

안내서 등록번호

안내서-1197-04

청림^Q세상

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

2026. 5.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 세포유전자치료제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

생균치료제의 임상시험 시 품질·비임상 평가 가이드라인 (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" 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 : _____)	
	<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.		
지침서·안내서 구분	<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
기타 확인 사항	<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.	
<p>상기 사항에 대하여 확인하였음.</p> <p style="font-size: 1.2em; margin: 10px 0;">2026년 5월 29일</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;"> <p>담당자 확 인(부서장)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>홍 영 기 왕 소 영</p> </div> </div>		

이 안내서는 생균치료제의 임상시험 시 품질·비임상 평가에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2026년 5월 29일 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 바이오생약심사부 세포유전자치료제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : 043-719-3539, 3547

팩스번호 : 043-719-3530

제·개정 이력

연번	제·개정번호	발행일자	주요내용
1	안내서-1197-01	2022.04.28.	가이드라인 제정
2	안내서-1197-02	2022.12.26.	생균치료제의 정의를 현행화하여 개정
3	안내서-1197-03	2023.08.31.	생균치료제의 비임상 평가 시 고려사항을 추가하여 개정
4	안내서-1197-04	2026.05.29.	생균치료제의 비임상 독성시험 면제 또는 완화 기준 추가 등

목 차

I. 서론	1
1. 배경	1
2. 적용 범위	1
II. 생균치료제의 개요	1
1. 정의	1
2. 일반 정보	2
III. 임상시험 품질 평가 시 고려사항	3
1. 적용 범위	3
2. 원료의약품	4
1) 일반 정보	4
2) 특성 분석	5
3) 제조원	6
4) 제조 방법	7
5) 원료의약품 규격	10
3. 완제의약품	11
1) 제제 조성	12
2) 제조	12
3) 완제의약품 규격	13
4) 안정성	14
5) 위약	14
IV. 비임상 평가 시 일반적 고려사항	14
V. 참고 - 생균치료제의 미생물학적 시험방법	19
<참고문헌>	20

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 임상시험에 많이 진입하면서 질병 치료에 효과가 있을 것으로 기대되고 있다. 이에 본 가이드라인에서는 국내 생균치료제(마이크로바이옴 기반 의약품) 개발 시 임상시험용 의약품의 품질 및 비임상 평가 관련 고려사항을 제시하고자 한다.

2. 적용 범위

이 가이드라인의 적용 대상은 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처고시) 제2조제14호에 따른 ‘생균치료제’이다.

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 세균 등 미생물 균주를 질병의 예방이나 치료 목적으로 사용하며, 백신이 아닌 경우에 생균치료제로 분류한다. 항생제 내성 유전자 제거 등을 위해 유전적으로 변형된 미생물로 구성된 재

조합 LBP도 생균치료제에 포함될 수 있다. 다만, 유전자 조작 기술을 이용하여 제조된 LBP의 경우 유전자치료제의 심사 기준도 동시에 적용될 수 있다.

여과가 가능한 바이러스나 암세포 용해 세균 또는 유전자치료제로 개발된 제품은 생균치료제에 해당하지 않으며, 일반적으로 주사 형태로 투여되지 않는다. 예를 들어 궤양성 대장염 환자의 치료를 위해 경구로 투여하는 경우, 세균성 질염 예방을 위해 하나 이상의 락토바실러스 균주를 질로 투여하는 경우 등이 생균치료제에 해당한다. 다만, 정상 생균을 유효성분으로 하고 의약품 표준제조기준(표제기)으로 관리되는 제품(정상제)은 제외되며, 표제기 등록 균주를 활용하나 질병 치료를 목적으로 하는 의약품은 이 가이드라인 적용 범위에 포함된다.

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.

원료의약품(drug substance)은 완제의약품을 생산할 목적으로 첨가제와 함께 제형으로 구성할 수 있는 비제형화 활성 성분이다. 생균치료제의 원료의약품은 치료 목적을 위해 사용되는 특정 세균 및 효모 등의 미생물로 일반적으로 제형화 하지 않은 살아있는 세포로 구성된다.

완제의약품(drug product)은 모든 제조공정이 완료되어 최종적으로 인체에 투여할 수 있도록 일정한 제형으로 제조된 의약품이다.

2. 일반 정보

생균치료제 개발 시 수행되는 임상시험은 제품의 특성, 대상 질환 및 시험대상에 따라 설계가 달라진다.

제형 및 투여경로는 경구투여 형태로 단독 또는 음식·음료와 함께 투여

되기도 하고 프리필드 질 도포제 형태로 적용되는 등 매우 다양하다. 제안하는 작용기전은 일반적으로 병원성이거나 잠재적으로 병원성인 미생물의 성장을 방해하거나, 생균치료제에 함유된 미생물로 일시 지속(transient persistence) 및 장기 군체 형성(colonization)을 통해 다른 잠재적 유익성이 있는 세포 작용 과정들을 자극하거나, 인간의 생리활성 조절 물질을 직접 생산하여 영향을 미치는 것이다. 시험 목적은 생균치료제를 예방 요법으로 사용하는지 아니면 특정 질환의 치료 목적으로 사용하는지에 따라 달라지며, 해당 약물이 직접 효과를 나타내는지 아니면 다른 약물의 보조요법(항균제 및 기타 요법 등)으로 사용되는지에 따라서도 달라진다. 예를 들어, 가능한 적응증으로는 항생제와 병용한 세균성 질염 치료, 괴사성 장염 예방, 알레르기성 비염 예방, 급성 계실염 완화 및 유지 등이 있다. 시험대상은 미숙아부터 고령자까지 특정 질병에 걸릴 위험이 있는 건강인부터 특정 질병에 걸리거나 중증 질환 상태인 환자까지 다양하다.

III. 임상시험 품질 평가 시 고려사항

1. 적용 범위

1상 임상시험은 시험대상자의 안전 확보를 최우선으로 고려하여야 한다. 이를 위해 심사 시 원료 및 원료의약품의 식별 및 관리, 안정성 확보, 그리고 필요한 경우 비임상 안전성 평가를 포함하여 검토하여야 한다. 제품 개발이 진행됨에 따라 품질관리 및 품질보증 체계는 지속적으로 개선되어야 하며, 임상시험용의약품의 확인, 순도 및 역가를 적절히 보장할 수 있도록 충분한 정보가 확보되어야 한다. 다만, 요구되는 정보의 수준은 임상시험 단계, 시험 기간, 제형, 그리고 이용 가능한 기타 정보의 범위를 고려하여 결정하여야 한다.

임상시험계획 승인신청(IND) 시 임상시험용의약품 품질 문서의 작성은 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정(식약처 고시)」 [별표3] 임상시험용 생물

의약품의 품질 문서 작성 방법을 참조한다. 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 항에서는 시험 대상자의 안전성에 대한 임상 평가를 뒷받침하기 위하여 임상시험계획 승인신청 시 품질 평가 항목에 포함되어야 하는 정보를 상세히 기술하고 있다. 원료의약품 및 완제의약품 항목에서 요구되는 품질 관련 정보는 임상시험계획 승인신청 시 제출되어야 한다.

2. 원료의약품

1) 일반 정보

임상시험계획 승인신청 시 원료의약품의 물리적, 화학적 또는 생물학적 특성 등에 대해 반드시 기술하여야 한다. 원료의약품에 대하여 다음 사항을 포함하여야 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 제품의 안전성을 확인할 수 있는 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 이상사례에 관한 자료

2) 특성 분석

특성 분석에는 원료의약품의 확인, 함량 및 순도를 보장하기 위하여 설정된 허용 한계와 적용된 분석 방법을 기술하여야 한다. 시험 결과는 요약된 형태가 아닌 실제 실험실 데이터로 제시하여야 한다. 또한, 정량적 시험 결과는 “기준치 통과”, “만족” 또는 “규격 범위 내”와 같은 정성적 표현이 아닌 실측값으로 제시하여야 한다. 아울러, 임상시험계획 승인신청 시에는 의약품 개발 과정 및 최초 특성 분석에 사용된 방법과 시험에 대하여 다음과 같은 사항을 포함한 상세한 설명을 제출하여야 한다.

- 이 가이드라인의 4) 제조 방법 c. 세포은행 시스템 항에 기술된 바와 같이 마스터 세포은행(Master Cell Bank, MCB) 구축에 사용된 세포에 대하여 확인시험을 실시하여야 한다. 해당 정보는 종(species) 및 균주(strain) 수준까지 확인될 수 있어야 한다. 또한, 생화학적 확인 시험 및 유전적 확인 시험 등 상호 보완적인 최소 2종 이상의 확인 시험법을 사용하는 것이 권장된다. 생화학적 확인 방법으로는 발효 프로파일 등을 활용할 수 있으며, 유전적 확인 방법으로는 전장유전체 염기서열 비교·분석(whole genome sequencing) 등을 적용할 수 있다.
- 임상 연구자가 제안한 항생제 패널에 대하여 최소억제농도(Minimum Inhibitory Concentration, MIC) 또는 최소살균농도(Minimum Bactericidal Concentration, MBC)는 CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute) 또는 EUCAST(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) 등 국제적으로 인정된 평가 방법을 참고하여 해당 균주가 패널 내의 각 항생제에 대해 나타내는 감수성 또는 내성에 대한 평가 결과를 포함하여야 한다.
- 전장유전체 분석 결과 항생제 내성 유전자가 이동성 유전 요소(플라

스미드, 트랜스포존 등) 상에 위치하여 수평 전달 위험이 식별된 경우, 제품의 균주로부터 관련 세균총(microbial flora)으로의 항생제 내성 전달 가능성 및 전달 정도를 평가하기 위한 시험을 개발하여야 할 수도 있다.

- 독성 유전자 및 항생제 내성 유전자 등의 존재 여부 및 발현 여부에 대한 평가 결과를 포함하여야 한다.
- 생화학적 방법으로 수행한 항생제 내성 시험, 용혈 활성 시험, 독소 생성 시험에 관한 자료를 포함하여야 한다.
- 제품 균주가 점막 장벽을 물리적으로 통과하거나 상피세포 간극을 통해 침윤할 수 있는 병원성 유전자를 보유하고 이를 발현하는 등 심각한 안전성 문제와 직결될 수 있는 경우, 이에 대한 평가를 수행하여야 한다. 예를 들어, 경구용 제품의 경우 무균 쥐(germ-free mice)와 같은 적절한 동물 모델에서 재현 가능한 시험법을 이용하여 균주의 위치 이동을 평가함으로써, 점막 장벽 통과 능력이 안전성에 영향을 미치지 않음을 확인하여야 한다.
- 제품의 작용기전이 알려진 경우, 임상시험계획 승인신청 시 해당 작용기전을 뒷받침하는 자료를 제출하여야 한다. 작용기전 연구는 품질 보증 기준 수립에 중요한 근거가 될 수 있다. 예를 들어, 역가와 관련된 제한된 수의 유전자를 확인할 수 있는 경우, 해당 유전자의 유전적 안정성을 평가하는 것이 권장된다.

3) 제조원

제조, 시험 및 배치 출하에 관련된 모든 제조원, 수탁업체 등의 명칭, 주소, 책임부과범위(responsibility)를 포함하여야 한다.

4) 제조 방법

a. 원료 관리

원료의약품 제조에 사용된 모든 물질(예: 배양 배지, 완충액 등)의 목록을 제공하여야 하며, 각 물질에 대한 기준 및 시험방법이나 공정서 참조 사항을 포함하여야 한다. 구매한 물질의 경우, 공급업체로부터 제공받은 대표 시험성적서 및/또는 제조업체의 허용 기준을 제출하여야 한다. 반추 동물 기원 물질의 출처와 품질은 특히 중요하므로, 전염성 해면상 뇌병증 (Transmissible Spongiform Encephalitis, TSE) 안전성에 대한 자료를 포함하여야 한다.

b. 제조공정 흐름도

각 원료의약품에 대한 제조공정 흐름도를 제공하여야 한다. 둘 이상의 미생물 균주를 이용하여 제조한 원료의약품의 경우, 공정이 분기되는 지점을 명시한 공통 흐름도를 사용하는 것이 허용된다. 해당 흐름도에는 생산 단계, 사용되는 주요 장비 및 물질, 운전실 또는 운전 구역, 그리고 각 단계에서 수행되는 공정 중 관리(in-process control) 및 시험의 전체 목록을 포함하여야 한다. 공정 중 대기 단계(holding steps)가 포함되는 경우 보관 조건(시간 및 온도 기준)을 명확히 설정하고 흐름도에 표시하여야 한다. 또한, 컴퓨터로 제어되는 제조 단계가 있는 경우에는 흐름도에 포함하여야 한다. 보다 상세한 공정 정보는 임상시험계획 승인신청의 관련 항목에서 추가로 제시할 수 있다. 아울러, 특정 구역 또는 제품에 대한 전용 장비의 사용 여부도 문서화하여야 한다.

c. 세포은행 시스템

세포은행 시스템은 일반적으로 마스터 세포은행과 제품 제조를 위해 마스터 세포은행으로부터 확립된 제조용 세포은행(Working Cell Bank, WCB)으로 구성된다(초기 임상시험 단계에서는 WCB가 확립되지 않을 수 있다). 사용된 세포은행 시스템 및 절차에 대해서는 다음 사항을 포함하여 상세하게 기술하여야 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 오염을 방지하기 위한 절차를 기술하여야 한다(참고 : EP 2.6.36 생균치료제의 미생물학적 시험방법: 미생물 한도 시험, EP2.6.38 생균치료제의 미생물학적 시험방법: 특정 미생물 시험). 필요한 경우, 세포은행을 사용할 수 없는 상황을 예방하기 위한 대비책(예: 다수의 냉동고 또는 서로 다른 구역에 세포은행 보관)도 포함하여야 한다.

MCB를 구성하는 세포에 대하여 확인시험을 수행하고, MCB의 완전한 이력과 특성 분석 자료를 제공해야 한다. (위 2) 특성 분석 항 참조). 이력 및 특성 분석에는 다음 사항을 포함하여야 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
- 세포 배양 순도(외인성 물질 검출 여부 확인을 통한 안전성 평가)
- 모든 배지 성분 설명

수립된 모든 WCB에 대하여도 동일한 정보를 제공하여야 한다.

d. 세포 배양 및 수확

이 항목은 일반적으로 다음의 설명을 포함하여야 한다.

- 의약품 제조를 위한 제조용 세포은행의 해동부터 세포 배양 및 수확에 이르기까지의 각 생장 단계
- 각 단계에서 사용된 배지의 조성, 조제 및 멸균에 관한 상세 사항 (제조용수의 품질을 포함)
- 초기배양 및 계대배양 단계에서의 접종 및 배양 조건(용량, 시간 및 온도)
- 운송 방법
- 오염 제어를 위하여 취한 조치 사항과 공정 중 관리(IPC)
- 운전 조건과 제어 변수(예: 배양 온도, 정치 또는 교반, 호기성 또는 혐기성 조건, 배양 용기 또는 발효기, 발효기 부피 또는 배양 용기의 수 및 부피)를 포함한 주요 배양 시스템의 특성
- 배지 내 항생제 사용 여부 및 그 근거(해당하는 경우)
- 수확 및 수율 측정에 사용된 방법과 기준, 필요한 경우 둘 이상의 수확물을 합쳐 모으기 위한 기준

e. 정제 및 하위 공정

중간체 및 최종 수확물을 분리·농축하는 방법과 사용된 원료물질에 대한 정보를 제공하여야 한다. 하위 공정의 각 단계에 대한 설명에는 확인, 순도, 농도 및 불순물(제품 관련 불순물 및 공정 관련 불순물) 수준을 평가하기 위하여 개발하거나 채택한 분석 시험을 포함하여야 한다.

f. 공정 중 시험

위에서 제시한 제조공정 흐름도에 표시된 모든 공정 중 시험에 대하여, 시료 채취 절차 및 시험방법에 대한 간략한 설명을 제공하여야 한다. 재현 가능한 제품의 제조를 보장하기 위하여 공정 중 시험에 대한 허용 한계가 필요할 수 있다. 중요 생산 단계에서 수행되는 시험의 경우, 공정 중 배치의 수용 여부를 결정하기 위한 기준을 설정하여야 한다.

5) 원료의약품 규격

원료의약품에 대한 기준과 시험방법을 설정하여야 한다. 해당 기준에는 확인, 순도, 미생물 한도 또는 오염, 역가 및/또는 역가를 예측할 수 있는 생화학적 또는 이화학적 시험 등을 포함하여야 한다. 또한 각 기준에 대한 허용 한계 및 그 설정 근거를 포함하여야 한다.

원료의약품 규격 항목에는 다음 사항을 포함할 것을 권장한다.

- 원료의약품에 존재하는 각 미생물 균주(strain)는 특이적이고 재현성 있는 시험법을 이용하여 확인하여야 한다. 또한, 해당 균주의 고유 유전형(genotypic characteristics) 또는 생물학적 활성과 관련된 특정 유전자 위치(loci)가 확인된 경우에는 해당 유전자에 대한 특이적인 확인시험을 개발하는 것이 권장된다.

- 살아있는 미생물 제품의 역가는 일반적으로 단위(unit) 또는 용량(dose)당 생존 가능한 세포 수, 즉 집락형성단위(Colony Forming Unit, CFU)로 측정하여야 한다. 균주 간 간섭 또는 고유한 배양 요구 조건 등으로 인해 개별 CFU 측정이 어려운 경우에는 qPCR, 유세포 분석(flow cytometry) 등 타당한 대체 분석기술의 활용을 고려할 수 있다. 특정 제품 균주 및 작용기전에 대한 과학적 근거가 있는 경우 추가적인 방법을 이용하여 역가를 평가할 수 있다.
- 원료의약품의 순도시험 항목으로는 내독소(endotoxin), 잔류 항생제, 잔류 독소 및 공정 중 유입된 독성 성분이나 오염물질 등을 설정할 수 있다. 다만, 내독소는 제제학적 특성에 따라 순도시험 항목으로 설정하지 않을 수 있다.
- 임상 설계 및 투여경로에 따라 차이가 있을 수는 있으나, 원료의약품에는 외부로부터 오염된 미생물은 사전에 설정된 허용 기준(specification) 이하로 관리되어야 한다. 또는 외부 유래 오염 미생물은 제품의 안전성 및 품질에 영향을 미치지 않는 허용 기준 이하로 관리되어야 한다. 미생물 한도 시험은 공정서의 일반시험법에 따르는 것을 원칙으로 한다. 다만, 생균치료제의 특성(예: 혐기성 균주, 호기성 균주, 다균주 복합 제품(consortium) 등)으로 인해 공정서 방법의 특이성 또는 정량성이 부족하여 적용이 적절하지 않은 경우, 핵산 증폭 기술(nucleic acid amplification techniques), 차세대염기서열분석(Next Generation Sequencing, NGS) 등 타당성이 입증된 보완된 시험법을 활용할 수 있다. 또한, 제조시설에서 함께 생산되는 다른 제품의 특성 및 용법을 고려하여 특정 미생물에 대한 추가적인 시험을 포함할 수 있다.

3. 완제의약품

완제의약품은 완성된 최종 제형의 형태로, 원료의약품이 다른 필요 성분과

함께 조제된 것을 의미한다. 다른 필요 성분에는 보조제(adjutant), 안정제 및/또는 부형제 등이 포함될 수 있다. 또한, 기타 성분(예: 재구성을 위한 희석제 등)은 완제의약품과 별도로 보관할 수도 있다.

1) 제제 조성

제제 조성은 원료의약품 및 첨가제 등 완제의약품을 구성하는 모든 성분의 목록을 포함하여 제출하여야 하며, 단위 투여량 및 배치에 대한 정량적 조성을 명시해야 한다. 또한, 이 항목에는 제품 균주에 대한 허용 가능한 CFU의 상한 및 하한을 포함하고, 모든 완제의약품 성분에 대한 예비 규격과 시험에 대한 설명을 포함하여야 한다. 원료의약품 항목에 대한 해당 정보를 포함하지 않은 경우에는, 완제의약품 항목에서 모든 성분에 대한 시험성적서를 제출하여야 한다. 완제의약품을 캡슐화하거나 투약 장치에 포장한 경우에는, 사용된 캡슐 또는 투약 장치의 출처, 품질 및 시험에 대한 상세한 정보를 제출하여야 한다.

2) 제조

제조, 시험 및 배치 출하에 관련된 모든 제조원, 수탁업체 등의 명칭, 주소, 책임부과범위를 기재하여야 한다. 복수의 제조원이 제조에 관여하는 경우에는 각 제조원의 책임부과범위를 명확히 구분하여 서술하여야 한다.

조제된 원료(bulk) 및 완제의약품의 제조공정과 공정관리를 적절히 기술하여야 하며, 공정 절차, 동결건조 및 포장 공정을 포함하여야 한다. 또한, 공정 중 관리가 포함된 제조공정 흐름도를 제시하여야 한다.

3) 완제의약품 규격

이 항목에는 시료 채취 절차 및 원료의약품 항목에서 기술되지 않은 모든 시험방법에 대한 설명을 포함하여야 하며, 이에 국한되지 않는다.

대부분의 생균치료제에 대한 IND 시에는 다음과 같은 완제의약품 출하/적합성 시험에 대한 예비 규격을 포함하여야 한다.

- 확인 (2. 원료의약품 항 참고)
- 역가 (2. 원료의약품 항 참고) : 기준은 일반적으로 1 log 범위 내로 설정한다.
- 역가 시험방법: 초기 임상시험 단계에서는 역가 시험으로 CFU 평가를 적용할 수 있으며, CFU 평가는 표준물질 사용 등 검증된 방법으로 수행하여야 한다. 둘 이상의 미생물이 포함된 경우에는 각각의 미생물에 대한 CFU를 측정할 수 있는 방법을 제시하여야 한다. 단일 또는 다균주 제품에서 균주 간 간섭 또는 고유한 배양 요구 조건 등으로 인해 개별 CFU 측정이 어려운 경우에는 PMA 생존능 qPCR (Propidium monoazide(PMA) viability qPCR), 유세포 분석 등 타당한 대체 분석기술의 활용을 고려할 수 있다. 시험법 개발이 진행됨에 따라 대체 또는 추가적인 역가 시험을 적용할 수 있다. 가능하다면, 선택한 역가 분석 방법이 임상시험에서 관찰되는 활성 또는 효능과의 상관관계를 나타낸다는 근거를 제시하는 것이 권장된다.
- 순도 (2. 원료의약품 항 참고)
- 미생물 한도 시험 또는 오염 (2. 원료의약품 항 참고)
- 성장/외관 점검
- 해당하는 경우, 세포 생존율, 미립자 측정, pH 시험 및/또는 잔류수분 등 추가 시험 또는 그 변형된 시험

4) 안정성

임상시험계획 승인신청 시, 새로운 원료의약품 및 완제의약품이 계획된 임상시험 기간 동안 화학적, 물리적 및 생물학적 허용 한계 내 또는 허용 기준 내에서 유지됨을 입증하는 안정성 자료를 반드시 제공하여야 한다. 투약 시 재구성이 필요한 동결건조 제품의 경우, 재구성 후 사용기간을 설정하기 위한 안정성 시험을 계획하여 수행하여야 한다. 제품이 동결 상태로 보관되는 경우에는 설정된 동결-해동 주기를 통해 제품의 안정성을 뒷받침하는 자료를 확보하여야 한다.

안정성 연구 프로토콜에는 해당하는 경우 역가 시험, 생존 세포수 측정, 미생물 오염, pH, 잔류 수분 등을 포함하여야 하며, 이에 국한되지 않는다.

5) 위약

임상시험에 사용되는 대조약에 대한 정보를 기재하여야 한다. 해당 대조약이 이미 허가된 시판 완제의약품과 동일한 경우에는 추가적인 정보를 제출하지 않아도 된다.

IV. 비임상 평가 시 일반적 고려사항

생균치료제 개발 초기 단계부터 균주 및 대상 환자의 특성을 고려하여 적절한 시험을 통해 유익성-위해성 분석을 수행하여야 하며, 제품 개발 전 주기에 걸쳐 지속적으로 유익성-위해성을 평가하여야 한다. 종합적인 위해성 분석은 제품 개발 및 향후 위해성 관리계획 수립의 근거로 활용될 수 있다.

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

- 생균치료제는 제품 자체가 전신에 노출되지 않으며, 활성 또는 대사물질이 직·간접적으로 숙주의 생리학적 기능에 영향을 미치므로 독성이 용법·용량과 직접적으로 관련되지 않을 수 있다.
- 미생물과 사람 간의 공진화(co-evolution) 결과를 동물종에서 재현하기 어려울 수 있으며, 따라서 동물시험 결과를 이용하여 사람에서의 안전성·유효성을 예측하는데 한계가 있을 수 있다.
- 생균치료제의 작용은 기존 미생물총(microbiota) 뿐만 아니라 여러 가지 환경 인자들에 의해서도 영향을 받을 수 있으므로, 비임상시험 시 대상 환자에서 예상되는 안전성·유효성 변동에 미치는 영향을 평가하여야 한다.
- 생균치료제는 경구로 투여되는 경우가 많아 전신 전위(translocation)의 가능성은 낮으나 균주로 인한 감염성(infectivity) 및 혈액을 통한 전신 전위가 없음을 확인하여야 하며, 표적 위치에서의 안전한 정착(colonization) 및 배출(shedding) 여부를 평가해야 한다.

생균치료제의 비임상 평가에서 가장 중요한 고려사항 중 하나는 동물 모델의 예측성이 제한적이라는 점이다. 미생물총과 숙주 간의 공생 관계는 매우 복잡하고 종 특이적이므로 미생물총 조성의 일부 변화가 숙주의 생리학적 기능에 중대한 영향을 미칠 수 있다. 따라서 동물에서 얻은 유효성 및 안전성 결과를 바탕으로 사람에서의 반응을 예측하는 데 한계가 있을 수 있다. 이에 따라, 대상 환자에서의 위해성과 관련된 전반적인 독성 프로파일을 평가하기 위해서는 인체 반응성을 예측하기 위한 *in silico* 분석과 함께 *in vitro* 및/또는 *ex vivo* 모델을 포함한 다양한 비임상 모델의 활용이 대안으로 고려될 수 있다. 예를 들어, Caco-2 세포를 이용한 장 상피세포 간 상호작용(gut epithelial interaction) 평가 모델이나 장 오가노이드(intestinal organoids) 등을 활용한 *in vitro* 연구가 유용할 수 있다.

안전성시험 모델의 유용성은 작용기전 및 관련 위험성, 재현성 및 대상 환자에서의 안전성 예측 관점에서 평가되어야 한다. 의약품의 독성시험에 사용하는 건강한 동물은 고유의 장내 미생물총을 보유하고 있으며, 그 구성과 대사 활동이 사람의 장내 미생물총과는 현저히 다를 수 있다. 또한, 사람 유래 세균을 투여하더라도 동물 체내에 안정적으로 정착하지 않을 가능성이 있으므로, 기존의 동물 독성시험으로 생균치료제의 안전성을 평가하는 데에는 한계가 있을 수 있다. 따라서 생균치료제의 경우, 건강한 동물을 이용한 전통적인 독성시험에 의존하기보다는 질환 동물 모델(설치류를 포함한 다양한 동물종)을 활용한 약리시험을 통해 사람에게 미치는 효과를 평가할 수 있다. 이러한 시험에서는 전신 상태를 관찰하여 주요 생리적 기능(심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계 등)에 미치는 영향을 확인할 수 있다.

동물 모델은 대상 질환과 해당 미생물총의 상호작용에 대한 충분한 이해를 바탕으로 선정되어야 한다. 여기에는 대상 질환의 병태생리학, 생균치료제의 작용기전, 그리고 동물 모델과 환자 집단 간 미생물총의 구성, 기능 및 생균치료제 표적의 유사성에 대한 평가가 포함되어야 한다.

사람의 특정 미생물총으로 인간화된 동물을 사용하는 경우에도 동물과 이식된 미생물총 간 공진화가 이어지지 않았다는 점과 해당 동물종이 사람 유래 미생물총 또는 생균치료제 균주에 자연적으로 노출된 경험이 없다는 점에서, 사람에서의 복잡한 미생물총-숙주 상호작용을 완전히 재현하지 못할 수 있다는 한계를 고려하여야 한다. 또한 사료, 동물 취급 방법(위생 상태 또는 사육장의 차이 등), 또는 동물의 기원(공급자) 등이 미생물총의 구성에 영향을 미칠 수 있으므로 이에 대한 영향도 함께 고려하여야 한다.

건강인에서 주요 공생균으로 알려진 균주 또는 사용 경험이 있는 균주(정상균, 프로바이오틱스 균, 김치 유래 균 등)를 유전자 조작 없이 생균치료제로 개발하는 경우, 기존 안전성 정보 및 인체 노출 경험을 고려할 때 해당 균주로 인한 독성 발생 위험은 상대적으로 낮을 수 있다. 이 경우 질환 모델에서 약리시험을 수행하여 의도하지 않은 생체 반응(예: 염증 등)과 같은 비표적

(off-target) 독성 등 안전성을 평가하여 전통적인 동물 독성시험 자료를 갈음할 수 있다.

또한, 균주에 대한 전장유전체 분석을 통해 장독소(enterotoxin)와 같은 독성인자(virulence factors), 항생제 내성 유전자(antibiotic resistance genes), 플라스미드와 같은 이동성 유전 요소(mobile genetic elements) 등 유전적 위험 요소를 확인하고, 이러한 요소가 이동하여 감염 및/또는 내성을 전파할 잠재적 위험성을 사전에 평가하여야 한다. 만약 제조과정 중 이러한 위험 요소를 통제하기 어렵거나 인체 안전성에 대한 우려가 있는 경우에는 비표적 독성 가능성에 중점을 둔 비임상시험을 수행하여야 한다.

분포시험은 생균치료제의 투여 용량 및 투여된 균주의 체내 생존, 분포, 지속성 및 배출 양상과 관련된 위해성 평가에 핵심적인 정보를 제공한다. 분포시험을 통해 효과를 나타내는 작용 부위에서의 균주의 존재 여부, 작용 부위 또는 기타 조직에서의 생착 여부, 투여 종료 후 제거 여부 등을 평가하여야 한다. 전신 순환이 이루어지지 않음을 확인한 생균치료제의 경우, 합성의약품에 적용되는 전통적인 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험은 필수적이지 않을 수 있다. 다만, 투여된 균주의 생존율, 이동, 분포, 성장, 표현형 및 그 변화 등을 평가하기 위한 시험은 수행되어야 한다. 생균치료제는 살아있는 세균을 포함하므로 치료로 인한 감염 위험을 배제하기 위해서 균주가 전신 순환계로 전위되지 않음을 입증할 수 있어야 한다. 이를 위해 관련 조직을 대상으로 표적 qPCR 및 배양법(culture-based assay) 등의 적절한 분석 방법을 활용할 수 있다.

일반적으로 생균치료제는 경구로 투여되는 경우가 많아 균주의 전신 전위(translocation) 가능성이 낮을 수 있으나, 장내 미생물 불균형(dysbiosis), 장장벽 손상 및 면역 저하 등 환자의 상태에 따라 전신 전위 가능성이 증가할 수 있으므로 임상시험 설계 시 목표 환자군의 병태생리를 충분히 고려하여야 한다.

간접적인 작용기전(예: 미생물총의 조성 변화 등)을 통해 약효를 나타내는

경우, 해당 약물이 안전성·유효성을 나타내는 수준보다는 환자의 개별적인 생리적 상태(위 pH, 소화효소 분비, 장내 담즙 농도 등) 및 장내 미생물총의 구성과 복잡성에 더 큰 영향을 받을 수 있다. 따라서 해당 약물에 대한 용법·용량은 환자의 특성 및 생리 기능을 고려하여 평가되어야 한다. 만약 임상시험 수행 중 약물과 관련된 예상하지 못한 이상사례 등이 발생하는 경우, 추가 독성시험을 포함한 안전성 평가 또는 임상시험에서의 위해성 완화 조치 등이 요구될 수 있으며, 필요시 규제당국과의 사전 논의를 고려하여야 한다.

V. 참고 - 생균치료제의 미생물학적 시험방법

미생물학적 시험방법은 다음 유럽약전 일반 정보 또는 일반시험법을 참조할 수 있다.

1. 일반 정보

- (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
- (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) Floor Hugenholtz *et al.* Mouse models for human intestinal microbiota research: a critical evaluation. Cellular and Molecular Life Science (2018)
- 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) Gabriele Berg *et al.* Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. Microbiome (2020)
- 6) 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)
- 7) PMDA, Points to consider for gut bacterial products based on microbiome research (2022)
- 8) Ching-Hung Tseng *et al.* Development of live biotherapeutic products: a position statement of Asia-Pacific Microbiota Consortium. Gut (2025)

생균치료제의 임상시험 시 품질·비임상 평가 가이드라인

- 마이크로바이옴 기반 의약품 -

[민월인 안내서]

발행일	2026년 5월 29일
발행인	강석연 식품의약품안전평가원장
편집위원장	최영주 바이오생약심사부장
편집위원	왕소영 강진욱 성수경 백정희 홍영기 이가영 박동현 박나희 문명숙 허혜련 최진실 최미경 임지우 이지영 정서울
발행처	식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 세포유전자치료제과

전화번호 043) 719-3539, 3547

팩스번호 043) 719-3530



“청렴한 식약처
국민 안심의 시작”

공익신고자 보호제도란?

- 공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신분보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도
- ♣ 보호조치 요구 방법 : 우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 신고자보호과
전화 국번없이 110 또는 1398번 / 팩스 044-200-7949