

「ICH E11A 小児用医薬品開発における外挿（案）」に関する御意見の募集
について」に対して寄せられた御意見について

令和 8 年 7 月 7 日
厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「ICH E11A 小児用医薬品開発における外挿（案）」について、令和4年5月26日から7月24日まで御意見を募集いたしました。

お寄せいただいた御意見と、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、報告いたします。なお、いただいた御意見のうち、同じ趣旨のものは適宜集約し、また、御意見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、御意見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。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
1	全般	全般	ガイドラインでは、参照集団(非小児)と対象集団(小児)との有効性の外挿性について、病態生理学的・病因とその類似性評価(165-)、年齢依存性・相違点或いはバイオマーカーでの評価の必要性が謳われている。また、安全性の外挿についても「利用可能な知識に基づいて、どの程度の外挿が可能となるのか評価評価」すべき(304-)とあり、有効性・病態生理学・安全性の外挿の可否あるいは程度の判断を開発企業に求め、不充足部分を埋める臨床データ等を要求する。 「ガイドラインの目的」(44-)に明示されているように、このICHガイドラインが「適宜を得て世界中で(小児用薬が)使用しやすくなるよう」「不要な臨床試験を削減して」小児医薬品開発に資することを目的に設定されるのであれば、これら外挿性評価のための考え方や留意点の記載に留めず、日米欧当局のいずれかが受け入れた「参照集団と小児集団との有効性・安全性外挿」成功事例を企業と共有するだけでなく、同一の疾患及び薬理メカニズムであれば、その外挿戦略(「小児医薬品開発における外挿の計画」(429-))を原則受け入れることを明記すべきではないか。	現在のガイドラインでは、「疾患の類似性」(143-)に“類似”と考えることのできる疾患の例が僅かに示されているに過ぎないが、そのような受入れ表明の明示は、その領域での小児医薬品開発を促進させる強い材料となり得ると考えるから。	検討しましたが、原文に追記しないこととしました。
2	全般	全般	和訳時の問題と思われるが全体的に和訳により原文の意味がとりづらく不明瞭な記載が多いため最終化前に翻訳の十分な品質担保・精査をお願いいたします	日本語訳が不自然で、全体的に不明瞭であるため	和訳時に対応しました。
3	全般	全般	様々なバックグラウンドの方が読むことを想定し、Keyとなるような用語にはGlossaryの作成をご検討下さい		Glossaryは作成していませんが、注釈、定義が必要なものについては、本文中で定義の記載や説明をいしました。
4	全般	全般	小児、青少年及び成人の目安となる年齢範囲を具体的に記載されたい。	小児、青少年、成人の定義がなく、曖昧であるため、具体的な(又はその目安となる)年齢範囲を記載すべきである。	ICH E11 及び ICH E11(R1)ガイドラインで定義されているため、本ガイドラインを見る際には、ICH E11ガイドライン及びICH E11(R1)を参照すること、という内容を「1.2背景」に追記しました。
5	全般	全般	和文について、誤訳ではないが、オリジナルの英文を参照しないと正確に理解できない箇所が複数あった。今後、最終化までにオリジナルテキストもかなり変更されたと考えるが、最終版の和文についてはあと少し読みやすいものになることを期待します。 オリジナルテキストの最終化作業において、和文に翻訳することが困難と考えられるような表現があった場合は、オリジナルテキスト自体の言い回し変更を考慮する等、工夫していただきたい。	和文テキストに意味を正確に理解しづらい箇所があったため。 原文の英語表現の複雑さによるものであれば、ICHにも非ヨーロッパ言語圏の加盟国が増加していることを考慮し、平易な英語の表現を心がけるよう働きかけると良いかもしれません。	和訳時に対応しました。
6	全般	全般	小児外挿法の使用を促進させるよう明確さ、方向性、柔軟性について従来より踏み込んで書かれた文書を提供して頂き、治験依頼者として非常に感謝しています。小児外挿に関するICHガイドラインE11Aに関するコメントを提出する機会を頂き感謝するとともに、より明確に本ガイドライン原案を改善する一助となることを期待します。		ご意見ありがとうございました。
7	全般	全般	感度分析に関する記載がいくつか見られますが、Estimandに関する記載があっても(少なくともEstimandという言葉が出てきても)良いのではないかと思います。	E9(R1)にもあるように感度分析の方法はEstimandによって決まるため	原文を修正しました。
8	その他	その他	新生児についてのセクションが追加され、このグループでは外挿戦略がどのような点で異なるのかの説明されていると有益である。	ガイダンスでは臓器の成熟度または年齢の側面が挙げられているが、最も困難なグループまたは新生児および早産児における外挿に関する具体的なセクションは不足している。	新生児についてのセクションは追加せず、新生児に関する文章を1.4に追加しました。
9	1.1	48	「不要な試験」とあるが、そもそも不要な試験など実施していないと思います。目的の重複した試験、ということでしょうか。	意図を明確にするため。	「Unnecessary clinical trials」はICH E11(R1)ガイドラインにも記載されている表現です。本ガイドラインの和訳においては「重要な点は、こうした調和は、小児集団が不必要に臨床試験に曝露されることを減らし、世界的に小児用医薬品へのより適時なアクセスを促進することである」としました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
10	1.1	48	小児外挿のアプローチ・フレームワークについて調和できたことは偉大な前進と思うが、疾患及び治療効果の類似性の判断基準や、必要な外挿計画の判断基準、あるいはM&Sを類似性のエビデンスとして受け入れる基準が各極の規制当局間で異なると、小児開発の促進にはつながらないのではないか。これらの国際調和にも期待します。		ご意見ありがとうございました。
11	1.2	19	「類似性(similarities)」を「類似性(transitivities)」と記載する。	間接比較の結果の類似性であるため「transitivities」が妥当であると考えたため。類似性、一貫性、均質性は使い分けることが理解するために有用であると考えたため。	検討しましたが、similaritiesのままとしました。
12	1.2	52-53	「これまでに各地域の規制当局により公開されてきた」について、脚注で主なガイダンスのReferenceを入れてはどうか？	参照情報を明確にするため。	各国・地域の規制当局によるガイダンス等に変更される可能性もあることを踏まえ、本ガイドラインでは引用しないこととしました。
13	1.2	52-53	「これまでに各地域の規制当局により公開されてきた」について、ICH E11aがそれらのガイダンスをReplaceするものか、それらのガイダンスと合わせて読むべきものか、方針が決まっている場合はこれを追記してはどうか。	過去の参照ガイダンスと本GLの位置づけを明確にするため。	各国・地域のガイダンス等と本ガイドラインの位置付けについては、本ガイドラインのスコープ外と考えています。
14	1.2	54、フッター	疾患、疾病、健康状態の使い分けの意図が分かるように、定義を記されてはいかがでしょうか。	「疾患」に注釈があり、構成成分の関係性は分かるようになっているのですが、ガイドライン本文内での使い分けの意図が掴みにくいと感じましたので、それぞれの用語の定義を記した方がよいと思います。	原文において、欄外に注釈を追加しました。
15	1.2	61-62	訳を修正:「対象集団で収集すべきデータの適用範囲及び程度を定義するために、参照集団で得られたデータを用いる原則」⇒「参照集団で得られたデータを用いて、対象集団で収集すべきデータの範囲と程度を定義するという原則は」。その他にもこの悪い、意味の通りにくい日本語が日本語版全体に散見されます。修正をご検討頂きたい。	今の訳は、理解が難しい。特に「適用範囲」の意味が解りづらい。	和訳を修正しました。
16	1.2	63-64	訳を修正:「小児用医薬品開発の最適化にあたって、小児用医薬品開発における外挿を用いるためのより包括的な枠組みを提供する」⇒「小児の医薬品開発を最適化するための小児外挿の使用について、より包括的な枠組みを提供する」	誰が訳したのかわかりませんが、和訳があまりにひどい。DeepLに自動翻訳させた方が、まだましなレベルです。日本語版全体を見直されることを強くお勧めします。ICH E11 (R1)のバブコメの際にも同じ指摘をしています。今回改善は見られません。今後は必ず適切で読みやすい和訳をしてください。	和訳を修正しました。
17	1.3	69-72	和訳の意味がとりにくいです。「小児用医薬品開発を支援するための手段として、外挿を用いるための枠組みを提供するものであり、小児用医薬品開発における外挿を支持する必要がある場合に、入手可能な既存の情報、開発についての情報を得るために必要な情報の不足及び追加情報の取得方法を理解するための反復的なプロセスを包含している。」⇒「小児医薬品開発において、既知の情報と開発の方向性を決定するのに必要な情報のギャップを把握し、必要となる追加情報を創出する手段として外挿の枠組みを提供するものである」ではないかがででしょうか	日本語訳が不自然で、全体的に不明瞭であるため	原文を修正しました。
18	1.3	70-72	「入手可能な既存の情報、開発についての情報を得るために必要な情報の不足及び追加情報の取得方法を理解するための反復的なプロセスを包含している」は、「小児用医薬品開発」を説明するための文章ではないか。	左記のプロセスを含有しているのは本ガイドラインではなく、小児用医薬品開発そのものとするため。	原文を修正しました。
19	1.3	72	「・・・方法を理解するための反復的なプロセスを包含している。」の反復的なプロセスとはどのような意味か、詳細に記載して欲しい	本文脈での反復の意味・意図が分り辛いので説明を求める。(iterative process の訳出)	原文を修正しました。
20	1.3	72	「反復的なプロセス」(原文: iterative process)の表現が分かりづらい。	原文で読んでも分かりづらかったので、意図が分かるよう、言い換えを検討いただけませんか？	原文を修正しました。
21	1.3	73	「疾患及び治療効果の類似性」は「疾患、医薬品の薬理学及び治療効果の類似性」としてはいかがでしょうか。	「小児用医薬品開発における外挿の概念」では、これらの3点が重要な因子として述べられているため。	原文を修正しました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
22	1.3	77	「知識の不足」は「知識の不足及び検討したエビデンスに存在する不確実性」がより適切な表現でしょうか。L157に「知識の不足及び検討したエビデンスに存在する不確実性」という表現があります。「知識の不足」と「エビデンスに存在する不確実性」の区別を明確にし、このだけでなく全体の整合性を図っていただきたい。	「知識の不足」と「エビデンスに存在する不確実性」では意味が異なる考えられるため。	原文を修正しました。
23	1.3	81-83	本ガイドラインでは、その他の種類の「外挿」については論じない。例えば、医薬品承認の根拠として、ある地域の外国臨床データを別の地域の集団に外挿し活用するための「ブリッジング試験」の概念に関しては、ICH E5 ガイドラインを参照すべきである。 理解整理のために確認させてください。本ガイドライン案で述べられているような参照集団（成人）と対象集団（小児）との類似性が必ずしも明らかになってはいないケースもあると想像しています。ただ、地域Aで成人及び小児に対する用法用量が確立しており、地域Bにおいて成人でのみの用法用量が確立されているケースにおいて、地域Aにおける成人から小児への予測モデルを構築し、地域Bにおいて小児を外挿することも理論的には可能ではないかと考えております（従来型の国内小児開発戦略が正にこれに該当すると思いますが…）。この場合において、本ガイドラインの適用となるのでしょうか？それともE5ガイドラインを適用すべき事案となるのでしょうか？	適用範囲の明確化のため	本ガイドラインで述べているとおり、成人から小児へのPediatric Extrapolationは本ガイドラインのスコープですが、国・地域間の外挿は本ガイドラインのスコープ外であり、ICH E5を参照ください。
24	1.3	82-83	ICH E5に関わらず海外成人データを参照集団として小児外挿のアプローチを適用して国内小児医薬品開発をうことは考えられる。現記載では海外データの活用には必ずしもICH E5ガイドラインに従う必要があるようにも受け取れるため、当該記載を削除いただくか、前述の補足を追記いただくか検討をお願いしたい。	小児医薬品開発においても海外データを活用する際はICH E5ガイドラインを参照し日本人小児患者と海外小児患者のブリッジングが必要ととれる記載であるため	原文を修正しました。
25	1.3	83	国際共同開発を想定し、例えば、成人を参照集団（主な既存データの情報源は日本を含むMRCT）とし、対象集団を小児（海外＋日本人）とした場合の本ガイドラインでの位置づけを明確にしていきたい。	国際共同開発が主流のなか、本ガイドラインとICH E5/E17との関係をより明確にするため。	本ガイドラインで述べているとおり、成人から小児へのPediatric Extrapolationは本ガイドラインのスコープです。一方、国・地域間の外挿は本ガイドラインのスコープ外と考えています。
26	1.4	102	本ガイドラインでは「不確実性」という用語が見えます。脚注に定義を記載する等、本ガイドラインでの定義を明確にしていきたい。	「不確実性」という用語は専門分野によって異なる意味で解釈される可能性があるため。	「不確実性」は包括的な意味であり、専門用語ではないため、修正不要と判断し、原文のままとしました。
27	1.4	102	「臨床試験デザイン」を臨床試験に限定しない表現に変更していただきたい。	残る不確実性に対処可能な方法は、RWDからのエビデンス創出やモデリング & シミュレーション等の方法も考えられ、臨床試験に限定されないと考えられるため。	原文のclinical trial designをstudy designに変更しました。
28	1.4	104	「外挿の使用は非類似性と類似性が連続して存在している可能性を反映している」→「外挿の使用は非類似性と類似性が連続的である可能性を反映している」	集合論あるいは順序論としての記載と思われるが、ここで意図していることは非類似・類似がカテゴリーカルなく連続的なものであることと理解しているため、より簡潔に記載した方が分かりやすい	原文の修正とともに和訳時にも対応しました。
29	1.4	104-105	「既知のデータの不確実性が、外挿の手法を用いることを支持する場合もある」としてはいかがでしょうか	記載の意味が不明瞭であるため	原文を修正しました。
30	1.4	105-106	「外挿アプローチによって、これらの不確実性に対処し、臨床的判断と併せて、不確実性を許容可能なものとする事が出来る」としてはいかがでしょうか	日本語訳が不自然で、全体的に不明瞭であるため	原文の修正とともに和訳時にも対応しました。
31	1.4	105-106	「外挿アプローチでは、許容可能な不確実性に関する忍容可能な程度を確立するための臨床的な判断を活用することによって、これらの不確実性に対処すべきである」等の記述にするのが良いのではないかと。	原文と比べて、外挿アプローチが対処すべき内容と、その手段が逆転していると考えられるため。	原文の修正とともに和訳時にも対応しました。
32	1.4	105-106	「許容可能な不確実性に関する忍容可能な程度を確立するため」とあり大変複雑なのですが、単に、これらの不確実性の許容可能な程度を決定するために～等でのよいのではないのでしょうか。	文章がやや複雑で意味が重複しているように読めるためです。	原文の修正とともに和訳時にも対応しました。

#	御意見の対象項目	行番号または 図・表番号	御意見の内容	理由	対応
33	1.4	107	「臨床試験デザイン」を臨床試験に限定しない表現に変更していただきたい。	残る不確実性に対処可能な方法は、RWDからのエビデンス創出やモデリング & シミュレーション等の方法も考えられ、臨床試験に限定されないと考えられるため。	原文のclinical trial designをstudy designに変更しました。
34	1.4	109	成人臨床試験又はその同時試験への組み入れの違いを明記して下さい。	成人臨床試験も同時試験への組み入れも同じ意味に読めるため、違うことを指すなら明確にした方がよい。同時試験は成人臨床試験と別途並して小児試験を実施することを指しますでしょうか。	原文を修正しました。
35	1.4	109、図1	両方に伸びている矢印により図で示す意味がわからない(おそらく反対位置に記載することによって両極端であることを示したいのであろうと想像はできるが、方向に対する説明がないので作成者の意図が正しく汲めないし図自体も見難くなっている)。特に試験デザインについては真ん中付近にも項目を記載しているが、その位置が何を意味しているかのメッセージが読みとれない。また、上下3本並べられている矢印間の関連性を読み取ろうと努力したがわからない。矢印の図である必要性を再考していただくか、または矢印の方向について何らかの注記していただければ理解の助けになるかもしれない。	矢印の両側の定義が与えられていない。3つの矢印の関係が示されていない。ということで図に対する解釈が各人の経験や知識に依存し作成者の意図通りに伝わらないことを懸念する。	図1全体を修正しました。
36	1.4	118-119	「既知の情報を評価後、その情報を総合的に評価し外挿の概念を構築する」ではいかがでしょうか	記載の意味が不明瞭であるため	和訳時に対応しました。
37	1.4	88	「小児医薬品開発における外挿を活用することにより、小児の臨床試験への参加は、臨床試験に参加することでしか得られない知見を得る必要がある場合に限定されることが保証される」としてはいかがでしょうか	原文とニュアンスが異なるように感じられたため	原文を修正しました。
38	1.4	89	「小児」は、「小児患者」と記載してはいかがでしょうか？	記載の内容に誤解が生じるのを防ぐため。	必ずしも患者だけではないため(例:感染症予防ワクチン)ICH E11ガイドライン、ICH E11(R1)ガイドラインでも「小児」「小児集団」等と記載しており、「小児患者」は用いられていません。
39	1.4	91	「成人が主体の」は不要に思いました。	小児臨床試験が必要、すなわち小児開発も必要という判断がされた状況で、必ずしも成人が主体と言い切らない方がよいと思われたためです。	原文を修正しました。
40	1.4	91-95	93の「健康状態」は「疾患の状態」の方が適切と思われる。また、「したがつて」以降の一文は意味がわかりにくいので、再考いただきたい。	conditionは健康状態ではなく、疾患の状態ではないか。	和訳時に対応しました。
41	1.4	92	「対象集団(この場合は小児)」とありますが、括弧は削除されてはいかがでしょうか。	対象集団は常に小児であるためです(一方で、参照集団に対し、この場合は成人とする方がよいのではないのでしょうか)。	原文を修正しました。
42	1.4	92-94	「求められる根拠により、～暗黙的に推測することができる。したがって、～」の内容を明確化していただきたいです。	小児開発について、当局から根拠とともに求められるのか、それによって類似性は推測できるのか、その場合に外挿を取りいれることが適切であるという意図なのか、明確にしていきたい。	原文を修正しました。
43	1.4	93	「小児臨床試験が規制当局により成人の臨床試験の中を含めることを提案された場合は、成人と小児の当該疾患の類似性が高いことが推察される」としてはいかがでしょうか	「暗黙的に推測」の意味が不明瞭であるため	和訳時に対応しました。
44	1.4	93	「したがつて」⇒「このように」としてはいかがでしょうか	日本語訳が不自然であるため	検討しましたが、原文のままとしました。
45	1.4	96-98	ICH E11(R1)の小児用医薬品開発における外挿の定義では、「十分に類似している」ことが、小児用医薬品開発における外挿が規制上の判断として許容されるために超えなければならない閾値と示唆される。	「十分に類似している」ことが「越えなければいけない閾値」であるという意味の解釈が難しいため、平易な表現をご検討いただけると良いと思いました。	検討しましたが、原文のままとしました。なお、和訳を変更しました。
46	1.4	97	「判断」⇒「判断材料」としてはいかがでしょうか	日本語訳が不自然であるため	「規制上の検討において」としました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
47	1.4	99	「類似性(similar)」を「均質性(homogeneous)」と記載する	試験間の結果の類似性であり、均質性が妥当であると考えたため。	検討しましたが、similarのままとしました。
48	1.4	図1	「小児用医薬品開発における外挿の計画」の「考えられる試験デザイン」について、モデリング&シミュレーションを追加していただきたい。また「試験デザイン」という表現も適切に変更していただきたい。	RWDからのエビデンス創出やモデリング&シミュレーション等の方法も考えられ、臨床試験に限定されないため。	原文のclinical trial designをstudy designに変更しました。
49	1.4	図1	「修正」頻度論的アプローチとは何を指すのか明確にしていきたい。	本文中にも記載がなく、理解ができないため。	図1全体を修正しました。
50	1.4	図1	「修正」頻度論的アプローチの「修正」の意味が分かりづらいため、Glossaryなどでの補足説明をご検討下さい	和訳の意味がとりづらいため	図1全体を修正しました。
51	1.4	図1	同時試験とは？注釈をつけて意味を補って頂けるとよいかもしれません。		図1全体を修正しました。
52	1.4	図1	「曝露量を一致させる、成人臨床試験又はその同時試験への組み入れ」を「曝露量が一致する用量を確認する試験、あるいは成人臨床試験又はその同時試験への組み入れ」に修正してはいかがでしょうか？	「曝露量を一致させる、成人臨床試験又はその同時試験への組み入れ」の記載は、日本で多い「成人で承認取得後の小児医薬品開発」を想定していないように読めます。ここの趣旨は成人の有効性安全性を完全外挿できる場合「成人での承認用量と曝露量が一致する小児用量を確認する試験」を実施するだけでよいということを含み、英文では「exposure matching」と「Enrollment in or concurrent with adult trials」の併記です。	図1全体を修正しました。
53	1.4	図1	「単群PK/PD試験」とありますが、プラセボなど比較対照を置かないという意図と考えますので、「非対照PK/PD試験」などのほうが適切ではないでしょうか。	用量レベルなど、複数群のPK/PD試験になるケースも考えられるため	図1全体を修正しました。
54	1.4	図1	この図で赤色と緑色の違いが定義されていない。	1つめの疾患及び治療効果の類似性と2つめの類似性を裏付けるエビデンスについては、赤色が外挿に不向きで緑色が外挿に向いているという意図であることは推察できたが、3つ目の考えられる試験デザインにおける赤色と緑色は何を意図しているのか分からない(上2つの色と相関しているのか不明)。	図1全体を修正しました。
55	1.4	図1	各項目に関する類似性を定量化して外挿の概念に定量化して外挿計画に落とし込むと理解したが、各項目の類似性にそのエビデンスの強さで重み付けて定量化するのか、あるいは違うのか、どうやって外挿計画の定量化に繋げるのか具体的にイメージができない。	文献や事例などを具体的に示して欲しい。	現在提供しているcase exampleを参照ください。
56	1.4	図1	「適切な対照を置き、よく管理された試験」の意味が分かりにくく、より明確な記載にすることが望ましい。	英文では「Adequate and well-controlled trials」となっており、controlledの意味は「対照群との比較(試験)」ではないと思われる。「よく管理された」という訳が漠然としており、理解しづらいと考えるため。	図1全体を修正しました。
57	1.4	図2	「疾患の類似性」「医薬品の薬理学」「治療効果」に加えて「安全性」は明記されないのでしょうか。	139からには「安全性に影響する因子」も同列で記載されているため	図2全体を修正しました。
58	2	119	「データを統合すべき」とありますが、英文synthesizedは、「外挿コンセプトの構築にあたり必要な情報を(解析検討により)創出する」の意ではないでしょうか。(図2にある「integrate evidence」に比較的似たものと考えます。)同段落内、また379-380について、同様です。	異なる集団のデータを統合する、など意図とは異なった理解を招くリスクがあるため	「統合すべき」が適切と考えます。
59	2	121	「既存のデータの強さを理解し」と記載がありますが、“データの強さ”はどのようなことを意味しているのでしょうか。明確にすることで読み手の理解が進むと思いました。	“データの強さ”は日本語としてあまり見かけない表現であるため。	原文を修正しました。

#	御意見の対象項目	行番号または 図・表番号	御意見の内容	理由	対応
60	2	121	既知の「データの強さ」を「エビデンスの強さ」としてはいかがでしょうか	信頼性、それとも類似性の高い集団のデータか、不確実性が少ないことを指すのかなど具体的に意味するところが分かりません。	原文を修正しました。
61	2	121	「データの強さ」は何を意味しているか？	定義が不明。原文でもstrengthとなっているが、データの量の多さや質の高さを示しているのであれば、そのように記載すべき。	原文を修正しました。
62	2	121	「既知のデータ」は「既存のデータ」が適訳ではないか？	3.4節では、既存のデータの訳が用いられているため。	原文を修正しました。
63	2	121	「を理解し、かつ、」を、「を理解するため、及び、」とすべきではないか？	文がわかりにくいため。	和訳時に対応しました。
64	2	121	「必要な場合は」は、「データが不足している場合は」とすべきではないか？	何が必要なのか明確でないため。	原文を修正しました。
65	2	122	「知識の重大な不足」は「知見の重大な不足」が適切ではないか？	知見の方がより適切な用語であると考えため。	和訳時に対応しました。
66	2	125	regulatory decision-makingを規制当局の意思決定と訳すより、「規制上の」としてはいかがでしょうか(より誤解が少ない)	regulatory decision-makingの訳出が不自然に感じたため	和訳時に対応しました。
67	2	125	「目的として、目的及び対象集団」は「目的として、外挿の目的及び対象集団」とすべきではないか？	何の目的であるか明確でないため。	原文を修正しました。
68	2	128	「進化」⇒「進展」としてはいかがでしょうか	evolusionの訳出が不自然に感じたため	和訳時に対応しました。
69	2	128	「進化する場合」は「更新される場合」が適切ではないか？	「進化する」の意味がわかりにくいため。	和訳時に対応しました。
70	2	128	「以前の概念に基づく」の文は、「この場合、以前の概念に基づく」とした方がよいのではないか？	文を明確にするため。	原文を修正しました。
71	2	129	「放棄するのではなく」を「依存することなく」としてはいかがでしょうか	abandonの訳出が不自然に感じたため。	和訳時に対応しました。
72	2	134-137	「また、結果の検討内容は、以降の小児用医薬品開発プログラムのための小児用医薬品開発における外挿の計画で、異なるアプローチが考えられるかどうかを特定するためにも使用すべきである。」の末尾を「特定するためにも使用できる。」または「特定するのに有用である。」などと修正してはいかがでしょうか？	この内容は一つの剤での小児医薬品開発における外挿の目的達成後に、別の剤へ展開することも含んでいるように読め、日本語の「すべきである」は強すぎると考えます。英文ではshouldですが、義務的な意味合いはないものと考えております。	原文で「should」については、1.1において、説明を追記しました。また、ご指摘の文章の原文を修正しました。
73	2	図2	一番上の口について、「疾患の類似性」とするのであれば、他の二つの要素も「…の類似性」としてはいかがでしょうか。	記載整備	図2全体を修正しました。
74	2	図2	計画の実施の例を図の枠内に記載いただけるとイメージしやすいです。	M&Sや統計手法による定量的予測及び、追加で取得した臨床試験の結果の要約や比較によって外挿の概念を確認するというイメージで正しいでしょうか。	現在提供しているcase exampleを参照ください。
75	2	図2	『外挿の概念』に続くアクションとして、「追加データの取得が必要(と判断)」⇒「新たな臨床及び科学的データ(の取得)」⇒「利用可能なデータの検討及び統合」とつながって廻っていくと思うが、図2でこれが上手く表現できていないように思えた。		図2全体を修正しました。
76	2	図2	医薬品の薬理学 → 医薬品の薬理学の類似性 治療効果 → 治療効果の類似性	整合性のため。	図2全体を修正しました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
77	3	全般	本項全般について、要所要所に事例を入れると分かりやすいように感じた。	3章全般において、ガイドランスの書き手が何らかの事例を念頭に各テキストを書いているのが想定された。事例を入れることで無用なバイアスを与えるリスクもあるが、事例があった方が読み手の理解を深める可能性があるのであれば、その方が望ましく感じた。	検討しましたが、例示はしないこととしました。
78	3	全般	類似性の程度を定量化することが求められているが、定量化するための評価方法や基準の例示が欲しい。	文献や実例などを具体的に示して欲しい。	検討しましたが、例示はしないこととしました。
79	3	154-156	「小児の解剖学的うっ血性心不全は成人の心不全と類似していないが、拡張型心筋症による心不全は成人集団と小児集団で類似しており」と記載されているように、類似している、類似していない疾患の例示を項立てするなどできないでしょうか。	同等に本ガイドラインを適用してよいのか慎重に検討すべき疾患もあると考えます。	検討しましたが、追加の例示はわないこととしました。
80	3	英語版117	成長・発達に伴う生理的変化・生理学的な差については、独立して取り上げる必要はないか？	小児科領域では、正常な成長・発達をまず考えるということが基本であると考えます。成長・発達に伴う生理的変化・生理学的な差については、疾患経過など疾患に関連する要因と別に大原則として検討しておく必要はないのでしょうか。この生理学的変化の上に、疾患のsimilarityが議論されるべきと考えますので、少なくともそのことを明示しておく必要はある気がします。成長・発達の要素が、すべて疾患評価の中に組み込まれているのが、正常な成長・発達を軸として考える小児科医としては奇異に感じます。例：思春期のホルモンバランスなど。	ICH E11(R1)及びPathophysiologyの項で言及しているため、原文のままとしました。
81	3、3.3、3.3.1	252-254	主要エンドポイント及び/又は副次/探索的エンドポイントの1つ以上の要素の比較について、どのような要素のことを想定しているのでしょうか。具体例があると理解が深まります。	記載の意図が読み取りにくいように思います。	事例を追記しました。
82	3、3.4	284-286	利用可能なRWDの例示がありますが、Q&Aなどで利用不可なRWDの例示もしていただいたほうがよいのではないのでしょうか。	RWDには多くの種類があり、収集できるデータはそれぞれに特徴があります。利用できない理由も考慮することで、利用できる妥当性検討の精度が上がると考えます。	検討しましたが、例示はしないこととしました。
83	3、3.5、3.5.1	339-343	有効性の外挿アプローチの一環として既に収集されているデータ以外に安全性データを追加で収集する必要はないとされる。「ある特定の状況下」とはどのような状況でしょうか。すぐ次に記載された「利用可能な安全性データが十分収集されており、かつ関連する安全性の問いに対処しているという信頼性がある場合」を想定しているのか、別の状況を想定しているのか、状況をできるだけ明確にすることは可能でしょうか。	追加の安全性データが不要な状況については、適切に特定すべきと考えます。	検討しましたが、例示しないこととしました。
84	3.1	134	取得したデータの検討 → データの評価	検討という用語は何をするのが不明確なため	原文を修正しました。
85	3.1	142-161	疾患の類似性をはい・いいの二択の判断ではなく、連続したものとして考えるという概念は良いと思いますが、その概念をより具体的にするために、外挿が可能なほど疾患が類似している例と、そうでない例をそれぞれ示していただければと思います。		現在提供しているcase exampleも参照ください。
86	3.1	146-147	「参照集団と対象集団における疾患の類似性及び相違点がより細かく理解されるようになってきた(図1参照)。」とあるが、図1の概念を用いて類似性／相違点を評価する場合、どの様に評価するのか？ アナログスケールの様に評価するのか？ その場合、評価の位置づけは主観的な評価になる様に思う。どう評価すべきか、何かインストラクションがあれば分かり易くなると思う。	図1を用いる評価は、客観的では無い様に思う。主観的になると思うが、評価上バラつきが大きくなりすぎない様に何かインストラクションがあれば、有難い。	検討しましたが、追記しないこととしました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
87	3.1	146-147	「参照集団と対象集団における疾患の類似性及び相違点がより細かく理解されるようになってきた」という文章に対して、「図1参照」とされているが、図1がこのテキストの説明になっているとは思えなかった。	図1の赤色から緑色へのグラデーションが「より細かく理解される」ということを示しているのであれば、説明としては不十分と思われる。	原文において「図1参照」を削除しました。
88	3.1	148-150	外挿が不可能となる程度の差をどのように評価し、示すのかについて具体的な方法を記載（あるいは例示）して頂きたい。	疾患類似性を評価する上で重要なポイントであると考えられるものの、具体的な点が分かりにくいため。	原文を修正しました。
89	3.1	148-150	「小児医薬品開発における外挿が不可能となる程度の差」と記載がありますが、具体例はありますか。	小児医薬品開発における外挿が不可能となる程度の差について、どのような内容に関してどの程度の差がある場合を想定しているのか不明だったため。	原文を修正しました。
90	3.1	149-150	「外挿が不可能となる程度の差」とはどのような差なのでしょう。」「判定する」とありますが、どのように判定できるのでしょうか。	さらに明確な記載をご検討いただきたい。	原文を修正しました。
91	3.1	154-156	「例えば、小児の解剖学的うっ血性心不全は成人の心不全と類似していないが、拡張型心筋症による心不全は成人集団と小児集団で類似しており、拡張型心筋症を有する成人患者から小児患者への外挿は認められる。」と明記されているが、エビデンスの評価をどのように行ったのか補足して頂きたい。	知識不足や、エビデンスの不確実性を判定するためのフレームワークとして有用であると考えたため。	検討しましたが、追記しないこととしました。
92	3.1.1	163	「小児集団と参照集団」を、「参照集団と対象集団」と記載する。	小児集団全体ではなく、参照集団（ある小児年齢グループ）から対象集団（別の小児年齢グループ）への外挿も想定されると考えたため。	原文を修正しました。
93	3.1.1	167	「参照集団と対象集団における類似性及び相違点を述べた」の「述べた」は「関連する」または「説明する」でしょうか。	日本語の読みやすさのため	和訳時に対応しました。
94	3.1.1	172-173	次のように文言を修正することを提案する。「また、可能であれば、疾患を治療しなかった場合の転帰における類似性についても評価すべきである」	治療法がある場合、治療しなかった疾患はあまりよく研究されていないことが多い。	原文を修正しました。
95	3.1.1	188	疾患経過に補足説明（疾患経過に影響が少ないと考えられる罹病期間や成長過程での影響等は除く等）を加えてはいかがでしょうか。	小児と成人では明らかに罹病期間が異なること、成人と異なり小児は成長過程での影響は排除できないため、そういった因子は疾患経過に影響が少ないと考えられる場合は疾患経過には含まれないと補足説明されると良いのではと考えました。	検討しましたが、ご指摘の点は言及済みと判断しました。
96	3.1.1	188	疾患の変化（経過）は、薬物動態の変化も生じさせることがある。このため疾患経過の類似性を評価する際には、疾患経過によって薬物動態および効果への影響が成人と小児で異ならないかも確認する必要があると考える。		3.2項で言及しています。
97	3.1.1	197-198	「参照集団と対象集団の両方で用いられている利用可能な治療があるか？」「これらの治療にはどのような効果があったか？」について、は「両方で用いられている同じ治療方法」を特定することに外挿可否判断の意味で科学的な重要性があるか？	「両方で用いられている同じ治療」を比較することに科学的意義があるのであれば、その理由を少し記載して欲しい。また、そのような治療が無かった場合に、治療方法についてどのような点を考慮すべきか記載してもらいたい。	現在提供しているcase exampleを参照ください。
98	3.1.1	203-205	この例示で「両集団の疾患経過は現在では異なると結論づけるべきではない」ことに異論はありませんが、とても明示的な例ですし、逆に当該治療が未承認な理由によっては、参照集団と対象集団に何らかの相違があると考えられます。より詳細または具体的な例示を追記いただきたいです。	意図を明確にするため	原文を修正しました。

#	御意見の対象項目	行番号または 図・表番号	御意見の内容	理由	対応
99	3.1.1	247-248	例として挙げられている、「対象集団のバイオマーカーのエンドポイントと参照集団の臨床エンドポイント」、は具体的イメージがわきにくい。	そもそも、対象集団のバイオマーカーのエンドポイントは対象集団の臨床エンドポイントと何らかの相関があるべきであり、それと参照集団の臨床エンドポイント(あるいはバイオマーカーエンドポイント・臨床エンドポイント)との関係がどうであるかを考えるのではないか。ここでは「対象集団のバイオマーカーのエンドポイントと臨床エンドポイントの関係と、参照集団の対象集団とは異なるバイオマーカーエンドポイントと臨床エンドポイントとの関係がどう違うか」という趣旨であろうか？何を言っているか分かりづらい。	検討しましたが、例示しないこととしました。
100	3.1.1	英語版166、189等	Bald(太字)にすべき？あるいは英語版134が、baldを解除？		原文を修正しました。
101	3.1.1	201-205	疾患頻度などに違いがあっても疾患経過に共通性があれば外挿可能、という文章の後に「例えば」で結ばれた事例が、疾患経過の共通性を適切に判断すべき事例であり、前文の「一部の違いがあっても疾患経過の共通性で外挿が許容される」の例えになっていないので、「例えば」の接続詞が不適切では。	意図を明確にするため	原文を修正しました。
102	3.2	全般	「医薬品の薬理学の類似性」を独立した項目として切り出す必要性はあるか？「治療効果の類似性」の「PK/PD」の類似性評価の一部として含まれる内容ではないか？	薬理学の類似性と治療効果の類似性で求められていることの違いが分かりにくい。実際、1.2章(56)には、「疾患及び治療効果に関連する類似性の評価に基づき・・・」とある。	検討しましたが、項は分けたままとします。なお、3.2のタイトルを変更しました。
103	3.2	206	「3.2項 医薬品(薬理学)の類似性」ですが、作用機序(MOA)に関する内容以外は、薬物動態／薬力学に関する内容であり、タイトルと本文があっていないように見えるため、タイトルの「薬理学」の別の表現をご検討いただけると良いと思いました。	タイトルと本文が合っていないように見えるため。	タイトルを変更しました。
104	3.2	206	タイトルは「医薬品の薬物動態及び薬力学の類似性」とするのが良いのではないか	タイトルが何を指しているのがわかりにくいいため	タイトルを変更しました。
105	3.2	206	医薬品(薬理学)の類似性 → 医薬品の薬理学の類似性	医薬品自体は同じである。	タイトルを変更しました。
106	3.2	206-219	ADME特性に関する考察は、小児開発にとって非常に重要と思いますが、ADME特性は疾患の類似性よりは、さまざまな年齢層に対して適切な用量を決定することに関係するものだと思います。(MOAの違いは、疾患の類似性を評価する方法と適切な用量を選択する方法の両方に関連するものと思います)。このセクションでは、いくつかの概念(適切な用量を選択する方法と疾患の類似性を評価する方法)が混同されているように思われるので、明確にいただければと思います。		このセクションでは、適切な用量を選択する方法及び疾患の類似性を評価する方法に関する記載のいずれも意図していないため、原文のままとしました。
107	3.2	209	検討することが → 評価することが	検討という用語は何をするのが不明確なため	原文において、ご指摘の文章全体を修正しました。
108	3.2	210	その他の関連のある共変量(例: 蛋白結合、代謝酵素、トランスポーター、腎機能) → 特性(例: 蛋白結合、代謝酵素、トランスポーター、腎排泄)	腎機能は共変量だが、他は共変量ではない	原文を修正しました。
109	3.2	213	ADMEの過程における相違点 → ADMEの各過程における参照集団と対象集団の相違点		原文を修正しました。
110	3.2	215-216	「(又はその他の生体コンパートメント)」は「(又はその他の生体コンパートメント内での)」とすべきではないか？	生体コンパートメント内での曝露量と表記の方が適切であると考えたため。	和訳時に対応しました。
111	3.2	217	濃度－時間曲線全体に関する特性(例: クリアランス、分布容積)	曝露量の説明として不適切。213にある、PKパラメータに含まれる。	原文を修正しました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
112	3.2、3.3	206-220	これらの2項は一つにする、あるいは3.2は体内動態のみの記載とできるのではないのでしょうか。	薬理学は治療効果に直結しますし、曝露反応関係は3.3に記載されていますので、項を分けている理由が不明確なように思います。仮に医薬品が及ぼす効果と医薬品が受ける影響を分ける意図であれば、「MOAと治療効果」「体内動態」に分けたほうがわかりやすいのではないのでしょうか。	検討しましたが、項は分けたままとします。なお、3.2及び3.3のタイトルを変更しました。
113	3.2、3.3	217-219、235-236	3.2項(医薬品(薬理学)の類似性*217-219)と3.3項(治療効果の類似性*235-236)の内容に一部重複があり、両者の違いが明確ではないと思いました。これらは図2にも出てきており、「小児用医薬品開発における外挿」を検討する上で重要な点だと思いますので、分けるのであれば、可能な限り明確にすることが良いのではないかと思います。	3.2項で「MOAの特性における相違点は、参照集団と対象集団における曝露－反応(E-R)関係の相違点となる可能性がある」と記載がありますが、この例示はまさに3.3項のPK/PDの箇所に記載されている「例えば、生後6ヵ月までに受容体が存在しない場合、この年齢群では当該受容体のみを標的とした医薬品に対する治療効果は期待されないと考えられる。」であり、3.2項と3.3項の内容の論点の違いが明確でないと思います。	検討しましたが、項は分けたままとします。なお、3.2及び3.3のタイトルを変更しました。
114	3.3	221-222	「疾患の類似性と同様に、参照集団と対象集団における治療効果の類似性及び相違点は連続したものとして理解すべきである(図1参照)。｣とあるが、図1の概念を用いて類似性／相違点を評価する場合、どの様に評価するのか？ アナログスケールの様に評価するのか？ その場合、評価の位置づけは主観的な評価になる様に思う。どう評価すべきか、何かインストラクションがあれば分かり易くなりと思う。	図1を用いる評価は、客観的では無い様に思う。主観的になると思うが、評価上バラつきが大きくなり何某かインストラクションがあれば、有難い。	原文を修正しました。
115	3.3	223-224	「参照集団と対象集団の両方で利用可能な知識を徹底的に検討すべきである。｣を「参照集団と対象集団の両方で利用可能な知識を徹底的に検討することが有用である。｣と修正してはいかがでしょうか？	英文ではshouldが使われていますが、推奨の意味合いであると考えています。例えば当該医薬品及び同薬効分類薬の検討で外挿可能性が明らかな場合にその他の薬効分類の医薬品への反応を徹底的に検討する必要はない場合もあると考えます。	原文で「should」については、1.1において、説明を追記しました。
116	3.3	224	thorough:「徹底的に」⇒「綿密に」としてはいかがでしょうか	thoroughの訳出が不自然に感じたため。	和訳時に対応しました。
117	3.3	226	本文書内の他の箇所では「曝露－反応関係」と記載していますので、以下の通り、用語の統一をご検討下さい。 「対象となる小児集団と参照集団における曝露反応関係についての」 「対象となる小児集団と参照集団における曝露－反応関係についての」	本文書内の他の箇所では「曝露－反応関係」と記載しており(例:3.2項の番号218)、統一した方が良いと考えたため。	「曝露－反応関係」に統一しました。
118	3.3	226	「扱ってよい」を「～として役立てることができる」としてはいかがでしょうか	日本語訳が不自然であるため	和訳時に対応しました。
119	3.3	242	「バイオーマーカー」→「バイオマーカー」に修正ください。	誤記です。	和訳時に対応しました。
120	3.3.1	232	薬物動態及び薬力学(PK/PD)	タイトルと内容が合っていないと思われる。また、3.2項との書き分けがされていない。	原文において、「薬物動態及び薬力学(PK/PD)」の小タイトルを削除しました。
121	3.3.1	236-239	「反応に影響を及ぼす因子で、参照集団と対象集団で異なる可能性のあるものについては、その違いが小児外挿の適用可能性にどの程度影響するかを評価すべきである」としてはいかがでしょうか	日本語訳が不自然で、全体的に不明瞭であるため	和訳時に対応しました。
122	3.3.1	249-251	「～しようとする際、対象集団及び参照集団における反応の違いをもたらす可能性のある年齢・成熟度に関連した因子の存在の有無についても考慮にいれるべきである」としてはいかがでしょうか	日本語訳が不自然で、全体的に不明瞭であるため	原文の修正に伴い、和訳も修正しました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
123	3.3.1	251-254	過去の経験からも、小児試験と成人試験で主要エンドポイントが異なる場合には、小児試験の成功に大きなリスクがあると考えられます。同じエンドポイントを常に用いることが可能でないこと、また、適切とは限らないことは十分に理解していますが、この点について何らかの検討や認識があれば示していただければと思います。		小児と成人でエンドポイントが異なる場合には、そのエンドポイントの適切性について、状況に応じて十分検討する必要があると考えます。
124	3.3.1	243	「評価方法」の内容が明確ではない。	「評価方法」の意図が、エンドポイントの種類のことなのか、個々のエンドポイントの評価方法・クライテリアの事なのか迷ったため。	原文において、補足の追記をいしました。
125	3.3.1	235-236	とても明示的な例で、記載の意図が読み取れません。例示を追記いただきたいです。	意図を明確にするため	特定の例示を記載することは難しいと判断しました。
126	3.4	256-259	「取得した既存データの背景は利用目的の背景に適っている」の表現と「外挿の概念を構築し外挿の計画を策定するためには入手可能なあらゆるデータを用いるべきである」はやや矛盾しているように見えた。また、外挿可能と結論づけるために、都合の良いデータばかりを使用しないよう留意事項は無いか？	なんとなく言いたいことは分かるのだが、Fit-for-Purposeというのが流りのフレーズになっている今、ここではどのような意図で使用しているのかをもう少し説明した方がよい。	原文を修正しました。
127	3.4	265、表1	医薬品又は同薬効分類の医薬品に関する同じ健康状態におけるPK、PK/PD、曝露—反応、及び臨床データ 《修正提案》 医薬品又は同薬効分類の医薬品にて同一の疾患背景を有する被験者におけるPK、PK/PD、曝露—反応、及び臨床データ	「健康状態」は健康被験者を連想させる可能性があるため、他の表現が使えるのであればより良いと思いました。	原文において、欄外に本ガイドラインで示すdiseaseはdiseaseとconditionの両方を含む、という注釈を追加し、diseaseに統一しました。
128	3.4	265、表1	医薬品又は同薬効分類の医薬品に関するその他の関連する健康状態におけるPK、PK/PD、曝露—反応、及び臨床データ 《修正提案》 医薬品又は同薬効分類の医薬品にて異なる疾患背景を有する被験者におけるPK、PK/PD、曝露—反応、及び臨床データ	「健康状態」は健康被験者を連想させる可能性があるため、他の表現が使えるのであればより良いと思いました。	原文において、欄外に本ガイドラインで示すdiseaseはdiseaseとconditionの両方を含む、という注釈を追加し、diseaseに統一しました。
129	3.4	265、表1	臨床データの欄の第一カラムと第三カラムの「医薬品」は同じことを説明していると理解できる。第三カラムの「医薬品又は」は削除可能ではないか	記載の重複を避け、分かり易くするため	原文を修正しました。
130	3.4	268、表1	健康状態 → 疾患の状態		原文において、欄外に本ガイドラインで示すdiseaseはdiseaseとconditionの両方を含む、という注釈を追加し、diseaseに統一しました。
131	3.4	270-272	「当該医薬品／薬効分類に関して、進中及び終了した試験、公開又は未公開、結果の可否等、入手可能なあらゆるデータを評価すべきである。」を「当該医薬品／薬効分類に関して、進中及び終了した試験、公開又は未公開の、入手可能なあらゆるデータを、結果の可否に関わらず、評価することが重要である。」と修正してはいかがでしょうか？	英文では「All available data for the drug/drug class should be evaluated including ongoing and completed studies, published or unpublished, whether results are positive or negative.」となっていて、「結果の可否に関わらず」の部分が強調されているように読み取れるので、それに合わせた表現が良いと考えます。また、重要度の高いデータ(例えば同じ医薬品の海外データ)の有無で、同効薬のデータを網羅する必要性にも違いがあると考えられるので、「入手可能なあらゆるデータを評価すべきである」ではなく「入手可能なあらゆるデータを評価することが重要である」程度が適切な記載と考えます。	原文を修正するとともに和訳を修正しました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
132	3.4	270-272	「当該医薬品／薬効分類に関して、進中及び終了した試験、公開又は未公開、結果の可否等、入手可能なあらゆるデータを評価すべきである。」とあるが、他試験の結果を外挿して開発申請、さらに承認に至った場合、最終的な情報開示段階において、使用した外挿データの情報を非公開とすることは許容されると理解してよいか。	他社品目の場合、未公開の情報は利用不可能であるし、自社品目でも開発戦略の観点からすべてのデータが公開できない場合が考えられるため。	ICH E11Aに限らない一般的なルールに従ってご検討ください。
133	3.4	270-272	「当該医薬品／薬効分類に関して、進中及び終了した試験」とは、未承認薬の情報を評価すべきという意図か？また、未承認薬の情報がエビデンスとなりうるのか補足していただきたい。	同じクラスの他の薬の有効性の外挿は、以前に当局によって承認された場合、裏付けとなる情報と見なされると考えるが、未承認薬についての理解を明確にするため。	原文を修正しました。
134	3.4	271	結果の可否というのが何を指すのか不明瞭。試験の成否ということでしょうか。表現を修正した方がよいと思います。	意図を明確にするため	原文を修正するとともに和訳を修正しました。
135	3.4	274-279	in silico, invitro, invivoで利用される例を具体的に示してはいかがでしょうか	表1のカッコ内は、in silico, in vitro, in vivoの少なくとも3つのいずれかに該当する物を列記していると理解するが、274-279の本文では、特にin silicoのモデル評価を強調している印象であるため	原文を修正しました。
136	3.4	276	メカニスティックモデルを含めてよい→メカニスティックモデルが含まれる	英文はmay includeとなっており、よい、悪いのニュアンスはない	原文を修正しました。
137	3.4	283	「利用可能なRWDの妥当性、関連性及び範囲について、規制当局と協議すべきである。」⇒規制当局と協議が必要とされている項目については、より具体的に「どのような場合に」「どのタイミングで」当局との事前協議が必要か記載していただきたい。	規制当局との協議・合意が取られないと臨床試験等が実施できない、または後から申請資料等に利用できないという重要なレベルを意図しているのであれば、より具体的な記載であるべきなので。	原文を修正しました。
138	3.4	289-291	「専門機関により策定された臨床診療ガイドライン」とあるが、提出された申請電子データにより、各規制当局による品目横断的な検討の寄与を補足して頂きたい。	小児用の医薬品の開発においては、患者数が少なくデータ集積が困難であることや、個人情報保護の観点からレジストリやRWDからの抽出が難しい場合もあり、年齢等がマスクされることから、当局に蓄積される申請電子データの活用も期待されたと考えたため。	検討しましたが、追記しないこととしました。
139	3.4	291-292、英語版328-329	単に標準治療の地域差だけではなく、各地域のガイドラインがどのような目的で作成されているか、どのような手法に基づいて作成されたか、また特に希少疾病では専門家の意見の違い等によって地域間で異なることがあることも追記すべきではないか。	希少疾病のガイドラインを日米欧で比較してみると、いわゆる「Minds診療ガイドライン作成の手引き」にどの程度準拠しているか(どの程度適切なエビデンス評価の手法に則っているか)によって、推奨が変わることがある。また、専門家の意見がregion間で異なる場合、推奨内容と程度も異なることがある。WHOの推奨は発展途上国を主に念頭に置いており、先進国主体のregionの推奨と異なることもある。これらの点に配慮して、根拠となる文献なども踏まえた評価をする必要があります。	検討しましたが、原文のままとしました。
140	3.4	297	多角的にかつ複合的としてはいかがでしょうか	criticalの訳出が不自然であったため	検討しましたが、対応は不要と判断しました。
141	3.4	333	類似性を裏付けるデータの情報源及び種類の信頼性 → データの情報源及び種類が類似性をどれくらい指示するかの確度	英文と意図が異なっていると思われる	和訳時に対応しました。
142	3.4	英語版286、287、335等	contextが、背景と訳されていますが、誤訳でしょう。作成メンバーと趣旨を確認し、適切な日本語にされることをお勧めします。	ここでのcontextは、単に背景だけでなく、どのような趣旨、状況、目的で(データ収集、データ解析等が)われたのか、ということを意味していると思われます。英文の610や651のcontextは、状況と訳されています。	和訳を修正しました。
143	3.4	表1	その他の情報源について、公表論文は「システマティックレビュー又はメタアナリシス」に限定されるのでしょうか。他も利用可能であれば追記していただきたい。	システマティックレビュー又はメタアナリシス以外の論文も利用可能と考えられるため。	原文を修正しました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
144	3.4	表1	臨床データ1～3の「医薬品又は・・・」の医薬品とは本剤(対象となる医薬品)のことでしょうか？また、「その他の関連する健康状態」をもう少しわかりやすく記載いただきたい。	定義が不明なため。	原文において、欄外に本ガイドラインで示すdiseaseはdiseaseとconditionの両方を含む、という注釈を追加し、diseaseに統一しました。
145	3.4	表1	非臨床データのカッコ内の記載は削除してはいかがでしょうか？	疾患-反応、セミメカニスティック、メカニスティックが何を指しているか明確ではなく、カッコ内の記載がなくとも、非臨床データが疾患・治療効果の類似性を検討する情報源になることは理解できるため。	原文を修正しました。
146	3.4	表1	「同じ健康状態」「その他の関連する健康状態」に相当する英文「in the same condition」を「in populations with the same condition」に、「in other related conditions」を「in population with other related conditions」と修正してはいかがでしょうか？	英文の表1ではin the same conditionなどとなっていて被験者に限定していませんが、後述の文章から被験者集団の条件を指しているようなので、表内でもそれがわかるような表現にしてはいかがでしょうか？	表1の修正に伴い、和訳を修正しました。
147	3.4	表1	「健康状態」と表現し、「疾患」とは区別している理由が分かると思います(別の場所で用語の定義を示しておく等)。	用語を使い分ける意図が分かりづらいためです。	原文において、欄外に本ガイドラインで示すdiseaseはdiseaseとconditionの両方を含む、という注釈を追加し、diseaseに統一しました。
148	3.4	表1	臨床データ、の定義は、268から269に例示されているものという理解で良いでしょうか。表内にも簡単に例示したほうが良いと考える。「臨床試験・臨床研究などから得られ臨床データ」、等のように。	Real World Dataも臨床データであり、本文を読まないと、表中の「臨床データ」がどういふものかわからない。	原文を修正しました。
149	3.4	表1	electronic health recordsにElectronic Medical Record (EMR)”は含まれるとの理解でよいのか。 「電子診療録」と訳されているが、英文(electronic health records)はより広義ではないか。		和訳を修正しました。
150	3.5	英語版339-351	3. 4のSources and Types of Existing Dataの項のTable1についての説明では、疾患、薬理学及び治療効果及び相違点を裏付けるために使用する旨書かれており、安全性についてコメントされていないが、安全性の外挿にも活用可能である旨の記載が、3. 4のどこかに明記されて良いのではないのか。	3.5の記載では、実質的にはTable1に記載されている情報源を活用する旨書かれている。非臨床、メカニズムに基づくものも安全性の分析の一環として考慮すべきとあるが、有効性についてほどではないにしても安全性についても一定の重み付けをして考慮すべきである。確かに、安全性については動物のデータは必ずしも人に当てはめることは出来ないことは理解するが、英語版351にある「一部として考慮すべきである」では表現が弱い。	原文を修正しました。
151	3.5.1	306	「安全性データの取得にも適用できる」とあるが、中枢神経系で作用する薬剤など、小児と成人の安全性プロファイルが異なる可能性のある薬剤の場合、成人の安全性データは、小児集団の安全性をサポートするのに十分でない可能性があり、「安全性データの取得にも適用できる場合がある」が適当ではないか？	理解を明確にするため。	3.4.2項で言及しています。
152	3.5.1	322	Bullet Pointとして以下の追加の必要性を検討していただけないか？ -小児集団の年齢におけるorgan maturationが有害事象発現に影響を及ぼさないか -小児集団の年齢における差が副作用の忍容性に影響を及ぼさないか(例:下痢による脱水への耐性) -小児集団の年齢における差が副作用の訴求に影響を及ぼさないか？(新生児～乳児からの聞き取りの困難さ) -成長過程(心身の成長、性ホルモン、生殖能等)に影響を及ぼす副作用についての考慮は必要ないか	気になった点を上げました。小児外挿という意味では直接関係しないかもしれないが、一度検討してみたい。	「年齢特異的」という記載にご提示の事項は包含されているため原文のままとしました。
153	3.5.1	327-328	「年齢特異的な短期及び長期の有害作用」を特定されていない場合「これらを説明するためのデータ」について、「これら」を明記いただきたい。	一步踏み込んで細やかに書き出されている点で、安全性の外挿について考察すべき箇所がより具体的に重要な記載と思います。冒頭の文章を当てはめてもどのような内容をどのように説明するためのデータを検討すべきなのか理解しづらいため。	検討しましたが、原文のままとしました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
154	3.5.1	339-340	「ある特定の状況下」に相当する前段の間に対する回答の例示を補足して頂きたい。	理解するために有用であると考えたため。	検討しましたが、例示はしないこととしました。
155	3.5.1	英語版395	Under certain circumstancesはどのような場合かの例示が必要ではないか。	「有効性ととともに安全性も評価された場合」あるいは「十分に安全ということが既知であるか、安全性に関する既知情報があり、追加で収集する必要がない場合」という解釈でよいか。これが可能なのは、多数の特定の小児集団を対象とした試験を実施した場合と考えるが、そのように想定しているかどうか。また前者の場合は、少数の小児試験またはM&Sでも「有効性と安全性の評価」が可能と考えているのか。	検討しましたが、例示しないこととしました。
156	3.5.2	344	近年では、医薬品のリスクは常にリスクマネジメントとセットで考えられる。外挿を検討する際に、参照集団でマネジャブルなリスクであっても、その際に使用するリスク最小化手法（副作用モニタリングの手法（例：定期的な眼の精密検査）や副作用管理手法（例：ステロイド投与）が小児集団で困難であった場合の考慮事項はあるか？	小児外挿という意味では直接関係しないかもしれないが、一度検討してみていただきたい。	検討しましたが、本ガイドラインでは言及しないこととしました。
157	3.5.2	352-356	収集における特別の配慮についてそれぞれ例示頂きたい。	理解するために有用であると考えたため。	検討しましたが、例示しないこととしました。
158	3.5.2	358	不足の程度によって、としてはいかがでしょうか	日本語訳が不自然で、全体的に不明瞭であるため	和訳時に対応しました。
159	3.5.2	358	適切な科学的妥当性を伴わない任意の症例数を用いることは症例されない。という部分については現実的ではないため、実施可能性を評価した上で症例数を決定することも考慮に入れたほうがよいように思います。	統計的検出力をもって症例数を決定できるとは限らないため。	原文を修正しました。
160	3.5.2	358359	「さらに、適切な科学的妥当性を伴わない任意の症例数を用いることは推奨されない。」とあるが、承認時点で知識不足であるため本剤にかかる事前情報が無い状況で、市販後の調査における安全性に関する科学的な症例数設定の具体的な例示を補足して頂きたい。	理解するために有用であると考えたため。	原文を修正しました。
161	3.5.2、4.1.3.1、4.1.3.2、4.3.3、4.3.7	358、521、522、525、528、530及び531、574及び575、671及び677（2箇所）、763	当該項目で使用されている「症例数（原文：sample size）」に対して、「サンプルサイズ」の使用を提案する。	今般、治験参画の観点から、治験参加者に対する表現として、「被験者」又は「症例」の代わりに「治験参加者」の使用を推奨する考えがある。これらの外部環境の変化を受け、治験参加者数を示す言葉として、提案した。また、過去に発出されたICHガイドラインではsample sizeに対して症例数と和訳されているものの、社会的状況変化を受け、現在Step 4の段階にある、ICH E9(R1)及びE8(R1)を含め検討される必要があると考える。	原文において「participants」に統一しました。
162	3.6	367	「疾患及び治療効果の類似性を評価」の部分に「医薬品の類似性」を含めなくても良いのかと思いました	図2との整合性を図るため	原文及び図2を修正しました。
163	3.6	367	「疾患及び治療効果の類似性」は「疾患、医薬品の薬理学及び治療効果の類似性」としてはいかがでしょうか。	「小児用医薬品開発における外挿の概念」では、これらの3点が重要な因子として述べられているため。	原文及び図2を修正しました。
164	3.6	368	批判より検討をう。が自然に感じます。	訳	和訳時に対応しました。
165	3.6	375-407	小児外挿の枠組みは反復的なプロセスであると理解しているのですが、「外挿の概念の最終化」という表現は、一方通の承認プロセスがあるように感じます。「知識の不足によって最終化を妨げるものではない」、の記載もあり、意図するところがよくわかりません。	小児外挿の反復的な枠組みの中で、“最終化”という表現はあまり適さないように思います。もし具体的なイメージがあるのであればわかりやすく記載いただきたいです。最終化とは承認申請時のイメージでしょうか。	原文を修正しました。なお、検討しましたが、例示はしないこととしました。
166	3.6	380	「データの統合にはメカニズムに基づくアプローチ及び/又は経験的アプローチを用いることを考慮すべきである」とあるが、この表現はここにしか使用されておらず、後続する文章で説明されていないように思えた。		原文を修正しました。

#	御意見の対象項目	行番号または 図・表番号	御意見の内容	理由	対応
167	3.6	381	「集団レベルでのデータ(疫学、診断および非介入試験のデータ)が入手可能な場合、参照集団のシステム生物学／薬理学データを含めることを考慮すべきである」とあるが、何をすればよいのか、具体的にイメージできない。	文献を引用するなど、具体的に事例を示して欲しい。	原文を修正しました。
168	3.6	381-382	「参照集団のシステム生物学／薬理学データを含めることを考慮すべき」については、参照集団に限らず、対象集団も含めてはいかがでしょうか。	非介入試験データなど、対象集団のデータが利用可能であれば、有用なエビデンスになると考えられるため。	原文を修正しました。
169	3.6	384-393	参照集団と対象集団のPKPDを用いた定量的な類似性評価の方法について、論文を引用するなど具体的な方法を示してほしい。		検討しましたが、例示はしないこととしました。
170	3.6	387-389	「各集団のパラメータを推定する際に一般に利用可能な精度のレベルは異なることから、多くの場合、単に信頼区間が重なることによって類似性を示すことは不適切である。」との記載がある。信頼区間の重なりだけで評価できないのであれば、どの様に評価するのか事例等を示して欲しい。	記載の意味・意図を深く理解するため。	原文を修正しました。
171	3.6	389	本文書内の他の箇所では「及び／又は」と記載していますので、以下の通り、用語の統一をご検討下さい。 「疾患及び／又は反応の類似性を評価するために」 「疾患及び／又は反応の類似性を評価するために」	本文書内の他の箇所では「及び／又は」と記載しており（例：3.6項の番号384）、統一した方が良いと考えたため。	統一しました。
172	3.6	389	「ことよって類似性を示すことは不適切である」⇒「ことよって類似性を示すことは不適切である」	誤記修正	誤記修正しました。
173	3.6	391	「コミュニケーションを取る」⇒「説明する」としてはいかがでしょうか	日本語訳が不自然であるため	原文を修正しました。
174	3.6	391	「コミュニケーションを取ることが推奨される」とありますが、当局とスポンサー間でのコミュニケーションを指しているか、より一般的な意図として捉えるべきか、明確化していただきたいです。	意図を明確にするため	原文を修正しました。
175	3.6	391	「コミュニケーションを取ることが推奨される」とあるが、誰と誰がコミュニケーションをとるのか明記してほしい。		原文を修正しました。
176	3.6	391-392	「若しくは定義又は特定されていない内容に関してコミュニケーションを取ることが推奨される。」との記載がある。誰と何をコミュニケーションするのか具体的に示して欲しい。	記載の意味・意図を深く理解するため。	原文を修正しました。
177	3.6	397	他のICHガイダンス(ICH E17 2.2.7節)に記載されている。	他のICHガイダンスの項目番号のみを引用するのは、将来このガイダンスが改訂された場合に混乱の元となるため、文章を削除するか、項目名を記載した方が良い。	原文を修正しました。
178	3.6	401	したがって、予定しているアプローチの許容性を治験依頼者が規制当局と協議することが推奨される。⇒規制当局と協議が必要とされている項目については、より具体的に「どのような場合に」「どのタイミングで」当局との事前協議が必要か記載していただきたい。	規制当局との協議・合意が取られていないと臨床試験等が実施できない、または後から申請資料等に利用できないという重要なレベルを意図しているのであれば、より具体的な記載であるべきなので。	原文を修正しました。
179	3.6	403	「知識の不足の特定」は「知見の不足の特定」が正しいのではないかと？	通常用いられる「知識」という単語とは意味が異なると思われるため。	ICH E11Aでも「知識の不足」と訳しているため、「知識の不足」のままとしました。
180	3.6	英語版462-464	一文が長く、内容の理解が難しい。もう少しかみ砕いた分かりやすい説明をしていただけないか。		原文を修正しました。
181	3.7	417	「提示」について、目的と提示先を明確にされるとよいと思います。	概念を提示するということ自体にもう少し説明が必要と感じたためです。	原文を修正しました。
182	3.7	422	全体的なエビデンスの強弱 としてはいかがでしょうか	日本語訳が不自然であるため	和訳時に対応しました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
183	4	430-431	「外挿の計画に詳述すべき」とあるが、既に存在するEMA (Paediatric Investigational Plan)、FDA (initial pediatric study plan) 等のガイダンスとハーモナイゼーションして補足頂きたい。	小児開発計画PIP及びiPSPIについては、「FDA / EMA Common Commentary on Submitting an initial Pediatric Study Plan (iPSP) and Paediatric Investigation Plan (PIP) for the Prevention and Treatment of COVID-19」にて一定のハーモナイゼーションが示されていることであるが、そのようなガイダンスがない地域も含めて、小児の外挿計画の理解や対応に差が生じる可能性を避けることが有用と考えたため。	検討しましたが、追記しないこととしました。
184	4	433	「コントロールされた」の意味が分かりにくく、明確にすることが求められる。	対照群を置いた比較試験の意味か、十分に管理された試験の意味かわかりにくい。英文を読む限りでは、対照群を置いた比較試験の意味ではないと思われる。4.3.1項において単群試験を許容していることから、ここでは最も厳格なケースとして対照群を用いた比較試験を例示していると推察している。意味を明確にするために修正する方が良いと考えるため。	原文を修正しました。
185	4.1	447	必ずしも曝露－反応曲線が必要ではない又は確率が必ずしも必要とはならない	どのような場合がこれに該当するのかを記載すべき	原文を修正しました。
186	4.1	448	「曝露－反応曲線」は「曝露－反応関係」が適切ではないでしょうか。	「曲線を示す」ことが目的ではないと思われます。	原文を修正しました。
187	4.1	451-452	「……認められないことで……方法が使用できない(または使用が制限される)」というわけでない」としてはいかがでしょうか	日本語訳が不自然に感じたため	原文の修正に伴い和訳を修正しました。
188	4.1	452	432でExposure matchingをすでに使用しているので、以降本用語を活かしてはどうでしょうか	英語のままの方が分かりやすく、今後の小児開発においてもキーワードになってくると思うため。	Exposure-matchingのままとしました。
189	4.1	453	原文のtarget drug responseはtarget drug exposureの間違いではないでしょうか →目標とする曝露量で同様の反応が得られる	和訳ミスと思われるため	原文を修正しました。
190	4.1	453	「目標とする薬物反応」は「目標とする曝露量」が適切ではないでしょうか。	「目標とする薬物反応で同様の反応が得られる」の意味が不明確なため	原文を修正しました。
191	4.1	453	「…、目標とする薬物反応で同様の反応が得られる可能性が高いという予想に基づいている」の下線部は確かに英文でもdrug responseですが、exposure matching活用の妥当性を説明している続きの文章なので、「薬物曝露」の方が適切では。	意図を明確にするため	原文を修正しました。
192	4.1	454-456	「小児患者を治療域以下の投与量へ無作為割付することは非倫理的であり、利用可能な安全性データが高い投与量／曝露量での評価を支持しない場合もある。」は「小児患者を治療域以下の投与量へ無作為割付することが非倫理的となる場合や利用可能な安全性データが高い投与量／曝露量での評価を支持しない場合もある。」が適切ではないかと考える。	記載整備。	原文の修正に伴い和訳を修正しました。
193	4.1	455	「非倫理的であり、また、利用可能なデータが…」としてはいかがでしょうか	2つの異なるシチュエーションに言及しているため	原文を修正しました。
194	4.1	455	「…非倫理の場合や、利用可能な安全性データでは高い投与量／曝露量での…」としてはいかがでしょうか	非倫理的に対するmayの意味合いが読み取りにくい印象を受けたことに伴う明確化の為	原文を修正しました。
195	4.1	460	「…したがって、ある年齢範囲での個別の PK 試験は必ずしも必要ではないと考えられる」の下線部がどの年齢範囲を指しているか、例示などを提示しては。(参照集団のデータが十分ある、という文章に続くところなので、参照集団により年齢の近い集団、を意図しているのでしょうか?)	意図を明確にするため	原文を修正しました。なお、検討しましたが、例示はしないこととしました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
196	4.1	461	「一貫として」は「一環として」とすべきではないか？	記載整備。	誤記修正しました。
197	4.1.1	469	“用量設定データはいつ収集されるべきか？”という題名を“用量設定データはどのような場合に収集されるべきか？”に変更したほうがより適切ではないかと感じる。“いつ”だと時期を連想する可能性があるのではないか。	用量設定データはいつ収集されるべきか？という題名になっているが、記載されている内容はみると“いつ(時期)”ではなく、“どのような場合に”について述べているように感じる。 英語原文はWhenで始まっているがどのような場合にと訳すべきではないか。	原文のタイトルを修正しました。
198	4.1.1	469	「用量設定データの収集」等にとタイトル変更希望。	タイトルの「いつ」の記載が不明なため。	原文のタイトルを修正しました。
199	4.1.2	479	原文の「as are biomarkers that specifically...」の「are」は誤記で、小児の疾患進及び／又は治療効果の特異的に追跡するために用いるバイオマーカーは、成人及び小児の両方の開発において使用可能であるものが望ましい、ではないでしょうか	原文あるいは和訳ミスと思われるため	原文を修正しました。
200	4.1.2	485	裏付けは不要では？	日本語訳が不自然に感じたため	原文を修正しました。
201	4.1.2	486	「バイオマーカーの検証は必要な場合とそうでない場合があるが、検証されたバイオマーカーを使用する場合は妥当性を示す必要性が軽減され则认为られる」の下線部の検証は、さまざまな意味があるので、「バリデート/バリデートされた」、に変換しては。	意図を明確にするため	原文を修正しました。
202	4.1.2	487-489	「また、方法論上の留意事項（例：欠測値の影響、仮定からの逸脱に対する感度分析の結果）も提案されるエンドポイントの評価に含めるべきである[ICH E9(R1) 参照]。』は削除してはいかがでしょうか。	大事なポイントではあるものの、「バイオマーカーの使用」に限定される留意事項ではなくすべての臨床試験にあてはまると考えられるため。	原文を修正しました。
203	4.1.2	英語版570-572	この一文は趣旨が分かりにくい。少なくとも和訳は英文と趣旨が異なると思います。	小児の疾患の進や治療効果を追跡できるバイオマーカーがあれば、成人と小児の両方の開発プログラムに利用できることが望ましい、が正しい訳か？？英文もやや難解で趣旨が良く理解できない。	原文を修正しました。
204	4.1.2	全体	バイオマーカーがvalidateされなくて構わない具体例が分かるreference、あるいは例示が必要と思われる。4.1.3.2で具体的にバイオマーカーについて記載があり、こちらを参照するようにしても良いかもしれないが、どの程度バイオマーカーを理論でjustify出来るのかがこのガイドラインから読み取れない。また、4. 1.2だけを読むと、biomarkerとtrue endpointとの関係をあまり気にしないで良いようにも取れる記載ぶりになっている。583から586の説明について、具体的にどのような場合にこのような方法を取らざるを得ないかの例示が、どこかに必要ではないでしょうか。	validateされていないバイオマーカーの使用を正当化できる具体的事例をなかなか思いつきません。むしろ、validateしていないものを用いることで多くの試験が失敗しています。Validateされないバイオマーカーを用いて構わないと多くの研究者が安易に受け止めると怖いと感じます。Relevant clinical outcomesの重要性が軽く見られることも危惧します。	検討しましたが、例示しないこととしました。
205	4.1.3.1	494-508	検討すべき用量範囲・曝露範囲について、考え方を記載いただけないでしょうか？	小児のPK試験を計画するうえで、成人曝露と同等の曝露が得られるであろう用量のみの検討で良いのか、より広い曝露を検討する必要があるのか(その場合なぜか)、参考にさせていただきたいため	原文において追記しました。
206	4.1.3.1	505	服用容量の制約が指すものについて補足をお願いします	具体的にさすものが不明瞭と感じるため	原文を修正しました。
207	4.1.3.1	509-534	目標曝露量と症例数の設定方法について、具体例を示してはいかがでしょうか？	成人のER関係からどうやって目標曝露量を決めるか、目標曝露に収まることを確認するためにどういう例数設計をする必要があるか、具体例があると分かりやすいため	今後作成予定のトレーニングマテリアルにおいて例示する予定です。
208	4.1.3.1	510	対応する成人の曝露量に依存する場合 → 対応する成人の曝露量へのマッチングの場合	英文と意図が異なっていると思われる	原文の修正に伴い和訳を変更しました。
209	4.1.3.1	512-516	同じような内容が繰り返されていますので修正をお願いします	和訳ミスと思われるため	原文を修正しました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
210	4.1.3.1	517	AUC0-tが用いられていますが、AUCのほうがよいと考えます。	単回投与時にはAUC0-tやAUCinf、反復投与時にはAUCtauなど複数のAUCを考慮する可能性があるため	原文を修正しました。
211	4.1.3.1	527-528	クリアランス及び分布容積等、重要なPKパラメータの精度を小児集団で実証するための症例数の適切性 PK評価時点(採血時点)の追記も必要ではないでしょうか？	PKパラメータの精度確保のためには採血時点も重要なファクターであるため	原文を修正しました。
212	4.1.3.1	532	「至適デザイン」はoptimal designの訳だと思いますが「最適計画」が訳として用いられることが多いと思います。「至適デザインを実施すべきである」という文章を最初に見たときは意味を理解できませんでした。	例: https://iss.ndl.go.jp/books/R000000004-I023629962-00 (2022年7月1日にアクセス確認)	「最適デザイン」としました。
213	4.1.3.1	537-542	「小児用医薬品開発における外挿の場合、すべての医薬品及び薬効群のための単一の許容限界を設けることは(生物学的同等性試験と比較して)、意義のあるアプローチとならない。AUC及びCmax等、曝露量の重要な指標における平均値の差に関する信頼区間の評価は、許容可能なアプローチとなりうる。選択した信頼区間の境界値には、小児における特定の適応症に対する医薬品の治療域及び医薬品のリスクベネフィットの背景を反映すべきである。」とあるが、平均値の差の信頼区間は、場合によっては90%を超える信頼区間(e.g. 95%信頼区間)が許容されるという解釈で良いか？	想定されている信頼区間の許容幅をより具体的に把握するため。	場合によっては許容されうと考えます。
214	4.1.3.1	549-551	より年少の患者(例:乳児及び新生児)では、関連する臓器の成熟度を説明するうえで、体重に加えて年齢も重要な共変量である。 早産児や未熟児では修正年齢を利用する必要がある旨の説明を加えておいてもよいのではないかと思います。	ガイドライン運用時の懸念点明確化のため	原文を修正しました。
215	4.1.3.1	552	体重や年齢は連続的尺度で図示すべきなど、Shouldをすべて「すべきである」とすると、解析の方法やその提示方法に選択肢がないように読めてしまうので、文章全体通して修正をご検討ください。「するとよい」としてはいかがでしょうか	必須の対応とは考えられないため	原文で「should」については、1.1fにおいて、説明を追記しました。
216	4.1.3.1	512	「剤型の状況を定義すべき」とあるが、体重に応じてflexibleな用量調整が可能な製剤を準備すること、等、補足説明が必要ではないか。	小児患者のPKに影響する最も重要な要因は体重であることが示されているため(line 549)。	検討しましたが、原文のままとします。
217	4.1.3.1	550	「より年少の患者(例:乳児及び新生児)では、関連する臓器の成熟度を説明するうえで、体重に加えて年齢も重要な共変量である」との記載である。本項は薬力学的評価に関連する項目であることから、PKに関連する臓器として、主に肝臓における薬物代謝(酵素)の成熟度を示していると考えられるが、他の項目において他臓器の成熟度についても記載しておく必要があるのではないか。	有効性の評価において標的となりうる臓器に関しては、その成熟度合いが有効性を左右する場合も考えられるため。	原文を修正しました。
218	4.1.3.2	543-551	543-548の段落と、549-551の段落の順番を入れ替えた方が、体重が重要な共変量であることが適切に伝わると思います。	読みやすいものとするため	検討しましたが、原文のままとします。
219	4.1.3.2	562	「参照集団及び対象集団」は「参照集団及び/又は対象集団」で良いのではないのでしょうか。	490-492に参照集団でバイオマーカーが評価できない場合の記載があり、整合を取るため	検討しましたが、原文のままとします。
220	4.1.3.2	574	症例数の設定方法について、具体例を示してはいかがでしょうか？	バイオマーカーに対する効果の同等性を示すためにどういう例数設計をする必要があるか、具体例があると分かりやすいため	検討しましたが、例示しないこととしました。
221	4.1.3.2	575	「エンドポイントに関する」を「エンドポイントの評価に関する」としてはいかがでしょうか	何に対する例数設計が明確にするため	和訳時に対応しました

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
222	4.1.3.2	577	主要な決定要因における変動が指すものを補足下さい	具体的にさすものが不明瞭と感ずるため	原文の修正に伴い和訳を変更しました。
223	4.1.3.2	578	サンプリングポイントを被験者ごとに決定するのではなく「被験者当たりの」では？	より適切な記載とすべきであるため	和訳を修正しました。
224	4.1.3.2	587-588	次のように文言を修正することを提案する。「解析及び報告によって、小児における有効な投与量を確立する参照集団におけるモデリング関係（用量－暴露－反応関係）を確認すべきである。」	この解析では用量－暴露－反応関係を確認すべきであるが、p. 18～19では、同じ暴露量が同じ有効性をもたらすと仮定する十分な理由がある場合には、PKデータのみが必要であると説明されている。このことは、用量－暴露－反応関係を確認するための要件と矛盾しているように思われる。	原文を修正しました。
225	4.1.3.2	557	タイトル変更を希望。代替えとして「有効性を確立するためにバイオマーカーで外挿する場合」を提案します。	タイトルが分かり難いため。	タイトルを変更しました。
226	4.1.3.2、4.2、5.2	578、631、827	当該項目で使用されている「被験者（原文：subjects）」に対して、「治験参加者（原文：participants）」の使用を提案する。	今般、患者参画の観点から、治験参加者に対して英語ではparticipantの使用が普及し、これに対する和訳として治験参加者の使用推奨が始まっている。これらの外部環境の変化を受け、本提案をした。また、過去に発出されたICH E3等では治験参加者に対して、被験者（原文：subject）が使用されているものの、ICH E8(R1)の英語原文でも、subjectから、participantに変更された背景も鑑み、現在Step 4の段階にある、ICH E9(R1)及びE8(R1)を含め検討される必要があると考える。	原文において「participants」に統一しました。
227	4.1.4	597	最終的には～、規制当局と協議すべきである。⇒規制当局と協議が必要とされている項目については、より具体的に「どのような場合に」「どのタイミングで」当局との事前協議が必要に記載していただきたい。	規制当局との協議・合意が取られていないと臨床試験等が実施できない、または後から申請資料等に利用できないという重要なレベルを意図しているのであれば、より具体的な記載であるべきなので。	原文を修正しました。
228	4.1.4	590	「外挿は連続したもの」をもう少しクリアにしていきたい（図1の小児用医薬品開発における外挿の計画における連続性のことを指していますか？）。	言葉を補った方が誤解されないと考えるため。	原文を修正しました。
229	4.2	599	試験デザインの検討や検討のための情報を得たり → 様々なシナリオでのシミュレーションをつた上で試験デザインを検討したり	英文が省略して記載されているので、補足して記載しないと何を指しているのかが分からない	原文を修正しました。
230	4.2	614	「個々のPK 特性を記述するin vitro データ」（英語743:in vitro data describing individual PK attributes)について、「個々」の指す内容が分かりませんでした。意図が明確にできるとよいと思います。 例)「ADME等のPK特性を記述する～」「開発候補化合物のPK特性を記述する～」「個々のPK 特性を記述するin vitro データ」	「個々 (individual)」の指す内容が分からなかったため。	原文を修正しました。
231	4.2	616-620	成人データとの併合解析のリスク・ベネフィットについて、記載いただけないでしょうか？	成人データを併合するとIntensiveなデータに基づいたモデル構造等小児で得られていない知見を補うことが可能な一方で、成人の知見が小児に適応可能なのか、小児のみで認められているシグナルが薄れてしまう等リスクがあるかと思います。そのあたりの考え方を示していただければと思います。	検討しましたが、原文のとおりとなりました。
232	4.2	622	「時間依存性とともモデルの構造でとらえる必要のある複雑な相互関係（例：パラメータ及び／又は仮定の相関）が見られる場合がある」とあるが、時間依存性とは具体的に何を指すか？仮定の相関とは具体的に何を指すか？		検討しましたが、例示しないこととしました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
233	4.2	623	「最初に(at inception)」について、意図されている具体的な時期や段階を補足して頂けないでしょうか。	「事前に(prior to)」と異なる表記となっており、例えば参照集団における開発で構築するモデルに含めておくべきという意図か、対象集団における開発計画のためのモデル(試験を実施する前に作成)に含めておくべきという意図か、別の意図なのか等が読み取れなかったため。盲検試験における開鍵のような明確なマイルストーンがない状況が想定され、「最初に」や「事前に」がどの時点や段階を示すのかは重要と考えるので、コンセンサスが得られているのであれば記載して頂きたいと考えたため。	原文を修正しました。
234	4.2	623-624	モデル式及びモデルの構造又はデータセットの基礎となる仮定を明確に示す必要があります	日本語訳が不自然に感じたため	和訳時に対応しました
235	4.2	626	「仮定の検証」は「重要な仮定の評価」としてはいかがでしょうか。	仮定によってはデータに基づき評価できない仮定もあるため。また、仮定を「検証」することは現実的ではないため。	和訳を修正しました。
236	4.2	626	何と何が等価ではないと言っているのかわからないため、言葉を補ってはどうでしょうか？必ずしも構築したモデルが実データを精度よく記述できるとは限らない。ということでしょうか？	何と何が等価ではないと言っているのかが不明瞭のため。	原文を修正しました。
237	4.2	633	「モデルパラメータにも不確実性がある」は「モデルパラメータの推定値にも不確実性がある」がより適切でしょうか。	頻度論ではパラメータに不確実性はないため。	原文を修正しました。
238	4.2	634-636	「パラメータによっては、limitation(データの不足、選択に対する不確実性/任意性)があることを特筆すべきケースもある」としてはいかがでしょうか	日本語訳が不自然で、全体的に不明瞭であるため	原文の修正に伴い和訳を変更しました。
239	4.2	636	ある程度の任意性がある場合に指定しなければならないパラメータもある⇒表現が不明瞭なので補足・修正下さい	日本語訳が不自然で、全体的に不明瞭であるため	原文の修正に伴い和訳を変更しました。
240	4.3	642	試験を計画する場合、プラセボ群を置くことによってOperation上困難な場合が多いので、実薬群のみでの検証で許容されるか。	プラセボ群設定は小児試験を実する上で、組み入れに大きな障害となるため	検討しましたが、原文のままとしました。
241	4.3	643	「外挿の概念で特定された科学的疑問」を補足していただきたい。	「科学的疑問」という文言は初出であり、理解するために有用であると考えたため。	原文を修正しました。
242	4.3.1	646	有効性の試験において標準のエビデンスが単群試験である場合とは、具体的にどのようなケースが考えられるのでしょうか。	有効性を検討する目的で単群試験が標準エビデンスという状況が思い浮かばないため。	検討しましたが、例示しないこととしました。
243	4.3.1	647	「試験デザインにあたっては、有効性の主要目的の評価方法を、事前に規定した閾値を用いて定義すべきである」といった閾値設定を推奨するような記載は適切に修正していただきたい。	必ずしも閾値を設定する必要はなく、次の段落にあるとおり推定精度に基づく症例数設計もありえるため。	原文を修正しました。
244	4.3.1	646	「これは」は削除。	不要と考えるため。	原文の修正に伴い和訳を変更しました。
245	4.3.2	655-656	次のように文言を修正することを提案する。「(...) 他の無作為化比較試験(RCT)の関連する既存対照群」	「他の無作為化比較試験(RCT)の関連する対照群」が同一疾患内のRCTからの既存対照群を参照しているかどうかは不明である。	原文を修正しました。
246	4.3.2	656	次のように文言を修正することを提案する。「(...)対象集団におけるリアルワールドでのエビデンスからの情報源がなりうるかもしれない。リアルワールドエビデンスによる前向き研究は、標準治療を超えたデータ収集において、後ろ向き外部対照薬よりも利点がある。」	リアルワールドのエビデンスによる後ろ向き試験と比較して、リアルワールドのエビデンスによる前向き観察試験は、標準治療を超えたデータを収集するという点で、しばしば有意な利点を提供することを考慮頂きたい。	検討しましたが、本ガイドラインのスコープ外と判断し、原文のままとしました。
247	4.3.2	656-657	「…情報源がなりうるかもしれない」⇒「情報源となりうる」としてはいかがでしょうか	日本語訳が不自然であり修正が必要と考えられるため	原文の修正に伴い和訳を変更しました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
248	4.3.2	657-659	「異なるエンドポイントが使用されている場合の外部データの利用にはより多くの課題があり、その妥当性を示す必要がある。」といった記載がありますが、妥当性を示す方法としてどのような方法が考えられますでしょうか？	外部データと対象疾患が同じで、エンドポイントのみ異なる場合があると考えられるが、そういったケースでのエンドポイントの妥当性を示す方法としてどのような選択肢があるか本文(案)からは読み取れないため。	検討しましたが、例示しないこととしました。
249	4.3.2	660-664	全体に表現が分かりにくいので日本語の整備をしたほうがよい	日本語訳が不自然であり修正が必要と考えられるため	原文の修正に伴い和訳を変更しました。
250	4.3.2	656	外部データの例示として、「観察研究の結果」を加えてはいかがでしょうか？	外部コントロールに関する論文に、なりうるデータソースの1つとして観察研究に関する記載があるため(Ann Oncol 2022 vol33 p376)。	原文を修正しました。
251	4.3.2	662-664	【修文提案】 ＜現記載＞ これらは非無作為化対照試験ではあるが、依然として対照はあるため、単に閾値と比較する方法とは異なることを考慮することが重要である。 ＜修正案＞ これらは非無作為化対照試験ではあるが、外部の対照データを考慮することが重要であり、単に閾値と比較する方法とは異なる。	英文を忠実に和訳することによって分かりやすくなるため	和訳時に対応しました。
252	4.3.3	全般	「5.2 成人臨床試験における青少年の組入れ」で倫理上及び運用上の課題として、(2) 青少年をプラセボ対照の対象とすべきかと記載されていますが、本項にはプラセボを対照とする場合の課題等が記載されていない背景等ご存じでしたらご教示いただけますでしょうか。	小児だけを対象とする臨床試験でもプラセボを対照とする必要性が検討される場合、小児被験者の権利を守り、過度の危険から保護する特別な配慮が必要であると考えます。小児試験が倫理的に実施されるための留意点が記載されている方が良いのではと考えました。	検討しましたが、追記しないこととします。
253	4.3.3	670	「…試験デザインは異なるものとなる」は「…試験デザインは異なるものとなる可能性がある」としてはいかがでしょうか。	常に試験デザインが異なる訳ではないと考えられるため。	原文を修正しました。
254	4.3.3	676	「小児用医薬品開発における外挿を用いる」と「独立した有効性試験で期待される症例数よりも症例数は少なくなる」の間に「●●となるため、」等、詳細な理由を追記してはいかがでしょうか。	670-671に「当該試験デザインでの偽陽性率、偽陰性率及び症例数の関係は、参照集団におけるそれらの関係と同じではなく異なる。」と記載されているように、外挿を用いたとしても、偽陽性率や偽陰性率を下げようと考えた場合、必ずしも独立した有効性試験で期待される症例数より症例数が少なくなるとは限らないと考えるため。	原文を修正しました。
255	4.3.3	677	「0.05より大きい有意水準の妥当性」は、どのような観点で、どのような評価によって示されるべきなのか、例示していただきたい。(例えば、2歳未満の小児や希少疾患など被験者の集積が困難であることが、通常よりも有意水準を緩めた設定にする根拠になり得るか？などを確認したい。)	ICH E9 Q&A Q2の回答では「片側2.5%又は両側5%とすることを原則とする。」とあるが、「稀少疾病医薬品にみられる例のように十分な被験者を集めることが困難な場合は有意水準を緩くする、などの措置をとってもよい。」とあります。これらの観点で妥当性を評価することを想定しているのか、それとも参照集団における試験と同様の大規模な試験を実施することによる倫理的観点で妥当性を評価することを想定しているのか確認したい。	検討しましたが、例示しないこととしました。
256	4.3.3	677-679	「もし試験が 0.05 より大きい有意水準により緩められた成功基準に合うように検出力が確保されるのなら」を「もし試験が外挿を用いた試験で期待されるよりも多い症例数が設定されることにより検出力が過大になるのなら」と記載する。	成功基準(有意水準)を緩めたというよりは、独立した有効性試験を参照して外挿した試験の例数設定をったことで症例数過多になり、オーバーパワーとなる事例であると考えたため。	検討しましたが、原文のままとします。
257	4.3.3	677-679	0.05より大きい有意水準が設定される場合、「妥当性は事前に示されるべきである」と記載されているが、妥当性を示すためにどのような方法や説明が想定されているのか、例示いただきたい。	0.05より大きい有意水準を設定することが妥当であると判断される基準や根拠が明確ではないから。	検討しましたが、例示しないこととします。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
258	4.3.3	680-684	全体に表現が分かりにくいので日本語の整備をしたほうがよいかと思 います。 非劣性マージンでよいと思います。 第1種の過誤確率は保ったままで→第1種の過誤が発生する確率を制御 した状態で ではどうでしょうか？	日本語訳が不自然であり修正が必要と考えられるため	原文の修正に伴い和訳を変更しました。
259	4.3.3	672	「相対的重要性を慎重に考慮すべき」をかみ砕いて説明を加えていた きたい。	「相対的重要性を慎重に考慮すべき」だけでは、具体性 に欠けるため。	原文を修正しました。
260	4.3.3	686	事前に規定した選択基準を用いた系統的探索によって、とは？補足をお 願います	具体的にさすものが不明瞭と感ずるため	原文を修正しました。
261	4.3.4	688	理想的には活用する情報源について事前に規制当局と合意しているべ きである。⇒規制当局と協議が必要とされている項目については、より 具体的に「どのような場合に」「どのタイミングで」当局との事前協議が必要か記載していただきたい。	規制当局との協議・合意が取られていないと臨床試験等 が実施できない、または後から申請資料等に利用できな いという重要なレベルを意図しているのであれば、より具 体的な記載であるべきなので。	原文を修正しました。
262	4.3.5	698	「特に、参照集団で取得されたデータのうち、外挿の実施に用いられて いるデータの量を知ることが重要だが、参照集団で取得されたデータの 対象集団で取得されたデータ量に対する相対的なデータの量を知ること も重要である。」は文意が明確になるように適切に修正していただき たい。	意味がわかりにくいため。	原文を修正しました。
263	4.3.5	706	「選択にも依り」の「も」は必要でしょうか？	誤記訂正	和訳を修正しました
264	4.3.5	英語版869-871	“This will be the case when there exist known differences in the disease (e.g., severity) that can be quantified and predicted based on measured covariates, though the extrapolation concept is still applicable.” 「定量化できる (can be quantified)」とする条件の例示はできないでしょ うか。	「共変量によって定量化あるいは予測できる」ものには限 界があり「重症度による影響」は予測できても、年齢変化 の影響、基礎疾患の影響、等、妥当性を十分検証してい なければ、必ずしも定量的予測ができないものもある。	原文を修正しました。
265	4.3.5	723	安定性→頑健性を評価	日本語訳が不自然であり修正が必要と考えられるため	和訳を修正しました。
266	4.3.6	727	「外挿の計画における、計画された試験デザイン全体を示す図は、特に デザインが複雑な場合に有用である。」の記載で、デザイン全体を示す 図の例を記載または引用等することは可能でしょうか？	共通の認識を持つのに役立つと考えるため。	検討しましたが、例示しないこととしました。
267	4.3.6	734	完全な動作特性を示すとは？ベイズ流アプローチの枠組みで実施する、 条件やアプローチの方法を示すようにする。ということでしょうか？適切 な表現にすべきと思います。		原文を修正しました。
268	4.3.7	738	事前に合意が得られているべきであり、とありますが、PIPやPSP等に該 当するような小児臨床試験の計画の事前の提出義務がない日本で必ず 事前に機構相談をしなければならないということをとっているのではない かとおもいますので、誤解がないようにしたほうが良いかと思いました。ま た、CTNを実施することも事前合意と思いますので適切な理解が得られ るような表現にしたほうがよいかと思いました。		原文を修正しました。
269	4.3.7	740	「解析方法を対象集団で用いる」を「集団レベルでの変数/エンドポイント の要約 (Population-level summary for the variable/endpoint) を対象集 団でう」と記載する。	集団レベルでの要約の方法を同じにする意図であると考 えたため。	原文を修正しました。
270	4.3.7	749	「報告された場所」とは何を指すのか、具体的に記載して欲しい。	国名なのか、施設名なのか等不明なため。	原文を修正しました。
271	4.3.7	754	事前に規定した量よりの量が示すものは何でしょうか？		検討しましたが、例示しないこととしました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
272	4.3.7	755	「使用する非劣性限界が成人で許容される値よりも広い場合、例数や分散に合わせた非劣性を示すために必要な治療効果の点推定値を指定することもありうる。」は文意が明確になるように適切に修正していただきたい。	意味がわかりにくいため。	和訳を修正しました。
273	4.3.7	758	「類似性の程度や類似性」では「類似性」が繰り返しになるので、記載を再考していただきたい。	例えば、「類似性の程度等」または「類似性の程度や頻度」、「類似性の程度や類似性のパターン」など。	原文を修正しました。
274	4.3.7	英語版933-935	“サンプルサイズが小さいために統計的有意性が得られなかった場合、肯定的な結論を出す前にこの参照データにどの程度の重みを置く必要があるかを理解する(すなわち、ティッピングポイント分析を用いる)こと”邦訳として上記のようにするのはどうか。	訳が悪い。	和訳を修正しました。
275	5	790	章のタイトルは「計画」に限定せず、「～外挿に関わるその他の留意事項」としてはいかがでしょうか。	一部は「概念」にも関わる内容であるためです。	原文を修正しました。
276	5、5.2	809	小児コホート(例:12～17歳の青少年の部分集団)との記載は、小児コホート(例:青少年のうち、12～17歳の部分集団)がより良いように考えます。	各種法令により青少年の年齢区分が異なることから、誤解を生じないようにするため。	原文を修正しました。
277	5.1	英語版792	「As described in Section 3.5」等のように表現を改めてはどうか。	「上述のように」とあるが、実際には3. 5節を指しているようであり、直前の節では触れていない。	原文を修正しました。
278	5.2	806-808	【意見対象の記載】 成人における有効性及び／又は安全性をより年少の小児に外挿するための橋渡しとして青少年の結果を用いる場合、より年少の小児と青少年における疾患及び治療効果の類似性、並びにあらゆる不確実性について対処すべきである。 【意見の内容】 青少年(やその他参照集団)の結果を、より年少の小児(例:乳児、新生児※550)に外挿可能かどうかの類似性を示すための指標が過去にあればご教示ください。	青少年(成人も同様)と乳児/新生児とは、PKや体重がかなり異なる。乳児や新生児の被験者が集まらない場合に、青少年(成人)の結果を乳児/新生児に外挿する際、背景がかなり異なる条件下で、両者間で何を指標に類似性を評価することが一般的か、具体的な指標例が必要と考えるため。	検討しましたが、例示しないこととしました。
279	5.2	806-808	【意見対象の記載】 成人における有効性及び／又は安全性をより年少の小児に外挿するための橋渡しとして青少年の結果を用いる場合、より年少の小児と青少年における疾患及び治療効果の類似性、並びにあらゆる不確実性について対処すべきである。 【意見の内容】 類似性を証明して外挿した例が過去にあればご教示ください。	個々の治験によって条件が様々ですが、同時についていない試験を比較して類似性を示すことが外挿の場合どのくらい許容されるのか示すことが必要と考えるため。	検討しましたが、例示しないこととしました。
280	5.2	806-808	【意見対象の記載】 成人における有効性及び／又は安全性をより年少の小児に外挿するための橋渡しとして青少年の結果を用いる場合、より年少の小児と青少年における疾患及び治療効果の類似性、並びにあらゆる不確実性について対処すべきである。 【意見の内容】 あらゆる不確実性として想定される具体例を教えてください。	成人における有効性及び／又は安全性をより年少の小児に外挿するための橋渡しとして青少年の結果を用いる場合、類似性を示すための指標と同じく不確実性についても具体的な指標例が必要と考えるため。	検討しましたが、例示しないこととしました。
281	5.2	809	「小児コホート(例:12～17歳の青少年の部分集団)を含める」の記載に関して違和感を覚えました。例えば、「18歳以上の成人臨床試験に12～17歳の青少年の部分集団を小児コホートとして含める」等ではいかがでしょうか？	小児コホートと青少年の定義が明確でなく、混乱するため。	原文を修正しました。
282	5.2	809	原文通りですが18歳が成人、青少年いずれにも含まれていません。成人を18歳以上としてはどうでしょうか？		原文を修正しました。

#	御意見の対象項目	行番号または図・表番号	御意見の内容	理由	対応
283	5.2	820-829	この文章を追加することを提案する。「治験依頼者は、成人を対象とした臨床試験の青少年を含む小児の開発計画に合わせるため、早期に保健当局と協力することが推奨される。」	治験依頼者及び規制当局は、小児臨床試験の計画に即したデータを得るために、小児臨床試験のより良い実施時期を考慮すべきである。このため、我々は、早期の小児開発計画がこの点で有用であることを想起し、追加の文章を提案する。	検討しましたが、追記しないこととしました。
284	5.2	824	(4)青少年集団と成人集団での同一の主要エンドポイントの使用 ⇒ 安全性評価においても同一の方法で評価できるか検討すべきでは(データの収集、Gradingの方法等)。		原文を修正しました。
285	5.2	825	次のように文言を修正することを提案する。「青少年を除外する可能性がある(した)小児のみを対象とした以降の試験に対する小児科の治験責任医師の参加意欲。」	現時点で述べられているように、この文章は、成人を対象とした試験に青少年を組み入れることは小児を対象とした試験に青少年組み入れることを不可能にすることを意味しており、必ずしもそうとは限らないため、「可能性がある」という言葉へ変更することを提案する。	原文を修正しました。
286	5.2	827-829	「青少年と成人被験者における疾患及び治療効果が十分に類似している場合、成人臨床試験に青少年を組み入れていない理由又は並試験で検討していない理由に対する強固な正当性を示すべきである。」は義務であるように受け取れるので、推奨程度のニュアンスになるように修正していただきたいです。	小児での開発計画を提出する時期として、成人対象での承認審査時期が認められている日本の実情に比べて、成人臨床試験計画時に「青少年を組み入れない又は平衡試験で検討しない強固な正当性を示す」ことを求めるのは非常に強い表現なので、実情に見合った表現に変えていただきたいです。	原文を修正しました。
287	5.2	827-829	「しかし、青少年と成人被験者における疾患及び治療効果が十分に類似している場合、成人臨床試験に青少年を組み入れていない理由又は並試験で検討していない理由に対する強固な正当性を示すべきである。」とある。この記載では、成人の開発時に青少年の組入れが可能であれば、必ず入れることが前提になる様に読み取れる。例え、成人の試験に青少年の組入れが可能であっても、青少年を組み入れないことがbusiness reasonであったり、小児でまとめて評価するなど開発方針であったりする可能性がある。そのため、青少年を組み込まない理由に「強固な正当性」を示すところまで求めるべきではないのではないか。	「正当性を示すべきである」と記載されているが、誰に対してどういう状況で「示す」べきとされているのが不明確。英語の原文からは、「示す」というよりも、正当性が「存在すべき」を意図する文ではないか。 開発戦略のオプションは、企業側が考えるべきでガイドラインで固定する様な記載は避けるべきと考えるため。	原文を修正しました。
288	5.2	827-829	成人臨床試験に青少年を組み入れていない理由又は並試験で検討していない理由を示す必要がある場合、いつどのように示すことが望ましいか。成人臨床試験の治験実施計画書に記載するなどが想定されるのか。	開発計画を立てるにあたり、いつどのように示しておく必要があるかを検討材料に含める必要があるため	原文を修正しました。
289	5.2	827-829	成人臨床試験への青少年組み入れや並試験を実施することが常に可能又は適切とは限らないため、ガイドラインとして「強固な正当性を示す」ことを求めるものではないのではないか。	成人臨床試験への青少年組み入れや並試験を実施することが常に可能又は適切とは限らないため	原文を修正しました。
290	5.2	827-829	「成人臨床試験に青少年を組み入れていない理由又は並試験で検討していない理由に対する強固な正当性を示すべき」とありますが、青少年の組み入れを基本的なrequirementとするという意図でしょうか。また「強固な正当性」はどのように示すべきでしょうか。実施上のガイダンスが必要と思われます。	運用を明確化するため	原文を修正しました。