

혁신 신약 R&D 전문 바이오 크리스탈지노믹스(주)

November 2020



CG Introduction

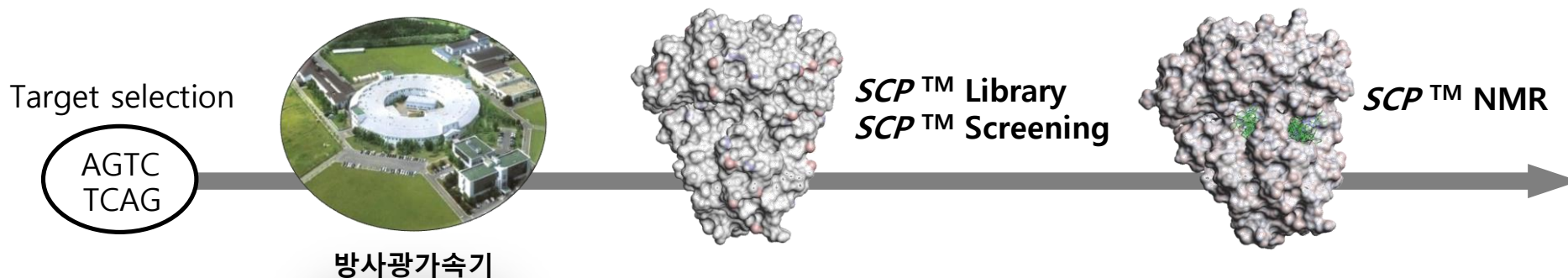


신약 후보 발굴 기반 기술

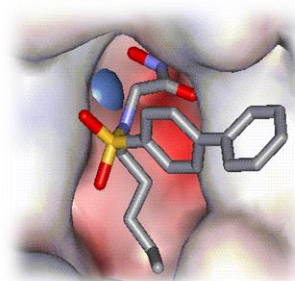
Drug discovery 전반의 효율화를 극대화 시킬 수 있는 플랫폼 기술 구축

질환표적 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)

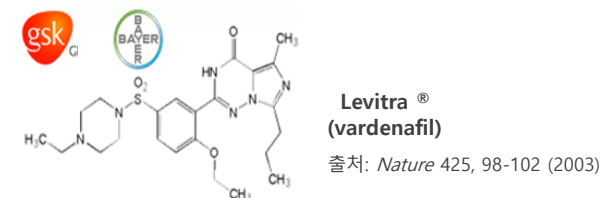
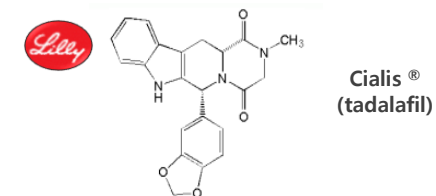
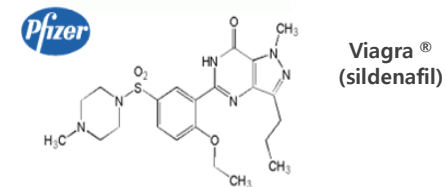
신약 후보 발굴 기반 기술 공인: *Worldwide Recognition*

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
분자표적 항암제	Ivaltinostat ⁽²⁾	췌장암	희귀의약품 지정(미 FDA) 신속심사 대상 의약품 지정(식약처)	\$13bn
	Ivaltinostat ⁽²⁾	골수형성이상증후군	개발단계 희귀의약품지정(식약처)	\$2bn
	Ivaltinostat + 항PD-1항체	간암 ⁽¹⁾	희귀의약품지정(미 FDA)	\$3.8bn
	Camrelizumab	폐암	허가를 위한 임상시험(식약처)	\$20bn
	CG-806 ⁽¹⁾	혈액암	미 FDA APTOSE BIOSCIENCES	\$12bn
항감염제	Ivaltinostat	COVID-19	미 FDA	-
	Camostat		한국 식약처	
	CG-549 ⁽¹⁾	MRSA	유럽 EMA	\$1.4bn
진통소염제	CG-650 ⁽¹⁾	급·만성통증염증	한국 식약처	\$59bn
	CG-651 ⁽¹⁾	신경통증염증	한국 식약처	
	CG-598 ⁽²⁾	염증성 장질환		\$9bn
섬유화증 치료제	CG-750 ⁽²⁾	섬유증	한국 식약처	\$20bn

(1) First-in-class

(2) Best-in-class

신약 개발 Timeline

구분	과제명	적응증	2020		2021	
			1H	2H	1H	2H
분자표적 항암제	Ivaltinostat	췌장암	1/2상	한국 MFDS 조건부 허가 신청 (신속 심사 지정) 미 FDA IND	한국 MFDS 3상	미 FDA 2상
	Ivaltinostat	골수형성이상증후군	한국 MFDS 1/2상			미 FDA 2상
	Camrelizumab	폐암		한국 MFDS 가교시험 신청	한국 MFDS 가교시험	
	Ivaltinostat + 항 PD-1 항체	간암			미 FDA IND	미 FDA 2상
항감염제	Ivaltinostat	COVID-19		미 FDA IND	미 FDA 2상	
항감염제	Camostat	COVID-19	한국 MFDS IND	한국 MFDS 2상		
	CG-549	MRSA	유럽EMA 1상		미 FDA IND	미 FDA 2상
섬유증치료제	CG-750	섬유증	한국 MFDS (SAD)1상		한국 MFDS (MAD)1상	

분자표적 항암제 신약 후보, Ivaltinostat: 췌장암

췌장암 현황

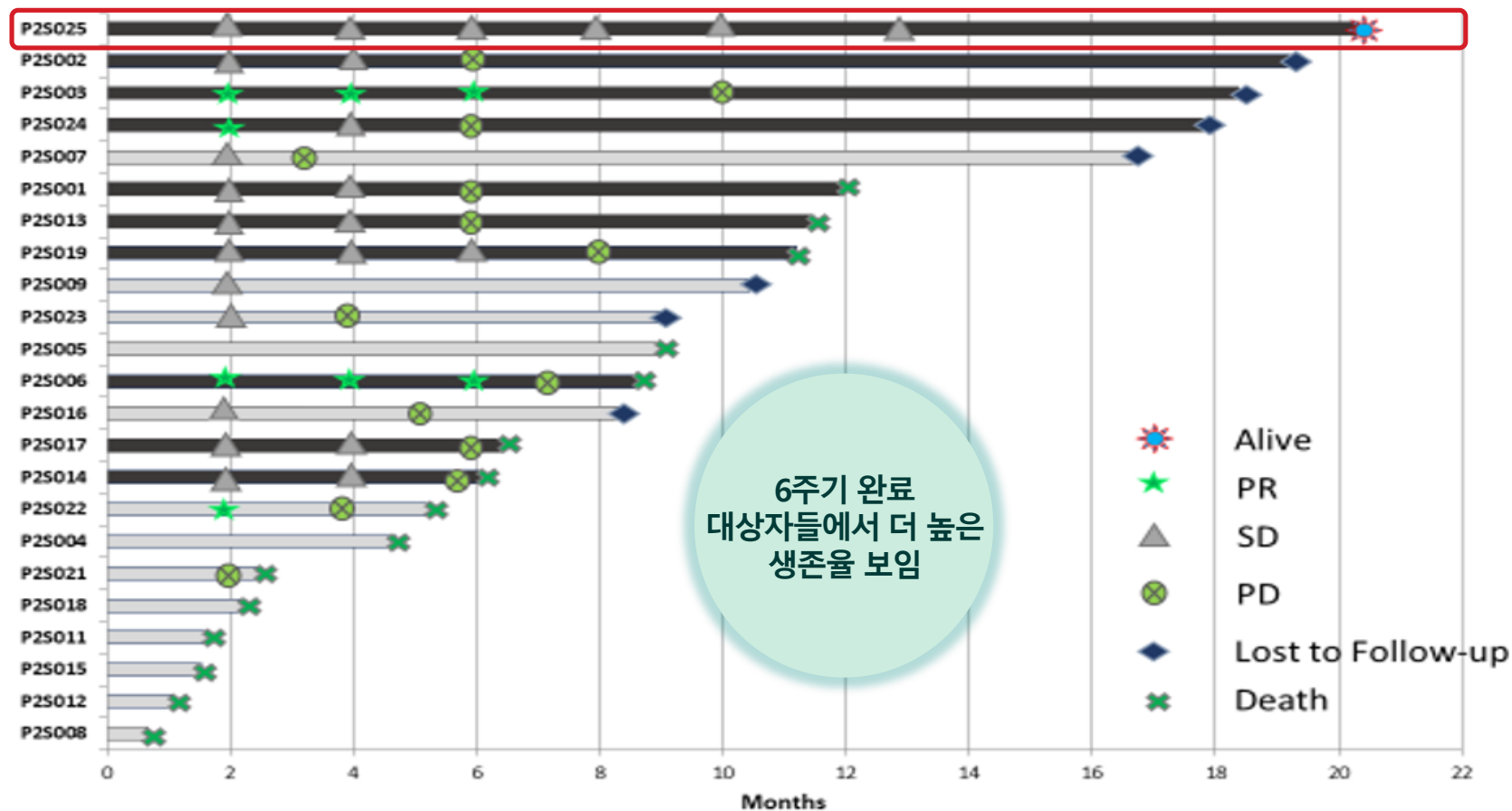
- 췌장암 환자의 **90%가 말기(4기)에 진단됨**
- 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 췌장암 경우, **5년 생존율이 3% 미만임**
- 표준치료제 : Gemcitabine/Abraxane, Gemcitabine/Erlotinib, Gemcitabine

Ivaltinostat

적응증	현황
췌장암	• 임상 2상 시험 완료 • 식약처 (MFDS) 개발단계희귀의약품 지정 • 미국 FDA 희귀의약품 지정 • 식약처 신속심사 대상 (Fast track) 지정(2020년 11월 9일) • 췌장암 시장규모 : \$23bn (2026년)

임상시험 결과 – 유효성(1)

Overall Survival by Each Subject

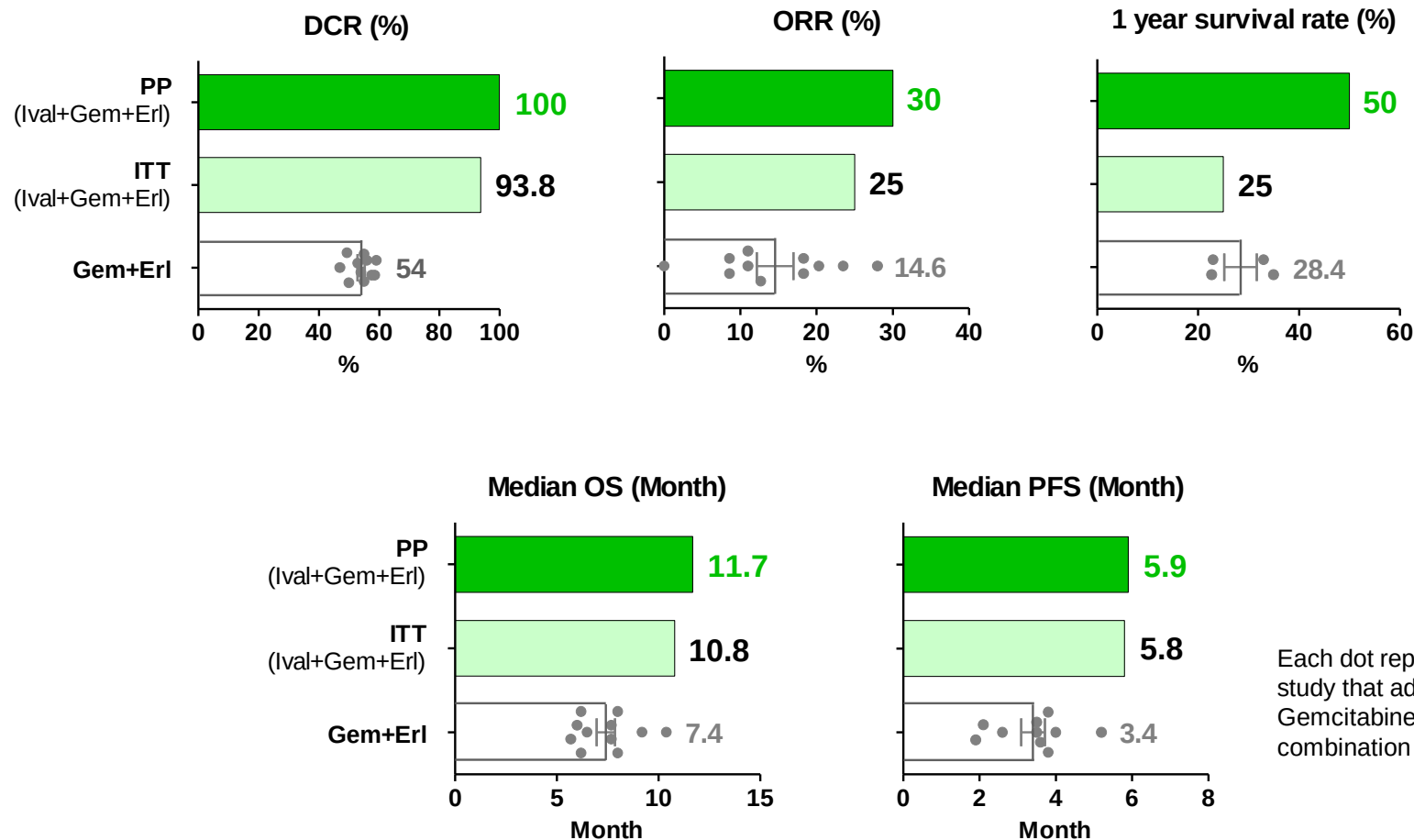


Data cut-off: 2020년 10월 20일. Dark color bars: 6주기 투여를 마친 대상자.

Lost to follow-up cases are presented at the middle point between the dates known to be alive and lost to follow-up.

기존 1차 치료제 대비 유효성(2)

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



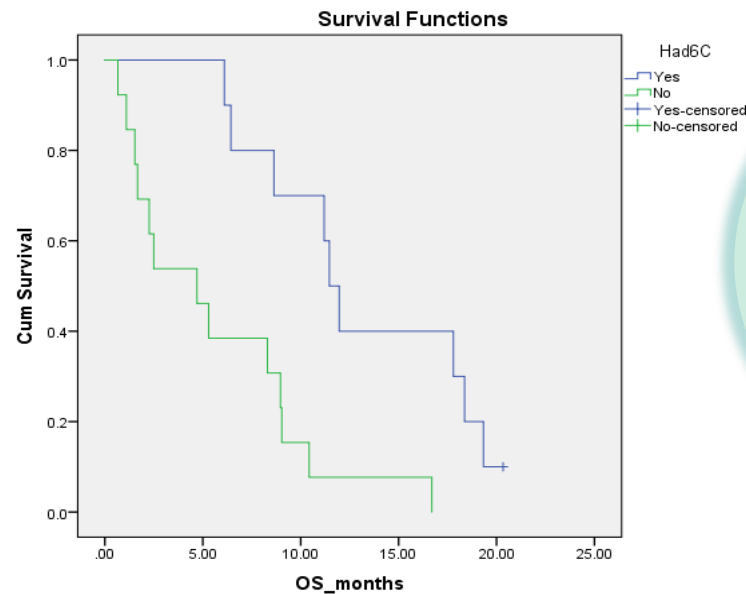
(Gem: Gemcitabine, Erl: Erlotinib, PP: Per-protocol population, ITT: Intent-to-treat population, DCR: Disease control rate, ORR: Objective response rate, OS: Overall survival, PFS: Progression free survival)

임상시험 결과 – 유효성(3)

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)

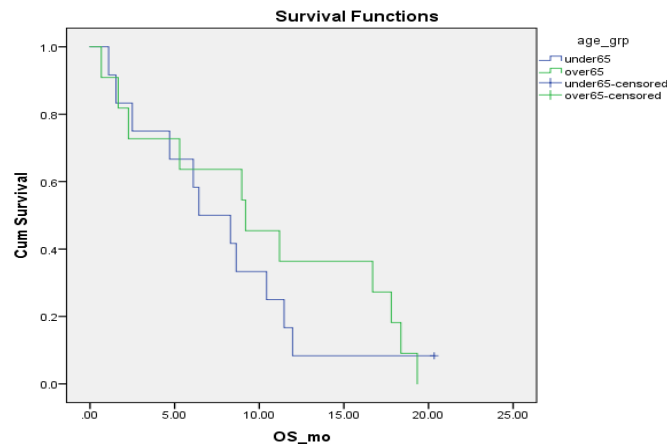


6주기 투약 완료시,
6주기 미만 대비
OS가 약 2.5배 높음

임상시험 결과 – 유효성(4)

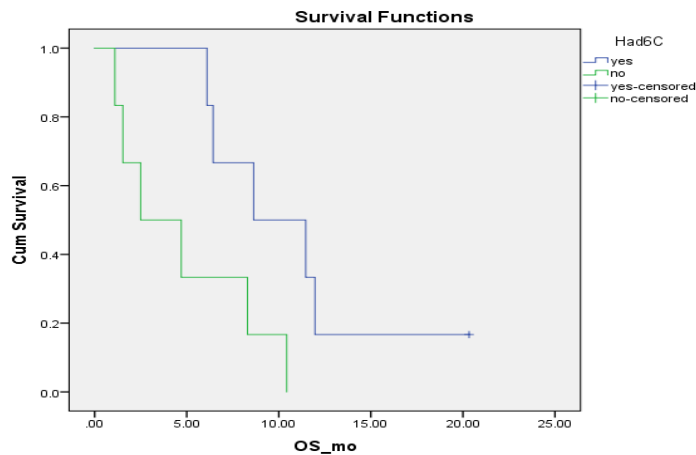
기존 표준치료제가 고연령층에 사용이 어려운데, lvaltinostat 병용은 고연령층에서 더 우수한 효과를 보임
(Status of Completed 6-Cycle Treatment 와 65세 미만 (p-value < 0.05) 또는 65 세 이상 (p-value < 0.01) 연령그룹에 따른 OS 비교)

By age group (under 65 vs. 65 and up)
(P-value > 0.5 by log rank test)

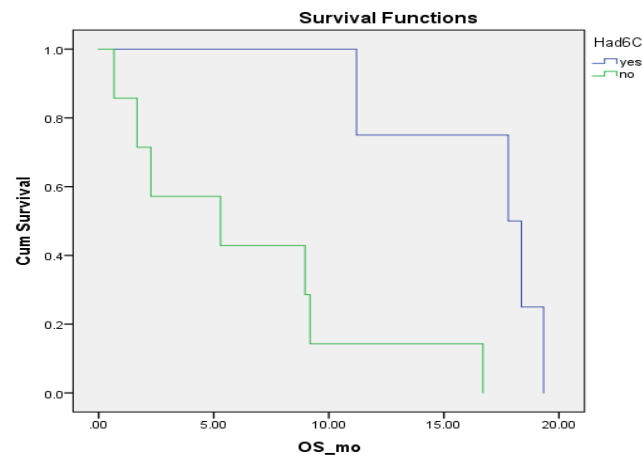


6주기를 완료한
65세 이상
고연령군에서
OS가 더욱 개선됨

Ages Under 65 by the Status of Completion
of 6 Cycles (p-value < 0.05)



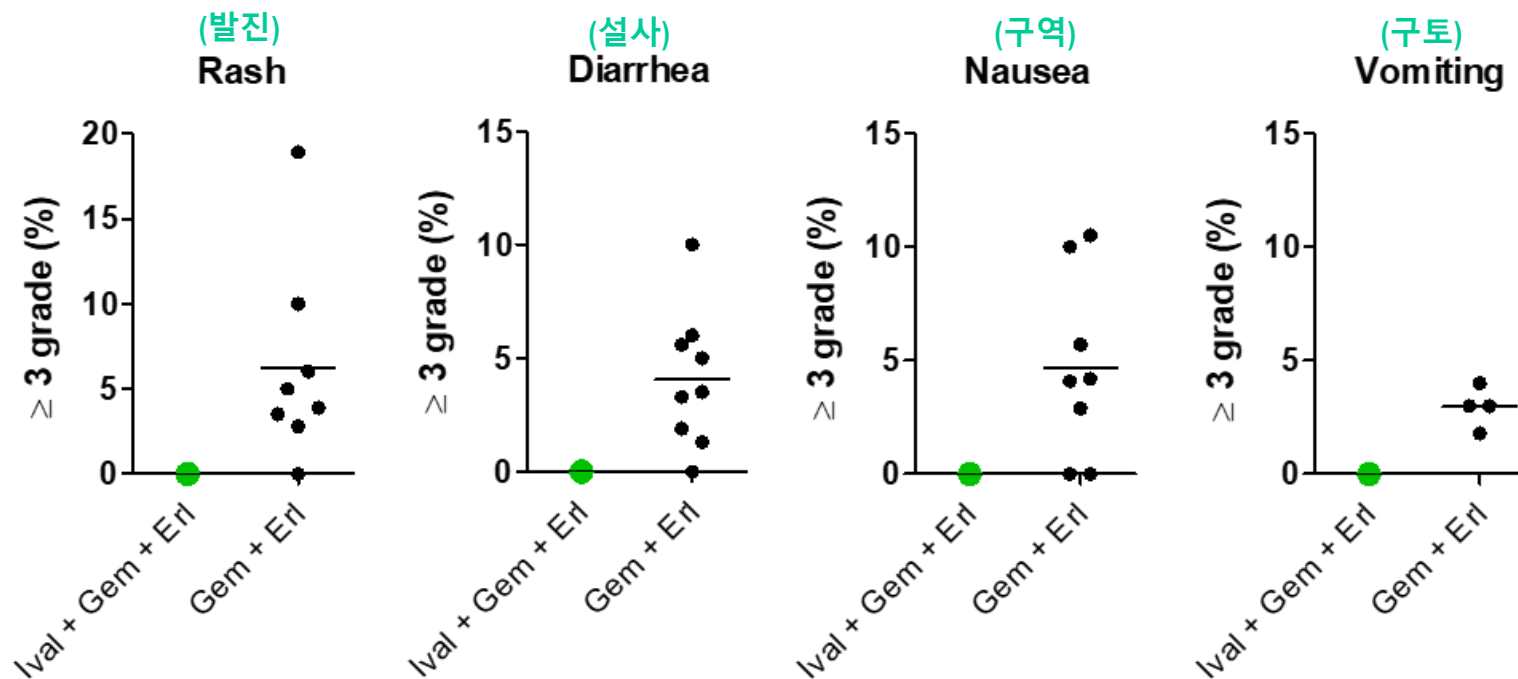
Ages 65 and Up by the Status of Completion
of 6 Cycles (p-value < 0.01)



임상시험 결과 – 안전성(1)

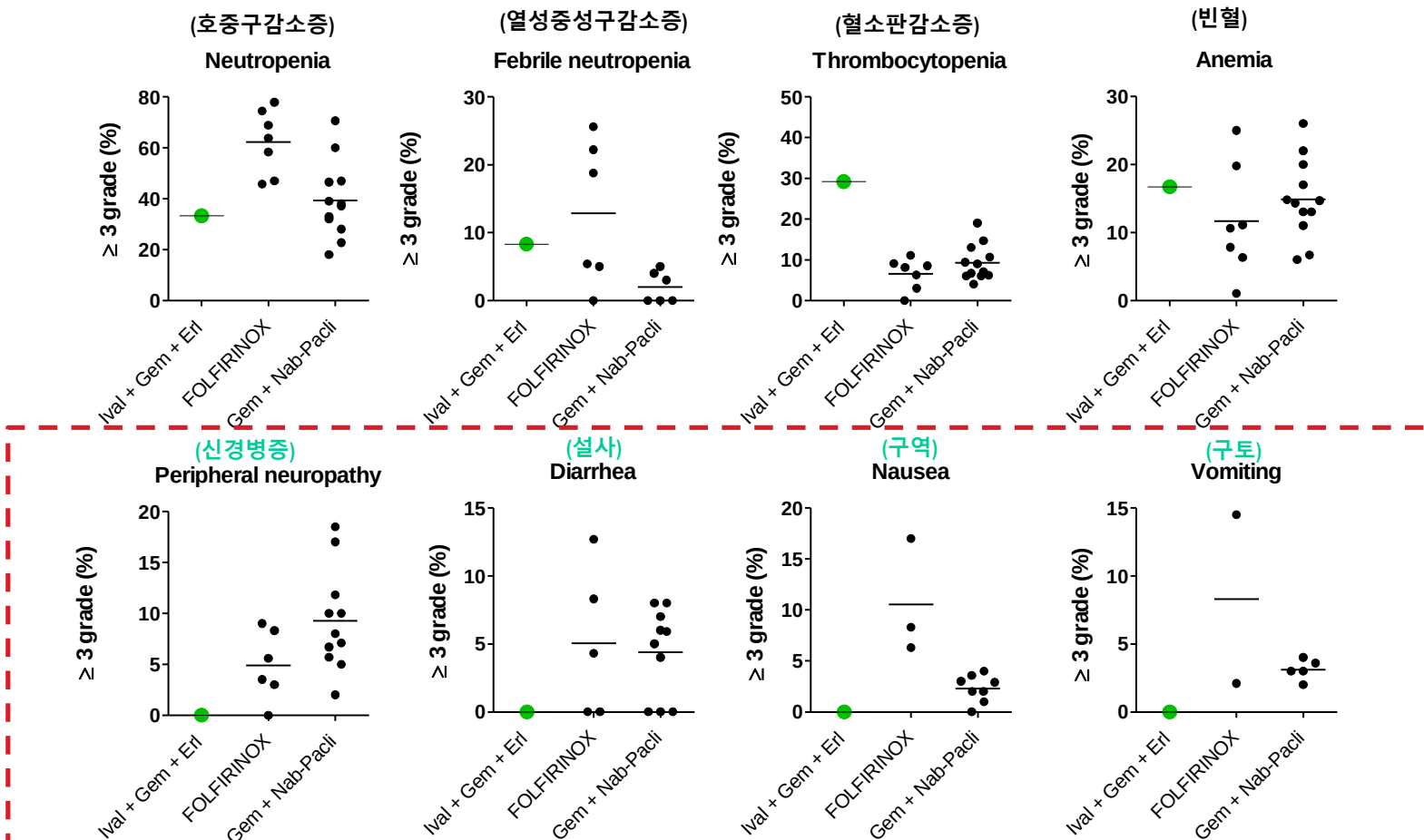
Ivaltinostat/Gemcitabine/Erlotinib 병용요법이 기존 표준치료법 대비 Grade 3와 4에서 나타나는 이상반응 비교 시 전반적으로 안전성이 현저히 개선됨

안전성



임상시험 결과 – 안전성(2)

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

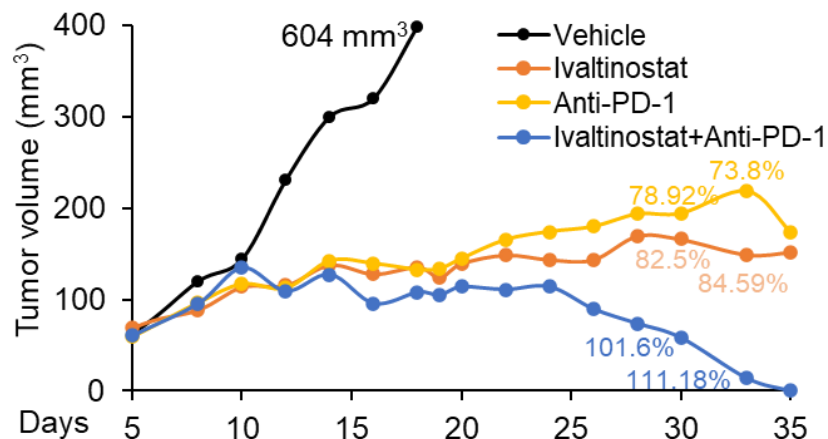




- 비교 대상으로 삼은 기존 표준치료법 Gemcitabine+Erlotinib 병용요법에 비해 ORR, DCR에서 현격한 개선효과를 보였음
 - 특히 6주기 투약을 완료한 PP군에서의 median OS는 11.7개월로 표준치료법 대비 5.5개월의 개선효과를 입증하였음
- 최근 사용되는 표준치료제 Folfirinox 및 Gemcitabine+Nab-Paclitaxel 대비 안전성 면에서 월등한 결과를 나타냈음
 - 심각한 부작용인 호중구감소증, 백혈구감소증, 신경장애, 구토, 설사 등 부작용 지표가 현저히 개선되었음
 - 이들 표준치료제는 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

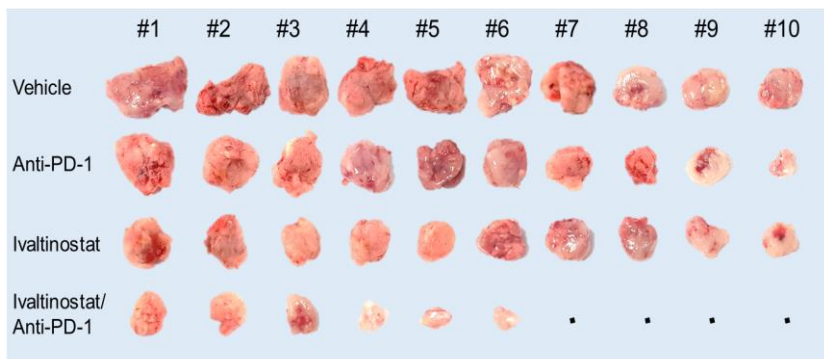
분자표적항암제와 면역항암제 병용 치료제 개발

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.

혈액암 분자표적 항암제 신약 후보, CG-806

- 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) 임상 1 상 승인/4개의 코호트(150mg, 300mg, 450mg, 600mg)에서 안전성 확인 후 5번째 코호트 (750mg) 투약 진행 중
- 2020년 12월 5일~7일 미국 혈액암학회(ASH) CLL/SLL 임상 1상 중간결과 발표 예정
- 2020년 10월 또 따른 적응증 AML (급성골수성백혈병) 임상 1상 시험 첫 환자(450mg) 투여
- 임상 2상 시험 시작 시 마일스톤 600만불 수령 예정

* 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%	Imbruvica (2019, \$4bn)
골수성 CML	11%	Gleevec (2019, \$3.3bn)

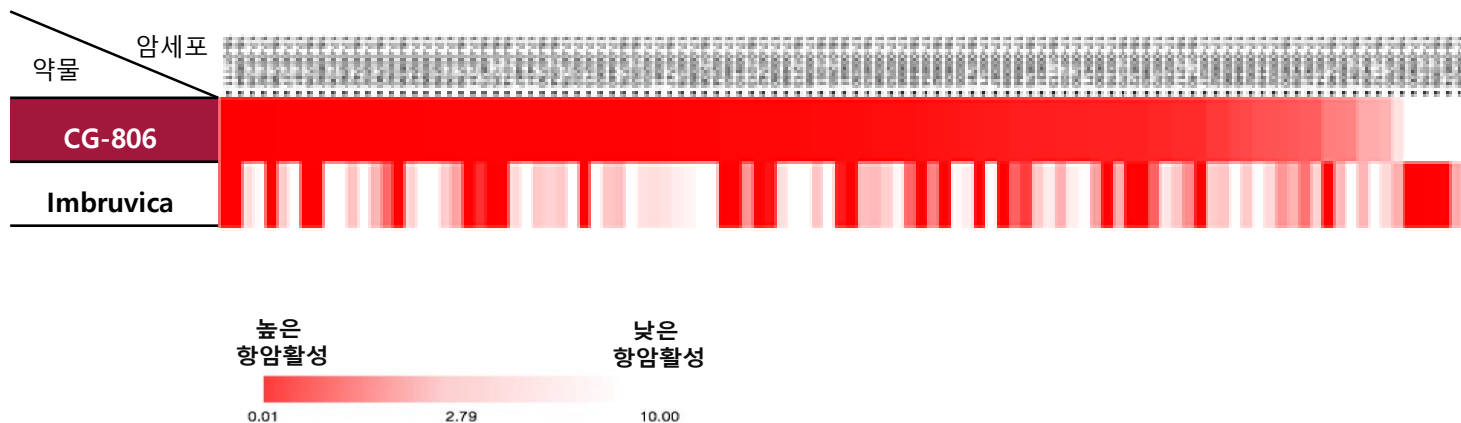
출처: TC Internal Data, 미국국립암연구소, Novartis, AbbVie

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

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

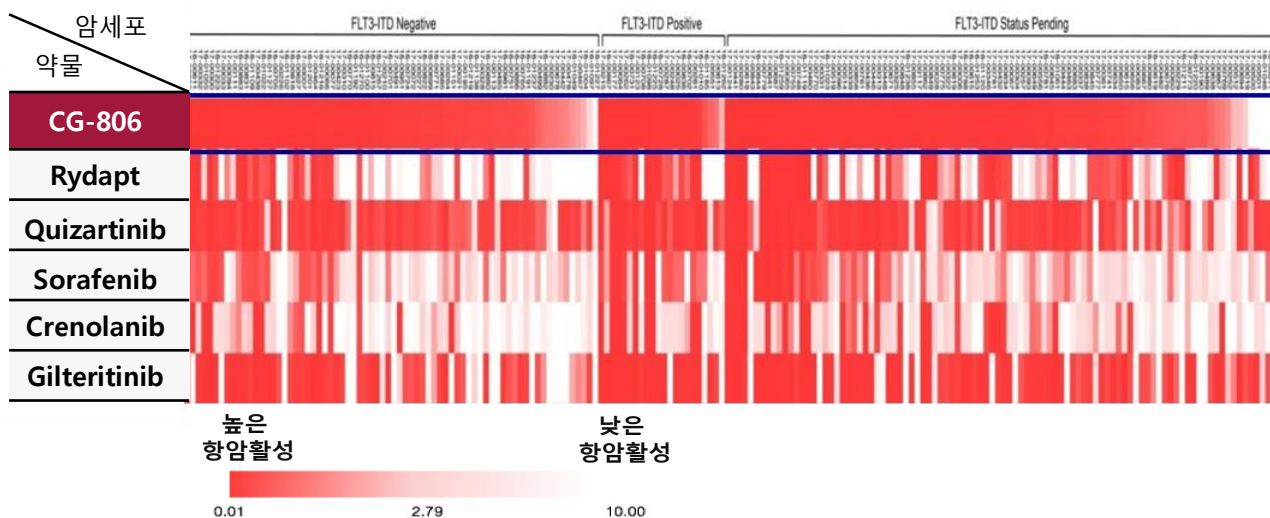
CG-806 경쟁력

First-in-class in AML

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

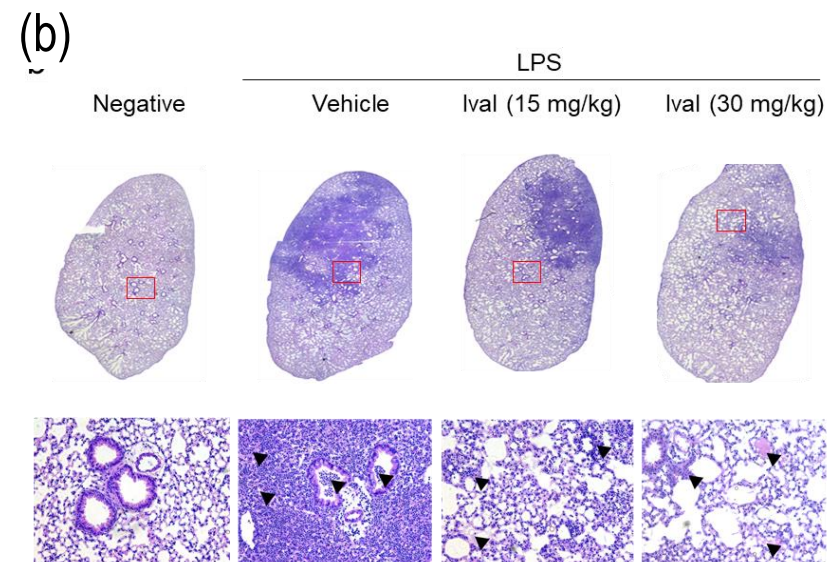
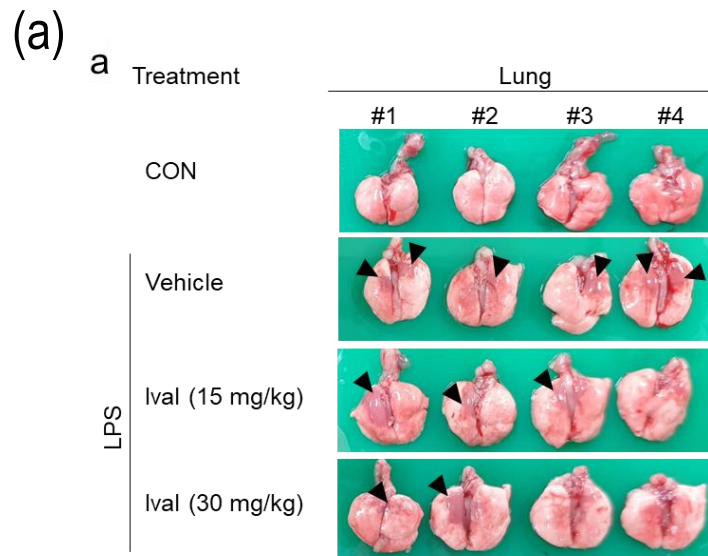
출처: TC Internal Data, 미국국립암연구소, Novartis, AbbVie

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



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)



바이러스(COVID-19) 동물 모델에서 효능 평가 진행중 (고려대/전남대/한국생명공학연구원)

COVID-19 치료제 임상 개발 계획

구분	과제명	현황	2020		2021	
			1H	2H	1H	2H
COVID-19	Ivaltinostat/ Camostat	동물실험 중			IND	2상
	Camostat	국내 임상 2상 진행 중	IND	2상		
	Ivaltinostat	미국 중심 임상 2상 준비 중		IND	2상	

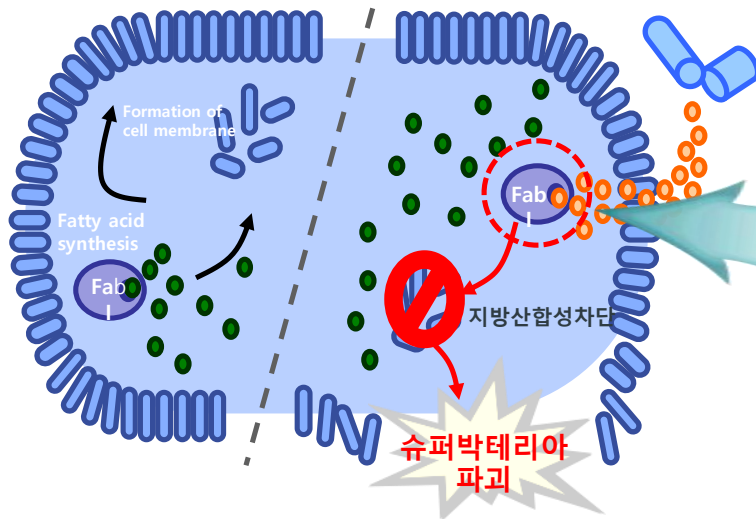
- Camostat는 IND Approval을 받아 PI인 서울아산병원 김양수 교수와 함께 임상 2상 시험 환자모집 중임(식약처에 병의원 확대 요청).
- Ivaltinostat+Camostat 병용 투여는 현재 바이러스 동물모델로 효능을 평가 중이며, 동물실험 결과에 따라 보완자료 제출 및 임상 2상 시험 진행 예정.
- 해외 임상시험은 Ivaltinostat 단독 임상 2상 시험을 준비 중임.

슈퍼박테리아 박멸 항생제 신약 후보, CG-549

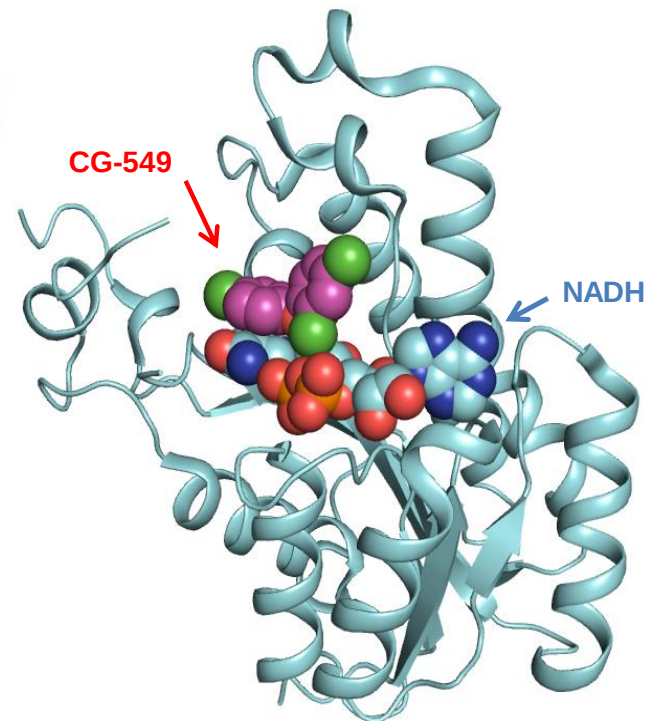
기존 항생제와 전혀 다른 작용기전과 고유한 화학구조의 First-in-class 신약 후보

- 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***
- 최근 7월 설립한 섬유증치료 신약개발 전문회사 마카온(주)(Machaon Therapeutics, Inc)에게 CG-750를 개발권을 이전완료. 외부투자 유치(280억원) 통해 미국 임상으로 개발할 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

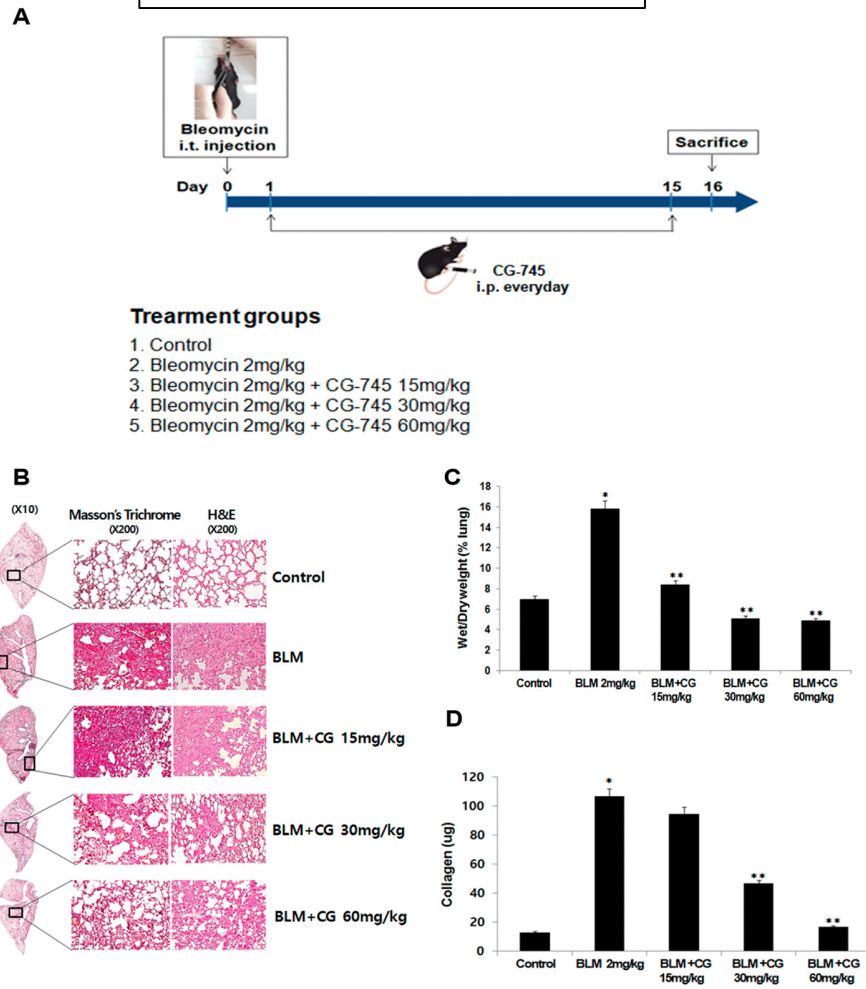
** Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015; 9(Suppl 1): 179-185

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

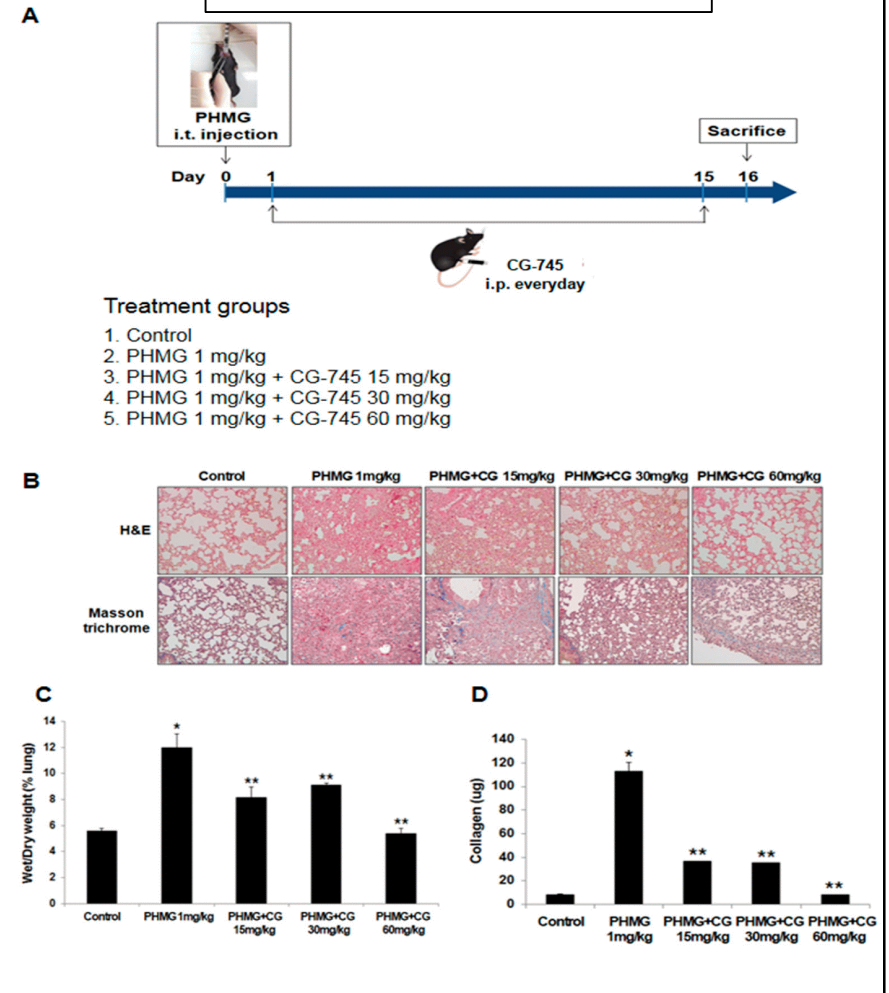
섬유증치료제 신약 후보, CG-750

폐섬유증(IPF) 동물모델에서의 CG-750의 약효

Bleomycin-induced model



PHMG-induced model



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)

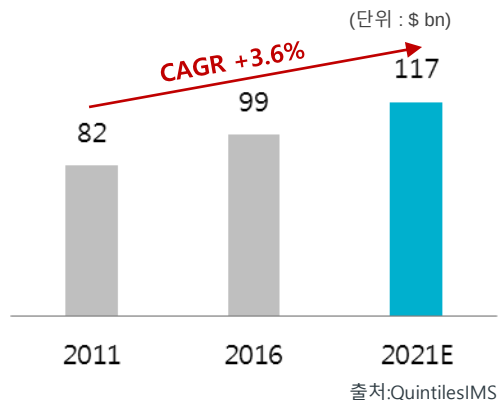
국내 판매 계약	해외 수출 계약
• 동아ST (300Bed 이상) • 대웅제약 (300Bed 이하) • 크리스탈생명과학	• 터키, 중동 등 19개국 (TRPharm) 쿠웨이트 식약처에 20년 9월에 모든 자료 제출 • 브라질 (Apsen Farmaceutica) 브라질 20년 12월 중순까지 ANVISA 신약신청서 제출 • 러시아 외 유라시아 경제 공동체 4개국 (PharmArtis International) 러시아 허가를 위한 임상3상 승인을 기다리는 중



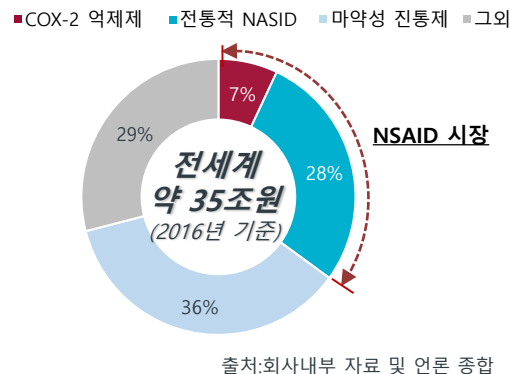
아셀렉스 복합 신약 개발 전략

아셀렉스: Portfolio 확대 전략

진통소염제 글로벌 시장



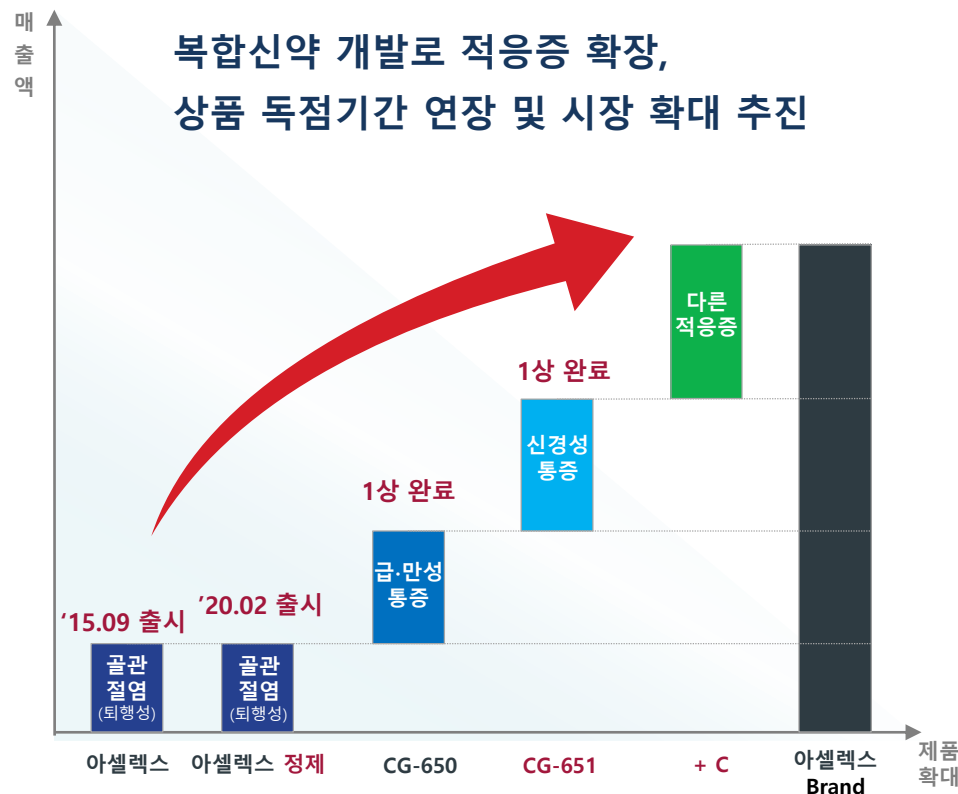
NSAID 글로벌 시장



COX-2억제제
시장점유율 증가추세
아셀렉스 복합제 개발

아셀렉스 LCM* 전략

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



* LCM전략 : Life Circle Management (수명주기관리)

CrystalGenomics, Inc.

5th F. Bldg.A, Korea Bio Park,
700 Daewangpangyoro, Bundanggu,
Seongnamsi, Gyeonggi-do 13488
Korea

CG Pharmaceuticals, Inc.

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

