



SAGE-Shionogi コラボレーションの意義

2019年2月5日

SAGE Therapeutics Inc.

塩野義製薬株式会社



1. SAGE-Shionogi コラボレーションの意義

> 塩野義製薬 代表取締役社長 手代木 功

2. Strategic Collaboration with Shionogi

> SAGE Therapeutics Inc. Chief Executive Officer Jeffrey Jonas, M.D.

3. シオノギのCNS創薬研究基盤

> 塩野義製薬 執行役員医薬研究本部長 塩田 武司

4. S-812217の国内開発

> 塩野義製薬 プロジェクトマネジメント部長 吉本 淳

5. 質疑応答



SAGE-Shionogi **コラボレーションの意義**

代表取締役社長 手代木 功



創薬型製薬企業として社会とともに成長し続ける

成長する地域・領域

日米への集中
欧州・アジアの基盤整備

注力疾患
感染症
疼痛・神経



成長の鍵

社会課題の解決

イノベーションと
医療経済性
のバランス

個人が生き生きとした社会創り

- 悩み・苦しみ・痛みにより社会から遠ざかっている個人が元気に復帰するための手助け
- 「生きにくさ」から解放し、個人の本来の能力を発揮して活躍するための手助け
- 人生の最後のステージを凜として過ごすための手助け



- いまだに治療法が確立していない感染症に対する新薬を生み出す
- 薬剤の適正使用を推進することにより、新たな耐性菌・ウイルスの発生を防ぐ

世界を感染症の脅威から守る

外部連携を活用した次世代精神薬ラインナップ



非臨床

Phase I

Phase II, III

S-812217

うつ病・うつ状態

- 既存の治療の概念を変える画期的
- 米国でFDAよりブレイクスルー・セラピーに指定



米国で、「産後うつ病」
「大うつ病性障害」を対象
に開発が順調に進捗

2019年度中には国内で
うつ病患者を対象に臨
床試験を開始予定

BPN14770

認知機能改善

脆弱X症候群、アルツハイマー型認知症等

SK PJ

アルツハイマー型認知症、その他精神疾患

ペプチド医薬品

PDC

(Peptide Drug Conjugate)

脳送達技術プラットフォーム

中枢

共同



***Good Collaboration
for Brighter Future***



5 February 2019

Strategic Collaboration with Shionogi

Rethinking CNS

Safe Harbor Statement

The slides presented today and the accompanying oral presentations contain forward-looking statements, which may be identified by the use of words such as “may,” “might,” “will,” “should,” “expect,” “plan,” “anticipate,” “believe,” “estimate,” “project,” “intend,” “future,” “opportunity,” “potential,” or “continue,” and other similar expressions. Forward-looking statements in this presentation include statements regarding: our expectations regarding the potential for approval by the FDA of our NDA submission for ZULRESSO; our expectations as to the timing of a potential approval and launch; our planned commercial activities, goals and strategy, if ZULRESSO is approved; our anticipated development activities and timelines; the estimated number of patients with certain disorders or diseases or that may benefit from our drugs in the future; the potential for development of our other products candidates in various indications; the target product profile and goals for our product candidates and their potential to change treatment paradigms and improve lives, if we are successful; and our views on our ability to become the leading CNS company. These forward-looking statements are neither promises nor guarantees of future performance, and are subject to a variety of risks and uncertainties, many of which are beyond our control, which could cause actual results to differ materially from those contemplated in these forward-looking statements, including the risk that:

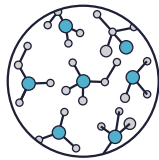

- The FDA may not approve ZULRESSO and may require additional trials, analyses or data;
- Even if ZULRESSO is approved, we may encounter issues, delays or unexpected challenges in launching or commercializing the product, including issues related to timing of DEA scheduling, issues related to market acceptance and reimbursement, challenges associated with restrictions or conditions that may be imposed by regulatory authorities, including challenges related to limiting the site of administration to a certified healthcare facility monitored by a qualified healthcare provider, and the necessity for a REMS; and challenges associated with the execution of our sales and patient support activities, which in each case could limit the potential of our product;
- Success in pre-clinical studies or in early stage clinical trials may not be repeated or observed in ongoing or future studies involving the same compound or other product candidates, and future pre-clinical and clinical results for our product candidates may not support further development of the product candidate or regulatory approval on the timelines we expect or at all or may require additional clinical trials or nonclinical studies;
- Even if our planned development programs are successful, we still may not achieve review or approval;
- We may experience slower than expected enrollment in our clinical trials or may encounter other delays or problems, including in analyzing data or requiring the need for additional analysis, data or patients, and such issues with any trial could cause delay in completion of the trial, availability of results and timing of future activities;

- Even if our products are successfully developed and approved, the number of patients with the diseases or disorders our products treat, and the actual market for such products may be smaller than our current estimates; or we may not achieve market acceptance or reimbursement at acceptable levels;
- We may encounter unexpected safety or tolerability issues with respect to any of our product candidates;
- We may not be able to obtain and maintain adequate intellectual property protection or other forms of data and marketing exclusivity for its products, or to defend our patent portfolio against challenges from third parties;
- We may face competition from others developing products for similar uses as those for which our products are being developed;
- Our operating expenses may be higher than forecasted, and we may also face unexpected expenditures or decide to expand our activities, in either case which may result in the need for additional funding to support our business activities earlier than anticipated;
- Funding to support operations may not be available, when needed, on reasonable terms or at all, or may result in significant dilution to existing shareholders;
- We may not be able to establish and maintain key business relationships with third parties on whom we may encounter technical and other unexpected hurdles in the manufacture and development of our products.

For additional disclosure regarding these and other risks Sage faces, see the disclosure contained in the “Risk Factors” section of our most recent quarterly report, and in our other public filings with the Securities and Exchange Commission, available on the SEC’s website at <http://www.sec.gov>. Any forward-looking statement represent our views only as of today, and should not be relied upon as representing our views as of any subsequent date. We undertake no obligation to update or revise the information contained in this presentation, whether as a result of new information, future events or circumstances or otherwise.

This presentation does not constitute an offer, recommendation, general solicitation or official confirmation of terms. We do not guarantee the information in this presentation is accurate or complete. This presentation does not constitute advice or an expression as to whether a particular security or financial instrument is appropriate for you and meets your financial objectives; such matters should be discussed with your advisors and/or counsel.

Successfully Establishing a Leading CNS Company in 8 Years

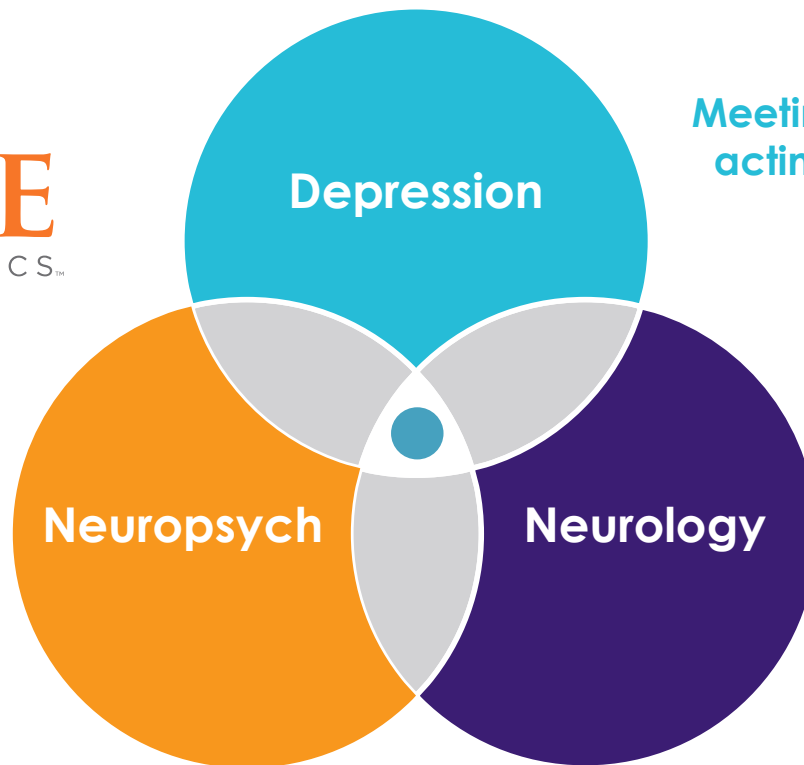
	 CLINICAL PRODUCT CANDIDATES	 CLINICAL INDICATIONS	 LIBRARY COMPOUNDS	 FINANCING
2011	0	0	0	\$35M _{Series A}
2014	1	1	>1k	\$117M _{IPO}
2019	4	7	>6K	~\$6.7B _{Market cap¹}

1. As of market close on 31 Jan. 2019

Establishing a Multi-Franchise CNS Company



Exploring 1st-in-class approach for cognition-related disorders



Meeting unmet need for rapid-acting treatment-as-needed

Exploring novel mechanism for chronic diseases

Building a Unique Depression Franchise

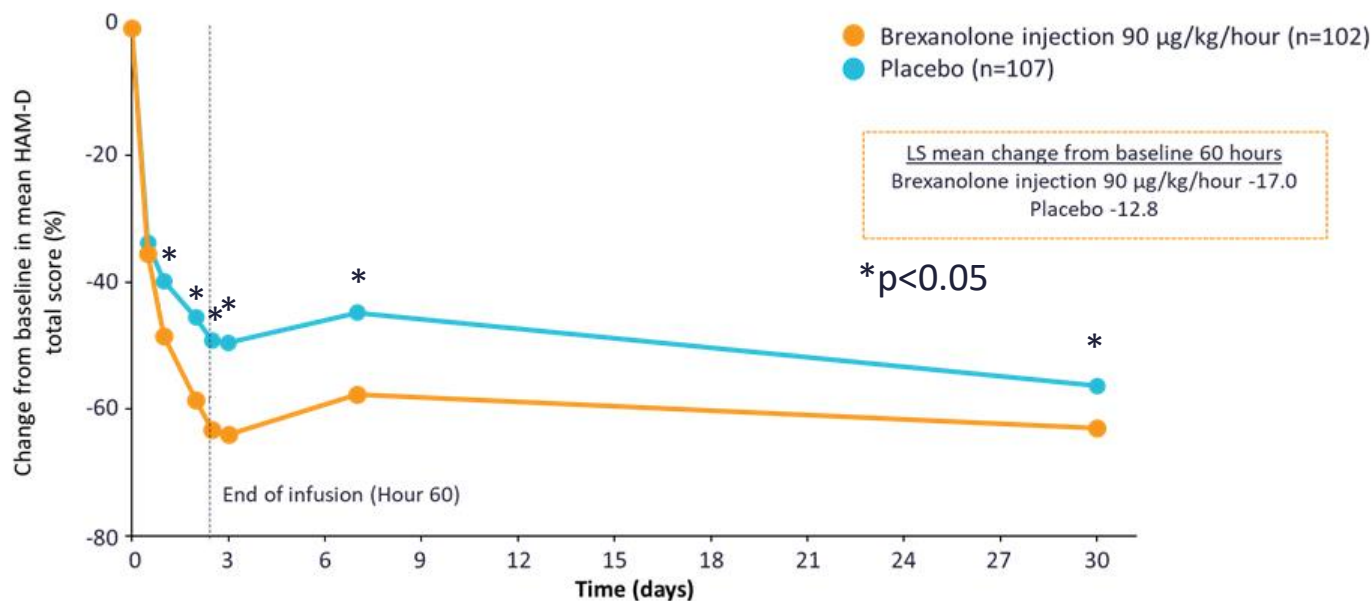
**1st-in-class approach to treat mood disorders
with the goal of rapid-acting short course therapy**

**Potential for ZULRESSO™ (brexanolone) injection to be first
therapy specifically indicated for PPD**

**Broad opportunity with SAGE-217
to impact millions of patients**

ZULRESSO™ (brexanolone) Injection in PPD

Integrated Hummingbird Study Data Demonstrate Rapid and Durable HAM-D Reduction



ZULRESSO was generally well tolerated in all three studies. The most common AEs were headache, somnolence/sedation and dizziness/vertigo. The most common adverse events leading to dose reduction or interruption were related to sedation (including loss of consciousness) or the infusion site.



ZULRESSO Approval Would Provide Opportunity to Take on Stigma of PPD

- PPD is the most common medical complication of childbirth
- ZULRESSO is the first medicine under FDA review specifically for the treatment of PPD
- PPD can lead to devastating consequences for a woman and for her family
- Suicide is the leading cause of maternal death following childbirth

>400K **Women experience PPD**
each year in the US

~50% **of patients are currently**
diagnosed and treated

25-30% **are severe**

1. CDC, <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6606a1.htm>, 2017. 2. Bonthapally, ISPOR Annual International meeting, 2017. 3. PACT, The Lancet, 2015. 4. McCabe-Beane, Journal of Reproductive and Infant Psychology, 2016. All estimates represent management's assessment of total number of patients in U.S. based on relevant literature. Other estimates exist in the literature or using claims analysis which are smaller than our estimates. We attribute differences to differences in methodologies and other factors. As a result, more in-depth studies are needed to better understand prevalence in each case.

Strategic SAGE-217 Collaboration with Shionogi

Potential to Accelerate Development and Commercialization of SAGE-217 in Key Asian Markets



Expansion of Sage's Global Footprint

- Goal of collaboration to accelerate development of a potentially groundbreaking medicine to patients in key Asian markets
- Sage maintains exclusive rights to develop and commercialize SAGE-217 outside of those geographies

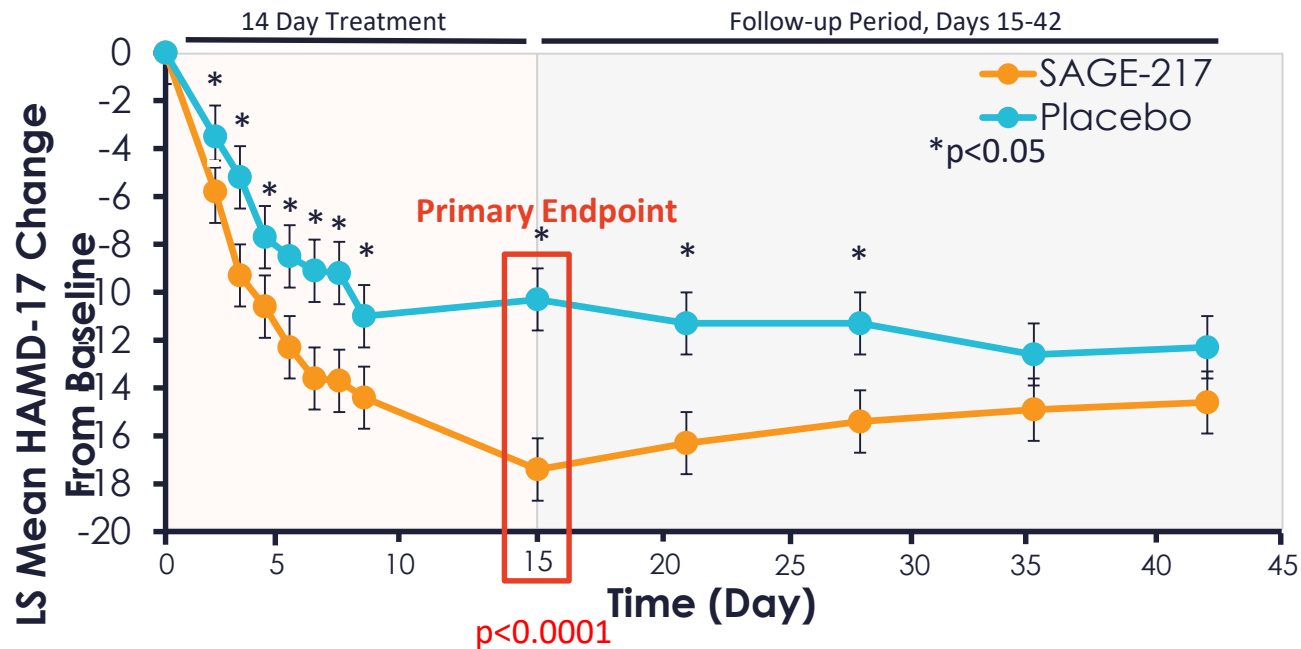


Expert Partner in Key Asian Markets

- Shionogi is responsible for clinical development and commercialization of SAGE-217 in Japan, Taiwan, and South Korea
- Shionogi has strong presence in Asia in developing & commercializing therapeutics for CNS disorders

SAGE-217: Positive Pivotal **MDD** Results (MDD-201)

Demonstrated Rapid, Profound and Durable Treatment Response



SAGE-217 was generally well-tolerated in the study. The most common AEs included headache, dizziness, nausea and somnolence.

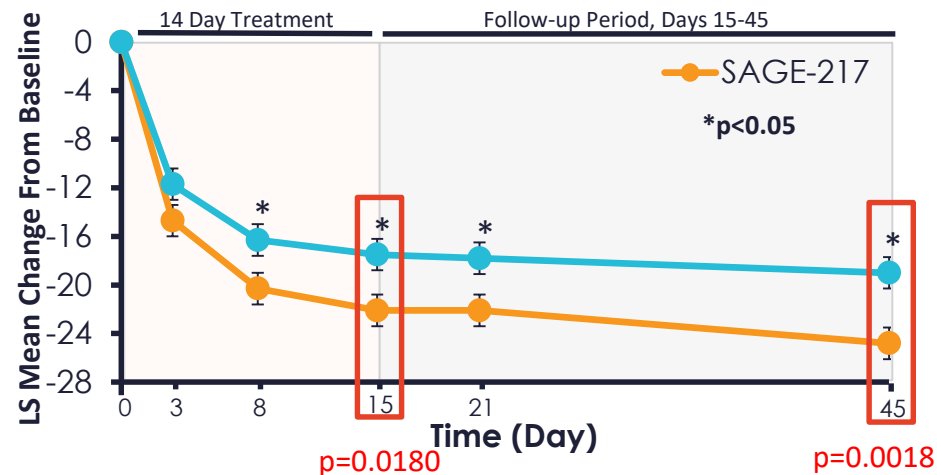
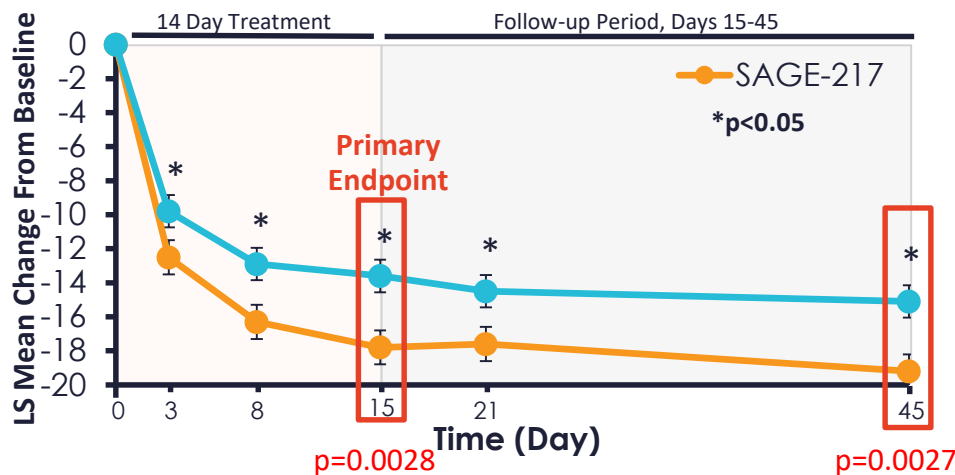
SAGE-217: Positive Phase 3 PPD Results (PPD-201)

Statistically Significant HAMD-17 Improvement Observed on Day 3 and Maintained through Day 45;
Improvement in MADRS Scale Consistent with HAMD-17 Results



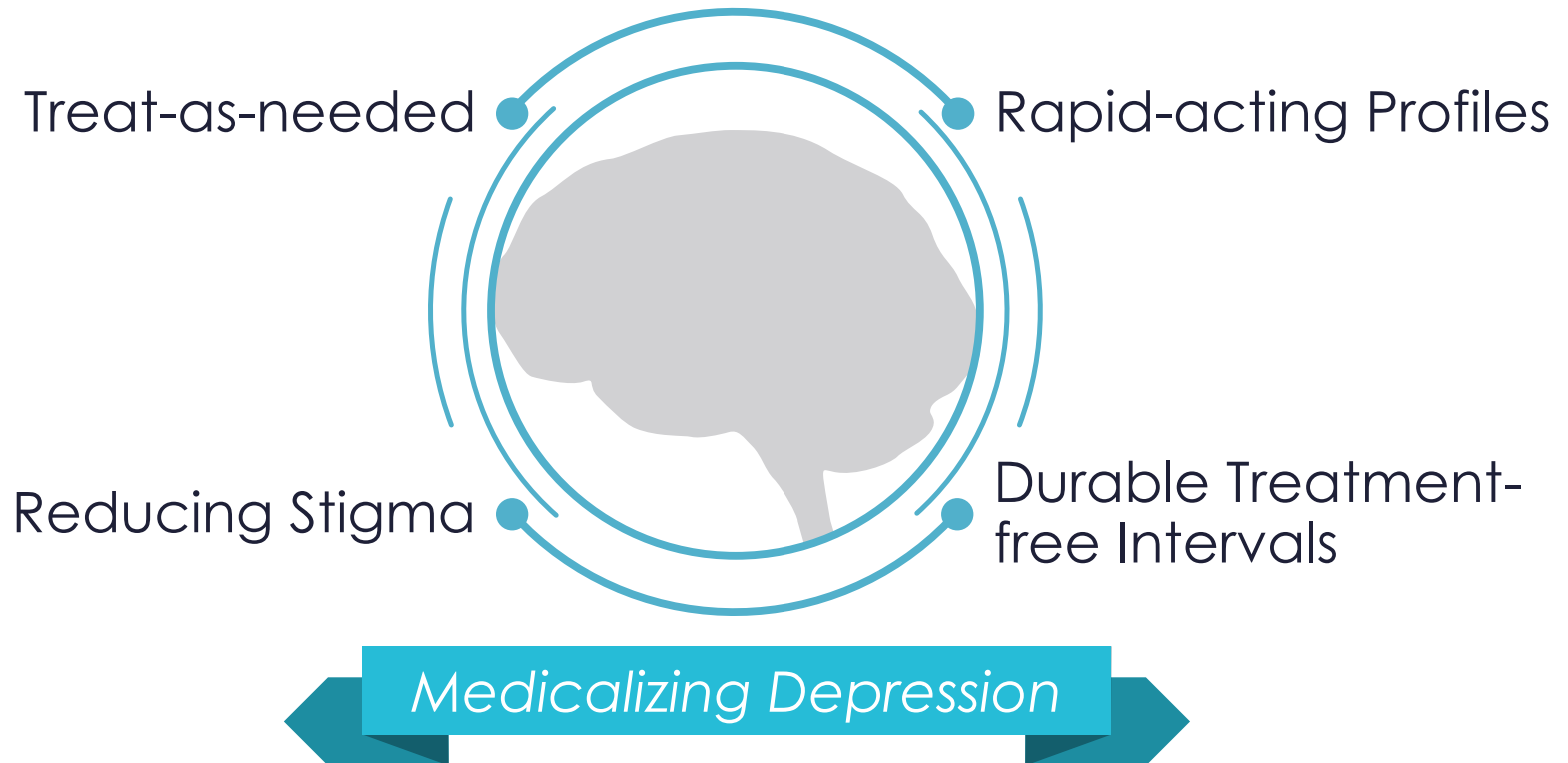
HAMD-17

MADRS

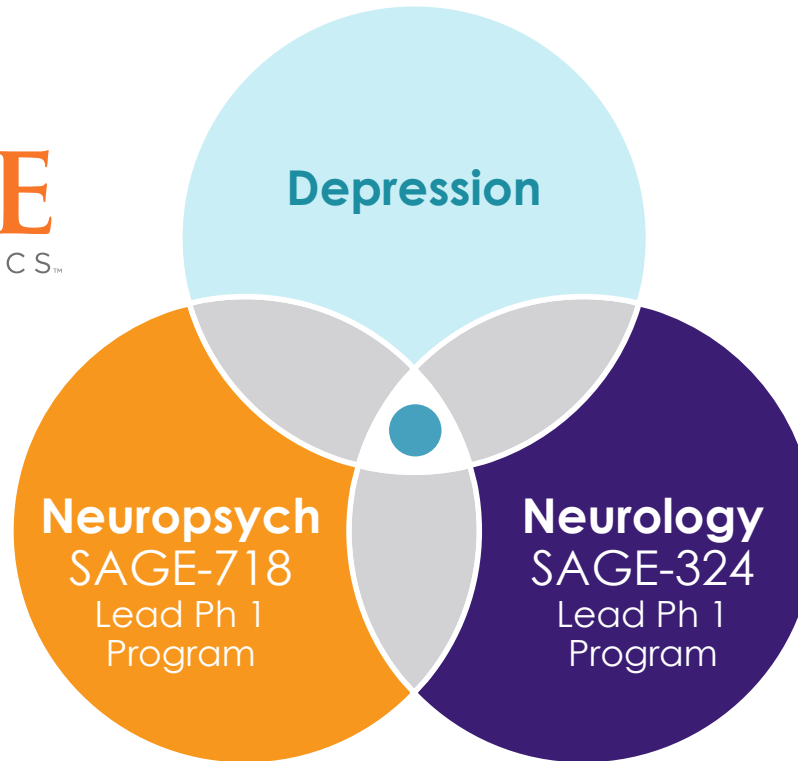


SAGE-217 was generally well-tolerated in the study. The most common adverse events (>5%) in the SAGE-217 treatment group were somnolence, headache, dizziness, upper respiratory tract infection, diarrhea, and sedation. Two subjects experienced SAEs, one subject in each treatment group.

Psychiatry as Medicine



Substantial Portfolio Franchise Opportunities



- 1st-in-class Oxysterol-based NMDAr modulator
- Strong preclinical basis for role of NMDA receptor system in cognition
- Multiple diseases associated with low NMDA function
- Initiated Phase 1 Huntington's Disease cohort

- Ongoing Phase 1 program
- Potent anti-seizure preclinical data
- Mechanistic POC in essential tremor
- Targeting essential tremor and epileptiform disorders as lead clinical programs

Advancing a Leading CNS Clinical Portfolio

	COMPOUND	INDICATION	PRECLINICAL	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	REGISTRATION
Depression	ZULRESSO™ (brexanolone) Injection	Postpartum Depression					
	SAGE-217	Major Depressive Disorder					
		Postpartum Depression					
		Bipolar Depression					
		Insomnia					
	Undisclosed						
Neurology	SAGE-324	Essential Tremor					
		Epileptiform Disorders					
		Parkinson's Disease					
	Undisclosed						
Neuropsych	SAGE-718	NMDA Hypofunction/HD					
	Undisclosed						

Significant Milestones Over Next 12-18 Months

FRANCHISE	PROGRAM	ANTICIPATED MILESTONE
DEPRESSION	ZULRESSO	PPD PDUFA target date (March 19 th)
		PPD commercial launch in U.S., if approved (June)
	SAGE-217	Bipolar depression Phase 2 ARCHWAY Study open-label data (1H 2019)
		MDD Phase 3 MOUNTAIN Study data (2020)
		MDD with co-morbid insomnia Phase 3 RAINFOREST Study data (2020)
		MDD Phase 3 SHORELINE Study open-label treatment-free interval data (2020)
NEUROLOGY	SAGE-324	Phase 1 SAD and MAD data (1H 2019)
		Phase 1 target engagement data (1H 2019)
		Essential tremor Phase 1 cohort data (2H 2019)
NEUROPSYCH	SAGE-718	Phase 1 SAD and MAD data (1H 2019)
		Phase 1 target engagement data (1H 2019)
		Huntington's Disease Phase 1 cohort data (2H 2019)

A large, faint silhouette of a human brain in the background, filled with a complex network of blue dots and lines representing neural connections.

Delivering on the promise...
Seeing the brain differently
makes a world of difference.



シオノギのCNS創薬研究基盤

医薬研究本部長
塩田 武司



創薬型製薬企業として社会とともに成長し続ける

成長する地域・領域

日米への集中
欧州・アジアの基盤整備

注力疾患
感染症
疼痛・神経

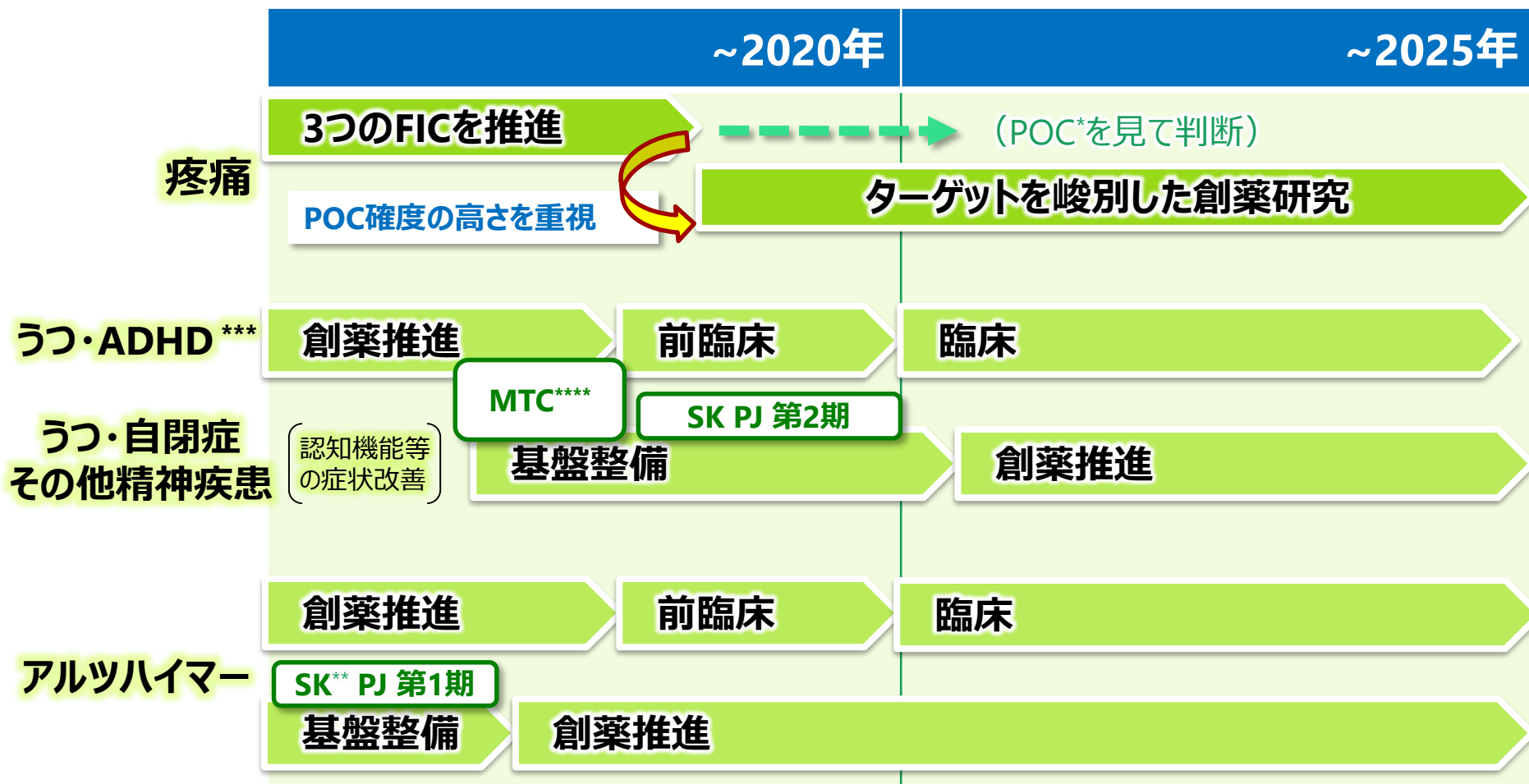


成長の鍵

社会課題の解決

イノベーションと
医療経済性
のバランス

疼痛・CNS疾患領域の創薬戦略



疼痛領域：創薬研究はターゲットを峻別

CNS疾患領域：基盤構築に外部連携を活用し次世代精神薬の創製を加速

精神疾患の世界で実現したい変革

現状



主観的な診断



治療選択肢の
Try & Error

低い
治療効率

将来



簡易診断

メカニズムに基づく
客観的診断



機能改善薬

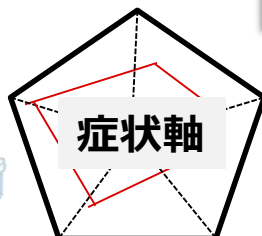
個別最適化された
治療薬

非常に高い
治療効率

- 医療経済効果
- 労働生産性改善



神経機能解析



症状軸



非薬物治療



データを蓄積し、
新たな治療薬開発へ

変革に向けた新たな取り組み



現状

同一疾患でも患者の症状は多様で、背景の脳内メカニズムに基づいた治療薬の創出や処方となされていない

課題

バイオマーカーによる
患者の診断/層別化

- 診断/層別化のためのバイオマーカー開発に関する研究を開始

層別化に沿った脳内
メカニズムに基づく創薬

- ヒトと動物で共通した評価指標や評価デバイスを開発中
- 臨床の症状や脳内メカニズムに基づく非臨床評価を開発中

最適な治療オプション
の提供

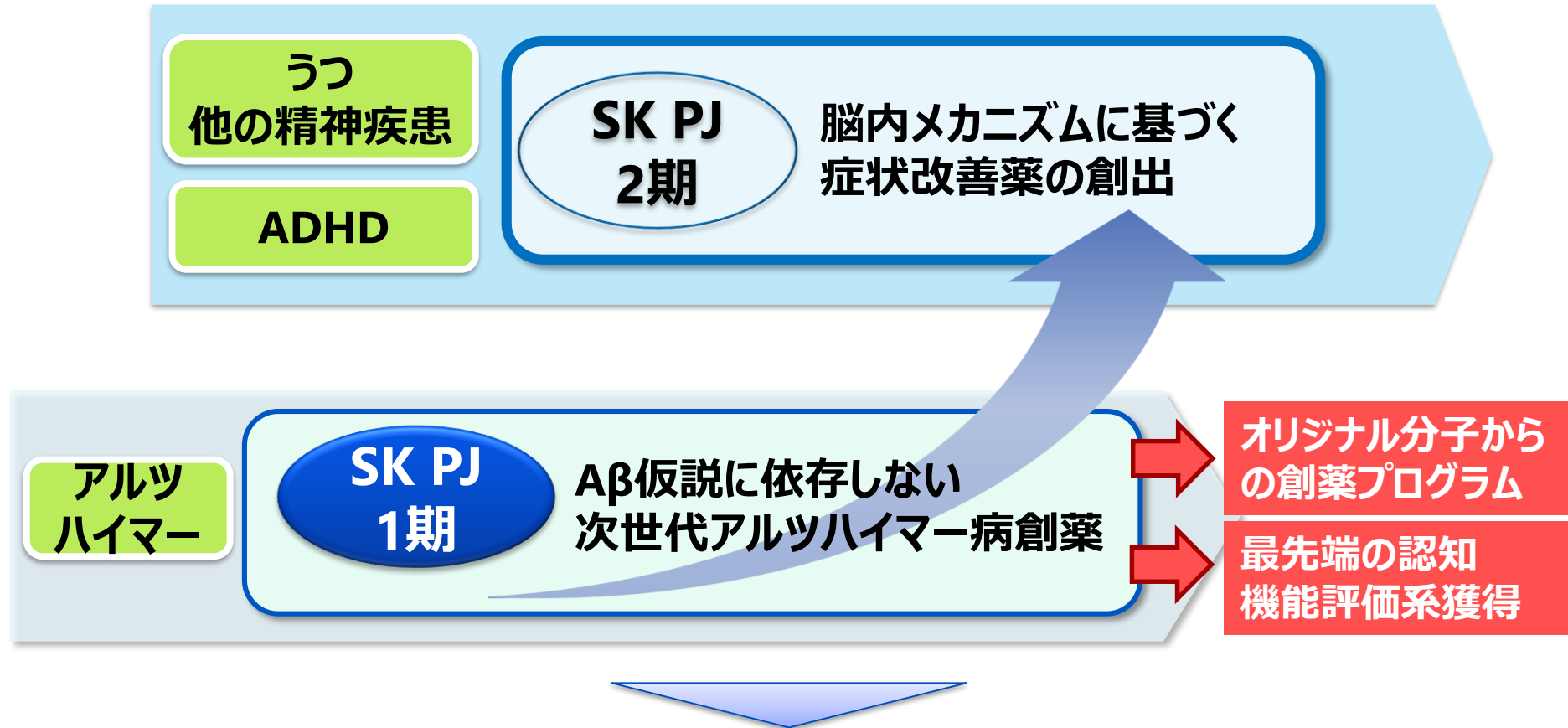
- 非薬物治療法開発に関する研究を開始
- 新たな医薬品（デジタル医薬品など）の獲得
- 中高分子の脳送達技術の研究開始

バイオマーカーによる客観的な診断/層別化、最適な治療法の提供、
層別化に沿った脳内メカニズムに基づく創薬を実現する

共同研究を通じた独自のCNS研究基盤構築



例; SKプロジェクト（シオノギー京都大）



脳内メカニズムに基づく症状改善薬の創出

シオノギのCNS疾患領域ビジョン



症状メカニズム軸による客観的かつ適切な
層別化、診療および創薬研究へのシフト

- ・うつ、ADHDから認知機能障害、他の精神疾患へ
- ・神経活動依存的作動薬による脳活動調節へ

記憶・学習・実行機能改善

・自社創薬
・SK PJ

BPN14770

S-812217

注意機能・意欲・社会性

Vyvanse

Intuniv

Cymbalta

モノアミン対象の
神経間伝達調節

神経活動依存的な
脳活動調節

症状メカニズムに
基づく脳活動調節

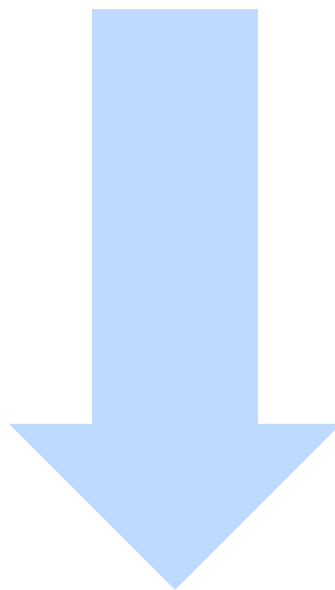
S-812217価値最大化に向けて



S-812217

薬理研究

- 薬効エビデンスの蓄積
- 適応拡大探索
- 疾患層別化研究との組み合わせによる特徴づけ
- 有効性の高い患者層の把握



CMC研究

- より安全性および服薬利便性の高い製剤開発による価値最大化

**S-812217の国内開発をバックアップし、
次世代の抗うつ薬としての価値最大化**



S-812217の国内開発

医薬開発本部 プロジェクトマネジメント部長
吉本 淳



うつ病患者を取り巻く社会課題



国内における、うつ病市場とうつ病による労働損失

患者数
500万人

1600億円
市場

4千万日/年
4千億円

- 国内うつ病罹病者：約**500万人**¹⁾：
 - 非致死性の健康を損う疾患では最大の罹病者数
- 国内抗うつ病薬市場：
 - 約**1600億円** ⇒ トップシェアはサインバルタ®
- うつ病罹患でのべ**4千万日/年**の休業日数
- 約**4千億円**の労働損失コスト^{2,3)}
 - 多くの疾患の中で最大

抗うつ薬治療のアンメットニーズ

十分効果が
得られない患者

効果発揮に
時間を要する

投与方法が
煩雑

- 抗うつ薬（SSRI）の初回治療時の寛解率⁴⁾：36.8%⁵⁾
- 抗うつ薬を3回まで切替えた時⁶⁾の累積寛解率：約67%⁵⁾
- 2週～8週間を要する
- 既存薬は薬効発現が緩徐で、衰弱症状の長期化、悪化および自殺リスク増加の懸念⁷⁾
- 副作用対策のために漸増・漸減を含む用量調節を要する

S-812217 プロファイル



SSRI/SNRI/NaSSA ＜第一選択薬＞	
作用機序	モノアミン (セロトニン、ノルアドレナリン) 量の増加
用法・用量	副作用対策のため、用量調節 (漸増・漸減) を要する
有効性	不安、意欲に効果
即効性	効果発現までに2週間以上
抗うつ効果	投与6週後の寛解率36.8% ¹⁾
持続性	効果持続期間に関するデータなし
副作用	嘔気、口渇、便秘

S-812217
GABA _A 受容体の機能増強
固定投与量による1日1回14日間投与
即効性、強力な抗うつ効果、持続性
投与開始翌日から効果発現
・ 投与2週後の寛解率：64.3% ²⁾ ・ うつ症状全般への効果 (中核症状を含む)
投与終了後も効果持続
眠気

現在の抗うつ薬治療のアンメットニーズを満たすことを期待

1. サインバルタ®に継ぐ新規抗うつ薬候補

- 神経領域で継続的に新薬を上市することで、2020年以降の売上に貢献

2. 既存抗うつ薬治療の概念を変える画期性

- **即効性**：投与開始翌日より速やかに効果発現
- **強い薬効**：既存薬に比べて大幅に症状改善
- **持続性**：2週間の投与終了後も薬効持続
- **高い治療アドヒアランス**：用量調節 (漸増・漸減) 不要、1日1回14日間

3. エビデンス構築による価値最大化

- 社会復帰および労働生産性の向上^{1,2,3,4)}に関する評価
- 費用対効果を含む医療経済評価



うつ病治療に新たな価値を提供

1. 抗うつ薬治療の第一選択薬

- 期待されるプロファイル：短期間治療でうつ病を寛解に導く
 1. 簡便な用法用量
 2. うつ症状全般への改善効果
 - ✓ うつの中核症状 (抑うつ気分、精神運動抑制等) にも効果
 3. 即効かつ強力に薬効を発揮
 4. 十分な忍容性・安全性

2. 幅広い症状・病態に対する選択薬

- 重症、急性期、既存抗うつ薬で効果不十分な患者に対する効果



うつ病に対し、広範に効果を示すことを期待

国内第1相試験～現在実施中～

- 人種差の有無、海外データの外挿性について確認
- 順調に進捗、忍容性は良好、安全性は海外臨床試験同様

うつ病患者対象臨床試験～2019年度中に日本で開始予定～

- 臨床試験パッケージ最適化
- 適応疾患：うつ病・うつ状態
- 用法・用量：固定用量による1日1回14日間投与



国内開発の強みを活かし、最速で開発を遂行

- Sage社データの活用や優先審査制度等の活用も検討
- 海外・国内データを基に台湾、韓国へ展開

質疑応答

将来の見通しに関する注意事項



- 本資料において提供される情報は、いわゆる「見通し情報」(forward-looking statements)を含みます。これらの文言は、現在における見込み、予測、リスクを伴う想定、実質的にこれらの文言とは異なる現実的な結論・結果を招き得る不確実性に基づくものです。
- それらリスクや不確実性には、一般的な業界ならびに市場の状況、金利、通貨為替変動といった一般的な国内および国際的な経済状況が含まれます。
リスクや不確実性は、特に製品に関連した見通し情報に存在します。製品のリスク、不確実性には、技術的進歩、特許の競合他社による獲得、臨床試験の完了、製品の安全性ならびに効果に関するクレームや懸念、規制機関による審査期間や承認取得、国内外の保険関連改革、マネジドケア、健康管理コスト抑制への傾向、国内外の事業に影響を与える政府の法規制など、新製品開発に付随する課題などが含まれますが、これらに限定されるものではありません。
- 承認済みの製品に関しては、製造およびマーケティングのリスクがあり、需要を満たす製造能力を構築する能力を欠く状況、原材料の入手困難、市場の受容が得られない場合などが含まれますが、これに限定されるものではありません。
- 新しい情報、将来の出来事もしくはその他の事項により、見通し情報に更新もしくは改正が望ましい場合であっても、それを行う意図を有するものではなく、義務を負うものではありません。
- 本資料には、医薬品（開発中の製品を含む）に関する情報が含まれておりますが、その内容は宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。
- 本資料は国内外を問わず、投資勧誘またはそれに類する行為を目的として作成されたものではありません。
- 本資料の利用にあたっては、利用者の責任によるものとし、情報の誤りや瑕疵、目標数値の変更、その他本資料の利用の結果生じたいかなる損害についても、当社は一切責任を負いません。