

## Summary: Cutaneous Leishmaniasis: Current situation and DNDi's approach

It has been estimated that between 0.7 to 1.2 million new cases of Cutaneous Leishmaniasis (CL) occurs worldwide annually. It represents approximately one new case every 30 seconds. The disease is endemic in 87 countries, of which 12 contribute to nearly 90% of the global burden of CL. No vaccines or chemoprophylaxis are available.

There are a limited number of drugs used for the treatment of CL. The current recommendations from World Health Organization (WHO) are based on the clinical presentation and the specie of *Leishmania* causing the disease. It prescribes no treatment for patients with very small lesions or those caused by *L. major* or *L. mexicana*. For patients with a small number of lesions in size and number, topical treatment is preferred. Options include thermotherapy, liquid nitrogen or intralesional antimonial. For patients with larger lesions in size, number or located in areas of the body where it is difficult to apply any topical treatment, systemic treatment such as antimonial or miltefosine are the preferred options. The combination of antimonials either systemically or intralesional plus liquid nitrogen is commonly used in the old world for treating CL due to *L. tropica*; whilst antimonial plus allopurinol is used to treat patients with Leishmaniasis recidivans<sup>1)</sup>.

DNDi's CL strategy aims to develop a short, safe, non-invasive, efficacious and affordable treatment to treat all cases of CL or at least, for lesions caused by *L. tropica* and *L. braziliensis*. Four approaches are proposed. For the short period of time, DNDi is testing the combined use of thermotherapy (one single application, 50°C for 30" plus miltefosine 2.5 mg/kg/day for 21 days). These two interventions, currently recommended as monotherapy by WHO and United States Food and Drug Administration (FDA), have been widely tested and their efficacy and safety are well known. In the long term we focusing in developing an oral drug and an immunomodulator.

Dr. C. Mowbray has already described DNDi's efforts for the development of new oral treatments for both visceral and cutaneous leishmaniasis. Enough to say that at this stage 5 new oral chemical entities are in phase I and other compounds are in the preclinical stage. For the last 5 years, DNDi in collaboration with GeneDesign, Tokyo University and the financial support from Global Health Innovative Technology Fund (GHIT), have been working to complete all the preclinical studies to start the first-in-human trials of the immunomodulator called CpG D35. It is a TLR9 agonist which promotes the required Th1 response needed to control of the leishmania infection. Plans are to initiate the single-ascending dose study in UK by Q2-2021

CL creates many other problems, including stigma and mental health issues associated with lesion scarring. This is of particular importance in children and women who represent approximately half of all CL cases worldwide. Unfortunately, the burden of this problem is still not quantified, and more studies are needed. CL's outbreaks also frequently reported, and in most cases associated with population displacement in complex regions/areas. The most notorious is the one associated with the war in Syria, where the annual number of cases has increased dramatically from around 15,000 in 2007 to close to 85,000 new CL cases reported in 2018.

1) Gitari JW, Nzou SM, Wamunyokoli F, Kinyeru E, Fujii Y, Kaneko S, Mwau M. Leishmaniasis recidivans by *Leishmania tropica* in Central Rift Valley Region in Kenya. *Int J Infect Dis*. 2018; Sep;74: 109-16. Doi: 10.1016/j.ijid.2018.07.008. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30017946

## 要約：皮膚リーシュマニア症：現状とDNDiのアプローチ

皮膚リーシュマニア症 (CL) は世界中で毎年70万から120万人の新規症例が発生すると推定されている。これは、30秒毎に約1件の新しい症例が起きていることを表す。CLの発生は87カ国で報告されているが、その中の12カ国で世界のCL疾病負荷のほぼ90%を占めている。CLに対するワクチンや化学的予防法はない。

リーシュマニア症の治療薬の種類は限られており、その使用は臨床症状と病気を引き起こす原因となるリーシュマニアの種に基づいて行われている。WHOによると、病変 (斑点、丘疹、結節、潰瘍等) が非常に小さい患者や *L. major* または *L. mexicana* が原因であるCLの患者に対して治療は推奨されていない。病変が小さい、あるいは病変の数が少ない患者に対しては局所治療が選ばれている。局所治療の選択肢としては温熱療法、液体窒素あるいはアンチモン製剤の病変内への投与がある。病変が大きく数が多い場合、あるいは局所治療が困難な身体の部位に病変がある患者に対してはアンチモン製剤やミルテフォシンなどによる全身治療が選択肢として勧められる。旧世界 (アジア・ヨーロッパ・アフリカとその周辺の島嶼部) における *L. tropica* によるCLの治療には一般的にアンチモン製剤の全身あるいは病変内への投与と液体窒素が併用され、Leishmaniasis recidivansの患者の治療にはアンチモン製剤とアロプリノールが使用されている<sup>1)</sup>。

DNDiのCL戦略が目指しているのは全ての症例、あるいは少なくとも *L. tropica* と *L. braziliensis* による病変に使用できる、治療期間が短く、安全で、非侵襲性で、効果が高く、入手可能な価格の治療薬を開発することである。そのために4種類のアプローチが提案されている。短期的には温熱療法を利用した併用療法に対する試験の実施である (温熱療法 50°C 30秒を1回とミルテフォシン 2.5 mg/kg/日の経口投与を21日間)。併用される2種類の治療法は現在単独でWHOとアメリカの食品医薬品局 (FDA) により推奨されて広く試験が行われ、その有効性と安全性がよく知られている。長期的には経口薬と免疫調整剤 (immunomodulator) の開発に重点を置いて取り組んでいる。

内臓リーシュマニア症 (VL) と皮膚リーシュマニア症 (CL) の両疾患に対するDNDiによる新しい経口治療薬開発の取り組みについてはC. モーブレイ博士が説明されているので、本稿では現段階で5種類の新規の経口化合物がフェーズI、そして他の複数の化合物が前臨床段階にあることを述べるのみとする。最近5年間、DNDiはGeneDesign社、東京大学、資金援助をいただくGHIT財団と連携し、CpG D35と呼ばれる免疫調整剤のヒトでの最初の試験「*first in human* 試験」を開始するため、全ての前臨床試験を完了することに取り組んできた。CpG D35はリーシュマニアの感染制御に必要なTh1応答を促進するTLR9アゴニストである。計画では2021年第2四半期までに英国において単回投与漸増試験を開始する予定である。

CLは病変の癒痕化に関連した偏見・差別やメンタルヘルスの問題など、他の多くの問題も引き起こしており、全世界のCL症例の約半分を占める子供や女性にとって特に重要となっている。残念ながらこの問題の負荷はまだ定量化されておらず、更なる研究が必要である。CLには大流行 (outbreak) も頻りに報告されているが、ほとんどの場合報告は政情が複雑な地域における避難民に関連している。最も悪名高いのはシリア内戦に関連したもので、年間の症例数が2007年の約15,000件から2018年には85,000件近くに新規CL症例数が激増した。

- 1) Gitari JW, Nzou SM, Wamunyokoli F, Kinyeru E, Fujii Y, Kaneko S, Mwau M. Leishmaniasis recidivans by *Leishmania tropica* in Central Rift Valley Region in Kenya. *Int J Infect Dis.* 2018; Sep; 74: 109-16. doi: 10.1016/j.ijid.2018.07.008. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30017946

(訳 平林史子 / Trans. Fumiko Hirabayashi)