

Summary: Cutaneous Leishmaniasis: Current treatments and gaps

Current treatment recommendations for Cutaneous leishmaniasis (CL) are based on the clinical presentation of the diseases and the specie of *Leishmania* causing the infection.

Treatment recommendations goes from only observation and cleaning of the lesion, followed by topical treatments for patients with small lesions in size and number, systemic treatments for patients with large lesions in size or number, or lesions in face or in anatomical areas where topical treatment is not feasible and the combination of treatment for special cases, such as patients with *L. recidivans* or those patients who do not respond to monotherapy.

Based on the characteristics and what has been observed when using the current available drugs for CL, we believe there is a lot of room for improvement. We could for example aim to improve on efficacy and rise current cure rates which goes from 50 to 70% and aspire for a cure rate of 90% or more. We could also aim for developing safer treatments and reduce the AEs (adverse events) rate or reduce the length of treatment which in some cases goes until close to 3 months.

Developing a new treatment however is challenging; and even though we would like to have a very safe treatment, highly efficacious against all forms of the diseases, and easy to use in all sorts of populations, meeting all these parameters is not an easy task and sometimes impossible.

Given these challenges, the scientific community is moving in different directions. Some groups are looking at using drugs which are already in the market for the treatment of other indications. For example, several studies have evaluated the use of antifungal drugs such as itraconazole, ketoconazole, fluconazole, azithromycin etc. Other groups focus in developing new delivery systems for topical treatments, including the use of sodium stibogluconate loaded in nano-deformable liposomes, nano formulations, or drug depot subcutaneous injections, etc. Others are working on developing vaccines, immunomodulators or trying to develop new compounds using natural products.

DNDi strategy aims to develop at a short, safe, non-invasive, efficacious, affordable, and field-adapted treatment for CL for all forms of CL or at least for lesions due to *L. braziliensis* or *L. tropica* which are the more difficult to treat and where no good interventions exist.

In the short period of time, DNDi is focusing in better using the existing tools but in combination. So, we are testing the combination of one single application of thermotherapy (TT) (500C for 30 seconds) plus 3 weeks of miltefosine (MF). A phase II study completed in 2019, showed the superiority of the combined approach as compared to TT alone. Now we are conducting a phase III study in 4 countries in Latin America (Brazil, Bolivia, Panama, and Peru) aiming to demonstrate the non-inferiority of the combination of TT+MF when compared with the standard monotherapy treatment: Meglumine antimoniate and MF.

In the long term, DNDi is looking for opportunities to develop a topical cream for the treatment of uncomplicated CL cases, an oral treatment for patients with large or numerous lesions or those who do not respond to local treatments, and an immunomodulator for cases where the lack of a proper immune response by the host has been implicated in the severity, chronicity, or treatment outcome of the diseases.

Concerning oral treatments, DNDi has been working for the last 10 years at least on the screening and lead optimization of several compounds against leishmania. So far, 4 compounds belonging to different families have completed their preclinical development and are now in phase I. These NCEs, have shown to be very active against *Leishmania* strains causing both VL and CL. As soon as the phase I studies are completed, we plan to initiate phase II studies testing these compounds on CL patients.

As regard to immunomodulators, DNDi, with the support from GHIT (Global Health Innovative Technology) Fund and in collaboration from GeneDesign and the University of Tokyo, is developing a TLR9 agonist, Class B CpG ODN, named D35. Preclinical and CMC studies were completed on Q3-2020, so now we planning to initiate a Phase I, single ascending study in UK by Q2-2021.

要約：皮膚リーシュマニア症治療薬のギャップ

皮膚リーシュマニア症 (CL) の治療は、現在は臨床症状と感染をもたらすリーシュマニア原虫の種に基づいて治療法が推奨されている。病変の観察と洗浄に始まり、病変が小さく少数である患者には局所治療、大きな病変を多数有する、あるいは顔面や局所治療が不可能な部位に病変のある患者に対しては全身治療、そして *L. recidivans* の患者や単剤治療に反応しない患者など特殊な症例においては併用療法が推奨されている。

現在利用可能な CL の治療薬の特性と使用時の知見から、治療法には大幅な改善の余地があることが確信される。たとえば、有効性を改善し現在の 50% ~ 70% である治癒率を 90% 以上に引き上げることを目指すことが可能である。また、より安全な治療法を開発することにより副作用を低減し、3か月に及ぶこともある治療期間を短縮することができる。

しかし、新しい治療法の開発は容易ではない。異なる CL の病型全てに有効で、いかなる状況下の患者や感染者に対しても簡単に使用できる安全性の高い治療法を目指しつつも、全ての条件を満たすことは容易ではなく、時には不可能である。

これらの課題を前提に、科学界は多様な方向に向かって研究を進めている。例えば、既存薬の CL への治療適応を検討するグループでは、イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、アジスロマイシンなど抗真菌薬の評価が行われている。他のグループでは、スチボグルコン酸ナトリウム封入のナノサイズ変形性リポソーム、ナノ製剤、デボ製剤皮下注射 (持効性注射剤) など、局所治療における新しいドラッグデリバリーシステムの開発に焦点が当てられている。また、ワクチン、免疫調整剤、天然物由来の新規化合物の開発などに取り組んでいるグループもある。

DNDi が目指すのは、治療期間が短く、安全で非侵襲的、効果が高く、安価で蔓延地域の現場に適応した治療法を、CL の全ての病型、あるいは少なくともより治療が難しく効果的な対策が存在しない *L. braziliensis* または *L. tropica* 感染による病変に対して開発することである。

短期的には既存のツールの併用に重点を置いており、温熱療法 (TT: thermotherapy) (50°C, 30 秒間) 1回とミルテフォシン (MF) の3週間経口投与による併用療法を検証している。2019年に完了した第II相試験では、単独の温熱療法と比較した併用療法の優位性が示された。現在、アンチモン酸メグルミンとミルテフォシン (MF) 単剤による標準治療を比較対照に、温熱療法+ミルテフォシン (TT+MF) 併用の第III相の非劣性試験を、ラテンアメリカ4か国 (ブラジル、ボリビア、パナマ、ペルー) で実施している。

長期的には、合併症のない CL 症例に対するクリーム剤、広範または多数の病変を有する、あるいは局所治療に反応しない患者のための経口剤、および、宿主による適切な免疫応答の欠如が疾患の重症度、慢性化や治療結果に影響する症例における免疫調整剤の開発を目指している。

経口剤の開発において、DNDi は過去10年間で少なくとも数種類の化合物のスクリーニングとリード最適化をリーシュマニアを対象に実施してきた。これまでに、異なる化合物群に属する4種類の化合物が前臨床開発を完了し、現在第I相試験の段階にある。これらの新規化学物質 (NCEs) は VL (内臓リーシュマニア症) と CL の両方を引き起こすリーシュマニア株に対して強い活性があることが示されており、第I相試験が完了次第、CL患者を対象に第II相試験を開始する予定である。

免疫調節剤については、GHIT の支援を受け GeneDesign 社と東京大学との共同で、D35 と呼ばれる TLR9 アゴニストである B-クラス CpG ODN の開発を行っている。前臨床試験と CMC 関連試験が 2020 年第3四半期に完了し、第I相の単回投与漸増試験を 2021 年第2四半期までに英国で開始する予定である。

(訳 平林史子 / Trans. Fumiko Hirabayashi)