

insurance contract regarding this issue, in particular with respect to long-term effects on development. Unrecognised congenital defects are generally excluded. Suspected unexpected serious adverse reactions that can be related to these unrecognized congenital defects should be covered in insurance contracts.

Medical records should be protected by the privacy requirements of the applicable national laws in order not to pose a risk of labelling individuals with pre-existing conditions by insurance companies.

23. Trials in children in non-EU countries

According to Directive 2001/83/EC as amended by Directive 2004/27/EC, clinical trials submitted in a marketing authorisation application in the EU, which were performed in third countries (non-EU countries), should be conducted in accordance with the principles of good clinical practice and the ethical requirements equivalent to the provisions of Clinical Trials Directive and should comply with good manufacturing practices of EU countries. These principles should also apply for paediatric trials where the medicinal product is not studied with a view to obtaining a marketing authorisation.

The Council for International Organizations of Medical Sciences states in section 3 of its guideline that ethical standards should be no less exacting than they would be for research carried out in EU, countries and that the trial protocol should be submitted for ethical and scientific review in the EU Member State in which the sponsor or its legal representative resides.

The trial should ensure that it responds to the public health needs and priorities of the country in which it is carried out. It is the responsibility of all involved parties to ensure that this is respected and that the paediatric specificities, including assent are obtained for children.

The recommendations in this document should be followed by EU researchers and sponsors carrying out trials in third countries, as well as by ethics committees reviewing such trials or their results. In addition, the laws and regulations of the countries in which the trials are carried out should be respected.

24. Ethical violations and non-compliance with GCP

GCP compliance of clinical trials is required. Although not specific to paediatric trials, ethical violations and non-compliance with GCP is particularly important as children are a vulnerable population. There is a role for Ethics Committees and Competent Authorities in case of violation and non-compliance with GCP. Violations fall into critical, major and minor issues according to whether and to which extent patient safety and scientific value are compromised. The preferred option to avoid such violations is education, training and counselling. Ethics Committees should liaise with Competent Authorities if they are informed of such violation or non-compliance.

Compliance with GCP should be explicit in publications, and results of studies conducted unethically should be made public with a clear warning specifying the unethical aspects. Information on such trials is needed to avoid unnecessary repetition of the trials and to protect future trial subjects.

If non GCP-compliant data are submitted as part of a marketing authorisation application, the quality of the data, the study results, and consequently the validity of the marketing authorisation application should be scrutinised. Sensitivity analysis should be performed within the GCP-compliant full data set, and in some cases also in comparison with all GCP-non compliant data. The overall reliability of the trial should be questioned. Subsequent measures (including initial review) should be taken in accordance with national legislation, if appropriate.

25. ANNEX 1: Responses to questionnaire

Refer to end of table for legend and explanations. Spaces are left blank when information has not been provided.

Content of the questionnaire State	#	AT	BE	BG	CY	CZ	DK	ES	FI	FR	GE
1) National provisions for consent (legal representative)											
Do you have a law covering <u>consent</u> in clinical trials?	1					Y	Y	Y	Y	Y	Y
Do you have a legal definition of 'legal representative'?	2					N	Y	Y	Y	Y	Y
Do you have national guidelines ⁱⁱ covering consent in clinical trials?	3					Y	Y	Y	Y	Y	Y
Do you have national guidelines defining 'legal representative'?	4					Y	Y	-	N	Y	N
What is the requirement from at national level:	5										
Consent should be obtained from one parent?	6					N	N	Y	Y ⁱⁱⁱ	Y ^{iv}	N
Consent should be obtained from both parents?	7					Y	Y	-	Y	Y	Y
In case of disagreement between the 2 parents, do you have specific provisions (law or guidelines) to deal with such disagreement?	8					-	N	N	N	N	N
What are these provisions?	9										
2) Specific national provisions for child's assent											
Do you have a law, addressing assent from a child participating in a trial?	10					Y	Y	Y	Y	Y	Y
Do you have national guidelines addressing assent from a child participating in a trial?	11					N	Y	N	Y	Y	N
Is assent required?	12					Y	Y	Y	Y	Y	Y
If yes, from which age?	13					NS	NS	7	NS	NS	NS
In relation to development milestone (e.g., from school age)?	14										
Is there a need for <u>written</u> child's assent?	15					Y	N	Y	Y	N	Y
If yes, from which age?	16					NS	-	7	NS	-	NS
3) Specific national provisions for neonates											
Do you have laws or national guidelines to confer additional protection to neonates?	17					N	N	N	Y	N	N
4) Specific national provisions for adolescents											
Do you have a law stating that adolescents can <u>consent</u> independently?	18					N	Y	N	Y	N	Y
Do you have a national guideline stating that adolescents can <u>consent</u> independently?	19					N	Y	N	N	N	N
If yes, from which age?	20					-	15	-	15	-	-
Is there a possibility for adolescents to overrule their parents' decisions (or legal representative's decision)?	21					Y	+/-	N	Y	N	N
Is the investigator obliged to follow the parent(s)'s decision?	22					N	-	Y	NS	Y	-
Is the investigator obliged to follow the adolescent's decision?	23					Y	Y	N	Y	Y	-
Do they have the right to privacy <i>vis-à-vis</i> parents (or legal representatives) in a clinical trial (e.g., for contraceptive use, sexually transmitted diseases)?	24					Y	Y	N	Y	N	N
5) Trials in emergency situations											
Do you have a law on consent in emergency trials?	25					Y	Y	Y	Y	Y	Y
Do you have a guideline on consent in emergency trials?	26					N	Y	N	N	Y	N
Do you have specific provisions for consent in paediatric emergency trials?	27					N	N	N	N	N	Y
6) Other questions											
Can parents contact directly Ethics Committees to obtain information?	28					Y	-	Y	N	N	N
Is there a role for national authorities when there is disagreement between parents and investigators?	29					Y insp	N	Y	N	N	N
Is an investigator required to provide information to parents in case of a negative opinion of Ethics Committee during trial?	30					Y	-	Y	Y	Y	Y

#	GR	HU	IS	IE	IT	LV	LT	LU	MT	NO	PL	PT	RO	SL	SP	SW	NL	UK
1		Y			Y	Y	Y		Y		Y				Y	Y		Y
2		Y			Y	Y	Y		Y		Y				Y	N		Y
3		Y			Y	N	Y		Y		N				N ^{vii}	Y		Y
4		Y			N	Y	Y		N		N				N ^{viii}	N		Y
5																		
6		Y			Y ^{iv}	Y	N		-		Y				N	N		Y
7		N			Y	N	Y		Y		-Y?				Y	Y		N
8		N			N	Y	N		C		C				Y	Y		C
9																		
10		Y			Y	Y	N		Y		Y				Y	Y		Y
11		Y			Y	N	Y		Y		N				N	Y		Y
12		Y			Y	Y	Y		N		Y				Y	Y		Y
13		NS			NS	7	NS		NS		16				12	NS		NS
14					NS													
15		N			N	Y	Y		N		Y				Y	Y		Y
17		-			NS	7	NS		-		16				12	NS		NS
17		N			N	N	N		N		N	N			Y ^{vi}	N		N
18		N			N	N	N		N		N				Y ^{ix}	N		N
19		N			N	N	N		N		N				-	N		Y
20		-				-	-		-		-				16	-		-/16
21		-			Y	N	+/-		C		N				Y ^x	Y		N
22		-			Y ^v	Y	+/-		Y		Y				Y ^{xi}	Y		N
23		-			Y	Y	+/-		Y		Y				Y ^{xi}	Y		N
24		N			Y	N	N		N		N				-	Y		N
25		N			Y	N	N		N		Y/N				Y	Y		N
26		N			N	N	N		N		N				N	N		N
27		N			N	N	N		N		N				N	N		N
28		Y			N	Y	Y		Y		Y	Y			-	Y		N
29		Y			N	Y	N		C		N	N			N	N		N
30		Y			Y	Y	Y		Y		Y				-	Y		N

The above questionnaire has been sent to the (National) Competent Authorities of all EU Members States and to Iceland, Norway, Liechtenstein (EEA states), and Switzerland in 2006. Responses to this questionnaire are included in the table below as of October 2007.

Legend

Y Yes
N No
C Yes, in court
NS Not stated

–

+/- It depends

i Consent refers to legal representatives, as opposed to assent which refers to minors.

ii Guideline means implemented at national level, excludes local recommendations.

iii Special conditions (trial characteristics) for consent from only one parent

iv Special conditions for consent from only one parent

vi For breast feeding mothers

vii There is a final draft

viii Defined in the Civil Law

ix Regulations on emancipated adolescents

x Without the adolescent assent the legal representative informed consent is not sufficient

xi In case of adolescent's dissent parental informed consent is not sufficient for the minor to become a CT subject. In case of parental dissent the adolescent's assent is not sufficient to participate in the CT.

26. ANNEX 2: List of issues for a trial with the paediatric population

List of issues to be taken into consideration for planning a paediatric trial:

1. Identification and scientific validity of the study question to be answered
2. Justification of the study to be performed in children and in the proposed age groups
3. Evidence of direct benefit for the child, or benefit for the group
4. The competence of the responsible study investigator and his/her team
5. The infrastructure of the institution or primary care practice that should be qualified and experienced in paediatric research in general and in particular in the field of the applied project.
6. The pre-clinical safety and efficacy data (investigator's brochure, available literature) that are preconditions for a paediatric clinical trial
7. The clinical results of adult studies (literature, investigator's brochure), if any.
8. Type and phase of the study
9. Use of placebo or active control
10. Age-appropriate formulations of medicinal products
11. Age-appropriate scales or measures of end-points (e.g., pain scale)
12. Study design and biometric planning in relation to the trial question
13. Design feasibility and information sheets checked with children / patient representatives
14. Inclusion and exclusion criteria
15. Statistical methods
16. Criteria for the termination of the study
17. Safety measures including the set-up of a Data Safety and Monitoring Board (DSMB)
18. Appropriate pharmacovigilance procedures are put in place by the sponsor
19. Study risks, pain, fear and discomfort
20. The potential risks (real and theoretical) have been weighed against the expected benefits for the children enrolled in the clinical trial. The balance of expected benefit versus risks should be positive for the clinical trial.
21. Comprehensive, understandable Informed Consent and Information sheets for legal representatives
22. Understandable age specific Informed Assent and Information sheet for children
23. Anonymity of the data, as well as confidentiality of personal information related to the child involved in the research, and to his/her family
24. Insurance of child participants, in the relevant country
25. If available, opinions of other ethics committees for international multicentre studies
26. Publication of trial results
27. Continuation of trial medication where appropriate

27. ANNEX 3: Information for informed consent

Information sheets should be separate for parents and children: they should be concise in content, precise in language (e.g., use of non-technical terms), and appropriate for the age of children (e.g., avoid abstract concepts, multiple options). The number of age-specific variations of information sheets should be kept to a minimum number required to include substantially different wording or presentation. In addition, information sheets should not cause unnecessary distress. They should possibly be designed with participants, affected children or parents.

Information sheets should be harmonised throughout sites in multi-centre trials, and address similar age groups in multinational trials.

If the primary language of the child or parents/legal representatives is not covered by that of the trial documents, the information sheets should be translated in writing, or there should be a (certified and medically) competent translator during trial-related discussions of the investigator and the parents/legal representative. These aspects also need to be documented (cf. section 7).

List of items recommended to be covered in the information sheets:

1. What is the purpose of the trial?
2. Why have I been chosen?
3. Do I have to take part?
4. What will happen to me if I take part?
5. What are the compensations?
6. What will I have to do?
7. What is the medicine that is being tested?
8. What are the alternatives for diagnosis or treatment?
9. What are the possible disadvantages and risks of taking part?
10. What are the side effects of any treatment received when taking part?
11. Is ionising radiation to be received, and which regulations are respected?
12. Is there possible harm to an unborn child?
13. What are the possible benefits of taking part?
14. What happens when the research study stops?
15. What if there is a problem?
16. Will my taking part in the trial be kept confidential?
17. What will happen if I don't want to carry on with the trial?
18. What are the options if I stop taking part in the trial?
19. How is my General Practitioner/Family doctor involved?
20. What will happen to any samples taken from my body?
21. Will any genetic tests be done?
22. What will happen to the results of the research trial?
23. Who is organising and funding the research?
24. Who has reviewed the trial and what are the results?
25. Contact details for information or complaints

Trial alert and information cards (comprising of trial essentials and especially of contact information) should be handed to the child, if appropriate, and the parents / legal representatives.

28. ANNEX 4: Examples for levels of risks

The following table provides examples of risk evaluation of measures carried out for the purpose of a trial. This evaluation is not fixed because the circumstances of child influence evaluation of risks. For example, an existing central venous line may reduce the pain and invasiveness of blood sampling, but also increases the risk of infection and of excess blood losses with line handling.

The risk evaluation of some of the measures (including, but not limited to those marked *) is very much dependent on such circumstances and on the context of its use in the trial. In addition, the risk level increases with the increase in frequency of the measures and with the susceptibility to harm of involved/exposed organs. The categorisation proposed in the table applies to single or very infrequent use of the measure. The examples presuppose that the measures are carried out to the highest professional standards.

No or minimal risk	Minor increase over minimal risk	Greater than minor increase over minimal risk
- History taking	- Urine collection via endoluminal or suprapubic catheter	- Heart catheterisation
- Clinical examination	- Arterial puncture	- Endoscopy
- Auxological measurements	- Umbilical catheter	- Biopsy
- Tanner staging	- pH metry	- Surgery or modification of standard surgical procedure carried out as part of medical treatment
- Behavioural testing	- Nasogastric tube insertion and use	- Sedation
- Psychological testing*	- Transcutaneous oxygen or carbondioxide tension monitoring	- Anaesthesia
- Quality of Life assessment	- Electrophysiological measurements (using stimulation)	- Systemic analgesia
- Venipuncture*	- Exercise testing (ergometry, spiroergometry)	- Hypoglycaemia test
- Heel prick*	- Raised volume pulmonary function testing (infants)	- Unstable isotope usage
- Finger prick*	- Peripheral venous lines	- PET scanning
- Subcutaneous injection	- Polysomnography	
- Urine collection with bag*	- Fasting (≥ 1 meal)	
- Breath condensate collection	- Spinal CSF tap	
- Collection of saliva or sputum	- Bone marrow aspiration	
- Collection of hair sample	- MRI scan	
- Collection of tissue removed from body as part of medical treatment*	- X-ray other than digitally amplified chest or limb X-ray	
- Topical analgesia*	- CT scan*	
- Stool tests	- X-ray DEXA bone density measurement	
- Bio-impedancemetry	- Use of contrast media	
- Transcutaneous oxygen saturation monitoring (pulse oxymetry)*	- Paracentesis	
- Blood pressure monitoring	- Skin punch biopsy	
- Electroencephalography	- Airways or skin hyper-reactivity challenge test	
- Electrocardiography		
- Vision or hearing testing		
- Ophthalmoscopy		
- Tympanometry		
- Lung function tests (peak flow, exhaled NO, spirometry)		
- Oral glucose tolerance test		
- Ultrasound scan		
- Digitally amplified chest or limb X-ray*		
- Stable isotope examination		

29. REFERENCES

29.1 *General guidance*

Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research (Strasbourg 2005) <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/195.htm>

Charter of Fundamental Rights of the European Union (2000) http://www.europarl.europa.eu/charter/default_en.htm

Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. ICH E11. CPMP/ICH/2711/99. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199EN.pdf>

Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. European Treaty Series – No 164. Oviedo, 4 IV 1997

EuroSOCAP-Project: European Guidance for Healthcare Professional on Confidentiality and Privacy in Healthcare (2006) <http://www.eurosocap.org/Downloads/European-Guidance-for-Healthcare-Professionals-on-Confidentiality-and-Privacy-in-Healthcare.pdf>

Gill D. Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). *Eur J Pediatr* 2004; 163: 53-57

Mason S, Megone C. *European Neonatal Research: Consent, Ethics Committees, and Law*. Ashgate, Aldershot 2001.

United Nations High Commissioner for Human Rights: Convention on the Rights of the Child (20/11/1989). <http://www.ohchr.org/english/law/pdf/crc.pdf>

UNESCO. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (2005) http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Revision 2004. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

29.2 *National guidance on Ethics*

American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995; 95: 286-294

Ethical conduct of clinical research involving children. MJ Field and R Behrman Eds. Institute of Medicine. 2004. The National Academies Press. <http://www.nap.edu/catalog/10958.html>

FDA. Additional safeguards for children in clinical investigation of FDA-regulated products (21 CFR 50.53). *Federal Register* 2001; 66: 20589-20600

FDA. Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biologicals products in pediatric patients. *Federal Register* 1998; 63: 66631-72

Health Canada Therapeutic products Directorate. Draft Guideline on “Inclusion of pediatric subjects in clinical trials”. <http://www.hc-sc.gc.ca/>

MRC Ethics Guide. Medical research involving children. November 2004.
<http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC002430>

Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. *Arch Dis Child* 2000; 82: 177-182

29.3 Research and clinical trials in children

Braunholtz D A, Edwards S J, Lilford R J. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence of a “trial effect”. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 217-224

Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987; 317: 141-145

Glantz LH. Research with children. *Am J Law* 1998; 24: 213-44

Kopelman L. Pediatric research regulations under legal scrutiny. *L Law Med Ethics* 2002; 30: 38-49

Phillips B. Towards evidence based medicine for paediatricians. *Arch Dis Child* 2004; 89: 286-290

Schreiner M. Paediatric clinical trials: redressing the imbalance. *Nature Reviews* 2003; 2: 949-961

Shirkey HC. Therapeutic orphans. *J Pediatr* 1968; 72: 119-20

Smyth R L, Weindling A M. Research in children: ethical and scientific aspects. *Lancet* 1999; 354 S2: 2124

Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med* 2002; 347: 1462-1470

Wendler D, Forster H. Why we need legal standards for pediatric research. *J Pediatr* 2004; 150-153

29.4 Consent and assent

De Lourdes Levy M, Larcher V, Kurz R: Informed consent/assent in children. Statement of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). *Eur J Pediatr* 2003; 162: 629-633

Harth S C, Thong Y H. Parental perceptions and attitudes about informed consent in clinical research involving children. *Soc Sci Med* 1995; 41: 1647-1651

Rossi WC, Reynolds W, Nelson RM. Child assent and parental permission in pediatric research. *Theor Med Bioeth* 2003; 24: 131-148

Rothmier J D, Lasley M V, Shapiro G G. Factors influencing parental consent in pediatric clinical research. *Pediatrics* 2003; 111: 1037-1041

Singhal N, Oberle K, Burgess E, Huber-Okraínec J. Parents' perception of research with newborns. *J Perinatol* 2002; 22: 57-63

Susman EJ, Dorn LD, Fletcher JC. Participation in biomedical research: the consent process as viewed by children, adolescents, young adults, and physicians. *J Pediatr* 1992; 121: 547-552

Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Factors that influence parents' assessments of the risks and benefits of research involving their children. *Pediatrics* 2004; 113: 727-32

Van Stuijvenberg M, Suur M H, de Vos S et al. Informed consent, parental awareness and reasons for participating in a randomised controlled study. *Arch Dis Child* 1998; 79: 120-125

Weithorn LA, Scherer DG. Children involvement in research participation decisions: Psychological considerations. In: Grodin MA, Glanz LH (eds) *Children as research subjects: Science Ethics and Law*. New York: Oxford University Press 1994; 133-179

Weithorn LA. Children's capacities to decide about participation in research. *IRB*; 1983; 5: 1-5

Zupancic JA, Gillie P, Streiner DL, Watts JL, Schmidt B. Determinants of parental authorization for involvement of newborn infants in clinical trials. *Pediatrics* 1997; 99: E6

29.5 Neonates in clinical trials

Allmark P, Mason S, Gill AB, Megone C. Is it in a neonate's best interest to enter a randomised controlled trial? *J Med Ethics*. 2001; 27: 110-113

Allmark P, Mason S, Gill AB, Megone C. Obtaining consent for neonatal research. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F166-F167

Dalla-Vorgia P, Mason S, Megone C, Allmark P, Bratlid D, Gill AB, Morrogh P, Plomer A, Reiter-Theil S. Overview of European legislation on informed consent for neonatal research. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F70-F73

Schmidt B, Gillie P, Cano C, Roberts J, Roberts R. Do sick newborn infants benefit from participation in a randomized clinical trial? *J Pediatr* 1999; 134: 130-131

Stenson B J, Becher J-C and McIntosh N. Neonatal research: the parental perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, Jul 2004; 89: F321 - F324

29.6 Placebo use

March J, Kratochvil C, Clarke G, Beardslee W, Derivan A, Emslie G, et al. AACAP 2002 Research Forum: Placebo and alternatives to placebo in randomized controlled trials in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 1046-1056

EMA/CPMP Position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised Declaration of Helsinki. EMA/17424/01, 2001.

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pos/1742401en.pdf>

ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL
PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION
小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について

ヒトに使用する医薬製造物の臨床試験の実施における Good Clinical Practice (GCP) の履行に関する Directive 2001/20/EC の実施ガイドライン作成を目的としたアドホックグループによる推奨

キーワード	倫理、臨床試験、小児、新生児、未成年、青少年、Directive、同意、治験審査委員会、アセント
-------	--

ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL
PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION
小児集団を対象に実施される医薬品の臨床試験における倫理的配慮について

ヒトに使用する医薬製造物の臨床試験の実施における Good Clinical Practice (GCP) の履行に関する Directive 2001/20/EC の実施ガイドライン作成を目的としたアドホックグループによる推奨

目次

要旨	4
1. 緒言－推奨の開発の根拠	4
2. 範囲	5
3. 倫理的原則及び基本的権利	5
4. 法的背景	6
4.1 法的背景	6
4.2 関連ガイドライン	6
5. 定義/用語集	7
5.1 治験審査委員会	7
5.2 小児集団	7
5.3 小児	7
5.4 未成年者	7
5.5 未成年者の法的保護者	7
5.6 インフォームドコンセント	8
5.7 アセント	8
5.8 年齢層	9
6. インフォームドコンセントのプロセス	9
6.1 法的保護者からのインフォームドコンセント	9
6.2 様々な加盟国での法的保護者のインフォームドコンセントの詳細	10
6.3 多様な文化的背景を持つ家族のインフォームドコンセント	10
6.4 治験開始時の同意及び治験期間中の同意とアセントの継続	10
6.5 同意の取下げ	10
7. 小児のアセント	11
7.1 年齢層及び成熟レベルに応じたアセント	12
7.1.1 出生～3歳の小児	12
7.1.2 3歳以上の小児	12
7.1.3 青少年	12
7.2 小児と親/法的保護者との意見の相違	13
8. 小児を対象とする試験の治験審査委員会の構成	13
8.1 小児科の専門性の例	13
8.2 治験実施計画書に関する意見	13
9. 小児集団を対象に実施される臨床試験のデザイン	14
9.1 デザイン及び解析	14
9.2 小児対照群	15
9.2.1 プラセボの使用	15
9.2.2 優位性試験と非劣性試験	16

9.2.3	小児用としての販売承認を受けていない（対照）医薬品を使用する対照試験	16
9.2.4	放射性同位体を含む医薬品を使用する臨床試験	16
10.	疼痛、苦痛、及び恐怖の最小化	16
11.	リスク評価とモニタリング	17
11.1	リスクの評価	17
11.2	リスクのレベルのモニタリング	18
12.	ベネフィット及びベネフィットの尺度	19
12.1	ベネフィットとリスクのバランス	19
13.	年齢/体重に関する分析及び採血	20
13.1	分析の種類及び試料採取	20
13.2	血液量	20
14.	（早産及び正期産）新生児での治験	20
15.	健常児での治験	21
16.	ワクチン	21
17.	小児を対象とする治験で用いられる小児用製剤	21
18.	個人情報保護	21
19.	治験の不要な重複	22
19.1	小児を対象とする治験及び結果の公表	22
19.2	国際データベースと公表	22
20.	副作用と報告	22
21.	小児に対する報酬と補償	23
22.	保険問題	23
23.	EU 諸国以外の小児を対象とする治験	23
24.	GCP の倫理的違反及び不遵守	24
25.	付録 1：質問票への回答	25
26.	付録 2：小児集団を対象とする治験についての問題一覧	29
27.	付録 3：インフォームドコンセントのための情報	29
28.	付録 4：リスクレベルの例	31
29.	参考文献	32
29.1	一般ガイダンス	32
29.2	倫理に関する国のガイダンス	32
29.3	小児を対象とする研究及び臨床試験	33
29.4	同意及びアセント	33
29.5	新生児を対象とする臨床試験	34
29.6	プラセボの使用	34

要旨

本文書は、欧州委員会が議長を務めるヒトに使用する医薬製造物の臨床試験の実施における Good Clinical Practice (GCP) の履行に関する Directive 2001/20/EC¹ の実施ガイドライン作成を目的としたアドホックグループにより作成された。本文書は、出生から法定成人年齢までの小児を対象に実施される臨床試験の多様な倫理的側面に関する推奨を行うことにより、臨床試験の被験者である全ての小児の保護に寄与する。倫理的承認を含む臨床試験の承認は、加盟国により実施されるため、小児を対象とする臨床試験の倫理的側面について何らかの推奨があれば、Clinical Trials Directive 適用のアプローチを EU 全体で調和させやすく、それにより、EU 及び小児を対象とする治験が実施される他の全ての国でも、臨床試験を実施しやすくなる。このような弱者の集団では、試験のリスクからの保護は最優先事項であるが、これが小児に対する試験のベネフィットを否定することにつながってはならない。小児は小さな成人ではないため、成人では行われぬ特殊な治験を実施する必要がある。一般的に、小児（未成年者）から（法的意味で）同意を得ることはできないが、年齢に適した情報を用いて、小児がアセントを示すよう努めなければならない。小児を対象とする試験のベネフィットとリスクのバランスを取るため、治験審査委員会には、小児科分野の専門性が求められる。同意における法的能力の欠如は、治験のデザイン、解析、及び使用する対照の選定に影響を及ぼす。これらは、小児科分野の経験を有し、訓練を受けた治験責任医師のみが実施できる。疼痛、恐怖、苦痛、及び親からの別離は避け、不可避の場合も最小限に留めるべきである。新生児は、小児の全ての年齢層のうち最も低い年齢層に相当し、一層慎重な確認を必要とする。最後に、小児を対象とする治験の実施に関する様々な他の側面について記載する。

1. 緒言－開発推奨の根拠

治験は必要である。また治験は、福祉を増進し、小児を含む健康状態不良（WHO の定義）な者の治療、予防、及び診断を目的としなければならない。小児から高齢者まで、どの年齢範囲にも同一の倫理原則が適用される。特に Directive 2001/20/EC（以下 Clinical Trials Directive）前文 3 では、弱者である小児（Clinical Trials Directive では未成年者を意味する）集団での医薬品の調査の必要性を認めると同時に、小児の保護を保証する次のような具体的規定を定めている。「しかし、小児用の治療を改善するため、小児を対象とする臨床試験は必要である。小児は、成人とは発育状態、生理、及び心理が異なる弱者集団に相当するため、年齢及び発育に関連した試験が、小児のベネフィットのためには重要である。ワクチンを含む小児用医薬品は、広く使用される前に科学的に試験される必要がある。これは、小児にとって有意に臨床的価値のありそうな医薬品が完全に試験されることを保証することによってのみ達成される。この目的のために必要とされる臨床試験は、被験者を最大限保護する条件下で実施されなければならない。したがって、臨床試験で小児を保護するための基準を定める必要がある。」小児を対象に実施される試験では、全ての発育段階及び年齢に対し、特定の保護条件を定めなければならない。

小児を対象とする医薬品の試験が必要となる理由は、様々な発表物に詳述されている。要約すると、小児は小さな成人ではない。薬物動態及び薬力学の差及び副作用の差は、成人よりも小児で多く見られる。成長及び成熟過程、並びに特定の特異的疾患は、小児に固

¹ ヒトに使用する医薬製造物の臨床試験の実施における GCP の履行に関する加盟国の法令及び行政規則の調和についての 2001 年 4 月 4 日欧州議会及び欧州連合理事会 Directive 2001/20/EC。OJL 121, 1.5.2001, p. 34

有のものである。小児では、医療行為による特異的な影響が見られる場合があり、そのような影響は曝露からしばらくしなければ見られない場合がある。残念ながら、これはこれまでの医薬品使用による惨事により実証されている。

小児は特別な保護を受けなければならないため、法的能力のある被験者（すなわちインフォームドコンセントが可能な成人）を対象に臨床試験を実施できる場合、小児を被験者にしてはならない。

小児を対象とする試験が必要であると証明された場合、通常は小児の中で最も脆弱でない者（すなわちなるべく年長の小児）を組入れなければならない。小児を臨床試験に組入れる必要がある場合、組入れるべき小児集団サブセットの選定は、被験薬の標的となる集団、外挿の可能性、及びそのようなアプローチの科学的妥当性に基づき行う。

小児用医薬品に関する新たな規制（Regulation (EC) No. 1901/2006）により、小児集団を対象として実施される臨床試験の数は増加するであろう。本ガイドラインの推奨は、既存の様々な文書（参照 4.2）に書かれた倫理原則を、現在の理解に則してまとめることを目的とする。今後、本文書の改訂が必要となる可能性もある。

2. 範囲

本文書は、Directive 2001/20/EC の規定及びその実施条項が適用される介入臨床試験実施の様々な倫理的側面に関する推奨を行うことを目的とする。医薬品は、疾患又は病態を治療、予防、又は診断することを目的として使用される。

本文書は、臨床試験の依頼者、治験審査委員会、規制当局、製薬会社、（治験の被験者に関係する）保険会社、全年齢の小児（未成年者、5.4 参照）を対象に実施される臨床試験の治験責任医師（及び治験に関わる全スタッフ）、家族、及び患者の代理人を含む臨床試験のいずれかの段階に参加する全ての者を対象とする。本文書は、Directive 2001/20/EC により発生した義務及び EMEA ガイドライン（同 Directive Article 4 (f)）に従う必要性に影響を及ぼさない。また、これらの推奨は、非商業的試験と商業的試験とを区別しない。

本文書は、小児での臨床試験の特異性に焦点を当てる。よって、法令の条項及びガイドラインと併せて読む。

本文書の推奨は、全員が弱者でありインフォームドコンセントを行えない小児（未成年者）の尊厳、福祉、及び権利を高め、保護することへの寄与を目的とする。小児を対象に実施される臨床試験は、この弱者集団を最大限保護する条件下で、小児には試験からベネフィットを得る権利があるという認識のもとで、実行されなければならない。

本文書が提供する推奨は、EU 諸国以外（特に発展途上国）で実施される臨床試験でも重要である。原則として、本ガイドラインの推奨は、臨床試験以外の試験（非介入試験など）にも使用できる。

3. 倫理的原則及び基本的権利

本文書に記載した倫理的原則は、例えば、世界医師会が発表したヘルシンキ宣言、国連の子供の権利条約、欧州連合基本権憲章（2000）、生命倫理と人権に関する世界宣言（UNESCO、2005）、ヒトゲノムと人権に関する世界宣言（UNESCO、1997）、ヒト遺伝情報に関する国際宣言（UNESCO、2003）、1948年の世界人権宣言、及び欧州評議会の生物学と医学のヒトへの応用における人権と人間の尊厳の保護のための協約：人権とバイオメディシンに関する協約で示されている倫理原則である。これらの原則は、GCP の ICH E6 ガイドラインにも、反映及び言及されている。

試験の目的上、次の 3 つの倫理原則を守る。すなわち、人権、有益、及び正当性の尊重である。なお、有益は良いことを行い、危害を回避するための倫理的義務と定義され、正当性は試験の負荷とベネフィットの公平な分配と定義される。これらは全て、小児を対象とする臨床試験に適用される。

4. 法的背景

4.1 法的背景

- 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, as amended (以下「Clinical Trials Directive」)
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, as amended
- Directive 2003/94/EC of the European Commission of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
- Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency
- Directive 2005/28/EC of the European Commission 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
- Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and the Council, as amended, on medicinal products for paediatric use (以下「Paediatric Regulation」)

4.2 関連ガイドライン

- Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (E 11), CPMP/ICH/2711/99
- Guideline for Good Clinical Practice (E 6), CPMP/ICH/135/95
- Choice of Control Group in Clinical Trials (E 10), CPMP/ICH/364/96
- CHMP Guideline on clinical trials in small populations, CHMP/EWP/83561/2005
- CHMP Guideline on conduct of Pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population (June 2006) EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005- rev.1
- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (revision 2) as required by Article 18 of Directive 2001/20/EC.
- Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (EudraVigilance – Clinical Trial Module) (revision 1) as required by Article 11, Article 17 and Article 18 of Directive 2001/20/EC.
- Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use (revision 1) as required by Article 8 of Directive 2001/20/EC.
- Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for

- human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial (revision 2), as required by Article 9 (8) of Directive 2001/20/EC.
- Detailed guidance on the European clinical trials database (EUDRACT Database) as required by Article 11 and Article 17 of Directive 2001/20/EC, CT 5.1 Amendment describing the development of EudraCT Lot 1 for 1 May 2004 and CT 5.2 EudraCT core dataset.
 - Revised Questions and Answers on Clinical Trials (Notice To Applicants, Volume 10, April 2006)
 - World Health Organization, Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research (Geneva, 2000)
 - Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (Geneva 2002).
 - Management of Safety Information from Clinical Trials. Report of CIOMS Working Group VI.
 - Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP) guidelines.

5. 定義/用語集

5.1 治験審査委員会

Clinical Trials Directive Article (k) では、次のように定義されている。

「各加盟国における医療従事者及び非医療メンバーからなる独立組織であり、治験実施計画書、治験責任医師の適性、施設の妥当性、及び被験者への情報提供とインフォームドコンセント取得のために用いられる方法と文書について意見を表明することにより、治験に参加する被験者の権利、安全、及び福祉を保護すること、及びその保護を公に保証することに責任を負うものである。」

5.2 小児集団

Regulation (EC) No. 1901/2006 によれば、「小児集団」という語は、出生から 18 歳までを指す。この語は、本推奨の全体を通じて、小児年齢層全体を指すために使用される。

5.3 小児

小児を 2 歳から 11 歳までの者としている ICH E11 ガイドラインとは異なり、本推奨での「小児」という語は、Clinical Trials Directive の記述に従い、未成年者を意味する。

5.4 未成年者

Clinical Trials Directive Article 4 では、小児を未成年者としている。法的行為能力に関して Clinical Trials Directive を引用又は参照する場合、「未成年者」という語が用いられるが、これには出生から法定成人年齢（通常 18 歳以上、まれに 16 歳）までの全ての者が該当する。

5.5 未成年者の法的保護者

Clinical Trials Directive は法的保護者の定義を規定していない。これは、加盟国の法令により法的保護者の定義が異なるためである。各加盟国での法的保護者の定義の詳細について

は付録 1 を参照のこと。小児を対象に実施される臨床試験のほとんどでは、法的保護者は両親又は片親である。

本文書では、法的保護者の概念を、未成年者に代わって同意を行う親又は加盟国の国内法令で定義される法的保護者として理解すること。

5.6 インフォームドコンセント

Clinical Trials Directive Article 2 (j) では、インフォームドコンセントを次のように定義している。

「同意能力のある者又は同意能力のない者の法的保護者が、臨床試験の本質、重要性、予想される影響、及びリスクについて十分に知らされ、適切に資料を示された後に、臨床試験への参加を自由意思で決定することで、書面で、日付及び署名が記載されていなければならない。本人が字を書くことができない場合、各加盟国の法令で規定されたとおりに、例外的なケースとして、1名以上の立会人が同席して口頭での同意を行っても良い。」

本定義が言及している立会人は、未成年者であってはならず、治験依頼者及び治験責任医師から形式上、独立していなければならない。インフォームドコンセントに関わった全ての者の氏名及び当該小児との関係についての十分な詳細を明記する必要がある。

本推奨では、「同意」は法律で定義された同意のみを指す。

5.7 アセント

アセントの概念は Clinical Trials Directive に明確に示されていないが、ヘルシンキ宣言では次のように認識されている。

「未成年者のように法的行為能力がないとみられる被験者が、試験参加についての決定にアセントを表すことができる場合には、治験責任医師は、法的な資格のある代理人からの同意のほか、さらに未成年者のアセントを得なければならない。」

未成年者を対象に実施される臨床試験に対し、Clinical Trials Directive は、法的保護者のインフォームドコンセントを要求している。Clinical Trials Directive Article 4 には、次のように記載されている。

「未成年者についての臨床試験は、他の全ての関連規定に加え、以下の場合にのみ行うことができる。(a) 親または法的保護者のインフォームドコンセントが得られている。同意は、未成年者の推定される意思を代表していなければならない、未成年者が損失をこうむることなくいつでも撤回できるものである。(b) 未成年者は、未成年者についての経験を有するスタッフから、臨床試験について、そのリスクとベネフィットについて、理解力に応じて情報を与えられている。(c) 自分の意見を持ち、与えられた情報を評価できる未成年者による、臨床試験への参加拒否もしくは参加中止の明示的な意思は、どの時点であっても治験責任医師もしくは治験総括医師により考慮される。」

本文書では、「アセント」は Clinical Trials Directive Article 4 (c) の文脈に沿い、臨床試験に参加する未成年者の意志表示として理解する。

一部の著者は、年齢に適した情報を提供し、アセントを取得し、可能な場合には小児からの書面での確認を取得するプロセスの結果を反映する「分かった上での合意」という語句を使用している。自発的に、情報に基づく決定を下す、すなわちアセントを表すための小児の能力は、年齢、成熟、及び以前の人生経験や疾患経験に伴い高まる。

「推定される意思」の概念により、親又は法的保護者は、これまでの小児の人生で小児と接した経験に基づき、小児及び小児の利益を保護する自らの義務を表明することができ

る。

5.8 年齢層

本推奨では、小児集団の特定のサブセットに言及するとき、意味を明確にするため、年齢範囲を示す。「小児」という語は、ICH E11 で定義された2～11歳の年齢範囲に限定されない。ICH E11 に定義された小児集団以外のサブセットは、次のとおりである。早産新生児、正期産新生児（出生～27日）、幼児（1～23ヵ月）、青少年（12～17歳）（「小児」及び「未成年者」については上記参照）。小児が親権から解放される²又は治験参加中に成人することにより、青少年は決定を下し、インフォームドコンセントを行う法的行為能力を得ることができる。

これらの年齢層は、特に発育の観点からは、成熟との十分な相関を示さないこと、治験は、治験実施の倫理的側面を検討結果、複数の年齢層にわたり実施されることに注目しなければならない。

6. インフォームドコンセントのプロセス

6.1 法的保護者からのインフォームドコンセント

小児（未成年者）は、法的に拘束力を持つ同意を行えないため、親/法的保護者（上記の定義を参照）に、小児の代理としてのインフォームドコンセントを求めなければならない。Clinical Trials Directive Article 4 (a) は、小児を治験に登録する前に、親/法的保護者による特定の書面でのインフォームドコンセントを求めるよう要求している。治験の目的と内容、考えられるベネフィットとリスク、及び治験の実施に責任を負う治験責任医師の氏名と専門分野のバックグラウンド情報（学歴、職歴など）、及び治験に関する詳細を問い合わせるための直接連絡先（電話、電子メール）についての情報を、経験豊富な治験責任医師又は適切な訓練を受けたその代理人が、各親又は法的保護者に提供する。親/法的保護者には、小児を臨床試験に参加させることによるベネフィットとリスクを検討するための十分な時間及び必要な情報を与える。そのような情報を提供する際、特に親が小児の病態についての経験が浅い場合は、親が感じる恐怖と不安に配慮することが重要である。しかし、親/法的保護者は、より詳細で明確な情報を求めたり、同意の意味について熟考するために長い時間を必要とするかもしれない。これは特に、自分に対してのみ責任を負う成人の治験とは異なり、彼らが小児に対する全責任を負うためである。

親及び法的保護者に与えられる情報に関して、治験審査委員会の審査項目を付録 2 に提示した。

インフォームドコンセントを求める治験責任医師は、親/法的保護者に過度の圧力をかけてはならない。例えば、

- Clinical Trials Directive Article 4 (d) によれば、治験に小児を登録させるための金銭的勧誘があってはならない。金銭的報酬は、補償と実費を除き提供してはならない。
- Clinical Trials Directive Article 4 (a) に従い、たとえインフォームドコンセントが書面で作成されていても、それを無効にできることを親/法的保護者に知らせなければならない。
- Clinical Trials Directive Article 4 (a) に従い、治験への参加を断ったり、中止することにより、小児の治療に不利益が及ばないことを、親/法的保護者に保証しなければならない。

² これは法律用語であり、未成年者が特定の活動（結婚など）を通じて親権から解放されるという例外的条件下で適用される。