

청렴  세상

**생균치료제의 임상시험 시 품질 ·  
비임상 가이드라인**  
- 마이크로바이옴 기반 의약품 -  
[민원인 안내서]

2023. 8.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

# 지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

생균치료제의 임상시험 시 품질·비임상 가이드라인  
- 마이크로바이옴 기반 의약품 -

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

<b>등록대상 여부</b>	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : 생균치료제의 임상시험 시 비임상 평가에 대한 고려사항 추가)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
<b>지침서·안내서 구분</b>	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
<b>기타 확인 사항</b>	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.  2023 년 8 월 일  <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>담당자 확 인(부서장)</span> <span>박 정 연 최 미 라</span> </div>		

이 안내서는 생균치료제의 임상시험 시 품질 자료에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2023년 8월 00일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것 (식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오생약 심사부 세포유전자치료제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3547, 3539

팩스번호: 043-719-3530

## 제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1197-01	2022.4.28.	가이드라인 제정
2	안내서-0000-00	2022.12.26	생균치료제의 정의를 현행화하여 개정
3	안내서-0000-00	2023.8.	생균치료제의 비임상 평가 시 고려사항을 추가하여 개정

# 목 차

<b>I. 서론</b> .....	<b>1</b>
1. 배경 .....	1
2. 목적 .....	1
<b>II. 생균치료제의 개요</b> .....	<b>2</b>
1. 정의 .....	2
2. 일반정보 .....	3
<b>III. 임상시험 품질평가 시 고려사항</b> .....	<b>4</b>
1. 적용 범위 .....	4
2. 원료의약품 .....	4
1) 일반정보 .....	4
2) 특성 분석 .....	5
3) 제조원 .....	6
4) 제조 방법 .....	6
5) 원료의약품 규격 .....	9
3. 완제의약품 .....	10
1) 제제 조성 .....	10
2) 제조 .....	10
3) 완제의약품 규격 .....	11
4) 안정성 .....	12
5) 위약 .....	12
<b>IV. 비임상 평가 시 고려사항</b> .....	<b>13</b>
1. 일반적 고려사항 .....	13
2. 모델 선정 시 고려사항 .....	13
3. 분포시험 관련 고려사항 .....	14
<b>V. 참고 - 생균치료제의 미생물학적 시험방법</b> .....	<b>15</b>
<b>&lt;참고문헌&gt;</b> .....	<b>16</b>

# I. 서론

## 1. 배경

‘마이크로바이옴(microbiome)’은 특정 환경에 존재하는 미생물 군집과 그 유전체 정보를 총칭하는 용어이다. 인체 내 존재하는 마이크로바이옴은 체내 전반적인 대사 및 면역체계에 직접적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 흔히 장 활동 개선 효과를 위해 사용되는 유산균 함유 생균제제 이외에도, 장내 혐기성 균주들을 활용한 의약품 후보물질들이 후기 임상시험들에 많이 진입하면서 질병 치료에 효과가 있을 것으로 크게 기대되고 있다. 이에 마이크로바이옴을 활용하여 질병을 치료할 수 있는 생균치료제 개발이 국내·외에서 활발하게 진행되고 있으므로, 국내에서도 생균치료제 제품화를 위한 품질·비임상 평가 체계 및 가이드라인 마련이 필요한 상황이다.

동 가이드라인에서는 생균치료제(마이크로바이옴 기반 의약품) 개발을 위한 임상시험용 의약품 제조 및 품질관리 시 고려해야 할 사항 및 비임상 평가 시 고려사항을 제시한다.

## 2. 목적

이 가이드라인에서는 임상시험에 사용하고자 하는 생균치료제의 품질 및 비임상 자료와 관련된 사항을 다룬다. 이 가이드라인에서는 해당 주제에 대한 식품의약품안전처의 현재의 견해를 기술하며, 특정 규정 또는 요건을 인용하지 않는 경우 권장 사항으로 한다.

## II. 생균치료제의 개요

### 1. 정의

생균치료제(Live Biotherapeutic Product, LBP)는 박테리아 등 살아있는 미생물을 주성분(유효성분)으로 하여 제조한 의약품으로, 같거나 다른 종의 미생물로부터 유래한 하나 또는 여러 개의 미생물 균주를 포함할 수 있다. 항생제 내성 유전자의 제거 등을 위해 유전적으로 변형된 미생물로 구성된 재조합 LBP도 생균치료제에 포함할 수 있다. 단, 치료의 효과를 위해 유전자 조작기술을 이용하여 제조된 LBP의 경우 유전자치료제의 심사기준이 적용될 수 있다.

1) 세균 등 미생물을 함유 2) 사람의 질병 또는 상태의 예방이나 치료 또는 완치 목적으로 사용 3) 백신이 아님

생균치료제는 여과 가능한 바이러스나 암세포 용해 세균 또는 유전자치료제로 의도된 제품이 아니며 일반적으로 주사로 투여하지 않는다. 예시로는 궤양성 대장염 환자를 치료하기 위해 경구로 투여되거나 세균성 질염을 예방하기 위하여 질로 투여되는 하나 이상의 락토바실러스 균주가 있을 수 있다. 다만, 정상생균을 유효성분으로 하고 의약품 표준제조기준(표제기)으로 관리되는 제품(정상제)은 제외하고, 표제기 등록 균주를 활용하지만 질병 치료를 목적으로 하는 의약품은 본 가이드라인의 범위 내에 포함한다.

**임상시험(clinical trial)**은 의약품 등의 안전성과 유효성을 증명하기 위하여 사람을 대상으로 해당 약물의 약동(藥動)·약력(藥力)·약리·임상적 효과를 확인하고 이상 반응을 조사하는 시험(생물학적 동등성 시험을 포함한다)을 말한다.

**임상시험 의뢰자(Sponsor)**는 임상시험의 계획·관리·재정 등에 관련된 책임을 가지고 있는 개인, 회사, 실시기관 및 단체를 말한다.

**원료의약품(drug substance)**은 완제의약품을 생산할 목적으로 첨가제와 함께 제형으로 구성할 수 있는 비제형화 활성 성분이다. 생균치료제에 함유된 미생물은 일반적으로 세균 및 효모 등의 세포성 미생물이다. 따라서, 생균치료제의 원료의약품은 일반적으로 제형화 하지 않은 살아있는 세포이다.

**완제의약품(drug product)**은 제품의 완성된 제형이다.

## 2. 일반정보

생균치료제를 평가하기 위해 제안하는 임상시험은 제품, 제안 용도, 등록대상 모집단에 따라 설계가 달라진다.

제형과 투여경로는 전통적인 음식이나 음료 형태로 혼합할 수 있게 준비한 경구 제제에서 프리필드 질 도포기에 이르기까지 다양할 수 있다. 제안하는 작용 기전은 일반적으로 신체에서 병원성이거나 잠재적으로 병원성인 미생물의 생장을 방해하거나, 생균치료제에 함유된 미생물로 일시 지속(transient persistence) 및 장기 군체 형성 (colonization)을 통해 다른 잠재적 유익성이 있는 세포 과정들을 자극하는 것이거나, 인간의 생리활성을 조절하는 물질을 직접적으로 생산하여 인간의 건강에 영향을 미치는 것이다. 시험 목표는 예방인지 치료인지, 또는 독립요법인지 보조요법(항균제나 기타요법에 대한)인지에 따라 다양하다. 예를 들어, 가능한 적응증으로는 항생제와 병용한 세균성 질염 치료, 괴사성 장염 예방, 알레르기성 비염 예방 및 급성 주머니염 완화 유지 등이 있다. 연구 대상 인구집단은 미숙아부터 고령자까지 특정 질병에 걸릴 위험이 있는 건강한 개인부터 특정 질병에 걸리거나 그 상태가 심각한 개인까지 다양하다.

의약품 임상시험 계획 승인은 「약사법」 제34조, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조 ~ 제38조의3에 따른다. 임상시험용의약품 품질 문서 작성은 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 [별표 3] 임상시험용 생물의약품의 품질 문서 작성 방법에 따른다.

임상시험 계획 승인 심사를 통해 식약처에서는 모든 임상 단계에서 피험자의 안전과 권리를 보장하고, 약물의 품질과 효과 및 안전성에 대한 과학적 평가가 이루어지도록 하고자 한다. 이 가이드라인에서는 생균치료제 임상시험 승인 신청 시 제출해야 하는 품질 및 비임상 평가 시 고려사항에 관해 기술한다.



### III. 임상시험 품질평가 시 고려사항

#### 1. 적용 범위

임상 1상에서는 일반적으로 피험자의 안전을 보장하는 요소에 집중해야 한다. 여기에는 원료 및 원료의약품의 식별 및 관리, 안정성 보증, 그리고 해당되는 경우 비임상 안전성 평가도 포함해야 한다. 제품 개발을 진행하면서 품질관리 및 품질보증도 개선해야 한다. 임상시험의 각 단계마다 적절하게 임상시험용 의약품의 확인, 품질, 순도 및 역가를 보장하려면 정보가 충분해야 하지만, 필요한 정보의 양은 조사 단계, 제안 기간, 제형, 이용할 수 있는 기타 정보의 양에 따라 달라질 것이다.

임상시험 계획 승인을 위한 임상시험용의약품 품질 문서는 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(식약처 고시)」 [별표3] 임상시험용 생물학의약품의 품질 문서 작성 방법을 참조하여 작성한다. 또한, 임상시험용의약품의 제조 및 품질관리는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령)」 [별표4의 2] 임상시험용의약품 제조 및 품질관리기준 등 관련 GMP 기준을 따른다.

이 지침의 원료의약품 및 완제의약품 항에는 인체 피험자의 안전성에 대한 임상 평가 진행을 뒷받침하는 임상시험신청(Investigational New Drug Applications, IND)의 품질평가 항목에 포함되어야 하는 정보가 자세히 설명되어 있다. 원료의약품 및 완제의약품 항목에 자세히 기술한 품질에 대한 정보는 IND 등을 통해 제출할 수 있다.

#### 2. 원료의약품

##### 1) 일반정보

IND 신청 시에는 원료의약품의 물리적, 화학적 또는 생물학적 특성 등에 대해 반드시 기술해야 한다. 원료의약품에 대하여 다음 사항을 포함해야 한다.

- 생물학적 이름 및 균주 명칭
- 원료의약품이 유래된 균주의 분리원(original source)

- 균주의 배양 및 세포은행(cell bank)의 계대 이력
- 균주가 임상 검체에서 분리된 경우, 상용 공급자가 제출한 확인서만으로 제품이 안전한지 확인할 수 없으므로 기증자들에 대한 임상학적 정보(나이, 성별, 건강 상태 등)
- 생물학적 활성 또는 활성·역가를 나타내는 유전자 위치(genetic loci)를 포함한 균주의 표현형(phenotype) 및 유전형(genotype) 특징 요약
- 인체 공생 여부, 식품으로 사용된 이력 및 관련 이상 사례에 관한 자료

## 2) 특성 분석

특성 분석에는 반드시 원료의약품의 확인, 함량, 품질 및 순도를 보장하기 위해 사용한 허용 한계와 분석 방법에 대해 반드시 기술해야 한다. 시험 결과는 요약이 아닌 표 형식으로 된 실제 실험실 데이터로 제시해야 한다. 정량적 시험 결과는 “기준치 통과”, “만족” 또는 “규격 범위 내”와 같은 단순 결과가 아닌 실측치로 제시해야 한다. 추가로, IND 신청 시에 의약품 개발과 최초 특성 분석 시 사용한 방법과 시험에 대하여 다음과 같은 상세한 설명을 제출해야 한다.

- 이 가이드라인의 4) 제조 방법 c.세포은행 시스템 항에 기술된 바와 같이 마스터 세포은행(Master Cell Bank, MCB)을 구축하는데 사용된 세포에 대한 확인 시험을 실시해야 한다. 이 정보는 종(species) 및 균주(strain) 수준까지 확인이 되어야 하며, 생화학적 확인 시험 및 유전적 확인 시험 등 최소 2개의 서로 보완할 수 있는 확인 시험법을 사용하도록 권장한다. 발효 프로파일 같은 생화학적 확인과 전장 유전체 염기서열 비교·분석 등 유전적 확인 방법을 기초로 할 수 있다.
- 임상 연구자가 제안한 항생제 패널에 대한 최소억제농도(Minimum Inhibitory Concentration, MIC) 또는 최소살균농도(Minimum Bactericidal Concentration, MBC)를 결정하고 제품의 균주가 패널 내의 개별 항생제에 민감하거나 저항성이 있는지 평가한 사항도 포함해야 한다.

- 제품의 균주에서 관련 세균총(microbial flora)으로 항생제 저항성이 전달될 수 있는지 여부 또는 전달 정도를 결정하는 시험을 개발해야 할 수도 있다.
- 독성 유전자 및 항생제 내성 유전자 등의 존재 및 발현 여부를 포함한다.
- 생화학적 방법으로 수행한 항생제 내성시험, 용혈 활성 시험, 독소생성시험에 관한 자료를 포함한다.
- 만약 제품 균주의 점막 장벽을 통과하는 능력 자체가 심각한 안전 문제와 직결되는 경우, 예를 들면 경구용 제품에 대하여 무균 쥐(germ free mice)와 같은 적절한 동물 모델에서 재현 가능한 시험법을 이용하여 균주의 위치 이동에 대한 시험을 실시하는 등 점막 장벽을 통과하는 능력이 안전성에 영향을 주지 않음을 확인하여야 한다.
- 제품의 작용 기전이 알려진 경우, 그 작용 기전을 뒷받침하는 데이터를 IND 신청 시에 제출해야 한다. 작용 기전 연구는 품질보증 기준을 수립하는 데 중요할 수 있다. 예를 들어, 역가를 나타내는 제한된 수의 유전자를 확인할 수 있는 경우, 해당 유전자의 유전적 안정성을 조사하는 것을 권장한다.

### 3) 제조원

제조, 시험 및 배치 출하에 관련된 모든 제조원, 수탁 업체 등의 명칭, 주소, 책임 부과범위(Responsibility)를 포함한다.

### 4) 제조 방법

#### a. 원재료

원료의약품 제조에 사용된 모든 물질(예: 배양 배지, 버퍼 등)의 목록을 제공하고 기준 및 시험방법이나 공정서 참조 사항을 제공해야 한다. 구매한 물질의 경우, 공급업체에서 받은 대표 시험성적서 및/또는 제조업체의 허용 기준을 제공해야 한다. 반추동물 기원 물질의 출처와 품질은 특히 중요하며 TSE(Tissue Spongiform Encephalitis) 안전성에 대한 자료를 포함하여야 한다.

## b. 제조공정 흐름도

각 원료의약품의 제조공정 흐름도를 제공해야 한다. 둘 이상의 미생물 균주로 제조한 원료의약품의 경우, 공정이 나뉘는 지점을 명시한 공통 흐름도가 허용된다. 이 흐름도는 생산 단계, 사용되는 장비 및 물질, 운전실 또는 운전 구역, 각 단계에서 제품에 대한 공정 중 관리 및 시험 전체 목록을 제시해야 한다. 공정 중 대기 단계 (holding steps)를 포함하는 경우 보관 조건(시간 및 온도 기준)을 표시해야 한다. 컴퓨터가 제어하는 제조 단계가 있는 경우에도 흐름도에 표시해야 한다. 보다 상세한 공정 정보는 IND의 기타 항목을 참조할 수 있다. 특정 구역 또는 제품의 전용 장비에 대해서도 문서화해야 한다.

## c. 세포은행 시스템

세포은행 시스템은 일반적으로 마스터 세포은행(MCB)과 제품 제조를 위해 마스터 세포은행으로부터 생성된 제조용 세포은행(Working Cell Bank, WCB) 두 가지로 구성되어 있다(초기 임상시험에는 WCB가 확립되지 않을 수 있다). 다음 사항을 포함하여 사용한 세포은행 절차에 대해 상세하게 기술해야 한다.

- 세포은행 시스템
- 세포은행 규모
- 세포은행 구축에 사용된 방법, 시약 및 배지
- 동결보존 및 보관에 사용되는 조건
- 공정 중 관리(In-process controls)
- 보관 조건

외부로부터의 미생물 오염 방지 절차에 관해 기술해야 한다(참고: EP 2.6.36 생균치료제의 미생물학적 시험방법: 미생물한도시험). 필요 시, 세포은행을 사용할 수 없는 상황을 예방하기 위한 대비책(예: 다수의 냉동고 또는 서로 다른 구역에 세포은행 보관)에 대해서도 기술해야 한다.

MCB를 구성하는 세포를 확인하고 MCB의 완전한 이력과 특성 분석을 제공해야 한다. (위 2) 특성 분석 항 참조). 이력과 특성 분석에는 다음 사항을 포함해야 한다.

- 세포은행 수립에 사용한 세포의 기원과 세포의 배양/계대 이력
- 세포은행을 구축하는 데 사용된 방법
- 확인으로서 표현형 및 유전형 특성 분석
- 가능한 경우, 역가를 나타낼 수 있는 생화학 및/또는 유전자 마커
- 배양액의 순도(외인성 물질 검출여부 확인을 통한 안전성 평가)
- 모든 배지 성분 설명

수립한 모든 WCB에 대하여 이와 같은 정보를 제공해야 한다.

#### d. 세포 배양 및 수확

이 항목은 일반적으로 다음의 설명을 포함해야 한다.

- 의약품 제조를 위한 제조용 세포은행의 해동부터 세포 배양 및 수확에 이르기까지의 각 생장 단계
- 조제 및 멸균에 관한 상세사항(제조용수의 품질 포함)과 함께 각 단계에 사용된 배지
- 초기배양 및 계대배양 단계의 접종과 배양에 대한 용량, 시간 및 온도 조건
- 운송 방법
- 오염을 제어하기 위해 취한 조치사항과 실시한 공정 중 시험
- 운전 조건과 제어 변수(예: 배양 온도, 정치/교반, 호기성/혐기성, 배양 용기/발효기, 발효기 부피 또는 배양 용기의 수와 부피)를 포함한 주요 배양시스템 속성
- 배지 내의 항생제 사용과 근거(해당하는 경우)
- 수확 및 수율 측정에 사용된 방법과 기준 및 해당되는 경우 둘 이상의 수확을 합쳐 모으기 위한 기준

e. 정제 및 하위 공정

중간체와 최종 수확물을 분리·농축하는 방법과 사용 원료물질에 대한 정보를 제공해야 한다. 하위 공정의 각 단계 설명에는 확인, 순도, 농도 및 불순물(제품 관련 및 제품과 관련 없는 불순물) 수준을 보이기 위해 제조업체가 개발하거나 채택한 분석시험이 포함되어야 한다.

f. 공정 중 시험

위에서 논의한 흐름도에 표시된 모든 공정 중 시험에 대하여, 사용한 시료 채취 절차와 시험방법에 대한 간략한 설명을 제공해야 한다. 제품을 재현 가능하게 제조할 수 있도록 공정 중 시험에 허용 한계가 필요할 수 있다. 중요 생산 단계에서 수행한 시험의 경우, 공정 중 배치를 수용하거나 수용하지 않기 위한 기준을 결정해야 한다.

## 5) 원료의약품 규격

원료의약품에 대한 기준과 시험방법을 마련해야 한다. 확인, 순도, 미생물 한도, 역가 및 /또는 역가를 예측한다고 여겨지는 생화학적 또는 이화학적 시험 등을 포함한다. 이 경우 허용 기준 및 기준에 대한 근거를 포함한다.

원료의약품 규격 항목에는 다음 사항을 포함할 것을 권장한다.

- 원료의약품에 존재하는 각 미생물 균주(strain)에 대해 특이적이고 재현할 수 있는 시험법을 이용해 확인해야 한다. 또한, 자연적으로 발생한 1개 이상의 유전자 위치(loci)가 생물학적 활성에 중요한 것으로 확인된 경우, 특이적인 확인 시험을 개발하도록 권장한다.
- 살아있는 미생물 제품의 역가는 일반적으로 단위(unit) 또는 용량(dose)당 생존 가능한 세포, 즉 집락형성단위(Colony Forming Unit, CFU)의 측정치이다. 특정 제품 균주와 작용 기전에 대한 지식에 따라 추가적인 방법으로 제품의 역가를 측정할 수 있다.

- 원료의약품의 순도시험으로 내독소(endotoxin), 잔류 항생제, 잔류 독소 및 공정 중 유입된 독성성분이나 오염물질 등을 설정할 수 있다. 다만, 내독소는 제제학적 특성에 따라 순도시험 항목으로 설정하지 않을 수 있다.
- 임상 설계와 투여경로에 따라 달라지겠지만 원료의약품에는 외부로부터 오염된 미생물이 없거나 무시할 만큼 낮은 수준으로 있어야 한다. 미생물 한도 시험은 공정서의 일반시험법에 따른다. 제조 시설에서 함께 생산되는 다른 제품의 속성과 용법에 따라 달라지겠지만 다른 미생물에 특이적인 시험을 포함할 필요가 있을 수 있다.

### 3. 완제의약품

완제의약품은 완성된 최종 제형의 형태로 다른 필요 성분과 함께 조제된 원료의약품을 포함한다. 다른 필요 성분으로는 보조제(adjuvant), 안정제 및/또는 부형제 등을 포함할 수 있다. 기타 성분(예: 재구성(reconstitution)을 위한 희석제 등)은 완제의약품과 별도로 보관할 수도 있다.

#### 1) 제제 조성

제제 조성은 원료의약품과 첨가제 등 완제의약품을 구성하는 모든 성분 목록을 포함한다. 단위 투여량 및 배치의 정량적 조성을 명시해야 한다. 이 항목에는 제품 균주에 대한 허용 가능한 CFU 상한 및 하한을 포함하여 모든 완제의약품 성분에 대한 예비규격과 시험의 설명도 포함해야 한다. 원료의약품 항목에 포함하지 않은 경우, 완제의약품 항목에 모든 성분에 대한 시험성적서를 제출해야 한다. 완제의약품을 캡슐화하거나 투약 장치 안에 포장한 경우, 사용된 캡슐 또는 투약 장치의 출처, 품질 및 시험에 대한 상세한 정보도 제출해야 한다.

#### 2) 제조

제조, 시험 및 배치 출하에 관련된 모든 제조원, 수탁 업체 등의 명칭, 주소, 책임부과

범위(responsibility)를 기재한다. 복수의 제조원이 제조에 관여할 경우, 각각의 책임 부과 범위를 명확히 서술한다.

공정 절차, 동결건조 및 포장을 포함하여 조제된 원료(bulk) 및 완료된 완제 의약품의 제조공정과 공정관리를 적절히 서술한다. 공정관리가 포함된 공정흐름도를 기재한다.

### 3) 완제의약품 규격

이 항목에는 시료 채취 절차와 원료의약품 항목에서 기술하지 않은 모든 시험방법의 설명에 대한 정보의 기술을 포함하나 이에 국한하지 않는다.

대부분의 생균치료제 IND 신청 시에는 다음과 같은 완제의약품 출하/적합성 시험에 대한 예비규격을 포함해야 한다.

- 확인 (2. 원료의약품 항 참고)
- 역가 (2. 원료의약품 항 참고) 기준은 일반적으로 1 log 범위 내로 한다.
- 역가 시험법: 초기 임상 개발 시 역가 시험은 CFU 평가일 수 있다. CFU 평가는 표준물질 사용 등 검증된 방법으로 시행한다. 둘 이상의 미생물이 포함될 경우는 각각 미생물의 CFU를 측정할 수 있는 방법을 제시해야 한다. 시험방법에 대한 개발을 진행하면서 대체 또는 추가 역가 시험을 활용할 수 있다. 가능하다면, 선택한 역가 분석이 임상시험에서 관찰되는 활성 또는 효능과 상관관계가 있다는 증거를 제공해야 한다.
- 순도 (2. 원료의약품 항 참고)
- 미생물한도시험/오염 (2. 원료의약품 항 참고)
- 성상/외관 점검
- 해당하는 경우 세포 생존율, 미립자 측정, pH 시험 및/또는 잔류수분 등 추가 시험 또는 그 변형된 시험



#### 4) 안정성

IND 자료 제출 시, 새로운 원료의약품 및 완제의약품이 계획한 임상시험 기간 동안 화학적 및 물리적 허용 한계 내에 있음을 입증하는 안정성 데이터를 반드시 제공해야 한다. 동결건조 제품으로 투약 시 재구성이 필요한 경우, 재구성 후 유통기한을 검사하는 안정성 프로토콜을 추가로 개발하고 시작해야 한다. 제품이 동결된 경우 명시한 동결-해동 주기를 통해 제품 안정성을 뒷받침하는 데이터를 확보해야 한다.

안정성 연구 프로토콜에는 해당하는 경우 역가 시험, 생존 세포 결정, 미생물 오염, pH, 수분 잔류량이 포함되어야 하지만 이에 국한되지 않는다.

#### 5) 위약

임상시험에 사용되는 대조약에 대한 정보를 기재한다. 이미 허가된 시판 완제의약품과 동일한 경우, 추가적인 정보를 제출하지 않는다.

## IV. 비임상 평가 시 고려사항

### 1. 일반적 고려사항

건강인에서 위해성이 보고되지 않은 균주의 경우에도 건강이 악화된 환자에서는 위해를 유발할 수 있다. 따라서 생균치료제 개발 초기부터 균주와 대상 환자의 특성을 고려하여 적절한 시험을 통한 유익성-위해성 분석이 이루어져야 하며 제품 개발 전 주기에 걸쳐 지속적으로 현행화되어야 한다. 종합적인 위해성 분석이 제품 개발 및 향후 위해성 관리계획 수립의 근거가 된다.

위해성 분석과 관련하여 생균치료제의 비임상 평가 시 고려해야 할 중요한 특성은 다음과 같다.

- 생균치료제는 제품 그 자체가 전신 노출되지 않으며 활성 또는 대사물질이 직·간접적으로 숙주의 생리학적 기능에 영향을 미치므로 독성이 용법·용량과 직접적으로 관련되지 않을 수 있다.
- 동물에서 미생물과 사람간의 공진화(co-evolution) 결과를 동물 중에서 재현할 수 없으므로 동물에서의 시험 결과를 이용하여 사람에서의 안전성 유효성을 예측하는 것이 어렵다.
- 생균치료제의 작용은 기존 미생물총 뿐만 아니라 여러 가지 환경 인자들도 영향을 받으므로 비임상시험 시 대상환자에 대해서 예측되는 안전성·유효성 변동의 영향을 평가해야 한다.

### 2. 모델 선정 시 고려사항

생균치료제의 비임상 평가에 있어서 가장 중요한 문제는 동물 모델의 예측성이 낮다는 점이다. 장내세균총과 숙주간의 공생은 매우 복잡하고 종 특이적이므로 장내세균총 조성의 일부 변화가 숙주 생리현상에 큰 영향을 미칠 수 있다. 그러므로 동물에서 얻은 유효성 및 안전성 결과를 이용하여 사람에서의 반응을 예측하는 것이 어렵다. 따라서 대상 환자에서의 위해성과 관련된 전반적인 독성 프로파일을 확인하기 위해서는 in silico 분석과 함께 in vitro, ex vivo 및/또는 in vivo 모델을 비롯한 다양한 비임상 모델을 이용하여 평가해야 한다.

안전성 시험 모델의 유용성은 작용기전 및 관련 위험성, 재현성 및 대상 환자에서의 안전성 예측의 관점에서 평가되어야 한다. 정상 동물을 이용한 독성시험은 투여된 미생물이 정착하지 못하는 경우 독성평가에 적절하지 않을 수 있다. 다만, 동물 모델을 이용한 약리시험의 경우 사람에서의 효력 예측 및 안전성 약리 평가에 사용될 수 있다.

동물 모델의 경우 대상 환자와 그 장내세균총의 상호관계에 대한 충분한 이해를 기반

으로 선정되어야 한다. 인간화 동물의 경우에도 (동물과 투여된 미생물총이 공진화하지 않은 점, 동물총이 사람 미생물총 또는 생균치료제 균주와 접촉한 적이 없었다는 점에서) 사람에서의 복잡한 미생물총-숙주 상호작용을 완전히 대표하지 못하는 점을 고려해야 한다. 또한 사료, 동물 취급 방법(위생상태 또는 사육장의 차이 등), 또는 동물의 기원(공급자) 등이 투여 후 미생물총의 구성에 영향을 줄 수 있다.

### 3. 분포시험 관련 고려사항

분포시험은 생균치료제 투여 용량 및 투여된 균주의 거동과 관련된 위해성 평가를 위한 핵심적인 정보를 제공한다. 분포시험을 통해 효과를 나타내는 균주의 작용부위에서의 존재, 작용부위 또는 다른 부위에서의 생착, 투여 종료 후 제거를 평가해야 한다. 전신순환을 하지 않음을 확인한 생균치료제에 대해서는 합성의약품에 적용되는 전통적인 흡수, 분포, 대사, 배설시험은 불필요하나, 투여된 균주의 생존율, 이동, 분포, 성장, 표현형 및 그 변화를 확인하기 위한 시험이 실시되어야 한다.

유효성이 간접적인 작용기전(예, 장내 미생물총의 조성 변화 등)에 의해 매개되는 경우 용법·용량은 안전성·유효성을 나타내는 수준보다는 환자의 개별적인 생리적 상태(위 pH, 소화효소 생산, 장내 담즙 농도 등), 장내 생태계의 구성 및 복잡성에 더 큰 영향을 받을 수 있다. 따라서 비임상 분포시험은 환자의 특성 및 생리 기능을 고려하여 평가되어야 한다.

## V. 참고 - 생균치료제의 미생물학적 시험방법

미생물학적 시험방법은 다음 유럽약전 일반정보 또는 일반시험법을 참조할 수 있다.

1. 일반정보: (EP 3053E) General monograph on Live Biotherapeutic Products: Tests for Enumeration of Microbial Contaminants
2. 일반시험법: (EP 2.6.36) Microbiological Examination of Live Biotherapeutic Products: Tests for Enumeration of Microbial Contaminants 및 (EP 2.6.38) Microbiological Examination of Live Biotherapeutic Products: Tests for Specified Micro-Organisms

## <참고문헌>

- 1) Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information (Guidance for Industry, FDA, 2016)
- 2) Jeanne-Celeste Paquet et al. 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)
- 3) Alice Rouanet et al. Live Biotherapeutic Products, A Road Map for Safety Assessment. *Frontiers in Medicine* (2020)
- 4) Magali Cordaillat-Simmons et al. Live biotherapeutic products: the importance of a defined regulatory framework. *Experimental & Molecular Medicine* (2020)
- 5) Floor Hugenholtz et al. Mouse models for human intestinal microbiota research: a critical evaluation. *Cellular and Molecular Life Science* (2018)
- 6) Gabriele Berg et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* (2020)
- 7) PMDA, Points to consider for gut bacterial products based on microbiome research (2022)

# 생균치료제의 임상시험 시 품질·비임상 가이드라인

- 마이크로바이옴 기반 의약품 -

[민원인 안내서]

발 행 일 2023년 월

발 행 인 박 윤 주

편집위원장 최 영 주

편 집 위 원 (세포유전자치료제과)

최미라 백대현 강진욱 최경숙 박정연 백정희 정은용 전설희

이가영 유혜선 이재린 안난영 홍영기 류정임 이주영

발 행 처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과

## 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

세포유전자치료제과 전화: 043-719-3531~3549 팩스: 043-719-3530



**【공직자 부조리 및 공익신고안내】** \*\* 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.  
▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너  
▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패,공익신고 상담" 코너