

登记号	CTR20241689	试验状态	进行中
申请人名称	阿斯利康全球研发（中国）有限公司		

一、题目和背景信息

登记号	CTR20241689
相关登记号	
药物名称	NA
药物类型	生物制品
临床申请受理号	企业选择不公示
适应症	复发性或难治性多发性骨髓瘤
试验专业题目	一项在复发性或难治性多发性骨髓瘤受试者中评价 AZD0305 单药治疗或与抗癌药物联合治疗的安全性、耐受性、药代动力学、免疫原性、药效学和初步有效性的 I/II 期、开放性、多中心模块化研究
试验通俗题目	AZD0305 单药治疗或与抗癌药物联合治疗复发性/难治性多发性骨髓瘤受试者
试验方案编号	D7230C00001
方案是否为联合用药	否

二、申请人信息

申请人名称	阿斯利康全球研发（中国）有限公司
-------	------------------

三、临床试验信息

1、试验目的	
主要目的：评估 AZD0305 单药治疗和与其他抗癌药物联合治疗 RRMM 受试者的安全性和耐受性，并确定 RP2D。次要目的：评估 AZD0305 单药治疗和与其他抗癌药物联合治疗 RRMM 受试者的初步有效性；评价 AZD0305 单药治疗和与其他抗癌药物联合治疗 RRMM 受试者的 PK 特征；评估 AZD0305 单药治疗和与其他抗癌药物联合治疗 RRMM 受试者的免疫原性。探索性目的：评价 BM 和/或 PB 中的药效学标志物；探索 GPRC5D 表达和/或其他基线特征（BM 和 PB）与有效性结局的相关性；评价达到 CR 或更佳疗效的受试者的 MRD；使用纵向样本了解 AZD0305 治疗耐药的分子机制。	
2、试验设计	
试验分类	安全性和有效性
试验分期	其它 I/II 期
设计类型	单臂试验
随机化	非随机化
盲法	开放
试验范围	国际多中心试验
3、受试者信息	
年龄	18 岁(最小年龄)至无上限(最大年龄)
性别	男+女
健康受试者	无
入选标准	1. 在签署知情同意书时，受试者年龄至少为 18 岁或达到研究所在区域签署知情同意的法定年龄。

	2. 美国东部肿瘤协作组体能状态 ≤ 2 。
	3. 研究者确定受试者预期寿命 ≥ 6 个月。
	4. 受试者必须患有 IMWG 多发性骨髓瘤诊断标准 (Rajkumar et al 2014) 定义的 MM。
	5. 受试者不得是已知能提供临床获益的治疗方案的候选者。
	6. 受试者必须存在以下一种或多种可测量病灶标准：(a) 血清 M 蛋白水平 ≥ 0.5 g/dL。(b) 尿 M 蛋白水平 ≥ 200 mg/24 h。(c) 血清免疫球蛋白游离轻链 ≥ 10 mg/dL 和血清免疫球蛋白 κ / λ 游离轻链比值异常。
	7. 器官和骨髓功能良好，详见如下。血红蛋白 $b \geq 7.5$ g/dL；中性粒细胞绝对计数 $c \geq 1 \times 10^9/L$ (1000/mm ³)；血小板计数 $b \geq 75 \times 10^9/L$ (75000/mm ³)；总胆红素 $\leq 1.5 \times ULN$ 且无 Gilbert 综合征 (如果受试者患有 Gilbert 综合征，则 $\leq 2.5 \times ULN$)；AST 和 ALT $\leq 2.5 \times ULN$ ；CrCl (Cockcroft-Gault 法)：CrCl (mL/min) = (140-年龄 [岁]) $\times$ 体重 (kg) $\times$ (F) d (72 $\times$ 血清肌酐 mg/dL) ≥ 45 mL/分钟；a 筛选实验室检查值必须证明受试者的合格性，但必要时可在筛选时间窗内重复检查一次。在筛选期间未达到 ANC 或血小板计数合格性标准的受试者，在接受 GCSF 和/或输血治疗后不应在研究中再次接受检查。b 正在进行或近期红细胞或血小板输注 (筛选实验室评估日期前 7 天内) 不符合血液学标准。c 允许在筛选实验室评估日期 7 天前使用短效髓系生长因子 (例如，GCSF)。允许在筛选实验室评估日期 14 天前使用长效髓系生长因子 (例如 Peg-GCSF)。d 其中，女性 F = 0.85，男性 F = 1。
	8. 男性和/或女性 - 男性或女性采取的避孕措施应符合当地关于临床研究受试者可采取的避孕方法的规定。(a) 男性受试者：- 与有生育能力的女性伴侣发生性行为的未绝育男性受试者必须在参加研究期间和研究治疗末次给药后 7 个月内使用避孕套。强烈建议男性受试者的女性伴侣在此期间也使用高效避孕方法。此外，男性受试者在参加研究期间以及研究干预末次给药后 7 个月内不得捐献精子。(b) 女性受试者：- 无生育能力的女性定义为永久绝育 (包括子宫切除术和/或双侧卵巢切除术和/或双侧输卵管切除术，但不包括双侧输卵管闭塞 [术语阻塞是指不会物理切除输卵管的闭塞和结扎技术])，或绝经后女性。如果在计划的入组日期前连续闭经 12 个月且无其他医学原因，则视为绝经后女性。绝经后状态可通过血清促卵泡激素水平处于绝经后女性的实验室参考范围内确认。年龄特异性要求如下：(i) 对于 ≤ 50 岁的女性，如果在停止外源性激素治疗后连续闭经 12 个月或更长时间且促黄体生成素和卵泡刺激素水平在绝经后范围内，则视为绝经后期。(ii) 如果 ≥ 50 岁的女性在停止所有外源性激素治疗后连续闭经 12 个月或更长时间，则认为其已绝经。- 与未绝育男性伴侣发生性生活的有生育能力的女性受试者必须使用一种高效避孕方法。高效避孕法定义为坚持并正确使用年失败率 $\leq 1\%$ 的方法。可接受的避孕方法并且必须从筛选至研究干预末次给药后 7 个月期间持续使用。因此，使用的避孕方法必须包括避孕套和至少 1

	种高效避孕方法。在此之后是否停止避孕应与责任医生讨论。 - 不可接受的避孕法如下：定期禁欲（日历法、基础体温法、排卵后法）、体外射精（性交中断法）、仅杀精剂和哺乳期闭经法。女用避孕套和男用避孕套不得同时使用。 - 所有有生育能力的女性在研究干预首次给药前 7 天内的尿液或血清妊娠试验结果必须为阴性。（注：在某些国家/地区，根据当地法规，即使妊娠试验结果为阴性，如果研究者根据研究者访谈等方式判断受试者存在妊娠可能性，则可将其从研究中排除）。 9. 能够签署知情同意书，包括遵从 ICF 和本方案所列的要求和限制。 10. 在收集支持基因组学整合计划的可选遗传学研究样本之前，提供签署姓名并注明日期的可选遗传学研究信息知情同意书（参见附录 D2）。 11. 根据研究者评估，受试者能够沟通、理解并遵守本研究要求。 12. 受试者必须既往接受过至少 3 线治疗，包括蛋白酶体抑制剂（如硼替佐米）、免疫调节剂（如来那度胺）和抗 CD38 抗体（如达雷妥尤单抗）。注：研究入组前不要求在既往末次治疗中出现疾病进展。
排除标准	1. 罹患原发性淀粉样变性、活动性浆细胞性白血病或既往存在浆细胞性白血病病史（符合 WHO 标准：外周血中细胞$\geq 20\%$，浆细胞绝对计数$\geq 2 \times 10^9/L$）或华氏巨球蛋白血症或多发性神经病、脏器肿大、内分泌病、M 蛋白和皮肤（POEMS）综合征 2. 受试者在研究干预首次给药前 28 天或 5 个半衰期（以较短者为准）内接受过任何试验用药物。 3. 研究干预首次给药前 3 年内有 MM 以外的恶性肿瘤既往病史（经研究者和申办者的临床负责人同意，已治愈且 3 年内复发风险极低的恶性肿瘤除外，如皮肤鳞状细胞癌和基底细胞癌、宫颈癌或乳腺癌）。 4. 受试者存在 MM 累及中枢神经系统的临床体征。 5. 已知患有 COPD 的受试者。 6. 既往有 ILD 病史的受试者。 7. 受试者在过去 5 年内已知患有中度或重度持续性哮喘，或任何分类的哮喘未得到控制。 8. HIV 感染、活动性结核病、HBV 或 HCV 感染，但以下情况除外： (a) 抗 HIV Ab (IgG) 阳性并接受抗逆转录病毒治疗管理的受试者的病毒载量必须为阴性且 CD4+ 计数≥ 350 个细胞/μL 才有资格参加研究。 (b) 抗 HBc Ab (IgG) 阳性的受试者的 HBV DNA 必须≤ 100 IU/mL 才有资格参加研究。 (c) 抗 HCV Ab (IgG) 阳性的受试者必须存在未检出 HCV RNA 水平才有资格参加研究。 9. 患有未得到充分控制的重度心血管疾病的受试者，包括但不限于： (a) 重度心律或传导异常，如需要临床干预的室性心律失常、II-III 度房室传导阻滞等。 (b) 血栓栓塞事件需要抗凝治疗或配有静脉滤器。 (c) 根据纽约心脏病学会标准，心功能不全 III 或 IV 级。 (d) 研究干预首次给药前 6 个月内发生急性冠脉综合征、

	充血性心力衰竭、主动脉夹层、卒中或其他 3 级或以上心血管和脑血管事件。(e) 临床上未受控制的高血压。(f) 任何增加 QTc 延长或心律失常风险的因素, 如心力衰竭、低钾血症、先天性长 QT 综合征、使用任何已知延长 QT 间期的合并用药。
	10. 患有不受控制的或重度疾病, 包括但不限于需要抗生素治疗和/或其他给药的持续或活动性感染(例如, 活动性 COVID-19/SARS-CoV-2 感染等) 的受试者。鼓励进行 SARS-CoV-2 检测, 检测应遵循当地临床实践指南/标准。
	11. 受试者有免疫缺陷疾病史, 包括其他获得性或先天性免疫缺陷疾病, 或进行过器官移植。
	12. 既往抗肿瘤治疗所导致的任何 AE 尚未恢复至 ≤ 1 级(经研究者判断无安全性风险的毒性, 如脱发和其他 ≤ 2 级长期毒性除外)。
	13. 患有 ≥ 2 级周围神经病的受试者。
	14. 研究干预首次给药前 7 天内接受过血浆置换的受试者。
	15. 在研究干预首次给药前 28 天内接种任何减毒活疫苗。
	16. 受试者在研究干预首次给药前 28 天内接受过大手术或干预性治疗(不包括肿瘤活检、穿刺等)。
	17. 在研究干预首次给药前 14 天或 5 个半衰期内(以较长者为准) 接受过强效 CYP3A4 抑制剂(包括葡萄柚或相关产品) 的受试者。
	18. 已知对 AZD0305 或本品的任何辅料过敏的受试者。
	19. 既往在单克隆抗体治疗后发生 3 级或 3 级以上超敏反应的受试者。
	20. 参与研究设计和/或实施的人员(适用于阿斯利康的工作人员和/或研究中心工作人员)。
	21. 研究者认为受试者不太可能遵守研究程序、限制和要求, 不应参加研究。
	22. 当前处于妊娠期(经妊娠试验阳性证实)或哺乳期(包括中断哺乳) 的有生育能力的女性。
	23. 受试者患有可能妨碍研究治疗依从性的精神疾病或障碍。
	24. 既往参加过本研究。
	25. 女性受试者自筛选至 AZD0305 末次给药后 7 个月内不得母乳喂养或捐献母乳, 不得提取卵子自用或捐赠卵子, 也不得计划妊娠。
	26. 既往接受过抗 GPRC5D 或含 MMAE 治疗的受试者。
	27. 受试者既往接受过: (a) 同种异体干细胞移植, 或(b) 在研究干预首次给药前 3 个月内接受过自体干细胞移植。
	28. 在研究干预首次给药前 2 周内或 5 个 PK 半衰期内(以较短者为准) 接受过抗骨髓瘤治疗的受试者。该标准适用于接受泼尼松(或等效皮质类固醇) 剂量 ≥ 140 mg 连续给药 4 天(累积剂量 560 mg), 以及接受地塞米松单次给药剂量 ≥ 20 mg/d 连续给药 4 天(累积剂量 80 mg) 的受试者。允许短期使用皮质类固醇(例如, 治疗危及生命的速发严重过敏反应和其他反应)。在筛选期间, 允许在全身或局部镇痛无法有效控制疼痛的情况下, 进行局部/小规模姑息性/急诊放疗, 以缓解骨病灶引起的疼痛。
4、试验分组	

试验药	序号	名称	用法	
	1.	中文通用名：NA： 英文通用名： AZD0305 商品名称：NA	剂型：NA 规格：NA 用法用量：NA 用药时程：NA	
对照药	序号	名称	用法	
5、终点指标				
主要终点指标 及评价时间	序号	指标	评价时间	终点指标选择
	1	剂量限制性毒性的发生情况（仅 Ia 期）	DLT 观察期内	安全性指标
	2	AE 和 SAE 的发生率和严重程度	从签署知情同意书起至治疗结束后 30 天	安全性指标
次要终点指标 及评价时间	序号	指标	评价时间	终点指标选择
	1	Ia 期，研究者根据 IMWG 2016 疗效标准评估的 AZD0305 的初步有效性，疗效终点 ORR	从首次服用 AZD0305 到研究者根据 IMWG 2016 疗效标准评估的记录疾病进展或开始后续多发性骨髓瘤治疗	有效性指标
	2	Ia 期，研究者根据 IMWG 2016 疗效标准评估的 AZD0305 的初步有效性，疗效终点 DoR	首次记录缓解的日期至研究者根据 IMWG 2016 疗效标准评估的记录进展或全因死亡日期	有效性指标
	3	Ia 期，研究者根据 IMWG 2016 疗效标准评估的 AZD0305 的初步有效性，疗效终点 PFS	从首次给药日期至研究者根据 IMWG 2016 疗效标准评估的 PD 或死亡（在无进展的情况下因任何原因死亡）日期	有效性指标
	4	Ia 期，研究者根据 IMWG 2016 疗效标准评估的 AZD0305 的初步有效性，疗效终点 OS	从首次给药日期至因任何原因死亡日期	有效性指标
	5	Ia 期，在数据允许的情况下，AZD0305（总 ADC）、	从研究首次用开始，在 AZD0305	安全性指标

		总抗体（结合和未结合）和 MMAE 的 PK 参数，包括但不限于 AUC、C _{max} 、t _{max} 、清除率和半衰期	的整个给药过程中按照预定的时间间隔	
	6	Ia 期，出现 ADA 的受试者数量和百分比	从研究首次用开始，在 AZD0305 的整个给药过程中按照预定的时间间隔	安全性指标
	7	Ib 期，研究者根据 IMWG 2016 疗效标准评估的 AZD0305 的初步有效性，疗效终点 ORR	从随机到研究者根据 IMWG 2016 疗效标准评估的记录疾病进展或开始后续多发性骨髓瘤治疗	有效性指标
	8	Ib 期，研究者根据 IMWG 2016 疗效标准评估的 AZD0305 的初步有效性，疗效终点 DoR	从随机至研究者根据 IMWG 2016 疗效标准评估的记录进展或全因死亡日期	有效性指标
	9	Ib 期，研究者根据 IMWG 2016 疗效标准评估的 AZD0305 的初步有效性，疗效终点 PFS	从随机至研究者根据 IMWG 2016 疗效标准评估的 PD 或死亡（在无进展的情况下因任何原因死亡）日期	有效性指标
	10	Ib 期，研究者根据 IMWG 2016 疗效标准评估的 AZD0305 的初步有效性，疗效终点 OS	从随机至因任何原因死亡日期	有效性指标
	11	Ib 期，在数据允许的情况下，AZD0305（总 ADC）、总抗体（结合和未结合）和 MMAE 的 PK 参数，包括但不限于 AUC、C _{max} 、t _{max} 、清除率和半衰期	从随机开始，在 AZD0305 的整个给药过程中按照预定的时间间隔	安全性指标
	12	Ib 期，出现 ADA 的受试者数量和百分比	从随机开始，在 AZD0305 的整个给药过程中按照预定的时间间隔	安全性指标
6、数据安全监查委员会（DMC）	无			

7、是否购买保险	有
----------	---

四、研究者信息

各参加机构信息				
序号	机构名称	(主要) 研究者	国家或地区	省(州)-城市
1	北京大学人民医院	路瑾	中国	北京市 -北京市
2	Research Institute of McGill University Health Centre	Michael Sebag	加拿大	Quebec -Montreal
3	Juravinski Cancer Centre	Hira Mian	加拿大	Ontario -Hamilton
4	Klinikum Nurnberg Nord	Stefan Knop	德国	Bavaria -Nurnberg
5	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lubeck	Cyrus Khandanpour	德国	Schleswig -Holstein Lubeck
6	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Katja Weisel	德国	Hamburg -Hamburg
7	Universitätsklinikum Wurzburg	Leo Rasche	德国	Bavaria -Wurzburg
8	The Alfred Health	Sueh-li Lim	澳大利亚	Victoria -Melbourne
9	Institute For Respiratory Health (linear)	Bradley Augustson	澳大利亚	Western Australia -Perth
10	Nagoya City University Hospital	Shinsuke Iida	日本	Alchi -Nagoya shi
11	National Cancer Center Hospital East	Junichiro Yuda	日本	Chiba -Kashiwa shi
12	Yamagata University Hospital	Tomomi Tobai	日本	Yamagata -Yamagata shi
13	Clinica Universidad Navarra	Paula Rodriguez Otero	西班牙	Navarra -Pamplona
14	Hospital Clinico Universitario de Salamanca	Maria Victoria Mateos	西班牙	Castilla y Leon -Salamanca
15	Hospital Universitario 12 de Octubre	Joaquin Martinez Lopez	西班牙	Madrid -Madrid
16	Orange County Lennar Foundation Cancer Center	Amrita Krishnan	美国	California -Irvine

17	City of Hope National Medical Center	Amrita Krishnan	美国	California -Duarte
18	Washington University in St. Louis School of Medicine	Michael Slade	美国	Missouri -St. Louis
19	Virginia Cancer Specialists	Mitul Gandhi	美国	Virginia -Fairfax
20	University of Michigan Health Care System	Matthew Pianko	美国	Michigan -Ann Arbor
21	Penn Medicine	Edward Stadtmauer	美国	Pennsylvania -Philadelphia
22	中国医科大学附属盛京医院（中国医科大学附属第二医院）	廖爱军	中国	辽宁省 -沈阳市
23	中山大学肿瘤防治中心	夏忠军	中国	广东省 -广州市
24	中南大学湘雅三医院	刘竞	中国	湖南省 -长沙市