

- Clinical Trials Directive Article 4 (a), (b), (c) に従う同意は、小児のアセントを得る試みと同時に親/法的保護者から取得しなければならない。

親と医師との間の複雑な関係において、特に慢性疾患、稀な疾患、及び急性の重篤な疾患の場合、又は親が比較的教育を受けていない場合、親の側に実感されない義務及び感情的従属のリスクがある。さらに、双方ともこれを認識していない場合がある。しかし、治験責任医師は意思決定に参加してはならず、なおかつ情報が理解され、決定に至るまでに十分な時間があつたことを保証しなければならない。情報の提供は、連続的プロセスでもある。

16～18歳の青少年が、もはや国内法で定義される未成年者でなくなった場合、すなわち「親権から解放された未成年」である場合、同意能力のある成人に対して行うように、これらの者から書面でのインフォームドコンセントを得る必要がある。このような条件下では、親/法的保護者からのインフォームドコンセントは必要とされないが、青少年はまだ脆弱であるため、より丁寧な話し合い及び説明が必要であると考えられる。

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

付録1を参照のこと。

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

インフォームドコンセントを取得するプロセスでは、必要に応じて、医学用語に精通し、治験依頼者及び治験責任医師から独立しており、言語、社会的習慣、文化、伝統、宗教、及び特定の民族間差についての経験が豊富な文化の仲介者の協力を得られなければならない。

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

上記のとおり、治験責任医師は法令に従い、十分な時間をかけて情報を提供し、法的保護者の同意及び小児のアセントの取得を試みなければならない。

同意は動的、連続的プロセスであり、したがって小児を治験に登録する前に得られなければならないばかりでなく、試験期間中連続的に維持されなければならないことを理解する必要がある。これは例えば、毎回の来院で簡単な話し合いを行うことにより実行できるであろう。診療録又はそれに相当する文書に、このプロセスを記録することが望ましい。この話し合いは、小児、親、及び治験責任医師の間で行われる会話の一部として行い、治験の全ての面、ただし特に治験に関して新たに得られ、親及び小児の治験参加継続の意欲に影響を及ぼすかもしれないあらゆる新情報に焦点を当てること。

特に長期治験では、治験責任医師は小児の成熟及び小児のアセントを示す能力を確認する。

治験期間中に法的保護者が交代するという稀なケースでは、なるべく早くインフォームドコンセントを再取得するよう努める。

6.5 同意の取下げ

いかなる状況においても、親/法的保護者は、臨床試験への参加を拒否する権利について知らされなければならない、理由を伝えることなく、自由にインフォームドコンセントを取

下げる権利を有する。治験参加の中止が小児に不利益を及ぼすことがなく、いかなる損害ももたらさず、治療に影響を及ぼさないことを、親/法的保護者に保証する。また、同意の拒否や試験参加への同意の取下げにより、関係者が責任を問われたり、差別を受けてはならない（保険又は雇用などに関して）。

小児の臨床試験参加のインフォームドコンセントを行った法的保護者には、試験の進行に従いそれを追跡する機会を与え（臨床的に不適當な場合、例えば全身麻酔下の手術時等を除く）、小児の試験参加を中止すべきかどうか随時決定できるようにする。盲検試験への参加を中止し、親/法的保護者が治験の進行を引き続き追跡することを希望する場合、治験が終了するまで実際のデータは閲覧できないという情報を伝える。

処置中（麻酔中など）に同意が取り下げられた場合、小児の健康を危険にさらすかもしれないため、直ちに処置を止めることができない場合がある。

小児が治験参加を中止した後も、治験責任医師は治験に関連する事象を報告する責任を負うことを強調しなければならない。また、治験責任医師は適切な治療及び追跡調査を保証する必要がある。

7. 小児被験者からのアセント

必要に応じて、小児は親と共に同意（インフォームドコンセント）のプロセスに参加しなければならない。小児を話し合い及び意思決定プロセスに参加させるのは、小児の成熟を尊重してのことである。本プロセスは、Clinical Trials Directive Article 4 (a) に従い、インフォームドコンセントが未成年者の推定される意思を反映するよう、十分に時間をかけて、親又は法的保護者からの同意取得と同時に実施すること。小児の保護における親の中心的役割を認識すること。親は、治験について知らされた後、治験責任医師に会う前に、自分と小児だけで議論したいと考える場合もある。

小児がアセントを示すことができるか否かの評価は、暦年齢のみにより行わず、発育段階、知的能力（特に特別支援児や学習困難児）、人生/罹病歴といった他の因子も考慮する。この評価は、治験責任医師が親/法的保護者と話し合った後で行う必要がある。しかし通常は、親が最も小児について知っているため、一般的には可能な限り、小児が情報を理解したかどうかを判定するのは親である。

Clinical Trials Directive では、未成年者のアセントに「配慮」することのみを義務づけている。しかし、法的義務はないが（Clinical Trials Directive の関連規定については第 5.5 項を参照）、本文書では、治験責任医師が法的保護者のインフォームドコンセントに加え、小児のアセントも取得することを推奨する。小児のアセントを取得しない場合、根拠と共にそのことを、親/法的保護者と治験責任医師が署名した同意書に記録することが望ましい。法的保護者のインフォームドコンセントが得られない限り、未成年者のアセントのみでは、治験への参加を許可するには不十分である。

年齢に適した情報を、年齢及び精神と知性の成熟に適した言語と言い回しで提供するため、成人用と小児用の別々の説明文書並びに成人には同意書と小児にはアセント文書を使用する。アセントを得るための説明文書及びアセント文書は、年齢に適したものとし、治験の目的、並びに正直かつ怖がらせることのない言葉で書かれたベネフィットと有害性に関する情報を提供できなければならない。推奨される内容については、付録 3 を参照する。

上記のとおり、アセントは同意と同様に、連続的なプロセスであり、治験期間中も（毎回の来院時などに）これを得るよう努めなければならない。治験期間中は、いつでも小児からの異議申し立てに配慮すること。小児の意志を尊重する。小児に理由を述べるよう強制しない。いついかなる理由であれ、何の損失も不利益も負うことなく、治験参加を自由に中止できることを小児に知らせる（第 6.5 項参照）。

小児に説明し、アセントを求めるプロセスは、治験開始前に明確に定義し、小児ごとに記録する。アセントを表明できない年齢層（新生児など）、治験条件（緊急状況下における治験）もあるが、小児への説明プロセス及び小児の回答は記録する。

7.1 年齢層及び成熟レベルに応じたアセントの取得

7.1.1 出生～3歳の小児

本年齢層では、アセントの取得は不可能であり、治験の理解は期待できない。

7.1.2 3歳以上の小児

本年齢層では、合意する能力が現れ始める。本年齢層の小児は、いくらかの理解力を有するが（就学前の小児）、年齢と成熟度に適した説明がなお必要であり、たとえ説明を行った後でも、アセントの取得は不可能であると評価される。

認知についての研究では、比較的幼い小児がアセントを表す能力をかなり有していることが示されている。3～4歳の小児は向社会的表現の一部を理解することが認められている。9歳以上の小児は、治験のベネフィットとリスクを理解できる場合があるが、対立する情報や抽象的な情報を理解する力が比較的低い。小児用の説明文書を作成する際は、このことを考慮に入れること。ほとんどの小児は、一部の親と同じく、無作為割付けを理解できそうにない。また、慢性疾患患児では、以前の人生経験を基に独立して判断を下す能力を発達させることが困難であることが示されている。

いずれにせよ、小児の学齢期（約6又は7歳）、すなわち読み書きができる時に、小児に情報を与え、上記のとおりなるべく書面でアセントを取得し、その後もアセントを追跡することは重要である。

7.1.3 青少年

青少年の健康に対して多くの脅威があることは依然明らかであるが、本集団を対象とする試験の実施は依然困難である。青少年は小児年齢層に属しているが、人生の他の分野では成人として判断を下す能力を有する。アセントを取得する試みでは、青少年時に発現する独立して意思決定を下す能力と、親又は法的保護者により提供される特別な保護の継続の必要性とのバランスを取らなければならない。ほとんどのガイドライン及び公表論文は、青少年が一定の状況下では、独立して判断を下せることを認めており、Clinical Trials Directive Article 4の文脈に沿い、これを尊重しなければならない。より若い年齢層と同様に、個人の能力は認知の発達及び人生/疾患経験にも関連している。

未成年者である青少年からのアセントは、取得するよう試み、なるべく尊重する。いずれにせよ、Clinical Trials Directiveは親又は法的保護者の同意を要求している（Article 4 (a)を参照）。臨床試験に関する情報は、理解力及び成熟度に応じて青少年に提供する必要がある。

青少年を対象とする治験のもう1つの問題は、秘密の保持である。これは、特に違法薬物、性行為、暴力といった社会的に微妙な問題の治験では重要である。Clinical Trials Directiveが青少年の独立した同意を求めていないため、アセントの取得はますます重要となる。

一部の加盟国では、青少年を扱う際、親が立ち会うことにより裁量及び職業的守秘義務が、医療従事者を縛る場合がある。したがって、本年齢層を対象とする臨床試験では、親権からの解放状況、及び治療に同意できる年齢と同様に、青少年に関する情報を親へ開示することの特殊な側面を考慮に入れ、当該青少年に明示する。

青少年が法的に親権から解放された場合、すなわち未成年者でなくなった場合、なるべく早く当該成人からインフォームドコンセントを直接取得するよう努めなければならない。提供した情報が、十分に理解されたことを保証できるよう注意する。

7.2 小児と親/法的保護者との意見の相違

小児とその親又は法的保護者との間にある意見の相違を理解し、尊重するため、あらゆる努力をする。小児からの強い明確な異議は、尊重する。

8. 小児を対象とする治験の治験審査委員会の構成

Clinical Trials Directive によれば、いずれかの年齢層の小児を対象として実施される臨床試験に関して意見を述べる場合、治験審査委員会は適切な専門家の意見を必要とする (Article 4 (h))。「小児専門家を有する治験審査委員会、又は小児科分野での臨床的、倫理的、及び心理社会的問題についての助言を受けた治験審査委員会が、治験実施計画書を是認する。」専門家は、治験審査委員会の常任委員でも、アドホックに助言を提供し、意見を求められる専門家でも良い。アドホックに参加する小児専門家を含む治験審査委員会の全委員は、治験依頼者、治験責任医師、及び申請された治験から独立していなければならない。協力した専門家及び治験審査委員会の委員の資格及び専門分野を記録し、その意見書に添付すること。

治験審査委員会の小児科分野での専門性は、治験実施計画書の初版及びその後の重大な変更を審査する際に、活用されなければならない。複雑な治験実施計画書又は重篤な小児疾患を対象とする治験実施計画書の評価には、小児科専門の治験審査委員会を利用することを検討しても良い。治験審査委員会には通常、一般人も参加するが、その一部が親でも良い。

8.1 小児専門家の例

小児専門家は、小児を専門的に診療してきたことのみならず、小児の発育、倫理、及び心理社会面の様々な教育、訓練、及び経験に基づき定義される。したがって、i) 小児科医師の資格を持つ医師、ii) 小児科専門の倫理学者、iii) 小児科専門の薬理学者、iv) 資格を持つ小児科専門の看護師又は心理学者などが含まれる。資格に加え、専門家は、数年以上の小児科での治療経験、及び同様の年齢層の小児を対象に実施された数件の治験の治験責任医師を務めたなど、同様の年齢層の小児を対象とする臨床試験を直接経験したことを示せると良い。

この条件を 1 名で満たせない場合、複数の小児科分野の専門家が共同で必要な専門性を満たすことでも良い。治験審査委員会は、利用する専門家について文書化・記録する。

8.2 治験実施計画書に関する意見

治験に参加する小児を十分に保護する必要性に配慮し、また治験実施計画書に関して意見を述べるために、治験審査委員会は小児の保護の観点から治験実施計画書の内容も確認しなければならない。国内法で治験審査委員会が科学的審査に責任を負わない場合でも、同委員会は、治験実施計画書がその分野の専門家による十分な審査を受けたこと、又は適切な学術団体が治験を科学的に適切であると確認したことをチェックしなければならない。これは、臨床試験を承認するプロセスにおいて、国の所轄官庁により評価される。

特に、以下の点を検討する。

- 該当する治験が、同一の仮説に基づく同様の治験を繰り返していないか(これは避ける)
- 小児の保護及び安全性が保証され(リスク、恐怖、疼痛、及び苦痛が最小化されるなど)、適切な小児専門家の意見を全ての治験実施施設で利用できる。
- 治験の目的を達成するために小児を組入れる根拠、年齢層の選択の根拠が示されている。年齢層により、選択/除外基準に妊娠検査結果を含めなければならない場合がある。
- 適切な非臨床データが、小児での製剤使用の前に得られている。このようなデータは、ICH E11 ガイドラインなどに規定されている。これには、幼若動物試験、モデリング試験、又は他の予測試験のデータが含まれる。
- 初期仮説、安全性、期待されるベネフィットの評価、及び組入れる小児の年齢範囲を正当化するため、得られているエビデンス(関連発表物など)の広範かつ包括的検討及び被験薬の非臨床試験を閲覧、検討できなければならない。また、予測される対照との差が記載されなければならない。
- 治験実施の質が高く、解釈可能な結果が得られると考えられる。モニタリング、監査、及び品質保証について記載されている。
- 治験では、年齢に適した医薬品の剤形が使用される。
- 小児を対象とする臨床試験の実施について適切な専門性を有する独立データ安全性モニタリング委員会(DSMB)は、特に根拠がない限り、治験実施計画書に記載される。
- 好ましくない結果が得られた期間を含む適当な時間枠内での、系統的かつ独立的な結果の発表について治験実施計画書に規定されている。
- 治験実施計画書は、治験の完了後、治験薬のベネフィットとリスクのバランスが否定されない限り、治験に参加した患者に必要なに応じて医薬品を提供することを記載している。
- 治験審査委員会及び所轄官庁は、登録される小児の健康と福祉が保護されるように、治験依頼者が定期的に試験のリスクとベネフィットのバランスをモニターし、再検討することを保証しなければならない。
- 無作為化試験では治験開始時に、均衡がなければならない(「優先すべき治療が専門医の間で[...]実際に不確定」でなければならない)。参加者は既存の治療より劣ることが分かっている治療を受けてはならない。

治験審査委員会が小児を対象とする治験を審査しやすいように、付録 2 に小児を対象として実施される臨床試験を審査する時に配慮すべき点の一覧を示した。

9. 小児集団を対象に実施される臨床試験のデザイン

9.1 デザイン及び解析

臨床試験のデザインは、治験の目的及び回答すべき科学的疑問に依存する。治験が、規制が要求するデータを得るために実施される場合、EMA ガイドラインなど、小児を対象とする薬剤開発のための科学的ガイドラインを参照しなければならない。

実施すべき治験の実現可能性を保証するため、試験デザインは、治験に参加する年齢層の患者(なるべく年長の小児又は青少年)又は患者の代理人に相談した後で設定するのが望ましい。

治験に組入れる小児の年齢層の選択(第 1 及び 8.2 項参照)に加え、特定民族のサブグループ又は特定遺伝特性(G6PDH 欠損など)を持つサブグループの組入れ(及びおそらく検出)に特に注意しなければならない。遺伝的多様性により、薬物代謝、薬剤の奏効、及び予想される副作用に、有意差が発生する場合がある。

成人を対象とする治験と同様に、小児を対象に実施される治験でもバイアスを回避する

ためのあらゆる対策を講じなければならない。例えば、非盲検試験や非対照試験による有効性の実証は、バイアスの影響が大きくなりやすいため、可能な限り避ける。

製剤の投与法の違いを隠すことができない場合などは、可能な限り評価を盲検化するための規定を非盲検試験に加えること。評価（すなわち系統的な評価と記録）は、多くの場合、親又は他のケア提供者による評価に基づく。可能な限り、小児による評価も追加的に取得する。

非対照試験による有効性の実証（ICH E6を参照）は、原則として避ける。このような試験は、プロスペクティブな経時的試験として使用されるか、あるいは予め定義されたサブグループを対象に実施されない限り、安全性を実証するには不十分である。稀な疾患の患児を対象に実施される治験は、より一般的な疾患を対象に実施される治験と同一の方法基準に従う。代替的（従来とおりでない）デザインや解析については、その根拠を示し、規制のためのデータを得るために使用する場合、これらについて所轄官庁の合意を得ることが望ましい。

小児を対象に実施される治験の規模は、なるべく小さく、なおかつ十分な統計学的検出力で適切な有効性を実証するのに十分な大きさとする。リスク及びベネフィットの解析と共に、比較的少数の小児を対象とする治験を、比較的多数の小児を対象とし比較的侵襲性の低い手技を用いる治験と比較検討する。アダプティブデザイン、ベイズ流デザインなどを用いることにより、臨床試験の規模を最小化することができる。

9.2 小児対照群

プラセボの使用を含む対照群の使用は、均衡を前提とし、治験で調査される病態に適し、科学的根拠が示されなければならない。

9.2.1 プラセボの使用

小児は同意能力を欠くため、小児でのプラセボの使用は、成人での使用よりも制限される。特に重篤な、生命を脅かす病態に対しては、プラセボの使用により有効な治療が控えられる場合、プラセボを使用しないこと。プラセボの使用は、小児を対象とする治験でも、科学的理由により必要とされることが多い。どの特定の治療についてもエビデンスが不足している場合、又はプラセボ効果の変動が非常に大きいことが分かっている場合（疼痛、花粉症など）、プラセボの使用が成人の場合と同様に小児でも正当化される。治療が有効であることを示すエビデンスが豊富であるほど、プラセボ使用の倫理的正当性は低い。

プラセボの使用は、治療を行わないことと同義ではない。例えば、プラセボを標準治療に追加して使用しても良い。特に重篤又は急速に進行する疾患においては、全てのプラセボ使用は、曝露を最低限に留め、不可逆的障害を回避するための手段と併用されなければならない。必要に応じて、救済³治療及び脱出处置⁴を設定すること。プラセボの使用を詳細に検討し、それに挑戦すべき他の状況としては、治験実施計画書で実薬治療を控えることになっている導入期間が挙げられる。

プラセボを対照薬として検討しうる状況としては、例えば、病態に対して一般的に受け入れられている治療法がなく、治験薬が疾患の経過を変化させる可能性のある最初の医薬

³ 救済とは、患者が設定されたレベルに達するとすぐに、危険又は苦痛を回避するために治験薬投与に追加して行われる治療（疼痛治療など）を指す。

⁴ 脱出とは、治験期間中に病状が悪化するか、設定されたレベルまで改善しない被験者を迅速に除外することを指す。

品である場合、又は病態に一般的に用いられる治療法の有効性が疑わしいか、望ましくない副作用を伴う場合が多く、リスクがベネフィットを有意に上回る場合が挙げられる。

必要に応じて、他の治験デザインを検討すること。実薬対照試験は、プラセボ対照試験よりも解釈が困難な場合があるが、ベネフィットとリスクのバランスの比較について有用な情報を提供する可能性がある。ICH E6 ガイドライン及び他の関連ガイドラインを参照する。改訂ヘルシンキ宣言第 29 条に關係するプラセボ対照試験についての CPMP 声明⁵も、参照する。

したがって、小児を対象とする臨床試験にとって、プラセボの除外を検討することは、プラセボの使用を検討することと同様に重要である。

9.2.2 優位性試験と非劣性試験

同等性試験と非劣性試験、その中でも特に小児集団で実際に登録可能な被験者数での同等性マージン及び非劣性マージンの選択は、いくつかの問題を伴うため、優位性試験の代わりにこれらを使用する場合は、その根拠を完全に示す。また、治験の実施に一貫性がなければ、同等性試験又は非劣性試験で、治療間の差が更に不明瞭となる可能性がある。方法の問題に関する既存のガイドラインや、治療分野別の EMEA ガイドラインを参照する。

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

小児で使用される薬剤の多くは、完全には評価及び許可されていないため、対照実薬は、徹底した考察により選定すること。販売承認を受けていない医薬品は、エビデンスに裏付けられた標準治療に相当する場合、対照薬として適切であるとみなされる。標準治療の定義は様々であり、治験のデザイン及び解析では、これについての検討が必要である。

9.2.4 放射性同位体を含む医薬品を使用する臨床試験

放射性同位体が治療に必要とされる場合を除き、放射能を回避するために安定同位体の使用を検討する。

10. 疼痛、苦痛、及び恐怖の最小化

身体的及び精神的な痛みは、可能な限り予防し、不可避の場合は効果的に処置する。そのためには、身体的な疼痛及び苦痛の強度を評価し、ガイドライン及び年齢と病態に適した検証済みの評価尺度に従い、定期的にモニターする必要がある。これは、それを表現できない早産児、新生児などの小児では特に必要である。疼痛の強度を有効に低下させる治療を施し、実施された評価を基に定期的にこれを見直す。適切であれば、すなわち十分に理解のできる小児には、患者管理鎮痛法を使用して良い。疼痛は、疾患又は病態自体に直接的に起因する場合と、医療行為に直接的又は間接的に起因する場合とがある。痛みを伴う処置は、最小限に留める。これは、反復採血を必要とする場合、局所麻酔下で留置カテーテルを導入することなどにより達成できる。検証済みのものであれば、非侵襲的手法を

⁵ <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/1742401en.pdf>

優先する。薬物動態データの母集団アプローチ及びスパースサンプリングにより、各小児の血液試料数を減らすことができる。

親/法的保護者には、どの手技が通常治療の一部で、どの手技が治験との関係で実施されるものかを知らせる。何らかの調査又は処置を行う前には、不安と痛みの子感を軽減するために、年齢に適した説明を、正直かつ怖がらせないような言い回しで小児に行う。小児にとって恥ずかしい（したがって、精神的な痛みを伴う）かもしれないあらゆる処置（脱衣など）は、避けるか説明すること。痛みを伴う処置の例としては、身体的不快感（冷たさ、熱さ、又は光、騒音への曝露）、配置と固定、採血（毛細血管、静脈、及び特に動脈から）、血管アクセス、生検、腰椎穿刺、試料採取、負傷した四肢又は身体の一部の反復検査、気管内挿管と気道浄化、経口又は経鼻挿管などの侵襲的手技が挙げられるが、これらに限定されない。また、鎮静が必要とされる場合、モニタリングを計画し、処置のために必要とされる鎮静の適切なレベルを維持する。

疼痛、苦痛、及び恐怖を最小化するため、施設は保育に適し、施設の人員は小児の世話をする訓練を受け、経験豊富な医療従事者の管理下になければならない。スタッフは、親（又は法的保護者）と小児の両方とコミュニケーションをとる訓練を受けていなければならない。治験に参加した小児は、適切な家具、玩具、活動、及び必要に応じて学校への出席を含む、慣れた環境で扱われ、小児の懸念には、熟練した人員が対処しなければならない。

恐怖は可能な限り予防し、それが不可能なら、最小限に留めること。小児にとっての快適さと安心の必要性を、常に忘れない。処置の変更は、小児に通知する。小児を親又は親しい者から引き離すのは、可能な限り避ける。やむをえない場合、安心感を与えることができそうな治験スタッフが常に小児に付き添う。苦痛や異議の徴候が見られたら、処置を中断する。小児を安心させるか、はっきりと処置を断念する決定を下すために、小児が自分の思いとおりになると感じられるまでの小休止、更なる説明、及び状況の評価が必要となる場合がある。

疼痛、苦痛、及び恐怖に対する小児の反応のばらつきを考慮に入れる。小児の疾患が慢性か急性かにより、異なる反応が予想される。医学的手技がもはや「懲罰的」と思われなくなれば、疼痛耐性は年齢及び成熟に伴い高まる。

全ての状況で、調査/介入は有効なデータを得るために必要な最小限に留め、被験者数/年齢に適した材料及び装置を用いて、前もって試料採取の試行回数を制限するなどして実施する。

11. リスク評価とモニタリング

小児の利益は常に、科学及び社会の利益より優先させる。リスクを評価し、モニターする際、小児の利益は最重要事項である。リスクは、ベネフィットとのバランスにより検討されるべきである（第12項）。

11.1 リスクの評価

治験実施計画書を評価し、治験を実施する際、リスク評価は非常に重要なステップである。リスクは、(実際の又は理論上の) 起こりうる危害又は行為によって起りうる結果と定義される。これは、身体的、精神的、又は社会的なものでもあるかもしれないし、即座に又は遅延して発生する場合もある。これは、年齢層により異なる場合がある。リスクは、その起る確率、程度、期間に関して評価する。小児を対象とする治験では、成人で通常懸念されない潜在的リスクについて分析する必要がある。なぜなら小児では、被験薬又は治

験の遂行により、成人では認められていない副作用が起こる場合があるからである。治験のリスクを徹底して分析し、治験審査委員会が承認の可否について結論を下すことができるように、治験実施計画書にその旨を記載することは、治験責任医師の責務である。

リスク評価には、被験薬又は対照薬のリスク、場合により実薬を投与しないリスク、疾患そのもののリスクの評価が含まれる。起こりうる危害の分析には、治験の侵襲性と介入性、起こりうる危害の重症度と重篤度、副作用の可逆性、及び副作用の回避の可能性が含まれる。同一集団を用いて治験を繰り返すことも、起こりうる危害の1つである。1人の個人を複数の臨床試験に登録することは、避けなければならない。

前臨床データ及び成人から得られる情報による小児治験を行なうタイミングも、リスクレベルに関係するかも知れない。すなわち治験の実施が「早すぎて」行われる場合あるいは成人データの取得を待つために、有効と考えられる医薬品を小児で治験するのが遅れる場合である。

年齢に見合った小児用製剤を使用できないことも、リスクになりうる。発症前の診断（遺伝子診断など）後に難治疾患のリスクを開示すると、選択の機会及び自由が損なわれるといったリスクが生じるかもしれない。同様に、プライバシーの侵害も、起こりうる危害と考えられる。

小児の利益と研究上の利益とが相反する可能性のある治験では、問題が発生した場合に備えて、治験実施計画書に、以下のような問題（すなわち、処置を行うことによる危害や処置を行わない危害）の対応について述べておかねばならない。治験そのもののリスクに加え、多様な専門性や経験を有する参加施設で発生するような外部のリスクに対して、どのように評価するかも準備しておく必要がある。

どの程度の確率でリスクが発生するかが不明であるため、リスク評価は実際には、難しい；リスクに影響を及ぼす要素を治験実施計画書で特定しておく。最後に、特定されたあらゆるリスクは、可能な限りそのようなリスクを予防、最小化、及びモニターするために測定できるようにしておく。

リスクレベルの大きさとそれに伴う潜在的な利益に基づき、治験審査委員会の承認は判断される。治験実施の承認の可否の判定を下すため、以下のリスクレベルを提案する。

- 最小リスク（定義：日常生活又はルーチンの理学的検査や心理的検査の実施中に、通常経験されるものより少ない危害又は不快感の起こる確率）
- 最小リスクよりやや高リスク
- 最小リスクよりかなり高リスク

これらのリスクカテゴリーの実例を付録4に提示した。

11.2 リスクレベルのモニタリング

リスクレベルは、治験期間中に知識が増加するにつれて、経時的に高まる可能性がある。リスクは、連続的にモニターし、治験実施計画書で予め特定しておく。特に安全性又は服薬不遵守に関係する予定外解析又は予定解析のために、治験実施計画書に中止基準を規定する。データ安全性モニタリング委員会（DSMB）を使用することが望ましい。DSMBには、小児科の専門家を含める。特定の薬物動態試験などで、DSMBを使用しない場合は、その根拠を示す。

Clinical Trials Directive に従い、臨床試験の全期間を通じて年に1度又は要請に応じて関係加盟国の所轄官庁及び治験審査委員会に提出される安全性報告書において、治験依頼者が治験薬によりもたらされる（実際の及び理論的な）リスク及び危害を特定及び評価する。本報告書で治験依頼者は、臨床試験に登録された小児集団での被験者の安全性を具体的に分析し、科学の発達又は試験の過程で起こった事象を踏まえて、小児集団における最新の

リスク-ベネフィット評価を示す。

12. ベネフィットとその尺度

直接ベネフィットとは、個人にとってのベネフィットや集団にとってのベネフィットを指す。本文書の目的上、「間接ベネフィット」という用語は使用しない。

ベネフィットは、治験に参加した小児又は小児集団が受ける、治療、診断、又は予防の進歩として定義される。これは、被験者が経験する具体的な成果物といえるかもしれない。このことは、有効性又は安全性が高まることによりリスクとベネフィットのバランスがよくなること又は少なくともリスクとベネフィットのバランスが既存治療と同等であると予想される代替の治療の提供を受けたことを通じて得られる。ベネフィットは、患者への治療に対する貢献（たとえば、より優れた投与経路、投与頻度の減少、投薬過誤の可能性や服薬遵守に関する改善、治療期間の短縮、又は年齢に適した臨床的意義のある剤形など）からも得られる。

同じ疾患又は特徴の類似した疾患を患い、その疾患に対する被験薬が有益と思われる小児の集団にとってのベネフィットは、病態や治療についての知識が増加することと定義できるかもしれない。このような知識の増加はおそらく、診断、治療、又は予防の改善につながるものと思われる。そのようなベネフィットの尺度としては、得られた知識の重要性、解決すべき問題の難しさ、問題の共通性、提案された治験から得られる結果の見込み、及び得られたベネフィットの有用性などが挙げられる。

12.1 ベネフィットとリスクのバランス

リスクのレベルの大きさとそれに伴うベネフィットに基づき、治験審査委員会の承認の可否は判断される。リスクレベルは、治験依頼者が提示し、治験審査委員会が評価する。リスク及びベネフィットの評価は、それぞれ出現率及び予測に基づくこともあるので、その評価は、治験が行なわれている病態又はその疾患の重症度と代替治療のリスク及びベネフィットともバランスが取れていなければならない。

以下の例では、リスクレベルが小児集団での治験のベネフィットとバランスが取れているとみなされる。

- 最小リスクで、個人にとってのベネフィット又は集団にとってのベネフィットが得られる。
- 最小リスクよりやや高リスクで、個人にとってのベネフィット又は集団にとってのベネフィットを持ち、リスクとベネフィットのバランスが、利用可能な代替治療と少なくとも同等である。
- 最小リスクよりかなり高リスクであるが、その個人にとってのベネフィットがあり、そのベネフィットがその個人の病態に対して利用可能な他の代替治療と比べて特に優れている。

集団にとってのベネフィットに関しては、[the European Convention on Human Rights and Biomedicine, article 17.2]でも次のように強調されている。「例外的に、なおかつ法律に定められた保護条件下では、治験が治験参加者の健康に直接的ベネフィットをもたらす可能性がない場合、そのような治験が許可されるのは、以下の場合とする [...]：」

「1. 治験が、個人の病態、疾患、又は障害に対する科学的解明を大幅に進ませることにより、治験参加本人、その患者と同一世代、又は同一の疾患や障害に苦しむ患者、又は

同一の病態を呈する患者にベネフィットを与えることができる最高の成果に寄与する場合。

2. 治験が、治験参加者に対して最小限のリスクと最小限の負担しか伴わない場合；リスク又は負担が増えたことを正当化するために、治験の更なる潜在的なベネフィットを持ち出してはならない。

13. 年齢/体重に関する分析及び採血

治験に関する分析、調査、及び採血量を、治験実施計画書に記載し、その根拠を示す。

13.1 分析の種類及び試料採取

分析及び検査の数及び種類は、治験に組入れる小児の年齢や体重（必要に応じて体表面積）に配慮して検討する。適切な設備及び材料を用いる。薬物動態試験用には、代替のサンプリング（尿又は唾液試料）を優先する。血液及び組織の分析については、可能な限り微量分析及びマイクロアッセイを用いる。原則として、痛みを伴う又は侵襲的手技では、必要に応じて全身又は局所麻酔を使用する。

疼痛と苦痛及び医原性合併症リスクを最小化するために、手技の反復を避け、1日のうちに試料採取を反復しないように、試料採取のタイミングをなるべく調整する。試料採取は、訓練を受けたスタッフが実施する。試料採取の試行回数は制限する。試料採取のタイミング及び試料採取の試行回数は、治験実施計画書に規定する。例えば、試行が1回失敗した後は、別の経験豊富な者が処置を引き継ぐことが望ましい。

13.2 血液量

早産児及び正期産新生児は、血液量が非常に少なく、年齢的に、また病態に関する頻繁な採血により、しばしば貧血を呈する。特にこの年齢層では、小児が輸血（又は鉄やエリトロポエチンの補充）を受けていることを、採血の量又は頻度を増やす理由として利用してはならない。

次のような採血に関する血液量を制限することを推奨する（ただし、エビデンスには基づいていない）。治験責任医師は、これらの制限量から逸脱する決定を下す場合、その根拠を示す。被験者1例あたりの治験に関連する失血（手技実施中のあらゆる失血を含む）は、4週間で全血液量の3%を超えてはならず、1回あたりでは1%を超えてはならない。同時進行の試験に参加しているまれな被験者についても、推奨の上限は3%である。全血液量は、80~90 ml/kgと推定される。よって3%は、体重1 kgあたり血液2.4 mlである。

実際の失血のモニタリングは、早産児及び正期産新生児ではルーチンとして要求される。予想される失血は、全ての治験実施計画書で詳述し、患者向け説明文書（the patient information sheet）でも詳述する。

14. （早産及び正期産）新生児での治験

早産児であろうと正期産新生児であろうと、新生児は小児集団で最も脆弱である。重篤な疾患を患っている場合、新生児は、薬物相互作用の懸念の可能性がある複数の治療薬が用いられる。この新生児の小児集団は、薬理学的にも、より年長の集団とは異なると考えられる。この集団を対象とする治験の治験実施計画書は、状況の複雑さ、及び発育の影響を含む長期的影響の可能性に配慮しなければならない。したがって、治験審査委員会及び治験責任医師による特に徹底した検討が必要とされる。

15. 健常児での治験

原則として、健常児を健常ボランティアとして登録してはならない。なぜなら、健常児も疾患又は病態を有する患児と同様に、同意能力を欠き、脆弱なためである。成人で治験を実施できる場合、それを小児で実施してはならない。例外としては、新たな風味の薬剤のための、含んで吐き出す味覚試験などの嗜好性試験には、健常児が参加できる。

場合により、治験実施時に健康である小児を対象として治験を実施する必要がある。予防接種の治験 (prevention trials) 又は小児を対象とするワクチン試験 (免疫原性試験など) は、このカテゴリーに属するが、組入れるのはベネフィットを得られそうな標的集団である。間欠性疾患 (flare-ups 又は痙攣など) の小児を対象とする治験は、許容される。なぜなら、「無症状の」期間でも小児は罹患しているためである。可能な限り、若い年齢層を組入れる前に、より年長の年齢層を組入れることを検討する。

可能な限り、POC (Proof of concept) 試験はまず適切な動物モデルや成人で行う。成人では実施できない薬物動態試験などの治験は、なるべく想定される集団 (すなわち、当該疾患の患者) で行う。ただし、罹患した小児で得られたデータは、ばらつきが大きくなる場合があることが認識されている。

16. ワクチン

免疫反応は、免疫系の成熟に配慮し、標的集団を対象として試験する。Section15 も参照する。

17. 小児を対象とする治験で用いられる小児用製剤

ICH E6 Section 6.4.4 の推奨に従い、治験で用いる製剤を治験実施計画書に記載する。加えて、小児を対象とする臨床試験で用いられる製剤を、発表物で報告する。

副作用のリスク (幼児の錠剤による窒息など)、投薬過誤又は不正確な投与のリスクを回避するため、年齢に適した製剤を使用する。年齢に適した製剤が存在する場合は、それらを使用する。適切な製剤がないために即時調製剤を用いる場合、それを調製する条件及び用量を示し、Directive 2003/94/EC⁶ 及び 2005/28/EC⁷ で要求されている GMP の原則に従う。

製剤に用いられる賦形剤は、治験に組入れる小児の年齢に配慮したものでなければならない (例えば、ベンジルアルコールは新生児には禁忌である)⁸。医薬品の細菌汚染及び劣化を回避するための条件を、治験実施計画書に規定する。

18. 個人情報の保護

小児でのデータ保護に関しては、小児で得られたデータの将来の (未知なる) 使用にもかかわるので、特異的である。バイオバンクでの試料の保管及び将来の使用に対する同意

⁶ ヒト用医薬品及びヒト用治験薬についての製造管理及び品質管理基準の原則及びガイドラインを定めた 2003 年 10 月 8 日付けの委員会 Directive 2003/94/EC

⁷ ヒト用治験薬について医薬品の臨床試験の実施に関する基準の原則及び詳細なガイドライン、並びにそのような医薬品の製造又は輸入許可の要件を定めた 2005 年 4 月 8 日付けの委員会 Directive 2005/28/EC

⁸ 賦形剤に関する委員会ガイドライン、「最終コンセプトペーパー、即時調製のための調剤管理基準」、及び「小児集団用に選択すべき製剤についてのリフレクションペーパー」

の必要性は、治験実施計画書で議論しておくべきことである。治験文書の保存期間は、小児での治験では、比較的長期間見直す必要性があることに配慮して決めること（長期の安全性に関して）。

小児が、自分についての記録に反対する可能性は低い。したがって、研究者は一層厳格にデータへのアクセス及び機密性に留意しなければならない。治験実施計画書には、治験の実施が在学中である場合に治験文書に記載する学業成績記録の保護レベル（アクセス、修正、及び開示）、と親又は法的保護者に伝える情報を規定する。治験に青少年を組入れ、性行為、違法薬物の使用、又は暴力の問題を扱う場合も、情報に関して規定することは、特に重要である。

小児の個人情報を収集し、保存し、アクセスし、使用し、処分する場合、研究者は、被験者とそのコミュニティにおけるプライバシー、機密、及び文化的感性が尊重されることを保証する。治験に参加する小児は、自分の健康に関して収集されるあらゆる情報を知る権利がある。研究プロジェクトのために収集される他の個人情報は、個人情報の保護に関する国内法に従い、被験者がアクセスできるようにする必要がある。臨床試験でリスクとなりうる遺伝子所見の開示は、適切な環境での専門家のカウンセリングを必要とする。

19. 治験の不要な重複

小児を対象とする治験を不必要に重複して行うことは、非倫理的とみなされる。小児用医薬品に関する Regulation (EC) No. 1901/2006 Article 41 に規定されているとおり、これは、あらゆる治験で得られた情報が研究者及び公に公表されることを保証することでのみ回避できる（下記参照）。

19.1 小児を対象とする治験及び結果の公表

Regulation (EC) No. 1901/2006 Article 41 は、Clinical Trials Directive Article 11 から逸脱しており、小児用医薬品の開発を目的として実施される臨床試験に関する情報の一部が確実に公表されることとしている。これは、介入臨床試験の記載とその結果の記載の両方に適用される。

小児を対象とする臨床試験の系統的登録、好ましくない結果を含む結果の公表、及びその文献の徹底した分析により、類似した目的を持つ類似試験を見つけ、これにより小児を対象とする治験の不要な重複を防がなければならない。

治験審査委員会は、治験責任医師の独立した公表を禁じた小児試験の治験実施計画書を認めてはならず、公表のスケジュールは各治験実施計画書で規定されていなければならない。

19.2 国際データベースと公表

治験の初期仮説を修正するために既存の情報が利用できるかどうか確認することは、倫理的義務である。実施中の及び完了した治験が既存データベースを通じて公表されることにより、小児を対象にした治験を不必要に重複して行うことを回避しやすくなる。

20. 副作用と報告

小児を対象とする治験の副作用報告についての規則及び義務は、成人の場合と同様である。これは特に、臨床試験で認められた重篤な副作用報告についていえるが、それに限る

ものではない (Clinical Trials Directive Article 17)。

成人データは、小児における安全性を予測するにはあまり有用でないため、成人で予期されるものと異なる標的器官及び副作用の種類や重症度が報告の対象となる。小児への治験薬投与に伴う副作用の詳細評価は年次安全性報告で行う。

親/法的保護者及び介護者には、副作用及び有害事象を治験責任医師まで速やかに報告するよう強く促し、丁寧に指導しなければならない。これは副作用を識別できない幼児にとっては、特に重要である。

21. 小児に対する報酬と補償

Clinical Trials Directive Article 4 (d) は、親、法的保護者、又は小児に対し、治験に参加する経済的勧誘を行ってはならないと定めている。親/法的保護者は、かかった時間及び費用に対する補償のみを受けることができる。

22. 保険問題

Clinical Trials Directive (Article 3 (f)) により、保険は義務付けられている。小児、特に新生児を対象に実施される治験のために保険に加入することは、例えば、加盟国により保険規制が異なるため、あるいは、保険会社が長期間の賠償責任を問題とするため、困難な場合がある。保険会社との契約では、長期的影響に関して賠償責任を免責してはならないし、賠償責任期間を制限してもならない。治験審査委員会は、この問題に関して、特に発育への長期的影響に関して、慎重に保険契約を検討しなければならない。認知されていない先天欠損は通常、除外されるが、これらの認知されていない先天欠損に関係している可能性のある予期されない重篤な副作用の疑いには、保険契約が適用されなければならない。

保険会社に既存の病態を有する個人が特定されるリスクが生じないように、診療録を関連国内法のプライバシー要件により保護しなければならない。

23. EU 諸国以外の小児を対象とする治験

Directive 2001/83/EC を修正した Directive 2004/27/EC によれば、第三国 (EU 諸国以外) で実施され、EU での販売承認申請で提出される臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP 基準) の原則及び Clinical Trials Directive の規定と同等の倫理的要件に従い実施され、EU 諸国の医薬品製造管理及び品質管理基準 (GMP 基準) に適合しなければならない。これらの原則は、販売承認の取得を目的としない小児を対象とする医薬品の試験についても適用しなければならない。

国際医学団体協議会は、そのガイドライン Article 3 で、倫理基準が EU 諸国で実施される試験に劣らず厳格でなければならず、その治験の治験実施計画書は、治験依頼者又はその法的保護者が在住する EU 加盟国での倫理的及び科学的審査のために提出されなければならないと定めている。

治験は、実施される国での公衆衛生上の必要性や優先に対応していることを保証しなければならない。これが尊重され、小児のためにアセントを取ることを含めて小児特異性を保証することは、全関係者の責務である。

第三国で治験を実施する EU の研究者及び治験依頼者、並びにそのような治験又はその結果を審査する治験審査委員会は、本文書の推奨に従わなければならない。また、治験が実施される国の法律や規制を尊重しなければならない。

24. 倫理的違反及び GCP 不遵守

臨床試験では、GCP を遵守する必要がある。小児を対象とする治験に限ったことではないが、小児は脆弱な集団であるため、倫理的違反及び GCP の不遵守は特に重大である。違反及び GCP の不遵守の際、治験審査委員会及び所轄官庁の果たすべき役割がある。患者の安全及び科学的価値が損なわれるか否か、またどの程度損なわれるかにより、違反は、重大問題、大問題、及び小問題に分類される。そのような違反を回避するための望ましい選択肢は、教育、訓練、及びカウンセリングである。そのような違反又は不遵守が報告された場合、治験審査委員会は所轄官庁と連携しなければならない。

GCP 遵守は発表物で明示しなければならない。また、非倫理的に実施された治験の結果は、非倫理的な点を指摘する明瞭な警告を付けて公表するべきである。そのような治験に関する情報は、治験の不要な重複を避け、将来の治験の被験者を保護するために必要である。

GCP を遵守せずに得られたデータが販売承認申請の一部として提出される場合、データの品質、治験の結果、ひいては販売承認申請の妥当性を精査しなければならない。GCP を遵守して得られた全データセットで感度解析を実施し、場合により GCP を遵守せずに得られた全データとも比較を実施しすべきである。治験の全体的信頼性を問題とすべきである。必要に応じて、国の法令に従い善後策（初回審査など）を取るべきである。

25. 付録1：質問票への回答

凡例及び説明については、表の末尾を参照のこと。情報が得られていない場合は、空欄とした。

質問票の内容/国	#	オーストリア	ベルギー	ブルガリア	キプロス	チェコ	デンマーク	エストニア	フィンランド	フランス	ドイツ
1) 同意 ⁱ についての国の規定 (法的保護者)											
貴国には臨床試験での同意に適用される法律がありますか。	1					Y	Y	Y	Y	Y	Y
貴国には「法的保護者」の法的定義がありますか。	2					N	Y	Y	Y	Y	Y
貴国には臨床試験での同意に適用される国のガイドライン ⁱⁱ がありますか。	3					Y	Y	Y	Y	Y	Y
貴国には「法的保護者」を定義した国のガイドラインがありますか。	4					Y	Y	-	N	Y	N
国レベルでの要件は何ですか：	5										
同意は片親から得ますか。	6					N	N	Y	Y ⁱⁱⁱ	Y ^{iv}	N
同意は両親から得ますか。	7					Y	Y	-	Y	Y	Y
貴国には、両親間で意見が一致しない場合、そのような不一致に対処する具体的規定 (法律又はガイドライン) はありますか。	8					-	N	N	N	N	N
それらは、どの規定ですか。	9										
2) 小児のアセントについての各国の規定											
貴国には治験に参加する小児のアセントについて定めた法律がありますか。	10					Y	Y	Y	Y	Y	Y
貴国には治験に参加する小児のアセントについて定めた国のガイドラインがありますか。	11					N	Y	N	Y	Y	N
アセントは必要ですか。	12					Y	Y	Y	Y	Y	Y
もし「はい」なら、何歳からですか。	13					NS	NS	7	NS	NS	NS
発育の節目と関係していますか (学齢からなど)。	14										
書面での小児のアセントは必要ですか。	15					Y	N	Y	Y	N	Y
もし「はい」なら、何歳からですか。	16					NS	-	7	NS	-	NS
3) 新生児についての各国の規定											
貴国では新生児を特に保護するための法律又は国のガイドラインがありますか。	17					N	N	N	Y	N	N
4) 青少年についての各国の規定											
貴国では青少年が単独で同意することがで	18					N	Y	N	Y	N	Y

きると定めた法律がありますか。												
貴国では青少年が単独で同意することができますと定めた国のガイドラインがありますか。	19					N	Y	N	N	N	N	
もし「はい」なら、何歳からですか。	20					-	15	-	15	-	-	
青少年は、親の決定（又は法的保護者の決定）をくつがえすことができますか。	21					Y	+/-	N	Y	N	N	
治験責任医師は、親の決定に従う義務がありますか。	22					N	-	Y	NS	Y	-	
治験責任医師は、青少年の決定に従う義務がありますか。	23					Y	Y	N	Y	Y	-	
臨床試験で立ち会う親（又は法的保護者）に対する青少年のプライバシーの権利はありますか（避妊の使用、性感染症などについて）。	24					Y	Y	N	Y	N	N	
5) 救急状況での治験												
貴国には救急試験での同意に関する法律がありますか。	25					Y	Y	Y	Y	Y	Y	
貴国には救急試験での同意に関するガイドラインがありますか。	26					N	Y	N	N	Y	N	
貴国には小児を対象とする救急試験での同意についての具体的規定がありますか。	27					N	N	N	N	N	Y	
6) その他の質問												
親は、問い合わせのために治験審査委員会に直接連絡をとることができますか。	28					Y	-	Y	N	N	N	
親と治験責任医師との間に意見の相違がある場合、貴国の当局が果たす役割はありますか。	29					Y 査察	N	Y	N	N	N	
治験期間中に治験審査委員会が否定的意見を表明した場合、治験責任医師は親に情報を提供する必要があるですか。	30					Y	-	Y	Y	Y	Y	

#	ギリシャ	ハンガリー	アイスランド	アイルランド	イタリア	ラトビア	リトアニア	ルクセンブルグ	マルタ	ノルウェー	ポーランド	ポルトガル	ルーマニア	スロベキア	スペイン	スウェーデン	オランダ	イギリス
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
16		-			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

上記質問票は、2006年に全てのEU加盟国、アイスランド、ノルウェー、リヒテンシュタイン（EEA諸国）、及びスイスの（国の）所轄官庁に送付された。2007年10月現在の本質問票への回答を下表に示した。

凡例

Y	はい
N	いいえ
C	はい (法廷で)
NS	記述なし

-

+/- 場合による

- i アセントは未成年者、同意は法的保護者から得るものである。
- ii ガイドラインは、国レベルで施行されているものであり、地方レベルの推奨は除外される。
- iii 特殊な条件下（治験の特性）では、片親のみから同意を取得する。
- iv 特殊な条件下では、片親のみから同意を取得する。
- vi 授乳中の母親に対して。
- vii 最終案あり。
- viii 民法に定義されている。
- ix 親権から解放された青少年に関する規則。
- x 青少年のアセントが得られなければ、法的保護者によるインフォームドコンセントは有効でない。
- xi 青少年が異議を唱えた場合、親によるインフォームドコンセントのみでは未成年者を臨床試験の被験者にできない。親が異議を唱えた場合、青少年のアセントのみでは臨床試験に参加できない。

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

小児を対象とする治験を計画する際、配慮すべき問題の一覧：

1. 治験により回答すべき疑問の特定及び科学的妥当性
2. 小児及び提案された年齢層を対象として治験を実施する理由
3. 小児にとっての直接的ベネフィット又は集団にとってのベネフィットの証拠
4. 治験責任医師及びそのチームの適性
5. 医療機関又はプライマリケア診療の基盤となる施設が、小児を対象とする試験全般、及び特に申請されたプロジェクトの分野で、認定され、経験を有していること
6. 小児を対象とする臨床試験の前提条件である前臨床の安全性及び有効性データ（治験薬概要書、利用可能な文献）
7. もしあれば、成人を対象とする治験の臨床成績（文献、治験薬概要書）
8. 治験の種類及び相
9. プラセボ又は実薬対照の使用
10. 年齢に適した医薬品の剤形
11. 年齢に適した評価項目のスケール又は尺度（疼痛スケールなど）
12. 治験で扱う疑問に関係する試験デザイン及びバイオメトリクス計画
13. デザインの実現可能性及び小児/患者代理人と共に確認される説明文書
14. 選択基準及び除外基準
15. 統計手法
16. 治験終了の基準
17. データ安全性モニタリング委員会（DSMB）の設置を含む安全対策
18. 治験依頼者が、適切な医薬品安全性監視法を導入していること
19. 治験によるリスク、痛み、恐怖、及び不快感
20. 臨床試験に登録される小児に対して考えられる実際の及び理論上のリスクが、予想されるベネフィットと比較検討されており、臨床試験で予想されるベネフィット対リスクのバランスが肯定的であること
21. 法的保護者用の包括的かつ理解しやすいインフォームドコンセント用紙及び説明文書
22. 小児用の理解しやすい年齢に応じたインフォームドアセント及び説明文書
23. 試験に参加する小児及びその家族に関するデータの匿名性及び個人情報の機密性
24. 参加小児の保険（関連のある国において）
25. 可能であれば、国際多施設共同試験に対する他の治験審査委員会からの意見
26. 治験結果の公表
27. 必要に応じた治験薬投与の継続

27. 付録3：インフォームドコンセントのための情報

説明文書は、親用と小児用を分ける。説明文書の内容は簡潔に、言葉は明確にし（専門用語を使用しないなど）、小児の年齢に適したものとする（抽象概念、複数の選択肢を避ける）。説明文書の年齢別バリエーションの数は、言い回し又は表現を大幅に変えるために必要とされる最小限の数に留める。また、説明文書は不必要な苦痛を与えてはならない。説明文書は、場合により参加者、患児、又は親と共にデザインする。

説明文書は、多施設共同試験では全施設で調和を取り、国際試験では同等の年齢層に対応しなければならない。