생균치료제(Live Biotherapeutic Products) 임상시험용의약품 GMP 관련 고려사항

(배포일: 2022. 06. 20.)

Ⅰ 서론

1. 목적

1) 최근 개발되는 마이크로바이옴을 활용하여 질병을 치료할 수 있는 생균치료제 임상시험용의약품의 제조 및 품질관리기준(GMP) 관련 고려사항을 제시하고자 한다.

2) 본 고려사항은 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로, 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하여야 한다.

Ⅱ 개요

1. 주요 용어

1) '생균치료제'(LBP, Live Biotherapeutic Products)는 사람이 사용할 수 있는 살아있는 세균 등 미생물을 함유하고, 사람의 질병 예방이나 치료목적으로 사용되는 의약품을 말한다. 다만, 백신은 제외한다.

2) '마이크로바이옴(Microbiome)'은 특정 환경에 존재하는 미생물 군집과 그 유전체 정보를 총칭하는 용어를 말한다.

3) '임상시험'은 의약품의 안전성과 유효성을 증명하기 위하여 사람을 대상으로 해당 약물의 약동·약력·약리·임상적 효과를 확인하고 이상반응을 조사하는 시험을 말한다.

2. 적용범위

1) 이 고려사항은 약사법령에 따른 임상시험 단계에 한하며, 품목 특성, 개발단계, 새로운 위해정보 등에 따라 필요한 자료의 범위는 달라질 수 있다.

2) 경구용 또는 점막으로 투여되는 생균치료제에 적용하며, 예시로는 대장염 치료목적의 경구투여 캡슐제나 질염 예방목적의 캡슐제가 있다.

3. 일반사항

1) 관련 규정

- 「약사법」 제34조(임상시험의 계획 승인 등)

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조 및 제30조, [별표 1] 의약품 제조 및 품질관리기준, [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준, [별표 4의2] 임상시험용의약품 제조 및 품질관리기준
- 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시)
- 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시) 제5조
- 임상시험용의약품 GMP 평가 가이드라인(민원인 안내서)
- 생균치료제의 임상시험 시 품질 가이드라인(민원인 안내서)

2) 소량·일시적 생산되는 임상시험 단계로, 교차오염 우려가 없음을 입증하는 등 개발단계 특성을 고려하여 적정한 근거가 있을 경우 일부 기준을 적용하지 않을 수 있다.

3) 생균치료제와 동일한 생산구역 또는 동일건물의 인접한 생산구역에서 제조 또는 취급되는 제품의 명칭, 성분, 시설장비현황(건물, 작업실, 함께 사용하는 장비 등)에 대한 정보를 작성·관리하여야 한다(예 : 제조소총람(Site Master File)에서 명시 또는 자체기준에 따른 목록관리). GMP 평가자료가 적합판정서로 갈음되거나 다품목 제조 교차오염 우려 등 필요한 경우, 식품의약품안전처장은 관련 정보의 제출을 필요한 범위에서 요청할 수 있으며, 해당 제조소는 관련 정보를 식품의약품안전처장에게 직접 제출할 수 있다.

Ⅲ GMP 관련 고려사항

1. 시설 및 장비

1) 생물의약품으로 심사되는 '임상시험용 생균치료제'는 약리학적·독성학적·화학적·생물학적 특징을 고려하고, 품질위험관리 원칙에 따라 적절하게 건물, 시설, 관리 대책을 마련하여야 한다. 마이크로바이옴을 기반으로 하는 두 제제가 일부 시설·설비를 함께 이용하는 경우, 약리·독성·화학·생물학적 특징을 고려하고, 폐쇄식 기계 설비, 캠페인 생산 전략, 밸리데이션 등을 통한 오염방지대책이 확립·실행되어야 하며, 교차오염 우려가 없어야 한다.(4.③ 사례 참고)

2) 생균치료제에 포자형성균이 포함되어 있는 경우나, 병원성 미생물 등의 경우에는 다른 제품과 분리되어 있는 전용의 작업소에서 제조되어야 한다.

3) 교차오염 가능성을 최소화하기 위해 필요 시 품질위험관리 원칙에 따라 모든 작업자(품질관리, 유지보수 및 세척 관련 작업자 포함)의 이동에 제한을 두어 관리해야 한다. 일반적으로 작업자는 살아있는 미생물에 노출된 구역에서 다른 제품, 불활성화된 제품 또는 다른 유기체를 다루는 구역으로 이동해서는 안 된다. 그러한 이동이 불가피할 경우에는 품질위험관리 원칙에 따라 오염 통제수단을 마련하고 실행해야 한다.

4) 생균치료제 제조시설의 청정도는 품질위험관리 원칙에 따라 적절하게 설정하여 유지관리하여야 한다. 제조공정을 수행하는 동안 제조구역에서 살아있는 미생물이 취급되는 점을 감안하여 미생물 오염에 더욱 주의할 필요가 있다. 주기적인 환경모니터링을 통하여 미생물의 수준 및 경향을 평가하고 필요 시 적절한 조치를 취하여야 한다.

5) 생균치료제 제조에 사용되는 용수의 질은 경구용 또는 점막적용 제제임을 감안하더라도 미생물의 오염을 최소화하고 일정한 품질유지관리를 위해 정제수 또는 주사용수 수준으로 확보하는 것이 바람직하다. 만약, 정제수보다 낮은 수준의 용수를 생균치료제 원료의약품 제조에 사용하려는 경우에는 그 용수가 해당 원료의약품의 품질에 영향을 주지 아니함을 입증한다. 용수시스템에 대하여는 적격성평가 및 밸리데이션을 적절하게 수행하여야 한다. 소량의 용수를 사용하는 임상시험용의약품 제조의 경우에는 시판 제품이나 시험성적서를 통해 품질이 확인된 GMP 업체의 용수를 구매하여 사용할 수 있다. 다만, 사용 목적에 따른 규격을 적절하게 설정하여 입고 시 마다 품질검사를 철저히 하고, 설정된 기준에 따른 품질이 유지되도록 대책이 마련되어야 한다.

2. 세포은행

1) 마스터 세포은행(MCB) 또는 제조용 세포은행(WCB)에 외래성 인자 및 독성 또는 기타 불순물이 존재하지 않도록 적절한 대책이 마련되어야 한다.

2) 세포은행에 대하여 적합한 수준의 GMP 관리 절차가 확립되어야 하며, 제조 및 품질 관련 기록이 보존되고 열람할 수 있어야 한다.

3) 외인성 미생물 오염을 피하기 위한 절차가 마련되어야 한다. 또한 세포은행의 전체 손실을 예방하기 위해 2개 이상의 장소에 분할하여 보관하는 것이 바람직하다.

3. 제조

1) 생균치료제 원료의약품의 제조에 사용된 모든 물질(예: 배양배지, 버퍼 등)의 목록과 기준 및 시험방법 또는 공정서 참조 정보가 제공되어야 한다. 구매된 물질의 경우, 공급업체로부터 받은 대표적인 시험성적서와 제조업체의 허용기준을 갖고 있어야 한다. 반추동물 기원 물질의 출처와 품질은 특히 중요하며 이에 관한 적절한 문서를 보존해야 한다.

2) 생산에 사용된 동일 또는 인접 지역에서 제조되거나 가공처리되는 모든 다른 제품의 전체 목록을 작성·관리하여야 한다.

3) 각 원료의약품의 제조공정이 확립되어야 하며, 하나 이상의 미생물 균주로 제조한 원료의약품의 경우 공정이 나뉘는 지점을 명확히 기술한 제조지침서를 사용하여야 한다.

이 제조지침서에는 생산 단계, 사용되는 장비 및 물질, 작업실 또는 작업구역, 각 단계에서 제품에 대한 공정 중 관리 목록이 포함되어야 한다.

4) 공정 중에 보관기간이 필요한 경우, 보관 조건(기간 및 온도 기준)을 정의해야 한다.

5) 특정 구역 또는 제품의 전용 장비에 대해서도 문서화해야 한다.

6) 임상시험용의약품의 세척밸리데이션은 각 제조단위를 제조한 후에 입증하면서 실시할 수도 있다. 설비가 깨끗하고 사용할 수 있다는 결론을 뒷받침하는 충분한 자료가 있어야 한다.

7) 서로 다른 제품의 생산에 동일한 장비 등을 사용하는 경우, 서로 다른 제품의 캠페인 생산 사이에 효과가 검증된 청소 및 오염제거 절차가 실시되어야 하며, 장비 등을 세척하는 방법 및 절차서가 밸리데이션을 통해 확립되어야 한다. 개발이 진행 중인 초기 임상시험으로서 타당한 근거가 제출되는 경우, 유사한 특성을 가진 제품으로 이미 밸리데이션 된 세척방법을 적용할 수 있다. 이 경우 기 밸리데이션자료 및 과학적 타당성, 해당 세척방법을 적용한 매 제조시마다 실시한 검증자료가 보존되어야 한다. 4.③ 사례를 참고한다.

4. 참고 사례

① 시설 분리 사례 (1)

구분	식품에서 유래한 미생물에 변형된 유전자를 도입한 내용고형제 제조
내용	변형된 유전자를 도입한 '생물의약품(유전자치료제)'로서 심사되며, 시설을 전용으로 분리하였으며 관련 GMP 적합판정서 미보유한 경우 현장 실태조사 대상

② 시설 분리 사례 (2)

구분	정장생균제 생산 건물의 다른 층에서 LBP 임상시험용의약품 제조
내용	■ 해당 건물 내 의약품의 약리·독성·화학·생물학적 특징과 사용경험을 고려하고 품질위험관리 원칙을 적용하여 제형별 별도의 출입구와 탈갱의실 구비, 공기조화 장치 분리, 복장·동선 분리 등 대책마련 ■ 성분 특성 및 제조공정 고찰, 잠재적 위험요소 및 제조소 내 타제제에 미치는 영향평가, 제조구역 교차오염방지대책 등을 포함한 위험평가 실시

③ 공용 작업실 가능사례

구분	‘식품으로 사용인정 된 미생물’을 기반으로 한 임상시험용의약품 A와 B는 동일 제조공정 및 동일 제형(캡슐제)로서, 시설·장비 일부 공용 사용
내용	■ 성분 특성 및 제조공정 고찰, 잠재적 위험요소 및 제조소 내 타 제제에 미치는 영향평가, 제조구역 교차오염방지대책 등을 포함한 위험평가를 실시 ■ 캠페인 생산(동시 제조 불가), 제품전환 시 세척 및 오염 제거 실시 및 검증, 복장 및 동선, 기기세척 절차 등 교차오염 방지 대책을 수립 ■ 유사 유형의 설비, 제조공정, 성분에 대해 밸리데이션 된 세척방법 적용 ■ 매 제조 시마다 입증하면서 실시한 검증자료 구비 및 동시적 밸리데이션 실시

※ 본 지침에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 의약품안전국 임상정책과로 문의하여 주시기 바랍니다. (전화번호: 043-719-1854, 전자우편 : ctmt@korea.kr)