

生醫投資論壇

昱厚生科技股份有限公司(6709)

鼻噴新藥從新冠治療到控制不佳的中、
重度嗜酸性白血球氣喘病症之治療應用



演講者：徐悠深 總經理

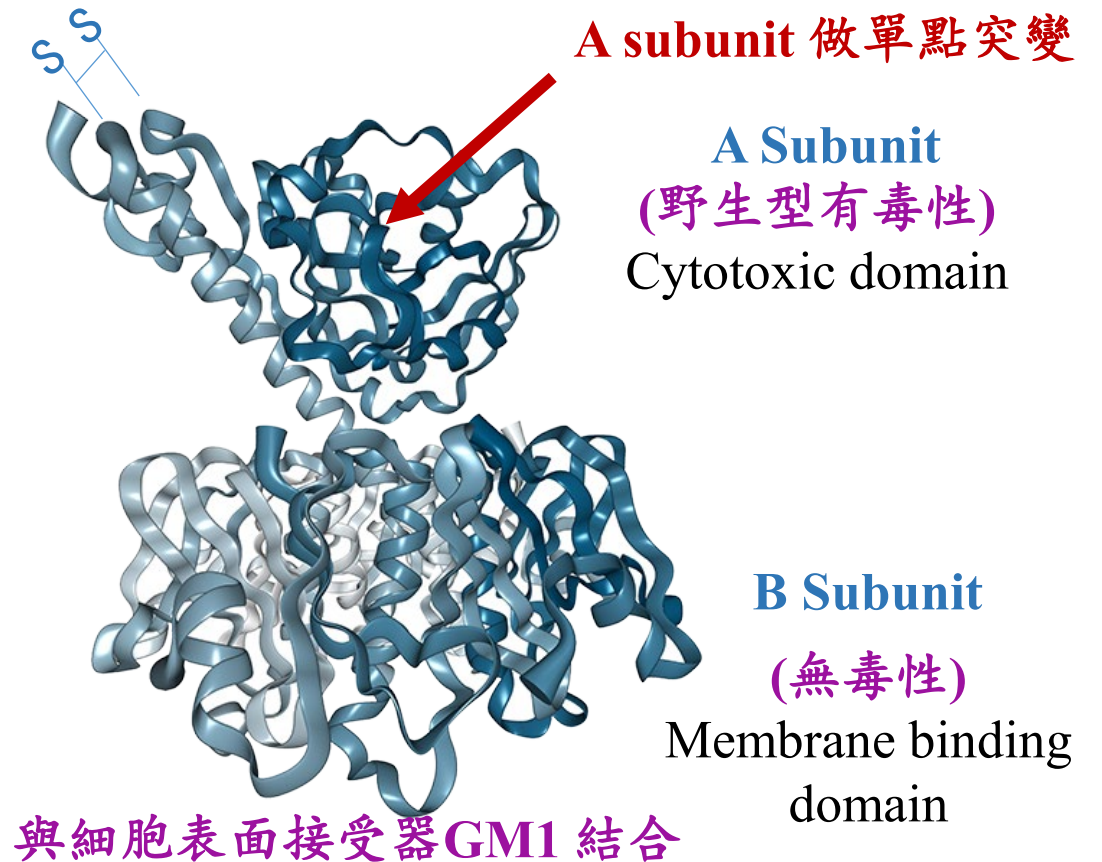
LTh(α K)黏膜免疫調節劑技術平台

國人自主研發的LTh(α K)大分子新藥技術平台開發鼻噴治療藥物和疫苗

大腸桿菌分泌的熱不穩定腸毒素蛋白，原野生型為AB5結構蛋白質，本技術利用基因重組技術的單點突變，將其去毒成LTh(α K)，LTh(α K)蛋白複合體可用來有以下特點：

- 去除細胞毒性
- 不會刺激神經細胞分泌發炎細胞素
- 保存細胞結合力
- 調節黏膜免疫反應
- 外用，不進入血液循環
- 可以重複使用

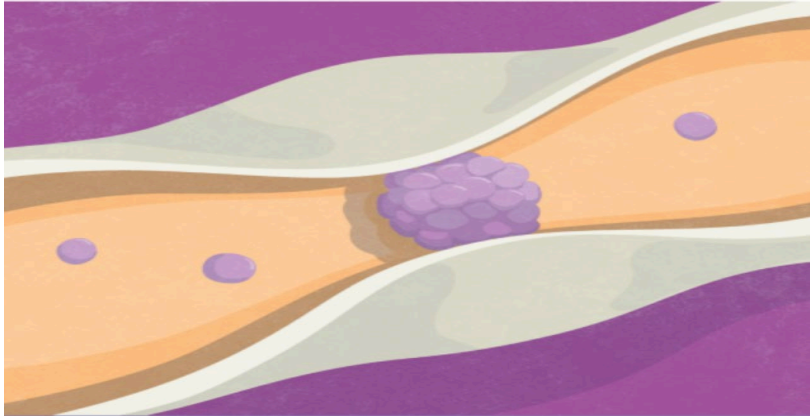
E. Coli Heat-Labile Enterotoxin, LT



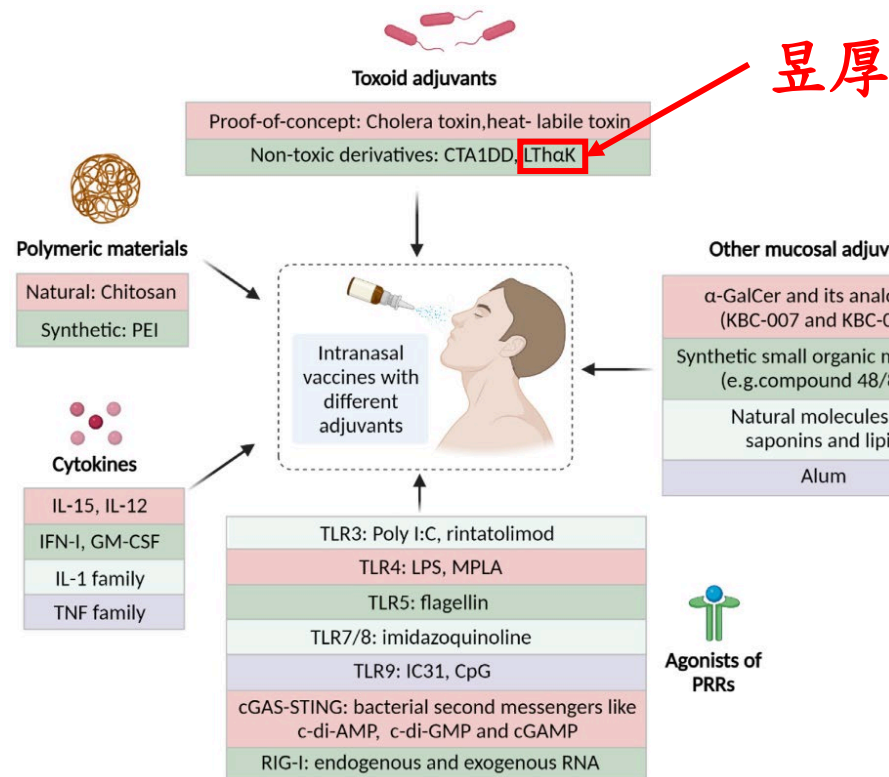
LTh(α K)_Immunomodulator

LTh(α K)鼻噴流感疫苗被世界頂級期刊Nature和Lancet的文章所摘錄介紹

nature reviews immunology

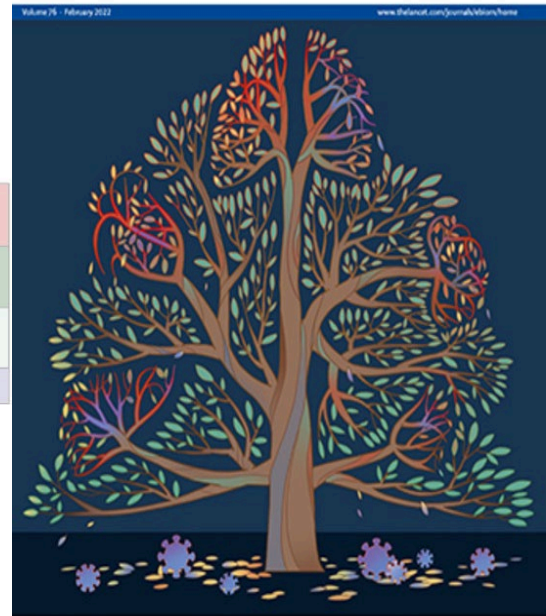


These studies would suggest that nasal delivery of ganglioside-targeting toxoid adjuvants is inadvisable. However, results from a phase II clinical trial on a trivalent influenza vaccine, composed of haemagglutinin and adjuvanted with LTh α K, a detoxified *E. coli* heat-labile toxin derivative, were recently reported^{94,95} (NCT03784885). An acceptable safety profile was reported following two nasal vaccinations, which induced higher antigen-specific nasal IgA responses than the non-adjuvanted antigen⁹⁴. LTh α K is reported to have no ribosylating activity, correlating with enhanced retention in the nasal passages and the enhanced safety profile. Phase III trials will investigate efficacy in a challenge setting and will further elucidate the safety of LTh α K for intranasal incorporation in a larger patient



eBioMedicine

Part of THE LANCET Discovery Science



LTh α K is a detoxified derivative of LT, which exhibits inhibited ADP-ribosylating enzyme activity. Nasal delivery of LTh α K did not result in redirection to central nerve system, suggesting its safety profiles.⁸⁹ An LTh α K-adjuvanted influenza vaccine was reported to be remarkably effective and tolerable after two IN vaccinations in phase I (NCT03293732) and phase II (NCT03784885) clinical trials.

显厚的LTh(α K)技術平台潛在應用

搭配疫苗抗原開發鼻噴疫苗

單獨使用作為鼻噴免疫治療藥物

Human vaccines (人用疫苗)

1. Influenza virus → nasal flu vaccine (鼻噴流感)
2. Covid-19 nasal vaccine (新冠)
3. Haemophilus influenzae type b (B型嗜血桿菌)
4. Streptococcus pneumonia (肺炎鏈球菌)
 - HBV
 - Escherichia coli,
 - Helicobacter pylori,
 - Neisseria meningitidis,
 - EV71,
 - HIV,
 - Cancer
 - Human papillomavirus,
 - ... etc.

Immuno-modulator LTh(α K) 免疫調節劑

Human Airway Immunotherapy (呼吸道免疫 治療)

潛在治療疾病:

Airway infection (呼吸道感染)

- Covid-19 (新冠治療)
- Influenza
- RSV
- Rhinovirus
- ...etc.

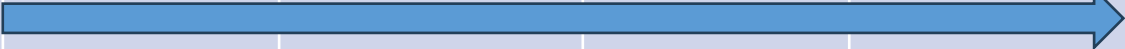
Airway allergy and asthma (過敏/氣喘)

- Th2 asthma (嚴重氣喘)
- House dust mite
- Ragweed pollen
- Grass pollen

Animal vaccines and airway immunotherapy



昱厚生技現有新藥開發進度

開發藥物	適應症	研發階段	臨床前研究	臨床一期	臨床二期	臨床三期
AD07030	鼻噴劑型流感疫苗					
AD17002	鼻噴劑型過敏鼻炎治療					
	鼻噴劑型嗜酸性白血球嚴重氣喘治療					
AD17002	鼻噴劑型新冠 Covid-19治療					

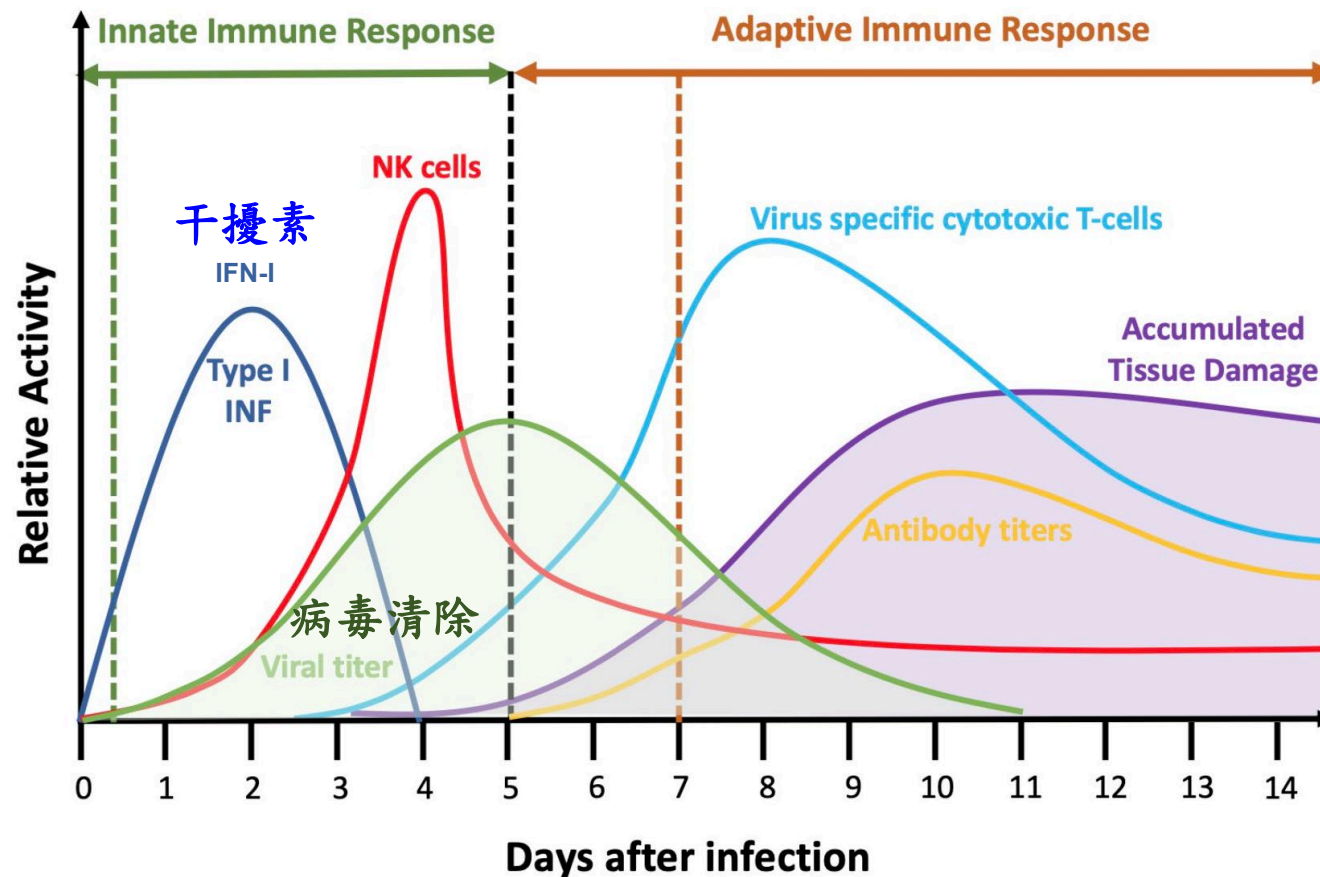
公司未來發展的重點將專注在呼吸道疾病治療，而疫苗產品將以跟有抗原的疫苗公司合作的方式發展。

新冠Covid 19 治療

鼻噴的輕、中症新冠肺炎治療

呼吸道的上皮細胞分泌干擾素是身體先天免疫抗病毒感染的重要機制

病毒感染初期上皮細胞的免疫反應程序(Immune response on epithelial tissues to **acute primary viral infection**)



目前治療新冠的主要藥物為 Remdesvir 、Paxlovid 和 Molnupirvir但沒有針對呼吸道的鼻噴藥物

The COVID-19 therapeutics market			
Drug class	藥物	說明	台灣新冠用藥指引
Corticosteroids 皮質類固醇	Dexamethasone地塞米松	60多年老藥	
	Hydrocortisone氫化可體松	老藥	
	Methylprednisolone甲基培尼皮質醇	老藥，輝瑞	
	Prednisone潑尼松	老藥	
Anti-viral 抗病毒	Remdesvir瑞德西韋	美國吉利德科學公司，VEKLURY®，抑制複製酶，阻礙核苷酸合成	V
	Nirmatrelvir plus Ritonavir(Paxlovid)	plus Ritonavir的組合是一種新藥（美國輝瑞 Paxlovid®），蛋白酶抑制劑	V
	Ivermectin伊維菌素	美商默沙東，寄生蟲治療藥物，效用不大	
Monoclonal Antibodies單株抗體；mAb	Sotrovimab	VIR-7831 GSK/Vir Bio	
	Casirivmab plus imdevimab	抗體雞尾酒療法/Regeneron REGEN-COV	
	Bamlanivimab plus etesevimab	抗體雞尾酒療法/Eli Lilly LY-CoV555	
	Tixagevimab plus cigavimab(Evusheld)	Evusheld（亦稱AZD7442）/AstraZeneca	V
Kinase inhibitors 激酶抑制劑	Baricitinib	Olumiant® Eli Lilly/Incyte，與remdesivir合併使用 dexamethasone	
	Tofactinib	Xeljanz，Ajanta	
Others	anti-inflammatory drugs消炎藥物		
	Convalescent plasma癒後血漿		
	抑制RNA RnRd複製酶	AT-527，Roche原C肝研發藥物	
	蛋白酶抑制劑	S217622，Shionogi	
	Molnupiravir莫納皮拉韋	美國默克（Merck，又稱默沙東，MSD）流感新藥，核苷酸化合物讓病毒RNA在複製時出錯	V
	Interferon beta	英國研究居多	

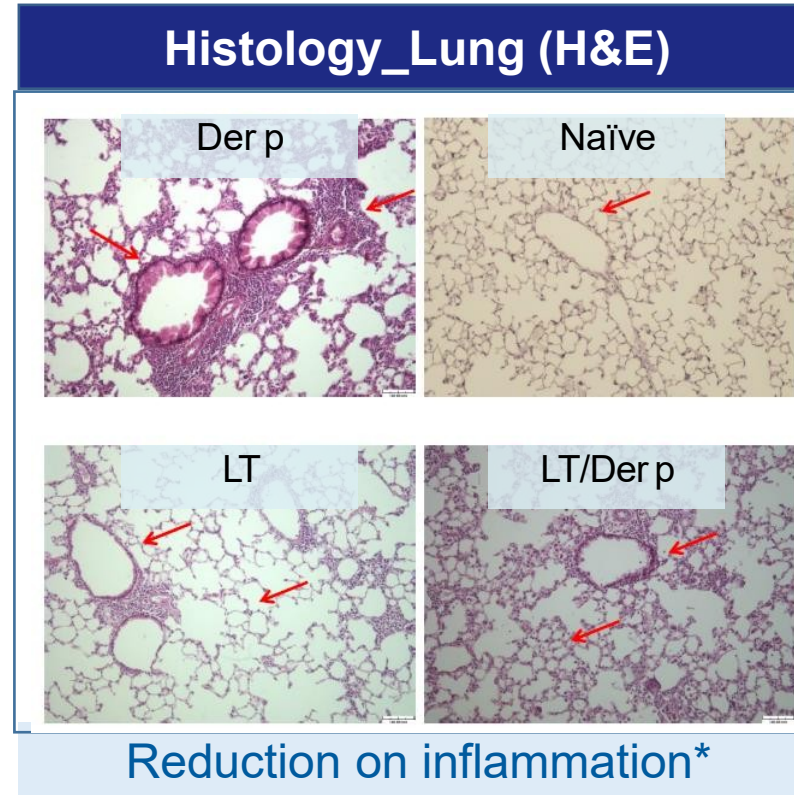
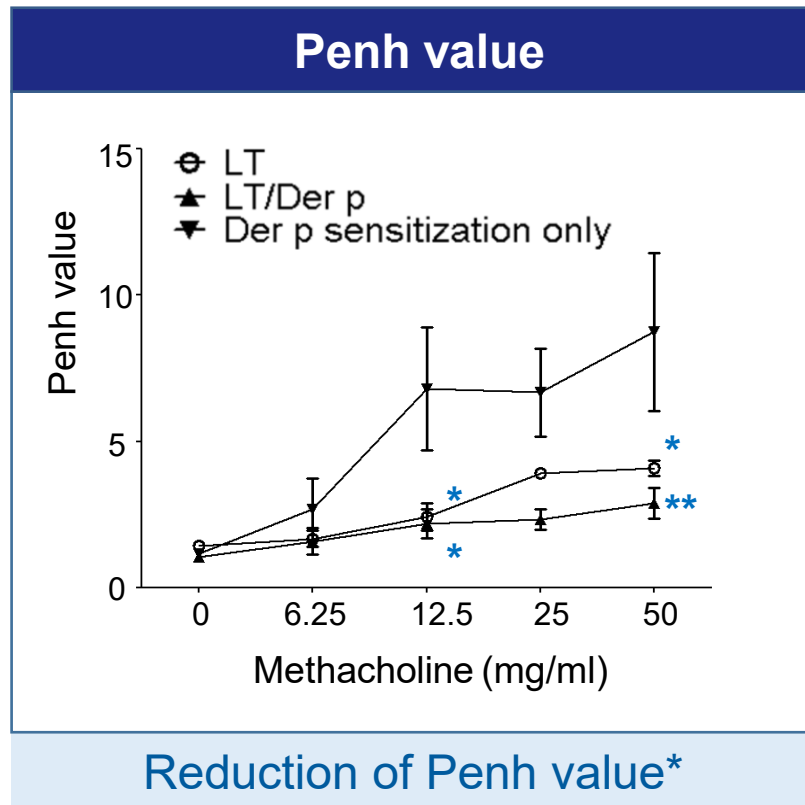
昱厚LTh(α K)/AD17002可以有效加快新冠病毒清除和症狀復原，因證實安全，未來每天連續使用有潛力可以更加快病情復原。目前全球尚未有鼻噴治療新冠藥物，臨床醫師期待能有鼻噴劑(BMJ 2023;381:p1001)。 LTh(α K)/AD17002因屬廣效性，未來有潛力可以用於其他呼吸道感染疾病的治療與預防，可以做為國家和國際防疫的緊急用藥，目前正申請國外法人機構合作計畫的機會。

- (1. 近期剛與美國生物醫學先進研究與開發局(BARDA;屬於美國HHS下的部門)召開的會議做一小時的報告與討論，臨床試驗結果獲得與會專家的肯定，後續依與會專家建議申請合作計畫中。
2. 同時與一國際非營利的全球衛生組織簽屬保密協定中，將評估未來合作機會。)

嚴重氣喘 (Severe Asthma)

鼻噴劑型 嗜酸性白血球第二型嚴重氣喘治療

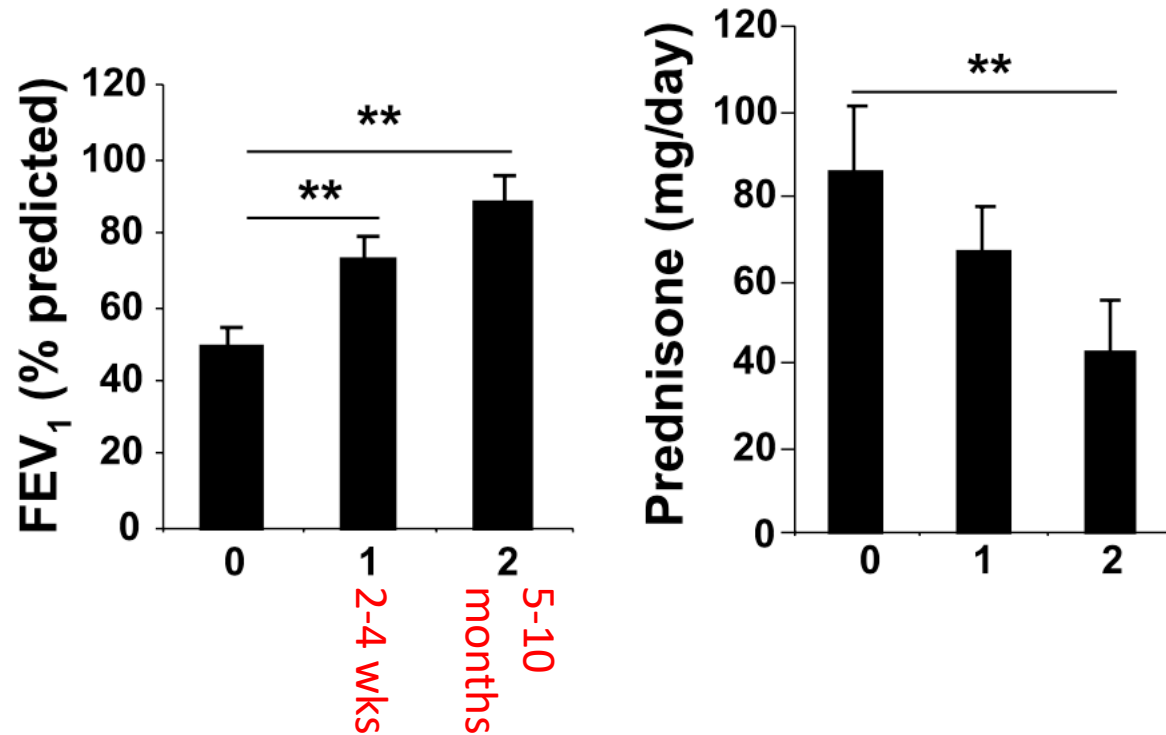
LTh(α K)可以舒緩致敏氣喘老鼠的呼吸道阻力和肺部發炎



*Publication : PLOS ONE volume 9
Issue 3, e90293, March

α 干擾素(I型干擾素)治療氣喘臨床及免疫學效果的研究

注射劑型 α 干擾素可以有效改善氣喘但都造成副作用

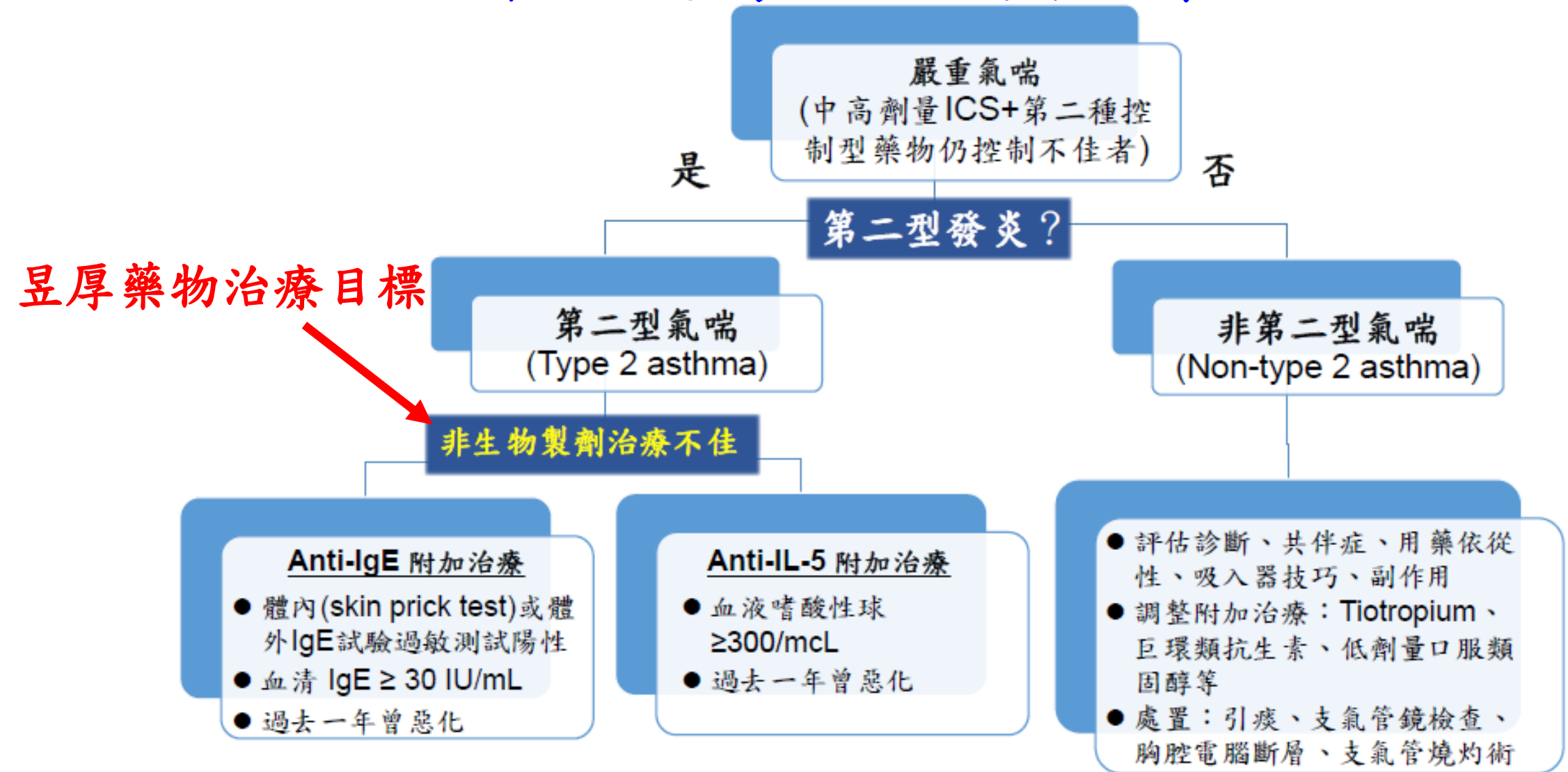


Symptom	2-4 weeks IFN- α (n =10)	5-10 months IFN- α (n =10)
Flue-like symptoms	10 (100)	3 (33)
Headache	5 (50)	5 (50)
Shivering	2 (20)	2 (20)
Tiredness	3 (33)	3 (33)
Lack of appetite	3 (33)	3 (33)
Nausea	9 (90)	5 (50)

Allergy 2003; 58: 1250-1255
Printed in UK. All rights reserved

系統性 α 干擾素治療後FEV1的改善.

3×10^6 IU/天 $\approx$ 11.1微克

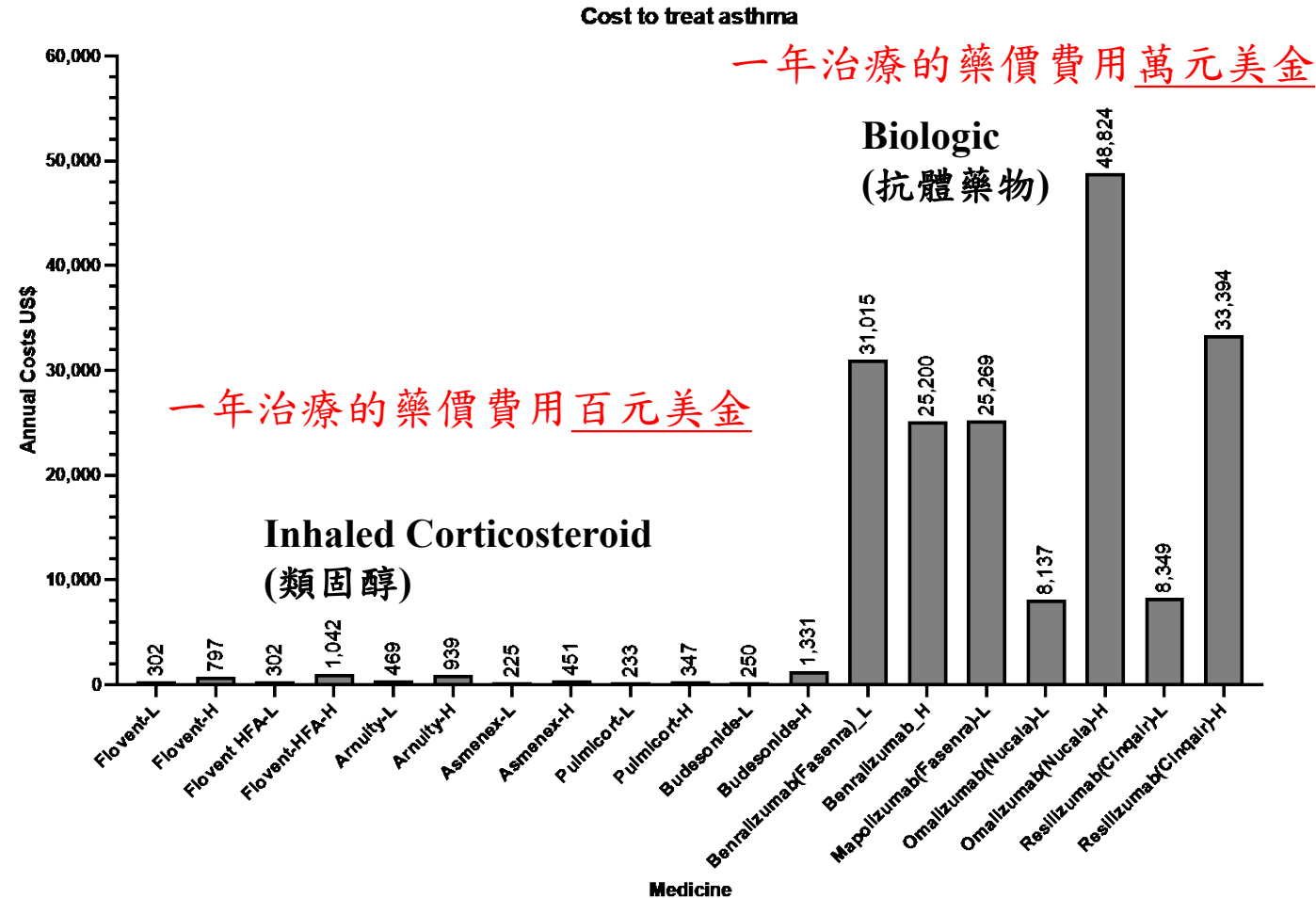


難治嗜酸性白血球氣喘

迫切醫療需要填補治療的空窗

昱厚產品可以來佔據這個利基

- **難治性氣喘**患者中約有17%的人群面臨治療挑戰。
- 對於這部分患者，迫切需要一種經濟實惠的安全有效的治療新選擇。
- IFN-I注射給藥的不良反應限制了其臨床應用。



嗜酸性白血球氣喘藥物市場

-快速成長的氣喘藥物市場

Major factors influencing market revenue growth include rising pollution, a deteriorating immune system in the populace, **an increase in the prevalence of eosinophilic asthma**, and new biological treatments like monoclonal antibodies and small molecule inhibitors targeted against IgE, TH2 cytokines, and particular inflammatory mediators.

Market Size – **USD 2.49 Billion in 2022**, Market Growth – at a CAGR of 22%, Expected Market Size – **USD 14.91 Billion in 2032**, Market Trends – Growing demand for novel and effective therapies for eosinophilic asthma.

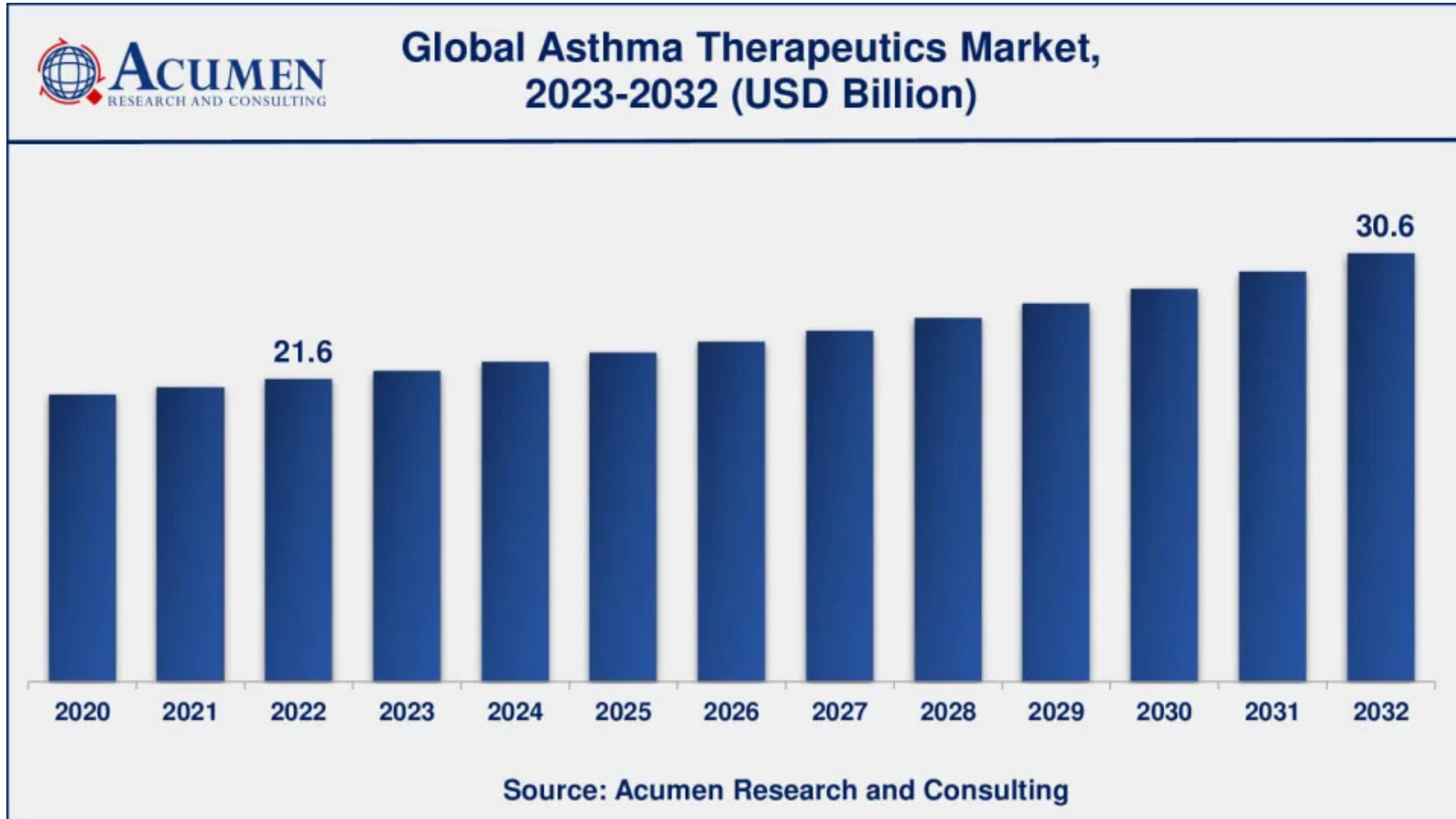
New York, 18 April, 2023 - The global [eosinophilic asthma market](#) size was USD 2.49 Billion in 2022 and is expected to register a revenue CAGR of 22% over the forecast period, according to the latest report [by Reports and Data](#).

已上市嚴重氣喘治療藥-都是抗體藥物藥價昂貴且都是注射劑型

目前嚴重氣喘治療藥或開發中藥物，未有跟昱厚產品相同作用機制和鼻噴劑型

	Sanofi/Regeneron	GSK	TEVA	Roche/Genentech/ Novartis	AstraZeneca/ Kyowa Hakko Kirin	AstraZeneca/Amgen
藥品名	Dupixent杜避炎	Nucala舒肺樂	Cinqair	XOLAIR喜瑞樂	Fasenra肺昇朗	Tezspire泰莎樂
主要成分	dupilumab	mepolizumab	Reslizumab	Omalizumab	Benralizumab	tezepelumab
機制	靶向IL-4/IL-13	靶向IL-5	單抗靶向白介素IL-5	單抗靶向IgE	單抗靶向白介素IL-5，Anti-IL-5 receptor	抗TSLP單克隆抗體藥物，唯一一款沒有表型（如嗜酸性粒細胞性哮喘、過敏性哮喘等）的生物制劑
FDA/TFDA核准	2017/2019	2015/2016	2016/	2003/2007	2017/2019	2021年12月/2023年2月
適應症	適用於嗜酸性粒細胞或皮質類固醇激素依賴性重度氣喘、異位性皮膚炎	重度嗜酸性粒細胞性氣喘	重度嗜酸性粒細胞性氣喘	過敏性氣喘	重度嗜酸性粒細胞性氣喘	無嗜酸性粒細胞性或過敏性等特定類型，且無特定的生物標志物的重度氣喘
給藥方式	皮下注射	凍晶注射劑 / 皮下注射	靜脈注射	凍晶注射劑 / 皮下注射	凍晶注射劑 / 皮下注射	皮下注射
給藥頻率	起始劑量為600 毫克，接著以300 毫克隔周注射一次；起始劑量為400毫克，接著以200毫克隔周注射一次	每四週一次	每四週一次	每兩週或每四週一次	前3劑每4週一次30 mg，之後每8週一次30 mg	每四週一次
副作用	注射部位反應、結膜炎、眼瞼炎、口腔疱疹、角膜炎、眼睛癢、其他單純疱疹、乾眼症	過敏、注射部位反應、頭痛、背痛、流感、尿道感染、帶狀疱疹	過敏、癌症、肌肉疼痛	過敏、注射部位反應、頭痛、關節痛、上腹痛、病毒性腸胃炎、中耳炎、發燒	過敏、注射部位反應、頭痛、咽喉炎、發燒	
111年健保給付數量	9,084	7,030		47,604	1,395	112年2月生效
健保價格	16,428	32,811		14,234	63,747	
備註	健保給付	健保給付		健保給付	健保給付	歐盟第一個認可的氣喘生物製劑、健保給付

全球氣喘藥物市場龐大



嗜酸性白血球嚴重氣喘病人對傳統小分子治療藥物已近無效，後續將進入注射抗體藥物治療，價錢昂貴。昱厚鼻噴LTh(α K)利用重組大腸桿菌量產，有成本優勢，因治療的作用機制不同於小分子和抗體藥物，對在此階段的病人有明顯的治療利基，可以延後病人進入注射抗體藥物治療，未來有潛力可以擴大適用氣喘病人範圍。

LTh(α K)用於嚴重氣喘的利基：

1. 副作用很低或無(鼻噴區域給藥，低劑量即有效果，不須每天投藥)。
2. 成本很有競爭力。
3. 鼻噴方便使用，病人可以自行投藥。
4. 全新的治療機制，很有希望可以為氣喘病人帶來新的治療福祉。

大腸桿菌熱不穩定腸毒素之核苷酸及胺基酸序列以及重組蛋白

Mutated E. Coli Heat-Labile Enterotoxin

Countries	Patent Number	Status
China	ZL200780053210.5	Approved
USA	US8088394B2/US8110197B2	Approved
Australia	AU2007356496B2	Approved
EP	2170377	Approved
Russia	RU2441879C2	Approved
Taiwan	TWI304838B	Approved
Japan	JP5913406B2	Approved
Korea	KR101699521B1	Approved
Canada	CA2685495C	Approved
India	290616	Approved
Brazil	PI0721746-3	Approved

大腸桿菌熱不穩定腸毒素減毒重組蛋白之醫藥組合物及其用途

Treating Allergy with Detoxified E. Coli heat-labile Enterotoxin

Countries	Patent Number	Status
USA	US8241608B2	Approved
Taiwan	TWI382088B	Approved
Japan	JP5801868B2	Approved
EP	EP2550013B1	Approved
China	CN107375916A	Pending

多醣體與大腸桿菌熱不穩定腸毒素之共軛物，其用途及製法

Polysaccharide Conjugation with Detoxified E. coli heat-labile Enterotoxin (LT) used as Vaccine

Countries	Patent Number	Status
EP	EP2566508B1	Approved
Japan	JP5967585B2	Approved
India	279735	Approved
Taiwan	TWI451874B	Approved
China	CN107261129A	Pending
USA	US10624962B2	Approved

以下為2020後開始申請專利

調節黏膜免疫原性之方法 METHOD OF MODULATING MUCOSAL IMMUNOGENICITY			使用免疫調節劑及包含其之疫苗組合物預防或治療冠狀病毒感染之方法 METHOD FOR THE PROPHYLAXIS OR TREATMENT OF CORONAVIRUS INFECTION USING AN IMMUNOMODULATOR AND VACCINE COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME		
Countries	Advagene Number	Status	Countries	Advagene Number	Status
EU	20773152.2	Pending	US	17/314,135	Approved
Japan	2021-555819	Approved	EU	21172655.9	Pending
Taiwan	109109055	Approved	China	202110490754.X	Pending
China	202080021901.2	Pending	Japan	2021-079169	Approved
USA	17/440,546	Pending	Korea	10-2023-7038447	Pending
			Indonesia		Pending
			Taiwan	110116410	Approved
			India	202124020480	Pending

鼻內疫苗組合物和使用所述鼻內疫苗的增強方法 INTRANASAL VACCINE COMPOSITION AND METHOD FOR BOOSTING USING THE SAME		
Countries	Advagene Number	Status
China	202311272582.4	Pending
USA	18/374,118	Pending
Australia	2023237105	Pending
EP	23199080.5	Pending
Russia	2023124777	Pending
Taiwan	112136583	Pending
Japan	2023-177069	Pending
Korea	10-2023-0133780	Pending
Canada	3,214,465	Pending
India	202324064375	Pending
Brazil	BR 10 2023 020353-1	Pending

METHOD FOR TREATING IFN-λ ASSOCIATED DISEASES		
Countries	Advagene Number	Status
USA	63/590,150 A80710/US13881	臨時案

商務發展

隨著昱厚的創新專屬技術平台LTh(α K)在人體臨床試驗累積越來越多的安全性和有效性數據，昱厚的技術被國際組織和公司看到，近期多個國外單位與廠商和昱厚簽署保密協定評估未來合作或授權的可能，而和國內數家廠商的早期合作開發亦進行中。

謝謝聆聽 敬請指教！

