

2. 概要

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	(審査当局使用欄)
商品名： 未定		
機器名： SDT-001		
治験の標題：小児注意欠如・多動症患者を対象とした SDT-001 の第 2 相臨床試験		
治験実施医療機関及び治験責任医師：本試験は多施設共同治験で行い，国内 64 施設で 66 名の治験責任医師が実施した．		
公表文献：なし		
治験期間： 治験開始日：2020 年 07 月 07 日 治験終了日：2021 年 07 月 07 日		開発のフェーズ：第 2 相
目的： 有効性 ● 小児 ADHD 患者での SDT-001 の有効性を Sham と比較する． ● 経過観察群の情報を収集し，SDT-001 の有効性や Sham の妥当性を検討する． 安全性 ● 小児 ADHD 患者での SDT-001 の安全性を検討する． ● SDT-001 がゲーム依存を惹起する可能性を調査する． その他 ● SDT-001 の効果を推測するための副次的な情報を収集する．		
治験方法： 治験のデザインと計画の要点を以下に示した．実際に実施医療機関に配付した治験実施計画書を付録 16.1.1 に，症例報告書 (CRF) の見本を付録 16.1.2 に添付した． 本治験は，ADHD と診断された 6 歳以上 18 歳未満の学童・生徒である男女外来患者を対象とした，多施設共同，無作為化，二重盲検，Sham 対照比較試験であった．また，別コホートとして経過観察群を設定し，無作為化を行わず非盲検下でデータを収集した． 試験期間は 2～4 週間のスクリーニング期，6 週間の治療期，4 週間の事後観察期の 3 期（計 12～14 週間）で構成された．経過観察群には事後観察期を設定しなかった． 【SDT-001 群及び Sham 群】 スクリーニング期 (Visit 1～2)		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
機器名： SDT-001	ページ：	

同意及びアセント取得後、「二重盲検群 (SDT-001 群又は Sham 群)」にスクリーニング期登録し、被験者の適格性を確認した。スクリーニング期終了後、適格性が確認された被験者を治療期登録した。スクリーニング期は原則 2 週間としたが、教師評価の依頼及び評価結果の返却までに時間を要する場合は、最大 4 週間まで許容した。

治療期 (Visit 2～5)

治療期登録後、ADHD の適応を有する薬物治療歴の有無及び年齢を因子とする確率的最小化法を用い、SDT-001 群又は Sham 群のいずれかに割付けた。被験者の割付比率は 1：1 とした。二重盲検下で SDT-001 又は Sham を週に 7 日、1 日 1 回 (5 セッション*/約 25 分) 使用した。また、同意取得時点で実施されていた心理社会的治療 (環境調整を含む) も継続した。

事後観察期 (Visit 6～7)

2 週間に 1 回来院し、各種評価を実施した。

*：詳細は 9.4.1 項参照。

【経過観察群】

スクリーニング期 (Visit 1～2)

同意及びアセント取得後、「経過観察群」にスクリーニング期登録し、被験者の適格性を確認した。スクリーニング期終了後、適格性が確認された被験者を治療期登録した。スクリーニング期は原則 2 週間としたが、教師評価の依頼及び評価結果の返却までに時間を要する場合は、最大 4 週間まで許容した。

治療期 (Visit 2～5)

治療期登録後、同意取得時点で実施されていた心理社会的治療 (環境調整を含む) のみを継続した。

被験者数：

目標症例数：247 例 (SDT-001 群 106 例, Sham 群 106 例, 経過観察群 35 例)

登録症例数：262 例 (SDT-001 群 108 例, Sham 群 108 例, 経過観察群 46 例)

解析対象例数

有効性解析対象例数：最大の解析対象集団 (FAS) 261 例
(SDT-001 群 108 例, Sham 群 107 例, 経過観察群 46 例)

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
機器名： SDT-001	ページ：	
治験実施計画書適合集団 (PPS) 245 例 (SDT-001 群 98 例, Sham 群 103 例, 経過観察群 44 例) 安全性解析対象例数：261 例 (SDT-001 群 108 例, Sham 群 107 例, 経過観察群 46 例)		
診断及び主要な組入れ基準： 1. 選択基準 ● 同意取得時に、6 歳以上 18 歳未満の学童・生徒である男女外来患者 ● 同意取得時に、精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (DSM-5) の診断基準による主診断 *が ADHD であり、ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たした患者 - 314.01 (F90.2) 混合して存在 - 314.00 (F90.0) 不注意優勢に存在 - 314.01 (F90.1) 多動・衝動優勢に存在 * 外来の状況で複数の診断が下されたとき、通院医療を受ける主な要因となる疾患 ● 同意取得時に ADHD に対して心理社会的治療 (環境調整を含む) が十分な期間実施されていることを確認し、十分な効果が見込めないと判断された患者 ● 同意取得時の前 7 日以内に ADHD に対して薬物治療を実施していない患者。ただし、経過観察群においては過去に ADHD に対する薬物治療を実施したことがない患者とした。 ● Visit 1 及び Visit 2 の Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV (ADHD-RS-IV) 不注意スコア (医師評価) の評点が 15 点以上であった患者 ● 教師への評価協力依頼ができ、かつ Visit 2 時点で教師評価結果を確認できた患者 2. 除外基準 ● 統合失調症スペクトラム障害、うつ病や双極性障害などの精神疾患を有する患者。ただし、自閉症スペクトラム障害、限局性学習障害を併存する患者は組入れ可とした。 ● パーソナリティ障害 (人格障害)、知的能力障害がある患者、又は知的能力障害が疑われた場合は知能検査を実施し、その結果が知能指数 70 未満の患者 (ただし、過去 1 年以内の知能検査の結果があり、追加検査の必要性がないと医師が判断した場合は、それをを用いることが可能)。 ● 痙攣又は重症なチック障害 (トゥレット障害を含む) の合併もしくは既往があった患者。ただし、熱性痙攣の合併もしくは既往がある患者は組入れ可とした。 ● 本治験に参加したことがある患者、又は兄弟姉妹が本治験に参加中もしくは過去に参加し		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
機器名： SDT-001	ページ：	

たことがある患者

- Visit 2 の ADHD-RS-IV 不注意スコア (医師評価) の変化率が Visit 1 と比較して 30%を超えた患者
- 身体的及びその他の理由により、アプリケーションの操作や本治験に特化した動作を伴う検査 [The Test of Variables of Attention (T.O.V.A) など] が実施できないと判断された患者。例えば、難聴、色覚異常、手や腕の骨折など。
- ゲーム障害が疑われた [ゲームによって日常生活 (学校生活や睡眠等) に大きな支障が出ている状態] 患者
- 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向があった患者
 - 自殺企図の既往があった患者
 - 自殺念慮があった患者、又はその既往があった患者
 - コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問 4 又は質問 5、もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当し、それが過去 6 ヶ月以内の事象であった患者
- Visit 1 の来院前 180 日以内に、物質関連障害群が疑われた患者

治験機器、使用方法：

1. 治験機器

本治験で使用するために提供された Akili 社が製造した治験機器は、SDT-001 及び Sham であった。治験機器の概要を以下に示した。

試験群	SDT-001 群	Sham 群
治験機器名	SDT-001	Sham
種類	プログラム医療機器	プログラム医療機器
分類	ソフトウェアプログラム (アプリケーション)	ソフトウェアプログラム (アプリケーション)
実施回数・実施期間	1 日 1 回, 6 週間 (5 セッション*/約 25 分)	1 日 1 回, 6 週間 (5 セッション*/約 25 分)
使用目的	被験機器	対照機器
仕様	● 二重課題で構成 ● 個人のレベルに応じた難易度調整を実施	● 単一課題で構成 ● 個人のレベルに応じた難易度調整はせずに、一定の難易度を設定 (SDT-001 からコアメカニズムのみを除いた仕様)

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
機器名： SDT-001	ページ：	

包装形態及びラベル表示	SDT-001 及び Sham は iPad mini [®] にインストールされた状態で実施医療機関に提供される。SDT-001/Sham のトップ画面に、治験機器である旨をラベル表示する。
実施時の指示事項	- SDT-001/Sham の起動以降の操作は必ず被験者本人が行うこと。 - SDT-001/Sham は原則として途中で中断せず、その日実施する 5 セッションの終了まで継続すること。 - SDT-001/Sham を実行する際は、SDT-001/Sham を快適に使用でき、正しい姿勢で座ることができる場所を確保し、被験者が集中できる環境を整えること。ただし、治験責任 (分担) 医師及び治験協力者の前では実施しないこと。
製造業者及び供給元	Akili Interactive Labs, Inc. 125 Broad St., 4th Floor Boston, MA 02110, USA

*：セッションは、アナリシスセッション、チャレンジセッション、トレーニングセッションの 3 種類があった。それぞれ 1 セッションあたりの操作時間は約 5 分であった。これら 3 種類のセッションの中から毎日決められた 5 セッションを実施した。

2. 治験機器の使用方法

治験責任 (分担) 医師又は治験協力者は、あらかじめ配布されたコード番号及びパスワード表から該当する被験者のものを被験者に提供した。被験者は、以下に従い治験機器を使用した。

- iPad mini[®] のアプリケーションのアイコンをタップする。
- ログイン画面で被験者に割り当てられたコード番号及びパスワードを入力して初回ログインし、パスワードを変更する。
- パスワード変更後、画面に表示される操作方法及び注意事項をナビゲーションに従って進め理解する。
- 操作方法及び注意事項の内容を理解した後、最初のセッションを開始する。
- その日に定められた 5 セッションが全て終わった後、iPad mini[®] のホームボタンを押す。
- 翌日になったら、アプリケーションのアイコンをタップし同じ操作を繰り返す。

なお、セッション中の操作としてはステアリング (端末を左右に傾けることで画面上のキャラクターを動かし、指定された経路に沿って運転する) とタッピング (あらかじめ特定された対象物が現れた際に画面上の任意の場所をタッチする) の 2 種類があった。

治験機器の使用方法を変更することはなかった。

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
機器名： SDT-001	ページ：	
治療期間： 6 週間		
評価基準： 1. 有効性の評価 ● ADHD-RS-IV 合計スコア，不注意スコア，及び多動・衝動性スコア（医師評価）合計評価時点のベースラインからの変化量 ● ADHD-RS-IV 合計スコア，不注意スコア，及び多動・衝動性スコア（医師評価）合計評価時点の治療期最終評価時（Visit 5）のベースラインからの 30 %改善率（30%レスポnderの割合） ● ADHD-RS-IV 合計スコア，不注意スコア，及び多動・衝動性スコア（教師評価）合計評価時点のベースラインからの変化量 ● The Test of Variables of Attention Attention Comparison Score (T.O.V.A. ACS) の治療期最終評価時（Visit 5）のベースラインからの変化量 ● 治療期最終評価時（Visit 5）の T.O.V.A. ACS が 0 以上であった被験者の解析対象集団に占める割合 ● Impairment rating scale (IRS) の各評価時点のベースラインからの変化量 ● Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) の各評価時点のベースラインからの変化量 ● Conners 3™ 保護者用の治療期最終評価時点（Visit 5）のベースラインからの変化量 ● Clinical Global Impression–Improvement (CGI-I) の各評価時点の改善率（「著明改善」又は「中等度改善」のいずれかに判断された被験者の解析対象集団に占める割合） ● Parent’s global assessment (PGA) の各評価時点の改善率（「著明改善」又は「中等度改善」のいずれかに判断された被験者の解析対象集団に占める割合） ● Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™) Generic Core Scales の各評価時点のベースラインからの変化量 ● EuroQol Five-Dimensional Questionnaire, Youth Version (EQ-5D-Y) の各評価時点のベースラインからの変化量 2. 安全性の評価 有害事象，治験機器による有害作用，治験機器の不具合，C-SSRS，ゲームの依存性に関する		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
機器名： SDT-001	ページ：	
るアンケート		
統計手法： 1. 有効性解析 有効性の解析は FAS を対象に行った。ADHD-RS-IV 合計スコア、不注意スコア、及び多動・衝動性スコア (医師評価)、T.O.V.A. ACS に関する解析については、FAS と同様に PPS を対象とした解析も実施した。 ベースラインからの変化量の解析 ● SDT-001 群, Sham 群, 経過観察群の群別に要約統計量を算出した。 ● SDT-001 群及び Sham 群を対象に次の解析を行った。 - Visit 2～5 まで経時的に観測された評価項目については、混合効果モデル反復測定法を用いて各評価時点での群間差とその 95%信頼区間を算出した。Visit 3～5 の各評価時点で得られた利用可能なデータを全て用い、ベースラインからの変化量を応答変数、群、評価時点、群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値、年齢層、ADHD の適応を有する薬物治療歴の有無を共変量として、誤差分散に特定の共分散構造を仮定しないモデルをあてはめた。 - ADHD-RS-IV 合計スコア、不注意スコア、及び多動・衝動性スコア (医師評価)、T.O.V.A. ACS については、last observation carried forward (LOCF) 法により欠測補完した治療期最終評価時点 (Visit 5) の変化量に対する共分散分析を行い、群間差と 95%信頼区間を算出した。共変量は、ベースライン値、年齢層、ADHD の適応を有する薬物治療歴の有無とした。 - Visit 2 及び Visit 5 に観測した ADHD-RS-IV (教師評価)、Conners 3™, BRIEF については、ベースライン値、年齢層、ADHD の適応を有する薬物治療歴の有無を共変量とする共分散分析を行い、Visit 5 での群間差と 95%信頼区間を算出した。 改善率の解析 ● SDT-001 群, Sham 群, 経過観察群の群別に改善例数と解析対象集団に占める割合を求めた。		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
機器名： SDT-001	ページ：	

- SDT-001 群及び Sham 群を対象に、年齢層、ADHD の適応を有する薬剤治療歴の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 法による群間差を推定し、その 95%信頼区間を算出した。

2. 安全性解析

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。

報告された有害事象は、医薬品規制調和国際会議 (ICH) 国際医薬用語集 (MedDRA, Version 23.0) の用語に読み替えを行い、器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) 別に集計した。治療期登録後に発現した有害事象を安全性の解析に用いた。

治療期登録後に発現した有害事象の発現例数及び発現率を群ごとに要約した。重篤な有害事象も同様に要約した。治療期登録後に発現した有害事象のうち治験機器との関連ありと判定されたものを治験機器による有害作用とし、同様に要約した。

SOC と PT による治療期登録後に発現した有害事象の要約について、被験者数とその割合を群ごとに示した。治験機器による有害作用についても同様に解析した。

治験機器の不具合については、医療機器不具合用語集を用いて読み替えを行い、治療期登録以降に報告された不具合の発生数を群ごとに一覧にした。

C-SSRS については、各評価時点の自殺念慮、自殺行動の有無の分布を群ごとに要約した。

ゲームの依存性に関するアンケートについては、各評価時点でのアンケート結果を群ごとに集計した。

3. その他の解析

部分集団解析

次の有効性評価項目について、ADHD の適応を有する薬物治療歴の有無に加え、年齢層、性別、ADHD の病型の部分集団解析を行った。

- ADHD-RS-IV 合計スコア、不注意スコア、及び多動・衝動性スコア (医師評価) 合計評点の治療期最終評価時 (Visit 5) のベースラインからの変化量
- ADHD-RS-IV 合計スコア、不注意スコア、及び多動・衝動性スコア (医師評価) 合計評点の治療期最終評価時 (Visit 5) のベースラインからの 30%改善率 (30%レスポnderの割合)
- T.O.V.A. ACS の治療期最終評価時 (Visit 5) のベースラインからの変化量
- 治療期最終評価時 (Visit 5) の T.O.V.A. ACS が 0 以上であった被験者の解析対象集団に占

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
機器名： SDT-001	ページ：	
める割合 また、安全性評価項目についても、ADHD の適応を有する薬物治療歴の有無の部分集団解析を行った。 ゲームの実施状況及び盲検性確保のアンケート アンケート結果を群ごとに集計した。 治験終了後の治療に関するアンケート 治験終了後の治療方針として「薬物治療 (ADHD の適応を有する薬剤) の開始」と回答した被験者の割合を群ごとに集計した。		
要約－結論 有効性の結果： 【医師評価による ADHD-RS-IV】 ● 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、SDT-001 群では、Visit 3 で-3.3 (4.9), Visit 4 で-5.7 (5.7), Visit 5 で-7.2 (6.3), Sham 群では、Visit 3 で-2.3 (3.8), Visit 4 で-4.6 (4.5), Visit 5 で-6.3 (6.2), 経過観察群では、Visit 3 で-1.7 (4.2), Visit 4 で-2.0 (5.0), Visit 5 で-2.5 (4.8) であった。 ● 不注意スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、SDT-001 群では、Visit 3 で-2.2 (3.6), Visit 4 で-3.6 (3.9), Visit 5 で-4.6 (4.2), Sham 群では、Visit 3 で-1.5 (2.5), Visit 4 で-3.0 (3.0), Visit 5 で-3.9 (4.2), 経過観察群では、Visit 3 で-1.0 (2.9), Visit 4 で-1.5 (3.4), Visit 5 で-1.7 (3.2) であった。 ● 多動・衝動性スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、SDT-001 群では、Visit 3 で-1.1 (2.5), Visit 4 で-2.0 (3.1), Visit 5 で-2.6 (3.5), Sham 群では、Visit 3 で-0.7 (2.0), Visit 4 で-1.6 (2.6), Visit 5 で-2.4 (3.0), 経過観察群では、Visit 3 で-0.7 (2.6), Visit 4 で-0.6 (2.9), Visit 5 で-0.8 (3.1) であった。 ● Visit 5 における 30%レスポnderの割合は、合計スコアでは SDT-001 群 35.5%, Sham 群 28.6%, 経過観察群 15.6%, 不注意スコアでは SDT-001 群 39.3%, Sham 群 27.6%, 経過観察群 17.8%, 多動・衝動性スコアでは SDT-001 群 40.6%, Sham 群 37.1%, 経過観察群 23.3% であった。 ● SDT-001 群及び Sham 群でベースラインと比べて合計、不注意及び多動・衝動性の各スコアが経時的に減少し、改善傾向が認められた。また、Visit 5 におけるベースラインからの変化量の平均値は、いずれのスコアでも SDT-001 群で Sham 群より大きな改善傾向が認められ		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
機器名： SDT-001	ページ：	

た。一方、Visit 5 におけるベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) の群間比較では SDT-001 群と Sham 群の差は、合計スコアでは-1.1 (95%信頼区間：-2.7, 0.6) ($p = 0.2112$)、不注意スコアでは-0.8 (95%信頼区間：-1.9, 0.3) ($p = 0.1750$)、多動・衝動性スコアでは-0.3 (95%信頼区間：-1.2, 0.5) ($p = 0.4199$)であり、統計学的有意差は認められなかった。また、Visit 5 における 30%レスポnderの割合は、いずれのスコアでも SDT-001 群で Sham 群より数値的に高かったが、SDT-001 群と Sham 群で統計学的有意差は認められなかった。

- 経過観察群でベースラインと比べて Visit 5 における合計、不注意及び多動・衝動性の各スコアの減少がみられ、改善傾向が認められた。

【教師評価による ADHD-RS-IV】

- Visit 5 における合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、SDT-001 群-2.2 (5.0), Sham 群-2.4 (5.7), 経過観察群-0.6 (4.8)であった。
- Visit 5 における不注意スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、SDT-001 群-1.1 (3.0), Sham 群-1.5 (3.7), 経過観察群-0.2 (3.4) であった。
- Visit 5 における多動・衝動性スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、SDT-001 群-1.1 (2.9), Sham 群-0.8 (2.8), 経過観察群で-0.4 (2.5) であった。
- SDT-001 群及び Sham 群でベースラインと比べて Visit 5 における合計、不注意及び多動・衝動性の各スコアの減少がみられ、改善傾向が認められた。一方、共分散分析による Visit 5 のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) の群間比較では SDT-001 群と Sham 群の差は、合計スコアでは 0.0 (95%信頼区間：-1.5, 1.4) ($p = 0.9667$)、不注意スコアでは 0.4 (95%信頼区間：-0.6, 1.3) ($p = 0.4435$)、多動・衝動性スコアでは-0.4 (95%信頼区間：-1.2, 0.3) ($p = 0.2515$)であり、統計学的有意差は認められなかった。
- 経過観察群でベースラインと比べて Visit 5 における合計、不注意及び多動・衝動性の各スコアの減少がみられ、改善傾向が認められた。

【T.O.V.A. ACS】

- ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、SDT-001 群では、Visit 3 で-0.04 (2.71), Visit 4 で-0.13 (2.87), Visit 5 で-0.90 (3.59), Sham 群では、Visit 3 で-1.15 (2.98), Visit 4 で-1.40 (3.19), Visit 5 で-1.67 (3.73), 経過観察群では、Visit 3 で-0.09 (2.30), Visit 4 で-0.83 (2.89), Visit 5 で-0.85 (3.48) であった。
- T.O.V.A. ACS が 0 以上であった被験者の割合は、SDT-001 群では、Visit 3 で 39.3%, Visit 4 で 40.6%, Visit 5 で 34.0%, Sham 群では、Visit 3 で 32.4%, Visit 4 で 28.2%, Visit 5 で 31.4%, 経過観察群では、Visit 3 で 52.3%, Visit 4 で 35.6%, Visit 5 で 35.6%であった。

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
機器名： SDT-001	ページ：	

● SDT-001 群及び Sham 群でベースラインと比べてスコアが経時的に減少し、改善傾向は認められなかった。また、T.O.V.A.ACS が 0 以上であった被験者は、SDT-001 群及び Sham 群で割合が経時的に増加せず、改善傾向は認められなかった。さらに、Visit 5 における T.O.V.A.ACS のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) の群間比較では SDT-001 群と Sham 群の差は、0.80 (95%信頼区間：-0.15, 1.74) ($p = 0.1003$) であり、統計学的有意差は認められなかった。

● 経過観察群でベースラインと比べてスコアが経時的に減少し、改善傾向は認められなかった。また、T.O.V.A.ACS が 0 以上であった被験者は、割合が経時的に増加せず、改善傾向は認められなかった。

【BRIEF】

● Visit 5 におけるベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、Monitor では SDT-001 群-0.7 (2.5), Sham 群-0.3 (3.0), 経過観察群-0.2 (2.7) (以下同順), Organization of Materials では-0.7 (2.3), -0.9 (2.0), -0.5 (1.6), Plan/Organize では-0.8 (3.9), -1.9 (4.3), -0.6 (3.9), Working Memory では-0.8 (3.5), -1.6 (3.5), 0.2 (3.3), Initiate では-0.3 (2.9), -0.8 (2.4), -0.3 (2.7), Emotional Control では 0.4 (3.2), -0.3 (2.9), 0.4 (3.1), Shift では-0.5 (2.4), 0.0 (2.5), 0.4 (2.5), Inhibit では-0.4 (2.9), -0.5 (2.7), 0.0 (2.9), Meta-Cognition では-3.3 (11.9), -5.4 (12.4), -1.3 (10.4), Behavioral Regulation では-0.4 (6.4), -0.8 (6.5), 0.7 (6.4) であった。

● Monitor, Organization of Materials, Plan/Organize, Working Memory, Initiate, Inhibit, Meta-Cognition 及び Behavioral Regulation では、SDT-001 群及び Sham 群でベースラインと比べて各スコアの減少がみられ、改善傾向が認められた。Emotional Control では、Sham 群でベースラインと比べてスコアの減少がみられ、改善傾向が認められたが、SDT-001 群で増加がみられ、改善傾向が認められなかった。Shift では、Sham 群でベースラインと比べてスコアは変動せず、改善傾向が認められなかったが、SDT-001 群で減少がみられ、改善傾向が認められた。

● 経過観察群では、Monitor, Organization of Materials, Plan/Organize, Initiate 及び Meta-Cognition において、ベースラインと比べてスコアの減少がみられ、改善傾向が認められた。Working Memory, Emotional Control, Shift 及び Behavioral Regulation では、ベースラインと比べてスコアの増加がみられ、改善傾向が認められなかった。Inhibit では、ベースラインと比べてスコアは変動せず、改善傾向が認められなかった。

【Conners 3™ 保護者用の主要項目】

● Visit 5 におけるベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、ADHD 不注意では

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	(審査当局使用欄)
商品名： 未定		
機器名： SDT-001		

SDT-001 群-3.3 (4.9), Sham 群-2.7 (4.4), 経過観察群-0.4 (4.1) (以下同順), ADHD 多動性-衝動性では-2.9 (4.6), -3.2 (4.5), -0.6 (3.7), 素行障害では-0.6 (2.8), -0.9 (2.7), -0.4 (2.4), 反抗挑戦性障害では-1.4 (3.4), -1.2 (3.4), 0.0 (3.2) であった.

- ADHD 不注意, ADHD 多動性-衝動性, 素行障害及び反抗挑戦性障害のいずれの項目でも, SDT-001 群及び Sham 群でベースラインと比べてスコアの減少がみられ, 改善傾向が認められた.
- 経過観察群では, ADHD 不注意, ADHD 多動性-衝動性及び素行障害において, ベースラインと比べてスコアの減少がみられ, 改善傾向が認められた. 反抗挑戦性障害では, ベースラインと比べてスコアは変動せず, 改善傾向が認められなかった.

【IRS】

- ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は, SDT-001 群では, Visit 3 で-0.5 (1.0), Visit 4 で-0.6 (1.2), Visit 5 で-0.9 (1.4), Sham 群では, Visit 3 で-0.2 (1.2), Visit 4 で-0.4 (1.2), Visit 5 で-0.7 (1.2), 経過観察群では, Visit 3 で-0.1 (1.2), Visit 4 で-0.2 (1.1), Visit 5 で-0.2 (1.1) であった.
- SDT-001 群及び Sham 群ではベースラインと比べてスコアが経時的に減少し, 改善傾向が認められた.
- 経過観察群でベースラインと比べて Visit 5 におけるスコアの減少がみられ, 改善傾向が認められた.

【CGI-I】

- 改善率 (「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の割合) は, SDT-001 群では, Visit 3 で 11.1%, Visit 4 で 16.8%, Visit 5 で 24.3%, Sham 群では, Visit 3 で 2.8%, Visit 4 で 11.5%, Visit 5 で 21.0%, 経過観察群では, Visit 3 で 2.3%, Visit 4 で 4.4%, Visit 5 で 6.7% であった.
- SDT-001 群及び Sham 群での改善率が経時的に上昇し, 改善傾向が認められた. また, いずれの評価時点でも SDT-001 群で Sham 群より数値的に高かった.
- 経過観察群での改善率が経時的に上昇し, 改善傾向が認められた.

【PGA】

- PGA の改善率 (「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の割合) は, SDT-001 群では, Visit 3 で 6.5%, Visit 4 で 16.8%, Visit 5 で 25.2%, Sham 群では, Visit 3 で 3.8%, Visit 4 で 10.6%, Visit 5 で 19.0%, 経過観察群では, Visit 3 で 2.3%, Visit 4 で 4.4%, Visit 5 で 13.3%であった.

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	(審査当局使用欄)
商品名： 未定		
機器名： SDT-001		

- SDT-001 群及び Sham 群での改善率が経時的に上昇し、改善傾向が認められた。また、PGA の改善率はいずれの評価時点でも SDT-001 群で Sham 群より数値的に高かった。
- 経過観察群での改善率が経時的に上昇し、改善傾向が認められた。

【PedsQL™ Generic Core Scales】

- ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、SDT-001 群では、Visit 3 で 2.44 (10.65) , Visit 4 で 3.89 (11.34), Visit 5 で 4.78 (12.21), Sham 群では、Visit 3 で 1.92 (8.80), Visit 4 で 3.70 (7.90), Visit 5 で 4.31 (8.95), 経過観察群では、Visit 3 で 0.99 (8.97), Visit 4 で 2.22 (7.69), Visit 5 で 3.45 (8.28) であった。
- SDT-001 群及び Sham 群でベースラインと比べてスコアが経時的に増加し、改善傾向が認められた。
- 経過観察群でベースラインと比べてスコアが経時的に増加し、改善傾向が認められた。

【EQ-5D-Y (視覚的アナログスケール)】

- Visit 5 におけるベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、SDT-001 群 3.1 (15.7), Sham 群 -0.6 (20.0), 経過観察群-1.5 (24.8) であった。
- Sham 群ではベースラインと比べて Visit 5 におけるスコアが減少し、改善傾向が認められなかったが、SDT-001 群では、スコアが増加し、改善傾向が認められた。
- 経過観察群ではベースラインと比べて Visit 5 におけるスコアが減少し、改善傾向が認められなかった。

【盲検性確保に関するアンケート】

- 「SDT-001 を使用したと思う」と回答した保護者は、SDT-001 群 62/106 例 (58.5%), Sham 群 53/103 例 (51.5%) であった。「SDT-001 を使用したと思う」と回答した被験者は、SDT-001 群 53/79 例 (67.1%), Sham 群 50/80 例 (62.5%) であり、SDT-001 群と Sham 群でアンケートの回答結果に差はなく、使用した本治験機器を被験者及び/又は代諾者が正確に判別できていなかったことから、本試験では盲検性が担保されていたと考えられた。

安全性の結果：
● 治験期間中の死亡例はなかった。 ● 重篤な有害事象 (死亡を除く) は Sham 群の 1 例に 1 件 (上腕骨骨折) 発現した。同事象は、治験機器との関連なしと治験責任 (分担) 医師により判断された。治験機器による重篤な有害作用 (死亡を除く) は認められなかった。 ● 有害事象は、SDT-001 群で 38/108 例 (35.2%) に 56 件, Sham 群で 35/107 例 (32.7%) に 48

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	(審査当局使用欄)
商品名： 未定		
機器名： SDT-001		

件、経過観察群で 9/46 例 (19.6%) に 12 件発現した。治験機器の使用中止に至った有害事象は認められなかった。SDT-001 群又は Sham 群で 3 例以上に発現した有害事象 [SDT-001 群の例数 (発現率), Sham 群の例数 (発現率)] は、上咽頭炎 [8/108 例 (7.4%), 8/107 例 (7.5%)], 頭痛 [3/108 例 (2.8%), 2/107 例 (1.9%)], 傾眠 [1/108 例 (0.9%), 3/107 例 (2.8%)] 及び発熱 [3/108 例 (2.8%), 1/107 例 (0.9%)] であった。経過観察群で 3 例以上に発現した有害事象はなかった。

- 有害事象のうち治験機器との関連ありと判定されたもの (治験機器による有害作用) は、SDT-001 群で 4/108 例 (3.7%) に 4 件, Sham 群で 4/107 例 (3.7%) に 5 件発現した。SDT-001 群で認められた治験機器による有害作用は、易刺激性、頭痛、耳鳴及び悪心 [各 1/108 例 (0.9%)] であった。Sham 群で認められた治験機器による有害作用は、傾眠 [2/107 例 (1.9%)] 並びに易刺激性、頭痛及び眼精疲労 [各 1/107 例 (0.9%)] であった。
- SDT-001 群及び Sham 群のいずれの群でも、重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は、SDT-001 群の 2/108 例 (1.9%) に 2 件 (反抗挑戦性障害及び剥離骨折が各 1 件) 及び Sham 群の 2/107 例 (1.9%) に 3 件 (歯牙破折、上腕骨骨折及び損傷が各 1 件) 発現した。その他の有害事象は全て軽度であった。中等度の有害事象は、いずれも治験機器との関連なしと治験責任 (分担) 医師により判断され、治験機器による有害作用は全て軽度であった。
- 転帰が「未回復」であった有害事象は、SDT-001 群で 4/108 例 (3.7%)(反抗挑戦性障害、霰粒腫、アレルギー性鼻炎及び咳嗽が各 1 件), Sham 群で 3/107 例 (2.8%)(皮膚乳頭腫、喘息、皮脂欠乏性湿疹及びざ瘡が各 1 件), 経過観察群で 0/46 例 (0%) であった。「軽快」であった有害事象は、SDT-001 群で 5/108 例 (4.6%)(傾眠、眼そう痒症、眼瞼痙攣、アレルギー性鼻炎、齲歯、手骨折及び剥離骨折が各 1 件), Sham 群で 4/107 例 (3.7%)(上咽頭炎、アレルギー性鼻炎、湿疹及び上腕骨骨折が各 1 件), 経過観察群で 1/46 例 (2.2%) (季節性アレルギー1 件) であった。その他の有害事象は全て「回復」であった。転帰が「未回復」であった有害事象は、いずれも治験機器との関連なしと治験責任 (分担) 医師により判断され、治験機器による有害作用の転帰は全て「回復」であった。
- ゲームの依存性に関するアンケートにおいて、「治験機器を 1 日にもっと長く使いたい」と回答した被験者は、Visit 3 では SDT-001 群で 108 例中 28 例 (25.9%), Sham 群では 106 例中 26 例 (24.5%), Visit 5 では SDT-001 群で 107 例中 17 例 (15.9%), Sham 群で 105 例中 16 例 (15.2%)であった。「治験機器をまた使いたい」と回答した被験者は、Visit 5 では SDT-001 群で 107 例中 38 例 (35.5%), Sham 群で 105 例中 31 例 (29.5%), Visit 7 では SDT-001 群で 103

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	(審査当局使用欄)
商品名： 未定		
機器名： SDT-001		

例中 33 例 (32.0%), Sham 群で 101 例中 28 例 (27.7%) であり，ゲームの依存性を疑う事象は認められなかった.

結論：
有効性の結果：
6 週間の治療期の最終評価時点 (Visit 5) における ADHD-RS-IV 合計スコア，不注意スコア及び多動・衝動性スコア (医師評価) について，SDT-001 群及び Sham 群のいずれの群でもベースラインと比べて各スコアが経時的に減少し，改善傾向がみられたが，SDT-001 群と Sham 群の間に統計学的有意差は認められなかった．同様に，T.O.V.A.ACS を除く全ての評価項目 (BRIEF, Conners 3™ 保護者用, IRS, CGI-I, PGA, PedsQL™ 及び EQ-5D-Y) で，6 週間の治療期の最終評価時点におけるベースラインからの変化量について SDT-001 群で改善傾向がみられたが，SDT-001 群と Sham 群の間に統計学的有意差は認められなかった．一方，T.O.V.A.ACS では，SDT-001 群，Sham 群及び経過観察群のいずれの群でも改善傾向はみられず，SDT-001 群と Sham 群の間に統計学的有意差は認められなかった．T.O.V.A.ACS では ADHD-RS-IV やその他の評価項目の結果と異なる傾向を示した．
以上より，SDT-001 を使用することによって，ADHD 症状が改善される可能性が示唆された．
盲検性確保に関するアンケートの結果より，SDT-001 群と Sham 群でアンケートの回答結果に差はなく，使用した本治験機器を被験者及び/又は代諾者が正確に判別できていなかったことから，本試験では盲検性が担保されていたと考えられた．

安全性の結果：
有害事象は，SDT-001 群で 38/108 例 (35.2%) に 56 件，Sham 群で 35/107 例 (32.7%) に 48 件，経過観察群で 9/46 例 (19.6%) に 12 件発現した．治験機器の使用中止に至った有害事象は認められなかった．有害事象のうち治験機器との関連ありと判定されたもの (治験機器による有害作用) は，SDT-001 群で 4/108 例 (3.7%) に 4 件，Sham 群で 4/107 例 (3.7%) に 5 件発現した．重度の有害事象は認められなかった．中等度の有害事象は，SDT-001 群の 2 例に 2 件 (反抗挑戦性障害及び剥離骨折が各 1 件) 及び Sham 群の 2 例に 3 件 (歯牙破折，上腕骨骨折及び損傷が各 1 件) 発現した．このうち，転帰が「回復」であった事象は，2 件 (歯牙破折及び損傷が各 1 件)，「軽快」であった事象は，2 件 (剥離骨折及び上腕骨骨折が各 1 件)，「未回復」であった事象は，1 件 (反抗挑戦性障害) であった．その他の有害事象及び治験機

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	(審査当局使用欄)
商品名： 未定		
機器名： SDT-001		
器による有害作用は全て軽度であった。重篤な有害事象（死亡を除く）は Sham 群で 1 例に 1 件（上腕骨骨折）発現したが、治験機器との関連なしと治験責任（分担）医師により判断された。 また、ゲームの依存性に関するアンケート結果から、ゲームの依存性を疑う事象は認められなかった。 以上より、有害事象及び治験機器による有害作用の種類・重症度・転帰に特記すべき事象は認められず、本機器の使用による安全性上の重要な問題はないと考えられた。 なお、本治験の統計解析計画書では、SDT-001 群と Sham 群の比較のみが計画されており、SDT-001 群（又は Sham 群）と経過観察群の比較は計画されていなかった。経過観察群に対する本機器の有効性は、追加解析資料（16.1.9）で考察した。 治験実施計画書からの逸脱等を踏まえ、本治験での新型コロナウイルス感染症による影響はなかったと考えられる。		
報告書作成日：2021 年 12 月 16 日		