

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名	(日本語)	医療機器開発推進研究事業
	(英語)	Medical Device Development Promotion Research Project
研究開発課題名	(日本語)	進行した網膜変性症に対する STS 型人工網膜装置の医師主導治験
	(英語)	Clinical Trial of STS-artificial retinal system for patients with advanced retinal degeneration
研究開発担当者	(日本語)	大学院医学系研究科 教授 不二門 尚
所属 役職 氏名	(英語)	Takashi FUJIKADO Professor and Chairman Department of Applied Visual Science Osaka University
実施期間		平成 28 年 04 月 01 日 ~ 平成 31 年 03 月 31 日
分担研究	(日本語)	治験用装置の作成および非臨床試験
開発課題名	(英語)	Development of system of artificial retinal system for clinical trial And conducting nonclinical study of artificial retinal system
研究開発分担者	(日本語)	株式会社ニデック 小澤素生
所属 役職 氏名	(英語)	Motoki OZAWA President and CEO Nidek Co.,LTD.
分担研究	(日本語)	多施設臨床試験に向けた標準化
開発課題名	(英語)	Standardization for conducting multi-center clinical trial
研究開発分担者	(日本語)	愛知医科大学 眼科学講座 教授 瓶井資弘
所属 役職 氏名		杏林大学 医学部眼科学教室 教授 平形明人
		大阪大学 大学院医学系研究科 教授 不二門 尚
		大阪大学 大学院医学系研究科 教授 貴島晴彦

(英 語)

大阪大学 大学院生命機能研究科 教授 北澤 茂

Motohiro KAMEI  
 Professor and Chair  
 Department of Ophthalmology  
 Aichi Medical University

Akito HIRAKATA  
 Professor and Chairman  
 Department of Ophthalmology  
 Kyorin University

Takashi FUJIKADO  
 Professor and Chairman  
 Department of Applied Visual Science  
 Osaka University

Haruhiko KIJIMA  
 Professor  
 Department of Neurosurgery  
 Osaka University

Sigeru KITAZAWA  
 Professor  
 Graduate school of Frontier Bioscience  
 Osaka University

分担研究 (日本語) 治験に向けての準備  
 開発課題名: (英 語) Preparation for conducting multi-center clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学 大学院医学系研究科 教授 西田幸二  
 所属 役職 氏名: 大阪大学 大学院医学系研究科 教授 不二門 尚  
 大阪大学 医学部付属病院未来医療開発部 原田秀明

(英 語)

Kohji NISHIDA  
 Professor and Chairman  
 Department of Ophthalmology  
 Osaka University

Takashi FUJIKADO  
 Professor and Chairman  
 Department of Applied Visual Science  
 Osaka University

Hideaki HARADA  
 Department of Medical Innovation  
 Osaka University Hospital

## II. 成果の概要(総括研究報告)

瓶井資弘教授(愛知医科大学眼科)、平形教授(杏林大学 医学部眼科)、小澤素生(㈱ニデック)のグループと共に、STS 型人工網膜の医師主導治験に関する準備を以下のように進めた。

### 1: 治験用装置の作成および非臨床試験:

体内装置に組み込むICの製作に関して、アナログ回路での検証が終わり、11 月上旬にICの発注を行い2017 年 2 月に完成した。視機能評価装置に関しては、最適の背景輝度が決定され、校正装置についても順調に整備が進んだ。

人工網膜本体について、臨床研究用の装置から、次の点を改善して製品の設計開発を行った。

- I. 内部状態確認機能で体内装置の回路のインピーダンスの継時変化を確認ができる。
- II. 体外装置から体内装置への通信方式を振幅変調から周波数変調方式へ変更してノイズや電圧の変動の影響を受け難くした。
- III. ブザー音のみだったアラームを、スピーカーと骨伝導素子からの音声出力を使って分かり易くした。

また、周辺機器については i.適用基準を調べる経角膜刺激機能と、ii.電極アレイの埋植位置を確認する一極電極刺激機能と、iii.埋植手術後の体内装置が正常動作する事を確認する機能を一台に集約した、チェック装置の設計へのインプットとなる要求仕様書の作成も並行して進めた。

### 2: 体内装置の耐用年数(10 年)の加速試験による検証:

リスク分析結果から、体内コネクタの絶縁端子部について、専用の試験デバイスを製作して、10°C二倍則を仮説として、37°C10 年(3650 日)相当を、117°C(3650×(1/2)<sup>8</sup>=14.25 日(≒2 週間)で評価するパイロット試験を実施した結果、試験終了時にナットの緩みを増し締めすることで低下した端子間インピーダンスが回復する事が確認された。対策として、体温での超弾性と生体適合性を有する医療グレードの TiNi 合金で皿バネを製作して組み込むことで、試験前のナットの締結トルクに対する試験後の解放トルクが1%から96%に改善する事を確認した。この結果により 10 年以上の耐用期間が得られた。

### 3: 多施設臨床試験に向けた標準化

#### (1)手術適応の検査の標準化:

手術適応決定に重要な経角膜電気刺激(TES)検査法の標準化について、上下法を用いて擬似光覚の判定を厳密に行う方法に関するマニュアルを作成した。PMDA の助言を受けて、コントラストを低下させた視標に対する到達運動検査を、手術適応検査に組み込んだ。

#### (2)術式の標準化:

眼部の手術および頭部の手術に関しては、術式の標準化マニュアルを作成した。

#### (3)視機能検査および視覚リハビリテーションの標準化:

視機能検査法として、到達運動試験、縞視力試験に関しては、背景輝度の最適条件を決定し、当該検査に慣れていない視能訓練士でも再現性よく検査ができるようにマニュアルを作成した。テーブルテスト、歩行テストに関しても、背景輝度の条件を決定し、慣れていない視能訓練士でも再現性よく検査ができるようにマニュアルを作成した。

### 4: 治験のデザイン

#### (1)手術適応の可能性のある患者の実態調査 :

臨床研究として、TESによるフォスフェン閾値検査に関する臨床研究の計画書を、大阪大学の倫理委員会に提出し、承認を得た。PMDAの対面助言の結果、選択基準に変更がなされた。そこで、TESによりフォスフェンが誘発される閾値電流値が1.5mA以下で、低コントラストの視標に対する到達運動試験不可能な進行した網膜外層変性症の患者に関する実態調査を開始した。

## (2) PMDAの対面助言：

2016.8.1 にPMDAの対面助言を受け、医師主導治験のプロトコールを作成した。以下はその要約である。

- ・ 対象疾患を網膜外層変性症(網膜色素変性症の他、加齢黄斑変性など視細胞が変性する疾患を含める)とし、症例数は6とした。・選択基準は、視力手動弁以下(両眼)とし、術前に低コントラストの視標を認識できないものとした。年齢は25歳以上とし、耐用期間を含め、術前に十分なインフォームドコンセントを行うこととした。・主要評価項目は、術後12ヵ月のシステムオン時到達運動の精度(非術眼アイマスク)の術前との比較とした。

We prepared for the physician-led clinical trial of the STS-type retinal prosthesis with Professor Motohiro Kamei (Ophthalmology Department of Aichi Medical University), Akihito Hirakata (Ophthalmology Department of Kyorin University Medical School) and Motoki Ozawa (Nidek Co.).

### 1: Preparation of devices for clinical trial:

With respect to the fabrication of the IC to be incorporated in the internal device, the verification with the analog circuit was completed. The IC was ordered in early November 2016 and completed in February 2017. Regarding the devices for evaluation of visual function, the optimum background luminance was determined, and the calibration device was also steadily improved.

For the implant, compared with the device used in previous clinical research, the followings were improved:

- I. It is possible to detect change in the impedance of the circuit of the implant by the internal state confirmation function.
- II. The communication method from the external device to the implant was changed from the amplitude modulation to the frequency modulation, making it less susceptible to the influence of noise and voltage fluctuation.
- III. The alarm, which used to be only the buzzer sound, was improved to be the sound output from the speaker and bone conduction element for easy detection for patients.

For peripherals, three functions (i. Transcorneal electrical stimulation function to measure residual visual function of patients. ii. Single-channel stimulation function to find the appropriate implantation position of the electrode array. iii. Confirmation of normal operation of the implant after implantation surgery.) were consolidated to one peripheral device, the checking device. We prepared required specifications of the checking device as inputs to the design of the device.

### 2: Accelerated test to verify the guarantee period of the internal device (10 years):

Based on the risk analysis results, a dedicated test device was manufactured for the insulated terminal part of the internal connector, and assuming the 10 ° C. doubling rule (Arrhenius rule) as a hypothesis, preliminary lifetime test was performed by applying 117°C to the sample for two weeks, which was equivalent to 10 years (3650 days) at the body temperature (calculation:  $3650 \times (1/2)^8 = 14.25 \text{ days} \doteq 2 \text{ weeks}$ ). As a result, the impedance between the terminals of the test device decreased at the 2nd week,

but it was confirmed that the impedance increased by tightening the loose nut of the test device. We manufactured and incorporated a disc spring with a medical grade TiNi alloy with hyperelasticity at body temperature and with biocompatibility, and compare the torque tightened the screw before the test with the torque to loosen the screw after the test, for the presence or absence of a disc spring. We confirmed that the torque ratio (after/before) to increase from 1% to 96% by a disc spring. Based on this result, we have been able to obtain lifetime of 10 years or more.

### 3: Standardization for multicenter clinical trials

#### (1) Standardization of patient selection procedure:

We have prepared a manual to judge the threshold current to elicit phosphene by transcorneal electrical stimulation (TES) using the up-down method. In accordance with PMDA 's advice, the reaching test for localized light with reduced contrast was incorporated into the patient selection test.

#### (2) Standardization of the surgical procedure:

For the operation of the eye and the head to implant the internal devices, a standardization manual for the surgical procedure was prepared.

#### (3) Standardization of visual function test and visual rehabilitation:

For the reaching test and the grating test, the optimum condition of the background luminance was decided. For table tests and walk tests, conditions for background luminance were determined. Manuals were prepared so that even orthoptists not specialized to ultra-low vision examination can examine with good reproducibility.

### 4: Clinical trial design

#### (1): Survey of patients with possible benefit by STS retinal prosthesis:

We submitted a planning document of clinical research on TES examination to determine the threshold current to elicit phosphene to the Ethics Committee of Osaka University and approval was obtained. According to PMDA's advice, we changed the selection criteria of patients. Then, we investigated the number of patients with advanced outer retinal degeneration that had threshold current to induce phosphene by TES was 1.5 mA or less and were impossible to reach to low-contrast targets.

#### (2): PMDA 's face-to- face advice:

We took a face-to-face advice from PMDA on Aug 1<sup>st</sup> 2016, and created a protocol for a physician led clinical trials.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 1 件、国際誌 4 件)

1. Lohmann TK, Kanda H, Morimoto T, Endo T, Miyoshi T, Nishida K, Kamei M, Walter P, Fujikado T. Surgical feasibility and biocompatibility of wide-field dual-array suprachoroidal-transretinal stimulation prosthesis in middle-sized animals. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016, 254(4), 661-73.

2. Endo T, Kanda H, Hirota M, Morimoto T, Nishida K, Fujikado T. False reaching movements in localization test and effect of auditory feedback in simulated ultra-low vision subjects and patients with retinitis pigmentosa. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016, 254(5), 947-956
3. 三橋 俊文, 広原 陽子, 神田 寛行, 大川 賀孝, 三好 智満, 森本 壮, 不二門 尚. 独立成分分析を用いた4種類の刺激に対する網膜内因性信号の検討, 視覚の科学, 2016, 37(1), 7-17.
4. Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Endo T, Hirota M, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Terasawa Y, Oosawa K, Ozawa M, and Nishida K. One-Year Outcome of 49-Channel Suprachoroidal-Transretinal Stimulation Prosthesis in Patients with Advanced Retinitis Pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(14), 6147-6157.
5. Masakazu Hirota, Takeshi Morimoto, Hiroyuki Kanda, Tibor Karl Lohmann, Suguru Miyagawa, Takao Endo, Tomomitsu Miyoshi, Takashi Fujikado, Relationships between 1 Spatial Contrast Sensitivity and Parafoveal Cone Density in Normal Subjects and Patients with Retinal Degeneration. OSLI Retina, 2017, 48(2), 106-113.

## (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 49極 STS 型人工網膜の慢性臨床研究の結果, 口頭, 不二門 尚, 瓶井 資弘, 貴島 晴彦, 森本 壮, 神田 寛行, 広田 雅和, 坂口 裕和, 西田 健太郎, 遠藤 高生, 圓尾 知之, 小澤 素生, 大澤 孝治, 西田 幸二, 日本眼科学会, 2016/4/7, 国内
2. 外部カメラ型人工網膜シミュレータにおける視線フィードバック機能の効果, 口頭, 穂積 健太, 遠藤 高生, 広田 雅和, 神田 寛行, 森本 壮, 不二門 尚, 西田 幸二, 日本眼科学会, 2016/4/8, 国内
3. 視細胞変性眼における傍中心窩錐体密度とコントラスト感度の関係, 口頭, 広田 雅和, 神田 寛行, 遠藤 高生, 宮川 雄, 三好 智満, 森本 壮, 不二門 尚, 日本眼科学会, 2016/4/7, 国内
4. 2 枚電極脈絡膜上-経網膜電気刺激(STS)型人工網膜の中型動物への埋植術と生体適合性, 口頭, 森本 壮, 神田 寛行, 三好 智満, 遠藤 高生, Lohmann Tibor Karl, 西田 幸二, 不二門 尚, 日本眼科学会, 2016/4/7, 国内
5. 外側膝状体単一ユニット活動による人工網膜多極電極の機能評価, 口頭, 神田 寛行, 森本 壮, 三好 智満, 不二門 尚, 日本眼科学会, 2016/4/7, 国内
6. Clinical Trial of 49-Channel STS Retinal Prosthesis for Advanced RP Patients. Oral, Fujikado Takashi, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Endo T, Nishida Ke, Kishima H, Hirota M, Oosawa K, Ozawa M, Nishida Ko. 9th Biennial World Research Congress on the Relationship between Neurobiology and Nano-Electronics Focusing on Artificial Vision. 2016/9/20, Dearborn, USA, 海外
7. The Shape of the Phosphenes Elicited by Artificial Vision by Direct Optic Nerve Electrical Stimulation.(AV-DONE), Poster, Nishida Kentaro, Sakaguchi Hirokazu, Kamei Motohiro, Teresawa Yasuo, Fujikado Takashi, Nishida Kohji. 9th Biennial World Research Congress on the Relationship between Neurobiology and Nano-Electronics Focusing on Artificial Vision. 2016/9/19, Dearborn, USA, 海外
8. Surgical Feasibility of a Wide-Field Dual-Array Suprachoroidal-Transretinal Stimulation(STS) Prosthesis in Middle-Sized Animals. Poster, Morimoto Takeshi, Kanda Hiroyuki, Endo Takao, Lohmann Tibor Karl, Miyoshi Tomomitsu, Nishida Kohji, Fujikado Takashi. 9th Biennial World Research Congress on the Relationship between Neurobiology and Nano-Electronics Focusing on Artificial Vision. 2016/9/19, Dearborn, USA, 海外

9. Development of a second-generation suprachoroidal-transretinal stimulation retinal prosthesis. Oral, Kanda H, Kamei M, Sakaguchi H, Endo T, Hirota M, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Miyoshi T, Fujikado T. Medical bionics2016, 2016/11/22, Brisbane, Australia, 海外
10. Accuracy of reaching by localization tests in patient with suprachoroidal-transretinal stimulation(STS)retinal prosthesis. Poster, Endo Takao, Fujikado Takashi, Hirota Masakazu, Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Nishida Kohji. ARVO2016, 2016/5/2, Seattle, USA, 海外
11. Improvement of reaching movement in subjects with retinal implantsimulator with gaze feedback system. Poster, Hozumi Kenta, Endo T, Hirota M, Kanda H, Morimoto T, Fujikado T, Nishida K. ARVO2016, 2016/5/2, Seattle, USA, 海外
12. Surgical Feasibility of a Wide-Field Dual-Array Suprachoroidal-Transretinal Stimulation(STS) Prosthesis in Middle-Sized Animals. Poster, Morimoto Takeshi, Kanda H, Miyoshi T, Endo T, Lohmann T.K, Nishida Kohji, Fujikado T. ARVO2016, 2016/5/3, Seattle, USA, 海外
13. Evaluation of the spatial resolution of electrode arrays for suprachoroidal retinal prosthesis by recording single-unit activities in the lateral geniculate nucleus. Poster, Kanda H, Miyoshi T, Morimoto T, Fujikado T. ARVO2016, 2016/5/3, Seattle, USA, 海外
14. Significant Correlation between Contrast Sensitivity and Parafoveal Cone Density in Normal Eyes and Eyes with Retinal Degeneration. Poster, Hirota Masakazu, Kanda H, Endo T, Miyagawa S, Miyoshi T, Morimoto T, Fujikado T. ARVO2016, 2016/5/4, Seattle, USA, 海外
15. One-Year Outcomes of 49-Channel Suprachoroidal-Transretinal Stimulation(STS) Retinal Prosthesis in Patients with Adcanced Retinitis Pigmentosa. Oral, Fujikado Takashi, Kamei M, Kishima H, Morimoto T, Kanda Hiroyuki, Sakaguchi H, Nishida K, Endo T, Osawa K, Ozawa M. ARVO2016, 2016/5/4, Seattle, USA, 海外
16. Features of retinal prosthesis using suprachoroidal transretinal stimulation from an electrical circuit perspective, Oral, Yasuo Terasawa, the 2016 Symposium on VLSI Circuits Session 8 – Innovative Systems for a Smart Society, 2016/6/16, 海外

### (3)「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 人工視覚・臨床試験の成果とこれから, 不二門尚, アイフェスタ in かがしま, 2016/5/21, 国内
2. Clinical Trial of 49 Channel STS Retinal Prosthesis for Advanced RP Patient, Takashi Fujikado, 19th Retina International World Congress; Retina Conservation and Regeneration, 2016/7/9, 国外(台湾)
3. 人工網膜の実用化に向けての現状, 不二門尚, 第 11 回 JRPS 網脈絡膜変性フォーラム, 2016/10/2, 国内
4. 人工網膜システムの開発, 口頭, 大澤孝治, 第 64 回応用物理学会 春季学術講演会 特別シンポジウム 健康なくらしと応用物理(入場無料), 2017/3/16, 国内

### (4)特許出願

2016 年度は公開情報無し