IR Book | May. 2023

ST PHARM

Technology Driven Gene therapy CDMO
From Oligonucleotide to xRNA

PART 01

Introduction

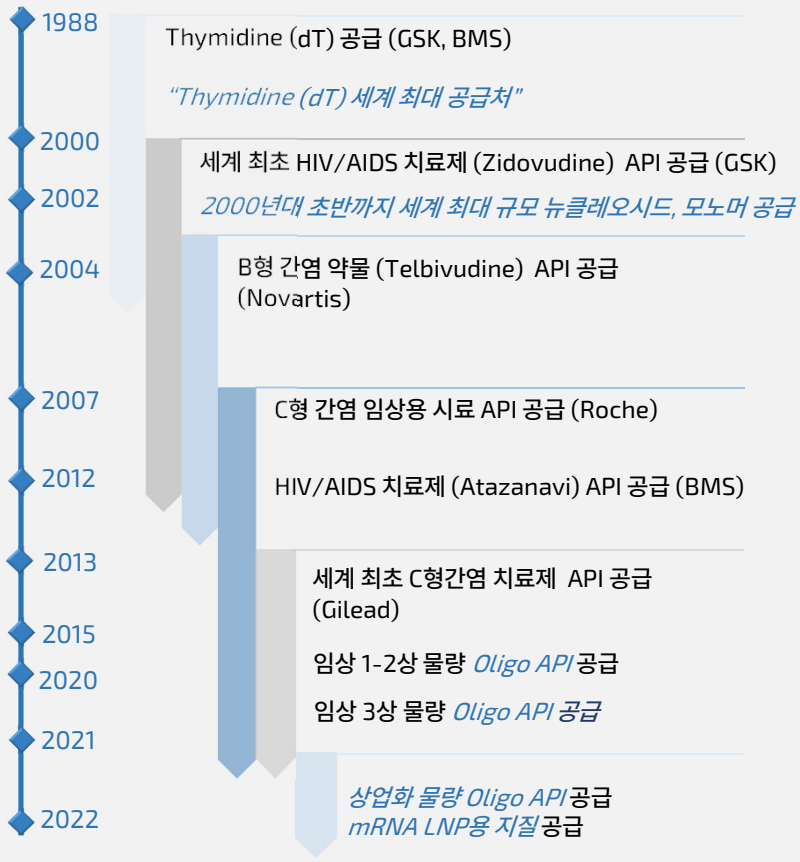
Introduction

HISTORY & SUPPLY RECORD

ST PHARM 연혁

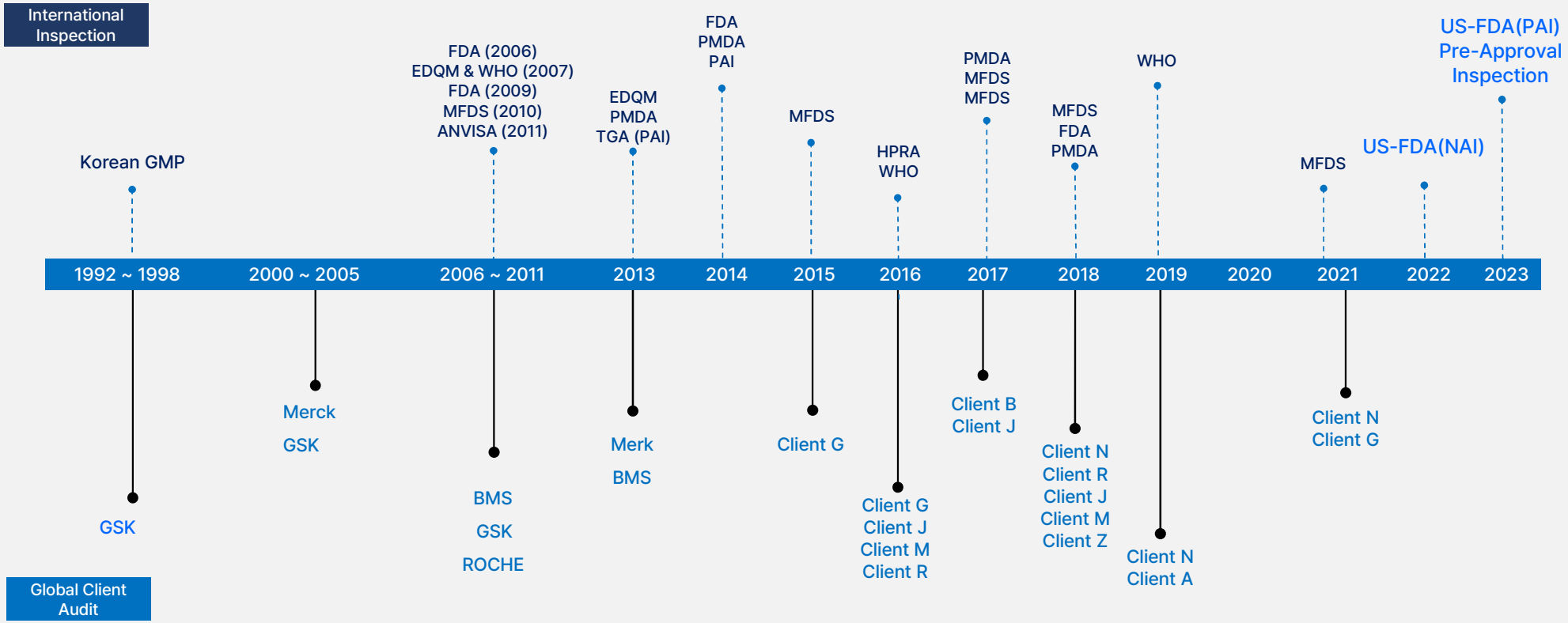
1983	삼천리 제약 설립
2010	동아쏘시오그룹 편입 (ST PHARM 사명 변경)
2011	B형 간염 치료제 세계 일류상품 선정 (지식경제부)
2015	반월 1공장 준공, 반월 2공장 인수 FDA(USA), PMDA (Japan) cGMP 인증
2016	미국 자회사 STAR *(NJ, USA)* 설립 KOSDAQ (KOSDAQ: 237690) 상장 (IPO), 혁신기업 대상 대통령상 수상
2018	글로벌 성장 우수 리더십상 수상 (Frost & Sullivan) 올리고 전용 신 공장 준공
2019	환경관리 우수 사업장 선정 (반월 공장) 유럽 비임상 CRO 업체 인수 (AnaPath Services & Research) STP1002(항암제) 임상1상(USA) IND 승인
2020	Roche CDMO Award 2019 수상 STP0404 (AIDS치료제) 임상1상(EU) IMPD 승인
2021	미국 LEVATIO / VERNAGEN 설립 (mRNA & CAR-NKT 신약개발) mRNA GMP (Mid-scale) 설비 구축 (연 350~1,000만 도즈) 올리고 제 2공장 증설 발표 노사문화우수기업 대통령상 수상
2022	mRNA (Covid19) 백신 임상 1상 진행 아태지역 최고 올리고 CDMO, 올해의 기업상(CDMO) 수상 (Frost & Sullivan) 올리고 1공장 증설 (총 6.4Mole) 완료 반월캠퍼스 NAI (No Action Indicated, 최고 등급) FDA cGMP 인증 STP0404 (AIDS치료제) 미국 임상2a상 진행 중

Supply Record



Introduction

글로벌 인증 및 실사



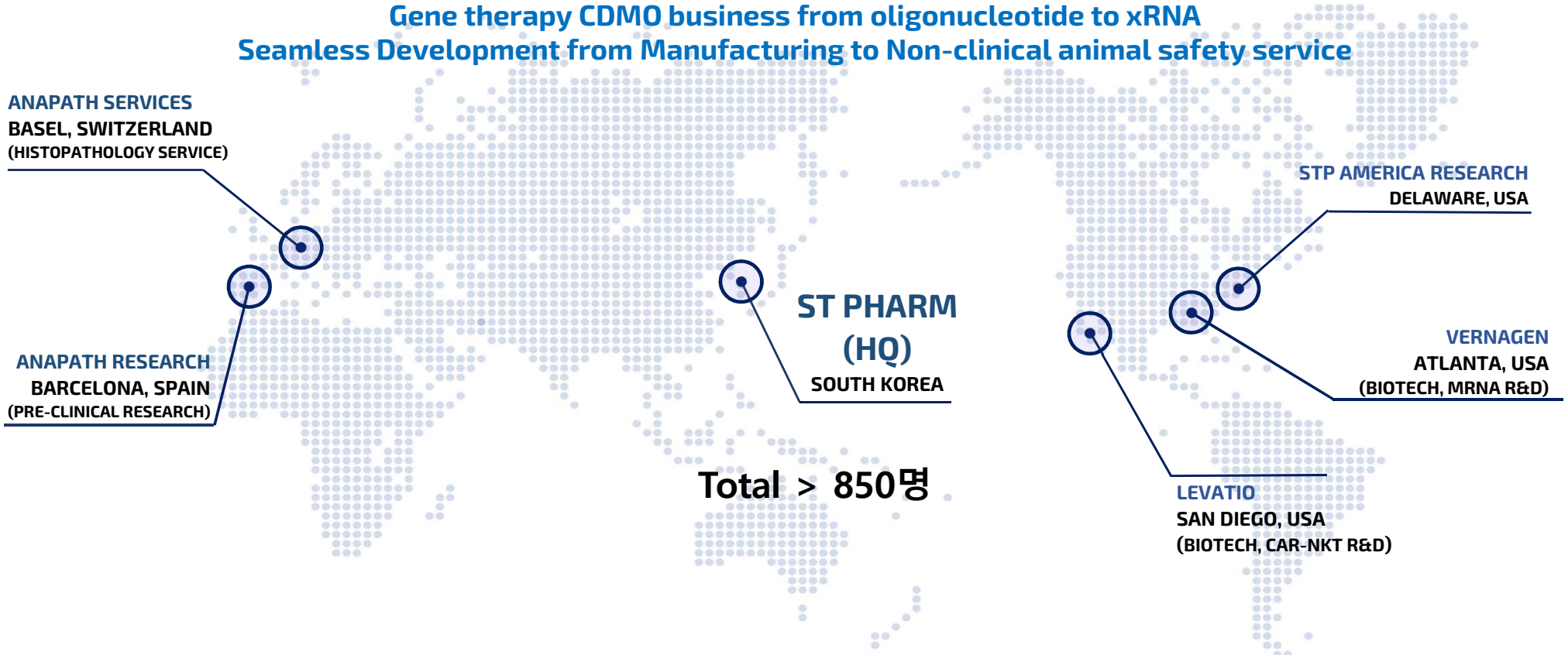
Successfully Inspected by

식품의약품안전처 Ministry of Food and Drug Safety · U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION · World Health Organization · edqm European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare · ANVISA · Pmda · TGA Health Safety Regulation · HPRA

Introduction

ST PHARM GLOBAL FAMILY

Gene therapy CDMO business from oligonucleotide to xRNA
Seamless Development from Manufacturing to Non-clinical animal safety service



AnaPath Research
Barcelona, Spain

AnaPath Services
Basel, Switzerland

ST PHARM
South Korea

LEVATIO
San Diego, USA

VERNAGEN
Atlanta, USA

STP America Research
Delaware, USA

Business

CDMO 사업영역 (Business Overview)

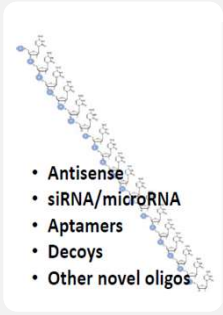
- ST PHARM CDMO 확장 전략

1983. Nucleoside/tide

- Monomer (PNS / PA)
- Zidovudine (에이즈 치료제)
- Sofosbuvir (C형 간염 치료제)

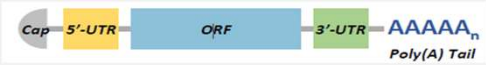
2008. Oligonucleotide

- Antisense (ASO)
- siRNA / miRNA
- Aptamer
- Decoys
- Others



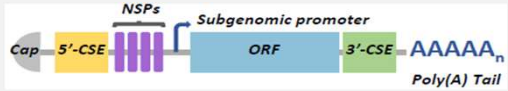
2018. Polynucleotide

- mRNA



- circRNA (원형)

- samRNA (자가 증폭)



Market Overview

Market

RNA-based Therapeutics 개념

▪ Overview

RNA 치료제는 1세대 저분자화합물, 2세대 항체치료제의 한계를 뛰어넘는

3세대 치료제로, 질병의 원인이 되는 단백질의 생성을 차단함으로써 근원적인 치료 가능

▪ RNA 기반 치료제

유전자치료제 하위 개념으로 유전 정보 전달에 관여하는 RNA를 이용한 약물

- 작용 기전: 질병 유발 단백질을 사전에 차단 또는 발현 조절
- 유형: Anti-sense (ASO), siRNA, miRNA 등
- 대표 약물: 1. Spinraza (Ionis / Biogen) 척수성근위축증 (연매출 약 2조)
  2. Leqvio (Alnylam / Novartis) 유전성 고지혈증

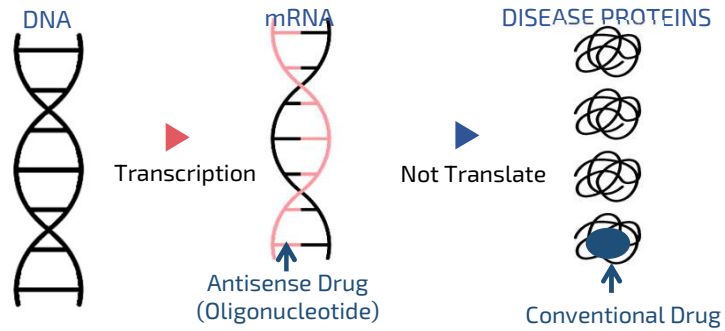
▪ RNA 기반 치료제 특성

강점 : 질병 (표적 단백질)에 대한 선택성이 높음
신속한 개발 (간단한 약물 디자인) ▶ 전임상 과정 2년 이내
내성 거의 없음 (단백질 상호작용 없음) ▶기존 치료제 단점 극복
피하주사, 약물 지속성 우수 ▶ Leqvio 2회/연, Repatha 1-2회/월
항체 대비 경제성 ▶ Leqvio $4,000 이하, Repatha $5,850

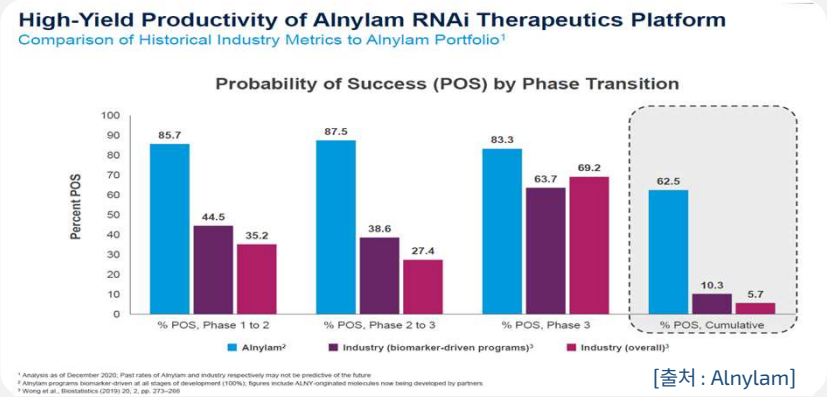
약점 : 조직 (표적 장기)에 대한 선택성이 낮음, 간, 뇌 이외 장기로 잘 못 감
▶ LNP 등 다양한 전달기술 개발 (폐)
경구, 점안 등 투약방법 개선으로 표적장기 확대 (위장, 안과)
Avidity社 AOC (Antibody oligonucleotide conjugates)
대량생산 난이도 높음, 전문가 부족 ⇒ 소수의 CDMO 과점, Shortage

▪ Central Dogma (중심 원리)

RNA 기반 치료제 (예. ASO) 작용 원리



▪ Alnylam 자체 siRNA 임상 성공율: 62.5%



[출처 : Alnylam]

Market

RNA-based Therapeutics 시장

▪ Geron, 최초의 항암 올리고 신약 Imetelstat 임상3상 성공

- 혈액암인 MDS (골수이형성증후군)로 2024년 초 상업화 전망, 연 12억달러 전망
- 항암제로 환자 1인당 연간 올리고 소요량, 고지혈증치료제 대비 10배 이상 소요
  매 4주 7.5mg/kg 투여, 환자의 평균 몸무게 70kg 가정 시 연간 투여량 6,825mg
  미국, 유럽 5개국 환자 수 약 4만명, 2 (4)만명 투여 시 연간 올리고 소요량 137 (273)kg
- MF (골수섬유증) 임상 3상 진행중, AML (급성골수성백혈병) 등으로 적응증 확장 중

Met primary endpoint (8-week TI)

Highly statistically significant and clinically meaningful improvement in 8-week TI

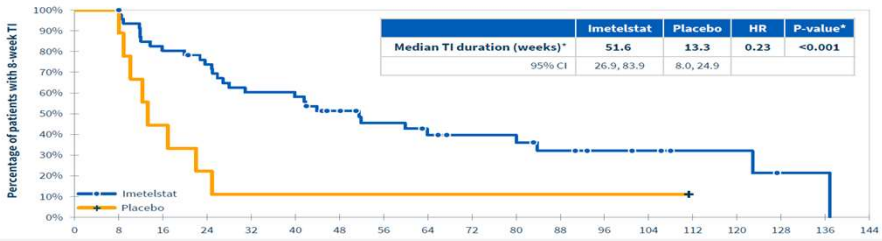
[출처 : Geron]

	Imetelstat (n=118)	Placebo (n=60)	P-value*
8-week TI, n (%)	47 (39.8)	9 (15.0)	<0.001
95% CI	(30.9, 49.3)	(7.1, 26.6)	

Median duration of 8-week TI*

Highly statistically significant and clinically meaningful durability of TI

[출처 : Geron]



	Imetelstat	Placebo	HR	P-value*
Median TI duration (weeks)*	51.6	13.3	0.23	<0.001
95% CI	26.9, 83.9	8.0, 24.9		

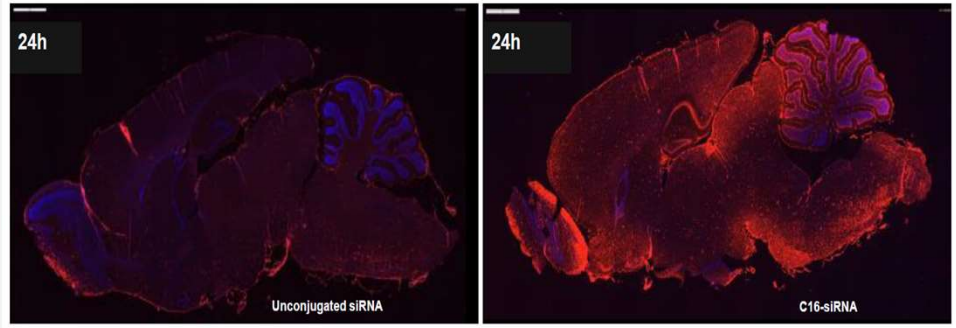
▪ Avidity, 전세계 최초로 근육으로 siRNA 직접 전달 성공

- AOC (항체 올리고 접합기술)로 간, 뇌 이외의 장기로 올리고 약물 전달 가능해져
- 희귀 유전질환, 만성질환 외에 다양한 항암제로도 개발 확대될 가능성

▪ Alnylam, siRNA를 뇌로 전달해주는 전달체 C16 소개

- 알츠하이머 치매, 루게릭병, 뇌종양 등 뇌를 타겟으로 하는 siRNA 적응증 확대

[출처 : Alnylam]



Market

RNA-based Therapeutics 시장

▪ RNA 기반 치료제 시장의 개화기

'18년 간세포 투과 기술 (Gal-Nac) 개발로 만성질환으로 치료제 영역 확장, 글로벌제약사들의 RNA 기반 치료제 파이프라인 개발 급증

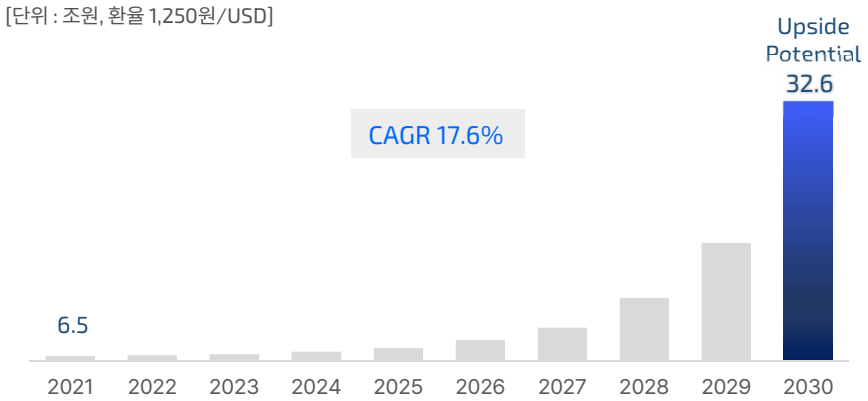
Leqvio (Inclisiran) 을 필두로 '24년부터 만성질환 RNA 신약 상업화 승인 예상 ▶ 원료 (Oligonucleotide) 수요 급증 전망

▪ 시장 현황

RNA 기반 치료제 Global 시장 규모 : '21년, 6.5조원 ▶ '30년, 약 >32.6조원 전망

글로벌제약사 동향: Ionis, Alnylam 등에서 기술도입 ▶ 자체 개발 확대

▪ Global RNA 백신/치료제 시장 전망 (mRNA 제외)



[출처: Research & Market July. 2021]

올리고뉴클레오타이드 CMO

올리고뉴클레오타이드 수요 예측 ▶ 상업화 시 연간 약 12 Ton 필요

만성 질환 관련 올리고뉴클레오타이드 개발 현황 및 필요한 연간 생산량 산출

기업	치료제	질환	타겟	개발 단계	한번 투약 (mg)	투약 간격 (1년)	1인 연간 투약량 (mg)	타겟 환자 수 (1년)*	연간 필요 생산량 (kg)	비고
Ionis	Pelacarsen	심혈관 질환	Apo(a)	P3	80	12번	960	1,000,000	960	Novartis
	Vupanorsen	고지혈증 치료제	ANGPTL3	P2	80	12번	960	1,380,000	1,325	임상 중단
	Olezarsen	심혈관 질환	ApoCIII	P3	50	12번	600	1,000,300	600	
	IONIS-AGT-Lrx	저항성 고혈압	AGT	P2	80	8번	640	540,675	346	
	ION449 (AZD8233)	이상지질혈증	PCSK9	P2	120	2번	360	1,380,000	497	AstraZeneca
	ION224	비알콜성지방간염	DGAT2	P2	80	12번	960	640,000	614	
	IONIS-MAPTrx	알츠하이머, 치매	TAU	P2	100	4번	400	1,500,000	600	Biogen
	Bepirovirsen	B형 간염 치료제	HBV	P2	300	6번	1,800	1,000,000	1,800	GSK
Alnylam	Leqvio (inclisiran)	이상지질혈증	PCSK9	판매 중	300	2번	600	1,380,000	828	Novartis
	Zilebesiran (ALN-AGT)	고혈압 치료제	AGT	P2	600	2번	1,200	1,000,000	1,200	
	ALN-HBV02 (VIR-2218)	B형 간염 치료제	HBV	P2	200	2번	400	500,000	200	
Dicerna	DCR-HBVS (RG6346)	B형 간염 치료제	HBV	P2	360	4번	1,440	500,000	720	Roche
Arrowhead	ARO-ANG3	이상지질혈증	ANGPTL3	P2	200	2번	400	1,380,000	552	
	ARO-HSD	비알콜성지방간염	HSD17β13	P2	200	2번	400	1,000,000	400	GSK
	JNJ-3989	B형 간염 바이러스	HBV	P2	400	3번	1,200	500,000	600	Janssen
	AMG890 (olpasiran)	심혈관 질환	LP(a)	P2	200	4번	800	1,000,000	800	Amgen

참조: 임상 2상 단계의 물질은 투약 용량 및 투약 간격 변동 가능; 미국, 유럽, 일본, 중국 등 선진국 내 타겟 환자 수의 10-20%로 가정
자료: 각 사 자료, 삼성증권 추정

[출처 : 삼성증권]

Market

RNA-based Therapeutics (mRNA 시장)

▪ Overview

COVID-19 mRNA 백신의 짧은 개발 기간과 신속한 허가로

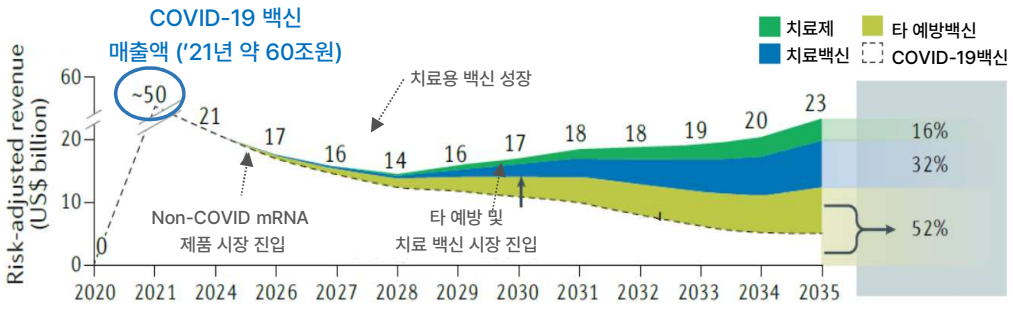
범용적인 mRNA 의약품 개발 증가 및 대량생산이 가능해짐 ('21년 매출 60조원)

※ BCC Reseach: 2026년 mRNA 시장 규모 126조원 전망

▪ mRNA 기반 치료제 / 약물 특성

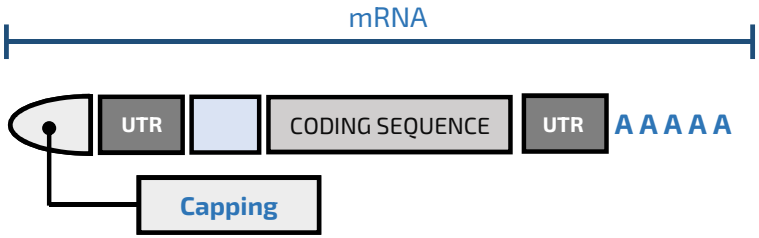
- 안전성 /유효성 : 비 감염성, 높은 표적 단백질 선택성
  ▶ 핵막 투과 불필요 / 유전자 변형 가능성 낮음
- 생산성 : 신속성 ▶ 빠른 Scale-up 가능
- 치료제 확장 가능성 (Platform 형태 ▶ 항체 의약품 및 유전자 치료제 대체 가능

mRNA 백신 및 치료제의 글로벌 매출 추정 (위험 조정)

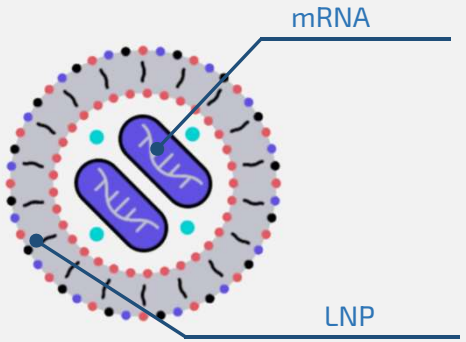


▪ mRNA Platform (핵심기술)

1) 5' Cap ping (캡핑 합성 기술)



2) LNP (Lipid Nano Particle) – mRNA 세포 전달체

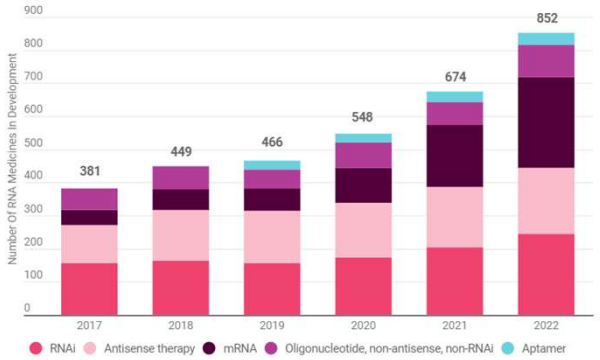


- LNP 구성성분
  - 인지질
  - 이온화지질
  - 콜레스테롤
  - 폴리에틸렌글라이콜

Market

RNA-based Therapeutics 시장

Exhibit 1: Growth In RNA Pipeline Has Doubled Since 2017



Notes: Chart includes candidates in development from preclinical through pre-registration. Annual snapshots taken in May.

Exhibit 2: RNA Technologies: Source Of Increasing Venture Capital Investment

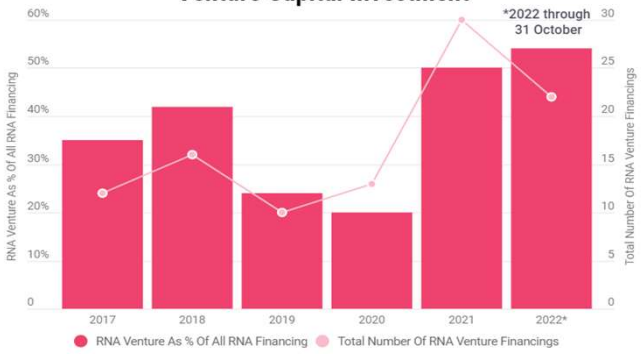
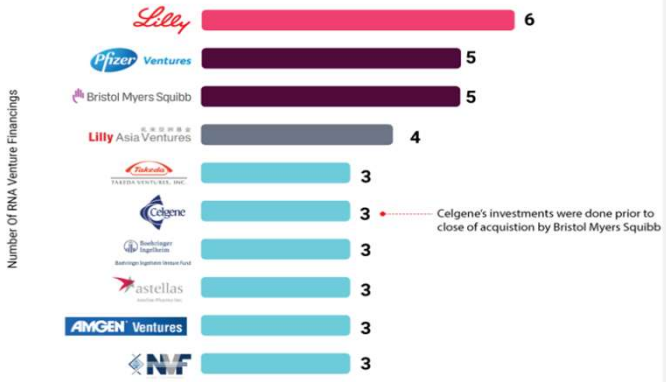
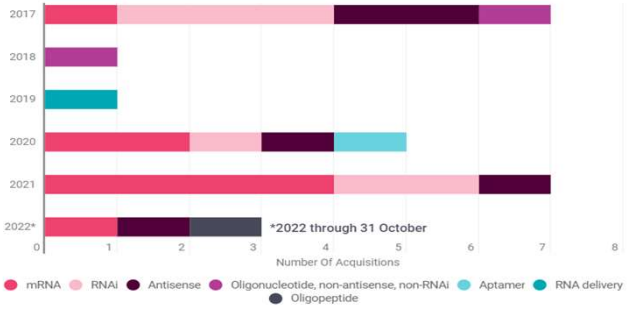


Exhibit 4: Most Active Corporate/Pharma Investors In RNA Venture Rounds Since 2017



Data through 31 October 2022

Exhibit 6: Shift From RNAi To mRNA: RNA Acquisitions By Modality

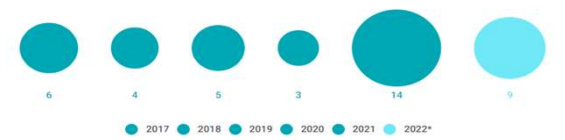


Notes: mRNA category includes vaccines, therapeutics, or cell therapies. Deals that include >1 RNA modality were counted more than once.

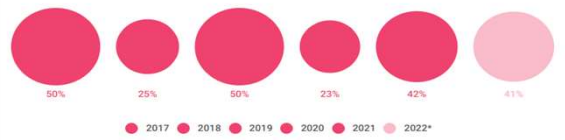
Exhibit 5: RNA Partnerships Are Growing With Average Values >$500M

Note: Size of bubble represents average deal value for that year
* 2022 through 31 October

Number Of RNA Venture Rounds With Corporate Investors



Corporate-Backed RNA Venture Rounds As Percentage Of All RNA Venture Rounds



*2022 through 31 October

[출처 : Biomedtracker]

Market

RNA-based Therapeutics (mRNA 개념)

▪ mRNA 백신/치료제 제조 공정

DRUG SUBSTANCE

ST PHARM

DRUG PRODUCT

IVT 합성

- pDNA 선형화
- 자체 코돈 (codon) 최적화

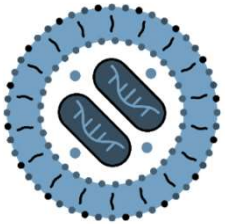
IVT 최적화의 풍부한 경험

전략적 파트너 제휴 전략

New 5' Cap Analog

- 자체 cap 유사체 (SmartCap®) (mRNA 안정화)
- screening library 가능

최적의 cap 유사체 선택 가능



제제화 (DDS)

- LNP :

mRNA 를 세포 내에서 분해 없이 운반하도록 하는 화합 전달물

- 자체 LNP 및 기술 이전 LNP 보유 (SmartLNP®, STLNP®, In-license LNP)

Fill & Finish

- 충진 및 포장

mRNA 백신 및 치료제 제조 과정은 1) Plasmid DNA(pDNA)에서 전사된 mRNA를 합성, 2) 정제, 3) 충전, 포장하는 단계로 구성

STPHARM은 핵심 기술인 Capping과 LNP, 주요 원료인 PEG-lipid, Cationic (LNP의 구성성분) 생산 역량 보유

PART 03

Business Overview

Business

Oligonucleotide CDMO

▪ Oligonucleotide CDMO의 핵심 경쟁력

- Global 3 위 내 Oligo CDMO 역량 (생산능력 6.4mol, Global No. 1)
- Global 유일의 Monomer / Oligo 동시 생산 시스템
  - ▶ 중간마진 없는 가격 경쟁력, 품질의 균일성, 안정적인 공급
- Global 최초 Pharma 컨셉의 Oligo 공장
- Strong Track Record (Since 1983)

▪ 지속적인 증설

- 1차 : 반월 공장 3,4층 의 60% 규모 *('22년 4월 완공)*
- 2차 : 반월 공장 3,4층 의 40% 규모 *('22년 7월 완공)*

  ** 글로벌 제약사의 무상지원, 공용 설비로 운영*
- 제2올리고동 : 반월 캠퍼스 주차장 부지 *('23년 상반기 착공 예정)*

▪ 글로벌 인증 수상

- 국내 최초 2018 Global API 제조 성장 우수 리더십 상 수상 (Frost & Sullivan)
- Roche CDMO Award 2019 수상

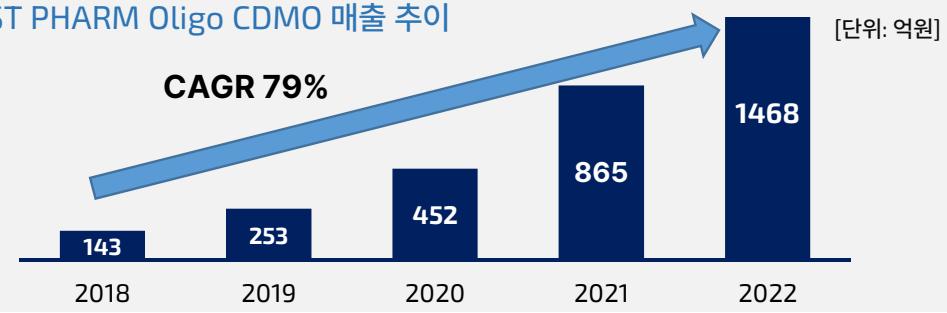
  (Oligo 신약 분야 : Global 최초 / Small molecule 신약 분야 : 아시아 최초)
- 2021년 아태지역 최고 Oligo CDMO 선정, 올해의 기업상 수상 (Frost & Sullivan)
- 반월캠퍼스 NAI(No Action Indicated, 최고 등급) FDA cGMP 인증

▪ ST PHARM Oligo Pipeline (전체 프로젝트 >20개)

고객사	적응증	Stage			
		Phase1	Phase2	Phase3	Commercial
글로벌제약사 A	고지혈증				●
글로벌제약사 B	척수성근위축증				●
글로벌바이오텍 C	MDS/MF/AML	●		●	●
글로벌제약사 A	동맥경화증			●	
글로벌바이오텍 D	심혈관 질환			●	
글로벌제약사 E	B형 간염			●	
글로벌제약사 F	B형 간염		●		
글로벌제약사 G	혈전증		●		
글로벌바이오텍 D	유전성혈관부종		●		
글로벌제약사 F	NASH		●		
글로벌제약사 H	B형 간염		●		

▪ ST PHARM Oligo CDMO 매출 추이

[단위: 억원]

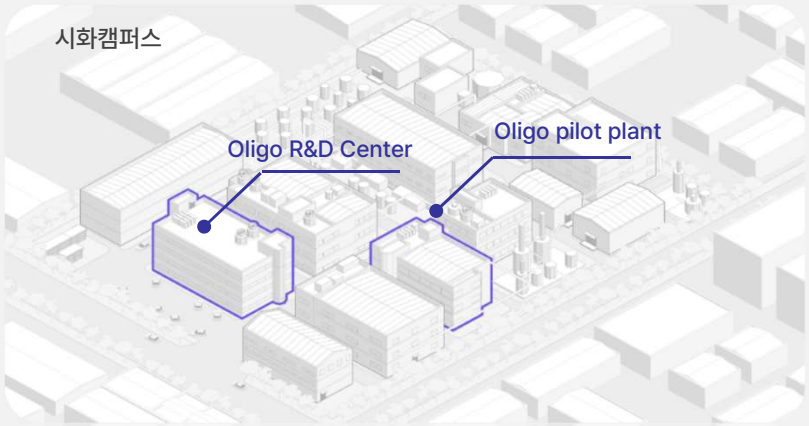


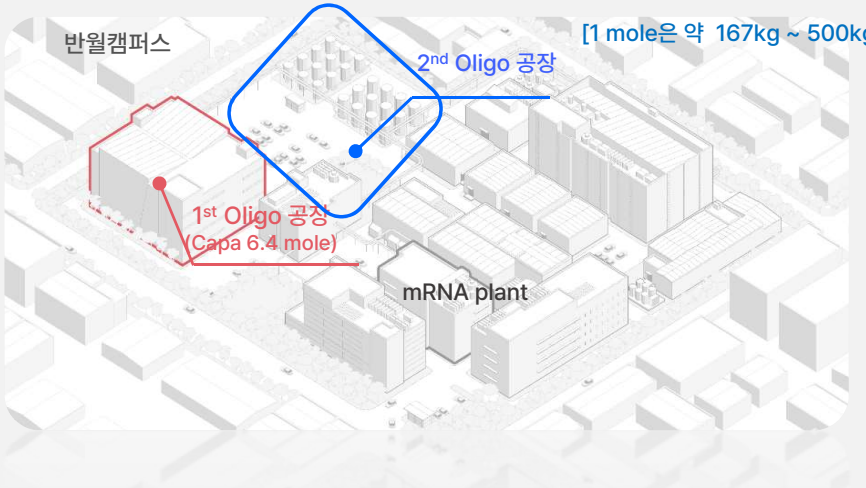
Business

Oligonucleotide CDMO

▪ '23. 상반기 제2올리고동(7층) 착공: 고성장 시장 (High-growth market)의 강력한 수요 (strong demand)에 선제 대응

Oligo 생산	'21년말	'22년말	'25년 1Q(E)	'26년 1Q(E)
	제 1동	제1동 1, 2차 증설 (Global 제약사 공용 포함)	제 2동 1단계	제 2동 2단계
총 CAPA	2.0 mole (약 330kg~1t)	6.4 mole (약 1t-3.2t)	9.1 mole (약 1.4t-4.6t)	12~14 mole 14mol 기준 (약 2.3t-7t)
설비 Line (대)	1	4	7	10
	1배	3.2 배	4.6 배	7.0 배





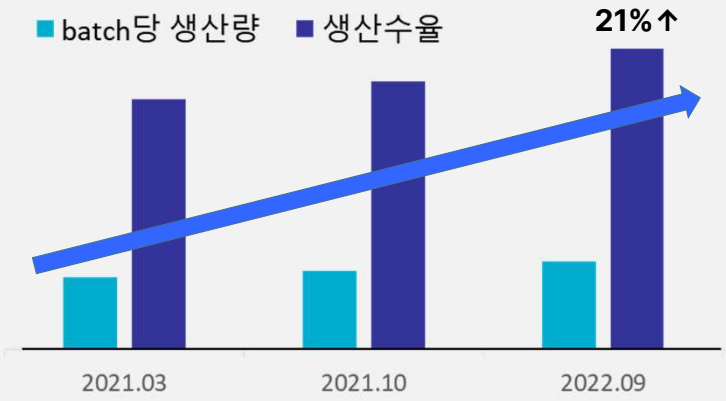
▪ 올리고 생산 효율성 개선

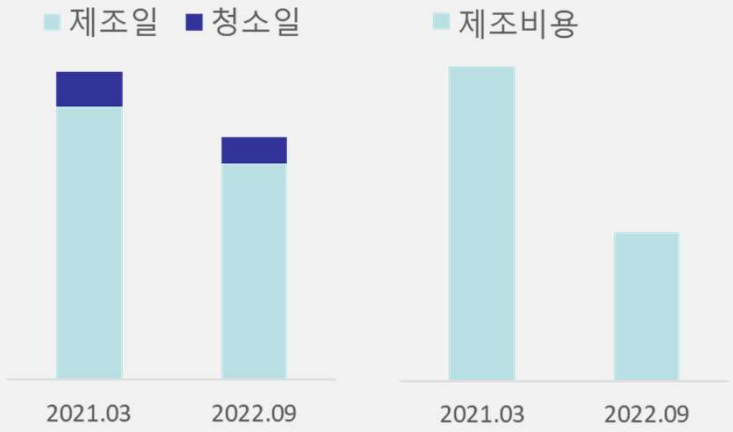
Oligo 생산	'21년말	'22년말	내용
생산량 증가	n배치 43kg	n배치 52kg (21% ▲)	합성 공정 및 순도 개선 등에 따른 수율 증가
생산기간 단축	n배치 합성 및 정제 27일	n배치 합성 및 정제 19일 (28% ▼)	숙련도 향상, 클린 작업 개선 및 연속 생산 등에 따른 생산기간 단축

Business

Oligonucleotide CDMO

▪ 특정 품목의 올리고 수율 향상 및 생산 효율성 개선 사례





- 출발물질, Solvent 규격 관리 강화
- 효율적 공정관리로 연속생산 실시
- Production process optimization
  - 합성 Crude 순도 향상, 정제 Fractionation Strategy 최적화
  - UF batch size 최대화, 최종 API 혼합/회수 Procedure 개선
- 설비강화 및 Cleaning 절차 개선
  - Robust한 온도 Control 설비구축
  - Contamination risk 줄임

- Batch Term (제조기간) 단축
  - 합성 : 15일/3배치 ▶ 10일/3배치
  - 정제 : 12일/3배치 ▶ 9일/3배치
- 공정 Review를 통한 불필요한 공정 제거 및 절차 개선
- Cleaning procedure 개선 : 제조일 단축 및 비용 절감
- UF 공정 membrane reuse 공정 적용 → 생산비용 절감

Synthesis of NUAAP siRNA Using Dimer Blocks

- Dimer를 사용한 올리고 제조기술은 순도 향상 및 공정시간 단축 가능한 기술임
- 일반적으로 사용하는 monomer PA 대신 6개의 dimer PA를 사용한 결과 Crude 순도 11~13% 상승
- FLP에 근접한 불순물 저하로 정제 수율 향상
- Dimer 제조 및 올리고 합성 핵심기술 보유

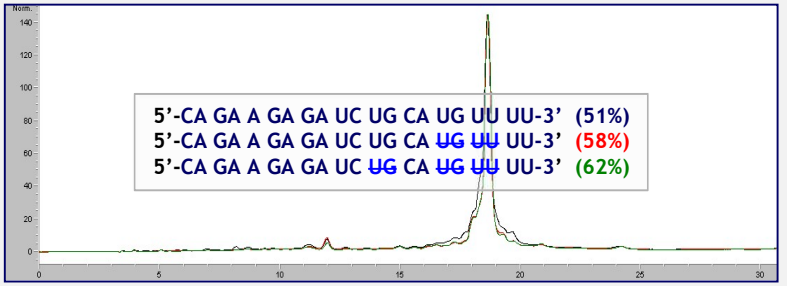
▪ Synthesis of NUAAP siRNA

sense: 5’-CAG AAG AGA UCU GCA UGU UUU-3’
antisense: 5’-AAC AUG CAG AUC UCU UCU GUU-3’

sense: 5’-CA GA A GA GA UC UG CA UG UU UU-3’
antisense: 5’-AA CA UG CA GA UC UC U UC UG UU-3’

CA | GA | UU | UC | UG | AA

▪ Improvement of using NUAAP siRNA in the sequence



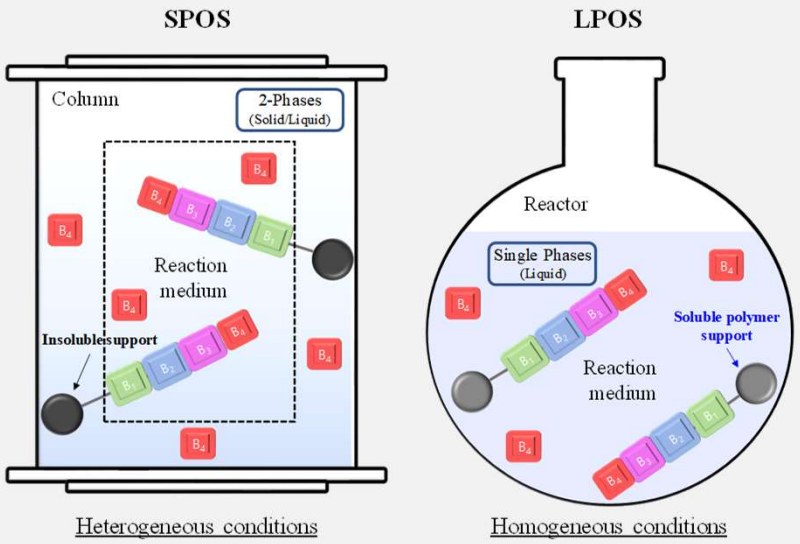
Improvement in HPLC observed using UU/UG sense, up to 11 %

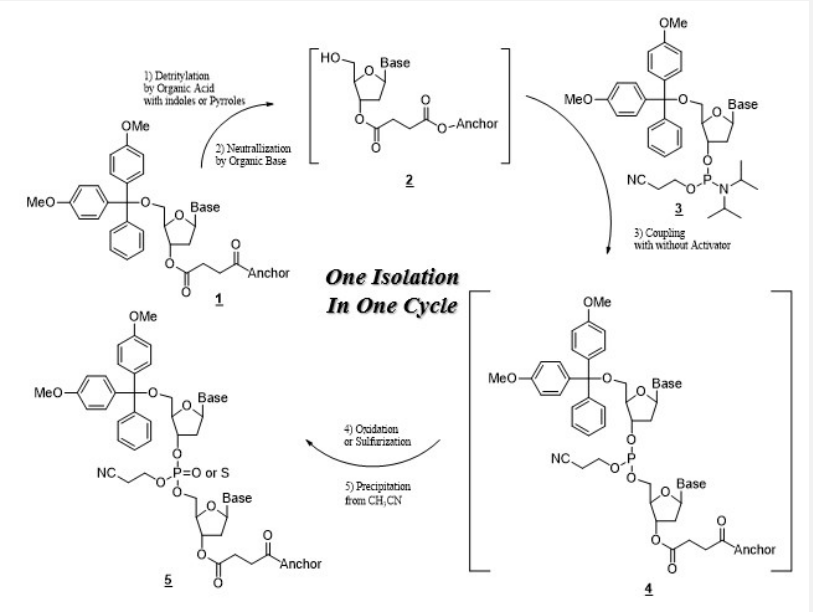
5’- AAC AUG CAG AUC UCU UCU GUU-3’ (58%)

5’-AA CA UG CA GA UC UC U UC ~~UG~~ UU-3’ (66%)
5’-AA CA UG CA GA UC UC U ~~UC~~ ~~UG~~ UU-3’ (61%)
5’-AA CA ~~UG~~ CA GA UC UC U UC ~~UG~~ UU-3’ (66%)
5’-AA CA ~~UG~~ CA GA UC UC ~~UU~~ C ~~UG~~ UU-3’ (71%)

Improvement in HPLC purity for antisense strand with dimer blocks

LPOS (Liquid Phase Oligonucleotide Synthesis)





- 올리고의 대량 생산에 용이(배치 사이즈 10배 이상) 하여 상용화에 근접한 고객사의 물량 충족 Need를 만족시킬 수 있음
- 특화된 Soluble polymer support의 독점 사용권과 공정핵심기술 보유
- 현재 2개의 글로벌제약사와 공동연구 협의 중
- SPOS에 비해 용매 사용량을 현저히 줄일 수 있기에 PMI (Process Mass Intensity)에 장점 있음

Business

mRNA 플랫폼 기술

▪ mRNA Business 전략

mRNA			LNP		Manufacturing
5' Cap	mRNA Modification	신규 RNA 플랫폼	핵심 원료 생산 및 판매	LNP 개발	대량생산 (Microfluidics)
• SmartCap® 자체 특허 • licensing 전략	• 자체 핵심 특허 개발 • 신규 특허 기술 인수	• circRNA, saRNA 활용 • 자회사 설립 및 네트워크 활용 (Levatio 등)	• 이온화 지질 • PEG-lipid	• SmartLNP® 공동 개발 • STLNP® 자체 특허	• 자체 시설 구축 (GMP) • 산/학/연 Co-work
전세계 mRNA 신약 시장 점유율 증가 목표	전략적 파트너십을 통한 특허 회피 방안 확보	CDMO 사업역량 구축 (국내/외 대상)	원료 수급 안정화 및 원료 공급처 (Lipid 등)	차별적 DDS 확보 (약물 전달 시스템 확보)	효율적인 대량 생산 시스템 구축

국내/외 산/학/연구 기관을 통한 기술 내재화 (mRNA – LNP (약물 전달체)) 및 원료 생산 능력을 기반으로 mRNA CDMO 역량 구축

Business

mRNA 플랫폼 기술

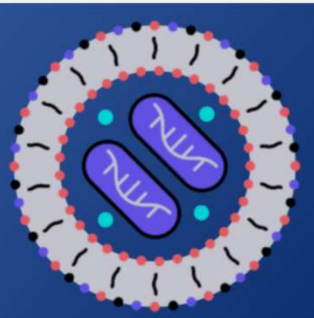
Core Technology

ST PHARM은 mRNA 주요 합성기술을 모두 보유한 유일한 기업

1) 5'capping 2) LNP Platform Technology

ST PHARM 고유의 Capping 기술 SmartCap® 특허
ST PHARM 고유의 LNP, STLNP®, SmartTLNP® 특허

- SmartCap®



- STLNP® /SmartLNP®

SmartCap®

- mRNA 안정화 합성 기술
- '20년 10월, 국내 특허 등록 / 국제 특허 진행 중
- 다양한 Cap analogue 보유 (30종 이상)
- 경쟁사 대비 저렴한 가격

CAP Library Screening System

- 고객 맞춤형 analogue 보유 → 다양한 고객사 확보 용이
- 높은 발현 효율 → 타겟 유전자 조절 용이

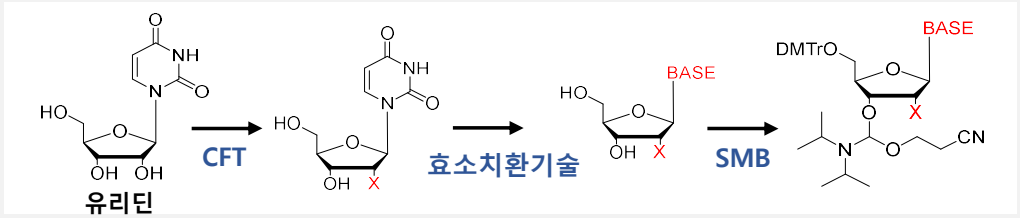
LNP 구축 전략

- 1. In-Licensing LNP
  - Global 시장에서 입증된 기술 (GENEVANT)
- ST Pharm LNP (STLNP®)
  - ST PHARM 자체 개발 LNP (국내 특허 출원)
  - mRNA CDMO 사업을 위한 Platform
- Next generation LNP (SmartLNP®)
  - 이화여대 이혁진 교수 연구팀과의 공동 연구로 후보물질 2종 도출
  - 면역반응 향상과 안정성 개선 목표 (국내 특허 출원)

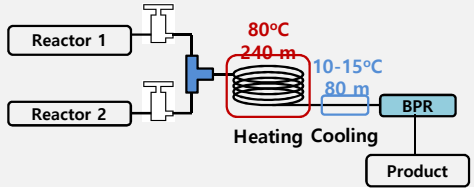
Business

mRNA 플랫폼 기술

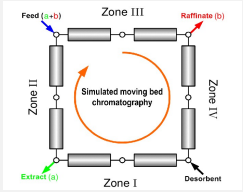
- SmartCap®
  - 다양한 리보스와 염기 조합으로 30 종의 캡핑 유형 보유, 경쟁사 3종
  - 모노머와 올리고 합성/정제 기술을 바탕으로 빠르게 확장 가능
  - 강력한 특허(물질), '20.10월 국내특허 등록/국제특허 진행 중
  - **11월 글로벌 학회에서 데이터 공개** → 분말 및 용액 모두 실온에서 +12개월 안정성 유지
- Capping Library Screening(CLS)
  - 암, 감염병 등 적응증과 타겟 조직에 따라 최적화된 캡핑 선택 가능
- 신기술을 적용한 SmartCap® 대량생산: kg/year

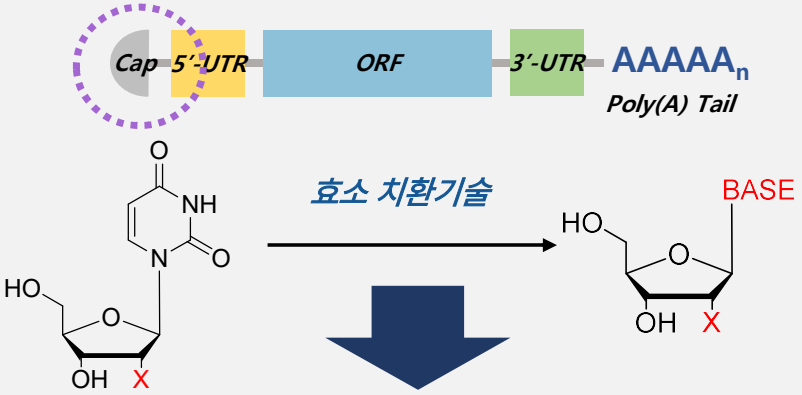


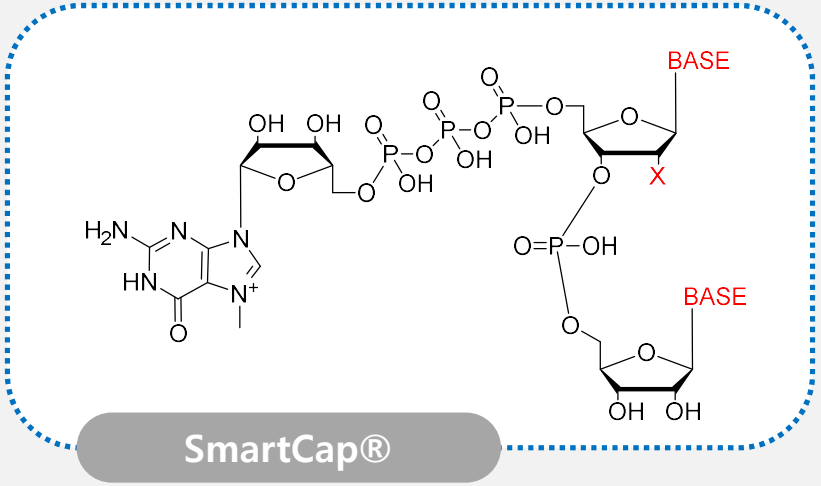
Continuous Flow Technology (CFT)



Simulated Moving Bed (SMB) Technology







Business

Capping Libray Screening System과 SmartCap 경쟁력

▪ 경쟁사 Cap보다 동등 이상의 효능을 보이는 SmartCap®

1. fLUC (firefly Luciferase, 형광단백질 발현량)			
세포주	IVT	Western blot (전기영동 분석)	Luciferase assay (발광효소 분석)
HEK293T(바이러스)	SC101 > SC118 > SC103 > 경쟁사Cap	SC101 > SC103 > 경쟁사 Cap > SC203 > SC118	SC103 > SC101 > SC118 > 경쟁사Cap
Huh 7(간암)		SC103 > SC118 > SC101 > 경쟁사Cap > SC203	SC101 > SC103 > SC118 > 경쟁사Cap

2. eGFP (녹색형광단백질 발현량)		
세포주	IVT	Western blot
HEK293T	SC101 > SC118 > SC103 > 경쟁사Cap	SC118 > SC103 > 경쟁사Cap > SC101 > SC203
Huh 7		SC118 > 경쟁사Cap > SC101 > SC203 > SC103

3. hEPO (적혈구형성인자 발현량)			
세포주	IVT	ELISA (항체 발현량 분석)	Reference
HEK293T	SC103 > SC101 > 경쟁사Cap > SC202	SC202 > SC203 > SC103 > SC101 = SC118	SC202 > 경쟁사Cap > SC101
Huh 7		SC202 > SC103 > 경쟁사Cap > SC101 > SC118	SC202 > SC101 > 경쟁사Cap

❖ Capping Libray Screening System을 통해 고객사의 mRNA신약 후보물질의 염기서열 및 적응증에 최적화된 SmartCap 선택 가능

Business

mRNA 플랫폼 기술

▪ ST Pharm의 LNP 플랫폼

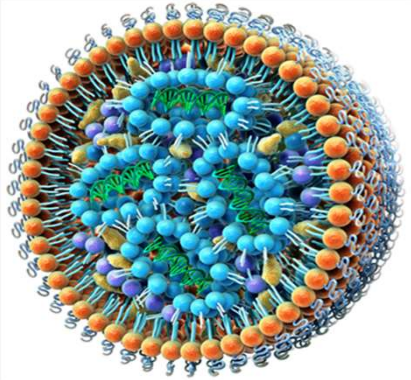


Image Source from *Precision Nanosystems*

In-licensing LNP

- Genevant LNP
- 임상을 통해 검증받은 LNP
- COVID-19 mRNA 백신 개발에 적용

STLNP®

- 에스티팜 고유의 최초 LNP
- mRNA CDMO 사업을 위해 활용될 예정
- 암백신, 자가면역질환용 mRNA 백신에 적용

SmartLNP®

- 에스티팜의 차세대 LNP
- 이혁진 교수 연구팀과 공동개발, 2종의 후보물질 비임상 시험중
- 기존 LNP 대비 EPO(적혈구형성인자) 단백질 발현량 33% 증가

▪ LNP용 지질의 GMP 대량생산

		BioNTech-Pfizer		Moderna	
LNP용 지질	이온화 지질	ALC-0315	연 3톤 이상	SM-102	연 3톤 이상
	PEG 지질	ALC-0159	연 1톤 이상	PEG2000-DMG	연 1톤 이상

* 에스티팜의 시화캠퍼스에서 생산

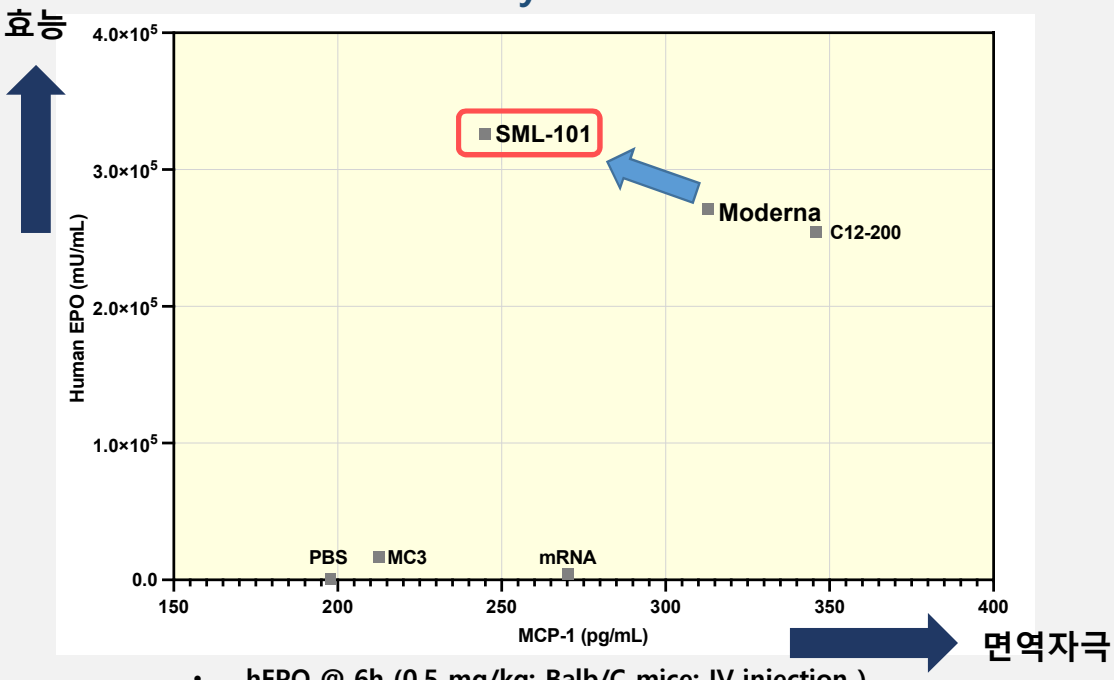
Business

SmartLNP의 경쟁력

▪ 모더나와 화이자가 사용한 기존 LNP보다 높은 효능과 과하지 않은 면역자극의 SmartLNP®

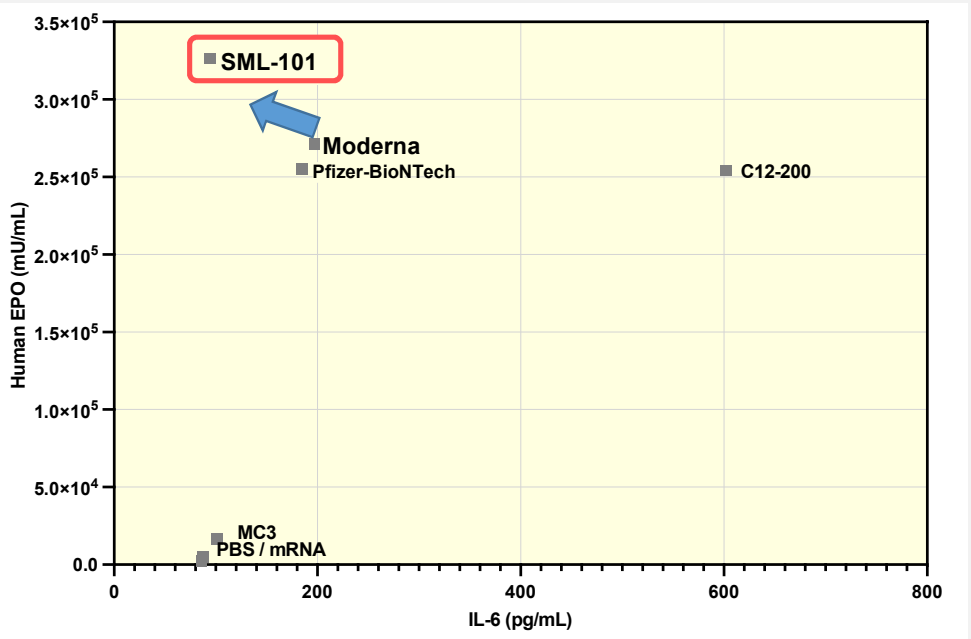
- 적절한 면역자극(immune stimulation)은 체내 적응면역이 강화되도록 도와주지만 과도한 경우 심각한 염증반응이나 사이토카인 폭풍을 야기할 수 있음

➢ MCP-1 level analysis



- hEPO @ 6h (0.5 mg/kg; Balb/C mice; IV injection)

➢ IL-6 level analysis



- hEPO @ 6h (0.5 mg/kg; Balb/C mice; IV injection)

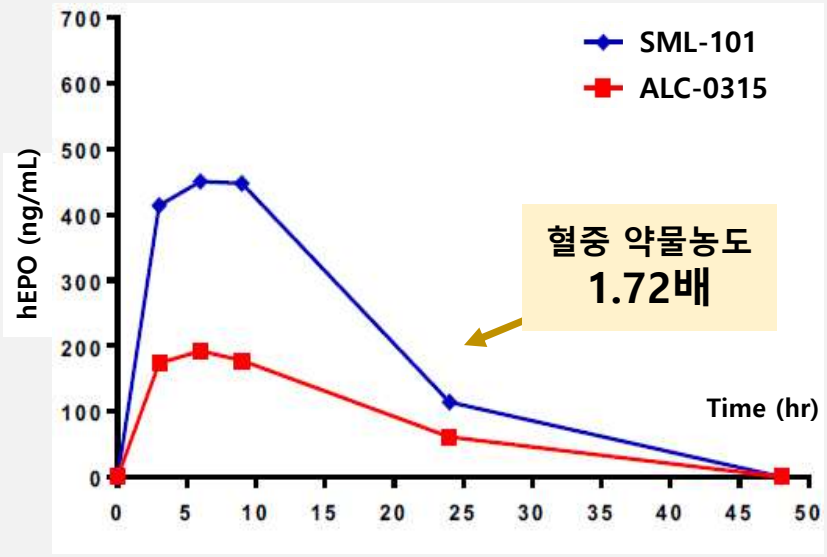
Business

SmartLNP의 경쟁력 – 동물시험 결과

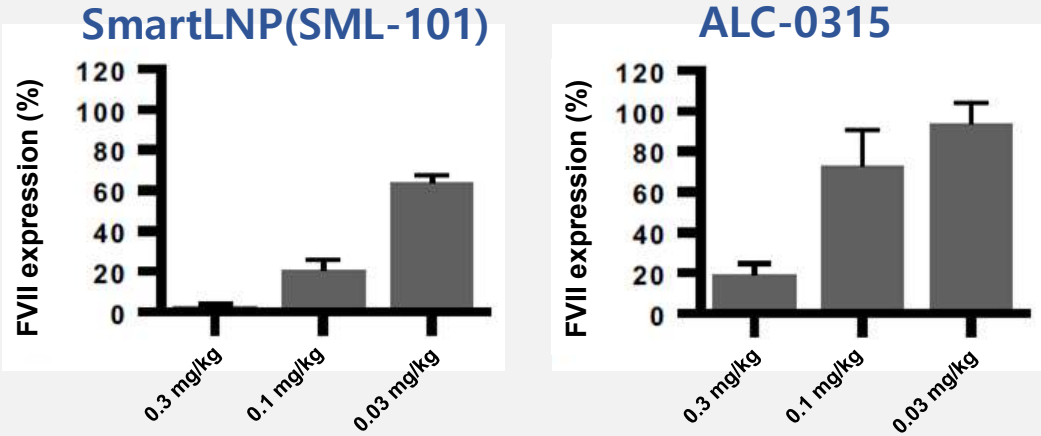
- SmartLNP 동물시험 결과

  - 화이자 – 바이오앤텍이 사용한 LNP 대비 혈중약물농도 1.7배 이상 높은 mRNA 전달효율 확인
  - 화이자 – 바이오앤텍이 사용한 LNP 대비 모든 도즈 용량에서 높은 siRNA 전달 효율 확인

➢ SmartLNP의 mRNA 전달 효율



➢ SmartLNP의 siRNA 전달 효율



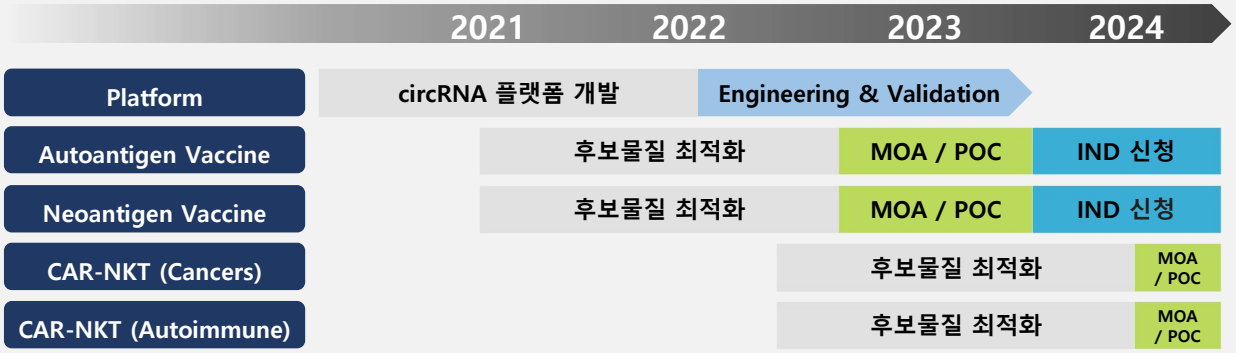
Business

미국 자회사의 mRNA 플랫폼 기술

▪ Vernagen (버나젠)

적응증	협력기관 & 공동개발
수두대상포진바이러스	미국 에모리 대학교
RSV (호흡기세포융합바이러스)	미국 에모리 대학교
SFTSV (중증열성혈소판감소증후군바이러스)	한국 전북 대학교
Nipah Virus (니파바이러스)	싱가포르 듀크 대학교
Langya Virus (랑야바이러스)	싱가포르 듀크 대학교
Heartland Virus (하틀랜드바이러스)	CDC (미국 질병청)

▪ Levatio (레바티오)



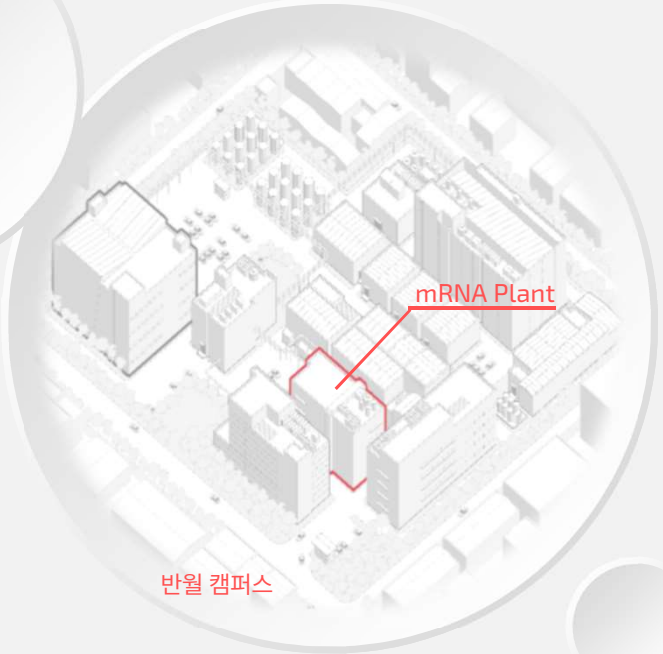
* MOA(활동 매카니즘 규명, Mechanism of Action), POC(개념 정립, Proof of Concept)

유형	안정성	보관성	정제 용이성	단백질 발현량	크기
mRNA	X	X	X	X	O
Self-replicating RNA	X	X	X	O	△
circRNA	O	O	O	O	△

Business

CDMO (mRNA)

" From milligram to kilogram scale production"



1. R&D / Small scale production

반월 mRNA공장 (1층)
Completion: 20년 8월
Capacity : 비 임상 연구용

2. Mid-scale production (GMP)

반월 mRNA 공장 시설 확충 (1층)
Completion: 21년 5월
Capacity: Milligram to multi-gram /month
1,000만 도즈 /년

3. Large / Commercial scale production (GMP)

반월 mRNA 공장 시설 확충 (3, 5층) *계획 중*
Capacity: 100-120 g /월
3,500만 ~ 1억 도즈 /년

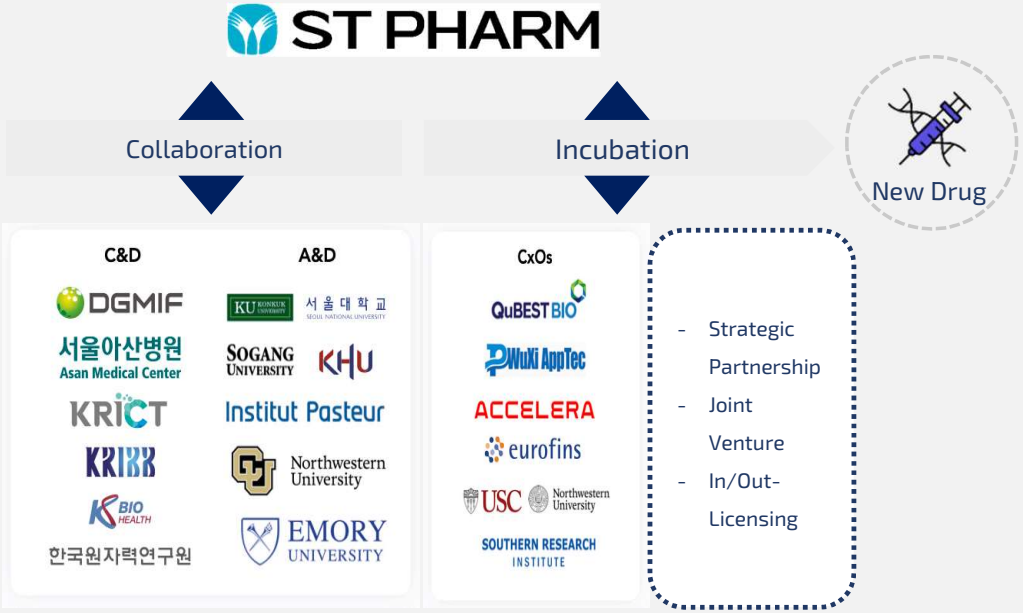
** 고객사 등의 요청에 따라 변동 가능*

Business

자체 개발 신약

▪ ST PHARM Virtual R&D 전략

"Minimizing R&D cost and expediting drug development process"
" Creating a synergy effect with API CDMO business"



▪ ST PHARM Pipeline

STP0404 - "세계 최초 완치 치료제로서의 가능성이 있는 AIDS 치료제"
"2018년 미국 국립보건원(NIH) 연구지원 과제 선정"
"ALLINI 기전으로는 유일하게 임상이 진행 중인 First in class"
"인터그라제 효소의 비촉매 부위 저해, 기존 에이즈 치료제들의 내성 극복"
" 1일 1회 경구용 외 장기 지속형 주사

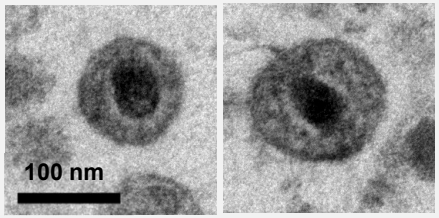
STP1002 - "세계 최초 1일 1회 경구용으로 개발 중인 대장암 치료제 (First in class)"
"대장암 외 비소세포성폐암, 간암 등으로 적응증 확대 "
"어비툭스 무반응 및 내성 환자, KRAS/NRAS 돌연변이 유전자 환자 타겟"

Pipeline	Partner	Stage		
		Discovery	Pre-clinical	Phase1
STP0404 (AIDS)	Emory Univ. Colorado State Univ.			●
STP1002 (고형암)	Asan Hospital			●
STP2104 (Covid 19 백신)	자체			●
STP2150 (Covid 19 백신) (오미크론 Variant)	자체		●	

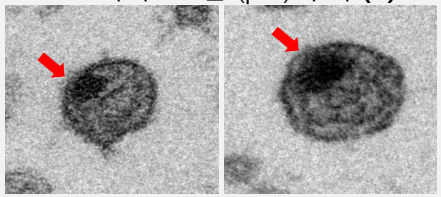
ALLINI 신규 메커니즘과 STP0404

➢ STP0404의 신규 MOA(작용 메카니즘)

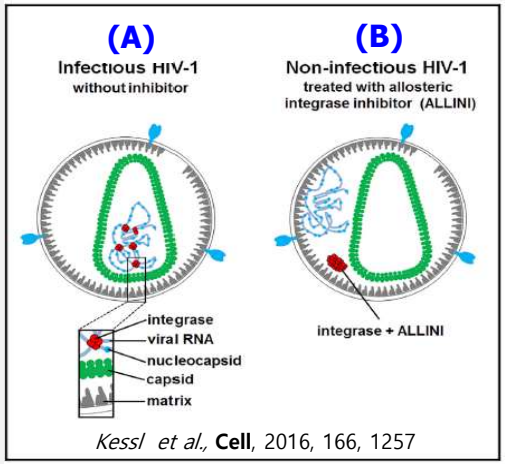
처치 없음 **(A)**



STP0404 0.2 마이크로몰 (μM) 투여 **(B)**



TEM study in Emory Univ.



Kessl et al., **Cell**, 2016, 166, 1257

➢ STP0404 효능 (전임상)

Table 3. Antiviral activity in Raltegravir-resistant strains

Compounds	Average IC_{50} (range, nM)	
	PBMC	MT-4
STP0404	0.08 (0.02~0.22)	2.49 (0.95~3.48)
Zidovubine	7.96 (0.22~20.7)	37.94 (29.7~57.6)
Raltegravir	1,227.70 (12.5~3,036)	2525 (351~4,322)
Elvitegravir	-	2751.5 (276~10,000)
Dolutegravir	-	4.57 (3.07~8.54)

RAL-resistant strains: 4736_2, 4736_4, 5070_1, 5070_2, 1666_1

- 랄테그라비르에 내성이 발생한 감염된 세포에서 바이러스 활성 분석
- STP0404 단독 투여 만으로도 효능이 우수함, 병용투여로 내성 극복

※ IC50: 바이러스의 활성을 50% 이상 감소시키는데 필요한 혈중약물농도

- 미국 콜로라도 대학 M. Kvaratskhelia 교수가 ALLINI (Allosteric integrase inhibitor)의 신규 작용 메커니즘을 발견, '16년 발표
- 인테그라제 효소는 에이즈 바이러스의 RNA를 숙주 세포에 전달하여 통합하는 것을 촉진하며, virion화 (숙주세포가 완전히 감염되어 외막으로 보호받고 있는 상태) 핵심 역할 **(A)**
- ALLINI는 인테그라제 효소가 바이러스의 RNA와 결합하는 것을 억제하여 인테그라제 효소의 비정상적인 올리고머화를 촉진하며, 바이러스 RNA의 불국소화 (정위치 상실, mislocalization)를 유도함 **(B)**
- STP0404 투여 **(B)**는 에이즈 바이러스의 RNA를 바이러스를 보호하는 외막인 캡시드 밖으로 유도하여 비감염성 편심 입자를 형성함
- New MOA for HIV-cure as "maturation inhibitor" - "Divide and Conquer", not 'Shock & Kill' or 'Block & Lock''
- ALLINI 신규 메커니즘 규명을 위해 '18년 미국 국립보건원 (NIH) 연구 지원 과제로 선정, 에모리 대학, 콜로라도 대학과 공동연구 진행 중

Business

CRO (AnaPath Research & Service)

Global CRO (비임상시험수탁 서비스) 업체 인수를 통한 경쟁력 강화. Client-leading CDMO 전략
'20년, Spain 법인 구조조정 완료 이후 본격적인 자회사 Turn around ('21년, 2Q 본격화)

▪ AnaPath Research (Barcelona, Spain)

- 연혁 : 1986년 설립 (Envigo Spain 법인)
  2019년 11월 AnaPath에 인수
- 현황(규모) : 건물 1만 sqm, 대지 2만 sqm, 동물 사육실 (38개)
- B원숭이, 토끼, 개 등 800여 마리 동물 보유

▪ AnaPath Service (Basel, Switzerland)

- CSO : Klause Weber (Global 업계 내 저명한 독성병리학자)
- Global 수준의 비 임상 CRO업체 (조직 및 독성 병리학 특화)
- GLP 인증 (2006년), 유럽 Safety Alliance 가입
- 현재 동물을 이용한 1,000개 이상의 만성 독성 및 발암성 연구를 진행 중

Project Mgmt

Sub-Contract

selcia

AnaPath

IES

ibacon

BIOSERVICE
SCIENTIFIC LABORATORIES GmbH

Thank You

ST PHARM

Technology-Driven Gene therapy CDMO
From Oligonucleotide to mRNA