및 대조군 사이의 인구학적 특징, 즉 성별, 체질량지수, 흡연력, 음주력, 헬리코박터 파일로리 양성률 등에서는 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다(Table 1).

### 2. 유효성 평가

#### 1) 전반적인 평가

4주간 치료에 대한 전반적인 평가에서의 반응률은 시험군 44.4% (4/9), 대조군 20.0% (2/10)로 시험군에서 대조군 대비 높았으나 통계적 유의성은 없었다(p=0.350) (Fig. 2A). 투여 1주 시점의 지난 1주간 치료에 대한 전반적 평가에서의 반응률은 시험군 33.3% (3/9), 대조군 0% (0/10)로, 시험군에서 통계적으로 유의하게 반응률이 높았다(p=0.087). 2주 시점에 반응률은 시험군 44.4% (4/9), 대조군 10.0% (1/10), 3주 시점에 시험군 44.4% (4/9), 대조군 10.0% (1/10), 4주 시점에 시험군에서 44.4% (4/9), 대조군에서 20.0% (2/10)로, 시험군에

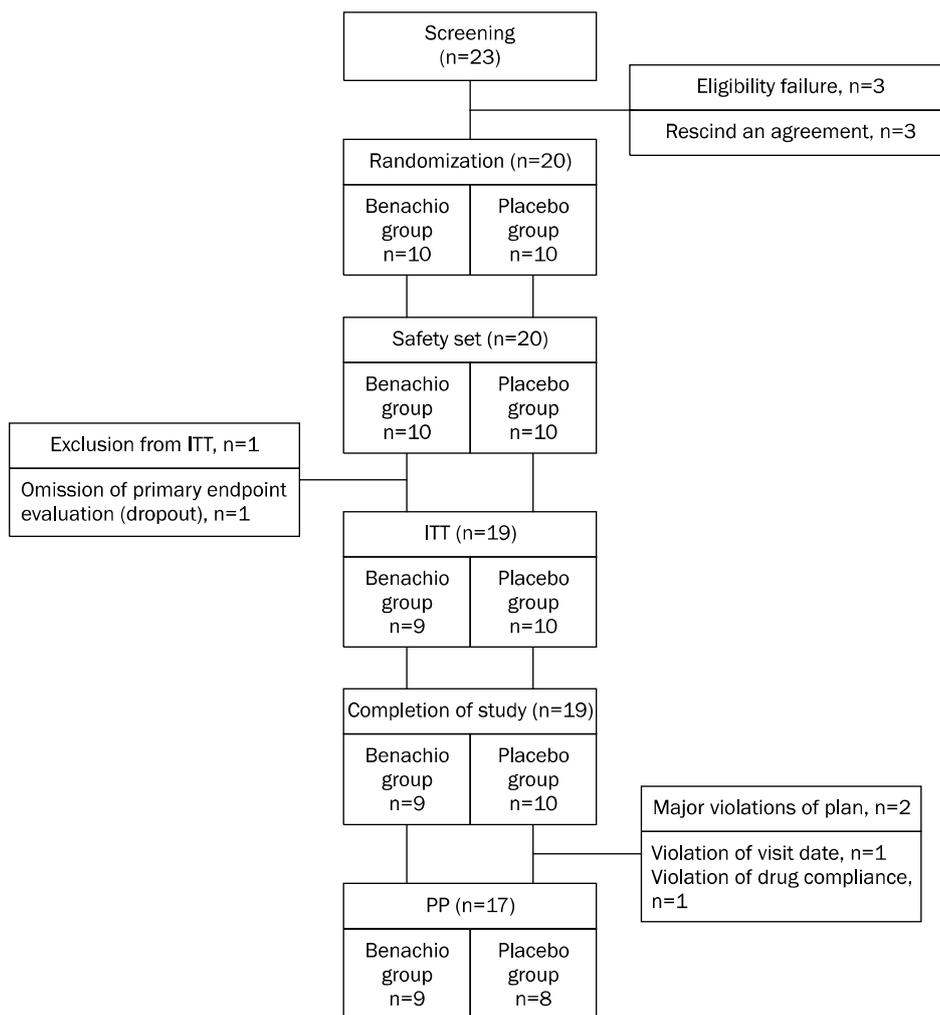


Fig. 1. Flow chart of pilot study. ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol.

서 전반적으로 대조군 대비 반응률이 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Fig. 2B). 또한, 투여 2주 시점의 전반적 평가 결과, '상당히 개선'과 '약간 개선'으로 답한 대상자의 비율에 있어 군 간 차이가 확인되었다( $p=0.090$ ). PP 분석군에서의 결과 역시 ITT 분석군과 유사하게 시험군에서 전반적으로

**Table 1.** Baseline Characteristics of the Study Population

Variable	Benachio group	Placebo group	p-value
Patient (n)	9	10	
Age (yr)	50.2±14.9	36.3±10.9	0.032 <sup>a</sup>
Sex			
Male	2 (22.2)	0 (0)	0.211 <sup>b</sup>
Female	7 (77.8)	10 (100)	
Hight (cm)	159.9±10.7	160±7.5	0.979 <sup>a</sup>
Weight (kg)	59.1±11.4	60.4±13.2	0.935 <sup>c</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0±2.9	23.5±4.3	0.789 <sup>a</sup>
Smoking			
Never	8 (88.9)	10 (100)	0.474 <sup>b</sup>
Ex-smoker	0	0	
Current	1 (11.1)	0	
Alcohol			
None	7 (77.8)	9 (90)	0.721 <sup>b</sup>
Past	1 (11.1)	0 (0)	
Current	1 (11.1)	1 (10)	
Test of <i>Helicobacter pylori</i>			
Rapid urease test	7 (77.8)	8 (80)	1.000 <sup>b</sup>
Urea breath test	2 (22.2)	2 (20)	
Result of <i>Helicobacter pylori</i>			
Positive	2 (22.2)	4 (40)	0.629 <sup>b</sup>
Negative	7 (77.8)	6 (60)	

Values are presented as n only, mean±SD, or n (%).

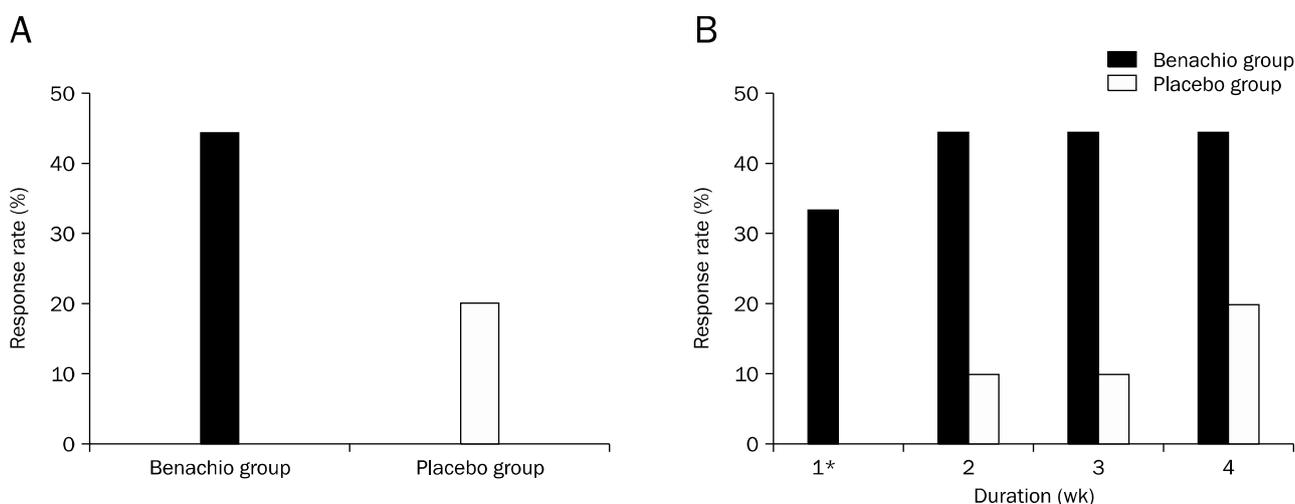
<sup>a</sup>Two sample t-test, <sup>b</sup>Fisher's exact test, <sup>c</sup>Wilcoxon's rank sum test.

대조군 대비 반응률이 높은 경향을 보였으나 모든 시점에서 통계적 유의성은 확인되지 않았다.

## 2) 식후불편증후군의 증상별 평가

(1) **식후 불쾌한 충만감:** 식후 불쾌한 충만감의 증증도 변화량은 1주 시점에 시험군  $-1.3±0.9$ , 대조군  $-1.2±0.8$ , 2주 시점에 시험군  $-1.7±0.9$ , 대조군  $-1.5±0.8$ , 3주 시점에 시험군  $-2.0±0.5$ , 대조군  $-1.6±0.8$ , 4주 시점에  $-1.9±0.6$ , 대조군  $-1.7±0.9$ 로 조사되었다. 매 평가시점에서 시험군의 감소량은 대조군에 비해 많았으나 모두 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 3A). 식후 불쾌한 충만감의 총점수 변화량은 1주 시점에 시험군  $-9.3±6.2$ , 대조군  $-10.2±5.2$ , 2주 시점에 시험군  $-12.8±6.1$ , 대조군  $-12.6±5.9$ , 3주 시점에 시험군  $-14.3±4.9$ , 대조군  $-12.8±5.4$ , 4주 시점에  $-13.0±5.3$ , 대조군  $-14.2±5.8$ 로 조사되었다. 매 평가시점에서 군 간 총점수 변화량의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(모두  $p > 0.100$ ) (Fig. 3B). PP 분석군에서의 결과 역시 이와 유사하였다.

(2) **조기포만감:** 조기포만감의 증증도 변화량은 1주 시점에 시험군  $-1.6±0.4$ , 대조군  $-1.2±0.8$ , 2주 시점에 시험군  $-1.8±0.6$ , 대조군  $-1.3±0.5$ , 3주 시점에 시험군  $-1.9±0.4$ , 대조군  $-1.4±0.5$ , 4주 시점에 시험군  $-2.0±0.8$ , 대조군  $-1.6±0.6$ 으로 조사되었다. 매 평가시점에서 시험군의 조기포만감 감소량은 대조군에 비해 많았으나 통계적 유의성은 2주와 3주 시점에만 확인되었다(2주,  $p=0.059$ ; 3주,  $p=0.033$ ) (Fig. 4A). PP 분석군의 결과 역시 이와 유사하게 매 시점에서 시험군의 감소량이 대조군 대비 많았으나 통계적 유의성은 2주 시점에만 확인되었다( $p=0.073$ ). 조기포만감의 총점수 변화량



**Fig. 2.** Response rates in Benachio group and placebo group during 4 weeks (A) and in each week (B). During the first week, the response rate in Benachio group was significantly higher than that in placebo group ( $p=0.087$ ).

\* $p < 0.1$ .

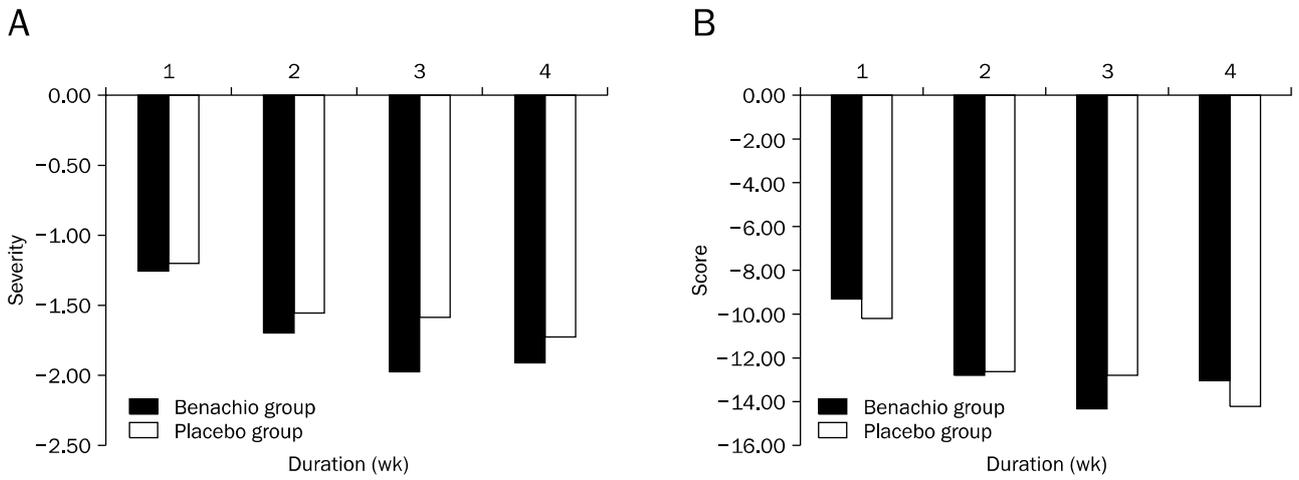


Fig. 3. Changes in severity (A) and total score (B) of postprandial fullness in Benachio group and placebo group.

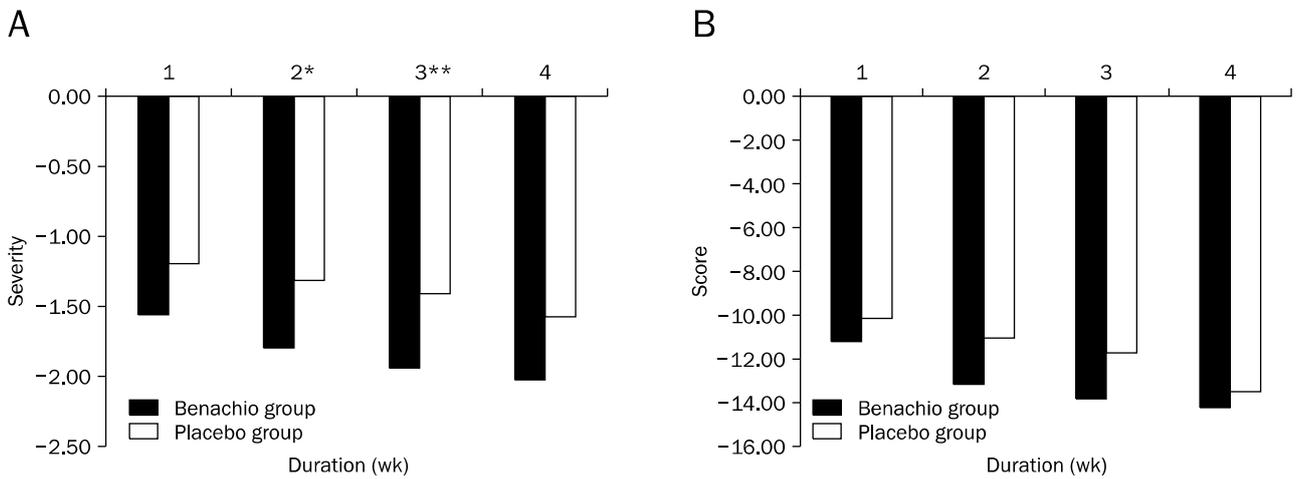


Fig. 4. Changes in severity (A) and total score (B) of early satiety in Benachio group and placebo group. During second and third weeks, changes in severity of early satiety in Benachio group were significantly larger than in placebo group ( $p=0.059$ ,  $p=0.033$ ). \* $p < 0.1$ , \*\* $p < 0.05$ .

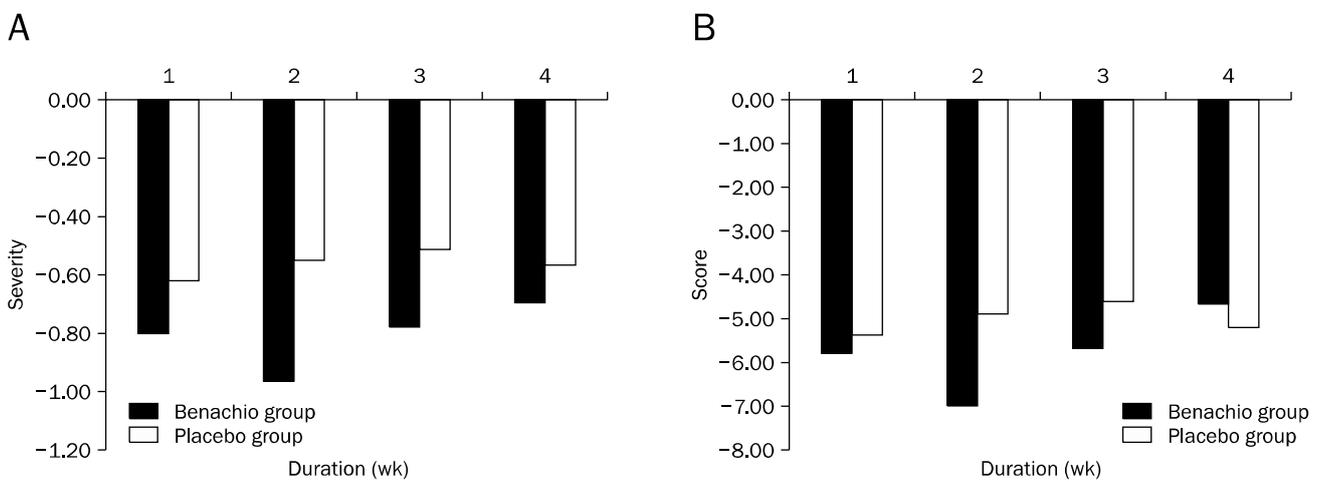


Fig. 5. Changes in severity (A) and total score (B) of epigastric pain in Benachio group and placebo group.

은 1주 시점에서 시험군  $-11.2 \pm 3.5$ , 대조군  $-10.2 \pm 5.7$ , 2주 시점에서 시험군  $-13.2 \pm 4.2$ , 대조군  $-11.1 \pm 3.8$ , 3주 시점에서 시험군  $-13.9 \pm 3.2$ , 대조군  $-11.8 \pm 3.9$ , 4주 시점에서 시험군  $-14.2 \pm 5.6$ , 대조군  $-13.5 \pm 4.7$ 로 시험군이 대조군에 비해 감소량이 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(모두  $p > 0.100$ ) (Fig. 4B). PP 분석군 결과 역시 이와 유사하였다.

**(3) 상복부(명치)가 아프거나 쓰린 현상:** 상복부(명치)가 아프거나 쓰린 현상의 증정도 변화량은 1주 시점에 시험군  $-0.8 \pm 0.4$ , 대조군  $-0.6 \pm 0.8$ , 2주 시점에 시험군  $-1.0 \pm 0.2$ , 대조군  $-0.6 \pm 0.8$ , 3주 시점에 시험군  $-0.8 \pm 0.3$ , 대조군  $-0.5 \pm 0.7$ , 4주 시점에 시험군  $-0.7 \pm 0.4$ , 대조군  $-0.6 \pm 0.9$ 로 시험군의 감소량은 대조군에 비해 많았으나 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 5A). 상복부(명치)가 아프거나 쓰린 증상의 총점수 변화량은 1주 시점에 시험군  $-5.8 \pm 2.5$ , 대조군  $-5.4 \pm 5.0$ , 2주 시점에 시험군  $-7.0 \pm 1.6$ , 대조군  $-4.9 \pm 6.0$ , 3주 시점에 시험군  $-5.7 \pm 2.9$ , 대조군  $-4.6 \pm 5.4$ , 4주 시점에 시험군  $-4.7 \pm 3.8$ , 시험군  $-5.2 \pm 6.5$ 로 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 5B). PP 분석에서의 결과 역시 이와 유사하였다.

**3) 위배출시간의 변화량**

위배출시간은 임상시험 시작시점보다 투여 4주 시점에서 시험군에서 10.2±51.2분 증가, 대조군에서 4.7±32.6분 증가하여 시험군에서 대조군 대비 증가하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $p=0.787$ ) (Fig. 6). PP 분석군에서의 결과 역시 ITT 분석군과 유사하였다.

**3. 안전성 평가**

**1) 이상 반응**

두 군 모두에서 이상반응이 나타나지 않았다.

**2) 실험실적 검사**

임상시험 시작시점과 마지막 방문에서 백혈구, 적혈구, 호

중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구, 혈색소, 헤마토크리트, 혈소판의 혈액학적 검사수치 변화량을 분석한 결과, 시험군에서 백혈구의 변화량은  $1.2 \pm 1.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 혈색소의 변화량은  $0.2 \pm 0.4 \text{ g/dL}$ 로 통계적으로 유의하게 증가하였다(백혈구,  $p=0.085$ ; 혈색소,  $p=0.093$ ). 혈액학적 검사수치 변화량의 군 간 차이를 비교한 결과, 백혈구의 변화량은 시험군에서  $1.2 \pm 1.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 대조군에서  $-0.4 \pm 0.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 혈소판의 변화량은 시험군에서  $13.0 \pm 26.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 대조군에서  $-14.2 \pm 36.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 모두 시험군에서 대조군 대비 유의하게 증가하였다(백혈구,  $p=0.039$ ; 혈소판,  $p=0.086$ ). 그 외 다른 검사 항목에서는 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 혈액학적 검사의 정상/비정상 변화 여부를 분석한 결과, 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

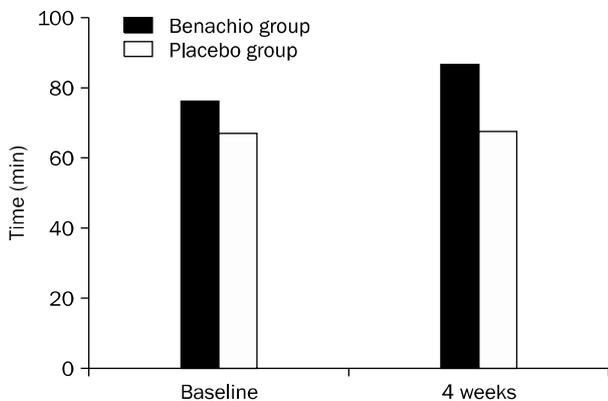
임상시험 시작시점과 마지막 방문에서의 나트륨, 칼륨, 염화물, 칼슘, 인, 총단백질, 알부민, 아스파르테이트아미노전달효소, 알라닌아미노전달효소, 알칼리인산분해효소, 젖산탈수소효소, GGT, 총빌리루빈, 혈당, 혈액요소질소, 크레아티닌, 요산, 크레아티닌산화효소, 총콜레스테롤, 중성지방의 혈액화학적 검사수치 변화량을 분석한 결과, 시험군에서 염화물의 변화량은  $-1.9 \pm 2.4 \text{ mmol/L}$ , 총빌리루빈의 변화량은  $-0.2 \pm 0.4 \text{ mg/dL}$ 로 통계적으로 유의하게 감소하였고(염화물,  $p=0.044$ ; 총빌리루빈,  $p=0.081$ ), GGT의 변화량은  $2.7 \pm 3.2 \text{ IU/L}$ , 혈당의 변화량은  $8.2 \pm 15.4 \text{ mg/dL}$ 로 통계적으로 유의하게 증가하였다(GGT,  $p=0.039$ ; 혈당,  $p=0.098$ ). 대조군에서 칼슘의 변화량은  $-0.2 \pm 0.2 \text{ mg/dL}$ , 젖산탈수소효소의 변화량은  $-16.3 \pm 27.2 \text{ IU/L}$ 로 통계적으로 유의하게 감소하였고(칼슘,  $p=0.025$ ; 젖산탈수소효소,  $p=0.091$ ), 인의 변화량은  $0.3 \pm 0.4 \text{ mg/d}$ 로 통계적으로 유의하게 증가하였다( $p=0.039$ ). 그 외 칼륨을 포함한 다른 검사 항목에서는 군 내 및 군 간 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 혈액화학적 검사의 정상/비정상 여부 변화를 분석한 결과, 군 내 및 군 간 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 임상시험 시작시점과 마지막 방문에서 소변검사 수치 변화량을 분석한 결과 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

**3) 활력징후**

대조군에서 임상시험 시작시점보다 마지막 방문에서 이완기 혈압이  $5.1 \pm 6.1 \text{ mmHg}$  증가하였고 이는 통계적으로 유의하였다( $p=0.027$ ). 또한, 맥박은  $4.2 \pm 5.2$ 회/분 감소하였으며 역시 통계적으로 유의하였다( $p=0.030$ ). 그 외 다른 항목에서는 통계적으로 유의한 변화는 조사되지 않았다.

**고 찰**

이번 연구에서는 감초, 현호색, 회향 등을 주성분으로 하는



**Fig. 6.** Gastric emptying times in Benachio group and placebo group. There was no significantly difference.

생약추출물제제인 베나치오큐엑<sup>®</sup>에 대해 기능성 소화불량증의 아형인 식후불편증후군 환자에서의 유효성과 안정성을 검증하고자 하였다. 연구 결과 반응률에 있어 위약 대비 개선되는 경향을 보였고, 군 간 통계적 유의성은 투여 1주 시점에 확인되었다. 식후불편증후군 증상의 중증도 감소량 역시 시험군에서 대조군 대비 높은 경향을 보였고, 군 간 통계적 유의성은 투여 2주 및 3주 시점의 조기포만감의 중증도 감소량에서 확인되었다.

위장관운동 촉진제는 기능성 소화불량증의 치료에 효과적이라는 높은 수준의 근거를 가지고 있다. 예로, 3,178명의 소화불량증 환자를 대상으로 위장관운동 촉진제의 유효성을 평가하기 위한 메타분석에서 전반적인 증상 개선율이 위장관운동 촉진제 사용군과 위약군에서 각각 57%, 47%로 보고되었다.<sup>18</sup> 그리고 도파민(dopamine) D<sub>2</sub> 수용체 길항제 중 돔페리돈(domperidone)의 효과를 관찰하기 위한 메타분석에서, 2-4주간 약제를 사용하였을 때 위약에 비해 증상 호전에 효과적이었다(교차비(OR), 7.44; 95% CI, 3.57-15.51).<sup>19</sup> 이토프라이드(itopride)의 2상 시험에서도 위약에 비하여 전반적으로 증상 호전에 효과적이었고 3상 시험에서는 위약과 차이가 없었지만 북미 외의 유럽에서는 증상 호전에 효과가 있음이 관찰되었다.<sup>20,21</sup> 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 작용제 중 cisapride는 부정맥과 심혈관 질환의 유발 가능성이 보고되면서 시장에서 철회되었고 유사기능 약제 중 mosapride는 적절한 증상 조절을 통해 삶의 질을 개선시킨다는 보고가 있다.<sup>22,23</sup> 또한, 증상 조절이 잘되지 않는 기능성 소화불량증 환자의 경우 위장관운동 촉진제의 용량을 증가시킬 수 있으며, 두 종류의 운동 촉진제를 병합하여 사용하는 것도 효과가 있다고 보고되고 있다.<sup>7,8</sup>

기능성 소화불량증은 여러가지 병태생리가 관여되어 다양한 증상양상을 보이는 이질적인 질환군이며 증상을 유발할 수 있는 기저 병태생리를 추정하여 이를 교정해주는 약물들을 조합하는 치료가 효과적이다. 이러한 측면에서 여러 가지의 제재가 복합되어 있는 생약(herbal medicine)이 주목을 받고 있다.<sup>24</sup> 생약의 경우 하나의 기전만을 치료 목적으로 하는 경우보다 치료 효과가 우월할 수 있으며, 최근의 여러 연구들은 생약추출물들이 기능성 소화불량증의 치료 약제로 효과가 우월함을 입증하고 있다.<sup>24</sup> 생약추출물제제인 DA-9701은 현호색(*Corydalis tuber*)과 견우자(*pharbitis seed*, 흑축)를 주성분으로 하여, 도파민 D<sub>2</sub> 수용체에 길항작용을 하고 5-HT<sub>4</sub> 수용체에 작용하여 위배출과 위장관 통과를 향상시켜 기능성 소화불량증의 치료에 사용되고 있다.<sup>25</sup> 또한, DA-9701은 니트레릭 경로(nitric pathway)를 주요 기전으로 하여 위적응 장애를 개선시키는 효과가 있었으며 위장 과감각(visceral hypersensitivity)의 호전을 보였고 미세변화 식도염 환자군에서 증상을 호전시키고 삶의 질을 향상시켰다.<sup>25-27</sup> Rikkunshito

와 STW-5 역시 생약추출물제제로 위장관운동 호전, 내장성 통증 완화, 위적응 개선 등의 효과가 있었다.<sup>28</sup> 247명의 환자를 대상으로 한 시험에서 rikkunshito로 8주간 치료한 환자군에서 명치 부위 통증과 식후 포만감이 개선되는 효과가 있었다.<sup>29</sup> STW-5는 *Iberis amara totalis recens*, *Angelicae radix*, *Cardui mariae fructus*, *Chelidonii herba*, *Liquiritiae radix*, *Matricariae flos*, *Melissae folium*, *Carvi fructus*, *Menthae piperitae folium*의 추출물로 이루어져 있으며 위장관 장애의 치료로 약 50년간 사용되어 왔다.<sup>30</sup> 315명의 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 STW-5로 8주간 치료한 군과 위약군을 비교한 연구에서 4주, 8주 후 위약군에 비해 의미있는 위장관 증상의 호전을 보였다.<sup>31</sup>

그러나 생약추출물제제의 단점은 치료 목적으로 사용함에 있어서 과학적 근거는 완벽하기 힘들다는 것이며 심각한 부작용에 대한 검증이 필요하다는 것이다. 또한, 예기치 못한 환경적 요인이 생약 성분의 조성에 영향을 미칠 수 있으며 주요 작용성분의 농도도 변할 수 있다.<sup>24</sup> 그러므로 안정성 검증과 약제 생산은 화학적으로 정의된 성분에 대한 기준을 따라야 하고, 주요 작용 성분에 대해서 알아야 할 필요가 있다.<sup>24</sup>

이번 연구에서 베나치오큐엑<sup>®</sup>으로 4주간 치료 후 위배출시간 변화량을 제외한 다른 거의 대부분의 평가 변수들에 대해서 대조군에 비해 시험군에서 식후불편증후군의 증상이 개선되는 경향을 보였다. 특히, 투여 1주 시점에 지난 한 주간 증상 개선에 대한 반응률(p=0.087)에서 통계적 유의성이 확인되었다. 1주 시점 이후에도 시험군이 대조군에 비해서 증상이 개선되는 경향을 보였으나 통계적 유의성이 확인되지는 않았는데, 이는 첫 주에 약물에 의해 증상이 개선되고 그 이후에는 호전된 상태가 유지되어 지속적으로 개선이 된다고 답변하지 않았을 가능성이 있다. 투여 2주 및 3주 시점의 조기포만감의 중증도 감소량(2주, p=0.059; 3주, p=0.033)에서 통계적 유의성이 확인되었다. 조기포만감은 기능성 소화불량증의 아형인 식후불편증후군에서 반드시 있어야 할 증상 중 하나로, 4주 모두에서 시험군이 대조군에 비해 증상이 개선된 경향을 보였다. 그 외 식후 불쾌한 충만감과 명치부위 복통도 거의 모든 시점에서 증상이 개선되는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 확인되지 않았다. 시험대상자수가 총 20명으로 통계적 유의성을 확인하기에는 제한점이 있었으며 이후 추가 임상시험을 통하여 확인해야 할 것으로 보인다. 우울증상과 같은 심리적인 상태나 신체적 활동성의 정도, 심하지 않은 감염성 질환 등으로 인한 전신적인 신체상태의 변화 등이 결과에 영향을 미쳤을 수 있다. 다른 평가변수인 위배출시간 변화는 위약군에서 개선되는 경향을 보였으나 역시 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. 이는 시험대상자수가 적어 통계적 유의성을 확인하기에는 한계가 있다는 점과 시험군에서 상대적으로 위배

출시간의 편차가 심한 것에 기인한 결과로 생각된다. 또한 이 임상시험에서의 위약 효과는 20%로 기존의 다른 위장관운동 촉진제 관련 연구들<sup>17,20</sup>보다 낮게 나왔는데, 이는 군당 10명이라는 적은 환자수에서 기인한 것으로 생각되며 추후 대규모 연구에서 확인이 필요하겠다.

베나치오큐액®의 안전성에 문제는 없었다. 이상반응은 시험군과 대조군 모두에서 보고되지 않았다. 혈액학적 검사 및 혈액화학적 검사 결과의 여러 항목에서 임상시험 시작시점 대비 투여 후 마지막 방문 시 통계적으로 유의한 변화가 확인되었으나 대부분 정상 범위 내의 변화였다. 특히, 베나치오큐액®의 한 성분인 감초는 저칼륨혈증을 일으킬 수 있다고 알려져 있는데,<sup>32</sup> 이번 시험에서는 칼륨의 변화량에서 유의한 결과를 보이지 않았다( $p=0.174$ ). 활력징후 중, 대조군에서 이완기 혈압 및 맥박의 변화 역시 정상으로 고려되는 범위 내에서의 변화로 임상적으로 유의하지는 않은 것으로 판단되어 안전하게 투여 가능한 약제로 판단된다.

이번 연구는 기능성 소화불량증의 아형인 식후불편증후군 환자만 대상으로 하였으며 다양한 평가변수들을 사용하여 베나치오큐액®의 유효성과 안전성을 증명하였다. 하지만, 군당 10명(총 20명)이라는 적은 수의 시험대상자를 대상으로 진행한 예비시험이었기에 각 유효성 평가변수의 통계적 유의성을 확인하기가 어려웠다는 제한점이 있으며, 이는 추가 임상시험을 통하여 확인해야 할 것으로 보인다. 시험대상자의 평균 연령에 군 간 차이가 있었던 점 또한 이번 연구의 한계점으로 지적할 수 있다. 한편, 대조군에서 40.0% (4/10명), 시험군에서 22.2% (2/9명)의 대상자가 헬리코박터 파일로리 검사에서 양성으로 판명되었다. 비록 헬리코박터 파일로리 제균치료에 대한 기능성 소화불량과의 임상적 관련성은 정립되지 않았으나 차후의 연구에서는 헬리코박터 파일로리 보유 여부에 따른 평가가 사전에 논의되어야 할 것으로 생각된다.

요약하면, 이번 연구결과에서 기능성 소화불량증 중 식후불편증후군 아형환자에서 베나치오큐액®의 4주 투여 시, 대부분의 평가변수에서 위약 대비 증상 개선 경향을 보였다. 또한, 연구기간 동안 유의할 만한 안전성 사례가 한 건도 관찰되지 않아 해당 대상자군에서의 안전성은 확보된 것으로 제시된다. 이러한 결과들은 향후 충분한 시험대상자를 대상으로 통제된 임상시험을 수행하여 유효성을 확인할 근거 자료로 사용할 수 있겠다.

결론으로, 베나치오큐액®은 기능성 소화불량증의 아형인 식후불편증후군의 환자에서 증상 개선효과가 보이고 안전하게 사용될 수 있을 것으로 보이나 추후 대규모 연구를 통해 이에 대한 추가적인 검증이 필요하겠다.

## 요 약

**목적:** 기능성 소화불량증은 상복부 불편감, 통증 또는 팽만감, 조기 포만감, 오심 및 구토와 같은 다양한 상복부 증상이 복합적으로 관련되어 발생하며 이에 따른 증상의 병태 생리가 다양하여 근본적인 치료의 접근이 쉽지 않다. 이번 임상시험에서는 기능성 소화불량증의 아형인 식후불편증후군 환자에서 현호색과 작약, 감초를 주성분으로 하는 생약추출물제제인 베나치오큐액®의 유효성과 안정성을 알아보기로 하였다.

**대상 및 방법:** 총 20명을 대상으로 시험군 10명, 대조군 10명으로 무작위 배정하였으며 그 중 일차 유효성 평가가 누락된 시험군 1명을 제외한 19명으로 분석하였다. 4주간 베나치오큐액® 또는 위약을 일일 3회 투여하였으며 전반적인 증상의 개선 및 기능성 소화불량증의 증상별 중증도 및 총점수의 변화량, 위배출 스캔을 평가하였다. 또한 안정성 평가를 위해서 이상 반응 확인, 실험실적 검사, 활력징후 등을 분석하였다. **결과:** 총 19명의 평균 연령은 시험군  $50.2 \pm 14.9$ 세, 대조군  $36.3 \pm 10.9$ 세였으며 4주간 치료 후 전반적인 증상의 개선에 대한 반응률은 통계적인 유의성은 없었으나 시험군 44.4% (4/9), 대조군 20.0% (2/10)로 시험군에서 대조군에 비해 높게 나타났다( $p=0.350$ ). 매주 평가한 지난 1주간의 증상 개선에 대한 반응률은 대조군 대비 시험군이 높은 경향을 보였으며, 투여 1주 시점에는 통계적 유의성이 확인되었다( $p=0.087$ ). 식후 불편한 충만감, 조기포만감 및 상복부가 아프거나 쓰린 현상의 중증도 및 총점수 감소량 역시 대체로 시험군에서 대조군 대비 높은 경향을 보였다. 이 중, 투여 2주 및 3주 시점의 조기포만감의 중증도 감소량은 시험군에서 대조군 대비 유의하게 높았다(2주,  $p=0.059$ ; 3주,  $p=0.033$ ). 투여 4주 시점의 위배출시간 시험군에서  $10.2 \pm 51.2$ 분 증가, 대조군에서  $4.7 \pm 32.6$ 분 증가하여 시험군에서 대조군 대비 증가하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $p=0.787$ ). 안정성 평가에서 임상적으로 의미 있는 이상 반응이나 실험실적 검사의 변화, 활력징후의 변화 등은 관찰되지 않았다.

**결론:** 생약추출물제제인 베나치오큐액®은 기능성 소화불량증의 아형인 식후불편증후군 환자에게 증상 개선효과가 보이고 안전하게 사용될 수 있을 것으로 보이나 추후 대규모 연구를 시행함으로써 이에 대한 추가적인 검증이 필요하겠다.

**색인단어:** 기능성 소화불량증; 약초 의약품; 효능; 안정성

## REFERENCES

1. Noh YW, Jung HK, Kim SE, Jung SA. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:148-156.

2. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ* 1989;298:30-32.
3. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259-1268.
4. Oh KH, Nam Y, Jeong JH, Kim IK, Sohn UD. The effect of DA-9701 on 5-hydroxytryptamine-induced contraction of feline esophageal smooth muscle cells. *Molecules* 2014;19:5135-5149.
5. Qin F, Huang X, Ren P. Chinese herbal medicine modified xiaoyao san for functional dyspepsia: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1320-1325.
6. Lee HT. Prokinetic activity of ethanolic extracts from dried Citrus unshiu peels in mice. *J Life Sci* 2014;24:260-265.
7. Lyu JH, Lee HT. Effects of dried Citrus unshiu peels on gastrointestinal motility in rodents. *Arch Pharm Res* 2013;36:641-648.
8. Noh HJ, Hwang D, Lee ES, et al. Anti-inflammatory activity of a new cyclic peptide, citrusin XI, isolated from the fruits of Citrus unshiu. *J Ethnopharmacol* 2015;163:106-112.
9. Hu ML, Rayner CK, Wu KL, et al. Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011;17:105-110.
10. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2000;84:367-371.
11. Yamahara J, Huang QR, Li YH, Xu L, Fujimura H. Gastrointestinal motility enhancing effect of ginger and its active constituents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1990;38:430-431.
12. Hlebowicz J, Darwiche G, Björgell O, Almér LO. Effect of cinnamon on postprandial blood glucose, gastric emptying, and satiety in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1552-1556.
13. Kubo M, Ma S, Wu J, Matsuda H. Anti-inflammatory activities of 70% methanolic extract from Cinnamomi Cortex. *Biol Pharm Bull* 1996;19:1041-1045.
14. Nakai Y, Kido T, Hashimoto K, et al. Effect of the rhizomes of *Atractylodes lancea* and its constituents on the delay of gastric emptying. *J Ethnopharmacol* 2003;84:51-55.
15. Kimura Y, Sumiyoshi M. Effects of an *Atractylodes lancea* rhizome extract and a volatile component  $\beta$ -eudesmol on gastrointestinal motility in mice. *J Ethnopharmacol* 2012;141:530-536.
16. Yang IJ, Yu HY, Lee DU, Shin HM. Anti-inflammatory effects of the fruits of *Foeniculum vulgare* in lipopolysaccharide stimulated macrophages. *J Life Sci* 2014;24:981-987.
17. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Saito Y, Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut* 2012;61:821-828.
18. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001960.
19. Veldhuyzen van Zanten SJ, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:689-696.
20. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006;354:832-840.
21. Talley NJ. Subdividing functional dyspepsia: a paradigm shift? *Gut* 2008;57:1487-1489.
22. Hallerböck BI, Bommelaer G, Bredberg E, et al. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:959-967.
23. Cho YK, Choi MG, Kim SH, et al. The effect of mosapride on quality of life in functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol* 2004;43:160-167.
24. Holtmann G, Talley NJ. Herbal medicines for the treatment of functional and inflammatory bowel disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:422-432.
25. Kwon YS, Son M. DA-9701: a new multi-acting drug for the treatment of functional dyspepsia. *Biomol Ther (Seoul)* 2013;21:181-189.
26. Park CH, Kim HS, Lee SK. Effects of the new prokinetic agent DA-9701 formulated with corydalis tuber and pharbitis seed in patients with minimal change esophagitis: a bicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:338-346.
27. Min YW, Ko EJ, Lee JY, et al. Nitrgic pathway is the major mechanism for the effect of DA-9701 on the rat gastric fundus relaxation. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:318-325.
28. Holtmann G, Adam B, Vinson B. Evidence-based medicine and phytotherapy for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a systematic analysis of evidence for the herbal preparation Iberogast. *Wien Med Wochenschr* 2004;154:528-534.
29. Suzuki H, Matsuzaki J, Fukushima Y, et al; Rikkunshito study group. Randomized clinical trial: rikkunshito in the treatment of functional dyspepsia—a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:950-961.
30. Ottillinger B, Storr M, Malfertheiner P, Allescher HD. STW 5 (Iberogast®)—a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr* 2013;163:65-72.
31. von Arnim U, Peitz U, Vinson B, Gundermann KJ, Malfertheiner P. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1268-1275.
32. Jung W, Kwon S, Im J, et al. Influence of herbal complexes containing licorice on potassium levels: a retrospective study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014. doi: 10.1155/2014/970385.