



A Global Innovator of IT & BT

Investment Relations 2018. 03.

Contents

Chapter 01 Company & Business

Chapter 02 알파칩스 사업부 (Semiconductor)

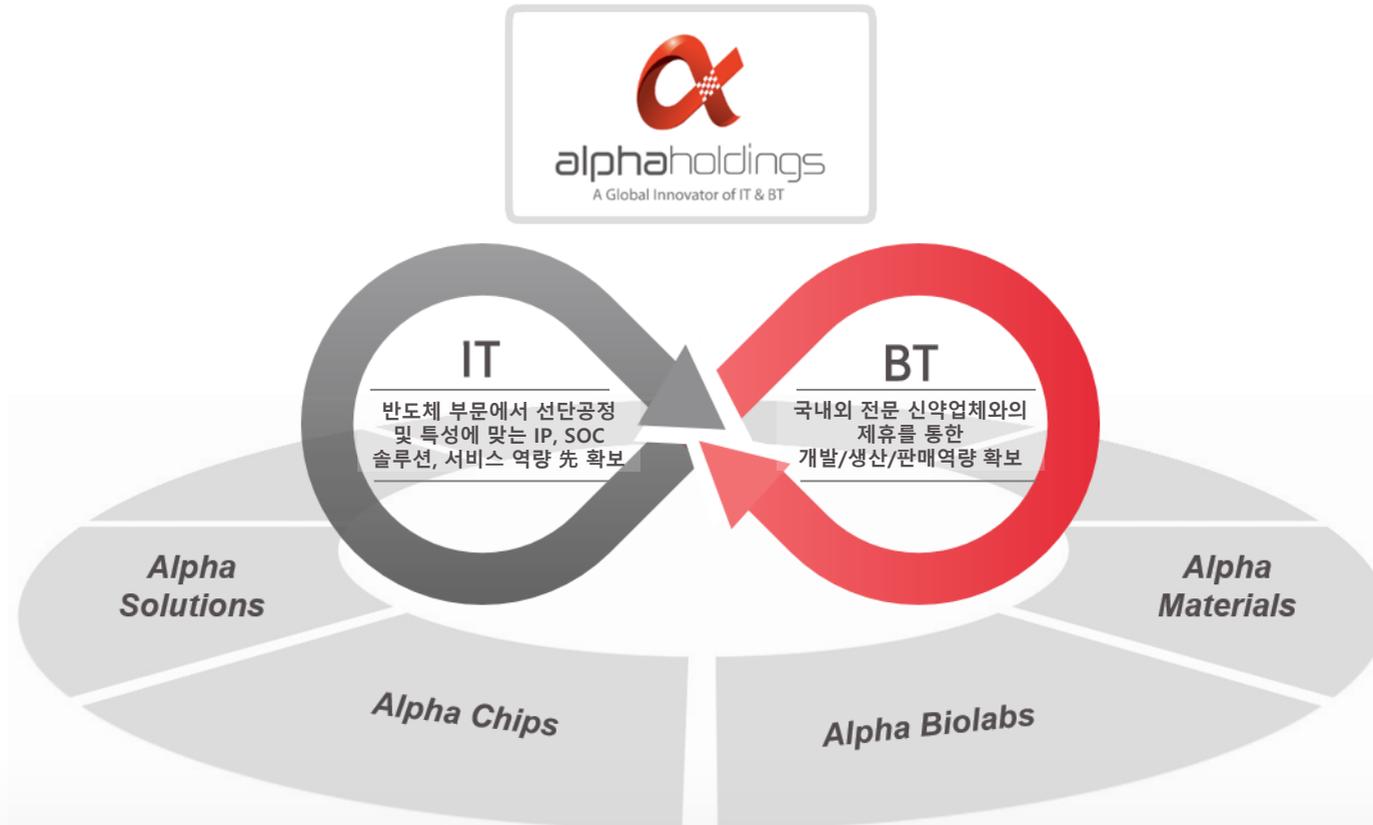
Chapter 03 알파머티리얼즈 사업부 (Thermal Compound)

Chapter 04 알파바이오랩스 사업부 (Viral Gene, Inc)

본 자료에 포함된 (주)알파홀딩스 (이하 '회사')의 경영실적 및 재무성과와 관련한 모든 정보는 기업회계기준 및 한국채택국제회계기준에 따라 작성되었습니다.

본 자료는 향후 매출계획 등 미래에 대한 예측정보를 포함하고 있습니다. 이는 과거가 아닌 미래의 추정에 기인하여 성장 가능한 목표치를 경영실적으로 반영하고 있으며, '예상', '전망', '계획', '기대', 'E', 'F' 등과 같은 용어를 사용하였습니다. 위 '예측정보'는 경영환경의 변화에 따라 적지 않은 영향을 받을 수 있으며, 이러한 불확실성에 따른 현상은 미래의 경영실적과 중대한 차이가 발생할 수도 있습니다. 또한 각종 지표들은 현재의 시장상황과 회사의 경영목표 및 방침을 고려하여 작성된 것으로 시장환경의 급속한 변화 및 투자환경, 회사의 전략적 목표수정에 의하여 그 결과가 다르게 나타날 수 있습니다. 따라서, 투자자는 투자판단을 내리기 전에 앞서 반드시 투자설명서 및 회사의 공시사항을 확인하여야 하며, 본 자료에 열거한 사항은 어떠한 경우에도 투자자의 투자결과에 효과를 미치지 못하므로 법적 책임이 없습니다.

A Global innovator of BT & IT



Company & Business

- 01 Company Profile
- 02 회사 연혁
- 03 주주현황
- 04 지분 구조



회사개요

| | |
|-------------|---|
| 회사명 | ㈜알파홀딩스(KOSDAQ:117670) |
| 대표이사 | 김 동 기, 구 희 도 |
| 설립일 | 2002년 11월 |
| 자본금 | 65억 원 (2017년 12월 기준) |
| 임직원수 | 135 명 (2017년 12월 기준) |
| 사업영역 | 본사: 경기도 성남시 분당구 판교로 344, 8층 (삼평동, 스마일게이트캠퍼스) |
| | 서울사무소: 서울시 강남구 압구정로 62길 17-10 ㈜알파바이오랩스 ㈜알파솔루션즈 ㈜알파머티리얼즈 (손자회사) |
| 관계사 | Viral Gene, Inc. |
| 홈페이지 | http://www.alpha-holdings.co.kr |

주요사업 소개



- 시스템 반도체 개발
(국내 1위 반도체 Design Service)
- 방열소재 사업
(Thermal Compound)



- 대장암 전이암 백신 개발사업
(미국 Viral Gene사와 공동)
- 바이오 칩/센서 개발사업

주요 경영진

| 성명 | 직책 | 주요 경력 | 담당 업무 |
|-----|------|--|----------------------|
| 김동기 | 대표이사 | <ul style="list-style-type: none"> 삼성전자(주) 상무 KAIST 경영공학 석사 | IT사업 총괄 |
| 구희도 | 대표이사 | <ul style="list-style-type: none"> 프리미어바이오(주) 대표이사 교보생명 연세대학교 | BT사업 총괄 |
| 김상용 | 전무 | <ul style="list-style-type: none"> ABBOTT KOREA 이사 ㈜보령메디앙스 한국외국어대학교 | BT부문 |
| 채은석 | 상무 | <ul style="list-style-type: none"> 삼성전자(주) 아주대학교 전자공학 석사 | Design Service 부문 |
| 윤경노 | 상무 | <ul style="list-style-type: none"> 삼성전자(주) 한양대학교 전자공학 석사 | SoC Solution 부문 |

2002년~2009년

새로운 도전

- 2002.11 (주)알파칩스 법인설립
- 2003.01 **삼성전자(주) Design Partner 지정**
- 2003.04 삼성벤처투자(주) 합작투자 계약 체결
- 2003.05 (주)알파칩스 기업부설연구소 설립
- 2003.12 벤처기업확인
- 2004.01 국내 ASIC/SoC 영업개시
- 2004.05 한국반도체산업협회 회원사 가입
- 2005.05 90nm과제 1st Silicon Pass 달성
- 2005.09 ARM Peripherals 설계 완료
- 2005.11 특허취득 5건
- 2006.04 ARM Platform 기반 SoC 설계 완료
- 2007.01 삼성전자 (주) 우수 협력업체 포상
- 2009.11 인재기술대전 지경부 장관 표창수상

2010년~2015년

성장과 혁신

- 2010.05 스타기업육성사업 선정[성남시]
- 2010.05 45nm 과제 1st Silicon Pass 달성
- 2010.07 Network Camera 공동 설계 완료
- 2010.09 **한국거래소 코스닥시장 상장**
- 2011.03 45nm Analog IP 4종 개발 완료
- 2012.12 65nm HDMI1.4 Rx IP 개발완료
- 2012.12 Level-0 제품 1st Silicon Pass(45nm)
- 2013.02 Flash Memory Controller 개발 완료
- 2013.08 28nm 과제 1st Silicon Pass 달성
- 2014.05 Level-0 제품 1st Silicon Pass(28nm)
- 2014.07 65nm HDMI 2.0 RX IP 개발 완료
- 2014.12 28nm HDMI IP 개발완료
- 2015.02 MHL2.0 Tx FHD Chip 개발 완료

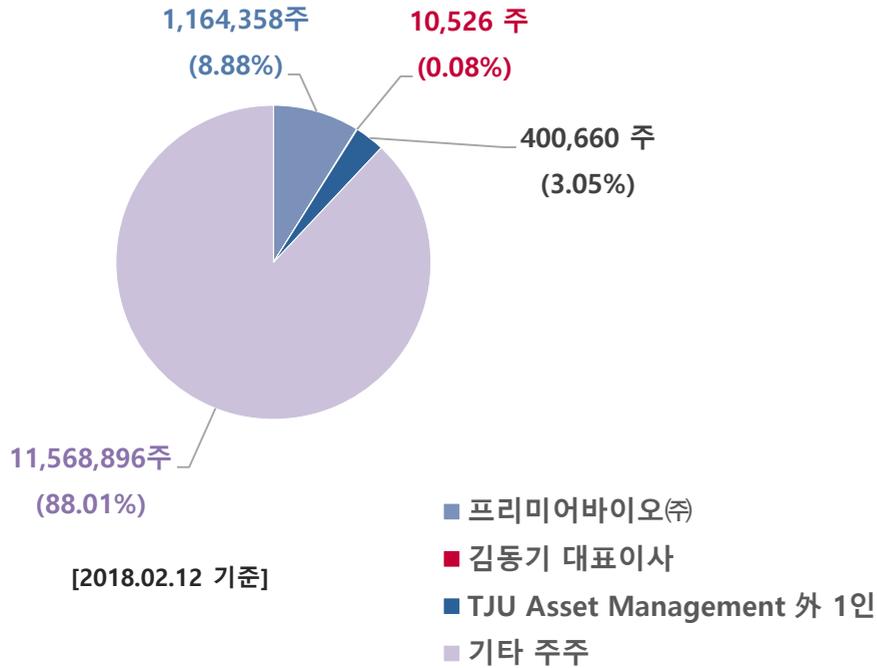
신규사업 추진 2016년 ~ 현재

- 2016.08 (주)알파홀딩스 사명변경
- 2016.08 바이오사업 사업목적 추가
- 2016.08 (주)알파바이오랩스 설립
- 2016.09 미국Viral Gene, Inc. 지분취득
- 2016.10 (주)알파솔루션즈 물적 분할
- 2016.10 TJU, Penn Life와 주식교환
- 2016.11 (주)알파머티리얼즈 설립
- 2017.12 10/14nm Project 개발 진행중
- 2017.12 대장암 전이암 백신 및 치료제 아시아 판권 취득



주주현황

주요 주주현황

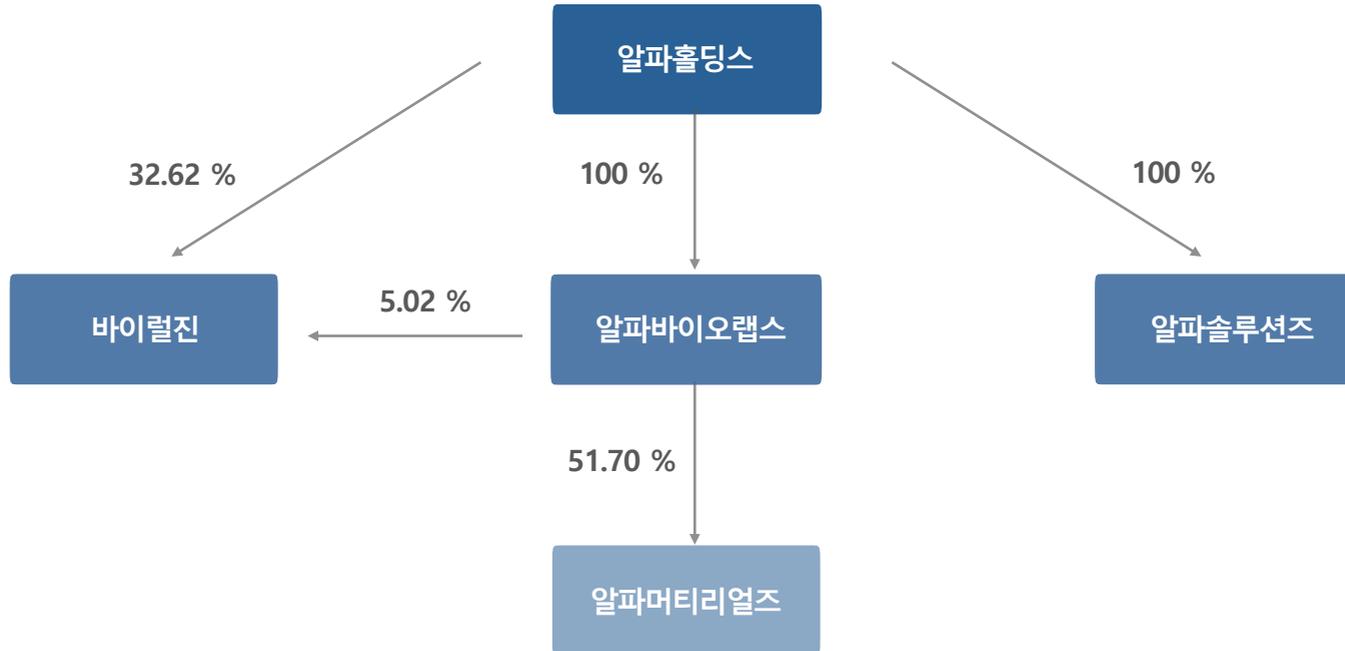


(총 주식수 : 13,144,440)

최대주주 : (주)프리미어바이오

| | |
|------|---|
| 설립연월 | 2015년 11월 |
| 대표이사 | 구 희 도 現 (주)알파홀딩스 대표이사 |
| 본 사 | 서울특별시 강남구 테헤란로 425 |
| 자본금 | 801,000,000원 |
| 최대주주 | 넥스에너지글로벌(주) |
| 사업영역 | - 생물학적 의약품의 제조, 수출 및 판매업 - 의약품 관련 기술 및 제품의 제조업 |
| 기타사항 | 2016년 6월 (주)알파홀딩스 경영권 인수 최대주주 지분을 약 8.88% |

지배구조



Viral Gene, Inc.

- DNA를 재조합한 Adeno virus를 근육주사
- 면역세포를 강화시켜 대장암 전이암을 예방 및 치료
- 2015년 11월 미국 임상 1상 완료
- 2019년 미국 임상 2a상 완료 예상
- 미국 임상 2상 종료 이후 희귀의약품 등재 목표
- (주)알파홀딩스와 (주)알파바이오랩스가 37.64%로 최대주주

Investor Relations 2018
Chapter 02

IT business (Semiconductor)

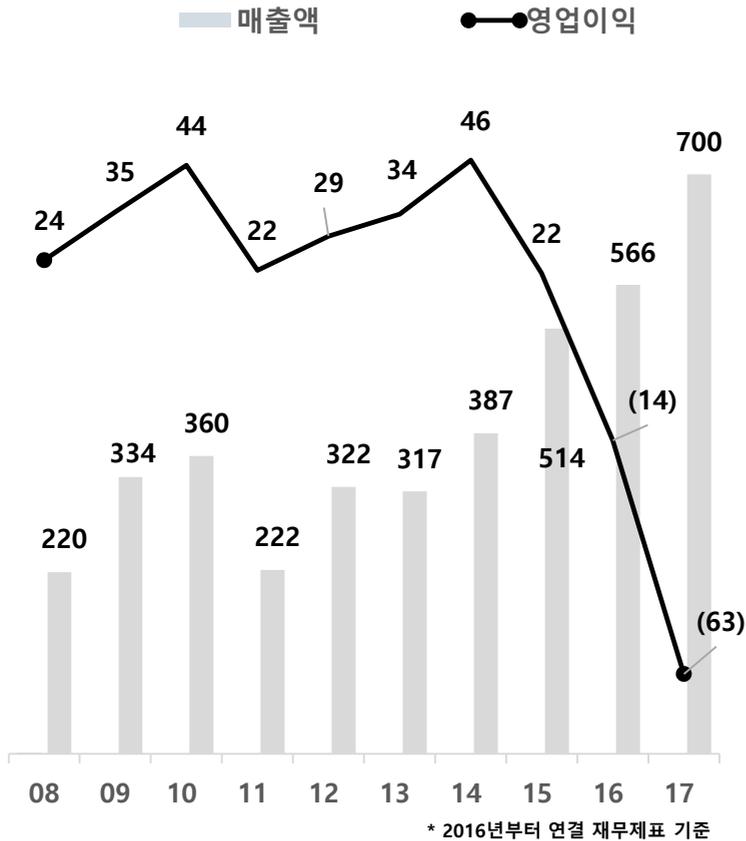
01 Business Outlook

02 Business Model

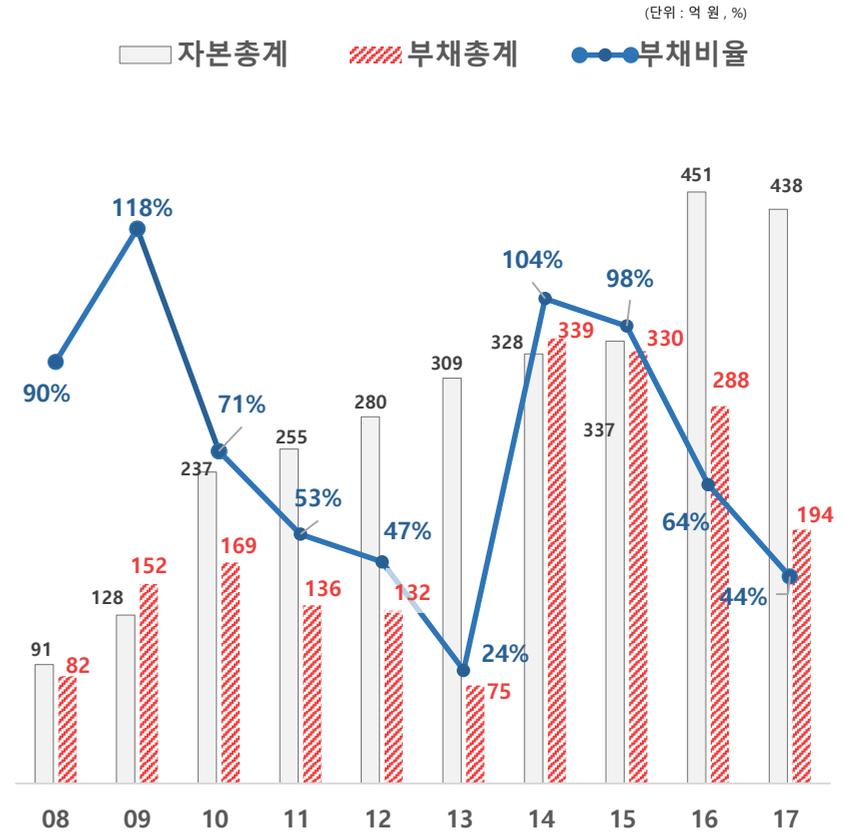
03 Partner & 사업영역

(국내) 시스템반도체 개발 1위 기업

■ 창립 이후 15년 연속 흑자



■ 금융권 무차입 경영, 높은 재무건전성



■ 시스템 반도체 사업전망

(Chip design's Results & Outlook)

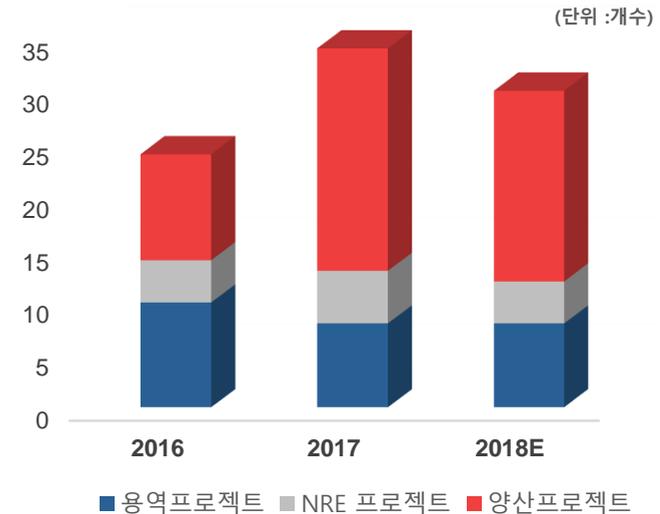
(단위 :개수)

| 구 분 | 2016 | 2017 | 2018E |
|----------------|------|------|-------|
| Design Service | 10 | 8 | 8 |
| NRE 프로젝트 | 4 | 5 | 4 |
| 양산 프로젝트 | 10 | 21 | 18 |

- NRE 과제 → 양산프로젝트 연결
- Design Service → 양산프로젝트로 일부 연결
개발 및 양산을 통해 꾸준한 이익창출 구조 보유

■ 양산매출 프로젝트 누적 지속

양산프로젝트 증가 함에 따라
“ 매출액 , 영업이익 ” 모두 증가



- 28나노 → 14나노 → 10나노 등
Leading-edge Process Experience 보유
- 4차 산업 대응 신규사업분야 협력 추진 中

▪ 반도체 설계·개발부터 생산 및 양산공급까지 “Total Solution” 제공

Fabless업체
(SPEC/설계)



시스템 반도체 개발 전문기업
(설계/Chip Implementation)

제품 개발 의뢰
→



←
Total 솔루션 제공

가공 의뢰
→

생산업체



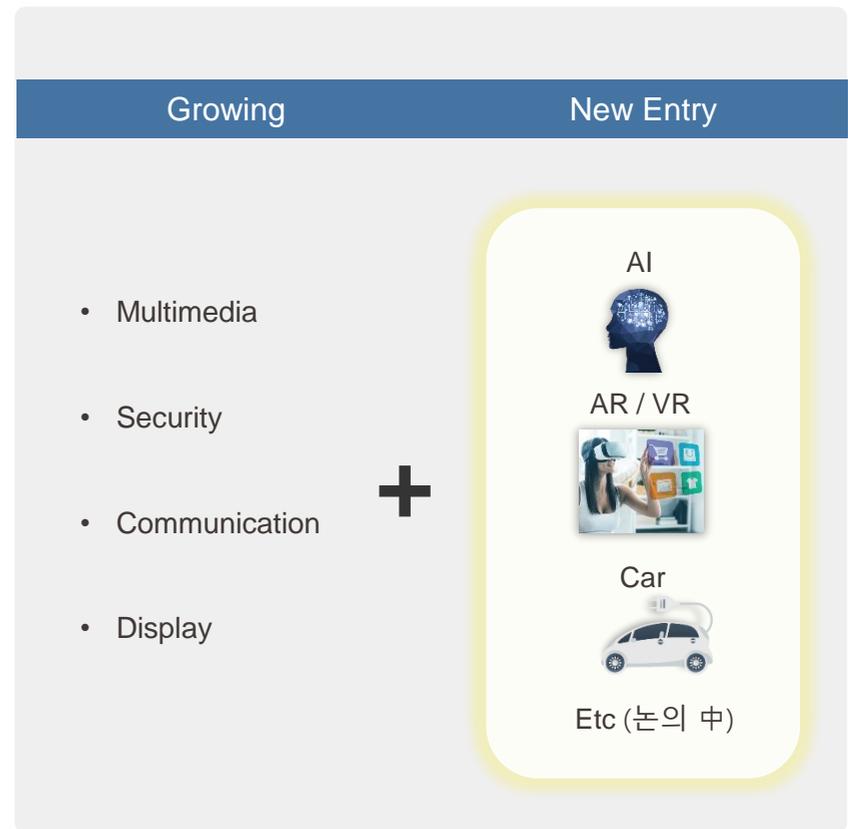
←
제품 공급

반도체 설계·개발부터 시제품 생산 및 양산공급까지 핵심기술 보유



Region

Industry



Investor Relations 2018
Chapter 03

IT of business (Thermal Compound)

- 01 회사개요
- 02 Thermal Compound
- 03 성능비교
- 04 써멀컴파운드 제품별 성능
- 05 응용 솔루션

회사개요

| | |
|------|---|
| 회사명 | (주)알파머티리얼즈(Alpha Materials Inc.) |
| 대표이사 | 장상호, 박성훈 |
| 설립일 | 2016년 11월 |
| 임직원수 | 6명 (2017년 12월 기준) |
| 사업영역 | Total 방열 솔루션 제공 |
| 주소 | 경기도 화성시 양감면 초록로 684 -11 |
| 홈페이지 | http://alphamaterials.co.kr |

연혁

| | | |
|------|----|--|
| 2016 | 11 | (주)알파머티리얼즈(Alpha Materials Inc.) 법인 설립 |
| | 12 | 알파방열그리스(AV-1) 연간 500톤 양산 시스템 구축 |
| 2017 | 01 | 알파방열그리스(AV-1) 특허 취득 |
| | 02 | 알파방열도료(AM-1) 개발 완료 |
| | 03 | MSDS 인증서 취득 |
| | 04 | RoHS compliant 테스트 리포트 취득 |
| | 05 | 알파방열도료(AM-1) 특허 출원 |
| | 05 | 알파히트스프레더 개발 완료 및 특허 출원 |
| | 07 | 국내 모바일 업체와 거래 개시 |
| 2018 | 01 | 알파홀딩스를 통해 BYD 업체등록 |

Total 방열 솔루션 제공



THERMAL INTERFACE MATERIALS 시장에 가장 혁신적인 NEW SOLUTIONS

방열 그리스(AV-1) + 방열 도료(AM-1)의 Combination 방열

기존 솔루션 대비 동등이상의 방열효율을 유지하며,
30% 이상의 비용절감 가능
: 그래파이트 시트, 히트 파이프 등 대비

평균

“방열 효율 향상(열전도도)을 통하여 제품의 수명을 연장(과열방지)하여,
적용 제품의 안정적 품질 향상에 기여”



NOW, WE HAVE
BETTER HEAT SOLUTIONS

써멀컴파운드란 ?

- TIM (Thermal Interface Material), 써멀 컴파운드 (Thermal Compound), 써멀 그리스 (Thermal Grease), 써멀 페이스트 (Thermal Paste) 라고도 불림
- 열을 전달하고 방출을 돕는 유체물질
- 기름과 비슷한 특성을 지니며 접촉부의 열 전도성 (Thermal Conductivity) 향상
- 각종 기계, 전자부품의 방열 효율을 높이는데 사용

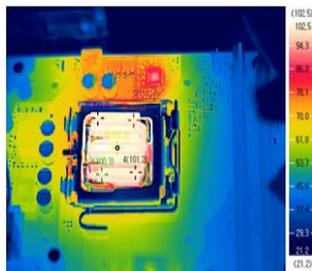
알파머티리얼즈는, 경쟁제품 대비

열전도
높고

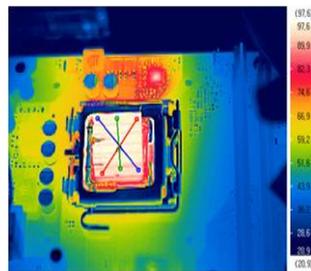
제품 적용 후 증발량
낮고

원가 경쟁력
높은

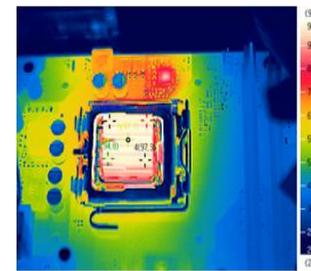
써멀 컴파운드 제품을 개발, 출시
(Thermal Compound)



AV-1



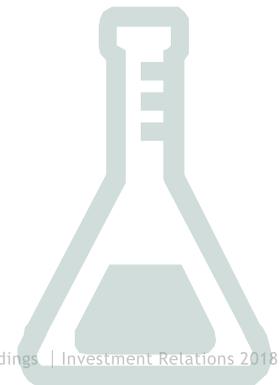
MX-4



ZALMAN

| 구분 | 내역 | 1구역 | 2구역 | 3구역 | 4구역 | 5구역 |
|------------|--------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| AV-1(한국) | 평균온도°C | 100.2 | 101.6 | 100.3 | 101.2 | 102.3 |
| MX-4(스위스) | 평균온도°C | 96.8 | 96.7 | 94.5 | 94.7 | 97.2 |
| ZALMAN(한국) | 평균온도°C | 96.9 | 97.3 | 94.8 | 97.3 | 97.7 |

* 구미전자정보기술원 성적서 발급 (※온도가 높을수록 방열효과 뛰어남)



● 제품 및 성능비교 ●

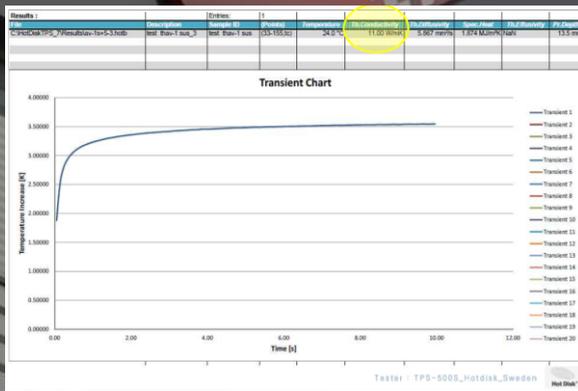
| 성능지표 | 단 위 | 경쟁사 (Arctic : MX-4) | 알파머티리얼즈 (AV-1) | 평가 방법 |
|-------------|------|------------------------|-------------------|------------|
| 열전도도 | w/mK | 8.5 | 10.0 이상 | ASTM D5470 |
| 증발량 | - | 0.1 이하 | 0.01 이하 | KS M 2037 |
| 산화 안정성 | Mpa | 0.005 이하 | 0.005 이하 | KS M 2049 |
| 품질편차 | °C | +/-1 이내 | +/-1 이내 | 공인기관시험 기준 |
| ROHS | 검출유무 | 무 | 무 | 공인기관시험 기준 |
| LED 180W 역률 | - | - | 0.56 | KS C 8000 |
| LED 광효율 | Lm/W | - | 31.3 이상 | KS C 8000 |

| 기업명 | Arctic | | Zalman | Laird | | |
|--------------|--------|----------|----------|-------------|--------------|--------------|
| 제품명 | MX-4 | MX-2 | ZM-STG2 | Tgrease 980 | Tgrease 2500 | Tgrease 1500 |
| 용량 | 500 g | 65 g MAX | 4 g | 1.0 Kg | 1.0 Kg | 1.0 Kg |
| 전도율 (W/mK) | 8.5 | 5.6 | 4.1 | 3.1 | 3.8 | 1.2 |
| 점성 (poise) | 870 | 850 | | 850 | 25,000 | |
| 밀도 (g/cc) | 2.5 | 3.96 | | 2.73 | 3.42 | |
| 온도안정성 (C°) | | | -40 ~ 50 | -40~150 | -55~150 | ? ~ 125 |
| 가격 (U\$) | 300 | 30 | 3 | 98 | 86 | 75 |
| 1KG 가격 (U\$) | 600 | 460 | 750 | 98 | 86 | 75 |
| B2B | O | X | X | O | O | O |

- B2B 제품 경쟁은 MX-4(Arctic), 다우코닝, 시네츠 등
 - ▶ 당사는 공기 중에 노출되어도 경화가 되지 않는 것이 경쟁력
- 경쟁사 제품 대비 원가 및 품질 경쟁력 우위
- 볼륨 DC 및 고객이 원하는 품질로의 Customized quality down grade 및 추가 가격인하 가능

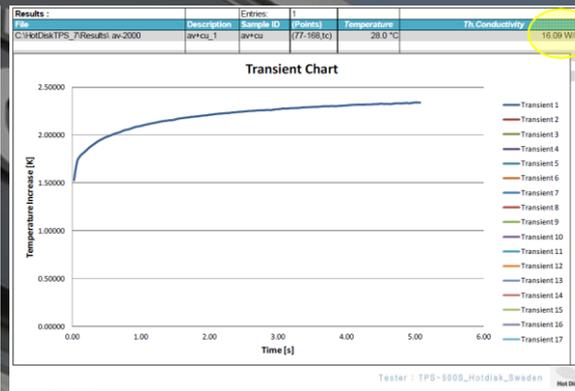
써멀컴파운드 제품별 성능

• AV - 1000



The Conductivity
11.00 W/mK

• AV - 2000



The Conductivity
16.09 W/mK

• AV - 3000



The Conductivity
20.17 W/mK

응용솔루션 : 제품(AV-1)

Application 써멀 페인트의 활용

- 모바일 기기 (휴대폰 방열 시스템, 배터리에 도포 또는 응용)
- 컴퓨터 (CPU장치와 쿨러 사이에 도포),
- 노트북 (방열시스템, 배터리, CPU도포 또는 응용전자기기)
- LED 조명 (전등 본체와 방열판 사이에 도포)
- 조선 (전장품 등)
- 전기자동차 (배터리에 도포)
- 군수산업 (군 통신 장비) 등
- 기타 (방열패드, 방열필름 필러 등의 원재료)

특 장점

- 다양한 응용 솔루션 보유
- 뛰어난 열전도율
- 유체 상태 유지
 - 경화 및 균열에 의한 부품 분리 방지
 - 유지 보수 편의성 확보
 - 제품 수명 연장
- 여분의 접착제 불필요, 산화 안정성





Investor Relations 2018
Chapter 04

BT of business

Viral Gene, Inc

Company Brief

| | |
|-----------------------|---|
| Company Name | Viral Gene, Inc. |
| CEO | Chris Kim |
| Newly Founded | in 2016. 04 |
| Location | 1101 Sussex Boulevard Philadelphia, Pennsylvania |
| Identity | <ul style="list-style-type: none"> Viral Gene, Inc.는 Thomas Jefferson University 에서 임상 1상을 완료 암 치료에 사용 가능한 Virus DNA 재조합에 대한 독자적 기술을 보유 GCC cancer vaccine 분야에 있어서 R&D 노력과 리더십을 발휘 암의 위치 추적이 가능한 의료영상기술 (Imaging technology)을 개발함 |
| Research Field | <ul style="list-style-type: none"> 특정 암 치료를 위한 유전자 조작 virus vector 제조 다양한 종양학 적응증 (Oncology applications) 개발 |

Viral Gene Inc. Key person



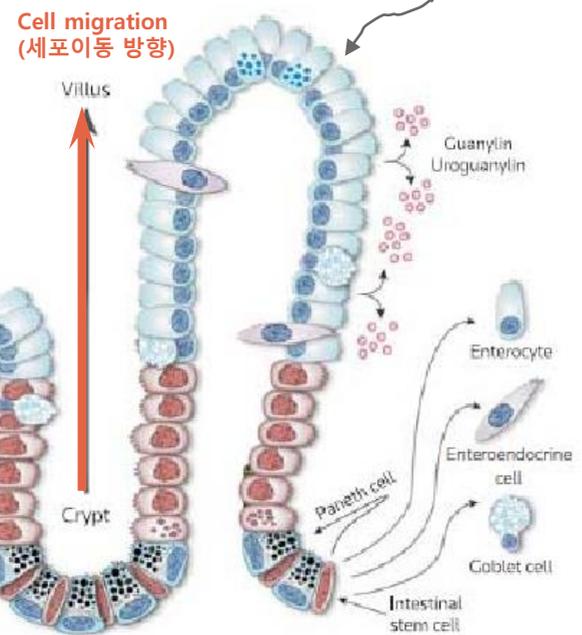
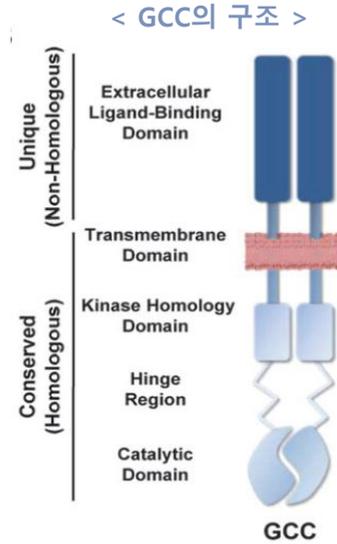
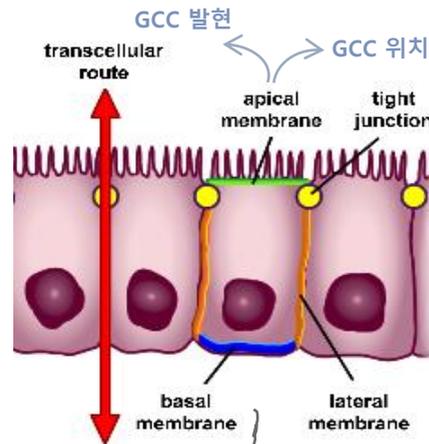
Scott A. Waldman, MD. PhD.

- **Interim Management & Clinical Trials**
- **Chairman of the Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology Advisory Committee (FDA)**
- MD degree from Stanford University, USA
- PoDoc* in Div. of Clinical Pharmacology in the laboratory of Ferid Murad, MD., PhD. who won the 1988 Nobel Prize in Physiology or Medicine.
- Director of the Delaware Valley Institute for Clinical and Translational Research
- Chairman of the Dept. of Pharmacology and Experimental Therapeutics of TJU

Main Journals

- GUCY2C ligand replacement to prevent colorectal cancer
- Guanylyl cyclase C as a biomarker
- Tumor radiation therapy creates therapeutic vaccine responses to the colorectal cancer antigen GUCY2C
- Managing the innovation supply chain to maximize personalized medicine
- Molecular insights provide the critical path to disease mitigation
- Selective antigen-specific CD4+ T-cell, but not CD8+ T- or B-cell, tolerance corrupts cancer immunotherapy
- Antiobesity pharmacotherapy: New drugs and emerging targets
- Policies to aid the adoption of personalized medicine
- GUCY2C lysosomotropic endocytosis delivers immunotoxin therapy to metastatic colorectal cancer
- The paracrine hormone for the GUCY2C tumor suppressor, guanylin, is universally lost in colorectal cancer

What is GCC?



Differentiation Compartment (세포분화구획)

Proliferation Compartment (세포증식구획)

* GCC 란?

- 인간 유전자 “GUCY2C”에 의해 암호화되는 수용체 단백질
- GC-C, Guanylate Cyclase 2C, Guanylyl Cyclase C, Intestinal guanylate cyclase 로도 사용
- 구아닐린(guanylin), 유로구아닐린(uroguanylin), 설사유발성 박테리아 장 독소(diarrheagenic bacterial enterotoxin)의 수용체
- 장 세포(enterocyte)의 정단막 단백질(apical membrane)에서 독점적으로 발현되고, 세포 내 cGMP * 를 공급하며, 융합막(mucosal tight junction)에 존재
- 장내 점막상피세포(luminal compartment)에 격리되어 있어, 전신혈관구획(systemic vascular compartment)에는 들어가지 못함
- 장의 유동성 및 전해질의 항상성 유지
- 대장암에서 전이된 위암, 폐암 등에서 GCC가 발현 됨에 따라 전이유무를 확인 할 수 있는 마커(marker)로도 사용 가능함을 발견

* cGMP : 세포 내 cGMP(세포 내 신호 전달 물질)

<장의 용모 구조 및 Crypt에서 Villus 축을 따른 상피세포 정상화 과정 >

CRC와 GCC의 상관관계

호르몬 수용체

- GCC는 Guanylin, Uroguanylin, (장에서 분비되는 호르몬), bacterial enterotoxin(설사 유발 박테리아성 장독소 수용체)



장 상피세포 재생

Guanylin 부족으로
GCC 조절장애 발생

- 대장은 3일에 한 번씩 상피 세포 보충화 작용을 함
- Guanylin의 발현에 따라 GCC가 활성화되고, 세포 내 항상성에 기여하는 GTP가 cGMP로 변환됨에 따라 용모의 상피세포는 증식구획 (proliferation comp) 에서는 억제되고, 변이구획(differentiation comp) 을 활성화되어 재생됨에 따라 정상적인 장 기능 수행

내피세포 이상발현

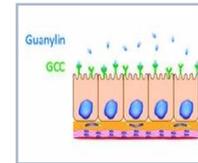
- Guanylin과 Uroguanylin 호르몬이 발현되지 않으며 이로 인해 GCC(guanylyl cyclase C)의 신호전달장애로 암 형성에 기여

CRC* 발현

- 암세포에서의 GCC과다발현, Guanylin 같은 호르몬 부족 현상은 GCC ligand를 경구 투약하는 대체요법으로 치료가 가능함

* CRC: colorectal cancer (대장암)

정상 대장 점막

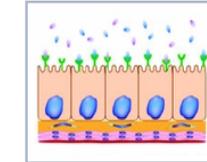


외래성 GUCY2C ligands 투약

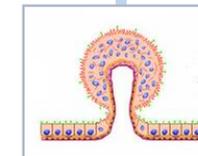
상피세포 기능장애



정상 점막으로 복구



선종(adenoma)발현



상피성 암(carcinoma) 발현

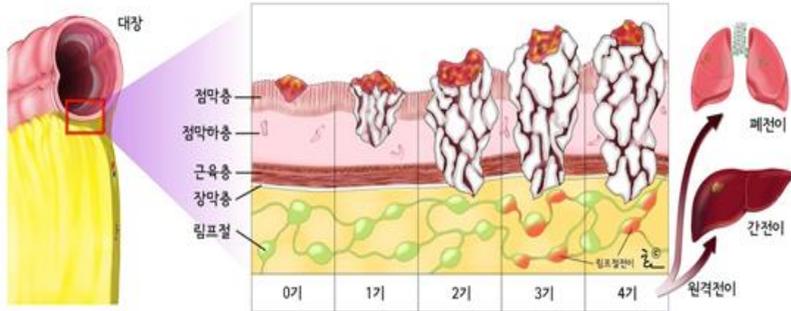


대장암 전이



대장암 재발(recurrence) 및 전이(metastasis)

GCC는 대장암 전이의 바이오마커



- **대장암의 전이**_대장암 세포가 혈관 및 림프관을 통해 이동하여 신체 다른 조직(간, 폐, 골, 부신, 뇌) 및 림프절로 전이
- **대장암의 재발**_대장암 세포가 수술 부위 및 그 근처를 비롯 비뇨기계, 생식기계 등을 직접 침범하는 재발
- **2009년 Sargent 보고**
 - 절제 후 평균 재발 시기는 12~24개월
 - 약 70%는 수술 후 24개월 이내에 재발
 - 수술 후 약 90%는 3~5년 내 재발
- **전이 및 재발에 대한 대책**
 - : 정기적 추적 조사만이 가능

- **1990년대 말 Dr. Scott Waldman in TJU**
 - 혈관 및 림프관에 있는 GCC mRNA가 CRC 전이 및 재발 탐색에 상당히 정확함을 보여줌
 - 림프절에 있는 GCC는 Stage I, II CRC 재발 위험도 예측 가능
- **2010년 VITAR clinical study 완료**
 - CRC Stage II 환자(전통적인 조직병리학적 평가방법에 있어서는 저위험군에 속함)에 있어 재발 위험성을 정확히 예측
- **Previstage™**
 - 림프절에서 분자수준으로 측정된 암의 크기를 바탕으로 예방적 정보를 제공해 주는 CRC Staging Test
 - 현미경을 통한 조직병리학적 정확도보다 100,000 배 더 정확하며, **림프절에 GCC 존재량에 따라 CRC Staging 을 결정**
 - 결과에 따라 chemotherapy (화학적 요법) 사용 유무를 결정
 - 고감도 정량적 역전사 (ultrasensible quantitative reverse transcript RT-PCR) 기술 사용
- **캐나다 DIAGNOCURE INC 는 상업화**



American Cancer Society 에 따르면
전이성 대장암 4단계 생존율은 11%

[출처 : American Cancer Society 자료]

GCC 백신 및 치료제 구성

GCC 백신 및 치료제의 구성요소

- ① 복제가 불가능한 사람유형(serotype) 5 재조합 아데노-바이러스 (전달체)
- ② 인간 Hgcc (세포막 외부 도메인 부분 유전자)
- ③ 보조 T 세포 (CD4+ T cell) 에피토프 (PADRE)

백신 구조도



GCC 백신의 용도

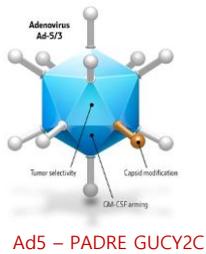
- 대장암 외과 수술을 받은 I 기 또는 II 기 환자군으로 전이가 일어나지 않은 pN0 환자 (림프 노드로 전이가 일어나지 않은 환자군)를 치료 대상으로 함
- 대장암이 림프 노드나 혈관을 타고 다른 장기로 전이 되는 것을 막아줌

백신의 투여농도 (임상 1상 기준)

1×10^{11} vp¹¹ (virus particle)

1회 투여량

면역세포가 GCC를 인지하도록 하여 전이성 대장암을 예방하는 백신 및 치료제

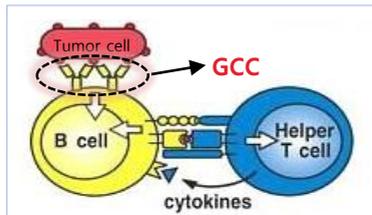
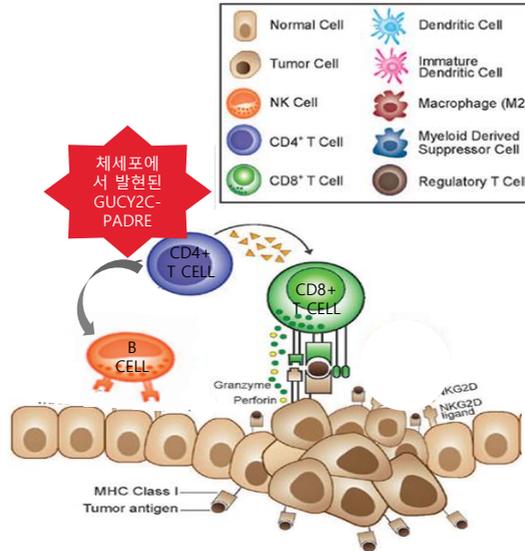


백신접종



환자의 체세포에서 발현된 **GUCY2C-PADRE** 단백질이 면역세포인 **CD4+ T세포**에 인식/결합 및 활성화 유도

CD4+ T세포가 전이된 대장암 세포의 **GUCY2C**를 인식 후, **CD8+ T세포**와 **B세포** 활성화를 통해 면역반응을 유도하여 체내 암세포를 제거



선택적 항원 특이적 CD4+T cell 면역관용

Antigen-specific CD4 + T cell tolerance

- 대장암에서 스스로 발현하는 GCC(GUCY2C)를 표적으로 반응하는 CD8+T cell / B cell의 반응을 차단
- GCC를 표적으로 하는 항암 면역요법의 효과를 떨어뜨리는 반응

GCC 항원에 대한 CD8+T cell 반응

항암작용에서 발현되는 CD8+T cell

- GCC에 대한 lineage 특이적 반응 때문에 점막의 염증 유발 방지
- 전신성 전이 암을 예방하는 큰 이점

Self-antigen-independent CD4 + T cell help

- 백신에 들어있는 외부항원에서 CD4+T cell 항원결정기 (epitope)를 포함하여 CD4+Tcell 가 생성
- GCC가 특이적 CD8+T cell, B cell의 기능을 살리며, 자가면역반응 없이 영구적인 항암 면역력을 보임

GCC 면역요법 '대상자'

- 전신성 전이 암 위험을 가진 환자
- 염증성 장 질환을 가진 환자
- 유전적 결직장암 증후군 환자
- 산발성 결직장암 환자

Summary of Ad5-GUCY2C-PADRE Phase 1

| Title | A Phase I Study of Ad5-GUCY2C-PADRE in Stage I and Stage II Colon Cancer Patients (2015 발표) |
|-------------------|--|
| Sponsor | Thomas Jefferson University |
| Enrollment | 44 / 10 |
| Study Duration | 2013. 10 ~ 2018. 12 (Primary Completion Date : 2014. 6) |
| Participants | <ul style="list-style-type: none"> • 대표 PI : Dr. Takami Sato • 공동 PI : Dr. Scott Waldman Dr. Adam Snook Dr. Michael Mastrangelo, Dr. Nancy Lewis, Dr. Scott D Goldstein, Dr. Walter Kraft, Dr. Yaa D. Opping, Dr. Terry Hyslop, Dr. Ronald E. Myers, Dr. Vitali Alexeev, Dr. Takami Sato |
| Publication | 2015. 11 |
| Background | <ul style="list-style-type: none"> • Ad5-GUCY2C-PADRE는 T helper cell epitope인 "Pan DR Epitope"를 GUCY2C와 결합한 후 adenovirus type 5를 재조합 함 • Paracrine hormone 의 수용체로서 cGMP를 생산하는 GUCY2C는 장 표피세포에서 발현되고 결직장암 및 그에 따른 전이성 암에 있어서 과잉 발현됨. • 쥐를 이용한 전임상에서 GUCY2C-specific CD4+Tcell에 대한 선택적 면역관용(tolerance)이 발생했음을 발견, 자기면역 (autoimmunity) 없이 GUCY2C-specific CD8+Tcell과 항체반응 및 항암효과를 극대화하기 위해 외인성 CD4+T helper cell epitope PADRE의 유도가 필요함. |
| Patients & Method | <ul style="list-style-type: none"> • 수술 후 pN0 환자를 대상으로 백신으로써 1011 Ad5-GUCY2C-PADRE 바이러스성 입자를 1회 근육 내 투약했으며, 안정성 및 면역성 여부에 대해 30일, 90일, 180일 간격으로 관찰함 • 본 연구는 efficacy-toxicity design을 사용했으며, efficacy 혹은 toxicity 발생 시 연구를 종료하는 방법으로 진행함. |
| Results | <ul style="list-style-type: none"> • 사소한 AEs (adverse effects : 백신 주사 부위의 pain, swelling, body aches, chills)가 환자의 30~40%에서 발생 • GUCY2C-specific antibody 와 T cell 면역반응이 관찰 됨 • 전임상에서 관찰되었듯이, T cell 면역 반응은 CD4+ T세포가 아닌, CD8+T세포로 구성 • 중요하게도 Ad5 중화항체(neutralizing antibody Nab)가 낮은 농도를 지닌 환자에서만 GUCY2C-specific 반응이 일어났는데, 이는 사전에 존재하는 Ad5 면역력이 Ad5-GUCY2C-PADRE 면역성을 제한함을 알 수 있음 |
| Conclusions | <ul style="list-style-type: none"> • GUCY2C는 인간에게 있어서 면역력을 일으킬 수 있고, GUCY2C를 직접 접종하는 것은 안전함 • 전임상 쥐 실험에서 관찰된 것과 동일하게 GUCY2C-specific antibody 와 CD8+Tcell 반응이 존재함 • 이러한 결과, 암환자의 면역요법에서 GUCY2C가 안전하면서, 면역성을 가진 표적이 될 수 있음을 알 수 있음. |

Time Table & Summary



Orphan DRUG 지정가능성

- 20만 명 이내의 환자이므로 orphan drug status 에 해당
- 7년간 마케팅 독점권이 부여되며 임상 2상 이후 판매허가 가능

2상 임상비용 낮은 이유

- 1) 토머스 제퍼슨 의과대학 연구소와 연구인력을 활용
- 2) 희귀의약품 선정하도록 임상 2상을 디자인 (희귀의약품은 FDA의 재무 보조와 연구를 위한 인센티브가 있음)
- 3) 임상2a상 75명 (임상기간이 짧은 백신효과 확인)

임상 2상 디자인

Phase II a

- **임상대상환자** : 수술 후 방사선 치료를 하지 않은 환자를 대상
- **Target disease** : 전이성 결장암, 직장암, 췌장암, 위암, 식도암 5가지 암에 대하여 백신 접종 농도 확인 및 **백신의 내약성 (효과) 확인**
- **Injection scheme** : 단독용법 진행 후 항체가 있는 환자들은 **최대 내약용량을 증가시켜서 투약** (1×10^{11} vp, 1×10^{12} vp, 5×10^{12} vp)
- **Follow-up period** : 백신을 4주 간격으로 3회 투여하여 다중용량 상승시험을 한 뒤 환자의 예후를 12주 추적조사
- **예상 종료시기** : 2019년

Phase II b

- **임상대상환자** : 이미 대장암이 전이된 환자
- **Target disease** : 임상2a 시험에서 나온 용량을 토대로 **췌장암** 또는 **위암**이나 **식도암** 환자를 대상으로 백신의 암세포 치료효능을 확인
- 췌장암 시장에는 뚜렷한 약이 없으므로 일부 치료효과 확인 되면 희귀의약품으로 매출이 발생할 것으로 예상
- 대장암으로 부터 전이된 다른 전이암 [**췌장암, 위암, 식도암**]도 치료제가 없으므로 처방전으로 사용될 가능성 있음

임상II 결과를 활용
 Total Package
 " Exit "



OV Immunotherapy 개발 회사

바이럴진 vs S사

| | 바이럴진 | S사 펙사백 |
|-----------|--|----------------------------------|
| 약품의 형태 | 항암백신 | 면역항암제 |
| 타겟 암 | 대장암 전이암 | 간암 등 |
| 투여 방법 | 단독투여, 병용투여 | 단독투여, 병용투여 |
| 병용 임상 | 가능 | 가능 |
| 투여 경로 | I.M(근육 주사)*, IV 가능 | I.T 및 IV 가능 |
| 전달체 | 아데노 바이러스 | 우두 바이러스 |
| 임상시험 | 미국 임상 2상 진입 예정 | 5개국 임상 3상 진행 중 |
| 치료 기전 | 신체 면역체계 CD8+ T cell로 암세포 공격 | 직접적 종양용해 적응 면역반응촉진 종양혈관 폐쇄 |
| 허가 분류사항 | 희귀의약품 진행 | 희귀의약품 지정 |
| | (미국 FDA) | (미국 FDA, 유럽 EMA) |
| 라이선스 보유현황 | 바이럴진 : 미국, 유럽 등 알파홀딩스 : 아시아 (한,중,일 포함45개국) | 미국, 일본 |
| 초기 기술 개발 | 토마스제퍼슨 대학교(TJU) | 토마스제퍼슨 대학교(TJU) |

* Intramuscular injections : 근육주사

S 사

회사 개요

- 설립 년도 : 2006년 3월
- 자본금 : 245 억 원 (2016년 3월초 기준)
- 미국 Jennerex, Inc. 인수 (각종 신문기사 참조)
- 2014년 3월, 나머지 구주(70%)인수로 100% 지분인수, M&A가액 합계 USD150Million

주요 사업

- Oncolytic Virus Immunotherapy가 주된 사업
- 천연두 바이러스의 백신 우두바이러스(Vaccinia)를 유전자 조작하여 종양 선택적 면역 체계 유도를 통한 암세포 사멸 치료제인 Pexa-Vec 생산

Summary & Preclinical study

Summary

- 절제 후 평균 재발 시기는 **12~24개월**, 약 **70%**는 수술 후 **24개월** 이내 재발, **3~5년** 내 약 **90%**가 재발
대장암 수술 직후의 환자에게 백신을 주입하여 대장암으로 부터 전이되는 암세포의 사멸을 목표
- 1~2기 환자 뿐만 아니라 대장암 3기 4기 초기에도 유효할 것으로 예상
- 대장암 초기에는 수술로 치료가 가능하지만 Chemotherapy를 한 이후에도 Occult Cancer 가 존재할 가능성이 있으니
 백신 주입 시 대장암에서 lymph node 및 타 기관으로 전이 시 **전이암**에 대한 치료가 유효
- 대장암의 원인 : 장 호르몬 결핍이 대장암의 **90%** 이상 원인
 (즉, 대장 상피세포의 일종인 배상세포(globet cell)에서 분비되는 **Guanylin** 호르몬 부족이 주요원인)

Scott Waldman 박사 인터뷰

면역결핍 197마리의 실험쥐를 상대로 한 동물실험 결과 90% 이상의 월등한 치료 효과를 보였으며 사람을 대상으로 한 안정성 시험에서 부작용 및 독성은 관찰되지 않았다. (50% 수준의 치료 효과) 동물 실험쥐에 비해 사람은 아데노바이러스(감기 바이러스)에 대한 항체가 있는 경우가 많아 다소 효과의 차이는 있었으나 임상에 참가한 환자의 혈액을 분석하여 보완책을 강구하였으며 임상 2상 연구에 반영할 예정이다.

임상 1상에서 채택한 아데노바이러스는 사람에게 다소 안전하고 일반적인 바이러스여서 미 FDA 허가 및 승인을 보다 빠르고 쉽게 받기 위해 채택한 바이러스이다.