

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-533777
(P2024-533777A)

(43)公表日 令和6年9月12日(2024.9.12)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 N 1/40 (2006.01)	A 6 1 N 1/40	4 C 0 5 3
A 6 1 N 1/04 (2006.01)	A 6 1 N 1/04	
A 6 1 N 1/36 (2006.01)	A 6 1 N 1/36	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全28頁)

(21)出願番号	特願2024-519394(P2024-519394)	(71)出願人	519275847 ノボキア ゲーエムベーハー
(86)(22)出願日	令和4年9月29日(2022.9.29)		スイス国 6 0 3 9 ロート ディー 4 ,
(85)翻訳文提出日	令和6年3月28日(2024.3.28)		パーク 6
(86)国際出願番号	PCT/IB2022/059265	(74)代理人	100108453
(87)国際公開番号	WO2023/053044		弁理士 村山 靖彦
(87)国際公開日	令和5年4月6日(2023.4.6)	(74)代理人	100110364
(31)優先権主張番号	63/250,675		弁理士 実広 信哉
(32)優先日	令和3年9月30日(2021.9.30)	(74)代理人	100133400
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 阿部 達彦
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	クリステン・ダブリュー・カールソン アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0 1 7 4 2・コンコード・ネイサン・ブラ ット・ドライブ・3・# 2 0 8
		F ターム (参考)	4C053 BB02 BB23 BB34 JJ04 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 交流電場を用いた被験者の治療における電気感覚の軽減

(57)【要約】

交流電場を用いて被験者を治療する場合（例えば、T
Tフィールドを用いて腫瘍を治療する場合）、交流電場
が方向を変えると、一部の被験者は電気感覚効果を経験
する。本願では、このような電気感覚を軽減または除去
する様々な手法が記載されている。より具体的には、交
流電場を用いた治療コース中に、被験者の感覚を軽減す
る追加の電気信号が複数の時間間隔の各々の間に印加さ
れ、これらの追加の電気信号は関連する神経細胞と相互
作用して感覚を軽減する。

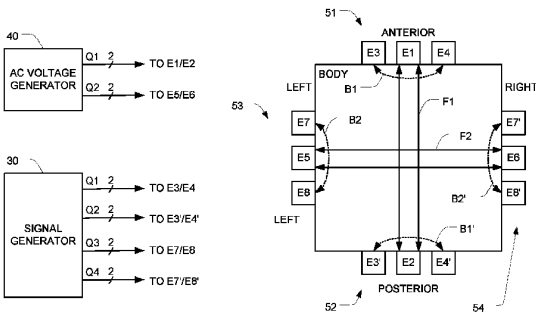


FIG. 3

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

交流電場を用いて被験者の身体の標的領域を治療する方法であって、

治療コース中に 50 kHz ~ 500 kHz の間の周波数を有する交流電場を標的領域に印加するステップと、

治療コース中の複数の時間間隔の各々の間に、治療コース中に交流電場が印加されたときに前記被験者の感覚を軽減するように構成された電気信号を前記被験者の身体に印加するステップと、を含む、方法。

【請求項 2】

前記交流電場は、第 1 電極要素と第 2 電極要素との間で被験者の身体を通る力線を有し、前記電気信号は、前記力線に対して実質的に垂直な方向に沿って前記被験者の身体を通る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記交流電場は、前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第 1 電極要素と、前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第 2 電極要素との間に交流電圧を印加することによって印加され、前記第 1 電極要素は前面を有し、

前記電気信号は、前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第 3 電極要素と、前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第 4 電極要素との間に印加され、前記第 3 電極要素は、重心を有する前面を有し、前記第 4 電極要素は、重心を有する前面を有し、

前記第 3 電極要素の前面の重心と前記第 4 電極要素の前面の重心との間の線は、前記第 1 電極要素の前面と実質的に平行である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記交流電場の向きは、治療コース中に少なくとも 2 つの異なる方向で交互に繰り返され、前記電気信号は、治療コース中に前記被験者の身体の複数の異なる領域に印加され、前記被験者の身体の異なる領域への電気信号は、少なくとも 2 つの異なる方向で交互に同期される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記交流電場は抗腫瘍効果をもたらす、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記交流電場は、前記被験者の身体の血液脳関門の透過性を高める、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、神経線維の活動電位閾値を増加させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、神経線維の活動電位の伝播をブロックする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、少なくとも 10 個のパルスの列を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

各パルスは、少なくとも 100 μ s の幅を有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記パルスの列は少なくとも 100 ms 継続する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記パルスは、電荷平衡波形を提供するように構成される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、4 kHz ~ 30 kHz の間の周波数を有する、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 14】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、 $1 \sim 2 \text{ Hz}$ の間の周波数を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、 $0.1 \sim 30 \text{ Hz}$ の間の周波数を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、 $0.5 \sim 10 \text{ mA}$ の振幅を有する、請求項 13、14 または 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、 $1 \text{ s} \sim 60 \text{ s}$ の間の持続時間を有する直流信号である、請求項 13、14、または 15 に記載の方法。

【請求項 18】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、 10 s 未満の持続時間を有する直流信号である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、同時に印加される複数の異なる信号を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、順次印加される複数の異なる信号を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、時間ギャップを設けて順次印加される複数の異なる信号を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 22】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、 $2 \sim 5$ 個の間のパルスバーストを含み、各バーストは、 $200 \sim 500 \mu\text{s}$ の持続時間を有し、前記バーストは、 $10 \sim 60 \text{ Hz}$ の速度で生成され、所与のバースト内のパルスは、 $200 \sim 400 \text{ Hz}$ の速度で生成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 23】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、第 1 振幅および第 1 持続時間を有する陽極パルスと、第 2 振幅および第 2 持続時間を有する陰極パルスとを含み、

前記第 1 持続時間は、前記第 2 持続時間の少なくとも 2 倍であり、前記第 1 振幅は、前記第 2 振幅の半分よりも小さく、前記陽極パルスの電荷は、前記陰極パルスとのバランスを取る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

前記複数の時間間隔の各々の間の前記電気信号は、神経線維への損傷の可能性が低い神経線維ブロックを継続する、 $1 \sim 30 \text{ kHz}$ の間の周波数を有する交流信号をさらに含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記陰極パルスは、可能性のある単一の神経線維の活動電位を除去するために振幅の上昇から開始する、請求項 23 または 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、ゼロ振幅からオフセットされる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 27】

前記複数の時間間隔の各々は、 $3 \text{ ms} \sim 600 \text{ ms}$ の間の継続時間を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 28】

前記複数の時間間隔の間に時間ギャップが存在しない、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 29】

前記複数の時間間隔の間に複数の時間ギャップが挿入される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 30】

前記複数の時間間隔のうちの少なくともいくつかの間に、少なくとも 15 s の継続時間を有する時間ギャップが挿入される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 31】

前記交流電場は、複数の時間間隔の間に標的領域に印加されない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 32】

少なくとも一部の前記時間間隔の間の電気信号は、望ましくない感覚を生じさせる神経線維の閾値よりも低い、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 33】

少なくとも一部の前記時間間隔の間の電気信号は、望ましくない感覚を生じさせる神経線維の閾値よりも高い、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 34】

少なくとも一部の前記時間間隔の間の電気信号は、振動および感覚異常のうちの少なくとも一方の感覚を生じさせる 7 ~ 15 μm の A - β 神経線維の閾値よりも低い、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 35】

少なくとも一部の前記時間間隔の間の電気信号は、振動および感覚異常のうちの少なくとも一方の感覚を生じさせる 7 ~ 15 μM の A - β 神経線維の閾値よりも高い、請求項 1 に記載の方法。 20

【請求項 36】

前記複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、筋肉の痙攣および収縮の少なくとも一方を生じさせる神経線維の閾値よりも低い、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 37】

交流電場を用いて被験者の標的領域を治療するための装置であって、

50 kHz ~ 500 kHz の間の周波数で動作する第 1 交流出力を有する交流電圧発生器と、

治療コース中の複数の第 1 時間の各々の間に、治療コース中に第 1 交流電場が印加されたときに被験者の感覚を軽減するように構成された第 1 電気信号を発生させるように構成された信号発生器と、を含む、装置。 30

【請求項 38】

前記第 1 電気信号は、前記被験者の身体内の神経線維の活動電位閾値を増加させるか、または前記被験者の身体内の神経線維の活動電位の伝播をブロックするように構成される、請求項 37 に記載の装置。

【請求項 39】

前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第 1 電極要素と、前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第 2 電極要素とであって、

前記第 1 交流出力が前記第 1 電極要素と前記第 2 電極要素との間に印加される、前記第 1 電極要素および前記第 2 電極要素と、 40

前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第 3 電極要素と、前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第 4 電極要素とであって、前記第 1 電気信号が前記第 3 電極要素と前記第 4 電極要素との間に印加される、前記第 3 電極要素および前記第 4 電極要素と、をさらに含む、請求項 37 に記載の装置。

【請求項 40】

前記前記第 3 電極要素は、前記第 1 電極要素と隣接しかつ前記第 1 電極要素とは異なり、前記第 4 電極要素は、前記第 1 電極要素と隣接しかつ前記第 1 電極要素とは異なる、請求項 39 に記載の装置。

【請求項 41】

前記第 1 電極要素および前記第 2 電極要素は容量結合電極要素であり、前記第 3 電極要素および前記第 4 電極要素は導電性電極要素である、請求項 39 に記載の装置。

【請求項 42】

前記第 1 電極要素および前記第 2 電極要素は容量結合電極要素であり、前記第 3 電極要素および前記第 4 電極要素は、白金-イリジウム合金を用いて作られた導電性電極要素である、請求項 39 に記載の装置。

【請求項 43】

単一の電極要素は、前記第 1 電極要素および前記第 3 電極要素の両方として機能する、請求項 39 に記載の装置。

【請求項 44】

前記交流電圧発生器は、50～500kHzの間の周波数で動作する第2交流出力を有し、前記交流電圧発生器は、(a)前記第1交流出力をアクティブ化することと、(b)前記第2交流出力をアクティブ化することと、を交互に繰り返すように構成され、

前記信号発生器はさらに、治療コース中の複数の第2時間の各々の間に第2電気信号を発生させるように構成され、前記第2電気信号は、治療コース中に第2交流電場が印加されたときに被験者の感覚を軽減するように構成される、請求項 37 に記載の装置。

【請求項 45】

前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第1電極要素と、前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第2電極要素とであって、

前記第1交流出力が前記第1電極要素と前記第2電極要素との間に印加される、前記第1電極要素および前記第2電極要素と、

前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第3電極要素と、前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第4電極要素とであって、前記第1電気信号が前記第3電極要素と前記第4電極要素との間に印加される、前記第3電極要素および前記第4電極要素と、

前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第5電極要素と、前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第6電極要素とであって、前記第2交流出力が前記第5電極要素と前記第6電極要素との間に印加される、前記第5電極要素および前記第6電極要素と、

前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第7電極要素と、前記被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第8電極要素とであって、前記第2電気信号が前記第7電極要素と前記第8電極要素との間に印加される、前記第7電極要素および前記第8電極要素と、をさらに含む、請求項 44 に記載の装置。

【請求項 46】

前記第3電極要素は、前記第1電極要素に隣接しかつ前記第1電極要素とは異なり、前記第4電極要素は、前記第1電極要素に隣接しかつ前記第1電極要素とは異なり、前記第7電極要素は、前記第5電極要素に隣接しかつ前記第5電極要素とは異なり、前記第8電極要素は、前記第5電極要素に隣接しかつ前記第5電極要素とは異なる、請求項 45 に記載の装置。

【請求項 47】

前記第1電極要素、前記第2電極要素、前記第5電極要素、および前記第6電極要素は、容量結合電極要素であり、前記第3電極要素、前記第4電極要素、前記第7電極要素、および前記第8電極要素は、導電性電極要素である、請求項 45 に記載の装置。

【請求項 48】

単一の電極要素は、前記第1電極要素と前記第3電極要素の両方として機能し、別の単一の電極要素は、前記第5電極要素と前記第6電極要素の両方として機能する、請求項 45 に記載の装置。

【請求項 49】

各第1時間中の第1電気信号は、少なくとも10個のパルスの列を含む、請求項 37 に記載の装置。

10

20

30

40

50

【請求項 50】

各パルスは少なくとも $100\ \mu\text{s}$ の幅を有する、請求項 49 に記載の装置。

【請求項 51】

前記パルスの列は、少なくとも $100\ \text{ms}$ 継続する、請求項 50 に記載の装置。

【請求項 52】

前記パルスは、電荷平衡波形を提供するように構成される、請求項 51 に記載の装置。

【請求項 53】

各第 1 時間中の第 1 電気信号は、 $4\ \text{kHz} \sim 30\ \text{kHz}$ の間の周波数を有する、請求項 37 に記載の装置。

【請求項 54】

各第 1 時間中の第 1 電気信号は、 $1 \sim 2\ \text{Hz}$ の間の周波数を有する、請求項 37 に記載の装置。

【請求項 55】

各第 1 時間中の第 1 電気信号は、 $0.1 \sim 30\ \text{Hz}$ の間の周波数を有する、請求項 37 に記載の装置。

【請求項 56】

各第 1 時間中の第 1 電気信号は、 $0.5 \sim 0\ \text{mA}$ の振幅を有する、請求項 53、54、または 55 に記載の装置。

【請求項 57】

各第 1 時間の間の第 1 電気信号は、 $1\ \text{s} \sim 60\ \text{s}$ の間の持続時間を有する直流信号である、請求項 53、54、または 55 に記載の装置。

【請求項 58】

各第 1 時間の間の第 1 電気信号は、 $10\ \text{s}$ 未満の持続時間を有する直流信号である、請求項 37 に記載の装置。

【請求項 59】

各第 1 時間中の第 1 電気信号は、第 1 振幅および第 1 持続時間を有する陽極パルスと、第 2 振幅および第 2 持続時間を有する陰極パルスとを含み、

前記第 1 持続時間は、第 2 持続時間の少なくとも 2 倍であり、前記第 1 振幅は、第 2 振幅の半分よりも小さく、前記陽極パルスの電荷は、陰極パルスとのバランスを取る、請求項 37 に記載の装置。

【請求項 60】

各第 1 時間中の第 1 電気信号は、神経線維への損傷の可能性が低い神経線維ブロックを継続する、 $1 \sim 30\ \text{kHz}$ の間の周波数の交流信号をさらに含む、請求項 59 に記載の装置。

【請求項 61】

前記陰極パルスは、可能性のある単一の神経線維の活動電位を除去するために振幅の上昇から開始する、請求項 59 または 60 に記載の装置。

【請求項 62】

各第 1 時間の間の第 1 電気信号は、ゼロ振幅からオフセットされる、請求項 37 に記載の装置。

【請求項 63】

各第 1 時間は、 $3\ \text{ms} \sim 600\ \text{ms}$ の間の継続時間を有する、請求項 37 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

腫瘍治療電場（TTフィールド）療法は、例えば、 $100 \sim 500\ \text{kHz}$ （例えば、 $150 \sim 200\ \text{kHz}$ ）の間の周波数の交流電場を用いて腫瘍を治療するための実績のある手法である。図 1 は、TTフィールドを伝達するための従来技術の Optune（登録商標）システムの概略図である。TTフィールドは、腫瘍の近くに患者の皮膚上に配置され

10

20

30

40

50

た4つのトランスデューサアレイ21～24を介して患者に伝達される（例えば、図2A～2Dに示すように、膠芽腫に罹患している人の場合）。トランスデューサアレイ21～24は2対に配置されており、各トランスデューサアレイは多線ケーブルを介して交流信号発生器20に接続されている。交流信号発生器は、（a）第1の期間中、一对のアレイ21、22にAC電流を送り、腫瘍を通る第1の方向の電場を誘導し、次に、（b）第2の期間中、他の対のアレイ23、24にAC電流を送り、腫瘍を通る第2の方向の電場を誘導し、その後、次に、治療期間中、ステップ（a）と（b）を繰り返す。各トランスデューサアレイ21～24は、複数の容量結合電極要素（例えば、9～20個の間）を含み、各電極要素は、誘電体層が配置された導電性基板を有する。

【0002】

10

交流電場は腫瘍以外の病状の治療にも利用できる。例えば、米国特許第10,967,167号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているように、75kHz～125kHzの間の周波数を有する交流電場は、例えば化学療法薬が脳に到達するように血液脳関門（BBB）の透過性を高めることができる。

【発明の概要】

【0003】

本発明の一態様は、交流電場を用いて被験者の身体の標的領域を治療する第1方法を対象とする。第1方法は、治療コース中に50kHz～500kHzの間の周波数を有する交流電場を標的領域に印加するステップを含む。第1方法は、治療コース中の複数の時間間隔の各々の間に、治療コース中に交流電場が印加されたときに被験者の感覚を軽減するように構成された電気信号を被験者の身体に印加するステップをさらに含む。

20

【0004】

第1方法のいくつかの例では、交流電場は、第1電極要素と第2電極要素との間で被験者の身体を通る力線を有し、電気信号は、力線に対して実質的に垂直な方向に沿って被験者の身体を通る。

【0005】

第1方法のいくつかの例では、交流電場は、被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第1電極要素と、被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第2電極要素との間に交流電圧を印加することによって印加される。第1電極要素は、前面を有する。電気信号は、被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第3電極要素と、被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第4電極要素との間に印加される。第3電極要素は、重心を有する前面を有し、第4電極要素は、重心を有する前面を有する。これらの例では、第3電極要素の前面の重心と第4電極要素の表面の前心との間の線は、第1電極要素の前面と実質的に平行である。

30

【0006】

第1方法のいくつかの例では、交流電場の向きは、治療コース中に少なくとも2つの異なる方向で交互に繰り返され、電気信号は、治療コース中に被験者の身体 of 複数の異なる領域に印加され、被験者の身体の異なる領域への電気信号は、少なくとも2つの異なる方向で交互に同期される。

【0007】

40

第1方法のいくつかの例では、交流電場は抗腫瘍効果をもたらす。第1方法のいくつかの例では、交流電場は、被験身体 of 血液脳関門の透過性を高める。

【0008】

第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、神経線維の活動電位閾値を増加させる。第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、神経線維の活動電位の伝播をブロックする。

【0009】

第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、少なくとも10個のパルス列を含む。あるいは、これらの例では、各パルスは少なくとも100μsの幅を有する。あるいは、これらの例では、パルス列は少なくとも100ms継続する。あ

50

るいは、これらの例では、パルスは、電荷平衡波形を提供するように構成される。

【0010】

第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、4 kHz ~ 30 kHzの間の周波数を有する。第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、1 ~ 2 Hzの間の周波数を有する。第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、0.1 ~ 30 Hzの間の周波数を有する。

【0011】

あるいは、前段で説明した例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、0.5 ~ 10 mAの振幅を有する。あるいは、前段で説明した例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、1 s ~ 60 sの間の持続時間を有する直流信号である。

10

【0012】

第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、10 s未満の持続時間を有する直流信号である。第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、同時に印加される複数の異なる信号を含む。第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、順次印加される複数の異なる信号を含む。第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、時間ギャップを設けて順次印加される複数の異なる信号を含む。

【0013】

第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、2 ~ 5個の間のパルスバーストを含み、各バーストは、200 ~ 500 μ sの持続時間を有し、バーストは、10 ~ 60 Hzの速度で生成され、所与のバースト内のパルスは、200 ~ 400 Hzの速度で生成される。

20

【0014】

第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、第1振幅および第1持続時間を有する陽極パルスと、第2振幅および第2持続時間を有する陰極パルスとを含む。第1持続時間は、第2持続時間の少なくとも2倍であり、第1振幅は、第2振幅の半分よりも小さく、陽極パルスの電荷は、陰極パルスとのバランスを取る。あるいは、これらの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、神経線維への損傷の可能性が低い神経線維ブロックを継続する1 ~ 30 kHzの間の周波数を有する交流信号をさらに含む。あるいは、前段で説明したいずれの例でも、陰極パルスは、可能性のある単一の神経線維の活動電位を除去するために振幅の上昇から開始する。

30

【0015】

第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、ゼロ振幅からオフセットされる。第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々は、3 ms ~ 600 msの間の継続時間を有する。

【0016】

第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の間に時間ギャップが存在しない。第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の間に複数の時間ギャップが挿入される。第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔のうちの少なくともいくつかの間に、少なくとも15 sの継続時間を有する時間ギャップが挿入される。

40

【0017】

第1方法のいくつかの例では、交流電場は、複数の時間間隔の間に標的領域に印加されない。

【0018】

第1方法のいくつかの例では、少なくとも一部の時間間隔の間の電気信号は、望ましくない感覚を生じさせる神経線維の閾値よりも低い。第1方法のいくつかの例では、少なくとも一部の時間間隔の間の電気信号は、望ましくない感覚を生じさせる神経線維の閾値よりも高い。第1方法のいくつかの例では、少なくとも一部の時間間隔の間の電気信号は、振動および感覚異常のうちの少なくとも一方の感覚を生じさせる7 ~ 15 μ mのA- β 神経線維の閾値よりも低い。第1方法のいくつかの例では、少なくとも一部の時間間隔の間

50

の電気信号は、振動および感覚異常のうちの少なくとも一方の感覚を生じさせる $7 \sim 15 \mu\text{M}$ の $A - \beta$ 神経線維の閾値よりも高い。第1方法のいくつかの例では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、筋肉の痙攣および収縮の少なくとも一方を生じさせる神経線維の閾値よりも低い。

【0019】

本発明の別の態様は、交流電場を用いて被験者の身体の標的領域を治療するための第1装置を対象とする。第1装置は、 $50 \sim 500 \text{ kHz}$ の周波数で動作する第1交流出力を有する交流電圧発生器と、治療コース中の複数の第1時間の各々の間に第1電気信号を発生させるように構成された信号発生器とを含む。第1電気信号は、治療コース中に第1交流電場が印加されたときに被験者の感覚を軽減するように構成される。第1電気信号は、被験者の身体内の神経線維の活動電位閾値を増加させるか、または被験者の身体内の神経線維の活動電位の伝播をブロックするように構成されてもよい。

10

【0020】

第1装置のいくつかの実施形態では、被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第1電極要素と、被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第2電極要素とをさらに含み、第1交流出力が第1電極要素と第2電極要素との間に印加される。これらの実施形態は、被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第3電極要素と、被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第4電極要素とをさらに含み、第1電気信号が第3電極要素と第4電極要素との間に印加される。

20

【0021】

あるいは、前段で説明した実施形態では、第3電極要素は、第1電極要素に隣接しかつ第1電極要素とは異なり、第4電極要素は、第1電極要素に隣接しかつ第1電極要素とは異なる。あるいは、前段で説明した実施形態では、第1電極要素および第2電極要素は容量結合電極要素であり、第3電極要素および第4電極要素は導電性電極要素である。あるいは、前段で説明した実施形態では、第1電極要素および第2電極要素は容量結合電極要素であり、第3電極要素および第4電極要素は、白金-イリジウム合金を用いて作られた導電性電極要素である。あるいは、前段で説明した実施形態では、単一の電極要素は、第1電極要素および第3電極要素の両方として機能する。

【0022】

第1装置のいくつかの実施形態では、交流電圧発生器は、 $50 \sim 500 \text{ kHz}$ の間の周波数で動作する第2交流出力を有し、交流電圧発生器は、(a) 第1交流出力をアクティブ化することと、(b) 第2交流出力をアクティブ化することと、を交互に繰り返すように構成される。これらの実施形態では、信号発生器はまた、治療コース中の複数の第2時間の各々の間に第2電気信号を発生させるように構成され、第2電気信号は、治療コース中に第2交流電場が印加されたときに被験者の感覚を軽減するように構成される。

30

【0023】

あるいは、前段で説明した実施形態は、(1) 被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第1電極要素と、被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第2電極要素とをさらに含み、第1交流出力が、第1電極要素と第2電極要素との間に印加され、(2) 被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第3電極要素と、被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第4電極要素とをさらに含み、第3電気信号が第3電極要素と第4電極要素との間に印加され、(3) 被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第5電極要素と、被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第6電極要素とをさらに含み、第2交流出力が第5電極要素と第6電極要素との間に印加され、(4) 被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第7電極要素と、被験者の身体上または身体内に配置されるように構成された第8電極要素とをさらに含み、第2電気信号が第7電極要素と第8電極要素との間に印加される。

40

【0024】

あるいは、前段で説明した実施形態では、第3電極要素は、第1電極要素に隣接しかつ

50

第1電極要素とは異なり、第4電極要素は、第1電極要素に隣接しかつ第1電極要素とは異なる。そして、第7電極要素は、第5電極要素と隣接しかつ第5電極要素とは異なり、第8電極要素は、第5電極要素と隣接しかつ第5電極要素とは異なる。あるいは、前段で説明した実施形態では、第1電極要素、第2電極要素、第5電極要素、および第6電極要素は、容量結合電極要素であり、第3電極要素、第4電極要素、第7電極要素、および第8電極要素は、導電性電極要素である。あるいは、前段で説明した実施形態では、単一の電極要素は、第1電極要素と第3電極要素の両方として機能し、別の単一の電極要素は、第5電極要素と第6電極要素の両方として機能する。

【0025】

第1装置のいくつかの実施形態では、各第1時間中の第1電気信号は、少なくとも10個のパルス列を含む。あるいは、これらの実施形態では、各パルスは少なくとも100 μ sの幅を有する。あるいは、これらの実施形態では、パルス列は少なくとも100 ms継続する。あるいは、これらの実施形態では、パルスは電荷平衡波形を提供するように構成される。

【0026】

第1装置のいくつかの実施形態では、各第1時間の間の第1電気信号は4 kHz ~ 30 kHzの間の周波数を有する。第1装置のいくつかの実施形態では、各第1時間の間の第1電気信号は、1 ~ 2 Hzの間の周波数を有する。第1装置のいくつかの実施形態では、各第1時間の間の第1電気信号は、0.1 ~ 30 Hzの間の周波数を有する。

【0027】

あるいは、前段で説明した実施形態では、各第1時間の間の第1電気信号は0.5 ~ 10 mAの振幅を有する。あるいは、前段で説明した実施形態では、各第1時間の間の第1電気信号は、1 s ~ 60 sの間の持続時間を有する直流信号である。第1装置のいくつかの実施形態では、各第1時間の間の第1電気信号は、10 s未満の持続時間を有する直流信号である。

【0028】

第1装置のいくつかの実施形態では、各第1時間の間の第1電気信号は、第1振幅および第1持続時間を有する陽極パルスと、第2振幅および第2持続時間を有する陰極パルスとを含む。第1持続時間は、第2持続時間の少なくとも2倍であり、第1振幅は、第2振幅の半分未満であり、陽極パルスの電荷は、陰極パルスとのバランスを取る。あるいは、これらの実施形態では、各第1時間の間の第1電気信号は、神経線維への損傷の可能性が低い神経線維ブロックを継続する1 ~ 30 kHzの間の周波数を有する交流信号をさらに含む。あるいは、前段で説明したいずれの実施形態でも、陰極パルスは、可能性のある単一の神経線維の活動電位を除去するために振幅の上昇から開始してもよい。

【0029】

第1装置のいくつかの実施形態では、各第1時間の間の第1電気信号は、ゼロ振幅からオフセットされる。第1装置のいくつかの実施形態では、各第1時間は3 ms ~ 600 msの間の持続時間を有する。

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】TTフィールドを伝達するための従来技術のOptune（登録商標）システムの概略図である。

【図2】図2A ~ 2Dは、神経膠芽腫を治療するために4つのTTフィールドトランスデューサレイを被験者の頭に配置する方法を示す。

【図3】交流電場を用いて被験者の身体の標的領域を治療するための装置を示す。

【図4】交流電場を用いて被験者の身体の標的領域を治療するための別の装置を示す。

【図5】電気信号と交流電場との間の適切なタイミング関係の一例を示す。

【図6】電気信号と交流電場との間の適切なタイミング関係の別の例を示す。

【図7】電気信号と交流電場との間の適切なタイミング関係の別の例を示す。

【図8】電気信号と交流電場との間の適切なタイミング関係の別の例を示す。

【図 9】電気信号と交流電場との間の適切なタイミング関係の例を示す。

【0031】

様々な実施形態について、添付の図面を参照して以下に詳細に説明する。ここで、同じ符号は同じ要素を表す。

【発明を実施するための形態】

【0032】

交流電場を用いて被験者を治療する場合、振幅が大きいことは治療効果が高いことと密接に関連している。しかしながら、交流電場の振幅が増加するにつれて、および／または交流電場の周波数が減少するにつれて（例えば、100kHz付近まで）、一部の被験者は、交流電場の方向が切り替わったときに電気感覚効果を経験する。このような電気感覚は、例えば、振動感覚、感覚異常、および／または筋線維の痙攣または収縮感覚であり得る。そして、これらの感覚は、一部の被験者が交流電場を用いた治療を持続することを思いとどまる可能性がある。

10

【0033】

本願では、被験者が交流電場で治療されている間に電気感覚を軽減または排除するためのさまざまな手法について説明する。より具体的には、交流電場を用いた治療コース中に、複数の時間間隔の各々の間に、被験者の感覚を軽減する追加の電気信号が印加される。追加の電気信号は、治療コース中に交流電場が印加されたときに被験者の感覚を軽減するように構成される。

【0034】

20

電気感覚は、交流電場と、トランスデューサアレイの近くまたは隣接して位置する神経細胞（すなわち、ニューロン）との間の相互作用から生じると考えられている。この理論に束縛されるものではないが、追加の電気信号は、関連する神経細胞の活動電位閾値を増加させ、および／または神経線維の活動電位の伝播をブロックすることによって、被験者の感覚を低下させると考えられている。

【0035】

I. 電気感覚を改善できる電気信号

【0036】

被験者の感覚を軽減するための1つの手法は、複数の時間間隔の各々の間に少なくとも10個のパルス列からなる電気信号を印加することである。いくつかの実施形態では、そのような電気信号は、少なくとも12個のパルス、少なくとも15個のパルス、または少なくとも20個のパルス列を含んでもよい。いくつかの実施形態では、そのような電気信号は、10～15個のパルス列、または10～20個のパルス列を含んでもよい。いくつかの好ましい実施形態では、これらのパルスの各々は、少なくとも100μsの幅を有する。いくつかの実施形態では、これらのパルスの各々は、少なくとも150s、200s、250s、300s、または400sの幅を有する。いくつかの実施形態では、これらのパルスの各々は、100μs～500s、100μs～250s、または100μs～200sの幅を有する。いくつかの好ましい実施形態では、パルス列が少なくとも100ms継続するいくつかの実施形態では、パルス列は、少なくとも150ms、200ms、250ms、300ms、または400ms持続する。いくつかの実施形態では、パルス列は、100ms～500ms、100ms～250ms、または100ms～200msである。

30

40

【0037】

いくつかの好ましい実施形態では、パルスは電荷平衡波形を提供するように構成される。いくつかの好ましい実施形態では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、4kHz～30kHz、例えば4kHz～20kHz、4kHz～10kHz、10kHz～20kHz、10kHz～30kHz、または20kHz～30kHzの間の周波数を有する。いくつかの好ましい実施形態では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、1～2Hzの間の周波数を有する。いくつかの実施形態では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、0.1～30Hz（例えば、0.1～1Hz、1～10Hz、10～20Hz、ま

50

たは20～30Hz)の間の周波数を有する。いくつかの実施形態では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、0.5～10mAの振幅を有する。いくつかの実施形態では、振幅は0.5～1mA、1～2mA、または2～10mAである。いくつかの実施形態では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、1s～60sの間の持続時間を有する。いくつかの実施形態では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、10s未満(例えば、1～10sの間、1～2sの間、2～5sの間、または5～10sの間)の持続時間を有する。

【0038】

いくつかの実施形態では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、同時に印加される複数の異なる信号を含む。いくつかの実施形態では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、順次印加される複数の異なる信号を含む。いくつかの実施形態では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、時間的ギャップを設けて順次印加される複数の異なる信号を含む。いくつかの実施形態では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、2～5個のパルスバーストを含み、各バーストは200～500μsの持続時間を有し、バーストは10～60Hzの速度で生成され、任意の所与のバースト内のパルスは200～400Hzの速度で生成される。

【0039】

いくつかの実施形態では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、第1振幅および第1持続時間を有する陽極パルスと、第2振幅および第2持続時間を有する陰極パルスとを含む。第1持続時間は、第2持続時間の少なくとも2倍であり、第1振幅は、第2振幅の半分未満であり、陽極パルスの電荷は、陰極パルスとのバランスを取る。あるいは、これらの実施形態では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、神経線維への損傷の可能性が低い神経線維ブロックを継続する、1～30kHzの間(例えば、1～5kHzの間、または5～30kHzの間)または0.1～30Hzの間(例えば、0.1～1Hz、1～10Hz、10～20Hz、または20～30Hz)の周波数を有する交流信号をさらに含む。あるいは、前段で説明したいずれの実施形態でも、陰極パルスは、可能性のある単一の神経線維の活動電位を除去するために振幅の上昇から開始する。

【0040】

いくつかの好ましい実施形態では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、ゼロ振幅からオフセットされる。いくつかの実施形態では、複数の時間間隔の各々は、1ms～1000ms、1ms～750ms、1ms～500ms、1ms～10ms、10ms～50ms、100ms～250ms、または500～750msの間の持続時間を有する。いくつかの好ましい実施形態では、複数の時間間隔の各々は、3ms～600msの間の持続時間を有する。

【0041】

被検者の感覚を軽減する別の手法は、複数の時間間隔の各々の間に、0.25～10Hzの間(例えば、0.5～5Hzの間、または1～2Hzの間)の周波数を有する電気信号を印加することである。これらの実施形態では、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、任意選択でゼロ振幅からオフセットされてもよい。これらの実施形態では、複数の時間間隔の各々は、100ms～30s、200ms～20s、500ms～20s、または500ms～10sの間の持続時間を有してもよい。

【0042】

少なくとも一部の時間間隔の間に印加される電気信号は、望ましくない感覚を生じさせる神経線維の閾値よりも低いか、またはそれよりも高い場合がある。いくつかの実施形態では、電気信号は、望ましくない感覚を生じさせる神経線維の閾値未満で最初に印加され、最初の電気信号が関連する神経細胞の活動電位閾値の増加を引き起こした後に、それらの振幅が閾値を超えるまで増加する。少なくとも一部の時間間隔の間に印加される電気信号は、振動および感覚異常のうちの少なくとも一方の感覚を生じさせる7～15μmのAβ神経線維の閾値よりも低いか、またはそれよりも高い場合がある。いくつかの実施形態では、最初に印加された電気信号は、振動および感覚異常のうちの少なくとも一方の感覚

10

20

30

40

50

を生じさせる $7 \sim 15 \mu\text{m}$ の $A - \beta$ 神経線維の閾値よりも低く、最初の電気信号が関連する神経細胞の活動電位閾値の増加を引き起こした後、その振幅は閾値よりも大きくなる。好ましくは、複数の時間間隔の各々の間の電気信号は、筋肉の痙攣および収縮の少なくとも一方を生じさせる神経線維の閾値より常に低い。

【0043】

II. 電気感覚改善信号を用いた実施形態

【0044】

図3は、交流電場を用いて被験者の身体の標的領域を治療するための装置を示す。図3の実施形態は、 $50 \sim 500 \text{ kHz}$ の間の周波数を有する第1および第2交流出力を発生させる交流電圧発生器40を含む。代替の実施形態では、周波数は $50 \text{ kHz} \sim 1 \text{ MHz}$ の間であってもよい。交流電圧発生器40の周波数は治療の種類に依存する。例えば、TTフィールドを用いて腫瘍を治療する場合、周波数は $150 \sim 200 \text{ kHz}$ の間であってもよい。代替的に、被験者の血液脳関門の透過性を高めるために、周波数は $50 \text{ kHz} \sim 200 \text{ kHz}$ の間、例えば 100 kHz としてもよい。

【0045】

図3に示す例では、第1組の電極要素51（第1電極要素E1を含む）は被験者の身体の前側に配置され、第2組の電極要素52（第2電極要素E2を含む）は被験者の身体の後側に配置される。交流電圧発生器40の第1交流出力が第1組の電極要素51の電極要素E1と第2組の電極要素52の電極要素E2との間に印加されると、交流電界が標的領域を方向F1（図3の垂直方向）に誘導される。交流電場の周波数は、交流電圧発生器40の周波数と一致する。

【0046】

第1組の電極要素51は、第3電極要素E3および第4電極要素E4をさらに含む。信号発生器30は、治療コース中の複数の第1時間の各々の間に第1電気信号を発生させるように構成される。第1電気信号の性質は、上記のセクションIで述べたとおりである。信号発生器30からの第1電気信号が第3電極要素E3と第4電極要素E4との間に印加されると、破線B1で示すように、電気信号は、これらの電極要素E3、E4間を伝播する。信号発生器30によって発生された電気信号は、（例えば、上記特徴を有するパルス列を用いることによって）治療コース中に交流電場が印加されたときに、被験者の感覚を軽減するように構成される。なお、電気信号は、電極要素が被験者の身体の皮膚上に配置されると、被験者の身体の表面に近接して伝播する。図3の例における電極要素E3、およびE4が第1電極要素E1の両側に隣接して配置されているため、電極要素E3とE4の間を伝播する電気信号は、電極要素E1の下方の皮膚領域を横切り、したがって、電極要素E1がアクティブ化している間、電極要素E1に起因する電気感覚が軽減される。本明細書で使用される場合、「隣接」とは「近く」を意味する。また、隣接という語は、接触や隣接関係を要求するものではない。

【0047】

同様に、第2組の電極要素52は、第2電極要素E2の両側に隣接して配置された電極要素E3'および電極要素E4'を含む。信号発生器30からの電気信号が（例えば、上記のセクションIで述べたように）電極要素E3'と電極要素E4'との間に印加されると、破線B1'で示すように、電気信号はこれらの電極要素E3'、E4'間を伝播する。電極要素E3とE4との間を伝播する電気信号（電極要素E1に起因する電気感覚を軽減する）と同様に、電極要素E3'とE4'との間を伝播する電気信号は、電極要素E2の下方の皮膚領域を横切り、それによって、電極要素E2がアクティブ化している間、電極要素E2に起因する電気感覚が軽減される。

【0048】

交流電場は、第1電極要素E1と第2電極要素E2との間に被験者の身体を方向F1に走る力線を有し、電気信号は、これらの力線に対して実質的に垂直な方向B1に被験者の身体を通る。本明細書で使用される場合、「実質的に垂直」とは、真の垂直から 10° 以内を意味する。なお、図3に曲線として描かれている電極要素E3、E4間の電気信号の

経路 B 1 は、原寸に比例して描かれていない。実際には、これら 2 つの電極要素間の電気信号は被験者の体の表面の非常に近くまで伝わる。

【0049】

交流電場は、第 1 の電極要素 E 1（被験者の身体上または体内に配置されるように構成されている）と第 2 の電極要素 E 2（同じく被験者の身体上または身体内に配置されるように構成されている）との間に交流電圧を印加することによって印加される。第 1 電極要素 E 1 の前面は、被験者の身体に面する面である。電気信号は、第 3 電極要素 E 3（被験者の身体上または身体内に配置されるように構成されている）と第 4 電極要素 E 4（被験者の身体上または身体内に配置されるように構成されている）との間に印加される（例えば、上記のセクション I で述べられている）。第 3 電極要素および第 4 電極要素は、それぞれ重心を有する前面を有する。第 3 電極要素 E 3 の前面の重心と第 4 電極要素 E 4 の前面の重心とを結ぶ線が第 1 電極要素 E 1 の前面と実質的に平行となるように、第 1 電極要素 E 1、第 3 電極要素 E 3、第 4 電極要素 E 4 の幾何学的関係が形成されている。本明細書で使用される場合、「実質的に平行」とは、真の平行から 10° 以内を意味する。

10

【0050】

第 3 組の電極要素 5 3（第 5 電極要素 E 5 を含む）は被験者の身体の左側に配置され、第 4 組の電極要素 5 4（第 6 電極要素 E 6 を含む）は被験者の身体の右側に配置される。交流電圧発生器 4 0 の第 2 交流出力が第 3 組の電極要素 5 3 の電極要素 E 5 と第 4 組の電極要素 5 4 の電極要素 E 6 との間に印加されると、交流電界が標的領域を通して方向 F 2（すなわち、図 3 の水平方向）に誘導される。交流電場の周波数は、交流電圧発生器 4 0 の周波数と一致する。

20

【0051】

第 3 組の電極要素 5 3 は、第 7 電極要素 E 7 と第 8 電極要素 E 8 とをさらに含む。信号発生器 3 0 は、治療コース中の複数の第 2 時間の各々の間に、第 2 電気信号を発生させるように構成される（例えば、上記のセクション I で述べたように）。信号発生器 3 0 からの第 2 電気信号が第 7 電極要素 E 7 と第 8 電極要素 E 8 との間に印加されると、破線 B 2 で示すように、電気信号がこれらの電極要素 E 7 および E 8 間を伝播する。図 3 の例では、電極要素 E 7 および E 8 は、第 5 電極要素 E 5 の両側に隣接して配置されている。電極要素 E 3 および E 4 間を伝播する電気信号（電極要素 E 1 に起因する電気感覚が軽減される）と同様に、電極要素 E 7 および E 8 間を伝播する電気信号は、電極要素 E 5 の下方の皮膚領域を横切り、したがって、電極要素 E 5 がアクティブ化している間、電極要素 E 5 に起因する電気感覚が軽減される。

30

【0052】

同様に、第 4 組の電極要素 5 4 は、第 6 電極要素 E 6 の両側に隣接して配置された電極要素 E 7' および電極要素 E 8' を含む。信号発生器 3 0 からの電気信号（例えば、上記のセクション I で述べたように）が電極要素 E 7' と電極要素 E 8' との間に印加されると、破線 B 2' で示されるように、電気信号はこれらの電極要素 E 7' および E 8' 間を伝播する。電極要素 E 3 および E 4 間を伝播する電気信号（電極要素 E 1 に起因する電気感覚を軽減する）と同様に、電極要素 E 7' および E 8' 間を伝播する電気信号は、電極要素 E 6 の下方の皮膚領域を横切り、したがって、電極要素 E 6 がアクティブ化している間、電極要素 E 6 に起因する電気感覚が軽減される。

40

【0053】

なお、一部の電極要素は交流電場の印加のみに使用され、他の電極要素は電気信号の印加のみに使用されるので、各電極要素の特性を使用する特定の目的に合わせて最適化することができる。例えば、第 1、第 2、第 5、第 6 電極要素 E 1、E 2、E 5、E 6 は容量結合電極要素であってもよく、第 3、第 4、第 7、第 8 電極要素 E 3、E 4、E 7 および E 8 は導電性電極要素（例えば、白金-イリジウム合金を用いて作られたもの）であってもよい。しかし、代替実施形態では、第 1、第 2、第 5 および第 6 電極要素 E 1、E 2、E 5、E 6 は導電性電極要素であってもよい。また、第 3、第 4、第 7、第 8 電極要素 E 3、E 4、E 7 および E 8 は容量結合電極要素であってもよい。

50

【0054】

交流電圧発生器40は、(a)第1交流出力をアクティブ化することと(b)第2交流出力をアクティブ化することと、を互に繰り返すように構成されてもよい。交流電圧発生器40は、これら2つの状態を1sごとに、または異なる間隔(例えば、50ms~10sの間)で切り替えてもよい。交流電圧発生器40の第1出力がアクティブ化される毎に、第1組の電極要素51の電極要素E1と第2組の電極要素52の電極要素E2との間に交流が印加され、交流電界が、F1方向(すなわち、図3の垂直方向)に標的領域を移動させる。交流電圧発生器40の第2交流出力がアクティブ化される毎に、第3組の電極要素53の電極要素E5と第4組の電極要素54の電極要素E6との間に交流が印加され、交流電界が、F2方向(すなわち、図3の水平方向)に標的領域を移動させる。したがって、交流電場の向きは、方向F1と方向F2とで繰り返し交互に切り替わる。

10

【0055】

信号発生器30からの電気信号は、治療コース中の複数の時間間隔の各々の間に被験者の身体に印加される。いくつかの実施形態では、電気信号は、(例えば、図5~9に関連して後述するように)被検者の身体の異なる領域に印加され、異なる方向の交流電場と交互に同期される。

【0056】

上述したように、多くの解剖学的位置では、異なる方向で向きが交互になる交流電場が使用されることが好ましい。しかし、他の解剖学的位置(例えば、脊柱内)では、一定の向きを有する交流電場を使用する場合がある。これらの状況では、第1および第2組の電極要素51、52のみが必要であり、第3および第4組の電極要素53、54は省略することができる。また、信号発生器30および交流電圧発生器40のうち、第3および第4組の電極要素53、54を駆動する部分も省略することができる。

20

【0057】

図3に示す例では、第3および第4電極要素E3およびE4は、第1電極要素E1と隣接しかつ第1電極要素E1とは異なり、電極要素E3'およびE4'は、第2電極要素E2と隣接しかつ第2電極要素E2とは異なり、第7および第8電極要素E7およびE8は、第5電極要素E5と隣接しかつ第5電極要素E5とは異なり、電極要素E7'およびE8'は、第6電極要素E6と隣接しかつ第6電極要素E6とは異なる。しかし、代替実施形態では、単一の物理的電極要素がこれらの電極要素のうちの2つ以上として同時に機能してもよく、または単一の物理的電極要素が異なる時点でこれらの電極要素のうちの2つ以上として機能してもよい。以下、この状況の一例を図4に関連して説明する。

30

【0058】

図4は、交流電場を用いて被験者の身体の標的領域を治療するための別の装置である。第1組の電極要素51は被験者の身体の前側に配置され、第2組の電極要素52は、被験者の身体の後側に配置される。第3組および第4組の電極要素53、54は、それぞれ被験者の身体の左側および右側に配置される。図4では、電極要素の組51~54の各々に3つの電極要素のみを示しているが、実際には、これらの電極要素の組51~54の各々には、より多くの電極要素が含まれていてもよい。例えば、電極要素の組51~54の各々は、図2A~2Dに示された構成と同様に、3×3アレイ構成で配置された9個の電極要素を含んでもよい。代替的に、電極要素の組51~54の各々は、異なる数(例えば、4~30個)の電極要素を含んでもよい。

40

【0059】

図4の実施形態は、50~500kHzの間の周波数を有する第1および第2交流出力を発生させる交流電圧発生器40を含む。代替実施形態では、周波数は50kHz~1MHzの間であってもよい。交流電圧発生器40の周波数は治療の種類に依存する。例えば、TTフィールドを用いて腫瘍を治療する場合、周波数は150~200kHzの間であってもよい。代替的に、被験者の血液脳関門の透過性を高めるために、周波数は50kHz~200kHz、例えば100kHzであってもよい。

【0060】

50

図4の実施形態はまた、（例えば、上記のセクションIで述べたように）治療コース中の複数の第1時間の各々の間に第1電気信号を発生させるように構成された信号発生器30を含む。第1電気信号は、治療コース中に第1交流電場が印加されたときに（例えば、上記の特徴を有するパルス列を用いることによって）被験者の感覚を軽減するように構成される。信号発生器30はまた、治療コース中の複数の第2時間の各々の間に第2電気信号を発生させるように構成される。第2電気信号は、治療コース中に第2交流電場が印加されたときに（例えば、上記の特性を有するパルス列を用いることによって）被験者の感覚を軽減するように構成される。図4は、交流電圧発生器40および信号発生器30を2つの異なるブロックとして図示しているが、特に、AC電圧が電気信号と同時に印加されないような実施形態（例えば、図7および図9に関連して後述する）では、これら2つのブロックは単一のハードウェアに組み合わされてもよい。

10

【0061】

なお、図4の実施形態は、コントローラ65から受信された制御信号に応答して、以下に説明される各機能（すなわち、機能#1～4）を実現するために、交流電圧発生器40の特定の出力または信号発生器30の特定の出力を、以下に説明される電極要素51～54の各組の特定の電極要素にルーティングするように構成されたスイッチ60のバンクを含む。スイッチのバンク60は、例えば、電界効果トランジスタのバンクまたはソリッドステートリレーを使用して構築することができる。

【0062】

機能#1—方向F1にフィールドを誘導する。コントローラ65は、交流電圧発生器40の第1交流出力が第1組の電極要素51の全ての電極要素と第2組の電極要素52の全ての電極要素との間に印加されるように、バンク60のスイッチを設定する。これにより、体内の標的領域を通して方向F1（すなわち、図4の垂直方向）に交流電場が誘導される。交流電場の周波数は、交流電圧発生器40の周波数と一致する。

20

【0063】

機能#2—方向F2にフィールドを誘導する。コントローラ65は、交流電圧発生器40の第2交流出力が第3組の電極要素53の全ての電極要素と第4組の電極要素54の全ての電極要素との間に印加されるように、バンク60のスイッチを設定する。これにより、標的領域を通して方向F2（すなわち、図4の水平方向）に交流電場が誘導される。交流電場の周波数は、交流電圧発生器40の周波数と一致する。

30

【0064】

交流電圧発生器40は、（a）第1交流出力をアクティブ化することと、（b）第2交流出力をアクティブ化することとを交互に繰り返すように構成される。AC電圧発生器40は、これら2つの状態を1秒ごとに、または異なる間隔（例えば、50ms～10sの間）で切り替えてもよい。ステップ（a）の間、スイッチのバンク60は、交流電圧発生器40の第1出力を、第1組の電極要素51の全ての電極要素と第2組の電極要素52の全ての電極要素との間にルーティングし、交流電場は、標的領域を通じて方向F2（すなわち、図4の水平方向）に誘導される。ステップ（b）の間、スイッチのバンクは、交流電圧発生器40の第2交流出力を、第3組の電極要素53内の全ての電極要素と第4組の電極要素54内の全ての電極要素との間にルーティングし、標的領域を通して方向F2（すなわち、図4の水平方向）に交流電場を誘導する。したがって、交流電場の向きは、方向F1と方向F2とで繰り返し交互に繰り返され、所望の治療効果（例えば、腫瘍の治療またはBBBの透過性の増加）を提供する。

40

【0065】

ステップ（a）の間、被検者は、第1および第2組の電極要素51、52に隣接する電気感覚を経験する可能性がある。そして、ステップ（b）の間、被検者は、第3および第4組の電極要素53、54に隣接した電気感覚を経験する可能性がある。

【0066】

機能#3：第1および第2組の電極要素51、52の電気感覚を軽減する。第1組の電極要素51に隣接する電気感覚は、第1組の電極要素内に配置される異なる電極要素間に

50

電気信号を印加することによって（例えば、上記のセクション I で述べたように）改善され得る。信号発生器 30 によって発生された電気信号は、治療コース中に交流電場が印加されたときに被験者の感覚を軽減するように構成される。これらの電気信号のいくつかの特性は、上記で説明したように、少なくとも 10 パルス列を使用する、少なくとも 100 s のパルス幅を使用する、少なくとも 100 ms のパルス列を継続する、などのように、電氣的電気感覚を改善する上でより効果的である。印加された交流電場に対するこれらの電気信号のタイミングについて、図 5 ～ 図 9 に関連して以下に説明する。

【0067】

第 1 組の電極要素 51 は、前方の組である。説明の目的で、第 1 組の電極要素 51 は、電極要素の 3 × 3 アレイであると仮定する。信号発生器 30 は、治療コース中の複数の第 1 時間（例えば、図 5 ～ 図 9 において B1 とラベル付けされた時間）の各々の間に（例えば、上記のセクション I で述べたように）第 1 電気信号を発生させるように構成される。コントローラ 65 によって発行された指令に応答して、スイッチのバンク 60 は、前方アレイの左側のすべての電極要素と前方アレイの右側のすべての電極要素との間に第 1 電気信号をルーティングする。そして、電気信号は、破線 B1 で示すように、これらの電極要素間（例えば、素子 E3 と素子 E4 との間を含む）を伝播する。これにより、第 1 組の電極要素 51 における電気感覚が軽減される。これらの電気信号の方向性は、第 1 組の電極要素 51 の電極要素の前面に対して実質的に平行である。

10

【0068】

第 2 組の電極要素 52 に隣接する電気感覚の改善は、上記第 1 組の電極要素 51 の改善と同様である。第 2 組の電極要素 52 は後方の組である。説明の目的で、第 2 組の電極要素 51 は、電極要素の 3 × 3 アレイであると仮定する。信号発生器 30 は、治療コース中の複数の第 1 時間（例えば、図 5 ～ 図 9 において B1 とラベル付けされた時間）の各々の間に（例えば、上記のセクション I で述べたように）第 1 電気信号を発生させるように構成される。コントローラ 65 によって発行された指令に応答して、スイッチのバンク 60 は、後方アレイの左側のすべての電極要素と後方アレイの右側のすべての電極要素との間に第 1 電気信号をルーティングする。そして、電気信号は、破線 B1' で示すように、これらの電極要素間（例えば、素子 E3' と素子 E4' との間を含む）を伝播する。これにより、第 2 組の電極要素 52 における電気感覚が軽減される。これらの電気信号の方向性は、第 2 組の電極要素 52 内の電極要素の前面と実質的に平行である。

20

30

【0069】

機能 # 4 – 第 3 組および第 4 組の電極要素 53、54 の電気感覚を軽減する：第 3 組の電極要素 53 に隣接する電気感覚の改善は、上記第 1 組の電極要素 51 の改善と同様である。第 3 組の電極要素 53 は左側の組である。説明の目的で、第 3 組の電極要素 51 は、電極要素の 3 × 3 アレイであると仮定する。信号発生器 30 は、治療コース中の複数の第 2 時間（例えば、図 5 ～ 図 9 において B2 とラベル付けされた時間）の各々の間に（例えば、上記のセクション I で述べたように）第 2 電気信号を発生させるように構成される。コントローラ 65 によって発行された指令に応答して、スイッチのバンク 60 は、左アレイの前側の全ての電極要素と左アレイの後側の全ての電極要素との間に第 2 電気信号をルーティングする。そして、電気信号は、破線 B2 で示すように、これらの電極要素間（例えば、素子 E7 と素子 E8 との間を含む）を伝播する。これにより、第 3 組の電極要素 53 における電気感覚を軽減することができる。これらの電気信号の方向性は、第 3 組の電極要素 53 の電極要素の前面と実質的に平行である。

40

【0070】

第 4 組の電極要素 54 に隣接する電気感覚の改善は、上記の第 1 組の電極要素 51 の改善と同様である。第 4 組の電極要素 54 は右側の組である。説明の目的で、第 4 組の電極要素 51 は、電極要素の 3 × 3 アレイであると仮定する。信号発生器 30 は、治療コース中の複数の第 2 時間（例えば、図 5 ～ 図 9 において B2 とラベル付けされた時間）の各々の間に第 2 電気信号を発生させるように構成される。コントローラ 65 によって発行された指令に応答して、スイッチのバンク 60 は、右アレイの前側の全ての電極要素と右アレイ

50

イの後側の全ての電極要素との間に第2電気信号をルーティングする。そして、電気信号は、破線B2'で示すように、これらの電極要素間（例えば、素子E7'と素子E8'の間を含む）を伝播する。これにより、第4組の電極要素54における電気感覚が軽減される。これらの電気信号の方向性は、第4組の電極要素54内の電極要素の前面と実質的に平行である。

【0071】

なお、図4の実施形態では、第1組の電極要素51のうちの少なくともいくつかの単一の電極要素は、特定の時間に交流電場を印加するために使用され、また、（例えば、上記のセクションIで述べたように）他の時間（または特定の時間と同時に）に電気信号を印加するためにも使用される。第2組の電極要素52の少なくともいくつかの単一の電極要素、第3組の電極要素53の少なくともいくつかの単一の電極要素、および第4組の電極要素54の少なくともいくつかの単一の電極要素についても同様である。しかし、図4の実施形態の変形例では、特定の電極要素は交流電界の印加のみのためのものとしてでき、一方、他の特定の電極要素は電気信号の印加のみのためのものとしてできる。これらの実施形態では、電極要素の特性は、印加される信号に一致するように調整することができる。例えば、交流電場の印加専用の電極要素は、薄い誘電体層で覆われた導電性パッドを用いて構成することができ、一方、電気信号の印加専用の電極要素は、誘電体層のない導電性パッド（例えば、白金-イリジウム合金を用いて作られる）を用いて構成することができる。

【0072】

図5は、電気信号（例えば、上記のセクションIで述べたように、被検者の感覚を軽減する）と交流電場との間の適切なタイミング関係の一例を示す。図3および図4に関連して説明したように、交流電場の向きは、方向F1と方向F2とで繰り返し切り替わる。図5の例では、信号発生器30からの第1電気信号B1は、方向F1に交流電場が印加されている全時間にわたって印加され、信号発生器30からの第2電気信号B2は、方向F2に交流電場が印加されている全時間にわたって印加され、いずれかの隣接する2つの電気信号の間に時間的なギャップは存在しない。第1電気信号B1は、方向F1に印加される交流電場に対する被験者の感覚を軽減し、第2電気信号B2は、方向F2に印加される交流電場に対する被験者の感覚を軽減する。なお、この例では、方向F1の交流電場と同時に電気信号B1が印加され、方向F2の交流電場と同時に電気信号B2が印加されている。

【0073】

図6は、電気信号（例えば、上記のセクションIで述べたように、被験者の感覚を軽減する）と交流電場との間の適切なタイミング関係の別の例を示す。図3および図4に関連して説明したように、交流電場の向きは、方向F1と方向F2とで繰り返し切り替わる。本発明者らは、所定の方向の交流電場がオンになった直後の短時間の間、電気感覚がより顕著になることを認識した。したがって、電気信号は、これらの短期間の間にのみ印加され得る。図6の例では、信号発生器30からの第1電気信号B1は、方向F1に交流電場が印加される毎の初期（例えば、初期100～300ms）の間に印加され、信号発生器30からの第2電気信号B2は、方向F2に交流電場が印加される毎の初期（例えば、初期100～300ms）の間に印加される。したがって、この例では、いずれかの2つの隣接する電気信号の間に時間ギャップが挿入される。第1電気信号B1は、方向F1に印加される交流電場に対する被験者の感覚を軽減し、第2電気信号B2は、方向F2に印加される交流電場に対する被験者の感覚を軽減する。なお、この例では、方向F1の交流電場の開始と同時に電気信号B1が印加され、方向F2の交流電場の開始と同時に電気信号B2が印加されている。

【0074】

図7は、電気信号（例えば、上記のセクションIで述べたように、被検者の感覚を軽減する）と交流電場との間の適切なタイミング関係の別の例を示す。図3および図4に関連して説明したように、交流電場の向きは、方向F1と方向F2と繰り返し切り替わる。以

上のように、電気感覚は、特定の方向の交流電場がオンになった直後の短期間でより顕著になる。図 7 の例では、信号発生器 30 からの第 1 電気信号 B 1 は、方向 F 1 の交流電場の印加が開始される毎に印加され、信号発生器 30 からの第 2 電気信号 B 2 は、方向 F 2 の交流電場の印加が開始される毎に印加される。第 1 電気信号 B 1 は、方向 F 1 に印加される交流電場に対する被験者の感覚を軽減し、第 2 電気信号 B 2 は、方向 F 2 に印加される交流電場に対する被験者の感覚を軽減する。なお、この例では、電気信号 B 1 は方向 F 1 において交流電場に先行し、電気信号 B 2 は方向 F 2 において交流電場に先行している。

【0075】

図 8 は、電気信号（例えば、上記のセクション I で述べたように、被検者の感覚を軽減する）と交流電場との間の適切なタイミング関係の別の例を示す。図 3 および図 4 に関連して説明したように、交流電場の向きは、方向 F 1 と方向 F 2 と繰り返し切り替わる。本発明者らは、電気信号が十分に大きい場合、電気信号の電気感覚遮断効果は、電気信号がオフになった後、かなりの時間（例えば、少なくとも 15 s、少なくとも 30 s、少なくとも 1 分、少なくとも 5 分、または最大 10 分）持続することができることを認識している。したがって、第 1 電気信号および第 2 電気信号は、連続する電気信号の間に例えば少なくとも 15 秒の継続時間のギャップを設けて断続的に印加することができる。図 8 の例では、信号発生器 30 からの第 1 および第 2 の電気信号 B 1、B 2 が初期期間中に印加され、その後、交流電界が方向 F 1 と F 2 で切り替わる。第 1 電気信号 B 1 は、方向 F 1 に印加される交流電場に対する被験者の感覚を軽減し、第 2 電気信号 B 2 は、方向 F 2 に印加される交流電場に対する被験者の感覚を軽減する。電気信号の長期的な効果が切れる前に（例えば、15 s で）、信号発生器 30 からの第 1 および第 2 の電気信号 B 1、B 2 が再印加される。この例では、電気信号 B 1 および B 2 は、通常、交流電場と同時に印加される。

【0076】

なお、図 5 ～図 9 に示す時間間隔は、比例してプロットされていない。例えば、B 1 および B 2 の間隔は、図 8 の F 1 および F 2 の間隔よりも短いように見えるが、B 1 / B 2 の間隔は、実際には F 1 / F 2 の間隔よりも長い（または同じ）継続時間を有する可能性がある。

【0077】

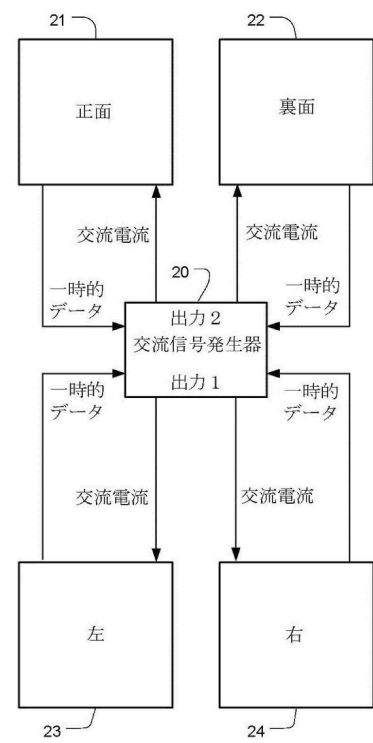
図 9 は、電気信号（例えば、上記のセクション I で述べたように、被験者の感覚を軽減する）と交流電場との間の適切なタイミング関係の別の例を示す。この例は、第 1 および第 2 電気信号 B 1、B 2 が印加される度に交流電場がオフになる点を除いて、図 8 の例と同様である。

【0078】

本発明は、いくつかの実施形態を参照して開示されてきたが、添付の特許請求の範囲に定義されているように、本発明の分野および範囲から逸脱することなく、記載された実施形態の多くの修正、変更および変更が可能である。したがって、本発明は、記載された実施形態に限定されるものではなく、特許請求の範囲の文言およびその均等物によって定義される全範囲を有することが意図される。

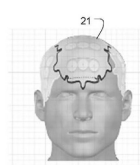
【図面】

【図 1】



従来技術

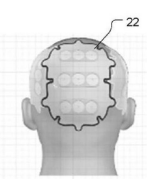
【図 2 A】



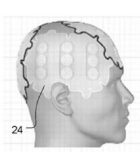
10

20

【図 2 B】



【図 2 C】

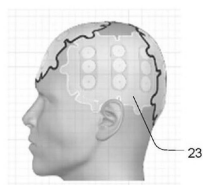


30

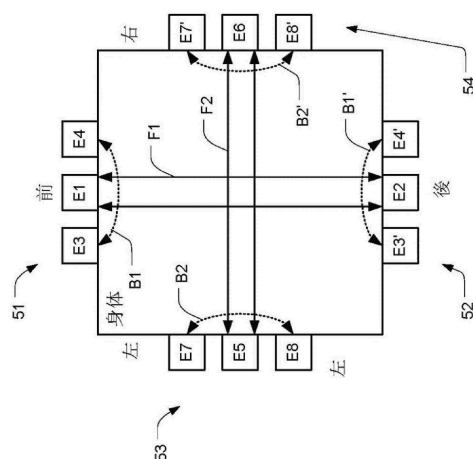
40

50

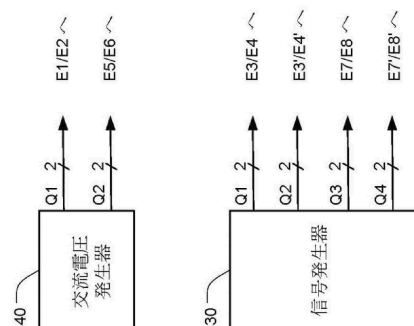
【図 2 D】



【圖 3】

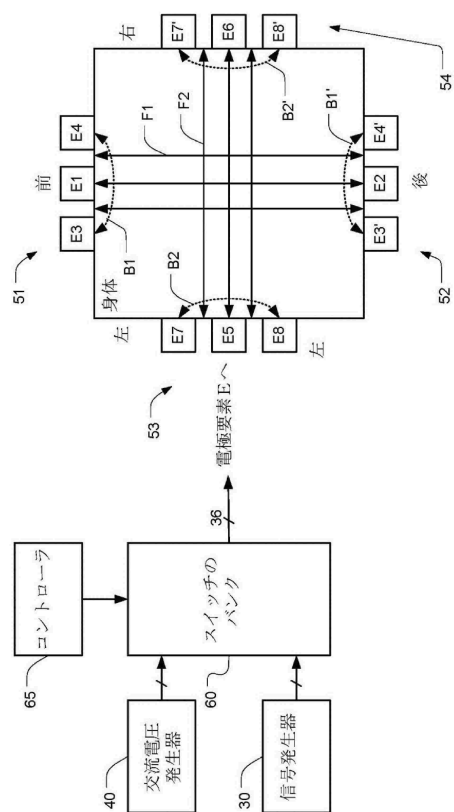


10

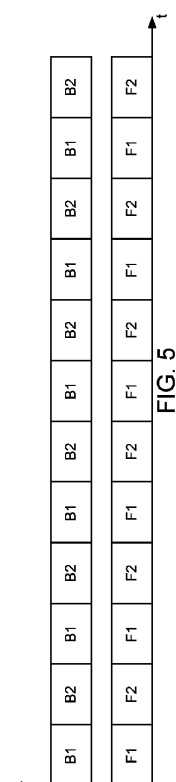


20

【図 4】



【図 5】

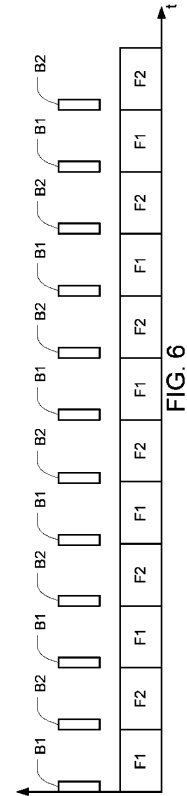


30

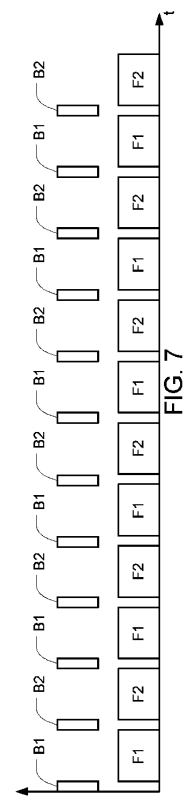
40

50

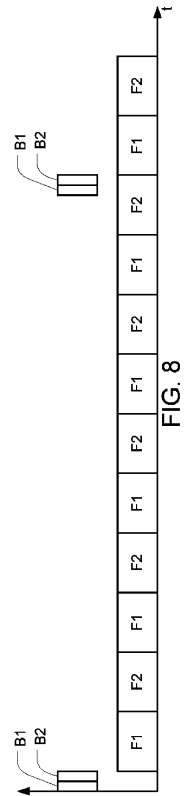
【図 6】



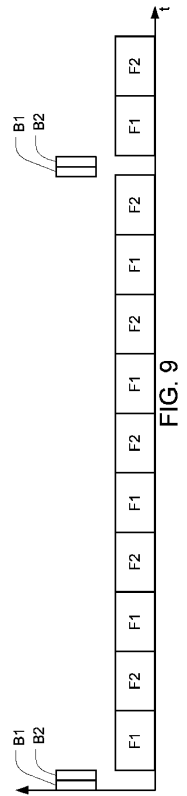
【図 7】



【図 8】



【図 9】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IB2022/059265
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61N1/04 A61N1/36 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61N Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2020/114142 A1 (BOMZON ZEEV [IL] ET AL) 16 April 2020 (2020-04-16) the whole document -----	37-63
A	US 2004/176804 A1 (PALTU YORAM [IL]) 9 September 2004 (2004-09-09) the whole document -----	37-63
A	WO 00/56395 A1 (GENETRONICS INC [US]; DIMMER STEVEN [US] ET AL.) 28 September 2000 (2000-09-28) page 3 - page 4 page 11 - page 12 figure 5 ----- -/-	37-63
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 December 2022		Date of mailing of the international search report 21/12/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lorenz, Larissa

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2022/059265

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Zupanic A ET AL: "Increasing the repetition frequency of electric pulse delivery reduces unpleasant sensations that occur in electrochemotherapy", Neoplasma, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 246-250, XP093007689, Slovakia Retrieved from the Internet: URL: https://www.researchgate.net/publication/6380725_Increasing_the_repetition_frequency_of_electric_pulse_delivery_reduces_unpleasant_sensations_that_occur_in_electrochemotherapy [retrieved on 2022-12-13] abstract	37-63
A	US 2020/269037 A1 (HAGEMANN CARSTEN [DE] ET AL) 27 August 2020 (2020-08-27) cited in the application the whole document	37-63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/059265

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-36
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2022 /059265

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 1-36

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy Independent claim 1 relates to "[a] method of treating a target region of a subject's body with an alternating electric field", which comprises the step of "applying an alternating electric field to the target region [of a subject's body] during a course of treatment", which is considered a therapeutical step. The method defined in claim 1 therefore falls under the exceptions to patentability listed in Rule 39.1(iv) PCT, for which the International Search Authority is not required to carry out a search. The same applies to dependent method claims 2-36.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2022/059265

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2020114142 A1	16-04-2020	CN 112930209 A	08-06-2021
		EP 3840823 A1	30-06-2021
		EP 3878505 A1	15-09-2021
		EP 3984590 A1	20-04-2022
		JP 2022512690 A	07-02-2022
		US 2020114141 A1	16-04-2020
		US 2020114142 A1	16-04-2020
		US 2022118249 A1	21-04-2022
		WO 2020079554 A1	23-04-2020
US 2004176804 A1	09-09-2004	US 2004176804 A1	09-09-2004
		WO 2004084747 A2	07-10-2004
WO 0056395 A1	28-09-2000	AR 023169 A1	04-09-2002
		AU 778736 B2	16-12-2004
		CA 2368728 A1	28-09-2000
		EP 1171189 A1	16-01-2002
		TW 483769 B	21-04-2002
		WO 0056395 A1	28-09-2000
US 2020269037 A1	27-08-2020	AU 2019324585 A1	14-01-2021
		BR 112020025422 A2	16-03-2021
		CA 3100817 A1	27-02-2020
		CN 112469352 A	09-03-2021
		CN 112618956 A	09-04-2021
		CN 113908430 A	11-01-2022
		CN 113908431 A	11-01-2022
		CN 113908432 A	11-01-2022
		CN 113908433 A	11-01-2022
		DK 3773291 T3	15-11-2021
		DK 3804648 T3	11-04-2022
		DK 3892219 T3	27-06-2022
		EP 3773291 A1	17-02-2021
		EP 3804648 A1	14-04-2021
		EP 3878389 A1	15-09-2021
		EP 3892219 A1	13-10-2021
		EP 3895643 A1	20-10-2021
		ES 2898090 T3	03-03-2022
		ES 2911526 T3	19-05-2022
		ES 2922576 T3	16-09-2022
		HU E056950 T2	28-03-2022
		HU E058160 T2	28-07-2022
		HU E059062 T2	28-10-2022
		IL 279466 A	31-01-2021
		JP 6974671 B2	01-12-2021
		JP 2021522957 A	02-09-2021
		KR 20210071964 A	16-06-2021
		PL 3773291 T3	31-01-2022
		PL 3804648 T3	06-06-2022
		PL 3892219 T3	03-10-2022
		SG 11202012592W A	28-01-2021
		US 2020061360 A1	27-02-2020
		US 2020061361 A1	27-02-2020
		US 2020269037 A1	27-08-2020
		US 2022265982 A1	25-08-2022
		WO 2020039390 A1	27-02-2020

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
F ターム (参考) JJ13 JJ14 JJ32 LL12