

行った。

2. プロトコールに基づく倫理委員会申請
：名古屋医療センター臨床研究センター指導のもと、東京医療センター、京都府立医科大学、東京大学、名古屋医療センター、東京医科歯科大学、自治医科大学と順次臨床研究の申請を行った。
3. データ管理業者の選定、契約
：名古屋医療センター臨床研究センター指導のもとアイクロス社と契約、第三者機関によるデータ管理システムを構築した。
4. 各施設倫理委員会審査承諾
：各施設で倫理委員会承認を得た。
5. UMIN 本試験臨床登録
：名古屋医療センター臨床研究センター指導のもと 2014 年 7 月 18 日登録完了。
(試験 ID:UMIN000014586)
6. 試験開始
：全ての施設で倫理委員会承諾後試験開始となった。現在 65 例(2/28 日現在、自治医科大学のみ最終審査中)
7. 本研究事業計画、および担当する耳鼻咽喉科領域での実際の使用症例に基づく機器の啓発を学会発表、医学雑誌を用いて啓発を行った。
発表：日本耳鼻咽喉科学会総会、日本気管食道科学会総会、日本音声言語医学会、東京都耳鼻咽喉科医会特別講演
論文：Tsunoda K, Morita Y, Yabe T, Tsunoda A, Saito M. Continuous involuntary tut-tutting: a case report. *Ann Intern Med.* 2014;160(10):739.、角田晃一 健康長寿社会への耳鼻咽喉科からできる加齢による嚥下発声障害の予防。東京都耳鼻咽喉科医会報 2015 146：27-33.
8. 実際の使用機器に関する、聴取可能範囲での各施設使用者からの聞き取り調査で改良点を抽出都に号機試作への反映

：台湾で作成業者を集め 2 号機試作に向けての大きな改良点をカンファレンスでディスカッションした。

D. 考察

本研究を行いこれまで主治医の主観的な診断、観察、処置が、記録明視下にできるようになり、1) 助手の医師、看護師、言語聴覚士において、情報の共有において教育のみならず処置の補助等チーム医療としての有用性が明らかになった。2) 供覧・記録も可能となり医師、患者その家族の共通の情報として有用であった。3) これまでの方法と比べ患者が口にくわえることで咽頭反射が起きない為、落ち着いて観察され患者の負担も従来の方法に比べ軽減された。4) 記録供覧でインフォームドコンセントにきわめて有効であった。5) 口を閉じて観察可能であるため、開口障害の患者でも使用可能。都の意見が使用者への聞き取りから読み取れた。

これらのいいところばかりではなく、逆に 1) 記録、供覧の 2 点の操作が加わったことで時間がかかる、2) 舌圧子先端部分が 5 mm では短い、長さや角度の追加の要望、3) コードでなく WiFi など電波で飛ばすべき、4) 先端部分のくもり止めの必要性、5) 形、重量が持ち運びに改良できる、など治験で初めて指摘、確認されたデータも多い。

また、最も重要な安全性に関しては、患者の痛みが伴わず、反射も惹起されないことから安全性に関する点は全員の意見が、これまでの方法に比べ安全との見解を得ている。

(65 例、のべ最大 325 名) インシデント、アクシデントともに報告は無い。

E. 結論

研究結果から、今後の医療を考えても、安全に記録・供覧することは、インフォームドコンセントにおいて必須であり。来年度以降、

アンケート集計分析の最終結果を踏まえ、先端アタッチメントを含む改良 2 号機の開発とその検証が必要である。また改良に際しては全身疾患の一部分診察としての口腔観察、特処置を前提としない小児科の観察が、口腔咽頭処置を前提とした耳鼻咽喉科と異なることから、次年度以降、小児科、内科でも使用しやすい機器開発を行う必要がある。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tsunoda M, Tsunoda K.

Patient-controlled taping for the treatment of ingrown toenails. *Annals of Family Medicine* 12(6):553-5. 2014 Nov

2) Tsunoda K, Morita Y, Saito M, Yabe T,

Tsunoda A. Continuous involuntary tut-tutting *Annals of Internal Medicine* 160(10):739. 2014. May

3) Sasaki T, Miyata R, Hatai Y, Makita K, Tsunoda K. Hounsfield unit values of retropharyngeal abscess-like lesions seen in Kawasaki disease. *Acta Otolaryngol.* 134(4):437-40, 2014 Apr

4) Fujimaki Y, Tsunoda K, Ishimoto SI, Okada K, Kinoshita M, Igaki H, Terahara A, Asakage T, Yamasoba T. Non-invasive objective evaluation of radiotherapy-induced dry mouth. *J Oral Pathol Med.* 43(2):97-102. 2014 Feb

5) Kikuta S, Sakamoto T, Tsunoda K, et al. Sensory deprivation disrupts homeostatic regeneration of newly generated olfactory sensory neurons

after injury in adult mice. *J Neurosci.* 35(6):2657-73. 2015 Feb

2. 学会発表

1) 舌圧子—体型口腔咽頭内視鏡(臨床研究 中核病院研究医師主導治験 (プロジェクト名: N2TPP2013) 第 115 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、福岡市、2014. 5. 14-17

2) 口腔咽頭鏡の開発と「舌圧子—体型口腔咽頭内視鏡」(プロジェクト名: NTOP2013) について 第 59 回 日本音声言語医学会総会・学術講演会、福岡市、2014. 10. 9-10

3) 「舌圧子—体型口腔咽頭内視鏡」の開発について 第 66 回 日本気管食道科学会総会・学術講演会、高知市、2014. 11. 13-14

4) 東京都耳鼻咽喉科医会特別講演、角田晃一 健康長寿社会への耳鼻咽喉科だからできる加齢による嚥下発声障害の予防。(NTOP2013 の啓発)

5) Koichi Tsunoda The development and possibilities of the pharyngoscope EulogiumsCompanyLtd.3F・1,No.109,Sec.6,Ming-Chaun.Road,Taipei,Taiwan,R.O.C. 2014.12.19

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業））
分担研究報告書

臨床研究中核病院を活用した国際標準の臨床研究の推進と
新規医薬品・医療機器の開発に関する研究
（小児 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫（ALCL）に対する crizotinib の
第 I/II 相医師主導治験）

研究分担者 森 鉄也 聖マリアンナ医科大学 小児科 准教授

研究要旨：再発または難治性小児 ALK（anaplastic lymphoma kinase）陽性未分化大細胞型リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma, ALCL）に対するクリゾチニブの第 I/II 相医師主導治験を目的として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構による薬事戦略相談事前面談、海外における同薬剤の開発に関する情報等を踏まえて試験実施計画の骨子を策定した。試験実施に必要な薬剤提供などの協力を得るために、クリゾチニブの製造販売企業である株式会社ファイザーによる自主研究支援制度に応募した。

A. 研究目的

本研究の目標は、再発または難治性小児 ALK（anaplastic lymphoma kinase）陽性未分化大細胞型リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma, ALCL）に対するクリゾチニブの第 I/II 相医師主導治験を行い、その成果により薬事承認を得て、至適治療が確立されていない同疾患患者に対し、より有効で安全な治療選択肢を提供することである。

ALK 陽性 ALCL は若年期に発症年齢のピークを示す非ホジキンリンパ腫であり、国内における小児の年間新規発症数 20 例程度の稀な疾患である。再発または難治性小児 ALK 陽性小児 ALCL に対する治療は未確立であり、造血細胞移植を含むさまざまな治療が選択されているものの、特に従来の化学療法に抵抗性の難治例の予後は不良である。株式会社ファイザーが開発したザーコリ（一般名：クリゾチニブ）は、ALK の受容体チロシンキナーゼに対する阻害剤であり、国内外で ALK 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺が

んに対する製造販売が承認されている。クリゾチニブの ALCL に対する開発は途上であり、欧米においても未承認である。米国で行われた小児を対象とした第 I 相臨床試験（ADVL0912）において、9 例の再発・増悪 ALCL 中、8 例に奏功を認めたことが報告された（Lancet Oncol 14: 472-80, 2013.）。また、15 歳以上を対象とした日本を含む国際第 I 相臨床試験（A8081013）において、13 例の再発・増悪 ALCL 中、8 例に奏功を認めたことが報告された（Blood 122: 4342, 2013.）。

B. 研究方法

米国で行われた小児を対象とした第 I 相臨床試験（ADVL0912）を参考として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構による薬事戦略相談（事前面談）における指摘事項、海外における同薬剤の開発に関する情報等を踏まえて試験実施計画を作成する。

クリゾチニブの製造販売企業である株式会社ファイザーに試験薬剤提供などの試験実施

に対する協力を依頼する。

C. 研究結果

1. 試験実施計画骨子作成

独立行政法人医薬品医療機器総合機構による 2 回の薬事戦略相談事前面談を経て、実施計画の骨子を策定した。概要を以下に示す。

【試験名】

再発または難治性小児 ALK (anaplastic lymphoma kinase) 陽性未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) に対するクリゾチニブの第 I/II 相医師主導治験

【試験デザイン】

第 I/II 相・オープンラベル・非ランダム化試験、および薬物動態試験

【目的】

[第 I 相パート]

- 1) ADVL0912 研究の第 II 相試験推奨用量であるクリゾチニブ 280mg/m² 1 日 2 回経口投与の安全性の確認
- 2) 毒性の評価
- 3) 薬物動態の評価
- 4) 治療効果の評価
- 5) 治療効果と ALK の分子生物学的な特徴(転座、変異など)の関連の予備的評価
- 6) 骨の成長への影響の評価

[第 II 相パート]

- 1) 治療効果の評価
- 2) 毒性の評価
- 3) 治療効果と ALK の分子生物学的な特徴(転座、変異など)の関連の予備的評価
- 4) 治療効果と微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) の関連の予備的評価
- 5) 治療効果と血清抗 ALK 抗体価の関連の予備的評価
- 6) 骨の成長への影響の評価。

【エンドポイント】

[プライマリーエンドポイント]

〈第 I 相パート〉 第 II 相用量における安全性 (用量制限毒性 (dose-limiting toxicity, DLT) 発症数)

〈第 II 相パート〉 奏効率

[セカンダリーエンドポイント]

- 1) 薬物動態 (第 I 相パート)
- 2) 治療効果と ALK の分子生物学的な特徴 (転座、変異など) の関連 (第 I/II 相パート)
- 3) 治療効果と微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) の関連 (第 II 相パート)
- 4) 治療効果と血清抗 ALK 抗体価の関連 (第 II 相パート)
- 5) 骨の成長への影響の評価 (第 I/II 相パート)

【用量】

[第 I 相パート] 試験開始用量は 165mg/m² (最大 250mg/dose) 1 日 2 回投与とする。用量レベルを以下に設定する。

用量レベル	用量 mg/m ² , 1 日 2 回
0	165 (最大 250mg)
+1	215
+2	280

各用量レベルの患者数を 3 例とする。DLT の発症なしの場合には、用量レベルを上昇する。DLT の発症が 3 例中 1 例の場合には、同用量レベルにさらに 3 例の患者を追加する。DLT の発症が 6 例中 1 例以下の場合には、用量レベルを上昇する。用量レベル +2 (280mg/m²) において、DLT の発症なし、あるいは DLT の発症が 6 例中 1 例以下の場合には、同用量を第 II 相試験推奨用量として、第 II

相パートに移行する。DLT の発症が 6 例中 2 例以上の場合には、用量レベルを低下する。低下した用量レベルにおいて DLT の発症なし、または 1 例の場合に、その用量レベルを第 II 相試験推奨用量として、第 II 相パートに移行する。その他の場合には試験を終了する。

【第 II 相パート】第 I 相パートにおいて推奨された用量を第 II 相用量とする。

【有害事象の評価】

有害事象は the revised NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 により評価、記録、報告される

【DLT の定義】

米国で行われた小児を対象とした第 I 相臨床試験 (ADV L0912) と同一の設定。用量探索を目的とした DLT の観察期間は初回サイクルとする。

【効果判定】

米国で行われた小児を対象とした第 I 相臨床試験 (ADV L0912) と同一の設定。最良効果 (Best Response) により治療効果を判定する。

【予定症例数】

【第 I 相パート】再発または難治性 ALK 陽性 ALCL 患者、あるいは神経芽腫患者 9~18 例

【第 II 相パート】再発または難治性 ALK 陽性 ALCL 患者 14 例 (第 I 相パートの第 II 相用量例を含む)

【第 II 相パート症例数設定の根拠】

閾値奏功率を 50%、期待奏功率を 89% として、 α を 0.05 (両側)、検出力を 90% の設定とした場合の必要症例数は 14 例。

2. 製造販売企業との交渉

クリゾチニブの製造販売企業である株式会社ファイザーに試験薬剤提供などの試験実施に対する協力を依頼した。

同社担当者からの回答の概要を以下に示す。

- ・現時点でリンパ腫に対するクリゾチニブの開発計画はない。

- ・同社による「自主研究支援制度」に応募し承認が得られれば、薬剤提供などの支援の可能性が生じる。

本試験を実行するために株式会社ファイザーによるクリゾチニブの提供は不可欠であることから、同社の「自主研究支援制度」に応募するための Protocol Summary (英文) を作成し、2015 年 3 月に応募手続きを完了した。

3. その他

56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (2014 年 12 月 6-9 日、San Francisco、米国)、European Intergroup for Childhood non-Hodgkin Lymphoma, EICNHL meeting (2015 年 1 月 29-30 日、Leuven、ベルギー) において、欧州における小児 ALCL に対するクリゾチニブの開発計画に関する情報収集を行うとともに、本件を含む日本における取り組みを紹介した。

D. 考察

再発 ALK 陽性 ALCL の小児患者の治療に関する複数の相談を受けた。再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL は稀少な疾患であるものの、治療整備は十分でなく、新規治療開発に対する需要が存在することを再認識した。

欧州においては、未治療小児 ALK 陽性 ALCL に対するクリゾチニブの開発の計画が検討されている。本研究により、日本人小児におけるクリゾチニブの安全性が確認されれば、国際臨床試験への参加も検討すべき選択肢と考えられた。

E. 結論

再発または難治性小児 ALK 陽性 ALCL に
対するクリゾチニブの第 I/II 相医師主導治験
の実施計画の骨子を策定した。試験実施に必
要な薬剤提供などの協力を得るために、クリ
ゾチニブの製造販売企業である株式会社ファ
イザーによる自主研究支援制度に応募した。
本研究は、革新的がん医療実用化研究 2 次募
集に応募（2014 年 5 月）した「再発または難
治性小児 ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫に
対するクリゾチニブの第 I/II 相医師主導治
験の実施計画作成研究」の採択が 2014 年 8
月に通知されたことから、以降は同研究費に
より継続した。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukano R, Mori T, Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Iwasaki F, Suzumiya J, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Hara J, Park YD, Inoue M, Koga Y, Inagaki J, Sakamaki H, Adachi S, Kawa K, Kato K, Suzuki R. Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan. Br J Haematol. 2014 Oct 14. doi: 10.1111/bjh.13167.

[Epub ahead of print]

- 2) Mori T, Fukano R, Saito A, Takimoto T, Sekimizu M, Nakazawa A, Tsurusawa M, Kobayashi R, Horibe K; Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Analysis of Japanese registration from the randomized international trial for childhood anaplastic large cell lymphoma (ALCL99-R1). Rinsho Ketsueki. 2014; 55: 526-33.

2. 学会発表

- 1) Mori T. Relapsed/refractory non-Hodgkin Lymphoma. 8th International Society of Pediatric Oncology Asia Congress, April 17-19, 2014, Seoul, Korea.
- 2) Mori T. Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma in Japan. 第 56 回 日本小児血液・がん学会学術集会日米合同シンポジウム, 2014 年 11 月 28 日, 岡山

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業））
分担研究報告書

臨床研究中核病院を活用した国際標準の臨床研究の推進と
新規医薬品・医療機器の開発に関する研究
（小児成熟 B 細胞リンパ腫に対する標準治療確立を目的とした
ICH-GCP 準拠医師主導臨床試験）

研究分担者：森 鉄也 聖マリアンナ医科大学 小児科 准教授

研究要旨：小児高リスク成熟 B 細胞リンパ腫（B-NHL）に対するリツキシマブ追加標準化学療法（LMB 化学療法）の安全性と有効性を評価する。本臨床試験（JPLSG B-NHL-14）は、米国、フランスなどによる国際共同研究である Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験の parallel study に位置づけられ、両臨床試験の成果のメタ解析が行われる計画である。本臨床試験の概要は、2014 年 8 月に日本小児白血病リンパ腫研究グループプロトコールレビュー委員会に承認された。引き続き、試験実施計画書、説明同意文書などを作成し、2015 年 3 月に日本小児血液・がん学会臨床研究倫理審査委員会に提出した。同委員会による承認の後、2015 年夏頃に試験登録開始を予定している。当初、国際共同研究に参加しリツキシマブの適応拡大を目指す方針であったが、製薬企業からの協力を得ることができず国際共同研究への参加を断念するに至り、倫理指針に準拠した医師主導臨床試験として行うことを決定した。

A. 研究目的

未治療の小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性を評価する。

注）高リスク成熟 B 細胞性腫瘍：St. Jude 分類病期 III かつ血清 LDH 値 > 施設基準値の 2 倍、あるいは同病期 IV の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-cell NHL）、または Burkitt Leukemia あるいは L3 急性リンパ性白血病（B-cell Acute Leukemia, B-AL）

B. 研究方法

本試験治療（JPLSG B-NHL-14）は米国、フランスなどによる国際共同研究である Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験治

療と同一である。Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験は、6 か月以上、18 歳未満の高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対する標準 LMB 化学療法（対照群）とリツキシマブ追加 LMB 化学療法（試験群）の比較により、試験群の 3 年無イベント生存率の改善の検証を目的とした、欧州、米国など 12 か国による EU の小児医薬品規制に従った国際共同臨床試験である（EudraCT N°：2010-019224-31、登録開始 2011 年 12 月、予定登録期間 5 年、予定登録数 600 例）。日本小児白血病リンパ腫研究グループ（Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, JPLSG）は独自に Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験治療を用いた倫理指針に準拠した医師主導臨床試験（JPLSG B-NHL-14）を行い（多施設共同・非盲検・並

行群間・ランダム化臨床試験、予定登録数 69 例)、本試験結果と Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験結果の類似性を確認するとともに、両試験結果のメタ解析により、試験治療の安全性と有効性を評価する。また、副次的に医療経済的評価と QOL 評価を行う。

C. 研究結果

1. 試験実施計画書作成

2014 年 8 月に JPLSG プロトコールレビュー委員会により JPLSG B-NHL-14 プロトコールコンセプト (2014 年 3 月に提出) が承認された。その後、試験実施計画書、説明同意文書などを作成し、2015 年 3 月に日本小児血液がん学会臨床研究倫理審査委員会に提出した。試験実施計画は Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験と概ね同一である。日本小児血液がん学会臨床研究倫理審査委員会による承認の後、2015 年夏頃に試験登録開始を予定している。

2. Inter-B-NHL ritux 2010 試験

2015 年 1 月にパリで Inter-B-NHL ritux 2010 試験の進捗に関する国際会議が開催された。2015 年 1 月現在、239 例の登録、5 例の非原病死、3 回の IDMC (Independent Data Monitoring Committee ; データモニタリング委員会) 開催などが報告された。日本における本研究の取り組みが紹介され、協力関係の維持が確認された。

D. 考察

国際臨床試験における症例登録は着実に積み重ねられている。国内においても早急な臨床試験開始が求められる。

E. 結論

小児高リスク成熟 B 細胞リンパ腫に対するリツキシマブ追加標準化学療法の実用性と安全性を評価することを目的とした臨床試験

の準備を進行している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tsurusawa M, Goshio M, Mori T, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Fukano R, Tanaka F, Fujita N, Inada H, Koh K, Takimoto T, Saito A, Fujimoto J, Nakazawa A, Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group. Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct 30. doi: 10.1002/pbc.25305. [Epub ahead of print]

2) Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Takimoto T, Saito A, Watanabe T, Fujimoto J, Nakazawa A, Ohshima K, Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 1215-21.

2. 学会発表

1) Mori T. Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma in Japan. 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会日米合同シンポジウム. 岡山. 2014/11/28

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業））
分担研究報告書

臨床研究中核病院を活用した国際標準の臨床研究の推進と

新規医薬品・医療機器の開発に関する研究

（小児再発急性リンパ性白血病の標準治療確立を目的とした ICH-GCP 準拠の医師主導臨床試験）

研究分担者 小川千登世 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 科長
豊田秀実 三重大学医学部附属病院 小児科 助教

研究要旨 小児急性リンパ性白血病（ALL）の 5 年無イベント生存率（5yEFS）は 80% を超えるが、再発 ALL は依然難治である。予後改善が期待される第一再発 ALL 標準リスク群を対象とし、良好な治療成績を有している臨床研究グループの標準治療（BFM の ALL-REZ BFM2002 と、UKALL の ALLR3 mitoxantrone 群）を、ランダム化比較試験で直接比較し、世界最高水準の治療法確立を目指す。本試験は 19 か国の国際共同研究で、ICH-GCP に準拠して実施する。平成 26 年 11 月からわが国においても臨床試験を開始し、平成 27 年 3 月現在、本試験参加 29 施設中 IRB 承認が 27 施設、症例登録数が 3 例である。

A. 研究目的

小児第一再発急性リンパ性白血病（ALL）標準リスク群に対して、良好な治療成績を有している ALL-REZ BFM2002 と、英国 UKALL の ALLR3 試験ミトキサントロンアームのランダム化比較試験（IntReALL2010）を行うことで、国際標準の治療法確立を目指すと同時に、がん領域の ICH-GCP 準拠の国際共同試験による治療開発基盤を整備する。

B. 研究方法

小児第一再発 ALL 標準リスクを対象とした、標準 ALL-REZ BFM2002 に対する新規 ALLR3 ミトキサントロンアームの優越性検証型ランダム化比較試験として実施する。IntReALL2010 試験は ICH-GCP 準拠、19 か国の国際共同試験で、目標症例数は 1 群 300（全体で 600）例とする。両群とも再寛解導入療法後の微小残存病変をマーカーとして、以降の造血幹細胞移植

の適用を決定する。主要評価項目は EFS、副次評価項目は OS、寛解導入率、移植実施率、短期/長期毒性である。

オリジナルの IntReALL2010 レジメンには本邦で承認されていない未承認薬が含まれている。本年度は、これらの扱い、また、強化療法への未承認薬の追加の有無のランダム化比較部分等につき実施方法を検討し、本邦での改変部分につき補遺を作成するとともに、ICH-GCP 準拠体制での実施体制を整え、各種手続きを実施の上、国内での開始とする。

（倫理面での配慮）

症例登録に際しては、すべて匿名化を行い、個人情報保護に努める。

C. 研究結果

1. レジメン中の未承認薬の代替薬への置き換えと用量決定（豊田）

レジメン中の PEG-asparaginase（Asp）と

Erwinia L-Asp は本邦では未承認であるため、代替薬として native E. coli L-Asp に置き換えることと用量設定を、欧州の研究代表者と調整した。同様に 6-thioguanine (6-TG) も本邦では未承認であるため、代替薬として 6-mercaptopurine (6-MP) に置き換えることと投与量設定を欧州の研究代表者と調整した。

2. 未承認薬 Epratuzumab の有効性を検証する比較試験参加の可否についての検討 (小川)

Epratuzumab の国内治験薬提供者となりうる会社があるか等、国内治験としての実施、あるいは研究者主導での臨床試験としての実施の可能性を検討したが、治験薬提供者となりうる会社はなく、強化療法への本薬追加の有無でのランダム化比較 (RCT2) への参加は断念した。

3. 参考和訳と本邦での補遺の作成 (豊田)

オリジナルの IntReALL2010 レジメンは英語で記載されており、臨床試験参加施設の理解を助けるため参考和訳版を作成し、レジメン中の未承認薬の代替薬と投与量を記載した。また、研究実施計画書補遺を作成し、本邦での中央診断方法等について記載した。

4. 国内の試験実施基盤体制整備及び開始 (豊田)

国際共同試験に必要な準備として、契約書 3 件 (Sponsor 及び National Co-Sponsor<名古屋医療センター>の 2 者での締結、National PI, National Co-Sponsor と中央検査施設との 3 者での締結、National PI, National Co-Sponsor と各参加施設との 3 者での締結)、そして、国際共同研究用臨床試験保険への加入、ICH-GCP で定義された Essential Document の管理として、Trial Master Files の管理 (名古屋医療センター)、Investigator Site Files

の管理 (各参加施設) を行った。平成 26 年 10 月 23 日に、Sponsor が National Co-Sponsor と National PI に対し initiation visit を行い、日本での臨床研究が開始した。

5. IntReALL 試験進捗状況の共有と国際共同としての問題点管理 (小川)

2 月の I-BFM-RD 会議に参加し、有害事象の取扱い等につき、意見交換を行った。

平成 26 年 11 月にわが国での登録を開始した。平成 27 年 3 月現在、IRB 承認が 27 施設、症例登録数が 3 例である。

D. 考察

小児第一再発 ALL 標準リスク群の年間発症は、日本全体で約 40 例である。小児再発 ALL の診療施設は日本で 148 施設あり、そのうち本試験参加 29 施設で診療され本試験に登録されるのは、年間約 20 例と考える。平成 27 年 3 月現在、3 例登録されているので、平成 27 年度末までに約 23 例の登録が見込まれる。

日欧の小児がん研究グループ間共同研究によって第一再発小児 ALL における国際標準治療の確立が期待される。これにより、国民に世界最高水準の医療提供が可能になる。また、本試験を通じて、がん領域における ICH-GCP 準拠国際共同試験の手順および問題点を明らかにし、今後の希少疾患での医薬品開発の効率化に資すると考えられる。

E. 結論

小児第一再発 ALL 標準リスクを対象とした、本邦初の ICH-GCP 準拠国際共同試験が平成 26 年 11 月に開始された。本試験を通じて、がん領域における ICH-GCP 準拠国際共同試験の手順および問題点を明らかにし、今後の希少疾患での医薬品開発の効率化に資すると考えられ、ひいては国民に世界最高水準の医療提供

が可能となる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, Ito M, Amano K, Toyoda H, Komada Y, Ohishi K, Katayama N, Yoshida Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Ikejiri M, Wada H, Miyata T. Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: concentration of C3 p. I1157T mutation. *Int J Hematol*. 2014 Nov;100(5):437-42.
2. Iwasa T, Ohashi H, Kihira K, Koike Y, Otake K, Inoue M, Sawada H, Toyoda H, Komada Y. 10-year-old girl with life-threatening idiopathic systemic capillary leak syndrome: a case report. *BMC Pediatr*. 2014 May 31;14:137.
3. Toyoda H, Hirayama J, Sugimoto Y, Uchida K, Ohishi K, Hirayama M, Komada Y. Polycythemia and paraganglioma with a novel somatic HIF2A mutation in a male. *Pediatrics*. 2014 Jun;133(6):e1787-91.
4. Khan S, Toyoda H, Linehan M, Iwasaki A, Nomoto A, Bernhardt G, Cello J, Wimmer E. Poliomyelitis in transgenic mice expressing CD155 under the control of the Tage4 promoter after oral and parenteral poliovirus inoculation. *J Gen Virol*. 2014 Aug;95(Pt 8):1668-76.
5. Iwamoto S, Yonekawa T, Azuma E, Fujisawa T, Nagao M, Shimada E, Nakamura R, Teshima R, Ohishi K, Toyoda H, Komada Y. Anaphylactic transfusion reaction in homozygous haptoglobin deficiency

detected by CD203c expression on basophils. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Jul;61(7):1160-1.

6. Kato M, Manabe A, Koh K, Inukai T, Kiyokawa N, Fukushima T, Goto H, Hasegawa D, Ogawa C, Koike K, Ota S, Noguchi Y, Kikuchi A, Tsuchida M, Ohara A. Treatment outcomes of adolescent acute lymphoblastic leukemia treated on Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) clinical trials. *Int J Hematol*, 100(2):180-187, 2014
7. Kobayashi S, Kikuta A, Ito M, Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Waragai T, Ohara Y, Ogawa C, Ono S, Ohto H, Hosoya M. Loss of mismatched HLA in myeloid/NK cell precursor acute leukemia relapse after T cell-replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, 61(10):1880-1882, 2014

2. 学会発表

1. Hidemi Toyoda, Jyunya Hirayama, Yukako Kawasaki, Tadashi Iwasa, Shotaro Iwamoto, Takao Deguchi, Masahiro Hirayama, Hiroki Hori, Eiichi Azuma and Yoshihiro Komada. Autoimmune hepatitis-associated aplastic anemia treated with bone marrow transplantation. 2014年10月31日；大阪. 日本血液学会学術集会
2. 豊田秀実：再発小児急性リンパ性白血病の治療；2014年11月1日；大阪. 日本血液学会学術集会
3. Chitose Ogawa, Atsushi Manabe, Hiroaki Goto, Katsuyoshi Koh, Daisuke Tomizawa, Keitaro Fukushima, Ken-ichiro Watanabe, Keizo Horibe, Atsushi Kikuta, Mitsuma

Hamada, Akira Ohara. Phase I/II
Clinical Trial of Erwinia Asparaginase
(ErwinaseR) in Combination with
Prednisolone, Vincristine and
Pirarubicin in Children and Young
Adults with Acute Lymphoblastic
Leukemia (ALL) or Lymphoblastic
Lymphoma (LBL); 2014 年 12 月 8 日 ; サン
フランシスコ ; 米国血液学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案

該当なし

3. その他

該当なし

Agreement on the Transfer of Sponsor Duties



for the clinical trial:

IntReALL SR 2010

International study for treatment of standard risk childhood
relapsed ALL 2010.

A randomized Phase III Study conducted by the Resistant Disease
Committee of the International BFM Study Group

Between

The International Sponsor of the Clinical Trial

Charité –Universitaetsmedizin Berlin

Represented by:

Dr. Arend von Stackelberg (Sponsorrepresentative)

Fabian Hempel, (Director of Finance for the Faculty)

Charitéplatz 1, 10117 Berlin

hereafter referred to as **"Sponsor"**

and

The National Co-Sponsor for the Japan:

National Hospital Organization Nagoya Medical Center

Represented by: Dr Keizo Horibe

Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

4-1-1 Sannomaru Naka-ku, Nagoya, Aichi 460-0001 Japan

hereafter referred to as **"National Co-Sponsor"**

hereafter individually or collectively referred to as **"The Party"** or **"The Parties"**

Responsible Contact Persons during the term of this contract

for the Sponsor: Name: Dr. Arend von Stackelberg Contact details: Pediatric Oncology/ Hematology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany, Tel: +49 30 450 666833, Fax: +49 30 450 566901, e-mail: arend.stackelberg@charite.de Deputy: Corinna Meier-Windhorst Contact details: Coordination Center for Clinical Trials (KKS) Charité, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany, Tel: +49 30 450 553544, Fax: +49 30 450 553937, e-mail:corinna.meier- windhorst@charite.de	for the National Co-Sponsor: Name: Dr. Keizo Horibe Contact details: Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center 4-1-1 Sannomaru Naka-ku, Nagoya, Aichi 460-0001 Japan Phone: +81-52-951-1111 ex. 2775 FAX: +81-52-963-5503 E-mail: horibek@nnh.hosp.go.jp Deputy: Ryuta Asada Contact details: Division of Clinical Research Promotion, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center 4-1-1 Sannomaru Naka-ku, Nagoya, Aichi 460-0001 Japan Phone: +81-52-951-1111 ex. 2170 FAX: +81-52-212-7360 E-mail: rasada @nnh.hosp.go.jp
--	---

Responsible Trial Investigators

Lead Principal Investigator: Name: Dr. Arend von Stackelberg Contact details: Pediatric Oncology/ Hematology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany, Tel: +49 30 450 666833, Fax: +49 30 450 566901, e-mail: arend.stackelberg@charite.de Deputy: Dr. Claudia van Schewick, Dr. Franziska Meyr Contact details: Pediatric Oncology/ Hematology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany, Tel: +49 30 450 566074, Fax: +49 30 450 566901, e-mail: Claudia.vanschewick@charite.de, franziska.meyr@charite.de	National Principal Investigator Name: Dr. Hidemi Toyoda Contact details: Department of Pediatrics Mie University School of Medicine 2-174 Edobashi Tsu, Mie 514-8507, Japan, Tel +81 59 232 1111 Fax: +81 59 231 5127 Deputy: Dr. Chitose Ogawa Contact details: Department of Pediatric Oncology, National Cancer Center Hospital 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan TEL +81-3-3542-2511 FAX +81-3-6800-5232 E-mail: chitoseo@qb3.so-net.ne.jp
---	---

1. PREAMBLE

IntReALL SR 2010 -

hereafter referred to as "**Trial**"

is a Phase III randomized trial

- to establish internationally the best available standard therapy by randomly comparing efficacy and toxicity of the ALL-REZ BFM 2002 arm Protocol II IDA and the ALL-R3 arm mitoxantrone
 - and to investigate the effect on efficacy and toxicity of the CD22 directed monoclonal antibody Epratuzumab randomly added to standard consolidation therapy
- in children with 1st standard risk relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). It will run for approximately 7.5 years, 4.5 years of recruitment and 3 years of follow up.

The **Trial** was initiated by a group of doctors/clinical scientists mainly from the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group (I-BFM SG) and other networks for paediatric oncologists, hereafter referred to as the "**Initiators**". Among the **Initiators**, it was agreed that the sponsorship for the **Trial** is taken by Charité, represented by Arend von Stackelberg, MD PhD, as the international coordinating principal investigator, referred to as "**Sponsor Representative**".

The **Trial** is supported by the EU-Grant IntReALL 2010, a 5-year European Union framework project, hereafter referred to as "**EU-Project**", in which the **Initiators** came together with scientific partners, among them Immunomedics Inc., and parent organisations to form an EU-Consortium to establish this clinical trial and a comprehensive research program with standardized high quality diagnostics.

Within the EU-Consortium the **Trial** is the main of four work-packages. It will be taken care of and governed by the "**EU-Coordinator**" (which is Arend v. Stackelberg) and a "**Trial Committee**", consisting of 8 representatives from the partners representing clinical centres and at the same time the different paediatric oncology networks and one representative of the Parent Organisation ICCPO. The **Trial** will make use of the organisation of the **EU-Project** to govern its activities.

The principles for intellectual property issues within the **Trial** and this agreement follow the regulations within the **EU-Project** in general.

The collected study data are to become the entrusted property of Charité as the chosen **Sponsor**.

In each of the participating countries the finances of the **Trial** are covered by local/national funds as long as not covered by the budget of the **EU-Project**.

The **Trial** is planned to include more countries than are represented as members in the **EU-Project** and it will take longer than the span of the **EU-Project**.

Epratuzumab as investigational medicinal product (**IMP**) is provided for free by its **Manufacturer** and owner of its IP: Immunomedics, Inc.. Immunomedics provides labelling and shipment of the drug. All other drugs are established standard therapy and not considered as **IMPs**. In Japan Epratuzumab is currently not available for the National Co-Sponsor to be used within the trial.

Immunomedics was given the right to buy the data at the end of the **Trial** for application purposes; due to this some FDA-regulation needs to be followed. It will support intensified monitoring that may be required. Immunomedics was also given the commitment that **Sponsor, the National Co-Sponsor** and all participating sites/investigators assign to Immunomedics all inventions which are linked to the use of the **IMP** or are by other ways/means caused by the **IMP** in trial setting and to effect this commitment. Immunomedics was granted the right to review the publications for IP-issues. It will receive the safety data and DSMC-, monitoring- and other reports throughout the **Trial**.

Due to legal obligations Japan will be the only country to make use of their proprietary Ptoosh System as a remote-data-entry (RDE)-System and Database instead of the MARVIN-System which is normally used within the trial. The procedures of integrating and reconciling the data from Ptoosh and MARVIN and of immediate access to safety data are outlined in this agreement and its attachments.

- 1.1. The **Sponsor** is Sponsor according to the definition given in Article 2 (e) of the Directive 2001/20/EC and therefore responsible for the initiation, the management and / or financing of the clinical trial. The **Sponsor** remains responsible for ensuring that the conduct of the **Trial** and the final data generated complies with the Directive 2001/20/EC as well as the Directive 2005/28/EC and with Good Clinical Practice.
- 1.2. The governance of the **Trial** relies on the established structures of the EU-Project as long as possible. 1 year before the regular completion of the EU-Project the Sponsor-Representative will provide a proposal to all National Co-Sponsors how to continue with the **Trial** after the completion of the EU-Project. In case that the EU-Project is terminated before the Sponsor Representative shall have to provide a proposal within 30 days after the notice of the termination to all National Co-Sponsors.
- 1.3. As mentioned before, the **Trial** will be controlled by the **Sponsor Representative = EU Coordinator** and the **Trial Committee** of the **EU-Project**. The final decision and responsibility rests with the **Sponsor Representative**. Resigning members of the Trial Committee will be replaced by other representatives of their respective organisations. As the term of the **EU-Project** ends before completion of the **Trial**, it is agreed that the term of office respectively the membership in the **Trial Committee** lasts until there will be a new decision on the membership based on the agreement following the proposal according to 1.2..
- 1.4. As mentioned in the preamble Epratuzumab is currently not available in Japan. The parties expect that it will become available during the timespan of the trial. Therefore this agreement contains all the regulation concerning the use of Epratuzumab in the trial. It is agreed that the parties follow this regulation as far as possible in the given moment. This especially applies to the obligations of the participating sites within this trial. Because of the nature of these obligations they need to be followed already during the setup-phase of the trial and are to be laid down in the contracts with the sites.

2. ETHICAL AND LEGAL BASES

- 2.1. The accepted basis for the conduct of clinical trials in humans is founded on the protection of human rights and the dignity of human beings with regard to the application of biology and medicine and requires the compliance with the principles of Good Clinical Practice (GCP) and detailed guidelines in line with those principles (Directive 2001/20/EC (2) and Directive 2005/28/EC (1)).
- 2.2. **GCP** (Good Clinical Practice) is a set of internationally recognized ethical and scientific quality requirements which must be observed for designing, conducting, recording and reporting clinical trials that involve the participation of human subjects. Compliance with good clinical practice provides assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, and that the results of the clinical trials are credible (Article 1 (2) of Directive 2001/20/EC).

2.3. National Co-Sponsor and Sponsor are required to consider all relevant guidance with respect to commencing and conducting a clinical trial (Article 4 of the Directive 2005/28/EC) and take into account the consensus on harmonisation for GCP by the International Conference on Harmonisation – ICH (Directive 2005/28/EC (8)).

2.4. This contract shall be based on the following European and international ethical and statutory sources:

- **Directive 2001/20/EC** OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (Official Journal L21, 01/05/2001 P. 0034 – 0044) and detailed guidance.
- **Directive 2005/28/EC** of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products (Official Journal L 91, 09/04/2005 P. 0013 – 0019).
- **Directive 95/46/EC** of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data (Official Journal L 281 , 23/11/1995 P. 0031 – 0050).
- **Scientific guidelines relating to the quality, safety and efficacy of medicinal products** for human use, as agreed upon by the CHMP and published by the Agency, as well as the other pharmaceutical Community guidelines published by the Commission in the different volumes of the rules governing medicinal products in the European Community (as stated in the Directive 2005/28/EC (9)).

2.5. The before mentioned legal frame is the basis for the Protocol and of the Trial and is therefore binding for all National Co-Sponsors. To fulfil the requirements of the local legislation for all activities for the Trial in the agreed region it shall be based as well on the following **national guidelines**

- The Ethical Guidelines for Clinical Studies (MHLW Notification No. 255 in 2003) formulated by the Ministry of Health, Labour and Welfare (notified in July, 2003, overall revised in July 2008).
- Ethical Guidelines for Human Genome and Gene Analysis Research jointly formulated by the Ministry of Health, Labour and Welfare, the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and the Ministry of Economy, Trade and Industry (notified in March, 2001, overall revised in December 2004, partly revised in June 2005, partly revised in December 2008)).
- The Pharmaceutical Affairs Law (Japan Law No. 145 of 1960) with regard to clinical use of medicinal products.

The National Co-Sponsor warrants the accuracy and completeness of the ethical and legal requirements for the agreed region with regard to the transferred duties. In case local / national law conflicts with and / or deviates from the legal requirements mentioned under 2.4 or may do so in the future, the National Co-Sponsor will inform Sponsor immediately in order to determine further proceedings. If the National Co-Sponsor has to evaluate further legal requirements, these may become part of this Agreement and added by addendum to this Agreement.

- 2.6. This contract shall be based on German Law as to contractual obligations and rights without the German conflict of law regulations and the regulations mentioned in 2.5. The jurisdiction lies with the competent courts at Berlin.
- 2.7. The parties agree that in case of a dispute arbitration comes before jurisdiction. An arbitration tribunal and procedure will then be nominated by the **Sponsor**. If not settled by this procedure the dispute will be decided or finally settled by the courts of Berlin.

3. TERM AND TERMINATION OF THE CONDUCT

- 3.1. The Term of this Agreement begins with the completion of all signatures as requested and ends with the termination of all duties.
- 3.2. This Agreement may be terminated before by written notice in case of:
- (1) early termination of the **Trial**
 - (2) any technical, methodological, organisational or legal impossibility to pursue the **Trial**
 - (3) any breach by one Party to this Agreement
 - (4) Major non-compliance with ethical and / or legal basis, especially GCP requirements
 - (5) IEC/IRB approval is not obtained or withdrawn for the agreed region
 - (6) No approval or a withdrawal of approval by any Competent Authority in the agreed region
 - (7) in case the **Trial** in the agreed region is funded in whole or in part by the EU-Project, the partial or complete cessation of such funding of the **Trial**
- A "normal withdrawal" from this Agreement is not foreseen as the **Trial** is based on participation of all the **Initiators** and the trial sites they represent.
- 3.3. The Party initiating the termination according to clause 3.2 has to notify the Responsible Person of the other Party in writing, which notice will include the reason(s) for the termination without delay. In case of breach of agreement or major non-compliance under clause 3.2(3) or (4) the Agreement will terminate if the noncomplying party fails to remedy such breach or major non-compliance where it is capable of remedy within 30 days of a written notice from the terminating party specifying the breach or non-compliance and requiring its remedy. In case of the other circumstances set out in clause 3.2, the Agreement will terminate on provision of the written notice. The details of termination (e.g. duration of duties, payments, etc.) will be defined in an addendum. Only cases of wilful intent or culpable negligence may substantiate a claim for compensation.
- 3.4. In the event of early termination the **Sponsor** must take all appropriate action to facilitate close out of the **Trial** in a timely manner. The **Sponsor** will co-operate with the National Co-Sponsor to fulfil the National Co-Sponsor's duty to ensure that all persons recruited to participate in the **Trial** in the agreed region who may be affected by the termination receive adequate medical care.

4. OBLIGATIONS AND RESPONSIBILITIES

4.1. The **Sponsor** transfers part of the **Trial**-duties to the National Co-Sponsor as stated below, as stated in the Protocol (latest Version: 1.8 from 1st of Nov 2012) which is part of this agreement and in the Task-Allocation-List "TAL", attached as Appendix 1. The **Sponsor** authorises the **National Co-Sponsor** to perform the transferred duties in the agreed region on behalf of the **Sponsor**.

Due to national regulation in Japan the protocol had to and possibly will have to be amended again. The procedure and the amendment are to be consented between the parties, the first amendment – mentioned before - concerning the application of e-coli Asparaginase und Mercaptopurine has already been agreed.

4.2. The **National Co-Sponsor** agrees to act as representative for the **Sponsor** of the **Trial** and to carry out on behalf of the **Sponsor** the transferred duties relating to the conduct of the **Trial** vis-à-vis third parties in the agreed region. The **National Co-Sponsor** will be responsible for the transferred duties as defined in this agreement and ensure that the conduct of the **Trial** in the agreed region

- complies with the regulation mentioned in 2.4 and 2.5,
- complies with the protocols in their valid versions including any amendments
- only commences after all regulatory or other required approvals have been granted
- follows the Standard Operating Procedures ("SOPs") of the **Sponsor** to the extent the SOPs comply with the laws in the agreed region.
- follows the protocol, the laws, rules and regulations and guidance as for the appropriate use, proper handling, storage, distribution of the IMP in the agreed region as well as with all relevant principles of Good Manufacturing Practices (GMP) and Good Distribution Practices (GDP). None of the drug may be distributed to others or outside the provisions of the protocol. **National Co-Sponsor** will oblige any investigator, site and subcontractor to adhere to the before mentioned rules, laws, regulations or all applicable standards for the conduct of the **Trial** accordingly.

4.3. The **National Co-Sponsor** shall on request provide the **Sponsor** with reasonable support in fulfilling those duties not transferred to the **National Co-Sponsor** as required.

4.4. Each Party undertakes using all reasonable endeavours to achieve the successful completion of the objectives of the **Trial** and of this Agreement.

4.5. The **National Co-Sponsor** shall provide a concept of the funding of the **Trial** in the agreed region for the whole duration. If the **Trial** is being funded by the EU-Project in the agreed region as well the **National Co-Sponsor** has to supply a proposal to the **Sponsor** one year before the regular termination of the EU-Project on how to proceed with the **Trial** in regard to its organisation and funding after the EU-Project expires. In case of early termination of the EU-Project the **National Co-Sponsor** has to do so within 30 day after notification of the early termination.

4.6. The **National Co-Sponsor** shall be entitled to subcontract obligations under this agreement. He has to notify the **Sponsor** of the identity of the proposed subcontractor and transfer brief details of the obligation or function that is being subcontracted. Such subcontracting shall not relieve the **National Co-Sponsor** of any of the obligations (e.g. confidentiality, publication, IP-regulation