

---

## Summary: Prospects for new treatments for leishmaniasis

Although *Leishmaniasis* is described as a Neglected Tropical Disease, in reality it is a disease with several different manifestations including visceral leishmaniasis (VL) and cutaneous leishmaniasis (CL) affecting more than one million patients per year. The currently available treatments for leishmaniasis rely on a small group of old drugs with limited efficacy, serious side effects and toxicities which often require prolonged and painful courses of injections. The same small range of drugs are used for treating both VL and CL and so there is an urgent need to develop improved treatments to meet the unmet medical needs of these patients.

DNDi and our partners have tried hard for more than 10 years to optimise the use of the available drugs resulting in some improvements in the standard of care. However, to deliver significantly improved treatments requires the development of innovative new, and ideally orally delivered treatments and this is the focus of our target product profiles for VL and CL. With our partners we have assembled an exciting portfolio of new chemical entities (NCEs) with different mechanisms of action and from a range of chemical classes. These NCEs are now at different stages of Phase I clinical development and will soon provide options for Phase II proof of concept studies in CL patients.

CL is caused by more than 20 different species of *Leishmania* parasites. The requirements of new orally bioavailable drugs to reach the skin of patients, enter infected macrophages, then reach and kill the various species of *Leishmania* parasites are demanding. We are guided by some valuable *in vitro* and *in vivo* models which allow us to test and optimise the antiparasitic and pharmacokinetic and distribution properties of drug candidates for CL. For example, one of these candidates is DNDI-6148 which has been shown to kill a range of representative *Leishmania* parasites of different species and isolated from different geographical origins. Furthermore, DNDI-6148 is highly effective at reducing and even curing cutaneous lesions caused by *L. major* in two independent mouse infection models. Overall, this information for DNDI-6148 and similar data for other NCEs in the portfolio, provides strong support for developing these drugs for CL as well as their primary indication of VL. Such treatments may be either as monotherapies or in combinations to increase efficacy, minimise treatment duration and reduce the risk of development of resistance.

Despite these promising preliminary results, further research and investment is essential to support the development of the current drug candidates for CL and to identify further options for future development.

## 要約：リーシュマニア症の新しい治療薬の展望

リーシュマニア症は顧みられない熱帯病の一疾患として説明されているが、実際は内臓リーシュマニア症 (VL) や皮膚リーシュマニア症 (CL) など複数の異なる病型があり、年間100万人以上の患者が罹患している。現行のリーシュマニア症の治療は、効果が限定的で重篤な副作用と毒性を伴う少数の古い薬剤に頼っており、痛みを伴う注射による長期投与が必要となることが多い。限られた種類の同じ薬剤がVLとCL両疾患の治療に使用されており、有効な治療方法がない患者の医療ニーズ (unmet medical needs) に応えるためにより良い治療薬や治療法の開発が急務である。

10年以上にわたりDNDiがパートナーと共に既存の薬剤の使用最適化に取り組んできた結果、標準治療にある程度の改善がもたらされた。ただし、大幅に改善された治療薬を提供するためには、新しく革新的な、理想としては経口剤の開発が必要であり、これがVLおよびCLのターゲットプロダクトプロファイルの焦点となっている。DNDiはパートナーと協力し、広範な化学物質群からの作用機序の異なる新規化学物質 (NCEs) からなる意欲的なポートフォリオを構築してきた。現在これらのNCEsは、それぞれ第I相の臨床開発段階にあり、まもなくCL患者を対象とした第II相のPOC (Proof of concept) 試験の検討がされることとなる。

CLの原因となるリーシュマニア原虫には、20種類以上の異なる種がある。服用後患者の皮膚に到達し、感染したマクロファージに入り、その後多様な種のリーシュマニア原虫に到達し死滅させることのできる経口投与可能な新薬の開発は困難な挑戦といえる。優れたいくつかの*in vitro*および*in vivo*モデルによって、CLの薬剤候補の抗原虫、薬物動態および分布特性の検討と最適化が可能となっている。例えば、そのような薬剤候補の1つであるDNDI-6148は、様々な異なる地域から単離された、代表的な種々のリーシュマニア原虫を死滅させることが示されている。また、DNDI-6148は2種類の異なるマウス感染モデルにおいて、*L. major*による皮膚病変の症状を軽減し治癒を促す高い効果が認められている。全体的に見て、このDNDI-6148に関する情報と、ポートフォリオ内の他のNCEsに関する同様のデータは、主要な適応症であるVL同様CLに対しても候補薬剤の開発を強力にサポートしている。このような治療薬は、単剤治療あるいは併用療法において有効性を向上させ、治療期間を最小限に抑え、耐性発現のリスクを低減する可能性がある。

以上のような有望な予備結果が上がりつつある中で、CLの現在の薬剤候補の開発をサポートし、将来の開発に向けたさらなる選択肢を特定するために、一層の研究と投資が不可欠である。

(訳 平林史子 / Trans. Fumiko Hirabayashi)