

令和 7 年 2 月 6 日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] プログラム 02 疾病治療用プログラム
[一般的名称] 注意欠如多動症治療補助プログラム
[販 売 名] ENDEAVORRIDE（エンデバーライド）
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申 請 日] 令和 6 年 2 月 26 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 7 年 2 月 6 日の医療機器・体外診断薬部会プログラム医療機器調査会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事審議会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、次の条件を付した上で、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

本製造販売承認申請の承認条件

関連学会により作成された適正使用指針を周知し、医師に対する講習の実施等、本品が適切に用いられるよう必要な措置を講ずること。

審査報告書

令和 7 年 1 月 28 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類 別]: プ 02 疾病治療用プログラム
- [一 般 的 名 称]: 注意欠如多動症治療補助プログラム
- [販 売 名]: ENDEAVORRIDE (エンデバーライド)
- [申 請 者]: 塩野義製薬株式会社
- [申 請 年 月 日]: 令和 6 年 2 月 26 日
- [特 記 事 項]:
- [審 査 担 当 部]: プログラム医療機器審査部

審査結果

令和 7 年 1 月 28 日

[類 別]: プ 02 疾病治療用プログラム

[一 般 的 名 称]: 注意欠如多動症治療補助プログラム

[販 売 名]: ENDEAVORRIDE (エンデバーライド)

[申 請 者]: 塩野義製薬株式会社

[申 請 年 月 日]: 令和 6 年 2 月 26 日

【審査結果】

「ENDEAVORRIDE (エンデバーライド)」(以下「本品」という。)は、小児期の注意欠如多動症患者(以下「ADHD」という。)に対して使用されるプログラムである。本品はスマートフォン等の携帯情報端末機器にインストールして使用される。本品は、環境調整やその他の心理社会的治療が行われたが、効果が十分でない患者に対して使用することで、ADHD の症状を改善することを目的とする。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、ソフトウェア開発ライフサイクルプロセス及び性能に関する資料が提出され、特段問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、本邦で実施された A3831 試験、A3821 試験、米国で実施された Akili-001R 試験、AKIL-05 試験及び Akili-051 試験の試験成績書が提出された。

A3831 試験は、6～17 歳の ADHD 患者であって、環境調整を含む心理社会的治療が十分な期間実施されたものの十分な効果が見込めないと判断された患者を対象に実施された。主要評価項目「6 週間使用終了時における Attention deficit hyperactivity disorder rating scale IV (以下「ADHD-RS-IV」という。)(医師評価)不注意スコアのベースラインからの変化量」は本品群で-4.44、通常治療群で-1.47、その変化量の差は-2.97 (95%信頼区間-4.38～-1.56)であり、本品群で有意な減少を示した。また、ADHD-RS-IV (医師評価)合計スコア・多動／衝動スコアの変化量でも本品群で有意な減少を示した。ADHD-RS-IV (医師評価)各スコアがベースラインから 30%改善した被験者の割合等、副次評価項目においても、通常治療群と比較して本品群で改善傾向が確認された。

安全性について、A3821 試験及び A3831 試験の有害事象発現割合は本品群で高かったが、評価期間が長かったこと等が原因と考えられた。重篤な有害事象は A3831 試験で 1 例、A3821 試験で 1 例発現したが、治験機器との関連はなしと判断された。治験機器による有害作用は A3831 試験で 4 例、A3821 試験で 8 例発現したが、重症度は軽度で転帰は回復であつ

た。また、治験機器の不具合は A3831 試験で 15 件、A3821 試験で 7 件（単一課題群も含む）が報告されたが、いずれの不具合も重篤な有害事象を引き起こす可能性はないと判断された。A3821 試験及び A3831 試験の結果から、本品の安全性に特段の懸念はないと判断した。ただし、スマートフォン等を積極的に用いてビデオゲーム型のアプリケーションにより治療を行うことに伴い、電子機器への依存に関する潜在的なリスクが懸念される。このような治療の適切な導入を進めていくために、長期使用の必要性は本品の効果に関する適切な判定結果に基づき、慎重に判断する必要があることを注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による利用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）により注意喚起するとともに、関連学会により適正使用指針を策定することが適切と判断した。

A3831 試験では、本品の使用前に実施される環境調整や心理社会的治療の実施状況又は薬物治療歴の有無によらず有効性が示唆されたことに加えて、本邦及び米国臨床試験において、対象患者における年齢、国内外の医療環境差、薬物療法併用の有無及び User Experience（以下「UX」という。）の細かな差異によらず、一定の有効性を発揮する可能性が示唆されている。本品と薬物療法を併用した際に新たな安全性上の懸念も少ないため、十分な環境調整が行われたが効果が不十分な患者に対して、本品を環境調整、心理社会的治療や薬物療法との併用が可能な治療選択肢の 1 つとすることが妥当と判断した。また、ADHD の中でも多動／衝動優勢型については、本邦及び海外臨床試験における有効性及び安全性のデータが存在せず、多動／衝動優勢型患者に有効性及び安全性は評価されていないことから、本品の適応から除外することが適切と判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、プログラム医療機器調査会で審議されることが妥当と判断した。

<使用目的>

小児期における注意欠如多動症（ADHD）の治療補助

対象患者：不注意・多動-衝動性が共にみられる状態像又は不注意が優勢にみられる状態像の患者

<承認条件>

関連学会により作成された適正使用指針を周知し、医師に対する講習の実施等、本品が適切に用いられるよう必要な措置を講ずること。

審査報告

令和 7 年 1 月 28 日

審議品目

- [類 別] : プ 02 疾病治療用プログラム
- [一 般 的 名 称] : 注意欠如多動症治療補助プログラム
- [販 売 名] : ENDEAVORRIDE (エンデバーライド)
- [申 請 者] : 塩野義製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] : 令和 6 年 2 月 26 日 (製造販売承認申請)
- [申請時の使用目的] : 小児期における注意欠如多動症 (ADHD) の治療

[目次]

1. 審議品目の概要	6
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要	8
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	8
ロ. 設計及び開発に関する資料	12
ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料	13
ニ. リスクマネジメントに関する資料	14
ホ. 製造方法に関する資料	15
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	15
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	54
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断	54
4. 総合評価	54

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
ADE	Adverse device effect	治験機器に関連する有害事象
ADHD	Attention-deficit/hyperactivity disorder	注意欠如多動症
ADHD-RS-IV	Attention deficit hyperactivity disorder rating scale IV	(ADHD 評価スケール)
AE	Adverse event	有害事象
BRIEF	Behavior rating inventory of executive function	(子どもの実行機能に関する日常の行動を評価するための評価スケール)
CGI-I	Clinical global impression of improvement	臨床全般印象度－改善度
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Corona virus infectious disease, emerged in 2019	新型コロナウイルス感染症
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
DSM-5	Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition	精神疾患の診断・統計マニュアル 第 5 版
EQ-5D-Y (VAS)	The EuroQol 5 dimensions, Youth version (Visual analogue scale score)	(一般的健康状態を評価する質問票)
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IRS	Impairment rating scale	(子どもの家庭生活における問題を評価するための評価スケール)
ITT	Intention-to-treat	治療の意図に基づく
MAUDE	Manufacturer and user facility device experience	体外診断用医薬品及び分析機器を含む医療機器の不具合報告のデータベース
OS	Operating system	オペレーティングシステム
PedsQL	Pediatric quality of life inventory	(子どもの健康関連 Quality of Life を評価するための尺度)
PGA	Parent's global assessment	(ADHD 症状を総合的に評価するための指標)
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
TAU	Treatment as usual	通常治療
T.O.V.A.	Test of Variables of Attention	(注意及び抑制制御を測定する持続処理テスト)
UX	User Experience	ユーザーエクスペリエンス

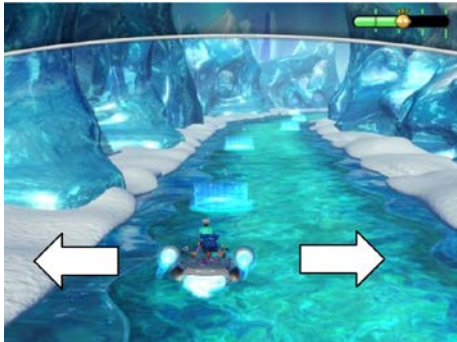
1. 審議品目の概要

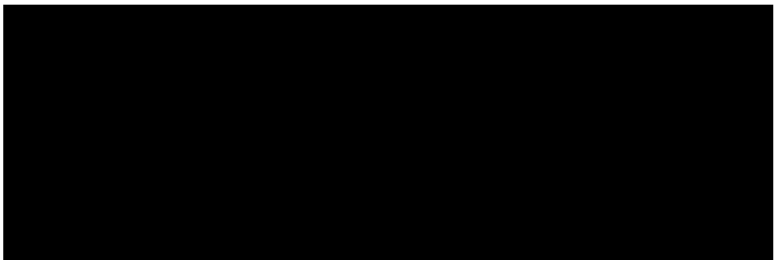
「ENDEAVORRIDE（エンデバーライド）」（以下「本品」という。）は、注意欠如多動症（Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. 以下「ADHD」という。）の患者に対して使用されるプログラム医療機器であり、患者が所有するスマートフォン等の汎用の携帯情報端末にインストールして使用されるビデオゲーム型のアプリケーションソフトウェアである。本品は、毎日 25 分、6 週間、継続的に使用し、6 週間後に 4 週間以上の観察期間を確保することが推奨されている。6 週間を 1 サイクルとし、1 サイクルごとに、医師が患者の症状や本品の使用状況等を確認した上で、継続使用の可否を判断する。

ADHD による不注意、多動性及び衝動性の症状は、主に大脳の前頭前野での認知処理過程の不全が関与していることが知られている¹。また、ADHD による認知機能低下に伴う特徴的な行動の一つとして、同時に 2 つの異なる操作を行うこと（以下「二重課題」という。）への適応力の低下（以下「二重課題干渉」という。）がある²。二重課題干渉は、二重課題を実行した際に個々の課題を単独で実施した場合よりも成績が低下する現象であり、前頭前野の一部の不全が原因であると報告されている^{3,4}。本品は、患者の処理能力に合わせて難易度を最適化した二重課題をゲーム形式で提供し、これらの課題を ADHD 患者に実施させることで、ADHD の主症状である不注意、多動性及び衝動性を改善させることを意図して開発された。

本品は、コアゲームプレイ機能、チュートリアル機能、XXXXXXXXXX機能及びXXXXXXXXXX機能を有する。各機能を、表 1 に示す。

表 1 本品の機能一覧

機能	内容
コアゲームプレイ機能 （二重課題を実行する機能）	本品が提供する二重課題は、以下の 2 つの組合せからなる。 - ステアリング：本品がインストールされている汎用の携帯情報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。 - タッピング：複数の選択肢の中からあらかじめ指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。
【ステアリング及びタッピングの操作イメージ】   ステアリング：指定の経路に沿って運転する操作 タッピング：指定の対象物に反応する操作	
コアゲームプレイ機能 （課題に対する動的な難易度調整をする機能）	患者が達成した課題レベルに応じて課題の難易度を調整する。XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX

機能	内容
	 
プレイ結果の表示機能	ゲームプレイの結果を表示する。
通知機能	以下の内容が通知される。    

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は以下のようなものであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 開発の経緯

<提出された資料の概略>

ADHD は、同年齢の子どもと比較して、頻繁で激しい不注意、多動性及び衝動性の 3 種類の主症状から定義される精神疾患であり、小児期に発症する⁵。文部科学省が実施した大規模調査⁶では、令和 4 年に全国の 1800 校の小中学校に在籍していた約 9 万人の児童・生徒のうち、「不注意」又は「多動性－衝動性」の問題を著しく示す割合は 4.0%と推定されており、首都圏在住の 4～12 歳の子どもを対象にした疫学調査では、ADHD の推定罹患率は 7.7%と報告されている⁷。ADHD は小児期に診断されることが多い疾患として知られ、小児期の ADHD 患者の約 50%が成人期にも症状を継続すると報告されている⁸。ADHD の症状は成長とともに変化する傾向があり、小学生でみられる症状は、忘れ物、持ち物の紛失及び衝動的な行動が多い。青年期早期には比較的症状が安定し、明確な運動性多動の症状は現れなくなるが、落ち着きのなさ、不注意、計画性のなさ及び衝動性に伴う困難は持続するとされている。

「注意欠如・多動症－ADHD－の診断・治療ガイドライン（第 5 版）」（以下「診断・治療ガイドライン」という。）において、ADHD に対する治療アルゴリズム（表 2）が定められており、各段階で実施される治療法（表 3）が示されている。

表 2 ADHD の治療アルゴリズム（診断・治療ガイドライン一部改変）

第 1 段階	環境調整 ⁱ を含む心理社会的治療を実施する。
第 2 段階	第 1 段階の効果が不十分であった場合と見なされた場合、第 1 段階の治療に重ねて薬物療法を実施する。
第 3 段階	第 2 段階の治療・支援が一定期間続いたところで効果判定を行い、もし効果が不十分であった場合であれば、環境調整を含む心理社会的治療及び薬物療法の効果の双方を真摯に評価し、必要であればそれぞれの修正を行って新たな治療・支援システムを確立する。
第 4 段階以降	第 3 段階の効果が不十分であった場合治療・支援を一定期間続け、効果が不十分であればさらに第 3 段階で行ったような環境調整を含む心理社会的治療と薬物療法の修正を検討する。

表 3 環境調整を含む心理社会的治療及び薬物治療の概要（診断・治療ガイドライン）

	環境調整を含む心理社会的治療	薬物治療
概要	薬物療法と並ぶ ADHD の治療の基本であり、薬物治療の開始前から行われる治療法である。治療（介入）を行う場所は、家庭、園、学校、医療機関、支援センター、民間施設等、多岐にわたる。 代表的なものとして、ペアレントトレーニングなどがある。	環境調整を含む心理社会的治療等を実施し効果が不十分だった患者に対し検討される治療法である。 国内で承認されている ADHD 治療薬は、4 剤（メチルフェニデート、リスデキサンフェタミン、アトモキセチン、グアンファシン）である。
根拠となる理論	一部の心理社会的治療のみエビデンスが確立されている。	ADHD 患者において機能不全が示唆されている実行機能 ⁱⁱ や報酬系機能 ⁱⁱⁱ を、神経刺激作用により高めると考えられる。

一方で、環境調整を含む心理社会的治療と薬物治療のそれぞれに課題があるとされている。環境調整を含む心理社会的治療は、保護者、教師又は医師が連携した上で個別に調整する必要がある、その対応方法は多岐にわたり、治療全体を体系化しにくく、実施できる医療機関は限られている⁹。薬物治療についても、患者本人及び保護者の薬物治療への抵抗感が強く¹⁰、服薬アドヒアランスが 13.2%～64%と低いこと¹¹が指摘されている。また、ADHD は小児期において早期に医療介入することが予後に重要だと認識されている¹²一方で、小児に中枢神経刺激薬を長期投与した場合に体重増加の抑制や成長遅延が報告されている^{13,14,15}。以上から、環境調整を含む心理社会的治療や薬物治療以外の新たな治療選択肢が望まれている。

ADHD による不注意、多動性及び衝動性の症状は、主に大脳の前頭前野の認知処理過程の不全が関与していること¹や ADHD による認知機能低下に伴う特徴的な行動の一つとして、二重課題への適応力の低下が知られている²。Akili Interactive Labs, Inc.（現

ⁱ 患者の生活において適応上の問題が生じている場（主に家庭や学校）の諸問題を調査し、その特徴を知り、患者の特性に応じた適応の手助けをすること（例：注意を散漫にさせる掲示物の撤去、座席の配置、指示の出し方を具体的で簡潔な内容にする等）

ⁱⁱ 目標を達成するために、適切に問題処理をこなしていくための機能

ⁱⁱⁱ 報酬に関わる意思決定を行う機能

AKILIINTERACTIVE LABS, INC. C/O Virtual Therapeutics. 以下「Akili 社」という。)は、ADHD 患者の前頭前野を活性化して認知機能を改善させるために、患者の処理能力に合わせて難易度を最適化した二重課題をゲーム形式で提供することで、ADHD の主症状である不注意、多動性及び衝動性を改善させることを意図して、米国にて「EndeavorRx」を開発した。本品の申請者である塩野義製薬株式会社は、Akili 社より EndeavorRx を導入し、本品の小児期における ADHD に対する有効性及び安全性を評価することを目的に、探索的試験（1909A3821。以下「A3821 試験」という。）と検証的試験（2129A3831。以下「A3831 試験」という。）を実施した。A3831 試験の成績及び国内外で実施された臨床試験の成績に基づき、今般、塩野義製薬株式会社から本品が承認申請された。

(2) 外国における使用状況

EndeavorRx は、米国において 2020 年 6 月 15 日に承認を取得し、「不注意優勢型又は混合型の ADHD と診断された 8～12 歳児のコンピュータにて評価された不注意症状の改善」を目的に使用されている。なお、米国では、ゲームのストーリーや操作キャラクター、衣装等が異なる複数のバージョンが使用されており、2024 年 10 月時点で累積 [REDACTED] 人の患者が EndeavorRx (Ver. 1.3.0～3.2.1) を、累計 [REDACTED] 人の患者が本品と同様のバージョン系統である [REDACTED] を使用している。また、欧州では 2020 年 6 月 23 日に「小児 ADHD 患者の注意障害及び抑制制御障害の治療」を目的とした CE マーク認証を取得しているが、販売はされていない。本品の主要な諸外国における許認可状況は表 4 のとおりである。

表 4 外国における使用状況（2024 年 10 月 30 日時点）

国名又は地域名	販売名 (バージョン)	許認可の年月日 (許認可の番号)	使用目的	販売 開始年	累積 使用者数
米国	EndeavorRx (Ver. 1.3.0～1.4.0)	2020 年 6 月 15 日 (DEN200026) 2023 年 12 月 13 日 (K231337)	<u>Intended Use</u> A digital therapy device for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a software intended to provide therapy for ADHD or any of its individual symptoms as an adjunct to clinician supervised treatment. <u>Indications for use</u> EndeavorRx is a digital therapeutic indicated to improve attention function as measured by computer-based testing in children ages 8-12 years old with primarily inattentive or combined type ADHD, who have a demonstrated attention issue. Patients who engage with EndeavorRx demonstrate improvements in a digitally assessed measure Test of Variables of Attention (TOVA) of sustained and selective attention and may not display benefits in typical behavioral symptoms, such as hyperactivity. EndeavorRx should be considered for use as part of a therapeutic program that may include: clinician-directed therapy,	2020 年	[REDACTED]

国名又は地域名	販売名 (バージョン)	許認可の年月日 (許認可の番号)	使用目的	販売 開始年	累積 使用者数
			medication, and/or educational programs, which further address symptoms of the disorder.		
	EndeavorRx (Ver. 1.4.1～1.5.3)		<u>Intended Use</u> A digital therapy device for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a software intended to provide therapy for ADHD or any of its individual symptoms as an adjunct to clinician supervised treatment.	2020 年	
	EndeavorRx (Ver. 2.0.0～2.1.0)		<u>Indications for use</u> EndeavorRx is a digital therapeutic indicated to improve attention function as measured by computer-based testing in children ages 8-12 years old with primarily inattentive or combined type ADHD, who have a demonstrated attention issue. Patients who engage with EndeavorRx demonstrate improvements in a digitally assessed measure Test of Variables of Attention (TOVA) of sustained and selective attention and may not display benefits in typical behavioral symptoms, such as hyperactivity. EndeavorRx should be considered for use as part of a therapeutic program that may include: clinician-directed therapy, medication, and/or educational programs, which further address symptoms of the disorder.	2021 年	
	EndeavorRx (Ver. 3.0.0～3.2.0)		<u>Intended Use</u> A digital therapy device for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a software intended to provide therapy for ADHD or any of its individual symptoms as an adjunct to clinician supervised treatment. <u>Indications for use</u> EndeavorRx is a digital therapeutic indicated to improve attention function as measured by computer-based testing in children ages 8-17 years old with primarily inattentive or combined type ADHD, who have demonstrated attention issue. Patients who engage with EndeavorRx demonstrate improvements in a digitally assessed measure Tests of Variables of Attention (TOVA) of sustained and selective attention and may not display benefits in typical behavioral symptoms, such as hyperactivity. EndeavorRx should be considered for use as part of a therapeutic program that may include: cliniciandirected therapy, medication, and/ or educational programs, which further address symptoms of the disorder.	2023 年	
欧州	-	2020 年 6 月 23 日 (CE マーク 認証)	Prescription-only digital therapeutic software intended for the treatment of attention and inhibitory control deficits in	N/A	N/A

国名又は 地域名	販売名 (バージョン)	許認可の年月日 (許認可の番号)	使用目的	販売 開始年	累積 使用者数
			pediatric patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).		

N/A = not applicable

(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

米国での販売開始から現在に至るまで、Akili 社から米国食品医薬品局へ不具合等は報告されていない。Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) において、voluntary report による EndeavorRx の効果の低さに関する報告 1 件が確認されている。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する規格として、本品の各機能 (

に関する規格が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、申請者が設定した当該規格に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

JIS T 2304:2017「医療機器ソフトウェア—ソフトウェアライフサイクルプロセス」に準じた本品の安全設計及び保守に必要なライフサイクルプロセスの実施状況の概要を示す資料が提出された。本品のソフトウェア安全クラスをクラス B とし、当該クラスに求められる管理がなされていることが評価された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された資料について、後述するハ項「法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料」の<総合機構における審査の概要>で述べる事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 性能に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する資料として、各機能が適切に動作することを評価した資料が提出さ

れた。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、申請者が提出した各機能が適切に動作することを評価した資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ．法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について以下のように審査した。

- (1) 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか。）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項「臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の有効性及び安全性を確保するためには、本品が適切な臨床的位置づけにおいて使用されるよう情報提供を行うことが重要であることから、本品の使用目的を検討するとともに、注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）等の措置を講じるように申請者に指示した。また、慎重に経過観察が行われること等も重要であることから、関連学会により適正使用指針を策定し、それを遵守して使用するよう承認条件を付すこととした。

- (2) 医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第 2 条への適合性については、後述する二項「リスクマネジメントに関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べる事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。
- (3) 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項「臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、臨床試験において本品により一定の臨床的意義のある ADHD の症状改善が認められたことが確認されたことから、特段の問題はないと判断した。

- (4) プログラムを用いた医療機器に対する配慮を定めた第 12 条への適合性については、以

前述した口項「設計及び開発に関する資料」の「(1) 性能及び安全性に関する規格」及び「(2) 安全性に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、ソフトウェアライフサイクルプロセスへの対応が適切になされていること、及び本品が適切に動作することが評価されており、妥当性が示された。なお、第12条の第3項については経過措置期間の対応を適用しているが、後述する二項「リスクマネジメントに関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べる事項も踏まえて総合的に審査した。以上の結果から第12条への適合性は問題ないと判断した。

- 後述するへ項「臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の有効性及び安全性を確保するためには、本品が適切な臨床的位置づけにおいて使用されるよう情報提供をしていくことが重要である。このため、本品の使用目的を検討するとともに注意事項等上での情報提供等の必要な措置を講ずるように申請者へ指示した。

JIS T 14971: 2012「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ、本品について実施されたリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

サイバーセキュリティの確保に関し、「医療機器のサイバーセキュリティの確保に関するガイダンスについて」（平成 30 年 7 月 24 日付け薬生機審発 0724 第 1 号、薬生安発 0724 第 1 号）を参考に評価を実施した。

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、サイバーセキュリティの確保に関する申請者の説明、及び前述したハ項「法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

「医療機器プログラムの取扱いについて」（平成 26 年 11 月 21 日付け薬食機参発 1121 第 33 号、薬食安発 1121 第 1 号、薬食監麻発 1121 第 29 号）に基づき、資料の提出は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、前述の通知に基づき本品の製造方法に関する資料の添付を省略することについて、特段の問題はないと判断した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

＜提出された資料の概略＞

本品の有効性及び安全性を評価する資料として、臨床試験（国内 2 試験、海外 3 試験）の成績が提出された（表 5）。なお、以下では主な試験成績について記載する。

表 5 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

試験名	実施国	試験デザイン	被験対象	使用機器
国内検証的試験 (A3831)	日本	無作為化、非盲検、並行群間比較	6～17 歳の小児 ADHD 患者	本品
国内探索的試験 (A3821)		無作為化、二重盲検、並行群間比較 (経過観察群は非無作為化、非盲検)		
ワードパズル ゲーム対照試験 (Akili-001R)	米国	無作為化、二重盲検、並行群間比較	8～12 歳の小児 ADHD 患者	類似品 (※1)
中枢神経刺激薬 併用試験 (AKIL-05)		非無作為化、非盲検、前後比較	8～14 歳の小児 ADHD 患者	
青年 ADHD 患者対象試験 (Akili-051)		非盲検、単群、前後比較	13～17 歳の青年期 ADHD 患者	類似品 (※2)

※1 ストーリー等の表示内容は本品と異なるが、操作方法は同一

※2 ストーリー等の表示内容が本品と異なり、タッピングに関する仕様も一部本品と異なる

(1) A3831 試験（実施期間：2022 年 5 月～2023 年 12 月）

1) 試験デザイン

A3831 試験は、6～17 歳の ADHD 患者であって、環境調整を含む心理社会的治療が十分な期間実施されたものの十分な効果が見込めないと判断された患者に対する本品の有効性及び安全性を評価することを目的に、国内 44 施設で実施された前向き多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験である。A3831 試験の概略を表 6 及び図 2 に示す。

A3831 試験の比較パートでは、環境調整を含む心理社会的治療とともに本品を 6 週間使用する群（以下「本品群」という。）と環境調整を含む心理社会的治療のみを実施可能とする通常治療群（以下「通常治療群」という。）の 2 群において、A3831 試験への登録後 6 週時点での有効性の優越性の検証及び安全性の比較検討が実施された。また、被験者は、適格性評価のために 2～4 週間の環境調整を含む心理社会的治療が実施され、効果が見込めないと判断された後に無作為化され、2 対 1 の割合で本品群と通常治療群に割り付けられて登録された（図 2）。

また、繰り返しパートでは、本品を再使用した際の安全性、忍容性及び有効性を評価するため、比較パートを完了した被験者が登録された。なお、比較パートで通常治療群に割り付けられた被験者も、繰り返しパートにおいて本品の使用が可能とされた（図 2）。

表 6 A3831 試験の概要

【比較パート（無作為化非盲検並行群間比較試験）】

項目	概略
目的	本品を 6 週間使用した時の通常治療群*と比較した本品の有効性及び安全性を評価する。 *: 環境調整を含む心理社会的治療のみを実施する比較対照群。実施中の環境調整を含む心理社会的治療の追加及び実施条件は変更可とした。なお、本品群でも、治験期間中は環境調整を含む心理社会的治療は実施可とした。
対象患者	小児 ADHD 患者（6～17 歳）
主な選択基準	(1) 同意取得時に、精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition. 以下「DSM-5」という。）の診断基準による主診断*が ADHD であり、診断分類コードが以下の病型を満たす患者。 ・ 314.01 (F90.2) 混合して存在（以下「混合型」という。） ・ 314.00 (F90.0) 不注意優勢に存在（以下「不注意優勢型」という。） ・ 314.01 (F90.1) 多動／衝動優勢に存在（以下「多動／衝動優勢型」という。） * 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 (2) 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。 (3) 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。 (4) Visit 1 及び Visit 2 の attention deficit hyperactivity disorder rating scale IV（以下「ADHD-RS-IV」という。）（医師評価）不注意スコアが 15 点以上である患者。 (5) Visit 2 時点で教師評価結果を確認できた患者。 (6) 自由意思による治験参加の同意を代諾者から文書で取得できる患者。
主な除外基準	(1) 統合失調症スペクトラム障害、うつ病や双極性障害等の精神疾患を有する患者。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する。 (2) 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る場合は知能検査を実施し、その結果が IQ 70 未満の患者。 (3) 痙攣又は重症なチック障害（トゥレット障害を含む。）の合併若しくは既往がある患者。ただし、熱性痙攣の合併若しくは既往がある患者は組入れ可とする。 (4) 同意取得時～Visit 2 に併用禁止薬／併用禁止療法を使用した患者。 (5) 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若しくは過去に参加したことがある患者。 (6) Visit 2 の ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコアの変化率が Visit 1 と比較して 30%を超えた患者。 (7) 身体的及びその他の理由により、本品の操作や本治験に特化した動作を伴う検査が実施できないと判断された患者（例：難聴、色覚異常、手や腕の骨折等。） (8) ゲーム障害が疑われる患者。 (9) 自殺傾向のある患者。
症例数	FAS : 163 例（本品群 109 例、通常治療群 54 例）
	PPS : 142 例（本品群 90 例、通常治療群 52 例）
	安全性解析対象例数 : 164 例（本品群 109 例、通常治療群 55 例）
主要評価項目	6 週間使用終了時（week 6）における ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコアのベースラインからの変化量
副次評価項目	主要な副次評価項目 ・ Week 6 における ADHD-RS-IV（医師評価）合計スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 6 における ADHD-RS-IV（医師評価）多動／衝動性スコアのベースラインからの変化量 その他の副次評価項目 ・ 各評価時点（week 6 を除く。）における ADHD-RS-IV（医師評価）合計スコア、不注意スコア、及び多動／衝動性スコアのベースラインからの変化量 ・ 各評価時点における ADHD-RS-IV（医師評価）合計スコア、不注意スコア、及び多動／衝動性スコアがベースラインから 30%改善した試験参加者の割合（30%レスポnderの割合）

	- 各評価時点における以下の評価尺度のベースラインからの変化量 - ADHD-RS-IV (教師評価) 合計スコア、不注意スコア、及び多動／衝動性スコア - Behavior Rating Inventory of Executive Function (以下「BRIEF」という。) - Conners 3 保護者用 - Impairment Rating Scale (以下「IRS」という。) - Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales (以下「PedsQL Generic Core Scales」という。)(Standard Version) (Parent/Proxy Report) - The EuroQol 5 dimensions, Youth Version (以下「EQ-5D-Y」という。) - 各評価時点における Clinical Global Impression of Improvement (以下「CGI-I」という。) - 各評価時点における Parent's global assessment (以下「PGA」という。)
安全性評価項目	- 有害事象^{※1}、治験機器による有害作用^{※2}、Columbia-Suicide Severity Rating Scale (以下「C-SSRS」という。) - ゲーム依存性評価に関するアンケート (繰り返しパートでは本品群のみ実施)
探索的評価項目	- 一般ゲームの実施状況に関するアンケート - 終了時アンケート及び追跡アンケート

※1 治験機器との因果関係によらない有害な事象

※2 治験機器との因果関係がある有害な事象

【繰り返しパート (非盲検単群)】

項目	内容
目的	本品を1サイクル (6週間) 使用した患者を対象に、本品を追加1サイクル (6週間) 使用した時の有効性及び安全性を評価する。
対象疾患	除外基準に以下の事項が追加されたのみで、その他の項目は比較パートと同一
選択基準	繰り返しパートの治療期開始前 (Visit 1) の時点で、先行する比較パート期間中に発現した有害事象が未回復で、治験責任 (分担) 医師が繰り返しパートへの参加を不適当と判断した患者。
除外基準	
症例数	FAS : 126 例 (本品／本品群 75 例、通常治療／本品群 51 例)
	安全性解析対象例数 : 126 例 (本品／本品群 75 例、通常治療／本品群 51 例)
主な副次評価項目	ADHD-RS-IV (医師評価) 合計スコア、不注意スコア、及び多動／衝動性スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量
安全性評価項目	- 有害事象^{※1}、治験機器による有害作用^{※2}、C-SSRS - ゲーム依存性評価に関するアンケート (繰り返しパートでは本品群のみ実施)
探索的評価項目	- 一般ゲームの実施状況に関するアンケート - 終了時アンケート及び追跡アンケート

※1 治験機器との因果関係によらない有害な事象

※2 治験機器との因果関係がある有害な事象

本品群	比較パート（無作為化非盲検）		繰り返しパート（非盲検単群）		
	治療期 （6 週）	後観察期 （4 週）	治療期 （6 週）	後観察期 （12 週）	追跡アンケート （最大 24 週）
	<本品使用>	<本品使用なし>	<本品使用>	<本品使用なし>	<本品使用なし>
	<-----環境調整を含む心理社会的治療（変更可）----->				
	比較パート （無作為化非盲検）		繰り返しパート（非盲検単群）		
通常 治療群	治療期 （6 週）	治療期 （6 週）	後観察期 （12 週）	追跡アンケート （最大 24 週）	
	<本品使用なし>	<本品使用>	<本品使用なし>	<本品使用なし>	
	<-----環境調整を含む心理社会的治療（変更可）----->				

図 2 A3831 試験デザインの概要図

A3831 試験の比較パートにおいて、主要評価項目は登録後 6 週時点における ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコアのベースラインからの変化量と設定された。A3821 試験の結果を踏まえ、登録後 6 週時点における ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコアのベースラインからの変化量の群間差（本品群－通常治療群）を-2.5、標準偏差を 4.0 と仮定し、有意水準両側 0.05、検出力 90%、本品群と通常治療群の割付け比を 2 : 1 とした際の必要症例数は、本品群は 90 例、通常治療群は 45 例であることから、合計 150 例と設定された。A3831 試験の症例数の内訳は表 7 のとおりである。

表 7 A3831 試験の症例数の内訳

【比較パート】			本品 (N=109) N (%)	通常治療 (N=55) N (%)
完了・中止	完了		104 (95.4)	53 (96.4)
	中止		5 (4.6)	2 (3.6)
	中止理由	有害事象	1 (0.9)	0
		被験者の申し出	4 (3.7)	2 (3.6)
	中止時期	治療期	2 (1.8)	2 (3.6)
		後観察期	3 (2.8)	—
繰り返しパートへ の移行	Yes		75 (68.8)	51 (92.7)
	No		34 (31.2)	4 (7.3)
	移行しない理由	組入れ基準を満たさなかった場合	0	0
		インフォームド・コンセント／アセントが得られない	29 (26.6)	2 (3.6)
		中止	5 (4.6)	2 (3.6)

【繰り返しパート】		本品/本品 (N=75) N (%)	通常治療/本品 (N=51) N (%)	全体 (N=126) N (%)
完了		68 (90.7)	49 (96.1)	117 (92.9)
中止		7 (9.3)	2 (3.9)	9 (7.1)
中止理由	治験実施計画書 からの逸脱	1 (1.3)	0	1 (0.8)
	被験者の申し出	6 (8.0)	2 (3.9)	8 (6.3)
中止時期	治療期	3 (4.0)	1 (2.0)	4 (3.2)
	後観察期	4 (5.3)	1 (2.0)	5 (4.0)

2) 患者背景

A3831 試験に組み入れられた FAS 解析集団の患者背景の概要を表 8 に示すとおりであった。なお、繰り返しパートの患者背景は、比較パートの開始前に収集された情報に基づいている。

表 8 A3831 試験に組み入れられた FAS 解析集団の患者背景（概要）

【比較パート】		本品 N = 109	通常治療 N = 54
性別（人数）	男性（割合）	81 (74.3)	40 (74.1)
	女性（割合）	28 (25.7)	14 (25.9)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	9.8 (2.7)	9.5 (2.7)
	最小値	6	6
	中央値	9.0	9.0
	最大値	17	17
	≥ 6 to ≤ 12（割合）	91 (83.5)	47 (87.0)
	≥ 13 to ≤ 17（割合）	18 (16.5)	7 (13.0)
ADHD の適応を有する薬物治療歴	あり（割合）	30 (27.5)	13 (24.1)
	なし（割合）	79 (72.5)	41 (75.9)
環境調整を含む心理社会的治療の治療歴	あり（割合）	109 (100.0)	54 (100.0)
	なし	0	0
ADHD 病型	混合型	45 (41.3)	23 (42.6)
	不注意優勢型	64 (58.7)	31 (57.4)
	多動／衝動優勢型	0	0
ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコアの ベースライン値	平均値（標準偏差）	20.8 (3.3)	21.3 (3.3)
	最小値	15	15
	中央値	20.0	22.0
	最大値	27	27
	< 19（割合）	31 (28.4)	14 (25.9)
	≥ 19（割合）	78 (71.6)	40 (74.1)

【繰り返しパート】		本品/本品 ^{※1} N = 75	通常治療/本品 ^{※2} N = 51	合計 N = 126
性別	男性	57 (76.0)	38 (74.5)	95 (75.4)
	女性	18 (24.0)	13 (25.5)	31 (24.6)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	9.5 (2.7)	9.4 (2.7)	9.4 (2.7)
	最小値	6	6	6
	中央値	9.0	9.0	9.0
	最大値	17	17	17
	≥ 6 to ≤ 12（割合）	64 (85.3)	45 (88.2)	109 (86.5)

【繰り返しパート】		本品/本品※1 N = 75	通常治療/本品※2 N = 51	合計 N = 126
	≥ 13 to ≤ 17 (割合)	11 (14.7)	6 (11.8)	17 (13.5)
ADHD の適応を有する薬物治療歴	あり	22 (29.3)	12 (23.5)	34 (27.0)
	なし	53 (70.7)	39 (76.5)	92 (73.0)
環境調整を含む心理社会的治療の治療歴	あり	75 (100.0)	51 (100.0)	126 (100.0)
	なし	0	0	0
ADHD 病型	混合型	33 (44.0)	21 (41.2)	54 (42.9)
	不注意優勢型	42 (56.0)	30 (58.8)	72 (57.1)
	多動／衝動優勢型	0	0	0
ADHD-RS-IV (医師評価) 不注意スコアのベースライン値	平均値 (標準偏差)	20.7 (3.5)	21.4 (3.3)	21.0 (3.4)
	最小値	15	16	15
	中央値	20.0	22.0	21.0
	最大値	27	27	27
	< 19 (割合)	24 (32.0)	13 (25.5)	37 (29.4)
	≥ 19 (割合)	51 (68.0)	38 (74.5)	89 (70.6)

※1 比較パートに引き続き、繰り返しパートでも本品を 6 週間使用した群

※2 比較パートでは通常治療を実施し、繰り返しパートで本品を 6 週間使用した群

3) 試験成績

① 比較パートの有効性

i) 主要評価項目

A3831 試験は、通常治療群に対する本品群の優越性を仮説検証することを目的に実施された。主要評価項目は、登録から 6 週時点における ADHD-RS-IV (医師評価) 不注意スコアのベースラインからの変化量と設定された。その結果登録後 6 週時点の ADHD-RS-IV (医師評価) 不注意スコアのベースラインからの調整平均変化量 (標準誤差) は、本品群で-4.44 (0.49)、通常治療群で-1.47 (0.65) であった (表 9)。その変化量の差は、-2.97 (95% CI : -4.38, -1.56) ($p < 0.0001$) であり、本品群は通常治療群と比較して有意な減少を示した。

表 9 ADHD-RS-IV (医師評価) 不注意スコアの変化量

	群	ベースラインからの 変化量	通常治療との比較	
		調整平均変化量 (標準誤差)	調整平均変化量の差 [95% CI]	P 値
ADHD-RS-IV (医師評価) 不注意スコア	通常治療	-1.47 (0.65)	-2.97 [-4.38, -1.56]	<.0001
	本品	-4.44 (0.49)		

ii) 主要な副次評価項目

主要な副次評価項目として、登録後 6 週時点での ADHD-RS-IV (医師評価) 合計スコアの変化量及び ADHD-RS-IV (医師評価) 多動／衝動性スコアの変化量が設定された。

主要な副次評価項目の結果を表 10 に示す。登録後 6 週時点の ADHD-RS-IV (医師評価) 合計スコアのベースラインからの調整平均変化量 (標準誤差) は、本品群で-7.02 (0.74)、通常治療群で-2.46 (0.99) であった。変化量は、通常治療群と比較して本品群で有意な減少を示し、その差は-4.56 (95% CI : -6.75, -2.38) ($p < 0.0001$) であった。また、ADHD-RS-IV

(医師評価) 多動／衝動性スコアのベースラインからの調整平均変化量は、本品群で-2.57 (0.37)、通常治療群で-1.02 (0.49) であった。変化量は、通常治療群と比較して本品群で有意な減少を示し、その差は-1.55 (95% CI : -2.64, -0.46) (p = 0.0056) であった。

表 10 ADHD-RS-IV (医師評価) 合計スコア及び多動／衝動性スコアの変化量

	群	ベースラインから の変化量	通常治療との比較	
		調整平均変化量 (標準誤差)	調整平均変化量の差 [95% CI]	P 値
ADHD-RS-IV (医師評価) 合計スコア	通常治療	-2.46 (0.99)	-4.56 [-6.75, -2.38]	<.0001
	本品	-7.02 (0.74)		
ADHD-RS-IV (医師評価) 多動／衝動性スコア	通常治療	-1.02 (0.49)	-1.55 [-2.64, -0.46]	0.0056
	本品	-2.57 (0.37)		

iii) その他の副次評価項目

その他の副次評価項目のうち、登録後 6 週時点での ADHD-RS-IV (医師評価) 合計スコア、不注意スコア及び多動／衝動性スコアがベースラインから 30%改善した被験者（以下「30%レスポnder」という。）の割合を表 11 に、ADHD-RS-IV (教師評価) 合計スコア、不注意スコア、及び多動／衝動性スコアを表 12 に示す。30%レスポnderは通常治療群と比較して本品群で大きく、被験者の教師が評価した ADHD-RS-IV (教師評価) の各スコアについても、改善傾向が確認された。なお、30%レスポnderや ADHD-RS-IV (教師評価) の各スコア以外のその他の副次評価項目においても、同様の傾向が確認された。

表 11 各評価項目の治療期終了時 week 6 でのレスポnderの割合

	本品 N = 109		通常治療 N = 54		通常治療との比較	
	n	30%レスポ nder (%)	n	30%レスポ nder (%)	レスポnderの割合 の差 (%) [95% CI]	P 値
ADHD-RS-IV (医師評価) 合計スコア	94	33 (35.1)	52	5 (9.6)	25.3 [12.5, 38.1]	0.0010
ADHD-RS-IV (医師評価) 不注意スコア	94	27 (28.7)	52	5 (9.6)	18.8 [6.5, 31.1]	0.0092
ADHD-RS-IV (医師評価) 多動／衝動性スコア	89	44 (49.4)	52	7 (13.5)	34.0 [19.6, 48.4]	<.0001

表 12 各評価項目の治療期終了時 week 6 でのベースラインからの変化量及び群間比較

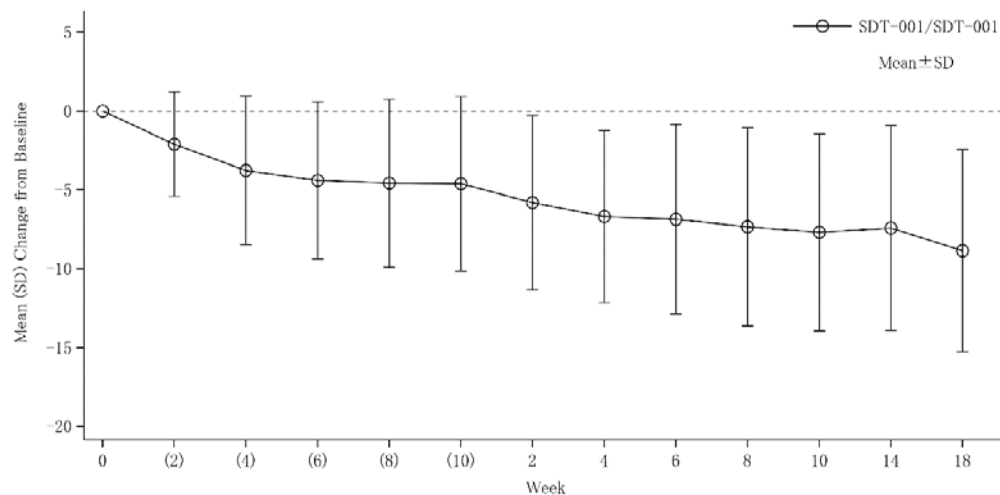
	本品 N = 109		通常治療 N = 54		通常治療との比較	
	n	ベースラインから の調整平均変化量 [95% CI]	n	ベースラインから の調整平均変化量 [95% CI]	調整平均変化 量の差 [95% CI]	P 値
ADHD-RS-IV (教師評価) 合計スコア	96	-0.7 [-2.4, 0.9]	51	0.0 [-2.1, 2.0]	-0.7 [-2.8, 1.4]	0.4984
ADHD-RS-IV (教師評価) 不注意スコア	96	-0.05 [-1.00, 0.90]	51	0.56 [-0.60, 1.72]	-0.61[-1.79, 0.57]	0.3106

	本品 N = 109		通常治療 N = 54		通常治療との比較	
	n	ベースラインからの調整平均変化量 [95% CI]	n	ベースラインからの調整平均変化量 [95% CI]	調整平均変化量の差 [95% CI]	P 値
ADHD-RS-IV（教師評価） 多動／衝動性スコア	96	-0.7 [-1.6, 0.2]	51	-0.6 [-1.7, 0.5]	-0.1 [-1.2, 1.0]	0.8554

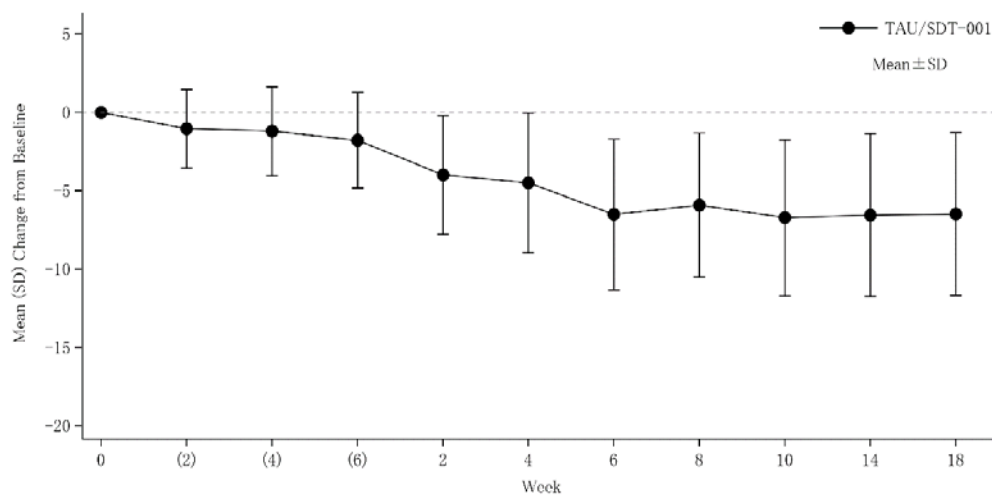
② 繰り返しパートの有効性

副次評価項目のうち、各評価時点における ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコア、合計スコア及び多動／衝動性スコアのベースラインからの変化量を図 3～図 5 に示す。比較パート登録時のスコアをベースラインとした場合、比較パートに引き続き、繰り返しパートでも本品を 6 週間使用した群（以下「本品／本品群」という。）及び比較パートでは通常治療を実施し、繰り返しパートで本品を 6 週間使用した群（以下「通常治療／本品群」という。）ともに比較パートでみられたスコアの減少は、繰り返しパートの治療期でもみられ、後観察期でもスコア減少の継続が確認された。

① 本品／本品群



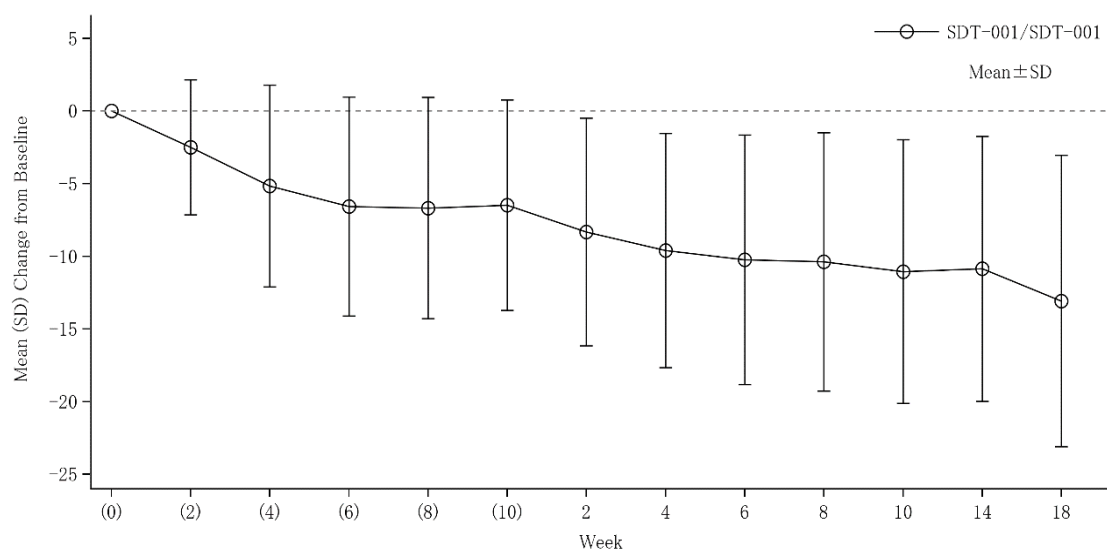
② 通常治療／本品群



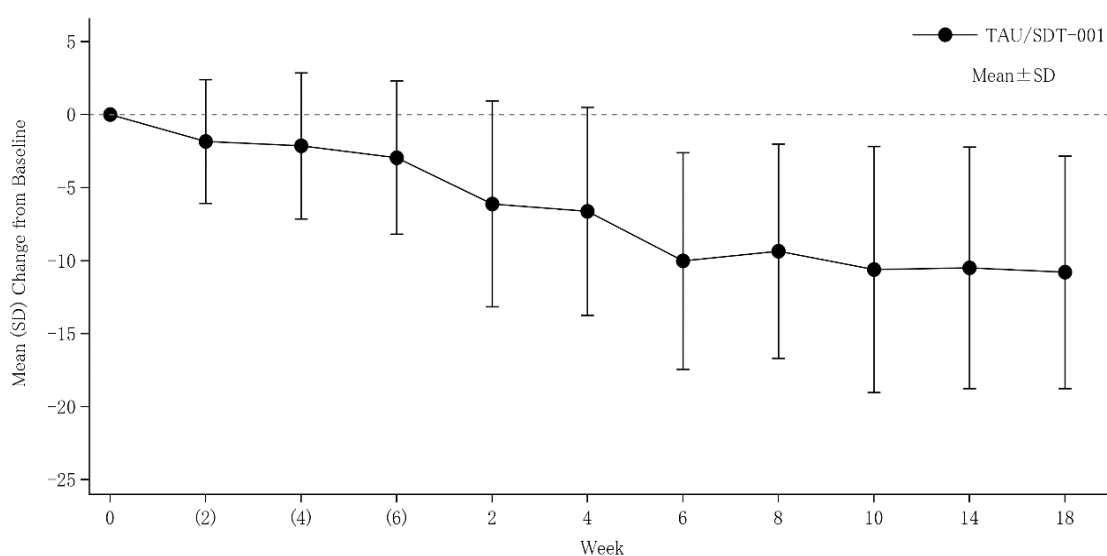
SD = standard deviation、TAU = 通常治療 括弧書きの week は、比較パートの登録後の週を表す。

図 3 ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコアの推移図（繰り返しパート）

① 本品／本品群



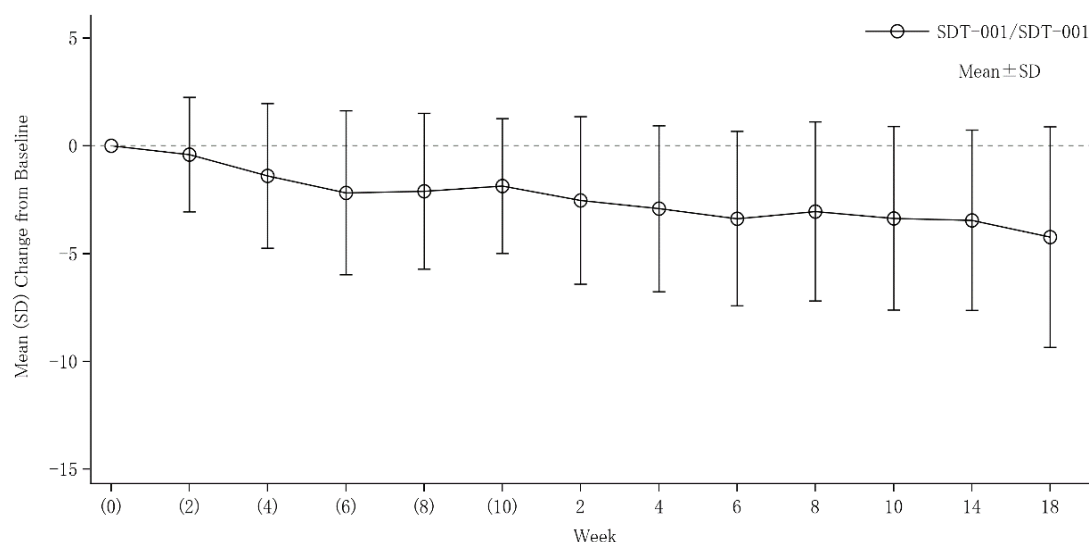
② 通常治療／本品群



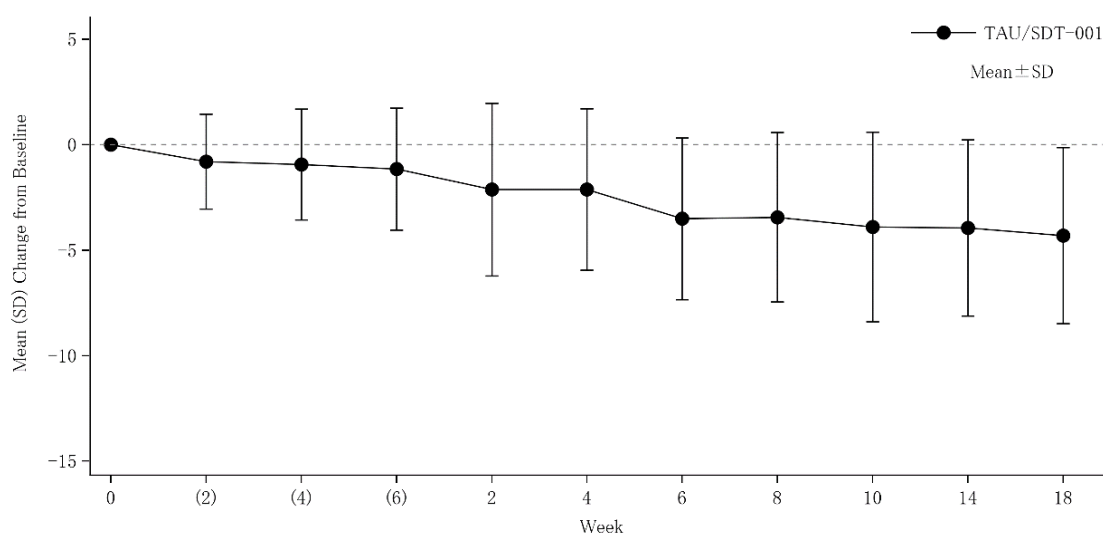
SD = standard deviation、TAU = 通常治療 括弧書きの week は、比較パートの登録後の週を表す。

図 4 ADHD-RS-IV（医師評価）合計スコアの推移図（繰り返しパート）

① 本品／本品群



② 通常治療／本品群



SD = standard deviation、TAU = 通常治療 括弧書きの week は、比較パートの登録後の週を表す。

図 5 ADHD-RS-IV（医師評価）多動／衝動性スコアの推移図（繰り返しパート）

③ 探索的評価項目

比較パートから繰り返しパートの後観察期までの観察が完了した患者のうち、追跡調査開始後 24 週時点（本品／本品群では本品使用開始後 52 週時点、通常治療／本品群では本品使用開始後 42 週時点）で ADHD に対する薬物治療を開始しなかった患者の割合は 59.0%（本品／本品群で 66.2%、通常治療／本品群で 49.0%）であった（表 13）。

表 13 比較パートから繰り返しパートの後観察期までの観察が完了した患者における
追跡調査開始後 24 週時点での ADHD に対する治療方針

追跡調査開始後 24 週時点での薬物治療の開始の有無 ^{※1}	比較パート～繰り返しパートの 後観察期までの観察完了例		
	本品/本品 N=68 n (%)	通常治療/ 本品 N=49 n (%)	合計 N=117 n (%)
あり	23 (33.8)	25 (51.0)	48 (41.0)
- ADHD に対する薬物治療を開始	17 (25.0)	17 (34.7)	34 (29.1)
- 環境調整や心理社会的治療を継続（被験者/保護者の希望により薬物治療が選択できないため）	6 (8.8)	8 (16.3)	14 (12.0)
なし	45 (66.2)	24 (49.0)	69 (59.0)
- 環境調整や心理社会的治療を継続（被験者/保護者の希望により薬物治療が選択できないため、との理由を除く）	41 (60.3)	23 (46.9)	64 (54.7)
- その他 ^{※2}	4 (5.9)	1 (2.0)	5 (4.3)

※1 追跡調査開始後 24 週時点までに得られた終了時アンケート又は追跡アンケートの結果が、以下の場合に、ADHD に対する薬物治療を開始したもののみなして集計した。

- ① 終了時アンケートで「ADHD に対する薬物治療を開始」と回答した場合
- ② 終了時アンケートで「試験参加者/保護者の希望により、薬物治療が選択できないため」と回答した場合
- ③ 追跡アンケートで「環境調整や心理社会的治療を継続」以外（「ADHD に対する薬物治療を開始」、「その他」、「追跡不能と判断」）と回答した場合。ただし、「環境調整や心理社会的治療を継続」の回答であっても、選択理由が「試験参加者/保護者の希望により、薬物治療が選択できないため」の場合は、ADHD に対する薬物治療を開始したもののみとした。

※2 終了時アンケートで「その他」を選択した症例、及び追跡アンケートでの回答は前述の③に該当するものの、追跡調査開始後 24 週時点で回答が得られず、その時点で「ADHD に対する薬物治療を開始」とみなされなかった症例。

④ 有害事象

比較パートにおける、有害事象^{iv}及び治験機器による有害作用^vの事象別発現割合を表 14 に示す。登録後 6 週までの治療期中に、いずれかの群で 3 例以上発現した有害事象は、COVID-19（本品群で 7.3% [8/109 例]、通常治療群で 1.8% [1/55 例]）、上咽頭炎（本品群で 8.3% [9/109 例]、通常治療群で 3.6% [2/55 例]）、頭痛及び上気道の炎症（いずれも本品群で 2.8% [3/109 例]、通常治療群で 0%）であった。また、4 週間の後観察期まで含め、本品群において 3 例以上発現した有害事象は、COVID-19 (11.9% [13/109 例])、上咽頭炎 (10.1% [11/109 例])、インフルエンザ (3.7% [4/109 例])、頭痛及び上気道の炎症（各 2.8% [3/109 例]）であった。

有害事象は、重症度がいずれも軽度又は中等度、転帰はほとんどが回復又は軽快であった。治験機器の使用中止に至った有害事象は、本品群の 1 例に 1 件発現しており、欲求不満耐性低下であった。治験機器との関連ありと判断されたものの、重症度は軽度であり、治験機器の使用中止後にその他の処置を要することなく回復した。

治験機器による有害作用は、本品群で欲求不満耐性低下（前述の症例）、頭痛、及び悪心

^{iv} 治験機器との因果関係によらない有害な事象

^v 治験機器との因果関係がある有害な事象

が各 0.9% (1/109 例) で発現したが (表 15)、いずれも重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

表 14 有害事象の事象別発現割合 (比較パート)

	本品 Weeks 0 to 10 N = 109		通常治療 Weeks 0 to 6 N = 55		本品 Weeks 0 to 6 N = 109	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any AEs	44 (40.4)	64	10 (18.2)	12	33 (30.3)	47
感染症及び寄生虫症	33 (30.3)	40	4 (7.3)	5	23 (21.1)	28
- COVID-19	13 (11.9)	13	1 (1.8)	1	8 (7.3)	8
- 上咽頭炎	11 (10.1)	11	2 (3.6)	3	9 (8.3)	9
- インフルエンザ	4 (3.7)	4	0	0	1 (0.9)	1
- 胃腸炎	2 (1.8)	2	0	0	1 (0.9)	1
- 鼻炎	2 (1.8)	2	1 (1.8)	1	2 (1.8)	2
- 上気道感染	2 (1.8)	2	0	0	2 (1.8)	2
- 帯状疱疹	1 (0.9)	1	0	0	0	0
- 急性中耳炎	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 爪囲炎	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 歯周炎	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 咽頭炎	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- メタニューモウイルス感染	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
血液及びリンパ系障害	0	0	1 (1.8)	1	0	0
- 鉄欠乏性貧血	0	0	1 (1.8)	1	0	0
精神障害	2 (1.8)	2	0	0	2 (1.8)	2
- 不眠症	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 欲求不満耐性低下	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
神経系障害	3 (2.8)	3	0	0	3 (2.8)	3
- 頭痛	3 (2.8)	3	0	0	3 (2.8)	3
眼障害	0	0	1 (1.8)	1	0	0
- 眼瞼炎	0	0	1 (1.8)	1	0	0
耳及び迷路障害	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 突発性難聴	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	6 (5.5)	7	1 (1.8)	1	5 (4.6)	6
- 上気道の炎症	3 (2.8)	4	0	0	3 (2.8)	4
- アレルギー性鼻炎	2 (1.8)	2	0	0	1 (0.9)	1
- 咳嗽	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 鼻漏	0	0	1 (1.8)	1	0	0
胃腸障害	3 (2.8)	3	1 (1.8)	1	2 (1.8)	2
- 上腹部痛	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 下痢	1 (0.9)	1	0	0	0	0
- 悪心	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 口内炎	0	0	1 (1.8)	1	0	0
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 蕁麻疹	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
筋骨格系及び結合組織障害	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 四肢痛	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
腎及び尿路障害	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 血尿	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (1.8)	2	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
- 胸痛	1 (0.9)	1	0	0	0	0

	本品 Weeks 0 to 10 N = 109		通常治療 Weeks 0 to 6 N = 55		本品 Weeks 0 to 6 N = 109	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 倦怠感	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 発熱	0	0	1 (1.8)	1	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	3 (2.8)	3	2 (3.6)	2	1 (0.9)	1
- 脳振盪	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 挫傷	1 (0.9)	1	1 (1.8)	1	0	0
- 皮膚擦過傷	1 (0.9)	1	1 (1.8)	1	0	0

AE = adverse event

表 15 治験機器による有害作用の事象別発現割合（比較パート）

	本品 Weeks 0 to 10 N = 109		通常治療 Weeks 0 to 6 N = 55		本品 Weeks 0 to 6 N = 109	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any ADEs	3 (2.8)	3	0	0	3 (2.8)	3
精神障害	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 欲求不満耐性低下	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
神経系障害	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 頭痛	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
胃腸障害	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1
- 悪心	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.9)	1

ADE = adverse device effect（ADEは治験機器と因果関係ありと評価されたAEと定義した）

繰り返しパートにおける、有害事象及び治験機器による有害作用の事象別発現割合を表 16 及び表 17 に示す。登録後 18 週までに、発現割合が 5%以上となった有害事象は、上咽頭炎（13.5% [17/126 例]）、COVID-19（10.3% [13/126 例]）、及び発熱（5.6% [7/126]）であった。これらの事象の登録後 10 週までの発現割合は、上咽頭炎が本品／本品群で 4.0%（3/75 例）及び通常治療群/本品群で 11.8%（6/51 例）（以下同順）、COVID-19 が 9.3%（7/75 例）及び 9.8%（5/51 例）、発熱が 2.7%（2/75 例）及び 3.9%（2/51 例）であり、比較パートの登録後 10 週までの本品群における発現割合（表 14）と大きな差はなかった。

有害事象はいずれも重症度が軽度又は中等度、転帰はほとんどが回復又は軽快であった。また、発現時期に関しては、繰り返しパートの各群の治療期（登録後 10 週）と治療期及び後観察期（登録後 18 週）での発現状況を比較したところ、発現した有害事象や頻度に一定の傾向はみられなかった。重篤な有害事象は、本品／本品群で 1 例に 1 件発現した周期性嘔吐症候群であった。本事象は治験機器使用終了 25 日後に発現した事象であり、重症度は中等度であった。本事象に対しては、発現 1 日後に入院し処置が開始され（ソルアセット D 輸液の投与）、入院から 3 日後に回復した。本事象は、治験機器との関連なしと判断された。

治験機器による有害作用は、通常治療群/本品群で嘔吐が 2.0%（1/51 例）に発現したが（表 17）、重症度は軽度で、治験機器及びその他の処置を要することなく回復した。

表 16 有害事象の事象別発現割合（繰り返しパート）

	本品/本品 weeks 0 to 10 N = 75		本品/本品 weeks 0 to 18 N = 75		通常治療/本 品 weeks 0 to 10 N = 51		通常治療/本 品 weeks 0 to 18 N = 51		合計 N = 126	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any AE	27 (36.0)	42	36 (48.0)	62	21 (41.2)	27	27 (52.9)	44	63 (50.0)	106
感染症及び寄生虫症	16 (21.3)	19	22 (29.3)	26	15 (29.4)	17	17 (33.3)	25	39 (31.0)	51
- COVID-19	7 (9.3)	7	7 (9.3)	7	5 (9.8)	5	6 (11.8)	6	13 (10.3)	13
- 上咽頭炎	3 (4.0)	3	7 (9.3)	7	6 (11.8)	7	10 (19.6)	14	17 (13.5)	21
- 胃腸炎	2 (2.7)	2	2 (2.7)	2	2 (3.9)	2	2 (3.9)	2	4 (3.2)	4
- 咽頭炎	2 (2.7)	2	2 (2.7)	2	0	0	0	0	2 (1.6)	2
- 気管支炎	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
- ウイルス性胃腸炎	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
- 膿痂疹	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
- インフルエンザ	1 (1.3)	1	2 (2.7)	2	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	3 (2.4)	3
- 水痘	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
- 鼻炎	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
- レンサ球菌感染	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1
- 口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1
- カンジダ感染	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
良性、悪性及び詳細不明 の新生物（嚢胞及びポ リープを含む）	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1
- 皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1
免疫系障害	1 (1.3)	1	2 (2.7)	2	0	0	1 (2.0)	1	3 (2.4)	3
- 季節性アレルギー	1 (1.3)	1	2 (2.7)	2	0	0	1 (2.0)	1	3 (2.4)	3
精神障害	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
- チック	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
神経系障害	2 (2.7)	3	2 (2.7)	3	0	0	1 (2.0)	1	3 (2.4)	4
- 頭痛	1 (1.3)	2	1 (1.3)	2	0	0	1 (2.0)	1	2 (1.6)	3
- 平衡障害	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
眼障害	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1

	本品/本品 weeks 0 to 10 N = 75		本品/本品 weeks 0 to 18 N = 75		通常治療/本 品 weeks 0 to 10 N = 51		通常治療/本 品 weeks 0 to 18 N = 51		合計 N = 126	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- アレルギー性結膜炎	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障 害	3 (4.0)	3	7 (9.3)	7	1 (2.0)	1	3 (5.9)	3	10 (7.9)	10
- 上気道の炎症	2 (2.7)	2	3 (4.0)	3	0	0	0	0	3 (2.4)	3
- 鼻漏	1 (1.3)	1	2 (2.7)	2	0	0	1 (2.0)	1	3 (2.4)	3
- 喘息	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1
- 鼻出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1
- アレルギー性鼻炎	0	0	2 (2.7)	2	0	0	0	0	2 (1.6)	2
胃腸障害	2 (2.7)	2	5 (6.7)	6	2 (3.9)	2	4 (7.8)	4	9 (7.1)	10
- 胃炎	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
- 周期性嘔吐症候群	1 (1.3)	1	1 (1.3)	2	0	0	0	0	1 (0.8)	2
- 腹痛	0	0	2 (2.7)	2	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	3 (2.4)	3
- 下痢	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
- 口内炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1
- 嘔吐	0	0	0	0	1 (2.0)	1	2 (3.9)	2	2 (1.6)	2
皮膚及び皮下組織障害	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	2 (3.9)	3	3 (5.9)	4	4 (3.2)	5
- 蕁麻疹	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	0	1 (2.0)	1	2 (1.6)	2
- ざ瘡	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1
- 皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1
- 脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1
一般・全身障害及び投与 部位の状態	2 (2.7)	2	4 (5.3)	4	2 (3.9)	2	3 (5.9)	3	7 (5.6)	7
- 発熱	2 (2.7)	2	4 (5.3)	4	2 (3.9)	2	3 (5.9)	3	7 (5.6)	7
傷害、中毒及び処置合併 症	7 (9.3)	10	7 (9.3)	11	1 (2.0)	1	2 (3.9)	2	9 (7.1)	13
- 靱帯捻挫	2 (2.7)	2	2 (2.7)	2	0	0	0	0	2 (1.6)	2
- 挫傷	2 (2.7)	2	2 (2.7)	2	0	0	0	0	2 (1.6)	2
- 凍瘡	1 (1.3)	2	1 (1.3)	2	0	0	0	0	1 (0.8)	2
- 創傷	1 (1.3)	2	1 (1.3)	2	0	0	0	0	1 (0.8)	2

	本品/本品 weeks 0 to 10 N = 75		本品/本品 weeks 0 to 18 N = 75		通常治療/本 品 weeks 0 to 10 N = 51		通常治療/本 品 weeks 0 to 18 N = 51		合計 N = 126	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 靱帯損傷	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
- 皮膚擦過傷	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
- 節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1
- 足骨折	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0	1 (0.8)	1
- 引っかき傷	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1

AE = adverse event

表 17 治験機器による有害作用の事象別発現割合（繰り返しパート）

	本品/本品 Weeks 0 to 10 N = 75		本品/本品 Weeks 0 to 18 N = 75		通常治療/本品 Weeks 0 to 10 N = 51		通常治療/本品 Weeks 0 to 18 N = 51		合計 N = 126	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any ADE	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1
胃腸障害	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1
- 嘔吐	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1

ADE = adverse device effect（ADE は治験機器と因果関係ありと評価された AE と定義した）

また、C-SSRS による評価の結果、比較パートにおいて、自殺念慮は確認されなかった。一方で、繰り返しパートの終了時点で、本品／本品群において、自殺念慮が 1 例で確認されている。当該症例は、A3831 のスクリーニング期の時点で自殺念慮が報告されているが、比較パートと繰り返しパートにおいて、本品の使用中に自殺念慮又は自殺行動は認められていない。

ゲーム依存症評価結果を表 18 及び表 19 に示す。比較パートの終了時点において、本品をより長い時間使用したいと回答した患者は 14 例（12.8%、もう一度使用したいと回答した患者は 40 例（36.7%）であり、本品へ依存する傾向はみられなかった。なお、繰り返しパートの終了時点において、本品をより長い時間使用したいと回答した患者は本品／本品群で 11 例（14.7%）、通常治療／本品群で 10 例（19.6%）、もう一度使用したいと回答した患者は本品／本品群で 16 例（21.3%）、通常治療／本品群で 21 例（41.2%）であり、比較パートと同様の傾向を示した。

また、本品使用前後の一般的なゲーム時間に関するアンケートも実施したが、本品を使用したことにより明らかなゲーム時間の増加は認められなかった。

表 18 ゲームの依存性に関するアンケート結果の要約（比較パート）

質問事項	回答時期	回答	本品群 N=109 N (%)
本品をより長い時間使用したいか？	登録後 2 週	はい	23 (21.1)
		いいえ	85 (78.0)
	登録後 6 週	はい	12 (11.0)
		いいえ	82 (75.2)
	登録後 10 週	はい	14 (12.8)
		いいえ	84 (77.1)
本品をもう一度使用したいか？	登録後 10 週	はい	40 (36.7)
		いいえ	58 (53.2)

表 19 ゲームの依存性に関するアンケート結果の要約（繰り返しパート）

質問事項	パート	回答時期	回答	本品/本品群 N=75 N (%)	通常治療/本品群 N=51 N (%)	合計 N=126 N (%)
本品をより長い時間使用したいか？	比較パート	登録後 2 週	はい	15 (20.0)	—	15 (11.9)
			いいえ	60 (80.0)	—	60 (47.6)
		登録後 6 週	はい	7 (9.3)	—	7 (5.6)
			いいえ	61 (81.3)	—	61 (48.4)
		登録後 10 週	はい	12 (16.0)	—	12 (9.5)
			いいえ	63 (84.0)	—	63 (50.0)
	繰り返しパート	登録後 2 週	はい	10 (13.3)	9 (17.6)	19 (15.1)
			いいえ	60 (80.0)	38 (74.5)	98 (77.8)
		登録後 6 週	はい	10 (13.3)	12 (23.5)	22 (17.5)
			いいえ	61 (81.3)	35 (68.6)	96 (76.2)
		登録後 18 週	はい	11 (14.7)	10 (19.6)	21 (16.7)
			いいえ	55 (73.3)	39 (76.5)	94 (74.6)
本品をもう一度使用したいか？	比較パート	登録後 10 週	はい	36 (48.0)	—	36 (28.6)
			いいえ	39 (52.0)	—	39 (31.0)
	繰り返しパート	登録後 18 週	はい	16 (21.3)	21 (41.2)	37 (29.4)
			いいえ	50 (66.7)	28 (54.9)	78 (61.9)

⑤ 不具合

治験機器の不具合の発現状況を表 20 及び表 21 に示す。治験機器の不具合は、比較パートで 6/109 例 (5.5%) に 6 件（ログイン後の誤作動が 6 件）、繰り返しパートで 9/126 例 (7.1%) に 9 件（アプリ起動の不具合が 7 件、誤表示及びログイン後の誤作動が各 1 件）報告された。いずれの不具合も、重篤な有害事象を引き起こす可能性はないと治験責任（分担）医師により判断された。なお、アプリ起動の不具合の 7 件は、iOS デバイスで本品を実行するために必要となる certificate（iOS アプリの証明書）の有効期限が過ぎていたことで発生した事象であり、治験機器に特有の事象であった。

表 20 比較パートにおける治験機器の不具合（安全性解析対象集団）

	本品 N = 109	
	n (%)	件数
発現例数／件数	6 (5.5)	6
ログイン後の誤作動 ^{※1}	6 (5.5)	6

※1 1セッションしかできない期間があった、実施中にタップあるいはステアリング操作が反応しないことがあった。

表 21 繰り返しパートにおける治験機器の不具合（安全性解析対象集団）

	本品/本品 N = 75		通常治療/本品 N = 51		合計 N = 126	
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
発現例数／件数	7 (9.3)	7	2 (3.9)	2	9 (7.1)	9
アプリ起動の不具合 ^{※1}	7 (9.3)	7	0	0	7 (5.6)	7
誤表示 ^{※2}	0	0	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1
ログイン後の誤作動 ^{※3}	0	0	1 (2.0)	1	1 (0.8)	1

※1 アプリを開始できない期間があった。

※2 実施中にアプリがフリーズした。

※3 実施中画面がタップに反応しないことがあった。

(2) A3821 試験（実施期間：2020 年 7 月～2021 年 7 月）

A3821 試験は、6～17 歳の ADHD 患者のうち、環境調整を含む心理社会的治療が十分な期間実施されたものの、十分な効果が見込めないと判断された患者を対象として、本品の有効性、単一課題アプリ^{vi}の sham 候補としての妥当性及び安全性を評価することを目的に、本品を 6 週間使用する群（以下「本品群」という。）と単一課題アプリを 6 週間使用する群（以下「単一課題群」という。）による前向き多施設共同無作為化二重盲検比較試験として国内 64 施設において実施された。また、その他のコホートとして、既に実施している環境調整を含む心理社会的治療のみを継続した群（以下「経過観察群」という。）を設定した。なお、全ての群において同意取得前から実施されていた環境調整を含む心理社会的治療を治験期間も継続したが、治験期間中の内容の追加及び変更は不可とした。図 6 及び表 22 に概要を示す。

^{vi} ステアリングあるいはタッピングのみを実行するアプリ。動的な難易度調整は行われない。

比較コホート（無作為化二重盲検）

	治療期 (6 週)	事後観察期 (4 週)
本品群	<-----本品使用----->	<-----治験機器使用なし----->
	<-----環境調整を含む心理社会的治療（変更不可）----->	
単一課題群	<-----単一課題アプリ使用----->	<-----治験機器使用なし----->
	<-----環境調整を含む心理社会的治療（変更不可）----->	

その他コホート（非無作為化非盲検）

経過観察群	<-----治験機器使用なし----->
	<-----環境調整を含む-----> 心理社会的治療（変更不可）

図 6 試験デザインの概要図（A3821 試験）

本品群 108 例、単一課題群 107 例及び経過観察群 46 例の合計 261 例が FAS 解析集団とされた。A3821 試験に組み入れられた FAS 解析集団の患者背景の概要を表 22 のとおりであった。

表 22 A3821 試験に組み入れられた FAS 解析集団の患者背景（概要）

		本品 N = 108	単一課題 N = 107	経過観察群 N=46
性別（人数）	男性（割合）	79 (73.1)	83 (77.6)	36 (78.3)
	女性（割合）	29 (26.9)	24 (22.4)	10 (21.7)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	9.6 (2.3)	9.3 (2.1)	9.0 (2.1)
	最小値	6	6	6
	中央値	10.0	9.0	9.0
	最大値	17	16	14
	≥ 6 to ≤ 12（割合）	98 (90.7)	98 (91.6)	43 (93.5)
	≥ 13 to ≤ 17（割合）	10 (9.3)	9 (8.4)	3 (6.5)
ADHD の適応を有する薬物 治療歴	あり（割合）	29 (26.9)	29 (27.1)	0
	なし（割合）	79 (73.1)	78 (72.9)	46 (100.0)
環境調整を含む心理社会的 治療の治療歴	あり（割合）	108 (100.0)	107 (100.0)	46 (100.0)
	なし	0	0	0
ADHD 病型	混合型	40 (37.0)	50 (46.7)	27 (58.7)
	不注意優勢型	68 (63.0)	56 (52.3)	19 (41.3)
	多動／衝動優勢型	0	1 (0.9)	0
ADHD-RS-IV（医師評価）不 注意スコアのベースライン 値	平均値（標準偏差）	20.2 (3.1)	20.2 (3.1)	19.1 (3.4)
	最小値	15	15	15
	中央値	20.0	20.0	18.5
	最大値	27	27	26
	< 19（割合）	36 (33.3)	38 (35.5)	23 (50.0)
	≥ 19（割合）	72 (66.7)	69 (64.5)	23 (50.0)

登録後 6 週時点における ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、本品群で-4.6（4.2）、単一課題群で-3.9（4.2）、経過観察群で-1.7（3.2）であった（図 7）。また、ベースラインからの変化量の本品群と単一課題群の差は、-0.8（95% CI：-1.9, 0.3）（p = 0.1750）であった。

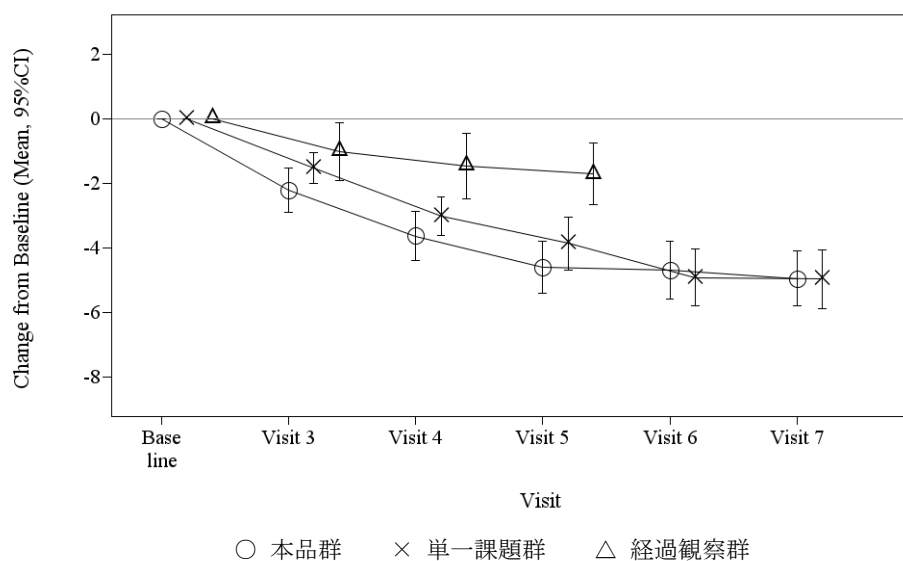


図 7 ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコアのベースラインからの変化量の推移

登録後 6 週時点における ADHD-RS-IV（医師評価）合計スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、本品群で-7.2（6.3）、単一課題群で-6.3（6.2）、経過観察群で-2.5（4.8）であった（図 8）。また、ベースラインからの変化量の本品群と単一課題群の差は、-1.1（95% CI : -2.7, 0.6）（ $p = 0.2112$ ）であった。

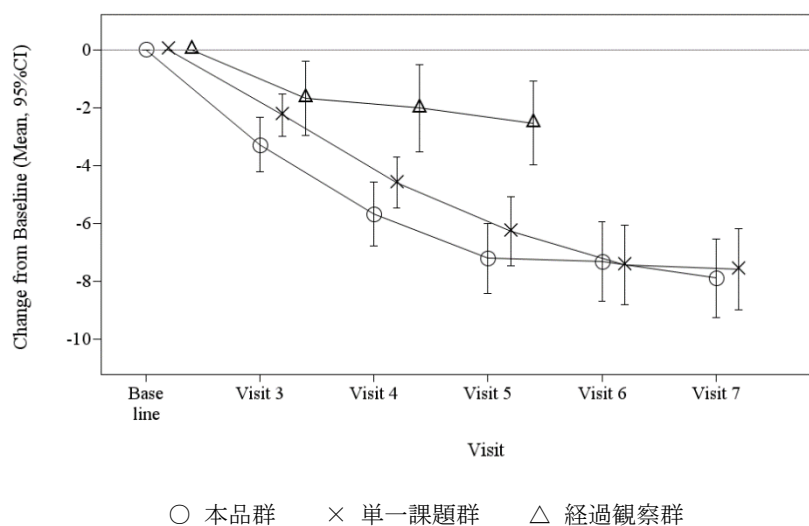


図 8 ADHD-RS-IV（医師評価）合計スコアのベースラインからの変化量の推移

登録後 6 週時点における ADHD-RS-IV（医師評価）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（SD）は、本品群で-2.6（3.5）、単一課題群で-2.4（3.0）、経過観察群で-0.8（3.1）であった（図 9）。

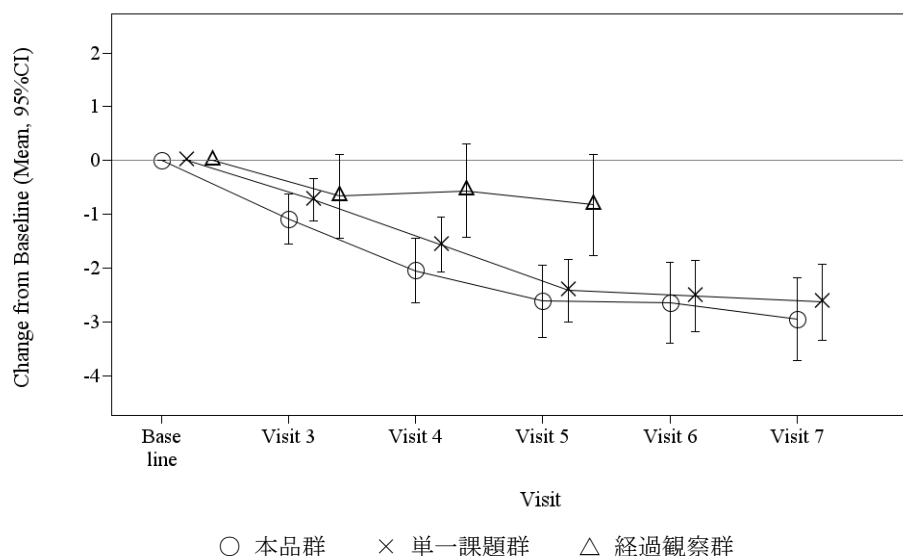


図 9 ADHD-RS-IV (医師評価) 多動／衝動性スコアの
ベースラインからの変化量の推移

いずれのスコアに関しても、本品群及び単一課題群では、治療期を通じてベースラインと比べてスコアが経時的に減少する傾向が確認された。また同群において、スコア減少が本品及び単一課題アプリを使用しない後観察期でも維持された。

有害事象及び治験機器による有害作用の種類別発現割合を表 23 及び表 24 に示す。いずれかの群で 3 例以上に発現した有害事象（本品群の発現割合、単一課題群の発現割合、経過観察群の発現割合）は、上咽頭炎（7.4% [8/108 例]、7.5% [8/107 例]、0% [0/46 例]）、頭痛（2.8% [3/108 例]、1.9% [2/107 例]、0% [0/46 例]）、傾眠（0.9% [1/108 例]、2.8% [3/107 例]、0% [0/46 例]）及び発熱（2.8% [3/108 例]、0.9% [1/107 例]、0% [0/46 例]）であった。有害事象はいずれも重症度が軽度又は中等度、転帰はほとんどが回復又は軽快であった。重篤な有害事象は、単一課題群で上腕骨骨折が 1 例に 1 件発現したが、治験機器との関連なしと判断された。この事象の重症度は中等度で、手術等の処置を実施した後に軽快した。

有害作用は、本品群で 4 件（4/108 例）、単一課題群で 5 件（4/107 例）発現したが、いずれも重症度は軽度であり、転帰は回復であった。なお、C-SSRS の結果について、単一課題群において登録後 6 週時点で自殺念慮が 1 例で認められたが、登録後 10 週時点での消失が確認されている。また、ゲームの依存性に関するアンケートの結果において、本品の使用によるゲームの依存性への懸念も認められなかった。

表 23 有害事象の事象別発現割合

	本品	単一課題	経過観察
System Organ Class	N=108	N=107	N=46
- Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
Participants with any AEs	38 (35.2)	35 (32.7)	9 (19.6)
感染症及び寄生虫症	16 (14.8)	12 (11.2)	2 (4.3)

	本品	単一課題	経過観察
- 上咽頭炎	8 (7.4)	8 (7.5)	0
- 気管支炎	2 (1.9)	0	0
- 咽頭炎	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (2.2)
- 胃腸炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0
- 麦粒腫	1 (0.9)	0	0
- 爪囲炎	1 (0.9)	0	0
- 歯周炎	1 (0.9)	0	0
- 副鼻腔炎	1 (0.9)	0	0
- 扁桃炎	1 (0.9)	0	0
- 口腔ヘルペス	1 (0.9)	0	0
- 結膜炎	0	1 (0.9)	1 (2.2)
- 鼻炎	0	1 (0.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	0	1 (0.9)	0
- 皮膚乳頭腫	0	1 (0.9)	0
免疫系障害	0	0	1 (2.2)
- 季節性アレルギー	0	0	1 (2.2)
精神障害	2 (1.9)	1 (0.9)	0
- 易刺激性	1 (0.9)	1 (0.9)	0
- 反抗挑戦性障害	1 (0.9)	0	0
神経系障害	5 (4.6)	4 (3.7)	0
- 頭痛	3 (2.8)	2 (1.9)	0
- 浮動性めまい	1 (0.9)	0	0
- 傾眠	1 (0.9)	3 (2.8)	0
眼障害	3 (2.8)	2 (1.9)	0
- 眼そう痒症	2 (1.9)	0	0
- 眼瞼痙攣	1 (0.9)	0	0
- 霰粒腫	1 (0.9)	0	0
- 眼精疲労	0	1 (0.9)	0
- 瞬目過多	0	1 (0.9)	0
耳及び迷路障害	1 (0.9)	0	0
- 耳鳴	1 (0.9)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	6 (5.6)	2 (1.9)	0
- アレルギー性鼻炎	2 (1.9)	1 (0.9)	0
- 喘息	1 (0.9)	1 (0.9)	0
- 咳嗽	1 (0.9)	0	0
- 上気道の炎症	1 (0.9)	0	0
- 口腔咽頭痛	1 (0.9)	0	0
胃腸障害	3 (2.8)	4 (3.7)	1 (2.2)
- 齲歯	2 (1.9)	0	0
- 悪心	1 (0.9)	0	0
- 腹痛	0	2 (1.9)	0
- 上腹部痛	0	1 (0.9)	0
- 消化不良	0	1 (0.9)	0
- 口内炎	0	0	1 (2.2)
皮膚及び皮下組織障害	2 (1.9)	4 (3.7)	1 (2.2)
- 皮脂欠乏性湿疹	1 (0.9)	1 (0.9)	0
- 皮膚亀裂	1 (0.9)	0	0
- ざ瘡	0	1 (0.9)	0
- 接触皮膚炎	0	1 (0.9)	0
- 湿疹	0	1 (0.9)	0
- 蕁麻疹	0	1 (0.9)	1 (2.2)
筋骨格系及び結合組織障害	3 (2.8)	2 (1.9)	0

	本品	単一課題	経過観察
- 背部痛	1 (0.9)	1 (0.9)	0
- 筋肉痛	1 (0.9)	0	0
- 四肢痛	1 (0.9)	0	0
- 筋骨格硬直	0	1 (0.9)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	5 (4.6)	1 (0.9)	0
- 発熱	3 (2.8)	1 (0.9)	0
- 倦怠感	2 (1.9)	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	6 (5.6)	8 (7.5)	6 (13.0)
- 手骨折	1 (0.9)	1 (0.9)	0
- 靱帯捻挫	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (4.3)
- 挫傷	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (2.2)
- 歯牙破折	1 (0.9)	1 (0.9)	0
- 処置による疼痛	1 (0.9)	0	0
- 剥離骨折	1 (0.9)	0	0
- 動物咬傷	0	0	1 (2.2)
- 節足動物咬傷	0	1 (0.9)	0
- 上腕骨骨折	0	1 (0.9)	0
- 損傷	0	1 (0.9)	0
- 創傷	0	0	1 (2.2)
- 皮膚裂傷	0	1 (0.9)	0
- 皮膚擦過傷	0	1 (0.9)	1 (2.2)
- 熱中症	0	0	1 (2.2)

AE = adverse event

表 24 治験機器による有害作用の種類別発現割合

	本品 (N=108) n (%)	単一課題 (N=107) n (%)
Participants with any ADEs	4 (3.7)	4 (3.7)
精神障害	1 (0.9)	1 (0.9)
- 易刺激性	1 (0.9)	1 (0.9)
神経系障害	1 (0.9)	3 (2.8)
- 頭痛	1 (0.9)	1 (0.9)
- 傾眠	0	2 (1.9)
眼障害	0	1 (0.9)
- 眼精疲労	0	1 (0.9)
耳及び迷路障害	1 (0.9)	0
- 耳鳴	1 (0.9)	0
胃腸障害	1 (0.9)	0
- 悪心	1 (0.9)	0

ADE = adverse device effect (ADEは治験機器と因果関係ありと評価されたAEと定義した)

また、治験機器の不具合の発現状況の要約を表 25 に示す。治験機器の不具合は、本品群で 1 件 (1/108 例)、単一課題群で 6 件 (3/107 例) 報告された。いずれの不具合も、重篤な有害事象を引き起こす可能性はないと治験責任 (分担) 医師により判断された。

表 25 治験機器の不具合

	本品 (N=108)		単一課題 (N=107)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
発現例数/件数	1 (0.9)	1	3 (2.8)	6
ログイン後の誤作動 ^{※1}	1 (0.9)	1	0	0
強制終了 ^{※2}	0	0	2 (1.9)	3
誤表示 ^{※3}	0	0	1 (0.9)	2
アプリ消失 ^{※4}	0	0	1 (0.9)	1

※1 実施中に画面をタップすると一時停止画面が表示されることがあった。

※2 実施中にブラックアウトしその後ログインができなくなった、あるいは実施中に強制終了。

※3 実施中にアプリがフリーズした。

※4 アプリのアイコンが消えた。

(3) Akili-001R 試験（実施期間：2016 年 7 月～2017 年 11 月）

Akili-001R 試験は、8～12 歳の小児 ADHD 患者を対象として、本品の類似品である AKL-T01^{vii}の注意機能に対する効果を ADHD の症状改善効果がないと考えられるワードパズルゲームと比較して評価することを目的とした前向き多施設共同無作為化二重盲検比較試験であり、米国 20 施設において実施された。Akili-001R 試験では、AKL-T01 群^{viii}180 例、ワードパズルゲーム群^{viii}168 例が ITT 解析集団とされ、組み入れられた患者背景の概要は表 26 のとおりであった。

表 26 Akili-001R 試験に組み入れられた ITT の患者背景（概要）

		AKL-T01 N = 180	ワードパズルゲーム N = 168
性別 (人数)	男性 (割合)	125 (69)	123 (73)
	女性 (割合)	55 (31)	45 (27)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	9.711 (1.322)	9.601 (1.341)
	最小値	8	8
	中央値	10	9
	最大値	12	12

主要評価項目は、AKL-T01 又はワードパズルゲームを約 25 分/日、5 日/週、4 週間使用した後の T.O.V.A. API のベースラインからの変化量であり、AKL-T01 群はワードパズルゲーム群と比較して有意な差が認められた ($p=0.0060$)。また、副次評価項目のうち 4 週間後の各 ADHD-RS スコアは、ワードパズルゲーム群より AKL-T01 群において減少しており、改善傾向がみられた。(表 27)。

vii ストーリー等の表示内容は本品と異なるが、操作方法は同一。

viii 試験期間中に行動療法の変更又は新たな行動療法の開始をすることは禁止とした。

表 27 副次評価項目の有効性のまとめ

	AKL-T01			ワードパズルゲーム		
	N	ベースライン からの変化量	標準偏差	N	ベースライン からの変化量	標準偏差
		day 28			day 28	
ADHD-RS 合計	173	-6.2*	7.6	164	-5.7*	8.2
ADHD-RS 不注意	173	-3.6*	4.8	164	-3.2*	5.0
ADHD-RS 多動/衝動性	175	-2.6*	4.2	164	-2.5*	4.5

*p < 0.05 (Wilcoxon の符号順位検定)

AKILI-001R 試験における治験機器による有害作用を表 28 に示す。治験機器による有害作用は、AKL-T01 群で 6.7% (12/180 例) が認められ、1%以上の被験者に認められた治験機器による有害作用は、欲求不満耐性低下、頭痛及び情動障害であった。AKL-T01 群で認められた治験機器による有害作用は、いずれも軽度又は中等度であり、機器の使用を中止することなく回復した。

表 28 治験機器による有害作用

	AKL-T01 (N = 180) n (%)	ワードパズルゲーム (N = 168) n (%)	合計 (N = 348) n (%)
機器関連有害事象 全体	12 (6.7)	3 (1.8)	15 (4.3)
胃腸障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪心	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	4 (2.2)	2 (1.2)	6 (1.7)
頭痛	3 (1.7)	2 (1.2)	5 (1.4)
浮動性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害	8 (4.4)	1 (0.6)	9 (2.6)
欲求不満耐性低下	5 (2.8)	0 (0.0)	5 (1.4)
情動障害	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
攻撃性	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)

(4) AKIL-05 試験（実施期間：2018 年 12 月～2019 年 9 月）

AKIL-05 試験は、8～14 歳の小児 ADHD 患者を対象として、中枢神経刺激薬に対する AKL-T01 の併用効果を評価すること、及び薬物療法を受けていない患者における AKL-T01 の効果を評価することを目的とした前向き多施設共同非無作為化非盲検試験であり、米国 15 施設において実施された。AKIL-05 試験では、中枢神経刺激薬併用群^{ix}130 例、中枢神経刺激薬非併用群 76 例が ITT 解析集団とされ、組み入れられた患者背景の概要は表 29 のとおりであった。

^{ix} 登録前 30 日間以上、承認用量で投与量の変更なく安定して中枢神経刺激薬を服用したが、効果不十分であると判断された患者。

表 29 AKIL-05 試験に組み入れられた ITT の患者背景（概要）

		中枢神経刺激薬併用 N = 130	中枢神経刺激薬非併用 N = 76
性別（人数）	女性（割合）	32 (24.6)	20 (26.3)
	男性（割合）	98 (75.4)	56 (73.7)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	10.6 (1.75)	10.5 (1.82)
	最小値	8	8
	中央値	10.0	11.0
	最大値	14	14

主要評価項目は、AKL-T01 を 25～30 分／日、5 日／週、4 週間の不使用期間を挟んだ 4 週間の使用を 2 サイクル、合計 8 週間使用した後の IRS のベースラインからの変化量であり、中枢神経刺激薬併用群及び中枢神経刺激薬非併用群ともにベースラインから有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。また、副次評価項目のうち ADHD-RS 合計、不注意及び多動／衝動性スコアは、すべての評価時点で、中枢神経刺激薬併用群及び中枢神経刺激薬非併用群ともにベースラインよりも減少しており、改善傾向がみられた（表 30）。

表 30 副次評価項目の有効性のまとめ

	中枢神経刺激薬併用群								中枢神経刺激薬非併用群							
	N	ベース ライン (標準 偏差)	ベースラインからの変化量 (標準偏差)						N	ベース ライン (標準 偏差)	ベースラインからの変化量 (標準偏差)					
			n	day 28	n	day 56	n	day 84			n	day 28	n	day 56	n	day 84
ADH D-RS 合計	130	32.7 (9.79)	128	-6.1* (7.18)	121	-5.4* (7.70)	114	-8.8* (8.97)	76	37.0 (8.78)	74	-7.4* (9.92)	69	-6.9* (9.02)	67	-9.1* (8.62)
ADH D-RS 不注意	130	18.7 (5.18)	128	-3.4* (4.43)	121	-3.1* (4.48)	114	-4.7* (5.27)	76	21.1 (3.98)	74	-3.9* (5.60)	69	-3.7* (5.09)	67	-4.9* (5.33)
ADH D-RS 多動/ 衝動 性	130	14.0 (6.58)	128	-2.7* (3.92)	121	-2.3* (4.56)	114	-4.1* (5.07)	76	15.9 (6.35)	74	-3.4* (5.13)	69	-3.2* (4.98)	67	-4.2* (4.51)

* $p < 0.001$ （対応のある t 検定）

AKIL-05 試験における治験機器による有害作用を表 31 に示す。中枢神経刺激薬併用群では 16.9%、中枢神経刺激薬非併用群では 19.7%に認められ、いずれも軽度又は中等度であった。治験機器の使用中止に至った事象は、3 例（中枢神経刺激薬併用群 2 例、中枢神経刺激薬非併用群 1 例）に認められ、いずれも欲求不満耐性低下であった。

表 31 治験機器による有害作用

	中枢神経刺激薬併用群 (N = 130) n (%)	中枢神経刺激薬非併用群 (N = 76) n (%)	合計 (N = 206) n (%)
機器関連有害事象 全体	22 (16.9)	15 (19.7)	37 (18.0)
精神障害	17 (13.1)	12 (15.8)	29 (14.1)

	中枢神経刺激薬併用群 (N = 130) n (%)	中枢神経刺激薬非併用群 (N = 76) n (%)	合計 (N = 206) n (%)
欲求不満耐性低下	15 (11.5)	12 (15.8)	27 (13.1)
易刺激性	2 (1.5)	1 (1.3)	3 (1.5)
激越	1 (0.8)	0	1 (0.5)
不安	0	1 (1.3)	1 (0.5)
神経系障害	4 (3.1)	2 (2.6)	6 (2.9)
頭痛	3 (2.3)	1 (1.3)	4 (1.9)
浮動性めまい	1 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
眼障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
眼精疲労	1 (0.8)	0	1 (0.5)
胃腸障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
悪心	1 (0.8)	0	1 (0.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (0.8)	0	1 (0.5)
異常感	1 (0.8)	0	1 (0.5)
皮膚及び皮下組織障害	0	1 (1.3)	1 (0.5)
そう痒症	0	1 (1.3)	1 (0.5)

(5) Akili-051 試験（実施期間：2021 年 7 月～2022 年 9 月）

Akili-051 試験は、13～17 歳の青年期 ADHD 患者を対象として、本品の類似品である EndeavorRx XXXXXXXXXX ^x を 4 週間使用した時の有効性を評価することを目的とした前向き多施設共同非盲検単群前後比較試験であり、米国 14 施設において実施された。組み入れられた患者背景の概要は表 32 のとおりであった。

表 32 Akili-051 試験に組み入れられた患者背景（概要）

		有効性解析対象 N = 146	安全性解析対象 N = 162
性別（人数）	男性（割合）	86 (58.9)	96 (59.3)
	女性（割合）	60 (41.1)	66 (40.7)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	14.3 (1.26)	14.4 (1.23)
	最小値	13	13
	最大値	17	17

主要評価項目は、EndeavorRx XXXXXXXXXX を約 25 分／日、5 日／週、4 週間使用した後の T.O.V.A. ACS のベースラインからの変化量であり、有効性解析対象集団で 4 週間後の T.O.V.A. ACS のベースラインからの有意な改善が認められた ($p < 0.0001$)。また、副次評価項目として設定された 4 週間後の ADHD-RS-IV スコアのベースラインからの変化量は、不注意スコアでは -3.0 (SD : 5.38 [95% CI : -3.869, -2.104], $p < 0.0001$)、合計スコアでは -4.6 (SD : 8.14 [95% CI : -5.930, -3.250], $p < 0.0001$) であり、ベースラインから減少し改善傾向がみられた。Akili-051 試験における治験機器による有害作用の発現割合は 2.5% (4/162 例) であり、欲求不満耐性低下が 1.9% (3/162 例)、頭痛が 0.6% (1/162 例) に認められた。治験機器との因果関

^x XXXXXXXXXX

係はありと判断されたが、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった。

(6) 各試験における有効性に関するまとめ

本品の有効性を評価する資料として提出された臨床試験（国内 2 試験、海外 3 試験）に ADHD-RS（医師評価）成績における各スコアのベースラインからの変化量及び変化率は表 33 のとおりであった。米国で実施された臨床試験では、国内治験で使用された製品とストーリー等が異なる類似品が使用されているが、米国臨床試験や国内治験における ADHD-RS（医師評価）各スコアの変化量に大きな違いは認められなかった。

表 33 各試験における登録後 4 週間時点での ADHD-RS（医師評価）の
各スコアのベースラインからの変化量及び変化率

有効性評価指標 - 試験番号	バージョン	ベースライン		登録後 4 週間時点での 変化量		登録後 4 週間時点 での変化率 (%)	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 [95% CI]	例数	平均値 [95% CI]
ADHD-RS (医師評価) 合計スコア							
- A3831 試験	██████ (本品)	109	31.0 (7.8)	105	-5.14 [-6.42, -3.87]	105	-16.93 [-20.95, -12.91]
- A3821 試験	██████ (本品)	108	30.6 (7.9)	105	-5.67 [-6.77, -4.56]	105	-18.45 [-22.02, -14.88]
- Akili-001R 試験	██████ ██████	180	39.0 (6.8)	173	-6.15 [-7.30, -5.00]	173	-15.73 [-18.76, -12.70]
- AKIL-05 試験 (中 枢神経刺激薬非併用 群)	██████ ██████	76	37.0 (8.8)	74	-7.36 [-9.66, -5.07]	74	-18.78 [-24.52, -13.04]
- Akili-051 試験	██████ (米国上市 版)	144	31.5 (9.2)	144	-4.59 [-5.93, -3.25]	144	-12.19 [-17.37, -7.00]
ADHD-RS (医師評価) 不注意スコア							
- A3831 試験	██████ (本品)	109	20.8 (3.3)	105	-3.60 [-4.46, -2.74]	105	-17.26 [-21.40, -13.12]
- A3821 試験	██████ (本品)	108	20.2 (3.1)	105	-3.63 [-4.39, -2.87]	105	-17.84 [-21.57, -14.11]
- Akili-001R 試験	██████ ██████	180	21.9 (3.5)	173	-3.59 [-4.31, -2.86]	173	-15.89 [-19.21, -12.57]
- AKIL-05 試験 (中 枢神経刺激薬非併用 群)	██████ ██████	76	21.1 (4.0)	74	-3.95 [-5.24, -2.65]	74	-16.86 [-22.77, -10.95]
- Akili-051 試験	██████ (米国上市 版)	145	18.9 (5.1)	145	-2.99 [-3.87, -2.10]	145	-10.83 [-18.01, -3.65]
ADHD-RS (医師評価) 多動／衝動性スコア							

有効性評価指標 - 試験番号	バージョン	ベースライン		登録後 4 週間時点での 変化量		登録後 4 週間時点での 変化率 (%)	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 [95% CI]	例数	平均値 [95% CI]
- A3831 試験	██████ (本品)	109	10.1 (6.2)	105	-1.54 [-2.16, -0.92]	99	-14.19 [-21.96, -6.41]
- A3821 試験	██████ (本品)	108	10.4 (6.3)	105	-2.04 [-2.63, -1.44]	104	-16.78 [-24.50, -9.06]
- Akili-001R 試験	██████ ██████ ██████	180	17.1 (6.0)	175	-2.63 [-3.27, -2.00]	175	-9.87 [-17.79, -1.96]
- AKIL-05 試験 (中枢神経刺激薬非併用群)	██████ ██████ ██████	76	15.9 (6.3)	74	-3.42 [-4.61, -2.23]	73	-22.27 [-30.01, -14.53]
- Akili-051 試験	██████ (米国上市版)	144	12.6 (6.1)	144	-1.60 [-2.30, -0.89]	144	-7.90 [-16.10, 0.31]

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下に述べる点を中心に審査を行った。

- (1) 本品の有効性及び安全性について
- (2) 本品の臨床的位置づけについて
- (3) 製造販売後の安全対策について

(1) 本品の有効性及び安全性について

1) 有効性について

申請者は、本品の有効性について、以下のように説明している。

A3831 試験の比較パートにおいて、主要評価項目及び主要な副次評価項目である ADHD-RS-IV (医師評価) の各スコアが、通常治療群と比較して本品群で有意に改善することが示された。また、複数の副次評価項目で、通常治療群と比較して本品群で改善傾向が確認されている。A3831 試験の繰り返しパートの通常治療群／本品群においても、同様に改善傾向が認められている。また、A3821 試験においても、登録 6 週間後における ADHD-RS-IV (医師評価) の各スコアの変化量は、経過観察群と比較して本品群で改善傾向が認められている。

以上を踏まえ、本品を 1 サイクル使用することで、小児 ADHD 患者の不注意症状及び多動／衝動性症状を改善することが示された。

総合機構は、A3831 試験は非盲検下で実施されていることから、本品の有効性評価への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

A3821 試験は、本品群及びコアゲームプレイ機能を除いた単一課題アプリを使用する単一課題群の群間比較を行う計画とした。多くの評価項目で本品群が単一課題群を上回る結

果ではあったものの、単一課題群でも一定の改善傾向が確認された。Reinhardt らは、stepping（足踏み）又は finger tapping（タッピング）という単一課題を実行することで ADHD 患者の症状に関与していると考えられる前頭前野が活性化することを報告¹⁶している。一般に、Sham は有効性を持たず盲検性を維持するものが適切であることを踏まえると、A3821 試験の単一課題アプリは Sham 候補として妥当ではないと判断した。また、他の Sham 候補についても検討したが、盲検性の確保ができないと推測され、Sham を設計することは不可能と判断した。

そこで、A3831 試験では、対照群は通常治療群のみとし、環境調整を含む心理社会的治療への本品の上乗せ効果を評価することとした。A3831 試験は非盲検下で実施されているためにプラセボ効果等を否定できないが、A3821 試験及び A3831 試験における本品群の ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコアのベースラインからの変化量は同程度であり、盲検の有無による試験結果への影響は小さいと考える。また、本品のプラセボ効果等を正確に見積もることは困難であるものの、本品群の ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコアの変化量は -4.5 であり、既承認医薬品の臨床試験に基づいて算出したプラセボ効果である -0.47 ~ -3.24 を上回る改善であることから、本品の有用性を示せていると考える。

総合機構は、以下のように考える。

主要評価項目及び主要な副次評価項目において、通常治療群に対する本品群の優越性が検証されているが、A3831 試験において確認された有効性にはプラセボ効果等が含まれることは否定できない。

診断・治療ガイドラインでは、ADHD の治療・支援では、患者本人の特性のみならず、家族の特徴、養育環境の状況、ライフイベント、小学校等の患者が所属する家庭外における適応状況や問題点を総合的にとらえることの必要性が示されており、医師による評価以外に教師等の評価も重要と考える。A3831 試験においては、医師による ADHD-RS 評価以外に被験者の教師による評価が実施されており、ADHD-RS-IV（教師評価）各スコアのベースラインからの変化量は、主要評価項目や主要な副次評価項目と同様に改善傾向が確認されており（表 12）、A3831 試験において一貫した結果が示されている。

また、ADHD に関する薬物の臨床試験においてレスポnderを 25~30%の低下とされていることが多く、A3831 試験においても ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコア、合計スコア、及び多動／衝動性スコアの 30%レスポnderの割合が評価されている（表 11）。その結果、通常治療群に対して本品群で高い傾向が示されており、本品を使用することで多くの患者に ADHD 症状の改善効果が期待できる。

以上を踏まえ、他の論点も含め、患者に対する明らかなリスクがなければ、本品を臨床現場で使用することを否定するものではなく、専門協議での議論も踏まえて、本品の有効性は示されたと判断した。

2) 長期有効性について

申請者は、探索的評価項目として実施された治験責任（分担）医師へのアンケートを用いた評価の結果、繰り返しパートの後観察期までの観察が完了した試験参加者のうち、追跡調査開始後 24 週経過時点で ADHD に対する薬物治療を開始しなかった試験参加者が、本品／本品群や通常治療／本品群で一定程度確認できる（表 13）ことから、本品を使用することで長期間 ADHD の主症状である不注意、多動性及び衝動性を改善させることが期待できると説明した。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえて、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

3) 本品の安全性について

申請者は、本品の安全性について、以下のように説明している。

A3831 試験の比較パートの有害事象発現割合は、通常治療群と比較して本品群で高かった。繰り返しパートの通常治療／本品群での有害事象発現割合は、比較パートの本品群と比較して高かった。また、A3821 試験における本品群の有害事象の発現割合について、A3831 試験の比較パートと同様、経過観察群と比較して本品群で高かった。それぞれの群の評価期間が長かったことや偶発的な事象の発現が本品群で多かったこと等が原因と考えられる。本品と因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現はなく、治験機器による有害作用は軽度で転帰は回復であった。治験機器の使用中止に至った有害事象である欲求不満耐性低下についても、治験機器との関連ありとは判断されたが、治験機器の使用中止後に処置を要することなく、回復した。また、C-SSRS 及びゲームの依存性に関するアンケートの結果（表 18、表 19）より、本品の使用による自殺念慮及びゲームの依存性への懸念も確認されなかった。A3831 試験の繰り返しパートの本品／本品群での有害事象の発現割合（48.0% [36/75 例]）は、比較パートの本品群（40.4% [44/109 例]）と評価期間は異なるが、同程度と考えられた。重篤な有害事象は、中等度の周期性嘔吐症候群の 1 例（1.3%）確認されており、処置により回復し、治験機器との関連なしと判断された。

本品／本品群に関する C-SSRS の結果において、自殺念慮や自殺関連行動の繰り返しパートのベースラインからの悪化は認められず、ゲームの依存性に関するアンケートの結果（表 14）から、本品の使用によるゲームの依存性への懸念も認められなかった。

また、A3821 試験及び A3831 試験で確認された治験機器の不具合として 22 件（単一課題群の 7 件を含む）報告されたが、いずれの不具合も重篤な有害事象を引き起こす可能性はないと判断した。

以上を踏まえ、本品の安全性に特段の懸念はないと考える。

総合機構は、A3821 試験及び A3831 試験において報告された不具合及び有害事象等に関する申請者の見解は妥当なものとする。ただし、治験において確認された使用期間は、本

品／本品群における治療期の合計期間である 12 週間が最長であり、より長期間使用した場合の安全性は確認されておらず、長期間使用した場合のゲーム依存症のリスクは評価されていない。また、すでに本品が販売されている米国において、スマートフォン等の電子機器への依存症が誘起されたという報告はないが、A3821 試験又は A3831 試験においてはスマートフォン等の電子機器への依存に関するアンケートを実施していない。本品は、スマートフォン等の携帯情報端末にインストールして使用するビデオゲーム型のアプリケーションソフトウェアであること、また本品は 1 日の使用時間が制限されており、必要以上の報酬（XXXXXXXXXX）は獲得できないが、本品には報酬を獲得する要素があり、本品の長期使用に起因し、本品に限らず、ゲームやスマートフォン等の電子機器への依存症が誘起される可能性は否定できない。

以上を踏まえると、市販後、本品使用に伴う有害事象が確認されていないから本品を漫然と継続使用するのではなく、本品による治療の効果が確認されない場合や本品の使用が不要となった場合には本品使用の必要性について適切に判断することが重要と考える。総合機構は、専門協議での論点も踏まえて、長期使用の必要性は、本品の効果に関する適切な判定結果に基づき、慎重に判断する必要があることを注意事項等情報にて注意喚起することが妥当と判断した。

(2) 本品の臨床的位置づけについて

1) 既存治療に対する本品の位置づけについて

総合機構は、A3831 試験では薬物療法の併用が禁止されており、薬物療法と本品を併用した場合の有効性及び安全性が評価されていないが、申請者は、薬物療法を実施している患者においても本品は使用可能であるとしていることから、本品の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、本品は、薬物治療歴の有無や併用治療の制限なく使用可能であり、その理由は以下のとおりであると説明した。

- ・ A3831 試験の被験者におけるスクリーニング期には、環境調整のみ、心理社会治療のみ又は環境調整を含む心理社会的治療のいずれかが実施されている。前治療の影響について解析を行った結果、それぞれの患者集団における登録後 6 週時点での ADHD-RS-IV（医師評価）各スコアの変化量に大きな違いはない（表 34）。

表 34 スクリーニング期に実施した治療の影響（本品群）

	評価時点	n	観測値の平均値 (標準偏差)	変化量の平均値 (標準偏差)
ADHD-RS-IV（医師評価）合計スコア				
環境調整のみ	ベースライン	60	30.4 (7.5)	-7.1 (7.9)
	登録後 6 週	49	23.3 (8.6)	
心理社会的治療のみ	ベースライン	16	31.8 (9.1)	-5.8 (5.3)

	評価時点	n	観測値の平均値 (標準偏差)	変化量の平均値 (標準偏差)
	登録後 6 週	14	27.2 (10.1)	
環境調整及び心理社会的治療	ベースライン	33	31.6 (7.7)	-7.2 (6.8)
	登録後 6 週	31	24.7 (10.4)	
ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコア				
環境調整のみ	ベースライン	60	21.2 (3.5)	-5.1 (4.7)
	登録後 6 週	49	16.2 (4.9)	
心理社会的治療のみ	ベースライン	16	20.9 (2.9)	-3.4 (3.4)
	登録後 6 週	14	17.9 (4.4)	
環境調整及び心理社会的治療	ベースライン	33	20.2 (3.1)	-4.0 (5.0)
	登録後 6 週	31	16.1 (6.0)	
ADHD-RS-IV（医師評価）多動／衝動性スコア				
環境調整のみ	ベースライン	60	9.2 (5.8)	-2.0 (4.1)
	登録後 6 週	49	7.1 (5.7)	
心理社会的治療のみ	ベースライン	16	10.9 (7.0)	-2.4 (2.6)
	登録後 6 週	14	9.4 (7.0)	
環境調整及び心理社会的治療	ベースライン	33	11.5 (6.3)	-3.2 (3.0)
	登録後 6 週	31	8.6 (5.9)	

- ・ A3831 試験の本品群には、治験参加前に薬物治療歴のある患者が 27 例登録されているため、薬物療法歴の有無による解析を行った結果、それぞれの患者集団における登録後 6 週時点での ADHD-RS-IV (医師評価) 各スコアの変化量に大きな違いはない(表 35)。

表 35 薬物治療歴の有無の影響

			登録後 6 週時点におけるベースラインからの変化量			
			n	調整平均変化量 [95%CI]	群間差 [95%CI]	p 値
ADHD-RS-IV（医師評価）合計スコア						
ADHD に対する薬物治療歴の有無	有	通常治療群	12	-3.4 [-7.3,0.6]	-3.4 [-8.0,1.3]	0.1489
		本品群	27	-6.7 [-9.6,-3.9]		
	無	通常治療群	40	-2.5 [-5.5,0.6]	-4.6 [-7.4,-1.9]	0.0011
		本品群	67	-7.1 [-9.6,-4.6]		
ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコア						
ADHD に対する薬物治療歴の有無	有	通常治療群	12	-1.9 [-4.7,1.0]	-2.8 [-6.2,0.6]	0.1010
		本品群	27	-4.7 [-6.7,-2.6]		
	無	通常治療群	40	-0.7 [-2.6,1.1]	-3.0 [-4.6,-1.3]	0.0004
		本品群	67	-3.7 [-5.2,-2.2]		
ADHD-RS-IV（医師評価）多動／衝動性スコア						
ADHD に対する薬物治療歴の有無	有	通常治療群	12	-1.2 [-3.0,0.5]	-0.7 [-2.7,1.4]	0.5114
		本品群	27	-1.9 [-3.2,-0.7]		
	無	通常治療群	40	-1.6 [-3.2,-0.1]	-1.7 [-3.1,-0.3]	0.0154
		本品群	67	-3.4 [-4.7,-2.1]		

- ・ A3831 試験及び A3821 試験では ADHD 治療薬と本品の併用を禁止していたため、国内臨床試験から薬物療法に対して本品を上乗せした場合の有効性の説明は困難である。一方、米国で実施された AKIL-05 試験では、臨床試験への登録 30 日以上前から中枢神経刺激薬の種類及び用法用量の変更なく継続使用しているものの効果不十分と判断さ

れた患者、及び登録 30 日以上前から中枢神経刺激薬を使用していない患者が登録され、本品の類似品と薬物療法併用時の有効性が評価されている。その結果、ADHD-RS（医師評価）の各スコアの変化量に、両群で大きな違いは認められなかった（表 30）。また、Akili-051 試験においても、臨床試験への登録 4 週間以上前から中枢神経刺激薬を種類及び用法用量の変更なく継続使用した患者、及び中枢神経刺激薬を使用していない患者が登録されており、類似品の使用開始後 28 日時点（Day28）における ADHD-RS（医師評価）の各スコアの変化量に、両群で大きな違いは認められなかった（表 36）。AKIL-05 試験及び Akili-051 試験で併用された中枢神経刺激薬の中には、本邦未承認医薬品も含まれているが、その活性体の多くは、本邦で承認されているメチルフェニデート塩酸塩（販売名「コンサータ」）及びリスデキサメフェタミンメシル酸塩（販売名「ビバンセ」）と同様であることを踏まえると、AKIL-05 試験及び Akili-051 試験から薬物療法併用時であっても本品の有効性は期待できると考える。

表 36 Akili-051 試験における有効性のまとめ

		ベースライン	Day28	ベースラインからの変化量
ADHD-RS-V 不注意スコア	中枢神経刺激薬の併用			
	有	n	71	72
		平均値 (SD)	19.0 (4.74)	16.2 (5.32)
		中央値	19.0	16.0
		四分位範囲	16.0,23.0	12.0,20.0
		最小値,最大値	6,27	5,27
		両側 95%CI		
		P 値		<0.0001
	無	n	74	74
		平均値 (SD)	18.8 (5.43)	15.7 (5.92)
		中央値	20.0	15.5
		四分位範囲	16.0,23.0	11.0,22.0
		最小値,最大値	2,27	2,27
		両側 95%CI		
		P 値		<0.0001
ADHD-RS-V 合計スコア	中枢神経刺激薬の併用			
	有	n	70	72
		平均値 (SD)	32.6 (9.02)	27.8 (9.63)
		中央値	31.5	26.5
		四分位範囲	27.0,40.0	21.0,36.0
		最小値,最大値	8,52	5,51
		両側 95%CI		
		P 値		<0.0001
	無	n	74	74
		平均値 (SD)	30.4 (9.24)	26.2 (10.26)
		中央値	30.5	25.5
		四分位範囲	25.0,37.0	20.0,34.0
		最小値,最大値	9,48	3,50
		両側 95%CI		
		P 値		0.0002

総合機構は、以下のように考える。

A3831 試験の試験成績から、本品の使用前に実施される環境調整や心理社会的治療の実施状況、並びに薬物治療歴の有無によらず、薬物療法を併用しない患者に対する本品の有効性が示唆されており、患者に対する明らかなリスクがないことを踏まえると、前治療によらず使用可能であるとする申請者の説明は、受入れ可能と考える。なお、本邦における診断治療ガイドラインでは、「環境調整に始まる多様な心理社会的治療から開始すべきである」とされていることを踏まえると、本品は、患者の生活環境等に応じた環境調整やその他の心理社会的治療を実施したにも関わらず、効果が十分でなかった場合に、追加的に使用する新しい治療選択肢として位置づけることが適切と考える。

一方、薬物療法に対する本品の上乗せ効果について、申請者の見解は理解できるが、AKIL-05 試験及び Akili-051 試験で使用された薬物には、本邦未承認医薬品が含まれていることに加えて、国内外の医療環境の違いが有効性に与える影響は明らかになっていない。

米国で実施された臨床試験では、

。表 29 に示されているとおり、米国臨床試験や国内治験における ADHD-RS（医師評価）各スコアの変化量に大きな違いは認められていない。本品が有効性を発揮する治療機序に関する報告は限定的であるが、対象患者における年齢、国内外の医療環境差及び により、一定の有効性を発揮する可能性が示唆されている。また、表 35 及び表 36 においても、薬物療法併用の有無に関わらず同程度の有効性が確認されており、本邦における薬物療法との併用においても一定の有効性が期待できると考える。AKIL-05 試験において、薬物療法併用群と非併用群で有害事象の発現率に大きな違いはなく、本品がすでに上市されている米国において、ADHD 治療薬と併用した際に有害事象の発現率が上昇するという報告も確認されていないことから、薬物療法と併用した際に新たな安全性上の懸念は少ないと考える。

総合機構は、専門協議での議論を踏まえ、環境調整やその他の心理社会的治療が行われたが、効果が不十分な患者に対して、本品を環境調整、心理社会的治療や薬物療法との併用が可能な治療選択肢の 1 つとすることが妥当と判断した。なお、本品の使用に伴い、安易に薬物療法を減量又は中止することは避ける必要があること、及び薬物療法の実施により本品の使用を中止した場合の影響は評価されていないことから、本品の使用や薬物療法の中止の必要性は、本品の効果に関する適切な判定結果に基づき、慎重に判断する必要があることを注意事項等情報にて注意喚起を行うことが必要と判断した。

2) 18 歳以上の患者に対して継続的に本品を使用することについて

申請者は、本品の適応対象年齢について、以下のように説明している。

A3831 試験の比較パートにおいて、登録後 6 週時点の ADHD-RS-IV（医師評価）各スコアにおける平均変化量の群間差を表 37 に示す。いずれのスコアであっても、各集団の登録後

6 週時点でのベースラインからの変化量は、通常治療群と比較して本品群で大きく、かつ各集団の群間差に大きな違いはなかった。

表 37 ADHD-RS-IV（医師評価）各スコアの年齢別変化量

	12 歳以下の集団※1	13 歳以上の集団※2
	調整平均変化量の群間差 [95% CI]	調整平均変化量の群間差 [95% CI]
ADHD-RS-IV（医師評価）合計スコア	-4.3 [-6.9, -1.7]	-3.6 [-8.6, 1.5]
ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコア	-3.0 [-4.6, -1.4]	-2.3 [-5.6, 1.0]
ADHD-RS-IV（医師評価）多動／衝動性スコア	-1.4 [-2.6, -0.1]	-1.6 [-4.0, 0.8]

※1 本品群：79 例、通常治療群：45 例、※2 本品群：15 例、通常治療群：7 例

また、A3821 試験における登録後 6 週時点の ADHD-RS-IV（医師評価）不注意スコアの変化量の群間差 [95% CI] は、12 歳以下の集団（本品群：74 例、経過観察群：42 例）では-2.3 [-3.5,-1.0]、13 歳以上の集団（本品群：4 例、経過観察群：3 例）では-7.6 [-15.5, 0.2] であり、A3821 試験では 12 歳以下と比較して 13 歳以上で大きな差が確認された。

A3821 試験における 13 歳以上の症例数が非常に少なかったことから、当該試験における本品の有効性に関する集団間の差を十分に確認できなかった。しかし、A3831 試験では集団間で大きな差がなかったこと、またいずれの試験においても、経過観察群又は通常治療群と比較して本品群で大きな改善傾向が認められており、年齢が明らかに有効性に影響を与えないこと、及び海外において成人 ADHD 患者を対象とした臨床試験において ADHD-RS スコアが改善したという報告¹⁷があることから、18 歳未満で本品の使用を開始した患者が 18 歳以降も継続して本品を使用することは可能と判断した。

総合機構は、以下のように考える。

ADHD は、小児期の ADHD 患者の約 50%が成人期にも症状が継続し、その症状は成長とともに変化する傾向があるとされているが、小児期に本品の使用を開始した場合、成人期でも継続した本品の使用が必要となる可能性は十分に想定される。米国で実施された Akili-001R 試験（対象年齢：8～12 歳）、AKIL-05 試験（対象年齢：8～14 歳）及び Akili-051 試験（対象年齢：13～17 歳）における ADHD-RS（医師評価）各スコアの変化量においても、年齢による大きな違いは認められていない（表 33）。また、A3831 試験又は A3821 試験において、本品の安全性に特段の懸念がないことが確認されている（「3」本品の安全性について」の項参照）。異なる年齢層における同一の変化量の意義を議論することは困難だが、18 歳以上の患者においても特段の懸念が想定されないことから、申請者の見解は受入れ可能と判断した。ただし、本品に関する国内外の臨床試験は 6 歳以上 17 歳以下の小児期 ADHD 患者を対象としており、18 歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していないこと、及び 18 歳未満で本品の使用を開始した患者に 18 歳以降も継続して本品を使用する場合、本品の効果を適切に評価した上で、継続使用の可否を決定することを注意事項等情報として注意喚起することが妥当と判断した。

3) 適応対象について

申請者は、A3831 試験に多動／衝動優勢型の患者は組み入れられていないが、不注意優勢型と混合型の比較で、これらの病型によらず ADHD-RS（医師評価）合計スコア、不注意スコア、及び多動／衝動スコアで有効性が示された。また、本品使用により小児 ADHD 患者の多動／衝動性症状を改善することが示されたことを踏まえ、多動／衝動優勢型の患者に対しても本品の有効性は期待できると説明している。

総合機構は、以下のように考える。

A3831 試験では不注意優勢型と混合型の患者における ADHD-RS（医師評価）多動／衝動スコアの改善が確認されているものの、ADHD-RS（医師評価）不注意スコアほどの変化量は確認されていない。また、米国においても、多動／衝動優勢型の患者は適応に含まれておらず、多動／衝動優勢型の患者における本品の有効性及び安全性は評価されていないことから、専門協議の議論を踏まえて、本品の対象に多動／衝動優勢型の患者を含めることは適切ではなく、不注意優勢型と混合型に限定すべきと判断した。

総合機構は、適応対象に加えて、本品が医薬品や物理的な作用を有する医療機器とは異なり、人体に直接作用する製品ではないことも踏まえ、申請者に【使用目的又は効果】の修正を求め、以下の記載に修正する旨を回答したことから、これを了承した。

【使用目的又は効果】

小児期における注意欠如多動症（ADHD）の治療補助

対象患者：不注意・多動-衝動性が共にみられる状態像又は不注意が優勢にみられる状態像の患者

(3) 製造販売後の安全対策について

総合機構は、本品は環境調整その他の心理社会的治療が行われた患者に対して、環境調整、心理社会的治療や薬物治療以外の新たな治療選択肢である一方で、ゲーム依存症やスマートフォン等の電子機器への依存症に関する潜在的なリスクが否定できないビデオゲーム型のアプリケーションソフトウェアであることから、本品の適用や継続使用の可否については、本品の特性を理解し、対象患者における適切な症状判定や本品の効果判定を実施した上で、対象患者におけるリスク・ベネフィットを踏まえ、医師が慎重に適応を判断することが重要と考える。したがって、本品の適正使用については、日本 ADHD 学会、日本児童青年精神医学会、日本小児神経学会及び日本小児精神神経学会と協力の上、本品に関する適正使用指針を策定し、本品の有効性、安全性及びゲーム依存症やスマートフォン等の電子機器への依存症に関する潜在的なリスクに関する情報、並びに本品の効果を適切に評価した上で、継続使用の可否を決定することの重要性等について周知徹底を図ることが適切と考え、この旨を承認条件として付することが妥当と判断した。

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

＜提出された資料の概略＞

申請者は、A3831 試験及び A3821 試験において安全性に関する特段の懸念がなかったことに加え、2020 年 6 月に米国で製造販売承認を取得後、十分な使用実績があり、市販後に安全性に関する新たな懸念が認められていないため、製造販売後の使用成績調査等は不要と考え、製造販売後調査等の計画に関する資料は提出されなかった。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、バージョンが異なる製品も含めて、本品は米国において一定の使用実績があり、米国における不具合報告は効果の低さに関する 1 件のみであること、A3831 試験及び A3821 試験においても、特段の安全性上の懸念は確認されていないこと、並びにこれまでの使用経験や治験等の成績を踏まえても、複数の要因が関係するゲーム等への依存の頻度は極めて小さいと考えることから、専門協議の議論も踏まえ、使用成績評価の指定は不要と判断した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

総合機構は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、小児期の ADHD 患者に対して使用されるプログラムである。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性について、(2) 本品の臨床的位置づけについて、及び (3) 製造販売後の安全対策についてであった。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は、以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性について

A3831 試験により、本品に ADHD 患者の症状を改善する有効性があることが示された。また、A3831 試験において、後観察期完了後 24 週時点で薬物療法に移行しなかった患者の割合が通常治療／本品群と比較して本品／本品群で高いことから、長期的な有効性が期待できると判断した。

A3821 試験で本品との関連ありと判断された有害作用が発現しているが、処置を要することなく回復している。また、ビデオゲーム型のアプリケーションソフトウェアであること

から懸念されたゲームやスマートフォン等の電子機器への依存に関しても、A3821 試験、A3831 試験及び米国における使用経験において確認されていないことから、本品の安全性について特段の懸念はないと判断した。なお、ADHD の治療において電子機器を積極的に用いることについては、電子機器への依存に関する潜在体なりスクが懸念される。この点については、(3) で述べる安全対策を実施することで、適切な導入が可能と判断した。

(2) 本品の臨床的位置づけについて

A3831 試験では、本品の使用前に実施される環境調整や心理社会的治療の実施状況、又は薬物治療歴の有無によらず、有効性が示唆されたことに加えて、国内臨床試験及び海外臨床試験において、対象患者における年齢、国内外の医療環境差、薬物療法併用の有無及び UX の細かな差異によらず、本品は一定の有効性を発揮することが示唆された。本品と薬物療法との併用による新たな安全性上の懸念も少ないため、環境調整その他の心理社会的治療が行われたが、効果が不十分な患者に対して、本品を環境調整、心理社会的治療や薬物療法との併用が可能な治療選択肢の 1 つと位置付けることが適切と判断した。

また、提出された試験成績からは、不注意優勢型と混合型の患者における ADHD-RS（医師評価）多動／衝動スコアの改善が確認されているものの、ADHD-RS（医師評価）不注意スコアほどの変化量は確認されていないこと、また本邦に限らず、多動／衝動優勢型の患者に対する本品の有効性及び安全性は評価されていないことから、本品の適応対象から多動／衝動優勢型の患者を除外することが適切と判断した。

(3) 製造販売後の安全対策について

本品は ADHD 患者に使用される本邦初のビデオゲーム型のアプリケーションソフトウェアである。ゲーム依存症やスマートフォン等の電子機器への依存症に関する潜在的リスクが否定できず、本品を有効かつ安全に国内導入するためには、本品の臨床的位置づけや使用方法、治療成績などを十分に理解し、対象患者における適切な症状判定や本品の効果判定を実施した上で、本品の適正使用に努めることが重要と考える。そのためには、関連学会により策定される適正使用指針の遵守が重要となることから、承認条件として付すこととした。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、承認条件を付した上で、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

小児期における注意欠如多動症（ADHD）の治療補助

対象患者：不注意・多動-衝動性が共にみられる状態像又は不注意が優勢にみられる状態像の患者

＜承認条件＞

関連学会により作成された適正使用指針を周知し、医師に対する講習の実施等、本品が適切に用いられるよう必要な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の指定は、不要と判断する。

本件は、プログラム医療機器調査会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

引用文献

- ¹ 岡崎慎治. ADHD への認知科学的接近. Japanese Psychological Review 2011; 54(1): 64-72.
- ² Hosenbocus S, Chahal R. A review of executive function deficits and pharmacological management in children and adolescents. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry 2012;21 (3):223-9.
- ³ D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, Atlas S, Grossman M. The neural basis of the central executive system of working memory. Nature 1995;378 (6554):279-81. DOI: 10.1038/378279a0
- ⁴ Ramsey NF, Jansma JM, Jager G, Van Raalten T, Kahn RS. Neurophysiological factors in human information processing capacity. Brain 2004;127 (Pt 3):517-25. DOI: 10.1093/brain/awh06
- ⁵ ADHD の診断・治療指針に関する研究会. 注意欠如・多動症-ADHD-の診断・治療ガイドライン. 第5版. じほう ; 2022. p. (2)-(28), 8-12, 264-265
- ⁶ 文部科学省. 通常の学級に在籍する特別な教育的支援を必要とする児童生徒に関する調査結果について. 令和4年12月13日
- ⁷ Kanbayashi Y, Nakata Y, Fujii K, Kita M, Wada K. ADHD-related behavior among non-referred children:parents' ratings of DSM-III-R symptoms. Child Psychiatry Hum Dev 1994; 25: 13-29. DOI: 10.1007/BF02251097
- ⁸ Okie S. ADHD in adults. N Engl J Med 2006; 354: 2637-41. DOI: 10.1056/NEJMp068113
- ⁹ 榎原洋一, 神尾陽子. 発達障害の診断と治療 ADHD と ASD. 診断と治療社 ; 2023. p. 95-101
- ¹⁰ 大守伊織, 南恭子, 大野繁, 岡牧郎. ADHD 患児とその保護者の服薬アドヒアランス調査. 岡山大学大学院教育学研究科研究集録 2020; 174: 9-14.
- ¹¹ Adler LD, Nierenberg AA. Review of medication adherence in children and adults with ADHD. Postgrad Med 2010; 122(1): 184-91. DOI: 10.3810/pgm.2010.01.2112
- ¹² 府川昭世. 発達障害児の療育と予後. 東京未来大学研究紀要 2009; 2: 1-12.
- ¹³ Mattes JA, Gittelman R. Growth of hyperactive children on maintenance regimen of methylphenidate. Arch Gen Psychiatry 1983; 40: 317-21. DOI: 10.1001/archpsyc.1983.01790030087011
- ¹⁴ Lisska MC, Rivkees SA. Daily methylphenidate use slows the growth of children: a community based study. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; 16: 711-8. DOI: 10.1515/jpem.2003.16.5.711
- ¹⁵ Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. Arch Dis Child 2005; 90: 801-6. DOI: 10.1136/ad.2004.056952
- ¹⁶ Reinhardt J, Rus-Oswald OG, Bürki CN, et al. Neural Correlates of Stepping in Healthy Elderly: Parietal and Prefrontal Cortex Activation Reflects Cognitive-Motor Interference Effects. Front Hum Neurosci. 2020; 14: 1-16. DOI: 10.3389/fnhum.2020.566735
- ¹⁷ Stamatis CA, Farlow DN, Mercaldi C, Suh M, Maple A, Savarese A, et al. Two single arm trials of AKL-T01, a digital therapeutic for adolescents and adults with ADHD. Npj Ment Health Res. 2024 Jun 19;3(1):30.