

「ICH E9 (R1)：臨床試験のための統計的原則補遺 臨床試験における estimand と感度分析 (案)」に関する御意見の募集について」に対して寄せられたご意見等について

令和 6 年 6 月 20 日
厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「ICH E9 (R1)：臨床試験のための統計的原則補遺 臨床試験における estimand と感度分析 (案)」について、平成 29 年 9 月 13 日から平成 30 年 3 月 12 日まで厚生労働省のホームページ等を通じてご意見等を募集致しました。

お寄せいただいたご意見等と、それらに対する当省の考え方について、別添のとおり取りまとめましたので、御報告いたします。なお、いただいたご意見等のうち、同じ主旨のものは適宜集約し、また、ご意見等を募集した対象に関する事項についてのみ考え方を示しております。

今回、ご意見等をお寄せいただきました方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

(別添)「ICH E9 (R1) : 臨床試験のための統計的原則 補遺 臨床試験における estimand と感度分析 (案)」に関するご意見の概要と対応について

No.	頁	開始行	該当箇所	ご意見	回答
1	全体	—	—	Intercurrent event を中間事象と訳されています。Intercurrent は医学用語でよく登場し、「併発」と訳されることが多いと思います。たとえば、Intercurrent disease という併発疾患のように。確かに、主たるエンドポイントが起きる前の中間時点で起きる事象なので意識されたと思いますが、エンドポイントとも関係するという意図を生かす意味で、「併発事象」と訳すほうがよいと私は思います。そのほうが忠実な直訳になると思います。	ご意見ありがとうございました。「併発事象」はエンドポイントや他の事象に伴って生じると捉えられる可能性があること、介入 (intervention) 等との混乱を避けたいこと、本用語は本補遺で定義する用語であり「中間事象」との用語で誤解を生じる可能性は低いと考えられたことから、原案のままとしました。
2	全体	—	Intercurrent Event を中間事象と訳すと、ある事象とある事象の間に存在する事象のようにとらえてしまう。本ガイドラインに取り上げているのは開始後介入なり、起こり得てしまうことを指しているので適切な用語に変更すべき		
3	3	16	A.1「中間事象」	訳文について。「中間事象」とされていますが、原文に忠実に訳すなら「介入性事象」となります。用語集での定義に基づく、「介入 (或いは妨害) 性事象」の方が適切だと思います。	
4	全体	—	—	統計的原則ができてから、この R1 までかなり時間が経っています。当時からの方法論の発展を知らない読者にとって、本文には登場しない Estimand という用語が、突然この補遺で登場することに躊躇するのではないかと思います、非劣性の考え方に関しては E10 という別のガイドラインなっていますが、今回のものは E9 の補遺なので、初めて E9 を読む読者のためにも、補遺の経緯などのオリジナル E9 と補遺とを結ぶ文章をいれていただけないでしょうか。例えば、行番号 27「本補遺では、試験の目的とそれに適切に対応する試験デザイン及び推定や仮説検定の方法をつなぐ、構造化されたフレームワークを提示する。」というところを、「本補遺では、E9 が公表されてから発展した Estimand の考え方に基づき、試験の目的とそれに適切に対応する試験デザイン及び推定や仮説検定の方法をつなぐ、構造化されたフレームワークを提示する。」というようにするだけで、初めて読む読者にとってはずいぶん印象が異なると思います。	ご意見ありがとうございました。Step4 では A.1 で E9 との関係について説明させていただきました。

5	全体	—	—	Estimand は実質固有名詞だと考えておりますので、大文字始まりが適当だと思いますし、読みやすくなると考えております。	Estimand という単語自体は存在していたものの、本補遺で定義する臨床試験における estimand については既存の日本語の用語がないこと、Step2 以降は国内でも estimand として議論され認識が進んできていると考えられたことから、原語のままとしました。
6	全体	—	—	タイトルで「estimand」が英語のままとなっています。これまで ICH E シリーズの翻訳でタイトルに英語が含まれているものはなかったと思います。「estimand」は本補遺の中心ですし、コメント 8 に述べますように「estimand」は統計家以外の臨床試験関係者にも知悉してもらう必要があることから、適切な日本語訳をお願いします。	
7	全体	—	—	primary estimand から導かれた結果は薬剤で求められる効果に近似されるため、CTD、または添付文書との関係について追記は可能か。	総括報告書への記載については A6 に説明しました。添付文書との関係については本補遺の扱う範囲を超えるものと考えます。
8	全体	—	—	今後医師による臨床試験/臨床研究の結果が新薬承認申請に使われる機会があることを踏まえ、臨床家にも理解しやすい、用語・内容にすべき	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただきました。運用にあたっては、トレーニングマテリアルも参考にできると考えています。
9	全体	—	—	高レベルな原則を示しているが、具体例を避けており、実用価値は限られている。従来の解析手法（解析方法及び解析対象集団の両方）に対して否定的だが、代案を示していない。具体例は少なく、詳細がない。いくつかのよくある評価項目（事象発現までの時間など）に関して触れておらず、疾患領域ごとに考慮すべき点が異なる可能性があることを示していない。 提案： 一般論に加え、具体的な推奨を示す必要がある。	本補遺は E9 同様、ガイドラインとして原則を記載するとの方針で作成しています。運用にあたっては、トレーニングマテリアルも参考にしてください。

10	全体	—	—	<p>中間事象の取り扱いに関して多様な方法を一律に示しているが、実際の臨床試験における妥当な試験デザインに対する意味のない、又は現実的ではない可能性のある方法があることを十分に強調していない。例を挙げると、「治療下」戦略の推定は、治療中の特定の時点に対応しておらず、有用性は疑問の余地がある。他の例として、治療方針戦略は、心血管系アウトカム試験などのいくつかの設定では適切である可能性はあるが、糖尿病の血糖値を評価する有効性試験のような他の設定では治療方針戦略下での結果は興味の対象ではなく、医師及び患者は、製剤が処方通りに使用された場合に一般的にどのような効果を期待できるか、あるいは処方通りにどのくらいの患者が実際に服薬するのかなどに興味がある。解析にレスキュー薬開始後のデータなどの治験薬に関連しないデータを含めることは、治験薬の有効性を反映しておらず（特に主として対照群で関連しないデータが得られる場合）、解釈できない推定値になりえる。</p> <p>提案：個々の estimand の長所・短所、特に中間事象の取り扱いに関して明らかにする必要がある。医薬品の添付文書は医師及び患者に意味のある情報を提供するものであり、それらに関連する事項に対応する estimand を定義することの重要性、また適切な試験デザインと推定できることを強調する必要がある。例えば、いくつかのケースでは治療方針の estimand は、製剤の有効性を適切に反映する推定値を提供しないことを示す必要がある。規制当局が製剤の承認にあたり、この estimand に対応する解析を要求した場合でも、製剤の添付文書に有効性を示す別の estimand を用いる必要がある。治療方針戦略での結果が添付文書に含まれている場合、添付文書に示されている結果が何かを明らかにする必要がある。</p>	<p>各戦略の特徴については補遺中で説明しました。本補遺は E9 同様、ガイドラインとして原則を記載するとの方針で作成しており、個々の事例に対してはその状況を踏まえて適切に適用いただきたいと考えています。</p>
11	全体	—	—	<p>「治療方針」という用語は、この戦略が方針を決定する際のデフォルトであるかのような印象を与える。しかし、すべての規制当局がこれに同意しているわけではない。例えば、この戦略は米国 FDA の Vaccines Division of the Center for Biologics Evaluation and Research では要件ではない。</p> <p>提案：現在の「治療方針」戦略を「無作為割り付け効果」戦略など何か他の呼称にする必要がある。</p>	<p>治療方針戦略の特徴については補遺中で説明しました。また、戦略については、本補遺で用いる名称を使うかどうかに関わらず、その選択を明確にする必要があるとしています。</p>

12	全体	—	—	<p>「治療方針」戦略の適用は、例えば対照群の全例にレスキュー薬が投与されてるが、試験薬投与群ではだれも投与されていない場合などで、真に有効な治療を効果がないとの結論に至る可能性がある。より極端ではない場合でも、製剤の真の効果より劣る推定値が得られる可能性がある。いずれの場合でも、誤った推論／推定は、統計解析に治療方針戦略を適用した直接的な結果である。治療方針戦略が承認目的で用いられる場合、本当に効果的な製剤の承認の妨げとなる、あるいは承認の妨げとならなくとも、添付文書に記載された推定値は、本当に効果のある製剤の処方を医師に思いととどませるような結果になりかねない。これにより新たな製剤の開発が妨げられる可能性が生じ、最終的には患者の不利益となる。提案：上述した極端な例を含め治療方針戦略を用いる意味を明確に示す必要がある。</p>	<p>治療方針戦略の特徴については補遺中で説明しました。個々の事例に対してはその状況を踏まえて適切な戦略を適用いただきたいと思います。</p>
----	----	---	---	---	---

13	全体	—	—	<p>試験デザインが「実際」の臨床診療にほど遠い場合、欠測値がなくとも、治療方針のアプローチは非常に偏った結果となる可能性がある。しかし論理的問題により、実際の臨床試験での適用が不可能な場合もある。例えば糖尿病の試験では、米国のFDAは、標準的な臨床診療より厳しいレスキュー開始基準を要件としており、その結果レスキュー薬の割合が人為的に高率である（プラセボ対象試験では治療群間で非常に不均衡となる可能性がある）。さらに、治験でのレスキュー薬の選択が現実の臨床診療から本質的に異なる場合、又は治験に参加している国々の間でレスキュー薬の用量が異なる場合に、偏りの原因がさらに加えられる可能性がある。同様の考察が、治験中に他の薬剤（レスキュー薬として指定されていない）が使用された場合も適応される。さらに、経時的にレスキュー薬が変更された場合（すなわち新しい製剤が承認される、又は既承認薬の販売中止）、変更前に実施された試験の治療方針の推定は、もはや関連性がない可能性がある。提案：治療方針ストラテジーが主な関心である試験で、試験デザインは現実の臨床診療から大きくかけ離れられないことを示す必要がある。また実際の臨床診療に従いデザインされていない試験から治療方針 estimand の推定を試みるのは適切ではないことをはっきり述べる必要がある。さらに治療方針の推定値が他の薬剤の変更（新薬の承認／販売中止）により、過去のものとなる可能性があることを示す必要がある。</p>	<p>治療方針ストラテジーの特徴については補遺中で説明しました。個々の事例に対してはその状況を踏まえて適切なストラテジーを適用いただきたいと思います。</p>
----	----	---	---	---	---

14	全体	—	—	<p>コメント：抗がん剤領域の臨床試験では、特に治験薬群の効果の裏付けが示された場合、対照群の患者が疾患進行により治験薬群にクロスオーバーする可能性がある。クロスオーバー療法開始後の有効性データは、対照群での治験薬群の薬剤投与の開始により非常に交絡し、試験治療の有効性に関する推論は、クロスオーバーにより誤解を招く恐れのあるもの／偏った結果が生じる可能性がある。このような例では、偏りは統計解析の結果であり、また治療方針 estimand はこのような腫瘍領域の臨床試験では適切ではない。提案：ICH E9 (R1)は、抗がん剤領域では治療方針 estimand は適切でないことから、クロスオーバー後のデータ評価に用いる方法を提案する必要がある。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。個々の領域や事例に対してはその状況を踏まえて適切なストラテジーを適用いただきたいと思います。</p>
15	全体	—	—	<p>本ガイドラインは、Estimand の概念を導入し、試験目的を特定の estimand に変換することを強調している。しかし、科学的な研究で最も重要なステップの一つは、意味のある質問を問う、又は関連性がありまた明確に回答できる質問を構成するである。これには触れず、直接 estimand の概念に進んでいる。例えば、臨床試験において最も基本的な原理は、交絡した結果を避けることであり、それにより結果を容易に解釈でき薬剤と効果の直接的な関連性を示すことである。しかし、本ガイドライン案のいくつかの箇所では交絡した治療効果を提示しており、（レスキュー薬を投与する試験などで）結果の解釈を誤る可能性を記述することなく estimand を解釈している。</p> <p>提案： Estimand の紹介の前に、意味のある臨床上の質問をすることを A1 及び A2 で強調する必要がある。推測されるものは、時により本質的に交絡の影響を含むことを注意喚起すべきである。</p>	<p>本補遺は E9 の補遺として、一般的に臨床試験の実施に際して明確な試験の目的があることを前提に、それを適切な estimand を定義することにより、関心のある重要な臨床的疑問に変換すべきとしています。</p>
16	全体	—	—	<p>異なる製剤の添付文書が異なる estimand を反映している場合、製剤間の一般的なリスクとベネフィットの比較は難しい可能性がある。提案：多様な疾患領域における様々な一般的な評価項目に対する適切な estimand の具体的な提案は、製剤間の一貫性を保ち、また妥当な比較に役立つ。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。個々の事例に対してはその状況を踏まえて適切な estimand を構成いただきたいと思います。</p>
17	全体	—	—	<p>安全性については述べていない。安全性はほとんどの臨床試験で主要目的であり、また唯一の主要目的であることが多い。</p> <p>提案：安全性の評価は、有効性と同じ estimand のフレームワークで実施すべきかどうか（実施すべきでない場合その理由を）示す必要がある。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。A.1において、本補遺で述べる原則は、有効性及び安全性のいずれについても、治療効果の推定や治療効果に関連した仮説の検定の際に常に関係するものであるとしました。</p>

18	全体	—	—	<p>非劣性・同等性解析に関して中間事象取り扱いのための適切なストラテジー、又は適切な解析集団が特定されておらず、解析集団の事例では、オリジナルの E9 と矛盾しているように思われる。休業期間のデータの含めることは、治療に差がない方向にバイアスが生じうるため、治療方針ストラテジーと最大の解析集団は、この設定では適切ではないように思われる。</p> <p>提案：非劣性・同等性解析に対する中間事象の取り扱いに関する適切なストラテジー及び適切な解析集団に関して提案する必要がある。</p>	<p>非劣性又は同等性の評価を目的とする場合の留意点については A.3.4 に記載しました。</p>
19	全体	—	—	<p>治療方針ストラテジー=ITT=全被験者／全データポイントとしている。しかし、ITT の概念は無作為化の維持を原則としているに過ぎない（割り付けられた治療群に従い、無作為割り付けされた全例を組み込むことにより）。ITT において無作為化を維持する目的ですべての無作為割付け後の測定を含める必要はない。</p> <p>提案： 割り付けられた治療群ごとの全例を含む解析が ITT 解析であることを明記した文を含める（例 69～70 行、又は 586～588 行）。</p>	<p>解析対象集団については E9 を参照してください。本補遺では E9 との関係について説明することとしました。</p>
20	全体	—	—	<p>E9 では、解析対象集団を解析対象の被験者及び解析対象のデータの両方により定義するとしている。補遺は解析対象集団について明確に焦点をあてていない。治療方針 estimand は ITT の原則を意味するのか？この estimand には、ITT 集団及び収集したすべてのデータの両方が必要なのか？提案：すでに定義した 4 つの構成要素に加え、解析対象集団も estimand とともに特定しなければならないと記述する必要がある。各中間事象ストラテジーの推奨する解析対象集団を示し、またオリジナルの E9 の定義（又は E9 が改訂されている場合、改訂された定義）に従う必要がある。</p>	<p>解析対象集団については E9 を参照してください。本補遺では E9 との関係について説明することとしました。</p>

21	全体	—	—	<p>Estimand を治験実施計画書で記述すべきだと指摘しているが、治験実施計画書のどこに記載した方が良いかは示していない。E9 は解析の原則であるため、estimand に関する文章はすべて統計解析のセクションに属すると読み手が受け取る可能性がある。</p> <p>提案： Estimand は統計解析以上のものを意図しているため、少なくとも主要な estimand は治験実施計画書の最初に記載する必要がある（例 目的／仮説とともに）。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。試験実施計画書での具体的な記載箇所等については、今後の M11 での議論に委ねたいと考えます。</p>
22	全体	—	—	<p>提案： 治験実施計画書は、治験実施計画書の目的に応じて複数、又は異なるレベル／種類の estimand を有する可能性があることを A.2 に明確に示し、主要評価項目だけでなく副次及び探索的評価項目も A.3.2 の戦略に則り実施できるようにする必要がある。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。本補遺では、臨床試験には一般的に複数の estimand に変換される複数の目的があることや、副次的な試験目的に対する estimand について言及しています。</p>
23	全体	—	—	<p>事前に主要層集団の定義を設定する方法が不明のため、試験がどのように主要層 estimand を利用できるのか明らかではない。</p> <p>提案： 主要層 estimand の限界を明らかにし、いずれの試験においてもこの estimand を主要 estimand として用いることを薦めない必要がある。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。Step4 では主要層戦略の特徴を説明しました。個々の中間事象については試験の状況を踏まえ適切な戦略を選択いただきたいと思います。</p>
24	全体	—	—	<p>被験者が死亡したときなどで意味のある値がない場合、どうすればよいか直接的に示していない。例えば天災、又は交通事故など死亡が治療と明らかに関連していない場合、被験者が割り付けられた治療群を継続し、無作為化割り付け時にアウトカムがランダムに欠測していると想定しエンドポイントを推測することは合理的である可能性はある。Estimand は、特定の試験に組み入れられた被験者よりむしろ一般集団の関心のあるパラメータに対応すべきであるため、組み入れた集団の特定の中間事象は、一般集団での中間事象を反映していない可能性があることを認識する必要がある。提案：欠測の理由により被験者レベルで欠測値の取り扱いが異なる可能性があることを許容する必要がある（これが 174～176 行の意図ならば、明らかにすべきである）。意味のある値がない場合、推定値の解釈がの不可能になりえることを明確に記載すべきである。これは、治療方針を含めすべての estimand に当てはまる事柄である。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。Step4 では死亡等の終末事象に関する考え方や欠測データの考え方についても言及しています。</p>

25	全体	—	—	<p>部分集団解析に関して触れられていない。部分集団解析の意図は、治療効果に関する部分集団特有の推測をするより、むしろ通常は部分集団全体の結果の一貫性を調査することであり、部分集団での感度解析は必要であるべきではない。</p> <p>提案： 部分集団では、感度分析は必要ないことを記載すべきである。</p>	<p>本補遺では部分集団解析については言及していませんが、感度分析の定義についてはより明確になるよう配慮しました。</p>
26	全体	—	—	<p>データの限界（data limitations、limitations in data）という表現が、文章を通じていくつか出てくる（A.1、5.2.1、用語集）。これは何を指しているか不明瞭なので、明確に記載すべきである。</p>	<p>当該用語の一般的な説明は記載していませんが、例えば、治療中止の実際の理由に対して、データとしてはカテゴリ化した情報を収集している等、データ自体が内包する限界が考えられます。</p>
27	全体	—	—	<p>全体を通して、検定と推定に関する記述が混在したように見受けられる。例えば、検定では type I error コントロールを、一方で推定ではバイアスに注視する。これは estimand の構成時の留意点になる。本ガイドラインは、このような課題に対する指針を示すべきである。その時、検定と推定で、同じ estimand を用いるべきかどうか、という話題も示すべきである。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただき、記載に留意しました。</p>
28	全体	—	—	<p>異なる stakeholder で、興味のある treatment effect は異なり、興味のある estimand は変わる可能性がある。また、stakeholder によっては、効果があるか否かの検定結果に強い興味があり、推定への興味は低い場合がある。そういった場合には、検定と推定で異なる estimand を構成する試験も出てくると考える。estimand の構成にあたり、検定と推定を考慮した留意事項を記載すべきである。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただきました。試験の主要な目的に応じて適切に estimand を構成いただきたいと思います。</p>
29	全体	—	—	<p>一人の被験者に複数の中間事象が、同時、あるいは、時間をあけておきることが想定されるが、その際の留意事項について記載すべきと考える。例えば、治療中止があった後に、レスキュー薬が投薬される場合など。また、その場合の欠測データの考え方も明確にすると混乱がないと考えるため、あわせて記載を検討頂きたい。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。個別の事例での中間事象の取扱いについては状況により適切に判断する必要があるため、補遺では原則を述べることにしました。</p>

30	全体	—	—	<p>欠測の考え方が、従来と大きく異なる。例えば、試験治療中止という中間事象に仮想ストラテジーを採用し、試験治療中止後のデータを収集しないとする。従来は、治療中止後のデータは欠測として扱い、プロトコルや CSR で論述してきた。一方で、本ガイドラインの記述に沿った場合、それらは欠測とは扱わないこととなり、プロトコルや CSR への記載方法も大きく異なる。（例えば、ICH-E3 11.4.2.2 Handling of dropouts or missing data には何を記載すべきか？）</p> <p>また、統計一般に使われる「完全データ」、「不完全データ」と呼ぶものとの関係も明確でない。例えば、仮想ストラテジーで中間事象後のデータを収集しない場合、欠測データとは呼ばないが、それは不完全データなのか？</p> <p>欠測の考え方を本ガイドライン案の記載通りとするのであれば、慎重に記載内容を検討するとともに、他のガイドラインへの影響も考察頂きたい。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。欠測データの考え方については補遺に記載の通りです。</p>
31	全体	—	—	<p>本ガイドラインの適用対象となる試験を明確に示して頂きたい。本ガイドラインは「ICH-E9 の補遺」という位置づけであることから、E9(R1)の適用範囲は、ICH-E9 の適用範囲である「主として、有効性の検証的試験として実施されることの多い開発の後期の相の臨床試験」か。</p> <p>例えば、非対照試験（長期投与試験等）や臨床薬理試験等も Estimand を定義すべきか。</p> <p>さらに、適用までの猶予期間が必要であるため、考慮して欲しい。</p>	<p>基本的には E9 の考え方を踏襲しますが、本補遺の原則の適用範囲については A.1 に記載しています。</p>
32	全体	—	—	<p>感度分析の解釈について。感度分析で統計的有意差を求めないことを明確に記載すべきである。また、計画時に規制当局と感度分析の解釈についてクライテリアを合意すべきかどうか、指針があれば記載頂きたい。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。個々の感度分析の結果に求める一貫した基準はなく解析内容や状況に応じ判断されると考えました。</p>
33	全体	—	—	<p>本ガイドラインでは、治療効果の推定が議論されている。しかし、解析結果の安定性を高めるために、ノンパラメトリック法が用いられることがある。この場合には検定されている効果と推定に用いられる効果が異なることがあり得る。例えば、Wilcoxon 検定と中央値の表示など。このような乖離は認められるのか、もしくは検定は推定可能なパラメータに対してだけ認められるのかを示すべきである。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただきました。個々の事例では試験の主要な目的に応じて適切に estimand を構成いただきたいと思います。</p>

34	全体	—	—	本補遺では、追加の estimand が用いられることについて言及されている。例として、治療方針ストラテジーが採用された場合であっても、推定の問題から、異なる stakeholder のために仮想ストラテジーや主要層ストラテジーによる追加の estimand が設定されることがあるような例示を加えたほうがわかりやすいのではないか。	ご意見ありがとうございました。Step4 では、治療方針ストラテジーに基づいて estimand を構成する場合の、追加の estimand 等による補足について言及しました。
35	全体	—	—	「治療方針」という用語を「ランダム化効果」などのように、ランダム化に基づく治療効果を推定するための方法であることが強調されるように用語を変更すべきである。理由：治験は実験空間であるため、現実の治療環境を反映していないことがある。また、治療方針ストラテジーが必ずしも医薬品の承認を決定するために最適なものではないこともある。これらについてはこのガイドラインでも示されている。さらに、オリジナル E9 から用いられている「治療方針」という用語は、これらの指摘を踏まえても、「方針」を決定するために最も適切であるかのような印象を与える。	用語については E9 を踏襲し変更していませんが、運用時には留意したいと考えます。
36	全体	—	—	非劣性試験では治療方針ストラテジーは必ずしも保守的ではなく、仮想ストラテジーも同様の問題がある。オリジナル E9 においても、注意すべきであることだけが記載されており、具体的な対処方法は本ガイドラインでも示されていない。非劣性試験における基本的考え方を示すべきである。また、可能であれば、事例を含めることを検討頂きたい。	本補遺も基本的には E9 の考え方を踏襲しています。個々の事例については状況に応じて検討するべきと考えます。
37	全体	—	—	オリジナル E9 ではすべての被験者のすべての値を利用することが現実的には不可能である可能性について示し、FAS が可能な限り ITT に近い推測を可能とするために提案されている。本補遺では、原則的な概念が示されているが、現実的には解析から除外しなければならないような被験者の存在について示されていない。オリジナル E9 と同様のレベルまで実用性のある記載として、FAS において除外することが可能な 3 条件のような、治療方針ストラテジーやそのほかのストラテジーを用いたとしても現実的には除外した方がよいような状況について記載すべきである。現在の記載ではオリジナル E9 で導入された FAS という概念と治療方針ストラテジーとの関係が不明瞭であるということである。	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただきました。本補遺は E9 における FAS の考え方に影響するものではないと考えています。
38	全体	—	—	Estimand を治験実施計画書で記述すべきであるとされている。Estimand に関連する記載は治験実施計画書の統計の部のみに記載すべきであると誤解するものがあるかもしれないので、標準的な記載について示して欲しい。例えば、治験実施計画書の序盤に示し、詳細は統計に部に示すことなどが考えられるなど。	ご意見ありがとうございました。試験実施計画書での具体的な記載箇所等については、今後の M11 での議論に委ねたいと考えます。

39	全体	—	—	主要層ストラテジーは一つの理想ではあるが、治療方針ストラテジーに比較すると強く仮定に依存する。Enrichment デザインにおいても目的とする治療対象に近い患者層に近づけることはできるかもしれないが、多くの場合、その他の患者層も含まれる。一方でモデルによって推定される患者層における治療効果を推定しても、その治療効果が得られる患者層を添付文書などで明確に定義することはできない。オリジナル E9 が ITT と FAS の乖離について触れているように、本補遺においても、主要層ストラテジーを主たる推測に用いる場合に生じる現実的な問題に対処するための基本的考え方を示すべきである。	ご意見ありがとうございました。Step4 では、主要層ストラテジーについては A.3.2 に、留意点については A.3.4、A.4、A.5.1 等に記載しました。
40	全体	—	—	日本語として不自然な箇所が散見され、文章の内容が分かりにくくなっているように感じます。日本語訳の見直しを検討いただきたく思います。	ご意見ありがとうございました。Step4 の日本語訳作成時に参考にさせていただきました。
41	全体	—	—	「意志決定」を「意思決定」に変更。ICH E9 でも「意思決定」が用いられていること、また、内容からもより適切と思われるため。	ご指摘を踏まえて修正しました。
42	4, 8, 13, 15, 20	44, 46, 183, 343, 360, 412, 609	A.1 「意志決定」、等	「意志決定」→「意思決定」	
43	全体	—	—	Estimand&感度分析が申請後に問題視されないよう開発段階における PMDA の相談体制を充実して頂きたい。 理由：プロトコルに記載される Estimand&感度分析について、当局と事前に合意をとっておくことが望ましいと考えられるため	ご意見ありがとうございました。
44	全体	—	—	E9(R1)がトライルが施行され、申請者から提出された電子データに基づく内部解析事例が蓄積された場合には、適時、当該トライル対応上の留意点に関する説明会等をお願いしたい。理由：今後の審査体制として、臨床試験データの電子データに各審査員がアクセスされて、内部解析に基づく科学的な議論も可能となるため	ご意見ありがとうございました。実装段階での参考にさせていただきます。

45	全体	—	—	<p>E9(R1)がガイドラインが施行されることで、どのような点が従前とは異なってくるのか具体的な事例等を含めて解説願いたい。</p> <p>理由：E9(R1)がガイドラインは今後実施される臨床試験に大きな影響を及ぼすことが想定されるため（プロコールへの記載、試験治療中止後のデータ収集、欠測データの予防、CSR への記載等）</p>	<p>ご意見ありがとうございました。実装段階での参考にさせていただきます。具体的な事例については、トレーニングマテリアルも参照してください。</p>
46	全体	—	—	<p>対象疾患によっては、実施可能性の観点から例数やコストが低減可能なストラテジー等も十分検討して頂きたい。</p> <p>（治療方針ストラテジー以外の選択、試験治療中止後の観察期間）</p> <p>理由：Estimand に絡む中間事象発現後のデータ取得に時間とコストが従前以上にかかることが想定されるため</p>	<p>本補遺の原則として、中間事象に対しては関心のある臨床的疑問を反映する適切なストラテジーが選択されるべきであると考えます。</p>
47	全体	—	—	<p>Estimand によっては、試験治療中止後のデータ収集が必要となるものがあるが、現時点においては常に収集されているわけではないため、完全施行までの猶予期間を検討して頂きたい。</p> <p>理由：当該ガイドラインの適用により、開発期間及びコストが増大する疾患も想定されるため</p>	<p>estimand の導入に関わらず、従来も評価に必要なデータはその取得が求められていたものと考えます。</p>
49	全体	—	—	<p>E9 本文が 38 ページに対し、補遺が 30 ページというのはあまりにも分量が多すぎると思います。本補遺における「統計的原則」とはなにかを整理していただき、不要なところは削除して、コンパクトな補遺にまとめていただくようお願いします。「estimand」という概念を中心とした新しいフレームワークは立派な統計的原則だと思えます。しかし一度 estimand を定義してしまえば、その estimand を推定可能とするために中間事象をどう取り扱うかは（当局との合意は必要ですが）スポンサーの責任であり、統計的原則ではありません。また、「A.7. 一般的な例」には「この例は規制上の推奨事項と捉えるべきではなく（641 行）」と書かれているように「医薬品規制調和国際会議」のガイドラインに加えるべき内容ではないと考えます。これらは、ケース・スタディのような形で、本補遺とは別文書にして公表されてはいかがでしょうか。というのも、本補遺のタイトルが「臨床試験における estimand と感度分析」であるにも関わらず、「A.5.2. 感度分析」は 2 ページ半しかなく、estimand の記述とくらべて分量に差がありすぎると思います。estimand に関する部分は短くして、感度解析の記述を増やすべきではないでしょうか。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。Step4 では感度分析に関する記載を含め、全体的なバランスを考慮しました。また、中間事象に対応するためのストラテジーの例等は示していますが、一般的な例は本文からは削除し、トレーニングマテリアルに記載しました。</p>

51	3	1	A.1	<p>[意見] 「薬剤の有効性について」→「薬剤の効果について」</p> <p>[理由] effect と efficacy を区別して訳す必要があると思います。以降の箇所も同様です。さらに、文脈によっては efficacy でも effectiveness の意味で読み取った方が適切な場合もあると思います。</p>	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきました。
52	3	1	A.1	Estimand の考え方、また感度分析の有用性は、ランダム化比較試験に限定する必要はない。将来の E8 や E6 改訂に備え、より広い範囲の試験デザインでへの適用の可能性を、加筆する必要がないか検討いただきたい。	ご意見ありがとうございました。Step4 では、本補遺の原則の主な焦点はランダム化比較試験に置かれるものの、単群試験や観察研究にも適用可能であるとしました。
53	3	1	A.1	「おそらく、規制と業界間で試験計画の立案時に、Estimand に関して早期に合意することがより重要となる。」旨を、A.1.項の最後に加筆してほしい。	ご意見ありがとうございました。Step4 では全体を通して、治験依頼者と規制当局との間の議論や合意が重要である旨に触れました。
54	3	1	A.1	本補遺は現在の E6, E8 の範疇で記載されている。将来の E6, E8 の改定 (GCP renovation) によって、本ガイドラインの補遺の内容について、将来的に、加筆する必要があるかもしれないと考える。	ご意見ありがとうございました。
55	3	1	A.1	当該ガイドライン案の適用範囲はあくまでも「ランダム化比較試験として実施される検証的試験」であることを確認したい。 理由：どの臨床試験が適用となるか明確にしたいため	Step4 では、本補遺の原則の主な焦点はランダム化比較試験に置かれるものの、単群試験や観察研究にも適用可能であるとしました。
56	3	1	A.1	非盲検非対照試験での取扱いについて御教示下さい。 理由：当該ガイドライン案の対象が主としてランダム化比較試験が想定されているため	Step4 では、本補遺の原則の主な焦点はランダム化比較試験に置かれるものの、単群試験や観察研究にも適用可能であるとしました。
57	3	3	A.1	既存薬の治療効果は現在計画しようとしている試験で用いられる estimand に基づいていない可能性がある。その場合には仮定を置いて対照薬の効果を予測することとなる。このような場合の留意点をガイドラインに示してほしい。	ご意見ありがとうございました。ご指摘の内容は本補遺の対象外と考えます。
59	3	4	A.1	訳文について。「説明すべきである」→「説明したものが利用できなければならぬ」ではないでしょうか。	ご意見ありがとうございました。日本語訳としてより自然な記載とすべく案のままとしました。

62	3	4	A.1 「個々の患者によって治療に対する反応」	この補遺の冒頭では、個人における治療効果（「個々の患者によって治療に対する反応」）について記述されている。しかし、本補遺は個人における治療効果を問題にするのではなく、集団レベルでの平均的治療効果を対象にしている。その考えが明示的に表現されていない。それを明確にするため、ここで一度、「ターゲットとする患者集団において定義される平均的治療効果」と書いてはどうか。	ご意見ありがとうございました。議論の際の参考とさせていただき、ご指摘の箇所の記載は変更しました。
64	3	9	A.1「したがって、説明されている治療効果を正確に理解しなければ、～」	本補遺を作らなければならなくなった背景をもっと具体的に記載してはどうでしょうか。[理由]例えば以下で。統計的な欠測値の取り扱いは問題の一部のような気がしています。したがって、説明されている治療効果を正確に理解しなければ、その大きさや意義を誤解する危険性がある。その結果、承認申請時に申請者が提出した臨床試験成績では規制当局が承認の可否を意思決定できず追加試験が必要になり、必要な患者へ必要な治療の提供が遅れるケースや市販後において臨床試験成績が拡大解釈され、本来推奨されない状況で治療が提供されるケースが懸念される。	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただきました。補遺作成の背景はA.1に記載しました。問題点は必ずしも例示いただいた内容に限定するものではないため反映しておりません。
65	3	12	A.1 「～として実施される～」	「として実施される」→「である」 [「実施される」が続くので。]	ご意見ありがとうございました。Step4 では原文が変更されました。
66	3	14	A.1 「ランダム化比較試験は、～」	訳文について。「ランダム化比較試験」→「ランダム化試験」ではないでしょうか。原文は「比較試験」に限定していません。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。
67	3, 12, 14	16-17, 324, 327, 329, 383-384	A.1 「代替治療」、等	「代替治療」→「別な治療」 [併用禁止薬、後続ラインの治療は代替治療ではありません。]	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただき、主に「他の治療」としてしています。
68	3	18	A.1 「～治療の切り替え、状況によっては死亡といった終末事象」	「...、状況によっては」→「...、および状況によっては」 [その前の中間事象がすべて「終末事象」であるように読めてしまいます。]	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は変更されましたが、和訳の際に参考にさせていただきました。

69	3	28	A.1 「このフレームワークは、～」	「このフレームワークは、試験の目的を推定すべき治療効果の正確な定義に変換する estimand（用語集参照）の概念を導入している（A.3 節）。」「正確な定義に変換する」という表現は回りくどく、わかりにくいと思われる。以下のようなシンプルにできるのではないのでしょうか？「このフレームワークは、試験の目的に基づいて推定すべき治療効果を定義する estimand（用語集参照）の概念を導入している（A.3 節）。」 This framework introduces the concept of an estimand (see Glossary), defining the treatment effect that is to be estimated based on the trial objectives (Section A.3).	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は変更しました。
70	3	32	A.1 「Estimand に整合した統計解析は～」	「Estimand に整合した統計解析は仮定とデータの限界に関連しており、その影響は感度分析（用語集参照）によって検討することができる。」 "The statistical analysis, aligned to the estimand, will be associated with assumptions and data limitations, the impact of which can be investigated through sensitivity analysis (see Glossary)." [対応する英文（the impact 以下）が不完全のようなので英文が正しいか確認してください。]	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は変更しました。
71	3	34	A.1 「なお、ICH E9 を参照する際は x.y を使用し、～」	「なお、ICH E9 を参照する際は x.y を使用し、本補遺内を参照する際は A.x.y を使用する。」 → 「なお、ICH E9 を参照する際は”節番号として”x.y”節”を使用し、本補遺内を参照する際は A.x.y”節”を使用する。」 x,y は座標などに用いられることが多い表現であるため、"節番号"を指すことを明確にすることで誤解を無くすべきです。	ご意見ありがとうございました。特段の誤解は生じないと考え案のままとしました。

72	4	39	A.1 「第一に、ICH E9 は、～」	ICH E9 では「治療方針の効果」という記載があるのは用語集のみであり、本文中では用いていません。E9 は FAS (ITT) にもとづく治療効果の推定を中心にまとめています。それは、本補遺で言うところの中間事象がある場合、治療効果 (平均因果効果) を偏りなく推定する方法に関するコンセンサスが、E9 作成当時の臨床試験コミュニティにはまだなかったからです。(当時は操作変数法に関する論文が、臨床試験領域で発表され始めた時期でした。) このため E9 では、中間事象がある場合でも多くの場合に妥当なアルファレベル検定を与える「ITT の原則」を述べたものです。これは決して「治療方針の効果」を推定することを推奨しているのではなく、治療効果の推定にはバイアスは入るものの、検定のアルファレベルは保たれる方法を積極的に採用したものです。(当時の E9 EWG メンバーの一人、Susan Ellenberg ペンシルバニア大教授に 2017 年の Joint Statistical Meeting でこの点について確認したところ、Ellenberg 先生も同様の見解でした。)	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただきました。
73	4	39	A.1 「第一に、ICH E9 は、～」	「第一に、ICH E9 は、治療方針の効果、すなわち予定した試験治療のコースの順守状況に関わらない、ベースライン時に最初に割付けられた治療の効果と関連して、intention-to-treat (ITT) の原則を導入し、ランダム化の維持が統計的検定の確固とした基盤を与えることを示した。」 →「第一に、ICH E9 は、ランダム化の維持が統計的検定の確固とした基盤を与えることを示して、治療方針の効果、すなわち予定した試験治療のコースの順守状況に関わらない、ベースライン時に最初に割付けられた治療の効果として intention-to-treat (ITT) の原則を導入した。」 ただし、コメント 3 に述べたようにこの記述の後半は誤っていると思います。	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただきました。ご意見を踏まえて和訳の際には関連記載を修正しました。
74	4	44	A.1 「治療方針の効果を理解することが常に規制上及び臨床上の意志決定に最も関連する治療効果を目的としているものなのか」	「最も関連する治療効果を目的としているものなのか」を「最も関連する治療効果を捉えているのか」とする。 targets は目標に狙いを定めるという意味の動詞であるが、本文章では目標としているかという意図の意味ではなく、狙いが定まっているかという状況の意味と思われる。英文作成者に確認いただきたい。	ご意見ありがとうございました。Step4 では原文の記載の修正に合わせた訳としました。

75	4	44	A.1 「治療方針の効果を理解することが常に規制上及び臨床上の意志決定に最も関連する治療効果を目的としているものなのか」	和訳：日本語を見ると、治療方針の効果についての理解の目的＝制上及び臨床上の意志決定に最も関連する治療効果、というように読めますが、意味が通じにくいと思います。Targetは「目的とする」と訳されていますが、原文からは治療方針の効果について理解しようとするときの対象が、本当に制上及び臨床上の意志決定に最も関連する治療効果となっているかどうかを疑問としているように感じます。原文：However, the question remains whether understanding the effect of a treatment policy always targets the treatment effect of greatest relevance to regulatory and clinical decision making.	
76	4	44	A.1 「しかし、治療方針の効果を理解することが（中略）目的としているものなのかという疑問が残る。」	「しかし、治療方針の効果を理解することが常に規制上及び臨床上の意志決定に最も関連する治療効果を目的としているものなのかという疑問が残る。」 わかりづらいと思います。 「しかし、ITTの原則に従い、治療方針の効果を推定することが、常に規制上及び臨床上の意思決定において、最も適しているとは限らない。」 However, estimating the effect of a treatment policy is not always best estimate for regulatory and clinical decision making.	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきました。
77	4	56	A.1 「存在するが収集されなかった測定値と、存在しない又は存在し得ない測定値」	「さらに、存在するが収集されなかった測定値と、存在しない又は存在し得ない測定値との重要な違いを考慮する」 又はで繋がれている”存在しない測定値”と”存在しえない測定値”の違いがわかりません。例示は可能でしょうか？ ないならどちらかで統一が良いと思います。	ご意見ありがとうございました。Step4では当該箇所の記載を変更しました。
78	4	57	A.1 「Estimandを明確にすることにより、～」	「Estimandを明確にすることにより、どのデータを収集する必要があるか、つまり、どのデータが収集されなかった場合に対処すべき欠測データの問題があるかを計画するための根拠が得られる。」日本語訳がわかりにくいいため、以下訳案。「Estimandを明確にすることにより、どのデータを収集すべきか、言い換えれば、どのデータが欠測した場合に問題になるかについての検討の根拠が得られる。」	ご意見ありがとうございました。当該箇所については、原文を踏まえた和訳としました。

79	5	73	A.1 「治験実施計画書に適合した対象集団」	per-protocol analysis と analysis of the per protocol set とは意味が異なるが日本語訳はそれぞれ「治験実施計画書に適合した対象集団の解析」、「治験実施計画書に適合した対象集団による解析」となっており、似ているため意味が適切につかめない。前者を「治験実施計画書に適合すると仮定される対象集団の解析」後者を「PPS を用いた解析」としてはどうか。	ご意見ありがとうございました。Step4 では per-protocol analysis という記載は修正しました。
80	5	79	A.1 「安定性（ロバストネス）」	2 A.1. 目的と適用範囲 79 行目 安定性(ロバストネス)という用語は、統計的には不適切で、ロバストネスに対応する用語は「頑健性」になると思います。E9 との整合性から変更が不可ということであれば、「統計学的には「頑健性」と呼ばれる」のような脚注を付けてはいかがでしょうか？	ご意見ありがとうございました。当該記載は E9 の通りとしました。
81	5	79	A.1 「安定性（ロバストネス）」	訳文について。「安定性」→「頑健性」ではないでしょうか。統計用語で「ロバストネス」は通常、「頑健性」です。用語集など、他の箇所も同様です。	
82	5	80	A.1 「特に、特定の解析における（中略）区別をする」	「特に、特定の解析における特定の仮定に対する推測の感度と、より広い意味での解析手法の選択に対する感度の区別をする」の例を A5.2 に記載することを希望する。	ご意見ありがとうございました。事例についてはトレーニングマテリアルを参考にしてください。
83	5	84	A.1 「仮定からのずれ」 A.5.2.1 「統計モデルで用いる仮定からのずれ」	「統計モデルで用いる仮定からのずれ（deviations、529 行）」の表現を再考する必要がある。通常、感度分析は仮定を緩めることで実施される。例えば、MAR（MMRM などの）を前提とする主要解析は、過去にはパターン混合モデルを用いるなど MNAR などの緩やかな仮定で感度解析を実施していた。しかし「ずれ」はより強い前提を含むことがありえる。又は、ずれの意味及び／又は感度解析の用い方の追加のガイダンスを A.5.2.1 に記載することを希望する。	ご意見ありがとうございました。必ずしも仮定を緩めるものに限らないため、当該表現については案のままとしました。
84	5	87	A.2 タイトル	訳文について。「計画、デザイン、実施、解析及び解釈を整合させるフレームワーク」→「計画、デザイン、実施、解析及び解釈を関係づけるフレームワーク」といった意味でないでしょうか。	ご意見ありがとうございました。整合させることが重要であると考えており、案のままとしました。
85	5	87	A.2 タイトル	「A.2. 計画、デザイン、...」→「A.2. 計画立案、デザイン、...」 [計画とデザインはおなじでしょう。]	ご意見ありがとうございました。異なる事項を示すことから、案のままとしました。

86	5	89	A.2 「臨床試験の整合性と明確さを高めるために、～」	"本補遺では、“推定量”を“観測された臨床試験データから推定値を算出するための解析手法”と定義していますが、本補遺が限定された関係者のみではなく、医薬品開発にかかわる多くの関係者に共有され、かつ、正しく理解されるために、推定量ではなく解析手法と表記することが望ましいと考えます。 本補遺において推定量と表記されている箇所は、以下のように、その大部分で解析手法と置換可能と考えるためです。 例： A.2. 93-96 行目 それにより、適切な推定の方法（すなわち、主とする解析手法）を選択することができる。主とする解析手法は特定の仮定に裏付けられている。主とする解析手法による推測の、その仮定からのずれに対する安定性を調べるため"	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただきましたが、初出での「解析手法」との併記により理解が可能と考えられるため案のままとしました。
87	5	89	A.2 「臨床試験の整合性と明確さ」	訳文について。「整合性」→「一貫性」といった意味ではないでしょうか。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。
88	5	92	A.2 「推定の対象（すなわち、「推定されるべきもの」）」	「推定されるべきもの」を「何が推定されるか」又は「推定されることになるもの」とする。 英文は need to be estimated でも shoud be estimated でもなく、単に to be estimated である。to be は単に未来を指す意図であって、“べき”を入れるのは誤訳ではないか。本文書では estimand を関心のある科学的疑問に応じて記述する”べき”と主張している。estimand の定義自体に”べき”が入ると矛盾が生じる。	ご意見ありがとうございました。試験の特定の目的に合わせて推定すべき効果を意図した記載のため、案のままとしています。
89	5	92	A.2 「推定の対象（すなわち、「推定されるべきもの」）」	用語集にあるように「estimand=target of estimation」なので、「An estimands defines the target of estimation」は英文がおかしいと思います。	ご意見ありがとうございました。Step4 では用語集の記載を変更しました。
90	5	93	A.2「それにより、適切な推定の方法（すなわち、主とする推定量と呼ばれる解析手法）を選択することができる。」	「それにより、適切な推定の方法（すなわち、主とする推定量と呼ばれる解析手法）を選択することができる。」「解析手法」と記載すると、いわゆる試験データの解析方法などが連想され、違和感があります。また、推定量については統計学辞典や教科書等でも「関数」や「推定方式」として説明されており、統計用語の定義の翻訳は日本の辞書や教科書とある程度そろえるべきと思われます。以下のように訳してはいかがでしょうか。それにより、適切な推定の方法（すなわち、主とする推定量と呼ばれる関数）を選択することができる。	ご意見ありがとうございました。より一般的な記載として、案のままとしました。

91	5	95	A.2 「主とする推定量による推測の、その仮定からのずれに対する安定性を調べるために、同じ estimand を対象とした一つ以上の解析として、感度分析を実施すべきである (A.5 節)。」	主とする推定量による推測の、その仮定からのずれに対する安定性を調べるために、同じ estimand を対象とした一つ以上の解析として、感度分析を実施すべきである。 日本語が分かりにくいいため、以下のように訳してはいかがでしょうか。 主とする推定量による推測について、設定した仮定からのずれに対する安定性を調べるために、同じ estimand を対象とした一つ以上の解析から成る感度分析を実施すべきである。	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただき、一部変更しました。
92	6	100	A.2 図 1	[意見] 複数の目的・estimand の一例の図も追加してはいかがでしょうか。 [理由] 図は目的と estimand が一つの例を示していると思います。一方で 463 行目に、「臨床試験には複数の estimand に変換される複数の目的があることがより一般的である」とかかれているとおり、一般的には目的や estimand が複数ある中での利用が想定されます。今後、プロトコル作成時、複数のファンクションの人間と本補遺で示しているフレームワークを検討するにあたっては、一般的に利用されるであろう図も描いておくことがより望ましいのではないかと思います。	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただきましたが、基本的な図のみの記載としました。
93	6	100	A.2 図 1	図 1 に感度分析を含めるのであれば、下記のように、estimand の主要と追加を区別し、補足的解析も含めるべきではないか。 目的 └ 主要な estimand └ 主解析 └ 感度分析 1 └ 感度分析 2 └ 追加の estimand 1 └ 補足的解析 1 └ 追加の estimand 2 └ 補足的解析 2	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただきましたが、基本的な図のみの記載としました。

94	6	100	A.2 図1	<p>図1にA.2のタイトル及び文章と一致させるため trial design(試験デザイン)を盛り込んだ方がよい。EstimandとMain estimator(主とする推定量)の間に trial design 挿入すると(下図参照)、推定値の関連性を強調でき、また推定値が決定的に試験デザインに依存することを強調するのに役立つ。このほか、Estimandのボックスの横から Trial design(試験デザイン)を繋げることができる。</p> <p>さらに(重要なコメントではない)、図1のMain estimator(主とする推定量)から伸びている水平線は、下図のようにボックスの上の矢印から配置する方がよい。Sensitivity estimators(感度分析における推定量)は、Main estimator(主とする推定量)に対応しているというより、むしろ独立にEstimandに対応しているからである。</p>	ご意見ありがとうございました。Step4作成時の議論で参考にさせていただきましたが、推定に焦点をあてることとし案のままとなりました。
95	6	100	A.2 図1タイトル	訳文について。「定められた試験の目的に対して、推定の対象、推定の方法及び感度分析を整合させる」→「(ある)試験の目的に対する、推定の対象、推定の方法及び感度分析の位置関係(配置)」といった意味ではないでしょうか。	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきましたが、案のままとなりました。
96	6	102	A.2「推定の対象(試験の目的、estimand)」	「推定の対象(試験の目的、estimand)」用語集ではEstimandを”試験の目的により提示される関心のある科学的疑問に対応する推定の対象”としている。つまり、Estimandこそが推定の対象のことであり、これに試験の目的が含まれるのは矛盾しているように思います。「このフレームワークに従うことにより、試験の目的、estimand、推定の方法(推定量、つまり推定値を得る方法、用語集参照)及び感度分析を明確に区別した、適切な試験の計画を行うことができる In glossary, estimand is the target of estimation to address the scientific question of interest posed by the trial objective. Therefore, it's weird that the target of estimation includes trial objective.	ご意見ありがとうございました。当該箇所は、推定について対象と方法を大別するため記載しています。
97	6	104	A.2 「計画を行う」	「計画を行う」→「計画を立案する」	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきましたが、案のままとなりました。
98	6	104	A.2 「試験計画」	「試験計画」→「試験計画立案」	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきましたが、案のままとなりました。

99	6	105, 119	A.2、A.3.1 「承認審査」	「承認審査」→「許認可」	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただき、一部修正しました。
100	6	108	A.2 「通常は、estimand、つまり答えを得ようとしている科学的疑問を決めるために推定量を選択するのではなく、」	「通常は、estimand、つまり答えを得ようとしている科学的疑問を決めるために推定量を選択するのではなく、」 英語でいう言い換え、Variation に当たると思うが、結果 Estimand の表現記載にばらつきが生じていると思います。また、日本語では本文章は文の切れ目をわかりにくくしているため、不要と考える。 「通常は、estimand を決めるために推定量を選択するのではなく、」 In general, it is important to proceed sequentially, and not for the choice of an estimator to <u>determine the estimand, and hence the scientific question that is being addressed.</u> Delete underlined sentence.	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
101	6	115	A.3	単群試験や非盲検試験における Estimand をどのように考えるべきか、留意事項があれば A.3.に記載頂きたい。これらのデザインでは薬剤効果に患者もしくは医師による広義のプラセボ効果が発生することが想定されるが、これらの効果は実臨床では発生することが通常であり、比較可能性は犠牲にしている一方で実臨床への一般化可能性という意味では適切かもしれない。こういった状況下における単群試験や非盲検試験の Estimand は、「これらの心理効果も含めた薬剤効果」であり、それを推定する試験と考えるべきか？	本補遺の原則の主な焦点はランダム化比較試験に置かれるものの、単群試験や観察研究にも適用可能であるとししました。
102	6	115	A.3	試験間(P2 試験と P3 試験の Estimand) 及び試験内 (グローバル第3 相試験における各地域での Estimand)の Estimand の一貫性に関する考え方について御教示下さい。 理由：試験間あるいは試験内の Estimand の一貫性の考え方を明確にしたため	本補遺では各試験の目的に基づく検討について記載しています。いただいた内容は本補遺の扱う範囲を超えるものと考えました。国際共同治験については、ICH-E17 の内容を参考にしてください。
103	6	115	A.3	MRCT で Estimand を考案する際、複数の当局の合意が必ずしも上手く取れないような場合の取扱いについて御教示願いたい。 理由：三極間で MRCT の Estimand が異なることが想定されるため	ご意見ありがとうございました。いただいた内容は本補遺の扱う範囲を超えるものと考えました。国際共同治験については、ICH-E17 の内容を参考にしてください。
104	6	115	A.3	条件付早期承認制度が適用される品目を開発する際、製造販売後臨床試験の実施を前提にした場合の Estimand の考え方について御教示下さい。 製造販売後臨床試験が想定される場合とそうでない場合の開発品では Estimand の考え方に違いがあるのでしょうか。	本補遺では各試験の目的に基づく検討について記載しています。いただいた内容は本補遺の扱う範囲を超えるものと考えました。

				理由：条件付早期承認制度を活用した場合の取扱いについて確認するため	
105	6	119	A.3 「すなわち、試験治療による結果と、異なる治療条件下（例えば、試験治療を受けなかった場合や、異なる治療を受けた場合）で、同じ被験者に起きたかもしれない結果との比較である。」	「すなわち、試験治療による結果と、異なる治療条件下（例えば、試験治療を受けなかった場合や、異なる治療を受けた場合）で、同じ被験者に起きたかもしれない結果との比較である。」 「...比較に関心がある。」	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきましたが、前文との関係を踏まえ案のままとしました。
106	7	128	A.3 「より正式には、estimand は関心のある科学的疑問に対する答えを得るために何を推定する必要があるのかを詳細に定義するものである。」	「より正式には、estimand は関心のある科学的疑問に対する答えを得るために何を推定する必要があるのかを estimand により詳細に定義する。」とする。誤訳のため。英文は estimand が主語で defines が動詞で、defines に More formally が係っている。本文章の主題は estimand を使った記述であり、estimand とはどんなものか、ではない。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
107	7	131	A.3 「A. 対象集団、すなわち、～」	Estimand の記述に 4 つの要素があることは理解するが、A と B はプロトコルに明確に記載すべきと E9 のほうにすでに記述してある。もし対象解析集団を話すなら別であるが、あえてストラテジーを説明するときには不要と思われる。わかりやすく C、D にフォーカスすべき	ご意見ありがとうございました。Step4 では estimand の構成要素について、中間事象に対応するためのストラテジーと併せて再整理して記載しました。
108	7	131	A.3 「A. 対象集団、すなわち、～」	Estimand の構成要素 A 「対象集団、すなわち、科学的疑問の対象となる集団」は「母集団」を指しているのか、「標本（臨床試験に組み入れられる被験者）」を指しているのかが不明確であると考えます。また、estimand の構成要素 A-D とオリジナル E9 に記載されている解析対象集団の関連性が不明確であるため、本補遺が解析対象集団についてどのような位置付けとしているのかを記述すべきと考えます。	ご意見ありがとうございました。Step4 では estimand の構成要素について、中間事象に対応するためのストラテジーと併せて再整理して記載しました。

109	7	132	A.3 「B. 科学的疑問の答えを得るために必要な、～」	Estimand の構成要素である B と C の区別は不要ではないか。例えば、 composite strategy の場合には、B と C を区別することはできない。Estimand は本ガイドラインで定義されるものであり、そのような曖昧さは残すべきではないと考える。	ご意見ありがとうございました。Step4 では estimand の構成要素について、中間事象に対応するための戦略と併せて再整理して記載しました。
110	7	135	A.3 「D. 必要に応じて治療条件間の比較のための基礎となる、～」	Estimand の要素 D の説明に「必要に応じて (as required)」とあるが、不要ではないか。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
111	7	135	A.3 「D. 必要に応じて治療条件間の比較のための基礎となる、～」	「集団」→「母集団」ではないでしょうか。	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきましたが、案のまましました。
112	7	135	A.3 「D. 必要に応じて治療条件間の比較のための基礎となる、～」	「必要に応じて」では estimand の構成要素にはならないと思います。「as required」は「要求される」ではないか確認してください。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
113	7	136	A.3 「これらの要素により、関心のある治療効果を定義する estimand を記述する。」	「これらの要素により、関心のある治療効果を定義する estimand を記述する。」とする。 誤訳のため。英文は Together these attributes describe the estimand だけで基本文型が成立しており、defining 以降はこれ全体を修飾する形の分詞構文である。Together these attributes は describe だけでなく、defining の主語にも該当する。「これらの要素により estimand を記述することで、関心のある治療効果も明確にされる。」と意識できる。意識をしない場合、同じ文型の英文 45 行目 (E9 introduced ..., indicating ...)、和訳 39 行目 (E9 は・・・導入し、・・・示した) と同じ形で訳すべきである。defining 以降を estimand のみを修飾する形に訳すのは誤訳である。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。

114	7	138	A.3 「多くの場合、対象集団は、」	「population」も「target population」も「対象集団」と訳されていますが、区別が必要ではないでしょうか。	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきました。
115	7	139	A.3 「患者に反映される。」	「患者に反映される。」→「適格な患者で表される。」	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
116	7	144	A.3 「入院までの期間」	「入院までの期間」→「入院回数」	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
117	7	146	A.3 「測定値を用いる」	12カ月間の試験の代わりに6カ月で記述するならば、典型的な糖尿病試験をより再現すると思われる（意図された内容の妥当性に影響しない）。165行目、167行目も同様である。	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
118	7	155	A.3「被験者が毒性により治療を中止した場合には、血圧値は観測され得るが、その値は治療を受けていない時に治療効果がないことを反映することになる。」	「被験者が毒性により治療を中止した場合には、血圧値は観測され得るが、その値は治療を受けていない時に治療効果がないことを反映することになる。」治療を中止した時に治療効果がないとは限らないので、正確な表現としては単純に「その値は治療を中止した時の効果を反映することになる」If a subject discontinues treatment because of toxicity, the blood pressure may be observed but will reflect the effect when subject discontinues treatment.	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
120	7	156	A.3 「その値は治療を受けていない時に治療効果がないことを反映することになる。」	「その値は治療を受けていない時に治療効果がないことを反映することになる。」→「その値は治療を受けていない時に効果不十分であることを反映することになる。」 原文の Lack of effect を治療効果がない（“ない=0”）と訳すよりも、効果不十分と訳すべきだと考えております。	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
121	7	156	A.3 「その値は治療を受けていない時に治療効果がないことを反映することになる。」	「その値は治療を受けていない時に治療効果がないことを反映することになる。」 →「治療を受けていないので、その値は治療効果がないことを反映することになる。」	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
122	8	160	A.3 「二つの異なる説明」	「二つの異なる説明」→「二つの異なる規定」 [specificationsはこの段落最初の specify を受けている。]	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。

123	8	164	A.3 「四つ目の要素は、」	このセクションのみ「四つ目の要素」という文言で開始されているが、他の一～三についても、記載を入れた方が、対応関係がわかりやすい。	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
124	8	164	A.3 「ベースラインから一年後までの変化量の平均値」	「ベースラインから一年後までの変化量の平均値」 行 663 などと同様	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
125	8	171	A.3.2	ストラテジーの名前と内容がどのようにリンクしているのか非常にわかりにくい。原著をそのまま翻訳している感が強い。	ご意見ありがとうございました。
126	8	171	A.3.2	A.3.2では「中間事象に対応するためのストラテジー」が estimand を規定するように書かれていますが、これらのストラテジーは（別の）estimand に対する偏りのある推定量を与えるものと考えられます。コメント3で述べたように、「治療方針ストラテジー」は「仮想ストラテジー」にもとづく estimand の偏りのある推定量を与えている、とも解釈できます。 しかし、本補遺では「特定の estimand の偏りのある推定量」（たとえば、治療方針ストラテジーもとづく推定量は仮想ストラテジーにもとづく estimand の偏りのある推定量）という視点がみられません。このため、target of estimation である estimand と「偏りのある推定量の期待値（仮想ストラテジーにもとづく estimand の推定に治療方針ストラテジーにもとづく偏りのある推定量を使用しているのにも関わらず、偏りのある推定量の漸近期待値を「治療方針ストラテジーにもとづく estimand」と解釈すること）」が混乱して使われていますので、区別して記述してください。	ご意見ありがとうございました。Step4では estimand の構成要素について、中間事象に対応するためのストラテジーと併せて再整理して記載しました。

127	8	174	A.3.2	<p>174 行目と 937 行目の以下の箇所に対応する英文が 133 行目、326 行目、679 行目の以下の箇所に対応する英文と同様の意味であるなら同じ英文表記として欲しい。</p> <p>■日本語案 174 行目（とその対応する英文）関心のある科学的疑問を起り得る中間事象にどのように反映させるか</p> <p>how potential intercurrent events are reflected in the scientific question of interest</p> <p>■日本語案 937 行目（とその対応する英文）関心のある科学的疑問を反映するために中間事象をどのように考慮するかという説明</p> <p>the specification of how intercurrent events are reflected in the scientific question of interest</p> <p>■日本語案 133 行目（とその対応する英文）関心のある科学的疑問を反映するために、中間事象をどのように考慮するかという説明 the specification of how to account for intercurrent events to reflect the scientific question of interest</p> <p>■日本語案 326 行目（とその対応する英文）関心のある科学的疑問を反映するためどのように中間事象を考慮するか</p> <p>The specification of how to account for intercurrent events to reflect the scientific question of interest</p> <p>■日本語案 679 行目（とその対応する英文）関心のある科学的疑問を反映するために、起り得る中間事象をどのように考慮するかの説明</p> <p>the specification of how to account for potential intercurrent events to reflect the scientific question of interest</p>	<p>ご意見ありがとうございました。Step4 ではご指摘のような類似する内容は削除又は変更しました。</p>
128	8	174	A.3.2 「関心のある科学的疑問を起り得る中間事象にどのように反映させるか」	<p>和訳：「関心のある科学的疑問を起り得る中間事象にどのように反映させるか」ではなく、「起り得る中間事象がどのように関心のある科学的疑問に反映されるか」（又は、「起り得る中間事象をどのように関心のある科学的疑問に反映させるか」）では？</p>	<p>ご意見ありがとうございました。科学的疑問に従い中間事象の取扱いを検討するとの意図で和訳しました。</p>
129	8	175	A.3.2 「少なくとも五つの戦略が考えられるだろう。」	<p>「少なくとも五つの戦略が考えられるだろう。」と述べられているが、Estimand を構成する上で戦略は五つに限定されないことを、別の箇所でも記述してほしい（注意喚起のため）。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載は変更し、具体的な個数の言及は削除しました。</p>

130	8	177	A.3.2「その他の estimand の要素とともに、どのように中間事象に対応するかを選択することで、対象とする治療効果を記述する。」	本補遺では、6 ページの図にまとめられているように、estimand を定義してそれに沿って立案、計画、実施、解析を整合させる (alignment は「整合させる」よりも「順序立てる」でしょうか)、としていながら、「どのように中間事象に対応するかを選択することで、対象とする治療効果を記述する。」と estimand と中間事象の対応の順序が逆転している記載が随所にみられ、混乱させられてしまいます。あくまでも最初に estimand を決め、次いでその estimand が正しく推定できるように中間事象の取り扱いを選択する、ということが統計的原則であると考えますので、本補遺の記述もそのように統一してください。また、コメント 4 で述べたように、estimand を正しく推定できる中間事象の取り扱いがない、または取り扱いが難しい場合には、別な estimand に変えるのではなく、もともとの estimand に対し偏りのある推定量を与える中間事象の取り扱いを選択することもありうると思います。	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただき、Step4 では estimand の構成要素について、中間事象に対応するための戦略と併せて再整理して記載しました。本補遺では意思決定に対して臨的に適切で、信頼できる推定を行うことができる estimand の構成について、推定の問題を踏まえた見直しを含む手順の原則を述べることにしました。個々の事例における estimand や推定量の選択については、個々の試験の目的や状況を踏まえて判断されるものと考えます。
131	8	185	A.3.2 「A.3.4 節、」	「A.3.4 節、」はないので削除する。	ご指摘ありがとうございました。
132	8	193	A.3.2「例えば、レスキュー薬の使用を中間事象としてどのように考慮するかを規定する際に、～」	治療方針戦略は、治療しようとした被験者を、治療の遵守に関わらず、割り付けられた治療群に含めるという ITT の本質的な概念を含んでいるわけではないと思いますので、ここで ITT を引用するのは誤解を招かないでしょうか。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の前半の記載を変更しました。その上で、E9 の用語集での ITT の原則に関する説明を踏まえると、問題となるような誤解は生じないと考えています。
133	9	199	A.3.2「通常、この戦略は、全ての被験者において中間事象の発現後も変数の値が存在しなければ適用することができない。～」	terminal event が生じた場合には治療方針戦略は構成できないとある。この場合には terminal event に対して仮想戦略を適用した推測が可能ではないか。もし terminal event に対して仮想戦略を用いることができないのであれば、そのことを理由とともに明記して欲しい。	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただきました。仮想的な状況の正当化については個々の事例の状況を踏まえて対応いただきたいと思います。
134	9	203	A.3.2「複合戦略」	複合戦略は、ICH-E9 の 2.2.3 で説明されている合成変数の範疇に含まれるものであって、戦略とは性質が異なるのではないかと思います。例えば、例示されている曲線下面積では、中間事象の前までの面積 (治療下戦略) とする場合と、仮想戦略の下で中間事象が発現しなかった状況を想定した上での面積とする場合などが考えられますので、複合戦略は他の 4 つの戦略と並列にはならないのではないのでしょうか。	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただき、Step4 では estimand の構成要素について、中間事象に対応するための戦略と併せて再整理して記載しました。

135	9	203	A.3.2「複合ストラテジー」	複合ストラテジーは本補遺の統計的原則にそぐわないと思います。複合ストラテジーは中間事象そのものの取り扱いではなく、主要な変数の定義を変えることでその estimand では中間事象であったものを、中間事象ではなくしてしまう方法です。主要な変数の定義を変えることから、必然的に estimand 自身も変わってしまうため、はじめに適切な estimand を定義するという 6 ページの図に整合しないため削除するか、本補遺に残すのであれば、何度も強調していますように、特定の estimand の偏りのある推定量を与えるという観点から複合ストラテジーを位置づけるべきだと思います。	
136	9	207	A.3.2「このストラテジーでは複数の異なる手法を考えることができる。～」	207行-214行 もっと役立つパラグラフになる可能性がある。論点はこの解析又はその解析が可能かということではなく、解析がどんな質問に答えようとしているかである。その点は図1に記載されているが、その後認められない。	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただき、当該箇所は修正しました。
137	9	211	A.3.2「あるいは、数値変数について、中間事象の発現は極端に好ましくない値であると見なされ、適切な要約指標が選択されるだろう。」	「中間事象の発現は極端に好ましくない値であると見なされ、適切な要約指標が選択されるだろう。」とあるが、適切な要約指標を科学的疑問を反映するものにするためには、極端に好ましくない値を決めなければならない。その際の留意点を示すべきである。	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただき、当該箇所は修正しました。好ましくない値の設定は、個々の状況によるものと考えます。
138	9	213	A.3.2「曲線下面積」	「曲線下面積」はなにの曲線下面積なのでしょう。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
139	9	216	A.3.2「中間事象と考えられる事象自体が、関心のある治療効果を定量化するために測定され得る最も意味のある変数である場合もある。～」	死亡が「死亡前の観測値よりもはるかに意味がある」場合は死亡自体が評価変数であり中間事象ではないと考えます。このため、この段落は単に複合エンドポイントについて述べたものとなっています。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。

140	9	224	A.3.2「仮想ストラテジー」	ICH E10 の 1.3.1 節（プラセボ同時対照）において、プラセボ対照試験の利点として、プラセボ効果のコントロール、盲検化及びランダム化に加え、「被験薬の薬理作用以外の全ての潜在的な影響をコントロールする点」が挙げられています。また、ICH E10 の 2.1.6 節（プラセボ対照試験の長所）では、プラセボ対照試験の長所として「薬理作用に基づく治療の総効果を測る」ことが明記されています。これら ICH E10 のプラセボ対照試験に対する記載における「薬理作用に基づく効果」を推定するストラテジーとしては、仮想ストラテジーに基づく estimand が最も近い推定値を与えることができると考えます。したがって、仮想ストラテジーの説明では、ICH E10 を引用した上で、「薬理作用に基づく効果」を反映する推定値が得られる可能性が最も高いストラテジーであることを明確に示すべきと考えます。	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただきましたが、個々の状況や検討する中間事象により異なる可能性があると考え断定的な記載は避けました。
141	9	224	A.3.2「仮想ストラテジー」「主要層ストラテジー」	仮想ストラテジーと主要層ストラテジーは概念的には理解できますが、これらの仮想的な状況下での治療効果をどのように推定できるのかについて、より具体的な説明が必要ではないでしょうか。また、これらのストラテジーでは中間事象が発現しなかったであろう状況を想定しており、実際に中間事象が発現する実臨床での治療効果とは異なることを明記すべきだと思います。	ご意見ありがとうございました。各ストラテジーの特徴については補遺中の各項で説明しました。本補遺は E9 同様、原則を記載するとの方針で作成しています。具体的な推定方法等は個々の事例の状況を踏まえて適切に検討いただきたいと思います。
142	9	225	A.3.2「中間事象が発現しなかった状況を想定する。」	「中間事象が発現しなかった」を削除できるのはないか。例えば治療を中止し、レスキュー薬を使用しないで試験を継続している被験者など仮想的なストラテジーがいくつか考えられる。「仮想的な状況において、中間事象発現後でも関心のある科学的疑問に対応する値が得られる状況を想定する」に全文を変更できるかもしれない。	ご意見ありがとうございました。当該箇所は当初の記載のままで問題ないと考えました。
143	9	225	A.3.2「中間事象が発現しなかった状況を想定する。」	Estimand を構成する際に、中間事象が発現した後の状況を仮想的に考えるものがある。そのようなものは、仮想ストラテジーの枠組みで考えるのであろうか？ 現在の文章では、仮想ストラテジーは「中間事象が発現しなかった状況を想定する」とあるので、中間事象が発現した後の状況は考えていない。中間事象があったとした上での仮想的な状況を考えることも可能であるため、必要に応じて記載を変更して欲しい。 例えば、試験治療中止という中間事象の後の状況を考える。いろいろな仮想的な状況がある。中間事象が無かったとしての仮想的な薬剤効果もあるし、中間事象があったとした上での仮想的な薬剤効果も考えられる。（後者の解析方法として、control-based imputation method のように、プラセボ群のデータをもとに試験治療中止した被験者のデータを補完す	ご意見ありがとうございました。当該箇所は当初の記載のままで問題ないと考えました。個々の事例では試験の目的に応じて適切な estimand を構成していただきたいと思います。

				るものがあり、これは、中間事象があったものとした上での効果をみることを考えている。)	
144	9	225	A.3.2「関心のある科学的疑問を反映する値は、定義された仮想的な状況において得られたであろう変数の値であるとする。」	"the value to reflect that scientific question of interest is that which the variable would have taken in the hypothetical scenario defined." 対応する英文の that と which、どちらかは不要ではないでしょうか。	ご意見ありがとうございました。ご意見を踏まえて修正しました。
145	9	228	A.3.2「例えば、倫理的な配慮からレスキュー薬の投与を許容しなければならないが、関心のある治療効果としてはレスキュー薬を使用していない状況下での結果が重要であるかもしれない。」	「例えば、倫理的な配慮からレスキュー薬の投与を許容しなければならないが、関心のある治療効果としてはレスキュー薬を使用していない状況下での結果が重要であるかもしれない。」 →「例えば、倫理的な配慮からレスキュー薬を使用可能としないが、関心のある治療効果としてはレスキュー薬を使用可能でない状況下での結果が重要であるかもしれない。」	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきました。
146	10	233	A.3.2「レスキュー薬を使用していない状況」	「レスキュー薬を使用していない状況」 →「レスキュー薬を使用可能でない状況」	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
147	10	237	A.3.2「例えば、estimand を正確に記述するために、中間事象としてレスキュー薬の使用と治療遵守の両方に、仮想的な条件がうまく対応することがある。」	以下の文章の意図が分かりにくいです。翻訳の再検討をお願いします。 「例えば、estimand を正確に記述するために、・・・うまく対応することがある。」	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。

148	10	237	A.3.2「例えば、estimand を正確に記述するために、中間事象としてレスキュー薬の使用と治療遵守の両方に、仮想的な条件がうまく対応することがある。」	「例えば、estimand を正確に記述するために、中間事象としてレスキュー薬の使用と治療遵守の両方に、仮想的な条件がうまく対応することがある。」 ここに記載して伝えようとするのがよくわかりません。前文の例示になっていますでしょうか？より分かりやすい表現を期待します。	
149	10	237	A.3.2「例えば、estimand を正確に記述するために、中間事象としてレスキュー薬の使用と治療遵守の両方に、仮想的な条件がうまく対応することがある。」	「例えば、estimand を正確に記述するために、中間事象としてレスキュー薬の使用と治療遵守の両方に、仮想的な条件がうまく対応することがある。」 →「例えば、estimand を正確に記述するためには、仮想的な条件が中間事象であるレスキュー薬の使用と治療遵守の両方にうまく対応する必要があります。」	
150	10	249	A.3.2「、その患者に両方の治療において起こり得る中間事象によって定義される。」	和訳：「その患者に両方の治療において起こり得る中間事象によって定義される。」ではなく、「一人の患者に対して・・・」ではないでしょうか？患者は特定されていないので。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
151	10	251	A.3.2「一般に、中間事象の発現の有無を予測することはできないため、試験に先立ってこの被験者を特定することは不可能である。」	和訳：少し意識になるかもしれないが「試験に先立って（中間事象の発現の有無に）該当する被験者を特定することは不可能である」とした方がわかりやすくないでしょうか？	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
152	10	254	A.3.2「したがって、主要層に該当する被験者かどうかは、不完全となる場合が多いものの、共変量によって推論しなければならない。」	「したがって、主要層に該当する被験者かどうかは、不完全となる場合が多いものの、共変量によって推論しなければならない。」 このままだと実際の手順がわからないので、具体的な手法や文献などを示していただきたい。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。

153	10	255	A.3.2「一方で、割付けられた治療を受けている状況での中間事象の発現に基づいて主要層に該当する被験者を特定すると、その集団に基づく解析による治療効果の推定には、交絡が生じる恐れがある。」	「一方で、割付けられた治療を受けている状況での中間事象の発現に基づいて主要層に該当する被験者を特定すると、その集団に基づく解析による治療効果の推定には、交絡が生じる恐れがある。」 →「一方で、割付けられた治療を受けている状況での中間事象の発現に基づいて主要層に該当する被験者を特定すると、その集団に基づく解析による治療効果の推定には、交絡が生じる恐れがある。」 [主要層に該当する被験者は特定できない、と述べられています。]	ご意見ありがとうございました。Step4では当該箇所の記載を変更しましたが、和訳時に参考にさせていただきました。
154	10	262	A.3.2「変数が繰り返し測定される場合、中間事象の発現までの変数の値は、全ての被験者に対して同様に設定された時点における値よりも、中間事象の発現を考慮するものではない。」	「変数が繰り返し測定される場合、中間事象の発現までの変数の値は、全ての被験者に対して同様に設定された時点における値よりも、中間事象の発現を考慮するものではない」という意味が不明確。 「全ての被験者に対して同様に設定された時点（例えば、プロトコールで規定された観察期間の最終時点）」などとしてはどうか。	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきました。
155	10	262	A.3.2「変数が繰り返し測定される場合、中間事象の発現までの変数の値は、全ての被験者に対して同様に設定された時点における値よりも、中間事象の発現を考慮するものではない。」	以下の文章の意図が分かりにくいです。翻訳の再検討をお願いします。 「変数が繰り返し測定される場合、・・・考えられるかもしれない。」 the value at the same fixed timepoint for all subjects は、「全ての被験者に対して同様に設定された時点における値」ではなく、「全ての被験者で決められた同じ時点における値」ではないでしょうか。	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきました。

156	10	266	A.3.2「例えば、純粋な対症療法について、」	「純粋な対症療法」とは何か？これには、糖尿病治療は含まれるのか？糖尿病は、典型的な症候性疾患とみなされない。	ご意見ありがとうございました。
157	11	267	A.3.2「その治療の成功については死亡前の症状に対する効果に基づいて評価することができる。」	「評価」→「測定」	ご意見ありがとうございました。和訳時に検討させていただきましたが、当該記載は当初のままとしました。
158	11	273	A.3.2「より適切なストラテジーを記述する際には、正確であることが重要である。」	「正確であることが重要である」とあるが、「何が」正確であることなのか不明確。「それぞれの中間事象を取り扱うのに適切なストラテジーに対する記述は正確であることが重要である。」	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
159	11	285	A.3.3.1「被験者及び医師に説明される治療効果をより妥当なものとするために、」	「妥当な」→「意義のある」	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
160	11	287	A.3.3.1「試験の計画段階における中間事象の記述は、理論的には、変数の観察のための特定の時間枠といった、治療と追跡に関する非常に具体的な詳細を反映してもよい。～」	「試験の計画段階における中間事象の記述は、理論的には、変数の観察のための特定の時間枠といった、治療と追跡に関する非常に具体的な詳細を反映してもよい。このような特定の基準は、試験結果の解釈に影響しないと考えられる。」 文の内容がわからなかったです。例えば、以下のような意味でしょうか？よりわかりやすい表現をお願いしたいと思います。 「試験の計画段階において中間事象の記述は、理論的には、治療と追跡に関してかなり具体的に詳細を述べなければならない。例えば、観察される変数に関する特定のタイムウィンドウである。このような特定の基準は試験の解釈に影響しないことが期待される」	ご意見ありがとうございました。Step4では当該箇所の記載を変更しました。
161	11	288	A.3.3.1「変数の観察のための特定の時間枠といった、治療と追跡に関する非常に具体的な詳細」	「変数の観察のための特定の時間枠といった、治療と追跡に関する非常に具体的な詳細」について、具体的なイメージがつきにくいので、記載内容をもう少し明確にしてほしい。	ご意見ありがとうございました。Step4では当該箇所の記載を変更しました。

162	11	288	A.3.3.1「変数の観察のための特定の時間枠」	以下の表現は無理に日本語に訳さずに、そのままの英語のほうが理解しやすい印象がありました。 「変数の観察のための特定の時間枠」→「変数の観察のための特定の Time window」	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しましたが、同じ用語の和訳時に参考にさせていただきました。
163	11	289	A.3.3.1「このような特定の基準は、試験結果の解釈に影響しないと考えられる。」	「このような特定の基準は、試験結果の解釈に影響しないと考えられる。」 "Such specific criteria are not expected to affect interpretation of trial results." [ここは英文自体の意味が分かりませんでしたので、内容の確認をお願いします。]	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
164	11	296	A.3.3.1「どのような臨床試験における estimand の構成も、臨床試験の計画及び実施に関する臨床家、統計家及びその他の専門分野の者も含む多分野にわたる作業となる。」	「どのような臨床試験における estimand の構成も、臨床試験の計画及び実施に関する臨床家、統計家及びその他の専門分野の者も含む他分野にわたる作業となる。」 本補遺中のこの記述は非常に重要だと考えます。しかし、estimand に関する記載が本補遺内のみでは、この点が統計家以外の臨床試験関係者には伝わらないのではないかと危惧します。少なくとも「estimand」という用語と考え方があることは、ICH E6 ないしは E8 にも記載がないと、統計家以外の臨床試験関係者にその重要性が伝わらないと思いますので、日本から世界に向けて E6、E8 への estimand の記載を提案していただければと思います。また、統計家以外の臨床試験関係者に正しく理解してもらうためにも、「estimand」の適切な日本語訳は必要だと思いますので、検討をお願いいたします。	ご意見ありがとうございました。Estimand の普及及び円滑な運用に向け、ICH の他のガイドライン作成時にも順次関連する内容を含める等、配慮しています。
165	11	297	A.3.3.1「Estimand の構成は、これから実施する臨床試験の目的やデザインに関する治験依頼者と規制当局との議論の対象とすべきである。」	「Estimand の構成は、これから実施する臨床試験の目的やデザインに関する治験依頼者と規制当局との議論の対象とすべきである」 Estimand が目的やデザインに含まれるような記載に読め、伝えたいことは次の文で十分なので、一部を削除してはどうでしょう「Estimand の構成は、これから実施する臨床試験に関する治験依頼者と規制当局との議論の対象とすべきである」 It should be the subject of discussion in a sponsor's interactions with regulators about prospective clinical trials.	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は変更しました。

166	12	304	A.3.3.1「Estimandの構成には、手順の繰り返しが必要となるかもしれない。」	「Estimandの構成には、手順の繰り返しが必要となるかもしれない。」 手順というのは、上にある目的→Estimand→解析手法の決定 という流れをPDCAサイクルのように回すということでしょうか？ 目的という上流から下流へという流れに少し反してしまうように思います。 単に試行錯誤を重ねるという意味であれば他にも表現はあり、いずれにしてもわかりやすい表現にしていきたい。	ご意見ありがとうございました。ご意見を踏まえて修正しました。
167	12	304	A.3.3.1「Estimandの構成は、試験の対象疾患や治療目標を含む個々の治療状況、及び個々の試験設定における臨床的な妥当性を考慮して、正当化されるべきである」	「Estimandの構成は、試験の対象疾患や治療目標を含む個々の治療状況、及び個々の試験設定における臨床的な妥当性を考慮して正当化されるべきである」 →「Estimandの構成は、試験の対象疾患や治療目標を含む個々の治療状況の臨床的妥当性、及び個々の試験設定を考慮して正当化されるべきである」	ご意見ありがとうございました。Step4では当該箇所の記載を変更しましたが、和訳時に参考にさせていただきました。
168	12	307	A.3.3.1「試験デザインと統計手法の妥当性」	「妥当性」→「十分性」	ご意見ありがとうございました。Step4では当該箇所の記載を変更しました。
169	12	312	A.3.3.1「適切な試験デザインの策定や、特定のestimandに対する信頼できる推定値の導出に重大な問題が存在する場合には、別のestimand、試験デザイン、及び解析手法について検討する必要があるだろう。」	「適切な試験デザインの策定や、特定のestimandに対する信頼できる推定値の導出に重大な問題が存在する場合には、別のestimand、試験デザイン、及び解析手法について検討する必要があるだろう。」 「別のestimand、試験デザイン、及び解析手法」を用いた臨床試験が承認申請のための重要な試験となるとは考えにくいと思います。コメント3でも述べたように、「特定のestimand」に対する偏りのある推定量が「別のestimand」等よりも意味がある場合も考えられますが、本補遺ではそのような記載が欠如しているように思われます。	ご意見ありがとうございました。本補遺では意思決定に対して臨床的に適切で、信頼できる推定を行うことができるestimandの構成について、推定の問題を踏まえた見直しを含む手順の原則を述べることとし、様々な状況の可能性を踏まえ、Step4でも類似の内容を記載しました。個々の事例におけるestimandや推定量の選択については、個々の試験の目的や状況を踏まえて判断されるものと考えます。
170	12	317	A.3.3.2	治療背景及び試験の実験的側面に関する留意事項において、主要層ストラテジー、治療下ストラテジーの記載もすべきではないか？	ご意見ありがとうございました。Step4では当該箇所の構成を変更しました。各ストラテジーについては必要な留意事項を記載しました。

171	12	319	A.3.3.2「。治療背景については、代替治療の選択肢があるかどうか、治療に対する個々の反応を観察できるかどうか、～」	日本語訳の問題： 治療背景については、代替治療の選択肢があるかどうか、治療に対する個々の反応を観察できるかどうか、そして治療の目的が症状のコントロールか、疾患経過の修飾か、又は疾患の予防なのかがそれぞれ含まれる。 → 疾患の状況としては、代替治療の選択肢があるかどうか、治療に対する個々の反応を観察できるかどうかが含まれ、治療の目的としては、症状のコントロールか、疾患経過の修飾か、又は疾患の予防なのかが含まれる。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。
172	12	321	A.3.3.2「疾患経過の修飾か、」	「疾患経過の修飾」を「疾患経過を変化させること」（又は「疾患経過の修正」）とする。 誤訳のため。原文は modify（より良くするために部分的に変更する）である。生物学、言語学の領域であれば modify = 修飾が一般的だが、この文脈で「修飾」という表現を用いるのは直訳でないえ不自然である。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。
173	12	321	A.3.3.2「疾患経過の修飾か、」	疾患経過の修飾(modifying the course of the disease)がどのような状況を実際しているのか不明瞭であるので、もう少し説明を加えて欲しい。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。
174	12	323	A.3.3.2「臨床的兆候や症状」	日本語訳の問題： clinical signs and symptoms は「臨床的兆候や症状」ではなく、「臨床所見及び症状」と訳すべき	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
175	12	325	A.3.3.2「後続ラインの治療」	「後続ラインの治療」→「次に選択される治療」ではないでしょうか。	ご意見ありがとうございました。当該箇所は当初案のままとしました。
176	12	326	A.3.3.2「関心のある科学的疑問を反映するためどのように中間事象を考慮するかについての詳細は、～」	(和訳) 「「関心のある...詳細は、代替治療が使用できなかったという治療効果と理解するのか、又は代替治療を必要とせずに治療を続けられる被験者層の治療効果と理解するのかに基づくかもしれない。」という理解でいいでしょうか？	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
177	12	332	A.3.3.2「Estimand は、安定した推定値が得られることが合意されているのであれば、」	「Estimand は、安定した推定値が得られることが合意されているのであれば」にある「合意」とは、誰による合意なのか不明瞭なので、明らかに記載して欲しい。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。

178	12	338	A.3.3.2「治療方針ストラテジーに基づいて estimand を構成する場合、～」	「治療方針ストラテジーに基づいて estimand を構成する場合、推測は追加の estimand と中間事象自体に関する解析を定義することで補足することができる。」とあるが、「治療方針ストラテジー」の話は次のパラグラフに入れるべき。	ご意見ありがとうございました。Step4 ではストラテジーごとにまとめた記載としました。
179	13	339	A.3.3.2「追加の estimand」	「追加の estimand」とは補足的解析のための estimand のことと推測されるが、それが不明確。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載を変更しました。
180	13	339	A.3.3.2「推測は追加の estimand と中間事象自体に関する解析を定義することで補足することができる。」	日本語訳の問題： 推測は追加の estimand と中間事象自体に関する解析を定義することで補足することができる。 → 推測は、追加の estimand を定義し、中間事象自体に関する解析をすることで補足することができる。	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきました。
181	13	343	A.3.3.2「治療方針ストラテジーに基づく estimand は、規制上の意志決定を支持するのに、より一般的に受け入れられやすいかもしれない。」	治療方針ストラテジーに基づく estimand は統計的には少ない仮定で推定できる一方で、治療環境の影響を受ける。現実の治療環境と治験環境の乖離が大きい場合には、治療効果そのものとはかけ離れた治療効果の大きさとなる。それでもなお規制上の意思決定を支持するのかをより詳細に説明すべき。	記載の通り、規制上の意思決定を支持するために「より一般的に受け入れられやすいかもしれない。」としています。実際には個々の事例の状況を踏まえて判断されると考えます。
182	13	344	A.3.3.2「他のストラテジーに基づく estimand に対してより臨床的な関心があると考えられるものの、」	「特に、他のストラテジーに基づく estimand に対してより臨床的な関心があると考えられるものの」は、”対して”と”より”の間に句読点”、”をいれると、読みやすくなると考えております。 「特に、他のストラテジーに基づく estimand に対して、より臨床的な関心があると考えられるものの」.	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきました。
183	13	344	A.3.3.2「他のストラテジーに基づく estimand に対してより臨床的な関心があると考えられるものの、」	(和訳) 「他のストラテジーに基づく estimand に対してより臨床的な関心があると考えられるものの、・・・」の「に対して」は不要ではないでしょうか。	ご意見を踏まえて修正しました。

184	13	345	A.3.3.2「信頼できる推定値又は安定性のある推測を支持すると合意できるような主とする推定量及び感度分析の推定量が特定できない場合」	「信頼できる推定値又は安定性のある推測を支持すると合意できるような主とする推定量及び感度分析の推定量が特定できない場合」とは、どのような場合はあるのか不明瞭であるので、記述を追加して欲しい。	記載の通りですが、A.5の内容も参考になると考えます。
185	13	347	A.3.3.2「治療方針ストラテジーに基づくestimandは、それでもなお意味があり、～」	「この状況では、臨床的により重要と考えられるestimandも保持し、結果として得られた推定値をその特定の手法に対する試験デザインや統計解析に関する限界についての議論とともに提示することが推奨される。 (In this situation, it is recommended to retain those estimands that are considered to be of greater clinical relevance and to present the resulting estimates along with a discussion of the limitations, in terms of trial design or statistical analysis, for that specific approach.)」とあるが、不明瞭であり、明確に記載頂きたい。その前の文章からは治療方針ストラテジーを主要なestimandとするとともに臨床的に重要と考えられるestimandを副次的なestimandとして保持するように読めるし、一方で、臨床的に重要と考えられるestimandを主要なestimandとするとともにその限界を提示するようにも読める。	ご意見ありがとうございました。具体的な対応は個々の事例の状況を踏まえて判断されると考えます。
186	13	347	A.3.3.2「治療方針ストラテジーに基づくestimandは、それでもなお意味があり、信頼できる治療効果の推定値を得られる可能性がある。」	(和訳)「治療方針ストラテジーに基づくestimandは、より意味のある治療効果の信頼できる推定値を得られる可能性がある」という意味でしょうか	ご意見を踏まえて修正しました。
187	13	353	A.3.3.2「複合ストラテジーについての一例は、～」	ここでの説明のほとんどは、複合の説明ではなく、ICH-E9の「2.2.7 カテゴリ化した変数」の説明の一部になっているのではないのでしょうか。	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。

188	13	355	A.3.3.2「このように連続量のスコアを二分化することは、結果として estimand を変えることになる。」	「このように連続量のスコアを二分化することは、結果として estimand を変えることになる。」とあるが、これは estimand の要素である変数 (variable) が変更されているために estimand が変更されるということであれば、「このように連続量のスコアを二分化することは、変数が変わることとなるため、結果として estimand を変えることになる。」と記載を追加すべきである。もしくは、579-584 のところに、「変数が異なっているので estimand が変わっており、それ故補足的解析となる」などの記述を加えるべきである。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
189	13	355	A.3.3.2「このように連続量のスコアを二分化することは、結果として estimand を変えることになる。」	「このように連続量のスコアを二分化することは、結果として estimand を変えることになる。」 本補遺では随所に estimand がストラテジーで決まるという記述がみられます。本補遺の統計的原則を考えると、「連続量のスコアを二分化して estimand を変える」ことが許容される場合がありうるのか、理解できませんでした。この点はコメント6で述べた複合ストラテジーの大きな問題を端的に表しています。どういう estimand になるのかはわかりませんが、「そういう estimand を推定することが試験本来の目的であるから、連続量のスコアを二分化する」であるべきであり、それはもはや中間事象の取り扱いに関する「複合ストラテジー」はないと思います。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
190	13	356	A.3.3.2「結果として estimand を変えることになる。」	「結果として estimand を変えることになる」の補足説明が A.5.3 節の2段落目に記載されているようですが、ここに「(A.5.3 参照)」を追加するのはどうでしょうか。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
191	13	360	A.3.3.2「仮想ストラテジーを使用する場合、他の条件と比較して、規制上の意志決定において許容されやすい条件もある。～」	「仮想ストラテジーを使用する場合、他の条件と比較して、規制上の意志決定において許容されやすい条件もある」とあり、以降に「レスキュー薬の使用も含めた特定の治療方針よりもむしろ、ある特定の条件における治療薬の効果を対象とし、レスキュー薬を使用しなかったとしたら関心のある変数がどのような値を取っていたかという疑問が重要な場合があるかもしれない」とある。しかし、どのような条件がこれに当てはまるのかが明確ではないため、より理解しやすい形の記述とすべきである。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。また、具体的には個々の事例の状況を踏まえて判断されると考えます。
192	13	368	A.3.3.2「全ての被験者が治療計画を遵守した場合の効果に基づく関心のある科学的疑問は、」	「全ての被験者が治療計画を遵守した場合の効果に基づく関心のある科学的疑問は、」→「関心のある科学的疑問が、全ての被験者が治療計画を遵守した効果に基づく場合、」	ご意見ありがとうございました。引き続き記載との対応のため、当該箇所は原案のままとしました。

193	14	393	A.3.3.2「5.2.1 節では、」	「5.2.1 節」→「5.2.3 節」 FAS が保守的ではなくなる点は 5.2.3 節に記載されているため	ご意見ありがとうございました。
194	14	394	A.3.3.2「治療方針ストラテジーを用いて一つ以上の中間事象を考慮するように構成された estimand では、」	治療方針ストラテジーに基づく estimand は非劣性又は同等性試験において、オリジナル E9 で述べられている非劣性・同等性試験に対する FAS と同様の問題(つまり、保守的ではない)と説明されています。しかしながら、治療方針ストラテジーを採用し、中間事象の発現は無視した上で「治療方針の効果」を科学的推定対象 (estimand) と定めるのであれば、その結果、得られる推定値で非劣性が検証された場合、それは適切に非劣性が検証されたと解釈すべきと考えます (つまり、保守的でもその逆でもない)。	ご意見ありがとうございました。規制当局の意思決定に際しては E9 に記載の通りと考えます。
195	14	398	A.3.3.2「治療群間の差の過小評価に繋がる可能性がある中間事象」	英語版のドキュメントにある"intercurrent events which can lead to the attenuation of differences between treatment arms"からすると、「治療群間の差を過小評価に繋がる可能性がある中間事象」ではなく、「治療群間の差を小さくする可能性がある中間事象」ではないでしょうか。	ご指摘を踏まえて修正しました。
196	14	405	A.4	試験デザインは、最終的には実施可能性も加味されて実施可否判断がなされてくるため、Feasibility 調査や選択した Estimand による試験期間や試験費用への影響度合いについても検討が必要と考えます。	ご意見ありがとうございました。いただいた内容は本補遺の扱う範囲を超えるものと考えます。
197	14	408	A.4「一つ又は複数の estimand」	日本語訳の問題： 「試験の主要な目的を反映し」が「一つ又は複数の estimand」に係っていることが分かりにくいため、意味が捉えにくくなっている。 「試験デザインは、試験の主要な目的を反映した一つ又は複数の estimand の選択と整合させる必要があります、そすることにより、そのような estimad によってそれらの試験目的が達成されたか否かを確認するための基盤を形成される。」 としてはどうか。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。
198	15	417	A.4「重要な追加の estimand も含め、」	「追加の estimand」という用語の定義が不明確。これは主要目的に対応する「関心のある」estimand を補助するためのものと思われる。 Additional estimand と書くと ad hoc な追加解析をイメージするため、「Supplementary estimand」などとした方が分かりやすい。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。
199	15	422	A.4「統計解析の妥当性は確認できない仮定に基づいていることがあります、」	「確認できない仮定」→「検証不能な仮定」	試験結果の仮説検証との誤解を避けるため原案のままとしました。

200	15	425	A.4「それ以外の欠測データ」	residual missing data は重要な概念であるので、glossary に加えるべきである。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
201	15	425	A.4「それ以外の欠測データ」	英語版にある"residual missing data"が「その他の欠測データ」と訳されている。用語集に記載されている「欠測データ」の定義を同じような記載をするのであれば、「その他の欠測データ」はどのようになるのでしょうか。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
202	15	427	A.4「総称としての「追跡不能」は、より正確に「有効性の欠如による治療の中止」と記録すべきだろう。」	記録されたデータを推測すべきではないため、「追跡不能」を「有効性の欠如による治療の中止」として記録することを推奨するのは適切ではない。しかし、解析で追跡不能を有効性の欠如による中止として取り扱うことを推奨するのは合理的である。	ご意見ありがとうございました。Step4 ではご指摘を踏まえて当該箇所の記載を変更しました。
203	15	427	A.4「総称としての「追跡不能」は、より正確に「有効性の欠如による治療の中止」と記録すべきだろう。」	「総称としての「追跡不能」は、より正確に「有効性の欠如による治療の中止」と記録すべきだろう。」とあるが、事例としての適切性に2つの疑問が残る。例えば、「追跡不能」が有効性の欠如に基づいているのであれば、そのように記録すべきであるが、現在の記載では、「追跡不能」を単純に「有効性の欠如」として記録せよと誤読するものが生じる。 修正案として、次の文書を提案する。 試験治療を中止する場合には、可能な限りその理由を収集すべきである。例えば、単純に lost to follow-up や同意の撤回というだけでは十分ではない。有効性の欠如や安全性の問題があったかなかったかを記録するようにすべきである。	
204	15	427	A.4「総称としての「追跡不能」は、より正確に「有効性の欠如による治療の中止」と記録すべきだろう。」	「例えば、総称としての「追跡不能」は、より正確に「有効性の欠如による治療の中止」と記録すべきだろう」 「追跡不能」＝「有効性の欠如による治療の中止」のように読める 「例えば、「追跡不能」は、「有効性の欠如による治療の中止」など、その詳細を記録すべきだろう。」 For example, a “loss to follow up” should be recorded as “treatment discontinuation due to lack of efficacy” in details.	

205	15	427	A.4「総称としての「追跡不能」は、より正確に「有効性の欠如による治療の中止」と記録すべきだろう。」	「総称としての「追跡不能」は、より正確に「有効性の欠如による治療の中止」と記録すべきだろう。」とあるが、そうである場合もあれば、そうではない場合もあると考えられる。	
206	15	428	A.4「それが関心のある中間事象として定義されている場合には、」	「それが関心のある中間事象として定義されている場合には、それを考慮するために」 →「追跡不能が関心のある中間事象として定義されている場合には、中間事象を考慮するために」	ご意見ありがとうございました。当該記載は誤解が生じないと考え原案のままとしました。
207	15	435	A.4「特定の estimand では、～」	estimand と試験デザインは倫理性や実施可能性（患者数、コスト）も加味して検討されるという説明を加えて欲しい。例えば、倫理的な観点からランダム化治療中止デザイン等の標準的でない試験デザインを選択することがあるためである。	本補遺では関心のある治療効果の説明を明確にするための原則を述べています。また、臨床試験の倫理的な実施は本補遺で述べるまでもない事項と考えました。
208	15	442	A.4「例えば、ウォッシュアウト期間、ランダム化」	なぜ「ランダム化」が選択の対象となるのでしょうか？	当該箇所は例示したデザインの要素の例として記載しています。
209	15	442	A.4「ウォッシュアウト期間」	日本語訳の問題： ウォッシュアウト期間 ⇒ ウォッシュアウト期間	ご意見ありがとうございました。当該記載はE9に合わせ原案通りとしました。
210	16	447	A.4「中間事象を取り扱うストラテジーの記述による関心のある治療効果の詳細な説明は、被験者数の計算に対して情報を与えるべきである。～」	「290：関連するすべての種類の中間事象を予見する事は現実的ではないかもしれない」と記載されているとおりの事前情報の不足から予見可能な中間事象の発生程度と推定値への影響の程度が不明な状況、及び/または予見不可能な中間事象が試験後に発生する状況では、設定したストラテジーとそのストラテジーで考慮すべき中間事象にもとづいた被験者数設定には限界があると考えられるが、どのような考え方で中間事象を考慮した被験者数設定をすればよいか。 例えば、「632:試験の計画段階で予見していなかった、又は試験実施中に特定された中間事象に対応した場合は」と記載されていますが、ICH-E9の4.4で述べられている盲検下レビューを実施し、新たに判明した中間事象を追加設定することや設定した中間事象の主解析への影響の程度が判明し、検出力不足が懸念されるような場合の症例数再設計などは許容可能なのでしょうか。	計画時に存在する不確実性に対する被験者数設定時の対応については、基本的には従前どおりと考えます。

211	16	447	A.4「中間事象を取り扱うストラテジーの記述による関心のある治療効果の詳細な説明は、被験者数の計算に対して情報を与えるべきである。～」	サンプルサイズについて、中止例を考慮し被験者数を上乗せをする必要がない理由が明らかでない。	ご意見ありがとうございました。当該記載ではすべての被験者が解析に対する情報に寄与している場合の、通常のを考えを記載していません。
212	16	447	A.4「中間事象を取り扱うストラテジーの記述による関心のある治療効果の詳細な説明は、被験者数の計算に対して情報を与えるべきである。」	「被験者数の計算に対して情報を与えるべきである。」 →「被験者数の計算に関する情報を含んでいる。」	ご意見ありがとうございました。当該箇所は原案のままで特段の誤解は生じないと考え、原案の通りとしました。
213	16	459	A.4「それぞれの試験のデータの表示や統計解析に対応している estimand について考慮、説明することなく、データ間の単純な比較や複数の試験のデータの統合を行うことは、～」	「それぞれの試験のデータの表示や統計解析に対応している estimand について考慮、説明することなく、データ間の単純な比較や複数の試験のデータの統合を行うことは、誤解を招く可能性があり、また偏りの原因となる可能性がある。」とありますが、対照薬との非劣性試験を行う際に、当該対照薬が、予定している estimand とは異なる estimand に基づく解析しか実施していない場合、非劣性マージンを設定するために、非劣性試験の前に対照薬を含む試験を実施し、同じ estimand に基づく対照薬の解析結果を取得する必要があるでしょうか？	ご意見ありがとうございました。当該箇所の例示には非劣性の限界値の決定を含めました。なお、実際の対応は個々の状況に応じて判断すべきと考えます。

214	16	465	A.4「複数の目的や評価項目のある試験は、～」	<p>「複数の目的や評価項目のある試験は、検定の多重性の問題を生じさせる可能性があるが、原則としてこの問題は複数の estimand がある場合にも同様に適用される。特に、一つ以上のものを主要とし、他のものを副次とする場合におけるこれらの問題に対処するために用いられる手法は、estimand に対しても同様に適応することができる。」</p> <p>ここでいっているのは、複数の estimand がある場合、多重性の調整が必要、ということなのではないでしょうか。具体的にどのように estimand の多重性を調整するのか理解できませんでしたし、463-465 行に述べられているように、他の estimand に対して試験デザインが適切でないのであれば、単に統計的な多重性だけの問題ではなくバイアスの問題となるように思われます。</p>	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載を変更し、複数の目的を中心とした記載としました。
215	16	467	A.4「一つ以上のものを主要とし、」	日本語訳に関して、「一つ以上のものを主要とし」の部分は、誤訳ではないかと考えます。理由は原文は「more than one」と記載がありますので、一を含みません。「二つ以上のものを主要とし」もしくは「複数のものを主要とし」と日本語訳すべきかと考えます。	ご指摘ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。
216	16	476	A.5.1「対照と比較した治療効果のための estimand は、～」	<p>「対照と比較した治療効果のための estimand は、治療効果を比較の基盤となる被験者の群間でのあらゆる差異から分離できるようにするため、治療群の被験者の結果と治療群に類似した対照群の被験者の結果の比較を反映すべきである。」を「対照と比較した治療効果のための estimand は、治療効果を被験者の群間でのあらゆる差異から分離できるようにするため、比較の基盤となる、治療群に類似した対照群の被験者の結果と比較した治療群の被験者の結果を反映したものであるべきである。」とする。</p> <p>on which the comparison is based が any differences に係っているとみなした訳であるが、交絡因子が比較の基盤、となり理解不能である。the outcomes に係っている意図と思われる。英文作成者に確認いただきたい。</p>	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。
217	16	476	A.5.1「対照と比較した治療効果のための estimand は、～」	これらの行は、いくつかの設定においてその性質から治療による効果を推定しない治療方針 estimand と矛盾している。治療方針 estimand は、治療の効果そのものとは異なる、治療の無作為割付けによる効果を推定している。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。

218	16	476	A.5.1「対照と比較した治療効果のための estimand は、～」	「対照と比較した治療効果のための estimand は、治療効果を比較の基盤となる被験者の群間でのあらゆる差異から分離できるようにするため、治療群の被験者の結果と治療群に類似した対照群の被験者の結果の比較を反映すべきである。」治療効果を正確に知るために、薬剤群と対照群が治療以外では異なるようにすべきであるという意味でしょうか？もう少しわかりやすい表現をお願いします。Please provide more clear explanation.	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。
219	16	476	A.5.1「対照と比較した治療効果のための estimand は、～」	「対照と比較した治療効果のための estimand は、治療効果を比較の基盤となる被験者の群間でのあらゆる差異から分離できるようにするため、治療群の被験者の結果と治療群に類似した対照群の被験者の結果の比較を反映すべきである。」 →「対照と比較した治療効果に対する estimand は、治療群の被験者の結果と治療群に類似した対照群の被験者の結果の比較を反映すべきであり、それにより治療効果を比較の基盤となる被験者の群間でのあらゆる差異から分離できる。」	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。
220	16	478	A.5.1「規定した estimand に整合した解析手法又は推定量を用いるべきである。それにより、信頼できる解釈の基盤となり得る推定値を提示することができる。」	「規定した estimand に整合した解析手法又は推定量を用いるべきである。それにより、信頼できる解釈の基盤となり得る推定値を提示することができる。」 →「規定した estimand に対し、信頼できる解釈の基盤となり得る推定値を提示することができる整合した解析手法又は推定量を用いるべきである。」	ご指摘を踏まえ修正しました。
221	16	480	A.5.1「安定した推定値が得られるかどうかに関する重要な判断は、必要となる仮定の範囲でのものである。」	「安定した推定値が得られるかどうかに関する重要な判断は、必要となる仮定の範囲でのものである。」を「安定した推定値が得られるかどうかに関して検討すべき重要事項は、どれだけ仮定が必要になるかである。」とする。 誤訳のため、consideration は行うべき検討であり、検討が終わった状況になる「判断」と訳すのは適当でない。extent of assumptions は、仮定の範囲でのもの、と修飾句の形に訳されているが名詞形（仮定の程度）であり、逆に that need to be made（必要になる）の修飾を受けている。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しましたが、和訳時に参考にさせていただきました。

222	16	480	A.5.1「安定した推定値が得られるかどうかに関する重要な判断は、必要となる仮定の範囲でのものである。」	日本語訳の問題：「安定した推定値が得られるかどうかに関する重要な判断は、必要となる仮定の範囲でのものである。」→「安定した推定値が得られるかどうかに関する重要な検討事項は、必要となる仮定の程度である。」	
223	16	480	A.5.1「安定した推定値が得られるかどうかに関する重要な判断は、必要となる仮定の範囲でのものである。」	「安定した推定値が得られるかどうかに関する重要な判断は、必要となる仮定の範囲でのものである。」 →「安定した推定値が得られるかどうかに関して考慮すべき重要な点は、必要となる仮定の程度である。」	
224	16	480	A.5.1「安定した推定値が得られるかどうかに関する重要な判断は、必要となる仮定の範囲でのものである。」	「安定した推定値が得られるかどうかに関する重要な判断は、必要となる仮定の範囲でのものである。」 範囲に依存するということでしょうか。詳細な説明をお願いします。	ご意見ありがとうございました。Step4では当該箇所の記載を変更しました。
225	17	483	A.5.1「同じ estimand に対する感度分析」	「同じ estimand に対する」 →「同じ estimand に整合した」	ご指摘を踏まえ修正しました。
226	17	489	A.5.1「より強い確認できない仮定」	「より強い確認できない仮定」 言い換え。 「確認できないより強い仮定」	ご意見ありがとうございました。Step4では当該箇所の記載を変更しました。
227	17	489	A.5.1「より強い確認できない仮定」	「確認できない」→「検証不能な」	ご意見ありがとうございました。Step4では当該箇所の記載を変更しました。
228	17	492	A.5.1「仮想的な状況を必要とするストラテジーを用いて構成される estimand」	「仮想的な状況を必要とするストラテジー」は仮想ストラテジーのことと思われる。理解の簡単のために、表現を統一すべきである。	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
229	17	493	A.5.1「確認できず、そして感度分析によって検討する必要がある」	「確認できず、そして感度分析によって」 →「検証不能であり感度分析によって」	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
230	17	498	A.5.1「観測された治療の遵守例」	「観測された治療の」→「観測された試験治療の」	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきました。

231	17	499	A.5.1「これらは系統的に異なる被験者集団であり、治療の効果の推定に交絡が生じる。」	「この場合、～不可欠である。」とありますが、記載は削除するか、「この場合、～有用かもしれない。」程度でいかがでしょうか。 測定された交絡因子のみを考慮しても、治療効果の推定へ交絡の対処には限界があり、（未測定の交絡因子へは対処出来ない）、「不可欠」では表現として強すぎるため。 （英語表記でも以下の記載でどうでしょうか。In this case it may be useful is essential to account for all important confounders. Rather than a small, preconceived set of covariates, though it is difficult to provide assurance against misspecification of the model.）	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
232	17	500	A.5.1「この場合、モデルの誤特定に対抗するような保証を与えることは難しいが、少数の事前に規定した共変量よりもむしろ、全ての重要な交絡因子を考慮することが不可欠である。」	assurance against misspecification of the model を「モデルの誤特定に対抗するような保証」と訳されていますが、日本語が少々不自然に感じます。例えば、「誤特定に対する」等に変更するのも一案かと思えます。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
233	17	500	A.5.1「この場合、モデルの誤特定に対抗するような保証を与えることは難しいが、少数の事前に規定した共変量よりもむしろ、全ての重要な交絡因子を考慮することが不可欠である。」	「この場合、モデルの誤特定に対抗するような保証を与えることは難しいが、少数の事前に規定した共変量よりもむしろ、全ての重要な交絡因子を考慮することが不可欠である。」 →「この場合、少数の事前に規定した共変量よりもむしろ、全ての重要な交絡因子を考慮することが不可欠であるが、モデルを誤特定していないことの保証は困難である。」	
234	17	501	A.5.1「全ての重要な交絡因子を考慮することが不可欠である。」	「不可欠」は言い過ぎと思われる。サンプルサイズとのバランスを考慮すべき状況もありうる。 "essential" appears too strong since number of covaraites may need to be balanced against available number of subjects.	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。

235	17	501	A.5.1「全ての重要な交絡因子を考慮することが不可欠である。」	主要層について、「少数の事前に規定した共変量よりもむしろ、全ての重要な交絡因子を考慮することが不可欠である」とある。実際には、「全て」の交絡因子を考慮することも、「重要な」交絡因子を考慮することも不可能であるため、記載変更すべきと考える。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
236	17	506	A.5.1「中間事象に対応する estimand を適切に定義し、」	「中間事象に対応する estimand を適切に定義し、」 →「中間事象を適切に取り扱う estimand を定義し、」	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきました。
237	17	508	A.5.1「系統的な失敗」	「系統的な失敗」とは具体的にどのようなものがあるのか不明確であり、記載頂きたい。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。
238	17	513	A.5.1「欠測データの取扱いはもっともらしい仮定に基づくべきであり、また可能であれば、estimand の記述において用いられている戦略によって導かれるべきである。」	「欠測データの取扱いはもっともらしい仮定に基づくべきであり、また可能であれば、estimand の記述において用いられている戦略によって導かれるべきである。(Handling of missing data should be based on plausible assumptions and, where possible, guided by the strategies employed in the description of the estimand.)」の意味が不明瞭である。具体例に記載して欲しい。	ご意見ありがとうございました。記載内容の通りと考えますが、トレーニングマテリアルも参考になると考えます。
239	17	514	A.5.1「estimand の記述において用いられている」	誤記 「記述において」⇒「記述において」	ご指摘ありがとうございました。
240	17	514	A.5.1「estimand の記述において用いられている」	「estimand の記述において」→「estimand の記述の中で」	ご指摘を踏まえ修正しました。
241	18	520	A.5.1「これらの手法の仮定からの起こり得るずれは、感度分析の重要な要素となる。」	「これらの手法の仮定から合理的なずれは、感度分析の重要な要素となる。」この文章はあまりに広義と考えられる。補完のための仮定を確かめることが難しいことは周知である。そのため「合理的なずれ」を正当化し感度分析への影響を評価するのは難しい。	ご意見ありがとうございました。

242	18	524	A.5.2	<p>(5.2 節) 提案された解析方法が意図した estimand を適切に推定しているか意見の相違がある可能性がある。例えば、米国 FDA は最近、経時的に悪化する慢性疾患の治療薬の治療方針 estimand の推定に関して、主要な方法の一つとして、return to baseline (RTB) 補完法を要件とした。RTB では、主要時点のすべての欠測値を被験者のベースライン値 (+ランダム誤差) で補完する。その結果、脱落例で脱落時の最終測定値が悪化している場合、その最終測定値に比べ改善を反映しているデータで補完され、疾患の自然経過に反するとともに、バイアスが生じることとなる (特に脱落のバランスがとれていない場合)。</p> <p>提案： estimand に対応する欠測値補完ストラテジーは、生物学的妥当性を考慮することを強調する必要がある。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただきました。ご指摘の内容は、基本的には、個々の状況に応じて関心のある臨床的疑問を反映できるストラテジーが選択されることに包含されると考えます。</p>
243	18	524	A.5.2、A.5.3	<p>本補遺では「感度分析」という用語を再定義し、さらに「補足的解析」という新たな用語が定義されましたが、今後も「補足的解析」を従来通り、「感度分析」と呼ばれることが多く、本補遺を熟知した者とそうでない者の間でのコミュニケーションに誤解が生じる可能性があると考えます。「補足的解析」という新たな用語を定義せず、「Estimand○○に対する感度分析」のように、各感度分析を指す際に安定性を評価する目的となる estimand を修飾語の形で与えることで、本補遺における「感度解析」と「補足的解析」の考え方の区別は十分可能だと考えます。</p>	<p>ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただきましたが、本補遺の主旨として感度分析と補足的解析を明確に区別することとしました。</p>
244	18	532	A.5.2.1「主とする推定量を裏付ける」	<p>「主とする推定量を裏付ける」 →「主とする推定量が必要とする」</p>	<p>ご意見ありがとうございました。当該箇所は原案のままとしました。</p>
245	18	532	A.5.2.1「そして、主とする推定量によって」	<p>「そして、主とする推定量」→「そして、これらの仮定を精査するために、主とする推定量」</p>	<p>ご意見ありがとうございました。当該箇所は原案のままとしました。</p>
246	18	537	A.5.2.1「関心のある主要な estimand が治験依頼者と規制当局の間で合意され、主とする推定量が事前に明確に規定されていれば、～」	<p>感度分析と補足的解析の関係性について以下のように記載されている。「関心のある主要な estimand が治験依頼者と規制当局の間で合意され、主とする推定量が事前に明確に規定されていれば、一般的には補足的解析は感度分析よりも優先順位が低いものとすべきである。」これは、一般的に、補足的解析は感度分析よりも優先順位が低いという理解でよいか？また、補足的解析と感度分析は目的が異なるが、優先順位が高いとは何を意味するのか？</p>	<p>ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所に、評価における優先順位である旨や条件を追記しました。</p>

247	18	537	A.5.2.1「関心のある主要な estimand が治験依頼者と規制当局の間で合意され、～」	規制当局間で合意された主要な estimand が異なった場合に関する記載または異なることもあるという記載を追加してほしい。この章でなくても問題ない。	いただいた内容は本補遺の扱う範囲を超えるものと考えました。
248	18	547	A5.2.2「見られる可能性があるどの結果の違いについて」	「見られる可能性があるどの結果の違いについて」→重複しているので削除してください	ご意見ありがとうございました。和訳の際に参考にさせていただきました。
249	18	549	A5.2.2「確認できる仮定と確認できない仮定を区別することは、異なる解析の解釈と関連性について評価する際に役立つだろう。」	「確認できる仮定と確認できない仮定を区別することは、異なる解析の解釈と関連性について評価する際に役立つだろう。」と述べられているが、「確認できる仮定」を例示してほしい。	本補遺では E9 同様、原則を述べることとし、個々の例示は避けました。
250	18	549	A.5.2.2「確認できる仮定と確認できない仮定」	「確認できる仮定と確認できない仮定を」→「検証可能な仮定と検証不能な仮定を」	試験結果の仮説検証との誤解を避けるため原案のままとしました。
251	18	554	A.5.2.2「確認することができない」	「確認することができない」→「検証できない」	試験結果の仮説検証との誤解を避けるため原案のままとしました。
252	19	558	A5.2.2「その副次的な estimand」	その副次的な estimand → それに対応する estimand	ご意見ありがとうございました。和訳時に参考にさせていただきました。
253	19	558	A5.2.2「同じデータ」	「同じデータ」→「その時点のデータ」	ご指摘を踏まえ修正しました。
254	19	559	A5.2.2「幸い、多くの場合、重要な仮定からのずれは簡単に特徴付けることができる。～」	「幸い、多くの場合、重要な仮定からのずれは簡単に特徴付けることができる。例えば、連続量の結果に対する平均の解析において、それぞれの治療群における欠測データと非欠測データがその平均において異なる限り、また特にこれらの差異自体が治療群によって異なる場合、元の解析には偏りが生じている可能性がある。」簡単に特徴付けることができるとあるが、その後続く例示において、非欠測データは得られないので、検証不能かと思います。したがって、簡単に特徴付けることは可能でしょうか？（Tipping point analysis を行うこと自体は簡単ではありますが）	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しました。

255	19	563	A5.2.2「これらの違い」	「これらの違い」 [562行の「これらの差異」のことなので、どちらかに統一してください。]	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
256	19	564	A5.2.2「例えば、有意性検定において、治療効果が事前に規定されていた水準で統計学的に有意又は有意ではない場合のこれらの違いの値を、～」	(和訳)「例えば、有意性検定において、これらの差が治療効果が事前に規定されていた水準で統計学的に有意又は有意でないか、tipping point analysisによって図示することができる。治療効果が一定の臨床的な意義を保つか保てないかとなる差の値を確かめるためにも同様の手法の利用が考えられる」という意味でしょうか	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
257	19	569	A5.2.2「事象までの時間」	日本語訳の問題： 事象までの時間 ⇒ 事象発現までの期間 あるいは、英語表記のまま「time to event データ」でよいと考える	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
258	19	569	A5.2.2「ハザード比」	日本語訳の問題： ハザード比 英語は hazard ratio ではなく hazards なのでハザードが正しいのでは？	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。
259	19	570	A5.2.2「仮定することでき」	日本語訳の問題： 仮定することできる ⇒ 仮定することができる	ご指摘ありがとうございました。
260	19	573	A5.3	補足的解析の定義が不明瞭であり、また、主とする解析、感度分析、補足的解析の関係も不明瞭であり、解説を追加して欲しい。例えば、主とする estimand の主とする解析について感度分析を実施する。さらに意思決定で重要な役割を果たすであろう副次的な estimand の主とする解析についても感度分析を行ったとする。他の科学的興味のある estimand の解析も実施したとする。この場合、どの解析を補足的解析といているのであろうか？新たな用語であり、その定義を明確にすることで、提案するフレームワークの利用価値が高まるので、是非検討して欲しい。	ご意見ありがとうございました。Step4では当該項の記載を変更し、ある estimand に対する補足的解析を主とする解析及び感度分析に加えて実施するとの文脈としました。
261	19	576	A.5.3「主とする推定量」	試験結果の解釈であるため、「主とする推定量 main estimator」ではなく、「主とする推定値 main estimate」が良いと考える。	ご意見ありがとうございました。Step4作成時の議論で参考にさせていただきましたが、解析を主体とした記載とするため原案のままとしました。
262	19	580	A.5.3「例えば、反応例の割合に基づく解析は、～」	英文自体の意味がわかりませんでした。「反応例の割合」にもとづいて、なぜ「連続量の平均変化量の群間差によって定量化される治療効果」が解釈できるのでしょうか。	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。

263	19	582	A.5.3「異なる定義の反応例に基づく解析が、その定義に対して結果が安定しているかを評価するために実施されるかもしれない。」	「異なる定義の反応例に基づく解析が、その定義に対して結果が安定しているかを評価するために実施されるかもしれない」 反応/非反応のカットオフ値を変えた場合は、補足的解析の範疇という理解で良いでしょうか？それとも感度分析でしょうか？他にも補完方法/モデルを変えた解析はどちらか？などなど。 用語集に定義がありますが、感度分析、補足的解析の具体例を多く挙げていただければと思います。	ご意見ありがとうございました。Step4では当該記載は削除しました。また、本補遺では例示はしませんが、トレーニングマテリアルも参考にしてください。
264	19	586	A.5.3「5.2.3節では、FASの解析とPPSの解析との相違を明示的な議論と解釈の対象にできるよう、～」	オリジナルE9では二つの異なる解析対象集団の役割が触れられていた。FASとPPSの結果が一致することによってconfidenceが増すとある。本補遺でも補足的解析の結果が主要な結果と似ている場合は、主要な解析の結果の信頼性が増すのではなく、主要estimandに対する異なる見方における証拠の強さが増したり、主要estimandとは異なるが、医学的に重要である指標に対する示唆を与えることができるなどの記述を加えてはどうか。	ご意見ありがとうございました。補足的解析の位置付けと取扱いについては、本補遺に記載の通りと考えています。
265	19	586	A.5.3「5.2.3節では、FASの解析とPPSの解析との相違を明示的な議論と解釈の対象にできるよう、～」	「5.2.3節では、FASの解析とPPSの解析との相違を明示的な議論と解釈の対象にできるよう、通常両方の解析を計画することが適切であると述べている。」 →「5.2.3節では、FASとPPS、通常両方の解析を計画することが適切であり、そうすることで相違を明示的な議論と解釈の対象にできると述べている。」	当該箇所はE9の記載の通りとしています。
266	19	586	A.5.3「5.2.3節では、FASの解析とPPSの解析との相違を明示的な議論と解釈の対象にできるよう、～」	FASとPPSの解析と同様に異なったEstimandで解析を実施して結果が一貫していれば結果の信頼性は高くなると判断していいのか。FASとPPSの一貫性と異なったEstimandの一貫性はこういった判断をすればいいか記述が必要と思う	ご意見ありがとうございました。複数のEstimandの結果については、個々のestimandの位置付け及び内容を踏まえて評価されるものと考えます。
267	19	586	A.5.3「5.2.3節では、FASの解析とPPSの解析との相違を明示的な議論と解釈の対象にできるよう、～」	ICH-E9 5.2.3節において、FASとPPSの解析の両方を計画することが適切であると述べているが、この考え方はE9(R1)発効後も適用されるか。	ご意見ありがとうございました。Step4作成時の議論で参考にさせていただきました。Step4では、本補遺のフレームワークではPPSの解析に整合するような適切なestimandを構成できない可能性、一方で、PPSの解析に関連した目的に対してより適切に対応するために、estimandを構成できる可能性に言及しました。本補遺を踏まえ、中間事象への対

268	19	589	A.5.3「本補遺で示したフレームワークにおいては、～」	<p>589～599行は、あらゆる状況下の治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を強く否定しているが、一方で PPS で解析が可能と述べていて、矛盾しているように思われる。また、このセクションは PPS を正式な解析対象集団としたオリジナルの E9 と矛盾しているように思われる。ワクチンの試験では、PPS は標準的な／容認できる主要な解析集団と考えており、また PP 解析に焦点をあてた最近の文献もある（Hernan and Robins [2017]. Per-Protocol Analyses of Pragmatic Trials. NEJM 377;14.）。</p> <p>提案：</p> <p>PPS に関する記述は、オリジナル E9 の補足か、又はオリジナル E9 より優先しているのかを明らかにする必要がある。PPS での解析が推奨される状況を示す必要がある。将来的に現在の考えが（再び）変わる可能性があることを踏まえるべきである。</p>	<p>応について被験者の集団及び個々の被験者の観測値の両方を考慮した上で、個々の事例の状況により解析対象集団の考え方による対応が必要と考えられる場合には、その留意点等については E9 を参照できると考えます。</p>
269	19	589	A.5.3「本補遺で示したフレームワークにおいては、～」	<p>estimand を適切に定義した治験においては解析対象集団として PPS（及び FAS）の解析結果が不要となり、ITT に基づく解析を実施することで十分と理解しましたが正しいか。</p> <p>理由：「本補遺で示したフレームワークにおいては、特定の治療群に割付けられた上で治験実施計画書を遵守した被験者の部分集団に基づく解析を実施することはできるが、それ自体は関心のある治療効果を明確に定義するものではない」、また「PPS の解析は追加の考察を加えることにならないかもしれない」と記載されているため。</p>	
270	19	589	A.5.3「本補遺で示したフレームワークにおいては、～」	<p>治療効果の推測の感度分析としては PPS は不適切ではあるが、試験の質の評価などに限定した使用はできるということを本文中に再記して欲しい。</p>	

271	19	589	A.5.3「本補遺で示したフレームワークにおいては、～」	「本補遺で示したフレームワークにおいては、特定の治療群に割付けられた上で治験実施計画書を遵守した被験者の部分集団に基づく解析を実施することはできるが、それ自体は関心のある治療効果を明確に定義するものではない。」"In respect of the framework presented in this addendum, an analysis based on the subset of subjects who adhere to the clinical trial protocol having been assigned to a particular treatment group can be conducted, but does not in itself unambiguously define a treatment effect of interest." 「an analysis」が「a treatment effect」を定義することはできないので、英文の確認をお願いします。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所は変更しました。
272	20	595	A.5.3「したがって、このような解析の役割は、治験実施計画書の違反や逸脱の程度が試験結果の信用度を損なわせていないかどうかを評価することに限定される。」	PPS 解析について以下のように記載されている。 「したがって、このような解析の役割は、治験実施計画書の違反や逸脱の程度が試験結果の信用度を損なわせていないかどうかを評価することに限定される。」 PPS 解析は治療効果の推定になっておらず、治験実施計画書の違反や逸脱の程度が試験結果の信用度を損なわせていないかどうかの評価においても、不適當ではないか。	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただき、当該箇所は削除しました。
273	20	595	A.5.3「したがって、このような解析の役割は、治験実施計画書の違反や逸脱の程度が試験結果の信用度を損なわせていないかどうかを評価することに限定される。」	「したがって、このような解析の役割は、治験実施計画書の違反や逸脱の程度が試験結果の信用度を損なわせていないかどうかを評価することに限定される。」 中間事象が存在する場合の解析方法のひとつとして操作変数法がありますが、ランダム化臨床試験では治療のランダム化が操作変数となり、治療効果の上限と下限を求めるところができます。（たとえば、Robins and Greenland, JASA 1996; 91: 456-458, Greenland, International Journal of Epidemiology 2000; 29: 722-729） さらに、FAS (ITT) にもとづく解析と PPS にもとづく解析を治療効果の上限と下限として解釈できる仮定もあるので、FAS (IIT) の解析と PPS の解析を感度解析のひとつとらえることが可能であり、この記述は強すぎると思います。Chiba, Sato, and Greenland, Statistics in Medicine 2007; 26: 5125-5135 を参照してください。	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただき、当該箇所は削除しました。

274	20	609	A.6「規制上の意志決定を支持する可能性がある副次的な試験目的（例えば、副次変数に関するもの）に対する estimand についても、」	閉手順などの多重性を考慮した手法により、主とする推定値以外にも、副次的な推定値を検証可能とする試験デザインを設定する場合がある。このような副次的な推定値についても estimand の設定が適応されると解釈しているが、どの程度記述にすべきか、主たる estimand の記述との違いも含めて、その取り扱いを例示などを含めてより詳細に説明願いたい。	副次的な推定値等の取扱いは個々の試験や品目によるものと考え、例示等は記載しませんでした。
275	20	609	A.6「規制上の意志決定を支持する可能性がある副次的な試験目的（例えば、副次変数に関するもの）に対する estimand についても、」	「609:規制上の意思決定を支持する可能性がある副次的な試験目的（例えば、副次変数に関するもの）」はどのような副次変数を対象として意味しているのか、申請上の観点から主解析との違いを含め例示とともに説明願いたい。	副次変数の申請上の位置付けは個々の試験や品目によるものと考え、例示等は記載しませんでした。
276	20	614	A.6「個々の探索的な疑問に対する estimand」	「個々の探索的な疑問に対する estimand」とあるが、副次的 estimand や探索的解析とはことなるのか。もし、同じ意味であるなら同じ表現を用いるべきである。	副次的と探索的の意味するところは異なり、Step4 でも異なる表現としました。
277	20	615	A.6「副次的な estimand」	「副次的な estimand」と行 623 にある「追加的 estimand」の違いが不明確。	ご意見ありがとうございました。Step4 作成時の議論で参考にさせていただき、当該箇所は変更しました。
278	21	632	A.6「治験総括報告書において体系的に報告されるべきである。」	計画段階で予見していなかった、あるいは、試験中に特定した中間事象に対応した場合、実際にはどのような事項を行うべきか不明瞭である。例えば、プロトコルを改訂する必要があるのか。規制当局との合意プロセスが必要なのか否か。open 試験の場合はどのようなステップで議論すればよいか。これらの点について、可能な限り、具体的な指針を示すべきである。	試験中の変更の際に必要に対応については、個々の具体的な変更の内容に従い、従前と同様に判断いただくこととなります。
279	21	638	A.7	Time to event 型の変数は多くの場合、複合ストラテジーによって中間事象を考慮することになると思われませんが、ガイドライン中にはあまり本件に触れられていないように思います。具体的な事例を挙げていただけると助かります。	本補遺では E9 同様、原則を述べることとし、Step2 の A.7 として記載していた一般的な例については削除しました。事例についてはトレーニングマテリアルを参照してください。

280	21	638	A.7	<p>While on treatment の一例として、これまでよく使われてきた各被験者の最終の値 (EOT (End Of Treatment)、LAO (Last Available Observation)) の例示の追加をお願いしたい。あわせて、その課題などを示すことで、これまでの慣習との関係が明確になると考える。</p> <p>また、安全性について、投与中止時の状態を評価するために、最終時点の評価を行うことが多いので、安全性評価での EOT の位置づけについても、本文の中で言及すべきと考える。</p>
281	21	640	A.7 「以下では、連続変数の一般的な事例を使って、～」	<p>「連続変数の一般的な事例を使って、本補遺で提案したフレームワークを説明する。この例は規制上の推奨事項と捉えられるべきではなく、それぞれの試験の設定 (特に、又はこれらに限らないが、二値変数や事象までの時間の変数を用いる場合) での要求に合わせて適応させるべきである。」とありますが、生存時間解析における、例示も提示いただけないででしょうか？</p>
282	21	657	A.7 「A. 対象集団：承認のための対象患者集団を反映する適切な選択／除外基準によって定義される」	<p>「A. 対象集団：承認のための対象患者集団を反映する適切な選択／除外基準によって定義される」とありますが、これは、どういうことを意図された記載なのでしょう。適応疾患を表すような記載をすればいいのでしょうか？</p>
283	22	674	A.7 「例えば、補完方法に用いる仮定を評価するための感度分析を、治験実施計画書に事前に規定すべきである。」	<p>「補完方法に用いる仮定を評価するための感度分析を、治験実施計画書に事前に規定すべきである。」とありますが、実際に感度分析として、どのような手法を用いるのか、各ストラテジーごとに具体例をご提示いただけないでしょうか？治験実施計画書に事前に規定する必要があるとのことですが、現状、どのような手法を選択するか見当がつかないので、例示があると助かります。</p>

284	22	690	A.7.1「治療方針ストラテジー」	この一般的な例は糖尿病を対象とした血糖値を評価する典型的な有効性試験に基づき記載されたと考えられる。これらの試験では、レスキュー薬は通常主な治療薬の代わりというよりむしろ追加投与される。「レスキュー薬への切り替え」（694行）を「レスキュー薬の投与」への変更はいずれのケースでも適切である（701～702行）。同様に糖尿病試験において、レスキュー薬開始基準は、レスキュー薬の投与は一部の被験者に意味のあるベネフィットを得られるよう設計されているため、レスキュー薬の投与が必要となることは必ずしも治療失敗ということではない。また糖尿病試験におけるレスキュー薬開始基準は、臨床診療の標準療法より厳しいため、試験でのレスキューが必ずしも治療方針における不成功に相当しているわけではない。上記のいずれの点も、一般的な例としての妥当性には影響しない。
285	22	691	A.7.1「対象集団」	「対象集団」→「母集団」ではないでしょうか。
286	23	699	A.7.1「。つまり、この estimand は両治療群間のレスキュー薬への切り替え例の割合に依存して、治療とレスキュー薬の効果を併せた効果を捉えることになる。」	「つまり、この estimand は両治療群間のレスキュー薬への切り替え例の割合に依存して、治療とレスキュー薬の効果を併せた効果を捉えることになる」文章の区切りがおかしいように思います。Estimand は切り替え例の割合に依存するようにも読める。「つまり、この estimand は、両治療群間のレスキュー薬への切り替え例の割合に依存する治療とレスキュー薬の効果を併せた効果を捉えることになる。」
287	24	747	A.7.1「ロジスティック回帰分析がこの estimand に対する統計解析の一例となる。～」	ロジスティック回帰が解析の一例として記載されているが、estimand では「割合の差」となっており、本 estimand の推定と整合していないので、解析方法を修正頂きたい。ロジスティック回帰の場合は、割合の差ではなく、オッズ比となる。
288	24	753	A.7.1「推移が同じ同様」	「同じ同様」誤記
289	24	760	A.7.1「A. 対象集団：承認後の対象患者集団を反映する適切な選択／除外基準によって定義される」	「A. 対象集団：承認後の対象患者集団を」とあるが、原文は「the targeted patient population for approval」となっている。治療方針ストラテジーや複合ストラテジーの例では、日本語訳は「A. 承認のための対象集団を」となっている（原文の表現は同じ）。意図があって訳を変えているのでしょうか。

290	24	770	A.7.1「仮想ストラテジーを用いた estimand を対象とした試験デザインは、～」	<p>仮想ストラテジーにおける欠測について以下のように記載されている。</p> <p>「仮想ストラテジーを用いた estimand を対象とした試験デザインは、ランダム化並行群間比較デザインである。レスキュー薬への切り替え後の測定値は、そのようなデータを必要とする試験の他の目的（例えば、中間事象の後でも安全性情報を収集すること）に関心がない限りは、収集する必要はない。この例では、レスキュー薬投与後に収集し得るデータは対象とした estimand の推定においては関心がないことから、欠測とは見なされない。」</p> <p>たしかに、レスキュー薬投与後に収集しえるデータには関心がないが、仮にレスキュー薬を投与しなかった状態の Counterfactual データには関心があるので、後者のデータが欠測とみなすべきではないか？</p>
291	25	773	A.7.1「この例では、レスキュー薬投与後に収集し得るデータは対象とした estimand の推定においては関心がないことから、欠測とは見なされない。」	<p>仮想ストラテジーに基づく estimand では、レスキュー薬投与後のデータが測定されない場合も欠測とは見なされないとの記述があります。しかしながら、仮想ストラテジーに基づく estimand を推定する場合においてもレスキュー治療が行われず、最終評価時点までデータが観測できた場合が「完全データ」だと考えられるため、欠測とすべきだと考えます。仮に、本補遺では、estimand により欠測の定義が異なることを強く主張したいというのであれば、一般的な「欠測」とは区別し、たとえば「estimand-specific missing value」のような修飾語をつけるべきと考えます。</p>
292	25	776	A.7.1「この estimand に対する統計解析は、被験者がレスキュー薬を使用しなかったという仮想的な状況において観測されたであろう測定値に関する仮定に基づくこととなる。」	<p>「この estimand に対する統計解析は、被験者がレスキュー薬を使用しなかったという仮想的な状況において観測されたであろう測定値に関する仮定に基づくこととなる。」</p> <p>例えば、レスキュー薬使用後のデータが欠測しているときに、MMRM で解析することは、これに該当しますでしょうか？であれば、例示として紹介してはどうでしょうか？また、観測データに基づく補完（MAR を仮定した MI）は同様にこれに含まれますでしょうか？</p>
293	25	782	A.7.1「、異なる estimand を対象とする可能性がある補足的解析を追加することによって」	<p>「異なる estimand を対象とする可能性がある補足的解析を追加することによって」の部分で”に”が抜けております。</p> <p>「異なる estimand を対象とする可能性がある補足的解析を追加することによって」.</p>

			とよって補うことができる。」	
294	25	799	A.7.1「導入期を用いたデザイン、エンリッチメントデザインやランダム化治療中止デザインといった～」	例示として、エンリッチメントデザインやランダム化治療中止デザインなどが記載されている。これは、主要層ストラテジーのための試験デザインとして、推奨しているのか？主要層ストラテジーは、これら試験デザインとは異なるものであると考えている。
295	25	800	A.7.1「標準的ではない試験デザインを採用しなければならないかもしれない。」	「かもしれない」とあるが、断定してしまってもよいと考える。
296	26	810	A.7.1「適切な解析を行うには、この交絡を考慮する必要がある。」	「適切な解析を行うには、この交絡を考慮する必要がある。」 具体的に交絡を考慮する方法の例をご提示いただきたい。
297	26	834	A.7.1「治療群を因子とした分散分析モデルによる解析が、この estimand に対する適切な統計解析となる。」	「治療群を因子とした分散分析モデルによる解析が、この estimand に対する適切な統計解析となる」とあるが、治療方針ストラテジーの場合と同様に、「治療群を因子とした分散分析モデルによる解析が、この estimand に対する統計解析の一例となる」とすべき。行 874、921 も同じ。
298	27	844	A.7.2	一人の被験者に複数の中間事象が起きた場合の例について記載してほしい。
299	28	914	A.7.2「測定値が欠測している場合には、欠測データによる不確実性を考慮したもっともらしい仮定に基づいてデータを予測する必要がある。」	922-924 と重複記載

300	29	915	A.7.2「例えば、欠測データは試験を継続した類似する被験者に基づいて補完されるかもしれない。」	この例は、米国 FDA が「retrieved dropout (RD)」と呼んでいる方法を説明している。RD は、治験依頼者の努力にもかかわらず、治験薬の投与を中止した被験者は試験を継続しないことがあるため、大抵の場合実施可能ではない。主要解析に十分な RD データがある場合でも部分集団の RD データは十分でない可能性があり、RD が主要解析法である場合、部分集団解析には他の解析方法が必要となる可能性がある。これらに関しても言及した方が良いと思う。	
301	29	935	Glossary Estimand	1 用語集 935 行目 Estimand に日本語訳として、「推定形式」を用いてはどうでしょうか?推定値、推定量と用語的には類似しているため「推定」の言葉を用い、4 つの要素でもって定義される概念であるため「形式」という語を付けました。	Estimand という単語自体は存在していたものの、本補遺で定義する臨床試験における estimand については既存の日本語の用語がないこと、Step2 以降は国内でも estimand として議論され認識が進んできていると考えられたことから、原語のままとしました。
302	29	941	Glossary 推定値 推定量	推定値と推定量で説明が循環して説明になっていないように思われる	ご意見ありがとうございました。用語集での説明は本補遺で必要な内容として、両者の関係を踏まえ記載の通りとしました。
303	29	945	Glossary 推定量	観測された臨床試験データから推定値を算出するための解析手法。「解析手法」と記載すると、いわゆる試験データの解析方法などが連想され、違和感があります。また、推定量については統計学辞典や教科書等でも「関数」や「推定方式」として説明されており、統計用語の定義の翻訳は日本の辞書や教科書とある程度そろえるべきと思われます。以下のように訳してはいかがでしょうか。観測された臨床試験データから推定値を算出するための関数。	ご意見ありがとうございました。より一般的な表現として「解析手法」のままとしました。
304	29	948	Glossary 中間事象 「治療開始後に発現し、」	「治療開始後に発現」とあるが、治療開始前であるがランダム化後に生じた事象は中間事象とはしないのか。もし、するということならば記載を修正すべき。	本文及び用語集に記載の通りです。
305	29	948	Glossary 中間事象 「変数の解釈に影響を与える事象。」	日本語訳の問題： 影響を与える ⇒ 影響を与えうる	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該箇所の記載を変更しました。

306	30	967	Glossary 感度分析 「主とする推定量の、モデル化における仮定からのずれとデータの限界に対する推測の安定性を調べるために実施される」	感度分析について。用語集には「主とする推定量の、モデル化における仮定からのずれとデータの限界に対する推測の安定性を調べるために実施される」とある。「データの限界」があれば、それについて仮定をおいて解析を行うと考えられる、すなわち、感度分析は仮定に対するものと考えられる。データの限界に対する感度分析として具体的なものがあれば明確に記載頂きたい。	ご意見ありがとうございました。本補遺では原則を述べることとし、データの限界に対する感度分析について具体例は記載していませんが、事例ごとに検討され、仮定に対する安定性を確認いただくものと考えています。
307	30	968	Glossary 感度分析 「同じ estimand を対象として、」	「同じ estimand を対象として、」を「同じ変数を対象として」とする。同じ estimand と定義すると対象集団、変数、中間事象の取扱い、集団レベルの変数の要約すべて同じになり、解析方法が一意に定まるため。例えば、補完を行う際に考慮する相関構造の扱いを変えた解析であっても、中間事象の取扱いが異なる。相関構造の扱いを変える程度であれば estimand は同じと考えるとしても、線引きが不明であるうえ、感度分析の定義が狭い。例えば、がん領域等、通常補完を行わない領域では、従来感度分析と考えられてきた解析を含め、すべて補足的解析と呼称しなければいけないことになる。同じ変数と定義するのが妥当ではないか。	ご意見ありがとうございました。Step4 では当該記載は削除しましたが、感度分析の概要については本文 A.5.2.1 を参照してください。
308	30	968	Glossary 感度分析 「異なる仮定を用いた一連の解析。」	「異なる仮定を用いた一連の解析」感度分析は、今回重要なエッセンスの一つであり、補足的解析と明確に用語として切り分けている一方で、この「仮定」の内容が本文を含めて漠然としている。例えば、混合モデルで分散共分散構造に UN を仮定した場合に、分散共分散構造を CS、AR(1)へ変更したモデルでの解析は、Estimand は同じであるが、文脈からこれを感度分析と呼んでよいのか不明確である。また、共変量を変えた場合のモデル解析を感度分析と呼ぶのかも不明確である。特に注意すべき観点や確認すべき仮定（例えば、欠測メカニズムや分布等）を明示してほしい。	ご意見ありがとうございました。Step4 では本文も含めて記載を変更しています。また、トレーニングマテリアルも参考にしてください。