

혁신 신약 R&D 전문 바이오 크리스탈지노믹스(주)

February 2021



CG Introduction



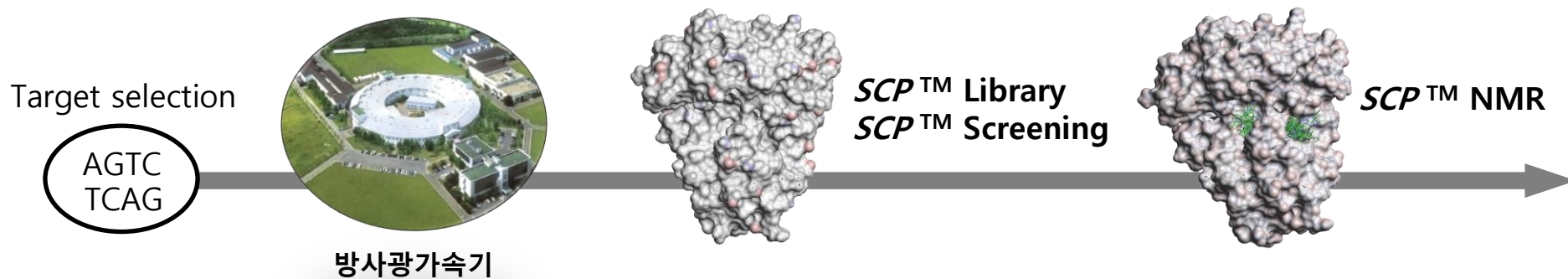
신약 후보 발굴 기반 기술



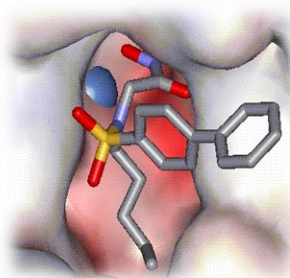
Drug discovery 전반의 효율화를 극대화 시킬 수 있는 플랫폼 기술 구축

질한표적 구조규명기술(*SPS*TM)

고유 선도물질 발굴기술(*SCP*TM)



선도물질 최적화/개발후보 발굴기술(*SDF*TM)



Lead / Target complex

Drug Design & MediChem

*SDF*TM X-ray
*SDF*TM Informatics
Parallel synthesis

Biological Evaluations

Target Assays
Cellular Assays
In vitro DMPK

In vivo Evaluation

DMPK
Toxicology
Pharmacology
DDS

신약후보

비임상/임상시험
(CRO 활용)

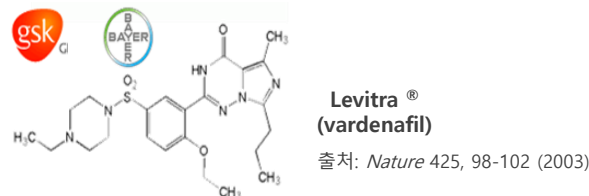
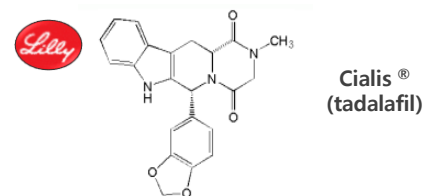
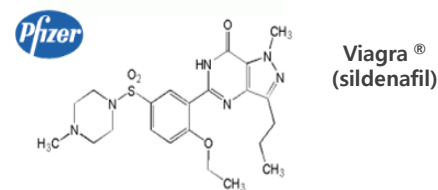
신약 후보 발굴 기반 기술 공인: *Worldwide Recognition*

산,학,연 포함 한국 최초의 *Nature* 표지 논문 게재

- 국내 최초 *Nature* 표지 논문 발표 (2003)
- PDE-5 저해제(Viagra)가 표적단백질에 결합하여 작용하는 기작을 세계 최초 규명



Phosphodiesterase 5 inhibitors *



- Phosphodiesterase 5 inhibitor : 포스포다이에스테라이스 5 억제제
음경의 음핵해면체에 혈액을 공급하는 혈관 평활근 세포에서 cGMP 특이 포스포다이에스테라이스 5형의 분해 작용을 저해

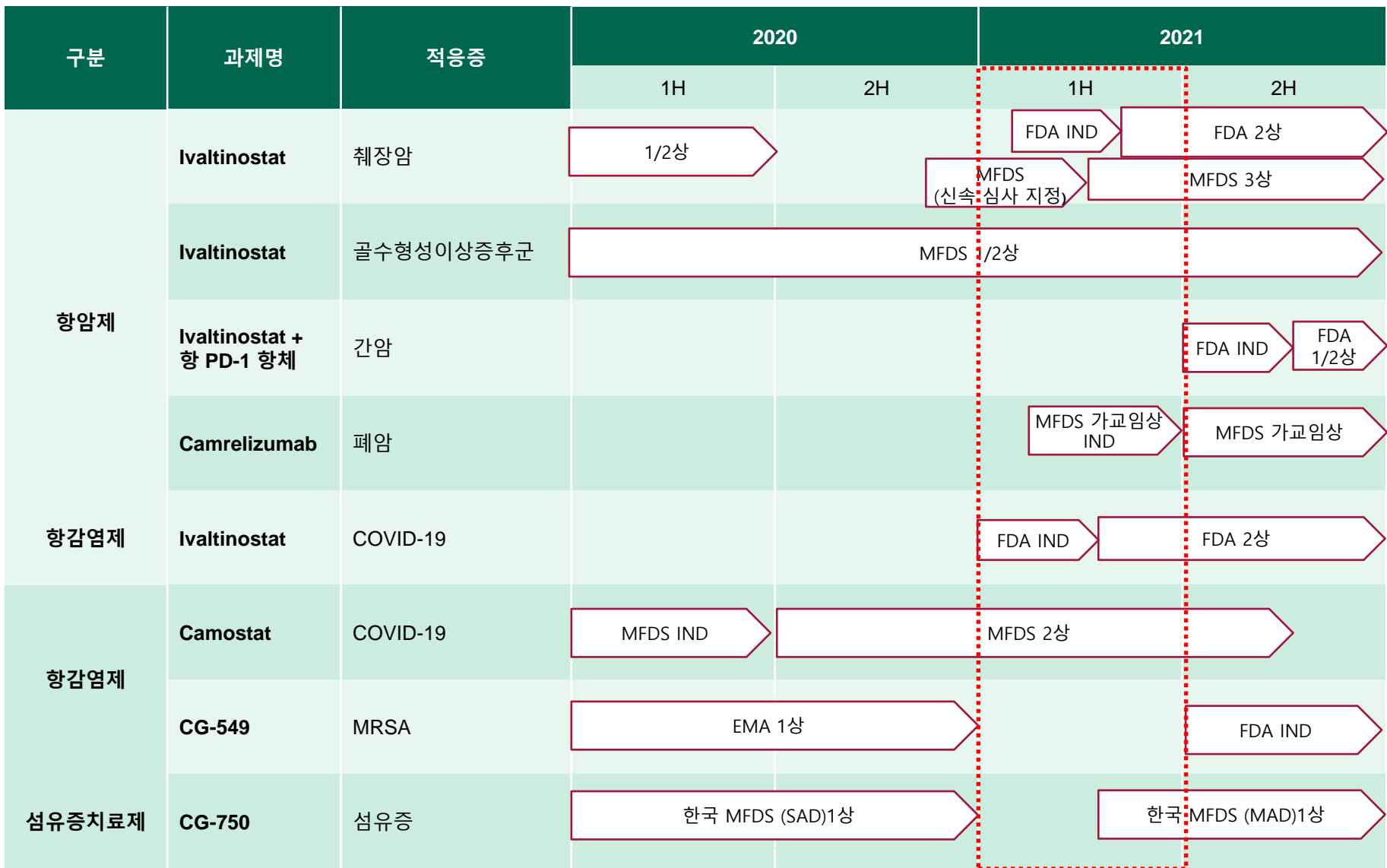
신약 개발 Pipeline



구분	과제명	적응증	전임상	임상 1상	임상 2상	임상 3상	Global 시장 규모
항암제	Ivaltinostat ⁽²⁾	췌장암	희귀의약품 지정(FDA) 신속심사 대상 의약품 지정(MFDS)				\$13bn
	Ivaltinostat ⁽²⁾	골수형성이상증후군	개발단계 희귀의약품지정(MFDS)				\$2bn
	Ivaltinostat + 항PD-1항체	간암 ⁽¹⁾	희귀의약품지정(FDA)				\$3.8bn
	Camrelizumab	폐암	판매 허가를 위한 임상시험(MFDS)				\$20bn
	CG-806 ⁽¹⁾	혈액암	FDA APTOSE				\$12bn
항감염제	Ivaltinostat	COVID-19	FDA				-
	Camostat		MFDS				
	CG-549 ⁽¹⁾	MRSA	유럽 EMA				\$1.4bn
섬유증 치료제	CG-750 ⁽²⁾	섬유증	MFDS				\$20bn
진통소염제	CG-651 ⁽¹⁾	급·만성통증염증	MFDS				\$59bn
	CG-650 ⁽¹⁾	신경통증염증	MFDS				
	CG-598 ⁽²⁾	염증성 장질환					\$9bn

(1) First-in-class
(2) Best-in-class

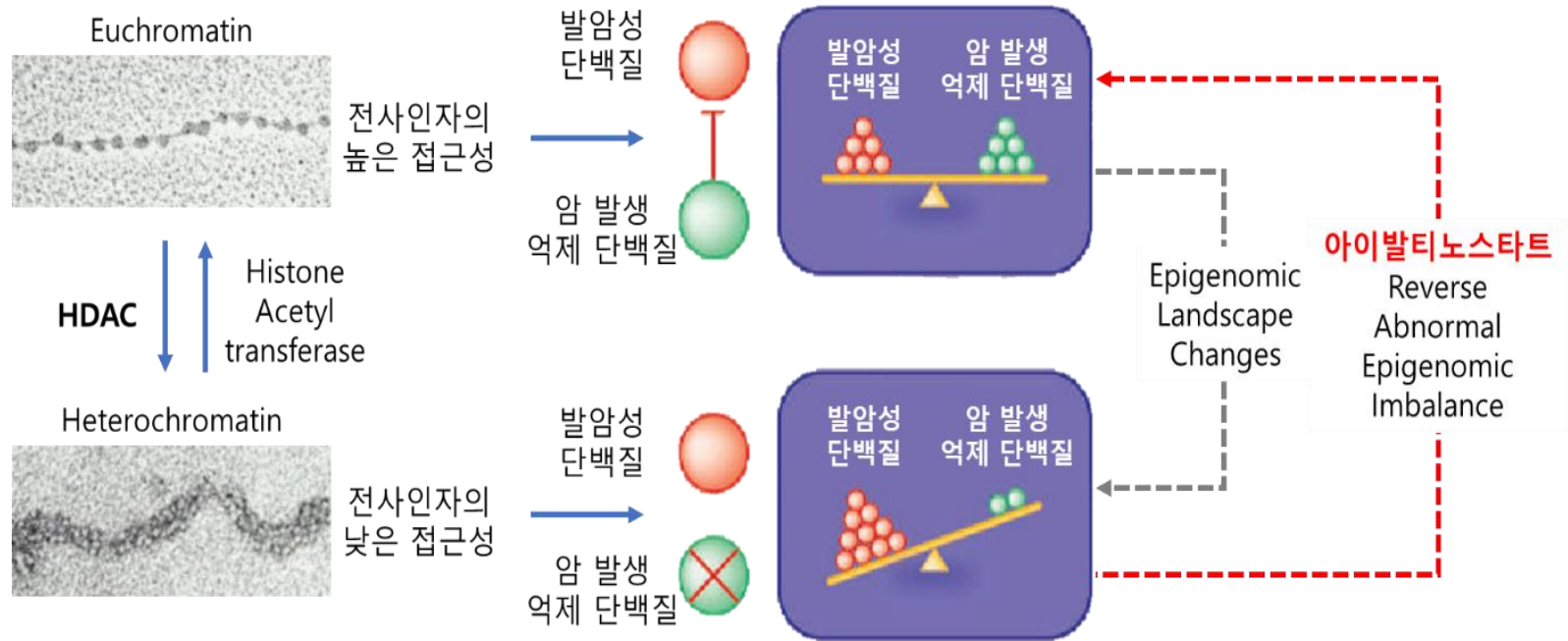
주요 신약 개발 Timeline



아이발티노스타트 항암 기전

후성유전체 항상성 유도를 통한 항암 작용

아이발티노스타트의 HDAC 억제로 인한 후성유전체 변화가 암 발생 억제 단백질의 발현 정상화



후성유전체 변화란? DNA 염기서열상에는 아무런 변화가 없으나 유전자의 발현에는 영향을 끼치는 변화를 말한다. 이런 대표적인 사례로는 DNA염기상에 일어나는 메틸화, DNA를 감싸고 있는 히스톤 단백질에 일어나는 변화가 있다.

분자표적 항암제 신약 후보, Ivaltinostat: 췌장암

췌장암 현황

- 췌장암 환자의 **90%가 말기(4기)에 진단됨**
- 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 췌장암 경우, **5년 생존율이 3% 미만임**
- 표준치료제 : Gemcitabine/Abraxane, Gemcitabine/Erlotinib, Gemcitabine, FOLFIRINOX regimen

Ivaltinostat

적응증	현황
췌장암	<ul style="list-style-type: none">• 국내 임상 2상 시험 완료• FDA 희귀의약품 지정• MFDS 신속심사 대상 (Fast track) 지정(2020년 11월 9일)• FDA 임상 2상 IND 계획• 췌장암 시장규모 : \$23bn (2026년)

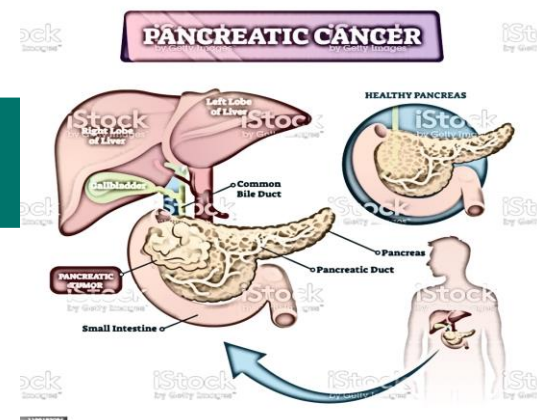
췌장암 치료제 미국 개발 계획

1. standard of care & Ivaltinostat & Capecitabine combination therapy for pancreatic cancer

- FDA로부터 임상 2상 승인 계획 (1H)
- 적응증: FOLFIRINOX regimen or Gemcitabine + nab-paclitaxel 효과 있으나 부작용 환자 대상
- 시험군: FOLFIRINOX에 효과 확인되었으나 부작용 우려되는 환자 대상 Capecitabine + Ivaltinostat or Gemcitabine + nab-paclitaxel 에 효과 확인되었으나 부작용 우려되는 환자 대상 Gemcitabine + Ivaltinostat
- 안전성 측면에서 비교하여 우수한 치료군으로 임상 디자인 확정하여 개발

2. Ivaltinostat & Gemcitabine & nab-paclitaxel combination therapy or Ivaltinostat & FOLFOX regimen combination therapy for pancreatic cancer

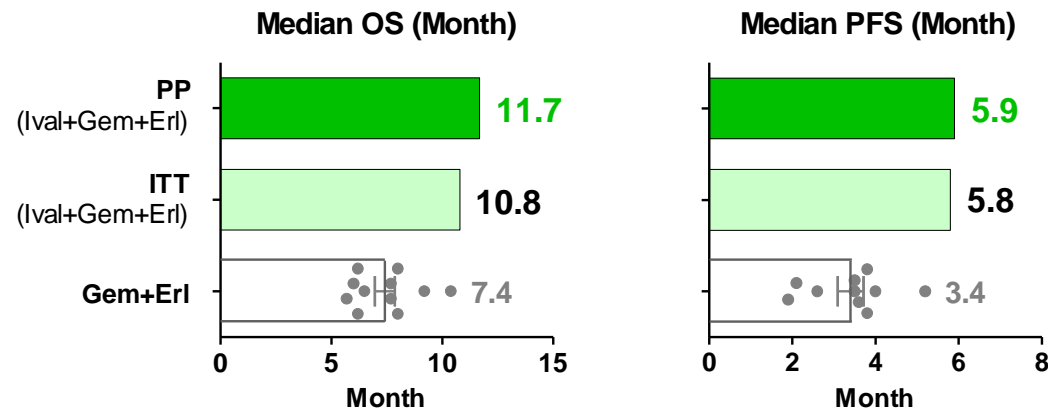
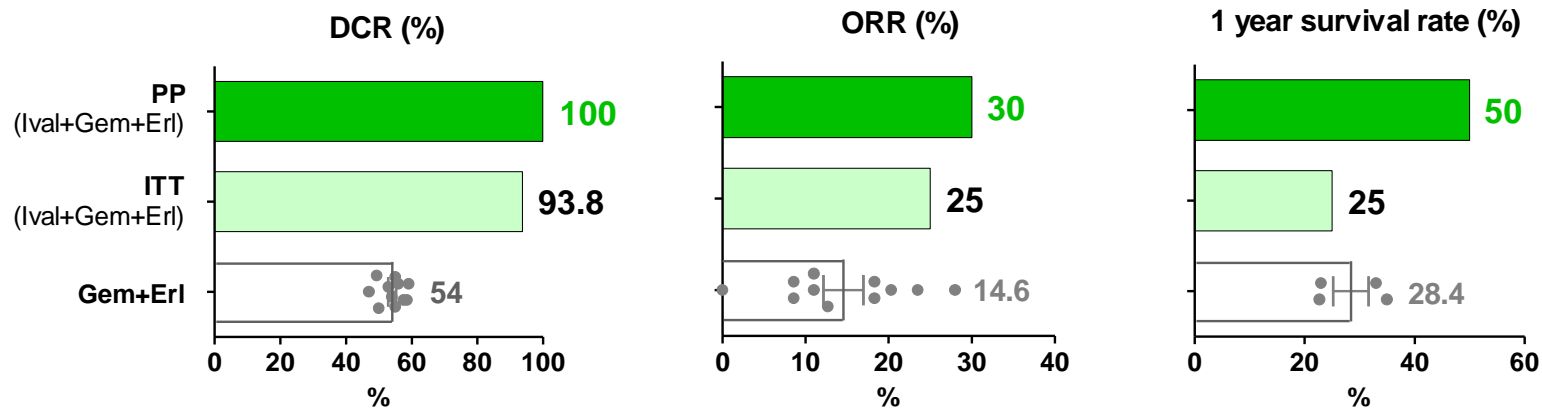
- FDA로부터 임상 2상 승인 계획 (1H)
- 적응증: 수술이 불가능한 진행성 췌장암 환자 대상
- 시험군: Ivaltinostat + Gemcitabine + nab-paclitaxel 병용 투여 or Ivaltinostat + FOLFOX요법 병용 투여 프로토콜 진행
- 안전성 측면에서 비교하여 우수한 치료군으로 임상 디자인 확정하여 개발



→ 임상 2상 결과를 바탕으로 다국적 제약사에 라이선스-아웃 목적

기존 1차 치료제 대비 유효성(1)

Ivaltinostat 3제 병용 요법은 Gemcitabine/Erlotinib 병용 요법 대비 개선된 유효성을 나타냄



Each dot represents one clinical study that administered Gemcitabine/Erlotinib combination therapy.

(Gem: Gemcitabine, Erl: Erlotinib, PP: Per-protocol population, ITT: Intent-to-treat population, DCR: Disease control rate, ORR: Objective response rate, OS: Overall survival, PFS: Progression free survival)

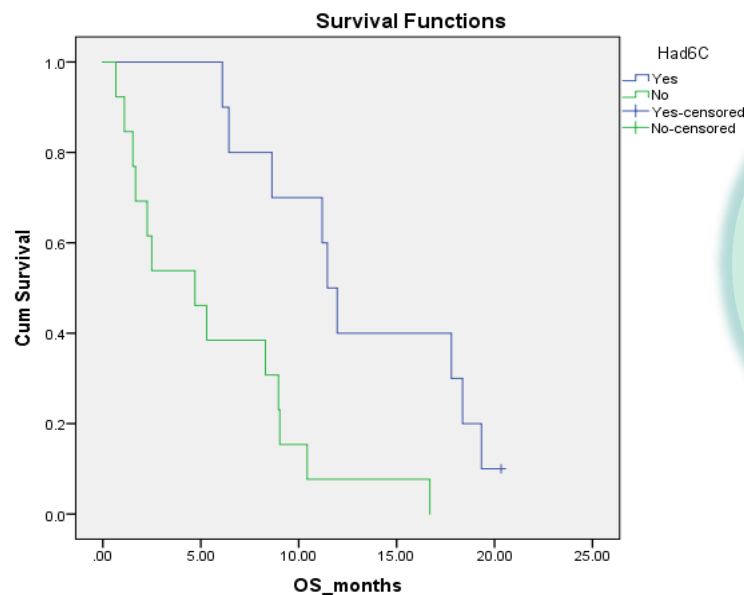
임상시험 결과 – 유효성(2)



Comparison of OS and PFS of Combination Therapy with Ivaltinostat
Subjects Who Had Completed 6 Cycles vs. Less Than 6 Cycles (Less than 70% of Therapy)

	Completed 6 Cycles Statistics	Less than 6 Cycles Statistics	Ratio
Median PFS (mo)	5.9	2.6	2.3
Median OS (mo)	11.7	4.7	2.5

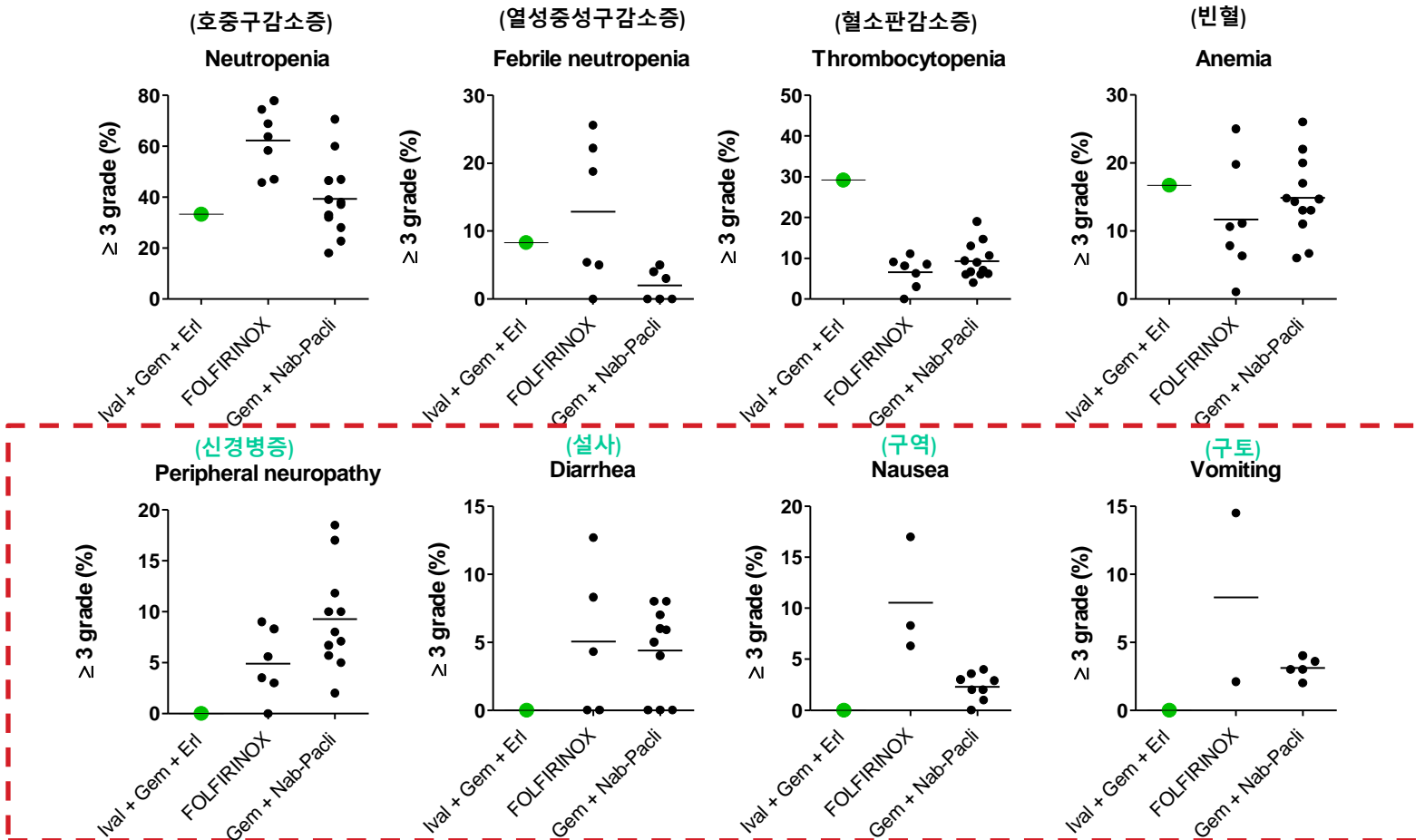
Overall Survival 비교 (P-value < 0.005 by Log Rank test)



6주기 투약 완료시,
6주기 미만 대비
OS가 약 2.5배 높음

임상시험 결과 - 안전성(1)

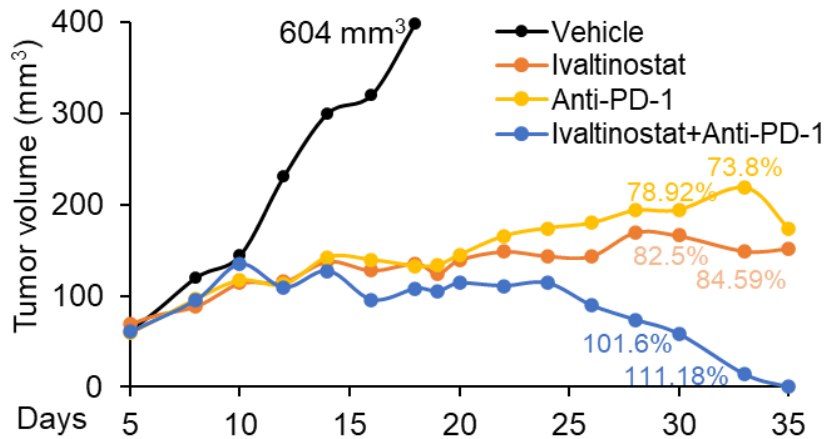
아이발티노스타트 3제 병용 요법은 3등급 이상의 신경병증, 설사, 구역, 구토 증상을 유발하지 않음



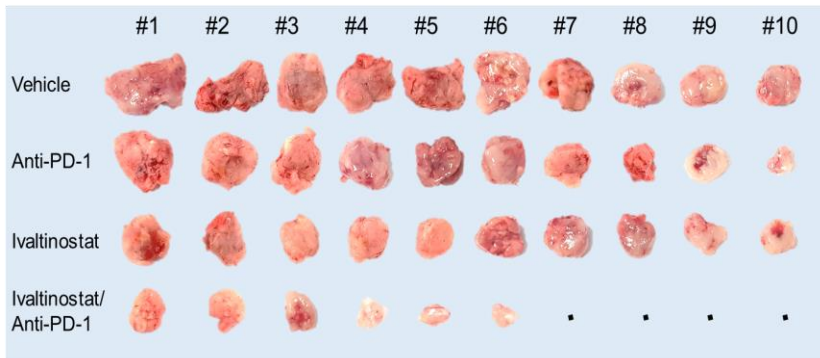
- 비교 대상으로 삼은 기존 표준치료법 Gemcitabine+Erlotinib 병용요법에 비해 ORR, DCR에서 현저히 개선 효과를 보였음
 - 특히 6주기 투약을 완료한 PP군에서의 median OS는 11.7개월로 표준치료법 대비 5.5개월의 개선효과를 입증하였음
- 최근 사용되는 표준치료제 Folfirinox 및 Gemcitabine+Nab-Paclitaxel 대비 안전성 면에서 현저히 개선 결과를 나타냈음
 - 심각한 부작용인 호중구감소증, 백혈구감소증, 신경장애, 구토, 설사 등 부작용 지표가 현저히 개선되었음
 - 이들 표준치료제는 부작용 때문에 65세 이상 고령인구에게 사용이 어려운데 비해, Ivaltinostat는 고연령환자 PP군에서 특히 우수한 효과를 보였음
- Gemcitabine+Erlotinib 병용요법에서 나타났던 피부병변, 설사, 구역, 구토 등의 이상반응이 Ivaltinostat 3제 병용시에는 증상이 없어지는 것으로 나타나, Ivaltinostat의 추가로 인해 안전성이 오히려 개선되는 것을 확인하였음



Ivaltinostat & Anti-PD-1 antibody combination 시너지효과 (In vivo)



- 간암 마우스모델에서 Ivaltinostat 또는 Anti-PD-1 단독 처리 그룹, 그리고 Ivaltinostat+Anti-PD-1 병용 처리 그룹의 종양 성장 속도를 비교함.
- Ivaltinostat+Anti-PD-1 병용 투여 그룹의 종양이 35일 째에 모두 사라진 것을 확인 하였음.



- 병용과 단독 투여의 직접적인 종양 성장 억제 효과를 비교하기 위해 대장암 마우스 모델에서 종양전체를 적출하였음.
- Ivaltinostat+Anti-PD-1 병용 투여 마우스 10마리 중 4마리(#7~#10)에서 종양이 완전히 사라졌으며, 6마리 마우스 역시 단독 투여 그룹에 비해 종양 성장이 억제된 것을 확인함.

- 백혈병 질환표적 FLT3-BTK* 다중 저해 **First-in-class 신약 후보**
- Aptose Biosciences사(Nasdaq상장사)에 총 4,900억원 규모의 기술이전 계약 체결
- 2019년 3월 CLL/SLL (만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종) 및 NHL(비호지킨림프) 5번째 코호트(750mg) 투약 중
- 2020년 12월 5일 미국 혈액암학회(ASH) CLL/SLL 임상 1상 중간결과 발표(안전성 확인)
- 2021년 4월 유럽 혈액학회(EHA) CLL/SLL 임상 1상 추가결과 발표 예정
- 2020년 10월 또 다른 적응증 AML (급성골수성백혈병) 임상 1상 시험 첫 환자(450mg) 투약 중
첫번째 치료주기에서 93%에서 10%로 말초혈액 모세포 수치 감소 (25%이상 백혈병 판정기준)
- 임상 2상 시험 시작 시 마일스톤 600만달러 수령

* FLT3/BTK :타이로신에 특이적으로 인산화하는 효소로 급성 골수성 백혈구 세포의 비정상 세포증식에 관여

혈액암 분자표적 항암제 신약 후보, CG-806



적응증 분야

백혈병 종류	환자 비율	치료제
만성	림프구성 CLL	36%
	골수성 CML	11%
		Imbruvica (2019, \$4bn) Gleevec (2019, \$3.3bn)

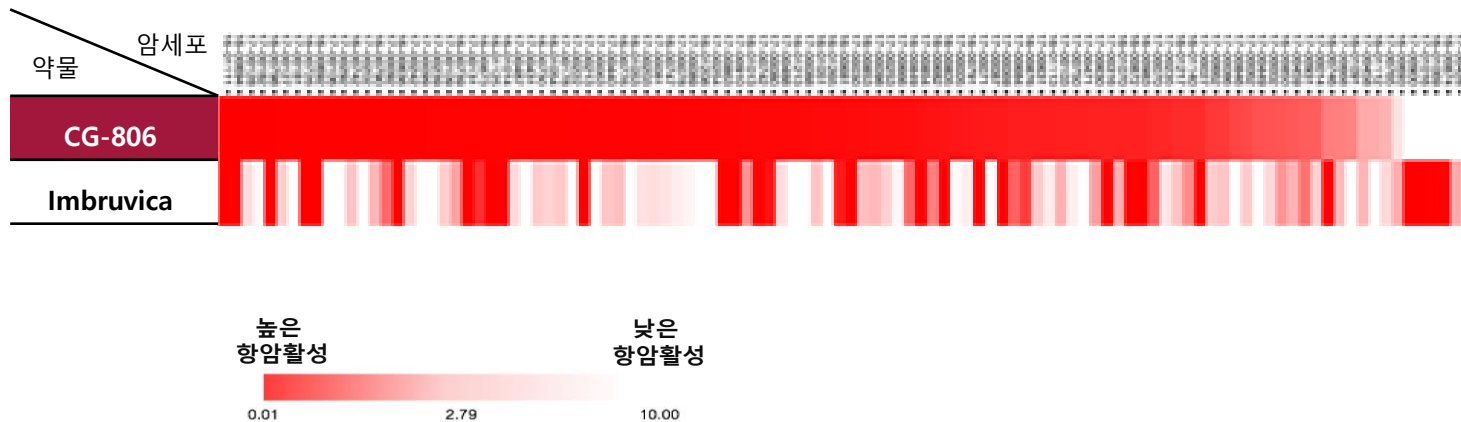
출처: TC Internal Data, 미국국립암연구소, Novartis, AbbVie

CG-806 경쟁력

Best-in-class in CLL

- Imbruvica 내성 원인 표적인 BTK(C481S) 돌연변이에 높은 활성 유지
- CLL과 대부분의 악성 림프종 세포에서 Imbruvica 대비 탁월한 암세포 사멸 효과 : 12~6,400배 우월 (평균 1,490배)

CLL 환자 샘플에서 블럭버스터 약물인 Imbruvica 대비 확연한 우월성 확인



분자표적항암제 신약후보, CG-806(3)



적응증 분야

CG-806 경쟁력

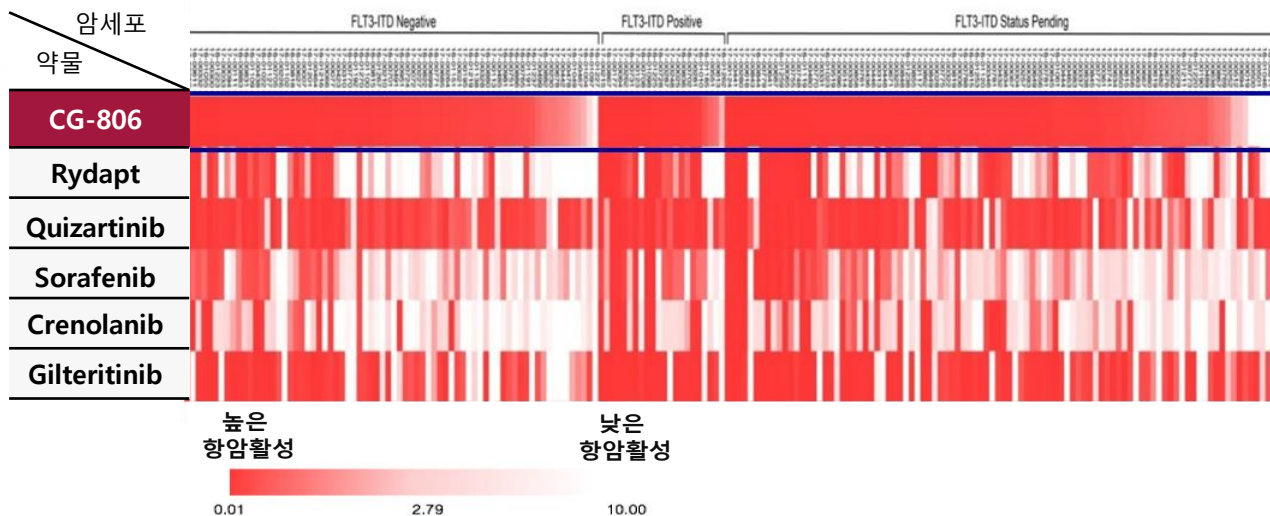
백혈병 종류	환자 비율	치료제
급성 림프구성 ALL	16%	-
급성 골수성 AML	38%	효과적인 치료제 부재

First-in-class in AML

- 내성 원인인 FLT3 돌연변이 모두에 강한 활성
- BTK 동시 저해로 시너지 효과

출처: TC Internal Data, 미국국립암연구소, Novartis, AbbVie

AML 환자 샘플에서의 5개 경쟁 신약후보 대비 가장 우수한 약효 및 다양한 암세포 저해 확인



COVID-19 치료제 임상 개발 계획



구분	과제명	현황	2020		2021	
			1H	2H	1H	2H
COVID-19	Ivaltinostat	FDA 임상 2상 Pre-IND 신청			IND	2상
	Camostat	MFDS 임상 2상 환자모집	IND		2상	
	Ivaltinostat/ Camostat	동물실험				IND 2상

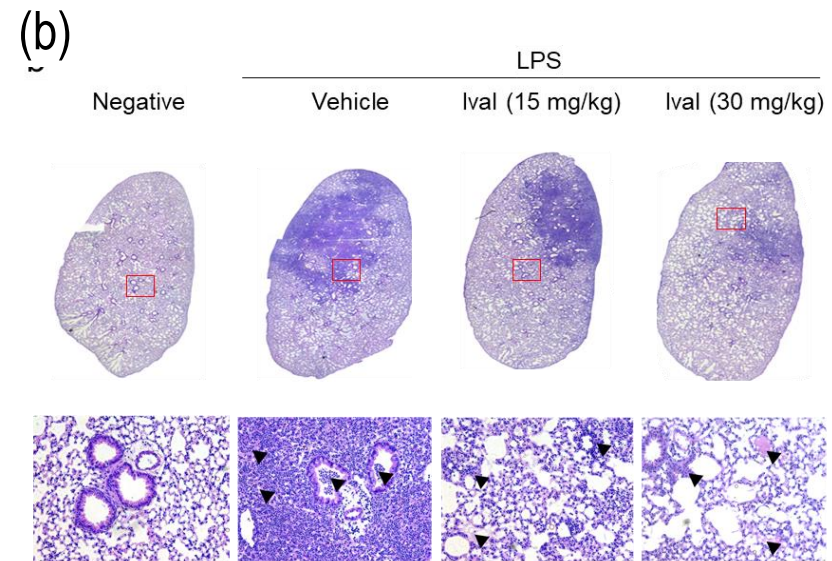
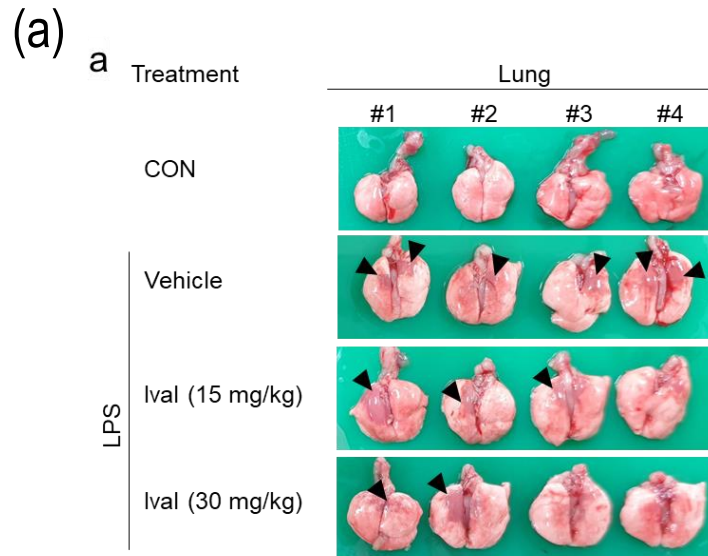
- 미국 임상 Ivaltinostat는 단독요법 임상 2상 Pre-IND 신청 완료

대상	Moderate to Severe	
투여용량 및 방식	125mg	IV
시험군 VS 대조군	Ivaltinostat+standard of care VS standard of care	
Primary Endpoint	회복 기간	

- 국내 임상 Camostat는 MFDS IND Approval을 받아 서울아산병원과 함께 임상 2상 환자 모집 중임

Ivaltinostat의 COVID-19 감염증 치료 가능성 확인

- COVID-19 감염 환자 → 급성 폐 손상 유도 됨
- 박테리아 감염 마우스 모델을 이용한 급성 폐 유도
- (a) Ivaltinostat에 의한 폐 손상 억제 확인 (검정색 화살표)
- (b) Ivaltinostat에 의한 폐 염증 억제 확인 (염증부위 = 짙은 푸른색)

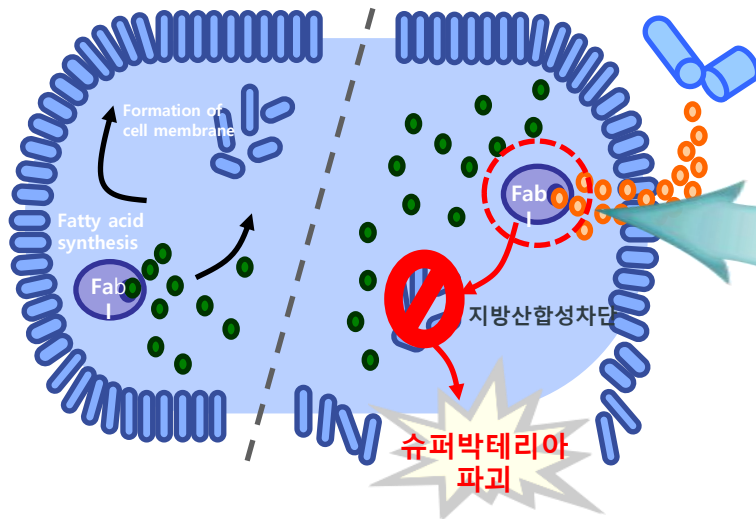


슈퍼박테리아 박멸 항생제 신약 후보, CG-549

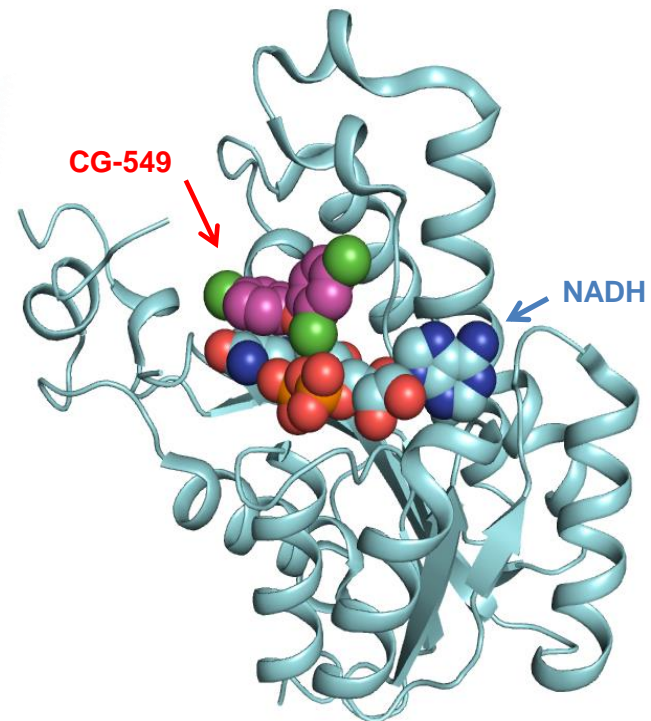
기존 항생제와 전혀 다른 작용기전과 고유한 화학구조의 First-in-class 신약 후보

- 박테리아에만 존재하는 FabI 단백질(세포막 형성) 억제
- 기존의 MRSA용 항생제들이 보이는 내성 및 다양한 부작용 없음
- 개발 단계: 유럽에서 임상 1상 종료 / 2021년 미국 FDA 임상 2상 계획

CG-549 질환표적 및 작용기전



CG-549와 FabI 복합체 구조 규명



슈퍼박테리아 박멸 항생제 신약후보, CG-549



미국에서 실시한 약효 증명(Proof of concept) 임상 2a 상 시험에서 모든 환자들이 100% 완치됨

임상2a상 시험 결과



- 1) ECE : 투약 2일 후
- 2) EOT : 투약 10~14일 후
- 3) TOC : 투약 21~27일 후

섬유증 치료제 신약 후보, CG-750

- 섬유증은 만성염증으로 손상된 조직이 섬유화되는 과정을 의미하며 폐, 간, 신장 섬유증이 대표적인 질환임
- 선진국 경우, 모든 사망 건수의 약 45%에 해당하는 사망이 일종의 만성 섬유증과 관계가 있음*
- 특발성 폐섬유증(IPF) 경우 진단 후 mean(평균) 생존기간이 2.5~5년에** 불과하며 승인된 치료제는 2종이나, 많은 부작용이 있으며, 현재 우수한 효과를 가진 치료제가 없음.
 - Ofev®(Nintedanib, Boehringer Ingelheim) : \$1.02 Bn (2018)
 - Esbriet®(Pirfenidone, Genentech) : \$1.23Bn (2018)
- 만성신장질환(CKD)은 전세계적으로 증가하는 추세이며, 투석을 받아야만 하는 말기신부전으로 진행되거나 심혈관계 질환 등 다양한 합병증으로 조기 사망에 이르는 심각한 질환임
 - 만성신장질환(CKD)관련 의료비용은 490억 달러가 넘고 신장섬유증 치료제 시장은 2017년 기준으로 \$8.32 Bn에 이릅니다***
- 2020년 7월 설립한 항섬유증 신약개발 전문회사 마카온(주)(Machaon Therapeutics, Inc)에게 CG-750를 개발권을 이전완료. 외부투자 유치(280억원) 통해 미국에서 임상 oral로 개발 계획
- 2020년 10월 임상 1상(SAD) 종료, 2021년 임상 1상(MAD) 및 Long term GLP Toxicity Studies 진행

* Wynn TA. 2008. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J. Pathol. 214:199-210

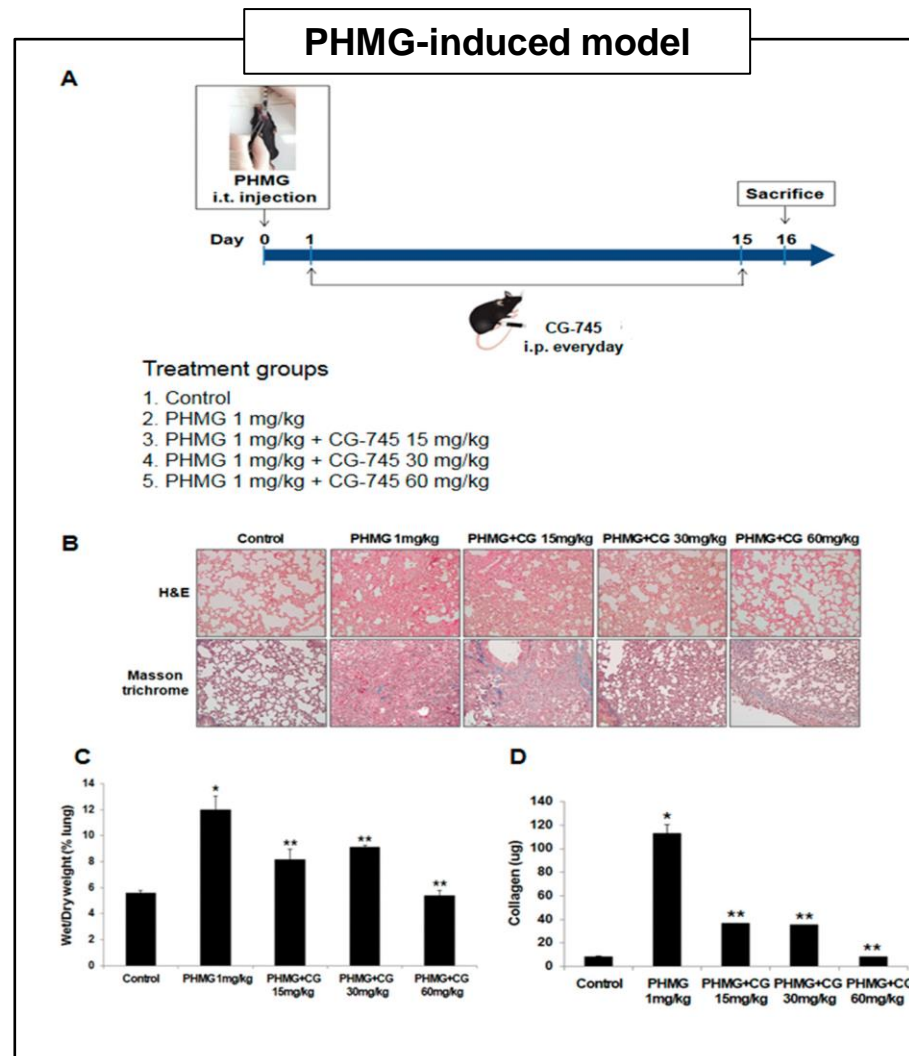
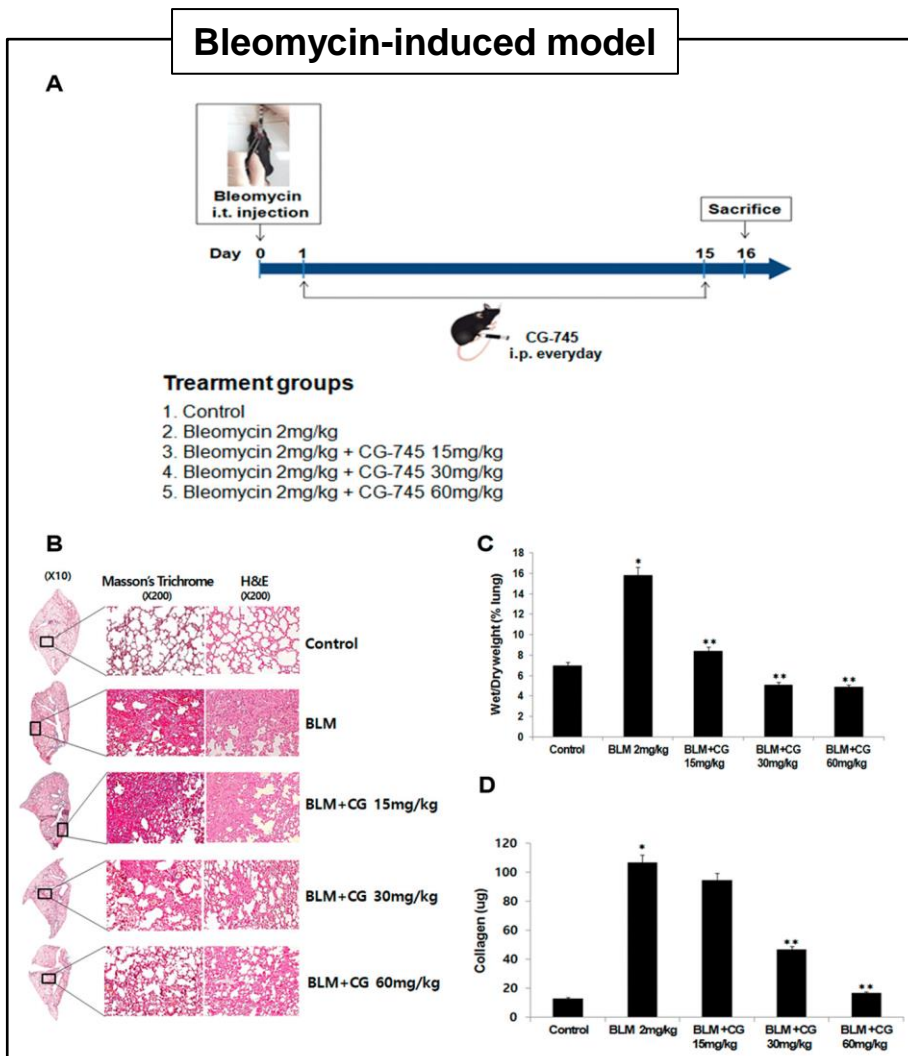
** Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015; 9(Suppl 1): 179-185

*** Kidney/Renal Fibrosis Treatment Market Size | Industry Outlook Research Report 2018-2025

섬유증치료제 신약 후보, CG-750



폐섬유증(IPF) 동물모델에서의 CG-750의 약효



Kim YS. et al., *Molecules*. 24(15) (2019)

바이오벤처 최초 혁신 신약 연구, 개발 및 상품화 : 아셀렉스

아셀렉스 국내22호, 바이오벤처 1호 골관절염치료 신약 개발 및 상품화 (2015. 09)

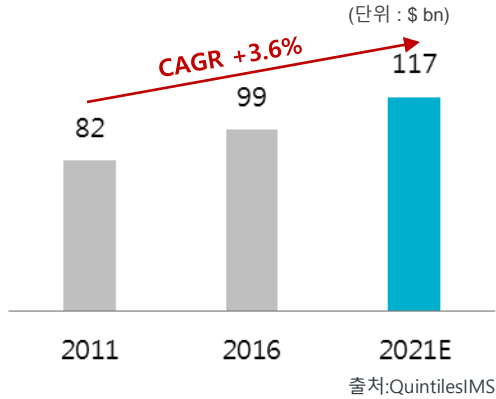
국내 판매 계약	해외 수출 계약
<ul style="list-style-type: none"> • 동아ST (300Bed 이상) • 대웅제약 (300Bed 이하) • 크리스탈생명과학 	<ul style="list-style-type: none"> • 터키, 중동 등 19개국 (TRPharm) 쿠웨이트 식약처에 20년 9월에 모든 자료 제출 • 브라질 (Apsen Farmaceutica) 현재 브라질 ANVISA NDA 심사 진행 중(1억7,858만달러 규모) • 러시아 외 유라시아 경제 공동체 4개국 (PharmArtis International) 현재 러시아 MOH NDA 심사 진행 중(1억2,150만달러 규모) / 21년 5월 승인 예상



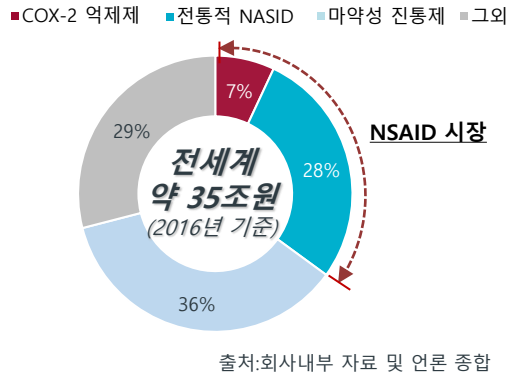
아셀렉스 복합 신약 개발 전략

아셀렉스: Portfolio 확대 전략

진통소염제 글로벌 시장



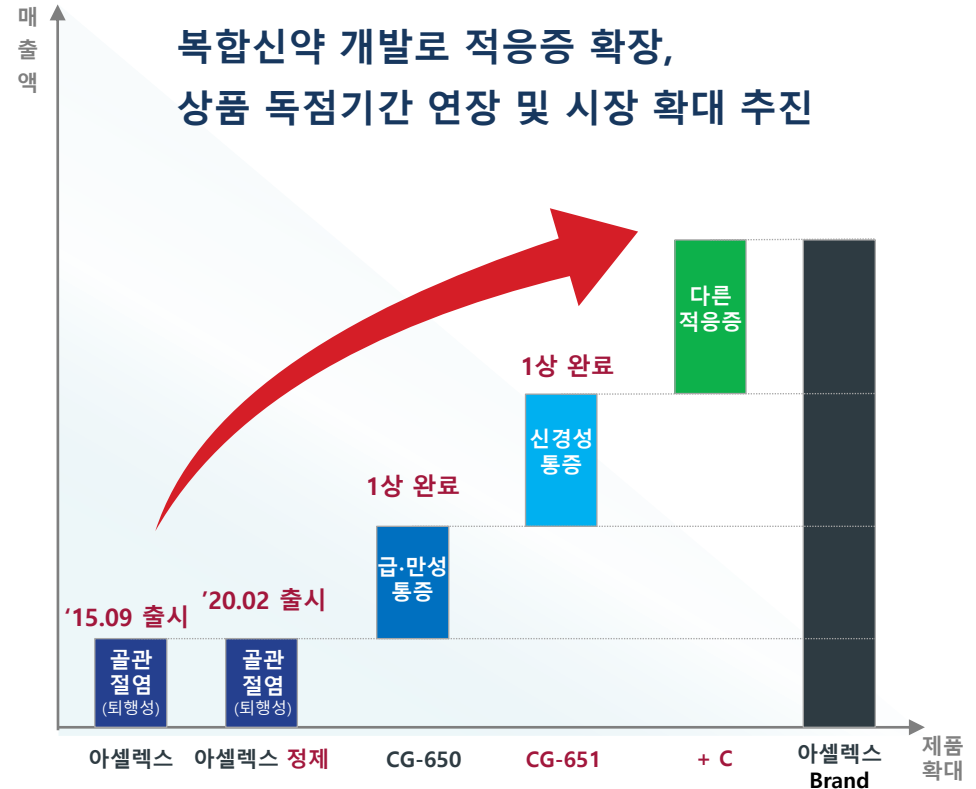
NSAID 글로벌 시장



COX-2억제제
시장점유율 증가추세
아셀렉스 복합제 개발

아셀렉스 LCM* 전략

- 골관절염에서 급·만성 및 신경성통증염증 등 적응증 확대
- 아셀렉스 정제 출시로 수익성 개선 및 2021년 복합제 임상 3상 계획



* LCM전략 : Life Circle Management (수명주기관리)

CrystalGenomics, Inc.

5th F. Bldg.A, Korea Bio Park,
700 Daewangpangyoro, Bundanggu,
Seongnamsi, Gyeonggido 13488
Korea

CG Pharmaceuticals, Inc.

Suite 100-D,
Pine Grove Business Center,
4 Orinda Way,
Orinda, CA 94563
U.S.A.

