

오가노이드 기반 비임상 평가

성공적인 신약개발을 위한 새로운 기준

오가노이드사이언스(주) 유종만 대표

I. 서론: 인체를 예측하지 못하는 비임상 평가, 무엇이 문제인가?

1. 열 개 중 아홉 개가 실패한다

신약을 개발해 본 사람이라면 누구나 아는 숫자가 있다. 임상시험에 들어간 후보물질 열 개 가운데 아홉 개는 결국 환자에게 닿지 못하고 사라진다.^{1,2} 더 뼈아픈 것은 그 실패가 대부분 개발의 마지막 단계, 이미 수백억 원의 비용과 여러 해가 들어간 뒤에 일어난다는 점이다. 초기에 접었다면 손실이 크지 않았을 일이, 임상 후기에 무너지면서 회사 전체를 흔든다.

왜 실패하는지 원인을 따져 보면 크게 두 가지로 모인다. 사람에게서 약효가 기대만큼 나오지 않았거나, 예상하지 못한 부작용이 나타났거나. 그런데 한 가지 의문이 남는다. 비임상 단계에서 그토록 많은 시험을 하고, 규제기관이 요구하는 동물시험도 빠짐없이 마쳤는데, 왜 그 결과가 사람에게서 뒤집히는가.

이 실패는 한 후보물질의 문제로 끝나지 않는다. 신약 하나를 승인까지 끌고 가는 데 십 수 년이 걸리고 천문학적인 비용이 든다. 회사가 가진 자원으로 몇 번의 시도를 해 볼 수 있는지, 그 시도 하나하나의 성공 확률을 얼마나 끌어올리는지가 곧 회사의 경쟁력이 된다. 같은 돈으로 더 많은 후보물질을 더 높은 확률로 검증해 내는 회사가 앞서 나간다. 비임상 평가의 예측력은 실험 품질의 문제에 그치지 않고, 회사의 생존과 순위를 가르는 문제다.

만약 문제가 데이터의 양이었다면 진작에 해결됐을 것이다. 진짜 문제는 다른 데 있다. 우리가 쌓아 온 비임상 데이터의 상당수가 애초에 사람을 설명하도록 만들어지지 않았다는 것이다. 이 글에서는 비임상 평가가 사람을 제대로 예측하지 못하는 근본 이유를 짚고, 그 빈틈을 메우는 방법으로 오가노이드를 이야기하고자 한다. 그리고 오가노이드가 왜 이제 한번 써 볼 만한 신기술이 아니라 갖춰야 할 기준으로 자리를 옮기고 있는지, 나아가 이 기준을 먼저 갖춘 회사와 미룬 회사의 격차가 어떻게 벌어지는지를 살펴본다.

2. 사람을 설명하지 못하는 비임상 데이터

지금까지 비임상 평가는 두 가지 축으로 진행되고 있다. 하나는 동물에서 나온 결과가 사람에

서도 비슷하게 나오리라는 믿음이고, 다른 하나는 배양접시 속 세포의 반응이 실제 조직의 반응을 대신하리라는 믿음이다. 문제는 두 가지 방법론이 모두 생각보다 자주 어긋난다는 데 있다.

종이 다르면 약을 분해하고 처리하는 방식이 다르고, 면역 반응이 다르며, 약이 달라붙는 표적도 다르다. 그래서 어떤 부작용은 동물에서는 전혀 보이지 않다가 사람에게서 비로소 나타난다. 간 손상이 대표적인 사례다. 당뇨병 치료제 트로글리타존(Troglitazone)은 비임상 동물시험과 승인 전 임상시험에서 사람에서 나타난 치명적인 간독성을 충분히 예측하지 못했으며, 시판 후 급성 간부전과 사망 사례가 잇따라 보고되면서 2000년 시장에서 철수했다.^{3,4} 이처럼 적지 않은 후보물질이 동물에서는 간에 이상이 없다가 임상이나 시판 이후에 간독성으로 발목을 잡히는데, 이는 실험을 잘못해서가 아니라 사람의 간을 사람의 간으로 시험하지 않았기 때문에 생기는 구조적 한계다.

배양접시에서 키운 세포도 사정은 비슷하다. 다루기 쉽고 결과도 일정하게 나오지만, 실제 조직이 가진 입체 구조와 세포들 사이의 상호작용, 물질이 오가는 방식을 거의 담지 못한다. 잘 정돈된 신호를 얻더라도, 그 신호가 사람 몸속에서 벌어지는 일을 얼마나 대변하는지는 또 다른 문제다.

이런 어긋남은 특정 분야에 국한되지 않는다. 면역항암제가 대표적이다. PD-1, PD-L1, CTLA-4를 겨냥한 항체는 사람의 면역계와 종양이 얽혀 작동하는 방식에 크게 의존해, 사람 면역유전자를 이식한 인간화 생쥐로도 그 반응을 온전히 재현하기 어렵다.⁵ 아데노연관바이러스(AAV)나 크리스퍼(CRISPR) 유전자가위, 지질나노입자(LNP)를 이용한 최신 유전자·세포치료는 사람 특이적 표적과 종에 따라 달라지는 전달·면역·유전체 반응 때문에 단일 동물모델만으로 사람의 효능과 안전성을 예측하기 어렵다.⁶⁻⁸ 신약의 무게중심이 이런 복잡한 치료법으로 옮겨 갈수록 동물과 세포에 의존하는 평가의 한계는 더 크게 드러나고, 앞선 치료법을 개발하는 회사일수록 인체 반응을 제대로 반영하는 평가 도구가 절실해진다.

비임상 평가의 예측력 문제는 한 가지로 모인다. 데이터가 부족했던 것이 아니라, 인체를 제대로 반영하는 데이터가 부족했다. 신약개발이 한 단계 나아가려면 바로 이 인체와의 연결성을 비임상 단계에서 확보해야 한다. 그리고 이 이야기는 이제 일부 연구자의 주장을 넘어, 규제기관이 쓰는 언어가 되어 가고 있다.

II. 본론: 오가노이드 기반 비임상 평가가 새로운 기준이 되는 이유

1. 규제 환경은 이미 변화하고 있다

가장 상징적인 변화는 미국에서 나왔다. 2025년 4월, 미국 식품의약국은 항체 의약품을 시작

으로 신약개발에서 동물시험에 대한 의존도를 단계적으로 줄이고, 과학적으로 검증된 대체 평가법을 적극 활용하는 방향을 제시했다. 말뿐인 선언이 아니었다. 신약 임상시험 계획을 신청할 때 동물시험을 대신할 새로운 평가 방법의 결과를 함께 내도록 권장하면서, 그 예로 인공지능을 이용한 독성 예측, 장기의 기능을 재현한 칩, 그리고 오가노이드를 직접 이름을 들어 언급했다. 같은 해 하반기에는 이런 방법을 활용해 동물시험 부담을 덜 수 있는 개발 상황들을 사안별로 정리한 목록까지 내놓았다. 이제 인체 반응을 잘 반영한 데이터를 갖춘 회사가 더 빠른 심사를 기대할 수 있게 됐다.

이 변화의 무게를 제대로 읽어야 한다. 그동안 오가노이드는 유망한 미래 기술이라는 자리에 머물러 있었다. 학계에서는 주목받아도 규제 관문 앞에서는 참고자료 수준에 그쳤다. 그런데 규제기관이 특정 방법을 심사에서 권장하고 그 데이터에 빠른 검토를 약속하는 순간, 이야기는 달라진다. 규제기관이 분명한 방향성을 제시하기 시작했다는 것은, 머지않아 그 방향의 데이터를 갖추지 못한 회사가 상대적으로 불리해진다는 뜻이기 때문이다.

여기서 놓치기 쉬운 대목이 있다. 규제가 특정 방향을 권장한다는 것은, 그 방향을 먼저 갖춘 회사에 시간이라는 가장 값진 자원을 쥐여 준다는 뜻이다. 심사가 빨라지면 임상 진입이 빨라지고, 임상이 빨라지면 시장 진입이 빨라진다. 신약 경쟁에서 몇 달 먼저 도착하는 것이 시장의 주도권을 좌우하는 일은 드물지 않다. 반대로 동물시험 데이터에만 기대어 온 회사는 앞으로 심사 과정에서 사람에서의 근거가 무엇이라는 질문을 점점 더 자주 받게 될 것이다. 같은 규제 변화가 준비된 회사에는 지름길이 되고, 준비되지 않은 회사에는 추가 숙제가 되는 셈이다.

이것은 미국만의 흐름도 아니다. 시험 방법의 국제 기준을 만드는 기구들과 각국 규제 당국이, 이 새로운 평가법을 제도 안으로 받아들이는 작업을 나란히 진행하고 있다. 나라 사이에 통용되는 시험 지침을 정비하고, 개별 방법을 규제 목적에 맞게 공식으로 인정하는 절차를 마련하는 식이다.

국내도 예외가 아니다. 동물시험을 대신할 방법을 제도로 받아들이기 위한 논의가 이어지고 있고, 관련 자원을 한곳에 모아 표준으로 다듬는 국가사업도 시작됐다. 식품의약품안전처는 「동물대체시험 실용화를 위한 표준화 연구(2024~2028)」 사업을 추진하며, 오가노이드를 활용한 평가 모델 구축과 국제기구(OECD·ISO) 등재를 목표로 오가노이드 표준 연구회(OSI, Organoid Standard Initiative)와 K-오가노이드 컨소시엄 등을 통해 산·학·관 협력체계를 구축하여 이끌고 있다. 이 기준은 한 나라의 특별한 정책이 아니라, 업계 전체가 함께 향하는 방향이 되고 있다.

불과 몇 년 전 까지만 해도 오가노이드는 학술 연구의 영역에 머물러 있었다. 학계에서는 가능

성을 인정받았지만, 신약개발 현장에서 규제 근거로 활용되기에는 아직 이르다는 평가가 많았다. 그러나 지금은 상황이 달라졌다. 규제기관이 활용 방향을 제시하고, 글로벌 제약사들이 개발 파이프라인에 도입을 확대하며, 국가 차원의 표준화 사업도 본격화되고 있다. 이제는 기술의 가능성을 논하는 단계가 아니라, 누가 먼저 표준화된 인체 기반 데이터를 축적하고 개발 전략에 적용하느냐를 경쟁하는 단계로 접어들고 있다.

신약개발 현장에서 문법이 달라지고 있다. 이제는 오가노이드를 쓸 것인가가 아니라, 언제 어느 수준까지 준비해 둘 것인가이다.

2. 왜 하필 오가노이드인가

동물시험을 대신할 새로운 방법에는 여러 갈래가 있다. 컴퓨터 시뮬레이션과 인공지능 예측, 장기의 기능을 칩 위에 구현한 장기 모사 칩, 그리고 오가노이드다. 저마다 강점이 다른 만큼, 오가노이드가 어디에서 장점을 발휘하는지 분명히 해 둘 필요가 있다.

오가노이드는 사람의 세포에서 출발한다. 환자나 사람의 줄기세포에서 얻은 세포가 스스로 뭉치고 배열되면서, 실제 장기의 구조와 기능 일부를 입체적으로 재현한다. 여기서 스스로 만들어진다는 점이 중요하다. 사람이 역지로 만든 구조가 아니라 세포가 원래 지닌 성장 프로그램대로 만들어지기 때문에, 그 장기가 가진 세포의 다양성과 배치, 기능이 상당 부분 재현된다. 간 오가노이드는 간의 대사 기능을, 장 오가노이드는 장이 하는 방어벽 역할을, 종양 오가노이드는 환자 종양의 복잡함을 재현한다.

특히 눈여겨볼 점은 환자별 오가노이드를 만들 수 있다는 것이다. 특정 환자의 세포로 만든 오가노이드는 그 환자의 유전적, 생물학적 특성을 그대로 지닌 채 약에 반응한다. 평균적인 사람이 아니라 바로 그 환자의 반응을 임상시험 이전에 미리 들여다볼 수 있다는 뜻이고, 이는 환자를 세분화해 맞춤형으로 접근하려는 신약개발의 목표와 곧바로 이어진다.

컴퓨터 모델이 방대한 데이터로 예측하는 데 강하고 장기 모사 칩이 여러 장기 사이의 상호작용을 구현하는 데 강하다면, 오가노이드는 생물학적 복잡함과 결과의 일관성 사이에서 균형을 잡는 데 강하다. 실제로 앞서 언급한 미국 식품의약국의 방침에서도, 동물이 놓치기 쉬운 면역 관련 간 손상이나 심장 부작용을 살피는 대목에서 오가노이드와 장기 모사 기술의 활용을 구체적으로 제시했다. 규제기관이 예로 드는 도구가 되었다는 것은, 이 기술이 개념을 증명하는 단계를 지나 현장의 언어로 들어왔다는 뜻이다.

3. 신약개발 단계별 오가노이드 활용 전략

오가노이드의 진짜 힘은 특정 시험 하나를 대체하는 데 있지 않다. 신약개발의 단계마다 인체

와 가까운 평가 기준을 적용해, 유망하지 않은 후보를 조기에 선별하고 유망한 후보에 개발 자원을 집중할 수 있게 한다. 타겟 발굴부터 임상시험까지, 신약개발의 각 단계에서 오가노이드가 어떤 역할을 하는지 살펴보자.

1) 타겟 발굴 단계

질병의 원인과 약이 될 만한 표적을 찾아 검증하는 단계다. 환자에게서 얻은 질환 오가노이드와 건강한 조직 오가노이드를 나란히 비교하면 무엇이 병을 일으키는지 사람의 맥락에서 실마리를 얻는다. 여기에 유전자 편집 기술을 더하면 검증이 한층 분명해진다. 실제로 건강한 장 오가노이드에 대장암 관련 유전자 변이를 하나씩 끼워 넣어 암이 자라나는 과정을 사람 조직에서 재현한 연구는, 오가노이드가 표적의 역할을 직접 확인하는 도구가 됨을 보여 주었다.⁹

2) 리드 최적화 단계

여러 후보물질 가운데 개발 가능성이 높은 후보를 선별하고 최적화하는 단계다. 사람 조직에서의 약효를 기준으로 물질들을 비교하면 생화학 실험이나 세포 실험에서는 드러나지 않던 차이를 일찍 포착한다. 동시에 간, 심장, 신장 오가노이드로 독성과 약물 대사 특성을 함께 확인해 나중에 문제가 될 물질을 조기에 떨어뜨린다. 로슈처럼 오가노이드 전담 연구조직을 세운 대형 제약사들이 초기 탐색과 안전성 평가에 이 방식을 도입하고 있다. 종양 오가노이드에서 확인한 약효와 정상 조직 오가노이드에서 평가한 안전성을 나란히 놓고 보면, 후보물질의 치료 효과와 독성 사이의 균형을 보다 정밀하게 평가할 수 있다. 이를 통해 약효가 나타나는 농도와 독성이 발생하는 농도 사이의 범위, 즉 치료역(therapeutic window)을 리드 최적화 단계에서부터 가늠할 수 있다.

3) 후보물질 검증 단계

임상에 들어갈 최종 후보를 확정하고 그 근거를 갖추는 단계다. 여러 환자에게서 얻은 오가노이드 묶음에 후보물질을 시험하면, 그 약이 어떤 환자에게 통하고 어떤 환자에게 통하지 않는지 임상에 들어가기 전에 미리 그려 볼 수 있다. 사실상 접시 위에서 미리 돌려 보는 작은 임상인 셈이다. 오가노이드 비임상 위탁연구기관은 수백 종의 환자 유래 종양오가노이드 패널로 후보물질의 반응을 미리 걸러 주는 서비스를 제공한다. 여기에 여러 장기의 오가노이드로 짜인 안전성 묶음은 규제기관이 인체 기반 데이터를 권장하는 흐름에 맞춰 임상 진입을 뒷받침하는 근거가 된다. 약이 듣고 안 듣고를 가르는 표지까지 이 단계에서 찾아두면, 이어지는 임상 설계가 한결 정교해진다.

4) 임상시험 단계

오가노이드의 역할은 임상에 들어간 뒤에도 이어진다. 시험에 참여한 환자의 세포로 오가노이드를 함께 키우면, 그 환자가 약에 어떻게 반응할지 미리 살펴 임상 결과를 해석하는 잣대로 삼을 수 있다. 환자 종양에서 키운 오가노이드에 수백 종의 약을 시험해 어떤 치료가 잘 들을

지 순위를 매기는 검사를 실제 임상 현장에 제공하기도 한다. 반응할 가능성이 높은 환자를 미리 골라 시험에 넣으면, 넓은 환자군에서 평균적인 결과에 기대는 대신 성공 확률을 끌어올린다. 약효가 나타나지 않은 환자에게서 왜 통하지 않았는지, 어떤 내성이 생겼는지를 오가노이드로 되짚으면, 흔들리던 시험을 되살릴 실마리나 다음 조합 전략까지 얻을 수 있다.

이렇게 단계마다 인체와 가까운 잣대를 적용하는 회사는 잘못된 길로 들어선 후보를 일찍 접고 자원을 아낀다. 뒤늦게 임상에서야 진실을 마주하는 회사와의 격차가 바로 여기서 벌어진다.

4. 치료 영역별 적용 사례

신약 후보물질은 치료 영역마다 고르게 퍼져 있지 않다. KDDF의 개발 목록을 보면 항암제가 절반가량을 차지하고, 그 뒤를 면역, 신경, 대사, 안과, 호흡기 질환이 잇는다. 그런데 오가노이드를 활용할 수 있는 범위는 치료 영역마다 다르다. 그리고 동물시험이 가장 크게 빛나가는 영역과 오가노이드가 가장 잘 준비된 영역은 상당 부분 겹친다. 영역별로 하나씩 짚어 보자.

1) 항암 분야는 오가노이드가 가장 먼저, 가장 깊이 뿌리내린 영역이다. 환자의 종양에서 직접 얻어 만든 종양 오가노이드는 그 종양이 지닌 복잡함과 유전적 특성을 그대로 간직한 채 약에 반응한다. 특히 대장암과 췌장암에서 환자 유래 종양 오가노이드의 약물 반응이 실제 환자의 치료 반응과 상당히 맞아떨어진다는 결과가 쌓이면서, 오가노이드는 단순히 약을 걸러 내는 도구를 넘어 반응을 예측하는 도구로 인정받고 있다.¹⁰⁻¹² 최근에는 종양에 스며든 면역세포를 함께 배양해, 면역항암제가 사람 조직에서 어떻게 듣는지까지 평가하는 방향으로 넓어지고 있다.¹³ 이미 앞선 항암 회사들은 환자 유래 종양 오가노이드로 자기만의 데이터를 쌓아 후보 선별과 임상 설계에 활용하기 시작했고, 다양한 종양 오가노이드를 대량으로 확보해 두는 बैं킹 사업이 이를 뒷받침한다.

2) 면역 분야는 재현하기 가장 까다로운 영역이지만, 최근 사람의 면역 조직을 그대로 활용하는 길이 열렸다. 사람 편도에서 얻은 면역 오가노이드가 대표적이다. 편도 오가노이드는 백신에 대한 항체 반응을 시험관 안에서 재현해, 백신과 면역치료제가 사람 면역계에서 실제로 어떤 반응을 일으키는지 살펴보게 해 준다.¹⁴ 동물에서의 백신 반응이 사람을 잘 예측하지 못한다는 오랜 한계를 떠올리면, 사람 면역 조직에서 효과를 직접 확인할 수 있다는 것은 분명한 진전이다.

3) 대사 분야에서는 오가노이드가 병 자체를 재현해 치료제를 시험하는 무대가 된다. 대표적인 사례가 지방간이 염증과 섬유화로 진행되는 대사이상 지방간염(MASH)이다. 이 병은 최초의 치료제 레스메티롬(Resmetirom)이 승인되기까지 수많은 후보가 임상에서 무너진 대표적인 난공불락의 영역이었는데, 동물모델이 사람의 병을 제대로 흉내 내지 못한 것이 큰 이유였다.

사람 간 오가노이드는 지방이 쌓이고 염증과 섬유화로 이어지는 과정을 사람 조직에서 재현해, 후보물질이 실제로 이 단계들을 되돌리는지 확인하게 해 준다.¹⁵ 당뇨도 마찬가지다. 췌장 오가노이드로 인슐린을 분비하는 세포의 기능과 약의 작용을 살피고, 간과 지방 오가노이드로는 인슐린 저항성 같은 대사 이상을 들여다본다.¹⁶⁻¹⁸ 사람의 병을 사람 조직에서 시험하지 못한 채 동물 데이터에 기대 온 회사들이 이 분야에서 유독 쓴맛을 많이 봐 온 만큼, 인체를 재현하는 모델의 가치는 여기서 더 분명해진다.

4) 심혈관과 신경 분야에서는 오가노이드가 병을 실험실로 옮겨 와 치료제를 시험하는 무대가 된다. 사람 세포로 만든 심근세포와 심장 오가노이드는 롱QT증후군 같은 유전성 부정맥이나 심근병증을 재현해, 특정 유전자 변이를 가진 환자의 심장에서 약이 어떻게 작동하는지 미리 살펴보게 해 준다.¹⁹ 신경 분야에서는 뇌 오가노이드가 대표적이다. 지카 바이러스가 태아의 뇌발달을 망가뜨려 소두증을 일으키는 과정을 뇌 오가노이드로 밝혀낸 연구는 널리 알려져 있고,^{20,21} 오늘날 뇌 오가노이드는 레트 증후군 같은 발달장애부터 알츠하이머, 파킨슨병 같은 퇴행성 뇌질환까지 재현해 치료제를 찾는 데 쓰인다.^{22,23} 뇌 오가노이드는 아직 완성으로 가는 길 위에 있지만, 사람 신경계를 대신할 마땅한 모델이 없다는 점에서 그 쓰임은 빠르게 넓어지고 있다.

5) 안과 분야는 오가노이드가 달리 대신할 방법이 없는 힘을 보여 주는 대표적인 예다. 사람 망막 오가노이드는 빛을 받아들이는 세포를 포함해 망막의 층 구조를 재현하는데, 애초에 사람 망막을 대신할 만한 동물모델이 마땅치 않은 영역이라 그 값어치가 더 크다.²⁴ 레버 선천성 흑암시, 망막색소변성증, 스타가르트병 같은 유전성 망막질환의 원인을 밝히는 연구는 물론, 요즘 활발한 유전자치료가 사람 망막에서 얼마나 잘 듣고 안전한지 미리 확인하는 데 망막 오가노이드가 핵심 역할을 한다.^{25,26}

6) 소화기 분야는 오가노이드 기술이 처음 태어난 자리다. 사람 장에서 얻은 오가노이드가 장 상피를 그대로 재현해 낸 것이 오늘날 모든 오가노이드 연구의 출발점이 됐다. 유효성 측면에서는 특히 크론병과 궤양성 대장염 같은 염증성 장질환에서 힘을 발휘한다. 환자에게서 얻은 장 오가노이드로 손상된 상피와 방어벽을 재현하면, 후보물질이 그 손상을 실제로 회복시키는지를 사람 조직에서 확인할 수 있다.²⁷ 클로스트리듐 디피실 감염처럼 장 상피를 직접 공격하는 질환의 치료제를 시험하거나, 대장암을 비롯한 소화기 종양의 약물 반응을 예측하는 데도 환자 유래 오가노이드가 널리 쓰인다.^{28,29}

7) 호흡기 분야에서 오가노이드는 어떤 환자에게 어떤 약이 통할지 미리 가려내는 도구로 자리 잡았다. 대표적인 예가 낭포성 섬유증이다. 이 병은 수천 가지 유전자 변이에 따라 약에 대한 반응이 제각각인데, 환자에게서 얻은 장 오가노이드에 치료제를 넣고 부풀어 오르는 정도를 재면 그 환자가 실제로 약효를 볼지 미리 예측할 수 있다.³⁰ 유럽에서는 이 방식을 이용해,

승인 임상에 포함되지 못했던 희귀 변이 환자 가운데 오가노이드에서 반응이 확인된 이들에게 치료 접근을 넓히는 프로그램이 운영됐다.^{31,32} 또 기도 오가노이드는 호흡기 바이러스가 사람 조직을 어떻게 감염시키는지 재현해, 코로나19를 비롯한 감염병 치료제의 효과를 사람 조직에서 시험하는 데도 널리 활용됐다.^{33,34}

영역마다 속도는 달라도 방향은 하나다. 각 영역의 선두 회사들은 이미 자사 파이프라인에 맞는 오가노이드 평가 체계를 갖추기 시작했고, 환자 유래 시료를 모아 자기만의 자산으로 쌓아 가고 있다. 이런 축적은 하루아침에 따라잡을 수 없다. 늦게 출발한 회사는 기술만이 아니라 그동안 쌓인 데이터와 노하우의 간극까지 함께 넘어야 한다.

III. 결론 및 시사점: 오가노이드는 선택이 아닌 새로운 비임상 평가의 기준

1. 먼저 준비한 기업이 경쟁우위를 갖는다

오가노이드 도입은 있으면 좋은 선택이 아니라, 이미 회사 사이의 격차를 만들고 있는 요인이다. 먼저 움직인 회사가 무엇을 손에 쥐는지 구체적으로 보자.

첫째는 속도다. 앞서 말한 규제의 순풍은 곧 임상과 시장 진입 속도로 이어진다. 인체 반응을 반영한 근거를 미리 갖춘 회사는 심사에서 덜 막히고, 될 후보를 더 빨리 임상으로 밀어 올린다. 신약 시장은 먼저 도착한 쪽이 표준 치료의 자리를 차지하는 경우가 많아, 이 속도 차이는 그대로 매출과 점유율의 차이가 된다. 뒤늦게 같은 자리를 노리는 회사는 이미 자리 잡은 약을 상대로 훨씬 어려운 싸움을 해야 한다.

둘째는 자본 효율이다. 후기 임상 실패는 회사가 감당하는 가장 큰 손실이다. 비임상 단계에서 가망 없는 후보를 걸러 내면 같은 돈으로 더 많은 후보에 도전할 수 있고, 시도마다의 성공 확률도 높아진다. 투자자와 대형 제약사도 이 점을 본다. 요즘 기술 실사에서는 이 후보가 사람에서 통할 근거가 무엇이나는 질문의 비중이 점점 커지고 있고, 인체와 가까운 평가 데이터를 갖춘 자산일수록 더 좋은 조건으로 기술이전과 협력이 이뤄진다. 오가노이드 데이터는 이제 후보물질의 값을 높이는 요소가 되고 있으며, 그것이 없는 자산은 협상 테이블에서 상대적으로 저평가되기 쉽다.

셋째는 데이터 자산의 축적이다. 특히 환자 유래 오가노이드는 시간이 지날수록 힘이 세지는 자산이다. 다양한 환자의 시료를 오래 모을수록 예측은 정교해지고, 정교한 예측은 다시 더 많은 협력과 시료로 이어진다. 이렇게 쌓인 오가노이드 은행과 축적된 데이터는 늦게 뛰어든 회사가 돈으로 단번에 살 수 없는 자산이다. 경쟁의 관점에서 보면, 오늘 시작한 회사와 삼 년 뒤 시작하는 회사의 격차는 삼 년이 아니라 그보다 훨씬 크게 벌어진다. 앞선 회사는 그동안 데이터를 쌓아 예측을 다듬는데, 뒤늦은 회사는 그 출발선에 서기 위한 준비부터 다시 시작해야 하

기 때문이다.

넷째는 정밀의료에 대한 준비다. 신약 승인은 점점 어떤 환자군에서 효과를 보이는지를 명확히 입증한 치료제에 유리해지고 있다. 환자별 오가노이드는 어떤 환자에게 약이 통할지 미리 가려내는 데 강하다. 이 흐름에 올라탄 회사는 임상을 더 똑똑하게 설계해 성공 확률을 높이고, 그렇지 못한 회사는 넓은 환자군에서 평균적인 결과에 기대다 실패 위험을 키운다.

무엇보다 이 역량은 스위치처럼 켤 수 있는 것이 아니다. 배양을 표준화하고, 품질을 관리하고, 환자 시료를 모으고, 규제기관과 대화할 근거를 쌓는 일에는 모두 시간이 든다. 그래서 나중에 필요해지면 그때 하면 된다는 판단은 위험하다. 필요해졌을 때는 이미 앞선 회사와의 거리가 벌어진 뒤일 수 있기 때문이다.

가상의 두 회사를 떠올려 보자. 한 회사는 몇 해 전부터 자사 파이프라인에 맞는 오가노이드 평가 체계를 갖추고 환자 시료를 꾸준히 모아 왔다. 다른 회사는 기술이 충분히 검증된 뒤에 도입하겠다고 미뤄 왔다. 규제가 인체 기반 데이터를 권장하는 시점이 오자, 앞의 회사는 이미 그 데이터를 손에 쥔 채 심사와 협력 협상에서 앞서 나간다. 뒤의 회사는 그제야 체계를 세우기 시작하지만, 배양을 표준화하고 시료를 모으는 데만도 여러 해가 걸린다. 두 회사의 출발은 몇 해 차이였지만, 도착의 순서는 그보다 훨씬 크게 갈린다. 지금 업계에서 조용히, 그러나 분명하게 벌어지고 있는 격차의 모습이다.

2. 오가노이드에 대한 오해와 현실

여기까지 오면 고개를 끄덕이면서도 곧바로 몇 가지 걱정을 떠올리는 사람이 많다. 이 걱정을 정면으로 풀지 않으면 확신은 완성되지 않는다.

첫째, 결과가 들쭉날쭉하지 않느냐는 것이다. 오가노이드는 만들 때마다 편차가 커서 믿기 어렵다는 지적인데, 예전에는 맞는 말이었다. 그러나 배양에 쓰는 재료와 조건이 표준화되고 품질을 수치로 관리하는 체계가 갖춰지면서, 편차는 다룰 수 있는 문제로 바뀌고 있다. 완벽해서가 아니라, 편차를 통제하고 기록으로 남길 수 있게 되었기에 규제 논의의 자리에 오를 수 있게 된 것이다.

둘째, 규제기관이 인정해 주겠느냐는 것이다. 바로 이 부분이 최근 몇 년 사이 가장 크게 달라졌다. 앞서 보았듯 규제기관은 이 새로운 평가법의 데이터를 권장 대상으로 끌어올렸고, 개별 방법을 규제 목적에 맞게 공식으로 인정하는 절차도 실제로 마련되어 있다. 인정받지 못하는 기술이 아니라, 인정의 문이 열리고 있는 기술이라는 점을 정확히 볼 필요가 있다.

셋째, 비용과 속도다. 동물시험만큼 빠르고 싸게 돌릴 수 있느냐는 것이다. 자동화와 대량 처리 기술이 발전하면서 이 격차는 빠르게 좁혀지고 있다. 그리고 무엇보다 비교의 기준을 다시

잡아야 한다. 후기 임상에서 한 번 실패했을 때의 손실을 떠올리면, 비임상 단계에서 인체를 반영하는 데이터를 확보하는 비용은 오히려 가장 싼 보험에 가깝다. 이왕 실패할 것이라면 일찍, 싸게 실패하라는 신약개발의 오랜 격언은, 인체와 가까운 모델을 만났을 때 비로소 실현된다.

넷째, 우리에게 아직 이르다는 판단이다. 파이프라인이 초기이니 굳이 지금부터 갖출 필요가 있느냐는 것이다. 그러나 앞서 보았듯 이 역량은 갖추는 데 시간이 걸리고, 데이터는 쌓일수록 힘이 세진다. 지금 시작하는 회사는 몇 년 뒤 경쟁의 출발선에서 앞자리를 차지하지만, 미루는 회사는 그 출발선조차 늦게 선다. 아직 이르다가 아니라, 이미 늦고 있는 것은 아닌가를 물어야 할 때다.

3. 새로운 기술이 표준이 되는 과정(NGS의 교훈)

새로운 평가 기술이 산업의 판을 바꾼 일은 이번이 처음이 아니다. 차세대 염기서열분석(NGS)이 처음 등장했을 때도 많은 회사가 비용과 표준화를 이유로 도입을 미뤘다. 그러나 불과 몇 년 만에 NGS 기반의 바이오마커 발굴이 신약개발의 표준으로 자리 잡으면서, 먼저 데이터를 쌓은 기업과 그렇지 않은 기업 사이에는 쉽게 좁혀지지 않는 격차가 생겼다. 수많은 물질을 한꺼번에 시험하는 고속 스크리닝이 자리 잡을 때도, 최근 인공지능이 신약 탐색에 들어올 때도 같은 장면이 되풀이됐다. 낯설고 아직 완성되지 않았다는 이유로 관망하던 회사들은 몇 년 뒤 비용과 속도에서 밀렸다.

오가노이드도 지금 같은 자리에 서 있다. 다른 점이 있다면, 이번에는 규제기관이 직접 방향을 가리키고 있다는 것이다. 판이 바뀐다는 신호가 이보다 분명했던 적은 드물다. 기술이 무르익기를 기다렸다가 뛰어들겠다는 전략은, 그 사이 앞선 회사가 쌓은 데이터와 시장의 자리를 그대로 내주겠다는 말과 크게 다르지 않다.

4. 인체 기반 비임상 평가로의 전환, 이제는 준비해야 할 때

열 개 중 아홉 개가 실패하는 현실을 바꾸는 길은 데이터를 더 많이 쌓는 데 있지 않았다. 더 인체를 닮은 데이터, 임상과 연결되는 데이터를 확보하는 데 있었다. 오가노이드는 그 연결을 비임상 단계에서 구현하는 가장 무르익은 방법 가운데 하나이며, 규제의 방향도 산업의 움직임도 이미 그쪽을 가리키고 있다.

지금은 오가노이드가 동물시험을 보완하던 자리에서 신약개발의 핵심 평가축으로 넘어가는 전환기다. 전환기에는 늘, 먼저 움직인 회사와 뒤늦게 따라가는 회사 사이에 시간이 갈수록 벌어지는 격차가 생긴다. 규제에 대응하는 속도에서, 후보물질을 걸러 내는 효율에서, 협력과 기술이전의 조건에서, 그리고 임상 실패라는 가장 비싼 위험을 줄이는 능력에서 그렇다. 그 격차

는 한번 벌어지면 좀처럼 좁혀지지 않는다.

머지않아 규제 심사자가 여러분의 후보물질을 두고 사람에서의 근거를 요구하는 날이 올 것이다. 그때 준비된 답을 손에 쥐고 있을 것인가, 아니면 그제야 체계를 세우기 시작할 것인가. 오가노이드 기반 비임상 평가는 그 질문에 대한 답이며, 그 답을 지금 준비하는 일이 곧 성공적인 신약개발의 새로운 기준을 세우는 일이다. 그리고 그 기준을 먼저 세운 회사가, 다음 십년의 경쟁에서 앞자리에 설 것이다. 앞으로의 신약개발 경쟁력은 더 많은 데이터를 만드는 것이 아니라, 사람을 더 정확히 설명하는 데이터를 얼마나 먼저 확보하느냐에 달려 있다.

IV. 참고문헌

- 1 QLS Advisors. Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011–2020. (Biotechnology Innovation Organization, Washington, DC, 2021).
- 2 Wong, C. H., Siah, K. W. & Lo, A. W. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics* **20**, 273-286 (2019).
- 3 Babai, S., Auclert, L. & Le-Louët, H. Safety data and withdrawal of hepatotoxic drugs. *Therapies* **76**, 715-723 (2021).
- 4 Injury, L. C. a. R. I. o. D.-I. L. in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2018).
- 5 Chuprin, J. *et al.* Humanized mouse models for immuno-oncology research. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **20**, 192-206 (2023).
- 6 Liu, S. *et al.* Application of in vitro cultured primary hepatocytes to evaluate species translatability and AAV transduction mechanisms of action. *Mol. Ther. - Methods Clin. Dev.* **26**, 61-71 (2022).
- 7 Hatit, M. Z. C. *et al.* Species-dependent in vivo mRNA delivery and cellular responses to nanoparticles. *Nat. Nanotechnol.* **17**, 310-318 (2022).
- 8 Klermund, J. *et al.* On- and off-target effects of paired CRISPR-Cas nickase in primary human cells. *Mol. Ther.* **32**, 1298-1310 (2024).
- 9 Drost, J. *et al.* Sequential cancer mutations in cultured human intestinal stem cells. *Nature* **521**, 43-47 (2015).
- 10 Smabers, L. P. *et al.* Organoids as a biomarker for personalized treatment in metastatic colorectal cancer: drug screen optimization and correlation with patient response. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **43**, 61 (2024).
- 11 Tiriach, H. *et al.* Organoid Profiling Identifies Common Responders to Chemotherapy in Pancreatic Cancer. *Cancer Discov.* **8**, 1112-1129 (2018).
- 12 Boilève, A. *et al.* Organoids for Functional Precision Medicine in Advanced Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* **167**, 961-976.e913 (2024).
- 13 Esposito, A. *et al.* Colorectal cancer patients-derived immunity-organoid platform unveils cancer-specific tissue markers associated with immunotherapy resistance. *Cell Death Dis.* **15**, 878 (2024).
- 14 Wagar, L. E. *et al.* Modeling human adaptive immune responses with tonsil organoids. *Nat. Med.* **27**, 125-135 (2021).
- 15 Yang, Y. *et al.* Modeling metabolic-associated steatohepatitis with human pluripotent stem cell-derived liver organoids. *Hepatol. Commun.* **8** (2024).
- 16 Choi, J. *et al.* Light-stimulated insulin secretion from pancreatic islet-like organoids derived from human pluripotent stem cells. *Mol. Ther.* **31**, 1480-1495 (2023).
- 17 Beydag-Tasöz, B. S., Yennek, S. & Grapin-Botton, A. Towards a better understanding of diabetes mellitus using organoid models. *Nat. Rev. Endocrinol.* **19**, 232-248 (2023).
- 18 Hu, W. & Lazar, M. A. Modelling metabolic diseases and drug response using stem cells and organoids. *Nat. Rev. Endocrinol.* **18**, 744-759 (2022).
- 19 Ge, N. *et al.* Defining Cardiomyocyte Repolarization Response to Pharmacotherapy in Long‐QT Syndrome Type 3. *J. Am. Heart Assoc.* **13**, e034690 (2024).

- 20 Tang, H. *et al.* Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell* **18**, 587-590 (2016).
- 21 Qian, X. *et al.* Brain-Region-Specific Organoids Using Mini-bioreactors for Modeling ZIKV Exposure. *Cell* **165**, 1238-1254 (2016).
- 22 An, J. *et al.* Drug Evaluation of Parkinson's Disease Patient-Derived Midbrain Organoids Using Mesoporous Au Nanodot-Patterned 3D Concave Electrode. *ACS Sensors* **9**, 3573-3580 (2024).
- 23 Acharya, P., Choi, N. Y., Shrestha, S., Jeong, S. & Lee, M.-Y. Brain organoids: A revolutionary tool for modeling neurological disorders and development of therapeutics. *Biotechnol. Bioeng.* **121**, 489-506 (2024).
- 24 Agarwal, R., Iezhitsa, I., Hombrebueno, J. R. & Agarwal, P. Retinal organoids: current status of development and new avenues for application in disease modeling, drug discovery and therapeutics. *Int. J. Retina Vitre.* **12**, 88 (2026).
- 25 Sai, H. *et al.* Effective AAV-mediated gene replacement therapy in retinal organoids modeling AIPL1-associated LCA4. *Mol. Ther. Nucleic Acids* **35** (2024).
- 26 Boon, N. *et al.* AAV-mediated gene augmentation therapy of CRB1 patient-derived retinal organoids restores the histological and transcriptional retinal phenotype. *Stem Cell Rep.* **18**, 1123-1137 (2023).
- 27 Jelinsky, S. A. *et al.* Molecular and Functional Characterization of Human Intestinal Organoids and Monolayers for Modeling Epithelial Barrier. *Inflamm. Bowel Dis.* **29**, 195-206 (2023).
- 28 Leslie Jhansi, L. *et al.* Persistence and Toxin Production by Clostridium difficile within Human Intestinal Organoids Result in Disruption of Epithelial Paracellular Barrier Function. *Infect. Immun.* **83**, 138-145 (2014).
- 29 Cho, Y.-W. *et al.* Patient-derived organoids as a preclinical platform for precision medicine in colorectal cancer. *Mol. Oncol.* **16**, 2396-2412 (2022).
- 30 Ramalho, A. S. *et al.* Correction of CFTR function in intestinal organoids to guide treatment of cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* **57**, 1902426 (2021).
- 31 Aalbers, B. L. *et al.* Forskolin induced swelling (FIS) assay in intestinal organoids to guide eligibility for compassionate use treatment in a CF patient with a rare genotype. *J. Cyst. Fibros.* **21**, 254-257 (2022).
- 32 Network, E. C. F. S. C. T. ECFS-CTN Annual Report 2024. (European Cystic Fibrosis Society Clinical Trials Network, Europe, 2024).
- 33 Han, Y. *et al.* Identification of SARS-CoV-2 inhibitors using lung and colonic organoids. *Nature* **589**, 270-275 (2021).
- 34 Li, C. *et al.* Human respiratory organoids sustained reproducible propagation of human rhinovirus C and elucidation of virus-host interaction. *Nat. Commun.* **15**, 10772 (2024).