

IR Book | March. 2023

ST PHARM

Technology Driven Gene therapy CDMO
From Oligonucleotide to xRNA





PART 01

Introduction

Introduction

ST PHARM GLOBAL FAMILY

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

AnaPath Services
Basel, Switzerland
(Histopathology Services)

AnaPath Research
Barcelona, Spain
(Non-clinical Research)

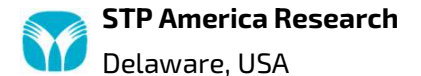
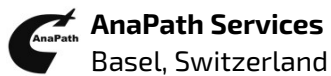
ST PHARM
(HQ)
SOUTH KOREA

Total > 850 FTE

STP America Research
Delaware, USA

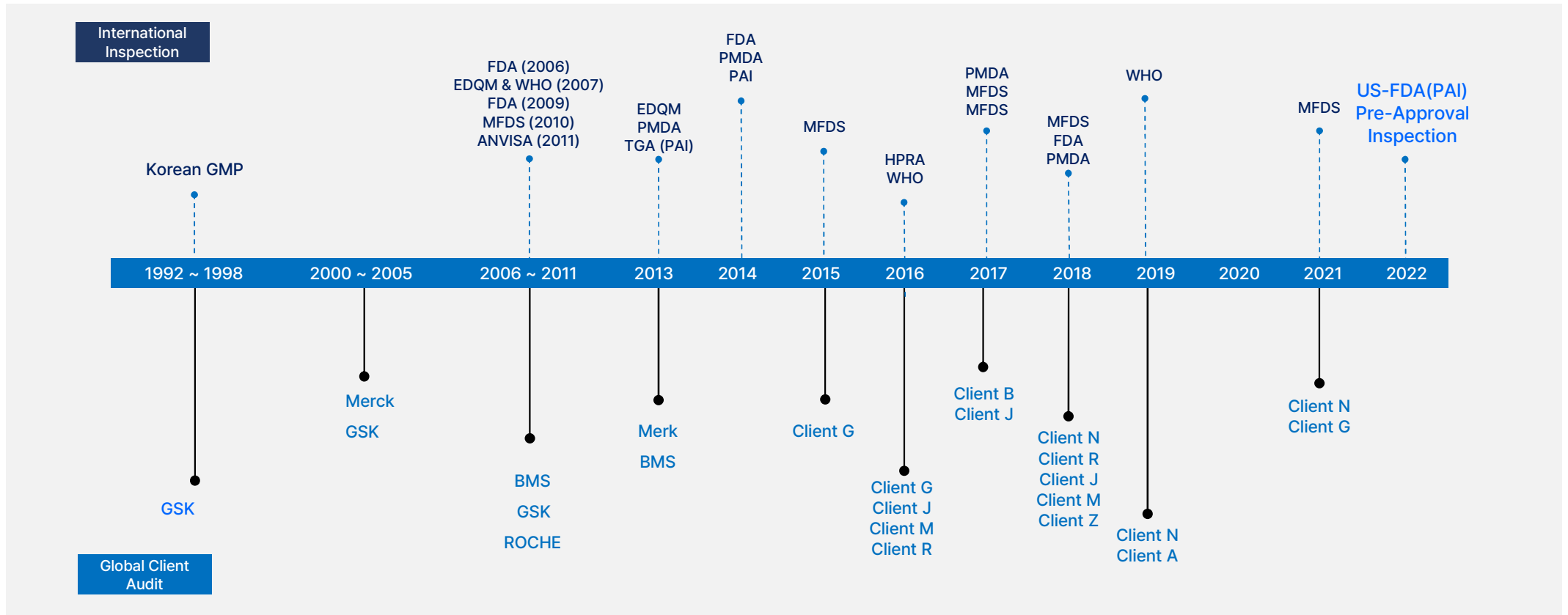
Vernagen
Atlanta, USA
(mRNA Research)

Levatio
San Diego, USA
(mRNA, circRNA & CAR-NKT R&D)



Introduction

글로벌 인증 및 실사



Successfully Inspected by





1983. Nucleoside/tide

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



2008. Oligonucleotide

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



2018. Polynucleotide

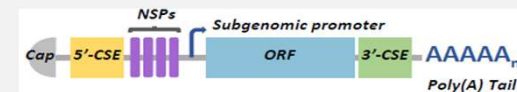
- mRNA



- circRNA (원형)



- saRNA (자가 증폭)





PART 02

Market Overview

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**

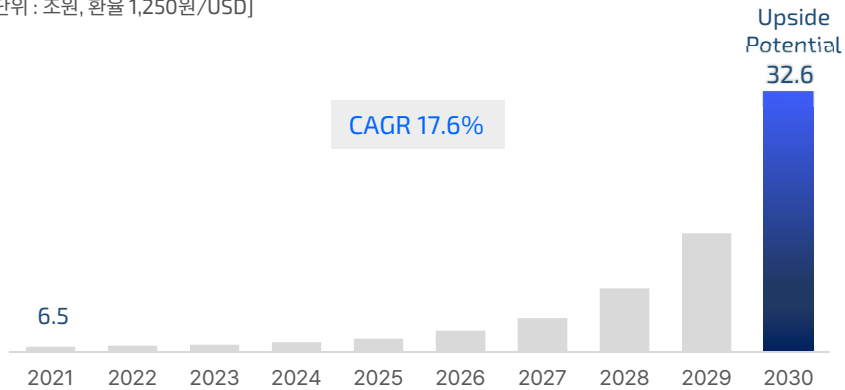
■ 시장 현황

RNA 기반 치료제 Global 시장 규모

- '21년, 6.5조원, '30년, 약 >32.6조원 전망

■ Global RNA 백신/치료제 시장 전망 (mRNA 제외)

[단위 : 조원, 환율 1,250원/USD]



[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 (년)	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-MAPTxx	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 (MR-2218)	B형 간염 치료제	HBV	P2	200	2번	400	500,000	200	
Dicerna	DCR-HBV5 (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	HSD17b13	P2	200	2번	400	1,000,000	400	GSK
	JNU-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

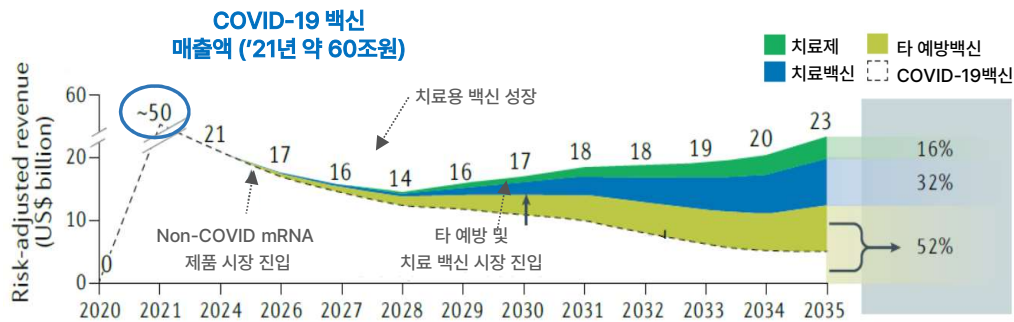
COVID-19 mRNA 백신의 짧은 개발 기간과 신속한 허가로
범용적인 mRNA 의약품 개발 증가 및 대량생산이 가능해짐 ('21년 매출 60조원)

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

mRNA 기반 치료제 / 약물 특성

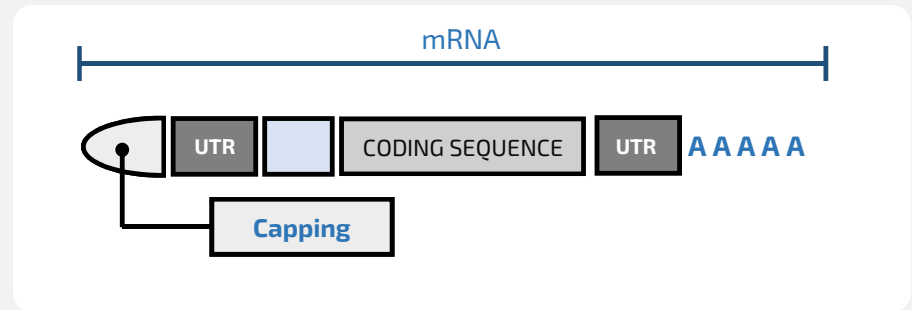
- 안전성 / 유효성 : 비감염성, 높은 표적 단백질 선택성
핵막 투과 불필요 / 유전자 변형 가능성 낮음
- 신속한 생산: 빠른 Scale-up 가능
- 다양한 치료제 확장 가능: 항체 의약품 및 유전자 치료제 대체 가능

mRNA 백신 및 치료제의 글로벌 매출 추정 (위험 조정)

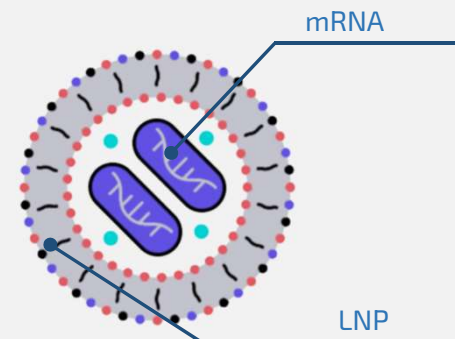


mRNA Platform (핵심기술)

1) 5' Capping (캡핑 합성 기술)



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



LNP 구성성분

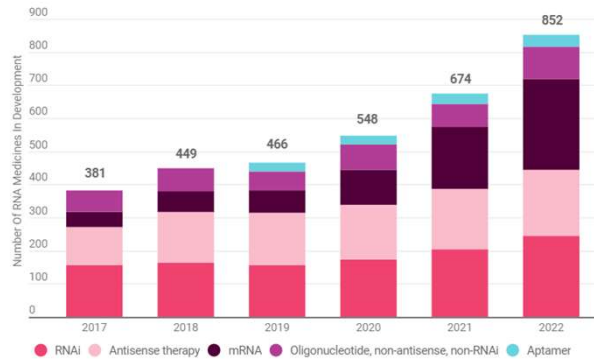
- 인지질
- 이온화지질
- 콜레스테롤
- 폴리에틸렌글라이콜

Market



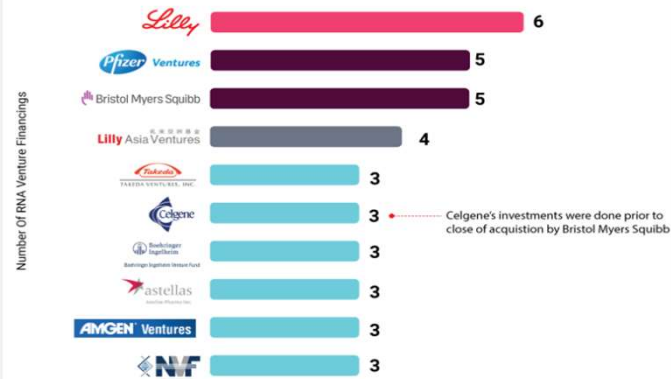
RNA-based Therapeutics 시장

Exhibit 1: Growth In RNA Pipeline Has Doubled Since 2017



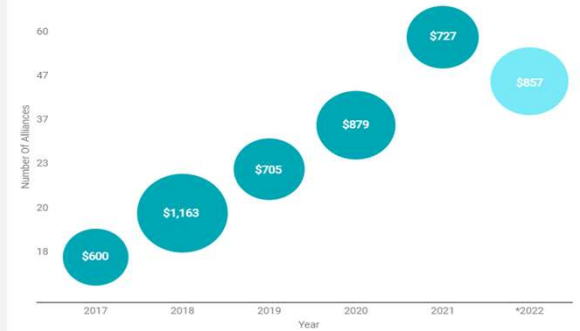
Notes: Chart includes candidates in development from preclinical through pre-registration. Annual snapshots taken in May.

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



Data through 31 October 2022

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

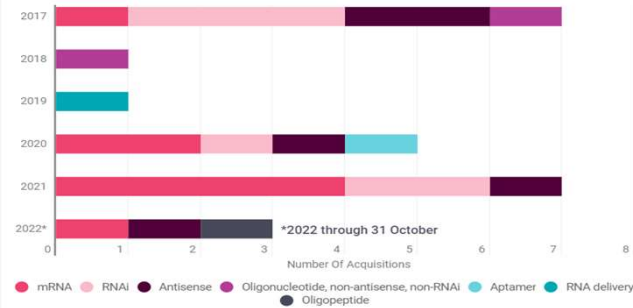


Note: Size of bubble represents average deal value for that year
* 2022 through 31 October

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

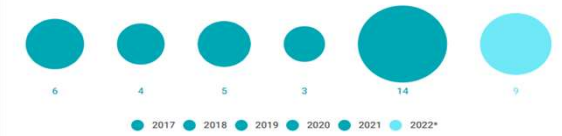


Exhibit 6: Shift From RNAi To mRNA: RNA Acquisitions By Modality

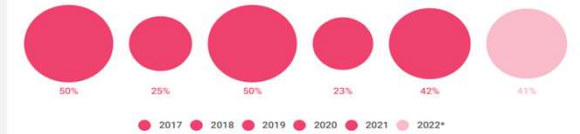


Notes: mRNA category includes vaccines, therapeutics, or cell therapies. Deals that include >1 RNA modality were counted more than once.

Number Of RNA Venture Rounds With Corporate Investors



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



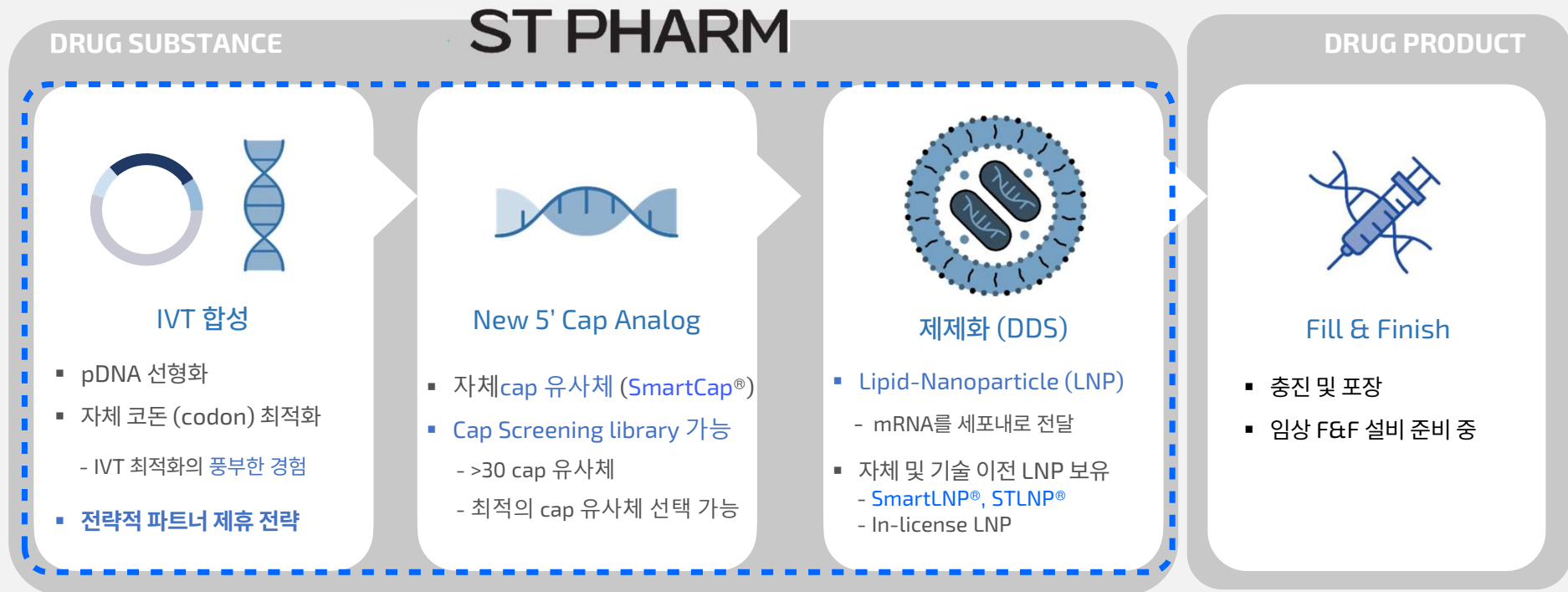
*2022 through 31 October

[출처 : Biomedtracker]



■ mRNA 백신/치료제 제조 공정

- 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



▪ 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, 균일한 품질, 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*
- 제 2올리고 생산동 : 반월 캠퍼스 주차장 부지 (*'23년 상반기 착공 예정*)

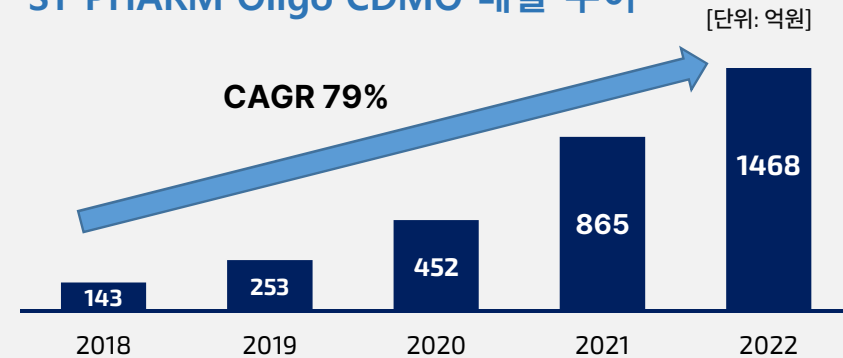
▪ 글로벌 인증 수상

- 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)
- 2022년 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				0
글로벌제약사 B	척추성근위축증				0
글로벌제약사 A	동맥경화증			0	
글로벌바이오텍 C	MDS / MF			0	
글로벌바이오텍 D	심혈관 질환			0	
글로벌제약사 E	B형 간염			0	
글로벌제약사 F	B형 간염		0		
글로벌제약사 G	혈전증		0		
글로벌바이오텍 D	유전성혈관부종		0		

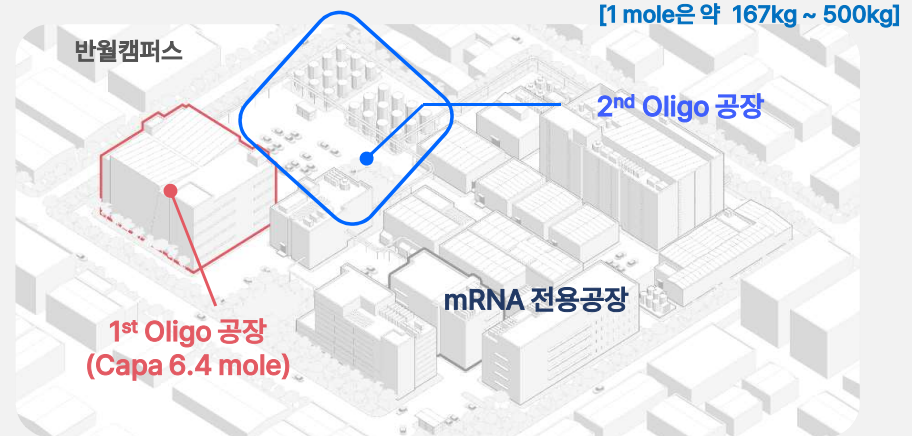
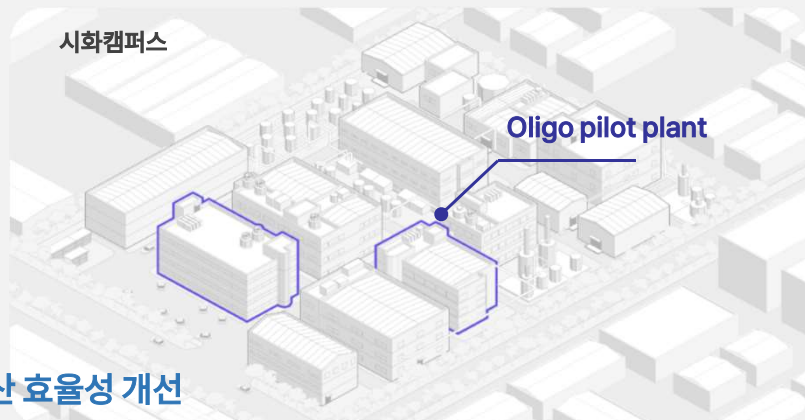
▪ ST PHARM Oligo CDMO 매출 추이





■ 올리고 생산설비 증설: 고성장 시장 (High-growth market)의 강력한 수요 (strong demand)에 선제 대응

Oligo 생산	'21년말	'22년말	'24년 3Q(E)	'26년 1Q(E)
	제 1동	제1동 1, 2차 증설 (Global 제약사 공용 포함)	제 2동 1단계	제 2동 2단계
총 CAPA 설비 Line (대)	2.0 mole (약 330kg~1t)	6.4 mole (약 1t~3.2t)	10.2 mole (약 1.7t~5.1t)	14.0 mole (약 2.3t~7t)
	1	4	7	10
	1배	3.2 배	5.1 배	7.0 배

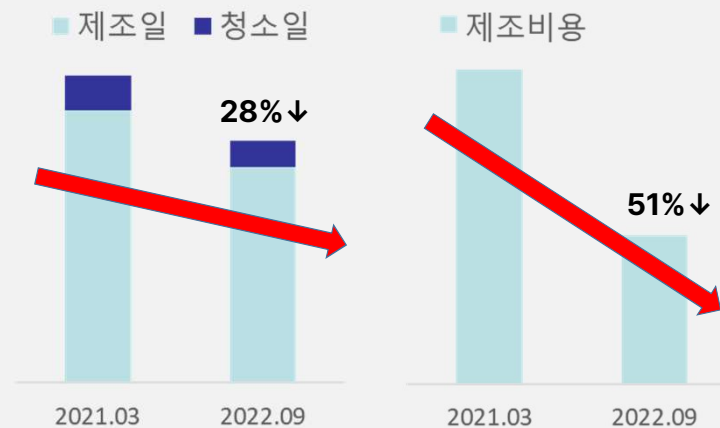
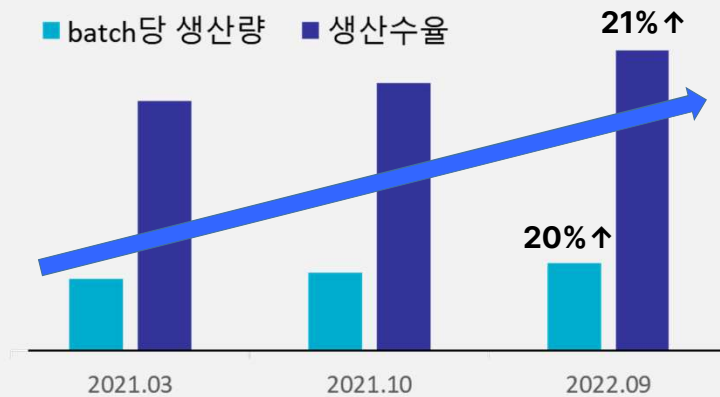


■ 올리고 생산 효율성 개선

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% ▼)	속련도 향상, 클린 작업 개선, 연속 생산 등에 따른 생산기간 단축



특정 품목의 올리고 수율 향상 및 생산 효율성 개선 사례



- 출발물질, Solvent 규격 관리 강화
- 효율적 공정관리로 연속생산 실시
- 생산공정 최적화
 - 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



PART 04

Technology

Technology Oligonucleotide CDMO

▪ 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'

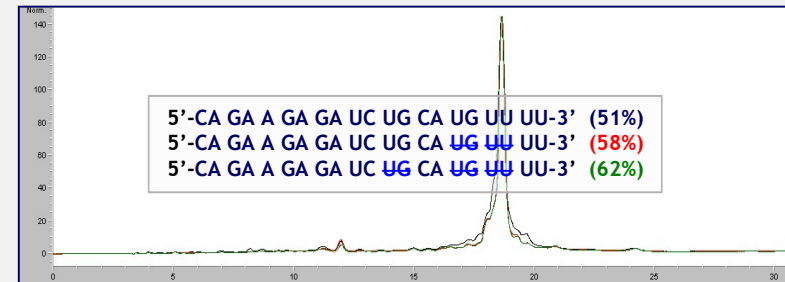


sense: 5'-CA GA A GA GA UC UG CA UG UU UU-3'
 antisense: 5'-AA CA UG CA GA UC UC U UC UG UU-3'



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 UG UG UU-3' (61%)

5'-AA CA UG CA GA UC UC U UC UG UU-3' (66%)

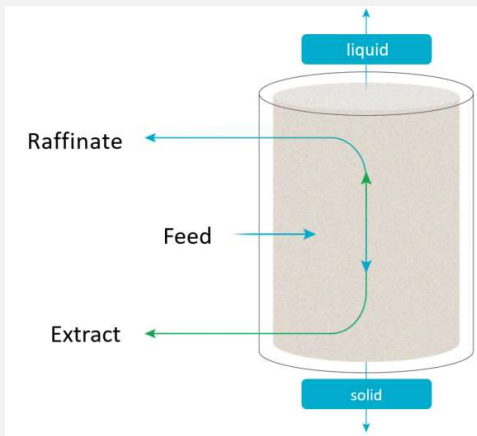
5'-AA CA UG CA GA UC UC UU C UG UU-3' (71%)

Improvement in HPLC purity for antisense strand with dimer blocks

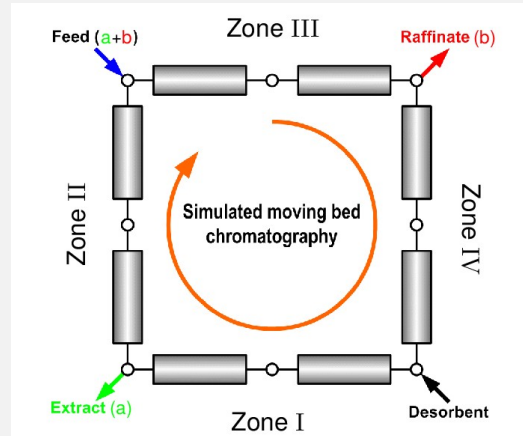
Technology Oligonucleotide CDMO

▪ SMB (Simulated Moving Bed) Technology

True Moving Bed Chromatography



SMB Chromatography



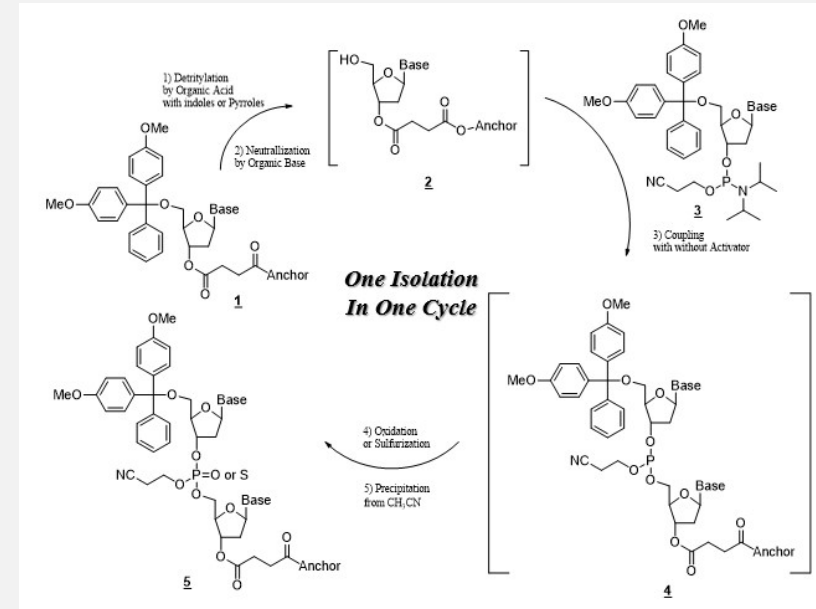
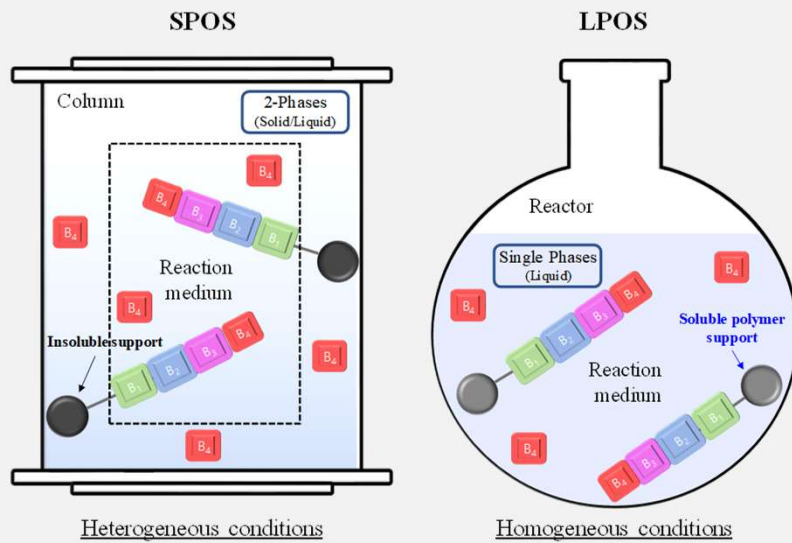
- 연속 공정이 가능한 정제 시스템
- Product와 impurities 간의 selectivity 높음
→ 고순도 제품 생산 가능
- 높은 재현성을 보이며 Scale-up이 용이함
- 고가의 정제레진과 용매의 사용량 절감
→ 높은 생산경쟁력, 환경친화적 공정임

Amidite (20 kg Scale)	Batch	SMB
Resin amount	200 kg	1.5 kg
Solvent amount used	3,600 L	1,100 L
Purity	98.8%	99.8%



Technology Oligonucleotide CDMO

▪ LPOS (Liquid Phase Oligonucleotide Synthesis)



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

Thank You
ST PHARM

Technology-Driven Gene therapy CDMO
From Oligonucleotide to mRNA

