

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 49 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°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°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 の時で比較する。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 にした時で比較する。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 1 2 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。

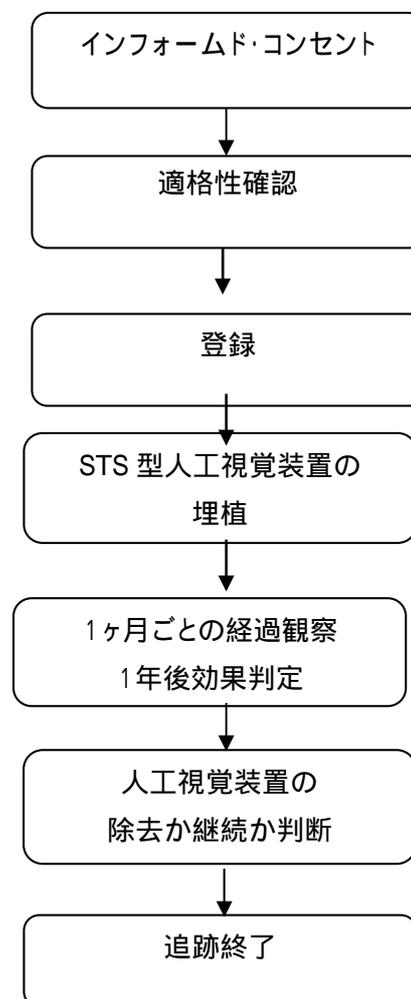
4) 歩行訓練

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	縮視力										
	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、

明らかに症状が現れたもの、医師が重要と判断したもの等)は有害事象として報告する。
有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置、治療を行うとともに、カルテに記録し、症例報告書により報告を行う。

以下のいずれかの要件を満たす入院、又は入院期間の延長は重篤な有害事象とはみなさない。

- ・ 24時間未満の病院滞在(入院とはみなさない)
- ・ 事前に予定されていた入院(試験開始前に予定されていた手術によるものなど)
- ・ 有害事象とは関連のない入院(例:一時療養目的入院 など) 等

ただし、入院中に行われる侵襲的治療は、医学的に重大とみなされることがあり重篤な有害事象として報告すべきかを臨床的根拠に基づいて判断する。

【重症度の判定】・・・CTCAE等の判定基準を用いる場合はその旨を記載

個々の有害事象について、次の基準により重症度を判定する。だし、当該事象の臨床的な重要性を考慮する。

- ・ 軽度 : 日常活動に支障を生じない
- ・ 中等度 : 日常活動に支障はあるが可能
- ・ 高度 : 日常活動が困難である

【重篤度判定】

個々の有害事象について「2.重篤な有害事象の定義」に従い、重篤度を判定する。

- ・ 重篤
- ・ 非重篤

有害事象に関するその他調査事項をカルテに記載する

- ・ 発生日または発生を認めた日
- ・ 消失日または消失を認めた日
- ・ 処置の有無と内容
- ・ 転帰(消失、残存)
- ・ 因果関係(関係あり、なし)
- ・ 必要に応じて、併用治療の内容

6.2 有害事象の報告

・ 有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置、治療を行うとともに、カルテに記録し、症例報告書により報告を行う。

・ 重篤な有害事象を認めたときは、適切な処置、治療を行うとともに、**直ちに**「重篤な有害事象に関する報告書」に所定事項を記入し、病院長に報告する。

6.2.1 重篤な有害事象の報告手順

研究者は直ちに施設の手順に則り、所属長、事務長および病院長へ報告する。

7 研究実施期間

実施承認後～2015年8月31日（症例登録期間は2014年8月31日まで）

8 症例数及び設定根拠

目標症例数

網膜色素変性 3例

症例数の根拠

今回の試験の目的は機器の安全性を調べること、および有効性評価の指標を検討することであり、また機器が高価なため3例に設定した。統計的な処理は、電源スイッチのON時とOFF時の成績の差の検定で行うことが可能である。

9 評価項目

9.1 主要評価項目 (Primary endpoint)

有効性評価項目：視標の位置の認識の誤差、視標の動きの方向の認識の誤差、縮視力の変化、道標の認識の正解率（デバイスのスイッチON時、OFF時の変化量をアイマスクあり時およびなし時の2条件で測定）

安全性評価項目：前眼部および眼底検査、装置の作動検査、

9.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

有効性評価項目：行動試験（コップと皿の違いの認識、点字ブロックの認識、横断歩道の認識）の正解率（デバイスのスイッチON時、OFF時の変化量をアイマスクあり時およびなし時の2条件で測定）、アンケート調査における点数。脳機能評価（PET検査、NIRS検査）

安全性評価項目：蛍光眼底検査（FA）、眼球運動検査、頭部の術創における有害事象の発生数、光干渉断層計（OCT）での網膜厚、経角膜電気刺激（TES）検査での phosphene 閾値

10 統計学的事項

10.1 解析対象集団

10.1.1 有効性解析対象集団

対象として適格と判定し登録され、手術を行った3名を最大解析対象集団と定める。

10.1.2 安全性解析対象集団

登録後、3名の患者のうちその後何らかの安全性データが収集された被験者を安全性解析集団と定める。

10.2 症例・データの取扱い基準

10.2.1 安全性

有害事象については、治療開始から最終治療終了後4週間までに生じたものを解析する。治療開始2週間前～前日までのデータを治療開始前値として取り扱う。ただし複数回検査されている場合は、最も開始日に近いデータを開始前値として扱う。

10.2.2 欠測値

各観察時期の値の欠測値は補完しない。

10.2.3 試験計画違反の取扱い

試験計画違反例で、割り振った条件で治療を行っていない場合は直ちに除外する。治療は計画どおりであるが検査が計画通りなされていない場合は除外しない。

10.3 解析方法

10.3.1 背景因子

被験者の背景因子に関して、発症年齢、視力が試験時点の視力になった時期を因子として解析する。

10.3.2 有効性評価

10.3.2.1 主要評価解析

臨床所見スコアおよび臨床検査値の変化量または変化率について、装置の電源をONにした時の検査結果とOFFにした時の検査結果をアイマスクあり、なしの各々の条件について統計学的に比較する。

10.3.2.2 副次的解析

行動試験については装置をONにした時とOFFにした時の変化をアイマスクあり、なしの各々の条件について統計学的に比較する。

10.3.3 安全性評価

OCT検査値(網膜厚)については治療前後の平均値の差の検定を行う。

すべての有害事象を表示し、重篤な有害事象は別途集計する。

なお、因果関係にかかわらず、すべての有害事象についての解析も行う。

11 記録の収集および管理

本研究で用いる記録用紙と提出期限は以下のとおりである。

- 1) 症例登録票
- 2) 症例確認書
- 3) 症例報告書 (観察期間終了後 6 週間以内)

モニタリング

試験が安全に、かつ実施計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、定期モニタリングが行われる。本試験におけるモニタリングは登録責任者が集積される症例報告書の記入データに基づき行う。

モニタリングの項目

- 1) 集積達成状況
- 2) 適格性
- 3) 試験治療/終了状況
- 4) 重篤な有害事象
- 5) 有害事象
- 6) 実施計画書逸脱
- 7) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

12 倫理的事項

本研究に参与するすべての者は、「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従って、本研究を実施する。

- ・ヘルシンキ宣言(2008年修正版)
- ・臨床研究に関する倫理指針(平成20年改正)
- ・疫学研究に関する倫理指針(平成19年改正)

12.1 インフォームド・コンセント

本研究実施に先立ち、担当医師は倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を対象患者に渡し、下記事項を説明したうえで、本研究の参加について自由意思による同意を文書で得る。なお、本研究での研究対象者は重度の視覚障害を有しており、本人が直接署名を行うことが困難であることから、代わりに立会人が署名を行う。

研究への参加は任意であること

研究への参加に同意しなくても不利益な対応を受けないこと

研究への参加に同意した後でも、不利益を受けることなく撤回することができること

対象患者として選定された理由

研究の意義、目的、方法及び期間
多の治療方法の有無
研究者等の氏名及び職名
研究への参加により期待される利益、起こり得る危険、不快な状態、研究終了後の対応
研究に関する資料の入手または閲覧
個人情報取り扱い、研究結果を他の医療機関へ提供する可能性
知的財産権の帰属
共同研究の場合のその内容
費用負担に関すること
研究成果の公表
研究の資金源
関連組織との関わり
研究に関する問い合わせ、連絡先
補償の有無

12.2 個人情報の保護

研究に関するデータを取り扱う際は、患者の個人情報保護に最大限の努力を払う。
症例報告書を作成する際には、個人を識別する情報の全部または一部を取り除き、代わりに識別コードを付し、連結可能匿名化を行なう。対応表は、個人情報管理者森本 壮が、施錠された書庫にて厳重に保管する。
本研究で得られたデータを当該医療機関外へ提供する際には、対応表は提供せず、連結不可能匿名化されたデータのみを提供する。
学会や論文等で研究成果を発表する場合も、個人を特定できる情報を明らかにすることは決して行なわない。

13 研究費用

13.1 資金源および利益の衝突

本研究は厚生労働省科研費の資金提供を受けて実施するものである。本研究に関して、起こり得る利害の衝突や開示すべき利益相反はない。

13.2 研究に関する費用

本研究期間中の治療にかかる医療費は、観察・検査も含めて厚生労働省科研費でカバーされる。

14 健康被害に対する補償

本研究の実施に伴い、健康被害が生じた場合、研究担当医師は速やかに適切な治療、その他必要な措置を講じ、提供される治療には健康保険を適用する。
機器の不具合以外の原因でこの研究に起因した健康被害が生じた場合、当研究グループが加入す

る臨床研究保険で補償される。また、機器の不具合に起因した健康被害が生じた場合は、(株)ニデックが加入する臨床試験のPL保険で補償される。

15 試料等の利用と保存

該当なし

16 研究成果の公表

本研究の結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。学会発表および論文投稿に関しては、研究責任者及び担当者により協議し、決定する。

17 研究組織

責任研究者

不二門尚 大阪大学医学部 感覚機能形成学(眼科兼任)教授 06-6879-3941

分担研究者

西田幸二 大阪大学医学部 眼科学 教授 06-6879-3451

吉峰俊樹 大阪大学医学部 脳神経外科学 教授 06-6879-3650

瓶井資弘 大阪大学医学部 眼科学 准教授 06-6879-3452

貴島晴彦 大阪大学医学部 脳神経外科学 講師 06-6879-3652

坂口裕和 大阪大学医学部 眼科学 助教 06-6879-3456

森本 壮 大阪大学 医学系研究科 感覚機能形成学 准教授 06-6879-3941

圓尾知之 大阪大学医学部 脳神経外科学 助教 06-6879-3652

神田 寛行 大阪大学 医学系研究科 感覚機能形成学 助教 06-6879-3941

18 参考文献

1. Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Sahel JA, Stanga PE, Cideciyan AV, Duncan JL, Elliott D, Filley E, Ho AC, Santos A, Safran AB, Arditi A, Del Priore LV, Greenberg RJ; ArgusII Study Group. Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology*. 2012;119:779-88
2. Zrenner et al., Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them towards. *Proc R Soc B* 2010; 1-9.
3. Santos, Humayun, M., deJuan, E. Greenburg, R., Marsh, M. Klock, I., Milam, A. Preservation of the Inner Retina in Retinitis Pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:511-15.
4. Morimoto T, Fukui T, Matsushita K, Okawa Y, Shimojyo H, Kusaka S, Tano Y, Fujikado T.

- Evaluation of residual retinal function by pupillary constrictions and phosphenes using transcorneal electrical stimulation in patients with retinal degeneration. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol*, 2006, 244 (10): 1283-1292.
5. Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Ikuno Y, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Konomo K, Ozawa M, Nishida K. Testing of semichronically implanted retinal prosthesis by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4726-33.
 6. Fujikado T, Morimoto T, Kanda H, et al. Evaluation of phosphenes elicited by extraocular stimulation in normals and by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol*. 2007;245:1411–1419.
 7. Morimoto T, Kamei M, Nishida K, Sakaguchi H, Kanda H, Ikuno Y, Kishima H, Maruo T, Konomo K, Ozawa M, Nishida K, Fujikado T. Chronic implantation of newly developed suprachoroidal-transretinal stimulation prosthesis in dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 ;52:6785-92.
 8. Kanda H, Morimoto T, Fujikado T, et al. Electrophysiological studies of the feasibility of suprachoroidal-transretinal stimulation for artificial vision in normal and RCS rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:560–566.
 9. Nakauchi K, Fujikado T, Kanda H, et al. Transretinal electrical stimulation by an intrascleral multichannel electrode array in rabbit eyes. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol*. 2005;243:169–174.
 10. Nakauchi K, Fujikado T, Kanda H, et al. Threshold suprachoroidal-transretinal stimulation current resulting in retinal damage in rabbits. *J Neural Eng*. 2007;4:S50–S57.
 11. Nishida K, Kamei M, Kondo M, et al. Efficacy of suprachoroidal-transretinal stimulation in a rabbit model of retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2263–2268.

,