

# 마이크로바이옴 CDMO 동향

박봉현 책임연구원 한국바이오협회 바이오경제연구센터  
 송호연 센터장 프로바이오틱스 마이크로바이옴 융합연구센터

## 개요

마이크로바이옴 산업은 다양한 질병 및 응용 분야를 위한 제품을 개발하기 위해 막대한 연구개발 활동을 수행하고 있다. 특히 마이크로바이옴 기반 의약품인 생균치료제(Live biotherapeutic products, LBP) 및 마이크로바이옴 위탁개발생산(CDMO)을 위한 글로벌 시장은 '2021년에 4,180 만 달러였으며 2028년에는 6 억 3,590만 달러 에 이를 것으로 예상되고, '30년까지 CAGR 47.54%의 성장률을 보일것으로 예측된다. 지금까지 약 200개의 회사가 광범위한 중증 질환 치료를 위한 마이크로바이옴 기반 치료제를 개발하고 있다. 대부분은 비임상 단계에 있으며 약 15개가 임상 2/3상 단계를 진행 중에 있다. 향후 몇 년간 이러한 제품의 상용화는 엄청난 잠재력을 창출할 것으로 예상되며 제조능력이 부족하다면 시장의 성장을 크게 저해할 수 있다. 생균치료제 제조와 관련된 표준화 부족, 배치 간 품질문제, CDMO 인프라 부족, 승인 및 규제 이슈 불확실성은 시장성장에 실질적으로 영향을 미치고 있는 주요 요인이다. 그러나 최근 생균치료제의 위탁개발생산을 위한 다양한 관련 기업 간의 거래가 증가함에 따라 전 세계적으로 시장이 성장할 수 있는 기회가 창출될 것으로 예상된다.

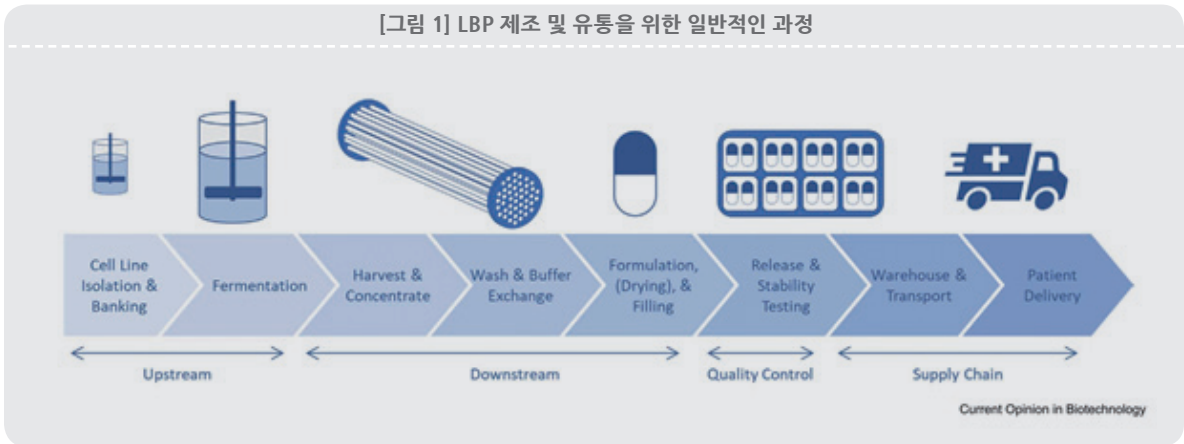
## LBP 제조

새로운 치료제 분야의 도전적인 측면 중 하나는 잘 정의된 규제 및 제조 프레임워크와 개발경험이 부족하다는 것이다. 프로바이오틱스와 같은 마이크로바이옴 관련 제품은 의료 식품 또는 건강보조 식품으로 규제되었으며 GMP 제조는 관련 규정에 따라 수행된다. 그러나 이러한 제품은 질병을 치료하는 약물로 평가되지 않았기 때문에 제조에서 GMP의 엄격함이나 제품 품질 고려사항은 약물로 규제되는 LBP에 필요한 사항과 동일하지 않다.

LBP 제조에는 업스트림 및 다운스트림 바이오 프로세싱, 제제 개발, 품질관리 및 분석개발, 시

설 구성 및 운영, 규제환경을 포함하여 전반에 걸쳐 고유한 고려사항이 필요하다. 박테리아의 고농도 대량 배양을 위한 분리, 발효 등의 업스트림과 세포의 농축, 완충액 교환, 세포 생존력을 보존하기 위한 배합 등의 다운스트림 작업이 있으며 제품의 품질 특성을 최종적으로 준수하는지 확인하는 QC와 제품 안정성, 세포 생존가능성을 유지하기 위해 환경조건을 제어하는 과정이 포함된다.

[그림 1] LBP 제조 및 유통을 위한 일반적인 과정



일반적인 의약품 GMP는 최종 제품에서 미생물 제거를 지향하고 있으며 원칙적으로 오염없는 제품을 보장해야 한다. 그러나, 박테리아 LBP 제제는 포장과 함께 생균 성분을 안정화하여 저장 및 투약기간 동안 생존력을 보존해야 한다. 미생물 제어 목적으로 약물 제형에 일반적으로 사용되는 방부제 및 물리적인 조건은 성공적인 개발에 역효과를 낼 수 있다. 따라서 미생물 검사 및 균주식별은 LBP의 품질과 안전을 보장하기 위한 제어 전략의 중요한 부분이며 선택된 방법의 적합성과 테스트된 미생물의 작동 가능성을 입증할 책임이 있다.

### 🏥 LBP 품질관리

원료의약품 제조 및 품질에 관한 ICH Q11 규제 지침도 LBP에 적용할 수 있는 몇 가지 일반적인 품질원칙을 기술하고 있다. 의약품 개발에 영향을 미칠 수 있는 물리적, 화학적, 생물학적 및 미생물학적 특성 또는 이에 대한 이해를 바탕으로 한다. 실제로 품질에 중요한 것으로 식별된 모든 속성정보는 개발 초기에 나열되어야 하는데, LBP의 경우에 이러한 접근방식은 뒤쳐져 있다.

LBP 제제의 안전성, 특성(identity), 효과(strength), 순도 및 제약 품질요소를 정의하고 분석

하기 위해서는 새로운 해석과 구현이 필요하다. 안전성과 의약품의 특성은 서로 연결되어 있다. 각 균주의 전체 게놈 및 플라스미드는 이동 요소에 있는 유전자, 독소 유전자의 존재를 포함하여 적합성을 평가해야 한다. dose당 효과는 고체 또는 액체 배지에서 생존력 분석을 통해 또는 생존력 염색을 사용한 유세포 분석법을 통해 측정할 수 있다. 다양한 형태의 균주는 일관성 있는 투약을 보장하기 위해 각각 정량화가 필요할 수 있다. 박테리아 혼합물은 일관된 dose 당 효과를 보장하고 균주별 안정성을 추적할 수 있도록 각 균주를 열거해야 할 가능성이 높다. 미생물학적 순도는 LBP의 중요한 관심사이다. 기존 지침에는 일반적인 유기체의 허용 수준에 대한 내용은 있지만 검출을 복잡하게 만드는 살아있는 미생물로 인해 기존 지침은 불완전하다. LBP 개발을 위해 고려된 다양한 투여경로 및 약물제제 전달방법은 위험도가 낮은 비-수용성 경구 투여부터 위험도가 높은 안과용 용액 및 주사제에 이르기까지 본질적으로 다른 위험 프로파일을 가지고 있기 때문이다.

■ 2023 마이크로바이옴 제조 파트너

1) Recipharm

'22년 2월 선도적인 글로벌 계약 개발 및 제조 조직(CDMO) Recipharm은 마이크로바이옴 제조기업 Arranta Bio를 인수했다고 발표하였다. Arranta Bio는 자연 유래 및 조작된 박테리아 컨소시엄을 위한 발효 및 정제 전문 지식을 갖춘 강력한 마이크로바이옴 플랫폼을 구축하였고 독점 배지 및 동결보존제 제형 서비스를 제공하고 있다. 이 회사는 '20년 1억 달러 규모의 새로운 상업용 제조시설 건설을 완료하였다. 이번 인수는 생물학적 제제 시장의 혁신적 약물 개발자들에게 차별화된 개발 및 제조 서비스를 제공하려는 전략의 초석을 형성하였다.

2) Bacthera

스위스 CDMO인 Bacthera는 마이크로바이옴 연구개발에서 cGMP 제조 및 의약품 출시에 이르기까지 LBP 치료제 가치사슬 전반에 걸친 강력한 서비스를 제공한다. Seres Therapeutics는 CDMO 계약 체결을 통해 기존 제조 인프라 외에도 Bacthera와의 협력으로 SER-109의 상업적 생산 능력을 확장하고 공급지원을 제공할 것이다.



[표 1] Bacthera의 제공 가능 서비스 목록

제공 가능 서비스	까다롭고 산소에 민감한 혐기성 균주, 위험그룹 1,2 균주, GMO1균주를 포함한 매우 다양한 균주 제공
	세포은행 및 균주 안전성 평가
	세포은행, 약물 및 약품을 제조하기 위한 통합 프로세스 개발 및 업스케일링
	비임상 연구시험에 사용하기 위한 세포은행, 약물 및 약품 제조 및 향후 상업적 공급을 위한 생산
	안정성 프로그램의 설계 및 실행, LBP 제품의 특성 분석
	임상시험 설정, 생산 용량 모델, IND 및 규제 서류작성
	타임라인, 예산 및 시장/제조 확대를 포함해 LBP 제품을 위한 개발 프로그램 설계

## list labs

### 3) List labs

List labs는 다양한 유기체에 대한 폭넓은 전문성과 경험, 그리고 안전한 개발 및 제조를 위해 설계된 최첨단 시설을 갖추었으며 마이크로바이옴 개발에 중점을 둔 회사에 서비스를 제공한다. 국내 마이크로바이옴 기업 지놈앤컴퍼니는 고품질 CDMO 서비스를 확보하기 위해 '21년 말 List Labs의 60%를 인수하였다. 대규모 CDMO 시설 건설을 지원하기 위해 새로운 자매 회사인 List Bio를 설립하기도 하였으며 이미 많은 분야에서 두 조직이 하나로 운영되고 있다.

시설에는 프로세스 유효성 검사 및 적격성 평가, 원료 및 약물 물질 테스트 및 출시를 위한 QC 실험실, 환경제어 등을 포함하여 GMP 제조를 지원하는데 필요한 구성요소도 포함되어 있다. List Labs의 천연 박테리아 제품 정제 경험을 활용하여 플라스미드 DNA 또는 마이크로바이옴 파생 또는 재조합 단백질 생산에 사용하기 위해 크로마토그래피 정제를 위한 공간을 추가하는 등의 유사한 비즈니스 확장을 위한 기회도 제공할 것이다.

### 4) AcuraBio

AcuraBio는 호주에서 가장 경험이 풍부한 생물약품 CDMO 중 하나로 전 세계 바이오제약 회사의 신뢰를 받고 있다. 다양한 유형의 LBP 공정개발 및 생산 경험이 있으며 임상시험을 통해 제품의 상업적 출시를 원활하게 할 수 있도록 세팅된 프로세스를 제공한다. cGMP 준수 QA 및 QC 테스트 서비스를 통해 지원되어 바이오 의약품 제조 요구를 효율적으로 지원하고 있다. 최근 글로벌 의료 사모 투자 회사인 Ampersand Capital Partners에 인수되었으며 국내 마이크로바이옴 기업 리비움이 임상시험용 의약품 생산을 위해 AcuraBio와 협력하고 있다.



## 맺음말

LBP가 임상개발을 통해 승인을 향해 감에 따라 제조 및 제어 부문이 새로운 종류의 약물을 실현하는 데 중요한 요소로 인식되고 있다. 그러나 LBP의 특성 및 제조, 제어 전략과 관련된 생물학적 분석기술의 참신함과 복잡성은 연구자들에게 도전적인 측면으로 작용한다.

새로운 기술의 적용은 일관된 성능을 보장하기 위해 잘 정의된 프레임워크가 미흡하여 어려움을 겪을 수 있다. 다양한 마이크로바이옴 프로파일링 방법에 대한 리뷰에서 미생물 프로파일의 정량화에 대한 기술적 가변성 요소의 영향과 이에 따른 제어의 중요성을 강조하였다. 마이크로바이옴 측정 표준 워크샵에서는 차세대 시퀀싱 및 생존력 측정 방법을 위한 측정-보증 수단에 초점을 맞춰 현장에서 지속적인 협업 작업을 수행 중에 있다.

이처럼 마이크로바이옴과 관련된 제조 및 제어 이슈를 해결하기 위해 많은 노력이 진행되고 있으며 상업화를 위해서는 피해갈 수 없는 현실이다. 국내 마이크로바이옴 산업계도 이를 일찌감치 깨닫고 국외 제조사와 협력하고 사업도 추진하고 있다. CJ바이오사이언스는 마이크로바이옴 빅데이터를 바탕으로 CDMO 사업진출 계획을 밝혔고 종근당바이옴도 최근 전용 생산 시설을 구축하고 CDMO 사업 계획을 발표하였다.

마이크로바이옴에 대한 과학적 증거의 급증에도 불구하고 이 분야는 새로운 분야이며 미생물과 인간(숙주) 사이의 복잡한 상호작용이 아직 많은 부분 규명되지 않았다. 유럽의 규제환경이 아직 초기 단계에 있기 때문에 많은 규제 장애물이 존재하기도 한다. 이에 더하여, 과학적 및 규제적 문제를 넘어 마이크로바이옴 산업계의 표준화가 부족하다. 그 신규성 때문이기도 하지만 다양한 미생물 균주가 상호작용하는 복잡성 때문에 구별하기 어렵기 때문이다. 지난 4월 초 관련 기업들이 주체가 된 '마이크로바이옴 산업 세미나'가 열렸다. 마이크로바이옴 산업 활성화를 위한 인식제고가 목적이었으며 이를 통한 인식과 이해의 확장은 마이크로바이옴 기반 제품 시장의 성장을 뒷받침할 것이다.

< 참고자료 >

1. The Live Biotherapeutic Products (LBP) And Microbiome Contract Manufacturing Market worth \$ 635.9 million by 2028 - Exclusive Report by InsightAce Analytic, prnewswire, 2022.01.25.
2. Global live biotherapeutic products and microbiome contract manufacturing market research report, insightaceanalytic, 2022.12.01.
3. Framing the Narrative on CMC Development for Microbiome Therapeutics, pharma almanac, 2021.06.14.
4. Drugging the microbiome and bacterial live biotherapeutic consortium production, Current Opinion in Biotechnology, 2022.12.
5. Entering First-in-Human Clinical Study With a Single-Strain Live Biotherapeutic Product: Input and Feedback Gained From the EMA and the FDA, frontiers in medicine, 2021.08.11
6. Recipharm acquires Arranta Bio, a CDMO leader in advanced therapy medicinal products (ATMPs), to expand its biologics offering in the US, Recipharm, 22.02.18
7. BACTHERA AND SERES THERAPEUTICS COLLABORATE FOR COMMERCIAL MANUFACTURING OF SER-109, A POTENTIAL TREATMENT AGAINST RECURRENT C. DIFFICILE INFECTION, Seres therapeutics, 2021.11.10.
8. Bacthera: Enabling the Live Biotherapeutic Industry, microbiometimes, 2022.06.20.
9. Expanding a Leadership Position in Microbiome-Based Contract Development and Manufacturing, pharmaalmanac, 2022.12.13.
10. 마이크로바이옴 신약개발 가장 큰 허들 'CDMO(위탁개발생산)' 국내 부재 현실 속 도전기관은?, 메디게이트, 2022.05.12
11. 마이크로바이옴 꽃힌 산업계, 종근당바이오도 가세, 히트뉴스, 2022.12.24
12. Harnessing the power of the human microbiome, KPMG, 2023.01
13. Live biotherapeutic products: the importance of a defined regulatory framework, nature, 2020.09.10
14. Review article: the future of microbiome-based therapeutics, Alimentary Pharmacology and therapeutics, 2022.05.24

Writer

**박봉현** 한국바이오협회 바이오경제연구원, 책임연구원

Reviewer

**송호연** 프로바이오틱스 마이크로바이옴 융합연구원, 센터장

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2023년 4월 | 발행인 : 오기환 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구원  
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.org  
 \* 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구원 e-mail : kberc@koreabio.org