Global Drug R&D Bio

Investor Relations 2020

CrystalGenomics

연혁

2000 크리스탈지노믹스㈜ 설립

2003

2006 KOSDAQ

2008 PROQUEST INVESTMENTS
J/V

2010 R&D 협력 AstraZeneca

2012 혁신형제약기업 인증(복지부)

2014 두뇌역량우수 기업(산업부) KBRAIN POWER

2015 ACELEX
신약 승인/상품화

2016 혈액암치료 신약 후보 기술 수출 APTOSE BIOSCIENCES

2017 대한민국기술대전 대통령상 수상

2018 면역항암제 미국 Apollomics 글로벌 개발 제휴 apollomics

주요 마일스톤

- 국내 산학연 최초 신약 발굴 기반기술을 활용하여 *Nature* 표지 논문 게재
- 정부의 기술성평가제도 제 1호로 코스닥에 상장
- 국내 바이오벤처 최초로 혁신 신약 아셀렉스 승인, 시판 및 수출
- 세계적 경쟁력의 신약발굴 기반기술로 개발후보 지속적으로 발굴

신약 발굴 기반기술

Drug discovery 전반의 효율화를 극대화 시킬 수 있는 플랫폼 기술 구축

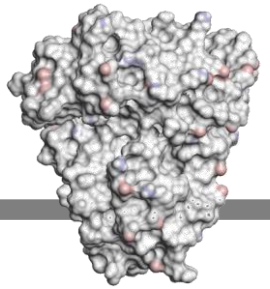
질환표적 구조규명기술(*SPS* ™)

고유 선도물질 발굴기술(*SCP* ™)

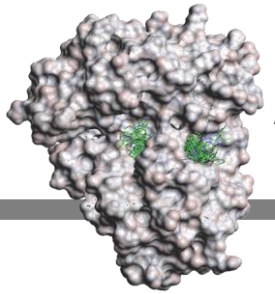
Target selection

AGTC
TCAG

방사광가속기

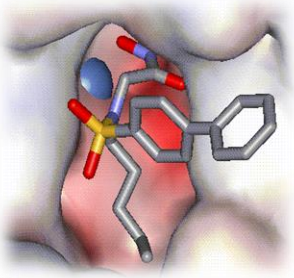


***SCP* ™ Library**
***SCP* ™ Screening**



***SCP* ™ NMR**

선도물질 최적화/개발후보 발굴기술(*SDF* ™)



Lead / Target complex

Drug Design & MediChem

SDF™ X-ray
SDF™ Informatics
Parallel synthesis

Biological Evaluations

Target Assays
Cellular Assays
In vitro DMPK

***In vivo* Evaluation**

DMPK
Toxicology
Pharmacology
DDS

신약후보

비임상/임상시험
(CRO 활용)

CrystalGenomics

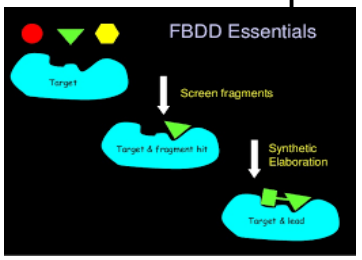
신약 발굴 기반기술의 진보

보유한 구조기반 신약개발 플랫폼 기술의 고도화를 통한 경쟁력 강화

구조기반 신약개발 플랫폼 기술
(SBDD: Structural Based Drug Discovery)

- *SPS*™, *SCP*™, *SDF*™

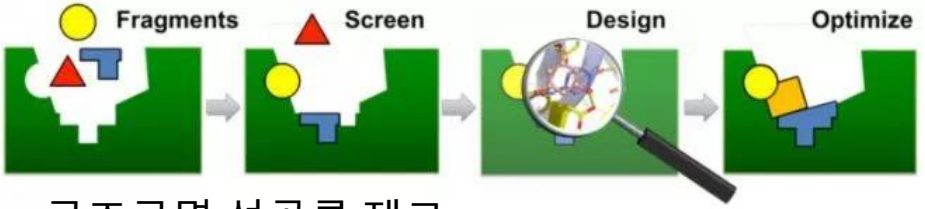
인공지능 A.I.를 신약개발 플랫폼 기술에 접목



FBDD 플랫폼 기술로 upgrade

- 국내 최초 A.I.를 통한 항암신약 후보물질 도출 (News release)
- 한국제약바이오협회 A.I. 사업단의 "인공지능기반 신약개발 모델 수립" 과제 참여 (5개사 선정)
- IBM Watson DD, CimplRx 등 A.I. 프로그램 내부 활용

- FBDD(Fragment Based Drug Discovery)



- 구조규명 성공률 제고
- PPI, Allosteric drug 등 연구영역 확대 가능

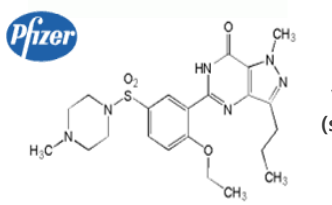
CrystalGenomics

신약발굴 기반기술 공인: *Worldwide Recognition*

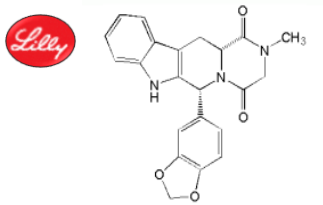
산,학,연 포함 한국 최초의 *Nature* 표지 논문 게재

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

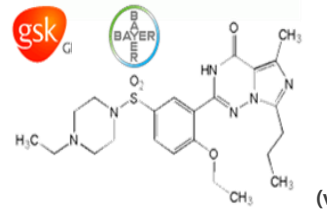
Phosphodiesterase 5 inhibitors *



Viagra ®
(sildenafil)



Cialis ®
(tadalafil)



Levitra ®
(vardenafil)

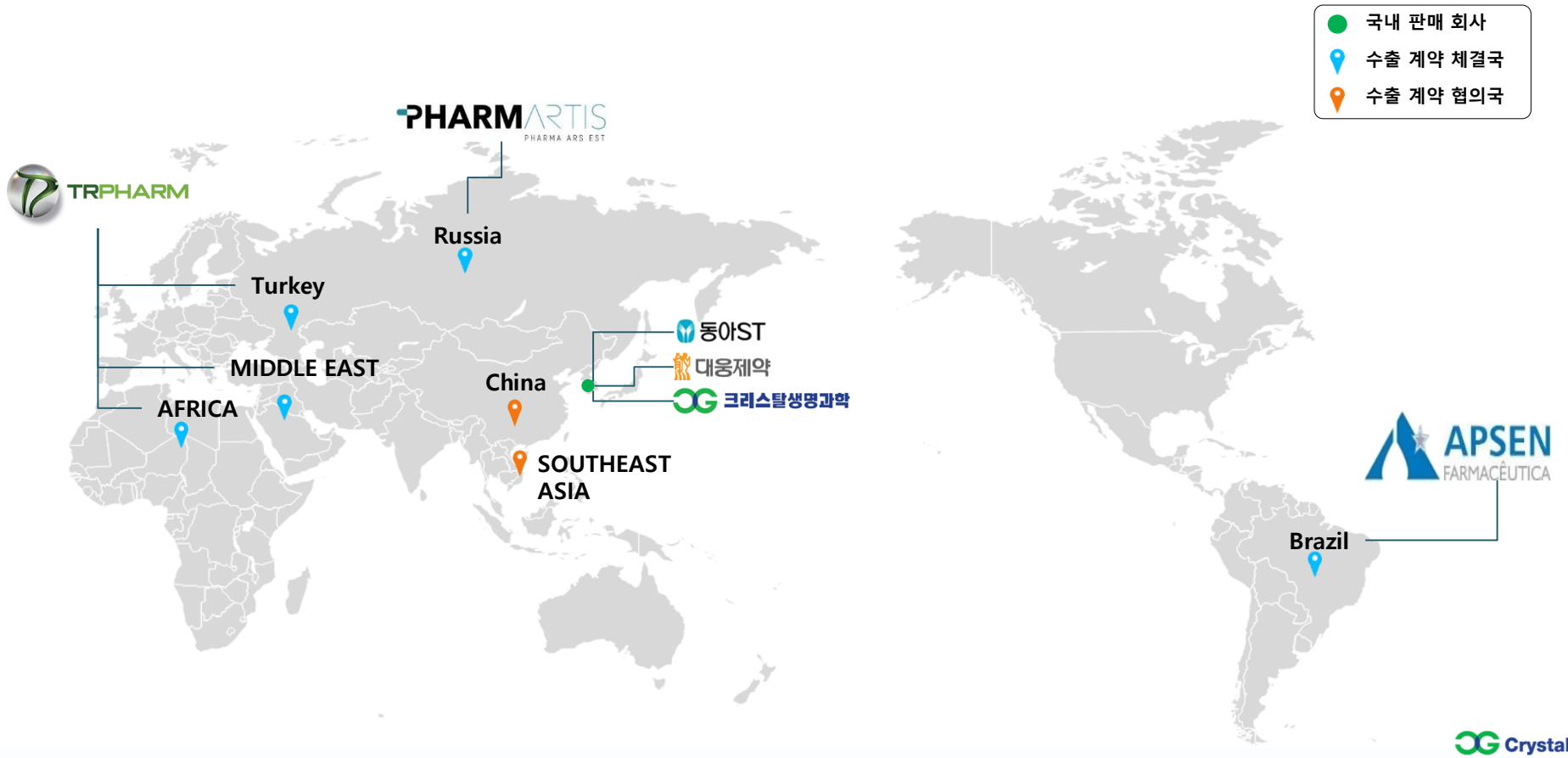
출처: *Nature* 425, 98-102 (2003)

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

바이오벤처 최초 혁신 신약 연구, 개발 및 상품화

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

국내판매계약	해외수출계약
• 동아ST (300Bed 이상) • 대웅제약 (300Bed 이하) • 크리스탈생명과학	• 터키, 중동, 북아프리카 등 (TRPharm, 2016. 01) • 브라질 (Apsen Farmaceutica, 2018. 09) • 러시아 외 유라시아 경제 공동체 4개국 (PharmArtis International, 2019. 04)



신약 개발 Pipeline

구분	과제명	적응증	전임상 / 임상 1상 / 임상 2상 / 임상 3상	Global 시장 규모
진통소염제	CG-650	급·만성통증염증		$59bn
	CG-651(1)	신경통증염증		
	CG-598(2)	염증성 장질환		$9bn
항감염제	CG-549(1)	MRSA	해외임상	$27bn
분자표적 항암제	CG-745(2)	췌장암	개발단계 희귀의약품 지정	$3bn
	CG-745(2)	골수형성이상증후군	개발단계 희귀의약품 지정	$2bn
	CG-745(2)	급성골수성백혈병	해외임상예정	$2bn
	CG-745 + 항PD-1항체	간암(1)	해외임상예정	$192bn
	CG-806(1)	혈액암	APTOSE BIOSCIENCES 해외임상	$12bn
섬유화증 치료제	CG-750(2)	섬유화증		$2bn

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

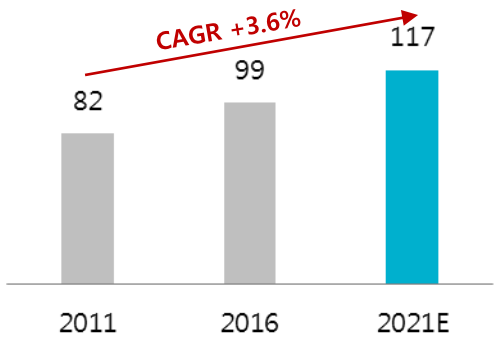
CrystalGenomics

아셀렉스 복합신약 개발 전략

아셀렉스: Portfolio 확대 전략

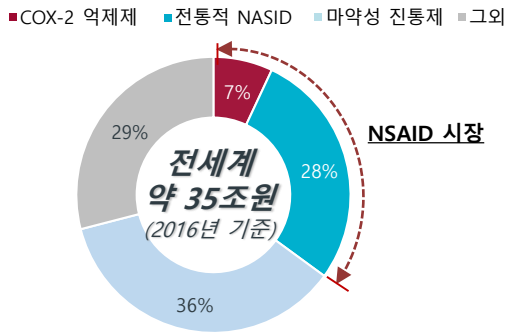
진통소염제 글로벌 시장

(단위 : $ bn)



출처:QuintilesIMS

NSAID 글로벌 시장

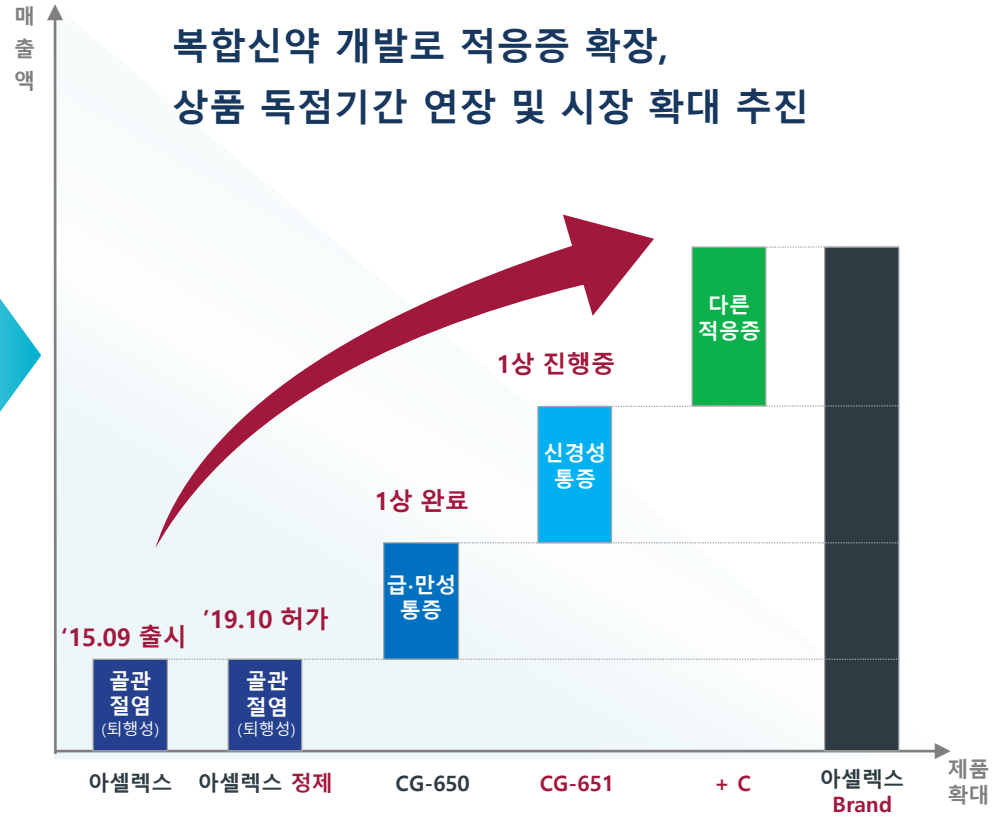


출처:회사내부 자료 및 언론 종합

COX-2억제제
시장점유율 증가추세
아셀렉스 복합제 개발

아셀렉스 LCM* 전략

- 골관절염에서 급·만성 및 신경통증염증 등 적응증 확대
- 아셀렉스 정제 출시로 수익성 개선



* LCM전략 : Life Circle Management (수명주기관리)

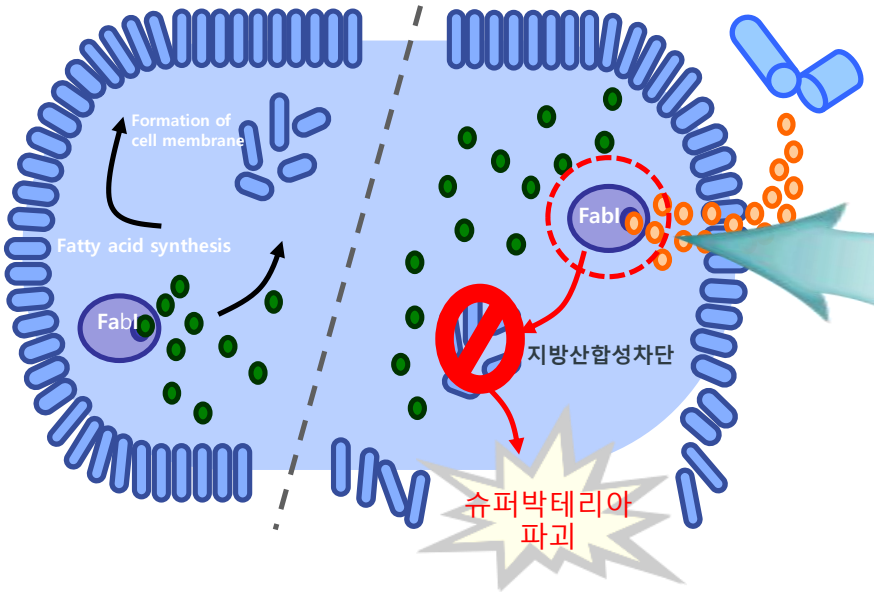
CrystalGenomics

슈퍼박테리아 박멸 항생제 신약후보, CG-549

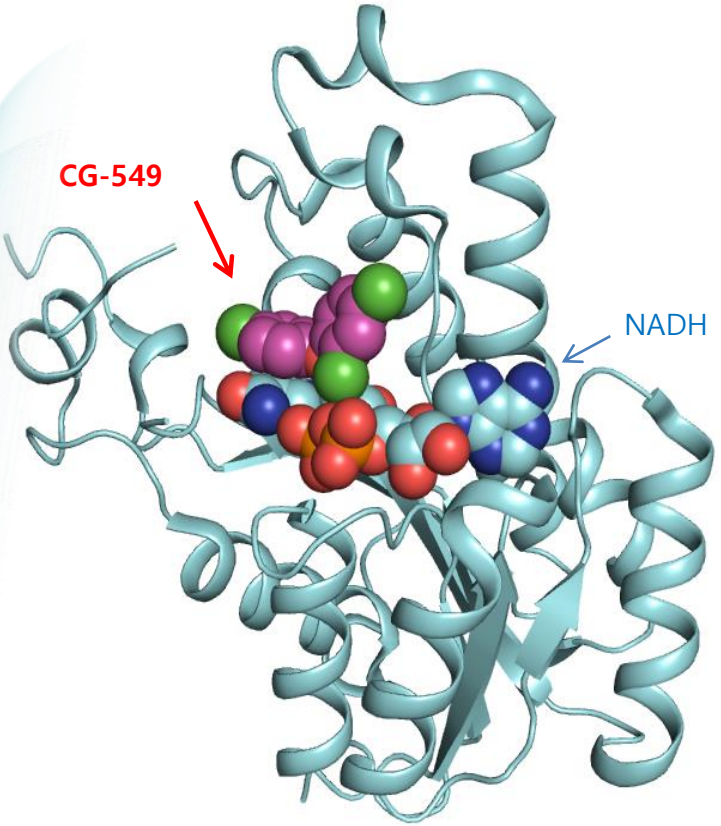
기존 항생제와 전혀 다른 작용기전과 고유한 화학구조의 First-in-class 신약후보

- 박테리아에만 존재하는 FabI 단백질(세포막 형성) 억제
- 기존의 MRSA용 항생제들이 보이는 내성 및 다양한 부작용 없음

CG-549 질환표적 및 작용기전



CG-549와 FabI 복합체 구조 규명



CrystalGenomics

슈퍼박테리아 박멸 항생제 신약후보, CG-549

미국에서 실시한 약효증명 임상 2a상 시험에서 대상자 전원 100% 완치

CG-549 경쟁력

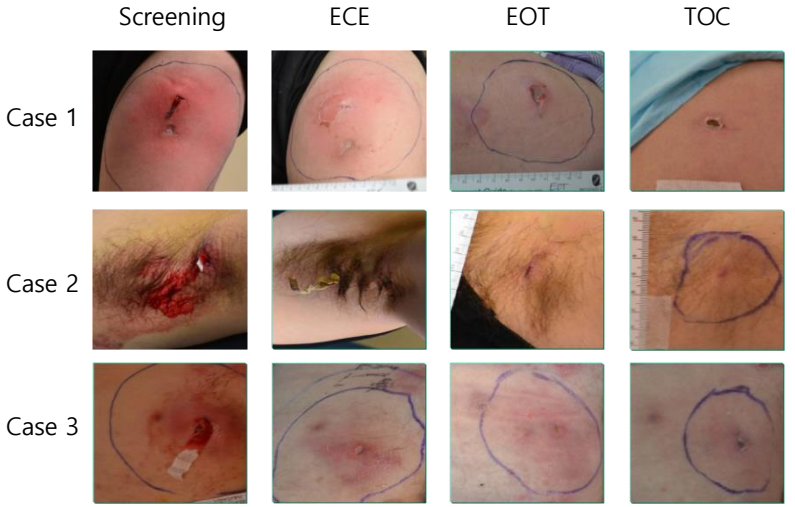
(단위: μg/ml)

Drug	Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* (n=103)			Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (n=100)		
	Range	MIC_{50}	MIC_{90}	Range	MIC_{50}	MIC_{90}
CG-549	**0.06 -1.0**	**0.25**	**0.25**	**0.06 -1.0**	**0.25**	**0.25**
Vancomycin	1.0 - 2.0	1.0	2.0	1.0 - > 64.0	1.0	2.0
Linezolid (Zyvox)	0.25 - 2.0	1.0	2.0	0.25 - 2.0	1.0	2.0
Daptomycin (Cubicin)	0.25 - 2.0	1.0	1.0	0.25 - 4.0	0.5	0.5

1)MIC_{50}: 미생물 50% 억제를 위한 최소 농도
2)MIC_{90}: 미생물 90% 억제를 위한 최소 농도

- CG-549는 MRSA Global No. 1, 2 항생제인 Zyvox와 Cubicin에 비해 MIC 수치가 낮고 우수한 약효를 나타냄

임상 2a상 시험 결과



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

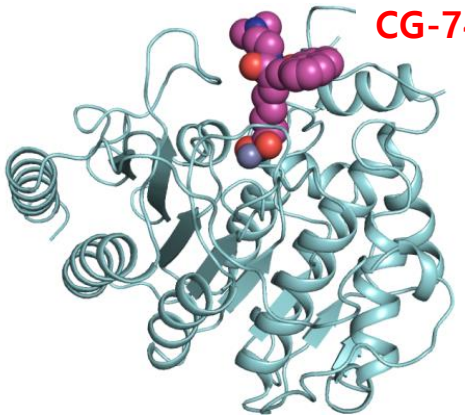
CG-549 임상진행 및 향후 일정

CrystalGenomics

분자표적항암제 신약후보, CG-745: 개발 현황 및 경쟁력

암세포의 세포 사멸을 유도하는 HDAC 저해제 신약후보

CG-745와 질환표적, HDAC 복합체 구조



- **HDAC :** 염색체 재구조화(Chromatin remodeling)에 관여 하는 히스톤 단백질을 탈아세틸화하여 후생유전학(Epigenetic)적 유전자 발현을 조절하여 세포내의 항상성을 유지하며, 항상성에 불균형이 나타나면 종양발생을 비롯한 다양한 질병의 원인이 됨.

- **분자표적항암제 :** 암세포에서 특이적으로 발현하는 단백질을 표적으로 하는 항암제로 부작용이 적으며 치료 효과가 높음

CG-745의 경쟁력

- **독성이 낮아 병용요법에 적합함(Best-in-class)**
- **기존 치료제에 내성을 보이는 암환자세포들에 우수한 약효를 보임**

분자표적항암제 신약후보, CG-745: 적응증_췌장암

췌장암 현황

- **주요 암종 중에서 10% 미만의 생존율을 나타냄**
  - 글로벌 암 발생의 12위(2012년 기준)*
  - 5년 생존율이 4~7% 미만임**

- **항암제의 반응율이 10~20% 정도로 낮으며, 췌장암에 효과적인 항암제는 드뭄**
  - Gemcitabine은 전이가 된 췌장암의 1차 치료제로 사용됨.
  - 병용요법(Tarceva(Erlotinib); Abraxane(nab-Paclitaxel))은 부작용이 심함.

췌장암에서의 CG-745 경쟁력

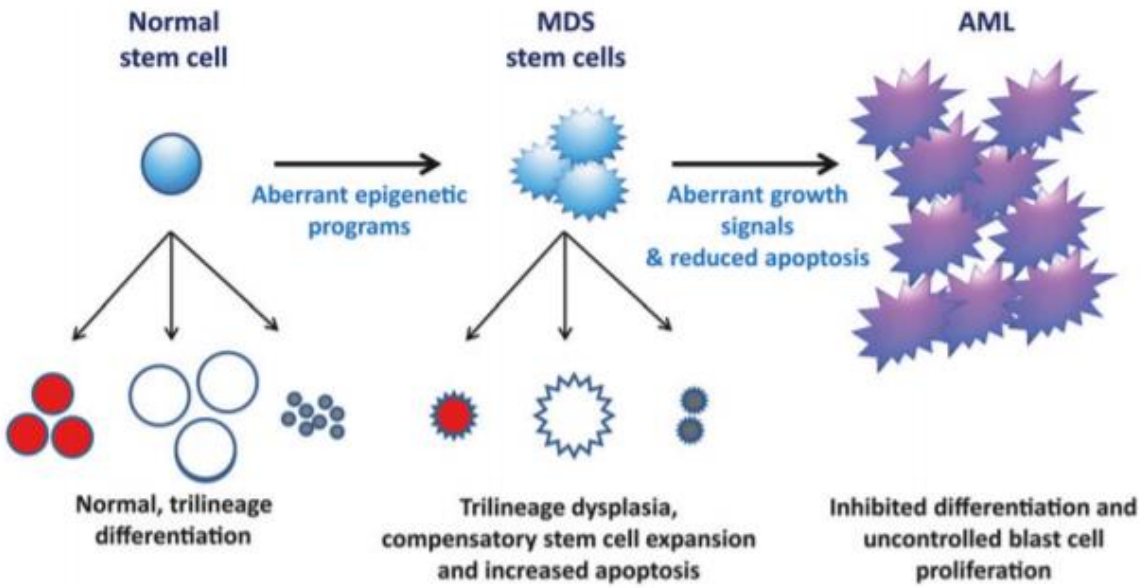
적응증	현황
췌장암	• **췌장암 신약후보 정부사업 선정** - 세브란스병원과 공동연구(임상 2상 시험 진행) • **식약처/FDA 개발단계희귀의약품에 지정되어 다음과 같은 혜택의 가능성 있음** - 국내 임상 2상 시험 완료 후 시판 가능 - 약가 우대 책정 및 독점권 보장 등

*Ferlay J. *et al., Int J Cancer.* 136(6):E359-86(2015)
**NCI SEER Cancer Statistics Review(2015); Cancer Research UK (2016); 국가암등록통계(2018)

CrystalGenomics

분자표적항암제 신약후보, CG-745: 적응증_골수형성이상증후군

골수형성이상증후군(Myelodysplastic syndrome MDS) 현황



Issa JP. *Blood*. 9;121(19):3811-7 (2013)

- 골수의 증식과 구성 세포들의 비정상적 세포들로 야기되는 혈액질환임
- 급성 골수성백혈병으로 전환됨
- Hypomethylating agents (Vidaza(Azacitidine), Dacogen(Decitabine))이 1차 치료제이나, 60% 이상의 환자가 재발됨

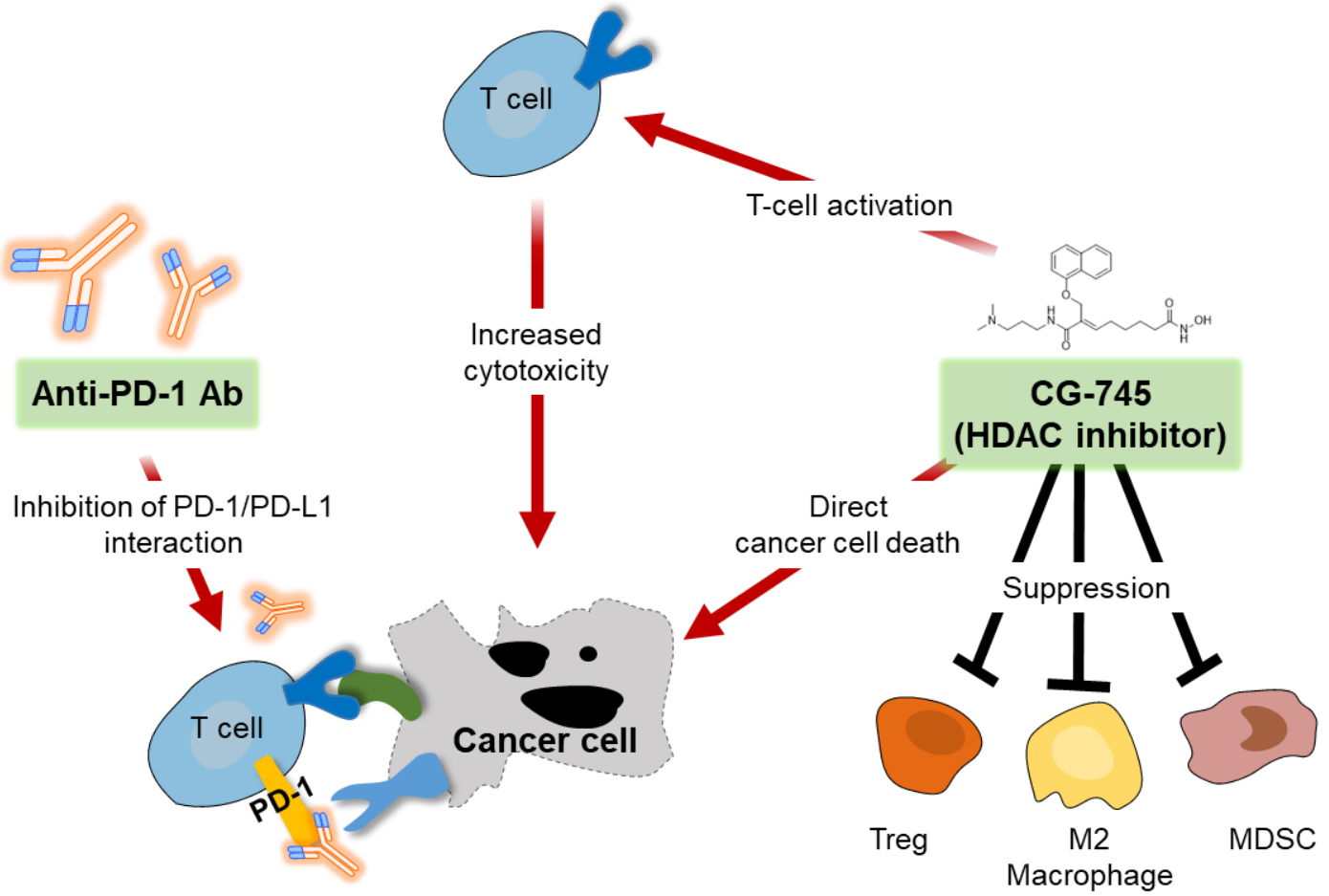
MDS에서의 CG-745 경쟁력

적응증	현황
MDS	• 식약처 개발단계희귀의약품에 지정되어 다음과 같은 혜택의 가능성 있음 - 국내 임상 2상 시험 완료 후 시판 가능 - 약가 우대 책정 및 독점권 보장 등

분자표적항암제 신약후보, CG-745: 적응증_고형암

CG-745/Anti-PD-1 Antibody 병용요법의 시너지 효과

HDAC 저해제는 암세포성장 억제 뿐만 아니라 Tumor microenvironment에서 면역작용을 방해하는 MDSC, Tregs, TAM 등을 억제하여 T 면역세포들을 활성화하므로, 면역관문저해제와의 병용 투약 시 시너지 효과가 있음.



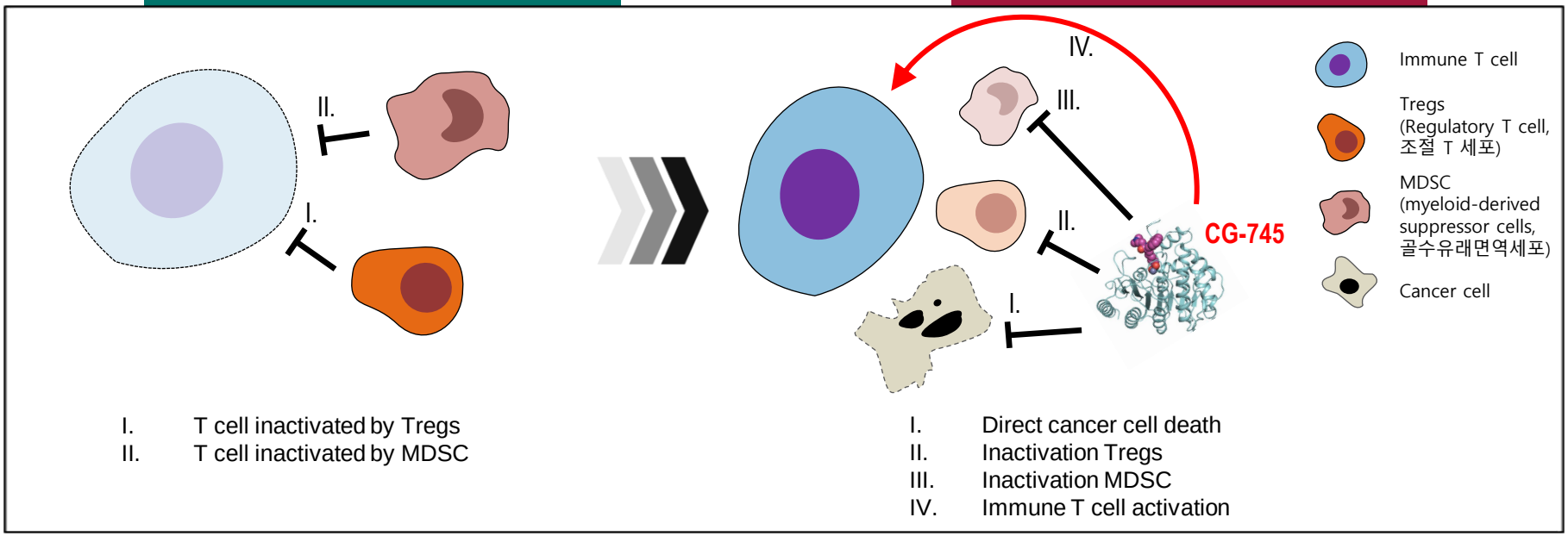
분자표적항암제 신약후보, CG-745: 적응증_고형암

고형암에서의 CG-745 경쟁력

면역항암제 역할	암세포에서 CG-745 역할
• 면역 T 세포가 암세포 사멸시키도록 촉진 • 면역 T 세포의 분열 및 활성 인자 (IL-2, IFN-γ) 발현 촉진	• 종양미세환경 (Tumor microenvironment)에서 면역항암제의 암세포 공격을 방해하는 골수유래면역억제세포(MDSC), 면역조절 T 세포(Tregs) 및 M2 대식세포(TAM) 성장 억제 • 면역 T 세포 활성 촉진 및 암세포 성장, 분열 억제

종양미세환경에 의한 면역 저해

종양미세환경 억제 및 면역활성 유지



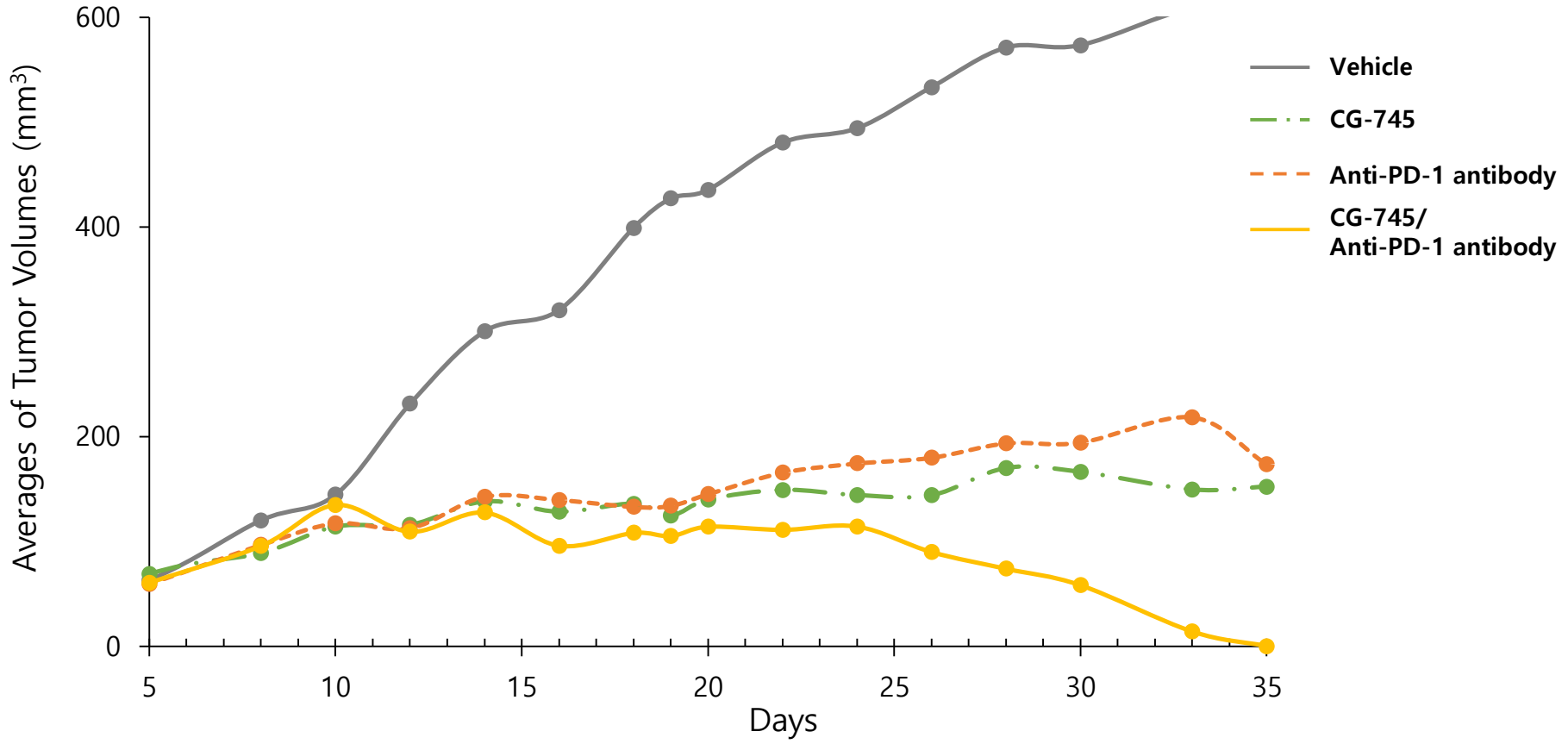
I. T cell inactivated by Tregs
II. T cell inactivated by MDSC

I. Direct cancer cell death
II. Inactivation Tregs
III. Inactivation MDSC
IV. Immune T cell activation

CrystalGenomics

분자표적항암제 + 면역항암제 병용 간암 치료제 개발

CG-745 & Anti-PD-1 antibody combination 시너지효과 (*In vivo*)



Hepa1-6 syngeneic mice were injected with 20 or 30 mg/kg of CG-745 (5 days per week for 3 weeks i.p.).

분자표적항암제 신약후보, CG-806(1)

- 백혈병 질환표적 FLT3–BTK* 다중 저해 First-in-class 신약 후보
- 2016년, 2018년 Aptose Biosciences사와 총 4,900억원 규모의 기술이전 계약 체결
- 2017년 대한민국 기술대상 대통령상 수상: 제약•바이오 신기술로는 사상 2번째 수상
- 2017년, 미국 FDA 희귀의약품 지정, 2019년 3월 임상 1상 승인/2분기 임상환자 투약 진행 중

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

분자표적항암제 신약후보, CG-806(2)

적용 분야

백혈병 종류		환자 비율	치료제
만성	림프구성 CLL	36%	Imbruvica (2017, $4bn)
	골수성 CML	11%	Gleevec (2016, $3.3bn)

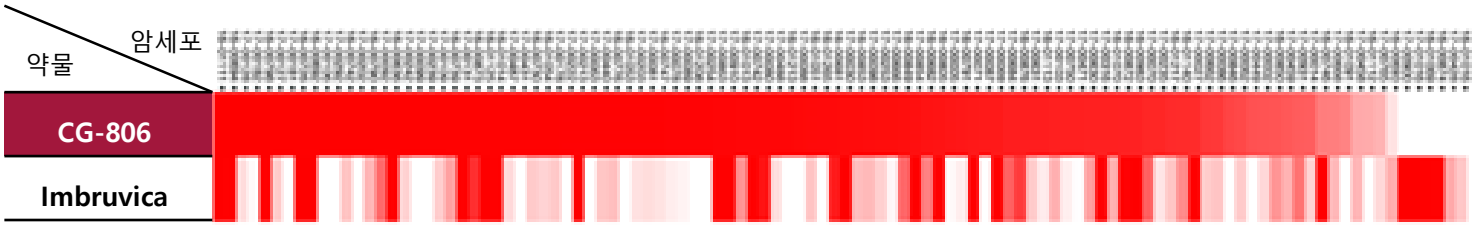
출처: TC Internal Data, 미국국립암연구소, Norvatis, AbbVie

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



CrystalGenomics

분자표적항암제 신약후보, CG-806(3)

적용 분야

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

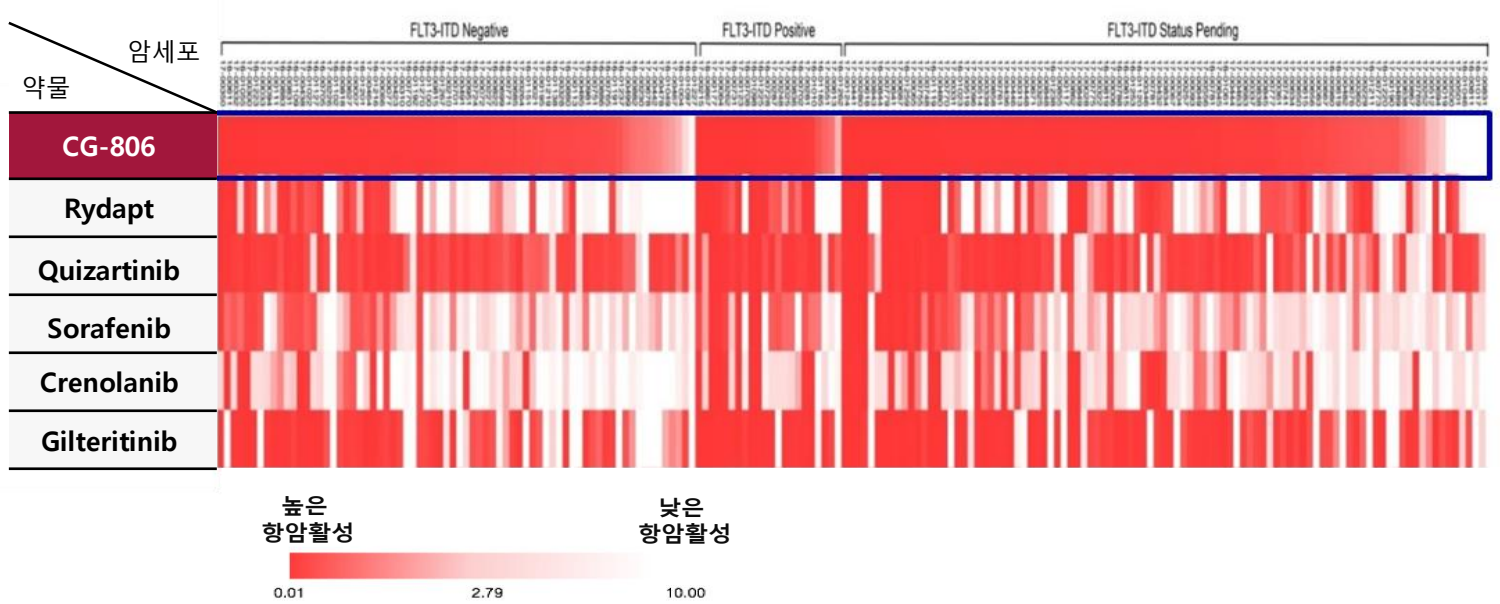
출처: TC Internal Data, 미국국립암연구소, Norvatis, AbbVie

CG-806 경쟁력

First-in-class in AML

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

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



CrystalGenomics

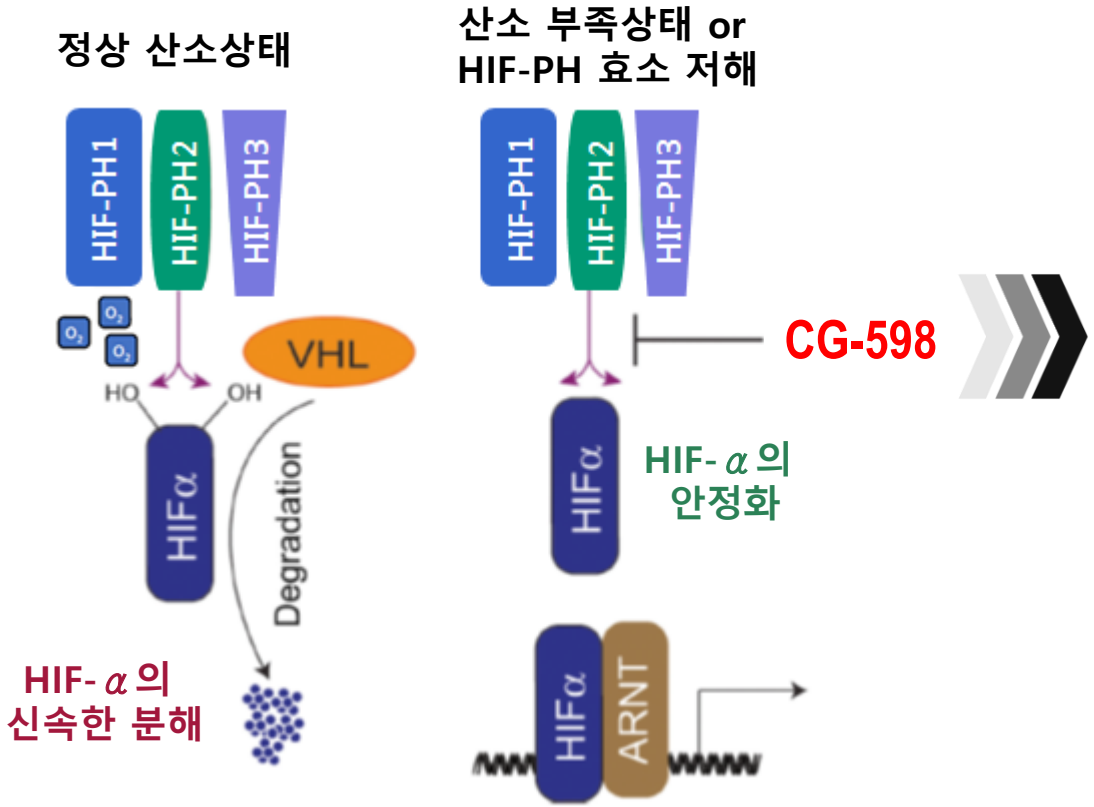
염증성 장질환(IBD) 치료제 신약후보, CG-598(1)

염증성 장질환 (Inflammatory bowel disease, IBD)

- IBD는 크게 크론병과 궤양성 대장염으로 분류, 발병원인이 불명확하고 적합한 치료제가 없는 난치성질환임
- CG-598은 HIF-PH2 효소를 효과적으로 저해하여 정상산소상태에서도 HIF-1α 단백질을 안정화하여 IBD 치료
- 선진국에서 주로 발생하였으나 최근 동아시아지역 발병 지속적 증세 추세
  (국내 2015~2017년 크론병 신규진단환자 약 1만7천명)
- 국내에서는 희귀질환으로 분류되어 있으며, 현재 글로벌 IBD치료제 시장은 $9bn로 추정

염증성 장질환(IBD) 치료제 신약후보, CG-598(2)

CG-598 작용기전



- 장벽 보호유전자 발현
- 장벽의 Tight junction 복구
- 염증성 사이토카인 감소
- 장 상피세포의 활성화 및 괴사 저해
- 면역반응 억제 및 항생작용

1) IBD: Inflammatory bowel disease
2) HIF-PH2: Hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase 2
3) HIF-1α: Hypoxia inducible factor-1α

염증성 장질환(IBD) 치료제 신약후보, CG-598(3)

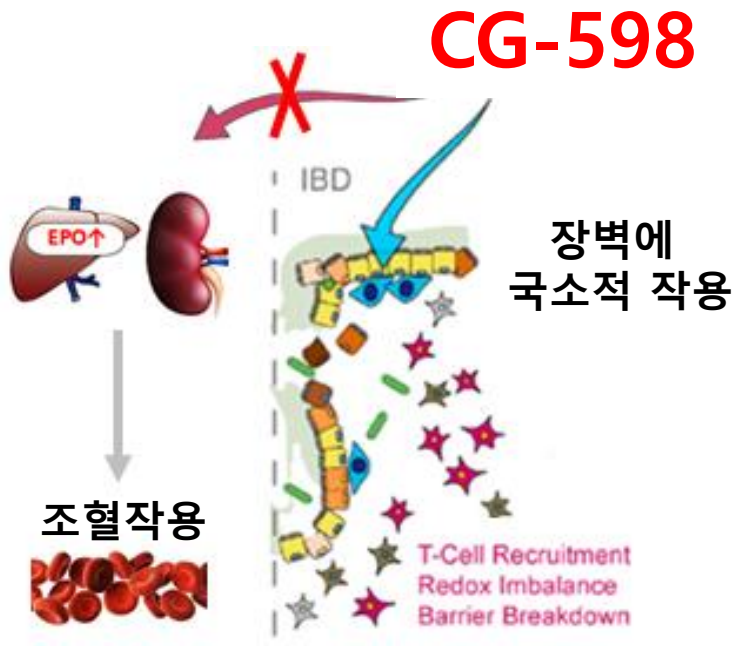
CG-598의 차별성

- 가장 우수한 HIF-PH2 효소 저해활성

HIF-PH2 저해제	IC_{50} (μM)
AKB-4924 (IBD 치료제)	6.45
FG-4592 (빈혈 치료제)	3.35
CG-598	**0.02**

1) AKB-4924: 2018년 임상 1상 진행 중 Gossamer Bio사에 Licensing-out 성사
2) FG-4592(Roxadustat): FibroGen사에서 개발된 빈혈 치료제로 중국에서 먼저 승인

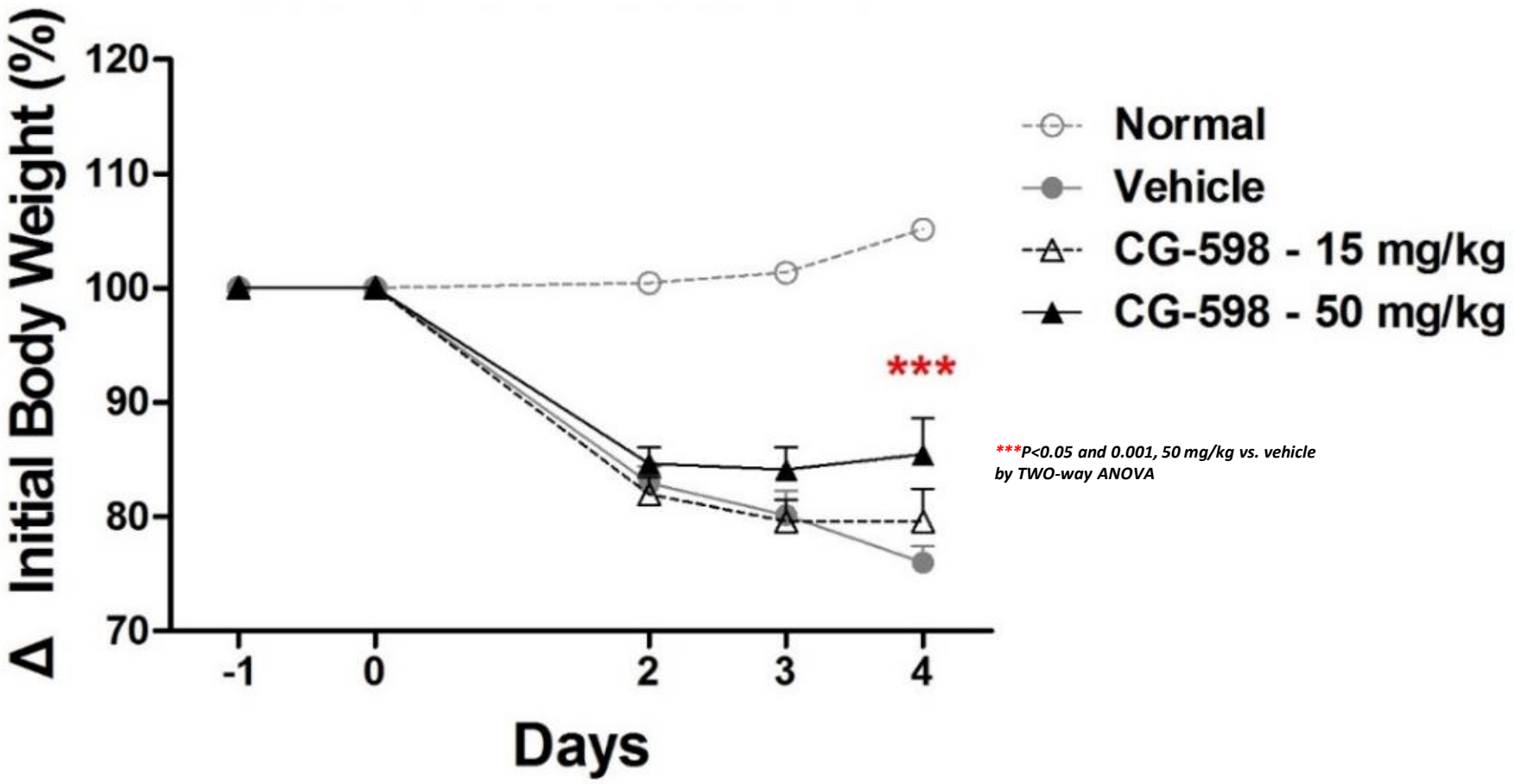
- 국소작용, HIF-α의 조혈작용 등 부작용 차단



염증성 장질환(IBD) 치료제 신약후보, CG-598(4)

IBD 동물모델에서의 CG-598의 약효

대장염 모델(DNBS-induced colitis mouse)에서 몸무게 감소의 억제효과



****P<0.05 and 0.001, 50 mg/kg vs. vehicle by TWO-way ANOVA*

CrystalGenomics

특발성 폐 섬유화(IPF) 치료제 신약후보_CG-750(1)

- **폐포(허파꽈리)에 만성염증 세포가 침투하여 폐조직의 심한 구조적 변화를 야기, 점진적으로 폐기능이 저하되는 질환임***
- **Median(중앙값) 생존기간이 3~5년에 불과할 정도로 예후가 좋지 않음**
- **특발성 폐 섬유화증(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)로 승인된 치료제는 2종이나, 효과적인 치료제가 없음**
  - Ofev®(Nintedanib, Boehringer Ingelheim): $1.02 Bn (2018)**
  - Esbriet®(Pirfenidone, Genentech): $1.23Bn (2018)

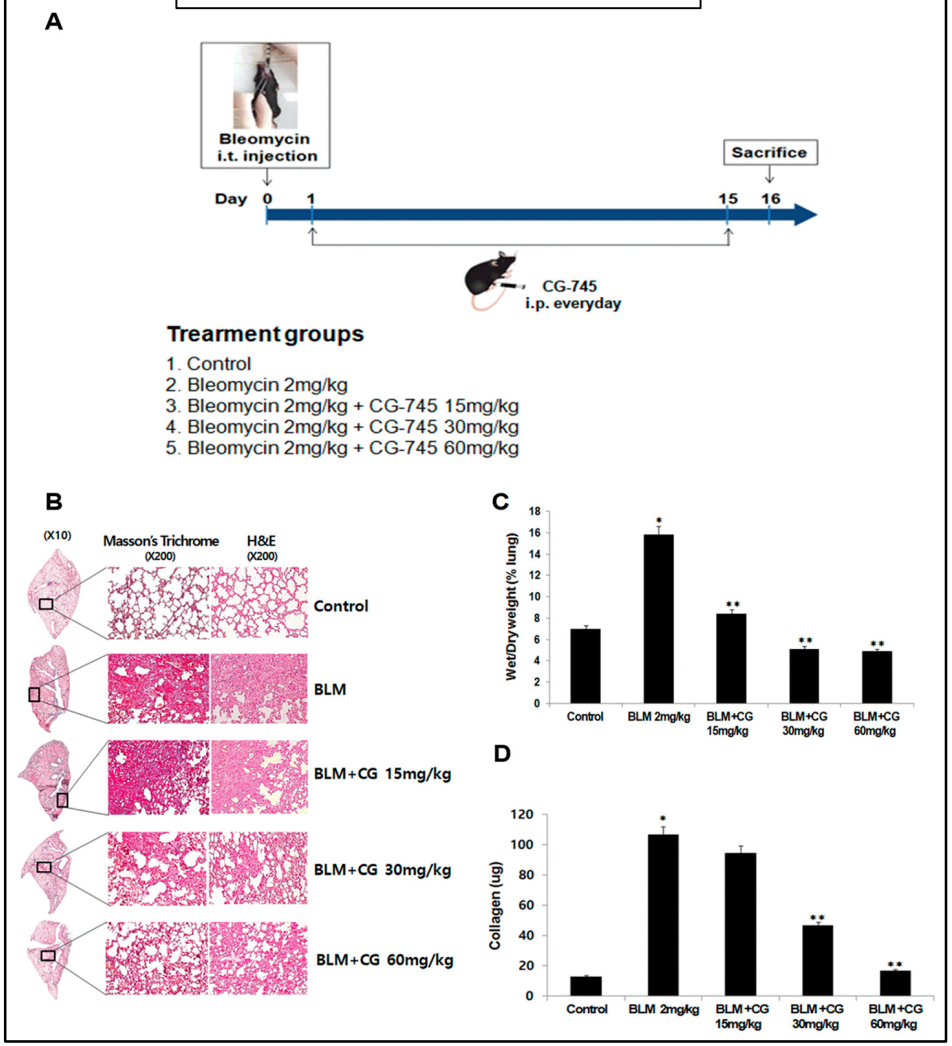
*Raghu *et al*. *Am J Respir Crit Care Med*. 192(2):e3-19 (2015); **Company homepage

CrystalGenomics

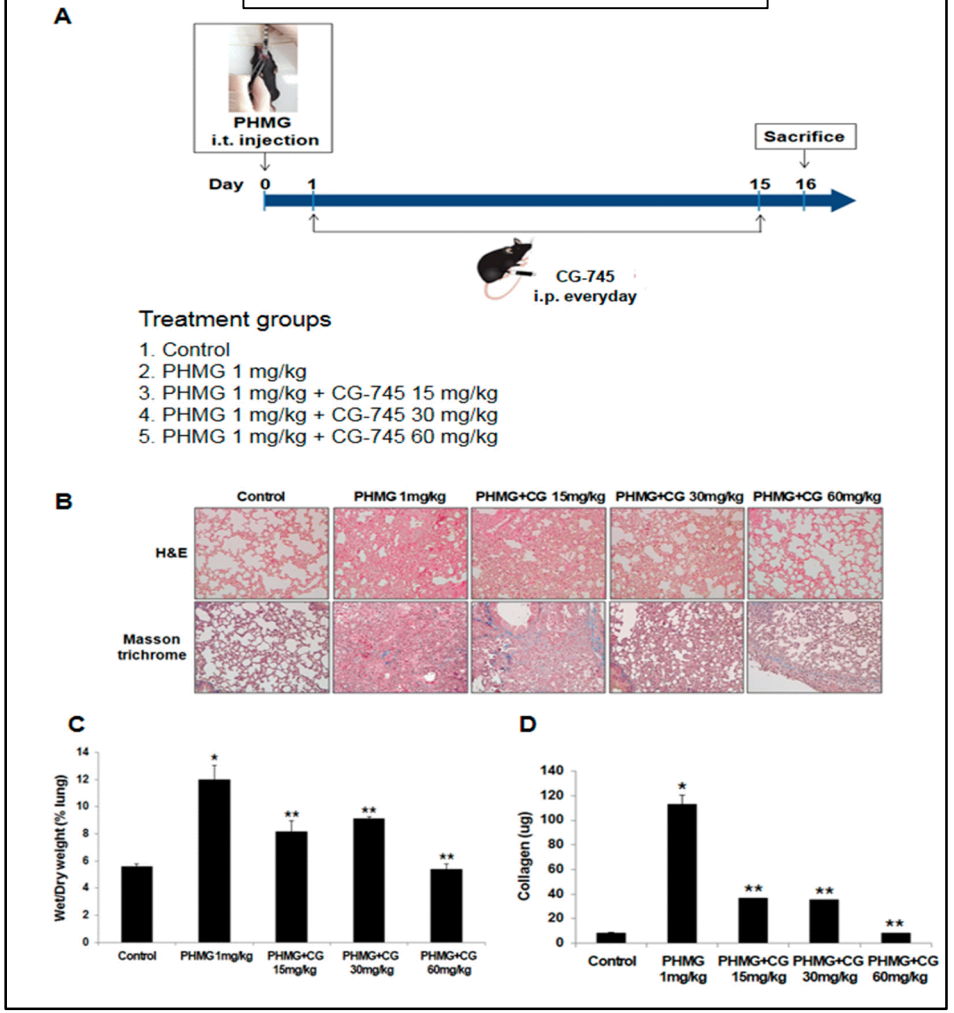
특발성 폐 섬유화(IPF) 치료제 신약후보_CG-750(2)

IPF 동물모델에서의 CG-750의 약효

Bleomycin-induced model



PHMG-induced model



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

크리스탈지노믹스 비전

글로벌 혁신 신약개발 Specialty pharma로 성장

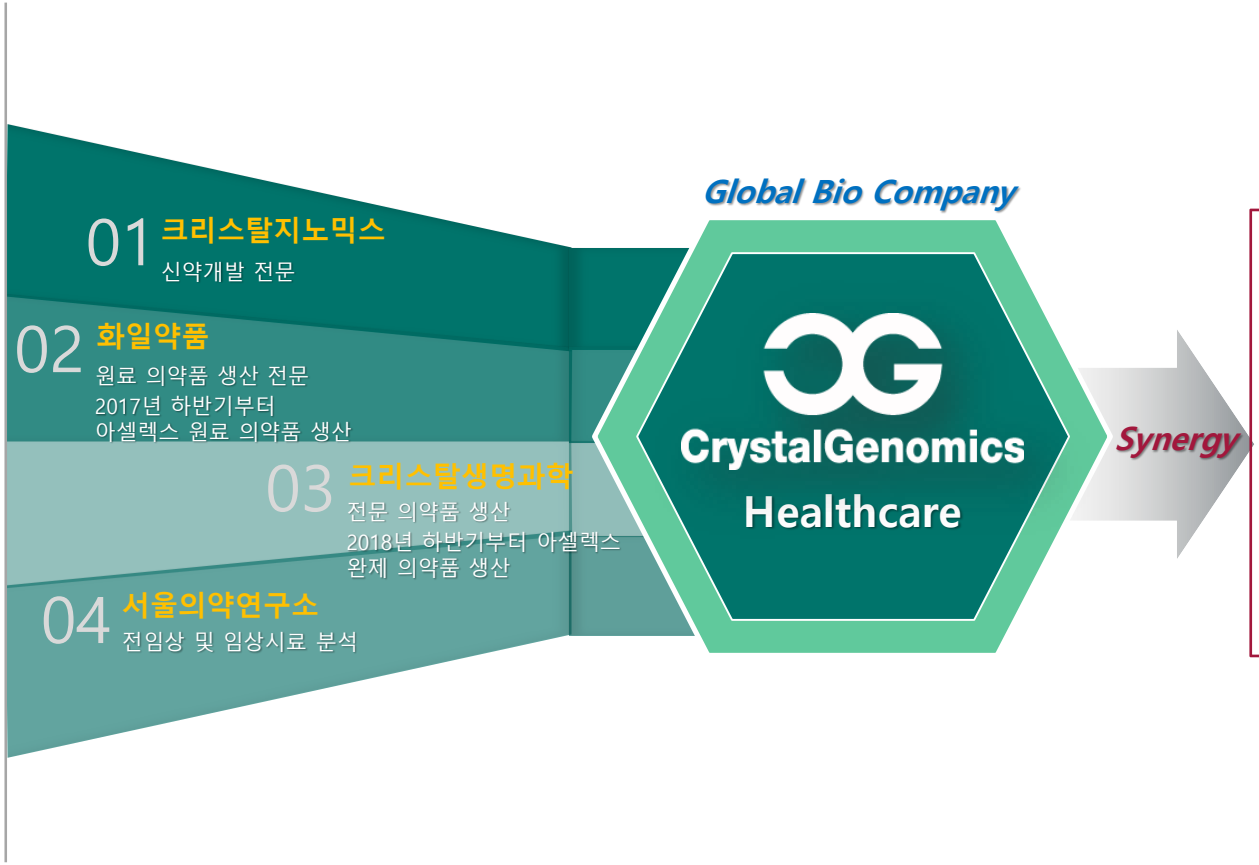
Global

Specialty Pharma Companies

- 임상시험 글로벌 개발 추진(아셀렉스 복합제, 면역항암제 병용 개발 등)
- Inorganic growth(M&A, Spin-off, Open innovation 등 전략적 제휴)

진통소염제 분야	항암제 분야	항감염제 분야
(아셀렉스 복합제, 염증성 장질환 치료제)	(분자표적항암제 적응증 확대, 분자표적항암제+면역항암제 병용요법 글로벌 개발)	(슈퍼박테리아 박멸 항생제 임상 개발 및 전략적 제휴)

수직계열화 구축을 통한 시너지 창출



R&D Synergy

- ✓ **신약 개발 기간 단축**
  - 실험분석 기관 내재화로 임상 약효 및 약동학 분석 결과 수령 기간 단축
- ✓ **신약개발에 필요한 원료 및 제형 공동 연구**
  - 제형 및 원료 기술 노하우 공동 축적
  - 향후 상업화 단계에서 생산 공정 시행착오 절감

제품의 생산 및 판매 Synergy

- ✓ **수익성 극대화**
  - 신약 제조 및 판매의 높은 부가가치 내재화
  - 원료의약품 생산부터 완제 의약품 제조 및 유통 내재화로 원가 절감
- ✓ **신약의 생산 공정 기밀 누출 방지**
- ✓ **원료와 상품의 안정적 수급 기반 확보**

크리스탈지노믹스 핵심역량

세계적 수준의 신약 발굴 플랫폼 기반 기술, 안정적 수익 기반 및 R&D Pipeline 보유

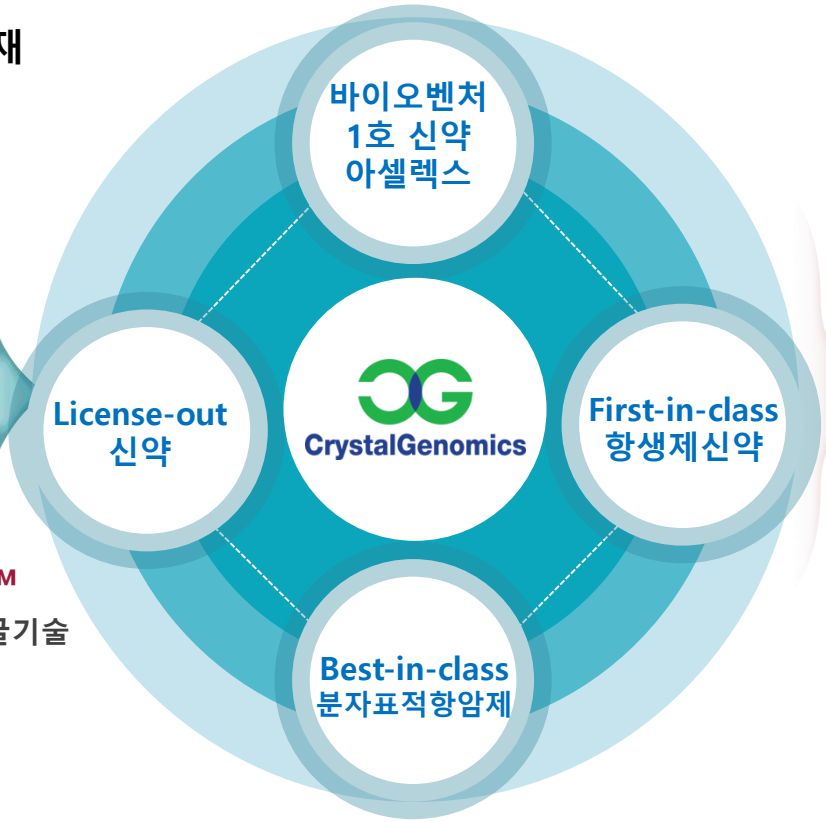
국내 최초 *Nature* 표지 논문 게재

SPS ™
질환표적구조 규명 기술

세계적 수준
신약후보 발굴
플랫폼 기술

SCP ™
선도물질 발굴기술

SDF ™
신약후보 발굴기술



중장기 성장을 위한
Fundamentals 보유

CrystalGenomics

글로벌 바이오기업으로
도약 기반 확보

1) *SPS*™: 질환표적단백질 3차원 구조 규명 기술로, 단백질 입체구조 Data를 자체 분류 및 방사광가속기를 사용하여 선명한 단백질의 3차원 구조 획득
2) *SCP*™: 선도물질 설계 및 발굴 기술로, 단백질 유전자 정보 기반 약물의 활성화 되는 단백질 부위 정보 추출 및 활성부위 결합 확인하여 선도 물질 발굴
3) *SDF*™: 선도물질 최적화 및 신약 후보 발굴 기술로, 규명된 단백질 활성화 부위와 선도물질의 구조를 활용하여 가상 약효 시뮬레이션을 통해 신약 후보 발굴