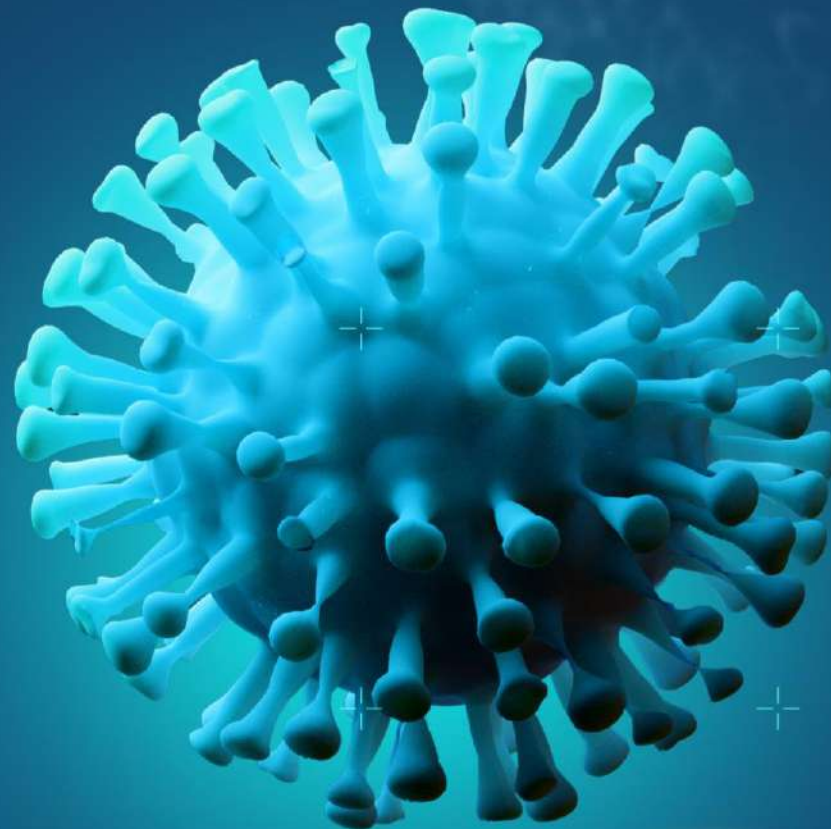
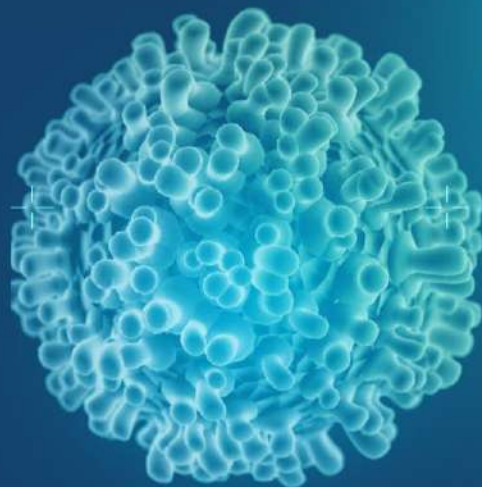


INVESTOR
REALATIONS
2023

21세기 글로벌 초일류 바이오 기업
CHA VACCINE INSTITUTE

CHA Vaccine
Institute
|주| 차백신연구소



INVESTOR RELATIONS 2023

TABLE OF CONTENTS

Prologue

Chapter 1. 독보적인 면역증강 플랫폼 보유 기업,
차백신연구소

Chapter 2. CVI-HBV-002, 만성 B형 간염 치료백신

Chapter 3. CVI-HBV-002, B형 간염 예방백신

Chapter 4. CVI-VZV-001, 재조합 대상포진 백신

Chapter 5. 파이프라인 확장성

Chapter 6. 사업화 전략

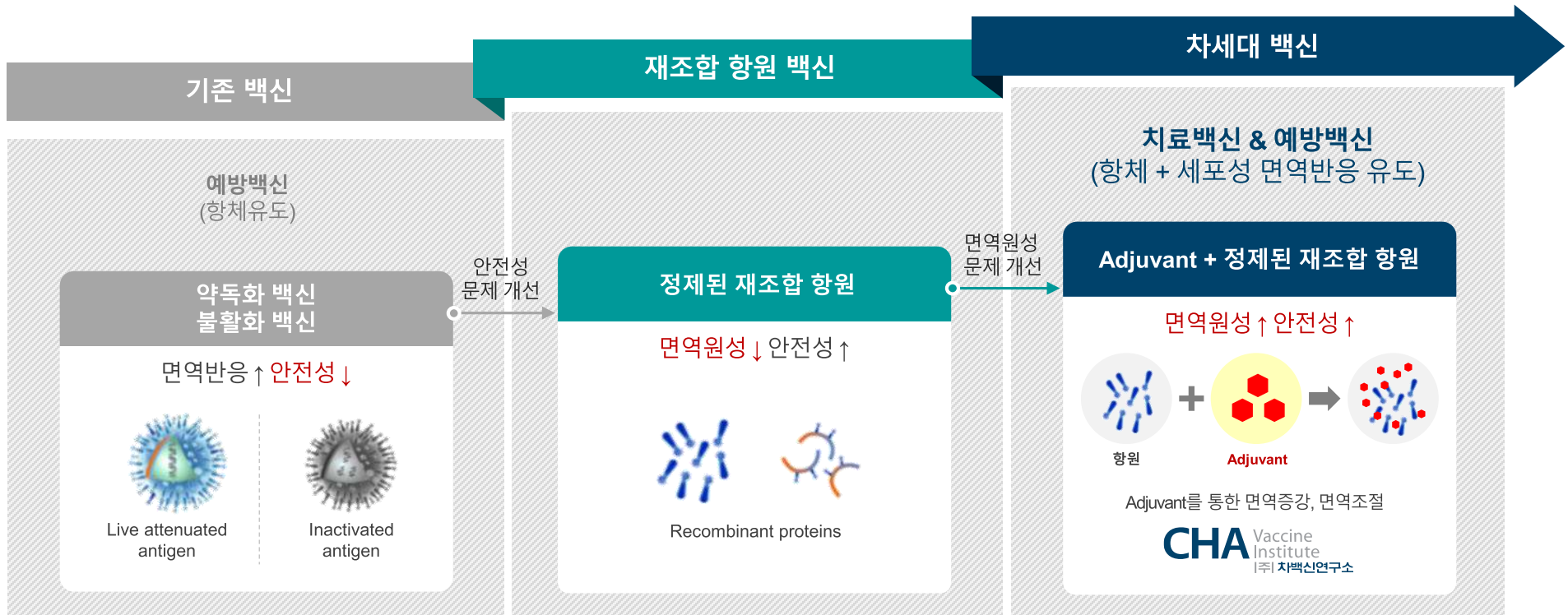
Appendix

Prologue. 면역증강제 정의와 백신의 패러다임 변화

백신 패러다임 변화에 따라 치료효과를 높여주는 면역증강제 필요성 대두

면역증강제란?
(Adjuvant)

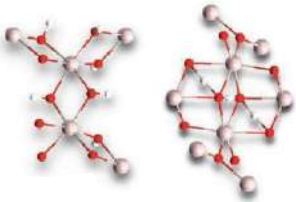
백신항원의 면역원성을 증가시킬 수 있는 백신 첨가물

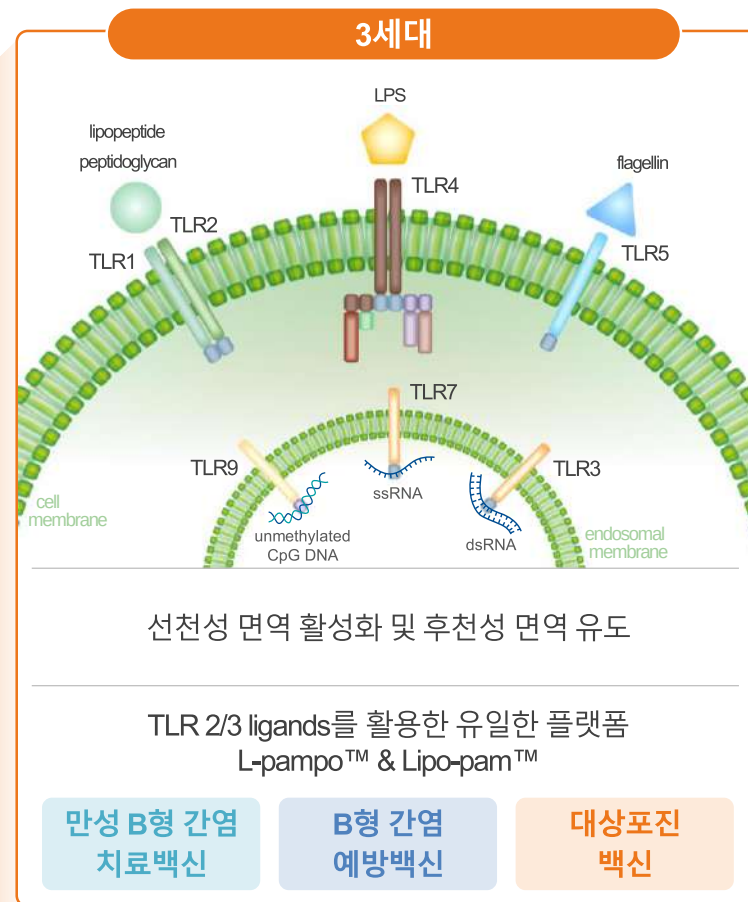




Prologue. TLR 기반 차세대 혁신 면역증강 플랫폼 개발

선천성 면역반응을 유도하는 TLR2 ligand + TLR3 ligand 조합으로 차세대 면역증강 플랫폼 개발

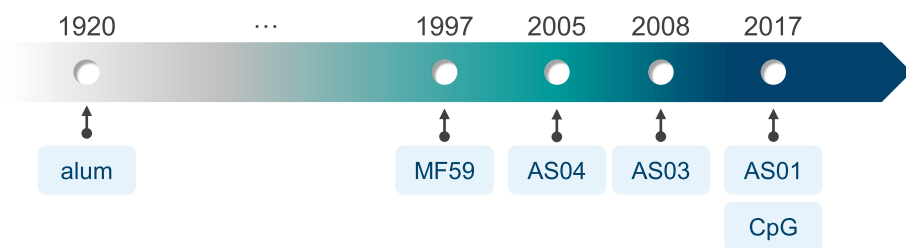
	1세대	2세대
주요물질	alum 	비TLR 계열 Composition of MF59 [®] Approximately 160 nm  □ Squalene ■ Span 85 ■ Tween 80
특성	항원전달체로 작용 (느린 항원방출을 통한 지속적인 항원제시)	
예시	aluminum salts	- MF59 - AS03 - Emulsion, liposome



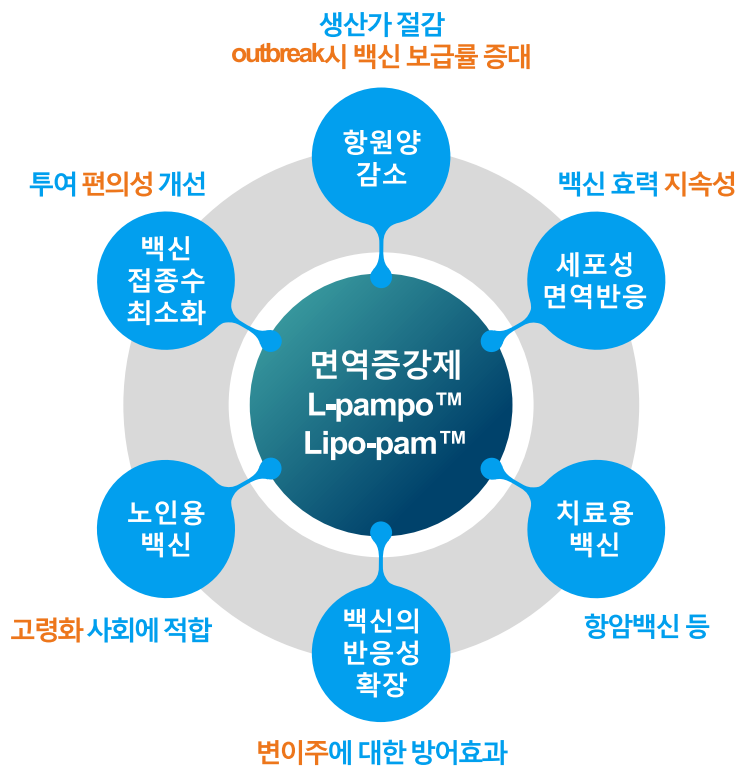
Prologue. 개발이 어려운 면역증강제

개발이 어려운 면역증강제 → 글로벌 소수업체 위주의 과점시장 형성 및 파이프라인 확대

면역증강제 개발현황



년도	Adjuvants	제조사	주요 성분	타겟질환
1920년대	alum	다수	aluminum salts	다양
1997	MF59	Novartis	O/W emulsion	Influenza(Fluad)
2005	AS04	GSK	MPL + alum	HBV(Fendrix)
2007	AS04	GSK	MPL + alum	HPV(Cervarix)
2008	AS03	GSK	Oil-in-water emulsion + tocopherol	Pandemic Flu (Prepandrix)
2017	AS01	GSK	Liposome+QS21+MPL	VZV(Shingrix)
2017	CpG	Dynavax	CpG-ODN	HBV(Heplisav-B)

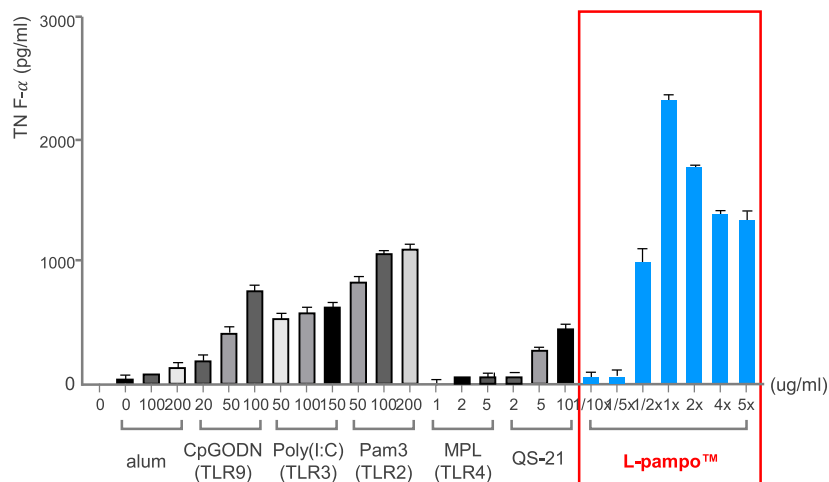




면역증강 플랫폼의 높은 효능

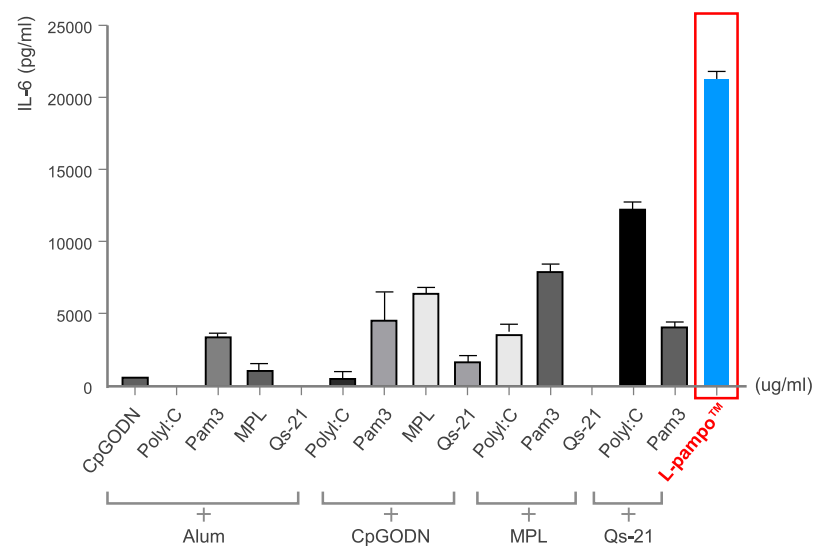
타 면역증강제 대비 높은 면역증강 유도 효과 발휘

단일 면역증강제 vs. L-pampo™



HEK293 (사람 유래)_24 h_TNF-α_ELISA

다양한 면역증강제 조합 vs. L-pampo™



Raw264.7 (마우스 유래)_24 h_IL-6_ELISA

TLR 리간드성 면역증강제 4종 (TLR2, TLR3, TLR4, TLR9 ligands) 및 alum, QS-21와 비교 (단일, 조합)

→ L-pampo™가 가장 뛰어난 사이토카인 유도능을 보임



면역증강제 기술 기반 혁신형 차세대 백신 및 면역치료제 전문기업





Chapter 1.

**독보적인 면역증강 플랫폼 보유 기업,
차백신연구소**

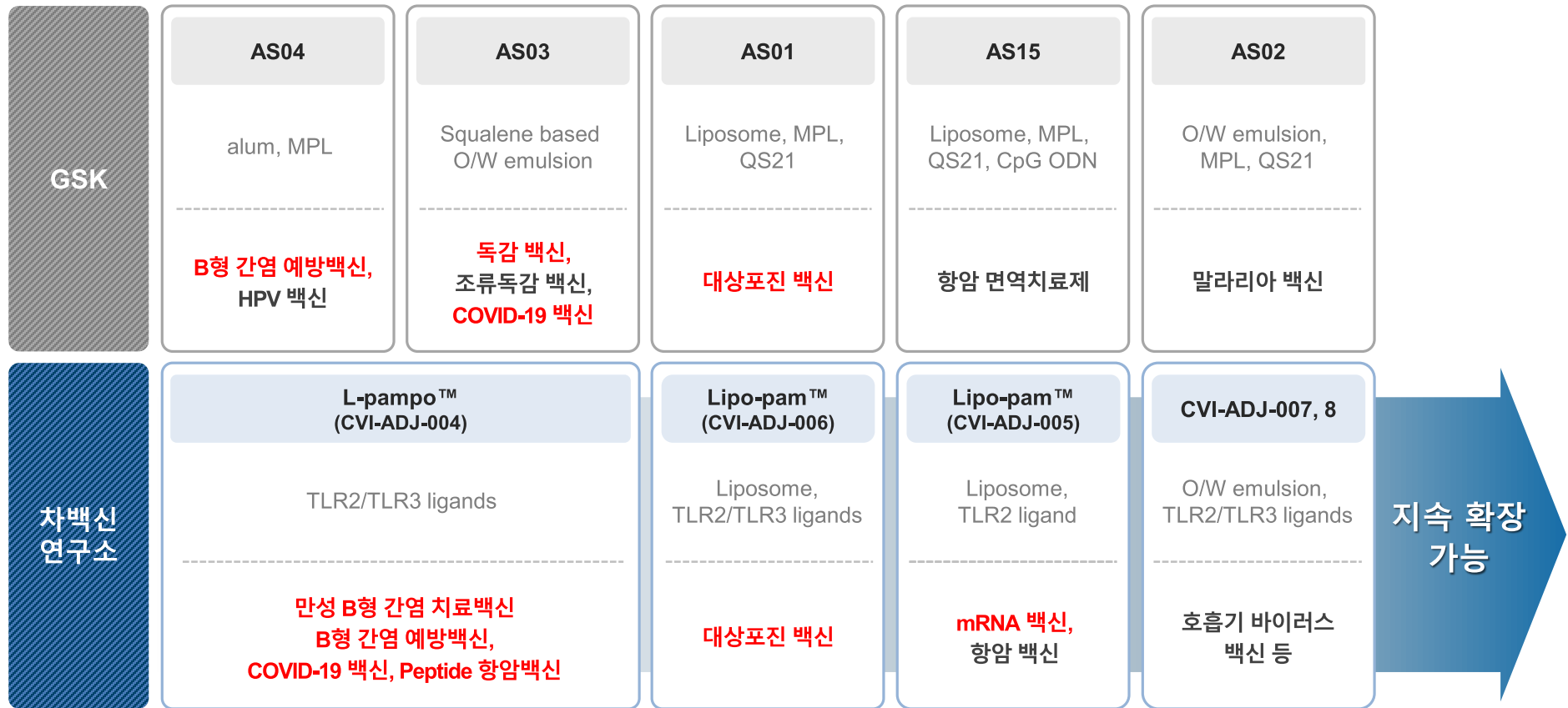
- 01. TLR 기반 차세대 혁신 면역증강 플랫폼 개발
- 02. 플랫폼의 높은 효능
- 03. 플랫폼의 확장성
- 04. 플랫폼의 압도적인 기술력
- 05. 면역증강 플랫폼을 활용한 포트폴리오 확장성





면역증강 플랫폼의 확장성

다양한 질환의 백신 및 면역치료제에 적용 가능한 플랫폼 확장성



유효특허 등급평가 분석 결과, 글로벌 Top tier사와 대등한 면역증강 플랫폼 기술력

한국발명진흥회

SMART 3

+

keywert
고도화 factor

=

KEV(keyValue)

키워드 KEV(KeyValue)는 한국발명진흥회의 특허분석평가시스템 SMART3 데이터 기반의
고도화된 특허평가등급으로 권리성, 기술성, 활용성을 평가하여 등급(9단계 S~D) 부여

글로벌 기업과 대등한 기술력

KIPO 출원	S (9점)	A+ (8점)	A (7점)	B+ (6점)	B (5점)	C+ (4점)	C (3점)	D+ (2점)	D (1점)	N (0점)
차백신연구소	1			1						2
GSK	2	2	1							18
Novartis			1							2
Wyeth	1									3
Merck										
Pfizer	1	1								2
Sanofi	1									

국내 유일 면역증강제 S등급 기술력

유효 모집단	S (9점)	A+ (8점)	A (7점)	B+ (6점)	B (5점)	C+ (4점)	C (3점)	D+ (2점)	D (1점)	N (0점)
차백신연구소	1	2		1						8
아이진						1				3
SK바이오사이언스										
제넥신										
녹십자										
LG화학										
큐라티스										3
유바이오로직스										

※ 당사 면역증강제 관련으로 한국특허전략개발원에서 선별한 1,149건의 유효 데이터 중에서, 국외 주요 기업(38건) 및 차백신연구소(4건) 한국 등록특허를 대상으로 등급평가 분석 (Keywert 특허평가등급 기능 활용)

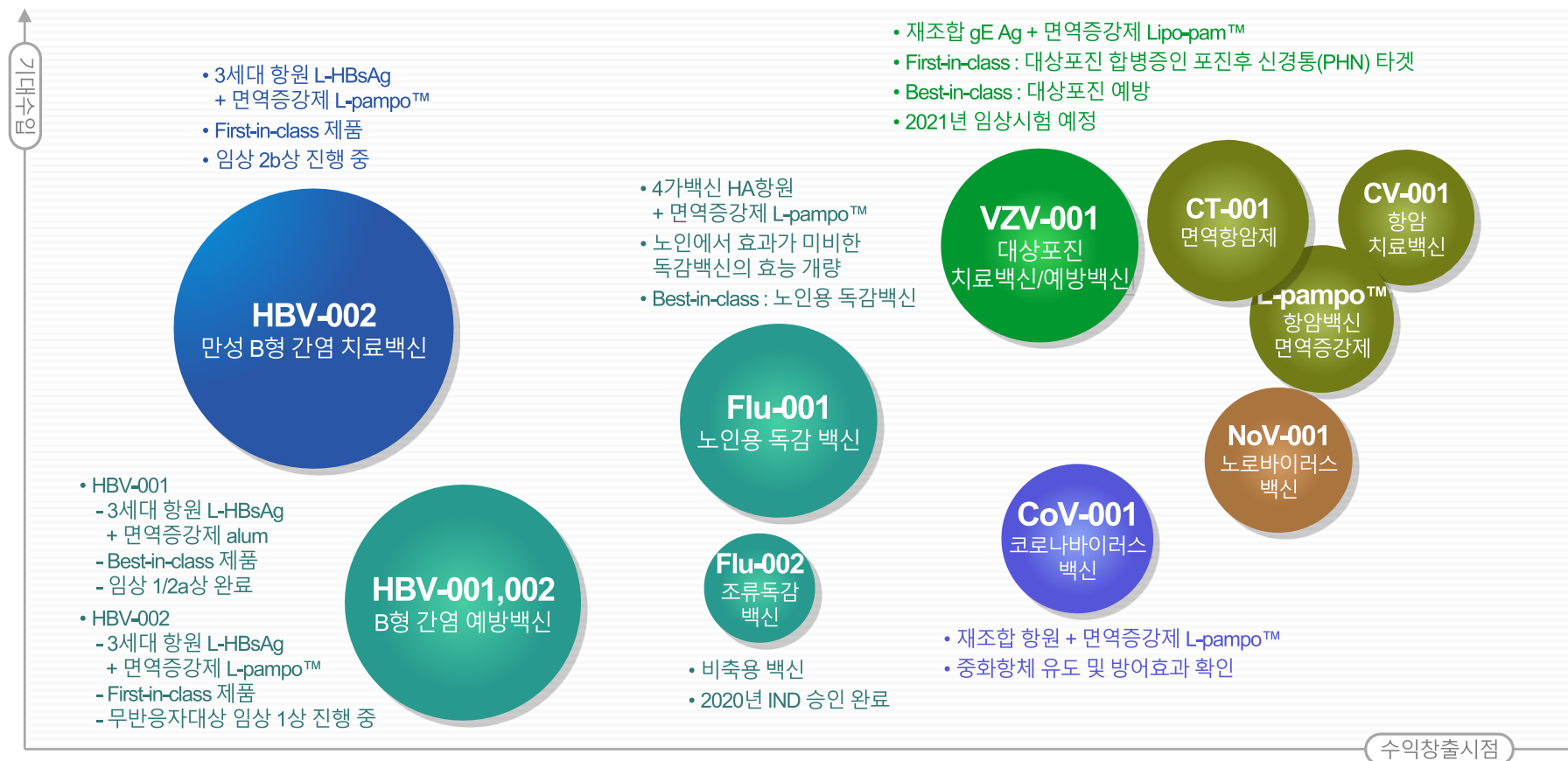
* N등급 : Keywert에서 등급분류 반영이 아직 완료되지 않은 상태

※ 당사 면역증강제 관련으로 한국특허전략개발원에서 선별한 1,149건의 유효 데이터 중에서, 국내 주요 기업(5건) 및 차백신연구소(4건) 한국 등록특허를 대상으로 등급평가 분석 (Keywert 특허평가등급 기능 활용)

* N등급 : Keywert에서 등급분류 반영이 아직 완료되지 않은 상태

면역증강 플랫폼을 활용한 포트폴리오 확장성

전략적 포트폴리오 구축으로 견고한 수익 창출 가능



수익창출시점



Chapter 2.

**CVI-HBV-002,
만성 B형 간염 치료백신**

- 01. B형 간염 치료제 한계
- 02. 만성 B형 간염 치료백신
- 03. 치료백신 임상 현황
- 04. 파이프라인 개발 전략



만성 B형 간염 치료제 한계를 극복할 병용투여용 혁신 치료백신 필요성 대두

글로벌 B형 간염 치료제 시장 지속 성장 중

글로벌 HBV 감염자 : 약 20억 명
글로벌 만성 HBV 보유자 : 약 2억 6천만 명
→ 1인 당 연간 healthcare costs : 약 3만 달러



시장규모

- 글로벌 B형 간염 치료제 시장 규모 : 약 30.6억 달러 ('24년 E)
- 진단을 및 삶의 질 개선으로 치료제 수요 증가

합병증 (간암)

- B형 간염은 60~80% 간암의 원인
- 만성 B형 간염 → 간암 발병 확률이 높음 (약 12~300배)

자료 : WHO

만성 B형 간염에 대한 혁신 치료백신 필요한 상황

기존 B형 간염 치료제 한계

- 바이러스 제거 및 완치 X
 - 바이러스 증식 억제만 가능
- 지속적 투여에 의한 내성바이러스 출현 및 부작용

혁신 치료백신 (면역치료)
필요성 대두

항바이러스제 + 혁신 치료백신(면역치료)





만성 B형 간염 치료제 시장의 medical unmet needs

기존에 허가된 항바이러스제는 HBsAg을 줄이지 못해 완치에 이르지 못한다는 한계를 가지고 있음
→ 새로운 treatment regimen이 필요한 상황

허가된 항바이러스제의 한계

분류	허가된 치료제	Dose	HBV DNA <60-80IU/ml	ALT normalization	HBsAg loss
Interferon	Pegylated interferon α -2a	180ug	19%	59%	4%
Nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor	Lamivudine	100mg	72-73%	71-79%	0%
	Telbivudine	600mg	88%	74%	0%
	Entecavir	0.5mg	90%	78%	0%
	Adefovir dipivoxil	10mg	51-63%	72-77%	0%
	Tenofovir disoproxil fumarate	245mg	93%	76%	0%
	Tenofovir alafenamide	25mg	94%	83%	0%

- **HBsAg을 줄이지 못하므로 완치 불가**
 - HBsAg에 대한 지속적 노출로 면역세포 기능 탈진(exhaustion) 발생 → 바이러스 제거를 위한 충분한 면역 조절이 이루어지지 않음
- 치료 중단 시 **리바운드**가 발생하므로 **지속적 투여 필요**

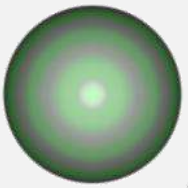
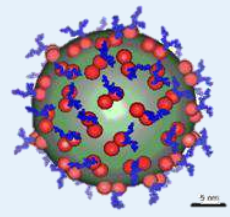


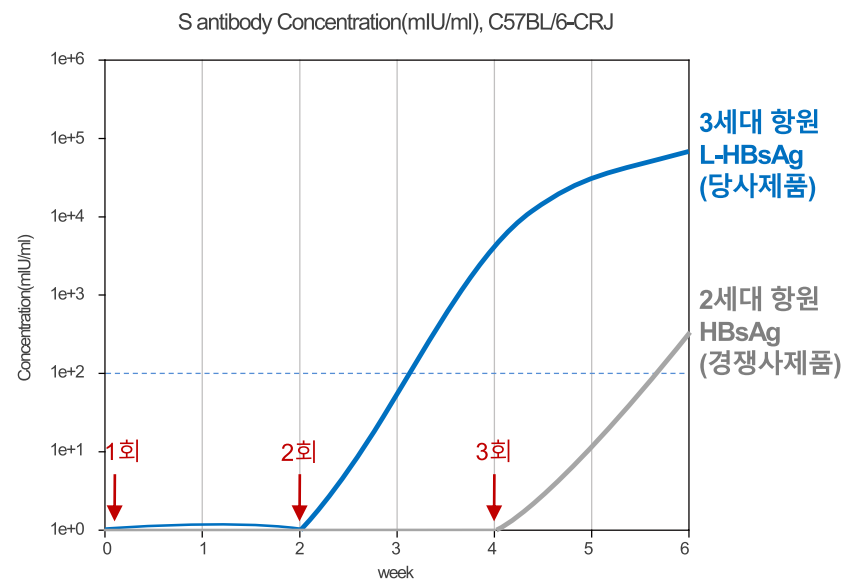
치료백신을 통한 면역 활성화로 기존 항바이러스제의 한계를 극복하고자
항바이러스제 + 치료백신 병용으로 임상 진행

만성 B형 간염 치료백신 : 항원(L-HBsAg)의 우수성

preS, S항원을 모두 포함하는 3세대 재조합 항원을 개발하여 2회 투여만으로도 면역효과가 우수함

동물면역실험 : 빠른 방어효과, 높은 항체가 유도

경쟁사제품	당사제품
 HBsAg(Yeast)	 L-HBsAg(CHO)
Yeast에서 생산 HBsAg만 포함 Glycosylation moiety 없음 3회 접종시 방어효과 유도	CHO세포에서 생산 preS1, 2 및 HBsAg을 모두 포함 Glycosylation moiety 포함 → 면역원성 높음 2회 접종으로 방어효과 유도

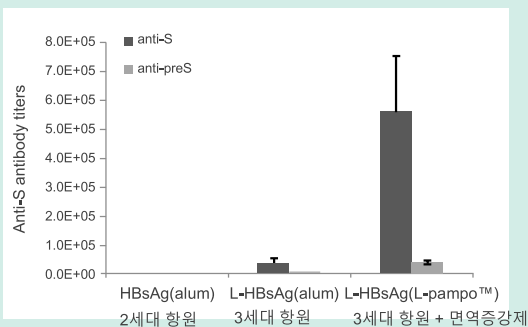


2회 접종으로
방어효과 유도

경쟁제품 대비
200배 높은 항체 유도

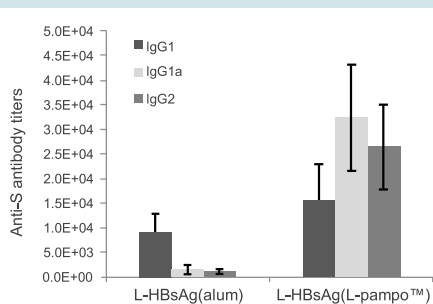
Tg 마우스모델 (HBsAg/HLA-A2 transgenic mouse)에서 치료백신의 효능 입증

Ab (anti-S, anti-preS) titers



- 면역관용상태인 동물에서 L-HBsAg + L-pampo™로 면역한 경우, **높은 항체반응**을 유도함
- 기존 제품(HBsAg)으로는 효과가 없음

Ab isotypes



- 항체 isotype IgG2a/IgG2b 유도
→ **Th1 면역반응유도**

HBsAg reduction in the blood

	항원 +면역증강제	HBsAg 평균 감소율 (%)	완치된 Mouse 수
기존	HBsAg + alum	12.2%	0/7(0.00)
차백신 연구소	L-HBsAg + alum	58.8 %	1/7(14.29)
	L-HBsAg + L-pampo™	81.9%	5/7(71.43)

- 혈중 HBsAg 파티클이 감소되었음
- 7마리 중 5마리에서 **완전히 제거**되었음

면역관용상태인 만성 B형 간염 환자에서도
면역관용을 극복하고 면역반응을 유도하여 바이러스 제거 가능성을 보임

[참고] 만성 B형 간염 치료백신 : 임상시험 1/2a상 결과 (효능)

만성 B형 간염 완치까지의 과정

만성 B형 간염 환자
(면역세포 비활성화)

HBsAg-specific T cell activation
(면역세포 활성화)

HBeAg loss
(e항원 소실)

HBsAg decrease
(s항원 감소)

HBsAg loss
(S항원 소실 = 완치)

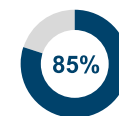
차백신연구소 임상 1/2a상 결과 (4주 후 측정)

면역세포 비활성화로 인해 면역관용 상태

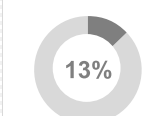
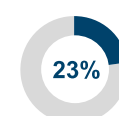
CHA Vaccine Institute
|주| 차백신연구소
CVI-HBV-002

GILEAD
GS-4774

s항원 특이적 면역세포 활성화 : 41명/48명 (85.4%)
- 면역관용 상태가 극복되는 것 확인



e항원 소실 : 8명/35명 (23%)
- 임상대상자 23%에서 e항원 소실 관찰 (Gilead 대비 약 2배 높음)



s항원 감소 : 36명/51명 (70.6%)
- 임상대상자 70.6%에서 s항원 감소 확인



장기추적(2년 후 측정)을 진행하여 만성 B형 간염 환자에서 s항원의 감소율을 확인함

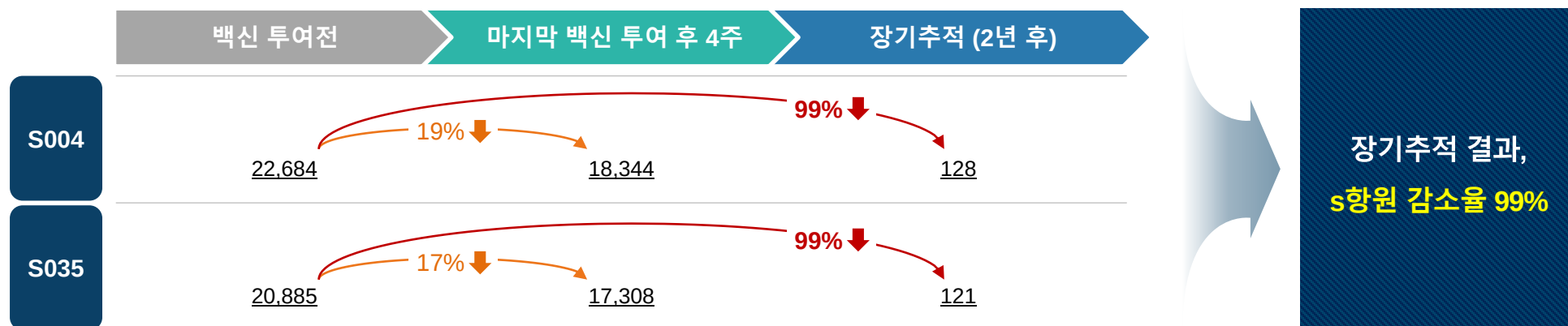
[참고] 만성 B형 간염 치료백신 : 임상시험 1/2a상 결과 (장기추적)

장기추적 결과 s항원 50%이상 감소자가 5명이나 관찰됨
(특히, 2명의 임상대상자에서 s항원 감소율 99%를 보임 - 거의 완치 단계를 보임)

만성 B형 간염 치료백신 CVI-HBV-002의 임상시험

	임상 1/2a상 (4주 후 f/up)		장기추적 (2년 후 f/up)	
	전체		전체	2군 (20ug, 6회)
s항원 50% 이상 감소	0 / 33 명		5 / 24 명	3 / 7 명
e항원 소실	4 / 33 명		6 / 20 명	3 / 6 명

s항원 검사 결과 (임상대상자 2명)





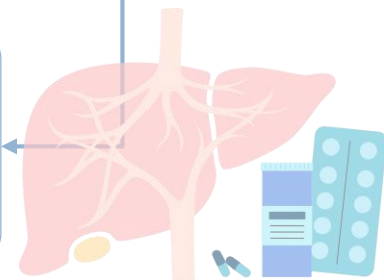
임상 2b상 진행 중이며, 향후 임상 결과 기반으로 L/O 추진 예정

임상시험 진행 계획 및 기술이전 전략

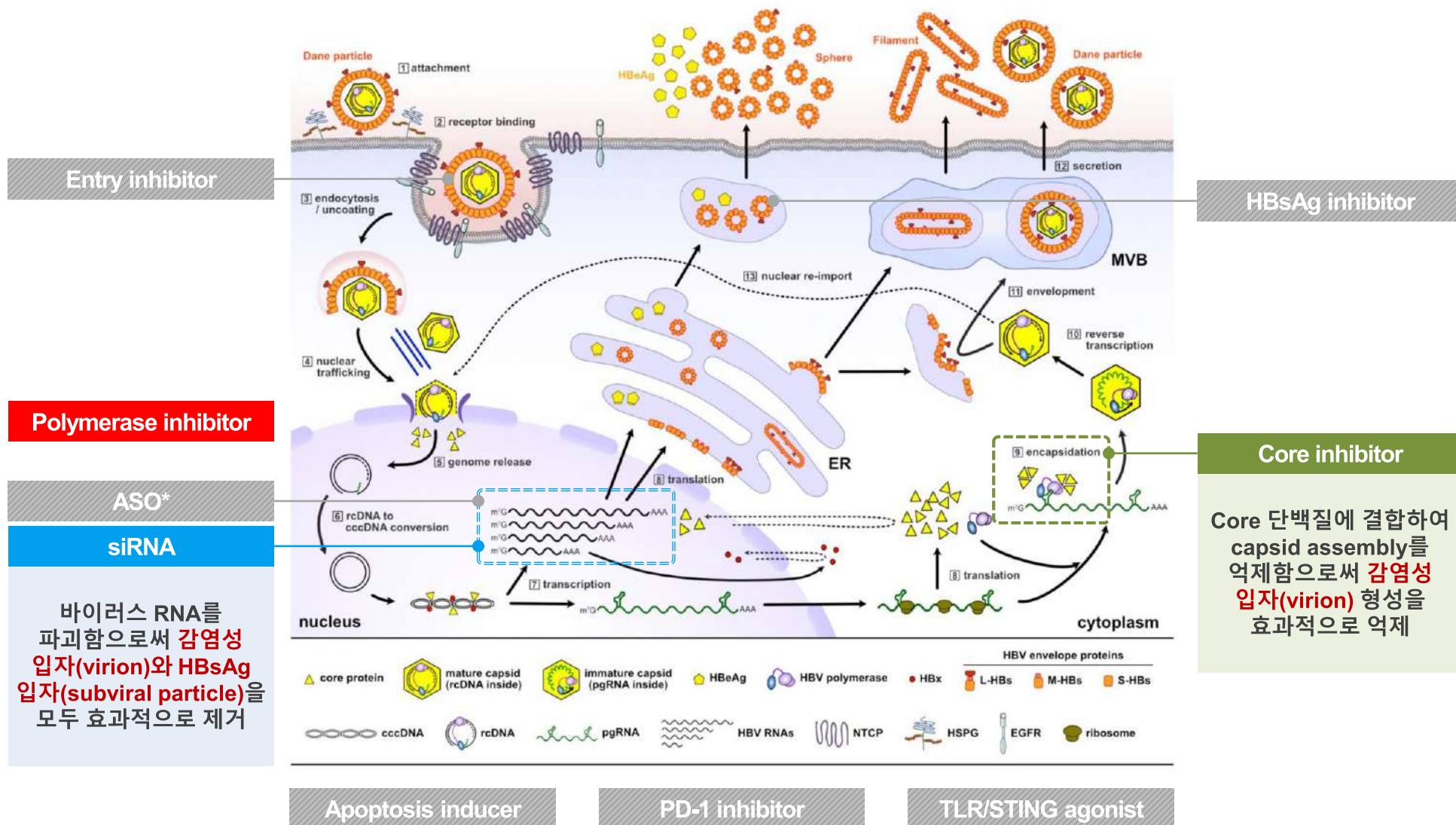
2019년 (10월)
IND 승인2019년 (12월~)
임상 2b상 개시
(9개 기관, 총 153명)2021년
모집진행 중2022년 10월
투여완료(1년간 f/up)2023년
통계분석 및
결과보고서 작성

라이선스 아웃

구분	만성 B형 간염 치료제	
	항바이러스제	면역치료제
개발 기업	    	   
한계	완치 불가, 투약 중단 시 리바운드 현상	T세포 활성화 부족
해결방안	효과적인 면역치료제 병용 투여 필요	T세포 활성화 극대화 필요



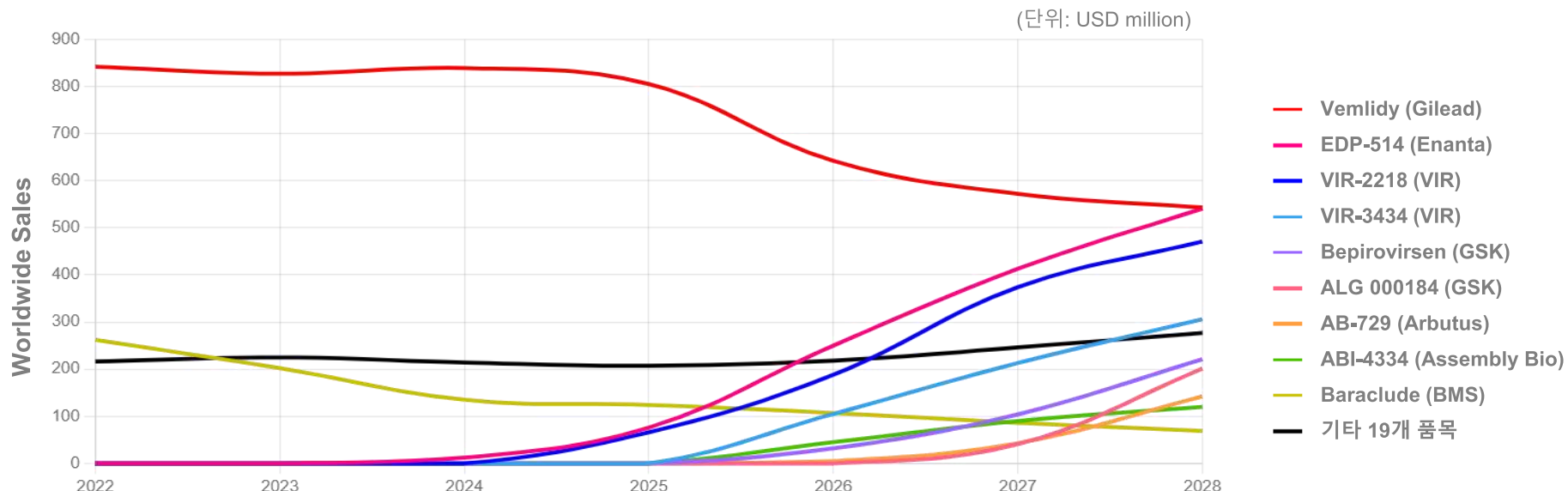
B형 간염 치료백신 병용 약물 후보



*Anti-sense oligonucleotide
자료 : Kim et al. Molecules 2021

만성 B형 간염 치료제 시장

만성 B형 간염 치료제 시장은 현재 anti-viral drug(예: Vemlidy, Baraclude) 중심에서 **combination therapy** (예: VIR-2218, VIR-3434)로 변화할 것으로 예상



만성 B형 간염 시장 동향

기존에 허가된 **anti-viral drug**와 함께
다양한 기전의 치료제를 병용으로
개발하는 양상을 보임

1

바이러스 DNA 및
cccDNA 복제 억제

Approved
(Vemlidy, Baraclude 등)

2

바이러스 항원
'HBsAg' 제거

Investigational
(VIR-2218, VIR-3434 등)

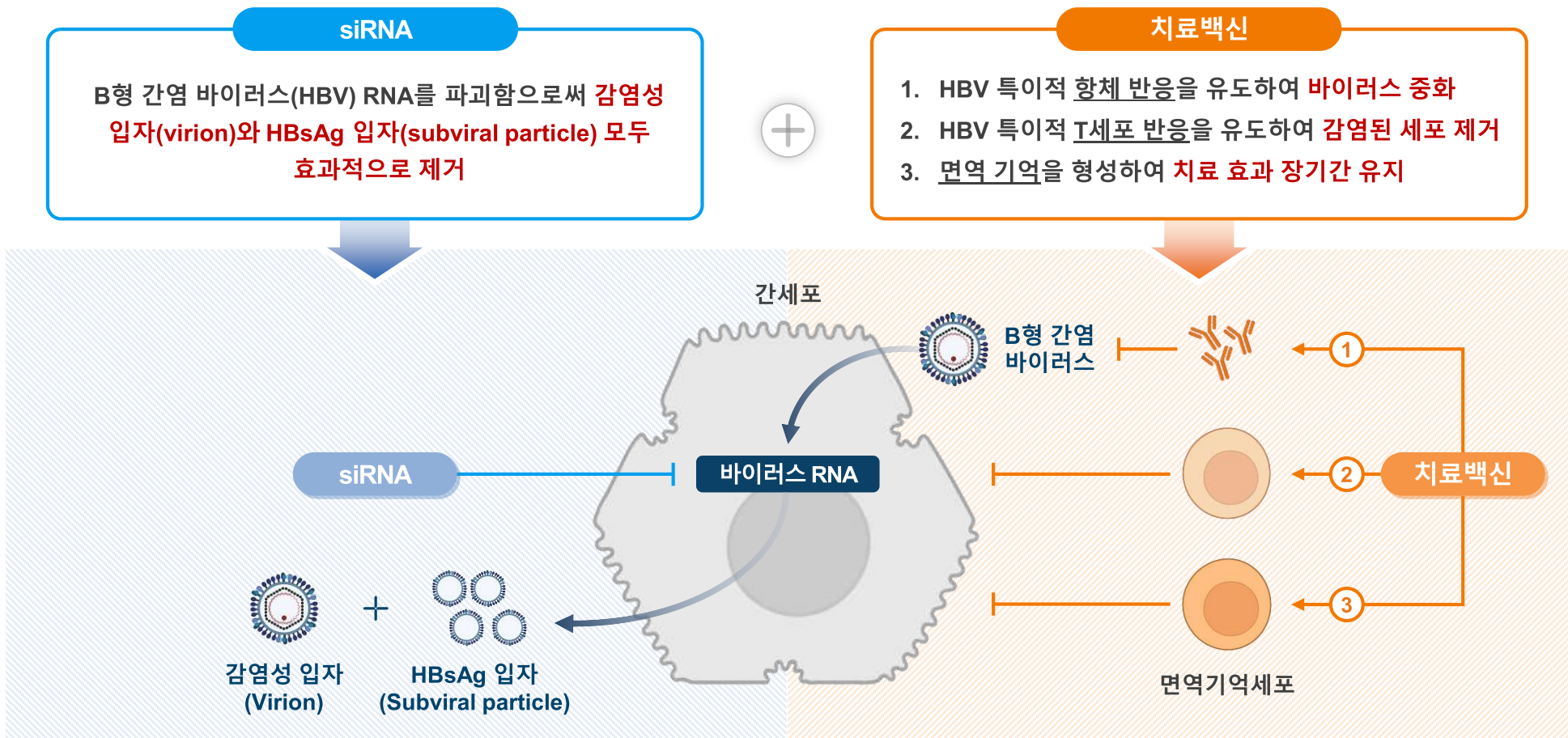
3

면역체계 반응 활성화

Investigational
(CVI-HBV-002 등)

만성 B형 간염 치료제 중 **HBsAg를 가장 효과적으로 줄이는 siRNA와 병용** 추진

✓ siRNA로 HBsAg을 줄이고, 높은 HBsAg에 의한 면역 억제가 완화된 시점에 치료백신으로 면역 활성화 → **HBsAg loss 달성 & 유지**





Chapter 3.

**CVI-HBV-002,
B형 간염 예방백신**

- 01. 차세대 혁신 B형 간염 예방백신
- 02. B형 간염 예방백신의 우수한 경쟁력
- 03. 독보적인 예방효과
- 04. 파이프라인 개발 전략



01. 차세대 혁신 B형 간염 예방백신

차세대 혁신 B형 간염 예방백신 개발

기존 백신(2세대)의 한계

편의성 개선

기존백신: 3회 접종 + 최소 6개월 필요

- 1차 접종 후, 30-55%에서 방어효과
- 2차 접종 후, <75%에서 방어효과

고위험군

(만성신부전환자, 투석환자 및 간이식환자 등)

고위험군에서 방어효과가 유도되지 않음

무반응자군

(무반응자군 존재: 10~15%)

방어효과 유도되지 않음
노인층에서도 방어효과 낮음

차세대(3세대) 혁신 B형 간염 예방백신

CVI-HBV-001

영유아용
프리미엄 예방백신



면역증강제
alum + 3세대 항원
L-HBsAg

CVI-HBV-002

성인용
예방백신



면역증강제
L-pampo™ + 3세대 항원
L-HBsAg

효능 개선

빠른 방어효과 유도(2회 접종 가능)

무반응자군에서 높은 항체가 유도

B형 간염 예방백신의 우수한 경쟁력

차세대 B형 간염 예방백신 중에서 유일하게 3세대 항원과 강력한 면역증강제 포함

경쟁사 제품 대비 차별화된 CVI-HBV-002

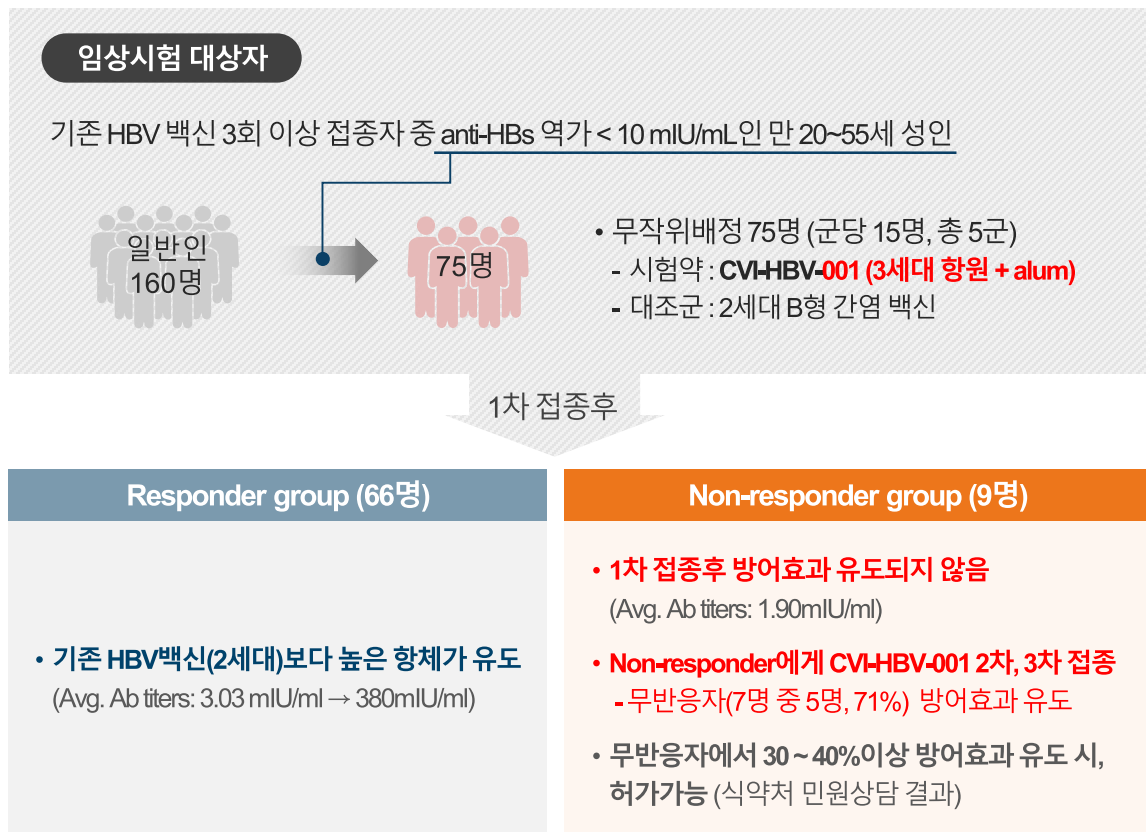
구분	기존백신	New Recombinant vaccine			
제품 (개발사)	일반적인 예방백신 	Fendrix (GSK) 	Heplisav-B (Dynavax) 	Sci-B-Vac (VBI) 	CVI-HBV-002 
항원	S (2세대)	S (2세대)	S (2세대)	Pre-S1, pre-S2, S (3세대)	preS1, preS2, S를 포함하는 항원 “L-HBsAg(3세대)” → 2세대 대비 200배 높은 효과
면역증강제	alum	AS04 (MPL+alum)	CpG ODN (TLR9 ligand)	alum	L-pampo™ → 타 제품 대비 높은 면역증강효과
특징	전세계 대상 인허가	특정 질환 환자군 대상으로 허가	2회 투여 백신	3세대 항원 백신	무반응자용 백신
허가연도 (국가)	1986 (US)	2005 (EU)	2017 (US)	2017 (Israel), 미국임상3상진행중	
허가대상	일반인	15세 이상, 신장질환자 (혈액 투석환자)	성인	성인, (영유아)	무반응자(성인)
시가총액	-	\$102.5B	\$2.23B	\$924.2M	

시가총액 2021.08.31 기준

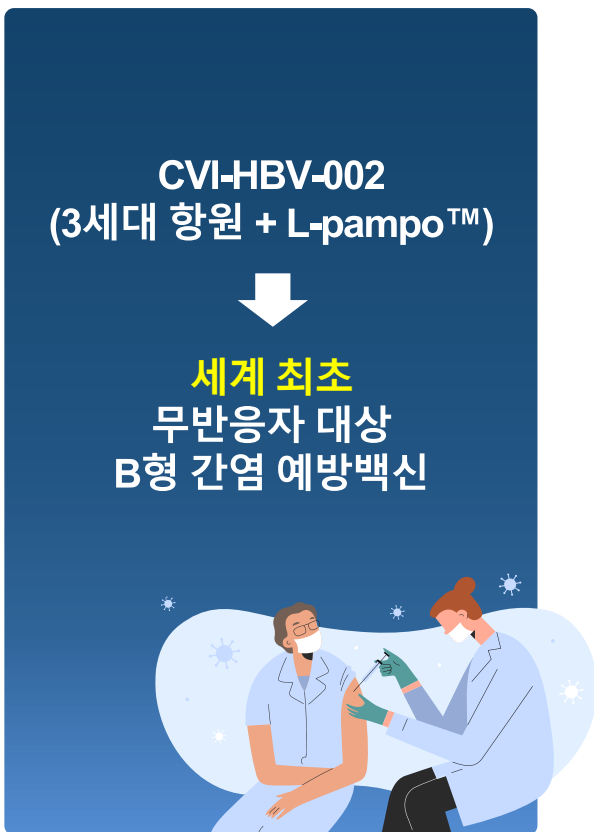


기존 B형 간염 백신에 대한 무반응자에게서 100% 방어효과 기대

CVI-HBV-001 (3세대 항원 + alum) 임상시험 1/2a상 개요 및 결과



CVI-HBV-002 개발배경



파이프라인 개발 전략

CVI-HBV-001 임상 1/2a상 완료 및 L/O 추진 예정
CVI-HBV-002 임상 1상 진행 중이며, 향후 임상 결과 기반으로 L/O 추진 예정

CVI-HBV-001 파이프라인 계획

L-HBsAg(3세대 항원) + alum

CVI-HBV-002 임상시험 진행 계획 및 기술이전 전략

L-HBsAg(3세대 항원) + L-pampo™

2012년 (12월)
임상 1/2a상 개시

2015년 (5월)
임상 1/2a 상 완료

라이선스 아웃 및
해외 파트너사 공동 개발

2021년 (6월)
임상 1상 IND 승인

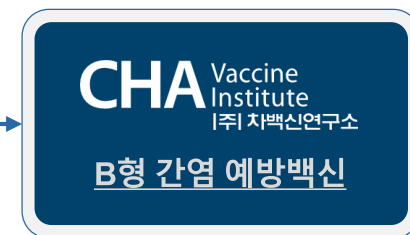
2021년 (8월~)
임상 1상 개시

2022년
투여완료

2023년
통계분석 및
결과보고서 작성

라이선스 아웃

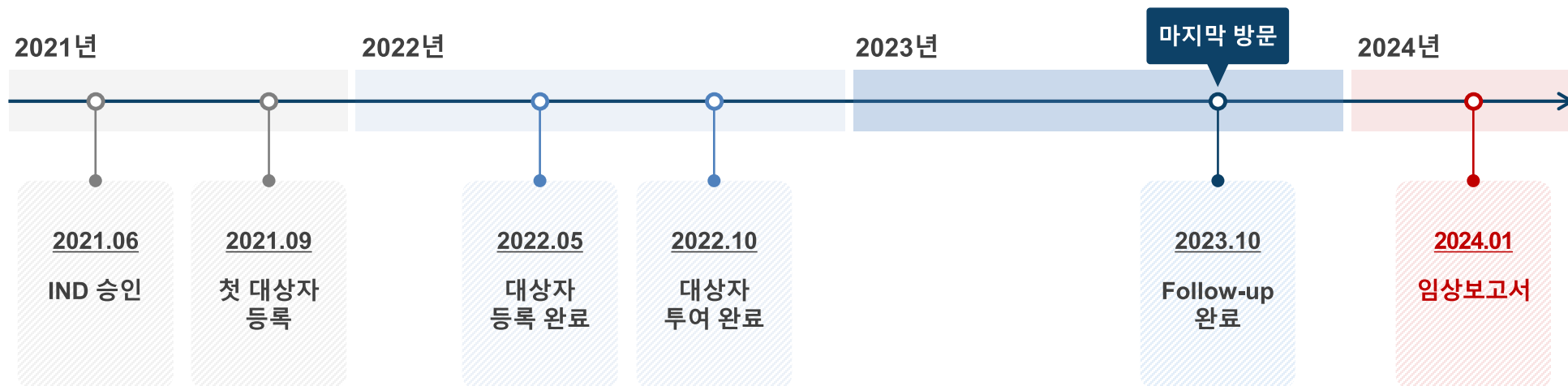
구분	B형 간염 예방백신	
	영유아용 백신	무반응자용 백신
한계	낮은 편의성 (3회 투여)	낮은 방어효과에 의해 미개발
해결방안	편의성 개선 (2회 투여)	면역증강제 사용을 통한 백신 효능 개선





02. B형 간염 예방백신 1상 타임라인

B형 간염 예방백신 1상 임상시험 타임라인



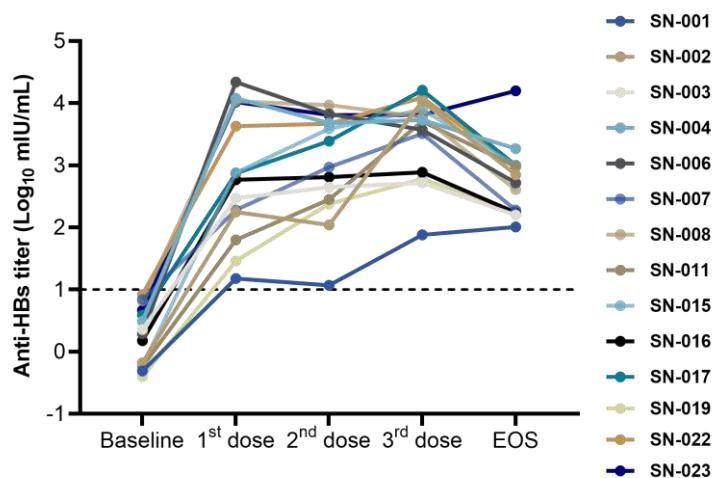
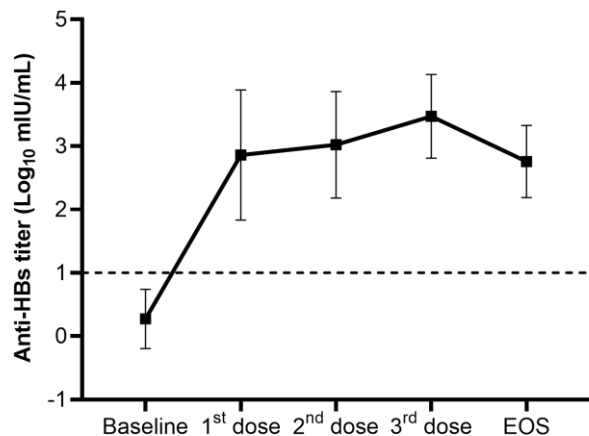
B형 간염 예방백신 1상 임상시험 진행 현황 (2023.08.25 기준)

Planned	Screened	Screening Fail	Screening	Randomized(30)		Drop-Out(1)		Ongoing(4)		Completed(25)	
				1군	2군	1군	2군	1군	2군	1군	2군
30	34	4	0	15	15	0	1	0	4	15	10

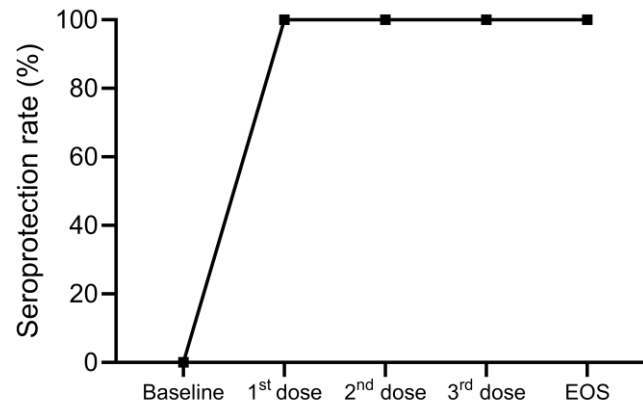


02. B형 간염 예방백신 1상 interim data

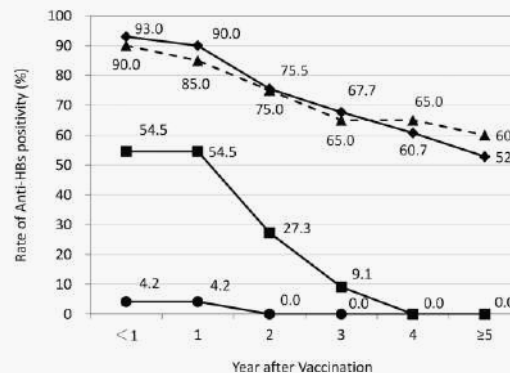
투여 완료 대상자 anti-HBs 항체가 (n=29)



투여 완료 대상자 혈청방어율 (n=29)



기존 백신 혈청방어율 비교



기존 백신은
3회 투여 시
혈청방어율 93%,
**CVI-HBV-002는 1회
투여 시점부터
혈청방어율 100%**
(투여완료자 14명 대상)

03. 기회요소 1) CDC 정책 update로 인해 HBV vaccine 접종 권장대상 확대

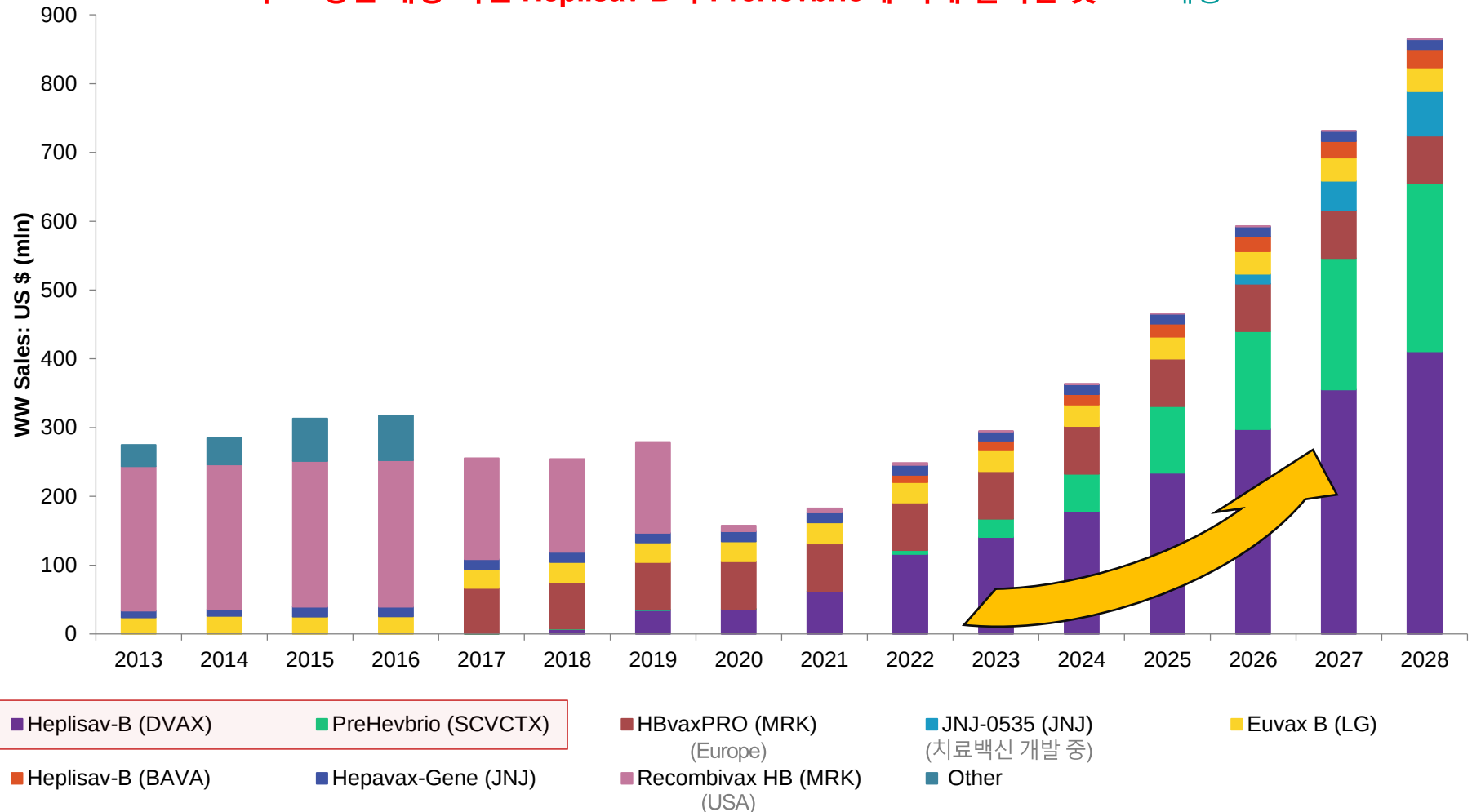
- ✓ All infants
- ✓ All children and adolescents younger than 19 years of age who have not been vaccinated
- ✓ **Adults aged 19 through 59 years (2022. 04 CDC 정책 update)**
- ✓ Adults aged 60 years and older with risk factors for hepatitis B
- ✓ Adults aged 60 years and older without known risk factors for hepatitis B (may receive)

Risk factors for hepatitis B

- Persons at risk for infection by sexual exposure
- Persons at risk for infection by percutaneous or mucosal exposure to blood
 - Persons with current or recent injection use
 - Household contacts of persons who test positive for HBsAg
 - Residents and staff of facilities for persons with developmental disabilities
 - Health care and public safety personnel with reasonably anticipated risk for exposure to blood or blood-contaminated body fluids
 - Persons on maintenance dialysis, including in-center or home hemodialysis and peritoneal dialysis, and persons who are predialysis
 - Persons with diabetes at the discretion of the treating clinician
- Others
 - International travelers to countries with high or intermediate levels of endemic hepatitis B virus (HBV) infection (HBsAg prevalence of $\geq 2\%$)
 - Persons with hepatitis C virus infection
 - Persons with chronic liver disease (including, but not limited to, persons with cirrhosis, fatty liver disease, alcoholic liver disease, autoimmune hepatitis, or an alanine aminotransferase [ALT] or aspartate aminotransferase [AST] level greater than twice the upper limit of normal)
 - Persons with HIV infection
 - Incarcerated persons

03. 기회요소 2) 시장 성장 전망 (WW Market Forecast of HBV Vaccine – GSK 제외)

CDC 정책 변화 등으로 인해 B형 간염 예방백신 시장 성장은
주로 성인 대상 백신 Heplisav-B와 PreHevbrio에 의해 일어날 것으로 예상



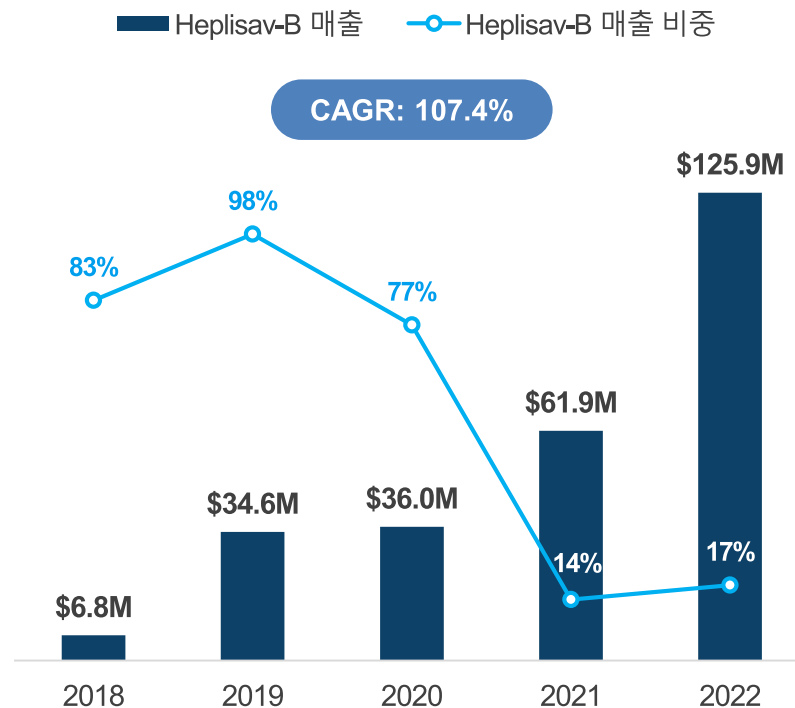
[참고] Dynavax社 개요 및 Heplisav-B 매출 추이

DYNVAX

회사명	Dynavax Technologies
설립연도	1996년
매출액 ('22)	\$722.7M
영업이익 ('22)	\$282.5M
시가총액	\$1.39B
사업분야	- 면역증강제 CpG1080 (TLR9 ligand) - B형 간염 예방백신 제품 'Heplisav-B' - 미 FDA 2017년 허가 - 2세대 항원 + 면역증강제 CpG1080 - 2회 접종 백신 - 2020년 매출 \$36M - 코로나19 백신 대상 면역증강제 제공 사업

시가총액 2023.04.21 기준

Dynavax社 5개년 Heplisav-B 매출 및 비중 추이



※ 높은 매출 성장 대비 매출 비중의 감소 원인은 코로나19 기간 중 코로나19 백신 대상 면역증강제 제공 사업의 급격한 매출 증가임.

2회 접종만으로 효과를 보인다는 부분을 집중적으로 강조

PROTECTING YOUR ADULT PATIENTS CAN BE AS
EASY AS 1-2-3



HEPLISAV-B is the first and only adult hepatitis B vaccine that provides series completion with just **2 DOSES IN 1 MONTH**¹⁻³

FEWER
DOSES

FASTER
PROTECTION

EFFICIENT
WORKFLOW

MORE PATIENTS NEED VACCINATION^{1,5} →

Find out how many more patients are eligible for hepatitis B vaccination in 2022.

HEPLISAV-B PROVIDES 2-DOSE EFFICIENCY² →

Discover how 2-dose HEPLISAV-B can make series completion easier and protect patients faster.^{2,6}



Chapter 4.

**CVI-VZV-001,
재조합 대상포진 백신**

- 01. 기존 대상포진 치료 및 한계
- 02. 재조합 대상포진 백신 등장
- 03. 차세대 혁신 재조합 대상포진 백신
- 04. 뛰어난 면역반응 효과
- 05. 대상포진 치료백신 : 포진후 신경통(PHN) 예방
- 06. 임상 현황 및 계획
- 07. 파이프라인 개발 전략



기존 대상포진 치료 및 한계

진통 효과만 있는 기존 치료제의 한계 → 효과적인 대상포진 예방 및 PHN 진전 억제가 필요

대상포진 및 대상포진에 의한 통증

대상포진이란

수두-대상포진 바이러스(VZV; Varicella zoster virus)가
신경절에 잠복해 있다가 면역력이 떨어지면 발병하는 질병

대상포진 / 대상포진 합병증의 심각성

급성통증



만성통증



통증 척도 (SF-MPQ)

- 발병 예방을 위해선 세포성 면역반응 유도가 중요
- 대상포진은 합병증이 심각하며
특히, 포진후 신경통 (PHN)은 만성통증으로 발전할 수 있음

포진 후 신경통(PHN) 치료제의 한계

구분	분류	한계
1차 약물	항우울제 (TCAs)	• 진통 효과만 있음 • 부작용 (심장질환, 녹내장, 자살위험, 경련질환 등)
	항경련제	• 부작용 (신장 기능 이상)
	국소마취제	• 진통 효과만 있음 • 부작용 (과민반응 등)
2차 약물	아편유사제	• 진통 효과만 있음 • 부작용 (약물남용, 자살위험, 운전장애 등)
	마약성 진통제	• 진통 효과만 있음 • 부작용 (약물남용, 자살위험, 운전장애 등)
3차 약물	국소 진통제	• PHN 호전에 대한 검증 없음

기존 PHN 치료제 한계

- 진통 효과만 있는 경우가 많음
- 부작용 가능성이 큼
- PHN 호전 효과 검증되지 않음

재조합 대상포진 백신 등장

대상포진 예방효과 및 PHN 억제효과가 좋은 GSK 재조합 백신 등장으로 시장 성장 중

약독화 생백신

Zostavax (Merck & Co.)



허가 2006년

Skyzoster (SK)



허가 2017년

재조합 백신 (gE 항원 + adjuvant)

Shingrix (GSK)

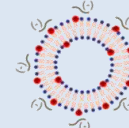


항원 gE 항원

Adj AS01
(Liposome+MPL+QS21)

허가 2017년

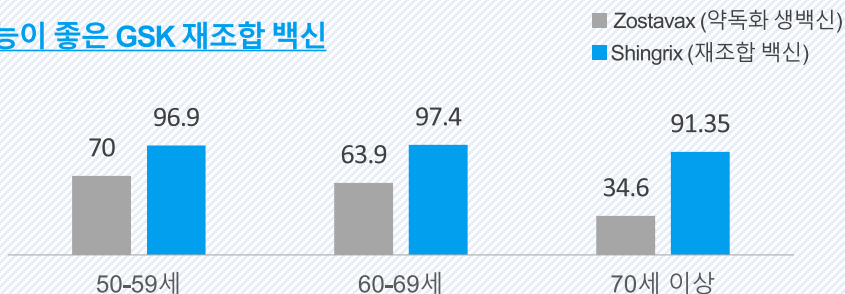
CVI-VZV-001 (CVI)



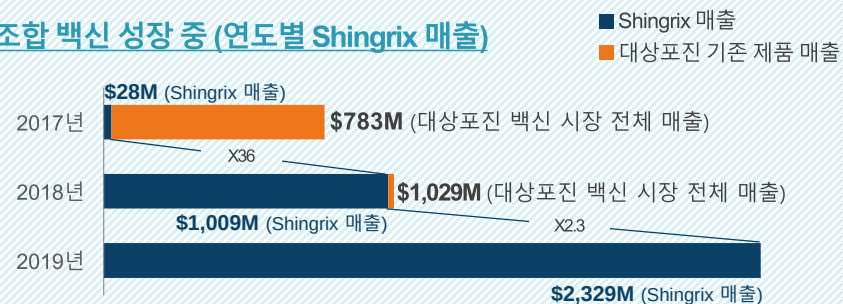
항원 gE 항원

Adj Lipo-pam™
(Liposome+L-pampo™)

효능이 좋은 GSK 재조합 백신



재조합 백신 성장 중 (연도별 Shingrix 매출)



심각한 통증을 유발하는 GSK 제품 대비 통증 유발이 없는 CVI-VZV-001

Shingrix(GSK)의 한계 → 심한 통증
(재조합 gE 항원 + 면역증강제 AS01*)

Common Side Effects of Shingrix®

Where you got the shot:	The rest of your body:
• redness • swelling • pain	• muscle aches • tiredness • headache • shivering • fever • stomach pain • nausea

통증 이슈가 없는 CVI-VZV-001
(재조합 gE 항원 + 면역증강제 Lipo-pam™)

차세대 혁신 재조합 대상포진 백신

CHA Vaccine Institute
|주| 차백신연구소

CVI-VZV-001

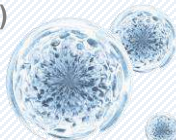


만성 B형 간염 치료백신
임상시험에서
통증 이슈가 전혀 없었음

CDC ACIP

(Advisory Committee on Immunization Practices)

- 재조합백신인 Shingrix 사용을 권장하였음 (2017.10. 25)
- 단, 주사시 **심한 통증 및 Flu-like symptom**을 유발함



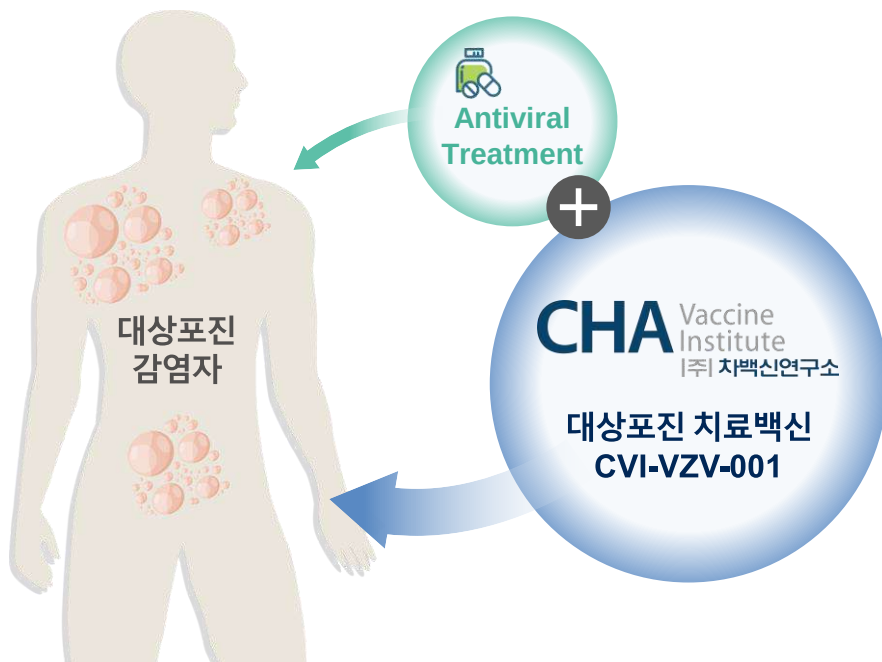
* AS01 : Liposome + MPL + QS21 로 구성되는 GSK의 면역증강제



대상포진 치료백신 : 포진후 신경통(PHN) 예방

글로벌 유일, 대상포진 항바이러스제와 병용 투여 가능한 대상포진 치료백신

CVI-VZV-001 장점 → 글로벌 최초 병용투여 가능한 PHN 예방백신으로 확장



PHN 발생률 50% 감소↓

경쟁사 제품의 한계 : 병용투여 불가능

- **Zostavax(약독화 생백신)**
살아있는 바이러스를 포함하므로 대상포진 발생시 환자에 투여가 어려움
- **Shingrix(재조합 백신)**
접종시 통증과 부작용이 있으므로
심각한 통증을 동반하는 대상포진 환자에 투여가 어려움

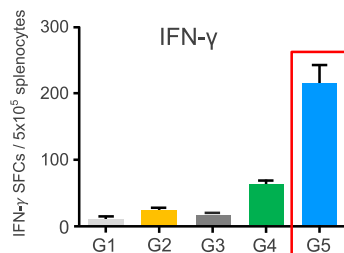
CVI-VZV-001의 장점 : 병용투여 가능

- 세포성 면역반응을 유도
→ 통증 원인 "varicella-zoster 바이러스" 감소시킬 수 있음
- Polyfunctional T세포 유도
→ 효과적으로 바이러스 증식을 억제 (PHN으로 진행 억제)

타 경쟁 재조합 백신 대비 높은 면역반응 효능 율등

약독화 생백신(Zostavax, Merck & Co.)과의 효능 비교

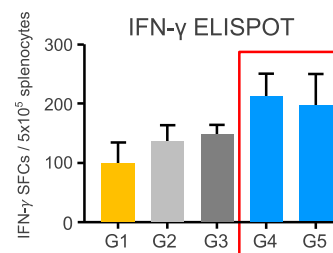
세포성 면역반응 분석



- G1. PBS
- G2. Zostavax (Merck & Co.)
- G3. VZV gE 항원 + alum
- G4. VZV gE 항원 + L-pampo™
- G5. VZV gE 항원 + Lipo-pam™

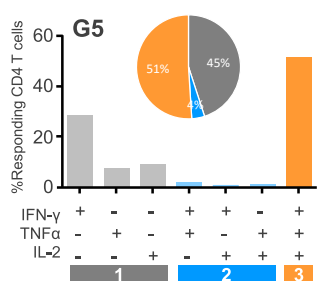
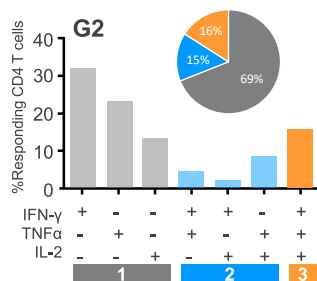
재조합 백신(Shingrix, GSK)과의 효능 비교

세포성 면역반응 분석

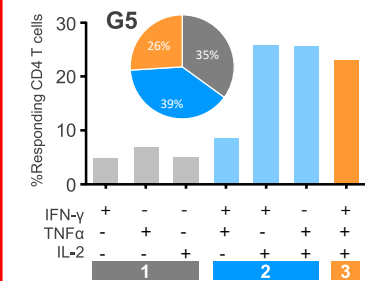
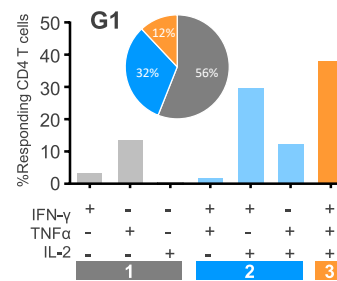


- G1. VZV gE 항원 2.5μg + AS01 (Shingrix, GSK)
- G2. VZV gE 항원 2.5μg + Lipo-pam™ 1x (#1)
- G3. VZV gE 항원 2.5μg + Lipo-pam™ 1/2x (#1)
- G4. VZV gE 항원 2.5μg + Lipo-pam™ 1x (#2)
- G5. VZV gE 항원 2.5μg + Lipo-pam™ 1/2x (#2)

Polyfunctional T cell 분석



Polyfunctional T cell 분석



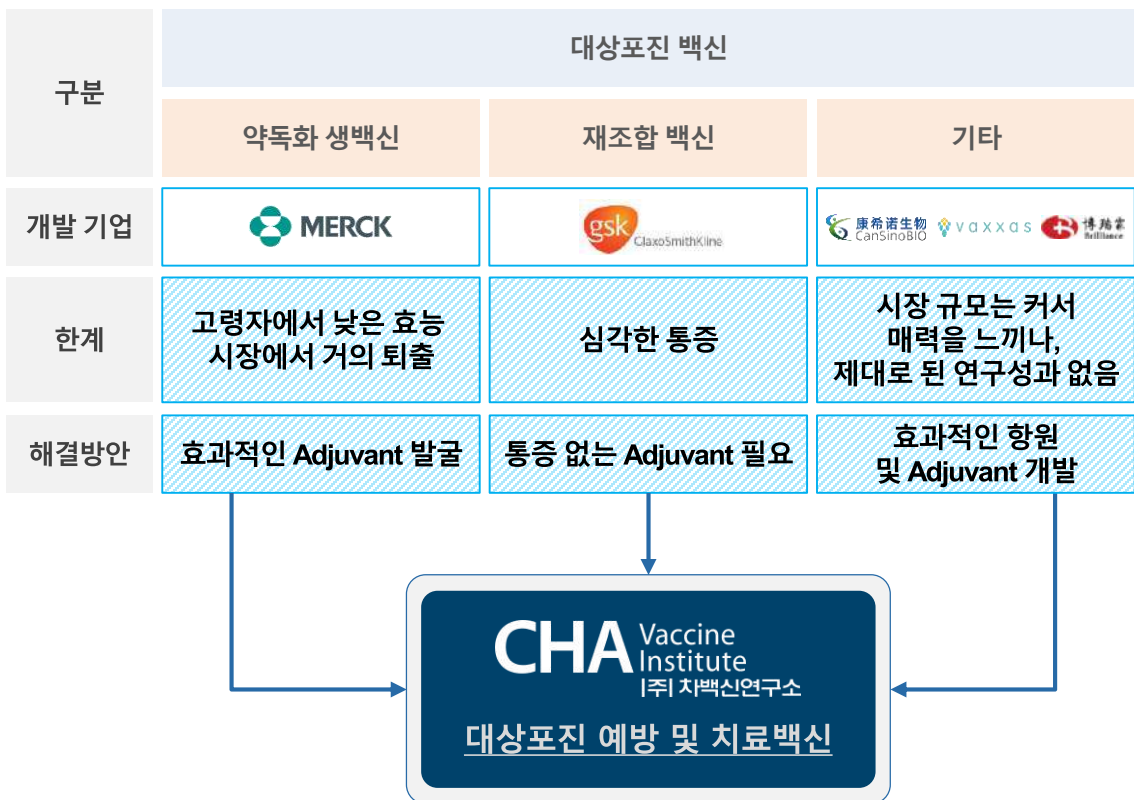


임상 1상 진행 중이며, 향후 임상 결과에 따라 L/O 추진

임상시험 진행 계획 및 기술이전 전략

2021년 (8월)
임상 1상 IND 제출2023년
임상 1상 개시2023년
임상 1상 투여완료2024년
치료백신
임상 1/2a상 IND 승인2025년
치료백신
임상 1/2a상 개시

L/O 추진

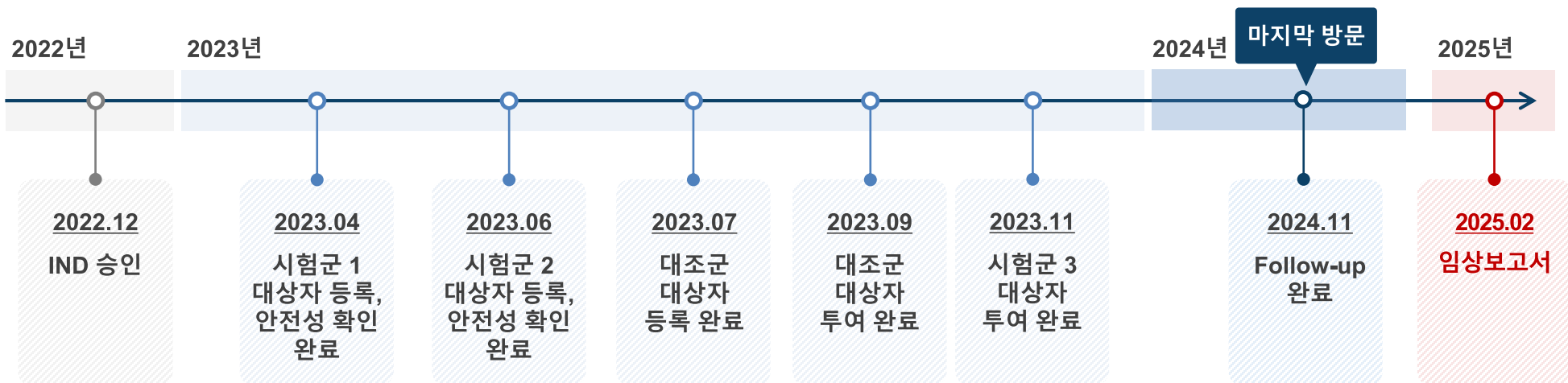


02. 대상포진 예방백신 1상 개요

계획서 제목	만 50세 이상 65세 미만의 건강한 성인에서 CVI-VZV-001의 안전성 및 내약성을 평가하고 면역원성을 탐색하기 위한 다기관, 활성 대조군, 공개 제 1상 임상시험		
임상시험기관	- 은평성모병원 (최정현/감염내과) - 분당차병원 (김종훈/감염내과)	대상자수	24명 (8명/군) - 시험군 1, 시험군 2, 대조군
시험 대상자	만 50세 이상 65세 미만의 건강한 성인 남·여		
용법·용량	- 시험군은 CVI-VZV-001을 근육 내 투여 - 시험군 1: 8주 시점까지 CVI-VZV-001 0.37 mL를 총 2회 (0, 8W, 각 1회씩) 투여 - 시험군 2: 8주 시점까지 CVI-VZV-001 0.50 mL를 총 2회 (0, 8W, 각 1회씩) 투여 - 대조군은 8주 시점까지 싱그릭스주 0.50mL를 총 2회 (0, 8W, 각 1회씩) 근육 내 투여		
임상시험 진행일정	2차 투여 후 48주 안전성 확인 - 총 56주 (시험군 1, 시험군 2, 대조군)  The diagram illustrates the clinical trial timeline. It is divided into three main phases: Screening (Visit 1), Treatment (Visits 2-7), and Follow-up (Visits 8-9). Visits are marked at -1W, 0, 4W, 8W, 1W, 4W, 24W, and 48W. Blue dots indicate the timing of the first and second vaccinations at Visit 2 (0W) and Visit 5 (8W) respectively. The timeline includes a break between Visit 7 and Visit 8.		
1차 평가항목	대상포진 예방백신 CVI-VZV-001의 안전성(Safety), 내약성(Tolerability) 평가		
2차 평가항목	- 대상포진 예방백신 CVI-VZV-001의 면역원성(Immunogenicity) 평가 - 체액성 면역반응 : Anti-VZV 항체 분석, Anti-VZV glycoprotein ELISA - 세포성 면역반응 : IFN-gamma ELISpot 분석, Polyfunctional T cell 분석		

02. 대상포진 예방백신 1상 타임라인

대상포진 예방백신 1상 임상시험 타임라인



대상포진 예방백신 1상 임상시험 진행 현황 (2023.08.28 기준)

Planned	Screened	Screening Fail*	Screening	순차적 배정 (26)			Drop-Out**(3)			Ongoing (23)			Completed (0)		
				시험군 1	시험군 2	대조군	시험군 1	시험군 2	대조군	시험군 1	시험군 2	대조군	시험군 1	시험군 2	대조군
24	31	5(+1)	-	8	8	11	-	-	3	8	8	8	-	-	-

* 제외기준 위반, 동의 철회

** 임상시험 계획서 위반

파이프라인 개발 전략

임상

타임라인

B형 간염
예방백신
1상

2019-2021

2022

2023

2024

2021.06 IND 승인
2021.09 첫 등록

2022.05
등록 완료

2022.10
투여 완료

2023.10
f/up 완료

2024.01
임상보고서

B형 간염
치료백신
2b상

2019.10
IND 승인

2020.02
첫 등록

2022.07
등록 완료

2022.11
투여 완료

2023.11
f/up 완료

2024.05
임상보고서

대상포진
예방백신
1상

2022.12
IND 승인

2023.02
임상 개시

2023.11
투여 완료

2024.11 f/up 완료
2025.03 임상보고서



Chapter 5.

파이프라인 확장성

- 01. 파이프라인 확장성
- 02. 항암백신 CVI-CV-001
- 03. 면역항암제 CVI-CT-001
- 03. 독감 백신 CVI-Flu-001
- 04. 코로나 백신 CVI-CoV-001



면역증강 플랫폼을 통한 다양한 파이프라인 확장

	Peptide 항암백신 CVI-CV-001	면역항암제 CVI-CT-001	노인용 독감 예방백신 CVI-Flu-001	재조합 코로나 예방백신 CVI-CoV-001
특징	• 펩타이드 조합 + adjuvant L-pampo™ • 항암 치료와 재발방지 효과	• TLR adjuvant 자체의 항암기능 활용 • 암세포 사멸과 면역활성화 효과	• 기존항원 + adjuvant L-pampo™ • Adjuvant를 활용하여 백신 효능개선 • 특히 노인에서 효능개선	• 재조합 항원 + adjuvant L-pampo™ • 안전성, 유효성이 확인된 플랫폼 • 면역원성, 방어효과 확인
상용화 백신 대비 경쟁우위	• 항원 조합으로 면역회피 기작 극복 • 다양한 암타겟 설정 가능	• 면역활성이 높은 TLR ligand • 임상시험으로 안전성 확인	• 백신 효능개선 : 방어효과, 지속성 • 항원 sparing effect • Influenza virus B type에 대한 효과 증진	• 다수 국내외 기업과 협업으로 진행 (CanSino, 팬젠 등)



항암백신의 중요성



암의 면역치료

면역치료 (Immunotherapy)

Monoclonal Antibodies (단일클론항체)

암세포와 결합하여 성장 억제 및 cell death 유발

Cancer Vaccine (항암백신)

Immune Modulators (면역조절제)

면역반응 정도를 조절

Immune Checkpoint Inhibitors (면역관문억제제)

면역 관문 수용체 억제를 통한 T세포 기능 조절

Adoptive T Cell Therapy (항암 T세포 치료)

T세포의 암세포 인식 개선

암항원 (Tumor antigen)



+

면역증강제 (Adjuvant)



- Cytotoxic T cell 분화 증식
+ 암항원 특이적 면역반응
→ 암세포 파괴, 암 진행 늦춤
- 타 항암치료 또는 면역치료와 조합
→ 독창적 보조/병용치료 적용 가능

항암백신의 중요성

암의 재발 방지

- 암의 재발율 : 평균 30~40%

암종류	재발율
난소암	85%
방광암	50%
유방암	30%
췌장암	~40%
전립선암	~40%

→ 항암백신은 면역 메모리를 통해
암재발을 방지

병용치료에 적합

- 글로벌 암 치료 트렌드 : 병용치료
- 항암 병용치료의 단점 : 높은 독성과 위험성
 - 항암치료는 단독으로도 독성이 높음
 - 다수의 항암치료 병행시 독성 누적
- 항암백신은 낮은 독성으로 병용치료에
적합하여 병용치료제로 선호도가 높음

펩타이드 항암백신 개발 현황 및 한계

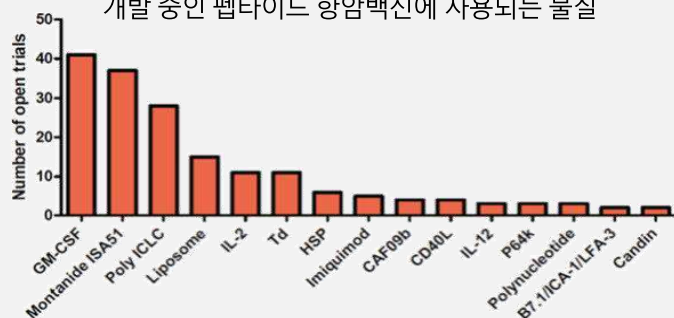
Peptide
항암백신면역
항암제노인용
독감 백신코로나
백신

강력한 면역증강제를 사용하는 것이 성공적인 펩타이드 항암백신 개발의 필수요소임

펩타이드 항암백신 개발 동향

Phase I	Phase II	Phase III
NovoCure 교모세포종	IMA970, Immatix 간암	GV1001, Gemvax 췌장암 (승인-리아백스주)
PVX-410, Oncoprep 무증상다발 골수암	VX-001, Vaxon Biotech 비소세포폐암	Rindopepimut, Celldex 교모세포종
BioNTech 급성 림프모구 백혈병		Stimuvax, Merck KGaA 비소세포폐암
Galinpepimut-S, Sellas 난소암		

개발 중인 펩타이드 항암백신에 사용되는 물질



다양한 펩타이드 항암백신의 임상시험이 다수 진행 중이나, 효능 불충분으로 개발 중단, 상용화 포기 등 개발이 미진함

효과적인 멀티 펩타이드 항암백신의 중요성

Phase III Trial Shows No Survival Benefit of Adding First-Line IMA901 Vaccine to Sunitinib in Advanced Renal Cell Carcinoma

By Matthew Dinger

November 25, 2019

See Research



In the phase III IMAPRINT trial reported in *The Lancet Oncology*, Brian I. Rini, MD, PhD, of the Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute, and colleagues found no overall survival benefit of adding the multipolypeptide cancer vaccine IMA901 to sunitinib (Sunitinib) in the first-line treatment of locally advanced or metastatic renal cell carcinoma. IMA901 contains 10 tumor-associated peptides. A phase II study had shown an association between overall survival and T-cell responses to the vaccine.

Study Details

IMA901 did not improve overall survival when added to sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma.

— Brian I. Rini, MD, and colleagues

Twitter this quote

In this open-label trial, 339 MHA-A*02-positive patients from 124 sites in Germany, France, Italy, the Netherlands, Norway, UK, Hungary, Poland, Russia, Romania, and the United States were randomized 3:2 between December 2010 and December 2012 to receive sunitinib plus IMA901 (n = 204) vs sunitinib monotherapy (n = 135). Sunitinib was given as 50 mg orally once daily for 4 weeks on and 2 weeks off treatment until disease progression, death, or withdrawal of consent. Evidence suggested that a week of sunitinib results in a reduction in cytokine-derived suppressor cells and regulatory T cells. Thus, a 5-week time point was selected for vaccination to achieve a liveable immunomodulatory effect and optimal antitumor T-cell response.

- 10가지 멀티 펩타이드로 구성된 항암백신 IMA901(Immatix)
- 신장암환자에 GM-CSF와 Montanide를 병용한 임상 3상 진행
- 생존률과 면역효능의 유의미한 효과를 보이지 않아 개발 실패

단일표적 펩타이드 항암백신의 한계를 극복하기 위해 멀티 펩타이드 항암백신이 개발되고 있으나 성과가 미진함

펩타이드 항암백신에 대한 면역증강제 L-pampo™의 면역증강 효과

Peptide
항암백신

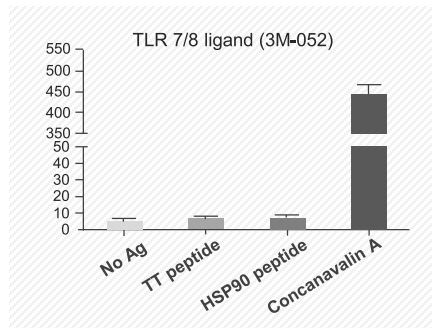
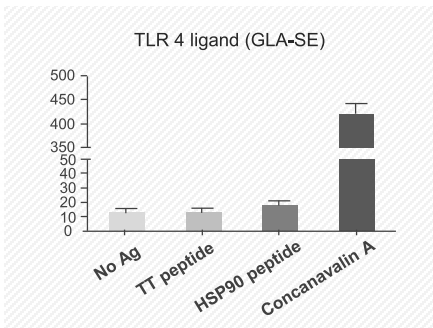
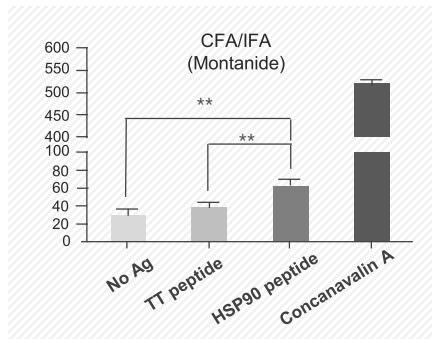
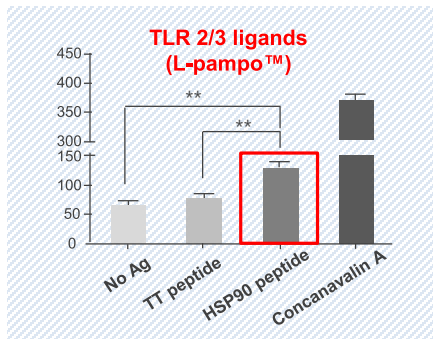
면역
항암제

노인용
독감 백신

코로나
백신

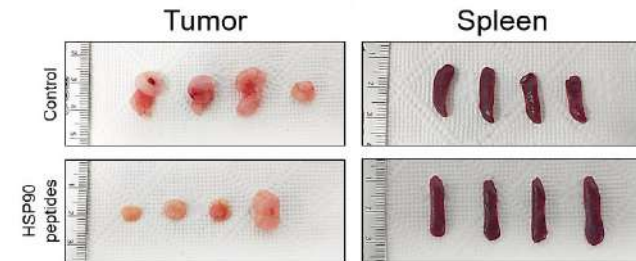
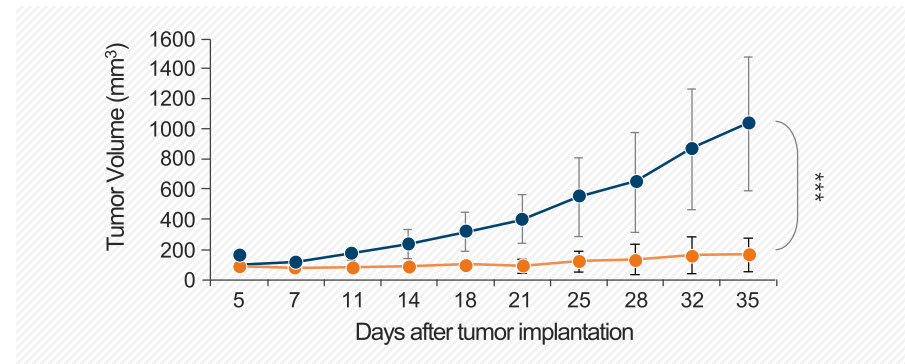
Adjuvant 효능 비교

- **HSP90 peptide** : 암세포에 의해 발생하는 특이 단백질 (항암백신을 구성하는 암항원으로 사용됨)
- FVB mouse 모델
- 당사 L-pampo™가 상용 또는 임상 중인 면역증강제보다 항원 특이적인 IFN- γ T 세포 유도에 우월성을 보임



Tumor suppression 확인

- MMTVneu Tg FVB mouse 모델 (female, 6주령, 군당 4마리)
- 10일 간격 총 3회 투여, S.C.
- 마우스 유래 HER-2 과발현 유방암 세포주



펩타이드 항암백신 관련 기술이전 (애스톤사이언스)

Peptide
항암백신면역
항암제노인용
독감 백신코로나
백신

구분	내용
L/O 체결 기업	• 애스톤사이언스 (Aston Sci.)
일시	• 2021년 2월
적용 물질	• 애스톤사이언스에서 개발중인 항암백신 - HSP90 epitope(p4 and/or p5) 활용하여 개발 - 전달 방식: Peptide 외 DNA, mRNA 포함
적응증	• HSP90 epitope(p4 and/or p5)를 이용한 항암백신 적용 가능한 모든 암종
지역	• 글로벌
Upfront	• 총 25억원
개발 Milestone	• 총 555억원 - 애스톤사이언스가 수취하는 Upfront의 20%로 최대 400억원 - 해외 허가시 100억원, 한국 허가시 20억원
Sales Bonus	• 총 430억원 (누적 net sales에 따라 3회 지급)
Royalty	• 연간 net royalty의 7.5% (1조 3,619억원 * 7.5% = 1,021억원)
Sub License Out	• Sub License Out 시 총 수익의 20%
계약규모	• 약 2,031억원

애스톤사이언스 기술이전계약서



애스톤사이언스 임상 1상 IND 승인

애스톤사이언스, 혁신신약 암치료 백신 임상 1상 IND 승인

파이낸셜뉴스 입문 2021.02.03 10:59 수정 : 2021.02.03 10:59

[파이낸셜뉴스] 신약개발 바이오 기업인 애스톤사이언스는 식품의약품안전처로부터 자사의 혁신신약(First in class)을 지칭하는 암 치료 백신 AST-021p의 최초 임상 1상 IND(임상시험계획)을 지난날 28일 승인받았다고 3일 밝혔다.

암 치료 백신 AST-021p는 종양 세포에 의해서 발생하는 독이 단백질 HSP90의 일부분을 항원 결정기(epitope)로 사용하여 개발된 약품이다. 암 세포에 강력한 면역 반응을 유도하는 보조 T 세포(Th1)인 성숙세포로 활성화시키는 새로운 기전으로 면역성과 약효면에서 기존 암 치료제의 차별화된 암 치료 옵션을 제공할 수 있을 것으로 회사는 기대하고 있다. 특히 다양한 암종 환자의 수를 추 개발 방식과 표준 치료 불가능한 발기 암 환자에게 최적의 치료법이 될 전망이다.

승 19명으로 계획된 이번 임상 1상 암 치료 백신에 최적화된 디자인을 적용하여 약품 효과가 기대되는 상황에 최대한 많은 환자가 들어갈 수 있게 설계했다. 또, 단순한 약물의 안전성과 내약성 뿐만 아니라 강력한 면역학적 특효 작용으로 예상되는 용량의 환자군에서 예비 면역학적 유효성을 예측할 수 있도록 설계되었다. 이를 통해 후속 임상 연구도 속도를 낼 수 있을 전망이다.

이 회사는 특히 바이오-제약 업계에서의 풍부한 경험과 국내외 네트워크를 활용한 자체 연구개발과 다양한 오픈이노베이션 전략을 바탕으로 파이프라인 포트폴리오를 구성하고 임상 개발을 중점에 둔 신약 개발을 진행해 시장에서 높은 평가를 받고 있다. 가능성을 확인한 지평선엔처웨이, 파이프라인처웨이, 타임볼러 등 두 투자자로 참여해 시리즈 B까지 총 210억원대의 투자를 유치했다.

dschoi@fnnews.com 최두선 기자

※ 저작권 © 파이낸셜뉴스. 무단 전재, 재배포 금지

CHA Vaccine Institute (주) 차백신연구소

L-pampo™, a novel TLR2/3 agonist acts as a potent cancer vaccine adjuvant by regulating dendritic cells in draining lymph nodes

Eunyoung Chun¹, Eunyeol Ko¹, Yoonki Heo¹, Sejung Park¹, Si-On Park¹, Byung Cheol Ahn¹, Jung Sun Yum¹
¹R&D Center, CHA Vaccine Institute, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea

Introduction

Robust T-cell immune responses are critical for the development of cancer vaccines. TLR agonists enhance innate and adaptive immune responses and have been evaluated as efficient adjuvant systems. We have developed L-pampo™, a proprietary adjuvant composed of TLR2 and TLR3 agonists, which induce strong humoral and cellular immune responses against infectious diseases such as HBV and SARS-CoV-2. Most recently, we identified the therapeutic role of L-pampo™, which promotes anti-tumor immunity and enhances immune checkpoint blockade. Here, we demonstrate that L-pampo™ promotes dendritic cell (DC) activation and recruitment in draining lymph nodes, followed by antigen-specific T-cell immune responses and anti-tumor immunity. This data support that L-pampo™ can be a potent adjuvant system for cancer vaccines.

Results

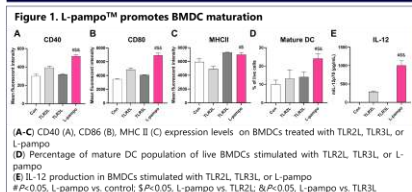
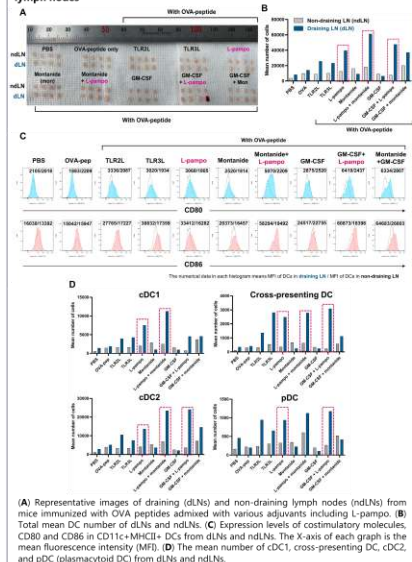


Figure 2. L-pampo™ and the combination with GM-CSF or Montanide promote the recruitment and activation of the DC population in draining lymph nodes



Methods

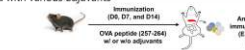
I. Generation of bone marrow-derived DCs (BMDCs) and activation of BMDCs with adjuvants including L-pampo™



II. Analysis of immune cells from draining and non-draining lymph nodes



III. Analysis of antigen-specific T cell responses from mice immunized with antigen admixed with various adjuvants



IV. Effect of L-pampo™ as a cancer vaccine adjuvant and the combination therapy with PD-L1 antibody



Results

Figure 3. L-pampo™ and combination with GM-CSF of Montanide increase antigen-specific T-cell responses

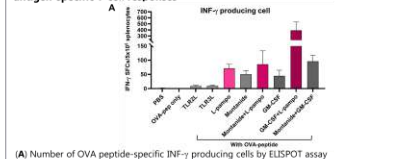
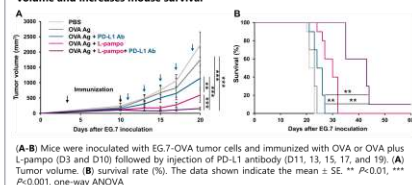


Figure 4. L-pampo™ and combination with PD-L1 antibody, reduce tumor volume and increases mouse survival



Conclusions

L-pampo™ promotes the recruitment and activation of DCs in draining lymph nodes, inducing antigen-specific T cell responses and an anti-tumor effect. In addition, the combination of L-pampo™ with GM-CSF or Montanide increases DC maturation and T cell responses. This study suggests that L-pampo™ can be a potent cancer vaccine adjuvant and a sufficient candidate for combination treatment.

References

1. Pyun, J. Y., et al. (2022) L-pampo™, a novel TLR2/3 agonist acts as a potent cancer vaccine adjuvant by regulating dendritic cells in draining lymph nodes. *Vaccine* 40(12):2211-2221.
2. Pyun, J. Y., et al. (2022) L-pampo™, a novel TLR2/3 agonist acts as a potent cancer vaccine adjuvant by regulating dendritic cells in draining lymph nodes. *Vaccine* 40(12):2211-2221.
3. Pyun, J. Y., et al. (2022) L-pampo™, a novel TLR2/3 agonist acts as a potent cancer vaccine adjuvant by regulating dendritic cells in draining lymph nodes. *Vaccine* 40(12):2211-2221.

면역관문억제제 정의 및 허가제품

Peptide
항암백신면역
항암제노인용
독감 백신코로나
백신

면역관문억제제의 정의

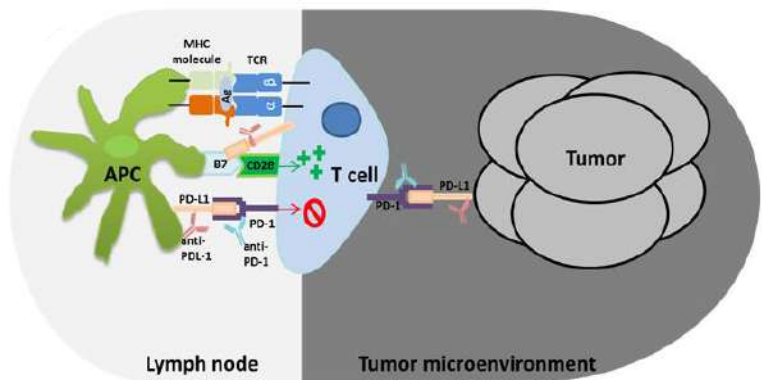
면역관문억제제란

면역시스템을 회피하는 암세포의
면역관문단백질의 기능을 억제하고 면역반응을 다시 활성화함

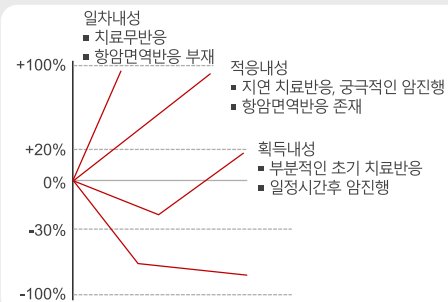
면역관문단백질의 작용기작

면역관문단백질 PD-1 on T cell
면역관문단백질 PD-L1 on APC

면역관문단백질
PD-L1 on tumor



면역관문억제제의 한계



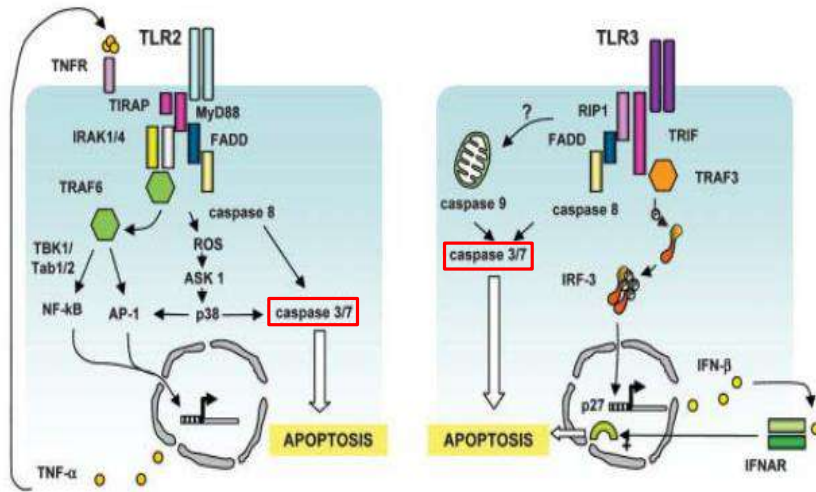
- 내성 등의 이유로
면역관문억제제는 암종이나
환자에 따라 항암효과가
다르게 나타남
- 면역관문억제제 단독 치료 시,
환자의 70% 치료 효과 없음

Inhibitor	제품명	제조사	타겟	암종에 따른 치료 효과 (ORR*)	
Ipilimumab	Yervoy	BMS	CTLA-4	• Melanoma	10~12%
Pembrolizumab	Keytruda	Merck	PD-1	• Head and neck cancer	11~24%
				• Bladder cancer	12.9~32.7%
Nivolumab	Opdivo	BMS	PD-1	• Head and neck cancer	9.3~18.3%
				• Non-small cell lung cancer	14.5~20%
Atezolizumab	Tecentriq	Genentech	PD-L1	• Bladder cancer	11~20%
				• Non-small cell lung cancer	18~21%
Durvalumab	Imfinzi	AstraZeneca	PD-L1	• Bladder cancer	12.7~24%

TLR ligand 면역증강제의 암세포 사멸 유도 및 암 특이적 면역 활성화

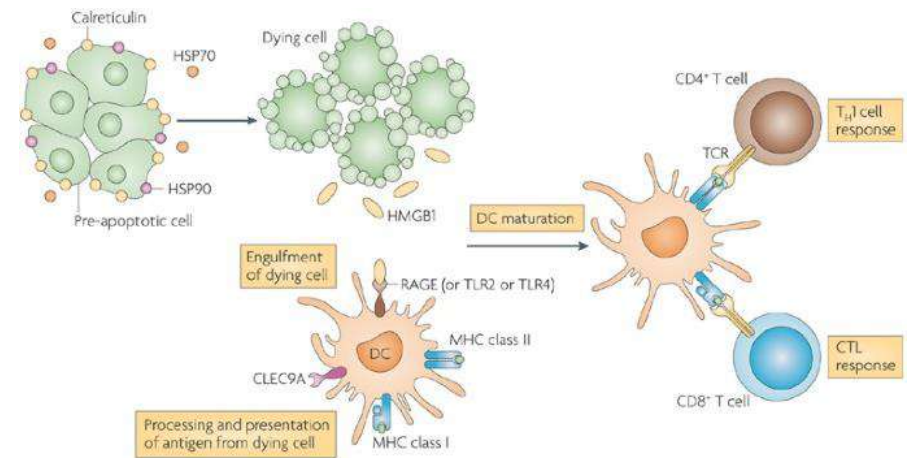
Peptide
항암백신면역
항암제노인용
독감 백신코로나
백신

TLR ligand 면역증강제의 암세포 사멸 유도



- TLR ligand 면역증강제를 암세포에 직접 처리한 경우 Caspase pathway를 활성화시켜 암세포 사멸을 유도함
- TLR ligand에 의해 활성화된 Type I IFN은 면역세포의 활성화와 세포사멸을 촉진함

TLR ligand 면역증강제의 암 특이적 면역 활성화

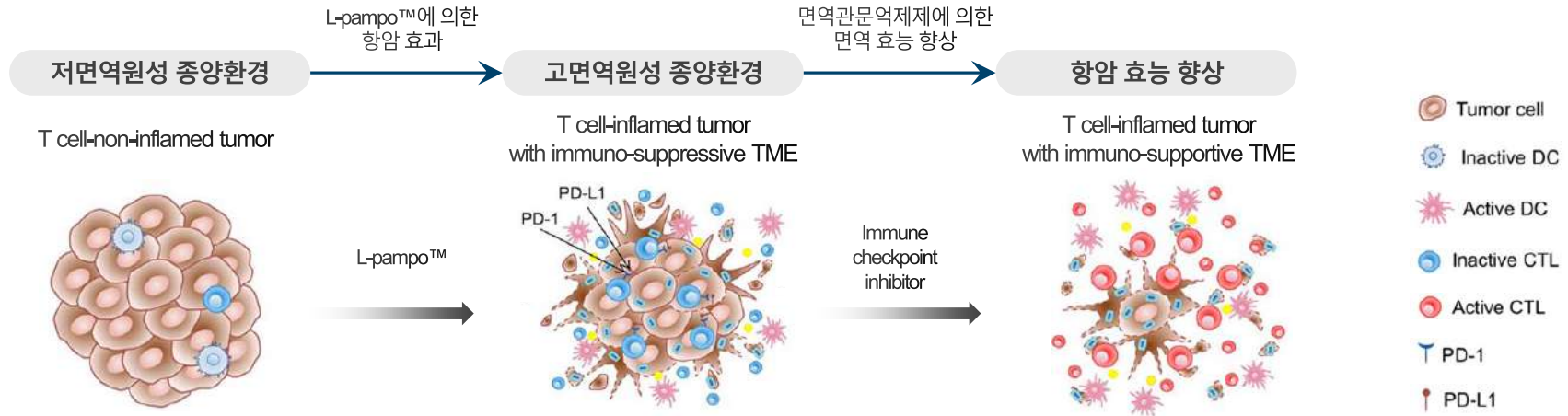
TLR ligand가
암세포 사멸 유도면역원성
세포 사멸 인자
(DAMPs) 분비선천성 면역계
활성화 (DC)죽은 암세포에서
암세포 특이적
항원 노출TLR ligand의
암특이적 면역증강암 항원에 대한
면역 활성화

Source : Eur J Immunol, 2007, 37:3311-3318 / Nature Reviews Immunology, 2009, 9:353-363

면역항암제 개발 전략 : L-pampo™와 면역관문억제제의 병용투여

Peptide
항암백신면역
항암제노인용
독감 백신코로나
백신

L-pampo™ 자체로 "in situ vaccine"



면역증강제 L-pampo™

- 면역원성 암세포 사멸 유도 및 강력한 Th1 면역세포 활성화를 통한 면역항암치료의 가능성 보유
- L-pampo™는 암세포 사멸 유도 (DAMP, 암항원노출), 종양미세환경개선, 암세포 특이적 면역반응 유도 가능



면역관문억제제 (ICI; Immune checkpoint inhibitor)

- 암세포가 자가면역을 방지하기 위한 면역 조절 시스템인 면역체체크포인트를 이용하여 면역을 회피하는 것을 억제함으로써 면역항암치료에 사용됨
- 환자의 70%가 1차 내성이며, 저면역원성 종양환경 보유 (면역세포의 감작이 잘 일어나지 않음)

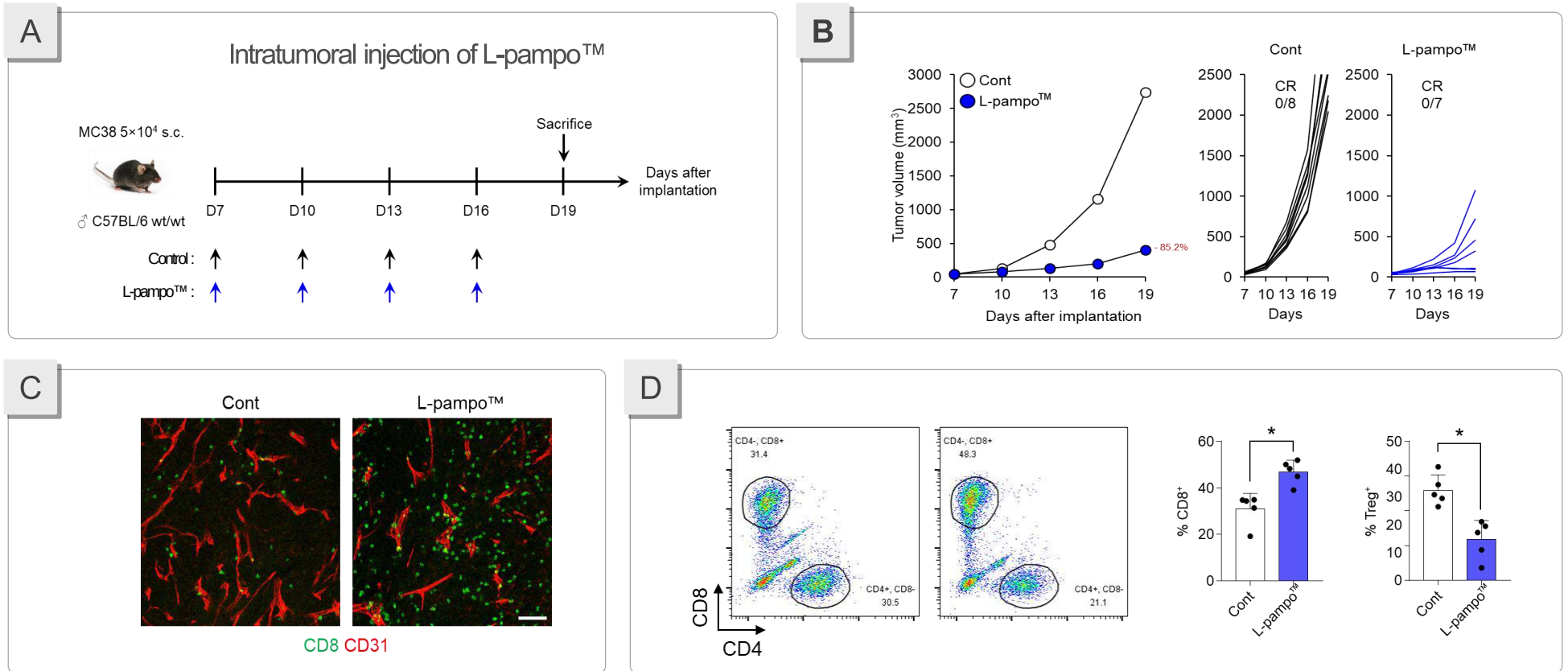
L-pampo™와 ICI 병용투여 효과

- L-pampo™에 의해 종양환경이 저면역원성에서 고면역원성으로 변화
- 면역체체크포인트의 내성을 극복
- L-pampo™에 의해 활성화된 면역세포의 항암 효능 향상

Source : HJ Chon et al., Clinical cancer research, 2018 모식도 그림 재가공

MC38(대장암) 모델에서 종양 내 L-pampo™ 투여는 종양미세환경을 리모델링하여 항암 면역반응을 유도함

L-pampo™에 의한 암세포 사멸 및 종양미세환경 리모델링

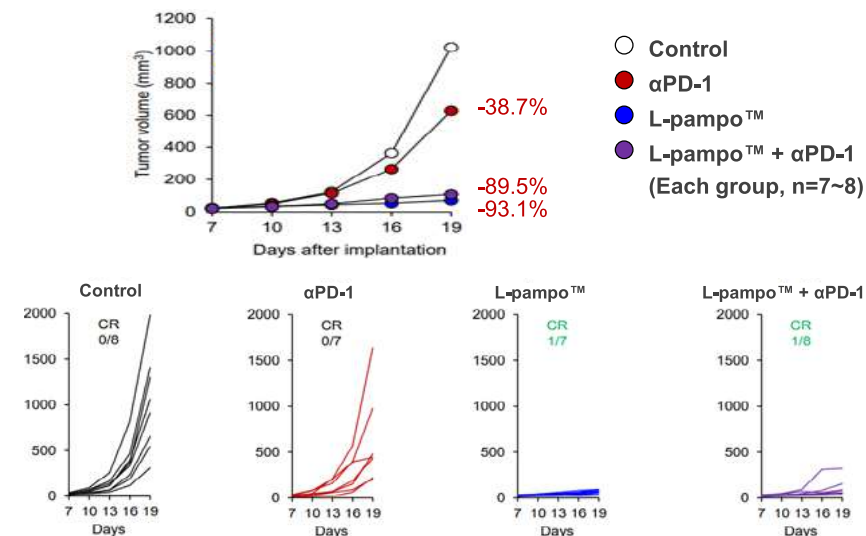


면역항암제 L-pampo™와 면역관문억제제 병용투여시 항암 효능 확인

Peptide
항암백신면역
항암제노인용
독감 백신코로나
백신

MC38(대장암) 마우스 모델에서 L-pampo™와 면역관문억제제의 병용치료요법이 강력한 항암 효능을 보임

L-pampo™의 암세포 사멸 유도

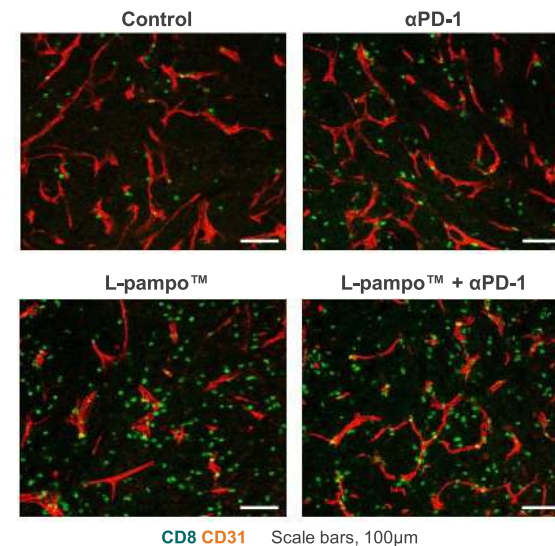


L-pampo™를 종양 내 투여한 실험군은 음성대조군과 면역관문억제제 단독 투여군보다 강력한 종양 성장 억제 효능을 보임



**L-pampo™ 종양 내 투여요법의
대장암 종양의 성장을 억제하는 강력한 항암 효능 확인**

L-pampo™에 의한 암 특이적 면역 활성화 증가



L-pampo™를 종양 내 투여한 실험군은 종양 내 CD8⁺ T cell이 음성대조군과 면역관문억제제 투여군보다 더 침윤됨



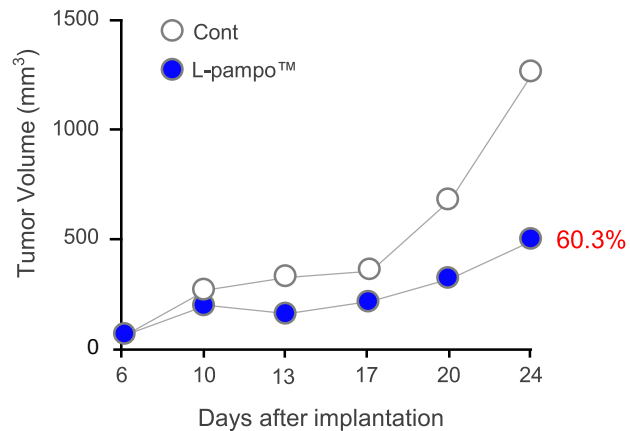
**L-pampo™ 종양 내 투여요법의
CD8⁺ T cell 증가와 종양으로의 침윤 증강 효능 확인**

다양한 종양 동물에서 면역항암제 L-pampo™의 항암 효능 확인

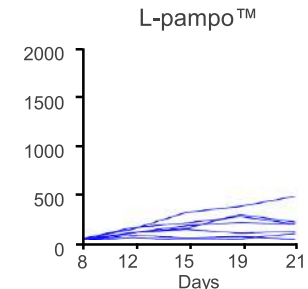
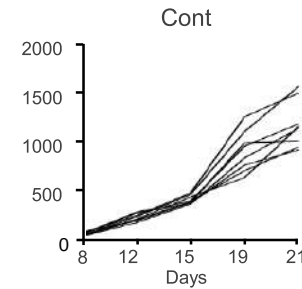
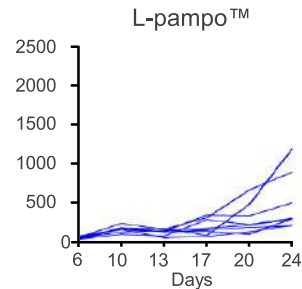
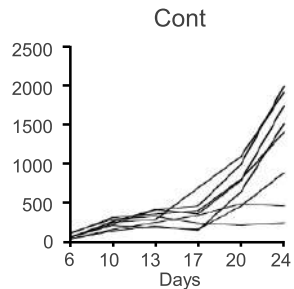
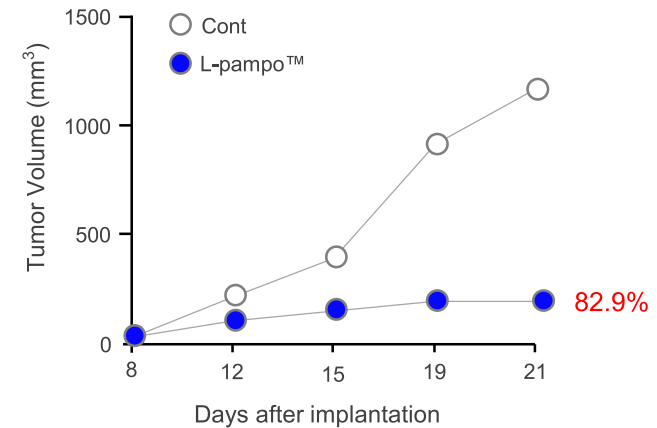
Peptide
항암백신면역
항암제노인용
독감 백신코로나
백신

MB49(방광암) 및 KPC(췌장암) 마우스 모델에서 종양 성장 억제 효과를 확인한 결과
각각 종양크기가 60.3%, 82.9% 감소함

MB49(방광암) 종양 성장 억제 효과



KPC(췌장암) 종양 성장 억제 효과

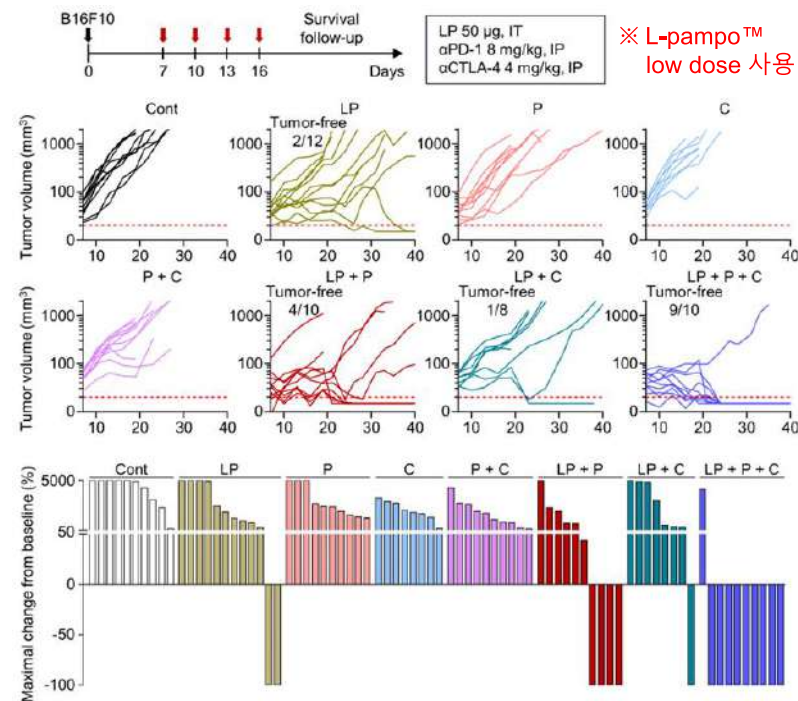
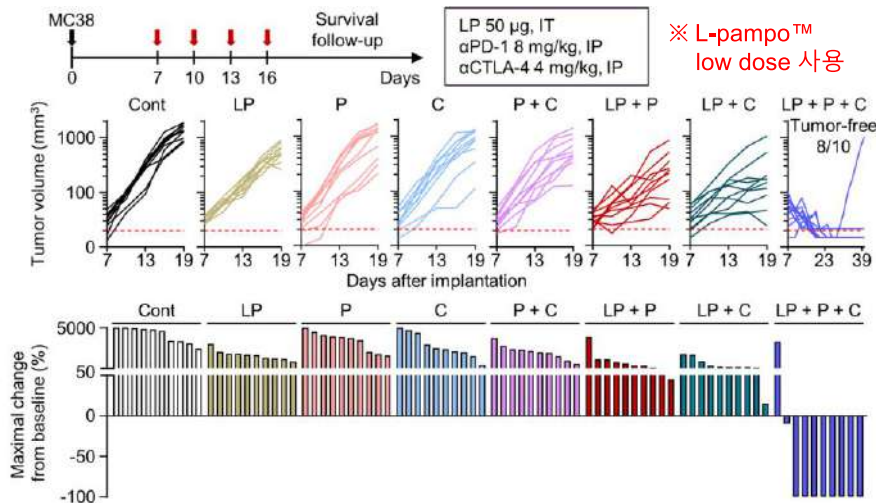


면역항암제 L-pampo™와 면역관문억제제 병용투여 시 항암 효능

Peptide
항암백신면역
항암제노인용
독감 백신코로나
백신

MC38(대장암)과 B16F10(흑색종) 마우스 모델에서 L-pampo™와 면역관문억제제의 병용치료요법이 강력한 항암 효능을 보임

L-pampo™와 면역관문억제제 병용치료요법의 종양 성장 억제 효과



L-pampo™와 면역관문억제제 병용치료요법의 대장암 및 흑색종 종양 성장 억제 효과 확인



#1012P



Intratumoral immunotherapy with a novel TLR1/2/3 agonist, L-pampo, induces robust anti-tumor immune responses and enhances immune checkpoint blockade

Won Suk Lee¹, Dong Sung Kim¹, Seung Joon Lee¹, Youngun Kim¹, Yoonki Heo², Byung Cheol Ahn², Hyungu Kang³, Jungki Cho², Jung Sun Yum², Chan Kim¹, Hong Jae Chon¹

¹Laboratory of Translational Immuno-Oncology, Medical Oncology, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea, ²CHA Vaccine Institute, Seongnam, Korea, ³CHA Advanced Research Institute, Seongnam, Korea

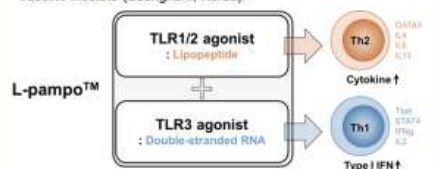
CHA Vaccine
Institute

Introduction

- Immunotherapy holds the potential to induce potent and durable responses, but few patients respond favorably.
- Among numerous strategies to enhance the therapeutic efficacy of cancer immunotherapy, Toll-like receptor (TLR) agonist-based approaches have been studied for a long time since they trigger the innate immunity and generate antigen-specific T cell responses to fight against cancer.
- Here, we developed a novel TLR1/2/3 agonist, L-pampo™, that promotes anti-tumor immunity and enhances immune checkpoint blockade.

Materials and Methods

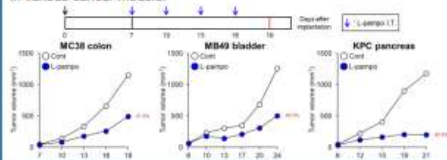
- Generation of TLR agonist:** L-pampo was provided by CHA Vaccine Institute (Seongnam, Korea).



- Tumor model and treatment regimens:** C57BL/6 were SC implanted with MC38 colon, MB49 bladder, and KPC pancreatic cancer cells into the right flank. Tumor-bearing mice were treated with L-pampo. For immune checkpoint blockade, αPD-1 (8 mg/kg) antibody injected IP.
- Data analysis:** Tumor growth was monitored after treatment and comprehensively analyzed by flow cytometry, multiplex tissue imaging, and immune profiling assays.

Results

Figure 1. Intratumoral treatment of L-pampo delayed the tumor growth in various cancer models.



Results

Figure 2. L-pampo enhanced intratumoral infiltration of CD8⁺ T cells with increased effector/suppressor (CD8/Treg) ratio in MC38 colon cancer.

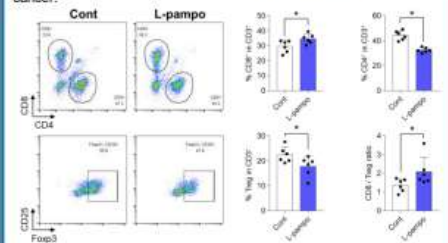


Figure 3. L-pampo treatment increased the tumor-specific effector function of the splenocyte.

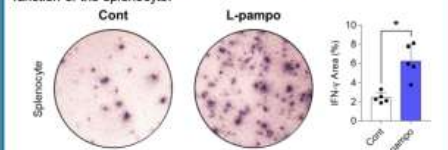
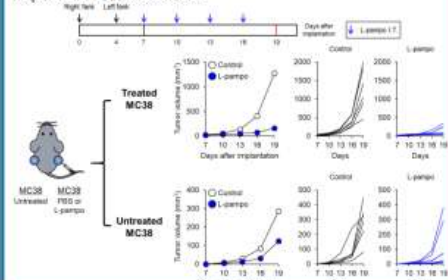


Figure 4. Intratumoral treatment of L-pampo leads to systemic immune response in MC38 colon cancer.



Results

Figure 5. Depletion of CD8⁺ T cells significantly abrogated the anti-cancer effect of L-pampo.

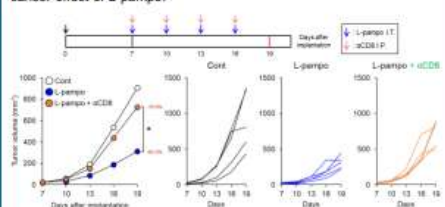
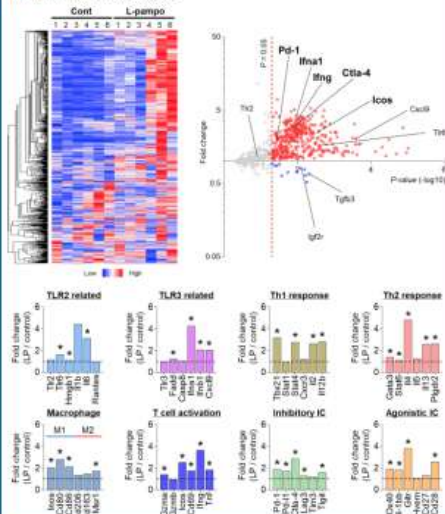


Figure 6. L-pampo treatment extensively reprogrammed the tumor immune microenvironment.



Results

Figure 7. The combination of L-pampo and αPD-1 markedly delayed the tumor growth in MC38 colon cancer.

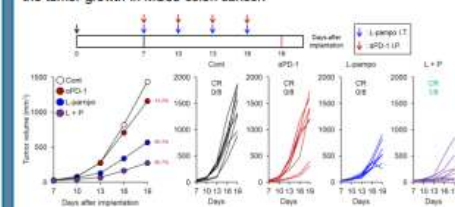


Figure 8. The combination of L-pampo and αPD-1 enhanced intratumoral CD8⁺ T cell infiltration.

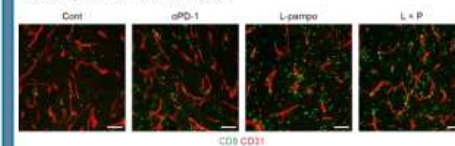
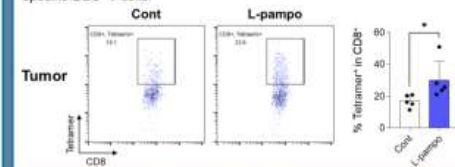


Figure 9. L-pampo treatment notably increased tumor antigen (KSP)-specific CD8⁺ T cells.



Conclusions

- Overall, our study demonstrated that intratumoral immunotherapy with L-pampo elicits strong anti-tumor immunity within the tumor microenvironment and strengthens the efficacy of immune checkpoint blockade.

* YH, BKA, HK, JC, and JSY are employees of CHA Vaccine Institute. The other authors declare that they have no competing interests.

8th FIMSA Congress Immunology *for* Humanity

FIMSA 2021
Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania

Oct 31st (Sun) - Nov 3rd (Wed), 2021 | BEXCO, Busan, KOREA

L-pampoTM, a combination of TLR1/2 and TLR3 agonists, induces robust caspase-3 mediated cancer cell death and CD8+ T cell response in the tumor microenvironment

Yoonki Heo¹, Soo Kyung Jeong¹, Hye-Jung Kim¹, Won Suk Lee², Dong Sung Kim², Chan Kim², Hong Jae Chon², Eunyong Chun¹, Byung Cheol Ahn¹, Jung Sun Yum^{1,*}

¹R&D Center, CHA Vaccine Institute, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea

²Laboratory of Translational Immuno-Oncology, Medical Oncology, CHA University School of Medicine, Seongnam-si, Republic of Korea



FIMSA
Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania



대한면역학회
The Korean Association of Immunologists



PP-10-05

L-pampo™, a novel TLR2/3 agonist, induces antigen-specific T-cell immune responses by regulating dendritic cells in draining lymph nodesEunbyeol Ko¹, Yoonki Heo¹, Sejung Park¹, Si-On Park¹, Byung Cheol Ahn¹, Jung Sun Yum¹, Eunyoung Chun¹¹R&D Center, CHA Vaccine Institute, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea**Abstract****Objectives**

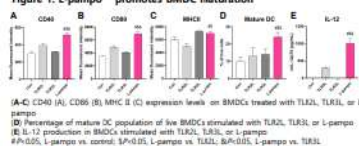
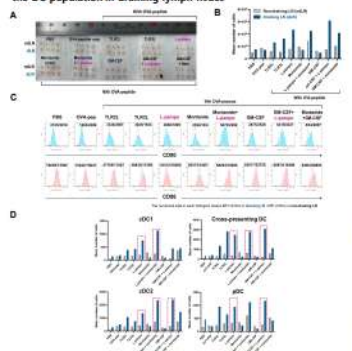
TLR agonists enhance innate and adaptive immune responses and have been evaluated as efficient adjuvant systems. We have developed L-pampo™, a proprietary adjuvant composed of TLR2 and TLR3 agonists, which induces strong humoral and cellular immune responses against infectious diseases. Recently, we identified the therapeutic role of L-pampo™, which promotes anti-tumor immunity and enhances immune checkpoint blockade. In this study, we demonstrate that L-pampo™ promotes dendritic cell (DC) activation and recruitment in draining lymph nodes (dLNs), followed by antigen-specific T-cell immune responses and anti-tumor effect.

Methods

To generate mouse bone marrow-derived DC (BMDC), we isolated B6 cells and differentiated them into immature DCs with GM-CSF and IL-4. Then, we stimulated BMDCs with TLR ligands or L-pampo™, and analyzed the maturation marker expression and cytokine production. To assess the effect of L-pampo™ in DC activation *in vivo* system, we subcutaneously (i.c.) administered mice with OVA257-264 peptide formulated with various adjuvants. Then we harvested the LNs and analyzed DC recruitment and activation using flow cytometry. For analysis of immunogenicity and anti-tumor immunity, the mice were i.c. immunized with OVA257-264 peptide with various adjuvants, and we measured OVA peptide-specific IFN-γ secreting cells. We also immunized EG7-OVA-bearing mice with OVA with or without L-pampo™ and measured tumor volume.

Results

L-pampo™ increased CD40, CD86, and MHC class II expression and production of IL-12p70 in BMDCs compared to TLR2 or TLR3 ligand-stimulated BMDCs. In addition, mice were immunized with OVA257-264 peptide admixed with L-pampo™ promoted the recruitment and the activation of DCs in dLNs, and OVA peptide-specific T cell responses. Furthermore, L-pampo™ suppressed tumor growth and increased survival in tumor-bearing mice.

Results**Figure 1. L-pampo™ promotes BMDC maturation****Figure 2. L-pampo™ promotes the recruitment and the activation of the DC population in draining lymph nodes**

(A) Representative images of draining dLN and non-draining lymph node (nLN) from mice immunized with OVA peptides admixed with various adjuvants including L-pampo. (B) Total mean cell number of dLN and nLN. (C) Expression levels of costimulatory molecules, CD80 and CD86 in CD11c-MHCII+ DCs from dLN and nLN. The X-axis of each graph is the mean fluorescence intensity (MFI). (D) The mean number of cDC1, cross-presenting DC, cDC2, and pDC (plasmacytoid DC) from dLN and nLN.

Methods

I. Generation of bone marrow-derived DCs (BMDCs) and activation of BMDCs with adjuvants including L-pampo™



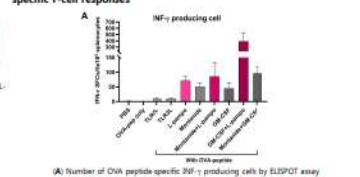
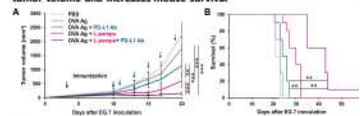
II. Analysis of immune cells from draining and non-draining lymph nodes



III. Analysis of antigen-specific T cell responses from mice immunized with antigen admixed with various adjuvants



IV. Effect of L-pampo™ as a cancer vaccine adjuvant and the combination therapy with PD-L1 antibody

**Figure 3. L-pampo™, or combination with GM-CSF, increases antigen-specific T-cell responses****Figure 4. L-pampo™, or combination with GM-CSF, reduces tumor volume and increases mouse survival**

(A-B) Mice were inoculated with EG7-OVA tumor cells and immunized with OVA or OVA plus L-pampo (D) and D10 followed by injection of PD-L1 antibody (D11, D13, D15, D17, and D19). (A) Tumor volume. (B) survival rate (%). The data shown indicate the mean ± SE. ** P<0.01, *** P<0.001, one way ANOVA.

Conclusions

L-pampo™ promotes the recruitment and activation of DCs including cDC1 and cross-presenting DCs in draining lymph nodes, followed by inducing antigen-specific T cell responses and anti-tumor effect. Additionally, the combination of L-pampo™ with GM-CSF or Montanide increases DC maturation and T cell response. This study suggests that L-pampo™ can be a potent cancer vaccine adjuvant and a sufficient candidate for combination treatment.

Acknowledgement

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (project No. 2021R1A2C1A01014781) and the Ministry of Trade, Industry and Energy (project No. 20014948).

CHA Vaccine Institute
이차백신연구소

Open access

Original research



Intratumoral immunotherapy using a TLR2/3 agonist, L-pampo, induces robust antitumor immune responses and enhances immune checkpoint blockade

Won Suk Lee,^{1,2} Dong Sung Kim,^{1,3} Jeong Hun Kim,¹ Yoonki Heo,⁴ Hannah Yang,^{1,2} Eun-Jin Go,^{1,2} Jin Hyung Kim,^{1,3} Seung Joon Lee,¹ Byung Cheol Ahn,⁴ Jung Sun Yum,⁴ Hong Jae Chon^{1,2,3} Chan Kim^{1,2,3}

To cite: Lee WS, Kim DS, Kim JH, et al. Intratumoral immunotherapy using a TLR2/3 agonist, L-pampo, induces robust antitumor immune responses and enhances immune checkpoint blockade. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2022;10:e004799. doi:10.1136/jitc-2022-004799

► Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2022-004799>).

W.S.L., D.S.K. and J.H.C. contributed equally.

Accepted 02 June 2022



© Author(s) (or their employer(s)) 2022. Re-use permitted under CC BY. Published by BMJ.
For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Chan Kim; chan@cha.ac.kr

Dr Hong Jae Chon;
minidoctor@cha.ac.kr

ABSTRACT

Background Toll-like receptors (TLRs) are critical innate immune sensors that elicit antitumor immune responses in cancer immunotherapy. Although a few TLR agonists have been approved for the treatment of patients with early-stage superficial cancers, their therapeutic efficacy is limited in patient with advanced invasive cancers. Here, we identified the therapeutic role of a TLR2/3 agonist, L-pampo (LP), which promotes antitumor immunity and enhances the immune checkpoint blockade.

Methods We generated LP by combining a TLR2 agonist, Pam3CSK4, with a TLR3 agonist, Poly (I:C). Immune responses to stimulation with various TLR agonists were compared. Tumor-bearing mice were intratumorally treated with LP, and their tumor sizes were measured. The antitumor effects of LP treatment were determined using flow cytometry, multiplexed imaging, and NanoString nCounter immune profiling. The immunotherapeutic potential of LP in combination with α -programmed cell death protein-1 (PD-1) or α -cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) was evaluated in syngeneic MC38 colon cancer and B16F10 melanoma.

Results The LP treatment induced a potent activation of T helper 1 (Th1) and 2 (Th2)-mediated immunity, tumor cell apoptosis, and immunogenic tumor cell death. Intratumoral LP treatment effectively inhibited tumor progression by activating tumor-specific T cell immunity. LP-induced immune responses were mediated by CD8⁺ T cells and interferon- γ , but not by CD4⁺ T cells and CD25⁺ T cells. LP simultaneously activated TLR2 and TLR3 signaling, thereby extensively changing the immune-related gene signatures within the tumor microenvironment (TME). Moreover, intratumoral LP treatment led to systemic abscopal antitumor effects in non-injected distant tumors. Notably, LP treatment combined with α PD-1 and α CTLA-4 further enhanced the efficacy of monotherapy, resulting in complete tumor regression and prolonged overall survival. Furthermore, LP-based combination immunotherapy elicited durable antitumor immunity with tumor-specific immune memory in colon cancer and melanoma.

Conclusions Our study demonstrated that intratumoral LP treatment improves the innate and adaptive antitumor immunity within the TME and enhances the efficacy of α PD-1 and α CTLA-4 immune checkpoint blockade.

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

→ The toll-like receptor (TLR) signaling pathway is an important link between the innate and adaptive immunity, and induces anticancer immune responses. L-pampo (LP), a TLR2/3 agonist, revealed to be an efficient vaccine adjuvant, but its antitumor efficacy remains to be elucidated.

WHAT THIS STUDY ADDS

→ Intratumoral administration of LP promotes the remodeling of the tumor microenvironment by activating tumor-specific T-cell immunity. Notably, the combination immunotherapy with LP, α -programmed cell death protein-1 (PD-1), and α -cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) elicits the most potent antitumor response, leading to complete tumor regression and long-term overall survival.

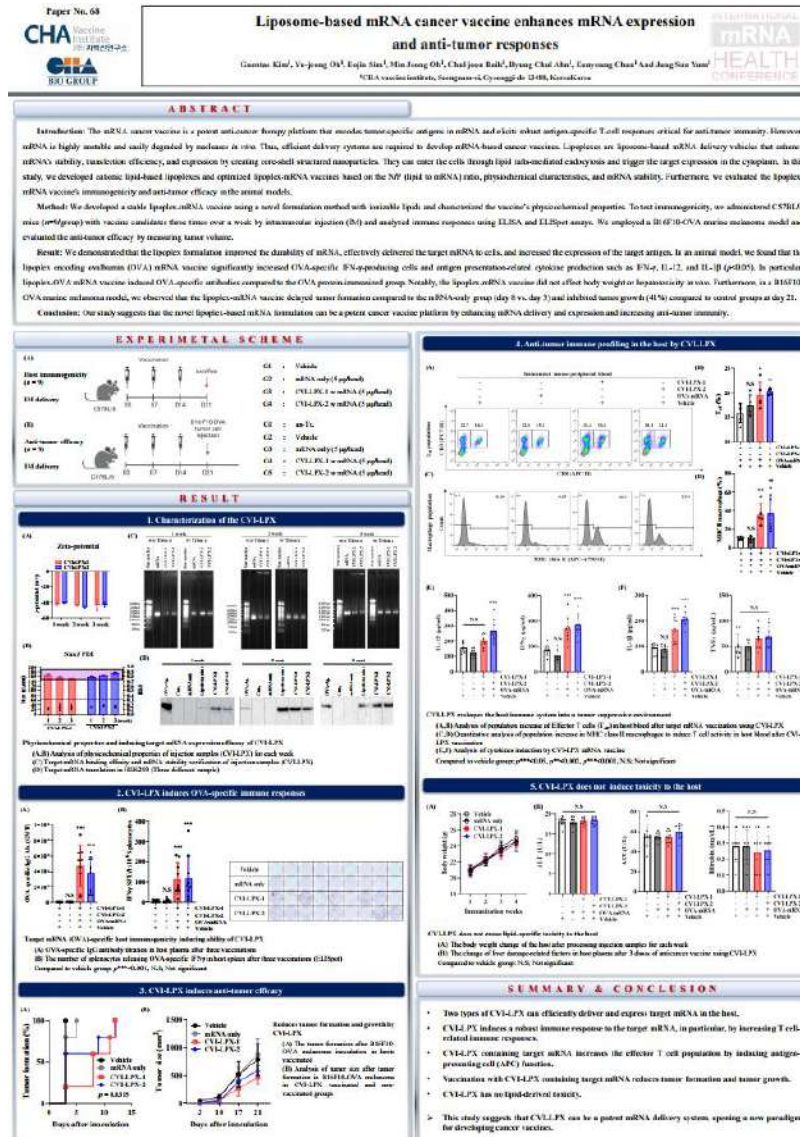
HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE, OR POLICY

→ Intratumoral LP treatment may be a promising therapeutic strategy to enhance innate and adaptive antitumor immunity within the tumor and potentiate the immunotherapeutic efficacy of immune checkpoint inhibitors.

BACKGROUND

Advances in cancer immunology have revealed the potential of various immunotherapeutics involving immune checkpoint inhibitors (ICIs).^{1–4} However, the use of these strategies still has limitations, including primary and acquired resistance, and immune-related adverse events, despite their potent and durable antitumor efficacy.^{5–9} Therefore, the optimization of cancer immunotherapy remains necessary.^{10,11}

The toll-like receptor (TLR) signaling pathway represents a critical interface between innate and adaptive immunity, thereby enhancing anticancer immune responses.^{12,13}





Chapter 6.

사업화 전략

- 01. 성장구조
- 02. 주요 파이프라인 타임라인
- 03. 기술이전 계획
- 04. 중장기 계획
- 05. Vision
- 06. Investment Highlights



차백신연구소 성장 구조

- 면역증강 플랫폼 기술 기반 차세대 백신 및 면역치료제 개발
- 임상개발 중인 파이프라인 기술이전 및 공동개발
- 기술이전을 통한 매출을 연구개발에 재투자하여 선순환 구조 달성



주요 파이프라인 타임라인

감염성 질환부터 항암치료까지 다양한 파이프라인 확장 및 구축

분야	개발품목	2020	2022	2024	2026	진행 현황 및 계획
감염성질환	✓ 만성 B형 간염 치료백신 (CVI-HBV-002)	1/2a상	임상2b상	임상3상		임상 2b상 완료
	✓✓ B형 간염 예방백신 (CVI-HBV-002)		임상1상	임상2상	임상3상	무반응자 대상 임상 1상 완료
	✓ 대상포진 백신 (CVI-VZV-001)	비임상	임상1상	임상2상		임상 1상 진행중
	코로나 독감 백신 (CVI-CoV-001)	비임상	임상1/2상	임상3상		항원 개발사와 공동 진행
항암 치료	면역항암제 (CVI-CT-001)	타깃설정	비임상	임상1상		동물실험결과 탁월한 암억제 효과 확인
	펩타이드 항암백신 (CVI-CV-001)		타깃설정	비임상	임상1상	최적의 펩타이드 조합 발굴
	항암백신 면역증강제 L-pampo™	타깃설정	비임상	임상1상	임상2상	Aston Sci.로 기술이전 완료 ('21.02)

✓ 임상시험 진행 중인 파이프라인 (B형 간염 예방백신은 프리미엄 영유아용과 무반응자용으로 각각 임상시험 진행 중)

L/O 추진방향

조기 사업성과 실현 및
재투자 선순환 구조글로벌 임상 조기 진입 및
위험성 분산글로벌 시장 상업화
경쟁력 확보B형 간염 치료제 글로벌
라이선스 아웃 사례

라이선스



라이선스



총 계약규모

\$410 M

\$1,850 M

\$1,670 M

\$540 M

평균
\$1,118 M

CVI-HBV-002

만성 B형 간염 치료백신

항바이러스제, 면역치료제 등
기존 치료제와의 병용투여를 위한
기술이전

무반응자용 예방백신

글로벌 제약사 및 바이오텍으로의
기술이전

CVI-VZV-001

대상포진 예방백신 및 치료백신

부작용 극복, 효과 및 안전성 개선을 위한
기술이전

후속 파이프라인에 대한 글로벌 기술이전 및 공동연구 협의 중

Peptide 항암백신(CVI-CV-001) / 면역항암제(CVI-CT-001) 등



"Better Health, Better Life, Better Future"

인류의 건강증진과 행복추구에 기여하는 기업
면역증강기술을 통한 글로벌 백신·면역치료제 전문 생명공학기업

핵심 R&D 전략
파이프라인 지속 확장

면역증강기술 기반으로
다양한 예방 및 치료백신
파이프라인 확대

제품 전략
글로벌 신약개발

시장성과
Medical unmet needs가 있는
신약개발에 집중

사업 전략
조기 기술이전

조기 사업화를 통한
안정성, 수익성, 성장성 확보