

日本医療研究開発機構
医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名：

(日本語) フレキシブル薄膜電極およびワイヤレス給電を活用した難治てんかん診断治療一体型デバイスに関する研究開発

(英語) Study of diagnosis and treatment device for refractory epilepsy using flexible, thin neural electrodes and wireless power technology

研究開発実施期間：令和 4 年 4 月 1 日～令和 7 年 3 月 31 日(予定)

研究開発代表者 氏名：(日本語) 藤枝 俊宣

(英語) Toshinori Fujie

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

(日本語) 東京科学大学・生命理工学院・教授

(英語) Institute of Science Tokyo・School of Life Science and Technology

[ここまでを総括報告として AMED のホームページに掲載](#)

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

〈研究開発の意義〉

てんかんとは、100人に1人が患うてんかん性発作を繰り返す慢性の脳疾患である。約30%は薬剤抵抗性難治てんかんであり、外科的切除またはニューロモデュレーション（電気刺激療法）が検討される。しかし、外科的切除の発作消失率は側頭葉切除術では70-80%と比較的高い一方、それ以外では約50%にとどまる。さらに、ニューロモデュレーションの発作消失率は13%以下と極めて限定的である。

外科治療の成績の低さはてんかん原生領域（てんかん発作の原因となる脳領域）を正確に同定出来ていないことに起因する。現在てんかん原生領域を同定するために頭蓋内電極留置による慢性脳波記録検査が主に用いられる。しかし、既存の慢性脳波記録検査には頭蓋内の電極留置範囲・密度が制限されることによる「空間的課題」、頭蓋内に留置した電極が有線で接続されているため長期間の脳波記録検査ができないことによる「時間的課題」がある。この空間的・時間的課題のため、現行の慢性脳波記録検査はてんかん原生領域を正確に同定出来ておらず、外科治療の成績の低さに繋がっている。

本研究は、難治てんかん診療のアンメット・メディカル・ニーズに対して、フレキシブル薄膜電極とワイヤレス給電を活用した難治てんかん診断治療一体型の植込みデバイスを開発することで解決を図る。本開発品の特色は、厚さ10 μ m未満のエラストマー製薄膜から構成されるフレキシブル薄膜電極により、頭蓋内圧を上げることなく広範囲・高密度の頭蓋内電極留置を可能にし（空間的課題解決）、得られた脳波記録データを有線ではなくワイヤレス転送することで、脳波記録期間や環境の制約を取り払い（時間的課題解決）、てんかん原生領域同定の精度を向上することである。さらに本開発品の独創性は、てんかん原生領域同定の精度を向上することで、症例ごとに最適な治療戦略を実現することにある。外科的切除の適応が可能な場合は、広範囲・高密度の脳波記録データにより切除範囲を精緻化することで発作消失率の向上が期待できる。一方、てんかん原生領域が重要脳領域にあり切除の適応とならない場合は、本開発品を用いて再手術を伴うことなくニューロモデュレーション治療（電気刺激療法）に移行することができる（診断治療一体型）。広範囲・高密度のフレキシブル薄膜電極留置の強みを生かし、従来のニューロモデュレーションでは実現し得ない広範囲の脳波記録データに基づくクローズドループ方式のリアルタイム神経電気刺激により、従来のニューロモデュレーションの治療成績（発作消失率13%以下）から大幅な向上が期待される（図1）。

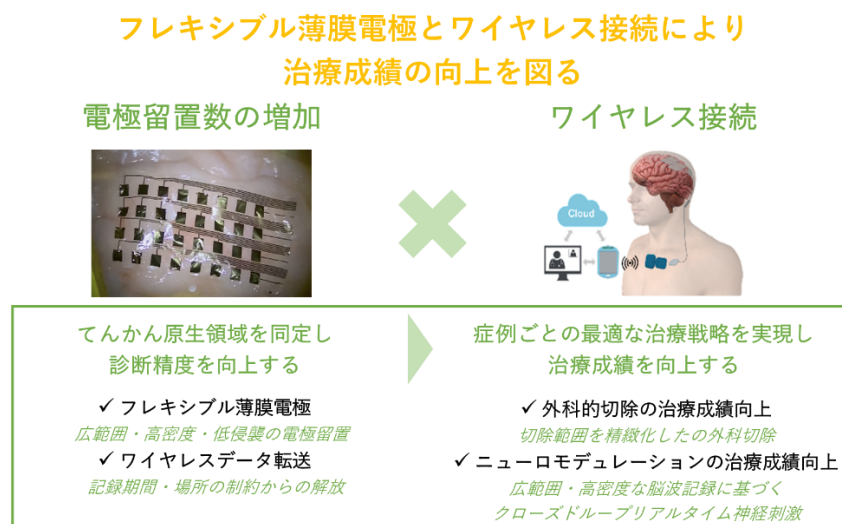


図1. 本開発品によるソリューション

＜研究開発の成果＞

本事業では、研究開発項目を(1)開発機器要求仕様の検証、(2)フレキシブル薄膜電極の開発、(3)動物実験用のプロトタイプ作製、(4)動物実験による検証、(5)事業化計画の作成・推進に分け、研究開発を進めた。各研究開発項目の内容・成果・達成度は下記の通りである。

(1) 開発機器要求仕様の検証

- **内容**：開発機器のコンセプト決定後、3D脳モデル及びカダバースタディにて実臨床を見据えた薄膜電極留置の手技を確認した後、動物実験にて使用に応じた植込みを行う。動物実験を踏まえて、開発機器の最終仕様を決定する。
- **成果**：動物実験（ニホンザル）において、頭蓋内硬膜下にフレキシブル薄膜電極を留置するとともに、作製したプロトタイプを体内に植込み、両者を接続する手技を完了した。本事業終了後に予定する臨床研究に向けて、研究デザインの検討及びPMDA相談の結果も踏まえ、要求仕様の更新を完了した。
- **達成度**：100%

(2) フレキシブル薄膜電極の開発

- **内容**：長期植込みを見据えたフレキシブル薄膜電極を開発・改良し、絶縁性及び生体適合性評価を完了する。また、電極製造技術の技術移転の検討を進める。
- **成果**：長期耐久性の向上を目的に電極の改良開発を行い、1ヶ月超の期間における安定的な絶縁性能を検証した。改良開発した電極を使用して生体適合性のスクリーニングを目的に細胞毒性・皮膚感作性試験を行い、両者ともにパスした。
- **達成度**：100%

(3) 動物実験用のプロトタイプ作製

- **内容**：事業期間中のラット・ニホンザル実験を目的とした植込み装置・ウェアラブル装置・遠隔モニタリングシステムを開発する。
- **成果**：動物実験（ニホンザル）において、頭蓋内硬膜下にフレキシブル薄膜電極を留置するとともに、作製したプロトタイプを体内に植込み、取得した脳波記録をプログラマーにワイヤレスデータ転送可能であることを検証した。クローズドループ神経刺激機能の実装は、令和5年度に実施した動物実験（てんかんモデルラット）において、検証を前倒しで完了している。
- **達成度**：100%

(4) 動物実験による検証

- **内容**：開発したフレキシブル薄膜電極及び動物実験用プロトタイプを用いて、ラット・ニホンザル実験を実施する。センシング機能・刺激機能・クローズドループ神経刺激機能を評価する。
- **成果**：動物実験（ニホンザル）において、頭蓋内硬膜下にフレキシブル薄膜電極を留置するとともに、作製したプロトタイプを体内に植込み、両者を接続する手技を完了した（研究開発項目(1)と同様）。クローズドループ神経刺激機能の実装は、令和5年度に実施した動物実験（てんかんモデルラット）において、検証を前倒しで完了している（研究開発項目(3)と同様）。
- **達成度**：100%

(5) 事業化計画の作成・推進

- **内容**：実装化シナリオ及び事業化計画を最終化する。本事業終了後の今後の開発計画と非臨床・臨床試験の実実施計画を検討する。
- **成果**：令和5年度に実施した電極のPMDA RS戦略相談に続き、診断治療一体型デバイスのPMDA RS戦略相談を実施し、概念的な要求事項及び検証項目の充足性について具体的助言を受領した。PMDA RS戦略相談の助言をベースに、本事業終了後に実施する非臨床試験及び臨床試験の実実施計画を具体化し、実装化シナリオ及び事業化計画を更新した。本事業終了後の研究開発資金を確保することを目的に、公的資金

の申請を順次進めている。併せて、研究開発の進捗を踏まえ、ベンチャーキャピタル等からの資金調達を目指す。

- **達成度：100%**

Research and Development Achievements and Their Significance

<Significance of the R&D>

Epilepsy is a chronic neurological disorder affecting approximately one in every 100 people, characterized by recurrent epileptic seizures. About 30% of patients have drug-resistant epilepsy, for whom surgical resection or neuromodulation (electrical stimulation therapy) is considered. Although the seizure-free rate after surgical resection is relatively high at 70-80% for temporal lobe epilepsy, it remains around 50% for other types. Moreover, the seizure-free rate of neuromodulation is extremely limited, at 13% or lower.

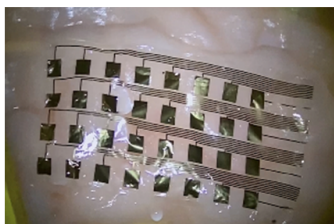
The suboptimal outcomes of surgical therapy are largely attributable to the difficulty in accurately identifying the epileptogenic zone, the brain region responsible for seizure generation. Currently, chronic intracranial EEG recording using implanted electrodes is the primary method for identifying the epileptogenic zone. However, existing chronic recording methods face two major limitations. The first is a spatial limitation caused by restricted electrode coverage and density, and the second is a temporal limitation because the electrodes are connected by wires, which prevents long-term EEG monitoring. These spatial and temporal limitations prevent current chronic EEG recording methods from accurately identifying the epileptogenic zone, which ultimately contributes to the limited effectiveness of existing epilepsy therapies.

This study aims to address the unmet medical needs in the therapy of drug-resistant epilepsy by developing an implantable, integrated diagnostic-therapeutic device that utilizes flexible thin-film electrodes and wireless power transfer. The distinctive feature of the proposed device is that its flexible thin-film electrodes, composed of elastomeric films less than 10 μm thick, enable wide-area and high-density intracranial electrode placement without increasing intracranial pressure, thereby overcoming the spatial limitation of current chronic EEG recording methods. In addition, by transmitting recorded EEG data wirelessly instead of through wired connections, the device removes constraints on the duration and environment of EEG monitoring, thereby overcoming the temporal limitation and improving the accuracy of identifying the epileptogenic zone.

Furthermore, the originality of this device lies in its ability to enhance the accuracy of epileptogenic-zone identification, enabling case-specific optimal therapy strategies. When surgical resection is feasible, wide-area and high-density EEG recordings allow for a more precise definition of the resection margin, which is expected to improve seizure-free rates. Conversely, when the epileptogenic zone is located in eloquent cortex and surgical resection is not an option, the device allows seamless transition to neuromodulation therapy without requiring a second surgical procedure, thus functioning as an integrated diagnostic-therapeutic system. By leveraging the advantages of wide-area and high-density flexible thin-film electrode placement, the device enables closed-loop, real-time neurostimulation based on brain activity recordings that are unattainable with conventional neuromodulation systems. This approach is expected to markedly improve the therapeutic outcomes of neuromodulation, which currently achieves seizure-free rates of 13% or less (Figure 1).

Improving Therapy Outcomes with Flexible, Lightweight Electrodes and Wireless Connection

Increased Number of Electrode



Wireless Connection



**Identifying Epileptogenic Zones
to Improve Diagnostic Accuracy**

- ✓ Flexible, Lightweight Electrodes
Wide-area, high-density, minimally invasive
- ✓ Wireless Data Transmission
*Removing the Constraints
of Recording Duration and Environment*

**Enabling Optimal Therapy Strategies
to Improve Therapy Outcomes**

- ✓ Improved Outcomes in Surgical Resection
More precise definition of resection margins
- ✓ Enhanced Outcomes in Neuromodulation
*Broad, High-Density EEG Recording-Based
Closed-Loop Real-Time Neuromodulation*

Figure 1. Solution Proposed by Our Developing Device

<Achievements of the R&D>

Using this grant, we conducted research and development across five components:

(1) Verification of the Required Specifications for the Device Under Development

Content: After determining the device concept, we confirmed the electrode placement procedure for the flexible thin-film electrodes using a 3D brain model and cadaver studies, taking actual clinical use into consideration. We then performed implantation in animal experiments according to the intended use of the device. Based on the findings obtained from the animal experiments, we finalized the specifications of the device under development.

Outcomes: In the animal experiment using Japanese macaques, we successfully placed the flexible thin-film electrodes in the subdural intracranial space, implanted the fabricated prototype in the body, and completed the procedure to connect the two components. In preparation for the clinical study planned after the completion of this project, we updated the required specifications by incorporating considerations from the study design as well as the outcomes of the PMDA consultation.

Achievement Level: 100%

(2) Development of the Flexible Thin-Film Electrodes

Content: We developed and improved flexible thin-film electrodes designed for long-term implantation, and completed the evaluation of their insulating properties and biocompatibility. We also explored the technology transfer of the electrode manufacturing process.

Outcomes: To enhance long-term durability, we carried out improvement and development of the electrodes and confirmed stable insulation performance over a period exceeding one month. Using the improved electrodes, we conducted cytotoxicity and skin sensitization tests as a screening for biocompatibility, and the electrodes passed both tests.

Achievement Level: 100%

(3) Fabrication of a Prototype for Animal Experiments

Content: We developed an implantable device, a wearable device, and a remote monitoring system for use in rat and Japanese macaque experiments during the project period.

Outcomes: In animal experiments using Japanese macaques, we placed the flexible thin-film electrodes in the subdural intracranial space, implanted the fabricated prototype in the body, and confirmed that EEG recordings obtained from the electrodes could be transmitted wirelessly to the programmer. The implementation of the closed-loop neurostimulation function had already been verified ahead of schedule in animal experiments using epilepsy-model rats conducted in fiscal year 2023.

Achievement Level: 100%

(4) Verification Through Animal Experiments

Content: Using the developed flexible thin-film electrodes and the prototype for animal experiments, we conducted studies in rats and Japanese macaques. We evaluated the sensing function, the stimulation function, and the closed-loop neurostimulation function.

Outcomes: In the animal experiments using Japanese macaques, we placed the flexible thin-film electrodes in the subdural intracranial space, implanted the fabricated prototype in the body, and completed the procedure to connect the two components, consistent with the results described in R&D Component (1). The implementation of the closed-loop neurostimulation function had already been verified ahead of schedule in animal experiments using epilepsy-model rats conducted in fiscal year 2023, consistent with R&D Component (3).

Achievement Level: 100%

(5) Development and Promotion of the Commercialization Plan

Content: We finalized the implementation scenario and the commercialization plan. We also examined the future development plan and the schedule for conducting non-clinical and clinical studies after the completion of this project.

Outcomes: Following the PMDA Regulatory Science consultation on the electrodes conducted in fiscal year 2023, we held a PMDA Regulatory Science consultation for the integrated diagnostic-therapeutic device. We received concrete advice regarding the adequacy of the conceptual requirements and verification items. Based on the PMDA guidance, we refined the plans for the non-clinical and clinical studies to be conducted after the completion of this project and updated both the implementation scenario and the commercialization plan. To secure research and development funding for the post-project period, we have been preparing applications for public funding. In parallel, based on the progress of this research and development, we are also preparing to seek investment from venture capital.

Achievement Level: 100%