

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6952699号  
(P6952699)

(45) 発行日 令和3年10月20日(2021.10.20)

(24) 登録日 令和3年9月30日(2021.9.30)

(51) Int.Cl.

A 6 1 N 1/36 (2006.01)

F 1

A 6 1 N 1/36

請求項の数 32 (全 35 頁)

(21) 出願番号 特願2018-538079 (P2018-538079)  
 (86) (22) 出願日 平成29年1月20日 (2017.1.20)  
 (65) 公表番号 特表2019-510529 (P2019-510529A)  
 (43) 公表日 平成31年4月18日 (2019.4.18)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2017/014431  
 (87) 國際公開番号 WO2017/132067  
 (87) 國際公開日 平成29年8月3日 (2017.8.3)  
 審査請求日 令和2年1月20日 (2020.1.20)  
 (31) 優先権主張番号 62/365,326  
 (32) 優先日 平成28年7月21日 (2016.7.21)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 62/352,462  
 (32) 優先日 平成28年6月20日 (2016.6.20)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73) 特許権者 515196735  
カラ ヘルス, インコーポレイテッド  
C A L A H E A L T H, I N C.  
アメリカ合衆国 9 4 0 1 0 カリフォル  
ニア州 バーリングーム, マーラー ロー  
ド 8 7 5 スイート 1 6 8  
(74) 代理人 100124039  
弁理士 立花 顯治  
(74) 代理人 100179213  
弁理士 山下 未知子  
(74) 代理人 100170542  
弁理士 桜田 剛  
(74) 代理人 100210251  
弁理士 大古場 ゆう子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】過活動膀胱に関連する疾患を治療するための末梢神経調節のためのシステム、方法およびデバイス

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

伏在神経と後脛骨神経との二重経皮刺激及び患者の排尿症状の治療のためのウェアラブルデバイスであって、

コントローラと、

伏在神経を経皮的に調節するように配置されるように構成された少なくとも1つの刺激電極を含む、第1の末梢神経エフェクタと、

後脛骨神経を経皮的に調節するように配置されるように構成された少なくとも1つの刺激電極を含む、第2の末梢神経エフェクタと、

フィードバック情報を提供するように構成された少なくとも1つの生物医学センサ又はデータ入力ソースと

を備え、

前記コントローラは、前記生物医学センサからの前記フィードバック情報を受信するためのプロセッサおよびメモリを備え、前記プロセッサによって実行されたときに、前記デバイスに、

前記フィードバック情報に少なくとも部分的に基づいて第1の電気刺激及び第2の電気刺激の1つまたは複数のパラメータであって、を調整させ、

膀胱機能に関連する脳または脊髄の自律神経フィードバックループを修正すること、及び交感神経と副交感神経との活動のバランスをとることにより排尿症状を軽減するために、前記第1の末梢神経エフェクタを介して伏在神経に前記第1の電気刺激を送達させると

10

20

ともに、前記第2の末梢神経エフェクタを介して後脛骨神経に前記第2の電気刺激を送達させ、

前記第1の電気刺激および前記第2の電気刺激の1つまたは複数のパラメータを調整することは、交感神経系と副交感神経系との活動のバランスを取ることに寄与し、

前記患者の体内に埋め込み用には構成されていない、  
ウェアラブルデバイス。

【請求項2】

前記フィードバック情報は、リアルタイムフィードバック情報を含む、  
請求項1に記載のデバイス。

【請求項3】

前記第1の電気刺激は、5 H z ~ 30 H z の周波数を有する、  
請求項1または2に記載のデバイス。

10

【請求項4】

前記第2の電気刺激は、10 H z ~ 20 H z の周波数を有する、  
請求項1から3のいずれかに記載のデバイス。

【請求項5】

前記フィードバック情報は、前記患者の自律神経系活動を含む、  
請求項1から4のいずれかに記載のデバイス。

【請求項6】

前記フィードバック情報は、心拍変動を含む、  
請求項5に記載のデバイス。

20

【請求項7】

前記フィードバック情報は、前記患者の夜間頻尿事象に関する情報及び前記患者の睡眠状態に関する情報のうち少なくとも1つを含む、  
請求項1から6のいずれかに記載のデバイス。

【請求項8】

交感神経と副交感神経との活動のバランスをとることは、目標とする所望の範囲内で心拍変動を達成するために、前記第1の電気刺激および/または前記第2の電気刺激を調整することを含む、  
請求項1から7のいずれかに記載のデバイス。

30

【請求項9】

患者の排尿症状を治療するためのウェアラブルデバイスであって、  
コントローラと、

膀胱機能に関連する第1の求心性神経経路を経皮的に調節するように位置決めされるよう構成された少なくとも1つの刺激電極を含む、第1の末梢神経エフェクタと、

膀胱機能に関連する第2の求心性神経経路を経皮的に調節するように位置決めされるよう構成された少なくとも1つの刺激電極を含む、第2の末梢神経エフェクタと、

フィードバック情報を提供するように構成された少なくとも1つの入力ソースと  
を備え、

前記コントローラは、前記入力ソースからのリアルタイムのフィードバック情報を受信するためのプロセッサおよびメモリを備え、前記プロセッサによって実行されたときに、  
前記デバイスに、

40

前記フィードバック情報に少なくとも部分的に基づく第1の電気刺激の1つまたは複数のパラメータを調整させ、

前記第1の電気刺激とは別個の前記フィードバック情報に少なくとも部分的に基づく第2の電気刺激の1つまたは複数のパラメータを調整させ、

膀胱機能に関連する第1の脳または脊髄の自律神経フィードバックループを修正することによって排尿症状を軽減するために、前記第1の末梢神経エフェクタを介して第1の求心性神経経路に前記第1の電気刺激を送達させ、そして

膀胱機能に関連する第2の脳または脊髄の自律神経フィードバックループを修正するこ

50

とによって排尿症状を軽減するために、前記第2の末梢神経エフェクタを介して第2の求心性神経経路に前記第2の電気刺激を送達させ、

前記第1の電気刺激および前記第2の電気刺激の1つまたは複数のパラメータを調整することは、交感神経系と副交感神経系との活動のバランスを取ることに寄与する、ウェアラブルデバイス。

【請求項10】

前記第1の末梢神経エフェクタは、脛骨神経を経皮的に調節するように構成される、請求項9に記載のデバイス。

【請求項11】

前記第2の末梢神経エフェクタは、伏在神経を経皮的に調節するように構成される、請求項9または10に記載のデバイス。 10

【請求項12】

前記第1の末梢神経エフェクタは、前記患者の膝に近接して位置決めされるように構成される、請求項9から11のいずれかに記載のデバイス。

【請求項13】

前記第1の電気刺激は、前記第2の電気刺激とは異なる、請求項9から12のいずれかに記載のデバイス。

【請求項14】

前記第1の電気刺激の周波数は、前記第2の電気刺激の周波数とは異なる、請求項9から13のいずれかに記載のデバイス。 20

【請求項15】

前記第1の電気刺激は、10 Hz～20 Hzの周波数を有する、請求項9から14のいずれかに記載のデバイス。

【請求項16】

前記第2の電気刺激は、5 Hz～30 Hzの周波数を有する、請求項9から15のいずれかに記載のデバイス。

【請求項17】

前記入力ソースは、リアルタイムのフィードバック情報を提供するように構成される、請求項9から16のいずれかに記載のデバイス。

【請求項18】

前記入力ソースは、前記患者の夜間頻尿事象に関するフィードバック情報を提供するように構成される、

請求項9から17のいずれかに記載のデバイス。

【請求項19】

前記入力ソースは、前記患者の睡眠状態に関するフィードバック情報を提供するように構成されたEEGセンサを含む、

請求項9から18のいずれかに記載のデバイス。

【請求項20】

前記入力ソースは、前記患者の自律神経系の活動に関するフィードバック情報を提供するように構成される、

請求項9から19のいずれかに記載のデバイス。 40

【請求項21】

前記入力ソースは、心拍変動及び皮膚電気反応の少なくとも一方を測定するように構成されたセンサを含む、

請求項20に記載のデバイス。

【請求項22】

交感神経系と副交感神経系との活動のバランスを取ることは、目標とする所望の範囲内で心拍変動を達成するために、前記第1の電気刺激および/または前記第2の電気刺激を調整することを含む、

請求項20に記載のデバイス。 50

**【請求項 2 3】**

前記コントローラは、感覚閾値以下の前記第1の電気刺激および前記第2の電気刺激を送達するように構成される、

請求項9から22のいずれかに記載のデバイス。

**【請求項 2 4】**

伏在神経と後脛骨神経との二重経皮刺激及び患者の排尿症状の治療のためのウェアラブルデバイスであって、

コントローラと、

伏在神経を経皮的に調節するように配置されるように構成された少なくとも1つの刺激電極を含む、第1の末梢神経エフェクタと、

後脛骨神経を経皮的に調節するように配置されるように構成された少なくとも1つの刺激電極を含む、第2の末梢神経エフェクタと、

フィードバック情報を提供するように構成された少なくとも1つの生物医学センサ又はデータ入力ソースと

を備え、

前記コントローラは、前記生物医学センサからの前記フィードバック情報を受信するためのプロセッサおよびメモリを備え、前記プロセッサによって実行されたときに、前記デバイスに、

前記フィードバック情報に少なくとも部分的に基づいて第1の電気刺激及び第2の電気刺激の1つまたは複数のパラメータを調整させ、

膀胱機能に関連する脳または脊髄の自律神経フィードバックループを修正すること、及び交感神経と副交感神経との活動のバランスをとることにより排尿症状を軽減するために、前記第1の末梢神経エフェクタを介して伏在神経に前記第1の電気刺激を送達させるとともに、前記第2の末梢神経エフェクタを介して後脛骨神経に前記第2の電気刺激を送達させ、

前記患者の体内に埋め込み用には構成されていない、  
ウェアラブルデバイス。

**【請求項 2 5】**

排尿症状の治療のために2つの神経を二重経皮刺激するためのウェアラブルデバイスであって、

コントローラと、

伏在神経または脛骨神経を含む第1の神経を経皮的に調節するように配置されるように構成された少なくとも1つの刺激電極を含む、第1の末梢神経エフェクタと、

第2の神経を経皮的に調節するように配置されるように構成された少なくとも1つの刺激電極を含む、第2の末梢神経エフェクタと、

フィードバック情報を提供するように構成された少なくとも1つの生物医学センサ又はデータ入力ソースと  
を備え、

前記コントローラは、前記生物医学センサからのフィードバック情報を受信するためのプロセッサおよびメモリを備え、前記プロセッサによって実行されたときに、前記デバイスに、

前記フィードバック情報に少なくとも部分的に基づいて第1の電気刺激及び第2の電気刺激の1つまたは複数のパラメータを調整させ、

膀胱機能に関連する自律神経フィードバックループを修正することにより排尿症状を軽減するために、前記第1の末梢神経エフェクタを介して前記第1の神経に前記第1の電気刺激を送達させるとともに、前記第2の末梢神経エフェクタを介して前記第2の神経に前記第2の電気刺激を送達させ、

目標とする所望の範囲内で心拍変動を達成するために、前記第1の電気刺激および/または前記第2の電気刺激を調整することにより、交感神経と副交感神経との活動のバランスをとることを行わせ、

10

20

30

40

50

患者の体内に埋め込み用には構成されていない、  
ウェアラブルデバイス。

【請求項 2 6】

前記第1の神経は伏在神経を含み、前記第2の神経は脛骨神経または腓骨神経のいずれかを含む、

請求項 2 5 に記載のデバイス。

【請求項 2 7】

前記フィードバック情報は、リアルタイムフィードバック情報を含む、  
請求項 2 4 から 2 6 のいずれかに記載のデバイス。

【請求項 2 8】

前記第1の電気刺激は、1 0 H z ~ 2 0 H z の周波数を有する、  
請求項 2 4 から 2 7 のいずれかに記載のデバイス。

10

【請求項 2 9】

前記第2の電気刺激は、5 H z ~ 3 0 H z の周波数を有する、  
請求項 2 4 から 2 8 のいずれかに記載のデバイス。

【請求項 3 0】

前記フィードバック情報は、前記患者の自律神経系の活動を含む、  
請求項 2 4 から 2 9 のいずれかに記載のデバイス。

【請求項 3 1】

前記フィードバック情報は、心拍変動を含む、  
請求項 2 4 から 3 0 のいずれかに記載のデバイス。

20

【請求項 3 2】

前記フィードバック情報は、前記患者の夜間頻尿事象に関する情報及び前記患者の睡眠状態に関する情報のうち少なくとも1つを含む、  
請求項 2 4 から 3 1 のいずれかに記載のデバイス。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

30

【0 0 0 1】

本願は、米国特許法第119条( e )の定めにより、2016年1月21日に出願された米国仮特許出願第62/281,606号、2016年6月20日に出願された米国仮特許出願第62/352,462号、2016年7月21日に出願された米国仮特許出願第62/365,326号の利益を主張するものである。これらのそれぞれの特許の内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。本願と共に出願された出願データシートにおいて外国または国内の優先権主張が特定されている全ての出願は、37 CFR 1.57の定めにより、参照によって本願明細書に引用したものとする。

【技術分野】

【0 0 0 2】

40

本発明は、いくつかの態様において、過活動膀胱および関連する疾患を治療するためのシステムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

( 関連技術の説明 )

過活動膀胱(OAB)は、推定有病率が人口の16%である、男性および女性に影響を及ぼす一般的な疾患であり、2018年までに最大で推定5億人に影響を及ぼす疾患である。OABの年間総負担額は、6カ国(カナダ、ドイツ、イタリア、スペイン、スウェーデン、英国)で39億米ドルと予測されている。過活動膀胱の症状には、尿意切迫として知られている、すぐに排尿したくなる制御不能な欲求が含まれるが、その後に尿失禁(失

50

禁）、排尿頻度の増加、および／または夜間頻尿が発生する場合もあればそうでない場合もある。夜間頻尿は、夜間に1回、2回、3回、またはそれ以上、排尿のために目を覚まさなければならなくなる内科的疾患である。下部尿路（LUT）機能障害は、脳卒中、脊髄損傷、多発性硬化症、またはパーキンソン病のような神経変性疾患を含む様々な非神経学的または神経学的原因に続発する場合がある。過活動膀胱の標準的な治療選択肢には、定時排尿または骨盤筋訓練のような行動戦略、または膀胱への抗ムスカリン薬またはボツリヌス毒素注射のような薬物療法が含まれる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

10

しかしながら、経口薬は、その効果が不十分であり、不耐性および頻繁な中止につながる有害な副作用のリスクが高くなる可能性がある。副作用の少ない効果的な治療が求められている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されているのは、伏在神経および後脛骨神経の二重経皮的刺激によって患者の排尿症状を治療する方法である。該方法は、いくつかの実施形態において、患者の伏在神経を刺激するために患者の皮膚に第1の末梢神経エフェクタを位置決めするステップと、患者の後脛骨神経を刺激するために患者の皮膚上に第2の末梢神経エフェクタを位置決めするステップと、第1の末梢神経エフェクタを介して伏在神経に経皮的に第1の電気神経刺激信号を送達するステップと、第2の末梢神経エフェクタを介して後脛骨神経に経皮的に第2の電気神経刺激信号を送達するステップと、患者の自律神経系活動に関する入力を受信するステップと、患者の副交感神経系および交感神経系の活動のバランスを取るために、入力に基づいて、膀胱機能に関連する少なくとも1つの脳または脊髄の自律神経フィードバックループを修正するステップとを含み得る。いくつかの実施形態において、該方法は、埋め込み型要素を利用せず、経皮的刺激のみを含む。第1の末梢神経エフェクタおよび第2の末梢神経エフェクタは共に、患者の膝に近接して位置決めされ得る。第1の電気刺激信号は、第2の電気刺激信号とは異なり得る。第1の電気刺激信号は、第2の電気刺激信号の第2の周波数とは異なる第1の周波数を有し得る。第1の電気刺激信号は、第2の電気刺激信号とは異なる振幅を有し得る。第1の周波数または第2の周波数は、例えば、約10Hz～約20Hzであり得る。第1または第2の周波数は、例えば、約5Hz～約30Hzであり得る。患者の自律神経系活動に関する入力を受信するステップは、患者の自律神経系活動を測定するセンサからのデータを受信するステップ、患者の心拍変動を測定するセンサからデータを受信するステップ、血流特性を測定し、患者の膝に近接する血管に近接して配置された光センサから心拍変動データを受信するステップ、患者の電気皮膚反応を測定するセンサからデータを受信するステップ、患者の排尿症状に関するデータを受信するステップ、および／または患者の夜間頻尿の発現に関するデータを受信するステップのうちの任意の数のステップを含み得る。

20

【0006】

30

また、本明細書に開示されているのは、伏在神経および後脛骨神経の二重経皮的刺激および患者の排尿症状の治療のためのウェアラブルデバイスである。該デバイスは、いくつかの実施形態では、コントローラ、前記伏在神経を経皮的に調節するように位置決めされるように構成された少なくとも1つの刺激電極を備える第1の末梢神経エフェクタ、後脛骨神経を経皮的に調節するように位置決めされるように構成された少なくとも1つの刺激電極を備える第2の末梢神経エフェクタ、およびフィードバック情報を提供するように構成された少なくとも1つの生物医学センサまたはデータ入力ソースのうちの任意の数の特徴を含み得る。コントローラは、センサからのフィードバック情報を受信するためのプロセッサおよびメモリを含み得、プロセッサによって実行されたときに、デバイスに、フィードバック情報に少なくとも部分的に基づく第1の電気刺激および第2の電気刺激の1つまたは複数のパラメータを調整させ、および／または膀胱機能に関連する脳または脊髄の

40

50

自律神経フィードバックループを修正して交感神経と副交感神経の活動のバランスを取ることによって排尿症状を軽減するために、第1の末梢神経エフェクタを介して第1の電気刺激を伏在神経に送達させ、第2の末梢神経エフェクタを介して第2の電気刺激を後脛骨神経に送達させる。いくつかの実施形態では、デバイスは、患者内への埋め込み用に構成されていない。フィードバック情報は、リアルタイムフィードバック情報を含み得る。第1の電気刺激は、例えば、約10Hz～約20Hzの周波数を有し得る。第2の電気刺激は、例えば、約5Hz～約30Hzの周波数を有し得る。フィードバック情報は、患者の自律神経系活動を含み得る。フィードバック情報は、心拍変動を含み得る。フィードバック情報はさらに、患者の夜間頻尿事象に関する情報を含み得る。フィードバック情報はさらに、患者の睡眠状態に関する情報を含み得る。

10

#### 【0007】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているのは、患者の排尿症状を治療する方法である。該方法は、第1の求心性末梢神経に対して皮膚表面上の第1の位置に第1の電極を位置決めするステップ、第2の求心性末梢神経に対して皮膚表面上の第2の位置に第2の電極を位置決めするステップ、第1の電極および第2の電極から離間した皮膚表面上の第3の位置に第3の電極を位置決めするステップ、第1の電極を介して第1の末梢神経に第1の刺激を送達するステップ、および第2の電極を介して第2の末梢神経に第2の刺激を送達するステップのうちの任意の数のステップを含み得る。いくつかの実施形態では、第3の電極は、第1の電極および第2の電極に対する單一共通リターン電極である。いくつかの実施形態では、第1の電極、第2の電極、および第3の電極は、第1の電極と第3の電極との間の電場が第1の求心性末梢神経を通過し、第2の電極と第3の電極との間の電場が第2の求心性末梢神経を通過するように位置決めされる。第1の刺激および第2の刺激は、膀胱機能に関連する少なくとも1つの脳または脊髄の自律神経フィードバックループを修正することができる。いくつかの実施形態において、第1の求心性末梢神経は、後脛骨神経を含む。いくつかの実施形態において、第2の求心性末梢神経は、伏在神経を含む。該症状は、例えば、過活動膀胱、夜間頻尿、尿意切迫、および/または頻尿を含み得る。いくつかの実施形態では、第1の電極、第2の電極、および第3の電極は全て、ウェアラブルデバイスに接続され、患者の膝に近接するふくらはぎ、患者の膝の遠位、足首および/または足に位置決めされる。

20

#### 【0008】

30

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているのは、患者の排尿症状を治療する方法である。該方法は、第1の末梢神経に対して皮膚表面上の第1の位置にアノードおよびカソードを含む第1の電極対を位置決めするステップ、第2の末梢神経に対して皮膚表面上の第2の位置にアノードおよびカソードを含む第2の電極対を位置決めするステップ、第1の電極対を介して第1の末梢神経に第1の刺激を送達するステップ、および第2の電極対を介して第2の末梢神経に第2の刺激を送達するステップのうちの任意の数のステップを含み得る。いくつかの実施形態では、第1の電極対および第2の電極対は、第1の電極対間の電場が第1の末梢神経を通過し、第2の電極対間の電場が第2の末梢神経を通過するように位置決めされる。第1の刺激および第2の刺激は、膀胱機能に関連する少なくとも1つの脳または脊髄の自律神経フィードバックループを修正することができる。

40

#### 【0009】

さらに本明細書に開示されているのは、患者の排尿症状を治療するシステムであって、いくつかの実施形態では、患者の膝に近接する患者のふくらはぎに位置決めされるように構成されたウェアラブルハウジング、第1の求心性末梢神経に対して皮膚表面上の第1の位置に位置決めされるように構成された第1の電極、第2の求心性末梢神経に対して皮膚表面上の第2の位置に位置決めされるように構成された第2の電極、第1の電極および第2の電極から離間した皮膚表面上の第3の位置に位置決めされるように構成された第3の電極、第1の電極を介して第1の末梢神経に第1の刺激を送達し、第2の電極を介して第2の末梢神経に第2の刺激を送達して、膀胱機能に関連する少なくとも1つの脳または脊髄の自律神経フィードバックループを修正するように構成されたコントローラのうちの任

50

意の数を含み得るシステムである。第3の電極は、第1の電極および第2の電極に対する單一共通リターン電極であり得る。第1の電極、第2の電極、および第3の電極は、第1の電極と第3の電極との間の電場が第1の求心性末梢神経を通過し、第2の電極と第3の電極との間の電場が第2の求心性末梢神経を通過するように位置決めされるように構成され得る。ウェアラブルハウジングは、第1の電極、第2の電極、および第3の電極の各々に取り付けられ得る。いくつかの実施形態では、第1の求心性末梢神経は後脛骨神経であり、第2の求心性末梢神経は伏在神経である。

#### 【0010】

本明細書に開示されているのは、患者の排尿症状を治療するシステムであって、アノードとカソードとを含み、第1の求心性末梢神経に対して皮膚表面の第1の位置に位置決めされるように構成された第1の電極対、アノードとカソードとを含み、第2の求心性末梢神経に対して皮膚表面の第2の位置に位置決めされるように構成された第2の電極対、第1の電極対を介して第1の末梢神経に第1の刺激を送達し、第2の電極対を介して第2の末梢神経に第2の刺激を送達して、膀胱機能に関連する少なくとも1つの脳または脊髄の自律神経フィードバックループを修正するように構成されたコントローラのうちの任意の数を含むシステムである。第1の電極対および第2の電極対は、第1の電極対間の電場が第1の末梢神経を通過し、第2の電極対間の電場が第2の末梢神経を通過するように位置決めされるように構成され得る。

#### 【0011】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているのは、患者の排尿症状を治療するためのウェアラブルデバイスである。

#### 【0012】

デバイスは、コントローラ、膀胱機能に関連する第1の求心性神経経路を経皮的に調節するように位置決めされるように構成された少なくとも1つの刺激電極を備える第1の末梢神経エフェクタ、膀胱機能に関連する第2の求心性神経経路を経皮的に調節するように位置決めされるように構成された少なくとも1つの刺激電極を備える第2の末梢神経エフェクタ、およびフィードバック情報を提供するように構成された少なくとも1つの入力ソースのうちの任意の数を含み得る。コントローラは、入力ソースからのリアルタイムフィードバック情報を受信するためのプロセッサおよびメモリを含み得、プロセッサによって実行されたときに、デバイスに、フィードバック情報に少なくとも部分的に基づく第1の電気刺激の1つまたは複数のパラメータを調整させ、第1の電気刺激とは別個のフィードバック情報に少なくとも部分的に基づく第2の電気刺激の1つまたは複数のパラメータを調整させ、膀胱機能に関連する第1の脳または脊髄の自律神経フィードバックループを修正することによって排尿症状を軽減するために、第1の末梢神経エフェクタを介して第1の求心性神経経路に第1の電気刺激を送達させ、膀胱機能に関連する第2の脳または脊髄の自律神経フィードバックループを修正することによって排尿症状を軽減するために、第2の末梢神経エフェクタを介して第2の求心性神経経路に第2の電気刺激を送達させる。第1の電気刺激および第2の電気刺激の1つまたは複数のパラメータを調整することによって、交感神経系および副交感神経系の活動のバランスを取ることができる。

#### 【0013】

いくつかの実施形態では、システムおよび方法は、経皮的表面刺激装置から下層の神経を興奮させる導電性皮膚界面を有するウェアラブルデバイスを含み得る。該デバイスは、例えば、Rosenbluthらの米国特許第9,452,287号、Wongらの国際公開2015/187712号、および国際出願PCT/US2016/037080号に記載されているデバイスのように、適切な神経を標的とするように位置決めされた刺激電極を用いて、ある範囲のユーザサイズに合わせてサイズ設定することができる。これらの特許の内容はそれぞれ、参照によって本願明細書に引用したものとする。

#### 【0014】

本発明は、いくつかの実施形態では、過活動膀胱および尿失禁の症状を改善するために経皮的感覚刺激を使用するウェアラブルシステムを示す。いくつかの実施形態では、この

10

20

30

40

50

システムの重要な要素により、習慣的な家庭での使用で、頻繁な外来診療の不便さ、および経皮的貫通脛骨神経調節または仙骨神経刺激の使用的侵襲的側面を回避することによって、末梢神経刺激の有効性を改善することができる。いくつかの実施形態は、有利には、膀胱機能のような生理学に関連する脳または脊髄経路に非侵襲的に影響を及ぼすために、末梢求心性神経経路の経皮的神経調節を利用することができる。

#### 【0015】

個人の生活に容易に組み込まれ、完全な可動性および使いやすさを可能にするウェアラブルな形態の慢性的末梢神経刺激は、泌尿器神経調節の有効性を改善することができる。しかしながら、経皮的貫通システムの家庭での使用は、患者にとって不便であり、技術的に困難であり得る。経皮的神経調節は、家庭での使用により適した様式であるが、現在のところ、慢性的な日常使用の必要性に応じて、フォームファクタによって制限される。さらに、反応性の側面およびより頻繁な使用の側面を追加することにより、そのような慢性使用のデバイスの有効性および快適性を大幅に改善することができる。10

#### 【0016】

末梢神経刺激が膀胱機能に及ぼす効果は、能動的刺激の期間中にのみ生じ得るか、または刺激が終了した後に刺激期間より長く持続し得る。排尿反射の調節または脳もしくは脊椎の可塑性の誘導のような様々なメカニズムが、これらの実験的および臨床的観察に関与し得る。さらに、刺激効果の発現は、急性的に（例えば、治療中または治療直後に）、または慢性的にいくつかの刺激セッションの後にのみ起こり得る。例えば、患者に関するアウトカムでは経皮的脛骨神経および／または伏在神経刺激の効果は、週1回の刺激セッションの開始後4～6週間で評価される。刺激は、基本的なメカニズムおよび有益な効果の時間経過に応じて、仙骨神経刺激のように連続的に、離散的にスケジューリングされたセッションで、またはオンデマンドの条件付きの形で、送達を必要とすることがある。条件付き刺激は、尿意切迫感を識別するための患者の制御、または緊急の症状または明らかな失禁への進化に関する不随意排尿筋収縮（IDC）の自動検出のいずれかに依存し得る。20

#### 【0017】

動物およびヒトの実験研究において膀胱機能への急性的および慢性的な影響が立証された、頸骨神経、陰部神経、および背側生殖器神経を含むいくつかの末梢神経が、泌尿器の神経調節の標的として選択され得る。伏在神経は、膀胱過興奮を急激に減少させることができる。伏在神経は、内側下肢の皮膚を刺激する純粋な感覚神経である。伏在神経が皮膚表面に近接していることにより、伏在神経が経皮的刺激のための有利な標的となる。脛骨神経および伏在神経の選択的刺激は、過活動膀胱の症状を軽減することができる。30

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0018】

【図1】膀胱機能に関連する非限定的な構造および経路を示す図である。  
【図1A】本発明のいくつかの実施形態に係る、刺激波形の例を示す図である。  
【図1B】本発明のいくつかの実施形態に係る、刺激波形の例を示す図である。  
【図2】本発明のいくつかの実施形態に係る、刺激プロトコルを組み込んだフローチャートを概略的に示した図である。40

【図3】本発明のいくつかの実施形態に係る、膝に近接して位置決めされるように構成されたふくらはぎバンド刺激装置を示す図である。

【図4A】本発明のいくつかの実施形態に係る、足首刺激装置を示す図である。

【図4B】本発明のいくつかの実施形態に係る、足首刺激装置を示す図である。

【図5A】神経刺激のための潜在的な電極配置位置の非限定的な実施形態を示す図である。50

【図5B】神経刺激のための潜在的な電極配置位置の非限定的な実施形態を示す図である。

【図5C】神経刺激のための潜在的な電極配置位置の非限定的な実施形態を示す図である。

【図6】本発明のいくつかの実施形態に係る、粘着性電極を有する刺激デバイスを示す図である。

【図7】本発明のいくつかの実施形態に係る、粘着性電極を有する刺激デバイスを示す図である。

【図8】本発明のいくつかの実施形態に係る、患者に取り付けられ得る薄い包帯状の電極を示す図である。

【図9】遠位伏在神経感知および/または刺激技術の実施形態を示す図である。

【図10】本発明のいくつかの実施形態に係る、ハウジングを含む刺激装置を示す図である。

【図10A】個別に指定可能な要素を有する電極アレイの一実施形態を示す図である。 10

【図10B】足首または他の所望の解剖学的位置におけるウェアラブルデバイス、ならびに標的神経の周囲の埋め込み型刺激電極を含む刺激システムの一実施形態を示す図である。

【図11A】1つ、2つ、またはそれ以上の個々の神経を標的とする末梢神経刺激のシステムおよび方法が提供され得る状態を示す図である。

【図11B】1つ、2つ、またはそれ以上の個々の神経を標的とする末梢神経刺激のシステムおよび方法が提供され得る状態を示す図である。

【図11C】1つ、2つ、またはそれ以上の個々の神経を標的とする末梢神経刺激のシステムおよび方法が提供され得る状態を示す図である。

【図11D】1つ、2つ、またはそれ以上の個々の神経を標的とする末梢神経刺激のシステムおよび方法が提供され得る状態を示す図である。 20

【図11E】1つ、2つ、またはそれ以上の個々の神経を標的とする末梢神経刺激のシステムおよび方法が提供され得る状態を示す図である。

【図12A】1つ、2つ、またはそれ以上の個々の神経を標的とする末梢神経刺激のシステムおよび方法が提供され得る状態を示す図である。

【図12】本発明のいくつかの実施形態に係る、円周方向または非円周方向であり、足首、膝、脚、または他の身体部分の周囲に装着され得るウェアラブルバンド（またはスリーブ）上に電極が配置され得る状態を示した図である。

【図13】本発明のいくつかの実施形態に係る、円周方向または非円周方向であり、足首、膝、脚、または他の身体部分の周囲に装着され得るウェアラブルバンド（またはスリーブ）上に電極が配置され得る状態を示した図である。 30

【図14】複数の神経を別々に刺激するように構成され得る少なくとも3つの電極を有する刺激システムの実施形態を示す図である。

【図15】複数の神経を別々に刺激するように構成され得る少なくとも3つの電極を有する刺激システムの実施形態を示す図である。

【図16A】本発明のいくつかの実施形態に係る、伏在神経刺激に関する臨床データを示す図である。

【図16B】本発明のいくつかの実施形態に係る、伏在神経刺激に関する臨床データを示す図である。

【図16C】本発明のいくつかの実施形態に係る、伏在神経刺激に関する臨床データを示す図である。 40

【図17A】本発明のいくつかの実施形態に係る、脛骨神経刺激に関する臨床データを示す図である。

【図17B】本発明のいくつかの実施形態に係る、脛骨神経刺激に関する臨床データを示す図である。

【図17C】本発明のいくつかの実施形態に係る、脛骨神経刺激に関する臨床データを示す図である。

【図17D】本発明のいくつかの実施形態に係る、脛骨神経刺激に関する臨床データを示す図である。

【図17E】本発明のいくつかの実施形態に係る、脛骨神経刺激に関する臨床データを示す図である。 50

す図である。

【図17F】本発明のいくつかの実施形態に係る、脛骨神経刺激に関する臨床データを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本明細書で使用される場合、用語「刺激する」および「刺激装置」は、一般に、標的領域の神経組織への信号、刺激、またはインパルスの送達を指す。このような刺激のニューロン活動への効果は、「調節」と呼ばれるが、簡潔にするために、「刺激する」および「調節する」という用語およびその変形は、本明細書では互換的に使用される場合がある。  
10 信号の神経組織への送達の効果は、興奮性効果または抑制性効果であり得、ニューロン活動における急性および/または長期的な変化を増強し得る。例えば、神経組織を「刺激する」または「調節する」という効果は、(a)ニューロンが活動電位を発火させるようにニューロンを脱分極させる、(b)ニューロンを過分極させて活動電位を阻害する、(c)ニューロンのイオン貯蔵を枯渇させて、発火活動電位を阻害する、(d)固有感覚入力と共に変化する、(e)筋収縮に影響を与える、(f)神経伝達物質の放出または取り込みの変化に影響を与える、または(g)発火を阻害するという効果のうちの1つまたは複数を含み得る。「固有感覚」とは、自分自身の身体部分の相対的な位置の感覚、または身体部分を動かすために使用される力を指す。固有感覚は、それ以外の場合には、体性感覚、運動感覚または触覚と呼ばれることがある。「固有受容体」は、神経系に固有感覚情報を提供する受容体であり、筋肉、関節、靭帯および腱の伸張受容体ならびに圧力、温度、光および音に対する受容体を含む。「エフェクタ」は、デバイスが標的神経を調節するメカニズムである。例えば、「エフェクタ」は、神経の電気刺激または固有受容体の機械的刺激であり得る。

【0020】

「電気的刺激」は、標的領域の軟組織および神経への電気信号の印加を指す。「クラウド」は、分散デバイス全体にわたってデータを分析、表示、および対話するためのインターネットのようなリアルタイムプロトコルを使用するコンピュータ通信のネットワークを指す。

【0021】

排尿症状の制御のための治療のいくつかの形態は、経皮的および/または経皮的貫通末梢神経刺激および/または埋め込み型陰部神経または仙骨神経刺激を含む電気的神経調節を含む。泌尿器系の神経調節は、下部尿路症状の制御において非常に有効であり得る。いくつかの実施形態では、腰仙部求心路の刺激によって排尿反射の調節が実現され得る。仙骨神経調節は、S3仙骨孔のレベルでのインプラントの外科的配置を含み得、非常に有効で耐久性があり得るが、侵襲的処置を必要とする。刺激は、連続的かつ開ループで行われ得る。仙骨刺激は、脊髄レベルまたは脊柱レベルでの排尿反射の調節につながる可能性がある。仙骨神経刺激は比較的長時間持続すると考えられているが、侵襲的であり、副作用には、臀部、下肢もしくは骨盤の痛み、リード部位感染、および泌尿器、腸または性機能における負の変化が含まれる。デバイスに関連する合併症には、バッテリの故障、リードの移動、またはデバイスの修正または外植が必要になる有効性の喪失が含まれる。

【0022】

場合によっては、間欠的な脛骨神経刺激を用いて、膀胱機能障害の調節が実現され得る。刺激の急性効果は、膀胱容量を含む膀胱内圧測定の測定値の改善を含み得る。刺激は、例えば、毎週30分のセッションで経皮針電極を用いて行われ得る。刺激は、連続的ではないので、持ち越し効果があり得る。経皮的貫通脛骨神経刺激の効果は、例えば、12週間後に維持され得るが、有効性を維持するためには、その後、毎月継続的にスケジューリングされたセッションが必要とされ得る。後脛骨神経の刺激は、脊髄反射または脳ネットワークがその効果に関与しているかどうかは不明であるが、膀胱活動を阻害している脊髄根L4-S3刺激をもたらし得る。刺激の期間後の持ち越し効果の存在は、脊椎または脳のいずれかのレベルの可塑性メカニズムを示唆している。

10

20

30

40

50

**【 0 0 2 3 】**

1つ、2つ、またはそれ以上の対象の標的神経の経皮的刺激、例えば、伏在神経および／または脛骨神経刺激は、様々な成功のレベルで尿失禁症状を制御することができる。しかしながら、いくつかの実施形態では、経皮的刺激が好ましい場合がある。在宅での刺激の実現可能性は、デバイス形状因子および現在のデバイスのプログラミング柔軟性の限界によって制限されてきた。

**【 0 0 2 4 】**

いくつかの実施形態では、脛骨および／または伏在神経のレベルでのより継続的な刺激は、例えば、尿失禁のような疾患に対する末梢神経刺激の有効性を潜在的に改善し得る。埋め込み型経皮的貫通脛骨神経刺激装置は、有効かつ安全であり得る。いくつかの実施形態は、特定の期間、例えば、約20分、約30分、約40分、約50分、もしくは約60分、少なくとも約20分、少なくとも約30分、少なくとも約40分、少なくとも約50分、もしくは少なくとも約60分、または約20分以下、約30分以下、約40分以下、約50分以下、または約60分以下の期間、患者にとって耐えられる感覚閾値もしくは感覚閾値下もしくは運動収縮閾値以下で、例えば、約1kHz～約100kHz、1Hz～約100Hz、約1Hz～約50Hz、約5Hz～約30Hz、または約10Hz～約20Hzの刺激の周波数を使用し得る。刺激の規則性および刺激波形の周波数を変化させることは、場合によっては、耐性または有効性を改善し得る。刺激の周波数を上げるほうがより有効であるかもしれないが、一日を通して継続的な経皮的刺激を提供するために、より慢性的な在宅ポータブルシステムが必要となる可能性がある。

10

20

**【 0 0 2 5 】**

感覚閾値以下または高周波数（例えば、約1kHz～約100kHz）の強度で刺激すると、末梢神経刺激に関連し得る不快感（ヒリヒリ感、しびれ、痛み）を回避することができる。正確な電極位置、大きさおよび表面接触は、刺激レベルおよび刺激を受ける解剖学的構造に大きな効果を有するので、感覚閾値は、各患者および各セッションについて較正される必要があり得る。この較正は、ユーザが刺激パラメータを手動で設定することによって、または別の方法でそれらの感覚閾値を示すことによって行われ得る。別の可能な実施形態は、デバイスが一連の刺激パラメータを自動的にスイープし、患者が最も快適なパラメータ値のセットを選択することである。別の可能な実施形態は、効果的かつ快適な刺激を提供した以前に選択されたパラメータ値のセットから患者が選択することである。

30

**【 0 0 2 6 】**

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているのは、限定的ではないが、泌尿器機能障害を含む疾患を改善する末梢神経刺激装置である。刺激は、膀胱機能に関連する1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の神経を標的とすることができる。神経は、例えば、内側および外側の足底神経枝および踵骨神経に分岐し得る脛骨神経または後脛骨神経を含み得る。伏在神経は、大腿神経の皮枝である。他の神経は、例えば、陰部神経、骨盤神経、背側生殖器神経、外肛門括約筋、および背側生殖器神経を含む。いくつかの実施形態では、後脛骨神経は、経皮的貫通脛骨神経刺激と同様の方法で経皮的に刺激され得るが、非侵襲的かつより長期的な方法で刺激され得る。いくつかの実施形態では、システムおよび方法は、埋め込み型および／または経皮的貫通要素のない経皮的要素のみを含む。

40

**【 0 0 2 7 】**

理論によって制限されるものではないが、膀胱の随意的制御は、大部分は自律神経系（ANS）を介して行われ得る。ANSは、身体の器官の正常な機能にとって重要であり得るバランスを維持する。例えば、下腹神経（交感神経）および骨盤神経（副交感神経）は共に、脳への膀胱充満に関する情報を伝達し、排尿を制御する弛緩収縮メカニズムを可能にするために協働する。図1は、膀胱機能に関連する非限定的な構造および経路を示す図である。

**【 0 0 2 8 】**

橋排尿中枢（PMC）の活性化は、膀胱の副交感神経活性化をもたらす。このことは、その後、膀胱の筋肉を収縮させ、尿道の筋肉を弛緩させる。中脳水道周囲灰白質（PAG

50

)を含むCNS構造が、膀胱が充满状態でなくなったという信号を受信したときに、排尿コマンドは停止する。

#### 【0029】

副交感神経系および交感神経系の不適切な活性化および阻害は、膀胱充满感、切迫感、不快感、および／または不随意排尿をもたらし得る。自律神経の活動に影響を与える末梢刺激は、異常な膀胱機能を矯正するために排尿反射回路を調節または中断するために使用され得る。この調節は、例えば、伏在神経、脛骨神経、またはその2つの組み合わせの刺激によって実現され得る。いくつかの実施形態では、システムおよび方法は、異常なネットワークをデフェーズする、オーバーライドするまたは遮るように設計された刺激スキームを使用する。いくつかの実施形態では、システムおよび方法は、排尿反射ループの交感神経動および副交感神経の活動のバランスを回復するように設計された刺激スキームを使用する。有利には、特定の実施形態は、膀胱機能に関連する脳または脊髄経路、および／または刺激部位（単数または複数）から離れた器官または標的部位を調節するために、1つ、2つ、またはそれ以上の末梢神経の経皮的求心性刺激を利用する。10

#### 【0030】

一般に、交感神経線維は脊髄のT11～L2分節に由来し、副交感神経線維はS2～S4脊髄分節に由来する。交感神経線維は、下腹神経および下腸間膜動脈神経節を通過し、副交感神経線維は、骨盤神経および神経叢内を移動する。場合によっては、この副交感神経調節の有効周波数帯域は、例えば、およそ10～20Hzの周波数帯域であり得るが、交感神経調節の周波数帯域は、場合によっては、30Hzほど高く、または5Hzほど低くなり得る。理論によって制限されるものではないが、場合によっては、高い周波数は快適さの利益をもたらし得、低い周波数はより十分な保護の利益をもたらし得る。20

#### 【0031】

いくつかの実施形態では、システムおよび方法は、交感神経系および副交感神経系を選択的に調節してバランスを取るために、遠位肢の表面上の周波数および空間選択性を含む刺激パラメータを含む。

#### 【0032】

理論によって制限されるものではないが、伏在神経のような第1の標的神経の刺激は、膀胱回路の交感神経調節を提供し得る。具体的には、例えば、伏在神経のような標的神経内の大きな有髄線維を興奮させるように調整された電気刺激は、下腹神経を介した膀胱回路への交感神経入力を介して、腰神経叢への体性求心性入力を提供し得る。交感神経は、ノルエピネフリンを放出し、アドレナリン受容体を活性化することにより、膀胱の排尿筋を弛緩させ、-アドレナリン受容体を活性化することにより、固有尿道括約筋を収縮させる。膀胱を弛緩させ、固有括約筋を収縮させることは、膀胱サイクルの充満および貯蔵段階における快適さをもたらし得る。第2の標的神経、例えば、脛骨神経の刺激は、膀胱回路の副交感神経調節を提供し得る。具体的には、脛骨神経の大きな有髄線維を興奮するように調整された電気刺激は、コリン作動性伝達物質の放出による骨盤神経を経由する膀胱回路への副交感神経入力を介して、仙骨排尿中枢である仙骨神経叢に対して体性求心性入力を提供する。また、骨盤底の体性遠心性神経から外尿道括約筋への入力もあり得、膀胱充满の求心性感覚を調節する。これらの回路の広範囲に接続された回路ベースのメカニズムのために、上記の全てのメカニズムは、いくつかの実施形態において、信号を調整して、その時間調整する中央皮質排尿中枢および橋排尿中枢を調節することができる。3040

#### 【0033】

該システムは、課題が主に日中の尿意切迫であるか、夜間の目覚め（夜間頻尿）であるか、または失禁であるかに関係なく、刺激パラメータを変化させ、特定の患者の過活動膀胱の症状を改善するために、1つまたは複数の神経を個別にまたは組み合わせて標的とする、予め指定されたプログラムの選択肢を実行することができる。あるいは、該システムは、夜間の目覚め事象、または搭載されているデバイスまたは二次デバイスに表示された手動入力の排尿を含む被験者の症状の履歴、HRVおよび電気皮膚反応を含む膀胱または全体の回路における交感神経および副交感神経の直接検出を含む多くのパラメータの閉ル50

ープであり得、および／または以前のデバイスの使用に基づく閉ループであり得、例えば、純粋な交感神経興奮は、副交感神経バランスの短い期間によって増強され得る。

#### 【0034】

いくつかの実施形態では、神経刺激は、抗コリン作動薬（例えば、オキシブチニン、トルテロジン、トロスピウム、ダリフェナシン、ソリフェナンシンおよび／またはフェソテロジン）、 $\alpha$ -アドレナリン作動薬（例えば、ミラベグロン）、抗痙攣薬（例えば、フルボキサート）、および／または抗鬱薬（例えば、デシプラミンまたはイミプラミンのような三環系抗鬱薬）、ホルモン剤（例えば、エストロゲンおよび／またはプロゲステロン）、またはボツリヌス毒素を含むがこれらに限定されない過活動膀胱のための1つ、2つ、またはそれ以上の薬物療法と相乗的に組み合わされ得る。

10

#### 【0035】

慢性的な非侵襲性刺激の使用は、快適に感覚ニューロンを興奮させるための特定の波形特性を伴い得る。使用される刺激の周波数は、適切な標的に優先的に影響を及ぼすために、例えば、約1Hz～約500Hz（例えば、約5Hz～約30Hz、例えば、約10Hz～約20Hzなど）、または約1kHz～約100kHzであり得る。いくつかの実施形態では、波形は、図1Aに概略的に示されるように、皮膚の炎症を最小限に抑えるために、2相の矩形であるか、または荷電平衡状態の波形であり得る。いくつかの実施形態では、例えば、2016年7月8日に出願された米国仮特許出願第62/360,265号に記載されているように、特に、1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の神経を刺激する場合には、波形は非対称であり得る。この特許の内容全体を参照により本願明細書に引用したものとする。いくつかの実施形態では、治療に対する患者の快適さおよび忍容性を高めるために、波形形状および立ち上がりエッジが変更され得る。いくつかの実施形態では、波形は、図1Bに示されているように、矩形信号内の高周波の正弦波を含み得る。反対方向の波形間の間隔は、荷電平衡を可能にする値に調整され得、第1の波形の興奮効果を第2の波形によって直ちに打ち消すことはできないが、皮膚の炎症を軽減し、快適さを高めるために界面での荷電を平衡状態にすることができる。場合によっては、0マイクロ秒～300マイクロ秒の間隔が有効である。波形の振幅は、最小の感覚閾値を超える知覚可能な振幅であり得るが、患者に耐えられないことはない程度に調整され得る。

20

#### 【0036】

いくつかの実施形態では、エフェクタは神経に対して興奮性であり得る。他の実施形態では、エフェクタは神経に対して抑制的であり得る。いくつかの実施形態では、該システムは、治療のある一部分の間で神経を興奮させ、治療の他の部分の間で神経を抑制するために使用され得る。

30

#### 【0037】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているものを含む波形は、慣れのような特定の影響を最小限に抑えるために、時間の経過とともに修正され得る。慣れを低減する1つの方法は、刺激の周波数、パルス幅、または振幅を修正することである。例えば、周波数またはパルス幅のようなパラメータのランダム化または疑似ランダム化は、慣れを低減することができる。ランダム化のためにガウス分布を使用することは、場合によっては有効であり得、確率的波形のような波形で使用され得る。慣れを低減する別の方法は、人間が慣れないと傾向がある、例えば、約60Hz以下、約55Hz以下、約50Hz以下、約45Hz以下、または約40Hz以下のような特定の閾値以下に周波数を下げることがある。

40

#### 【0038】

振幅のような他のパラメータを変化させることは、波形の快適さを改善する方法となり得る。例えば、刺激の振幅は、運動収縮を誘発することなく、強い知覚および感覚異常を発生させるのに必要な閾値に基づいて調整され得る。筋肉の興奮は、いくつかの実施形態では、不快な筋痙攣の感覚につながる可能性がある。この振幅はまた、セッションを通じて、人の位置または動作に応じて適切で快適な値に調節され得る。

#### 【0039】

50

本明細書に記載されている刺激波形は、例えば、脛骨神経および／または伏在神経のような標的神経に連続的に印加され得、または様々な持続時間の刺激を印加するのに適応した方法で、またはシステムの異なる入力に応答して、刺激波形の特性（振幅、周波数、およびパルス幅を含むが、これらに限定されない）を調節することによって、形成され得る。いくつかの実施形態では、該システムは、有効性を高めるように刺激を調節するために、デバイスによって測定された1つまたは複数の信号または患者もしくは医師によるデバイスへのフィードバック入力を使用する、閉ループ制御を含み得る。信号または入力は、例えば、デバイスに搭載されたセンサまたはデジタルエコシステムに接続されたセンサ、自律神経機能、反射性ループ完全性、または心拍変動を使用する興奮性の評価、筋交感神経活動（MSNA）の測定、および／または刺激信号を送信してEMGを用いて反応を測定することによるh-反射の測定のうちの任意の数を含み得る。いくつかの実施形態では、信号または入力はさらに、夜間の動きを夜間頻尿事象の尺度として測定するために、加速度計、ジャイロスコープ、赤外線ベースの運動センサ、および／またはマットレスの下の圧力センサを含むが、これらの限定されない、睡眠センサセットを含み得る。例えば、患者は睡眠中に刺激装置を装着することができ、治療は、まもなく起きる夜間頻尿事象の指標である夜間の不穏状態によって開始され得る。運動センサセット（例えば、加速度計、IRベースの運動センサなど）は、人が切迫感を感じたときに典型的に見られる脚の迅速な前後運動を測定することができる。EEGヘッドバンドは、異なる睡眠状態を測定するのに使用され得る。患者および／または医師の入力は、デバイスまたは別の接続デバイスへの治療の有効性および／または治療に関する満足度のフィードバックを提供することができる。また、刺激装置の使用は追跡され得、特定の刺激プログラム（例えば、指定された一連の刺激パラメータ）は、患者が示す症状または治療の結果に基づいて変更され得る。

#### 【0040】

いくつかの実施形態では、刺激装置は、睡眠の状態を評価し、装着者の睡眠状態に基づいて刺激を調節するためのセンサを備えたシステムの一部であり得る。センサは、運動センサ（例えば、装着式加速度計およびジャイロスコープ、またはビデオもしくは赤外線を介する無線運動追跡センサ）、体温を測定するための温度センサ、運動を測定するためのマットレスの下の圧力センサ、HRVを測定するため的心拍センサ、交感神経活動および副交感神経の活動を測定するためのセンサ、および／または装着者の睡眠状態を評価するために脳の活動を測定するためのEEGセンサを含み得る。例えば、副交感神経活動が上昇し得る徐波睡眠中に夜間頻尿事象が発生した場合、刺激パラメータは副交感神経活動に影響を及ぼすように、交感神経活動に対してはその逆に調節される。

#### 【0041】

いくつかの実施形態では、短期間の効果を得るために第1の刺激周波数が印加され得、第1の刺激周波数とは異なる（例えば、より高いまたはより低い）第2の刺激周波数は長期間の効果を得るために印加され得る。例えば、10Hzの刺激は短期間の効果をもたらし得、場合によっては、20Hzの刺激は長期間の効果をもたらし得る。一例として、10Hzの刺激は、急性治療のために治療の初期に（例えば、3週間）印加され、その後、長期間の維持または疾患治療のために20Hz刺激が印加され得るか、または所望の臨床結果に応じてその逆の方法で印加され得る。いくつかの実施形態では、特定の交感神経系および／または副交感神経系の標的および回路は、患者の基礎となる自律神経系活動に応じて、上向きまたは下向きの交感神経系および／または副交感神経系の活動を調節するよう特異的に標的化され得る。例えば、本明細書の他の場所に開示されているように、交感神経系および／または副交感神経系の活動を直接的または間接的に測定するデータおよび／またはセンサの利用は、例えばリアルタイムで、刺激パラメータを修正するために、ハードウェアおよび／またはソフトウェアコントローラへの閉ループフィードバック入力として利用され得る。

#### 【0042】

いくつかの実施形態では、治療（例えば、刺激）は、1日当たり、約5分、約10分、

約 15 分、約 30 分、約 45 分、約 1 時間、約 2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、約 6 時間、もしくはそれ以上の時間、少なくとも約 5 分、少なくとも約 10 分、少なくとも約 15 分、少なくとも約 30 分、少なくとも約 45 分、少なくとも約 1 時間、少なくとも約 2 時間、少なくとも約 3 時間、少なくとも約 4 時間、少なくとも約 5 時間、少なくとも約 6 時間、もしくはそれ以上の時間、または約 5 分以下、約 10 分以下、約 15 分以下、約 30 分以下、約 45 分以下、約 1 時間以下、約 2 時間以下、約 3 時間以下、約 4 時間以下、約 5 時間以下、約 6 時間以下、もしくはそれ以上の時間以下で印加され得る。いくつかの実施形態では、患者は、睡眠中のような夜間に、および / または覚醒時に治療される。治療は、所望の臨床結果に応じて、毎日もしくは毎週 1 回、2 回、3 回、4 回、5 回またはそれ以上、1 日おき、3 日おき、毎週、またはその他の間隔で繰り返され得る。

10

#### 【 0043 】

いくつかの実施形態では、反応性は、異なる時間帯に依存し得る。例えば、患者または医師（またはアルゴリズム）は、1 日を通して異なる発症時治療セッションを事前にスケジューリングすることができ、デバイスは、異なる時間帯に治療刺激を印加することができる。一例では、治療は、典型的な排尿量に関連する周波数で、日中に規則的または不規則な間隔で施される。夜間頻尿の治療において、刺激は、人の睡眠中に定期的な間隔にタイミングが合わせられ得る。いくつかの実施形態では、交感神経または副交感神経の活動の自然な日周パターンに基づいて自律神経機能不全を回復させるために刺激スキームが適用される。治療はさらに、人間が入力した、または前日の排尿インシデントからの機械学習によって予測された不規則な間隔で発生し得る。いくつかの実施形態では、第 1 の周波数（例えば、10 Hz または 20 Hz）治療は、急性の昼間の緩和のために午前中に適用され得、第 2 の異なるより高いまたはより低い周波数（例えば、20 Hz または 10 Hz）治療は、より長い夜間の緩和のために寝る前に施され得る。

20

#### 【 0044 】

いくつかの実施形態では、反応性は活動に依存し得る。例えば、夜間頻尿では、加速度計またはジャイロスコープのような運動センサは、所望の潜在的な排尿を示し得る人が起きているかどうかを感知することができる。その間に、デバイスは適切な刺激を印加するためにオンにされ得る。いくつかの実施形態では、排尿が終わると、デバイスはオフにされ得る。

#### 【 0045 】

30

いくつかの実施形態では、刺激の反応性は、装着者に関する生物学的尺度、例えば、これらに限定されないが、運動（例えば、加速度計、ジャイロスコープ、磁力計、屈曲センサ）、地面反力もしくは足圧（力センサもしくは圧力インソール）、筋活動（例えば、EMG）、心臓血管系の尺度（例えば、心拍数、心拍変動（HRV））、皮膚コンダクタンス（例えば、皮膚伝導反応、電気皮膚反応）、呼吸数、皮膚温度、および睡眠状態（例えば、目覚め、浅い眠り、深い眠り、REM）を収集し、記憶し、分析するためにデバイス内に収容された 1 つ、2 つ、またはそれ以上のセンサに依存し得る。ロジスティック回帰またはナイーブベイズ分類器のような標準的な統計的分析技術を用いて、これらの生物学的尺度を解析して、身体を動かさない状態であるか活動状態であるかのような装着者の活動状態、ストレスレベルおよび / または膀胱液量などを評価することができ、これらは、尿意切迫感の増強の予測因子として役立ち得る。

40

#### 【 0046 】

交感神経および副交感神経の活動は、マイクロニューログラフィ（MSNA）、カテコールアミン検査、心拍数、HRV、または電気皮膚反応を含むいくつかの方法によって測定され得る。HRV は、身体における自律神経活動の迅速かつ有効な近似を提供し得る。HRV は、心拍間の時間間隔（RR 間隔としても知られる）を分析することによって決定され得る。心拍数は、例えば、チェストストラップまたは指センサのような記録装置を介して正確に取得され得る。連続する RR 間隔間の差は、心臓の健康状態や自律神経活動の状況を示すことができる。一般的に言えば、健康な心臓であるほど、連続する RR 間隔の間の変動が大きくなる。この心拍間のデータは、個体の交感神経活動および副交感神経活

50

動のレベルを示すために使用され得る。周波数領域解析により、心拍周波数は別個の帯域に分離され得る。ほとんどの場合、高周波信号（約 0.15 ~ 0.4 Hz）は副交感神経活動を反映し、低周波信号（約 0.04 ~ 0.15 Hz）は交感神経活動および副交感神経活動の混合を表す。したがって、高周波（HF）信号と低周波（LF）信号との比をとることで、交感神経の緊張の近似が得られる。いくつかの実施形態では、HRVは、例えば、周波数領域法に加えて、時間領域法、幾何学的領域法の下で分析され得る。いくつかの実施形態では、心拍変動の増加は、副交感神経反応の増加および／または交感神経反応の減少を示し得る。心拍変動の減少は、副交感神経反応の減少および／または交感神経反応の増加を意味し得る。いくつかの実施形態において、システムは、ベースライン値（もしくは所望のHRV値の目標値）から約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約75%、約100%、もしくはそれ以上、または約5%超、約10%超、約15%超、約20%超、約25%超、約30%超、約35%超、約40%超、約45%超、約50%超、約75%超、約100%超、もしくはそれ以上、のHRVの増加または減少を感じし、それに応じて、1つ、2つ、またはそれ以上の刺激モダリティパラメータの変化を設定することができる。いくつかの実施形態では、1つ、2つ、またはそれ以上の刺激モダリティは、例えば、交感神経系および／または副交感神経系に関連する1つまたは複数の神経（例えば、末梢神経）への刺激の増加または減少を調節するように構成され得、治療に対する反応は、HRVの増加または減少、HRVの高周波成分の変化、HRVの高周波成分と低周波成分との比の変化を含むがこれに限定されない、副交感神経または交感神経の緊張の増加または減少を感じすることによって確認され得る。10

#### 【0047】

いくつかの実施形態では、膀胱反射ループの副交感神経活動および交感神経活動のバランスは、大腿動脈、膝窩動脈、後脛骨動脈、前脛骨動脈、および／または下行膝動脈のうちの1つまたは複数を含み得る膝の周りの主要な血管の1つを標的とする血流による光レベルの変動を測定するデバイス内に配置されたLED光源および光学センサを使用してパルスプレチスマグラフィーで測定された心拍変動の周波数解析によって評価され得る。

#### 【0048】

心拍数の光学的測定における誤差の大きな原因是、光学センサと測定される血管との間の相対運動によるモーションアーチファクトである。いくつかの実施形態では、光学心拍センサは、センサと標的血管との間の相対運動を低減するために、装着者の皮膚と接触するハウジングの側に粘着性物質を有する。30

#### 【0049】

いくつかの実施形態では、心臓活動を測定するための装着者の皮膚と接触する電気センサまたは血管の変化を測定するための圧力センサを含む、1つ、2つ、またはそれ以上の追加のセンサがデバイス内に配置され、心拍数測定の忠実度を改善するために光学センサと併用される。

#### 【0050】

いくつかの実施形態では、システムおよびデバイスは、センサデータからRR間隔を抽出し、RR間隔の変動を計算し、データを周波数領域に変換し、高周波信号、低周波数信号、および高周波数信号と低周波信号との比を計算するために、メモリおよびプロセッサを有する。40

#### 【0051】

いくつかの実施形態では、心拍センサは、心拍変動計算のための適切な日付を収集するために、一定期間、収集データを記憶する。一定期間は、場合によっては、1~60秒であり、10分まで延びることもある。

#### 【0052】

いくつかの実施形態では、例えば、電極のようなセンサを使用して、電気皮膚反応または皮膚コンダクタンスとしても知られる皮膚電位が測定され得る。電気皮膚反応は、情緒50

的ストレスによって引き起こされる皮膚の電気抵抗の変化であり、例えば、高感度検流計で測定可能である。理論によって制限されるものではないが、皮膚抵抗は皮膚の汗腺の状態によって変化する。発汗は交感神経系によって制御され、皮膚コンダクタンスは心理的または生理学的覚醒の指標となり得る。交感神経系が高覚醒状態になると、汗腺活動も増加し、このことが皮膚コンダクタンスを増加させる。このようにして、皮膚コンダクタンスは、測定され得る情緒的および交感神経的反応の尺度となり得、フィードバックデータは、例えば、交感神経系活動を減少させるように、刺激を調節するコントローラに送信され得る。感知され得る交感神経系および/または副交感神経系の活動に関連する他の非限定的なパラメータは、例えば、日中および/または夜間の特定の時間中の発汗、(交感神経活動および/または副交感神経活動が特に高い、または低い時点を決定して、潜在的にステージ1、2、3、4、またはREMのような睡眠状態を夜間頻尿と相関させるために)例えば、EEGヘッドバンドによって検出される睡眠状態、および/または動きを含む。

#### 【0053】

該デバイスはさらに、過活動膀胱を含む症状の発現数に反応し得る。1日でより多くの症状発現が見られる場合、例えば、刺激の振幅、刺激の持続時間、または治療セッションの回数を増加させることによって治療を増加することができる。

#### 【0054】

過活動膀胱のような症状の発現数は、システムおよびデバイスによって印加される刺激を制御する様々な方法で検出され得る。いくつかの実施形態では、患者は、膀胱排尿事象、切迫事象、または失禁事象を含むがこれらに限定されない過活動膀胱の症状に関連する事象をモバイルデバイス上に入力することができる。いくつかの実施形態では、GPSのようなデバイス上の位置特定サービスが、人が建物またはトイレに入った時点を検出することができる。

#### 【0055】

いくつかの実施形態では、膀胱排尿に関する情報は、所望量の治療をより適切に適用するために、人が消費した水分量の理解と組み合わせられ得る。例えば、個体がより多くの飲料を消費した日には、より多くの膀胱排尿が期待される。図2は、本発明のいくつかの実施形態に係る、刺激プロトコルを組み込んだフローチャートを概略的に示した図である。1日に患者が摂取する飲料の時間、量、および種類は、ボックス200に示されているように、手動で、またはソフトウェアアプリケーションのように電子的に記録され得る。いつ、何が消費されたのかを知ることは、いつ、どのくらいの量を人の膀胱から排尿しなければならないかを予測するために用いることができ、それに応じて治療量が適用され得る。人体内の一定量の水分の処理時間に関する情報は、患者からの追加情報(例えば、性別、体重、身長、および初期骨盤超音波プロシージャを使用して測定する可能性のある膀胱サイズ)と共に、文献研究と通して予測するのに使用され得る。必要な治療量およびタイミングを予測するためのこのデータの処理および統合(ボックス202に示す)は、単一のデバイス内で、または別の別個のデバイス、例えば、携帯電話を使用して行われ得る。このように、刺激204は、人が経験する症状の発現数に基づいて、それに応じて印加され得る。

#### 【0056】

消費された飲料の時間および種類を記録する1つの方法は、例えば、スマートフォン、タブレット、または他のデバイス上のジャーナルまたは日誌による方法である。これを実現するための別の方法は、1日で消費された飲料の種類および量を識別して、この情報をシステムまたはデバイスに同期させるスマートカップのようなデバイスを使用する方法である。この情報は、有利には、1日で消費された液体量の自動ジャーナルであり得る。

#### 【0057】

膀胱の制御および快適さは、膀胱反射回路の交感神経、副交感神経、体性遠心性および求心性神経支配の微妙なバランスを必要とする。いくつかの実施形態では、膀胱反射回路に、交感神経、副交感神経および体性感覚の入力を提供する少なくとも2つの神経を標的

10

20

30

40

50

するために、可変周波数刺激装置が3つ以上の電極と電気的に接続される。いくつかの実施形態では、該デバイスは、該デバイスを身体にしっかりと保持するための締結機構によって、膝のすぐ下に取り付けられた膝ストラップ内に配置される。いくつかの実施形態では、粘着性ヒドロゲルから構成された電極は、該デバイスのハウジング内に配置されて、該デバイスを装着者の皮膚に接着できるようにする。

#### 【0058】

いくつかの実施形態では、図3に概略的に示されているように、神経刺激装置は、ふくらはぎバンド357状に設計され得、ふくらはぎバンド357に取り付けられ、後脛骨神経および伏在神経を経皮的に刺激するために膝のすぐ遠位に位置決めされるように構成された刺激装置ハウジング359を有する。図4A～図4Bに示されているように、神経刺激装置は、刺激装置ボックス402(図4Aに示す)を備えた足首装具もしくはアンクレット400または足首装具(図4Bに示す)を含み得る。このフォームファクタはさらに、例えば、靴下、靴、ブーツ、またはストッキングにまで拡張され得る。これらのフォームファクタは、コンパクトであり、必ずしも歩行を妨げるものではないので、場合によつては有利であり得る。電極は、例えば、導電性ポリマーまたは銀の織物の形態で衣類に組み込まれ得る。いくつかの実施形態では、導電性バッキング層(例えば、可撓性ポリマー基板上に配置された金属箔材料)および導電性バッキング層上に配置された皮膚接触層を含むドライ電極のようなドライ電極が利用され得、ドライ電極は、例えば、ポリマー材料、プラスチック材料、またはゴム材料、およびシリコーン材料、プラスチック材料、またはゴム材料全体に実質的に均一に分散された導電性充填材料(例えば、粉末、微粒子材料、金属、炭素、これらの混合物、または導電性コーティングで処理された多孔質材料)を含み得る。いくつかの実施形態では、皮膚接触層は、ヒドロゲルまたは液体でコーティングされていない皮膚に面する表面を有する。

10

#### 【0059】

いくつかの実施形態では、装具または靴下の織りは、一般に見られる足首丈の靴下の織りと同様に、膝、ふくらはぎ、足首、または該デバイスの他の所望の領域に密着するよう設計され得る。電極は、例えば、従来のヒドロゲルから作製することも可能である。粘着性電極では、該デバイスが足の上で滑りにくいので、留め具またはベルクロ(登録商標)のような締結要素が必要な場合がある。いくつかの実施形態では、例えば、膝、ふくらはぎ、足首の装具またはアンクレットの実施形態は、足の上面(背部)または底面(腹)上有する電極位置にまで延長され得る。場合によつては、足底に電極を備えた靴下が、靴下を通って足首の近くに位置する電子モジュールに接続された状態で使用され得る。

20

#### 【0060】

図5Aは、神経刺激のための潜在的な電極配置位置の非限定的な実施形態を示す図である。図5Bは、神経刺激のための潜在的な電極配置位置の非限定的な実施形態を示す図である。図5Cは、神経刺激のための潜在的な電極配置位置の非限定的な実施形態を示す図である。本明細書に開示されているものを含むセンサシステムは、有線または無線で刺激装置502に通信することができる。脛骨刺激装置の電極の配置は、脛骨神経に沿って(図5A)、足の底に(図5C)、もしくは足首のいずれかの側または刺激装置に取り付けられた側に(図5B)取り付けられた電極500によって異なり得る。

30

#### 【0061】

いくつかの実施形態では、図6～図7の実施形態に示されているように、電極606が粘着性である場合、円周方向にまたは非周方向に身体の一部、例えば、四肢を包み込む、包帯状のデバイス600が作製され得る。ストリップは、環状、正方形、長方形、三角形、または他の形状を含む任意の形状であり得る。場合によつては、電子機器は、消耗品が捨てられたときに、デバイス600全体から部位604に取り外し可能に取り付けられ得る取り外し可能なハウジング602の内部に配置され得る。図6は、デバイス600の底面図であり、図7はデバイス600の上面図である。

40

#### 【0062】

別の実施形態では、図8に示されているように、薄い包帯状の電極802が患者に取り

50

付けられ得る。電力は、膝バンド、大腿バンド、ふくらはぎバンド、アンクレット 800 または靴下のように、例えば、膝または足首のような標的の身体領域の周りにゆるく巻き付けられた、または電極のほぼ近くの靴の側に配置されたバッテリ源から結合され得る。いくつかの実施形態では、電力は、例えば、電磁誘導充電を介して、電極 802 に無線で送達され得る。この構成は、いくつかの実施形態では、消耗品を非常に薄くすることができ、消耗品が非常に粘着性のあるものであっても（これは接着包帯に類似する）、皮膚界面の快適さを高めることができるという点において、有利であり得る。この実施形態はさらに、電極包帯が足の底に配置されている場合の使用にも適応し得る。場合によっては、電子機器は、靴の上部または靴底に配置され得る／留められ得る。

## 【0063】

10

脛骨神経に加えて、または脛骨神経の代わりに、動物および人間の実験研究において膀胱機能への急性的および／または慢性的効果のある、陰部神経および背側生殖器神経を含むいくつかの末梢神経が、泌尿器の神経調節の標的として役立ち得る。伏在神経刺激は、膀胱過剰興奮性を急性的または慢性的に低減することができる。伏在神経は、内側下肢の皮膚を刺激する純粋な感覚神経である。伏在神経は皮膚表面に近接することにより、いくつかの実施形態においては、伏在神経が経皮的刺激のための有利な標的となる。いくつかの実施形態において、伏在神経の選択的刺激は、過活動膀胱症状を有利に軽減することができる。いくつかの実施形態では、末梢神経は、過活動膀胱の症状の急性的または慢性的な緩和を証明するために、および／または交感神経および／または副交感神経の活動を変更するために、特定の同じまたは異なる周波数で別々に標的化され得る。

## 【0064】

20

膀胱機能に対する末梢神経刺激の効果は、いくつかの実施形態では、能動的刺激の期間中にのみ起こり得るか、または刺激が停止した後の刺激期間よりも長く持続し得る。本明細書に開示されているシステムおよび方法を使用して、排尿反射の調節または脳および／または脊椎可塑性の誘導のような異なるメカニズムが引き起こされ得る。さらに、場合によっては、刺激の効果の発現は、急性的に、または慢性的にいくつかの刺激セッションの後にのみ、発生し得る。例えば、患者に関するアウトカムでは経皮的または経皮的貫通脛骨神経刺激の効果は、いくつかの実施形態では、毎週の刺激セッションの開始後 4～6 週間で評価される。刺激は、基本的なメカニズムおよび有益な効果の時間経過に応じて、仙骨神経刺激のように連続的に、離散的にスケジューリングされたセッションで、またはオンデマンドの条件付きの形で、送達を必要とすることがある。条件付き刺激は、尿意切迫感を識別するための患者の制御、または緊急の症状または明らかな失禁への進化に関与する不随意排尿筋収縮（IDC）の自動検出のいずれかに依存し得る。

## 【0065】

30

背側生殖器神経および／または陰部神経の条件付き刺激は、いくつかの実施形態においては有利であり得る。代替的または追加的に、連続的な刺激を利用して膀胱症状を制御することができる。いくつかの実施形態において、条件付き刺激の利点は、症状制御のカスタマイズ、電池寿命の向上、および連続刺激による慣れのリスクの低減を含み得る。過活動膀胱に対する患者制御の条件付き刺激装置は、失禁への進行の前に切迫感症状を抑制するのに有効であり得る。

## 【0066】

40

刺激周波数は、所望の臨床結果に応じて変化し得る。いくつかの実施形態では、約 10 Hz～約 33 Hz、約 10 Hz～約 30 Hz、約 10 Hz～約 20 Hz、もしくは約 20 Hz～約 33 Hz、または約 10 Hz、約 15 Hz、約 20 Hz、約 25 Hz、約 30 Hz、約 33 Hz、約 35 Hz、もしくはそれ以上、または少なくとも約 10 Hz、少なくとも約 15 Hz、少なくとも約 20 Hz、少なくとも約 25 Hz、少なくとも約 30 Hz、少なくとも約 33 Hz、少なくとも約 35 Hz、もしくはそれ以上のような比較的高い周波数が使用され得る。刺激周波数はさらに、標的とされる特定の神経に合わせて調整され得る。いくつかの実施形態では、2 Hz のようなより低速の刺激は、膀胱機能における興奮性効果を有し得、失禁を悪化させ得る。しかしながら、いくつかの実施形態では、約

50

10 H z、約 9 H z、約 8 H z、約 7 H z、約 6 H z、約 5 H z、約 4 H z、約 3 H z、約 2 H z、または約 1 H z の周波数が利用され得る。いくつかの実施形態では、刺激周波数は、例えば、約 1 k H z ~ 約 100 k H z、例えば、約 10 k H z ~ 約 50 k H z のような k H z 範囲内であり得る。刺激は、いくつかの実施形態では、規則的、不規則的、またはランダムであり得る。いくつかの実施形態では、1つ、2つ、またはそれ以上の神経の周波数または複数の周波数は、例えば、約 1 H z、2 H z、3 H z、4 H z、5 H z、6 H z、7 H z、8 H z、9 H z、10 H z、11 H z、12 H z、13 H z、14 H z、15 H z、16 H z、17 H z、18 H z、19 H z、20 H z、21 H z、22 H z、23 H z、24 H z、25 H z、26 H z、27 H z、28 H z、29 H z、30 H z、35 H z、40 H z、45 H z、50 H z から選択され得る。いくつかの実施形態では、同じまたは異なる周波数または周波数範囲のうちの2つ以上が、同じまたは異なる標的神経に印加され得る。10

#### 【 0 0 6 7 】

下肢における刺激の正確な位置は、所望の標的に応じて変化し得る。例えば、脛骨神経は、足首のレベルで、または膝の後ろで刺激され得る。伏在神経領域は内側下肢の上にあるので、場合によっては、神経の刺激は、足首または膝の近くで行われ得る。

#### 【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態では、過活動膀胱および／または尿失禁を治療するために、伏在神経の刺激が、脛骨神経刺激の代わりに使用され得る、または脛骨神経刺激と併用され得る。伏在神経は上肢を通り、膝の内側に沿って下降し、下脚の脛骨側に沿って下降して、2本の枝に分かれ、枝は、足首、および足首の前を通って足の内側に沿って延びる枝に至る脛骨に沿って下降し続ける。20

#### 【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態では、足首または下肢または膝または上肢の周囲に装着された刺激装置は、伏在神経、および任意で、脛骨神経を刺激するために使用され得る。他の実施形態では、刺激装置は、他の位置で伏在神経を刺激するために、脚または足の任意の他の部分の周囲に装着され得る。刺激装置の電極（単数または複数）は、伏在神経に近接して、または伏在神経の上に配置され得る。

#### 【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態では、刺激は電気的であり、患者の皮膚上に配置された電極を使用して経皮的に施され得る。いくつかの実施形態では、伏在神経の刺激は、患者作動によるものであり得る。いくつかの実施形態では、伏在神経の刺激は、自動および／または患者作動によるものであり得る。いくつかの実施形態では、伏在神経の刺激は、単に患者作動によるものであり得、つまり、刺激は患者が起きている間にのみ施されるということである。患者が眠っている間の刺激が望まれる場合、自動化刺激療法が行われ得る。30

#### 【 0 0 7 1 】

図 9 は、遠位伏在神経感知および／または刺激技術の実施形態を示す図である。いくつかの実施形態では、治療は、仰臥位、直立位、または座位で行われ得る。いくつかの実施形態では、棒状電極（例えば、3 cm）が使用され得る。参照電極（R）は、踝と前脛骨筋腱との間の内果の最も高い隆起部のわずか前方に位置決めされ得る。活性電極（A）は、前脛骨筋腱に近接してわずかに内側に位置決められ得る。例えば、接地電極（G）のようなリターン電極は、例えば、記録電極とカソードとの間に配置され得る。刺激点（S）に関して、カソード（C）は、例えば、脛骨の内側縁の深部にある活性電極の近位側 14 cm に配置され得る。アノード（A）は、例えば、近位に存在し得る。いくつかの実施形態では、デバイスの設定は、感度 - 2 ~ 5 µV / division、低周波フィルタ - 20 H z、高周波フィルタ - 2 k H z、掃引速度 - 1 ms / division のいずれかを含み得る。いくつかの実施形態では、腰仙骨神経叢の後部を通る L 3 および L 4 神経根が試験され得る。いくつかの実施形態では、参照電極（R）のような感知要素およびそれに関連する構成要素は必要とされない場合がある。40

#### 【 0 0 7 2 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、1つ、2つ、またはそれ以上の神経を刺激するためのデバイスが図10に概略的に示されている。デバイス10は、ハウジング20と、1つ、2つ、またはそれ以上のエフェクタ30と、電源50と、および／または制御装置40とを含み得る。いくつかの実施形態では、該デバイスは、1つまたは複数のセンサ70をさらに含む。該エフェクタは、パルス発生器と電気刺激を送達するための電極とを含み得、および／または、例えば、振動刺激のような機械的刺激を送達するための機械的刺激装置であり得る。該センサは、例えば、加速度計、ジャイロスコープ、および神経活動および筋肉活動を含む電気的活動を測定するための電極を含み得る。

#### 【0073】

いくつかの実施形態では、図10Aに示されているように、該デバイスは、刺激が標的化され得るように2次元または3次元配列の電極1000を含み得る。要素1002は、刺激の位置が、オンザフライで、または電子参照のような各セッションにつき調整され得るように、個別にアドレス可能であり得る。あるいは、該要素は、該デバイスをカスタマイズするために電極接続部が切断または接合される機械的構成のように、個々のユーザ用に構成され得る。

10

#### 【0074】

図10Bは、足首または他の所望の解剖学的位置のウェアラブルデバイス1010と、例えば、脛骨神経のような標的神経1030の周りの埋め込み型刺激電極1020とを含む刺激システム1001の一実施形態を示す。別の実施形態では、該ウェアラブルデバイスは、皮下的、経皮的、および／または経皮的貫通要素を含む刺激システムの構成要素であり得る。例えば、該ウェアラブルデバイスは、埋め込み型刺激デバイスと通信して該デバイスに電力を供給し、該デバイスを制御し得る。さらに、埋め込み型電極は、インプラント内に収容され、外部電源または該ウェアラブルデバイスから無線で充電される充電式バッテリによって電力供給され得る。あるいは、該ウェアラブルデバイスは、患者が指示する位置または医療設定のいずれかで経皮針の位置を指示するために使用される案内アレイを含み得る。

20

#### 【0075】

いくつかの実施形態では、神経を刺激する埋め込み型電極は、外部刺激ユニットによって電力供給され得、刺激パルスは、容量結合または誘導結合を使用して電極および神経に直接結合される。いくつかの実施形態では、該ウェアラブルデバイスは、データを記憶するために外部コンピュータまたはデバイス（例えば、タブレット、スマートフォン、スマートウォッチ、またはカスタム基地局）と通信することができる。該ウェアラブルデバイスと外部デバイスとの間の通信は、直接的接続、物理的接続であり得、または、例えば、Blueooth（登録商標）、Wi-Fi、Zigbee、GSM（登録商標）、もしくは移動体のような無線通信接続によるものであり得る。いくつかの実施形態では、該システムは、アプリを介するスマートフォンのような外部のポータブルコンピュータデバイス、または他のモバイルデジタルインターラクションと通信する。該デバイスは、最後の排尿および水分摂取からの時間、または近づきつつある尿失禁または尿意切迫感の症状の発現を予測する生体測定データのように、ユーザが入力した、または生物学的センサから自動的に取得された関連事象の情報を追跡するために使用され得る。この情報は、刺激パラメータ（波形、振幅、オン／オフ）を調整する、またはユーザの挙動を示唆するために、ループを閉じるのに使用され得る。

30

40

#### 【0076】

いくつかの実施形態では、該ウェアラブルデバイスは、装着者の位置を追跡し、活動を評価するためのGPSまたは同様のデバイスを有し得る。GPS測定値は、装着者の活動の背景（例えば、ジムにいるか、オフィスにいるか）を判断する、またはランニングまたはサイクリングのような特定の活動中の高低差を判断するために、マッピングまたは位置特定システムと組み合わせられ得る。

#### 【0077】

いくつかの実施形態では、該ウェアラブルデバイスは、刺激時間、刺激セッションの持

50

続時間、および刺激ユニットによって使用される電力を含む、刺激ユニットによって施される刺激に関するパラメータを追跡することができる。このデータは、該ウェアラブルデバイス内のメモリに記憶され、該ウェアラブルデバイスによって処理され、および／または外部コンピューティングデバイスに送信され得る。

#### 【0078】

該刺激ユニットは、電極の接続を検出するために、すなわち、(1) 例えば、R F I Dを介して、固有のコードを通信する適切な固有の電極が設置されている(例えば、異なるまたは不正確なタイプの電極を使用していない)ことを確認するために、(2) 過度の使用を防止するように各々の電極の使用回数を調整するために、および／または(3) 軽いショックを防止するように電極のないデバイスの使用を防止するために、スイッチまたは電気センサを使用することができる。10

#### 【0079】

いくつかの実施形態では、システムは、皮膚の快適さを高めるための特徴を含み得る。1つの解決策は、低周波心拍(10～200 Hz)にわたって高周波キャリア(例えば、1 kHz以上のkHz)を使用すること、または2つの波形の相互作用が結合して低周波心拍を生成するように電極を位置決めすることである。

#### 【0080】

いくつかの実施形態では、図11A～図11Eに示されているように、1つ、2つ、またはそれ以上の個々の神経を標的とする末梢神経刺激のシステムおよび方法が提供され得る。いくつかの実施形態では、システム10は、個体への経皮的電気治療のカスタマイズおよび最適化を可能にし得る。特に、記載されているデバイス10は、1つ、2つ、またはそれ以上の神経の電気刺激のためのデバイスである。例えば、2つの電極の実施形態は、脛骨神経および／または伏在神経を刺激するために使用され得る。いくつかの実施形態においては、これらの特定の神経を標的とし、適切にカスタマイズされた刺激を利用することは、より効果的な治療となり得る。いくつかの実施形態では、標的神経は、過活動膀胱を治療するために使用され得る脚部の神経、例えば、脛骨神経および／または伏在神経を含み得る。いくつかの実施形態では、デバイス10は、脚、膝、または足首に装着されるように構成され得、ハウジング12およびバンド14またはスリープで形成され得る。いくつかの実施形態では、ハウジング12内に配置された電子機器およびセンサは、本明細書内で説明されているように、膀胱充満の徵候または過活動膀胱の他の症状を測定することができる。電子機器は、例えば、パルス発生器、コントローラ、および加速度計および／またはジャイロスコープのような1つ、2つ、またはそれ以上のセンサ、および／または神経活動を測定するための電極を含み得る。バンド14および／またはハウジング12内の電気接点および／またはトレースは、刺激波形をパルス発生器から使い捨て可能であり得る電極16に伝達する。バンド12内の接点の位置は、脛骨神経および／または伏在神経のような特定の神経、または本明細書に開示されているものを含む他の神経を標的とするように配置され得る。ハウジング12はさらに、該デバイスの装着者に刺激およびセンサデータに関するフィードバックを提供するためのデジタル表示画面を有することができる。2030

#### 【0081】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているのは、自律神経機能不全を評価するために(例えば、交感神経および副交感神経の活動のバランスを取るために)心拍変動の緩やかな変化を測定するためのセンサ、および／または全体的な活動を測定するための加速度計を含む、伏在神経および後脛骨神経を標的とするために該デバイス全体またはその一部が膝のすぐ下に位置決めされるように構成された二重神経刺激装置であり、標的となる神経および刺激の周波数はセンサデータに基づいて制御される。標的神経の各々の刺激は、個別にオンまたはオフにされ得、必要に応じて、刺激周波数は、過活動膀胱のような疾患に起因する症状を急性的または慢性的に緩和させるために個別に調整され得る。40

#### 【0082】

いくつかの実施形態では、治療デバイス10は、刺激装置もしくはパルス発生器18、50

センサ 20、および命令を実行するためのコントローラもしくはプロセッサ 22 のような他の関連電子機器、命令を記憶するためのメモリ 24、ディスプレイおよびボタンを含み得るユーザインターフェース 26、通信モジュール 28、充電式であり得るバッテリ 30、および任意で、バッテリ 30 を充電するための誘導コイル 32などを収容する電子ボックスもしくはハウジング 12 を含むウェアラブルデバイスであり得る。デバイス 10 はさらに、例えば、全ての構成要素と一緒に保持し、個体の脚、膝、足、または足首の周りに該デバイスをしっかりと固定するためのバンドまたはスリーブを含み得る。該デバイスは、例えば、バンドまたはスリーブ上に一対の電極を含み得る。

#### 【 0 0 8 3 】

さらなるシステムおよびデバイスの実施形態は、図 12 および図 13 に示されており、電極は、円周方向または非円周方向の電極であり得、かつ足首、膝、脚または他の身体の部分の周囲に装着され得るウェアラブルバンド（またはスリーブ）上に配置され得る。ウェアラブルバンドは、「SYSTEMS AND METHOD FOR PERIPHERAL NERVE STIMULATION TO TREAT TREMOR WITH DETACHABLE THERAPY AND MONITORING UNITS」と題された国際出願第 PCT / US 2016 / 37080 号にさらに記載されているような取り外し可能 / 分離可能なコントローラを含み得る。この特許の内容全体を参照によって本願明細書に引用したものとする。図示されているように、該ウェアラブルバンドは、2つ以下の神経を刺激するために使用され得る2つの電極を有する。しかしながら、他の実施形態は、N 個以下の神経を刺激するための N 個の電極、または N 個の神経を刺激するための N + 1 個の電極（例えば、1つの神経を刺激するための 2 個の電極、2つの神経を刺激するための 3 個の電極、または 3 つの神経を刺激するための 4 個の電極）を有し得る。

#### 【 0 0 8 4 】

図 12 は、使い捨て電極 802、804 を有するウェアラブルバンド 800 を示す。使い捨て電極 802、804 は、導電性ヒドロゲルでコーティングまたは被覆され得、ストリップ 806 を受容するためのレセプタクル 808 を有し得るウェアラブルバンド 800 に取り外し可能に取り付けられ得るストリップ 806 上に配置され得る。ストリップ 806 およびバンド 800 は、電極がコントローラ 810 に電気的に接続されるように電気接点およびフレキシブル回路を有し得る。様々な身体部分のサイズに適応させるために、使い捨てストリップ 806 には様々な電極間隔が設けられ得る。このことにより、1つのバンドサイズで異なる身体部分のサイズを有するユーザに対応することができる。ヒドロゲルは乾燥する可能性があるので、ヒドロゲル被覆電極は、図 12 に示されているように、定期的に、例えば、1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日で配置および交換され得る取り外し可能な電極との併用により適している。

#### 【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、3つ以上の電極の刺激が、2つ以上の神経を刺激するのに使用され得る。図 12A に示されているように、いくつかの実施形態では、アレイを駆動するために使用される電子および電気回路 1200 は、各チャネルのスイッチ 1210 を開閉することによって所定時間、個々の電極 1202 を刺激装置 1208 の2つの接点 1204、1206 のいずれか1つに接続することができる調節可能なスイッチを含み得る。損傷または不快感を引き起こす可能性のある電流サージを防止するために、皮膚の炎症および火傷を防止するために荷電平衡が重要であり得、電流 I/O リミッタ 1214 によって個別に電流制限され得るので、各チャネルは DC 遮断回路 1212 を含み得る。この電流制限は、特定の患者または患者群について、所定の認容性閾値に設定され得る。

#### 【 0 0 8 6 】

特定のノードへの電流を制限または遮断するためにポリヒューズ（polyfuse）のような多くのトランジスタ回路または構成要素が存在する。刺激装置、スイッチ、および電流リミッタのようなこれらの回路およびその構成要素は、リアルタイムでマイクロプロセッサ 1216 によって制御され得、および / またはプログラム可能であり得る。

10

20

30

40

50

のスイッチマトリクスは、最大柔軟性を実現するために、所定時間で複数の電極同じ刺激装置接点に接続することを可能にする。さらに、電極は、両極性パルスを生成するために、刺激装置の正および負の接点間で切り替えられ得る。

#### 【0087】

図13は、埋め込み型電極902、904を有するウェアラブルバンド900の一実施形態を示す。埋め込み型電極902、904は、バンドに埋め込まれたフレキシブル回路を介して分離可能なコントローラ910と電気的に通信するドライ電極であり得る。場合によっては、ドライ電極は、バンド交換が必要になる前に、例えば、少なくとも1ヶ月間、2ヶ月間、または3ヶ月間のように、数ヶ月間使用され得る長期使用電極に、より適し得る。いくつかの実施形態では、該バンドは、交換の前に比較的長い期間使用され得る使い捨てバンドであり得る。10

#### 【0088】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているのは、過活動膀胱を含むがこれに限定されない疾患の治療のために、複数の神経を刺激するためのシステムおよび方法である。過活動膀胱のような疾患の治療には、伏在神経および脛骨神経のような2つ、3つ、またはそれ以上の神経の刺激が使用され得る。二重神経刺激は、場合によっては、例えば、伏在神経刺激および脛骨神経刺激の効果を相乗的に組み合わせることによって、治療の有効性を相乗的に高めることができる。以下の図14および図15に関連して開示されているものを含むいくつかの実施形態では、該システムは、第1の標的神経の刺激（本明細書に列挙されている周波数および他のパラメータのような刺激パラメータを含む）および第2の標的神経の刺激をそれぞれ別個に制御するように構成され得る。すなわち、第1の標的神経および第2の標的神経は、同じまたは異なるパラメータで刺激され得、同時にもしくは交互に、または他の方法で刺激され得る。いくつかの実施形態では、該刺激システムは、複数の独立した刺激回路、または1つ、2つ、またはそれ以上の神経の刺激パラメータを切り替えるように構成されたコントローラを有する共通回路を含み得る。20

#### 【0089】

いくつかの実施形態では、図14に概略的に示されているように、システム1400は、3つの電極、すなわち、第1の神経、例えば、脛骨神経1402の上に位置決めされる第1の電極1404と、第2の神経、例えば、伏在神経1408の上に位置決めされる第2の電極1406と、最初の2つの電極1404、1406とは反対側に、例えば、脚の外側に位置決めされる第3の電極1410とを使用し得る。この第3の電極1410は、他の2つの電極1404、1406用の共通のカソードとして機能する。3つの電極1404、1406、1410は、最初の2つの電極1404、1406の各々と共にカソード1410との間の電場が脛骨神経1402および伏在神経1408をそれぞれ通過するように配向され得る。30

#### 【0090】

図15に示されている別の可能な構成は、4つの電極を利用する。図14に示されている実施形態と同様に、3つのチャネル、すなわち、脛骨神経1402を標的とする第1のチャネル、伏在神経1408を標的とする第2のチャネル、および共通カソード1410として機能するチャネルが使用される。しかしながら、電子機器のカソードは、2つの共通電極1411、1413間で分割され、それぞれが他の2つの電極1404、1406のカソードとして機能する。したがって、第1の電極1404は、脛骨神経1402の上に位置決めされ、第1のカソード電極1411は、その真下に位置決めされ、第2の電極1406は、伏在神経1408の上に位置決めされ、第2の共通電極1413は、その真下に位置決めされる。各電極対1404、1411および1406、1413は、2つの電極（神経の上の電極およびそのそれぞれの共通電極）間の電場が意図された神経（例えば、脛骨神経または伏在神経）を通過するように、配向され得る。40

#### 【0091】

経皮的伏在神経刺激の4週間の概念実証（P O C）試験が行われ、7人の被験者が登録された。適格性は、業界標準のO A B - V 8スクリーニングおよび1週間のベースライン50

データを用いて確認された。被験者は、毎日 60 分間の伏在神経刺激で治療された。収集されたデータには、週 3 日の排尿日誌、4 週間の予定の I C I Q - S F および O A B - Q 患者評価が含まれている。試験データは、図 16 A ~ 図 16 C に示されている。図 16 A は、毎日の治療の 1 週間後に患者が反応したことを示す棒グラフであり、経皮的貫通刺激について報告されている 4 週間の反応よりも速い。全ての被験者が改善し、軽度から中等度の失禁症状を有する 4 名の被験者では、失禁のほぼ完全な緩和が見られた。図 16 B は、夜間頻尿も一般的に改善されることを示している。図 16 C は、O A B - q スケールの結果を示しており、過活動膀胱における Q O L (クオリティ・オブ・ライフ) の確立されたスケールを示しており、Q O L の臨床的に有意な（例えば、10 ポイント以上の）改善を実証するものである。

10

#### 【0092】

経皮的貫通脛骨神経刺激の 4 週間の概念実証 (P O C) 試験が行われ、4 人の被験者が登録された。適格性は、業界標準の O A B - V 8 スクリーニングおよび 1 週間のベースラインデータを用いて確認された。被験者は、毎日 60 分間の脛骨神経刺激で治療された。収集されたデータには、頻度、失禁、夜間頻尿データが含まれている。試験データは、図 17 A ~ 図 17 F に示されている。図 17 A は、24 時間の O A B - V 8 スコア、頻度、失禁、および夜間頻尿の割合を含む対象ベースラインパラメータの表を示す。図 17 B は、夜間頻尿、失禁および頻度のレスポンダレートの表を示す。図 17 C は、頻度、失禁、および夜間頻尿を含む排尿パラメータの改善の表を示す。図 17 D、図 17 E、および図 17 F のグラフに示されているように、24 時間当たりの頻尿症状の発現数、24 時間当たりの失禁症状の発現数、および 24 時間当たりの夜間頻尿症状の発現数は、一般に刺激によって改善される。本明細書において、ある特徴または要素が別の特徴または要素の「上にある」と言及される場合、その特徴または要素は、他の特徴または要素上に直接存在し得る、または介在する特徴および／または要素も存在し得るということである。一方、ある特徴または要素が別の特徴または要素の「真上にある」と言及される場合、介在する特徴または要素は存在しないということである。さらに、ある特徴または要素が他の特徴または要素に「接続される」、「取り付けられる」または「結合される」と言及される場合、その特徴または要素は、他の特徴または要素に直接接続される、直接取り付けられる、または直接結合され得る、または介在する特徴または要素が存在し得るということも理解されるであろう。一方、ある特徴または要素が別の特徴または要素に「直接接続される」、「直接取り付けられる」または「直接結合される」と言及される場合、介在する特徴または要素は存在しない。一実施形態に関して説明または図示されているが、そのように説明または図示されている特徴および要素は、他の実施形態に適用可能である。当業者であれば、さらに、別の特徴に「隣接して」配置された構造または特徴の言及は、隣接する特徴に重なるまたは隣接する特徴の下にある部分を有し得るということも理解するであろう。

20

#### 【0093】

本明細書で使用されている用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、本発明を制限するものではない。例えば、本明細書内で使用される場合、単数形「a」、「a n」および「t h e」は、文脈が別の意味を明確に示さない限り、複数形も含むものとする。本明細書で使用される場合、用語「備える (c o m p r i s e s)」および／または「(c o m p r i s i n g)」は、記載されている特徴、ステップ、動作、要素、および／または構成要素の存在を特定するが、1 つまたは複数の他の特徴、ステップ、動作、要素、構成要素、および／またはそのグループの存在または追加を除外するものではない。本明細書で使用される場合、「および／または」という用語は、関連する列挙された項目のうちの 1 つまたは複数のありとあらゆる組み合わせを含み、「／」と略され得る。

30

#### 【0094】

「の下 (u n d e r)」、「下部に (“ b e l o w )」、「下方 (l o w e r)」、「の上 (o v e r)」、「上方 (u p p e r)」などのような空間的相対語は、本明細書では、図面内に示されているように、ある要素または特徴の別の要素（単数または複数）ま

40

50

たは特徴（単数または複数）との関係を説明しやすくするために、使用され得る。空間的相対語は、図面に描かれている向きに加えて、使用または動作中のデバイスの異なる向きを含むことが意図されていることが理解されよう。例えば、図面内のデバイスが反転される場合、他の要素または特徴の「下」または「真下」にあると記載されている要素は、他の要素または特徴の「上」に向けられている。したがって、例示的な用語「下」は、上方および下方の向きの両方を含むことができる。該デバイスは、別の方向に向けられてもよく（90度または他の向きに回転されてもよい）、本明細書で使用される空間的に相対的な記述語は、それに応じて解釈され得る。同様に、特に断りのない限り、「上向き」、「下向き」、「垂直方向」、「水平方向」などの用語は、本明細書では説明目的でのみ使用されている。

10

#### 【0095】

「第1」および「第2」という用語は、様々な特徴／要素（ステップを含む）を説明するために本明細書で使用され得るが、これらの特徴／要素は、特に断りのない限り、これらの用語によって制限されるべきではない。これらの用語は、ある特徴／要素を別の特徴／要素と区別するために使用され得る。したがって、以下で説明される第1の特徴／要素は第2の特徴／要素と呼ぶことができ、同様に、以下で説明される第2の特徴／要素は、発明の教示から逸脱することなく第1の特徴／要素と呼ぶことが出来る。

#### 【0096】

本明細書および添付の特許請求の範囲全体を通して、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、「備える（comprise）」という語および「comprises」および「comprising」のような変形は、様々な構成要素が方法および物品（例えば、組成物およびデバイスおよび方法を含む装置）において一緒に用いられ得ることを意味している。例えば、「備える（comprising）」という用語は、任意の記載されている要素またはステップの包含を意味するが、他の要素またはステップの排除を意味するものではないと理解されよう。

20

#### 【0097】

全ての数字は、実施例で使用されているものを含み、本明細書および特許請求の範囲で使用される場合、特に明確な断りのない限り、明確に示されていなくても、「約」または「およそ」という単語で前置きされているように読み取られる場合がある。記載されている値および／または位置が、値および／または位置の妥当な予想される範囲内にあることを示すために、大きさおよび／または位置を説明するときに、「約」または「およそ」という語句が使用され得る。たとえば、数値は、記載されている値（または値の範囲）の+/-0.1%、記載されている値（または値の範囲）の+/-1%、記載されている値（または値の範囲）の+/-2%、記載されている値（または値の範囲）の+/-5%、記載されている値（または値の範囲）の+/-10%などの値を有し得る。本明細書に示されている任意の数値は、文脈上他の意味を示す場合を除き、「約」または「およそ」その値を含むものであると理解されるべきである。例えば、値「10」が開示されている場合、「約10」も開示されている。本明細書で列挙されている任意の数値範囲は、その中に包含されるすべての部分的範囲を含むものとする。当業者によって適切に理解されるように、ある値が開示されている場合、「その値以下」、「その値以上」およびその値間の可能な範囲もまた開示されているということも理解される。例えば、値「X」が開示されている場合、「X以下」および「X以上」（例えば、Xは数値である）も開示されている。また、本願全体を通して、データは多数の異なるフォーマットで提供され、このデータは終点と始点、およびデータ点の任意の組み合わせの範囲を表すことも理解される。例えば、特定のデータ点「10」および特定のデータ点「15」が開示されている場合、10より上および15より上、10以上および15以上、10より下および15より下、10以下および15以下、10および15に等しいは、10～15の範囲も同時に開示されるとみなされる。2つの特定の単位間の各々の単位もまた開示されていることも理解される。例えば、10および15が開示されている場合、11、12、13、および14もまた開示されている。

30

40

50

## 【0098】

様々な実施形態について上述しているが、特許請求の範囲で説明されている本発明の範囲から逸脱することなく、様々な実施形態に対して多くの変更うちのいずれかの変更が行われてもよい。例えば、説明されている様々な方法ステップが実行される順序は、代替実施形態では、変更される場合が多く、他の代替実施形態では、1つまたは複数の方法ステップが完全にスキップされる場合がある。本明細書に開示されている方法は、施術者がとる特定の動作を含むが、明示的に、または暗に、これらの動作の第三者による任意の指示も含み得る。例えば、「末梢神経を刺激する」のような動作は、「末梢神経の刺激を指示すること」を含む。様々なデバイスおよびシステムの実施形態の任意の特徴は、いくつかの実施形態に含まれてもよく、他の実施形態では含まれなくてもよい。したがって、上記説明は、主に例示目的のために提供され、特許請求の範囲に記載されている本発明の範囲を制限するものと解釈すべきではない。

10

## 【0099】

本明細書に含まれる実施例および説明は、主題が実施され得る特定の実施形態を実例として示しており、制限するために示しているのではない。上述したように、他の実施形態が利用され、導き出されてよく、本開示の範囲から逸脱せずに、構造的および論理的な置換および変更が行われてよい。本発明の主題のそのような実施形態は、実際に2つ以上が開示されている場合には、単に便宜上、本願の範囲を任意の1つの発明または発明の概念に自発的に制限しようとするのではなく、「発明」という用語によって個々にまたは集合的に本明細書内で言及されてもよい。したがって、特定の実施形態を本明細書内で例示して説明してきたが、同じ目的を達成するために計算された任意の構成を、示されている特定の実施形態に置き換えることができる。本開示は、様々な実施形態のありとあらゆる適合または変形を包含するものである。上記の実施形態の組み合わせ、および本明細書に具体的に記載されていない他の実施形態は、上記説明を検討することにより当業者に明らかになるであろう。

20

【図1】

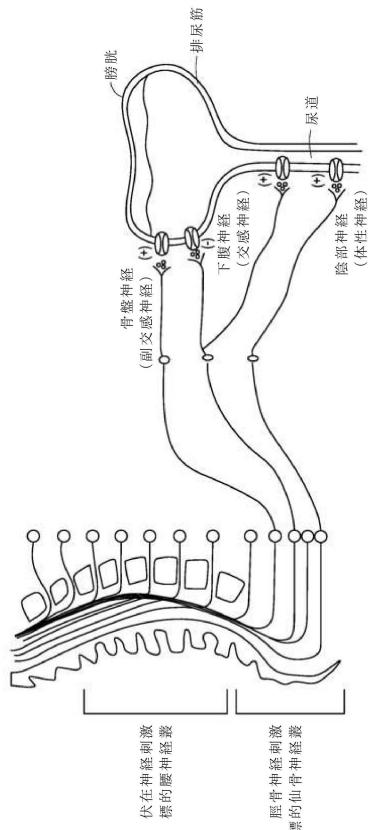


FIG. 1

【図1A】

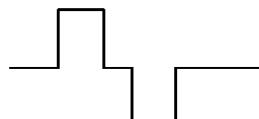


FIG. 1A

【図1B】



FIG. 1B

【図2】

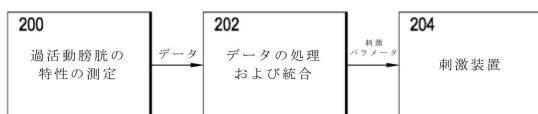


FIG. 2

【図3】

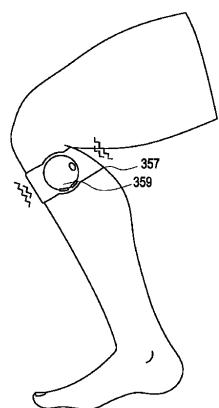


FIG. 3

【図4A】

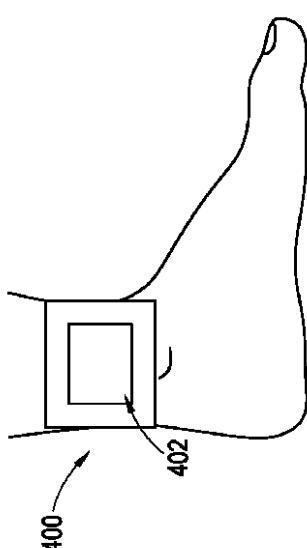


FIG. 4A

【図4B】

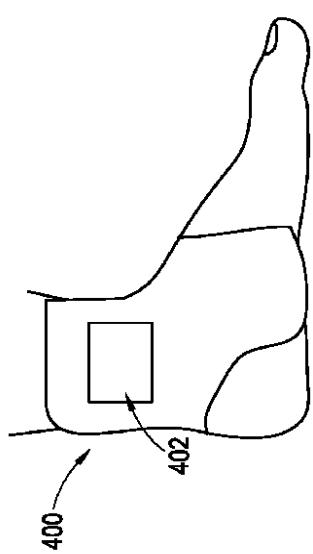


FIG. 4B

【図5】

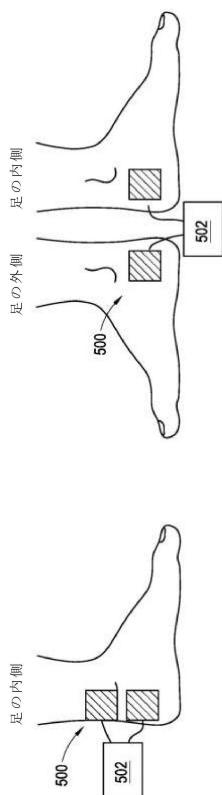


FIG. 5A

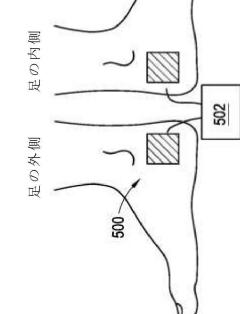


FIG. 5B

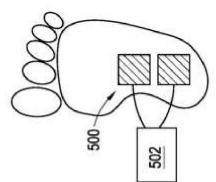
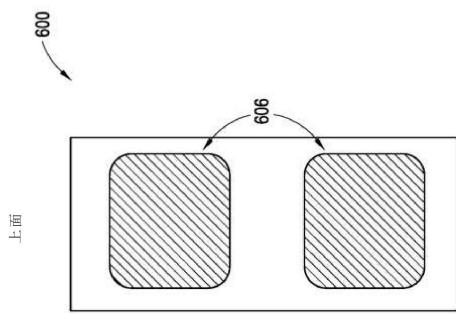


FIG. 5C

【図 6】



【図 7】

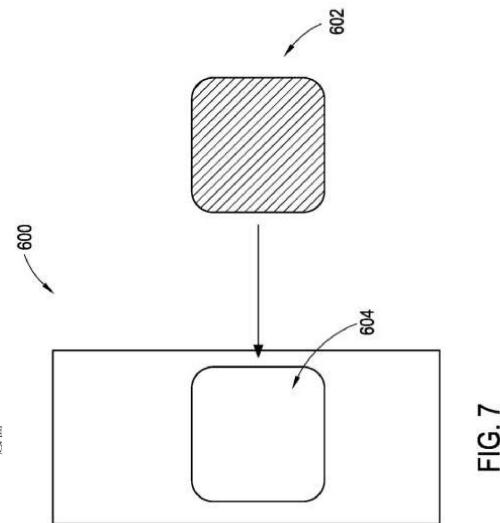


FIG. 7

【図 8】

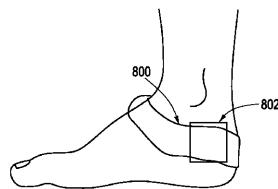
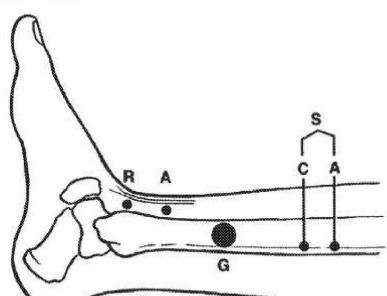
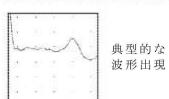


FIG. 8

【図 9】

伏在神経（遠位技術）



電極の配置

FIG. 9

【図 10】

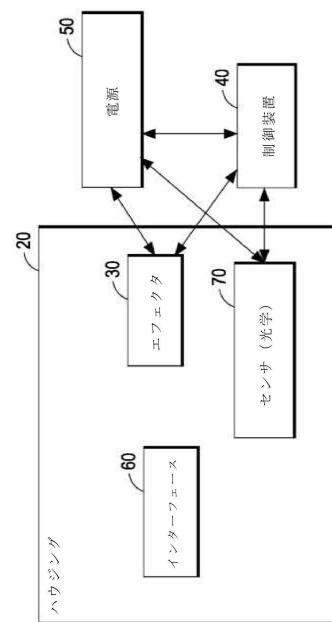


FIG. 10

【図 10 A】

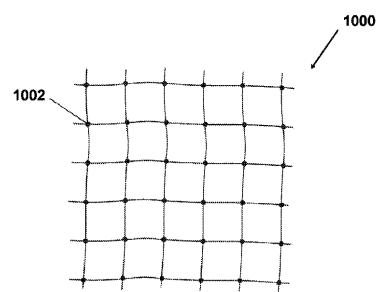


FIG. 10A

【図 10 B】

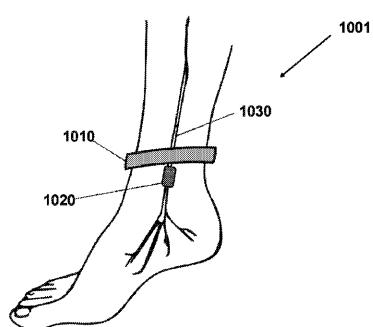


FIG. 10B

【図 11 A】

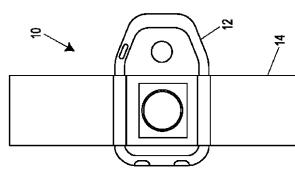


FIG. 11A

【図 11 B】

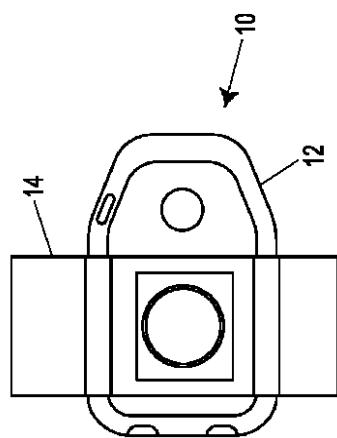


FIG. 11B

【図 11 C】

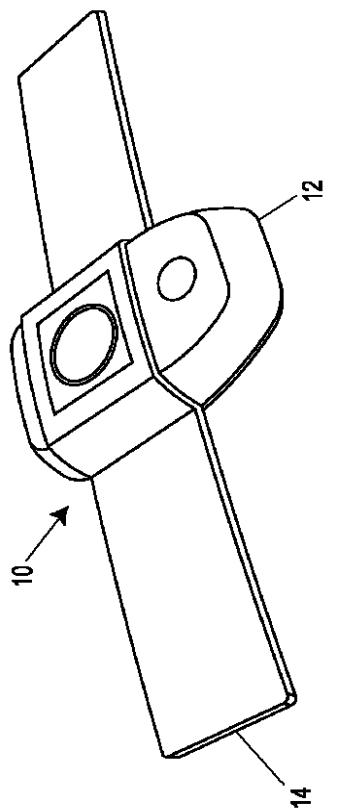


FIG. 11C

【図 11 D】

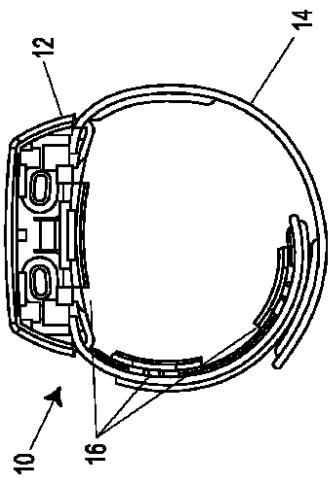
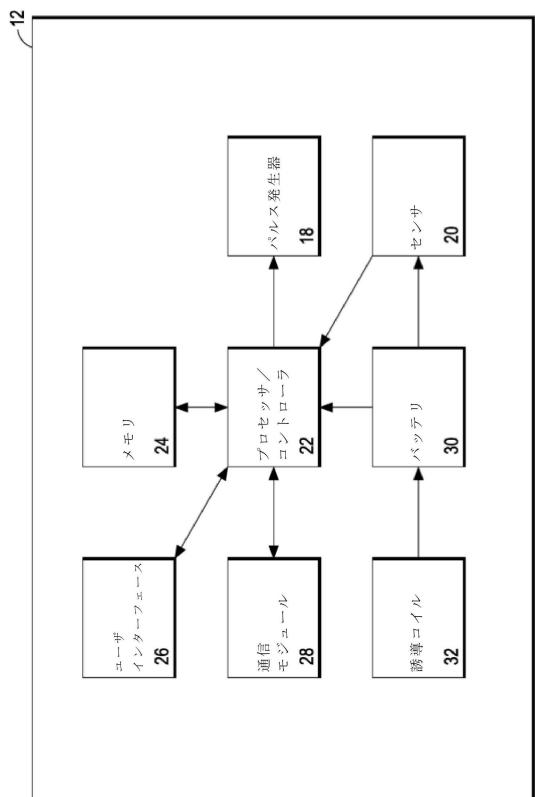


FIG. 11D

【図 1 1 E】



【図 1 2】

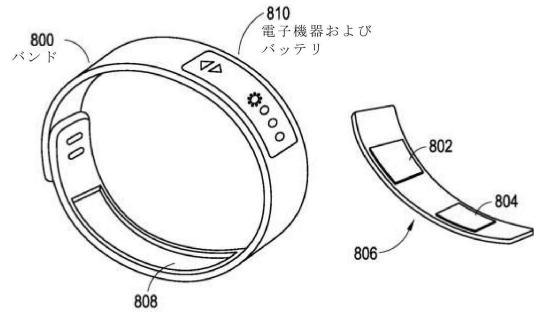


FIG. 12

FIG. 11E

【図 1 2 A】

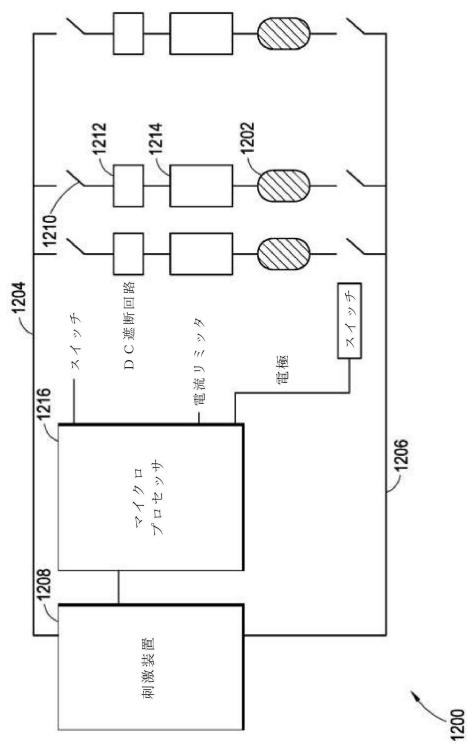


FIG. 12A

【図 1 3】



FIG. 13

【図14】

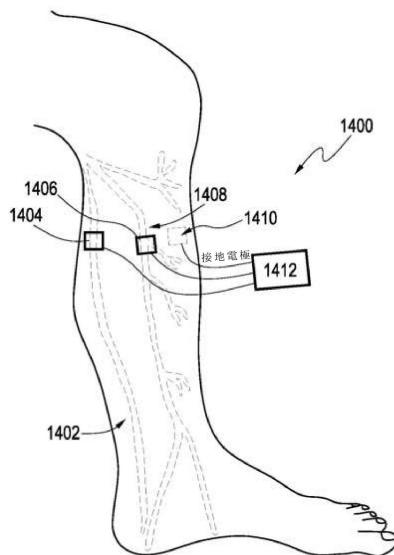


FIG. 14

【図15】

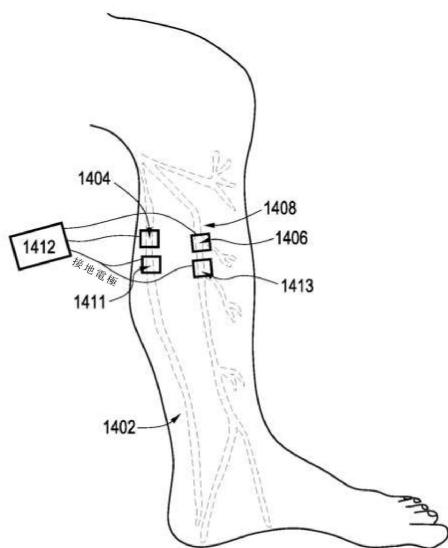


FIG. 15

【図16A】

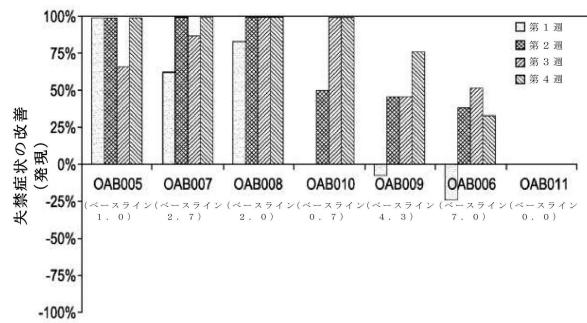


FIG. 16A

【図16C】

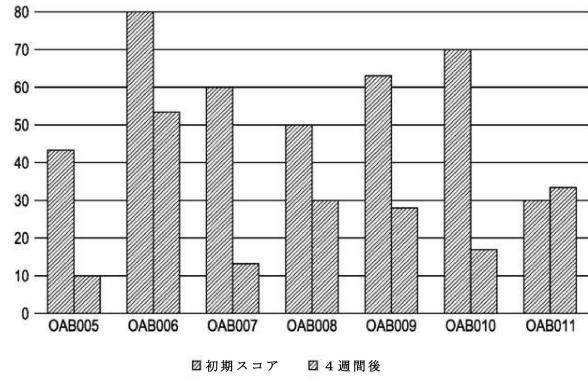


FIG. 16C

【図16B】

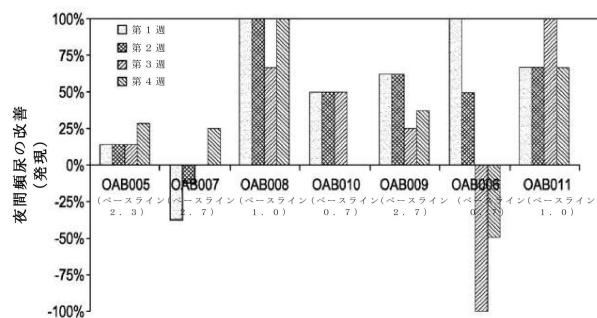


FIG. 16B

【図17A】

被験者ベースラインパラメータ	
年齢 (年)	73.5 ( $\pm 8.4$ ) N = 4
OAB-V8スコア *	21.5 ( $\pm 7.5$ )
頻度 (発現数 / 24時間)	11.7 ( $\pm 0.5$ )
失禁 (発現数 / 24時間)	2.4 ( $\pm 1.0$ )
夜間頻尿	2.7 ( $\pm 2.0$ )

\* OAB-V8スコア &gt; 8 は過活動膀胱に相当する

FIG. 17A

【図 17B】

## レスポンダーレート

	夜間頻尿	失禁	頻度
レスポンダーレート	4/4 (100%)	2/3 (67%)*	3/4 (75%)

レスポンダーレートは、夜間頻尿および失禁に関して、30%以上が症状パラメータの改善を示し、全ての被験者の50%に改善が見られた。

\* 1人の被験者は排尿失禁症状がない

FIG. 17B

【図 17C】

## 排尿パラメータの改善

	ベースライン	刺激後（4週間）
頻度 (発現数／24時間)	11.7 ( $\pm 0.5$ )	8.9 ( $\pm 2.0$ )
失禁 (発現数／24時間)	2.4 ( $\pm 1.0$ )	1.3 ( $\pm 0.3$ )
夜間頻尿	2.7 ( $\pm 2.0$ )	1.4 ( $\pm 0.4$ )

FIG. 17C

【図 17D】

## 排尿頻度／24時間当たりの発現数

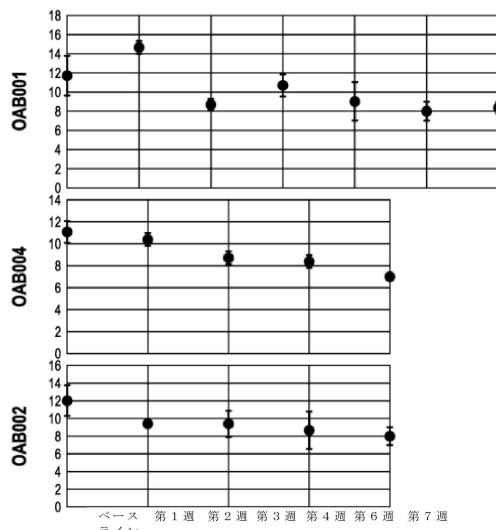


FIG. 17D

【図 17E】

## 失禁発現数／24時間

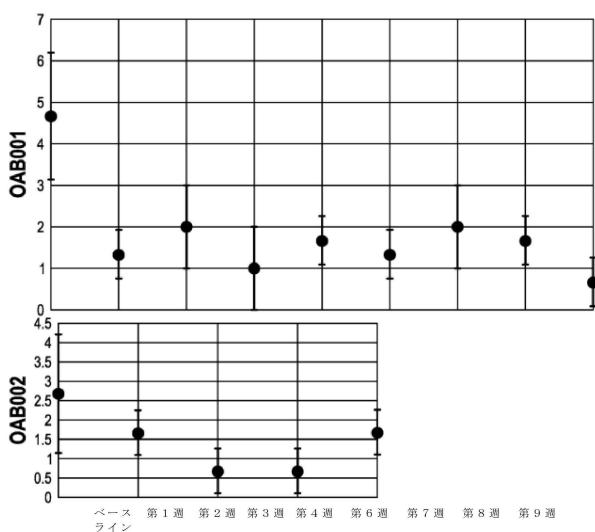


FIG. 17E

【図 17F】

## 夜間頻尿発現数

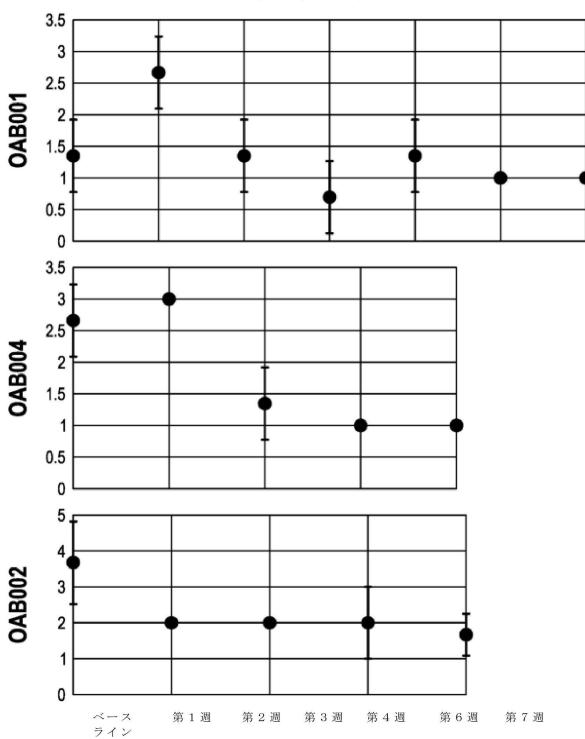


FIG. 17F

---

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 62/281,606

(32)優先日 平成28年1月21日(2016.1.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ウォング , セレナ , ハンイン

アメリカ合衆国 94010 カリフォルニア州 バーリンゲーム , マーラー ロード 875 ,  
スイート 168

(72)発明者 ローゼンブルース , キャスリン , エイチ .

アメリカ合衆国 94010 カリフォルニア州 バーリンゲーム , マーラー ロード 875 ,  
スイート 168

(72)発明者 ハムナー , サミュエル , リチャード

アメリカ合衆国 94010 カリフォルニア州 バーリンゲーム , マーラー ロード 875 ,  
スイート 168

(72)発明者 リン , ピーター

アメリカ合衆国 94010 カリフォルニア州 バーリンゲーム , マーラー ロード 875 ,  
スイート 168

(72)発明者 ブレス , ベンジャミン

アメリカ合衆国 94010 カリフォルニア州 バーリンゲーム , マーラー ロード 875 ,  
スイート 168

審査官 安田 昌司

(56)参考文献 米国特許出願公開第2015 / 0148878 (US , A1 )

特開2012 - 217565 (JP , A )

米国特許出願公開第2008 / 0300449 (US , A1 )

国際公開第2015 / 095880 (WO , A2 )

米国特許出願公開第2015 / 0196767 (US , A1 )

米国特許出願公開第2012 / 0101326 (US , A1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 61 N 1 / 36

A 61 B 5 / 24 - 5 / 398