

原 著

ムコ多糖症Ⅱ型患者における パピナフスプ アルファ毎週静注下の神経発達の長期変化

衛 藤 義 勝¹・Roberto Giugliani²・中 村 公 俊³
酒 井 規 夫⁴・Ana Maria Martins⁵・Ricardo Cunegundes⁶
曾 彩 玲⁷・谷 澤 和 紀⁷・山 本 辰 義⁷
池 田 俊 暁⁷・森 内 寛 明⁷・藺 田 啓 之⁷
Mathias Schmidt⁷・佐 藤 裕 史⁷

要 旨

目的：ムコ多糖症Ⅱ型（MPSⅡ）に対するパピナフスプ アルファの臨床試験とその継続試験から神経認知機能に関するデータを抽出し、神経発達の経時的変化を検討する。

方法：日本およびブラジルでパピナフスプ アルファ2mg/kgの毎週静注投与を受けたMPSⅡ患者60例（重症型・軽症型）から得た208週間の神経認知機能データのpost hoc analysisを行い、神経認知機能ならびに適応行動の経時的変化と、治療開始時の発達指数や病型との関係を検討した。

結果：治療開始時の発達指数が70以上であることが、治療効果を最適化し良好な神経発達を得る指標として同定された。治療開始時年齢も治療反応性に関連しており、36カ月齢以下の治療開始で最も良好な神経発達を認めた。適応行動は、軽症例の大半で全般

1：脳神経疾患研究所 先端医療研究センター

2：Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Medical Genetics Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre

3：熊本大学大学院生命科学研究部 小児科学講座

4：大阪大学大学院医学系研究科 生命育成看護科学講座

5：Reference Center in Inborn Errors of Metabolism, Universidade Federal de São Paulo

6：JCR Do Brasil

7：JCR ファーマ株式会社

責任著者連絡先：JCR ファーマ株式会社 開発本部 佐藤裕史

〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19 E-mail：sato-yuji@jp.jcrpharm.com

キーワード：ムコ多糖症Ⅱ型，パピナフスプ アルファ，神経障害，神経発達，神経認知障害

的改善を示し、治療開始時の発達指数70以上の重症例でも改善があったが、70以下の患者では変化は乏しかった。

結論：病型を問わず、多くのMPS II患者で長期的な神経認知機能へのパピナフスプアルファの効果を確認した。早期の治療開始と、70以上の治療開始時発達指数が良好な神経発達を予測する要因であったが、治療開始の遅れた症例や発達指数の低値例でも、神経障害の安定が認められた。

はじめに

ムコ多糖症Ⅱ型 (mucopolysaccharidosis Ⅱ, MPS Ⅱ; Hunter 症候群) はX染色体劣性遺伝のライソゾーム病で, iduronate-2-sulfatase (IDS) の先天的欠損または機能不全により生じる。IDSは、ヘパラン硫酸 (heparan sulfate; HS) やデルマタン硫酸 (dermatan sulfate; DS) などのグルコサミノグリカン (glycosaminoglycan; GAG) の代謝を司るので、IDSの遺伝子変異はこれらの基質の全身性沈着をきたし、広範囲にわたる身体 (末梢) 症状や精神神経症状 (神経障害; neuropathy) が生じる^{1)~3)}。神経障害は、中枢神経系における広汎な基質の沈着に伴う複雑な進行性神経変性を反映するもので、多様な精神神経症状として顕在化する⁴⁾。臨床的には、早期に発症し急速に進行し、神経障害を含む重篤な諸症状を呈する重症型 (severe)/神経障害型 (neuronopathic)、発症が比較的遅く緩徐な身体諸症状の進行を呈して神経障害が軽微あるいは欠如する軽症型 (attenuated)/非神経障害型 (non-neuronopathic) の二亜型が知られている²⁾。

遺伝子組換えヒトIDS (イデュルスルファゼ; エラプレース[®]) 静注による酵素補充療法 (enzyme replacement therapy; ERT) は、MPS Ⅱにおける多くの末梢・身体症状に有効である^{5)~7)}が、一般に末梢血中の高分子化合物の脳内への到達は血液脳関門によって妨げられるために、ERTは中枢神経症状には奏効しない。このため、MPS Ⅱにおける神経認知

機能の進行性衰退は、患者・医師双方にとって極めて大きな課題である³⁾。

血液脳関門を越えて脳内に薬物を送達するために、内因性タンパク受容体 (インスリン受容体⁸⁾⁹⁾、トランスフェリン受容体¹⁰⁾など) を利用した試みがなされてきた。これらの受容体は脳内の血管内皮細胞における transcytosis を担っており、この機序を活用することで脳内への酵素の送達が可能になり、非臨床試験、橋渡し研究¹¹⁾では良好な結果が報告されている。酵素の髄腔内¹²⁾・脳室内¹³⁾投与によるERTも試みられているが、侵襲的手技の合併症¹⁴⁾のためにその長期的施行には制約があり、身体症状の治療のために定期的な末梢からのERTの併用を要する点も患者にとって負担になる。更に、髄液を介した髄腔内・脳室内酵素投与では、脳全体への薬物の分布が困難であると考えられ、脳内の広汎な基質沈着に対する薬効の確保が課題になる¹⁵⁾。

パピナフスプアルファ (JR-141)^{16)~19)} は、ヒトIDSと抗ヒトトランスフェリン受容体抗体との融合タンパク質で、末梢からの静注後、トランスフェリン受容体を介した transcytosis を利用して血液脳関門を越え、脳内に送達される。非臨床試験^{20)~22)}で神経障害への有効性が示されており、その後の臨床試験^{23)~25)}でも、MPS Ⅱ患者の髄液中GAG蓄積の著明な減少を認めた。これはパピナフスプアルファが血液脳関門を通過して脳実質内に分布し酵素活性を示したことを臨床的に実証したものと考えられる。加えて、臨床的に観察された患者の神経行動学的変化や、第1/2相²³⁾・第2/3

相臨床試験²⁵⁾での104週間にわたる神経発達評価における神経認知症状の改善・安定化など、いくつかの臨床症状の改善も認められている。神経障害に対するパピナフスプ アルファの臨床的有用性を更に実証するために、本研究では、日本およびブラジルで同薬2mg/kgの週1回投与を受けたMPS II患者（重症型・軽症型をともに含む）60例で208週にわたって観察された神経発達変化を検討する。

I 対象・方法

日本およびブラジルで行われた、MPS II患者に対するパピナフスプ アルファ投与の下記2臨床試験ならびにその継続試験で得られた結果から、神経認知機能・神経発達に関するデータを抽出し、その経時的変化についてpost hoc analysisを行った。2試験の詳細についてはすでに別途報告²⁵⁾²⁶⁾した。なお、各報告に詳述したように、これらの試験は各参加施設の治験審査委員会・倫理委員会での承認を得、参加被験者から書面での同意を得ている。

1. 日本における第2/3相試験（JR-141-301 study；NCT03568175）ならびにその継続試験（JR-141-302 study；NCT04348136）

【試験の概要】28例のMPS II患者を対象とした多施設共同・単群・非盲検試験で、パピナフスプ アルファ2.0mg/kgを週1回、52週間投与し、有効性・安全性を評価した。中枢神経症状に対する有効性に関する主要評価項目は髄液中のHS濃度で、副次評価として神経認知機能の評価を行った。52週間の投与完了ののち、全例が継続試験に移行して、上記用量を継続投与している。

2. ブラジルにおける第2相臨床試験（JR-141-BR21 study；NCT03359213）ならびにその継続試験（JR-141-BR22 study；NCT03708965）

【試験の概要】MPS II患者20例を対象にし

た非盲検無作為割付試験で、1.0、2.0または4.0mg/kgのパピナフスプ アルファを26週間にわたり週1回静脈内投与して同薬の有効性・安全性を検討した。有効性評価のために、髄液、血中、尿中のHS濃度の測定と、神経認知機能検査を行った。これに続く継続試験では各患者に割り付けられた用量を27週目から継続し、2020年1月17日に至適用量が2.0mg/kgとされたのちは同薬を全患者に43~72週間にわたって投与した（用量の切り替え時期が患者によって異なったため全投与期間に幅が生じた）。

上記2試験において、神経認知機能に対するパピナフスプ アルファの効果を神経発達の変化として評価するために、以下の神経発達評価尺度を用いて、治療開始時（baseline）と治療中の神経認知機能ならびに適応行動それぞれのage-equivalent（AE）scoreを求めた。

①新版K式発達検査：日本におけるMPS II患者

②Bayley-III乳幼児発達検査（BSID-III）：ブラジルにおけるMPS II患者で、AE scoreが42以下の場合

③Kaufman Assessment Battery for Children, second edition（KABC II）：ブラジルにおけるMPS II患者で、AE scoreが42以上の場合

④Vineland-II適応行動尺度（the Vineland Adaptive Behavior Scales, second edition；VABS-II）：コミュニケーション、日常生活スキル、社会性、運動スキルの4領域における適応行動の発達水準を、日本、ブラジルの全患者で評価

新版K式発達検査では姿勢・運動、認知・適応、言語・社会の3領域のraw scoreの合計から換算したAEを、BSID-IIIでは認知領域のAEを、KABC IIではNon Verbal Indexに含まれる各下位領域のAEの平均値を用いて、下記のように発達指数（developmental quotient, DQ）を算出した。

Table 1 Demographics of the study population

Subtypes	N of enrolled subjects	Age (years) : mean ± S.D.
Severe	35 (Brazil : 15, Japan : 20)	6.5 ± 4.2
Attenuated	13 (Brazil : 5, Japan : 8)	20.1 ± 13.7
Unclassified	12 (Brazil : 0, Japan : 12)	11.6 ± 8.2
Overall	60 (Brazil : 20, Japan : 40)	10.4 ± 9.5

The unclassified subjects are those whose subtypes had not yet been determined at the time of writing.

DQ = [AE (月) / 暦年齢 (月)] × 100
 病勢の進行、神経障害の程度などにもとづいて主治医が臨牀的に判断して患者ごとに重症型・軽症型の重型分類を行い、この分類と、治療開始時のDQとによって四大別して発達評価を行った。Cut-off値としてDQ=70を用いた。

II 結果

解析対象とした60例の患者のうち、14例はERT未施行例で、46例はイデュルスルファーズによるERTののちにパピナフスプアルファに切り替えた者である(46例のうち39例は6歳以上であった)。患者背景の詳細をTable 1に示す。

13例が軽症型、35例が重症型に分類された(本稿執筆時点では12例の重型分類が未入手である)。重症型患者5例では、疾患が重篤であるため、または初回のDQ測定以前に試験から脱落したために、DQの評価がなされなかった。

軽症型患者では、治療開始時DQは70以上の者が7例あったが、70未満の患者も6例みられ、軽症型とされる患者の中にもある程度の神経認知障害の存在することが示唆された。

重症型35例における治療開始時DQは、26例で70未満であったのに対し、4例が70以上を示していた。したがって、この重症型患者4例では、前述の治療開始時DQが70未満の軽症型患者よりも神経認知障害が軽度であると考えられ、重症型・軽症型の臨牀分類と、実際の発達評価、すなわち神経障害の進行度・重症度とが齟齬する場合のあることが示唆された。ただし、この4例はなお若年であるため(暦年齢は10カ月、22カ月、23カ月、32カ月であった)、神経障害がまだ進行しておらずDQが比較的高値にとどまっているものとも考えられた。

Figure 1に、軽症型(Figure 1-A, B)、重症型(Figure 1-C, D)のAEの経時的変化を示す。軽症型・重症型の別を問わず、治療開始時のDQが70以上の患者ではAEの経時的な増加を認め、特に重症型では、36カ月齢前に治療を開始した場合に神経発達の予後が最も良好であった。軽症型ではその大半(治療開始時のDQが70未満の者を含む)でAEが増加しており、なかでも治療開始時のDQが70未満であったブラジルにおける患者5例(Figure 1-B)ではAEの増加が顕著であった。他方、治療開始時DQが70未満の重症型患者26例(Figure 1-D)では、AEの変化は乏し

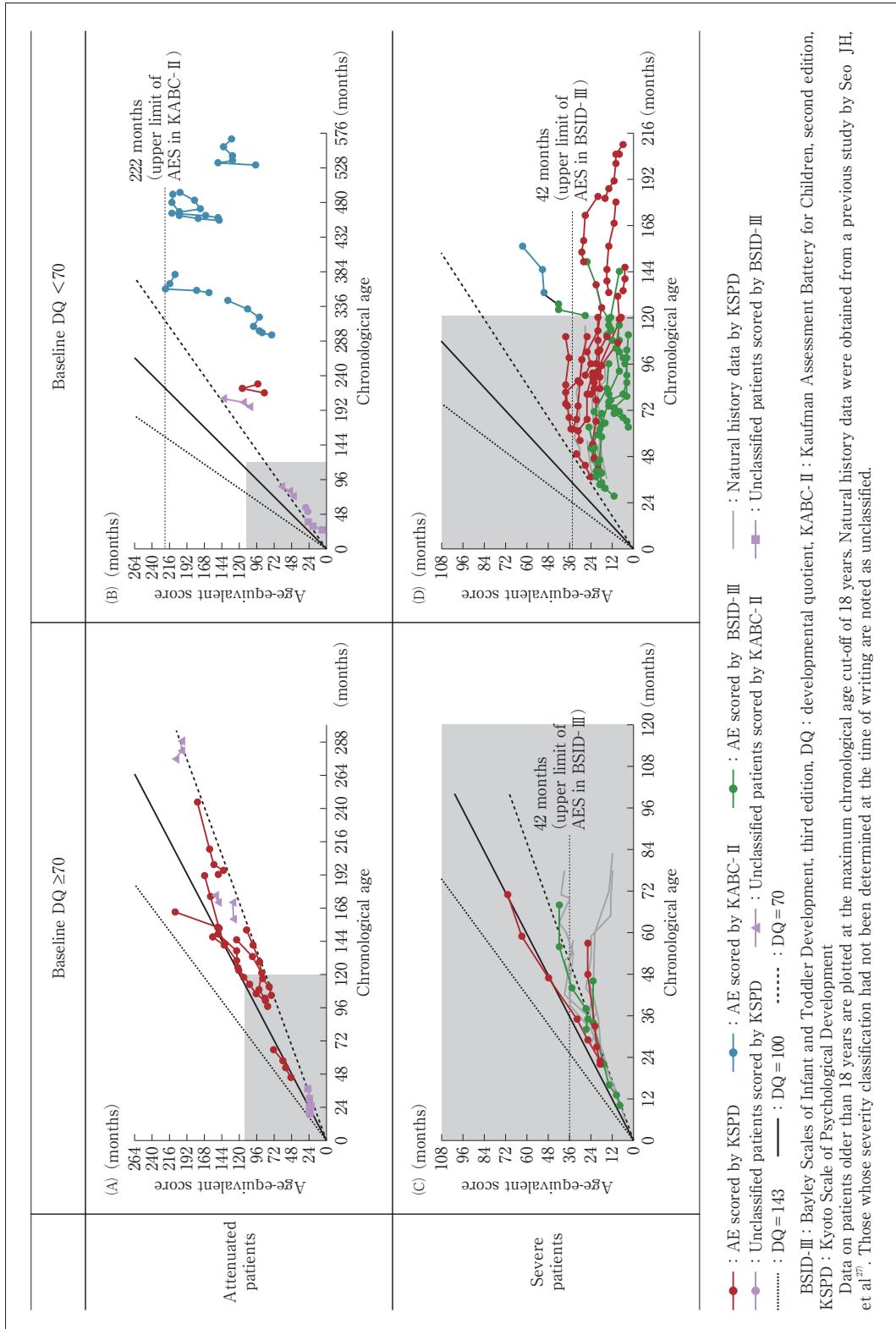


Figure 1 Age-equivalent scores for cognition over time in patients with the attenuated subtype (A, B) and severe subtype (C, D)

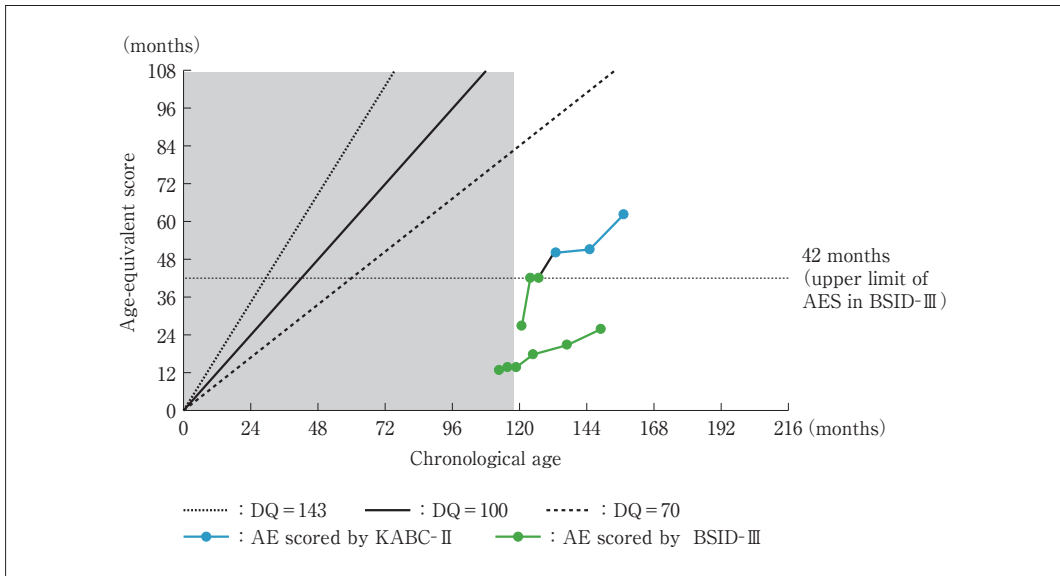


Figure 2 Age-equivalent scores for cognition over time in improved patients with severe disease and baseline DQ <70

かった。重症型で治療の開始が遅くDQの低値であった者、すなわちFigure 1-Dの26例の重症型患者のうち9歳（治療開始時DQ=11）と11歳（治療開始時DQ=12）の2例をみると（Figure 2）、重症例で比較的高齢であっても良好な治療反応のあることが示された。

Vineland-II 適応行動尺度による評価では、殆どの軽症型患者において、治療開始時DQ如何にかかわらず、適応行動に関するAE（コミュニケーション、日常生活スキル、社会性）の改善がみられた。他方、重症型では、治療開始時DQが70以上の患者ではAEの改善が認められた一方で、治療開始時DQが70に満たない患者ではAEは概ね不変であり、数例ではAEの更なる減少もみられた（Figure 3）。

患者家族によって観察・報告された個別患者ごとの具体的な行動面の変化の例をTable 2に示す。

III 考 察

MPS IIにおける多彩な進行性の中枢神経症状は、従来治療が困難で大きな課題であった。更に、稀少疾患でありながら臨床的な表現型（phenotype）、経過や予後は多様で²⁸⁾、長期データの蓄積は容易でない。イデュルスルーファーズ髄注を220週間受けたMPS II型患者11例の報告²⁹⁾では、発達評価の可能な4例中3例で認知機能が安定化したとされるが、明らかな改善は認められなかった。神経認知障害に対するパピナフスプアルファの効果の既報²³⁾²⁵⁾²⁶⁾に続き、本研究は208週にわたる60例のMPS II患者の神経発達データを統合して検討し、病型を問わず治療開始時のDQが70以上の患者で神経発達の長期的な維持ないし改善を見出しており、神経障害に対する薬効を更に実証したものといえよう。

MPSにおける中枢神経障害は複雑な過程をたどって進行し、最終的に神経細胞死・脳萎縮に至る⁴⁾。不可逆的な組織病理変化や細胞死は治療に反応し得ないから、まだ神経炎症

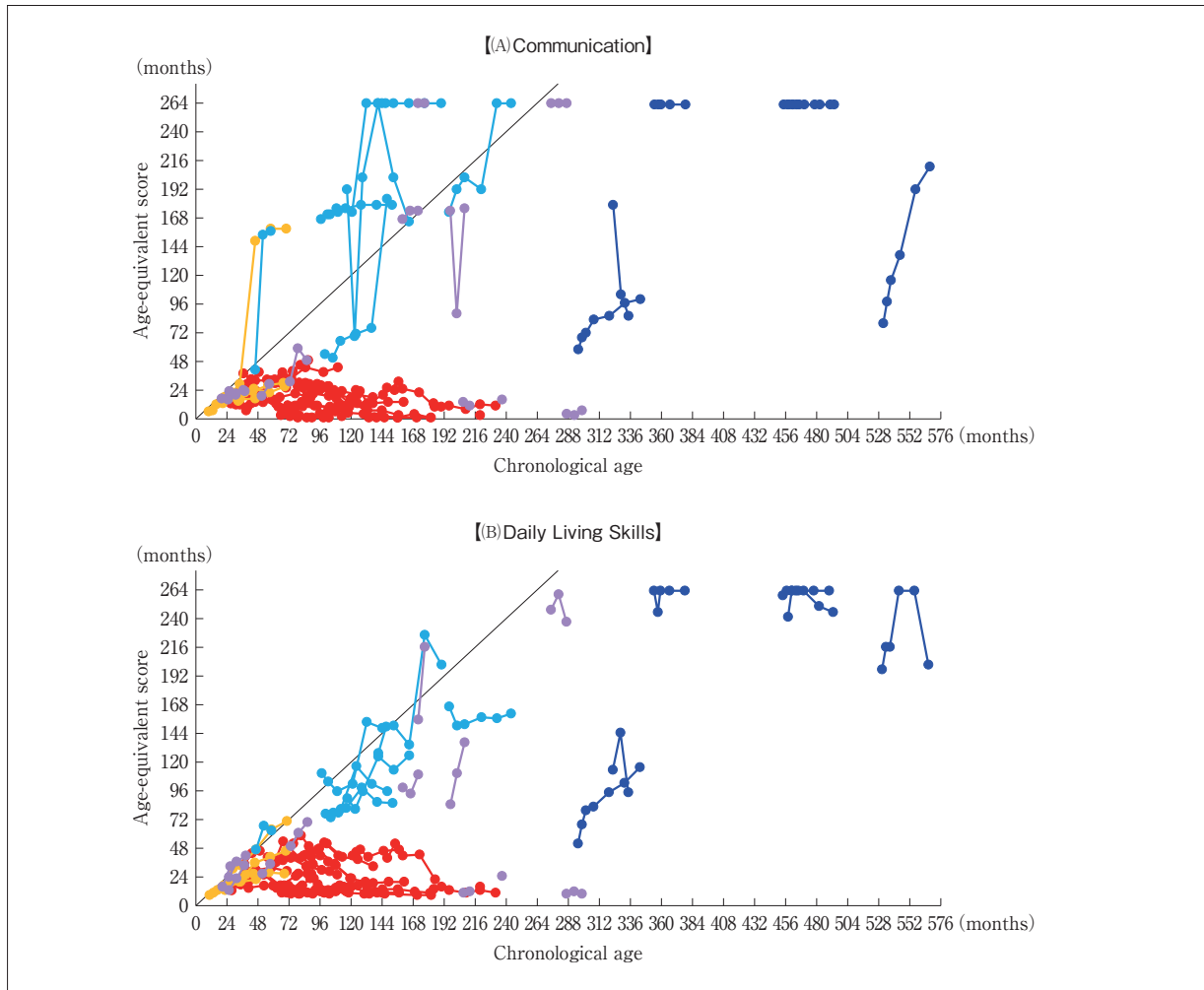
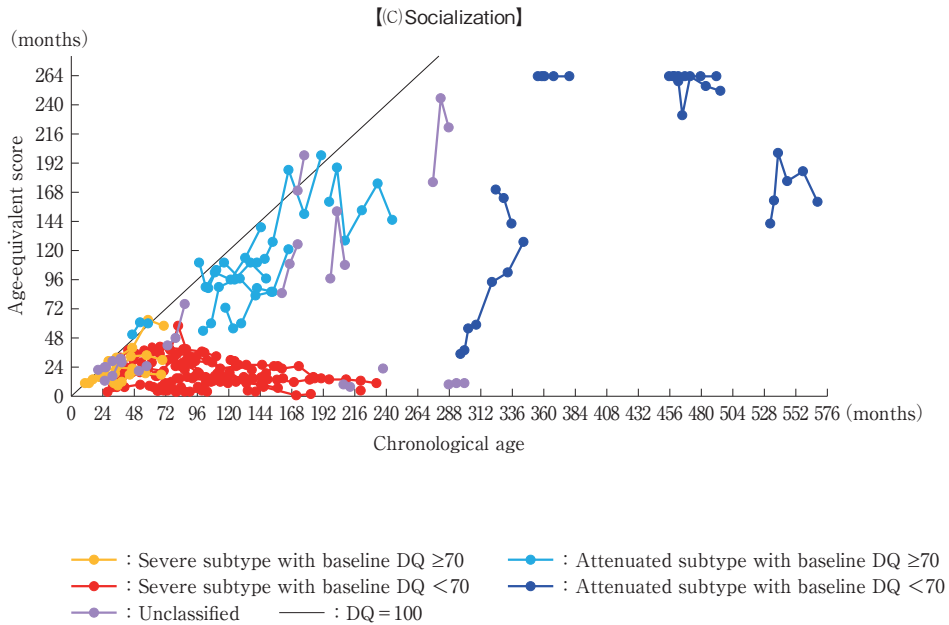


Figure 3 Age-equivalent scores of four domains for adaptive

や神経伝達異常の段階にとどまっている病変部位に治療薬が到達して、神経細胞内の蓄積基質が減少し、細胞内の可逆的な変化が消退し、漸次高次脳機能の回復に至ると考えられる。適応行動尺度による評価では、重症型でも低年齢の患者は治療反応がよい反面、より高齢ですでにDQが低下した患者では治療効果に乏しく、こうした患者では、神経認知障害がすでに固定し治療反応性を失っているか、神経発達の退行（神経変性の病勢）が治療にもかかわらず進んでいるものと考えられる。他

方、軽症型患者の約半数で治療開始時のDQが70に満たず、軽度の神経認知障害が存在し日常生活に困難をきたしている点は特記すべき所見であり、軽症型患者で18歳以降の治療開始でも中枢神経症状の著明な軽減が認められたことは、治療開始が遅れても神経障害がなお治療に反応し得る可能性を示唆する。

以上から、神経障害のさまざまな重症度や進行度にわたって、パピナフスプアルファが薬効を示す可能性が示唆されたが、MPS IIに罹患した兄弟例における治療と神経発達の



(A) communication domain, (B) daily living skills domain, (C) socialization domain

Age-equivalent scores used for the baseline DQ calculation were obtained with BDIS-III, KABC-II, or KSPD. Scores that remained constant at 264 months are accounted for by the upper limit for VABS-II at 264 months.

behavior over time as assessed with VABS-II in all patients

差異が示すように³⁰⁾, 神経発達の正常化には神経障害の顕在発症前の治療開始が極めて重要と思われる。

前述のように従来MPS IIは重症型/神経障害型, 軽症型/非神経障害型に大別されてきたが, この分類ではMPS IIの多様な表現型が十分把握できないと指摘されており³¹⁾³²⁾, 本研究結果もこの指摘を裏付けるものである。緩徐進行型 (slowly progressive), 早期進行型 (early progressive) という呼称も最近提案されている³³⁾ ように, 急速に進行する重症型から,

中等度から軽度の神経認知障害を伴う緩徐進行性の軽症型を経て, 精神神経症状を欠く症例に至る幅広いスペクトラムとしてMPS IIを把握すれば, 神経障害の異質性・多様性をよりの確に捕捉し, 治療の最適化・個別化が可能になるものと期待される。

治療開始時年齢もパピナフスプ アルファに対する治療反応の予測因子の1つと考えられ, 36カ月齢前に治療を開始した場合に神経発達の子後が最も良好であった。このことは, 治療の最適化には3歳までの治療開始を要す

Table 2 Narrative reports of positive behavioural changes observed by patients' caregivers

patient No.	observed behavioural changes	week after treatment
1	The patient helps his mother with domestic duties : can brush his teeth by himself.	26
2	The patient understands and interacts better with family members. He has acquired muscle mass and is calmer and quieter.	26
	Improved interpersonal contact, fixes his gaze more on the things and people around him, demonstrates affection, spontaneously hugs examiner.	208
3	Mother reports that the patient walks better and seems less tired.	26
4	The patient can say long sentences, play with a kickboard, and change his clothes by himself.	52
5	The patient uses a tablet PC and watches movies.	208
8	Improved interpersonal contact.	156
9	Improved motor skills : for 6 months he has been able to turn keys in locks and open doors ; for 1 month he had been able to go up and down stairs, and he can now choose what he wants to eat and wear.	156
10	Skin has become softer, and the patient is more expressive : laughs a lot.	156
11	The patient can use phrases to communicate, play with toys that require multiple procedures, and run energetically.	156
22	The patient can breathe better : his skin is softer, and his hair is less dry.	26
23	The patient engages in sports that he was unable to do before the study. He seems more focused and attentive, and can study better than before.	52
24	The patient says his skin is softer and that his hair less dry.	26
28	His pronunciation has become clearer, and he is able to express his opinions. He has become energetic and engages in more physical activity than before. His appetite has also increased.	52
30	The patient can use more advanced vocabulary than before.	52

るとしたYeeら³⁴⁾の見解にほぼ一致する。しかし、早期に診断が確定し治療を導入できる症例は依然限られており、本研究で4歳以上の重症型患者2例で治療による神経認知機能の安定化が認められた (Figure 2) ことは、早期診断・早期治療が薬効の最適化に肝要ではあるものの、発症から数年が経過し神経障害の進行した症例でも治療反応を示す可能性を示唆する。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、日本とブラジルで異なる発達評価法を使用し

ており、日本で用いた新版K式発達検査とブラジルにおけるBSID-Ⅲ/KABC-IIとは相関するとされている³⁵⁾³⁶⁾ものの、評価者間一致度の確立された同一の尺度ならばより確度の高い頑健な分析が可能であった。また、遺伝子型情報が全例で収集できず、遺伝子型と表現型、更に治療反応性との関連についての検討が不十分であった。

Table 2に例示したように、パピナフスプアルファ投与中の患者における微細でも良好な行動面の変化が家族や介護者によってしばし

ば認められており、病状の進行に伴って減弱・消失していた微笑みなどの愛着行動³⁷⁾の再開や、「歌を再び歌えるようになった」などの行動変化が報告²⁵⁾²⁶⁾³⁸⁾されている。これらは一時的・偶発的なものではなく、より明瞭な神経認知機能における治療反応が認められるのに先立つ予兆的な変化であるように思われる。

以上、中枢神経病変を標的とする治療下のMPS II患者において、今日まで最も長期間・最多数例で観察した神経発達データを報告した。現在、日本とブラジルで進行中の継続試験、日本国内の製造販売後調査、欧米における国際共同比較試験(NCT04573023)が、バビナフスプアルファの神経認知機能に対する効果を更に実証するものと期待される。

<謝辞>

本研究のもとになった臨床試験にご協力いただいた患者各位、ならびに奥山虎之先生(成育医療センター～埼玉医科大学)はじめ治験責任医師の皆様に感謝申し上げます。成育医療研究センターの田中恭子先生、Minnesota大学/Shapiro Neuropsychology ConsultingのElsa Shapiro教授には、神経発達の評価とその解釈に関し貴重な助力と示唆を得ました。慶應義塾大学のTimothy Minton教授の英文校閲、JCRファーマの浜内幸太郎氏、Dr. Jesus G. Segoviaによる論文最終化時の助力に感謝します。

利益相反

衛藤義勝：講演料，研究費，奨学寄付（サノフィ，住友ファーマ，アクテリオンファーマ）；Roberto Giugliani：研究費，旅費（JCRファーマ，サノフィ，Cyclo，Azakaros，Paradigm，Regenxbio）；中村公俊：講演料，研究費（サノフィ，JCRファーマ，KM biologics）；酒井規夫：講演料，研究費，奨学寄付（JCRファーマ，サノフィ）；Ana Maria Martins：講演料，研究費，旅費（サノフィ，JCRファーマ）；Ricardo Cunegundes，曾彩玲，谷澤和紀，山本辰義，池田俊暁，森内寛明，藪田啓之，Mathias Schmidt，佐藤裕史：報酬（JCRファーマに勤務）

文 献

- 1) Wilson PJ, Morris CP, Anson DS, et al. Hunter syndrome : isolation of an iduronate-2-sulfatase cDNA clone and analysis of patient DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 ; **87** : 8531-5.
- 2) Giugliani R, Ramaswami U. The mucopolysaccharidoses-An introduction. In : Mehta AB, Winchester B, eds. *Lysosomal Storage Disorders—A Practical Guide 2nd ed.* Hoboken, NJ : Wiley Blackwell ; 2022. p.156-64.
- 3) Giugliani R, Vairo F, Kubaski F, et al. Neurological manifestations of lysosomal disorders and emerging therapies targeting the CNS. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018 ; **2** : 56-68.
- 4) Sato Y, Okuyama T. Novel Enzyme Replacement Therapies for Neuropathic Mucopolysaccharidoses. *Int J Mol Sci.* 2020 ; **21** : 400.
- 5) Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II / III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med.* 2006 ; **8** : 465-73.
- 6) Muenzer J, Guzsavac-Calikoglu M, McCandless SE, et al. A phase I / II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab.* 2007 ; **90** : 329-37.
- 7) Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study : idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II , MPS II). *Mol Genet Metab.* 2010 ; **99** : 18-25.
- 8) Boado RJ, Hui EK, Lu JZ, Pardridge WM. Drug targeting of erythropoietin across the primate blood-brain barrier with an IgG molecular Trojan horse. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 ;

- 333 : 961-9.
- 9) Giugliani R, Giugliani L, de Oliveira Poswar F, et al. Neurocognitive and somatic stabilization in pediatric patients with severe Mucopolysaccharidosis Type I after 52 weeks of intravenous brain-penetrating insulin receptor antibody-iduronidase fusion protein (valanafusp alpha) : an open label phase 1-2 trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 ; **13** : 110.
 - 10) Couch JA, Yu YJ, Zhang Y, et al. Addressing safety liabilities of TfR bispecific antibodies that cross the blood-brain barrier. *Sci Transl Med.* 2013 ; **5** : 183ra57, 1-12.
 - 11) Kariolis MS, Wells RC, Getz JA, et al. Brain delivery of therapeutic proteins using an Fc fragment blood-brain barrier transport vehicle in mice and monkeys. *Sci Transl Med.* 2020 ; **12**(545) : eaay1359.
 - 12) Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z, et al. A phase I / II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genet Med.* 2016 ; **18** : 73-81.
 - 13) Matsuoka K, Tamura T, Tsuji D, et al. Therapeutic potential of intracerebroventricular replacement of modified human β -hexosaminidase B for GM2 gangliosidosis. *Mol Ther.* 2011 ; **19** : 1017-24.
 - 14) Atkinson AJ Jr. Intracerebroventricular drug administration. *Transl Clin Pharmacol.* 2017 ; **25** : 117-24.
 - 15) Sato Y, Minami K, Hirato T, et al. Drug delivery for neuronopathic lysosomal storage diseases : evolving roles of the blood brain barrier and cerebrospinal fluid. *Metab Brain Dis.* 2022 ; **37** : 1745-56.
 - 16) Sonoda H, Morimoto H, Yoden E, et al. A Blood-Brain-Barrier-Penetrating Anti-human Transferrin Receptor Antibody Fusion Protein for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II. *Mol Ther.* 2018 ; **26** : 1366-74.
 - 17) 瀬戸俊之. 血液脳関門通過型酵素補充療法. 医学のあゆみ 2022 ; **282** : 449-55.
 - 18) 山本隆治, 川島 聡. ムコ多糖症Ⅱ型 (ハンター症候群) 治療薬パビナフスプ アルファ (遺伝子組換え) (イズカーゴ[®]点滴静注用10mg) の薬理学的特徴, 作用機序及び臨床試験成績. 日本薬理学会誌 2022 ; **157** : 62-75.
 - 19) 藪田啓之, 南 幸太郎. イズカーゴ[®]—脳へのドラッグデリバリー技術を適用した世界初の医薬品—. *Drug Delivery System.* 2023 ; **38** : 68-74.
 - 20) Morimoto H, Kida S, Yoden E, et al. Clearance of heparan sulfate in the brain prevents neurodegeneration and neurocognitive impairment in MPS II mice. *Mol Ther.* 2021 ; **29** : 1853-61.
 - 21) Morimoto H, Morioka H, Imakiire A, et al. Dose-dependent effects of a brain-penetrating iduronate-2-sulfatase on neurobehavioral impairments in mucopolysaccharidosis II mice. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2022 ; **25** : 534-44.
 - 22) Minami K, Morimoto H, Morioka H, et al. Pathogenic Roles of Heparan Sulfate and Its Use as a Biomarker in Mucopolysaccharidoses. *Int J Mol Sci.* 2022 ; **23** : 11724.
 - 23) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, et al. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II : A Phase 1/2 Trial. *Mol Ther.* 2019 ; **27** : 456-64.
 - 24) Giugliani R, Martins AM, So S, et al. Iduronate-2-sulfatase fused with anti-hTfR antibody, pabinafusp alfa, for MPS-II : A phase 2 trial in Brazil. *Mol Ther.* 2021 ; **29** : 2378-86.
 - 25) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, et al. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther.* 2021 ; **29** : 671-9.

- 26) Giugliani R, Martins AM, Okuyama T, et al. Enzyme Replacement Therapy with Pabinafusp Alfa for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II : An Integrated Analysis of Preclinical and Clinical Data. *Int J Mol Sci.* 2021 ; **22** : 10938.
- 27) Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, et al. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II . *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021 ; **21** : 67-75.
- 28) Shapiro EG, Eisengart JB. The natural history of neurocognition in MPS disorders : A review. *Mol Genet Metab.* 2021 ; **133** : 8-34.
- 29) Muenzer J, Burton BK, Harmatz P, et al. Intrathecal idursulfase-IT in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis II : Results from a phase 2/3 randomized study. *Mol Genet Metab.* 2022 ; **137** : 127-39.
- 30) Tomita K, Okamoto S, Seto T, et al. Divergent developmental trajectories in two siblings with neuropathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) receiving conventional and novel enzyme replacement therapies : A case report. *JIMD Rep.* 2021 ; **62** : 9-14.
- 31) Eisengart JB, King KE, Shapiro EG, et al. The nature and impact of neurobehavioral symptoms in neuronopathic Hunter syndrome. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 ; **22** : 100549.
- 32) Broomfield A, Davison J, Roberts J, et al. Ten years of enzyme replacement therapy in paediatric onset mucopolysaccharidosis II in England. *Mol Genet Metab.* 2020 ; **129** : 98-105.
- 33) NIH. Mucopolysaccharidosis type 2. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6675/mucopolysaccharidosis-type-ii.%20Accessed%208%20June%202022> (閲覧日 : 2023年7月21日)
- 34) Yee KS, Alexanderian D, Feng Y, et al. Impact of the Timing of Enzyme Replacement Therapy Initiation and Cognitive Impairment Status on Outcomes for Patients with Mucopolysaccharidosis II (MPS II) in the United States : A Retrospective Chart Review. *J Health Econ Outcomes Res.* 2022 ; **9** : 67-76.
- 35) Tatsuta N, Suzuki K, Sugawara T, et al. Comparison of Kyoto Scale of Psychological Development and Bayley Scales of Infant Development second edition among Japanese Infants. *J Spec Educ Res.* 2013 ; **2** : 17-24.
- 36) Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, et al. Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age : A comparison study between KSPD and Bayley III. *Brain Dev.* 2016 ; **38** : 377-85.
- 37) Bowlby J. *Attachment.* 2nd ed. New York : Basic Books : 1969.
- 38) Daher AS, Martins AM. New hope for an old battle : Fighting Hunter disease. *J Paediatr Child Health.* 2022 ; **58** : 360.

Long-term Neurodevelopmental Changes in Patients with Mucopolysaccharidosis II Following Weekly Intravenous Administrations of Pabinafusp Alfa

Yoshikatsu Eto¹, Roberto Giugliani², Kimitoshi Nakamura³, Norio Sakai⁴, Ana Maria Martins⁵, Ricardo Cunegundes⁶, Sairei So⁷, Kazunori Tanizawa⁷, Tatsuyoshi Yamamoto⁷, Toshiaki Ikeda⁷, Hiroaki Moriuchi⁷, Hiroyuki Sonoda⁷, Mathias Schmidt⁷ and Yuji Sato⁷

- 1 : *Institute of Neurological Disorders, Advanced Clinical Research Center, Kawasaki, Kanagawa*
- 2 : *Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Medical Genetics Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, INAGEMP, Dasa, and Casa dos Raros, Porto Alegre, Brazil*
- 3 : *Department of Pediatrics, Kumamoto University Graduate School of Medical Science, Kumamoto, Kumamoto*
- 4 : *Course in Nursing, School of Allied Health Sciences, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka*
- 5 : *Reference Center in Inborn Errors of Metabolism, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil*
- 6 : *JCR Do Brasil, São Paulo, Brazil*
- 7 : *JCR Pharmaceuticals, Ashiya, Hyogo*

Corresponding author : Yuji Sato
Development Division, JCR Pharmaceuticals
3-19 Kasuga-Cho, Ashiya, Hyogo 659-0021, Japan
E-mail : sato-yuji@jp.jcrpharm.com

Abstract

Objective : To collect and analyze the long-term neurodevelopmental data collected in Japan and Brazil on patients with mucopolysaccharidosis II (MPS II) given pabinafusp alfa (2mg/kg weekly).

Methods : An integrated, post hoc analysis was made of the neurocognitive data on two cohorts of patients (60 in total) with MPS II receiving treatment with pabinafusp alfa to evaluate longitudinal changes in neurocognition and adaptive behaviour, and their correlations with developmental quotients and disease severity. The data were collected during two clinical trials, one in Japan and one in Brazil, over a period of up to 208 weeks, and the patients included those with both the severe and attenuated subtypes of MPS II.

Results : A developmental quotient of ≥ 70 was identified as the best predictor of treatment response in terms of achieving normal, age-equivalent neurodevelopment. Another predictor was age at initiation of treatment, with initiation before 36 months of age associated with the most favourable neurodevelopmental response. Analysis of adaptive behavior showed overall improvement in most patients with the attenuated subtype, some improvement in those with the severe subtype and a developmental quotient of ≥ 70 , while changes were limited in those with developmental quotient of < 70 .

Conclusions : These data indicate an overall positive long-term neurocognitive response to pabinafusp alfa in patients with MPS II irrespective of their subtype. Early treatment initiation and a developmental quotient of ≥ 70 are the critical predictors of favourable neurodevelopmental outcomes, but later initiation and/or lower developmental quotients are also associated with stabilization of neuronopathy.

Key words : mucopolysaccharidosis II, pabinafusp alfa, neuronopathy, neurodevelopment, neurocognitive impairment

(受理日 : 2023年9月29日)