

聴率の時間変化を最もよく近似するように線形和のパラメータを調整した。

(倫理面への配慮)

大阪大学大学院生命機能研究科に設置された外部委員を含む生命機能研究科倫理委員会において、研究内容の安全性・必要性に関して、審査・承認を受けて行った。各参加者には事前に研究の内容を説明し、書面で同意（インフォームドコンセント）を得てから実験を行った。

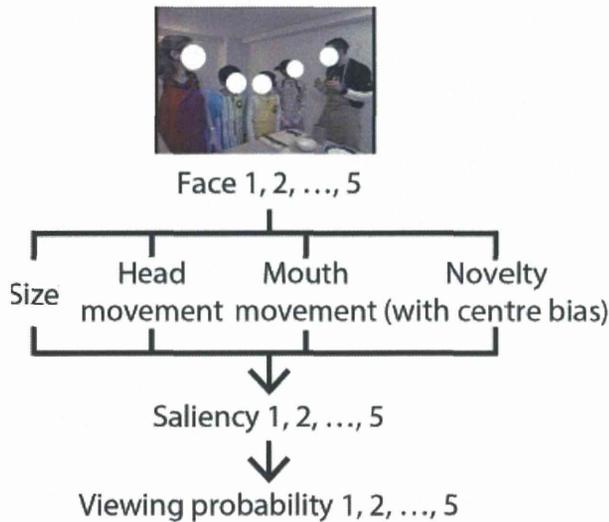


図1 顔顕著性モデル

### C. 研究結果

多次元尺度法を適用して視線の移動パターンを比較したところ、1) 音の有無はパターンを変化させない、2) 一方、再生の方向はパターンを変化させる、3) 物理的な顕著性モデルは実際の視線移動パターンとは全く異なる、4) 最高視聴率の顔をつないだ人工的な視線パターン（ピーク顔）は実際の視線パターンとよく類似している、ことが明らかとなった（図2）。

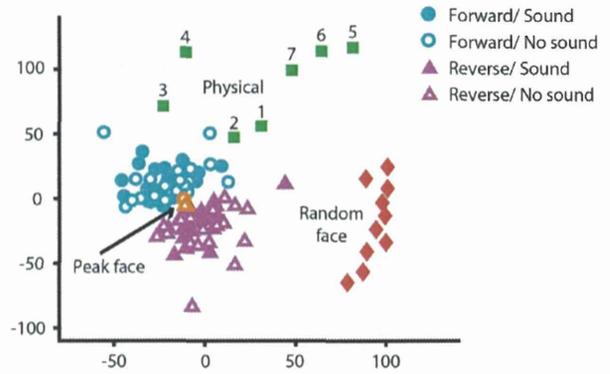


図2 多次元尺度法を用いた視線の移動パターンの比較。順方向再生(○、●)と逆方向再生(△、▲)は全く異なる分布をする一方、音の有無は影響がない。

顔顕著性モデルをデータに適用した結果の一例を示す（図3）。このおよそ6秒のビデオクリップは、二人の少年が、交互に話す場面である。ビデオクリップが開始した直後は、正面向きで顔の面積が大きい右の少年の視聴率が高いが、左の少年が話す時点に向って左の少年に視線が移動し、口を動かしている時(1.83 秒)に80%のピーク視聴率を示した。発話終了後は右の少年に視線が移動して、右の少年が発話する4.53秒後にやはり視聴率は80%を超え、その後徐々に左の少年に視線が移動した（図3の点線）。顔顕著性モデルで予測される視聴率は図3の実線である。実際のデータとよく一致し、83%の分散を説明した(d.c. = 0.83)。

決定係数の中央値は0.87と高かった（図4）。パラメータの推定を11個のビデオクリップで行い、残りの1個で検定した場合でも、中央値は0.57であった。顔顕著性モデルが視線移動の過半を説明することが示された。

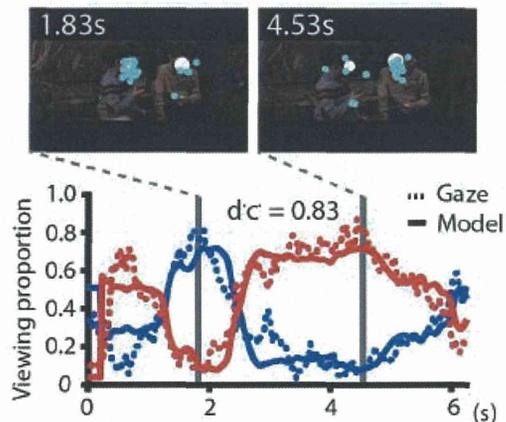


図3 視聴率変化とモデル予測の一例  
視線の視聴率変化(点線)とモデル予測(実線)はよく一致した。d.c.は決定係数を表す。

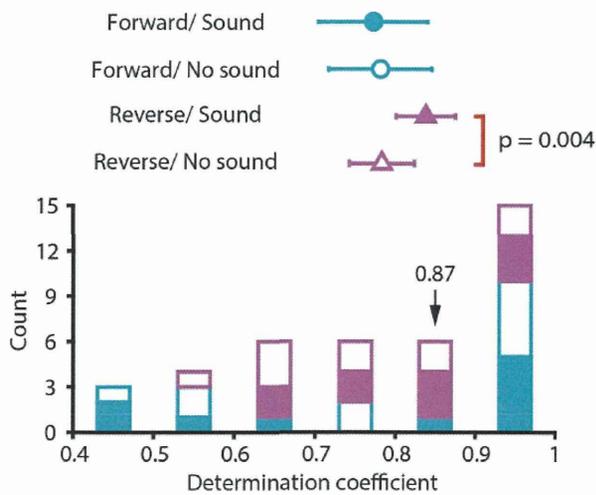


図4 顔顕著性モデルの決定係数の分布

#### D. 考察

本研究では、1) 最も注目を集める顔だけを見て、他のものは全く見ない、という人工的な視線パターンは、実際の視線パターンをよく近似すること、2) 音声の有無は視線の移動パターンに決定的な変化を与えないこと、3) 逆再生刺激の視線移動パターンは単なる順方向刺激の視線パターンの折り返しではないこと、4) 顔の大きさ、頭の動き、口の動き、新規性の4個のパラメータを使うだけで視線移動パターンの過半が説明できること、を明らかにした。

音声の有無が視線移動に影響を与えないのは驚きである。我々は、声を聞いてから眼を向けるのではなく、発声の前に生じる顔全体の上下の動きに反応して、次の話者を特定して眼を向けている可能性がある（図2）。我々とは独立したグループの研究でも、音声の有無によらず、話者に注目が集まることが最近報告されている（Coutrot & Guyader, 2014）。

本研究で提案したモデルは、1) 顔の抽出、2) 大きさの計算、3) 顔全体の動きの計算、4) 口の抽出、5) 口の動きの有無の検出、6) 新規に登場してから時間経過、の情報さえあれば、すぐに応用することが可能である。顔の抽出に関してはすでにデジタルカメラに搭載されているし、表情検出アルゴリズムを使えば口の動きの検出も容易だろう。顔の大きさや顔全体の動きの検出はさらに容易なはずである。つまり、既存の画像処理技術を応用するだけで、現在の視野のどの顔に眼を向けるのが自然か、が瞬時に計算できるはずである。

人工視覚の現在の解像度では、複数の顔の検出や、口の動きを検出することは難しい。しかし、画像処理を行った結果として得られる注目すべき顔のある場所を提示するために用いることは可能である。人の顔を見る、という社会的には大切な行動を回復するためのリハビリテーションに本研究の成果を応用することが可能だろう。

#### E. 結論

我々の脳は、顔を検出して、大きさやうごきなどの少数の情報を組み合わせて比較して、眼を向けるべき顔を選んでいることが明らかになった。この成果は画像処理技術と人工視覚を組み合わせることで、適切なタイミングで人の顔を見る、という行動を回復するためのリハビリテーションに応用できるだろう。

#### F. 健康危険情報

該当する危険なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Suda Y & Kitazawa S. A model of face selection in viewing video stories. *Scientific Reports* 5: 7666, 2015.

##### 2. 学会発表

1) Uchimura M, Nakano T, Morito Y, Ando H, & Kitazawa S. Automatic representation of a visual stimulus relative to a background in the right precuneus. *Vision, Memory, Thought: how cognition emerges from neural network*, International Symposium, December 6, 2014, Tokyo, Japan.

2) Uchimura M, Nakano T, Morito Y, Ando H, & Kitazawa S. Automatic representation of a visual stimulus relative to a background in the right precuneus. *Neural Mechanisms of Vision and Cognition*, CiNet 2<sup>nd</sup> International Symposium, March 2, 2015, Osaka, Japan.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし。

システム開発に関する研究（分担研究課題）

研究分担者 太田 淳 奈良先端科学技術大学院大学 教授

研究要旨：高分解能化、視野広角化を実現するスマート電極型の人工網膜システムについての研究を行なった。半導体チップ内蔵型スマート電極構造を提案し、専用チップを設計して電極のプロトタイプを試作した。試作した電極を摘出豚眼に埋植し、刺激機能を実証した。

A. 研究目的

人工網膜デバイスを用いて読書や歩行を可能にするためには、高精細かつ広い視野を提供する必要がある。このためには刺激電極数の増加と電極アレイの明晰の拡大が必要である。これらの要求に対し、従来型刺激電極でのアプローチを超える性能が見込めるスマート電極型の人工網膜システムについて、システム設計と電極の試作、実装方法の開発や、機能実証などを行う。

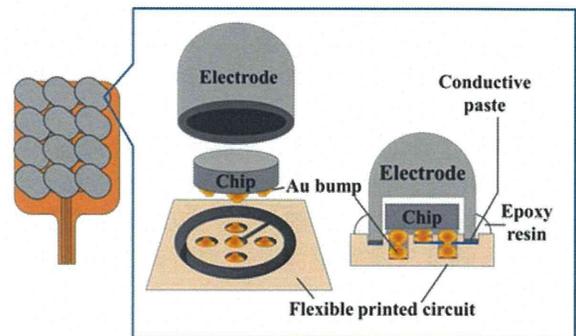


図1 半導体チップ内蔵スマート電極構造図

B. 研究方法

高分解能化、視野広角化を進めた場合、多数の刺激電極をいかに制御し、またそれらの配線を細くまとめて体内埋め込みに適したシステムとするかが重要である。この点については昨年度までの研究で実証してきた半導体チップ分散型のスマート電極構造が有用である。しかし本構造では、半導体チップが露出しており、体内埋め込み時の安全性、耐久性の向上が課題となっていた。また、半導体チップ搭載に伴い、電極配置間隔に制限がある事も課題であった。

そこで本研究では、刺激電極の内部にキャビティを形成し、半導体チップを電極内に埋め込む構造（図1）を提案し、このスマート電極をアレイ化する事を検討した。本電極アレイは、STS方式の臨床研究に用いられた電極アレイと同様の外見ながら、個々の電極は半導体チップでスマート化されている。半導体チップが電極によって覆われる構造であるため、高い安全性と耐久性が期待できる。また電極外部の半導体チップ搭載スペースが不要になるため、電極配置密度を高める事も可能となる。この構造を用いれば超多電極化が可能となり、高分解能化、視野広角化した人工網膜システムが実現できる。

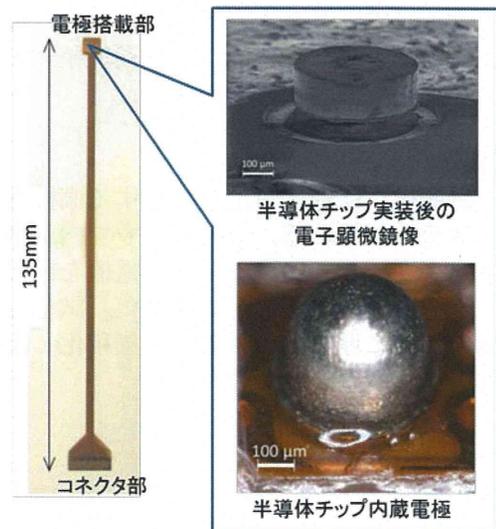


図2 試作した半導体チップ内蔵電極

C. 研究結果

電極に内蔵する為の専用半導体チップを設計、試作した。半導体チップには ・動作制御機能 ・アドレス機能 ・刺激電流生成機能 などを

集積化し、直径370 $\mu$ mに収まるように設計した。チップ試作サービスによってチップを作製し、シリコンエッチング加工により直径400 $\mu$ mの小型円形チップを切り出した。このチップを組み込む電極はチタン製とし、電極表面は白金コーティングした。電極の弾丸型の形状は、亜急性臨床試験に使用した電極とほぼ同一の直径550 $\mu$ m、高さ500 $\mu$ mとし、内部にチップ組み込み用キャビティを形成した。作製したチップと電極をポリイミド



図3 摘出豚眼を用いた機能評価

製のフレキシブル基板に実装した。まず半導体チップをフリップチップ実装し、続いて電極で覆って基部を樹脂シーリングした。試作した電極を図2に示す。

図3に示すように、試作した電極を摘出豚眼に埋植して、機能評価を実施した。電極は埋植した状態で正常に動作し、外部からの制御信号で設定した波形と強度で刺激電流を出力可能である事を確かめた。

#### D. 考察

試作電極が正常動作した事から、提案したチップ内蔵電極を用いた高機能人工網膜システムのコンセプトが実証された。今後は家兎等に埋植して動物実験を実施すると共に、長期埋植時の耐久性についても評価する必要がある。

#### E. 結論

高分解能化、視野広角化を実現する高機能人工網膜システムに用いる、半導体チップ内蔵スマート電極を提案した。専用チップと電極を設計試作して、チップ内蔵電極を完成させた。試作した電極を摘出豚眼に埋植して評価し、集積化した機能が正常動作する事を確かめた。

#### F. 健康危険情報

該当する危険なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Hiroyuki Kanda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Takashi Fujikado and Jun Ohta, "Fabrication of Fork-Shaped Retinal Stimulator Integrated with CMOS Microchips for Extension of Viewing Angle," Sensors and Materials, Vol. 26, No.

8, pp. 637-648, 2014.

Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Performance improvement and functionalization of an electrode array for retinal prosthesis by iridium oxide coating and introduction of smart-wiring technology using CMOS microchips," Sensors and Actuators A: Physical, Vol. 211, pp.27-37, 2014.

##### 2. 学会発表

Toshihiko Noda, Hiroaki Takehara, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, "Smart electrode devices with CMOS microchips for retinal prosthesis," International Conference on BioElectronics, BioSensors, Biomedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2014 (Bio4Apps 2014), Nov. 17-19, 2014, Shanghai, China. (Invited), (keynote)

Takumi Fujisawa, Toshihiko Noda, Yasuo Terasawa, Hiroaki Takehara, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "Smart electrode devices with CMOS microchips for retinal prosthesis," International Conference on BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2014 (Bio4Apps 2014), Nov. 17-19, 2014, Shanghai, China.

Toshihiko Noda, Takumi Fujisawa, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Hiroaki Takehara, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Fabrication of a smart electrode array with built-in CMOS microchips for STS retinal prosthesis," The 8th Biennial World Congress on the Relationship between Neurobiology and Nano-Electronics Focusing on Artificial Vision (The Eye & the Chip), Sep. 29, 2014, Michigan, USA.

藤沢 匠, 野田 俊彦, 寺澤 靖雄, 田代 洋行, 竹原 宏明, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, "人工視覚用 CMOS チップ内蔵型スマート電極デバイスの刺激機能実証," 平成 26 年応用物理学会秋季学術講演会, 2014/9/17.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

野田俊彦, 笹川清隆, 徳田崇, 太田淳, "生体用高機能電極", 特願 2013-028006, 平成 25 (2013) 年 2 月 15 日

## STS 型人工網膜体内装置の耐久性に関する研究

研究分担者 小澤 素生 株式会社ニデック 代表取締役社長

研究要旨：読書が可能な脈絡膜上経網膜刺激（STS: Suprachoroidal Transretinal Stimulation）方式の人工視覚システムの実用化技術を研究開発するため、①体内装置の材料、構造を見直し、70℃及び 80℃の PBS（リン酸緩衝生理食塩水）中での加速試験による耐用期間を評価した。その結果、従来構造では 80℃試験で 7 日または 13 日でマルチプレクサ IC 動作異常が見られたが、今回新構造では 150 日以上経過しても動作異常が見られず、従来 1 年程度（484 日と予測された）だった耐用期間が 6.5 年以上（継続評価中）と予測された。また、②1 年間の臨床研究を実施するにあたり対象患者（埋植患者）が手術後入院時や通院時だけでなく家庭においても、電気刺激によるリハビリを安全に行える体外装置を設計・製作した。

### ① 体内装置の耐用期間改善（工業評価）

#### A. 研究目的

人工視覚システムでは体内に埋植される体内装置は簡単に交換できず、生体安全性の他に耐久性、信頼性が求められる。体内装置の材料、構造を1年間の臨床研究での使用に耐えるものから見直し、より長期の耐用期間を持つデバイスを開発する。

#### B. 研究方法

<体内装置使用材料の要素技術検討>

体内に埋植されるデバイスの電極ユニットのオスコネクタとリード線接続部及び刺激電極からの49極配線とマルチプレクサICを実装するセラミック基板接続部は生体適合性のあるエポキシ樹脂（353ND）で包埋しているが、浸水耐久性のボトルネックとなっており、材料を改善してその効果を評価した。実験ではセラミック基板上に楕型金属パターンを製作し、樹脂との密着性を改善するため、セラミック基板表面を酸素プラズマ洗浄及び界面活性化させ、従来と同じエポキシ樹脂（353ND）とカップリング剤+シリコン樹脂（MED-4211）で包埋し、その評価サンプルをエポキシ樹脂のガラス転移点以下である70℃のPBS（リン酸緩衝生理食塩水）中に浸す浸水加速評価を実施した。評価は定期的に1kHzで楕形金属パターンの端子間インピーダンスを計測することで、材料の違いによる耐浸水性能を確認する。

<実デバイスでの耐用試験>

改善効果が確認されたら、新材料で製作した体内装置を、体内環境を模擬した加速試験系である80℃のPBS（リン酸緩衝生理食塩水）に浸し、24

時間連続通電する試験を行い、装置が故障するまでの時間を調べて、これまでに得られているエポキシ樹脂で包埋した従来構造のデバイスと比較する。実験は49ch、Cathodic first・Biphasic Pulses、First pulse duration:500 $\mu$ sec、Inter pulse duration:50 $\mu$ sec、1st/2nd pulse ratio 1:1、Current Amplitude : 1.2mA、Energization:24h/dayの常時通電を行い、装置が自動検出する断線及びマルチプレクサICの動作異常による故障が発生するまでの日数を調べる。

#### C. 研究結果

<体内装置使用材料の要素技術検討>

セラミック基板上楕型金属パターンを包埋したエポキシ樹脂（353ND）とシリコン樹脂（MED-4211）の構造を図1に示す。また楕形金属パターンの端子間インピーダンス計測結果を図2に、セラミック基板の配線側をシリコン樹脂で覆い、端面で界面が露出した状態のインピーダンス計測結果を図3に示す。エポキシ樹脂はセラミック基板との界面が露出した状態ではその界面からの浸水により3日でインピーダンス低下（100k $\Omega$ 以下に低下）が見られた（図2）。またエポキシ樹脂で全体を衣の様に包埋し、界面が露出しない状態とした場合でも100日目インピーダンス低下が見られた（図2）。一方シリコン樹脂（MED-4211）で界面露出のない状態では340日経過した段階においてもインピーダンスの低下は見られなかった（図2）。また、シリコン樹脂とセラミック基板との界面が露出した場合は（194日経過）、ややインピーダンス低下傾向はあるものの、M $\Omega$ レベルを維持しており、3日で100k $\Omega$ 以下に低下したエポキシ樹脂より浸水しにくい結果が得られた（図3）。

### <実デバイスでの耐用試験結果>

そこで、従来エポキシ樹脂を使用していた部位をシリコン樹脂に変更し、体内装置を製作（図8～図10）。80℃のPBS（リン酸緩衝生理食塩水）に体内装置を浸し、上記の刺激条件にて24時間連続通電する温度加速試験を行った結果、従来構造（図5～7）の80℃試験では7日目あるいは13日目に浸水によるインピーダンス低下でマルチプレクサIC動作異常故障が見られたが、新構造では150日を経過した現在も問題なく正常動作を続けている。

### D. 考察

研究開発初期の工業評価では体内装置は浸水による線間インピーダンスの低下やマルチプレクサIC封止ガラスの侵食等によるマルチプレクサIC動作異常が試験開始後の早い段階で検出される事があった。臨床研究用の体内装置作りでは、a. 49極配線とマルチプレクサICを実装するセラミック接続部を包埋するエポキシ樹脂、シリコン樹脂膜厚の見直し、b. 同じく包埋前にアルコール洗浄工程を追加、c. マルチプレクサIC封止ガラスの耐食性ガラスへの変更等の対策を施すことで耐用期間が改善され、これらの対策をした体内装置（図5、6、7）にて50℃（#7、#8）と80℃（#9、#10）での耐久試験を実施した。80℃の試験では通電開始から7日目（#10）と13日目（#9）にマルチプレクサIC動作異常が発生し、50℃の試験では121日目（#8）と156日目（#7）に同じくマルチプレクサIC動作異常が発生して装置が停止した。これらの故障データから、37℃での予測寿命は484日（約1年4ヶ月間）となった（図4）。しかし、実用化のためにはより長期の耐用期間が必要であり、今回セラミック表面を酸素プラズマで洗浄及び界面活性化させ、カップリング剤で水酸基を修飾してシリコン樹脂との化学結合力を利用した結果、界面密着性が改善された。またエポキシ樹脂のガラス転移点が80℃程度であるのに対し、シリコン樹脂は150℃でも化学的に安定しており、劣化や変性に対する耐性が高く、温度加速試験系においても良好な耐水性を示したものと考えられる。今回の新構造（図8、9、10）では80℃で150日を越える耐用期間を有し、これは37℃換算で6.5年に相当する。

### E. 結論

実用化のために体内装置は少なくとも10年以上の耐用期間を持つことが望まれる。今回現時点で6.5年相当の耐用期間を持つ体内装置のデータが得られた。今後N数を増やし耐用期間の改善をさらに続けていく予定である。

### F. 健康危険情報

該当する危険なし

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし  
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）
2. 学会発表  
なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

### ② 体外装置の電源金属端子非接触化

#### A. 研究目的

今回の臨床研究では自宅で1年間装置を使用するため、患者または介助者が誤って電源金属端子に触れないように、電源ユニットケース（二次電池）、専用充電器の安全対策を実施する。

#### B. 研究方法

##### <体外装置使用電源>

家庭での連続使用時間最高8時間を想定し、二次電池（ニッケル水素電池）4.8V 2000mAhでの使用が可能なシステムとした。満充電から電池残量警告（終点電圧4.0Vまで低下する10分前に体外装置は警告ブザーで知らせる機能あり）までは10時間ほどとなる。

##### <電池交換>

人工視覚システムを家庭で使用した患者は、体外装置の電池残量警告ブザーが鳴った際は取扱説明書に従い、介助者が電池を交換（電源ユニットケースを予備品に交換）する。また、電池残量が少なくなった電源ユニットケースは充電するため専用充電器（ACアダプター：Input 100VAC、Output DC4.8V-0.8A）に差し込む。

##### <電源側金属端子接触の可能性>

電池交換の際、あるいは充電器にて充電する際、着脱するコネクタ部分の金属端子に触れて、感電または端子の汚れによる接触不良を起こすリスクが考えられる。

##### <安全機構検討、設計>

交換時または専用充電器への電源ユニットケース挿入前は、コネクタ部のフタが常時閉じており、はめ込んだ時にのみフタが開く機構とすることで、使用者が誤って電源側金属端子に触れることが無いように検討した。(図11、12)

### C. 研究結果

<スイッチボックス、充電器非接触化機構>

非接触化対策を施した体外装置のスイッチボックス、専用充電器カバーを設計、製作した(図13~16)。またIEC60601-1:2005 医用電気機器-第1部:基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項 から8.7 漏れ電流及び患者測定電流、8.8.3 耐電圧、規格試験を実施し、いずれの規格にも適合した。また、1000回の着脱耐久性テストを実施し、破損のないことが確認できた。

### D. 考察

人工視覚システムの体外装置は使用者(患者)のQOLに大きく関わり、軽さや装用感の良さなども求められるが、患者または介助者が自宅で安全に使用できることが当然必須となり、電気安全性試験と耐久性評価を行い、良好な結果を得ることが出来た。

### E. 結論

本研究において自宅環境でも安全に使用できる体外装置が製作できた。

尚、これまでに得られている体外装置の機械的試験(落下試験)、防水試験、EMC試験など関連する各種規格適合に加え、今後使用される患者の声を反映させ、軽さやデザイン性、装用感のより良い体外装置開発を続けていく。

### F. 健康危険情報

該当する危険なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### 2. 学会発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

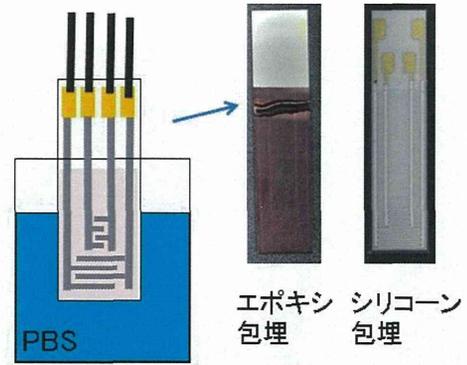


図1. セラミック上楕形金属パターン樹脂包埋

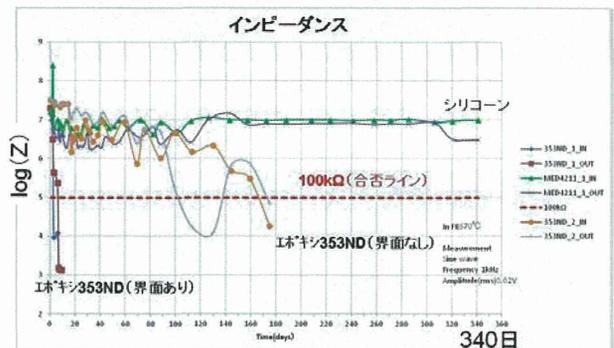


図2. 端子間インピーダンス計測結果

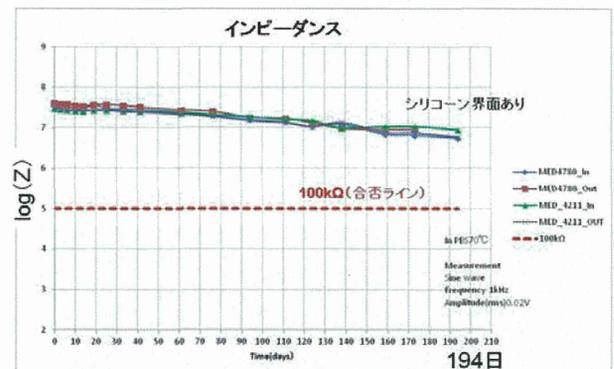


図3. シリコーン界面あり端子間インピーダンス計測結果

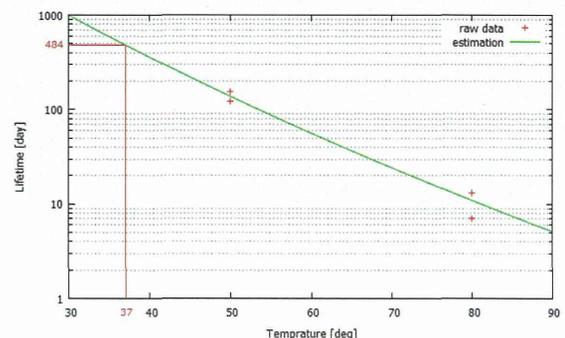


図4. #7(50°C 156日)、#8(50°C 121日)、#9(80°C 13日)、#10(80°C 7日)の試験結果よりアレニウスプロットで求められ

る従来構造の 37℃での装置寿命 484 日

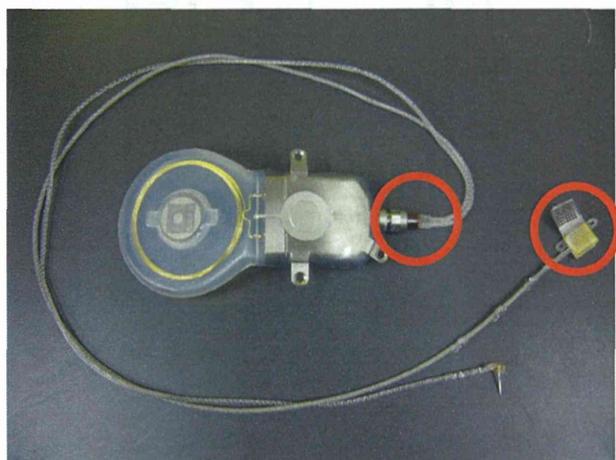


図 5. 従来構造の体内装置全体  
赤丸部分にエポキシ (353ND) を使用

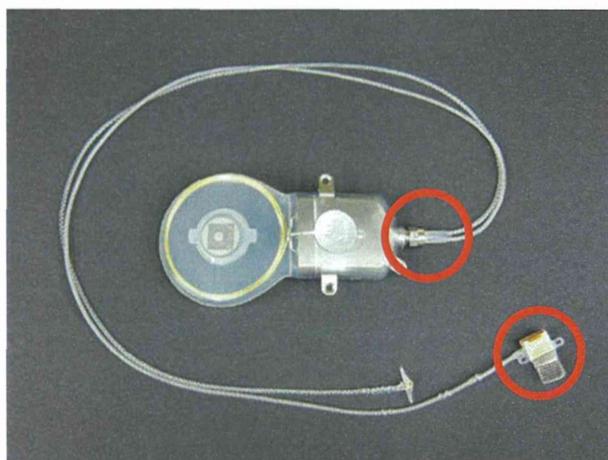


図 8. 新構造の体内装置全体  
赤丸部分からエポキシを排除または極少量に

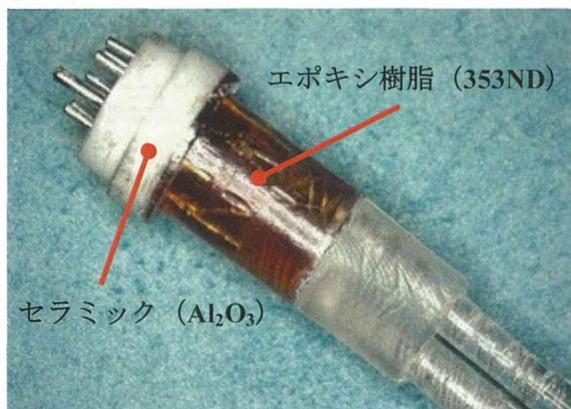


図 6. オスコネクタ部拡大



図 9. オスコネクタ部拡大

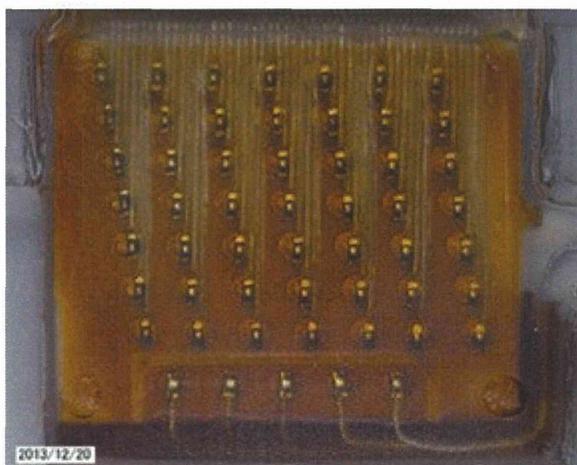


図 7. 49 極配線とセラミック基板接続部拡大

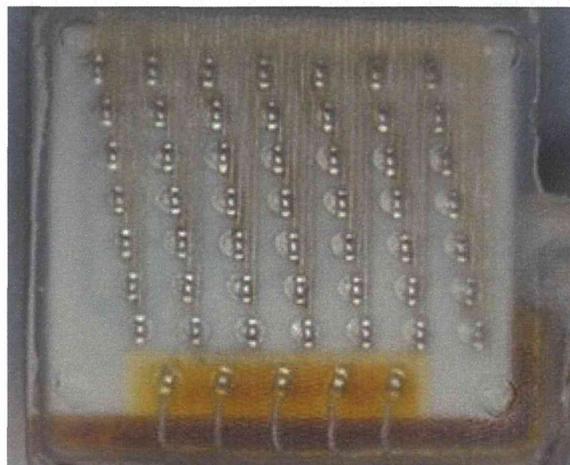


図 10. 49 極配線部とセラミック基板接続部拡大

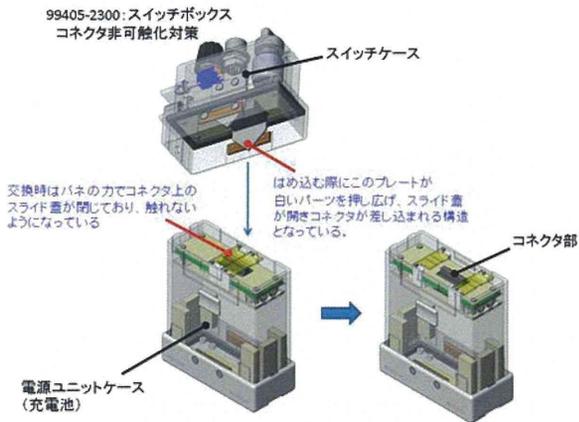


図11. 充電池側 金属端子非接触化機構

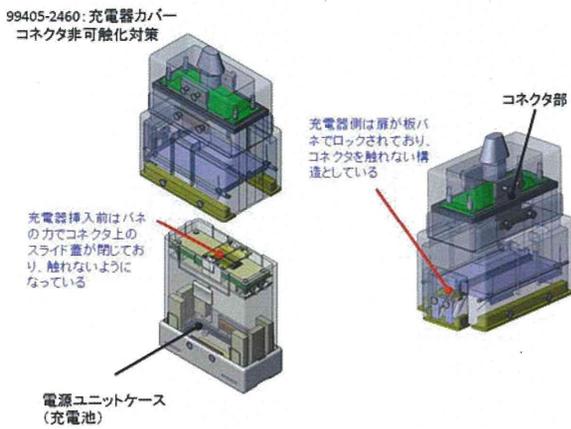


図12. 充電器側 金属端子非接触化機構



図13. 電源ユニットケース



図14. スwitchボックス (組付状態)

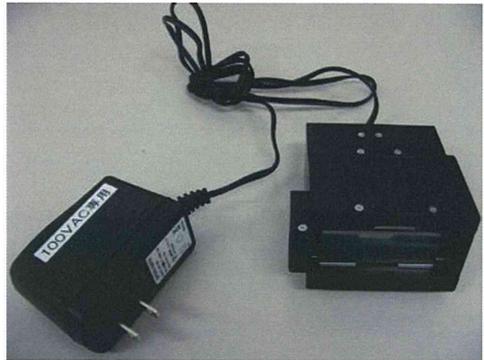


図15. 専用充電器



図16. 充電器に組み込み状態

# 進行した網膜色素変性に対する、脈絡膜上-経網膜刺激(STS)法を用いた人工視覚システム長期埋植の、前向き非盲検パイロット試験

## 実施計画書

研究責任者

不二門 尚

大阪大学大学院医学系研究科 感覚機能形成学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 (G4)

TEL:06-6879-3941 FAX:06-6879-3948

E-mail:fujikado@ophthal.med.osaka-u.ac.jp

2012年11月2日 計画書案第1版作成

2013年2月3日 計画書案第2版作成

## 目次

1	概要	4
2	目的	4
3	背景	4
4	対象	5
4.1	選択基準	5
4.2	除外基準	5
4.3	募集方法	60
5	方法	60
5.1	試験デザイン、治療法(介入)	6
5.2	手順	9
5.3	登録	9
5.4	観察・検査項目	64
5.5	中止基準	11
5.6	併用療法	11
5.7	薬剤などの概要	11
6	有害事象報告	11
6.1	有害事象の定義	11
6.2	有害事象の報告	12
6.2.1	重篤な有害事象の報告手順	13
7	研究実施期間	12
8	症例数及び設定根拠	67
9	評価項目	67
9.1	主要評価項目 (Primary endpoint)	67
9.2	副次的評価項目 (Secondary endpoint)	67
10	統計学的事項	68

10.1	解析対象集団 .....	68
10.1.1	有効性解析対象集団 .....	68
10.1.2	安全性解析対象集団 .....	68
10.2	症例・データの取扱い基準 .....	14
10.2.1	安全性 .....	14
10.2.2	欠測値 .....	14
10.2.3	試験計画違反の取扱い .....	14
10.3	解析方法 .....	68
10.3.1	背景因子 .....	68
10.3.2	有効性評価 .....	68
10.3.2.1	主要評価解析 .....	68
10.3.2.2	副次的解析 .....	68
10.3.3	安全性評価 .....	684
11	記録の収集および管理 .....	69
12	倫理的事項 .....	69
12.1	インフォームド・コンセント .....	69
12.2	個人情報の保護 .....	70
13	研究費用 .....	70
13.1	資金源および利益の衝突 .....	70
13.2	研究に関する費用 .....	70
14	健康被害に対する補償 .....	70
15	試料等の利用と保存 .....	71
16	研究成果の公表 .....	71
17	研究組織 .....	71
18	文献 .....	71

## 1 概要

視力が手動弁以下に低下した進行した網膜色素変性患者を対象に、本学独自に開発した、脈絡膜上-経網膜刺激型 (STS) 人工視覚システムを1年以上埋植し、人工視覚装置の長期間の安全性と装置埋植後の視機能がどの程度改善するかを検討する。

## 2 目的

重症の網膜色素変性患者に STS 型人工視覚装置を1年以上埋植し、人工視覚装置の長期安全性と埋植後の視機能の改善度を検討する。

試験デザイン：前向き、非盲検試験

評価項目：視機能検査（視標の位置の認識、視標の動きの方向の認識、縞視力、道標の認識）および安全性評価（前眼部、眼底検査、装置の作動検査）を主要評価項目とし、アンケート調査と日常行動検査と脳機能検査（Positron emission tomography 【PET】と近赤外光脳機能イメージング【NIRS】）を副評価項目とする。

## 3 背景

網膜色素変性は進行性に視野狭窄、視力低下を来し最終的には失明にいたる疾患であり、現時点では有効な治療法はない。このような疾患に対して人工網膜を用いて視覚機能の再建を行う研究が1990年代に入ってから盛んになり、すでにアメリカやドイツでは多数例の網膜色素変性の患者に対し人工網膜電極を埋植する臨床試験を行っている。人工網膜は、CCDカメラで捉えた外界の像をコンピューター処理した後、体外装置から体内装置へ信号伝達し、眼球に置いた電極から電流を流し、網膜の神経を刺激することにより擬似的な光覚を得る機器である（参考資料1、2）。アメリカの網膜上型の人工網膜：Argus II は、すでにヨーロッパでCEマークを獲得し、市販品となっている。また Humanitarian Device Exemption として2013年2月、米国のFDAから認可を得ている。

これに対して日本では大阪大学がリーダーとなり厚生労働省と経済産業省 (NEDO) との共同プロジェクトとして人工網膜の開発研究を行ってきた。我々は網膜刺激型のなかでも、経脈絡膜-網膜刺激 (STS) 方式という、網膜上電極方式 (アメリカ；文献1) や網膜下電極方式 (ドイツ；文献2) と異なる独自の方式を採用した（参考文献3）。STS方式は、電極が網膜に直接接触しないので手術が安全に行える点、電極が強膜中に固定されるため安定性がよい点、電極に不具合が生じて網膜に障害を与えずに安全に取り出せる点、後に再生医療や遺伝子治療などの新しい治療法が実用化された時点でこれらの治療も受けられる点で網膜上や網膜下電極に対して優位性がある。

STS方式による人工網膜は、前臨床試験、急性臨床試験を経て、2010年に進行した網膜色素変性の患者2名に対して9極電極による亜急性臨床試験（埋植期間1月）を行った。その結果、術式およびデバイスの安全性が確認され、患者が大きなものを認識して把持することが可能であることを示した。この結果はSTS型人工網膜の Proof of Concept といえる。

今回、新たに49極電極によるSTS型人工視覚装置を開発し（参考資料4）、前臨床試験で術

式の安全性、デバイス長期埋植の安全性を確認した（参考資料 5）。今回の臨床試験は、49 極電極による STS 型人工網膜を市販するための治験の前段階として、前回の臨床試験よりも長期間（1 年以上）患者に埋植し、その有効性と安全性について検討する。

## 4 対象

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

### 4.1 選択基準

網膜色素変性

#### 適応基準

1. 上記の疾患と複数の眼科専門医が診断した患者
2. 矯正視力両眼共手動弁以下
3. 眼疾患以外に重篤な疾患や治療を受けている疾患のない患者
4. 屋内での日常生活を自立して行うことが可能で、白杖を用いて自力で歩行可能な患者
5. 埋植手術後、定期的な検査のための通院が可能であること。
6. 試験に際し、家族など生活をサポートできる人がいる患者
7. 同意取得時の年齢が 40 歳以上 75 歳以下である患者(性別は不問)
8. 参加について、患者本人から文書で同意が得られている患者

### 4.2 除外基準

1. 緑内障、網膜剥離など本疾患以外の網膜、視神経疾患に現在罹患している患者、または既往があり現在の視機能の低下に大きく関与していると考えられる患者
2. 脳梗塞、脳腫瘍などの頭蓋内疾患の既往または現在有する患者。
3. 人工内耳、脳深部電気刺激電極など頭部に電子機器を装着している患者
4. 妊娠中の患者
5. てんかんの患者または既往のある患者
6. 経角膜電気刺激検査で 1.5mA 以下で擬似光覚を感じない場合
6. 治療を拒否した患者
7. その他、担当医師が本研究への参加を不相当と判断した患者

#### 設定根拠

##### 選択基準

本機器では、網膜神経節細胞がある程度残存し視覚野に至る視覚伝導路が正常に機能することが必要となる。網膜色素変性では、病態の進行に伴い視細胞が徐々に変性・消失し、末期には失明に至るが、病態が進行した場合でも、網膜神経節細胞の残存と視覚伝導路が正常に機能することが知られているため（文献 3.4）。

適応基準 1 は、選択基準の該当性を中立的に評価するために設定した。

適応基準 2 に関しては、先行する 9 極電極を用いた臨床試験では、視力光覚弁の網膜色素変性の患者 2 名に対し、約 1 ヶ月間 9 極電極による STS 人工視覚装置を埋植し、大きな物の形を認識可能であることが示された (文献 5)。今回の臨床試験では電極数が 4 9 極に増加するため前回以上の視機能がえられることが期待される。視力手動弁の視力は物の形を認識できないが、今回の人工網膜では物の形の認識以上の視力を目標としているため設定した。

適応基準 3、4、5、6、7 は、試験の継続性と評価の適格性確保のために設定した。

適応基準 8 は、ヘルシンキ宣言に沿った試験を行うために設定した

除外基準 1~5、7、8 は、検査を実施する上で、術後評価に影響すると考えられるものを除外するため、また患者の安全を確保するために設定した。

除外基準 6 は、先行する試験に基づき視機能の改善が見込まれる症例を選択するために設定した  
(文献 4, 5, 6)。

### 4.3 募集方法

当院を受診した患者で適応基準を満たし、除外基準を満たさない患者のうち、担当医師の診察を受け説明を行い、適応を満たした患者に対し募集を行う。

## 5 方法

### 5.1 試験デザイン、治療法(介入)

#### 試験デザイン

前向き、非盲検試験

#### 治療方法

STS 人工視覚装置を患者に 1 年間埋植する。

評価項目は、視機能検査 (視標の位置の認識、視標の動きの方向の認識、視力、道標の認識) および安全性検査 (前眼部および眼底検査、装置の作動検査) を主要評価項目とし、アンケート調査および日常生活の行動評価を副評価項目とする。

#### 5.1.1 49 極 STS システムの概要

人工網膜は体外装置と体内装置の二つの装置から構成される(参考資料1)。体外装置には小型カメラ、処理回路、一次コイルが搭載される。体内装置には、二次コイル、刺激回路、多極電極が搭載される。外界の映像は体外装置の小型カメラで撮影され、得られた画像データを基に処理回路で最適な刺激パターンが計算される。このデータはコイルにより体内装置へ電波を使って無線で転送される。その際、体内装置の回路を駆動させるのに必要な電力も無線伝送される。受信したデータを基に刺激回路で刺激電流パルスが生成され、網膜近傍に埋植された多極電極から網膜へ電気刺激が伝えられる。それによって生じた神経インパルスが網膜神経節細胞の軸索を伝導して中枢へと伝わり、

phosphene が生じる。多極電極を使って、パターン状に電気刺激を行うことで、ちょうど電光掲示板のように、光の点の集合体として phosphene が知覚される(参考資料2)。

### 5.1.2 49 極 STS システム埋植術の概要

#### 1) 麻酔方法

点眼麻酔を行った後に結膜を一部切開し、眼球の後方に麻酔薬を注入する(テノン嚢麻酔)。結膜切開、麻酔薬の注入の際は点眼麻酔が効いているので、痛みを感じることはほとんどない。その後、手術が進み皮下に機器を埋植するなどの操作が必要となる際に、全身麻酔を行う。

#### 2) 電極を埋植する位置の決定

局所麻酔をした後、結膜を切開して外直筋を切腱した後、電気刺激をして患者に疑似光覚が知覚できるか否かを聞き、疑似知覚が得られた強膜の部位をマークする。この位置は、後に電極を埋植するためのランドマークになる。

#### 3) 電極の設置

全身麻酔を導入し、2)でマークを付けた部位で強膜を切開し、刺激電極を挿入する。電極を縫合固定した後、導線を眼球の周囲に這わせて固定する。次に帰還電極を、眼球の反対側で硝子体の中に固定する。

( 1)～3)の操作は9極のSTS人工網膜システムを埋植した時の操作と基本的に同じである。)

#### 4) 体内装置の設置

耳の後部で皮膚切開し(第1切開創)、頭蓋骨を露出した後、骨を一部削って体内装置をビスで固定する。次に外眼角部を皮膚切開し(第2切開創)、頬骨を一部削り導線が通る道を作成する。眼球側からコネクタおよび導線を第2切開創に導出する。ここで、チタンプレートを用いて導線を固定した後 さらに、皮下を通して第1切開創にコネクタおよび導線を導出する。ここで、コネクタを体内デバイスに接続する。

#### 5) システムの確認

4)が完了した時点で、システムが正しく作動するかの最終確認を行った後、第1および第2切開創を縫合し、抗生物質入りの眼軟膏を眼球の周りに塗ってから手術を終了する。(参考資料 6)

### 5.1.3 評価項目の概要

#### 5.1.3.1 視機能評価

##### 1) 視標の位置の認識 (Localization test)

タッチパネルに背景黒で、1辺が視角  $10^\circ$  の正方形の視標を提示し、その中心を右手の一指し指で接触させる課題を課す。20回のタスクを行い、接触位置の中心からのずれの平均値について、電源SWをONにした時とOFFの時と比較する。以上の試験を、アイマスクを付けた条件と外した条件の両条件で行う。

##### 2) 視標の動きの方向の認識 (Movement test)

タッチパネルに背景黒で、幅が視角  $10^\circ$  の長方形の視標を角度を変えて動かして提示し、その方向をタッチパネル上で指でなぞる課題を与える。視標の動いた方向の角度と指で示された方向の角度の差をSWをONにした時とOFFの時と比較する。以上の試験を、アイマスクを

付けた条件と外した条件の両条件で行う。

### 3) 縞視力 (Grating test)

タッチパネルに縞視標を縦、横、右上の斜め、左上の斜めのいずれかの方向に提示し、被験者にその方向を答えさせる課題を課し、その正解率をSWをONにした時とOFFの時と比較する。以上の試験を、アイマスクを付けた条件と外した条件の両条件で行う。

### 4) 行動試験 (道標の認識)

床に白線を逆L字型に引く(途中で線が右に曲がるコースと左に曲がるかの2つのコースを作成する)。被験者白線に沿って歩行させ、正しい方向に曲がった確率を、SWをONにした時と、OFFにした時と比較する。以上の試験を、アイマスクを付けた条件と外した条件の両条件で行う。(参考資料7)

### 5) 電極チューニング、Phosphene による視野検査

術後1週間以降、各電極を電気刺激し、1mA以下の電流値でPhospheneが得られるか否かを確認する。Phospheneが得られた電極に関しては、電流閾値を求める。電流閾値の1.5倍の電流値を基準の電流値に設定する。

さらに、各電極刺激に対して、感じられたphospheneの位置を白板の上に指で指し示す形で記録し、マッピングを行う。

## 5.1.3.2 安全性評価

手術の生体影響として、結膜、角膜、網膜、眼球運動、頭部の術創に関してスコア化して評価する。眼圧のモニターを行う。蛍光眼底検査 (FA)、光干渉断層計 (OCT)、経角膜電気刺激 (TES) 検査を行う 参考資料8 (チェック項目)

## 5.1.3.3 デバイス評価

各電極に関して体内装置の動作確認、および刺激電流閾値のチェック(チューニング)を行う。

### 5.1.3.4 アンケート調査

1) 日常生活に関するアンケート調査を行う。(参考資料9-1)

2) うつに関するアンケート調査を行う。(参考資料9-2)

### 5.1.3.5 日常生活の行動評価

茶碗、皿、箸の区別の課題、横断歩道の歩行の課題の評価を行う。(参考資料10)

### 5.1.3.6 脳機能評価

人工網膜を動作させPhospheneを知覚しているときの脳活動の変化をPETおよびNIRSを用いて評価する。この検査は、手術後の退院時と埋植後12か月後に実施する。

#### 5.1.4: リハビリテーション法の概要 (介助者への説明も含む)

##### 1) 準備

事前に電極のチューニングと Phosphene による視野検査を実施する (5.1.3.1 視機能評価(5)を参照)。

##### 2) 視標の位置の認識 (Localization test) のトレーニング

音声ガイド付きの localization test 装置を用い、視覚—運動協調 (eye-hand coordination) のトレーニングを行う。

##### 3) 物体認識のトレーニング

触覚の補助を用いた物体の認識向上のトレーニングを行う。

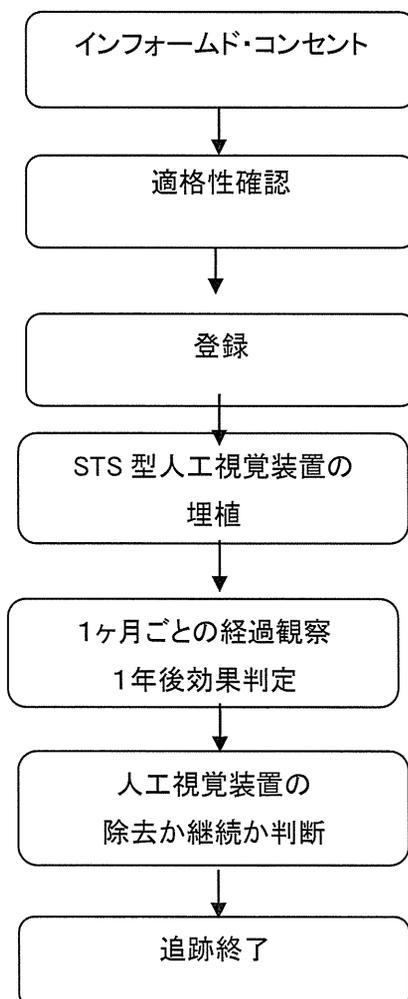
##### 4) 歩行訓練

数メートル先の視標に向かって歩く訓練を行う。(参考資料 11)

##### 5) 介助者への説明

3)-5) の訓練の意味を介助者に説明し、家庭で安全に訓練を行う体制を作る。

## 5.2 手順



## 5.3 登録

- 1) 患者の選択・登録責任者 (神田寛行) に連絡

- 2) 研究責任者または研究分担者が文書による同意を取得する。
- 2) 被験者に識別番号をつけ、カルテに記載する。
- 3) 症例登録順に登録確認書を発行する。
- 4) 登録確認書は第3者が保管する。

### 観察・検査項目

下記のスケジュールに沿って、観察・検査を実施する。

		前観察期間	入院期間				自宅訓練期間				後観察期間
時期		4週間前	翌日	1週間	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	1ヶ月
同意取得		●									
患者背景確認		●									
各電極のチューニング Phosphene 視野検査				●	●					●	
自覚症状		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
視機能検査	縞視力	●			●	●	●	●	●	●	●
	視標位置・動きの方向確認	●			●	●	●	●	●		
	行動試験	●				●	●	●	●		
眼科検査	OCT 検査	●		●		●			●		●
	FA 検査	●				●			●	●	
	電気刺激(TE S)検査	●				●			●	●	
	前眼部、眼底等の診察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	眼圧検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
脳機能評価						●				●	
アンケート調査		●				●			●	●	
視覚リハビリテーション				入院訓練			自宅訓練				
家庭での使用状況						●	●	●	●		

- 1) 患者背景：年齢、性別、既往歴、合併症
- 2) 自覚症状：問診により確認する
- 3) 視機能検査：本研究に関係のない検査担当者が検査
- 4) 診察、有害事象の観察は試験担当者が行う

#### 5.4 中止基準

下記事項が認められた場合には、担当医師の判断により治療を中止し、必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

1. 本治療が原因で重篤な眼合併症を発症した場合
2. 治療中の眼疾患以外に新たに別の重篤な眼疾患（網膜はく離など）を発症した場合
3. 眼疾患以外の全身疾患の発症（頭蓋内疾患を含む）により治療を中止しないといけない場合
4. 有害事象が発生し、刺激電極が装着不可能あるいは身体的制約が生じ電気刺激ができない場合
5. 中止を希望した場合
6. 登録後に選択・除外基準違反が判明した場合
7. その他、担当医師が、試験の継続が困難と判断した場合

#### 5.5 併用療法

- 1) 併用可能療法  
試験開始前より使用中の合併症治療薬は併用可能とする。
- 2) 併用禁止療法  
特になし。

#### 5.6 薬剤などの概要

医療機器：

1. STS 型 49 極人工視覚装置一式（製造：株式会社ニデック）  
未承認機器であり、治療機器として本研究でのみ使用する。
2. 経角膜網膜刺激装置（製造：株式会社ニデック）  
未承認機器であり、診断機器として本研究でのみ使用する。

### 6 有害事象報告

#### 6.1 有害事象の定義

人工視覚装置を埋植した患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事。必ずしも当該治療との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、当該治療を行った際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、または病気のことであり、当該治療との因果関係の有無は問わない。

たとえば、試験治療開始前には認められず試験開始後発生した症状・徴候（病気、臨床検査値異常を含む）、および試験開始前に認められた症状・徴候であって、試験開始後悪化した、症状または病気は当該試験機器との因果関係の有無と関係なく、有害事象とする。

また、臨床的に重要と思われる臨床検査値異常（試験中止に至ったもの、治療を有するもの、