

[雑報] 癌臨床試験のデザインと倫理 - 第 I 相試験

関根 郁夫 石塚 直樹¹⁾ 田村 友秀

(2008年5月21日受付)

人を対象とする臨床試験は、疾病を理解し治療法を改善するために役立つ普遍化できる知識を増大させると同時に、被験者の不可侵性、安全、尊厳、選択の自由を尊重しなければならない。そして、常に後者が前者に優先しなければならないとされつつも、臨床試験を科学的に評価可能な形で実施されるためには、被験者に少なからず危険や負担がかかるのが実情である[1,2]。彼らの権利と福利を守るため、ニュールンベルグ綱領 (Nuremberg Code)、ヘルシンキ宣言 (Declaration of Helsinki)、ベルモント・レポート (Belmont report) などが作られ、我が国においても、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針、遺伝子治療臨床研究に関する指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針が整備された[1]。米国NIHのEmanuelらは、今までに提出されたガイドラインを網羅的かつ系統的にまとめ、臨床研究に必要な倫理要件は、1) 社会的/科学的価値 (social or scientific value)、2) 科学的妥当性 (scientific validity)、3) 適正な被験者選択 (fair subject selection)、4) 適切なリスク/ベネフィット比 (favorable risk-benefit ratio)、5) 第三者審査 (independent review)、6) インフォームドコンセント (informed consent)、および7) 被験者の尊重 (respect for potential and enrolled subjects) であると[3]。これらの倫理要件は憲法のようなもので、臨床試験の計画と遂行に際しては必ず遵守しなければならないが、その運用に当たってはさらに具体的な内容を検討しなければならない。癌臨床試験の目的、対象、方法、解析、結論は、第 I 相試験から第 III 相試験まで各相によって大きく異なり、倫理上もそれぞれ特有な問題点を持っている。本論文では第 I 相試験について述べる。

第 I 相試験は新規抗がん剤を初めてヒトに投与する段階である。健常被験者を対象に行う一般薬の第 I 相試験とは異なり、抗がん剤の第 I 相試験では癌患者を対象とする。まず少量の薬剤 (通常マウスの10%致死量の1/10) を少数 (通常3-6人) の患者に投与し、毒性が許容範囲内であれば次の患者群では増量し、最大耐用量 (maximum tolerated dose) に達するまでこれを繰り返す。第 I 相試験の目的は、毒性の種類と程度を評価し、第 II 相試験 phase II trial での推奨投与量 (recommended dose) を決定することであり、二次的な目的としては治療効果の観察や薬物動態の解析などが含まれる。通常第 I 相試験の対象となるのは、癌種を問わず、既に標準的な治療では効果が得られなかった進行癌患者で、主要臓器機能が保たれ、観察期間中は生存可能で、前治療の影響がないことが必要である[4,5]。ここでの倫理的論点は次の4つに集約できる。第1に、毒性を評価するという第 I 相試験の主要な研究目的

なもので、臨床試験の計画と遂行に際しては必ず遵守しなければならないが、その運用に当たってはさらに具体的な内容を検討しなければならない。癌臨床試験の目的、対象、方法、解析、結論は、第 I 相試験から第 III 相試験まで各相によって大きく異なり、倫理上もそれぞれ特有な問題点を持っている。本論文では第 I 相試験について述べる。

国立がんセンター中央病院肺内科, ¹⁾ 国立国際医療センター研究所地域保健医療研究部

Ikuo Sekine, Naoki Ishizuka¹⁾ and Tomohide Tamura: Design and ethics of oncology clinical trials - phase I trials.

Division of Internal Medicine & Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045.

¹⁾ Department of Community Health and Medicine, Research Institute International Medical Center of Japan, Tokyo 162-8655.

Tel. 03-3542-2511, Fax. 03-3542-3815. E-mail: isekine@ncc.go.jp

Received May 21, 2008.

と、治療効果を得るという第I相試験に参加する患者の目標が乖離していること、第2は、毒性と効果のリスク/ベネフィット比が大きいこと、第3は、効果や毒性についての情報が十分でないこと、進行癌患者は精神的に傷つきやすく、また周りの情報に左右されやすい状態 (vulnerable) にあるために、インフォームド・コンセントに困難を来すこと、そして第4は、新薬の薬物動態や生物学的効果を解析するために行われる侵襲的な血液や腫瘍組織の採取が、患者の治療効果に反映される行為ではないこと、である[6-8]。

1) 研究目的と患者目標の乖離

第I相試験の主要な目的は毒性の評価であるが、第I相試験に参加した患者の60% - 87%は、何らかの治療効果を期待して参加したと報告されている[9-11]。しかし、これは患者に過剰な治療効果を期待させるような説明が為されていたためではない。第I相試験の同意説明文書を系統的に調査した結果では、試験の目的が安全性の評価であるという記載は92%の同意説明文書に認められ、治療効果が期待できるという記載が為されていたのは0.4%のみであった[12]。また、担当医から患者への説明を、録音記録や患者への系統的なインタビューから解析した結果では、80%以上の場合に於いて、治療の研究的性格や危険性や効果が不明であることが患者に説明されていた[13,14]。また、85%の患者が治療効果を期待していたという報告でも、実際に治療効果が得られるであろうと考えているのは22%の患者に過ぎなかった[10]。従って、実際に治療効果が得られる可能性は小さいと理解していても、治療効果が得られることを期待し、そこに希望を繋いでいる患者が多いということである。第I相試験に参加している患者では、治療効果や予後がよいことに対する希望と、精神的、身体的な問題に適切に対処し、癌とともに生きる日々を素晴らしいものにしていくかどうか (coping) ということには相関があることが報告されており[15]、患者の希望を維持していくことの重要性が示されている。

2) 毒性と効果のリスク/ベネフィット比

第I相試験は新規抗がん剤を初めてヒトに投与する段階であるから、その薬でどのくらいの効果が得られるかは全く不明である。しかし、過去に

行われた第I相試験の平均的な奏効率を調べることは可能で、3% - 6%程度と報告されている[16-22]。10%未満の奏効率しか得られていないにも拘わらず、生存期間を改善し標準治療として広く受け入れられている治療として、進行肺癌に対するゲムシタピン療法[23]、非小細胞肺癌の2次治療としてのエルロチニブ療法[24]やドセタキセル療法[25]などがあり、この程度の小さい奏効率が必ずしも意味がないとは言えないが、患者の期待にはほど遠い。第I相試験での奏効率が低い原因として、治療域に達しない投与量で治療が行われる場合が多いことが指摘されてきた。これは第I相試験で決定される最大耐用量あるいは第II相試験への推奨投与量が有効性において最も期待できること、言い換えれば必然的に毒性が有効性の代替指標 (surrogate endpoint) となっている避けられない本質的な問題がある。すなわち、有効性について未知であるまま、安全性に対する配慮のために低い用量レベルから最大耐用量に至るまでに段階的に増量せざるを得ないが、最大耐用量の近傍以外では治療を期待する患者の期待には応えられないかもしれない。一つの解決策として、1コホートの人数を少なくしたり、抗癌剤投与量のレベル毎増量幅を大きくしたりする方法 (accelerated titration design) がある[26]。また、薬物動態を指標にした増量法 (pharmacologically guided dose escalation) [27]、前臨床試験を含む事前情報を活用するバイズ法を用いて速く投与量を増大させる方法 (連続再評価法; continual reassessment method) [28]が考案されてきたが、それらを臨床応用するにあたり、安全性の担保について議論があり、十分に活用されてきたとは言いがたい[5,29]。マウスの10%致死量の1/10を開始用量とすると前述したが、既に海外で試験が先行していたり、国内でも別の用法による試験の結果が得られていたりすれば、開始用量を高めに設定することもある。いずれの方法を採用するにしても、増量幅を大きくすれば患者の健康被害のリスクが高まり、小さくすれば検定の多重性と同様に偶然の結果として実際の至適用量よりも低いレベルで推奨用量が決定してしまう可能性が高くなる。近年発達してきた分子標的治療薬の場合には、標的分子を抑制するために必要なその薬剤の

目標血清濃度を得るのに最少の投与量レベル数ですませることも可能であるが、逆にそのような生物学的エンドポイントは測定値にばらつきが大きく、1つの投与量レベルで必要とする患者数は増えるかもしれない[30]。第 I 相試験での奏効率が低いもう一つの理由として、既に多くの化学療法に対して耐性になっている患者が対象になっていることが挙げられる。しかし、従来にない新しい作用機序を持った新規抗がん剤の第 I 相試験では、完全寛解や 1 年におよぶ部分寛解などの実質的な治療効果が得られることがあり、その例としてシスプラチン[31]やゲフィチニブ[32]の第 I 相試験を挙げることができる。また、分子標的治療薬の場合には、初めから標的分子が十分に発現している腫瘍を持った患者のみで第 I 相試験を行うといったことが可能で、そのような試験ではより高い奏効率が期待できるかもしれない。実際、CD20 に対する抗体であるリツキシマブの第 I 相試験は B 細胞リンパ腫患者を対象に行われ、20% - 33% の奏効率が得られた[33,34]。また、癌遺伝子蛋白質 HER2/neu に対する抗体であるトラスズマブ (trastuzumab) の第 I 相試験は HER2/neu が高発現している乳癌患者を対象として行われた[35]。しかし、分子標的治療薬の場合でも標的分子を 1 つに限定できるとは限らず、複数の癌種で同じような標的分子を持つ可能性もあり、従来の抗がん剤と同様に幅広く様々な癌の患者で試してみるということも行われている。

毒性に関しても、その薬でどのくらいの毒性が出るかはデータが全くないため、過去に行われた第 I 相試験における毒性をレビューすることを試みた。第 I 相試験では、予期せぬ毒性が出現する可能性があること、最大耐用量まで投与量を増量することなどから、一般に毒性が強い試験であると思われる。しかし、実際には多くの患者が至適投与量よりも少ない量で治療されるために、むしろ重篤な毒性の出現率は低く、第 I 相試験における平均的な治療関連死は 0.5% と報告されている[19,21,22]。これは、癌に対する標準治療としての手術療法、放射線療法、化学療法の死亡率と比べるとむしろ低いと考えられる。但し、死亡例が出たときに、それが治療によるものか、癌の進行によるものか判断が出来ないことも多く、こ

の 0.5% という数字は、過小評価されている可能性もある[36]。分子標的治療薬の場合には、標的分子を抑制するために必要な薬剤曝露が得られればそれで十分で、最大耐用量まで投与量を増量する必要はないという意見があり、その場合にはさらに第 I 相試験の安全性が向上するかもしれない[30]。

日本で行われる第 I 相試験の場合には、すでに先行している欧米での臨床試験結果を生かし、投与量レベルの設定を推奨投与量の近傍のみに絞ったり、毒性を予防する方法（ペメトレキセトに対するビタミン B12 と葉酸[37]など）が開発されれば、最初からそれを併用するといったことで、第 I 相試験のリスク/ベネフィット比を下げる事が出来る。しかし、欧米で第 I 相試験をすべてやっておいてもらって、そのデータをそっくり借用するというのは、リスクを公正に負担するという倫理上の原則に反する行為である。また、新規抗がん剤を導入するに当たり、第 I 相試験での経験は極めて重要で、そのステップを省略するということは、化学療法の専門家養成を阻み、翻って日本のがん医療の発展を阻害することになりかねない。また、欧米で第 II 相試験の結果が出るまで待てば、有効性に関しても未知であるまま第 I 相試験を行うことは回避できるにも思えるかもしれない。しかし、安全性を確認する第 I 相試験を国内で実施することには違いはなく、そのような状態では日本の抗がん剤開発の欧米とのタイムラグが一向に解消されない。

3) インフォームド・コンセント

インフォームド・コンセントの過程で第 I に求められるのは、十分な情報の開示である。本当に他の治療法による効果が望めない患者が選択され、その事実が正確に患者に説明されているかは、極めて大切なことである。すなわち、確かに標準治療は確立されていなくても第 II 相試験レベルのデータで有望を期待されている治療法があった場合に、その情報がきちんと説明されているかということである。また、薬剤の情報については、第 I 相試験ではそもそもヒトにおける情報が無いわけであるから、動物実験などの前臨床データを説明することになるが、患者に説明すべき内容は確立していないし、専門的な内容になるので、十

分な理解を得られるような説明が可能かどうか分からない。むしろ、基礎研究結果の外挿が困難なこと自体に第Ⅰ相試験のリスクが存在することを説明することが重要である。また、試験が進むにつれて次第にヒトにおける情報が出てくるわけであるが、それをリアルタイムに患者に説明できるとは限らない。特に他施設で生まれた情報を迅速かつ正確に入手するのは困難であり、その点から、あまり多くの施設が共同で第Ⅰ相試験を行うということは、望ましいことではない。

また、進行癌患者は、何とか病気をよくしたいという思いから、「薬をもすがる」気持ちになり、他人からの強制や誘導に従いやすくなる。このような心境の患者を保護し、自律的な判断ができるような方法を考えなければならない[8]。但し、進行癌患者は日々治療法に関して重要な判断を要求されるような状況にあり、それは第Ⅰ相試験に参加する場合でも緩和療法を受ける場合でも同様である。従って、ことさら第Ⅰ相試験のみに関連づけて議論することは不自然で、標準治療がないような進行癌患者全体の問題として扱っていくべきである[7]。

患者の理解を高めるためには、インフォームド・コンセントの過程に時間をかけ、繰り返し説明することが有効である[38]。担当医と患者の面談は1回きりで済ましてしまうのではなく、2回あるいはそれ以上の機会を設けることで、患者と家族が情報を十分に消化し、新たに出てくる疑問を解決し、セカンド・オピニオンを求める時間的余裕を与えることができる[7]。さらに、臨床研究コーディネーター (clinical research coordinator)、専門看護師、専門薬剤師などを含めたチームによるインフォームド・コンセントと臨床試験の実施が重要である。

4) 侵襲的な検査

新規抗がん剤の薬物動態を調べることは、第Ⅰ相試験の主要な目的の1つであるが、そのためには頻回な血液採取が必要になる。また、特に分子標的治療薬の場合には、腫瘍組織で確かに標的分子が抑制されていること (target inhibition) を示すことは極めて重要であるが、そのためには比較的侵襲の大きな検査をしなければならない[30]。しかし、こういった検査は、患者の治療自

体には何の利益もなく、倫理性が問われることになる[7]。この場合、その侵襲的な検査の危険性 (出血など) と、そこから得られる情報がその薬の今後の開発にどの程度影響を与えうるかとのバランスが大切となるが、治療効果に関係しない以上、侵襲的検査の必要性について明瞭で科学的な理由が要求される。侵襲的生検 (肝生検など) を行う場合には、そのための患者選択基準を設けることで、危険性を最小限に出来る[7]。実際に早期臨床試験で侵襲的生検を行なった患者の観察では、重篤な合併症の頻度は192回の生検のうち1回のみであったと報告されている[39]。また、インフォームド・コンセントは、その新薬の研究に参加することの同意とは別枠で為されるのが望ましいと考えられるが、このことについての明確な方向性は確立してなく、個々の研究に即して検討されるべきである[7]。

このように、第Ⅰ相試験に付随するこのような侵襲的検査と研究の倫理的正当性は、そこから得られる情報の重要性にかかっている。従って、実施計画書と説明同意書の両方に、得られた組織の研究法の詳細とその科学的な重要性を詳述すべきである[7]。

以上見てきたように、抗がん剤の第Ⅰ相試験の倫理性は、微妙なリスク/ベネフィット比の上に成立している。従って、第Ⅰ相試験を計画、実行、審査するためには、その試験全体について科学的に議論を重ねなければならない。さらに、標準治療のないvulnerableな患者への対応が体系化されている必要がある。日本においては、そのような体制の整備がまだ不十分で、癌化学療法専門医に加えて臨床研究コーディネーター、専門看護師、専門薬剤師を養成し、チーム医療で臨床試験を実施するとともに、倫理委員会や効果安全性評価委員会などの審査・監視機構の充実を図ることが必要であると思われる。

文 献

- 1) 大橋靖雄, 荒川義弘: 倫理性, 科学性及び信頼性の確保. In: 大橋靖雄, 荒川義弘, eds. 臨床試験の進め方. 東京: 南江堂, 2006; 9-17.
- 2) Grady C: 臨床研究の倫理原則. In: Gallin J編, 井

- 村裕夫, 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺 亨 (監訳), eds. NIH 臨床研究の基本と実際. 東京: 丸善, 2004; 12-33.
- 3) Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283: 2701-11.
 - 4) Eisenhauer EA, O'Dwyer PJ, Christian M, Humphrey JS. Phase I clinical trial design in cancer drug development. *J Clin Oncol* 2000; 18: 684-92.
 - 5) 柴田大朗, 石塚直樹: 第 I 相試験, 第 II 相試験. In: 日本臨床腫瘍学会, ed. 新臨床腫瘍学. 東京: 南江堂, 2006; 122-6.
 - 6) Daugherty CK, Ratain MJ, Siegler M. Pushing the envelope: informed consent in phase I trials. *Ann Oncol* 1995; 6: 321-3.
 - 7) Eisenhauer E: Ethical issues in phase I cancer trials. In: Eisenhauer E, Twelves C, Buyse M, eds. *Phase I Cancer Clinical Trials. A Practical Guide.* Oxford: Oxford University Press, 2006; 81-93.
 - 8) Ratain MJ, Mick R, Schilsky RL, Siegler M. Statistical and ethical issues in the design and conduct of phase I and II clinical trials of new anticancer agents. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1637-43.
 - 9) Tomamichel M, Jaime H, Degrate A, de Jong J, Pagani O, Cavalli F, Sessa C. Proposing phase I studies: patients', relatives', nurses' and specialists' perceptions. *Ann Oncol* 2000; 11: 289-94.
 - 10) Daugherty C, Ratain MJ, Grochowski E, Stocking C, Kodish E, Mick R, Siegler M. Perceptions of cancer patients and their physicians involved in phase I trials. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1062-72.
 - 11) Cohen L, de Moor C, Amato RJ. The association between treatment-specific optimism and depressive symptomatology in patients enrolled in a Phase I cancer clinical trial. *Cancer* 2001; 91: 1949-55.
 - 12) Horng S, Emanuel EJ, Wilfond B, Rackoff J, Martz K, Grady C. Descriptions of benefits and risks in consent forms for phase I oncology trials. *N Engl J Med* 2002; 347: 2134-40.
 - 13) Tomamichel M, Sessa C, Herzig S, de Jong J, Pagani O, Willems Y, Cavalli F. Informed consent for phase I studies: evaluation of quantity and quality of information provided to patients. *Ann Oncol* 1995; 6: 363-9.
 - 14) Rodenhuis S, van den Heuvel WJ, Annyas AA, Koops HS, Sleijfer DT, Mulder NH. Patient motivation and informed consent in a phase I study of an anticancer agent. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 457-62.
 - 15) Helft PR, Hlubocky F, Wen M, Daugherty CK. Associations among awareness of prognosis, hopefulness, and coping in patients with advanced cancer participating in phase I clinical trials. *Support Care Cancer* 2003; 11: 644-51.
 - 16) Estey E, Hoth D, Simon R, Marsoni S, Leyland-Jones B, Wittes R. Therapeutic response in phase I trials of antineoplastic agents. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 1105-15.
 - 17) Koyfman SA, Agrawal M, Garrett-Mayer E, Krohmal B, Wolf E, Emanuel EJ, Gross CP. Risks and benefits associated with novel phase I oncology trial designs. *Cancer* 2007; 110: 1115-24.
 - 18) Sekine I, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Saijo N. Relationship between objective responses in phase I trials and potential efficacy of non-specific cytotoxic investigational new drugs. *Ann Oncol* 2002; 13: 1300-6.
 - 19) Decoster G, Stein G, Holdener EE. Responses and toxic deaths in phase I clinical trials. *Ann Oncol* 1990; 1: 175-81.
 - 20) Von Hoff DD, Turner J. Response rates, duration of response, and dose response effects in phase I studies of antineoplastics. *Invest New Drugs* 1991; 9: 115-22.
 - 21) Roberts TG, Jr., Goulart BH, Squitieri L, Stallings SC, Halpern EF, Chabner BA, Gazelle GS, Finkelstein SN, Clark JW. Trends in the risks and benefits to patients with cancer participating in phase I clinical trials. *JAMA* 2004; 292: 2130-40.
 - 22) Horstmann E, McCabe MS, Grochow L, Yamamoto S, Rubinstein L, Budd T, Shoemaker D, Emanuel EJ, Grady C. Risks and benefits of phase I oncology trials, 1991 through 2002. *N Engl J Med* 2005; 352: 895-904.
 - 23) Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-13.
 - 24) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
 - 25) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-103.
 - 26) Simon R, Freidlin B, Rubinstein L, Arbuck SG, Collins J, Christian MC. Accelerated titration designs for phase I clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1138-47.
 - 27) Collins JM, Grieshaber CK, Chabner BA. Pharmacologically guided phase I clinical trials based upon preclinical drug development. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1321-6.
 - 28) O'Quigley J, Pepe M, Fisher L. Continual reassessment method: a practical design for phase I clinical trials in cancer. *Biometrics* 1990; 46: 33-48.
 - 29) Gerke O, Siedentop H. Optimal phase I dose-escalation trial designs in oncology-A simulation

- study. *Stat Med* 2007.
- 30) Ma BB, Britten CD, Siu LL. Clinical trial designs for targeted agents. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16: 1287-305.
 - 31) Rossof AH, Slayton RE, Perlia CP. Preliminary clinical experience with cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC 119875, CACP). *Cancer* 1972; 30: 1451-6.
 - 32) Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, Kudoh S, Yamamoto N, Yamamoto N, Takeda K, Swaisland H, Nakatani I, Hirose M, Dong RP, Fukuoka M. Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann Oncol* 2003; 14: 922-30.
 - 33) Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A, Levy R. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2457-66.
 - 34) Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, White CA, Liles TM, Royston I, Varns C, Rosenberg J, Levy R. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3266-74.
 - 35) Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Herceptin Multinational Investigator Study Group. *Semin Oncol* 1999; 26: 71-7.
 - 36) Sekine I, Tamura T. Phase 1 clinical trials in oncology. *N Engl J Med* 2005; 352: 2451-3; author reply 2451-3.
 - 37) Nakagawa K, Kudoh S, Matsui K, Negoro S, Yamamoto N, Latz JE, Adachi S, Fukuoka M. A phase I study of pemetrexed (LY231514) supplemented with folate and vitamin B12 in Japanese patients with solid tumours. *Br J Cancer* 2006; 95: 677-82.
 - 38) Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 2004; 292: 1593-601.
 - 39) Dowlati A, Haaga J, Remick SC, Spiro TP, Gerson SL, Liu L, Berger SJ, Berger NA, Willson JK. Sequential tumor biopsies in early phase clinical trials of anticancer agents for pharmacodynamic evaluation. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2971-6.
-