

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-502506
(P2023-502506A)

(43)公表日 令和5年1月24日(2023.1.24)

(51)国際特許分類
A 6 1 N 1/40 (2006.01)
A 6 1 N 1/05 (2006.01)

F I
A 6 1 N 1/40
A 6 1 N 1/05

テーマコード (参考)
4 C 0 5 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全26頁)

(21)出願番号	特願2022-529893(P2022-529893)	(71)出願人	519275847 ノボキア ゲーエムベーパー スイス国 6 0 3 9 ロート ディー 4 , パーク 6
(86)(22)出願日	令和2年11月19日(2020.11.19)	(74)代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(85)翻訳文提出日	令和4年7月21日(2022.7.21)	(74)代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(86)国際出願番号	PCT/US2020/061251	(74)代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(87)国際公開番号	WO2021/102120	(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
(87)国際公開日	令和3年5月27日(2021.5.27)	F ターム (参考)	4C053 CC10 LL03 LL20
(31)優先権主張番号	63/085,658		
(32)優先日	令和2年9月30日(2020.9.30)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/938,586		
(32)優先日	令和1年11月21日(2019.11.21)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 腫瘍治療場を提供するための埋込み式アレイ

(57)【要約】

埋込み式デバイスが、標的部位に近接して患者の中に位置決めされ得る。埋込み式デバイスを用いて、約50kHz〜約500kHzの周波数で標的部位を通る電場が生成され得る。標的部位は、腫瘍または腫瘍周辺領域とすることができる。埋込み式デバイスは、薄い基板、および薄い基板に接続されている少なくとも1つの電極、または細長い本体、および細長い本体に接続されている複数の電極を備えることができる。

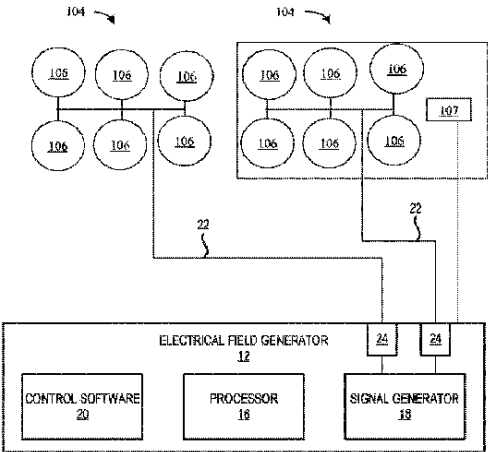


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

電気場発生器と、

前記電気場発生器と電気連通しており、患者の標的部位に近接して、または前記標的部位の中に位置決めするように構成されている埋込み式デバイスとを備え、

前記電気場発生器が、前記埋込み式デバイスを使用して、約50kHz～約500kHzの周波数で電場を生成するように構成されている、システム。

【請求項 2】

前記埋込み式デバイスが、

薄い基板、および

前記薄い基板に接続されている少なくとも1つの電極を備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項 3】

前記埋込み式デバイスが、腫瘍切除腔内に位置決めされるように構成されている、請求項2に記載のシステム。

【請求項 4】

前記電気場発生器と電気連通しており、前記標的部位から離れて位置決めされるように構成されている少なくとも1つの外部電極をさらに備え、

前記電気場発生器が、前記埋込み式デバイスと前記少なくとも1つの外部電極との間に電場を生成するように構成されている、請求項2に記載のシステム。

【請求項 5】

前記少なくとも1つの外部電極は、前記標的部位の少なくとも一部分が前記埋込み式デバイスと前記少なくとも1つの外部電極との間に配設されるように、前記患者の皮膚の外部に位置決めされるように構成されている、請求項4に記載のシステム。

【請求項 6】

前記電気場発生器が、前記電場の方向を周期的に変更するように構成されている、請求項2に記載のシステム。

【請求項 7】

前記電気場発生器が、0.03秒から0.5秒の間の頻度で電場の前記方向を変更するように構成されている。請求項6に記載のシステム。

【請求項 8】

前記埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極が、複数の電極を備え、前記複数の電極が、少なくとも1つの第1の電極および第2の電極を備え、前記電気場発生器が、前記第1の電極で第1の極性を誘起し、次いで、前記第2の電極で前記第1の極性を誘起することによって、前記電場の前記方向を変更するように構成されている、請求項7に記載のシステム。

【請求項 9】

前記電気場発生器が、

前記埋込み式デバイスの少なくとも1つの電極と前記少なくとも1つの外部電極との間に第1の極性を誘起すること、および

前記埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極と前記少なくとも1つの外部電極との間に前記第1の極性とは反対の第2の極性を誘起することによって、前記電場の方向を周期的に変更するように構成されている、請求項4に記載のシステム。

【請求項 10】

前記電気場発生器が、

前記埋込み式デバイスの少なくとも1つの電極と前記少なくとも1つの外部電極との間に第1の極性を誘起すること、および

10

20

30

40

50

前記埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極と前記少なくとも1つの外部電極との間に前記第1の極性とは反対の第2の極性を誘起することによって、前記電場の方向を周期的に変更するように構成されている、請求項5に記載のシステム。

【請求項11】

前記埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極が、セラミックを含む、請求項2に記載のシステム。

【請求項12】

前記埋込み式デバイスが、前記患者の脳の中に位置決めされるように構成されている、請求項2に記載のシステム。

【請求項13】

前記電気場発生器は、前記標的部位の少なくとも一部分が前記標的部位の前記少なくとも一部分の細胞への損傷をもたらすのに十分な閾値温度を超えるようにする、前記標的部位を通る電場を生成するように構成されている、請求項2に記載のシステム。

【請求項14】

前記埋込み式デバイスが、
細長い本体、および
前記細長い本体に接続されている複数の電極
を備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項15】

前記電気場発生器と電気連通しており、前記標的部位から離れて位置決めされるように構成されている少なくとも1つの外部電極をさらに備え、

前記電気場発生器が、前記埋込み式デバイスと前記少なくとも1つの外部電極との間に電場を生成するように構成されている、
請求項14に記載のシステム。

【請求項16】

前記細長い本体が剛性である、請求項14に記載のシステム。

【請求項17】

前記埋込み式デバイスの前記複数の電極が、セラミックを含む、請求項14に記載のシステム。

【請求項18】

前記電気場発生器が、前記電場の方向を周期的に変更するように構成されている、請求項14に記載のシステム。

【請求項19】

前記埋込み式デバイスが、第1の埋込み式デバイスであり、前記システムが、第2の埋込み式デバイスを備え、前記第2の埋込み式デバイスが、少なくとも1つの電極を備え、前記電気場発生器が、前記第1の埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極と前記第2の埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極との間に電場を生成するように構成されている、請求項1に記載のシステム。

【請求項20】

前記電気場発生器が、前記電場の方向を周期的に変更するように構成されている、請求項19に記載のシステム。

【請求項21】

前記電気場発生器が、0.03秒から0.5秒の間の頻度で前記電場の前記方向を変更するように構成されている、請求項20に記載のシステム。

【請求項22】

標的部位に近接して患者の中に埋込み式デバイスを位置決めするステップと、
前記埋込み式デバイスを用いて、約50kHz～約500kHzの周波数で前記標的部位を通る電場を生成するステップとを含み、
前記標的部位が、腫瘍または腫瘍周辺領域である、

方法。

【請求項 23】

前記埋込み式デバイスが、
薄い基板、および
前記薄い基板に接続されている少なくとも1つの電極
を備える、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

前記標的部位に近接して前記患者の中に前記埋込み式デバイスを位置決めするステップ
が、腫瘍切除腔内に前記埋込み式デバイスを位置決めするステップを含む、請求項23に
記載の方法。

10

【請求項 25】

前記標的部位に近接して前記患者の中に前記埋込み式デバイスを位置決めするステップ
が、前記腫瘍または前記腫瘍周辺領域の中に前記埋込み式デバイスを位置決めするステッ
プを含み、前記方法が、
前記腫瘍周辺領域の外側に少なくとも1つの電極を位置決めするステップをさらに含み
、
前記電場を生成するステップが、前記埋込み式デバイスと前記腫瘍周辺領域の外側の前
記少なくとも1つの電極との間に電場を生成するステップを含む、
請求項23に記載の方法。

【請求項 26】

前記腫瘍周辺領域の外側に前記少なくとも1つの電極を位置決めするステップは、前記
腫瘍周辺領域の少なくとも一部分が前記埋込み式デバイスと前記腫瘍周辺領域の外側の前
記少なくとも1つの電極との間に配設されるように、前記患者の皮膚の外部に前記少なく
とも1つの電極を位置決めするステップを含む、請求項25に記載の方法。

20

【請求項 27】

前記電場を生成するステップが、前記電場の方向を周期的に変更するステップを含む、
請求項23に記載の方法。

【請求項 28】

前記電場の前記方向を周期的に変更するステップが、0.03秒から0.5秒の間の頻度で
前記電場の前記方向を変更するステップを含む、請求項27に記載の方法。

30

【請求項 29】

前記埋込み式デバイスが、複数の電極を備え、前記複数の電極が、少なくとも1つの第
1の電極および第2の電極を備え、前記電場の前記方向を変更するステップが、前記第1
の電極で第1の極性を誘起し、次いで、前記第2の電極で前記第1の極性を誘起するステ
ップを含む、請求項28に記載の方法。

【請求項 30】

前記電場を生成するステップが、前記電場の方向を周期的に変更するステップを含み、
前記電場の前記方向を変更するステップが、
前記埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極と前記腫瘍周辺領域の外側の前記少
なくとも1つの電極との間に第1の極性を誘起するステップと、
前記埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極と前記腫瘍周辺領域の外側の前記少
なくとも1つの電極との間に前記第1の極性とは反対の第2の極性を誘起するステップと
を含む、請求項25に記載の方法。

40

【請求項 31】

前記電場を生成するステップが、前記電場の方向を周期的に変更するステップを含み、
前記電場の前記方向を変更するステップが、
前記埋込み式デバイスの少なくとも1つの電極と前記腫瘍周辺領域の外側の前記少なく
とも1つの電極との間に第1の極性を誘起するステップと、
前記埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極と前記腫瘍周辺領域の外側の前記少
なくとも1つの電極との間に前記第1の極性とは反対の第2の極性を誘起するステップと

50

を含む、請求項26に記載の方法。

【請求項32】

前記埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極が、セラミックを含む、請求項23に記載の方法。

【請求項33】

前記標的部位が、前記患者の脳の中にある、請求項23に記載の方法。

【請求項34】

前記埋込み式デバイスを用いて、前記標的部位を通る前記電場を生成すると、前記標的部位の少なくとも一部分が、前記標的部位の前記少なくとも一部分の細胞への損傷をもたらすのに十分な閾値温度を超えることになる、請求項23に記載の方法。

10

【請求項35】

前記埋込み式デバイスが、
細長い本体、および
前記細長い本体に接続されている複数の電極
を備える、請求項22に記載の方法。

【請求項36】

前記患者の皮膚の外側に少なくとも1つの電極を、前記標的部位の少なくとも一部分が前記埋込み式デバイスと前記少なくとも1つの電極との間に配設されるように、位置決めするステップをさらに含み、

前記埋込み式デバイスを用いて、前記標的部位を通る電場を生成するステップが、前記埋込み式デバイスと前記患者の前記皮膚の外側の前記少なくとも1つの電極との間に50～500kHzの周波数で電場を生成するステップを含む、
請求項35に記載の方法。

20

【請求項37】

前記細長い本体が剛性である、請求項35に記載の方法。

【請求項38】

前記埋込み式デバイスの前記複数の電極が、セラミックを含む、請求項35に記載の方法。

【請求項39】

前記電場を生成するステップが、前記電場の方向を周期的に変更するステップを含む、
請求項35に記載の方法。

30

【請求項40】

前記埋込み式デバイスが、第1の埋込み式デバイスであり、前記方法が、
前記標的部位に近接して前記患者の中に第2の埋込み式デバイスを位置決めするステップであって、前記第2の埋込み式デバイスが、少なくとも1つの電極を備える、ステップをさらに含み、

前記埋込み式デバイスを用いて、約50kHz～約500kHzの周波数で前記標的部位を通る電場を生成するステップが、前記第1の埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極と前記第2の埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極との間に電場を生成するステップを含む、

40

請求項22に記載の方法。

【請求項41】

前記電場を生成するステップが、前記電場の方向を周期的に変更するステップを含む、
請求項40に記載の方法。

【請求項42】

前記電場の前記方向を周期的に変更するステップが、0.03秒から0.5秒の間の頻度で、前記電場の前記方向を変更するステップを含む、請求項41に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本出願は、2019年11月21日に出願された米国特許仮出願第62/938,586号、および2020年9月30日に出願された米国特許仮出願第63/085,658号に対する優先権およびその便益を主張するものである。上記に特定された出願はそれぞれ、その全体が参照によって本明細書に組み込まれている。

【0002】

本出願は、一般に、腫瘍治療場を提供するための装置および方法に関し、詳細には、患者の中に電極を埋め込んで、腫瘍治療場を提供するための装置および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

腫瘍治療場(Tumor Treating Field)、すなわち、TTFieldは、中間周波数範囲内の(100~300kHz)低強度(たとえば、1~3V/cm)交流電気場である。この非侵襲的治療は、固形腫瘍を標的としており、これについては、全体が参照によって本明細書に組み込まれている米国特許第7,565,205号に記載されている。TTFieldは、有糸分裂中に鍵分子との物理的相互作用により細胞分裂を破壊する。TTField療法は、再発性の膠芽腫に対する認可されている単治療であり、また初発で診断された患者に対する化学療法との認可されている併用療法である。従来、これらの電気場は、患者の頭皮に直接置かれたトランスデューサアレイ(transducer array)(すなわち、電極のアレイ)によって非侵襲的に誘起される。TTFieldはまた、体の他の一部における腫瘍を治療するのに有益であると思われる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】米国特許第7,565,205号

【特許文献2】米国特許仮出願第62/942,595号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Anderson、Daria Nesterovichら、「Optimized programming algorithm for cylindrical and directional deep brain stimulation electrodes」、神経工学ジャーナル15.2 (2018): 026005

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

1つの態様においては、標的部位に近接して患者の中に埋込み式デバイスを位置決めするステップを含むことができる方法について本明細書に説明する。この埋込み式デバイスを用いて、約50kHz~約500kHzの周波数で標的部位を通る電場が生成され得る。標的部位は、腫瘍または腫瘍周辺領域とすることができる。埋込み式デバイスは、薄い基板、および薄い基板に接続されている少なくとも1つの電極を備えることができる。

【0007】

他の態様においては、方法は、標的部位に近接して患者の皮膚の下に埋込み式デバイスを位置決めするステップを含むことができる。標的部位は、腫瘍または腫瘍周辺領域とすることができる。埋込み式デバイスは、細長い本体、および細長い本体に接続されている複数の電極を備えることができる。埋込み式デバイスを用いて、50~500kHzの周波数で標的部位を通る電場が生成され得る。

【0008】

さらなる態様においては、方法は、標的部位に近接して患者の中に第1の埋込み式デバイスおよび第2の埋込み式デバイスを位置決めするステップを含むことができる。標的部位は、腫瘍または腫瘍周辺領域とすることができる。第1の埋込み式デバイスおよび第2の埋込み式デバイスはそれぞれ、少なくとも1つの電極を備えることができる。埋込み式デバイスを用いて、50~500kHzの周波数で標的部位を通る電場が生成され得る。

【0009】

本発明のさらなる利点については、一部は、後に続く説明に記載し、一部は、説明から明らかになり、または本発明を実施することによって学ぶ場合もある。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲に具体的に指摘する要素および組合せによって実現され、得られる。前述の概括的な説明と後に続く詳細な説明はともに、単に例示および説明のためのものにすぎず、特許請求されるとき、本発明を限定するものでないことを理解されたい。

【0010】

本発明の好ましい実施形態のこれらのおよび他の特徴は、詳細な説明においてより明らかになり、ここでは添付の図面を参照する。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】本明細書に開示される埋込み式デバイスおよびシステムを使用する腫瘍治療場を導出する(deliver)ためのシステムのブロック略図である。

【図2】埋込み式デバイスが患者の頭蓋内の切除腔の中に配設され、追加の電極が頭蓋の外部に配設されている概略図である。

【図3】埋込み式デバイスが切除腔の中に配設され、追加の電極が腫瘍周辺領域の外部に配設されている概略図である。

【図4】1対の埋込み式デバイスが腫瘍の両側に配設されている概略図である。

【図5】薄い基板、およびその上に配設された複数の電極をそれぞれが備える、複数の埋込み式デバイスの斜視図である。

【図6A】細長い本体を備える一例示的埋込み式デバイスの側面図である。

【図6B】埋込み式デバイスの中で用いることができる異なる電極配置を示す、図6Aの埋込み式デバイスの複数の横断面図である。

【図7A】細長い本体を備える一例示的埋込み式デバイスの側面図である。

【図7B】一例示的電極配置を示す、図7Aの埋込み式デバイスの横断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

開示のシステムおよび方法は、特定の実施形態の次の詳細な説明、およびその中に含まれている例、ならびに図、およびそれらの先のおよび後に続く説明を参照することによって、より容易に理解することができる。

【0013】

本明細書に使用される専門用語は、単に特定の実施形態を説明するためであり、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されることになる本発明の範囲を限定するように意図するものでないことを理解されたい。

【0014】

単数形「a」、「an」、および「the」が、本明細書および添付の特許請求の範囲において使用されるとき、文脈において別段の明記がない限り、複数形の参照記号を含むことに留意しなければならない。したがって、たとえば、「電極(electrode)」について言うときは、そのような電極のうちの1つまたは複数を含む、などである。

【0015】

「オプションの(optional)」または「オプションで(optionally)」は、続いて説明する事象、出来事、または情報が、生じること、もしくは生じないこと、または存在すること、もしくは存在しないこともあり、また説明には、その事象、出来事、または情報が、生じる、もしくは存在する事例、および生じない、もしくは存在しない事例が含まれることを意味する。

【0016】

本明細書においては、範囲は、「約」1つの特定の値から、および/または「約」別の特定の値までと表現されることがある。そのような範囲が表現されるとき、文脈において別段の指示が特になく限り、1つの特定の値から、および/または他の特定の値までの範囲もまた、特に企図され、開示されていると見なされる。同様に、値が「約」という先行詞の使用によって近似として表現されるとき、特定の値は、文脈において別段の指示が特

10

20

30

40

50

にない限り、開示されていると見なすべき、別の、特に企図された実施形態を形成することが理解されよう。さらには、文脈において別段の指示が特にない限り、範囲のそれぞれの端点が、他の端点に関係して、および他の端点とは関係なく、ともに有意であることがさらに理解されよう。最後に、明示的に開示された範囲内に含まれている個々の値および値のサブ範囲のすべてもまた、特に企図されており、文脈において別段の指示が特にない限り、開示されていると見なすべきであることを理解すべきである。前述したことは、特定の場合において、これらの実施形態のうちのいくつかまたはすべてが明示的に開示されているかどうかにかかわらず適用される。

【0017】

オプションで、いくつかの態様においては、値が「約(about)」、「実質的に(substantially)」、「およそ(approximately)」、または「概して(generally)」という先行詞の使用によって近似されるとき、具体的に述べられた値または特性の最大で15%、最大で10%、最大で5%、または最大で1%まで(上回るまたは下回る)の範囲内の値が、これらの態様の範囲内に含められ得ることが企図される。

【0018】

別段の規定がない限り、本明細書に使用されるすべての技術用語および科学用語は、開示される装置、システムおよび方法が属する当技術分野の技術者によって一般に理解されるのと同じ意味をもつ。本明細書に説明するものと同様のまたは等価ないずれの装置、システム、および方法、ならびに情報も、本発明の装置、システム、および方法の実施または検査に使用され得るが、特に有用な方法、デバイス、システム、および情報について説明する。

【0019】

本明細書において使用されるとき、「患者(patient)」という用語は、開示されるシステムおよびデバイスを使用して治療する必要がある人または動物の被験者を示す。

【0020】

本明細書において使用されるとき、「電極(electrode)」という用語は、本明細書においてさらに開示される電位、電流、または電気場の生成を可能にする何らかの構造体を示す。オプションで、電極は、トランスデューサを含むことができる。オプションで、電極は、導電性素子の非絶縁部分を含むことができる。

【0021】

本明細書の説明および特許請求の範囲全体を通して、「備える、含む(comprise)」という単語、「comprising」、および「comprises」など、その単語の変形は、「～を含むが、それらに限定しない(including but not limited to)」ことを意味し、たとえば、他の添加物、構成要素、整数、またはステップを除外することを意図するものではない。具体的には、1つまたは複数のステップもしくは動作を含むと記載されている方法においては、各ステップが、リスト化されているものを含み(そのステップが、「～からなる(consisting of)」などの限定用語を含まない限り)、各ステップが、たとえば、他の添加物、構成要素、整数、またはステップにおいてリスト化されていないステップを除外することを意図していないことを意味することが特に企図される。

【0022】

図1は、電気療法治療のための例示的な装置10を示している。概して、装置10は、トランスデューサアレイまたは他の電極を用いて体の中に交流電気場を生み出す可搬式の電池または電源駆動のデバイスとすることができる。装置10は、電気場発生器12と、複数の電極106をそれぞれが含む1つまたは複数の電極(たとえば、トランスデューサ)アレイ104とを備えることができる。装置10は、電気場発生器12を介して(たとえば、150kHzで)腫瘍治療場(TTField)を生成し、TTFieldを1つまたは複数の電極アレイ104を通して体のエリアに導出するように構成され得る。電気場発生器12は、電池および/または電源駆動のデバイスとすることができる。

【0023】

電気場発生器12は、信号発生器18と連通するプロセッサ16を備えることができる。

電気場発生器12は、プロセッサ16および信号発生器18の性能を制御するように構成された制御ソフトウェア20を備えることができる。プロセッサ16および/または制御ソフトウェア20は、電気場発生器12の中にあるように示されているが、これらは、プロセッサが、信号発生器と通信可能に接続され、制御ソフトウェアを実行するように構成されていることを前提として、電気場発生器とは別個に設けられてもよいことが企図される。

【0024】

信号発生器18は、波形、または一連のパルスの形状の1つまたは複数の電気信号を生成することができる。信号発生器18は、約50KHz～約500KHz(好ましくは約100KHz～約300KHz)の範囲の周波数(たとえば、TTField)で交流電圧波形を生成するように構成され得る。電圧は、治療すべき組織内の電気場強度が、典型的には、約0.1V/cm～約10V/cmの範囲にあるようになっている。

【0025】

電気場発生器12の1つまたは複数の出力部24は、1つまたは複数の導電性リード22に接続され得、この1つまたは複数の導電性リード22は、その一方の端部において信号発生器18に取り付けられている。導電性リード22の反対側の端部は、電気信号(たとえば、波形)によってアクティブ化される1つまたは複数の電極アレイ104に連結されている。導電性リード22は、可撓性の金属シールドを含む標準の孤立導体を備えることができ、導電性リード22によって生成される電気場の広がりを防止するために接地され得る。1つまたは複数の出力部24は、順次、動作可能である。信号発生器18の出力パラメータは、たとえば、場の強度、波の周波数(たとえば、治療周波数)、1つまたは複数の電極アレイ104の最大許容可能温度、および/またはそれらの組合せを含むことができる。いくつかの態様においては、温度センサ107が、各電極アレイ104と関連付けられ得る。一旦、温度センサが閾値を上回った温度を測定すると、前記温度センサに関連付けられた電極アレイへの電流は、第2の、より低い閾値温度が感知されるまで停止され得る。出力パラメータは、プロセッサ16と連動して制御ソフトウェア20によって設定および/または決定され得る。所望の(たとえば、最適な)治療周波数を決定した後、制御ソフトウェア20は、プロセッサ16に、制御信号を信号発生器18に送出させ、その信号により、信号発生器18に、所望の治療周波数を1つまたは複数の電極アレイ104に出力させることができる。

【0026】

1つまたは複数の電極アレイ104は、治療に焦点を合わせるように標的部位(本明細書においては、「標的体積(target volume)」または「標的領域(target region)」とも称す)において所望の構成、方向、および強度の電気場を生成するように、様々な形状および位置で構成され得る。オプションで、1つまたは複数の電極アレイ104は、対象の体積を通る2つの垂直な場方向を導出するように構成され得る。

【0027】

そのような電気療法システムの使用を対象とするさらなる開示は、2019年12月2日出願された米国特許仮出願第62/942,595号に提供されており、その開示全体が、本明細書に参照によって本明細書によって組み込まれている。

【0028】

トランスデューサは、従来、患者の外部に位置決めされているが、本開示では、患者の体の中に電極を位置決めして、腫瘍の部位に局所的電場を提供することが有益であることが認識される。

【0029】

オプションで、本明細書に開示されるTTFieldを施すと、テモゾロマイド化学療法と有益に組み合わせることができることが企図される。腫瘍毒性場の効果を阻害する疑いがあったデキサメタゾンを腫瘍関連の炎症を制御するセレコキシブに置き換えた場合、全生存期間は、今や、一部の患者で60か月を超えるまで延びている。腫瘍毒性場を導出する経頭蓋方法は、深部脳刺激法(deep brain stimulation、DBS)および経頭蓋電気刺激法(transcranial electric stimulation、TES)における継続中の進歩に照らして、変

10

20

30

40

50

化していない。頭蓋骨の抵抗率は、療法的電場強さ(たとえば、少なくとも 2V/cm 、少なくとも 3V/cm 、または少なくとも 4V/cm)を標的腫瘍部位に入れるには障害になり、頭蓋骨厚さのばらつきは、個人に対するTES効率に差をもたらす可能性がある。人の頭部有限要素モデリング(finite element modelling、FEM)により、腫瘍毒性場を提供する電極の下の外科的頭蓋骨切除は標的腫瘍部位における場の強さを増強することができる。ことが予測される。たとえば、本明細書に開示される方法を使用して、切除前または切除後に、低侵襲ストリップまたはリボン電極アレイを遠位経頭蓋電極と併用して、腫瘍部位に $2\sim 4\text{V/cm}$ を確実に導出することができる。イオンチャネル時定数よりも $1\sim 3$ 桁高い約 200kHz (たとえば、 $100\sim 300\text{kHz}$)の周波数を使用すると、in situで軸索を刺激するには高すぎることもあり、それによって、望ましくない神経系副作用が回避されることが企図される。さらには、本明細書に開示される実施形態によれば、場強さは、細胞損傷を引き起こすレベルより下で維持され得る。

10

【0030】

通常、がん患者の体は、連続したがん細胞からなる解剖学的によく定義された腫瘍、または栄養素が不足していることに起因して細胞が死んでいる「壊死(necrotic)」領域を取り囲むがん細胞の殻を有する。そのような腫瘍は、外科的に除去され(「切除され(resected)」)得る。切除の体積では、脳に脳脊髄液、または他の体の領域に他の体液を満たすことがあり、それは、導電性であり、領域に与えられた電場に有意に影響を及ぼす。通常、腫瘍の近くの浮遊がん細胞の程度は、腫瘍細胞タイプ、および各患者の高度に個別化された病歴、骨格、免疫系などに依存するので、腫瘍または切除腔は、浮遊がん細胞を含んでいる解剖学的に定義されていない、または緩く定義された領域によって囲まれている。本明細書においては、浮遊する非連続的がん細胞を含んでいる領域を「腫瘍周辺領域(peritumoral region)」と称す。

20

【0031】

図2～図3を参照すると、いくつかの態様においては、腫瘍細胞を治療するための方法が、標的部位に近接して(たとえば、標的部位から 1cm 未満、標的部位の 3cm 未満、または標的部位の $1\sim 10\text{cm}$ 以内(すなわち、約 $1\text{cm}\sim$ 約 10cm)に)患者の中に埋込み式デバイス100を位置決めするステップを含むことができる。標的部位との近接さは、オプションで、(重要な組織に損傷を与えることなく)可能な限り近く、かつ標的部位内の腫瘍細胞を殺すには場強さが不十分な間隔よりも遠くない(すなわち、最大有効距離)とすることができる。最大有効距離は、いくつかの要因によって制御され得る。第一に、場強さは、電極に与えられる電力の機能とすることができ、最大電力閾値は、温度閾値によって制限され得る。したがって、埋込み式デバイス100は、温度閾値を超えずに十分な場強さを提供するために、標的部位に近接して位置決めされ得る。たとえば、温度閾値は、患者が痛みを感じる温度閾値(たとえば、セ氏 41 度)より下に維持され得、または組織損傷前の温度閾値(後者の温度閾値よりも高くてもよい)で維持することができることが企図される。達成される温度は、周囲の組織の熱的特性に依存し得ることが企図される。さらなる態様においては、埋込み式デバイス100は、望ましくは、周囲の細胞を損傷する(たとえば、周囲の細胞をアブレーションする)のに十分な熱(組織が損傷を受ける温度閾値を超える)を生成することができる。第二に、電極アレイ(本明細書においてさらに開示される)の構成は、埋込み式デバイス100から場が発する形状を決定することができ、それによって、最大有効距離に影響をもたらされる。第三に、TTFieldが標的部位に与えられる周波数は、最大有効距離に影響をもたらすことができる。第四に、周囲の組織の幾何学的形状および前記周囲の組織の特性は、最大距離に影響をもたらすことができる。したがって、コンピュータ計算モデリングを使用して、標的部位に対して埋込み式デバイスの理想的な位置を決定することができる。

30

40

【0032】

いくつかの態様においては、埋込み式デバイス100は、腫瘍周辺領域304の中の腫瘍切除腔302内に、または腫瘍もしくは切除腔に隣接して、オプションで、腫瘍周辺領域304の中に、または腫瘍周辺領域304に隣接して位置決めされ得る。図4を参照すると、

50

さらなる態様においては、少なくとも2つの埋込み式デバイス100(オプションで、3つ、4つ、またはより多くの埋込み式デバイス100)が、標的部位の周りに(たとえば、切除腔の周りに、または腫瘍310の周りに)位置決めされ得ることが企図される。たとえば、オプションで、2つの埋込み式デバイス100が標的部位の両側、または概ね両側に位置決めされ得る。さらなる態様においては、1つまたは複数の埋込み式デバイス100が、腫瘍310に直接挿入されても、または腫瘍周辺領域304の中にあってもよいことが企図される。たとえば、オプションで、第1の埋込み式デバイスおよび第2の埋込み式デバイスが、腫瘍周辺領域204の中に位置決めされ得、オプションで、第1のおよび第2の埋込み式デバイスは、互いの間にTTFieldを生成することができる。様々な態様によれば、TTField治療の使用により、腫瘍切除が回避できることが企図される。オプションで、概ね球状の腫瘍またはがん細胞の場合、単一の埋込み式デバイス100が使用可能であり、一方、不均一で非球状のがん細胞の場合、2つの(またはオプションで、より多くの)埋込み式デバイス100を使用して、腫瘍に重なる電場を生成することができる。

10

20

30

40

50

【0033】

いくつかの態様においては、図3を参照すると、1つまたは複数の電極200が、腫瘍周辺領域の外側に位置決めされ得、それにより、埋込み式デバイス、および腫瘍周辺領域の外側に位置決めされた電極200は、それらの間にTTFieldを生成することが可能になる。たとえば、埋込み式デバイス100および電極200は、それらの間に、腫瘍または腫瘍周辺領域の少なくとも一部分があるように(すなわち、埋込み式デバイス100と電極200との間に延びる線が腫瘍または腫瘍周辺領域を通して延びるように)位置決めされ得る。オプションで、1つまたは複数の電極200は、腫瘍周辺領域の少なくとも一部分が埋込み式デバイスと腫瘍周辺領域の外側の1つまたは複数の電極200との間に配設されるように、頭蓋306の外側に(たとえば、患者の皮膚の外側に)、または別の形で患者の体の外側に(オプションで、皮膚の外側に)位置決めされ得る。たとえば、当業者に知られているOPTUNEデバイス(NOVOCURE GmbH)が、患者の頭部に接して電極200を位置決めするのに使用され得る。オプションで、腫瘍周辺領域のすべてが、埋込み式デバイスと1つまたは複数の電極200との間に配設され得る。さらなる態様においては、腫瘍が除去されていない状況では、1つまたは複数の電極200は、腫瘍が埋込み式デバイスと1つまたは複数の電極200との間にあるように位置決めされ得る。異なるパターンの場合、電極の配置に基づいて電極間に生成され得ることが企図される。本明細書に開示されるように、コンピュータ計算モデリングを使用して、有効性のある場強さを標的領域に導出するのに最も効果的な組み合わせさせた内部電極アレイと外部電極アレイとのアクティブ化パターンを予測することができる。概して、標的領域は、内部のアクティブ化された電極と外部のアクティブ化された電極との間に位置していることができる。しかしながら、与えられる場の方向の変更が望ましい場合がある。したがって、いくつかの態様においては、少なくとも1つの電極200は、埋込み式デバイスと少なくとも1つの電極200との間の想像上の線が標的部位を通して延びるように位置決めされ得、標的領域を通して少なくとも1つの電極200への内部電極間の想像上の線に対して斜めにある、または直交する第2の対の電極は、異なる方向から電場を与えるのに望ましい場合がある。したがって、モデリングは、たとえば、組織の異なる象限で一般的な腫瘍場所について行うことができる。さらなる態様においては、所与の患者の画像スキャンを使用して、様々な電極によって個別化された最適場成形(optimal field shaping)(たとえば、標的部位を通るTTFieldの異なる方向経路)を調整することができる。

【0034】

オプションで、例示的な態様においては、腫瘍周辺領域の外側の1つまたは複数の電極200は、患者の脳の一部を通してTTFieldを与えるように構成されている1つまたは複数のトランスデューサアレイを備えることができる。たとえば、そのようなトランスデューサアレイは、TTFieldを与えるためのOPTUNEシステム(NOVOCURE GmbH)の構成要素として提供され得る。例示的な態様においては、そのようなトランスデューサアレイは、患者の外部に(たとえば、患者の頭部に)位置決めされるとき、本明細書にさらに開示

されるDBS電極を備える埋込み式デバイスとの組合せで使用され得ることが企図される。

【0035】

また図5を参照すると、いくつかの態様においては、埋込み式デバイスは、1つまたは複数の電極106が接続されている(オプションで、アレイ104内に配置されている)薄い基板102を備えた、ストリップまたはリボンの電極アセンブリを備えることができる。オプションで、薄い基板102は、厚さが2mm未満、たとえば、0.1mm~1mmの厚さとすることができる。本明細書に開示される使用に適している例示的なリボン電極アセンブリは、AD-TECH Medical Instrument Corporationによって製造される硬膜下グリッドまたはストリップ電極を含む。薄い基板102が、切除腔302内に電極106を選択位置決めするために可撓性として行うことができることが企図される。たとえば、オプションで、腫瘍切除腔は、抗菌メッシュまたは他の外科材料308により覆われてもよい。いくつかの態様においては、抗菌メッシュまたは他の外科材料308は、従来の脳神経外科において使用されているものとして行うことができる。いくつかの態様においては、抗菌メッシュまたは他の外科材料308は、無視できるほどの電気抵抗を有してよく、または与えられる電場を最小限に妨害する、もしくは増強するように設計されていてもよい。埋込み式デバイス100は、メッシュ内に位置決めされ得る。オプションで、埋込み式デバイス100の形状または外形は、メッシュの輪郭に一致するように曲げて、または別の形で修正してもよい。たとえば、埋込み式デバイス100は、メッシュ308の内表面に接して押し付けられ得る。

10

【0036】

いくつかの態様においては、埋込み式デバイス100は、単一の電極106を備えることができる。さらなる態様においては、埋込み式デバイス100は、様々な構成で配置され得る複数の電極106を備えることができる。たとえば、いくつかの態様においては、複数の電極106は、軸に沿って配置されている一列の電極を備えることができる。さらなる態様においては、複数の電極106は、長方形の格子状に配置されてもよく、互いに等間隔でまたは非等間隔で離間されてもよい。さらなる態様においては、複数の電極106は、複数のまたは複数列の電極を含むことができ、各列内の電極は、それぞれの軸に沿って配置されている。

20

【0037】

図6A~図7Bを参照すると、さらなる態様においては、埋込み式デバイス100は、細長い本体150、およびそれに接続されている複数の電極106を備えることができる。細長い本体150は、オプションで、剛性として行うことができる。図6A~図6Bに示されているように、細長い本体150は、オプションで、少なくとも1つの円筒形表面を画定することができる。さらなる態様においては、図7A~図7Bに示されているように、細長い本体は、長手方向軸に垂直な平面において断面が十字形形状を画定することができる。オプションで、これらの態様においては、細長い本体150は、長手方向軸170で収束する第1の本体部分160、第2の本体部分162、第3の本体部分164、および第4の本体部分166を含むことができ、第1のおよび第2の本体部分160、162は、長手方向軸170に垂直な第1の短手方向軸172に対して位置合わせされ、第3のおよび第4の本体部分164、166は、長手方向軸および第1の短手方向軸に垂直な第2の短手方向軸174に対して位置合わせされる。オプションで、第1のおよび第2の本体部分は、寸法が、第1の短手方向軸に対して等しくても、または実質的に等しくてもよく、第3のおよび第4の本体部分は、寸法が、第2の短手方向軸に対して等しくても、または実質的に等しくてもよい。オプションで、第1の短手方向軸に対する第1のおよび第2の本体部分の寸法は、第2の短手方向軸に対する第3のおよび第4の本体部分の寸法と等しくても、または実質的に等しくてもよい。

30

40

【0038】

例示的な埋込み式デバイス100の電極は、オプションで、寸法が均一であっても、または不均一であってもよく、オプションで、長手方向軸に対する間隔が均一であっても、または不均一であってもよい。オプションで、電極は、表面積寸法が、0.1mm×0.1mm~1.5mm×1.15mmの範囲とすることができる。さらなる態様においては、電極は、

50

用途に応じて、より大きくても、またはより小さくてもよい。オプションで、電極は、0.1mm以下だけ、0.1mmから0.5mmの間だけ、少なくとも0.5mmだけ、0.5mm～1mmだけ、または1mmを超えて離間されていてもよい。電極106は、オプションで、円形であっても、円筒形表面上に突出した円形の外形であっても、長方形であっても、円筒形表面上に突出した長方形の外形であっても、円筒形であっても、または他の任意の適切な形状であってもよい。

【0039】

いくつかのオプションの態様においては、埋込み式デバイス100は、当技術分野において知られている深部脳刺激(deep brain stimulation、DBS)プローブとすることができる。本明細書に開示される実施形態による例示的なDBSプローブとしては、MEDTRONIC 3387 DBSプローブ、MEDTRONIC 3389 DBSプローブ、ABBOT INFINITYプローブ、BOSTON SCIENTIFICプローブ、DIRECT STNACUTEプローブ、MEDTRONIC-SAPIENSプローブ、マイクロDBSプローブ、AD-TEC深さ、ストリップ、またはリボン(「グリッド」)電極、AD-TEC硬膜下電極、WISE皮質ストリップ、または全体が本明細書に参照によって本明細書によって組み込まれているAnderson、Daria Nesterovichら、「Optimized programming algorithm for cylindrical and directional deep brain stimulation electrodes」、神経工学ジャーナル15.2(2018): 026005に記載されているDBSプローブを挙げることができる。埋込み式デバイス100は、本明細書に開示される形で電氣的刺激を提供することができる電極の任意の選択された寸法、または任意の配置もしくは分布を有することができる

10

20

【0040】

オプションで、電極106は、プラチナリジウムを含むことができる。さらなる態様においては、電極は、セラミックを含むことができる。たとえば、セラミックは、特定の有益な周波数(たとえば、50～500kHz、または100～300kHz)で好ましいインピーダンスを有することができる。

【0041】

電極106は、選択可能な振幅によりアクティブ化され得ることが企図される。有利には、本明細書に開示される電極を使用して、標的部を通る場の方向が変動し得るように、様々な組合せでTTFieldを生成することができる。TTFieldは、オプションで、電流制御または電圧制御され得る。電流制御されたTTFieldは、所望の波形(たとえば、長方形の形状)でより忠実さを達成し、ならびに電気抵抗性の線維性物質(たとえば、瘢痕組織)が電極の周りに形成されるにつれて経時的により均一な場ストリングを達成することができる。電流駆動の波形は、電気抵抗が変化するとき、電流および場を一定に保つことができる。

30

【0042】

いくつかの態様においては、TTFieldは、埋込み式デバイス100の異なる電極106間に生成され得る。さらなる態様においては、TTFieldは、埋込み式デバイス100の電極106と1つまたは複数の電極200との間に生成され得る。さらなる態様においては、TTFieldは、2つの異なる埋込み式デバイス100の電極106間に生成され得る。

40

【0043】

いくつかのオプションの態様においては、TTFieldは、50～500kHz、オプションで100～300kHzの1つまたは複数の周波数で生成され得る。標的エリア(たとえば、腫瘍および/または腫瘍周辺領域)を通る場強さは、少なくとも2V/cm、少なくとも3V/cm、少なくとも4V/cm、または2V/cmから4V/cmの間とすることができる。

【0044】

微小管および細胞小器官などの特定の構造体は、それらを通る場の向きに基づいて異なって反応し得ることが企図される。したがって、TTFieldの方向は、周期的に変更され得ることが企図される。たとえば、アレイ内のアクティブ化されたカソード電極およびアノード電極は、所与の腫瘍/腫瘍周辺標的に対して最も効果的な場(オプションで、最も

50

高い場強さ)を導出するという目標を達成するために、周期的に変更することができる。このようにして、アレイ内のアクティブ化されたカソード電極およびアノード電極のパターンは、標的組織における細胞軸の向きがランダムであることに起因して、与えられた場に対して異なる向きを有する微小管または細胞小器官などの標的構造体に対して最も高い場強さを最適に導出するために場の方向を変更するように周期的に変動し得る。たとえば、オプションで、TTFieldの方向は、0.03秒から0.5秒の間の頻度で変更することができる。

【0045】

いくつかの態様においては、TTFieldの方向を変更することは、TTFieldを誘起する電極の極性を切り替えることを含むことができる。たとえば、第1の極性は、埋込み式デバイス100の1つまたは複数の電極と腫瘍周辺領域304の外側(オプションで、頭蓋308の外側、または別の形で患者の皮膚の外側)の電極200との間に誘起され得、ある選択期間の後、第1の極性の反対の第2の極性は、埋込み式デバイスの電極106と腫瘍周辺領域の外側の電極200との間に誘起され得る。

10

【0046】

さらなる態様においては、場が誘起される電極は、変更可能である。たとえば、いくつかの態様においては、場は、埋込み式デバイスの少なくとも2つの電極106間に誘起され得、方向を変更するために、場は、埋込み式デバイス100の異なる組合せの電極106間に誘起され得る。さらなる態様においては、場は、埋込み式デバイスの少なくとも2つの電極106間に誘起され得、方向を変更するために、場は、埋込み式デバイス100の少なくとも1つの電極106と腫瘍周辺領域の外側の電極200との間に誘起されるように切り替えられ得る。さらなる態様においては、場は、埋込み式デバイス100の少なくとも1つの電極106と電極200との第1の組合せ間に誘起され得、場の方向の変更は、場を誘起している埋込み式デバイス100の電極および/または電極200を変更することによってもたすことができる。さらなる態様においては、場は、第1の埋込み式デバイス100の少なくとも1つの電極106と第2の埋込み式デバイス100の少なくとも1つの電極106との第1の組合せ間に誘起され得、場の方向の変更は、第1の埋込み式デバイス100の少なくとも1つの電極106と第2の埋込み式デバイス100の少なくとも1つの電極106との第2の組合せを誘起してもたすことができる。

20

【0047】

いくつかの態様においては、各方向変更の前および後の電場の方向の変更は、30度から90度の間、または45度から90度の間、または約90度とすることができる。さらなる態様においては、一回の治療の過程で、電場は、互いに対して少なくとも30度、互いに対して少なくとも45度、または互いに対して少なくとも60度の角度をなす方向で生成され得る。殺腫瘍電場(すなわち、TTField)の作用機序は、分極した細胞膜および/または細胞内構造体に対するその効果であることが企図される。さらには、TTFieldは、場が、有糸分裂中の細胞軸と位置合わせされたとき、二次的には、それに対して直交するとき、有意な腫瘍壊死(殺腫瘍)効果をもたらすことができることが企図される。しかしながら、TTFieldの腫瘍壊死(殺腫瘍)効果は、細胞軸に対して45度(または約45度)のとき、弱まる(またはさらには無視できるほどになる)場合があることがさらに企図される。いくつかの態様においては、与えられた場の毎秒1回の直交方向の変更は、(方向変更なしと比較して)20%の効力の増加をもたらすことができる。細胞は、in vivoでランダムに配置されているので、細胞軸と位置合わせされている、または細胞軸に対して直交する場を与えることの便益を達成するために、場の方向変更が、経時的に適用され得る。場の各方向変更は、分極した細胞構造体を受ける場強さの分散を低減させることができ、それによって、それらの細胞構造体を受ける最小場強さが増加し、望ましい結果につながることを企図される。さらには、場の各方向変更は、十分な場強さが標的に対して確実に導出されるのに必要な最大場強さを低減させることができる。

30

40

【0048】

いくつかの態様においては、プロセッサ16は、電極間の極性誘起を制御するように構

50

成され得る。たとえば、プロセッサは、2つ以上の電極間の誘起された極性を交番することができる。したがって、オプションで、いくつかの態様においては、プロセッサ16は、2つ以上の電極間の誘起された極性を切り替えるように構成され得、それにより、電極、ならびにアノード、およびカソードとしてそれぞれ動作する電極は、所定の期間後に反転され得る。いくつかの態様においては、プロセッサは、誘起された極性を繰り返して反転することができる。さらなる態様においては、プロセッサは、どの電極がアノードとして働き、カソードとして働くかを変更するように構成され得る。たとえば、プロセッサは、電気場発生器12(図1)に、第1の対の電極間に場を誘起させることができ、特定の持続時間の後、プロセッサは、電場発生器12に、第2の対の電極間に場を誘起させることができる。オプションで、プロセッサは、メモリに記憶されているプロトコルを実行することができる、それにより、プロセッサは、記憶されているプロトコルに従って、極性および/または電極の組合せの連続的変更をもたらす。たとえば、記憶されているプロトコルは、所定の持続時間、電極極性誘起の所定の順序を含むことができる。そのような記憶されているプロトコルは、オプションで、一般的な腫瘍場所および電極アレイについて、または患者の腫瘍場所および身体的形状が知られていることを所与とする特定の患者について、カスタマイズすることができる。いくつかの態様においては、一般的な患者の場合には、ランダムな順序が有効性には好ましい場合があり、一方、臨床医が腫瘍場所および身体的形状について知っている特定の患者の場合には、調整された順序および/または配置が最適な腫瘍壊死結果をもたらす場合がある。

10

20

【0049】

例示的なデバイスおよび方法

いくつかの態様においては、単一の埋込み式デバイス100が、標的エリア(たとえば、腫瘍または腫瘍切除腔)の中にまたはそれに近接して挿入され得る。単一の埋込み式デバイス100は、細長い剛性本体150、および本体の長さに沿って長手方向に離間された複数の電極106を備えることができる。オプションで、単一の埋込み式デバイス100は、DBSプローブとすることができる。最も遠くに離間された電極間に電気場を生成すると、広範な(オプションで、可能な限り最も広範な)場範囲を(たとえば、切除腔および腫瘍周辺領域を通して)生成することが可能になることが企図される。

【0050】

いくつかの態様においては、2つの埋込み式デバイス100が、標的エリア(たとえば、腫瘍または腫瘍切除腔)の中にまたはそれに近接して(たとえば、その両側に)挿入され得る。さらなる態様においては、2つの埋込み式デバイス100は、腔内に(たとえば、切除腔内で対向し合う縁部に)位置決めされ得ることが企図される。2つの埋込み式デバイス100はそれぞれ、細長い剛性本体、および本体の長さに沿って長手方向に離間された複数の電極106を備えることができる。オプションで、2つの埋込み式デバイス100は、DBSプローブとすることができる。各プローブ上の異なる電極は、異なる方向で電気場を誘起するために、順次、分極され得る。いくつかの態様においては、埋込み式デバイス100はそれぞれ、内側電極106aおよび外側電極106bを有することができ、内側電極は、外側電極よりも他方の埋込み式デバイスに相対的に近い。いくつかの態様においては、TTFieldは、相対的に高い強さの電場を導出するために、2つの埋込み式デバイスのそれぞれの各内側電極間に生成され得る。さらなる態様においては、TTFieldは、より広範に達するTTField(すなわち、電極からより遠くに広がるTTField)を導出するために、2つの埋込み式デバイスのそれぞれの各外側電極間に生成され得る。

30

40

【0051】

いくつかの態様においては、リボン電極アレイを腫瘍または切除腔の周りに置くことができる。いくつかの態様においては、リボン電極アレイは、従来の円筒形DBSプローブよりも小さくてより密にまとめられた電極アレイを可能にして、腫瘍もしくは切除腔か、または腫瘍周辺領域かのいずれかに、最も強い場をより正確に導出することができる。電極は、腫瘍切除腔の周りに順次アクティブ化されて、たとえば、電極面に直交するエリアに対して最も強い線量を導出する一方、電極に隣接するエリアに対しては、異なる方向か

50

ら、より弱いものの療法的な線量を導出することができる。

【0052】

オプションで、例示的な態様においては、本明細書に開示される埋込み式デバイス100は、埋込み式デバイスが受け入れられている腔の上に患者の皮膚が成長する前に(たとえば、約3~4週間以内に)患者の中から除去するように構成され得ることが企図される。オプションで、これらの態様においては、埋込み式デバイスが受け入れられる腔は、頭蓋骨切除術または他の同様の手技によって形成され得ることが企図される。埋込み式デバイスが除去された後、患者の中からの細胞が、埋込み式デバイスから集められて、埋込み式デバイスの表面(たとえば、本明細書に開示されるリボン電極またはストリップ電極)に残っている患者細胞の分析を可能にすることができ、それによって、腫瘍細胞、または腫瘍周辺領域もしくは他の標的エリア内の細胞の分析が可能になることがさらに企図される。代替として、他の例示的な態様においては、本明細書に開示される埋込み式デバイス100は、患者の外部に位置決めされた電池または他の電源によって電力供給されるように構成され得、それによって、長期的な埋込み構成が可能になることが企図される。

10

【0053】

外部アレイとともにin situ TTFieldを使用する1つ利点は、外部アレイ上のアクティブ化された電極を改変することによって、腫瘍/腫瘍周辺領域にわたって電場を向かわせることができることである。in situ腫瘍治療場の別の利点は、標的腫瘍/腫瘍周辺領域の付近で場を正確に制御することができることであり、それによって、近くの、健康な、急速に分裂する細胞に対する付随的損傷が回避され、または最小限に抑えられる。さらなる別の利点は、1)所与の時点における電極の静的パターンと、2)細胞軸との位置合わせまたは直交性を課すための場方向の変更と、3)ホットスポットを最小限に抑えつつ、最も大きい療法線量領域を得るための場方向の変更とを最適化することができることであり、そのことは、オプションで、痛みを回避するための温度(たとえば、セ氏41度)によって、および/または電極・組織界面における望ましくない生化学反応を回避するための表面電流密度(たとえば、30または60マイクロクーロン毎平方センチメートルなど)によって特徴付けられ得る。

20

【0054】

いくつかの態様においては、電気抵抗性組織を通る電流の流れの相互作用によって生じる温度上昇(たとえば、「ジュール加熱(Joule heating)」は、デバイス100に供給される最大電圧、電流、および電力に対して制限するものになり得る。デバイスに近接する腫瘍細胞に対する意図的な損傷が望ましい他の態様においては、埋込み式デバイス100は、組織細胞を殺す温度を生じさせるのに使用され得る。したがって、いくつかのオプションの態様においては、埋込み式デバイス100は、殺腫瘍電場を介して腫瘍細胞を破壊すること、ならびに熱により細胞を殺す(組織「アブレーション(ablation)」という二重の目的で使用され得る。アレニウスの式(Arrhenius equation)などの測定基準をコンピュータシミュレーションにおいて使用して、デバイス100に供給される電圧、電流、または電力のパラメータを所与とする腫瘍細胞アブレーションの3次元範囲を予測することができる。オプションで、埋込み式デバイスは、温度センサ(たとえば、熱電対またはサーミスタ)を備えることができる。さらなる態様においては、温度センサは、埋込み式デバイスに近接して位置決めされて、埋込み式デバイスまたは埋込み式デバイスに近接する組織の温度を測定することができる。

30

40

【0055】

本明細書に開示されるデバイスおよび方法は、オプションで、脳内の膠芽腫または他のがんを治療するのに使用することができる。さらなるオプションの態様においては、本明細書に開示されるデバイスおよび方法は、たとえば胴など、体の他の一部におけるがんまたは腫瘍細胞を治療するのに使用することができる。これらの態様においては、本明細書に開示される外部アレイは、患者の皮膚に、また体の中の腫瘍または腫瘍周辺領域に近接して位置決めされ得ることが企図される。例示的な態様においては、本明細書に開示される埋込み式デバイスは、患者の胴内に位置決めされるDBS電極(たとえば、DBSプローブ

50

)を備えることができることが企図される。

【0056】

本明細書に開示される例示的な実施形態の多くは、膠芽腫などの脳腫瘍の治療を対象としているが、これらの例は、実施形態の使用を脳腫瘍の治療に限定することを意味するものでないことを理解すべきである。そうではなく、本開示の適用例および実施形態は、患者の体全体を通して様々なタイプの腫瘍を治療するのに使用することができる。たとえば、様々な実施形態は、脳腫瘍を治療するために頭蓋骨の外側に電極を位置決めすることを開示しているが、電極は、標的部位の場所に応じて、体の様々な一部に位置決めされ得ることが企図される。脳以外の例示的な標的部位には、肺および他の内臓器官が含まれる。例示的な態様においては、肺または他の内臓器官の中の腫瘍、または腫瘍が特定される胸の中の他の任意の部位の治療のために、電極は、胸の外側部分に位置決めされ得ることが企図される。

10

【0057】

例示的な態様

説明した製品、システム、および方法、ならびにそれらの変形形態を考慮して、本発明のいくつかのより具体的に説明する態様について本明細書に後述する。ただし、これらの具体的に記載する態様は、本明細書に説明する異なる、またはより一般的な教示を含んでいるいずれかの異なる請求項に何らかの限定的効果を有すると解釈すべきではなく、または「具体的な」態様が、そこで文字通り使用されている文言の固有の意味以外の何らかのやり方で何らかの形で限定されとも解釈すべきではない。

20

【0058】

態様1: 標的部位に近接して患者の中に埋込み式デバイスを位置決めするステップと、前記埋込み式デバイスを用いて、約50kHz〜約500kHzの周波数で前記標的部位を通る電場を生成するステップとを含み、前記標的部位が、腫瘍または腫瘍周辺領域であり、前記埋込み式デバイスが、薄い基板、および前記薄い基板に接続されている少なくとも1つの電極を備える、方法。

【0059】

態様2: 前記標的部位に近接して前記患者の中に前記埋込み式デバイスを位置決めするステップが、腫瘍切除腔内に前記埋込み式デバイスを位置決めするステップを含む、態様1に記載の方法。

30

【0060】

態様3: 前記標的部位に近接して前記患者の中に前記埋込み式デバイスを位置決めするステップが、前記腫瘍または前記腫瘍周辺領域の中に前記埋込み式デバイスを位置決めするステップを含み、前記方法が、前記腫瘍周辺領域の外側に少なくとも1つの電極を位置決めするステップをさらに含み、前記電場を生成するステップが、前記埋込み式デバイスと前記腫瘍周辺領域の外側の前記少なくとも1つの電極との間に電場を生成するステップを含む、態様1または2に記載の方法。

【0061】

態様4: 前記腫瘍周辺領域の外側に前記少なくとも1つの電極を位置決めするステップは、前記腫瘍周辺領域の少なくとも一部分が前記埋込み式デバイスと前記腫瘍周辺領域の外側の前記少なくとも1つの電極との間に配設されるように、前記患者の皮膚の外側に前記少なくとも1つの電極を位置決めするステップを含む、態様3に記載の方法。

40

【0062】

態様5: 前記電場を生成するステップが、前記電場の方向を周期的に変更するステップを含む、態様1に記載の方法。

【0063】

態様6: 前記電場の前記方向を周期的に変更するステップが、0.03秒から0.5秒の間の頻度で前記電場の前記方向を変更するステップを含む、態様5に記載の方法。

【0064】

態様7: 前記埋込み式デバイスが、複数の電極を備え、前記複数の電極が、少なくとも

50

1つの第1の電極および第2の電極を備え、前記電場の前記方向を変更するステップが、前記第1の電極で第1の極性を誘起し、次いで、前記第2の電極で前記第1の極性を誘起するステップを含む、態様6に記載の方法。

【0065】

態様8： 前記電場を生成するステップが、前記電場の方向を周期的に変更するステップを含み、前記電場の前記方向を変更するステップが、前記埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極と前記腫瘍周辺領域の外側の前記少なくとも1つの電極との間に第1の極性を誘起するステップと、前記埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極と前記腫瘍周辺領域の外側の前記少なくとも1つの電極との間に、前記第1の極性とは反対の第2の極性を誘起するステップとを含む、態様3に記載の方法。

10

【0066】

態様9： 前記電場を生成するステップが、前記電場の方向を周期的に変更するステップを含み、前記電場の前記方向を変更するステップが、前記埋込み式デバイスの少なくとも1つの電極と前記腫瘍周辺領域の外側の前記少なくとも1つの電極との間に第1の極性を誘起するステップと、前記埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極と前記腫瘍周辺領域の外側の前記少なくとも1つの電極との間に前記第1の極性とは反対の第2の極性を誘起するステップとを含む、態様4に記載の方法。

【0067】

態様10： 前記埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極が、セラミックを含む、態様1から9のいずれか1つに記載の方法。

20

【0068】

態様11： 前記標的部位が、前記患者の脳の中にある、態様1から10のいずれか1つに記載の方法。

【0069】

態様12： 前記埋込み式デバイスを用いて、前記標的部位を通る前記電場を生成すると、前記標的部位の少なくとも一部分が、前記標的部位の前記少なくとも一部分の細胞への損傷をもたらすのに十分な閾値温度を超えることになる、態様1から11のいずれか1つに記載の方法。

【0070】

態様13： 標的部位に近接して患者の皮膚の下に埋込み式デバイスを位置決めするステップであって、前記標的部位が、腫瘍または腫瘍周辺領域であり、前記埋込み式デバイスが、細長い本体、および前記細長い本体に接続されている複数の電極を備える、ステップと、前記埋込み式デバイスを用いて、50～500kHzの周波数で前記標的部位を通る電場を生成するステップとを含む方法。

30

【0071】

態様14： 前記患者の前記皮膚の外側に少なくとも1つの電極を、前記標的部位の少なくとも一部分が前記埋込み式デバイスと前記少なくとも1つの電極との間に配設されるように、位置決めするステップをさらに含み、前記埋込み式デバイスを用いて、前記標的部位を通る電場を生成するステップが、前記埋込み式デバイスと前記患者の前記皮膚の外側の前記少なくとも1つの電極との間に50～500kHzの周波数で電場を生成するステップを含む、態様13に記載の方法。

40

【0072】

態様15： 前記細長い本体が剛性である、態様13または14に記載の方法。

【0073】

態様16： 前記埋込み式デバイスの前記複数の電極が、セラミックを含む、態様13から15のいずれか1つに記載の方法。

【0074】

態様17： 前記電場を生成するステップが、前記電場の方向を周期的に変更するステップを含む、態様13から16のいずれか1つに記載の方法。

【0075】

50

態様18: 標的部位に近接して患者の中に第1の埋込み式デバイスおよび第2の埋込み式デバイスを位置決めするステップであって、前記標的部位が、腫瘍または腫瘍周辺領域であり、前記第1の埋込み式デバイスおよび前記第2の埋込み式デバイスがそれぞれ、少なくとも1つ電極を備える、ステップと、前記第1の埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極と前記第2の埋込み式デバイスの前記少なくとも1つの電極との間に50～500 kHzの周波数で電場を生成するステップとを含む方法。

【0076】

態様19: 前記電場を生成するステップが、前記電場の方向を周期的に変更するステップを含む、態様18に記載の方法。

【0077】

態様20: 前記電場の前記方向を周期的に変更するステップが、0.03秒から0.5秒の間の頻度で前記電場の前記方向を変更するステップを含む、態様19に記載の方法。

【0078】

前述の本発明は、理解を明確にする目的で図示および例示によっていくらか詳細に説明してきたが、いくつかの変更形態および修正形態が、添付の特許請求の範囲の範囲内で実施され得る。

【符号の説明】

【0079】

- 10 装置
- 12 電気場発生器、電場発生器
- 16 プロセッサ
- 18 信号発生器
- 20 制御ソフトウェア
- 22 導電性リード
- 24 出力部
- 100 埋込み式デバイス
- 102 薄い基板
- 104 電極アレイ
- 106 電極
- 106a 内側電極
- 106b 外側電極
- 107 温度センサ
- 150 細長い本体、細長い剛性本体
- 160 第1の本体部分
- 162 第2の本体部分
- 164 第3の本体部分
- 166 第4の本体部分
- 170 長手方向軸
- 172 第1の短手方向軸
- 174 第2の短手方向軸
- 200 電極
- 302 腫瘍切除腔
- 304 腫瘍周辺領域
- 308 抗菌メッシュまたは他の外科材料
- 310 腫瘍

10

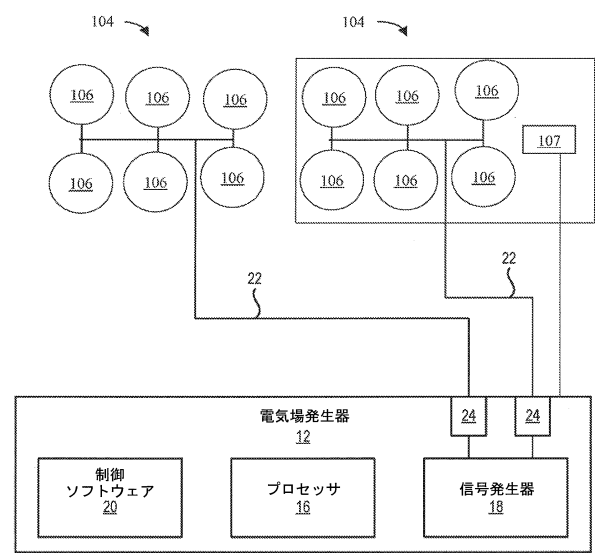
20

30

40

50

【図面】
【図 1】



【図 2】

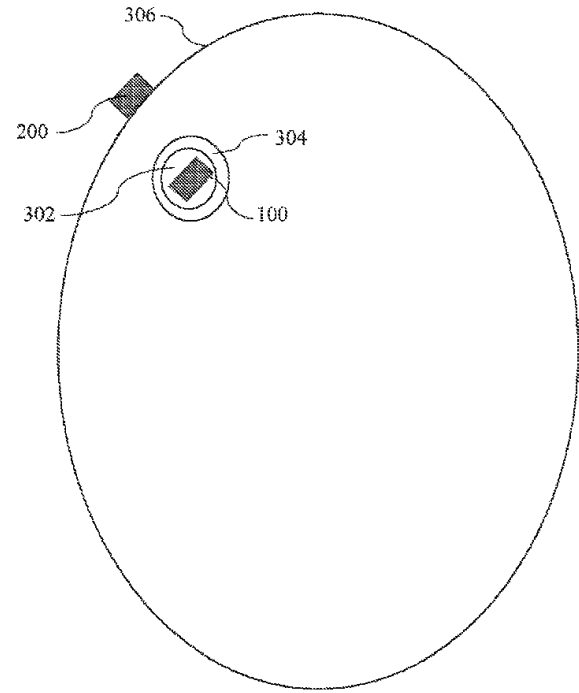


FIG. 2

【図 3】

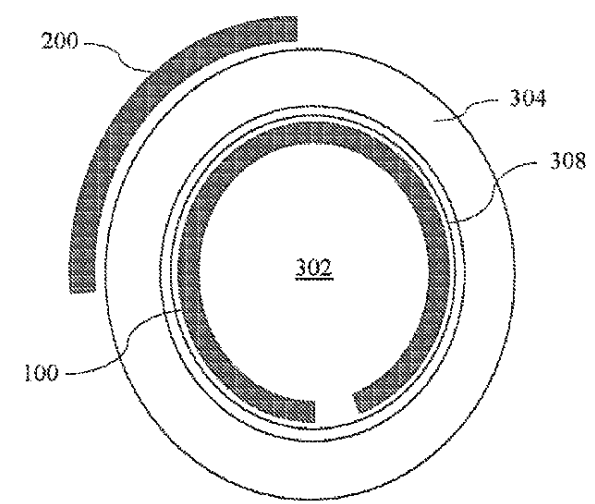


FIG. 3

【図 4】

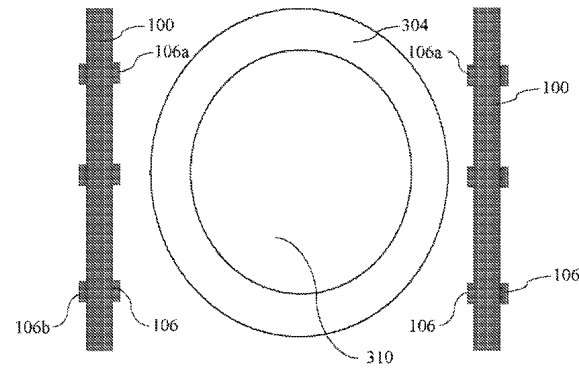


FIG. 4

10

20

30

40

50

【 図 5 】

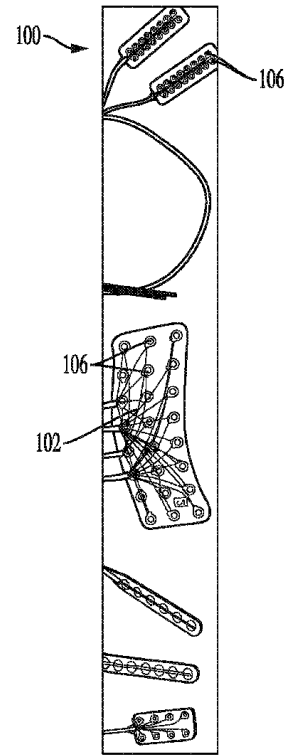


FIG. 5

【 図 6 A 】

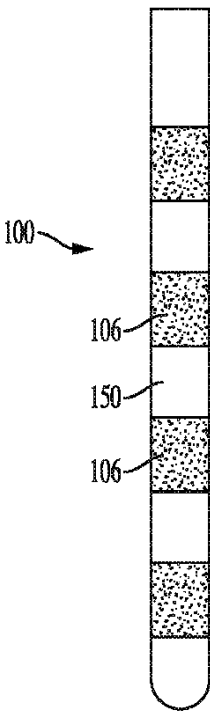


FIG. 6A

【 図 6 B 】

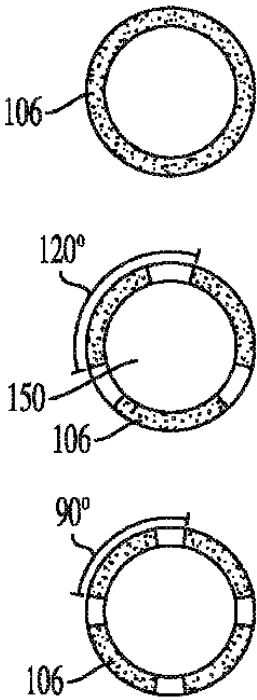


FIG. 6B

【 図 7 A 】

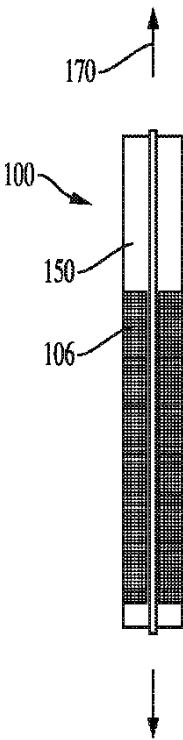


FIG. 7A

10

20

30

40

50

【 図 7 B 】

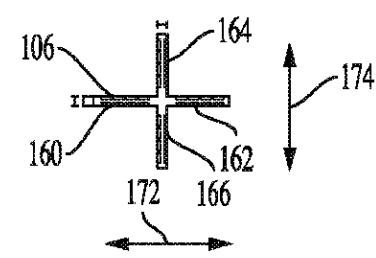


FIG. 7B

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2020/061251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61N1/36 A61N1/05 A61N1/40
 ADD. A61N1/04

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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2018/207103 A1 (CARDIO TECH SP Z O O [PL]) 15 November 2018 (2018-11-15) the whole document	1-6, 9-20 7, 8, 21-42
X	US 2019/117972 A1 (SCHMIDT BRIAN L [US] ET AL) 25 April 2019 (2019-04-25) paragraph [0063] - paragraph [0121] figures 1-15	1-6, 9-15, 17-20
X	US 7 565 205 B2 (STADEN LTD [GB]) 21 July 2009 (2009-07-21) cited in the application the whole document	1
	----- -/--	

☒ 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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 February 2021

Date of mailing of the international search report

10/02/2021

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

Artikis, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/061251

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/039799 A2 (STANDEN LTD; PALT YORAM PROF [IL]) 12 April 2007 (2007-04-12) abstract paragraph [0002] - paragraph [0017] figures 1-2,5-6	1-42
A	----- US 2018/001075 A1 (KIRSON EILON [IL] ET AL) 4 January 2018 (2018-01-04) the whole document -----	1-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/061251

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018207103 A1	15-11-2018	EP 3634572 A1 WO 2018207103 A1	15-04-2020 15-11-2018
US 2019117972 A1	25-04-2019	AU 2018354149 A1 CA 3079282 A1 CN 111263656 A EP 3700626 A1 JP 2021500200 A US 2019117972 A1 WO 2019084003 A1	14-05-2020 02-05-2019 09-06-2020 02-09-2020 07-01-2021 25-04-2019 02-05-2019
US 7565205 B2	21-07-2009	CA 2563817 A1 CN 1976738 A EP 1740268 A2 JP 4750784 B2 JP 2007533389 A JP 2011078804 A US 2005209640 A1 US 2005209641 A1 US 2005209642 A1 US 2005240228 A1 US 2012283726 A1 WO 2005115535 A2	08-12-2005 06-06-2007 10-01-2007 17-08-2011 22-11-2007 21-04-2011 22-09-2005 22-09-2005 22-09-2005 27-10-2005 08-11-2012 08-12-2005
WO 2007039799 A2	12-04-2007	CA 2624624 A1 CN 101321555 A CN 104771830 A DK 1933937 T3 EP 1933937 A2 EP 2902075 A1 ES 2534488 T3 JP 2009520509 A PT 1933937 E US 2007225766 A1 US 2010324547 A1 WO 2007039799 A2	12-04-2007 10-12-2008 15-07-2015 07-04-2015 25-06-2008 05-08-2015 23-04-2015 28-05-2009 23-04-2015 27-09-2007 23-12-2010 12-04-2007
US 2018001075 A1	04-01-2018	AU 2017289870 A1 CA 3029468 A1 CN 109641130 A EP 3478360 A1 JP 2019524206 A KR 20190022861 A US 2018001075 A1 US 2018001078 A1 US 2020001069 A1 WO 2018002879 A1	14-02-2019 04-01-2018 16-04-2019 08-05-2019 05-09-2019 06-03-2019 04-01-2018 04-01-2018 02-01-2020 04-01-2018

10

20

30

40

50

フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,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,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
W