(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7584150号
(P7584150)

(45)発行日　令和6年11月15日(2024.11.15)

(24)登録日　令和6年11月7日(2024.11.7)

(51)国際特許分類

		FI	
A61N 1/18 (2006.01)		A61N	1/18
A61N 1/30 (2006.01)		A61N	1/30

請求項の数　7　（全23頁）

(21)出願番号　特願2021-549162(P2021-549162)
(86)(22)出願日　令和2年2月20日(2020.2.20)
(65)公表番号　特表2022-521265(P2022-521265A)
(43)公表日　令和4年4月6日(2022.4.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/018979
(87)国際公開番号　WO2020/172371
(87)国際公開日　令和2年8月27日(2020.8.27)
審査請求日　令和5年2月17日(2023.2.17)
(31)優先権主張番号　62/807,929
(32)優先日　平成31年2月20日(2019.2.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/812,228
(32)優先日　平成31年2月28日(2019.2.28)
最終頁に続く

(73)特許権者　521365532
リグレサー メディカル，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１２８，サン ディエゴ，スイート １１０，ワールド トレード ドライブ １２３９６
(74)代理人　110000659
弁理士法人広江アソシエイツ特許事務所
(72)発明者　ギブソン，ハル ウイリアム
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９０８０８，ロング ビーチ，コンキスタ アベニュー ３９０９
審査官　鈴木 敏史
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　組成物を局在化するための方法およびデバイス

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
皮下注射された帯電した活性剤を１～１５ｍｍの深さで治療部位に局在化させるために使用する医療用デバイスであって、
ａ）前記帯電した活性剤の等電点が７．４より大きい場合は正の電荷を生成し、前記帯電した活性剤の等電点が７．４より小さい場合は負の電荷を生成する皮膚表面の反発電極と、
ｂ）前記帯電した活性剤の等電点が７．４より大きい場合は負の電荷を生成し、前記帯電した活性剤の等電点が７．４より小さい場合は正の電荷を生成する皮膚表面の誘引電極と、
を含み、
前記皮膚表面の反発電極および前記皮膚表面の誘引電極の間に導電性があり、前記皮膚表面の反発電極および前記皮膚表面の誘引電極は、前記皮下注射された帯電した活性剤を前記皮膚表面の反発電極と前記皮膚表面の誘引電極の間に局在化させるように配置されていることを特徴とする医療用デバイス。
【請求項２】
前記帯電した活性剤が、神経毒素を含む、請求項１に記載の医療用デバイス。
【請求項３】
前記神経毒素が、ボツリヌス毒素を含む、請求項２に記載の医療用デバイス。
【請求項４】

前記ボツリヌス毒素が、ＢｏＮＴ／Ａを含む、請求項３に記載の医療用デバイス。
【請求項５】
前記ボツリヌス毒素が、ＢｏＮＴ／Ｅを含む、請求項３に記載の医療用デバイス。
【請求項６】
前記ボツリヌス毒素が、ＢｏＮＴ／Ｂを含む、請求項３に記載の医療用デバイス。
【請求項７】
帯電した活性剤が、皮膚充填剤内のヒアルロン酸を含む、請求項１に記載の医療用デバイス。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１９年２月２０日に出願された米国仮特許出願第６２／８０７，９２９号、２０１９年２月２８日に出願された第６２／８１２，２２８号、および２０１９年７月２４日に出願された第６２／８７８，０３０号に対する優先権を主張し、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明は、例えば、注射を介して哺乳動物に投与される材料を局在化するためのシステム、方法、およびデバイスに関する。
【背景技術】
【０００３】
注射は、材料（例えば、治療用材料）を患者に導入する一般的な方法である。しかしながら、このような注射は、所望の治療部位を超えて材料が望ましくない状態で分散または散逸するリスクを有する。例えば、神経毒素の注射が治療部位を超えて拡散する場合、有害作用が生じる可能性がある。眉間のしわまたは「目尻のしわ」への注射の場合、目の垂れまたは「眼瞼下垂」が生じる場合がある。頭部への注射の結果として、頸部の脱力感または嚥下困難が生じる場合がある。さらに、注射材料が所望の治療部位から拡散すると、免疫応答が増加する場合がある。皮膚充填剤注射の場合、注射材料は、治療部位を超えて拡散する場合があり、例えば、唇または頬骨を治療する場合に、望ましくない美容上の影響を引き起こす場合がある。
【０００４】
電気刺激は、分子、生物学的製剤などの移動に影響を及ぼす可能性があり、電流、電荷、電場、磁場などを含む電磁力を治療的に使用することができることが知られている。例えば、イオントフォレシスは、皮膚の上での電圧勾配の使用による経皮的薬物送達のプロセスである。分子（例えば、薬物または生物学的製剤）は、電気泳動（空間的に均一な電場の影響下での流体に対する分散粒子の運動）および電気浸透（多孔性材料全体に適用された電位によって誘導される液体の運動）によって、角質層を超えて輸送される。イオントフォレシスの間、小さな電流は、帯電した活性剤およびその溶媒ビヒクルを含有する、皮膚の上に配置されたイオントフォレシスチャンバに適用される。別のチャンバまたは皮膚電極は、リターン電流を運ぶ。１つまたは２つのチャンバは、活性成分およびその溶媒ビヒクルを含有する溶液で満たされる。アノードと呼ばれる正に帯電したチャンバは、正に帯電した化学種を反発するが、カソードと呼ばれる負に帯電したチャンバは、負に帯電した種を皮膚内へと反発する。
【０００５】
低電圧イオントフォレシス装置は、安全で十分に許容される電圧および電流を使用し、皮膚の下の組織内の１ｃｍにわたって分子を安全に「動かす」ことができることが知られている。このような深さは、多くの注射材料が皮膚のすぐ下に、または筋肉内に最小限の深さで投与されるため、本明細書に開示される方法に適している。したがって、イオントフォレシスで使用されるこれらの安全で十分に許容される電圧および電流は、皮膚内に材料を動かすための反発力を使用するのではなく、「フェンスを形成する」か、または所望

の治療領域に材料を制限するための反発力を使用することによって、材料の散逸を制御するためにも使用することができる。反発力に加えて、投与材料を局在化するために誘引力も使用することができる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

イオントフォレシスは、注射の代替を提供する。しかしながら、イオントフォレシスは、他の投与態様（例えば針）の精度を提供しない。したがって、本明細書の目的は、投与後の散逸を制御するための電荷、電場、および電流などの電磁力と組み合わせた注射などの従来の投与方法を利用する改良された投与方法を提供することである。実施形態では、電荷を使用して、投与材料を誘引または反発させることができる。「誘引」力を使用して、例えば治療領域に誘引力を適用することによって、注射材料の局在化を増加させることができ、一方、「反発」力を使用して、例えば治療領域またはその態様において反発力で「フェンスを形成する」ことによって、投与材料の散逸を減少させることができる。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

実施形態は、注射材料（例えば、注射医薬組成物）を局在化するか、またはその拡散もしくは散逸を最小限にするための方法、システム、およびデバイスを含む。実施形態は、注射組成物を局在化するための、例えば、エネルギー場、例えば、電場、電荷、電流、磁場、またはそれらの組み合わせなどの電磁場（ＥＭＦ）の使用を含む。注射組成物は、例えば、生物学的製剤、神経毒素、タンパク質、ＤＮＡ、ウイルス、皮膚充填剤などを含み得る。

【０００８】

実施形態は、注射材料（例えば、注射医薬組成物）の拡散または散逸を増加させるための方法、システム、およびデバイスを含む。実施形態は、注射組成物を散逸させるための、例えば、エネルギー場、例えば、電場、電荷、電流、磁場、またはそれらの組み合わせなどの電磁場（ＥＭＦ）の使用を含む。注射組成物は、例えば、生物学的製剤、神経毒素、タンパク質、ＤＮＡ、ウイルス、皮膚充填剤などを含み得る。

【０００９】

実施形態は、注射材料（例えば、注射医薬組成物）の拡散または散逸を指令するための方法、システム、およびデバイスを含む。実施形態は、注射組成物を局在化するための、例えば、エネルギー場、例えば、電場、電荷、電流、磁場、またはそれらの組み合わせなどの電磁場（ＥＭＦ）の使用を含む。注射組成物は、例えば、生物学的製剤、神経毒素、タンパク質、ＤＮＡ、ウイルス、皮膚充填剤などを含み得る。

【００１０】

注射材料を局在化することによって、材料の拡散または散逸をなくすか、または低減することができ、それによって、望ましくない影響のリスクをなくすか、または低減し、注射から生じ得る「免疫原フットプリント」を最小限にすることができる。材料を局在化することによって、注射材料の効果持続時間、例えば、神経毒素注射の効果持続時間、または皮膚充填剤注射の効果持続時間を増加させることができる。材料を局在化することによって、注射材料の効果強度、例えば、神経毒素注射の効果強度、または皮膚充填剤注射の効果強度を増加させることができる。

【００１１】

実施形態では、材料は、例えば、１～１５ｍｍの深さに皮下注射され、次いで、電荷を含む誘引力が注射部位に適用される。この操作の順序は逆にすることができ、その結果、力は投与の前または後に適用される。

【００１２】

実施形態では、材料は、例えば、１～１５ｍｍの深さに皮下注射され、次いで、電荷を含む反発力は、治療部位の周りに、または治療部位の周りに部分的に適用される。この操作の順序は逆にすることができ、その結果、力は投与の前または後に適用される。

【００１３】
実施形態では、材料は、例えば、１～１５ｍｍの深さに皮下注射され、次いで、電荷を含む誘引力が注射部位に適用され、電荷を含む反発力は、治療部位の周りに、または治療部位の周りに部分的に適用され、誘引力および反発力は、反対の電荷を含む。この操作の順序は逆にすることができ、その結果、力は投与の前または後に適用される。実施形態では、誘引力および反発力は、電場を確立する。誘引力と反発力との間に導電性がある実施形態では、電流を確立することができる。
【００１４】
実施形態は、例えば、疼痛、筋肉に関連する状態、うつ病、美容上の懸念、およびそれらの組み合わせを治療するための神経毒素投与を含み得る。例えば、疼痛、筋肉に関連する状態、うつ病、美容上の懸念などを治療するために、誘引力、例えば、ＴＥＮＳデバイスの誘引電極（注射材料の物理的特性に基づいて決定される）は、神経毒素の注射部位の上部または近傍に配置することができ、デバイスの反発電極は、例えば、誘引電極から１インチ以下に配置することができる。臨床的には、ＴＥＮＳは、様々な頻度、強度、およびパルス持続時間の刺激で適用される。電極を使用して、ＴＥＮＳユニットからの電流は、生体組織中でイオン電流に変換される。ＴＥＮＳ療法の間、パルス電流は、Ａ．Ｃ主要電源または電池（通常は９Ｖ）のいずれかによって発生し、電極を介して無傷な皮膚表面を通って送達される。ＴＥＮＳを利用する方法の場合、誘引電極は、注射材料治療部位の上に配置することができる。
【００１５】
開示される実施形態は、ＡＣもしくはＤＣ電力などの電源、またはパルスＲＦまたはパルス電流、例えば、高電圧パルス電流を利用する「アクティブ」デバイスを含むか、または外部電源を必要としない「パッシブ」デバイスを含む。例えば、パッシブな実施形態では、電気エネルギーは、電池を生成する異種金属から誘導することができ、例えば、異種金属が、別個のドレッシング材または包帯上に位置し、一方、外部電源を有するこれらの実施形態は、電場の形状および強度を予め決定するために離間した構成の導電性電極を必要とし得る。アクティブデバイスでは、ＡＣまたはＤＣ電流を使用し得る。例えば、開示される実施形態とともに使用するのに適した例示的なアクティブデバイスは、ＴＥＮＳデバイスを含む。
【００１６】
本明細書に開示される態様は、電極を含む生体電気デバイスを含む。そのようなマトリックスは、第１の導電性材料から形成され、この材料が金属種を含む電極と、第２の導電性材料から形成される第２の電極とを含むことができ、第２の導電性材料が、第１の電極および第２の電極が体内の電解液などの電解液を介して接続すると、第１の電極の金属種とともに少なくとも１つの電流を自然に発生させるための少なくとも１つの電圧セルを画定することができる金属種を含み、第１および第２の電極が、互いに物理的には接触していない。特定の態様は、ＡＣもしくはＤＣ電力などの外部電源、またはパルスＲＦまたはパルス電流、例えば、高電圧パルス電流を利用する。
【００１７】
さらなる開示される実施形態は、包装材料、および一定量の化学除神経剤（例えば神経毒素）を含む製造物品を含み得る。化学除神経剤は、クロストリジウム神経毒素、例えば、ボツリヌス毒素Ａ（ＢｏＮＴ／Ａ）、ボツリヌス毒素Ｂ（ＢｏＮＴ／Ｂ）、ボツリヌス毒素Ｅ（ＢｏＮＴ／Ｅ）、ボツリヌス毒素Ｆ（ＢｏＮＴ／Ｆ）などのボツリヌス毒素、それらの組み合わせ、および本明細書に開示されるデバイスであり得る。これらの製造物品は、例えば、神経毒素またはそれらの組み合わせ、開示されるデバイス、および使用のための説明書を含むキットを含み得る。
【００１８】
開示される実施形態は、包装材料、一定量の化粧剤、例えば、ヒアルロン酸（ＨＡ）などの皮膚充填剤、および本明細書に開示されるデバイスを含む製造物品を含む。これらの製造物品は、例えば、１つまたは複数の皮膚充填剤、開示されるシステムおよびデバイス

、ならびに使用のための説明書を含むキットを含み得る。
【００１９】
さらなる実施形態は、治療後に治療領域に適用するための局所剤、例えば、誘引性ＥＭＦを含むクリームを含み得る。例えば、誘引場を生成するクリームは、注射材料治療部位（例えば、唇または眉間のしわ領域）の上に適用することができる。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
本開示は、注射部位に適用されるか、または注射部位の周りに適用されるエネルギーの使用を介して、注射材料を局在化するための方法に関する。このようなエネルギーとしては、例えば、電気エネルギー、電荷、電場、磁気エネルギー、電流、それらの組み合わせなどの電磁エネルギーを挙げることができる。
【００２１】
例えば、ＢｏＮＴ／Ａは、等電点がおよそ９．２である。したがって、生理的ｐＨ値では、ＢｏＮＴ／Ａは、正味の正電荷を有する。実施形態では、負電荷源を、例えば、所望の治療もしくは注射位置などの位置に適用することによって、毒素を、その位置に「固定」することができるか、またはその位置に誘引することができる。同様に、正電荷源を、例えば、治療部位の周囲の一部またはすべての周りの位置に適用することによって、毒素を、その位置から除外することができる。Ｅ型（ＢｏＮＴ／Ｅ）は、約６の等電点を有する。したがって、生理的ｐＨ値では、毒素は、正味の負電荷を有する。電場が毒素に及ぼすこの起電効果は、ＳＤＳ／ＰＡＧＥ画像で見ることができる。
【００２２】
開示される方法およびシステムとともに使用するのに適したボツリヌス神経毒素としては、ＢｏＮＴ／Ａ、ＢｏＮＴ／Ｂ、ＢｏＮＴ／Ｃ、ＢｏＮＴ／Ｄ、ＢｏＮＴ／Ｅ、ＢｏＮＴ／Ｆ、ＢｏＮＴ／Ｇ、ＢｏＮＴ／Ｈ、およびそれらの組み合わせが挙げられる。さらなる好適な神経毒素は、ボツリヌス毒素の「軽鎖」を含み得る。実施形態は、神経毒素（例えば、ＢｏＮＴ／ＡおよびＢｏＮＴ／Ｅ）の組み合わせを含み得る。実施形態は、投与の前または後のいずれかで、重鎖および軽鎖の解離を含み得る。開示される実施形態は、例えば注射などの投与の前または後のいずれかで、神経毒素を、アクセサリータンパク質または製剤成分（例えばＨＳＡ）から解離するための電荷、電場、または電流の使用を含み得る。
【００２３】
実施形態は、ボツリヌス毒素の双極子を整列させ、結合のための正しい方向を提供することを含む。
【００２４】
同様に、皮膚充填剤は、開示される方法を介して局在化することができる。例えば、実施形態では、生理的ｐＨ値では、ヒアルロン酸は、正味の負電荷を有する。実施形態では、ある位置に正電荷源を適用することによって、皮膚充填剤をその位置に「固定」することができる。同様に、負電荷源を、例えば、治療部位の周囲の一部またはすべての周りに適用することによって、皮膚充填剤を、ある位置から除外するか、または反発させることができる。
【００２５】
電気泳動ゲルからわかるように、皮膚充填剤の移動は、電場、電流、またはそれらの組み合わせの使用によって制御することができる。開示される方法およびシステムとともに使用するのに適した皮膚充填剤としては、例えば、ヒアルロン酸（ＨＡ）、ヒドロキシルアパタイトカルシウム（ＣａＨＡ）、ポリ－Ｌ－乳酸、ポリメタクリル酸メチル（ＰＭＭＡ）、自己脂肪注射（顔面脂肪移植）、およびそれらの組み合わせを含有するものが挙げられる。
【００２６】
実施形態はまた、注射材料のｐＨを、例えば、その材料の等電点に調整し、次いで、反発場の使用によって材料を局在化するために電場を「周囲」に適用することを含み得る。

【００２７】
実施形態では、電場は、基板、例えば、適切な電荷の電極を含む可撓性基板によって供給され得る。例えば、正極は、銀を含み得る。負極は、亜鉛を含み得る。実施形態は、電源を必要としない自給式の局在化デバイスを含む。実施形態は、電源、例えば、１つ以上の電極が負電場を生成し、１つ以上の電極が正電場を生成するように電極に接続された電源を必要とするデバイスを含む。開示される実施形態とともに使用するのに適した基材は、再吸収性材料を含み得る。開示される実施形態とともに使用するのに適した基材は、透明または不透明の材料を含み得る。
【００２８】
開示される実施形態は、材料の電気特性または磁気特性に基づいて注射材料を局在化するための磁場の使用を含む。例えば、磁場を使用して、分子（例えば、ＢｏＮＴ／Ａなどの神経毒素分子）の双極子に影響を与え、操作し、分子の結合効率を増加または減少させる位置に分子を配向することができる。
【００２９】
実施形態は、改変された神経毒素を含み、この改変は、開示される実施形態の効果を増加させるために、分子の固有の「電荷」または製剤の導電性を増加させることを含む。
【００３０】
定義
「投与」または「投与する」は、対象に医薬組成物または活性成分または皮膚充填剤などの注射材料を与える（すなわち投与する）ステップを意味する。本明細書に開示される材料は、いくつかの適切な経路を介して投与することができるが、開示される方法に記載されるように、実施形態では、組成物は、例えば、筋肉内、皮内、または皮下の投与経路によって、例えば、注射またはインプラントの使用によって局所的に投与される。
【００３１】
「誘引電磁場」とは、注射材料を誘引する電荷、電場、または電流、例えば、電場および／または電荷を意味する。
【００３２】
「ボツリヌス毒素」または「ボツリヌス神経毒素」は、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｔｕｌｉｎｕｍに由来する野生型神経毒素、ならびに改変された、組換えの、ハイブリッドかつキメラのボツリヌス毒素を意味する。組換えボツリヌス毒素は、非クロストリジウム種によって組換えによって作製された、その軽鎖および／または重鎖を有し得る。「ボツリヌス毒素」は、本明細書で使用される場合、ボツリヌス毒素血清型Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、ＧおよびＨを包含する。「ボツリヌス毒素」はまた、本明細書で使用される場合、ボツリヌス毒素複合体（すなわち、３００、６００および９００ｋＤａの複合体）ならびに純粋なボツリヌス毒素（すなわち、約１５０ｋＤａの神経毒素分子）の両方を包含し、これらはすべて、本発明の実施において有用である。「精製ボツリヌス毒素」とは、培養または発酵プロセスから得られるときにボツリヌス毒素に付随し得る他のタンパク質および不純物から単離される、または実質的に単離される、純粋なボツリヌス毒素またはボツリヌス毒素複合体を意味する。したがって、精製ボツリヌス毒素は、少なくとも９５％、より好ましくは少なくとも９９％の非ボツリヌス毒素タンパク質および不純物を除去することができる。
【００３３】
「クロストリジウム神経毒素」は、クロストリジウム菌、例えば、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｔｕｌｉｎｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍまたはＣｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｅｒａｔｔｉから産生されるか、またはそれらに対してネイティブな神経毒素、ならびに非クロストリジウム種によって組換えによって作製されたクロストリジウム神経毒素を意味する。
【００３４】
「皮膚充填剤」とは、皮膚の中または皮膚の下に注射される美容治療に使用される組成物を意味する。典型的には、これらは、望ましくないしわの外観を効果的に低減し、輪郭

を形成し、ボリュームを作り出し、皮膚に活力を与えるように設計される。好適な充填剤としては、ヒアルロン酸、ポリアルキルイミド、ポリ乳酸、ポリメタクリル酸メチル微粒子（ＰＭＭＡ）などを挙げることができる。

【００３５】

投与材料の散逸を「制限する」とは、投与材料によって影響を受ける総面積が、制限する作用がない場合の総面積よりも小さいことを意味する。

【００３６】

本明細書で使用される「中間作用型」とは、即効性の毒素よりもゆっくりと効果を生じさせるボツリヌス毒素を指す。

【００３７】

「神経毒素」は、神経細胞表面受容体に対して特異的な親和性を有する生物学的に活性な分子を意味する。神経毒素は、純粋な毒素としての、および、１つ以上の非毒素、毒素関連タンパク質と複合体化されたものとしてのクロストリジウム毒素を含む。

【００３８】

「患者」は、医療または獣医医療を受けるヒトまたは非ヒト対象を意味する。

【００３９】

「医薬組成物」とは、活性成分が神経毒素、皮膚充填剤などであり得る製剤を意味する。「製剤」という用語は、医薬組成物中に、ボツリヌス神経毒素活性成分に加えて、少なくとも１つの追加成分（例えば、限定されないが、アルブミン［例えば、ヒト血清アルブミンまたは組換えヒトアルブミン］および／または塩化ナトリウム）が存在することを意味する。したがって、医薬組成物は、ヒト患者などの対象への診断的、治療的または美容的投与に適した製剤である。医薬組成物は、凍結乾燥もしくは真空乾燥された状態、例えば、凍結乾燥もしくは真空乾燥された医薬組成物を生理食塩水もしくは水で再構成した後に形成される溶液で、または再構成を必要としない溶液としてのものであり得る。記載されるように、医薬組成物は、液体または固体であってよい。医薬組成物は、動物タンパク質を含まないものであり得る。

【００４０】

「反発電磁場」とは、注射材料を反発する電荷、電場、または電流、例えば、磁場または電場または電荷を意味する。

【００４１】

「実質的に含まない」とは、物質の重量パーセントが評価される培養培地、発酵培地、医薬組成物または他の材料の１重量パーセントに満たないレベルで存在することを意味する。

【００４２】

「治療用製剤」は、障害または疾患および／またはそれらに関連する症状、例えば、末梢筋肉の活動によって特徴付けられる障害または疾患を治療し、それによって緩和するために使用することができる製剤を意味する。

【００４３】

「治療有効量」は、重大な負の副作用または有害な副作用を引き起こすことなく、疾患、障害または状態を治療するために必要な薬剤（例えば、ボツリヌス毒素、またはボツリヌス毒素を含む医薬組成物）のレベル、量または濃度を意味する。

【００４４】

「毒素ナイーブ」とは、神経毒素、例えばクロストリジウム毒素（例えばＢｏＮＴ／Ａ）を投与されたことがない患者を意味する。

【００４５】

「治療する」、「治療すること」、または「治療」とは、例えば、傷害を受けたか、もしくは損傷した組織の治癒によって、または既存のもしくは知覚された疾患、障害もしくは状態を改変、変更、増強、向上、改善、および／または美化することによって、所望の治療効果もしくは美容的結果を達成するために、疾患、障害もしくは状態の緩和もしくは低減（ある程度の低減、有意な低減、ほぼ完全な低減、および完全な低減を含む）、解決

もしくは予防（一時的もしくは永久的に）を意味する。
【００４６】
「単位」または「Ｕ」とは、市販のＢｏＮＴ／Ａの単位として等価の神経筋遮断効果を有するように標準化された活性ＢｏＮＴの量を意味する。
【００４７】
治療の方法
実施形態では、注射材料を局在化する方法は、エネルギー場、例えば、電荷、電場または電流、またはそれらの組み合わせを少なくとも１つの注射部位に適用すること、または例えばエネルギー場、例えば、電荷、電場または電流、またはそれらの組み合わせなどのエネルギー場を、少なくとも１つの注射部位、およびそれらの組み合わせの周囲に適用することを含み得る。例えば、エネルギー場、例えば、誘引電荷、電場または電流、またはそれらの組み合わせは、注射部位の上部に直接的に適用され得る。実施形態では、エネルギー場、例えば、反発電荷、電場または電流、またはそれらの組み合わせは、１つまたは複数の注射部位の周囲の周りに適用され得る。これらの方法を、誘引力および反発力が適用されるように組み合わせることができる。
【００４８】
実施形態では、注射材料によって引き起こされる免疫応答を最小限にする方法は、エネルギー場、例えば、電荷、電場または電流、またはそれらの組み合わせを少なくとも１つの注射部位、または少なくとも１つの注射部位の周囲に適用することを含み得る。例えば、誘引エネルギー場、例えば、電荷、電場または電流、またはそれらの組み合わせは、注射部位の上部に直接的に適用され得る。実施形態では、反発エネルギー場、例えば、電荷、電場または電流、またはそれらの組み合わせは、１つまたは複数の注射部位の周囲またはその一部の周りに適用され得る。これらの方法を、誘引場および反発場が適用されるように組み合わせることができる。
【００４９】
実施形態では、エネルギー場は、例えば、電場、電荷、電流、磁場、それらの組み合わせなどを含み得る。例えば、誘引場を生成して物質を「誘引する」のに適した電圧を供給する電極の使用によって、注射部位に電場を適用することができる。実施形態では、反発場を生成して物質を「反発する」のに適した電圧を供給する電極の使用によって、注射部位を（部分的または完全に）取り囲むように電場を適用することができる。実施形態では、誘引場および反発場の両方が適用される。この様式では、注射材料の拡散または散逸を低減するか、またはなくすことができる。
【００５０】
実施形態では、電場は、哺乳動物への適用に適した電圧を含み得る。例えば、好適な電場は、哺乳動物（例えば、ヒト）の身体に適用するのに適した電圧を含み得る。
【００５１】
様々な実施形態では、誘引場および反発場を提供する電極の標準電位の差は、約０．０５Ｖ～およそ約１０．０Ｖの範囲であり得る。例えば、標準電位は、約０．０５Ｖ、約０．０６Ｖ、約０．０７Ｖ、約０．０８Ｖ、約０．０９Ｖ、約０．１Ｖ、約０．２Ｖ、約０．３Ｖ、約０．４Ｖ、約０．５Ｖ、約０．６Ｖ、約０．７Ｖ、約０．８Ｖ、約０．９Ｖ、約１．０Ｖ、約１．１Ｖ、約１．２Ｖ、約１．３Ｖ、約１．４Ｖ、約１．５Ｖ、約１．６Ｖ、約１．７Ｖ、約１．８Ｖ、約１．９Ｖ、約２．０Ｖ、約２．１Ｖ、約２．２Ｖ、約２．３Ｖ、約２．４Ｖ、約２．５Ｖ、約２．６Ｖ、約２．７Ｖ、約２．８Ｖ、約２．９Ｖ、約３．０Ｖ、約３．１Ｖ、約３．２Ｖ、約３．３Ｖ、約３．４Ｖ、約３．５Ｖ、約３．６Ｖ、約３．７Ｖ、約３．８Ｖ、約３．９Ｖ、約４．０Ｖ、約４．１Ｖ、約４．２Ｖ、約４．３Ｖ、約４．４Ｖ、約４．５Ｖ、約４．６Ｖ、約４．７Ｖ、約４．８Ｖ、約４．９Ｖ、約５．０Ｖ、約５．１Ｖ、約５．２Ｖ、約５．３Ｖ、約５．４Ｖ、約５．５Ｖ、約５．６Ｖ、約５．７Ｖ、約５．８Ｖ、約５．９Ｖ、約６．０Ｖ、約６．１Ｖ、約６．２Ｖ、約６．３Ｖ、約６．４Ｖ、約６．５Ｖ、約６．６Ｖ、約６．７Ｖ、約６．８Ｖ、約６．９Ｖ、約７．０Ｖ、約７．１Ｖ、約７．２Ｖ、約７．３Ｖ、約７．４Ｖ、約７．５Ｖ、約７．６

Ｖ、約７．７Ｖ、約７．８Ｖ、約７．９Ｖ、約８．０Ｖ、約８．１Ｖ、約８．２Ｖ、約８．３Ｖ、約８．４Ｖ、約８．５Ｖ、約８．６Ｖ、約８．７Ｖ、約８．８Ｖ、約８．９Ｖ、約９．０Ｖ、約１０．０Ｖなどであり得る。

【００５２】

実施形態では、誘引電極と反発電極との間の電場は、例えば、２０ボルト／ｃｍ、１９ボルト／ｃｍ、１８ボルト／ｃｍ、１７ボルト／ｃｍ、１６ボルト／ｃｍ、１５ボルト／ｃｍ、１４ボルト／ｃｍ、１３ボルト／ｃｍ、１２ボルト／ｃｍ、１１ボルト／ｃｍ、１０ボルト／ｃｍ、９ボルト／ｃｍ、８ボルト／ｃｍ、７ボルト／ｃｍ、６ボルト／ｃｍ、５ボルト／ｃｍ、４ボルト／ｃｍ、３ボルト／ｃｍ、２ボルト／ｃｍ、１ボルト／ｃｍなどであり得る。

【００５３】

実施形態では、誘引電極と反発電極との間の電場は、例えば、２０ボルト／ｃｍ～１ｖ／ｃｍ、１９ボルト／ｃｍ～２ｖ／ｃｍ、１８ボルト／ｃｍ～３ｖ／ｃｍ、１７ボルト／ｃｍ～４ｖ／ｃｍ、１６ボルト／ｃｍ～５ｖ／ｃｍ、１５ボルト／ｃｍ～６ｖ／ｃｍ、１４ボルト／ｃｍ～７ｖ／ｃｍ、１３ボルト／ｃｍ～８ｖ／ｃｍ、１２ボルト／ｃｍ～９ｖ／ｃｍ、１１ボルト／ｃｍ～１０ｖ／ｃｍなどであり得る。

【００５４】

実施形態では、誘引電極と反発電極との間の電場は、例えば、２０ボルト／ｃｍ以下、１９ボルト／ｃｍ以下、１８ボルト／ｃｍ以下、１７ボルト／ｃｍ以下、１６ボルト／ｃｍ以下、１５ボルト／ｃｍ以下、１４ボルト／ｃｍ以下、１３ボルト／ｃｍ以下、１２ボルト／ｃｍ以下、１１ボルト／ｃｍ以下、１０ボルト／ｃｍ以下、９ボルト／ｃｍ以下、８ボルト／ｃｍ以下、７ボルト／ｃｍ以下、６ボルト／ｃｍ以下、５ボルト／ｃｍ以下、４ボルト／ｃｍ以下、３ボルト／ｃｍ以下、２ボルト／ｃｍ以下、１ボルト／ｃｍ以下などであり得る。

【００５５】

実施形態では、誘引電極と反発電極との間の電場は、例えば、２０ボルト／ｃｍ以上、１９ボルト／ｃｍ以上、１８ボルト／ｃｍ以上、１７ボルト／ｃｍ以上、１６ボルト／ｃｍ以上、１５ボルト／ｃｍ以上、１４ボルト／ｃｍ以上、１３ボルト／ｃｍ以上、１２ボルト／ｃｍ以上、１１ボルト／ｃｍ以上、１０ボルト／ｃｍ以上、９ボルト／ｃｍ以上、８ボルト／ｃｍ以上、７ボルト／ｃｍ以上、６ボルト／ｃｍ以上、５ボルト／ｃｍ以上、４ボルト／ｃｍ以上、３ボルト／ｃｍ以上、２ボルト／ｃｍ以上、１ボルト／ｃｍ以上などであり得る。

【００５６】

実施形態は、誘引電極と反発電極との間に電流を含み得る。実施形態では、本明細書に開示されるシステムおよびデバイスは、例えば、約１～約２００マイクロアンペア、約１０～約１９０マイクロアンペア、約２０～約１８０マイクロアンペア、約３０～約１７０マイクロアンペア、約４０～約１６０マイクロアンペア、約５０～約１５０マイクロアンペア、約６０～約１４０マイクロアンペア、約７０～約１３０マイクロアンペア、約８０～約１２０マイクロアンペア、約９０～約１００マイクロアンペア、約１００～約１５０マイクロアンペア、約１５０～約２００マイクロアンペア、約２００～約２５０マイクロアンペア、約２５０～約３００マイクロアンペア、約３００～約３５０マイクロアンペア、約３５０～約４００マイクロアンペア、約４００～約４５０マイクロアンペア、約４５０～約５００マイクロアンペア、約５００～約５５０マイクロアンペア、約５５０～約６００マイクロアンペア、約６００～約６５０マイクロアンペア、約６５０～約７００マイクロアンペア、約７００～約７５０マイクロアンペア、約７５０～約８００マイクロアンペア、約８００～約８５０マイクロアンペア、約８５０～約９００マイクロアンペア、約９００～約９５０マイクロアンペア、約９５０～約１０００マイクロアンペア（１ミリアンペア［ｍＡ］）、約１．０～約１．１ｍＡ、約１．１～約１．２ｍＡ、約１．２～約１．３ｍＡ、約１．３～約１．４ｍＡ、約１．４～約１．５ｍＡ、約１．５～約１．６ｍＡ、約１．６～約１．７ｍＡ、約１．７～約１．８ｍＡ、約１．８～約１．９ｍＡ、約１．

９～約２．０ｍＡ、約２．０～約２．１ｍＡ、約２．１～約２．２ｍＡ、約２．２～約２．３ｍＡ、約２．３～約２．４ｍＡ、約２．４～約２．５ｍＡ、約２．５～約２．６ｍＡ、約２．６～約２．７ｍＡ、約２．７～約２．８ｍＡ、約２．８～約２．９ｍＡ、約２．９～約３．０ｍＡ、約３．０～約３．１ｍＡ、約３．１～約３．２ｍＡ、約３．２～約３．３ｍＡ、約３．３～約３．４ｍＡ、約３．４～約３．５ｍＡ、約３．５～約３．６ｍＡ、約３．６～約３．７ｍＡ、約３．７～約３．８ｍＡ、約３．８～約３．９ｍＡ、約３．９～約４．０ｍＡ、約４．０～約４．１ｍＡ、約４．１～約４．２ｍＡ、約４．２～約４．３ｍＡ、約４．３～約４．４ｍＡ、約４．４～約４．５ｍＡ、約４．５～約５．０ｍＡ、約５．０～約５．５ｍＡ、約５．５～約６．０ｍＡ、約６．０～約６．５ｍＡ、約６．５～約７．０ｍＡ、約７．５～約８．０ｍＡ、約８．０～約８．５ｍＡ、約８．５～約９．０ｍＡ、約９．０～約９．５ｍＡ、約９．５～約１０．０ｍＡ、約１０．０～約１０．５ｍＡ、約１０．５～約１１．０ｍＡ、約１１．０～約１１．５ｍＡ、約１１．５～約１２．０ｍＡ、約１２．０～約１２．５ｍＡ、約１２．５～約１３．０ｍＡ、約１３．０～約１３．５ｍＡ、約１３．５～約１４．０ｍＡ、約１４．０～約１４．５ｍＡ、約１４．５～約１５．０ｍＡなどの誘引電極と反発電極との間の低レベルの電流を生成し得る。

【００５７】

実施形態では、本明細書に開示されるシステムおよびデバイスは、例えば、約１マイクロアンペア～約１ミリアンペア、約５０～約８００マイクロアンペア、約２００～約６００マイクロアンペア、約４００～約５００マイクロアンペアなどの低レベルの電流を生成し得る。

【００５８】

実施形態では、本明細書に開示されるシステムおよびデバイスは、約１０マイクロアンペア、約２０マイクロアンペア、約３０マイクロアンペア、約４０マイクロアンペア、約５０マイクロアンペア、約６０マイクロアンペア、約７０マイクロアンペア、約８０マイクロアンペア、約９０マイクロアンペア、約１００マイクロアンペア、約１１０マイクロアンペア、約１２０マイクロアンペア、約１３０マイクロアンペア、約１４０マイクロアンペア、約１５０マイクロアンペア、約１６０マイクロアンペア、約１７０マイクロアンペア、約１８０マイクロアンペア、約１９０マイクロアンペア、約２００マイクロアンペア、約２１０マイクロアンペア、約２２０マイクロアンペア、約２４０マイクロアンペア、約２６０マイクロアンペア、約２８０マイクロアンペア、約３００マイクロアンペア、約３２０マイクロアンペア、約３４０マイクロアンペア、約３６０マイクロアンペア、約３８０マイクロアンペア、約４００マイクロアンペア、約４５０マイクロアンペア、約５００マイクロアンペア、約５５０マイクロアンペア、約６００マイクロアンペア、約６５０マイクロアンペア、約７００マイクロアンペア、約７５０マイクロアンペア、約８００マイクロアンペア、約８５０マイクロアンペア、約９００マイクロアンペア、約９５０マイクロアンペア、約１ミリアンペア（ｍＡ）、約１．１ｍＡ、約１．２ｍＡ、約１．３ｍＡ、約１．４ｍＡ、約１．５ｍＡ、約１．６ｍＡ、約１．７ｍＡ、約１．８ｍＡ、約１．９ｍＡ、約２．０ｍＡ、約２．１ｍＡ、約２．２ｍＡ、約２．３ｍＡ、約２．４ｍＡ、約２．５ｍＡ、約２．６ｍＡ、約２．７ｍＡ、約２．８ｍＡ、約２．９ｍＡ、約３．０ｍＡ、約３．１ｍＡ、約３．２ｍＡ、約３．３ｍＡ、約３．４ｍＡ、約３．５ｍＡ、約３．６ｍＡ、約３．７ｍＡ、約３．８ｍＡ、約３．９ｍＡ、約４．０ｍＡ、約４．１ｍＡ、約４．２ｍＡ、約４．３ｍＡ、約４．４ｍＡ、約４．５ｍＡ、約４．６ｍＡ、約４．７ｍＡ、約４．８ｍＡ、約４．９ｍＡ、約５．０ｍＡ、約５．１ｍＡ、約５．２ｍＡ、約５．３ｍＡ、約５．４ｍＡ、約５．５ｍＡ、約５．６ｍＡ、約５．７ｍＡ、約５．８ｍＡ、約５．９ｍＡ、約６．０ｍＡ、約６．１ｍＡ、約４．２ｍＡ、約６．３ｍＡ、約６．４ｍＡ、約６．５ｍＡ、約６．６ｍＡ、約６．７ｍＡ、約６．８ｍＡ、約６．９ｍＡ、約７．０ｍＡ、約７．１ｍＡ、約７．２ｍＡ、約７．３ｍＡ、約７．４ｍＡ、約７．５ｍＡ、約７．６ｍＡ、約７．７ｍＡ、約７．８ｍＡ、約７．９ｍＡ、約８．０ｍＡ、約８．１ｍＡ、約８．２ｍＡ、約８．３ｍＡ、約８．４ｍＡ、約８．５ｍＡ、約８．６ｍＡ、約８．７ｍＡ、約８．８ｍＡ、約８．９ｍＡ、約９．０ｍＡ、約９．１ｍＡ、約９．２ｍＡ、約９．３ｍ

Ａ、約９．４ｍＡ、約９．５ｍＡ、約９．６ｍＡ、約９．７ｍＡ、約９．８ｍＡ、約９．９ｍＡ、約１０．０ｍＡ、約１０．１ｍＡ、約１０．２ｍＡ、約１０．３ｍＡ、約１０．４ｍＡ、約１０．５ｍＡ、約１０．６ｍＡ、約１０．７ｍＡ、約１０．８ｍＡ、約１０．９ｍＡ、約１１．０ｍＡ、約１１．１ｍＡ、約１１．２ｍＡ、約１１．３ｍＡ、約１１．４ｍＡ、約１１．５ｍＡ、約１１．６ｍＡ、約１１．７ｍＡ、約１１．８ｍＡ、約１１．９ｍＡ、約１２．０ｍＡ、約１２．１ｍＡ、約１２．２ｍＡ、約１２．３ｍＡ、約１２．４ｍＡ、約１２．５ｍＡ、約１２．６ｍＡ、約１２．７ｍＡ、約１２．８ｍＡ、約１２．９ｍＡ、約１３．０ｍＡ、約１３．１ｍＡ、約１３．２ｍＡ、約１３．３ｍＡ、約１３．４ｍＡ、約１３．５ｍＡ、約１３．６ｍＡ、約１３．７ｍＡ、約１３．８ｍＡ、約１３．９ｍＡ、約１４．０ｍＡ、約１４．１ｍＡ、約１４．２ｍＡ、約１４．３ｍＡ、約１４．４ｍＡ、約１４．５ｍＡ、約１４．６ｍＡ、約１４．７ｍＡ、約１４．８ｍＡ、約１４．９ｍＡ、約１５．０ｍＡ、約１５．１ｍＡ、約１５．２ｍＡ、約１５．３ｍＡ、約１５．４ｍＡ、約１５．５ｍＡ、約１５．６ｍＡ、約１５．７ｍＡ、約１５．８ｍＡなどの低レベルの電流を生成し得る。

【００５９】

実施形態では、開示されるシステムおよびデバイスは、１０マイクロアンペア以下、または約２０マイクロアンペア以下、約３０マイクロアンペア以下、約４０マイクロアンペア以下、約５０マイクロアンペア以下、約６０マイクロアンペア以下、約７０マイクロアンペア以下、約８０マイクロアンペア以下、約９０マイクロアンペア以下、約１００マイクロアンペア以下、約１１０マイクロアンペア以下、約１２０マイクロアンペア以下、約１３０マイクロアンペア以下、約１４０マイクロアンペア以下、約１５０マイクロアンペア以下、約１６０マイクロアンペア以下、約１７０マイクロアンペア以下、約１８０マイクロアンペア以下、約１９０マイクロアンペア以下、約２００マイクロアンペア以下、約２１０マイクロアンペア以下、約２２０マイクロアンペア以下、約２３０マイクロアンペア以下、約２４０マイクロアンペア以下、約２５０マイクロアンペア以下、約２６０マイクロアンペア以下、約２７０マイクロアンペア以下、約２８０マイクロアンペア以下、約２９０マイクロアンペア以下、約３００マイクロアンペア以下、約３１０マイクロアンペア以下、約３２０マイクロアンペア以下、約３４０マイクロアンペア以下、約３６０マイクロアンペア以下、約３８０マイクロアンペア以下、約４００マイクロアンペア以下、約４２０マイクロアンペア以下、約４４０マイクロアンペア以下、約４６０マイクロアンペア以下、約４８０マイクロアンペア以下、約５００マイクロアンペア以下、約５２０マイクロアンペア以下、約５４０マイクロアンペア以下、約５６０マイクロアンペア以下、約５８０マイクロアンペア以下、約６００マイクロアンペア以下、約６２０マイクロアンペア以下、約６４０マイクロアンペア以下、約６６０マイクロアンペア以下、約６８０マイクロアンペア以下、約７００マイクロアンペア以下、約７２０マイクロアンペア以下、約７４０マイクロアンペア以下、約７６０マイクロアンペア以下、約７８０マイクロアンペア以下、約８００マイクロアンペア以下、約８２０マイクロアンペア以下、約８４０マイクロアンペア以下、約８６０マイクロアンペア以下、約８８０マイクロアンペア以下、約９００マイクロアンペア以下、約９２０マイクロアンペア以下、約９４０マイクロアンペア以下、約９６０マイクロアンペア以下、約９８０マイクロアンペア以下、約１ミリアンペア（ｍＡ）以下、約１．１ｍＡ以下、約１．２ｍＡ以下、約１．３ｍＡ以下、約１．４ｍＡ以下、約１．５ｍＡ以下、約１．６ｍＡ以下、約１．７ｍＡ以下、約１．８ｍＡ以下、約１．９ｍＡ以下、約２．０ｍＡ以下、約２．１ｍＡ以下、約２．２ｍＡ以下、約２．３ｍＡ以下、約２．４ｍＡ以下、約２．５ｍＡ以下、約２．６ｍＡ以下、約２．７ｍＡ以下、約２．８ｍＡ以下、約２．９ｍＡ以下、約３．０ｍＡ以下、約３．１ｍＡ以下、約３．２ｍＡ以下、約３．３ｍＡ以下、約３．４ｍＡ以下、約３．５ｍＡ以下、約３．６ｍＡ以下、約３．７ｍＡ以下、約３．８ｍＡ以下、約３．９ｍＡ以下、約４．０ｍＡ以下、約４．１ｍＡ以下、約４．２ｍＡ以下、約４．３ｍＡ以下、約４．４ｍＡ以下、約４．５ｍＡ以下、約４．６ｍＡ以下、約４．７ｍＡ以下、約４．８ｍＡ以下、約４．９ｍＡ以下、約５．０ｍＡ以下、約５．１ｍＡ以下、約５．２ｍＡ以下、約５．３ｍＡ以下、約５．４

ｍＡ以下、約５．５ｍＡ以下、約５．６ｍＡ以下、約５．７ｍＡ以下、約５．８ｍＡ以下、約５．９ｍＡ以下、約６．０ｍＡ以下、約６．１ｍＡ以下、約４．２ｍＡ以下、約６．３ｍＡ以下、約６．４ｍＡ以下、約６．５ｍＡ以下、約６．６ｍＡ以下、約６．７ｍＡ以下、約６．８ｍＡ以下、約６．９ｍＡ以下、約７．０ｍＡ以下、約７．１ｍＡ以下、約７．２ｍＡ以下、約７．３ｍＡ以下、約７．４ｍＡ以下、約７．５ｍＡ以下、約７．６ｍＡ以下、約７．７ｍＡ以下、約７．８ｍＡ以下、約７．９ｍＡ以下、約８．０ｍＡ以下、約８．１ｍＡ以下、約８．２ｍＡ以下、約８．３ｍＡ以下、約８．４ｍＡ以下、約８．５ｍＡ以下、約８．６ｍＡ以下、約８．７ｍＡ以下、約８．８ｍＡ以下、約８．９ｍＡ以下、約９．０ｍＡ以下、約９．１ｍＡ以下、約９．２ｍＡ以下、約９．３ｍＡ以下、約９．４ｍＡ以下、約９．５ｍＡ以下、約９．６ｍＡ以下、約９．７ｍＡ以下、約９．８ｍＡ以下、約９．９ｍＡ以下、約１０．０ｍＡ以下、約１０．１ｍＡ以下、約１０．２ｍＡ以下、約１０．３ｍＡ以下、約１０．４ｍＡ以下、約１０．５ｍＡ以下、約１０．６ｍＡ以下、約１０．７ｍＡ以下、約１０．８ｍＡ以下、約１０．９ｍＡ以下、約１．０ｍＡ以下、約１１．１ｍＡ以下、約１．２ｍＡ以下、約１１．３ｍＡ以下、約１１．４ｍＡ以下、約１１．５ｍＡ以下、約１１．６ｍＡ以下、約１１．７ｍＡ以下、約１１．８ｍＡ以下、約１１．９ｍＡ以下、約１２．０ｍＡ以下、約１２．１ｍＡ以下、約１２．２ｍＡ以下、約１２．３ｍＡ以下、約１２．４ｍＡ以下、約１２．５ｍＡ以下、約１２．６ｍＡ以下、約２．７ｍＡ以下、約１２．８ｍＡ以下、約１２．９ｍＡ以下、約１３．０ｍＡ以下、約１３．１ｍＡ以下、約１３．２ｍＡ以下、約１３．３ｍＡ以下、約１３．４ｍＡ以下、約１３．５ｍＡ以下、約１３．６ｍＡ以下、約１３．７ｍＡ以下、約１３．８ｍＡ以下、約１３．９ｍＡ以下、約１４．０ｍＡ以下、約１４．１ｍＡ以下、約１４．２ｍＡ以下、約１４．３ｍＡ以下、約１４．４ｍＡ以下、約１４．５ｍＡ以下、約１４．６ｍＡ以下、約１４．７ｍＡ以下、約１４．８ｍＡ以下、約１４．９ｍＡ以下、約１５．０ｍＡ以下、約１５．１ｍＡ以下、約１５．２ｍＡ以下、約１５．３ｍＡ以下、約１５．４ｍＡ以下、約１５．５ｍＡ以下、約１５．６ｍＡ以下、約１５．７ｍＡ以下、約１５．８ｍＡ以下などの低レベルの電流を生成し得る。

【００６０】

実施形態では、本明細書に開示されるシステムおよびデバイスは、約１１．８ｍＡ以上、約１１．９ｍＡ以上、約１２．０ｍＡ以上、約１２．１ｍＡ以上、約１２．２ｍＡ以上、約１２．３ｍＡ以上、約１２．４ｍＡ以上、約１２．５ｍＡ以上、約１２．６ｍＡ以上、約１２．７ｍＡ以上、約１２．８ｍＡ以上、約１２．９ｍＡ以上、約１３．０ｍＡ以上、約１３．１ｍＡ以上、約１３．２ｍＡ以上、約１３．３ｍＡ以上、約１３．４ｍＡ以上、約１３．５ｍＡ以上、約１３．６ｍＡ以上、約１３．７ｍＡ以上、約１３．８ｍＡ以上、約１３．９ｍＡ以上、約１４．０ｍＡ以上、約１４．１ｍＡ以上、約１４．２ｍＡ以上、約１４．３ｍＡ以上、約１４．４ｍＡ以上、約１４．５ｍＡ以上、約１４．６ｍＡ以上、約１４．７ｍＡ以上、約１４．８ｍＡ以上、約１４．９ｍＡ以上、約１５．０ｍＡ以上、約１５．１ｍＡ以上、約１５．２ｍＡ以上、約１５．３ｍＡ以上、約１５．４ｍＡ以上、約１５．５ｍＡ以上、約１５．６ｍＡ以上、約１５．７ｍＡ以上、約１５．８ｍＡ以上などの低レベルの電流を生成し得る。

【００６１】

実施形態では、開示されるデバイスは、少なくとも１mm、２mm、３mm、４mm、５mm、６mm、７mm、８mm、９mm、１０mm、１１mm、１２mm、１３mm、１４mm、１５mm、１６mm、１７mm、１８mm、１９mm、２０mm、２１mm、２２mm、２３mm、２４mm、２５mm、２６mm、２７mm、２８mm、２９mm、３０mm、３１mm、３２mm、３３mm、３４mm、３５mm、３６mm、３７mm、３８mm、３９mm、４０mm、またはより大きい深さ（デバイス表面から測定される）まで、生理学的強度よりも大きな電場を提供することができる。

【００６２】

実施形態では、開示されるデバイスは、１mm、２mm、３mm、４mm、５mm、６mm、７mm、８mm、９mm、１０mm、１１mm、１２mm、１３mm、１４mm、

１５ｍｍ、１６ｍｍ、１７ｍｍ、１８ｍｍ、１９ｍｍ、２０ｍｍ、２１ｍｍ、２２ｍｍ、２３ｍｍ、２４ｍｍ、２５ｍｍ、２６ｍｍ、２７ｍｍ、２８ｍｍ、２９ｍｍ、３０ｍｍ、３１ｍｍ、３２ｍｍ、３３ｍｍ、３４ｍｍ、３５ｍｍ、３６ｍｍ、３７ｍｍ、３８ｍｍ、３９ｍｍ、４０ｍｍ以下、またはより大きい深さ（デバイス表面から測定される）まで、生理学的強度よりも大きな電場を提供することができる。

【００６３】

アクティブな実施形態（例えば、ＴＥＮＳデバイスを利用する）では、ＴＥＮＳは、運動収縮（感覚強度）より低い強度で高い周波数（５０Ｈｚを超える）で、または運動収縮を生じさせる強度で低い周波数（１０Ｈｚ未満）で適用される。開示される実施形態は、典型的には、運動収縮を引き起こすために必要な強度よりも低い強度を利用する。実施形態では、誘引電極は、治療領域の上部に配置される。

【００６４】

実施形態では、電荷、電場、電流、またはそれらの組み合わせは、電極を含むデバイスを含むシステムを使用して適用される。例えば、開示されるデバイスは、導電性電極を含み得る。実施形態では、デバイスは、誘引電極および反発電極を含み、この誘引電極および反発電極は、反対の電荷を含む。例えば、電力を使用するデバイスでは、電極は、白金を含むことができ、誘引／反発電極の一方は正電荷を含み、他方は負電荷を含む。

【００６５】

開示される実施形態を使用して、患者に注射される非治療用材料の量を制限することができる。例えば、実施形態では、注射される材料を含有する容器は、治療用材料を誘引する電磁場を受け、注射材料は、容器から誘引電磁場の近傍に引き寄せられる。

【００６６】

注射材料

実施形態では、注射材料は、医薬組成物を含み得る。例えば、好適な医薬組成物は、典型的には注射（針なし注射を含む）を介して投与される任意の材料を含み得る。そのような組成物は、神経毒素、例えば、ボツリヌス毒素を含み得る。

【００６７】

例えば、開示される実施形態では、神経毒素は、単位剤形で製剤化される。例えば、注射用の生理食塩水などの好適なビヒクルで再構成するための凍結乾燥粉末を含有するバイアル中の滅菌溶液として、またはバイアルもしくは小袋として提供され得る。投与経路および投薬量の例が提供されるが、適切な投与経路および投薬量は、一般的に、主治医によって症例ごとに決定される。そのような決定は、当業者には日常的である。例えば、本開示によるクロストリジウム神経毒素の投与経路および投与投薬量は、選ばれる神経毒素の溶解性特性、ならびに治療される状態の強度および範囲などの基準に基づいて選択することができる。

【００６８】

神経毒素は、約１０”^{3}Ｕ／ｋｇ～約３５Ｕ／ｋｇの量で投与することができる。実施形態では、神経毒素は、約１０”^{2}Ｕ／ｋｇ～約２５Ｕ／ｋｇの量で投与される。別の実施形態では、神経毒素は、約１０－^{1}Ｕ／ｋｇ～約１５Ｕ／ｋｇの量で投与される。別の実施形態では、神経毒素は、約１Ｕ／ｋｇ～約１０Ｕ／ｋｇの量で投与される。多くの場合、ボツリヌスＥ型などの約１単位～約５００単位の神経毒素の投与は、有効な治療的緩和を提供する。実施形態では、約５単位～約２００単位の神経毒素（例えば、ボツリヌスＥ型）を使用することができ、別の実施形態では、約１０単位～約１００単位の神経毒素（例えば、ボツリヌスＥ型）を、筋肉などの標的組織に局所的に投与することができる。

【００６９】

実施形態では、投与は、約１０単位の神経毒素、または約２０単位の神経毒素、または約３０単位の神経毒素、または約４０単位の神経毒素、または約５０単位の神経毒素、または約６０単位の神経毒素、または約７０単位の神経毒素、または約８０単位の神経毒素、または約９０単位の神経毒素、または約１００単位の神経毒素、または約１１０単位の神経毒素、または約１２０単位の神経毒素、または約１３０単位の神経毒素、または約１

４０単位の神経毒素、または約１５０単位の神経毒素、または約１６０単位の神経毒素、または約１７０単位の神経毒素、または約１８０単位の神経毒素、または約１９０単位の神経毒素、または約２００単位の神経毒素、または約２１０単位の神経毒素、または約２２０単位の神経毒素、または約２３０単位の神経毒素、または約２４０単位の神経毒素、または約２５０単位の神経毒素、または約２６０単位の神経毒素、または約２７０単位の神経毒素、または約２８０単位の神経毒素、または約２９０単位の神経毒素、または約２９０単位の神経毒素、または約３００単位の神経毒素、または約３１０単位の神経毒素、または約３２０単位の神経毒素、または約３３０単位の神経毒素、または約３４０単位の神経毒素、または約３５０単位の神経毒素、または約３６０単位の神経毒素、または約３７０単位の神経毒素、または約３８０単位の神経毒素、または約３９０単位の神経毒素、または約４００単位の神経毒素、または約４１０単位の神経毒素、または約４２０単位の神経毒素、または約４３０単位の神経毒素、または約４４０単位の神経毒素、または約４５０単位の神経毒素、または約４６０単位の神経毒素、または約４７０単位の神経毒素、または約４８０単位の神経毒素、または約４９０単位の神経毒素、または約５００単位の神経毒素などの用量を含み得る。

【００７０】

実施形態では、投与は、１０単位以上の神経毒素、２０単位以上の神経毒素、３０単位以上の神経毒素、４０単位以上の神経毒素、５０単位以上の神経毒素、６０単位以上の神経毒素、７０単位以上の神経毒素、８０単位以上の神経毒素、９０単位以上の神経毒素、１００単位以上の神経毒素、１１０単位以上の神経毒素、１２０単位以上の神経毒素、１３０単位以上の神経毒素、１４０単位以上の神経毒素、１５０単位以上の神経毒素、１６０単位以上の神経毒素、または約１７０単位以上の神経毒素、または約１８０単位の神経毒素、１９０単位以上の神経毒素、２００単位以上の神経毒素、２１０単位以上の神経毒素、２２０単位以上の神経毒素、２３０単位以上の神経毒素、２４０単位以上の神経毒素、２５０単位以上の神経毒素、２６０単位以上の神経毒素、２７０単位以上の神経毒素、２８０単位以上の神経毒素、２９０単位以上の神経毒素、または約２９０単位の神経毒素、３００単位以上の神経毒素、３１０単位以上の神経毒素、３２０単位以上の神経毒素、３３０単位以上の神経毒素、３４０単位以上の神経毒素、３５０単位以上の神経毒素、３６０単位以上の神経毒素、３７０単位以上の神経毒素、３８０単位以上の神経毒素、３９０単位以上の神経毒素、４００単位以上の神経毒素、４１０単位以上の神経毒素、４２０単位以上の神経毒素、４３０単位以上の神経毒素、４４０単位以上の神経毒素、４５０単位以上の神経毒素、４６０単位以上の神経毒素、４７０単位以上の神経毒素、４８０単位以上の神経毒素、４９０単位以上の神経毒素、５００単位以上の神経毒素などの用量を含み得る。

【００７１】

実施形態では、投与は、１０単位以下の神経毒素、２０単位以下の神経毒素、３０単位以下の神経毒素、４０単位以下の神経毒素、５０単位以下の神経毒素、６０単位以下の神経毒素、７０単位以下の神経毒素、８０単位以下の神経毒素、９０単位以下の神経毒素、１００単位以下の神経毒素、１１０単位以下の神経毒素、１２０単位以下の神経毒素、１３０単位以下の神経毒素、１４０単位以下の神経毒素、１５０単位以下の神経毒素、１６０単位以下の神経毒素、１７０単位以下の神経毒素、１８０単位以下の神経毒素、１９０単位以下の神経毒素、２００単位以下の神経毒素、２１０単位以下の神経毒素、２２０単位以下の神経毒素、２３０単位以下の神経毒素、２４０単位以下の神経毒素、２５０単位以下の神経毒素、２６０単位以下の神経毒素、２７０単位以下の神経毒素、２８０単位以下の神経毒素、２９０単位以下の神経毒素、３００単位以下の神経毒素、３１０単位以下の神経毒素、３２０単位以下の神経毒素、３３０単位以下の神経毒素、３４０単位以下の神経毒素、３５０単位以下の神経毒素、３６０単位以下の神経毒素、３７０単位以下の神経毒素、３８０単位以下の神経毒素、３９０単位以下の神経毒素、４００単位以下の神経毒素、４１０単位以下の神経毒素、４２０単位以下の神経毒素、４３０単位以下の神経毒素、４４０単位以下の神経毒素、４５０単位以下の神経毒素、４６０単位以下の神経毒素

、４７０単位以下の神経毒素、４８０単位以下の神経毒素、４９０単位以下の神経毒素、５００単位以下の神経毒素などの用量を含み得る。

【００７２】

実施形態では、神経毒素の用量は、タンパク質の量または濃度で表現される。例えば、実施形態では、神経毒素は、約０．２ｎｇ～２０ｎｇの量で投与され得る。実施形態では、神経毒素は、約０．３ｎｇ～１９ｎｇ、約０．４ｎｇ～１８ｎｇ、約０．５ｎｇ～１７ｎｇ、約０．６ｎｇ～１６ｎｇ、約０．７ｎｇ～１５ｎｇ、約０．８ｎｇ～１４ｎｇ、約０．９ｎｇ～１３ｎｇ、約１．０ｎｇ～１２ｎｇ、約１．５ｎｇ～１１ｎｇ、約２ｎｇ～１０ｎｇ、約５ｎｇ～７ｎｇなどの量で、筋肉などの標的組織に投与される。

【００７３】

実施形態では、神経毒素の投与は、５～７ｎｇ、７～９ｎｇ、９～１１ｎｇ、１１～１３ｎｇ、１３～１５ｎｇ、１５～１７ｎｇ、１７～１９ｎｇなどの合計用量を含み得る。

【００７４】

実施形態では、投与は、５ｎｇ以下、６ｎｇ以下、７ｎｇ以下、８ｎｇ以下、９ｎｇ以下、１０ｎｇ以下、１１ｎｇ以下、１２ｎｇ以下、１３ｎｇ以下、１４ｎｇ以下、１５ｎｇ以下、１６ｎｇ以下、１７ｎｇ以下、１８ｎｇ以下、１９ｎｇ以下、２０ｎｇ以下などの合計用量を含み得る。

【００７５】

実施形態では、神経毒素の投与は、５ｎｇ以上、６ｎｇ以上、７ｎｇ以上、８ｎｇ以上、９ｎｇ以上、１０ｎｇ以上、１１ｎｇ以上、１２ｎｇ以上、１３ｎｇ以上、１４ｎｇ以上、１５ｎｇ以上、１６ｎｇ以上、１７ｎｇ以上、１８ｎｇ以上、１９ｎｇ以上、２０ｎｇ以上などの合計用量を含み得る。

【００７６】

実施形態では、投与は、約０．１ｎｇの神経毒素、０．２ｎｇの神経毒素、０．３ｎｇの神経毒素、０．４ｎｇの神経毒素、０．５ｎｇの神経毒素、０．６ｎの神経毒素、０．７ｎｇの神経毒素、０．８ｎｇの神経毒素、０．９ｎｇの神経毒素、１．０ｎｇの神経毒素、１．１ｎｇの神経毒素、１．２ｎｇの神経毒素、１．３ｎｇの神経毒素、１．４ｎｇの神経毒素、１．５ｎｇの神経毒素、１．６ｎｇの神経毒素、１．７ｎｇの神経毒素、１．８ｎｇの神経毒素、１．９ｎｇの神経毒素、２．０ｎｇの神経毒素、２．１ｎｇの神経毒素、２．２ｎｇの神経毒素、２．３ｎｇの神経毒素、
２．４ｎｇの神経毒素、２．５ｎｇの神経毒素、２．６ｎｇの神経毒素、２．７ｎｇの神経毒素、２．８ｎｇの神経毒素、２．９ｎｇの神経毒素、３．０ｎｇの神経毒素、３．１ｎｇの神経毒素、３．２ｎｇの神経毒素、３．３ｎｇの神経毒素、３．４ｎｇの神経毒素、３．５ｎｇの神経毒素、３．６ｎの神経毒素、３．７ｎの神経毒素、３．８ｎの神経毒素、３．９ｎｇの神経毒素、４．０ｎｇの神経毒素、４．１ｎｇの神経毒素、４．２ｎｇの神経毒素、４．３ｎｇの神経毒素、４．４ｎｇの神経毒素、４．５ｎｇの神経毒素、５ｎｇの神経毒素、６ｎｇの神経毒素、７ｎｇの神経毒素、８ｎｇの神経毒素、９ｎｇの神経毒素、１０ｎｇの神経毒素、１１ｎｇの神経毒素、１２ｎｇの神経毒素、１３ｎｇの神経毒素、１４ｎｇの神経毒素、１５ｎｇの神経毒素、１６ｎｇの神経毒素、１７ｎｇの神経毒素、１８ｎｇの神経毒素、１９ｎｇの神経毒素、２０ｎｇの神経毒素などの合計用量を含み得る。

【００７７】

実施形態では、投与は、約０．１ｎｇの神経毒素、０．２ｎｇの神経毒素、０．３ｎｇの神経毒素、０．４ｎｇの神経毒素、０．５ｎｇの神経毒素、０．６ｎの神経毒素、０．７ｎｇの神経毒素、０．８ｎｇの神経毒素、０．９ｎｇの神経毒素、１．０ｎｇの神経毒素、１．１ｎｇの神経毒素、１．２ｎｇの神経毒素、１．３ｎｇの神経毒素、１．４ｎｇの神経毒素、１．５ｎｇの神経毒素、１．６ｎｇの神経毒素、１．７ｎｇの神経毒素、１．８ｎｇの神経毒素、１．９ｎｇの神経毒素、２．０ｎｇの神経毒素、２．１ｎｇの神経毒素、２．２ｎｇの神経毒素、２．３ｎｇの神経毒素、２．４ｎｇの神経毒素、２．５ｎｇの神経毒素、２．６ｎｇの神経毒素、２．７ｎｇの神経毒素、２．８ｎｇの神経毒素、

２．９ｎｇの神経毒素、３．０ｎｇの神経毒素、３．１ｎｇの神経毒素、３．２ｎｇの神経毒素、３．３ｎｇの神経毒素、３．４ｎｇの神経毒素、３．５ｎｇの神経毒素、３．６ｎの神経毒素、３．７ｎの神経毒素、３．８ｎの神経毒素、３．９ｎｇの神経毒素、４．０ｎｇの神経毒素、４．１ｎｇの神経毒素、４．２ｎｇの神経毒素、４．３ｎｇの神経毒素、４．４ｎｇの神経毒素、４．５ｎｇの神経毒素、５ｎｇの神経毒素、６ｎｇの神経毒素、７ｎｇの神経毒素、８ｎｇの神経毒素、９ｎｇの神経毒素、１０ｎｇの神経毒素などの投与当たりの用量を含み得る。

【００７８】

しかしながら、最終的に、投与される毒素の量およびその投与頻度は、両方とも、治療を担当する医師の裁量に任されており、安全性および毒素によって生じる影響の問題に見合うものである。

【００７９】

実施形態は、一定体積の皮膚充填剤（例えばヒアルロン酸）の注射を含む。実施形態では、ヒアルロン酸組成物の体積は、例えば、０．３ｍｌ、０．４ｍｌ、０．５ｍｌ、０．６ｍｌ、０．７ｍｌ、０．８ｍｌ、０．９ｍｌ、１ｍｌ、１．５ｍｌ、２ｍｌ、２．５ｍｌ、３ｍｌ、３．５ｍｌ、４ｍｌ、４．５ｍｌ、５ｍｌ、５．５ｍｌ、６ｍｌ、６．５ｍｌ、７ｍｌ、７．５ｍｌ、８ｍｌ、８．５ｍｌ、９ｍｌ、９．５ｍｌ、１０ｍｌ、１２ｍｌ、１４ｍｌ、１６ｍｌ、１８ｍｌ、２０ｍｌ、２２ｍｌ、２４ｍｌ、２６ｍｌ、２７ｍｌ、２８ｍｌ、２９ｍｌ、３０ｍｌなどを含む。

【００８０】

実施形態では、皮膚充填剤組成物の体積は、例えば、０．３ｍｌ以下、０．４ｍｌ以下、０．５ｍｌ以下、０．６ｍｌ以下、０．７ｍｌ以下、０．８ｍｌ以下、０．９ｍｌ以下、１ｍｌ以下、１．５ｍｌ以下、２ｍｌ以下、２．５ｍｌ以下、３ｍｌ以下、３．５ｍｌ以下、４ｍｌ以下、４．５ｍｌ以下、５ｍｌ以下、５．５ｍｌ以下、６ｍｌ以下、６．５ｍｌ以下、７ｍｌ以下、７．５ｍｌ以下、８ｍｌ以下、８．５ｍｌ以下、９ｍｌ以下、９．５ｍｌ以下、１０ｍｌ以下、１２ｍｌ以下、１４ｍｌ以下、１６ｍｌ以下、１８ｍｌ以下、２０ｍｌ以下、２２ｍｌ以下、２４ｍｌ以下、２６ｍｌ以下、２７ｍｌ以下、２８ｍｌ以下、２９ｍｌ以下、３０ｍｌ以下などを含む。

【００８１】

実施形態では、皮膚充填剤組成物の体積は、例えば、０．３ｍｌ以上、０．４ｍｌ以上、０．５ｍｌ以上、０．６ｍｌ以上、０．７ｍｌ以上、０．８ｍｌ以上、０．９ｍｌ以上、１ｍｌ以上、１．５ｍｌ以上、２ｍｌ以上、２．５ｍｌ以上、３ｍｌ以上、３．５ｍｌ以上、４ｍｌ以上、４．５ｍｌ以上、５ｍｌ以上、５．５ｍｌ以上、６ｍｌ以上、６．５ｍｌ以上、７ｍｌ以上、７．５ｍｌ以上、８ｍｌ以上、８．５ｍｌ以上、９ｍｌ以上、９．５ｍｌ以上、１０ｍｌ以上、１２ｍｌ以上、１４ｍｌ以上、１６ｍｌ以上、１８ｍｌ以上、２０ｍｌ以上、２２ｍｌ以上、２４ｍｌ以上、２６ｍｌ以上、２７ｍｌ以上、２８ｍｌ以上、２９ｍｌ以上、３０ｍｌ以上などを含む。

【００８２】

実施形態では、電荷、電場、または電流を適用する１つまたは複数の治療デバイスは、例えば、３０秒、４５秒、６０秒、１分、２分、３分、４分、５分、６分、７分、８分、９分、１０分、１１分、１２分、１３分、１４分、１５分、１６分、１７分、１８分、１９分、２０分、２１分、２２分、２３分、２４分、２５分、２６分、２７分、２８分、２９分、３０分、３１分、３２分、３３分、３４分、３５分、３６分、３７分、３８分、３９分、４０分、４１分、４２分、４３分、４４分、４５分、４６分、４７分、４８分、４９分、５０分、５１分、５２分、５３分、５４分、５５分、５６分、５７分、５８分、５９分、６０分、６１分、６２分、６３分、６３分、６４分、６５分、６６分、６７分、６８分、６９分、７０分、７１分、７２分、７３分、７４分、７５分、７６分、７７分、７８分、７９分、８０分、８１分、８２分、８３分、８４分、８５分、８６分、８７分、８８分、８９分、９０分、９１分、９２分、９３分、９４分、９５分、９６分、９７分、９８分、９９分、１００分、１０１分、１０２分、１０３分、１０４分、１０５分、１０６

分、１０７分、１０８分、１０９分、１１０分、１１１分、１１２分、１１３分、１１４分、１１５分、１１６分、１１７分、１１８分、１１９分、１２０分、またはもっと長くなどの間、治療領域の周囲または治療領域に適用される。

【００８３】

実施形態では、電荷、電場、または電流を適用する１つまたは複数の治療デバイスは、例えば、３０秒以上、４５秒以上、６０秒以上、１分以上、２分以上、３分以上、４分以上、５分以上、６分以上、７分以上、８分以上、９分以上、１０分以上、１１分以上、１２分以上、１３分以上、１４分以上、１５分以上、１６分以上、１７分以上、１８分以上、１９分以上、２０分以上、２１分以上、２２分以上、２３分以上、２４分以上、２５分以上、２６分、２７分以上、２８分以上、２９分以上、３０分以上、３１分以上、３２分以上、３３分以上、３４分以上、３５分以上、３６分以上、３７分以上、３８分以上、３９分以上、４０分以上、４１分以上、４２分以上、４３分以上、４４分以上、４５分以上、４６分以上、４７分以上、４８分以上、４９分以上、５０分以上、５１分以上、５２分以上、５３分以上、５４分以上、５５分以上、５６分以上、５７分以上、５８分以上、５９分以上、６０分以上、６１分以上、６２分以上、６３分以上、６４分以上、６５分以上、６６分以上、６７分以上、６８分以上、６９分以上、７０分以上、７１分以上、７２分以上、７３分以上、７４分以上、７５分以上、７６分以上、７７分以上、７８分以上、７９分以上、８０分以上、８１分以上、８２分以上、８３分以上、８４分以上、８５分以上、８６分以上、８７分以上、８８分以上、８９分以上、９０分以上、９１分以上、９２分以上、９３分以上、９４分以上、９５分以上、９６分以上、９７分以上、９８分以上、９９分以上、１００分以上、１０１分以上、１０２分以上、１０３分以上、１０４分以上、１０５分以上、１０６分、１０７分以上、１０８分以上、１０９分以上、１１０分以上、１１１分以上、１１２分以上、１１３分以上、１１４分以上、１１５分以上、１１６分以上、１１７分以上、１１８分以上、１１９分以上、１２０分以上、またはもっと長くなどの間、治療領域の周囲または治療領域に適用される。

【００８４】

実施形態では、電荷、電場、または電流を適用する１つまたは複数の治療デバイスは、例えば、３０秒以下、４５秒以下、６０秒以下、１分以下、２分以下、３分以下、４分以下、５分以下、６分以下、７分以下、８分以下、９分以下、１０分以下、１１分以下、１２分以下、１３分以下、１４分以下、１５分以下、１６分以下、１７分以下、１８分以下、１９分以下、２０分以下、２１分以下、２２分以下、２３分以下、２４分以下、２５分以下、２６分以下、２７分以下、２８分以下、２９分以下、３０分以下、３１分以下、３２分以下、３３分以下、３４分以下、３５分以下、３６分以下、３７分以下、３８分以下、３９分以下、４０分以下、４１分以下、４２分以下、４３分以下、４４分以下、４５分以下、４６分以下、４７分以下、４８分以下、４９分以下、５０分以下、５１分以下、５２分以下、５３分以下、５４分以下、５５分以下、５６分以下、５７分以下、５８分以下、５９分以下、６０分以下、６１分以下、６２分以下、６３分以下、６４分以下、６５分以下、６６分以下、６７分以下、６８分以下、６９分以下、７０分以下、７１分以下、７２分以下、７３分以下、７４分以下、７５分以下、７６分以下、７７分以下、７８分以下、７９分以下、８０分以下、８１分以下、８２分以下、８３分以下、８４分以下、８５分以下、８６分以下、８７分以下、８８分以下、８９分以下、９０分以下、９１分以下、９２分以下、９３分以下、９４分以下、９５分以下、９６分以下、９７分以下、９８分以下、９９分以下、１００分以下、１０１分以下、１０２分以下、１０３分以下、１０４分以下、１０５分以下、１０６分以下、１０７分以下、１０８分以下、１０９分以下、１１０分以下、１１１分以下、１１２分以下、１１３分以下、１１４分以下、１１５分以下、１１６分以下、１１７分以下、１１８分以下、１１９分以下、１２０分以下、またはもっと長くなどの間、治療領域の周囲または治療領域に適用される。

【００８５】

実施形態では、誘引／反発電荷、発射された、または電流は、治療部位に適用され、治療部位の周囲に適用される。例えば、実施形態では、電極は、例えば１～１０Ｖによって

電力供給され、約１ｃｍ離れて適用され、誘引電極が治療部位の上に適用され、反発電極が、治療部位の周りの部分的または完全な周囲を形成するように適用される。誘引電極と反発電極との間の距離は、最も有益な治療を行うように適用される電圧に基づいて決定され得る。例えば、誘引電極および反発電極は、１mm離れて、２mm離れて、３mm離れて、４mm離れて、５mm離れて、６mm離れて、７mm離れて、８mm離れて、９mm離れて、１０mm離れて、１１mm離れて、１２mm離れて、１３mm離れて、１４mm離れて、１５mm離れて、１６mm離れて、１７mm離れて、１８mm離れて、１９mm離れて、２ｃｍ離れて、２．５ｃｍ離れて、３ｃｍ離れて、３．５ｃｍ離れて、４ｃｍ離れて、４．５ｃｍ離れて、５ｃｍ離れて、５．５ｃｍ離れて、６ｃｍ離れて、６．５ｃｍ離れて、７ｃｍ離れて、７．５ｃｍ離れて、８ｃｍ離れて、８．５ｃｍ離れて、９ｃｍ離れて、１０ｃｍ離れて、１０．５ｃｍ離れて、１１ｃｍ離れて、１１．５ｃｍ離れて、１２ｃｍ離れて、１２．５ｃｍ離れて、１３ｃｍ離れて、１３．５ｃｍ離れて、１４ｃｍ離れて、１４．５ｃｍ離れて、１５ｃｍ離れて、１５．５ｃｍ離れて、１６ｃｍ離れて、１６．５ｃｍ離れて、１７ｃｍ離れて、またはもっと長い距離などで適用され得る。

【００８６】

実施形態では、誘引電極と反発電極との間の距離は、例えば、少なくとも１mm離れて、少なくとも２mm離れて、少なくとも３mm離れて、少なくとも４mm離れて、少なくとも５mm離れて、少なくとも６mm離れて、少なくとも７mm離れて、少なくとも８mm離れて、少なくとも９mm離れて、少なくとも１０mm離れて、少なくとも１１mm離れて、少なくとも１２mm離れて、少なくとも１３mm離れて、少なくとも１４mm離れて、少なくとも１５mm離れて、少なくとも１６mm離れて、少なくとも１７mm離れて、少なくとも１８mm離れて、少なくとも１９mm離れて、少なくとも２ｃｍ離れて、少なくとも２．５ｃｍ離れて、少なくとも３ｃｍ離れて、少なくとも３．５ｃｍ離れて、少なくとも４ｃｍ離れて、少なくとも４．５ｃｍ離れて、少なくとも５ｃｍ離れて、少なくとも５．５ｃｍ離れて、少なくとも６ｃｍ離れて、少なくとも６．５ｃｍ離れて、少なくとも７ｃｍ離れて、少なくとも７．５ｃｍ離れて、少なくとも８ｃｍ離れて、少なくとも８．５ｃｍ離れて、少なくとも９ｃｍ離れて、少なくとも１０ｃｍ離れて、少なくとも１０．５ｃｍ離れて、少なくとも１１ｃｍ離れて、少なくとも１１．５ｃｍ離れて、少なくとも１２ｃｍ離れて、少なくとも１２．５ｃｍ離れて、少なくとも１３ｃｍ離れて、少なくとも１３．５ｃｍ離れて、少なくとも１４ｃｍ離れて、少なくとも１４．５ｃｍ離れて、少なくとも１５ｃｍ離れて、少なくとも１５．５ｃｍ離れて、少なくとも１６ｃｍ離れて、少なくとも１６．５ｃｍ離れて、少なくとも１７ｃｍ離れて、またはもっと長い距離などであり得る。

【００８７】

実施形態では、誘引電極と反発電極との間の距離は、例えば、１mm以下離れて、２mm以下離れて、３mm以下離れて、４mm以下離れて、５mm以下離れて、６mm以下離れて、７mm以下離れて、８mm以下離れて、９mm以下離れて、１０mm以下離れて、１１mm以下離れて、１２mm以下離れて、１３mm以下離れて、１４mm以下離れて、１５mm以下離れて、１６mm以下離れて、１７mm以下離れて、１８mm以下離れて、１９mm以下離れて、２ｃｍ以下離れて、２．５ｃｍ以下離れて、３ｃｍ以下離れて、３．５ｃｍ以下離れて、４ｃｍ以下離れて、４．５ｃｍ以下離れて、５ｃｍ以下離れて、５．５ｃｍ以下離れて、６ｃｍ以下離れて、６．５ｃｍ以下離れて、７ｃｍ以下離れて、７．５ｃｍ以下離れて、８ｃｍ以下離れて、８．５ｃｍ以下離れて、９ｃｍ以下離れて、１０ｃｍ以下離れて、１０．５ｃｍ以下離れて、１１ｃｍ以下離れて、１１．５ｃｍ以下離れて、１２ｃｍ以下離れて、１２．５ｃｍ以下離れて、１３ｃｍ以下離れて、１３．５ｃｍ以下離れて、１４ｃｍ以下離れて、１４．５ｃｍ以下離れて、１５ｃｍ以下離れて、１５．５ｃｍ以下離れて、１６ｃｍ以下離れて、１６．５ｃｍ以下離れて、１７ｃｍ以下離れて、またはもっと長い距離などであり得る。

【００８８】

実施形態では、誘引電極と反発電極との間の距離は、例えば、１～２０mm、２～１８

mm、４～１６mm、６～１４mm、８～１２mmなどであり得る。実施形態では、誘引電極と反発電極との間の距離は、例えば、１～１０mm、１～９mm、１～８mm、１～７mm、１～６mm、１～５mm、１～４mm、１～３mm、１～２mmなどであり得る。実施形態では、誘引電極と反発電極との間の距離は、例えば、２～１０mm、２～９mm、２～８mm、２～７mm、２～６mm、２～５mm、２～４mm、２～３mmなどであり得る。

【００８９】

実施形態では、誘引電極と反発電極との間の距離は、例えば、少なくとも１mm～２０mm、少なくとも２mm～１８mm、少なくとも４mm～１６mm、少なくとも６mm～１４mm、少なくとも８mm～１２mmなどであり得る。実施形態では、誘引電極と反発電極との間の距離は、例えば、少なくとも１mm～１０mm、少なくとも１mm～９mm、少なくとも１mm～８mm、少なくとも１mm～７mm、少なくとも１mm～６mm、少なくとも１mm～５mm、少なくとも１mm～４mm、少なくとも１mm～３mm、少なくとも１mm～２mmなどであり得る。実施形態では、誘引電極と反発電極との間の距離は、例えば、少なくとも２mm～１０mm、少なくとも２mm～９mm、少なくとも２mm～８mm、少なくとも２mm～７mm、少なくとも２mm～６mm、少なくとも２mm～５mm、少なくとも２mm～４mm、少なくとも２mm～３mmなどであり得る。

【００９０】

実施形態では、誘引電極と反発電極との間の距離は、例えば、１mm以下～２０mm、２mm以下～１８mm、４mm以下～１６mm、６mm以下～１４mm、８mm以下～１２mmなどであり得る。実施形態では、誘引電極と反発電極との間の距離は、例えば、１mm以下～１０mm、１mm以下～９mm、１mm以下～８mm、１mm以下～７mm、１mm以下～６mm、１mm以下～５mm、１mm以下～４mm、１mm以下～３mm、１mm以下～２mmなどであり得る。実施形態では、誘引電極と反発電極との間の距離は、例えば、２mm以下～１０mm、２mm以下～９mm、２mm以下～８mm、２mm以下～７mm、２mm以下～６mm、２mm以下～５mm、２mm以下～４mm、２mm以下～３mmなどであり得る。

【００９１】

実施形態では、開示されるデバイスは、反発場（例えば、電場）を生成する電極を含む円形または「ドーナツ」形状のデバイス（中央に空隙を含む）を含み得る。例えば、開示されるデバイスは、治療部位および治療部位を取り囲むデバイス本体の上に直接的に空隙を適用することができる反発電場を生成する電極を含み得る。この種の実施形態は、注射材料の拡散が所望されない治療とともに使用するのに特に適しているだろう。例えば、患者の頭部への神経毒素の投与を含む方法において、例えば、偏頭痛またはうつ病または疼痛の治療のために、開示されるデバイスを注射の前に適用することができ、次いで、空隙領域を介して注射を行う。

【００９２】

開示されたデバイスとともに使用するのに適した開示される組成物は、皮膚充填剤などの化粧用医薬組成物を含み得る。

【実施例】

【００９３】

１）神経毒素の拡散を最小限にするための電場の使用

４４歳の男性患者は、ＢｏＮＴ／Ａを用いて眉間のしわを最小限にするために治療される予定である。針注射を介して毒素を投与する前に、医師は、意図した注射部位を取り囲む１０mm以内の周囲に正電場を生成する、開示される実施形態を適用する。次いで、医師は、典型的な眉間のしわの治療部位に４UのＢｏＮＴ／Ａを用い、５部位に注射する。患者は、正電場を生成する実施形態を３時間着用する。患者は、眼瞼下垂を経験しない。

【００９４】

２）神経毒素の拡散を最小限にするための電場の使用

４９歳の男性患者は、ＢｏＮＴ／Ｅを用いて眉間のしわを最小限にするために治療され

る予定である。針注射を介して毒素を投与する前に、医師は、意図した注射部位を取り囲む１０ｍｍ以内の周囲に正電場を生成する、開示される実施形態を適用する。次いで、医師は、典型的な眉間のしわの治療部位に４ＵのＢｏＮＴ／Ｅを用い、５部位に注射する。患者は、正電場を生成する実施形態を３時間着用する。患者は、眼瞼下垂を経験しない。

【００９５】

３）神経毒素の拡散を最小限にするための電場の使用

３２歳の女性患者は、ＢｏＮＴ／Ｂを用いて眉間のしわを最小限にするために治療される予定である。針注射を介して毒素を投与する前に、医師は、意図した注射部位を取り囲む１０ｍｍ以内の周囲に正電場を生成する、開示される実施形態を適用する。次いで、医師は、典型的な眉間のしわの治療部位に４ＵのＢｏＮＴ／Ｂを用い、５部位に注射する。患者は、正電場を生成する実施形態を３時間着用する。患者は、眼瞼下垂を経験しない。

【００９６】

４）神経毒素の拡散を最小限にするための電場の使用

２７歳の男性患者は、ＢｏＮＴ／Ａを用いて眉間のしわを最小限にするために治療される予定である。針注射を介して毒素を投与する前に、医師は、意図した注射部位を取り囲む１０ｍｍ以内の周囲に正電場を生成する５Ｖ電源によって電力供給される白金電極を含む、開示される実施形態を適用する。次いで、医師は、典型的な眉間のしわの治療部位に４ＵのＢｏＮＴ／Ａを用い、５部位に注射する。患者は、正電場を生成する実施形態を３時間着用する。患者は、眼瞼下垂を経験しない。

【００９７】

５）神経毒素の拡散を最小限にするための電場の使用

２７歳の男性患者は、ＢｏＮＴ／Ａを用いて眉間のしわを最小限にするために治療される予定である。針注射を介して毒素を投与する前に、医師は、意図した注射部位を取り囲む１０ｍｍ以内の周囲に正電場を生成する３Ｖ電源によって電力供給される白金電極を含む、開示される実施形態を適用する。次いで、医師は、典型的な眉間のしわの治療部位に４ＵのＢｏＮＴ／Ａを用い、５部位に注射する。患者は、正電場を生成する実施形態を３時間着用する。患者は、眼瞼下垂を経験しない。

【００９８】

６）神経毒素の拡散を最小限にするための電場の使用

３３歳の女性患者は、ＢｏＮＴ／Ａを用いて目尻のしわを最小限にするために治療される予定である。針注射を介して毒素を投与する前に、医師は、意図した注射部位を取り囲む周囲に正電場を生成する亜鉛電極を含む、開示される実施形態を適用する。次いで、医師は、典型的な目尻のしわの治療部位に４ＵのＢｏＮＴ／Ａを用い、５部位に注射する。注射後、医師は、注射部位の上部に直接的に負電場を生成する銀電極を含む、開示される実施形態を適用する。患者は、正電場および負電場を生成する実施形態を３０分間着用する。患者は、眼瞼下垂を経験しない。

【００９９】

７）神経毒素の拡散を最小限にするための電場の使用

５４歳の女性患者は、ＢｏＮＴ／Ａを用いて目尻のしわを最小限にするために治療される予定である。針注射を介して毒素を投与する前に、医師は、意図した注射部位を取り囲む周囲に正電場を生成する亜鉛電極を含む、開示される実施形態を適用する。次いで、医師は、典型的な目尻のしわの治療部位に５ＵのＢｏＮＴ／Ｅを用い、５部位に注射する。注射後、医師は、注射部位の上部に直接的に負電場を生成する銀電極を含む、開示される実施形態を適用する。患者は、正電場および負電場を生成する実施形態を３０分間着用する。患者は、眼瞼下垂を経験しない。

【０１００】

７）神経毒素の拡散を最小限にするための電場の使用

３３歳の女性患者は、ＢｏＮＴ／Ｂを用いて目尻のしわを最小限にするために治療される予定である。針注射を介して毒素を投与する前に、医師は、意図した注射部位を取り囲む周囲に正電場を生成する、開示される実施形態を適用する。次いで、医師は、典型的な

目尻のしわの治療部位に４UのＢｏＮＴ／Ｂを用い、５部位に注射する。注射後、医師は、５つの注射部位の上部に直接的に負電場を生成する、開示される実施形態を適用する。患者は、正電場および負電場を生成する実施形態を３回３０分間着用する。患者は、治療部位からの毒素の拡散を経験しない。

【０１０１】

８）皮膚充填剤の拡散を最小限にするための電場の使用

５４歳の男性患者は、ヒアルロン酸で治療される予定である。針注射を介して充填剤を投与する前に、医師は、意図した注射部位を取り囲む周囲に負電場を生成する、開示される実施形態を適用する。患者は、正電場を生成する実施形態を３時間着用する。患者は、充填剤の広がりを経験しない。

【０１０２】

９）皮膚充填剤の拡散を最小限にするための電場の使用

４３歳の女性患者は、ヒアルロン酸で治療される予定である。針注射を介して充填剤を投与する前に、医師は、意図した注射部位を取り囲む周囲に負電場を生成する、開示される実施形態を適用する。注射後、医師は、注射部位の上部に直接的に正電場を生成する、開示される実施形態を適用する。患者は、正電場および負電場を生成する実施形態を３０分間着用する。患者は、充填剤の広がりを経験しない。

【０１０３】

１０）皮膚充填剤の拡散を最小限にするためのＴＥＮＳの使用

３３歳の女性患者は、ＢｏＮＴ／Ａを用いて目尻のしわを最小限にするために治療される予定である。針注射を介して毒素を投与する前に、医師は、神経毒素の拡散を最小限にするためにＴＥＮＳデバイスを適用する。注射の前に、ＴＥＮＳの正極を適用して、治療領域から外に毒素を反発させ、一方、負極を、注射部位の上部に直接的に配置する。患者がピリピリした感覚を報告するまで、ＴＥＮＳの強度を上げる。

【０１０４】

まとめると、本明細書の態様が、特定の実施形態を参照することによって強調されるが、当業者は、これらの開示された実施形態が、本明細書に開示される主題の原理の単なる例示であることを容易に理解するであろうことを理解するであろう。したがって、開示された主題は、本明細書に記載される特定の方法論、プロトコル、および／または試薬などに決して限定されるものではないことを理解されたい。したがって、本明細書の趣旨から逸脱することなく、本明細書の教示に従って、開示された主題の様々な修正、または変更、または代替構成を行うことができる。最後に、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明する目的のためだけのものであり、特許請求の範囲によってのみ定義される本開示の範囲を限定することを意図するものではない。したがって、本開示の実施形態は、示され、説明されるように正確にそれらに限定されない。

【０１０５】

特定の実施形態は、本明細書に記載の方法およびデバイスを実施するための本願発明者に既知の最良の形態を含め、本明細書に記載される。当然ながら、上述の説明を読むことで、これらの記載された実施形態の変形例が当業者に明らかになるであろう。したがって、本開示は、適用される法律によって許可されるように、本明細書に添付される特許請求の範囲において列挙された主題のすべての修正および等価物を含む。さらに、本明細書に別途記載のない限り、または文脈上明確に否定されない限り、それらのすべての可能な変形における上述の実施形態の任意の組み合わせが、本開示に包含される。

【０１０６】

本開示の代替的な実施形態、要素、またはステップのグループ分けは、限定するものとして解釈されるべきではない。それぞれのグループのメンバーは、個別に、あるいは本明細書に開示される他のグループのメンバーとの任意の組み合わせで、言及され、特許請求され得る。便宜上および／または特許性の理由から、あるグループの１つ以上のメンバーが、あるグループに包含されてもよく、またはあるグループから削除されてもよいことが予想される。任意のそのような包含または削除が生じる場合、本明細書は、修正されたも

のとしてそのグループを含み、したがって、添付の特許請求の範囲で使用されるすべてのマーカッシュグループの記載要件を満たすとみなされる。

【０１０７】

別途記載のない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される特徴、項目、量、パラメータ、特性、用語などを表すすべての数字は、すべての場合において、「約」という用語によって修飾されるものとして理解されるべきである。本明細書で使用される場合、「約」という用語は、そのように定性化された特徴、項目、量、パラメータ、特性、または用語が、記載されている特徴、項目、量、パラメータ、特性、または用語の値を±１０％上回るか、または下回る範囲を包含することを意味する。したがって、矛盾する内容が示されていない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、変化し得る近似値である。最低でも、かつ特許請求の範囲の均等論の適用を制限しようとするものではないが、各数値表示は、少なくとも、報告された有効桁数に照らして、通常の四捨五入法を適用することによって解釈されるべきである。本開示の広い範囲を記載する数値範囲および値は、近似値であるが、特定の例において記載される数値範囲および値は、可能な限り正確に報告される。しかしながら、任意の数値範囲または値は、それらのそれぞれの試験測定に見られる標準偏差から必然的に生じる特定の誤差を固有に含む。本明細書における値の数値範囲の列挙は、単に、その範囲内に入る各々の別個の数値を個々に参照する省略法としての役割を果たすことを意図する。本明細書に別途記載のない限り、数値範囲のそれぞれの個々の値は、本明細書において個々に列挙されているかのように、本明細書に組み込まれる。

【０１０８】

本開示を説明する文脈において（とりわけ、以下の請求項の文脈において）使用される用語「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」、および類似の指示物は、本明細書に別途記載のない限り、または文脈上明確に否定されない限り、単数形および複数形の両方を網羅するものと解釈されるべきである。本明細書に記載されるすべての方法は、本明細書に別途記載のない限り、または文脈によって明確に否定されない限り、任意の好適な順序で実行することができる。本明細書に提供される任意のおよびすべての実施例、または例示的な言語（例えば、「など」）の使用は、単に本開示をより良く明らかにすることを意図し、別途特許請求される範囲を限定するものではない。本明細書における言語は、本明細書に開示される実施形態の実施に不可欠な任意の請求されていない要素を示すものとして解釈されるべきではない。

【０１０９】

本明細書に開示される特定の実施形態は、言語からなるか、または本質的に言語からなる請求項において、さらに限定され得る。特許請求の範囲で使用される場合、出願時のもの、または補正により追加されたもののいずれであっても、「～からなる」という移行語は、特許請求の範囲において明記されない任意の要素、ステップ、または成分を除外する。「本質的に～からなる」という移行語は、特許請求の範囲を、特定の材料またはステップ、ならびに基本的かつ新規な特徴に実質的に影響を及ぼさないものに限定する。そのように特許請求される本開示の実施形態は、本明細書において本質的にまたは明示的に記載され、かつ実行可能である。

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/878,030
(32)優先日　令和1年7月24日(2019.7.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(56)参考文献　国際公開第２０１７／１７２８３８（WO，Ａ１）
特表２００５－５３８０８２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１８－５０２５８０（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５３５１００（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５１１０５７（ＪＰ，Ａ）
特表２０２１－５２９６２７（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０２０／０１６７８５（WO，Ａ１）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｎ　１／１８
Ａ６１Ｎ　１／３０
Ａ６１Ｎ　１／１０