

# 장내 미생물 바이오 치료제 제조에 대한 새로운 접근법

제22차 과제 대탐구 (Grand Challenges Explorations Round 22)

2018년 9월

## 기회

최근 연구에 따르면, 영아 영양결핍이 야기하는 임상 결과는 다양성이 감소되고 변형된 장내 미생물무리뿐만 아니라 장기능 장애와도 관련이 있습니다.<sup>i</sup> 또한, 기존의 영양 재활 치료법은 완전하고 지속 가능하게 건강한 성장을 회복시키지 못하거나, 장기능 장애 및 성장 둔화와 관련된 장내 미생물무리의 변형을 반전시키지 못합니다.<sup>ii</sup> 이런 연구들은 중요한 신진대사 기능을 수행하고 위장관 및 신체 전반에 성장과 복원력을 부여하는 건강 관련 장내 살아있는 미생물(살아 있는 바이오 치료제)을 투여하거나 홍보하는 것을 새로운 치료 전략에 포함시킬 필요가 있음을 시사합니다.<sup>iii</sup>

젖산균류(*Lactobacillus spp.*) 또는 비피더스균류(*Bifidobacterium spp.*)와 같은 개별 상용 프로바이오틱 균주를 발효시키는 작업은 대개 저렴한 비용으로 상당한 규모에서 진행됩니다. 하지만, 견실한 장내 미생물군 유전체의 특징을 보이는 미생물 다양성을 복원하려면, 성장시키기가 까다로운 것으로서 상당히 더 많은 수의 공생 균주로 구성된 공동체가 필시 투여되어야 할 것입니다. 현재 이런 장내 미생물은 개별적으로 제조된 후에 혼합되어 살아 있는 바이오 치료제로 제조되는데, 이 과정은 복잡하고 비용이 많이 들며 확장성이 없습니다. 이런 미생물 중 다수는 엄격한 혐기성 미생물로서 복잡하고 때로는 알려지지 않은 영양 요건이 있으며, 성장이 더디거나 가변적입니다. 흔히, 그 미생물들은 제조 비용의 상당 부분을 차지하는 고가의 배지 구성요소가 필요하며, 이런 배지에 동물성 제품이 포함된 경우 규제기관의 승인 및 문화적 수용 가능성 측면에서 난관에 처할 수 있습니다. 또한, 제조는 우수약품제조관리기준(Good Manufacturing Practice: GMP)을 준수하는 시설 내에서 이루어져야 하며, 이로 인해 균 조작을 위해 대형 배지 발효 용기 및 혐기성 챔버를 사용하는 비용이 상당히 증가합니다. 글로벌 건강 어플리케이션에 필요한 제품 비용에 도달하려면 제조 과정에서 상당한 비용 절감이, 그것도 자릿수가 여러 개 줄어들 정도의 규모로 필요합니다.

## 과제

미생물 바이오 치료제 제조 비용을 크게 줄일 수 있는 새로운 접근법이 필요합니다. 비용이 적게 드는 해결책은 생물학에서 나올 수 있을 것입니다. 사람과 동물의 위장관은 음식을 섭취하고 고도로 복잡한 미생물무리를 생산할 수 있는, 살아 있는 "생물 반응기"라고 여길 수 있습니다. 백신 및 생물제제 제조와 같은 다른 분야에서는, 새로운 통합 및 휴대형 시스템으로 인해 제품 비용이 크게 절감되었습니다. 식품 산업에서는, 미생물 공동체가 요구르트 및 콤부차 같은 발효 제품 내에서 대규모로 제조되는 경우가 흔합니다. 폐수 처리에서, 슬러지 반응기는 높은 수준의 미생물 다양성을 안정적으로 주관할 수 있습니다. 장내 미생물 공동체의 근본적인 생물학 및 생태계를 고려하는 완전히 새로운 제조 전략은 장내에서 상당한 발전을 이룰 수 있습니다.

## 우리의 목표:

본 제안서 요청은 글로벌 건강 어플리케이션에 필요한 제조 효율성과 비용 절감을 달성하기 위해 장내 미생물 바이오 치료제를 제조하기 위한 근본적으로 새로운 전략을 모색하는 것입니다. 우리는 특히 위험성이 높고 입증되지 않았지만 새로운 시스템을 만들어 낼 수도 있는 개념에 개방적입니다. 또한 우리는 저-중소득 국가(low- and middle- income countries: LMIC)에서, 그리고 현재 그런 환경에서 일하는 제안자들이 수행할 수 있는 접근법을 장려합니다.

전략에는 다음과 같은 아이디어가 포함될 수 있습니다(반드시 이에 국한되거나 제한되지는 않습니다).

- 연속 교반 탱크, 공간을 적게 차지하는 다단식 및/또는 다상식 바이오 반응기를 포함하는 다양한 반응기 설계
- 일회용 또는 저비용 바이오 반응기 설계
- 각기 다른 길이 규모, 공간 기울기, 배지 점도(액체 또는 고체 상태)에서의 공간 구조화 또는 부동화
- 배치-투-배치 변동성을 감소시키는 역동적으로 변화하는 성장 환경 및 접종 전략
- 온도, 가스 조성, 혼합 비율 및 희석 비율을 포함하는 다양한 성장 조건
- 새롭고, 저렴한 배지 구성요소

제안서는 살아있는 바이오 치료제 제품에서 기대할 수 있는 다양한 건강 관련 장내 미생물무리를 실험실 규모에서 작동하는 또는 더 많이 제조할 수 있게 하는 시제품 공정을 어떻게 실증적으로 시연할지를 구체적으로 상세히 설명해야 합니다. 특히, 1) 건강한 사람의 장에서 유래된 적어도 10종의 다른 균주를 생산해야 하며, 2) 그 중에 최소 2종은 *후벽균문*에 속한 것이고 또 그 중 적어도 1종은 고도의 산소 민감성이며, 적어도 2종은 *의간균류문*에 속하고 적어도 2종은 *방선균문*에 속합니다. 이들 균주는 상용 배양 수집(즉, ATCC 또는 DSMZ)로 입수할 수도 있거나 또는 새로운 분리주일 수도 있습니다. 효율성을 위해 여러 종의 균주를 동시에 성장시키는 것도 가능하지만, 다른 전략을 추구할 수도 있습니다.

또한 제안서에는 다음 세 가지 주요 기준을 모두 어떻게 다룰 것인지도 포함되어야 합니다.

- **저비용:** 상기 전략으로 현재의 배치 발효 및 혼합 관행에 비해, 최종적으로 ~10<sup>9</sup> 박테리아로 구성되는 도스(dose) 당 ~\$ 0.10달러의 목표 비용 수준으로 현저한 비용 절감이 어떤 방법으로 가능하게 됩니까?
- **확장성:** 상기 전략을 미래에 수월하게 확장할 수 있습니까? 예를 들어, 임상이 가능한 수준의 도스를 일주일에 수십만 개 사용하는 시범 시험 규모가 가능합니까? 앞으로 늘어나게 될 잠재적 위험을 미리 관리할 수 있습니까? 살아 있는 바이오 치료제에 대한 미국 식품의약청(FDA) 및 기타 규제 기관이 수용할 수 있는 순도, 효능, 일관성 기준을 충족시키기 위해 배치-투-배치 생산 변동성 및 오염 위험은 어떻게 최소화됩니까?<sup>iv</sup>
- **보편성:** 상기 전략은 다양한 건강 관련 장내 미생물을 대표하고 여기에 명시된 것보다 더 크거나 작은 수의 균주로 구성된 살아 있는 바이오 치료제의 생산에 어떻게 쉽게 적용될 수 있습니까?

### 자금지원 고려 제외 대상:

- 위에 요약된 기준을 맞추지 못하는 미생물 성장 또는 반응기 설계에 대한 기본 연구
- 시제품 제조 공정을 시연하지 않고 새로운 배지 제형화에만 초점을 맞춘 제안
- 실험적 구성요소 없이 순수하게 계산 또는 시뮬레이션 기반의 연구
- 인간의 장내 박테리아의 성장을 구체적으로 다루지 않는 제안서
- 일반적인 프로바이오틱 박테리아(예, *젓산균*, *비피더스균*), 단일 박테리아 균주의 성장만을 다루거나, 위에서 상세히 설명한 특정 요건을 충족시키지 못하는 제안서
- 우리가 요구하는 제안 범위를 벗어나는 미생물의 제형화 및 보존에 초점을 둔 제안서
- 혁신적인 개선 사항을 추가하지 않고, 표준으로 알려진 접근법과 기술을 단순히 최적화하는 것에만 초점을 둔 제안서
- 명시된 근본적인 필요를 충족시키기 위해 확장 가능한 명확한 경로가 없는 제안서

### 유용한 참고자료:

<sup>i</sup> <https://www.nature.com/articles/nature13421>

<sup>ii</sup> <http://science.sciencemag.org/content/352/6293/1533.long>

<sup>iii</sup> <https://www.nature.com/articles/nmicrobiol201757>

<sup>iv</sup> <https://www.fda.gov/downloads/Biologi%E2%80%A6/UCM292704.pdf>

\*신청자는 해당 지역의 규제 고려사항을 더 잘 이해할 수 있도록 살아 있는 바이오 치료제에 대한 화학, 제조 및 제어에 관한 미국 FDA 지침 문서(위의 4번 참조)를 검토하는 것이 좋습니다.