
Enpatoran, a Toll-like receptor 7/8 inhibitor, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: findings from Cohort B of a multicentre, international, double-blind, placebo-controlled dose-finding phase 2 trial



Eric F Morand, Maria Dall'Era, Jorge Sanchez-Guerrero, David R Pearson, Victoria P Werth, Joerg Wenzel, Sanjeev Roy, Christine Kleinmond, Hans Gühring, Evridiki Sgouroudi, Lena Klopp-Schulze, Flavie Moreau, Ruth Fernandez-Ruiz, Richard Furie



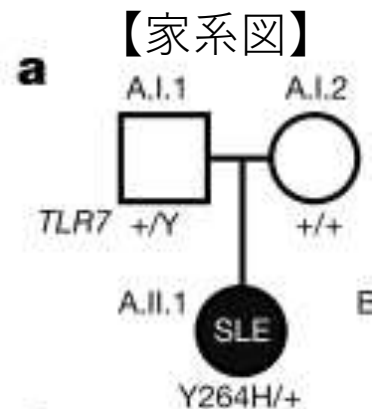
神戸市立医療センター中央市民病院

膠原病・リウマチ内科

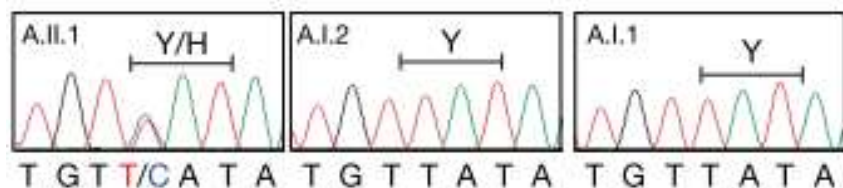
岡 秀樹

Background: SLEとTLR 7

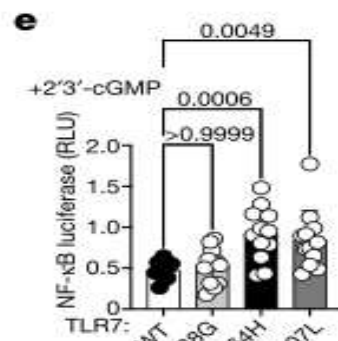
Nature. 2022;605(7909):349-356.



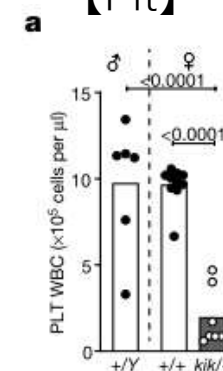
【Sanger sequencing】



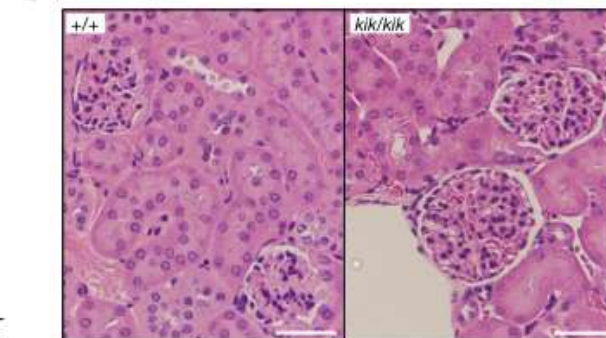
- 小児SLE患者で、両親には認めないde novo TLR7 Y264H変異を同定.
- Y264H変異は2,3-cGMP刺激に対するNF- κ B活性化を増強し, TLR7の核酸関連リガンドへの反応閾値を低下させる(gain of function).



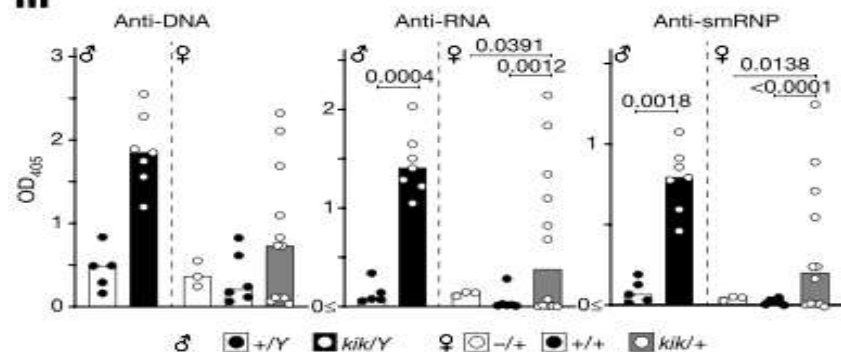
【Plt】



【糸球体腎炎】



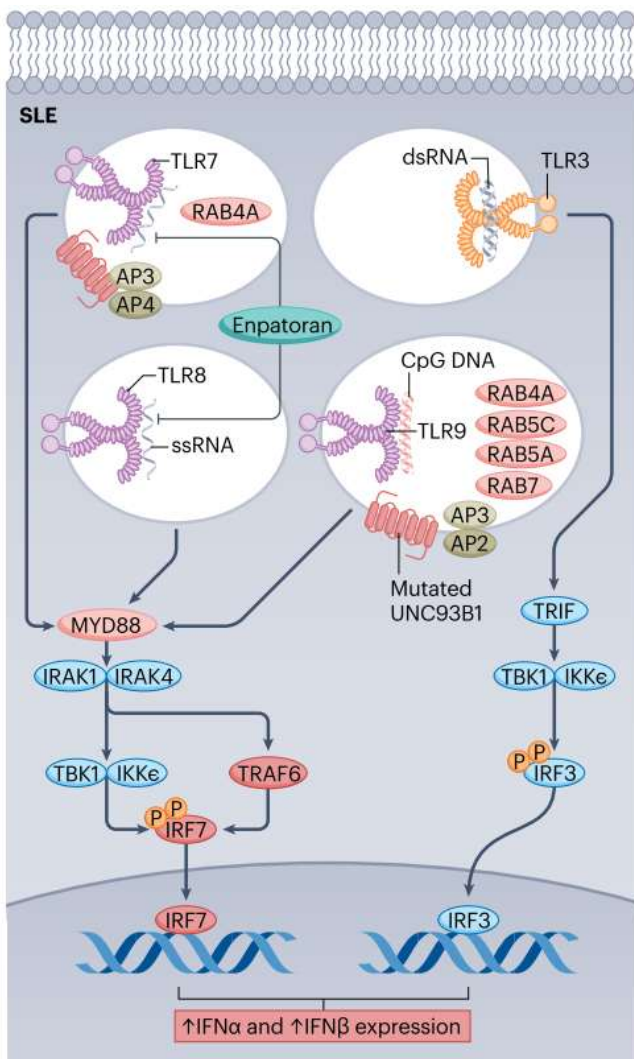
m



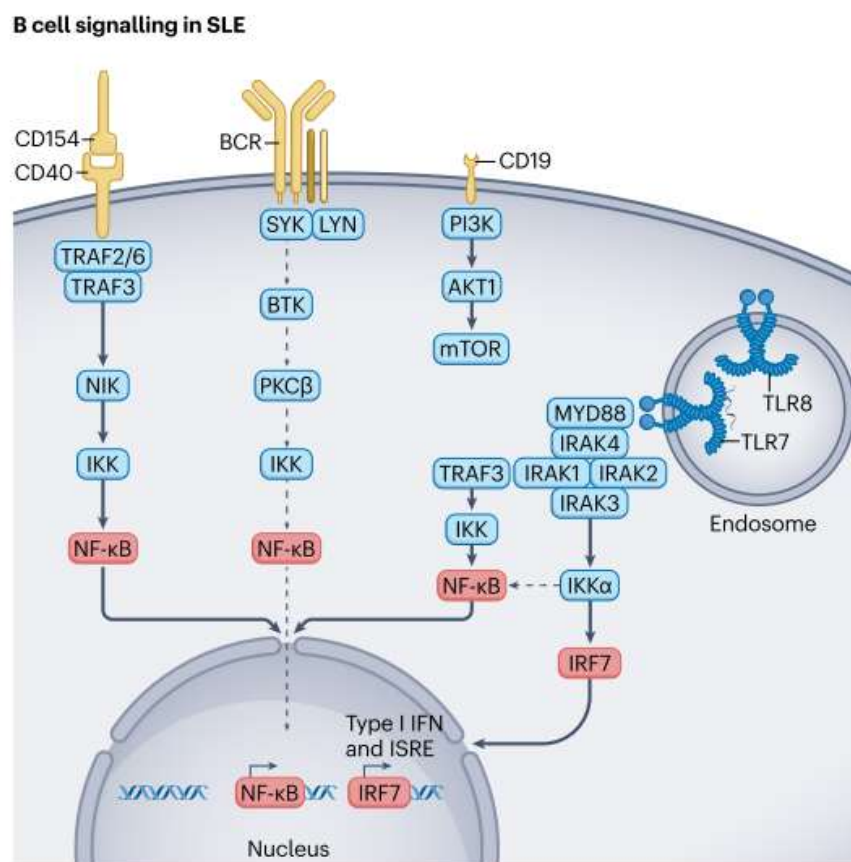
- 対応変異を導入したkika mouseでは, DNA, 抗RNA抗体, 抗Sm/RNP抗体に加え, Plt低下と増殖性糸球体腎炎を認めた.
- TLR7過剰活性化がSLE様自己免疫を誘導しうることを示した.

Background: SLEにおけるTLR 7/8の働き

【エンドソーム内】



【B細胞】



- 免疫複合体などがエンドソーム内TLR7/8を活性化し, MyD88-IRAK-IRF7/NF-κB経路を介してtype I IFNと炎症性サイトカイン産生を誘導する.
- TLR7/8シグナルはIFN産生だけでなく, B細胞活性化・自己抗体産生・免疫複合体形成を増幅し, SLEの炎症ループを維持する.

Nat Rev Rheumatol. 2026;22(3):165-184.

Nat Rev Rheumatol. 2024;20(12):770-782.

Background: Enpatoran Phase1b

Clinical trials and drug discovery

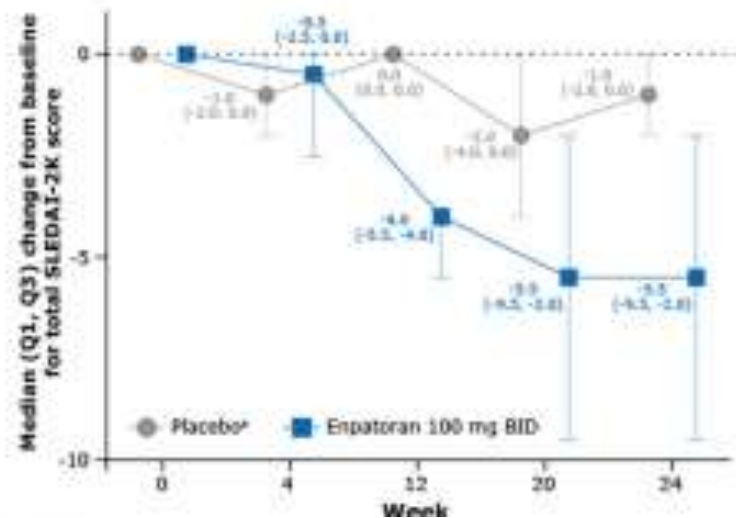
LUPUS
SCIENCE &
MEDICINE

Enpatoran, a first-in-class, selective, orally administered toll-like receptor 7/8 inhibitor, in systemic and cutaneous lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled phase Ib study

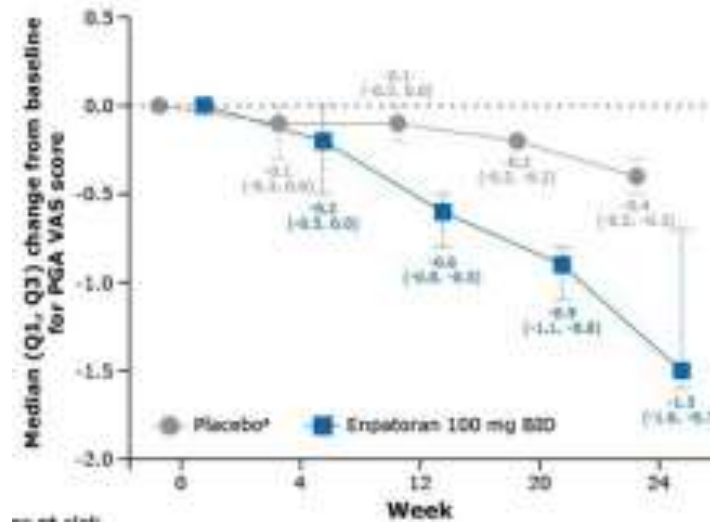
Torsten Witte,¹ Ruth Fernandez-Ruiz,² Nadezda Abramova,³ Dominika Weinelt,² Flavie Moreau,⁴ Lena Klopp-Schulze,¹ Jamie Shaw,⁵ Deborah Denis,² Joerg Winzel¹

- 活動性SLE/CLE患者を対象としたphase Ib試験
- enpatoran 25/50/100/150 mgまたはplaceboを投与
- 対象患者：全25例

安全性：enpatoranは最大150 mg、24wまで忍容性良好。
重篤なTEAE, 死亡, dose-limiting toxicityは認められなかった。



[SLEDAI-2K]

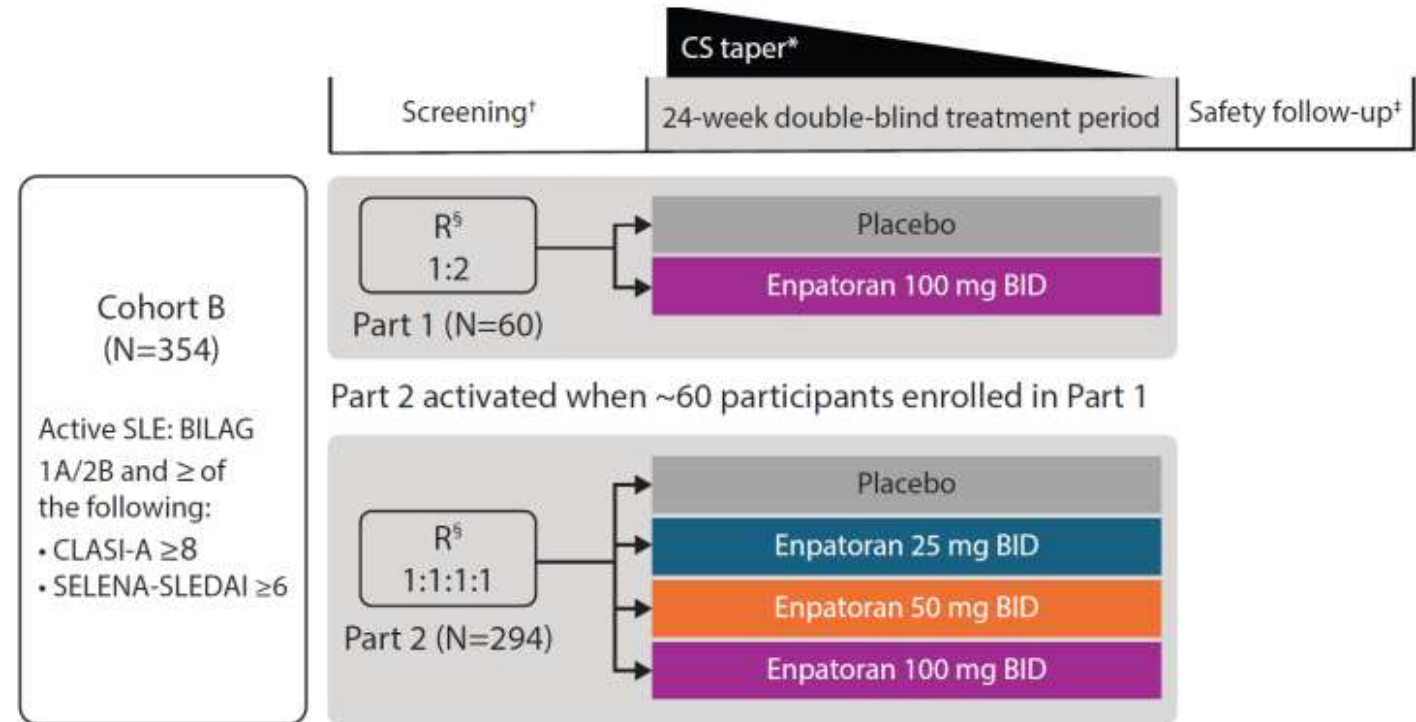


[PGA]

- enpatoran 100 mg群で placebo群よりSLEDAI-2KとPGAの低下が大きい傾向を示した。

Method: DesignとRandomisation

- WILLOW study: 22か国132施設で実施されたRCT, Phase 2
- コホートA (Lancet Rheumatol. 2026 May 7:S2665-9913(25)00337-6)とB(今回の論文)がある
- Part 1はPBO vs Enpatoran
- Part 2はEnpatoranの用量設定
- 2週目から12週目まで, GCの投与量は, 臨床的に許容される範囲でPSL 5mg以下まで漸減され, 24週目まで維持.



Method: Inclusion and Exclusion Criteria

[Inclusion]

- 18歳から75歳
- SLICCもしくは2019 ACR/EULAR分類基準を満たす
- 罹病期間は6カ月以上
- BILAG 1A以上もしくは2B
- SELENA-SLEDAI $\geq$ 6 or CLASI-A $\geq$ 8

[Exclusion]

- 寛解導入療法中の活動性ループス腎炎
- UPCR >3.0 g/gCr, and/or eGFR<45mL/min/1.73 m²
- CNSループス
- スクリーニングの2週間前までにPSL 30mg相当の使用歴
- BEL/ANFの使用

Method: Outcomes

- **Primary endpoint**

Week 24時点のBICLA response率

enpatoranの用量反応性を評価

サブグループ解析：IFN-GS high/low、ベースラインPSL ≥ 10 mg vs < 10 mg

- **主な副次評価項目**

BICLA response + ステロイド減量

SRI-4、LLDAS

- **探索的biomarker**

血清IFN α 、全血IFN-GSの変化

- **皮膚病変に対する評価**

CLASI-A ≥ 8 の患者で、CLASI-50/70、CLASI-A変化、皮膚寛解を評価

- **Safety**

Method: Procedures

- enpatoran 25/50/100 mgまたはplaceboを1日2回経口投与
- Week 2–12でPSL換算 ≤ 5 mg/dayを目標に減量
- IFN-GSレベルはHERC5, IFI27, IFIT1, RSAD2の4 geneで計測
- BICLA, SRI-4, LLDAS, 28関節評価, SFI, PGA, FACIT-Fatigue, 皮膚病変はCLASIおよびCLA-IGAで定期的に評価

BICLA response ; ベースライン時のAスコアがすべてB, C, またはDに改善し, 24週目には全てBスコアがCまたはDに改善 + BILAGの悪化なし + ベースラインから24週目までのSELENA-SLEDAIの悪化なし + ベースラインと比較してPGAが0.3ポイント以上悪化なし

Method: Statistical analysis

- **Analysis sets**

有効性はfull analysis set, 安全性は1回以上投与例, 皮膚評価はCLASI対象例で解析

- **Primary analysis**

Week 24のBICLA responseに対する用量反応性を一般化多重比較手順モデリングで評価

- **Sample size / Power**

Placebo 25%, 最高用量50%のBICLA responseを仮定し, 80% powerを設定

- **Secondary / exploratory analyses**

二値アウトカムはlogistic regression, 連続アウトカムはMMRM, flareはCox/Kaplan–Meierで解析

- **Missing data / Non-response**

中止, ステロイド逸脱, 欠損は原則non-responseとして扱った

Result: Characteristics

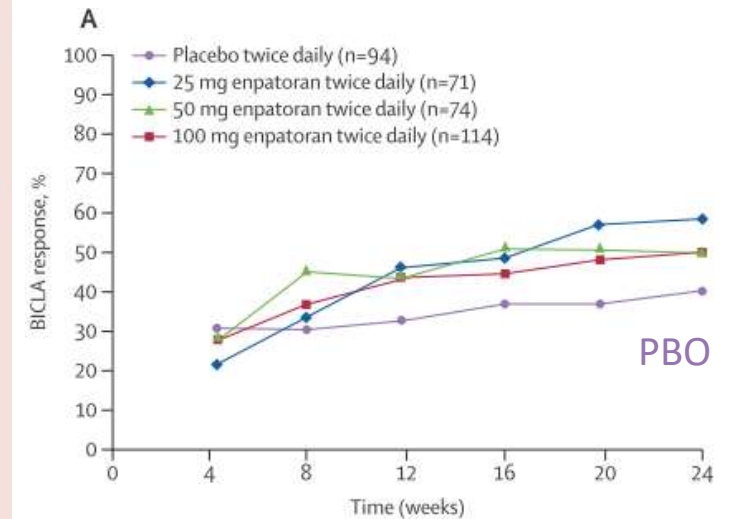
- 年齢：40歳前後
- 人種：アジア人は約25%程
- 罹病期間：10年以下
- IFN-GS高値：約70%
- SELENA-SLEDAI $\geq$ 10：約70%
- 関節・皮膚症状が大部分を占める
- BILAG A $\geq$ 1：約35%
- CLASI-A severe:約5%
- PSL $\geq$ 10mg：約50%
- IS併用：約55%

	Placebo (n=94)*	25 mg enpatoran (n=71)	50 mg enpatoran (n=74)	100 mg enpatoran (n=114)	Total (n=353)
Median age, years (IQR)	40 (34-51)	41 (32-49)	39 (29-48)	44 (36-53)	41 (33-51)
Sex					
Female	87 (93%)	69 (97%)	69 (93%)	110 (96%)	335 (95%)
Male	7 (7%)	2 (3%)	5 (7%)	4 (4%)	18 (5%)
Race†					
American Indian or Alaska Native	27 (29%)	22 (31%)	18 (24%)	28 (25%)	95 (27%)
Asian	26 (28%)	16 (23%)	20 (27%)	27 (24%)	89 (25%)
Black or African American	3 (3%)	6 (8%)	6 (8%)	3 (3%)	18 (5%)
White	35 (37%)	24 (34%)	29 (39%)	51 (45%)	139 (39%)
More than one race	1 (1%)	0	0	2 (2%)	3 (1%)
Other	2 (2%)	3 (4%)	1 (1%)	3 (3%)	9 (3%)
Geographic region					
North America and Europe	17 (18%)	14 (20%)	16 (22%)	33 (29%)	80 (23%)
Asia	21 (22%)	15 (21%)	18 (24%)	21 (18%)	75 (21%)
Central/South America and rest of world	56 (60%)	42 (59%)	40 (54%)	60 (53%)	198 (56%)
Time since SLE diagnosis, years (SD)	10.2 (7.8)	7.0 (6.9)	9.8 (7.8)	9.6 (6.6)	9.4 (7.3)
Diagnosis of SLE and CLE	59 (63%)	45 (63%)	43 (58%)	69 (61%)	216 (61%)
Biomarker status at baseline					
IFN-GS high	67 (71%)	54 (76%)	50 (68%)	83 (73%)	254 (72%)
IFN-GS low	27 (29%)	17 (24%)	24 (32%)	31 (27%)	99 (28%)
Hybrid SELENA-SLEDAI					
Hybrid SELENA-SLEDAI total, mean (SD)	11 (3.3)	11 (2.9)	10 (2.8)	11 (3.0)	11 (3.0)
<10	33 (35.1)	20 (28.2)	23 (31.1)	34 (29.8)	110 (31.2)
$\geq$ 10	61 (64.9)	51 (71.8)	51 (68.9)	80 (70.2)	243 (68.8)
Hybrid SELENA-SLEDAI mucocutaneous score $\geq$ 0	91 (97%)	71 (100%)	71 (96%)	113 (99%)	346 (98%)
Hybrid SELENA-SLEDAI musculoskeletal score $\geq$ 0	89 (95%)	64 (90%)	69 (93%)	104 (91%)	326 (92%)
BILAG severity					
Mild (no BILAG A and no more than one B)	4 (4%)	3 (4%)	3 (4%)	7 (6%)	17 (5%)
Moderate (at least two BILAG B and no A)	55 (59%)	45 (63%)	43 (58%)	62 (54%)	205 (58%)
Severe (at least one BILAG A)	35 (37%)	23 (32%)	28 (38%)	45 (39%)	131 (37%)
CLASI-A total score					
Mild (0-9)	69 (73%)	52 (73%)	48 (65%)	78 (68%)	247 (70%)
Moderate (10-20)	21 (22%)	14 (20%)	24 (32%)	30 (26%)	89 (25%)
Severe ($\geq$ 21)	4 (4%)	5 (7%)	2 (3%)	6 (5%)	17 (5%)
Concomitant therapy					
Systemic glucocorticoids					
$\geq$ 10 mg dose†	78 (83%)	63 (89%)	66 (89%)	94 (82%)	301 (85%)
$\geq$ 10 mg dose†	51 (54%)	34 (48%)	36 (49%)	59 (52%)	180 (51%)
Immunosuppressants	50 (53%)	42 (59%)	46 (62%)	66 (58%)	204 (58%)
Antimalarials	80 (85%)	60 (85%)	60 (81%)	97 (85%)	297 (84%)

Result: Primary Endpoint

	Placebo (n=94)	25 mg enpatoran (n=71)	50 mg enpatoran (n=74)	100 mg enpatoran (n=114)
Primary efficacy outcome at week 24 (full analysis set)				
Detection of enpatoran dose-response relationship in BICLA response based on MCP-Mod* (parts 1 and 2 combined), p-value	..	..	..	0.14
BICLA response rate at week 24 (supplementary analysis)				
Response rate	37 (39%)	41 (58%)	36 (49%)	56 (49%)
Percentage difference in response rate (95% CI)	..	18 (3 to 33)	9 (-6 to 24)	10 (-4 to 23)
OR (95% CI)	..	2.2 (1.1 to 4.0)	1.5 (0.8 to 2.8)	1.6 (0.9 to 2.8)
p-value versus placebo†	..	0.0088	0.10	0.052
Subgroup analyses of BICLA response rate at week 24				
<u>IFN-GS high (≥0.71) at baseline</u>				
Response rate	31% (21 to 44)	61% (47 to 74)	52% (37 to 66)	49% (38 to 61)
Percentage difference in response rate (95% CI)	..	30% (12 to 46)	21% (3 to 38)	18% (2 to 33)
OR (95% CI)	..	3.4 (1.6 to 7.3)	2.4 (1.1 to 5.1)	2.1 (1.1 to 4.2)
p-value versus placebo	..	0.0013	0.026	0.027
<u>High glucocorticoid use (daily prednisone-equivalent dose ≥10 mg) at baseline</u>				
Response rate	37% (24 to 52)	68% (50 to 83)	61% (44 to 77)	53% (39 to 66)
Percentage difference in response rate (95% CI)	..	30% (9 to 49)	24% (2 to 43)	15% (-4 to 33)
OR (95% CI)	..	3.52 (1.4 to 8.8)	2.7 (1.1 to 6.4)	1.9 (0.9 to 4.0)
p-value versus placebo	..	0.0071	0.03	0.11

【BICLA反応率】

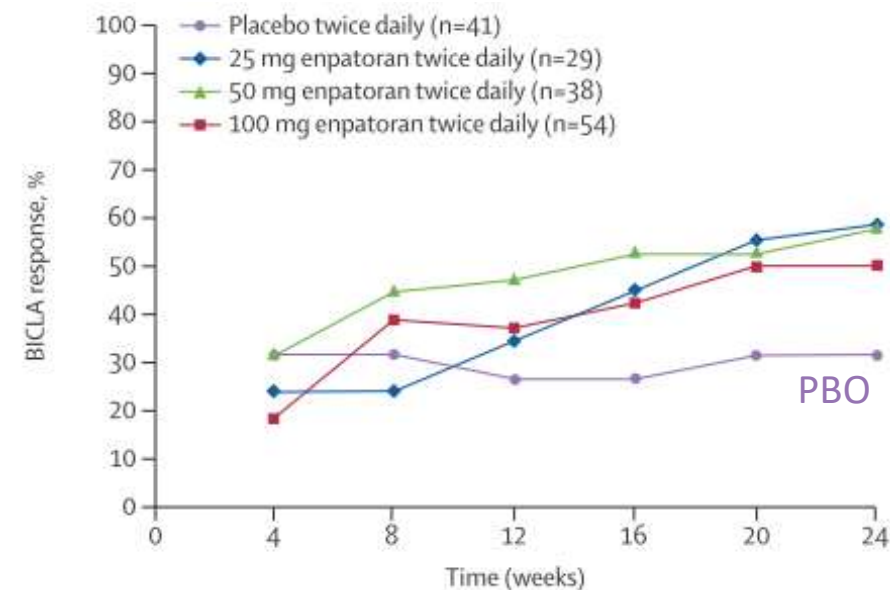


- 24週時点でのBICLA反応率は, enpatoranの用量反応関係は統計的に有意差なし (p=0.14)
- PBOよりは反応率は高く, IFN-GS high/PSL高用量使用中は反応率は高い。

Result: Secondary Endpoint

	Placebo (n=94)	25 mg enpatoran (n=71)	50 mg enpatoran (n=74)	100 mg enpatoran (n=114)
Secondary efficacy outcomes at week 24 (full analysis set)‡				
BICLA response and glucocorticoid reduction§				
Response rate	16/51 (31%)	20/34 (59%)	20/36 (56%)	28/59 (48%)
OR (95% CI)	..	3.3 (1.3 to 8.2)	2.8 (1.1 to 6.7)	2.1 (1.0 to 4.6)
p-value versus placebo (one-sided)	..	0.0056	0.013	0.034
Percentage difference in response rate (95% CI)¶	..	28% (6 to 47)	24% (3 to 44)	16% (-2 to 33)
SRI-4 response§				
Response rate	50/94 (53%)	44/71 (62%)	48/74 (65%)	77/114 (68%)
OR (95% CI)	..	1.5 (0.8 to 2.8)	1.7 (0.9 to 3.2)	1.9 (1.1 to 3.5)
p-value versus placebo (one-sided)	..	0.11	0.052	0.012
Percentage difference in response rate (95% CI)¶	..	9% (-7 to 24)	12% (-3 to 26)	14% (1 to 27)
Attainment of LLDAS§				
Response rate	23/94 (25%)	21/71 (30%)	32/74 (43%)	35/114 (31%)
OR (95% CI)	..	1.3 (0.6 to 2.6)	2.5 (1.3 to 4.9)	1.5 (0.8 to 2.8)
p-value versus placebo (one-sided)	..	0.24	0.0039	0.11
Percentage difference in response rate (95% CI)¶	..	5% (8 to 19)	19% (4 to 33)	6% (-6 to 18)

【皮膚症状を有するSLEでのBICLA反応率】

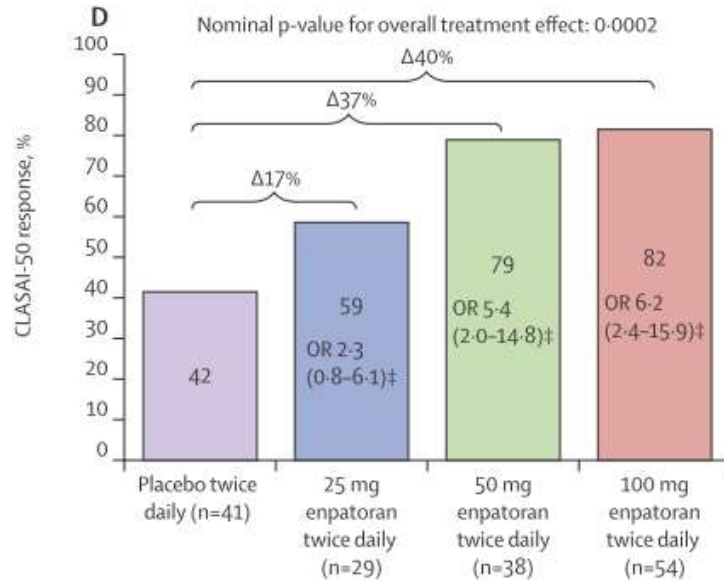


- BICAL反応率とGC減量を合わせた複合エンドポイントは有意差あり.
- SRI-4は100mgで有意差あり

- 皮膚症状を有するSLEではBICAL反応率は有意に高い.

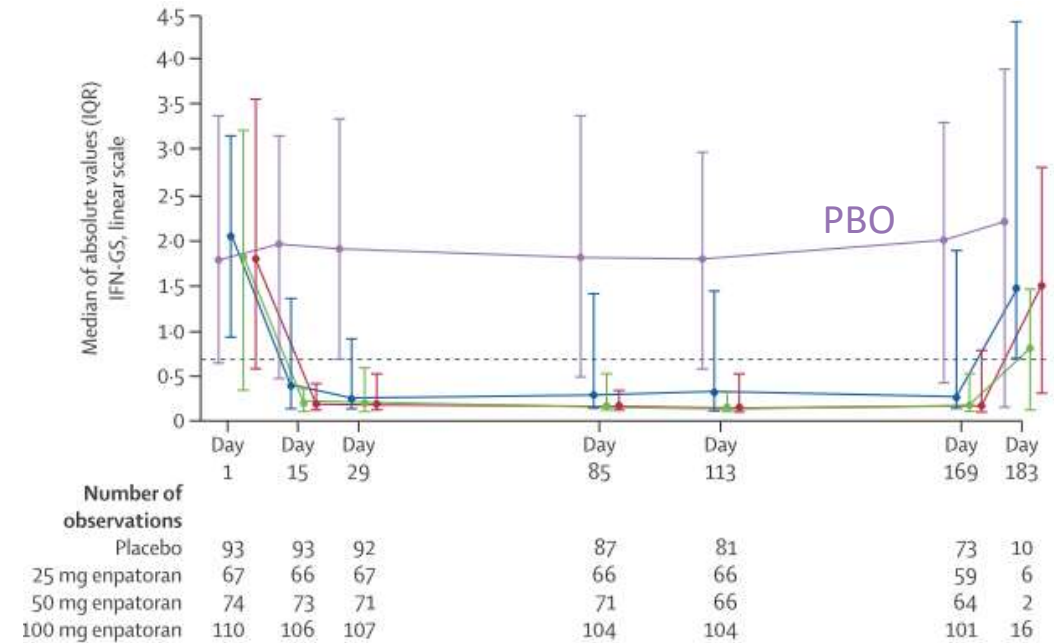
Result: Exploratory Endpoint

【皮膚症状を有するCLASAI-50反応率】



- Enpatoran群では, 24週時点でCLASI-50 およびCLASI-70反応率が統計的に有意差あり.

【IFS-GSの推移】



- IFN-GSレベルは急速に低下するが, ばらつきが大きい.

Result: Safety

	Placebo (n=95)	25 mg enpatoran (n=71)	50 mg enpatoran (n=74)	100 mg enpatoran (n=114)
Any adverse event	61 (64%)	43 (61%)	47 (64%)	70 (61%)
Any treatment-related adverse event	19 (20%)	13 (18%)	19 (26%)	22 (19%)
Grade ≥ 3 adverse event	6 (6%)	1 (1%)	3 (4%)	5 (4%)
Grade ≥ 4 adverse event	1 (1%)	0	0	0
Serious adverse event	3 (3%)	1 (1%)	3 (4%)	5 (4%)
Adverse event leading to study drug discontinuation	6 (6%)	2 (3%)	5 (7%)	3 (3%)
Adverse event leading to death	0	0	0	0
Any adverse event of special interest*	3 (3%)	1 (1%)	0	3 (3%)
Adverse events with an incidence of $\geq 5\%$ in any group†				
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	7 (7%)	4 (6%)	2 (3%)	2 (2%)
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection	6 (6%)	7 (10%)	9 (12%)	8 (7%)
Urinary tract infection	9 (9%)	2 (3%)	5 (7%)	11 (10%)
Nasopharyngitis	4 (4%)	2 (3%)	6 (8%)	10 (9%)
Influenza	6 (6%)	5 (7%)	2 (3%)	5 (4%)
Asymptomatic bacteriuria	2 (2%)	4 (6%)	3 (4%)	2 (2%)
Herpes zoster	2 (2%)	2 (3%)	2 (3%)	2 (2%)

- 用量依存的に有害事象が増えるわけではない.
- 感染症, 消化器症状(下痢)が多い.

Discussion

- BICLA responseにおける用量反応関係は示されず, 主要目的は達成されなかったが, enpatoran各用量群でプラセボと比較して同程度の臨床的有効性が示唆された.
- enpatoran群では, BICLA responseに臨床的に意義のあるGC減量を組み合わせた複合エンドポイントの達成率が高かった.
- TLR7/8阻害により, IFN- α およびtype I IFN gene signatureがweek 2から速やかかつ持続的に低下し, SLEにおけるIFN経路活性化にTLR7/8が関与することが示された.

Discussion

- 治療効果は、皮膚病変を有する患者, baselineでIFN-GS高値の患者, または高用量GCを使用していた患者で特に大きかった.
- 活動性皮膚病変を有するSLE患者では, enpatoranにより全身疾患活動性の改善に加え, CLASI-50/70や皮膚寛解率の改善が認められた.
- enpatoranは24週間の治療期間を通じて忍容性が良好であり, 特に活動性皮膚病変を有するSLE患者を対象としたphase 3試験でのさらなる検証が支持される.

コホートAとBの比較

	Cohort A	Cohort B
掲載誌	Lancet Rheumatology	Lancet
組み入れ基準	CLE only または 皮膚病変を有するSLE	中等症～重症の活動性SLE
皮膚病変	CLASI-A ≥ 8 が必須	CLASI-A ≥ 8 があってもよいが必須ではない
BILAG	SLEの場合, BILAG 1B, C, or D	BILAG ≥ 1 A or 2B
Primary	16wのCLASI-A scoreのbaselineからの%変化	24wのBICLA response rate
結果	達成	未達成
安全性	良好	良好