

方案摘要

研究名称	一项评估靶向 BCMA/GPRC5D 双靶点同种异体通用型 CAR-T 细胞注射液（DQ1001）在复发或难治性多发性骨髓瘤（RRMM）患者中的安全性、耐受性及初步疗效的早期探索性临床研究																
版本/日期	V1.0/2026 年 03 月 05 日																
研究对象	复发或难治性多发性骨髓瘤（RRMM）																
研究设计	本研究为开放性、前瞻性、单中心、探索性临床研究																
受试者数	10~16 例																
研究目的	主要研究目的： （1）评价 DQ1001 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的安全性和耐受性。 （2）确定 DQ1001 在复发/难治性多发性骨髓瘤患者中 MTD 及 RP2D。 次要研究目的： （1）初步评价 DQ1001 在复发/难治性多发性骨髓瘤患者中的有效性。 （2）评估 DQ1001 在复发/难治性多发性骨髓瘤患者中的药代动力学及药效动力学特征。 （3）评估 DQ1001 的免疫原性。 （4）评估 DQ1001 细胞输注后研究参与者体内的复制性慢病毒情况。																
试验设计	本项目是前瞻性、单臂、开放性的早期探索性临床研究，旨在评估 DQ1001 细胞制剂在复发/难治多发性骨髓瘤患者体内的安全性、耐受性及有效性，所有受试者都将接受 DQ1001 细胞制剂的单次静脉注射。本研究将分为剂量探索和剂量扩展两个阶段，其中剂量探索采用加速滴定和 3+3 标准剂量滴定结合的设计，计划进行 3 个剂量组的研究。本研究在剂量探索阶段计划入组 10 例受试者，进行剂量递增研究，以确定优效剂量；探索到优效剂量后，该剂量组受试者例数扩展至 12 例受试者（包括剂量递增阶段的受试者），继续评估 DQ1001 的安全性、耐受性及有效性。 表 1：剂量组设计和受试者入组计划 <table><tr><th>剂量组</th><th>DQ1001 剂量</th><th>给药日</th><th>计划受试者数</th></tr><tr><td>1</td><td>8×10⁸ CAR⁺T 细胞</td><td>D1</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1.6×10⁹ CAR⁺T 细胞</td><td>D1</td><td>3</td></tr><tr><td>3</td><td>2.4×10⁹ CAR⁺T 细胞</td><td>D1</td><td>6</td></tr></table>	剂量组	DQ1001 剂量	给药日	计划受试者数	1	8×10 ⁸ CAR ⁺ T 细胞	D1	1	2	1.6×10 ⁹ CAR ⁺ T 细胞	D1	3	3	2.4×10 ⁹ CAR ⁺ T 细胞	D1	6
剂量组	DQ1001 剂量	给药日	计划受试者数														
1	8×10 ⁸ CAR ⁺ T 细胞	D1	1														
2	1.6×10 ⁹ CAR ⁺ T 细胞	D1	3														
3	2.4×10 ⁹ CAR ⁺ T 细胞	D1	6														

	在筛选期前，所有的受试者均需要提供参加研究的书面知情同意，在预处理前 28 天内安排筛选访视，以确定其是否符合参加研究的标准。 筛选合格受试者，将在清淋预处理前，由研究者审核是否符合治疗的清淋预处理标准。评估合格后，在计划输注 DQ1001 的前 5 天（D-5）~D-3 连续 3 天接受清淋预处理，清淋预处理方案为： • 氟达拉滨（Fludarabine）30 mg/m²/天，静脉滴注； • 环磷酰胺（Cyclophosphamide）500 mg/m²/天，静脉滴注。 如果受试者的肌酐清除率为 30~70 mL/min/1.73 m²，或年龄>70 岁，氟达拉滨剂量可降低至 25 mg/m²，环磷酰胺剂量可降低至 300 mg/m²，具体实施方式（包括每日剂量和给药天数）依照受试者个人情况和研究者的判断进行调整。 细胞输注安排在清淋预处理完成后的第 3 天，输注当天定义为 D1。DQ1001 采用静脉单次输注方式给药。输注期间和输注后早期阶段，受试者将接受密切监测，包括生命体征、实验室检查、CAR-T 细胞扩增监测、细胞因子动力学变化（如 IL-6、IFN-γ、TNF-α）、CRS/ICANS 评估及相关支持治疗需求。 DQ1001 输注完成后，将在血液科病房接受至少 14 天的密切监测；随后按照方案要求在至 28 天的 DLT 评估期间持续进行必要的安全性随访。自第 29 天（D29）起，受试者将按照 DQ1001 访视计划，进入方案规定的随访阶段（详见表 1：研究流程表）。 研究者将确定临床研究报告（CSR）分析的数据截止日期。主要分析将在末例受试者接受 DQ1001 细胞制剂给药后约 3 个月时开展。在此次 CSR 临床数据截止后，受试者的生存状况仍将被随访。本研究中，研究完成/结束定义为末例受试者接受 DQ1001 细胞制剂治疗后 2 年。
剂量限制性毒性定义	剂量限制性毒性（DLT）是指在用药治疗过程中药物引起的相关毒性，其严重程度在临床上难以接受，限制了药物剂量的进一步递增。如果受试者出现 DLT，将停止 DQ1001 细胞治疗，并根据临床常规进行相应处理。 DLT 评估期为 DQ1001 首次输注后的 28 天内，所有不良事件均根据美国国家癌症研究所-不良事件通用术语标准（NCI-CTCAE）v6.0 版，CRS 和 ICANS 分级按照 ASTCT 标准由研究者进行判断并分级，急性移植物抗宿主病（aGVHD）按照 MAGIC 标准进行判断及分级。DLT 标准具体如下： • CRS：任何 3 级 CRS 不能在 7 天内缓解至≤2 级，任何 4 级 CRS 不能在 3 天内缓解至≤2 级。 • 神经毒性：任何 3-4 级 ICANS 不能在 3 天内缓解至≤2 级；任何 4 级非 ICANS 神经毒性不能在 3 天内缓解至≤2 级

	• 其他非血液学毒性: 未在 7 天内消退至 2 级的心脏、肝脏、肺、肾脏的 3 级或 4 级非 CRS 毒性。 • 血液学及非血液学: 任何 5 级毒性。 • aGVHD: III 度或 IV 度 aGVHD。
入选标准	受试者必须同时满足以下所有条件: (1) 在进行任何研究相关程序前, 自愿签署知情同意书。 (2) 签署 ICF 时, 年龄为 18~70 周岁 (包括阈值)。 (3) 根据 IMWG 指南, 诊断为复发性或难治性多发性骨髓瘤患者: ① 已接受至少 3 线的治疗 (含 PI, IMiD, anti-CD38), 每线治疗有至少 1 个完整治疗周期, 除非对该治疗的最佳缓解状况记录为疾病进展 (PD); ② 末次治疗中或治疗结束后 2 个月内有明确检查资料证明的 PD, 或末次治疗 2 个月内有明确疗效评估资料证明的未达微小缓解及以上缓解的患者。 (4) 流式检测骨髓或外周血中的肿瘤细胞为 BCMA/GPRC5D 阳性; 或肿瘤组织免疫组化检测 BCMA/GPRC5D 阳性。 (5) 筛选时有可测定的评价指标, 定义为以下任一种情况: ① 如为 IgG 型多发性骨髓瘤 (MM), 血清单克隆 M 蛋白 $\geq 10\text{g/L}$, 如为 IgA、IgD、IgE 或 IgM 型 MM, 血清单克隆 M 蛋白需 $\geq 5\text{g/L}$; 或 ② 尿液 M 蛋白水平 $\geq 200\text{mg/24h}$; 或 ③ 轻链型多发性骨髓瘤: 受累血清游离轻链 (FLC) $\geq 100\text{ mg/L}$ 且血清游离轻链 κ/λ 比例异常 (<0.26 或 >1.65)。 (6) ECOG 体能状态评分为 0-2。 (7) 预计生存期 ≥ 12 周。 (8) 具有生育能力的男性和育龄期女性必须同意从签署知情同意书开始, 直至研究药物使用后 2 年内, 采用有效的避孕措施。育龄期女性包括绝经前的女性和绝经后 2 年内的女性。筛选时育龄期女性的血妊娠检测必须为阴性。 (9) 既往接受造血干细胞移植者须满足: 无活动性移植物抗宿主病, 且已停用系统性免疫抑制剂 ≥ 4 周。 (10) 重要器官功能符合以下要求: • 中性粒细胞计数 (ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 $\geq 70\text{g/L}$, 血小板 $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$, 淋巴细胞计数 $>0.2 \times 10^9/\text{L}$。;

	- 凝血功能: 纤维蛋白原 ≥ 1.0 g/L; 活化的部分凝血活酶时间 (APTT) $\leq 1.5 \times$ 正常值上限 (ULN)、凝血酶原时间 (PT) $\leq 1.5 \times$ ULN; - 肝功能: 总胆红素 $\leq 2 \times$ ULN (Gilbert 综合征者总胆红素 $\leq 3 \times$ ULN), 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) $\leq 3 \times$ ULN, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) $\leq 3 \times$ ULN。; - 心肺功能: 左室射血分数 $\geq 50\%$, 非吸氧状态下指端末梢血氧饱和度 $\geq 92\%$, 或吸氧条件下指端末梢血氧饱和度 $\geq 95\%$; - 肾功能: 肾小球滤过率 ≥ 30 mL/min/1.73m² (根据 CKD-EPI 公式计算)。 (11) 研究者判断受试者能够遵循方案要求, 完成治疗与随访。
排除标准	受试者如符合以下任一情况, 将不予纳入本研究: (1) 中枢神经系统转移、软脑膜疾病或转移性中枢压迫; 或既往有中枢神经系统疾病病史, 包括但不限于癫痫、偏瘫、失语、中风、严重脑外伤、痴呆、帕金森病等。 (2) 既往接受过 CAR-T 治疗或靶向 BCMA/GPRC5D 的药物。 (3) 签署知情同意书前 4 周内存在急性或中、重度慢性移植物抗宿主病 (GVHD), 或首次输注前 4 周内接受过 GVHD 系统性药物治疗。 (4) 首次输注前 28 天内 (或药物的 5 个半衰期, 以研究者认为更合适者为准) 接受过任何研究药物或系统性抗肿瘤治疗。 (5) 签署知情同意书前 28 天内接受过大范围放疗; 签署知情同意书前 14 天内或预期在研究期间内需接受仅为缓解症状所进行的非靶病灶局部放疗者除外。 (6) 签署知情同意书前 28 天内接受过重大外科手术, 或预期在研究期间内需进行重大外科手术治疗者。 (7) 筛选时乙肝表面抗原 (HBsAg) 阳性; 或 HBsAg 阴性但乙肝核心抗体 (HBcAb) 阳性且外周血 HBV-DNA 高于检测下限; 丙型肝炎病毒 (HCV) 抗体阳性且 HCV-RNA 阳性; 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 抗体阳性; 巨细胞病毒 (CMV) DNA 检测阳性; 梅毒螺旋体特异性抗体和非特异性抗体检测均阳性。 (8) 对本研究中拟使用的任何药物成分过敏者, 包括但不限于清淋药物 (如托珠单抗、环磷酰胺、氟达拉滨) 及影像学检查所用造影剂、对比剂等。 (9) 存在严重呼吸系统疾病 (包括但不限于重度及极重度慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病等)、严重心血管病史 (包括但不限于: 签署 ICF 前 6 个月内接受过冠状动脉旁路移植术或冠脉支架植入术、心肌梗死; 充血性心力衰竭 (NYHA III-IV 级)、不稳定心绞痛、QTcF 间期 > 480 ms、长或短

	QT 综合症的家族或个人病史、药物控制不佳的严重心律失常或高血压)。 (10) 研究者认为受试者合并症或其他情况可能影响对研究方案的依从性，或 不适合参加本研究。 (11) 妊娠或哺乳期妇女，或在研究期间和用药结束后 2 年内有生育计划或不 愿意采用有效可靠的避孕措施者。 (12) 存在未得到控制的活动性感染（除上述病毒相关感染外），包括但不限于 严重细菌、真菌或其他病毒感染，研究者判断可能增加研究治疗相关风 险者。 (13) 签署 ICF 前 1 个月内曾接种减毒活病毒疫苗者。 (14) 免疫缺陷病史或活动性自身免疫疾病（入组时自身免疫疾病处于稳定状 态，且无需全身性免疫抑制治疗≥6 个月的患者除外）。 (15) 筛选前 2 年内患有除多发性骨髓瘤以外的其他恶性肿瘤，但下列情况除 外：接受过根治性治疗的恶性肿瘤且在入组前 2 年内无已知活动性疾病； 或经充分治疗的非黑色素皮肤癌，当前无疾病证据；或经过根治治疗的原 位肿瘤。
退出研究 标准	受试者有权在试验的任何阶段自愿退出试验，退出试验的原因包括但不限于 下述情况： • 受试者在任何阶段可自由决定终止治疗或撤回参加研究的知情同意； • 存在研究者和/或合作方认为的严重的方案背离； • 根据疗效判定标准确认的疾病进展； • 受试者错误地开始研究药物治疗； • 研究者或受试者出于任意原因的为保护受试者最佳利益的考虑，决定 终止研究/研究药物治疗； • 失访（任何未退出研究但停止参加研究访视，且尝试联系 3 次后不回 应的受试者将视为失访）； • 受试者死亡； • 出于安全性考虑，合作方决定终止研究。
研究终止	研究者或合作方均可以在提交书面通知后，因合理原因停止受试者参加研 究。

	合作方可以在任何时候因任何原因立即通知停止本研究，包括合作方认为因受试者安全性必须停止研究。
安全性评价指标	安全性评价指标包括不良事件、实验室检查、生命体征、体格检查、心电图及超声心动图等。
有效性评价指标	根据国际骨髓瘤工作组（IMWG）的疗效标准评估总缓解率（ORR[至少达到PR 或更佳疗效]）、非常好的部分缓解率（VGPR）或更佳疗效的缓解率、缓解持续时间（DoR）、微小残留病（MRD）阴性率、至缓解时间（TTR）、无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。
样本量计算	本试验为早期探索性临床研究，样本量主要基于临床考虑，未经过统计学检验假设确定。本研究将分为剂量探索和剂量扩展两个阶段，剂量探索采用加速滴定和 3+3 标准剂量滴定结合的设计，共有 3 个剂量组，在剂量探索阶段计划最多入组 10 例受试者，以确定优效剂量；探索到优效剂量后，该剂量组受试者例数扩展至 12 例受试者（包括剂量递增阶段的受试者）。故本研究计划入组 10 例~16 例。
分析集	全分析集：符合筛选标准的所有入组的受试者。 安全性分析集：接受了任何剂量的DQ1001细胞制剂输注的受试者。 DLT分析集：作为安全性分析集的子集，包含了所有被认为符合DLT可评价标准的受试者（经研究者及安全性评估小组判定）。 药代动力学分析集：接受了DQ1001细胞制剂输注并具有至少一次输注后DQ1001细胞或转基因水平定量结果，且不影响药代动力学分析的受试者。 疗效可评估分析集：接受了目标剂量的DQ1001细胞制剂输注，且有基线肿瘤评估以及至少一次基线后肿瘤评估或者在基线后首次肿瘤评估前死亡的受试者。 免疫原性分析集：该分析集由接受了DQ1001细胞制剂输注并具有基线和至少1份给药后ADA数据的所有受试者组成。
试验时间	预计入组时间（12 个月）：2026 年 2 月-2027 年 2 月 治疗后随访时间（末例患者入组后 6 个月）：约为 2027 年 8 月 主要分析时间（随访结束后 3 个月）：2027 年 11 月

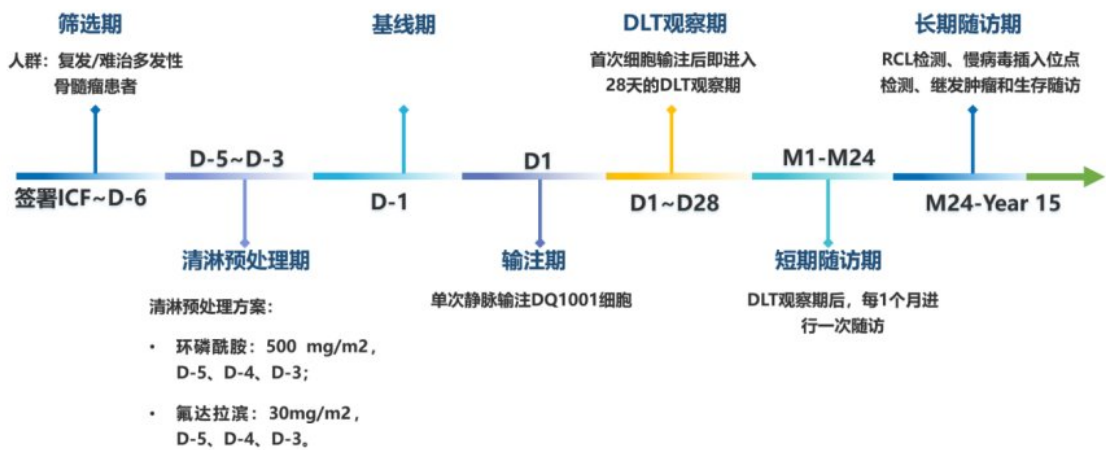


图 1：研究流程图