

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2025-508104  
(P2025-508104A)

(43)公表日 令和7年3月21日(2025.3.21)

|            |                |         |       |             |
|------------|----------------|---------|-------|-------------|
| (51)国際特許分類 |                | F I     |       | テーマコード (参考) |
| A 6 1 N    | 1/36 (2006.01) | A 6 1 N | 1/36  | 4 C 0 3 8   |
| A 6 1 B    | 5/08 (2006.01) | A 6 1 B | 5/08  | 4 C 0 5 3   |
| A 6 1 B    | 5/113(2006.01) | A 6 1 B | 5/113 |             |

| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全20頁) |                                                                                                                                                                  |         |                                                                             |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------|
| (21)出願番号                   | 特願2024-553636(P2024-553636)                                                                                                                                      | (71)出願人 | 517022061<br>ニクソア エス. アー.<br>ベルギー国 1 4 3 5 モン－サン－ギベ<br>ール, リュ エドウアル ブラン 1 2 |
| (86)(22)出願日                | 令和5年3月3日(2023.3.3)                                                                                                                                               | (74)代理人 | 100078282<br>弁理士 山本 秀策                                                      |
| (85)翻訳文提出日                 | 令和6年10月2日(2024.10.2)                                                                                                                                             | (74)代理人 | 100113413<br>弁理士 森下 夏樹                                                      |
| (86)国際出願番号                 | PCT/EP2023/055448                                                                                                                                                | (74)代理人 | 100181674<br>弁理士 飯田 貴敏                                                      |
| (87)国際公開番号                 | WO2023/169956                                                                                                                                                    | (74)代理人 | 100181641<br>弁理士 石川 大輔                                                      |
| (87)国際公開日                  | 令和5年9月14日(2023.9.14)                                                                                                                                             | (74)代理人 | 230113332<br>弁護士 山本 健策                                                      |
| (31)優先権主張番号                | 22161740.0                                                                                                                                                       | (72)発明者 | コーン, サラ                                                                     |
| (32)優先日                    | 令和4年3月11日(2022.3.11)                                                                                                                                             |         |                                                                             |
| (33)優先権主張国・地域又は機関          | 欧州特許庁(EP)                                                                                                                                                        |         |                                                                             |
| (81)指定国・地域                 | AP(BW,CV,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,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV |         |                                                                             |
| 最終頁に続く                     |                                                                                                                                                                  | 最終頁に続く  |                                                                             |

(54)【発明の名称】 対象の氣息を感知するための方法およびシステム、および閉塞性睡眠時無呼吸の治療における方法およびシステムの使用

(57)【要約】

本明細書に説明される発明は、例えば、音響信号および／または筋肉変位に基づいて、気道開放の程度を測定するための方法、該方法を実装するためのシステム、および閉塞性睡眠時無呼吸療法における方法およびシステムの使用を指す。対象の氣息を感知するための方法は、電気神経刺激セッションの間に対象の氣息によって引き起こされる、音響信号および／または運動信号を測定することと、測定された音響信号に、および／または測定された運動信号に、合致率および／または吸気空気流を示す値を割り当てることを含む。

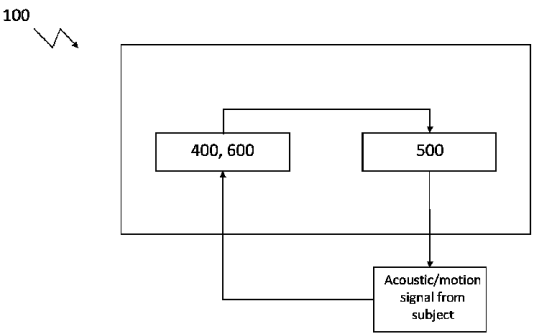


Fig. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

対象の氣息を感知するための方法であって、前記方法は、

－電気神経刺激セッションの間に前記対象の氣息によって引き起こされる、音響信号および／または運動信号を測定することと、

－前記測定された音響信号に、および／または前記測定された運動信号に、合致率および／または吸気空気流を示す値を割り当てることと

を含む、方法。

**【請求項 2】**

前記方法はさらに、

－変調信号を発生させることであって、前記変調信号は、電気刺激パターンを備える、ことと、

－前記対象の身体の内側に埋込される埋込ユニットと関連付けられる、少なくとも一対の電極に前記変調信号を印加することと、

－前記測定された合致率および吸気空気流を示す前記値に応答して、前記電気刺激パターンの少なくとも 1 つのパラメータを調節することと

を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記音響信号が、前記対象の氣息音を備えること、および前記運動信号が、前記対象の気道に関連する 1 つ以上の筋肉の移動または収縮を備えることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記音響信号が、少なくとも 1 つの音響感知ユニットを使用して測定され、前記音響感知ユニットが、特に、少なくとも 1 つのマイクロホンを備え得ることを特徴とする、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

**【請求項 5】**

前記対象の気道に関連する前記筋肉の前記移動または収縮は、気道筋収縮、前記対象の舌の位置の変化、および／または前記対象内の前記舌の空間配向の変化を備えることを特徴とする、請求項 2－4 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記対象の気道に関連する、前記 1 つ以上の筋肉の前記移動は、少なくとも 1 つの運動感知ユニットを使用して判定されることを特徴とする、請求項 2－5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記少なくとも 1 つの運動感知ユニットは、少なくとも 1 つの慣性測定ユニットおよび／または少なくとも 1 つの歪みゲージを備えることを特徴とする、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記慣性測定ユニットは、少なくとも 1 つの加速度計および／または少なくとも 1 つのジャイロスコープおよび／または少なくとも 1 つの磁気計を備えることを特徴とする、請求項 7 に記載の方法。

**【請求項 9】**

少なくとも 1 つのパラメータは、パルス列振幅、パルス列長、単一パルス周波数、単一パルス持続時間、保持持続時間、パルス列間隔、デューティサイクル、遅延時間、立ち上げ持続時間、ステップダウン振幅、列開始持続時間における立ち上がり、および／または確認パルス／列振幅を備えることを特徴とする、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

**【請求項 10】**

先行する請求項のいずれかに記載の方法を実装するためのシステムであって、前記システムは、

10

20

30

40

50

ー前記対象の気道開放と関連付けられる、任意の筋肉の近傍の埋込のために構成される、埋込ユニットと、  
ー前記埋込ユニットとの通信のために構成される、外部デバイスと、  
ー少なくとも1つの音響感知ユニットおよび／または少なくとも1つの運動感知ユニットと  
を備える、システム。

【請求項11】

前記少なくとも1つの音響感知ユニットは、前記外部デバイスの一部であり、前記少なくとも1つの運動感知ユニットは、前記外部デバイスの、または前記埋込デバイスの一部である、請求項8に記載のシステム。

【請求項12】

閉塞性睡眠時無呼吸の治療における、請求項1－9のいずれか1項に記載の方法の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書に説明される発明は、対象の氣息を感知するための方法、該方法を実装するためのシステム、ならびに閉塞性睡眠時無呼吸療法における本方法およびシステムの使用を指す。

【背景技術】

【0002】

神経変調、すなわち、神経の電気刺激は、先行技術における、確実かつ効果的なタイプの医療的治療として周知である。これは、身体自体の天然神経プロセスと相互作用することによる、多くの生理学的病状および障害に取り組むための機会を提示する。神経変調は、中枢、末梢、または自律神経系内の電氣的または化学的な活動の阻害（例えば、遮断）、刺激、修正、調整、または療法的改変を含む。神経系の活動を変調させることによって、いくつかの異なる目標が、達成され得る。例えば、運動ニューロンが、適切な時間に刺激され、筋肉収縮を引き起こし得る。さらに、感覚ニューロンが、遮断され、疼痛を緩和する、または刺激され、信号を対象（すなわち、睡眠時無呼吸を被るヒト）に提供することができる。さらに他の実施例では、自律神経系の変調が、心拍数および血圧等の種々の不随意的生理学的パラメータを調節するために使用されてもよい。神経変調は、いくつかの疾病または生理学的病状を治療するための機会を提供し得る。種々のデバイスおよび技法が、着目組織の最適な刺激を提供するような試みにおいて使用されている。

【0003】

本開示の内容において、表現「神経刺激」、「神経刺激」、「神経変調」、および「神経変調」は、個別の文脈から他の何らかのものが明白ではない限り、同義語として使用される。一般に、上記の表現は、該神経に関連付けられる1つ以上の筋肉の収縮を引き起こすために、神経または神経の群の近傍に電場を発生させるプロセスを指す。同様に、表現「対象」および「患者」も、個別の文脈から他の何らかのものが明白ではない限り、同義語として使用される。両方の用語が、OSAを潜在的に被るヒトを指す。

【0004】

神経変調が印加され得る病状のうちの1つは、閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）、すなわち、睡眠の間の上気道の部分的または完全な閉塞の再発性エピソードによって特徴付けられる、呼吸障害である。OSAの主な原因のうちの1つは、筋緊張の睡眠関連喪失に起因して、舌筋が咽頭内の負の吸気圧に抵抗することができないことである。舌が後方に引動されるにつれて、これは、上気道を閉塞させ、換気を減少させ、肺および血液酸素レベルを低下させる。舌下神経の刺激（「舌下神経刺激」、すなわち、HGNS）が、舌筋を収縮させ、それによって、開放している、閉塞されていない気道を維持する。OSAを患っていないヒトが、睡眠しているとき、咽頭筋、すなわち、咽頭を形成する筋肉の群が、気道を弛緩させ、漸進的に圧潰させ、狭小化する。気道の狭小化は、ひいては、睡眠者の

10

20

30

40

50

氣息の効力を限定し、睡眠者の血液中の $\text{CO}_2$ レベルの上昇を引き起こす。 $\text{CO}_2$ の増加は、咽頭筋が収縮し、気道を開放し、適切な氣息を回復することをもたらす。上気道拡張に関わる、咽頭筋のうちのより大きいものが、オトガイ舌筋であり、これは、舌におけるいくつかの異なる筋肉のうちの1つである。

【0005】

オトガイ舌筋は、舌の前進移動ならびに前咽頭壁の硬化に関わる。OSAを患う患者においては、オトガイ舌筋の神経筋活動が、正常な個人と比較して減少され、正常な個人と比較して気道を開放するために不十分な応答および収縮の原因となる。本応答の欠如は、部分的または完全な気道閉塞に寄与し、これは、有意に、睡眠者の氣息の効力を限定する。OSA患者においては、多くの場合、夜間に数度の気道閉塞事象が、発生する。閉塞のため、血液中の $\text{O}_2$ レベルの漸進的減少（低酸素血症）が、発生する。低酸素血症は、夜時間覚醒につながり、これは、EEGによって検知され得、脳が、睡眠の任意の段階から短い覚醒に覚醒することを示す。覚醒の間には、意識的な氣息または喘鳴が、発生し、これは、気道閉塞を解決する。エピネフリンおよびノルアドレナリン等のホルモンの解放を通じた交感神経緊張活動率の増加もまた、多くの場合、低酸素血症に対する応答として生じる。交感神経緊張の増加のため、心臓が、より多くの血液を圧送し、血圧および心拍数を増加させるような試みにおいて肥大し、さらに、無呼吸事象の解決の後に患者を覚醒させ、患者が睡眠に戻るにつれて、気道が、再び圧潰し、さらなる覚醒につながる。

【0006】

療法的に有効な方法（特に、HGNS）としての神経的変調の有効性を定量化するため、ならびに分析の目的のために、療法応答が綿密に監視されることが、重要である。これは、通常、例えば、PSG（睡眠検査、すなわち、睡眠ポリグラフィ）またはCPAP（持続的気道陽圧）マスクの使用を伴って、対象の胸郭運動および経鼻および／または経口空気流の監視を通して達成される。

【0007】

上記の方法は、いくつかの欠点を有する。空気流を伴う解決策は、既存のシステムにおいては、神経刺激のためのシームレスな実装のためには好適ではない。さらに、マスクおよび同等物を使用することは、対象によって煩わしいものとして知覚され得る。気道開放または舌突出の自己査定または可視化に関して、これらの方法は、非常に主観的であり得、したがって、変量的な結果または間違いを受ける。さらに、客観的視覚査定でさえも、定量的ではなく、定性的結果を提供するにすぎない。

【0008】

神経刺激の療法的有効性を監視することの他の概念は、氣息検出に焦点を当てる。ここで、埋込された肋間呼吸感知リード線が、患者の氣息パターンを監視するために使用される。しかしながら、本方法は、刺激埋込の面積内に位置していない、電子システムを埋込することが、より長い、またはさらに付加的な外科手術を要求するため、侵襲性である。

【0009】

本開示の客観的な技術的問題は、神経的変調療法の有効性の定量化を促進するために、先行技術の欠点を排除すること、および治療の所望の時間周期に対する療法カバレッジの程度を判定するために対象の気吸を感知するための方法を提供することである。さらに、本方法は、OSAと関連付けられる患者内での電気神経刺激を改良すべきである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

（発明の要約）

本開示による方法の主な特徴が、請求項1によって規定される。本方法の特別な実施形態または有益な異型が、請求項2-9に描写される。本方法を実装するためのシステムが、請求項10-11に規定される。さらに、本方法の使用が、請求項12によって規定される。

【0011】

10

20

30

40

50

本開示の第1の側面によると、客観的な技術的問題が、電気神経刺激に応答する、対象の氣息を感知するための方法によって解決され、本方法は、

－電気神経刺激セッションの間に対象の氣息によって引き起こされる、音響信号および／または運動信号を測定することと、

－測定された音響信号に、および／または測定された運動信号に、合致率および／または吸気空気流（すなわち、吸込および／または閉塞事象）を示す値を割り当てることとを含む、方法。

【0012】

合致率および／または吸気空気流値は、氣息パターンを判定すること、ならびに対象の吸込および／または閉塞事象の所望の周期に対する刺激の同期化を可能にする。

10

【0013】

好ましくは、音響信号は、少なくとも1つの音響感知ユニットを使用して測定され、音響感知ユニットは、特に、少なくとも1つのマイクロホンを備えてもよい。音響感知ユニットまたはマイクロホンは、例えば、対象の身体の外側に位置してもよい。好ましい実施形態によると、少なくとも1つの感知ユニットは、対象の顎の真下に構成されてもよい。

【0014】

音響信号は、対象によって放出される、任意のノイズを含んでもよい。しかしながら、音響信号は、好ましくは、対象の氣息または鼾の音であり得る。音響感知ユニットまたはマイクロホンは、睡眠をとる間の対象の若干の氣息音でさえも捕捉するように構成されてもよい。さらに、それを用いて対象の経時的な吸込相および吐出相が検出され得る、専用信号処理アルゴリズムが、実装されてもよい。

20

【0015】

運動信号は、対象移動によってもたらされ、運動感知ユニットによって感知される、任意の運動を含んでもよい。しかしながら、運動信号は、好ましくは、対象の氣息によってもたらされる、気道筋または顎変位であってもよい。運動感知ユニットは、慣性測定ユニット（IMU）および／またはジャイロスコープを備えてもよく、睡眠をとる間の対象の若干の氣息移動でさえも捕捉するように構成されてもよい。さらに、それを用いて対象の経時的な吸込相および吐出相が検出され得る、専用信号処理アルゴリズムが、実装されてもよい。

【0016】

上記の方法を用いると、対象の氣息パターンを確実に測定および／または監視し、それに基づいて、対象の吸込相との刺激同期化のレベルを定量化すること（いわゆる、合致率定量化）が、可能である。さらに、対象の氣息サイクル内で刺激列の開始のタイミングを最適化することも、可能である。

30

【0017】

有利な実施形態によると、本方法はさらに、変調信号を発生させることであって、変調信号は、電気刺激パターンを備える、ことと、対象の身体の内側に埋込される埋込ユニットと関連付けられる、少なくとも一対の電極に変調信号を印加することと、合致率および／または吸気空気流を示す値に応答して、すなわち、測定された音響／運動信号に応答して、電気刺激パターンの少なくとも1つのパラメータを調節することとを含んでもよい。このように、刺激の2つの別個の効果が、独立して監視され、より明確な像を可能にするため、刺激セッションの有効性の監視は、なおもさらに最適化されることができる。

40

【0018】

上記に説明される方法を用いると、OSAを被る患者の治療の間の神経刺激の有効性、特に、舌下神経または頸神経ワナの刺激の有効性が、容易かつ正確な様式において監視されることができる。舌下神経がオトガイ舌筋を神経支配し、頸神経ワナが舌骨下帯状筋を神経支配し、対象の上気道を硬化または圧潰することに関わることを理解されたい。舌骨下筋は、胸骨舌骨筋と、胸骨甲状筋と、肩甲舌骨筋と、甲状舌骨筋とを含む。さらに、必要とされる場合、本システムは、所望の時間周期にわたる持続的監視を可能にし、神経刺激療法の長期的効果に関する重要な情報を提供する。

50

## 【0019】

本開示の意味における筋肉収縮は、筋肉変位を指し得、これらの表現は、別様に示されない限り、同義語として使用される。筋肉収縮は、特に、（限定ではないが）対象の舌または対象の気道に関連付けられる他の筋肉の変位を指し得る。

## 【0020】

対象の気道に関連する1つ以上の筋肉の移動はまた、本開示の意味において、氣息の間に患者の気道に関わる筋肉のうちの1つ以上の変位もまた、顎が移動されることをもたらすであろうため、対象の顎の移動も含み得る。したがって、例えば、音響信号および／または筋肉変位に基づく患者の氣息の監視はまた、対象の顎移動の、および顎面積内の対象の氣息音の測定によって判定され得る。

10

## 【0021】

電気刺激パターンを備える、変調信号は、好ましくは、対象の顎の真下への設置のために構成され得る、外部デバイスによって発生される。特に、変調信号は、両方とも外部ユニットの一部であり得る、制御ユニットによって、および／またはプロセッサによって発生されてもよい。変調信号はさらに、制御ユニットと関連付けられるアンテナまたはコイルを備え得る、伝送要素を使用して、埋込ユニットに伝送されてもよい。

## 【0022】

別の実施形態によると、制御ユニットは、外部デバイスの制御ユニットの代わりに、またはそれに加えてのいずれかで、対象の皮膚の真下に埋込される、埋込ユニットの一部であってもよい。このように、制御ユニットは、例えば、オトガイ舌筋上、または舌骨下筋のうちの1つ以上の上、特に、胸骨舌骨または胸骨甲状筋上で監視されるべき筋肉上に直接位置してもよい。言い換えると、制御ユニットの場所は、本開示の基礎となる方法にとって不可欠ではない。いずれの場合でも、制御ユニットは、好ましくは、少なくとも1つの運動感知ユニットと電気通信してもよい。

20

## 【0023】

変調信号を少なくとも一対の電極に印加するステップが、好ましくは、埋込ユニットによって実装されてもよい。埋込ユニットは、対象の気道と関連付けられる任意の筋肉、例えば、舌下神経によって神経支配される、オトガイ舌筋の近傍または近接内に埋込可能であってもよい。埋込ユニットは、外部デバイスと埋込ユニットとの間の電気通信を通して電気刺激パターンを受信し、ひいては、埋込ユニットと関連付けられる少なくとも一対の電極を介して電場を発生させる、電気回路を備えてもよい。

30

## 【0024】

変調信号に応答する、対象の舌に関連する、1つ以上の筋肉の移動を判定するステップが、好ましくは、運動感知ユニットによって実装されてもよい。本方法はさらに、少なくとも1つの運動感知ユニットが少なくとも1つの慣性測定ユニット（IMU）および／または少なくとも1つの歪みゲージを備えることを特徴とし得る。例示的实施形態によると、対象の舌に関連する1つ以上の筋肉の移動はまた、対象の舌の移動がまた、対象の顎の移動をもたらすであろうため、対象の顎の移動を検出することによって判定され得る。

## 【0025】

提示される方法を使用すると、刺激療法を介して達成されるべき生理学的効果、すなわち、対象の吸気空気流を増加させることが、公知の方法より高い正確度を伴って監視されることができる。

40

## 【0026】

本明細書に説明される方法を用いると、基礎となる神経刺激療法、すなわち、筋肉収縮、その結果、対象の舌の突出によって直接影響を及ぼされる、生理学的病状が、対象の氣息パターンを監視することに加えて、監視されることができる。このように、療法有効性に関する正確な情報を取得することが、可能である。刺激パラメータの定義されたセットを用いた刺激に応答する気道開放の判定された程度に基づいて、療法有効性を改良するためにそれらのパラメータを調節することが、さらに可能である。例えば、刺激パラメータのセット群が、舌突出を引き起こし、気道を開放するために十分ではない場合、基礎とな

50

る刺激パラメータが、それに応じて、例えば、刺激強度を増加させることによって調節されてもよい、または、刺激パラメータのセット群が、所望の合致率を引き起こすために十分ではない場合、基礎となる刺激パラメータが、それに応じて、例えば、刺激サイクルの長さおよび分布を調節することによって調節されてもよい。

#### 【0027】

本方法のさらなる実施形態によると、対象の吸込相および閉塞事象を示す時間周期が、検出され、その後、これらの周期との刺激同期化のレベルが、例えば、音響信号および／または筋肉変位に基づいて、定量化される。

#### 【0028】

本明細書に開示される一実施形態によると、本方法はさらに、合致率および／または吸気空気流に応答して、および／または対象の吸込相および上気道閉塞事象を示す、判定された時間周期に응答して、電気刺激パターンの少なくとも1つのパラメータを調節するステップを含んでもよい。このように、フィードバックベースまたは閉ループ刺激方法が、提供され、進行中の刺激セッションの有効性が、対象の氣息音または吸込の間の氣道筋の変位を測定すること（すなわち、吸込相および上気道閉塞事象の検出）によって判定され、次いで、刺激パラメータは、これらの事象（すなわち、概算合致率）との刺激の同期化の測定された程度に응答して調節される。そのような氣息事象の検出は、例えば、音響信号を測定することに加えて、音響信号のみを測定することによって、または氣道内で吸込と関連付けられる筋肉の移動を検出することによって、もしくは対象の顎の移動を検出することによって判定されることができる。少なくとも1つの刺激パラメータの調節が、自動的、または手動で（例えば、医師を通して、または対象自身を通して）、もしくは両方において生じることができる。自動調節の場合には、少なくとも1つの刺激パラメータが、設定された時間遅延の後に、またはほぼ即座に（すなわち、リアルタイムで）変更されることができる。本プロセスは、刺激パラメータの自動調節のうちの1つが、対象の吸込および／または上気道閉塞事象との刺激の同期化の所望の程度を示す、値の判定をもたらずまで、反復の様式において自動的に繰り返されてもよい。

#### 【0029】

フィードバックベースまたは閉ループ刺激セッションを達成するために、制御ユニットは、音響感知ユニットによって判定された対象の氣息音に対応するデータに基づく、または、加えて、運動感知ユニットによって判定された対象の吸込に関連する1つ以上の筋肉の移動に対応するデータに基づく、判定された合致率を、予め定義された値と比較し、それに応じて刺激パラメータのうちの1つ以上を調節すること等の論理動作を実施するように構成されてもよい。例えば、合致率が、所定の値を下回る測定された音響信号に基づいて判定される場合、制御ユニットは、刺激列長および間隔を調節するように構成されてもよい。

#### 【0030】

有利なこととして、対象の氣道に関連する筋肉の移動は、筋肉収縮、舌の位置の変化、および／または対象内での舌の空間配向の変化、および／または対象の顎の移動を備え得る。特に、排他的ではないが、筋肉収縮は、特に、舌下神経によって神経支配されるときのおトガイ舌筋の収縮を指し得る。対象の舌に関連する1つ以上の筋肉の移動が、少なくとも1つの運動感知ユニットを使用して判定されることもまた、可能である。本方法はさらに、少なくとも1つの運動感知ユニットが、少なくとも1つの慣性測定ユニットおよび／または少なくとも1つの歪みゲージを備えることを特徴とし得る。別の実施形態によると、慣性測定ユニットは、少なくとも1つの加速度計および／または少なくとも1つのジャイロスコープおよび／または少なくとも1つの磁気計を備えてもよい。好ましくは、少なくとも1つの加速度計が、実装されてもよく、加速度計は、単軸加速度計または多軸加速度計を備え得る。このように、氣道開放、したがって、療法有効性の程度は、2つの別個かつ独立した刺激効果（氣息および筋肉収縮）が、好ましい方法を使用して監視されるため、さらにより高い正確度を伴って判定されることができる。

#### 【0031】

少なくとも1つのパラメータは、パルス列振幅、パルス列長、単一パルス周波数、単一パルス持続時間、保持持続時間、パルス列間隔、デューティサイクル、遅延時間、立ち上げ持続時間、ステップダウン振幅、列開始持続時間における立ち上がり、および／または確認パルス／列振幅を備えてもよい。刺激パラメータは、気道開放の測定された合致率および程度に割り当てられた値に基づいて、自動的に調節されてもよい、またはパラメータは、医師によって、または患者自身によって、現在の刺激パラメータが十分ではないという情報を受信することに応じて、調節されることができる。

【0032】

本発明の別の側面によると、例えば、対象の音響信号および／または筋肉変位に基づいて、合致率および／または吸気空気流の程度を測定するためのシステムが、提示され、本システムは、

10

－対象の気道と関連付けられる任意の筋肉、例えば、オトガイ舌筋の近傍または近接内での埋込のために構成される、埋込ユニットであって、埋込ユニットは、少なくとも一対の電極を備える、埋込ユニットと、

－埋込ユニットとの通信のために構成される、外部デバイスと、

－対象の氣息によって引き起こされる対象の音響信号を感知するための少なくとも1つの音響感知ユニット、および／または対象の氣息と関連付けられる移動を感知するための少なくとも1つの運動感知ユニットと

を備える。

本システムは、好ましくは、本明細書に説明される方法を実装するために構成されてもよい。

20

【0033】

好ましい実施形態によると、運動感知ユニットは、外部デバイスの一部である、マイクロホンである。このように、外部デバイスが、埋込ユニットに近接して対象上に、すなわち、対象の顎の真下に、外部的に設置されるため、外部デバイスの一部である、音響感知ユニットが、音響信号、例えば、対象の氣息音を検出するために有利な場所に自動的に設置される。

【0034】

上記に加えて、本システムは、少なくとも一対の電極に印加される変調信号に応答する、対象の気道に関連する1つ以上の筋肉の移動を判定するための、運動感知ユニットを備えてもよい。

30

【0035】

さらに、本システムは、制御ユニットを備えてもよい。制御ユニットは、外部デバイスの一部であってもよい。その場合には、制御ユニットは、変調または刺激入力信号、例えば、刺激パラメータと、電力とを埋込ユニットに伝送してもよい。制御ユニットはさらに、音響感知ユニットによって判定される、対象の氣息音に対応する判定されたデータ、または、加えて、運動感知ユニットによって判定される、対象の気道に関連する1つ以上の筋肉の移動に対応するデータを受信し、気道開放の割り当てられた程度に値を割り当ててもよい。好ましい実施形態によると、制御ユニットはまた、合致率および／または吸気空気流を示す値に応答して、刺激パラメータのうちの少なくとも1つを調節することも可能である。

40

【0036】

故に、制御ユニットは、1つ以上のプロセッサを備えてもよく、これは、少なくとも1つの入力変数に対して論理演算を実施するように構成される、任意の電気回路を含んでもよい。制御ユニットの少なくとも1つのプロセッサは、したがって、1つ以上の集積回路と、マイクロチップと、マイクロコントローラと、マイクロプロセッサとを含んでもよく、これは、命令を実行する、または論理演算を実施するために好適であり得る、当業者に公知である、中央処理ユニット（CPU）、デジタル信号プロセッサ（DSP）、フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）、または任意の他の回路の全てまたは一部であってもよい。

50

## 【0037】

埋込ユニットは、神経（例えば、舌下神経）を変調させることを可能にする場所内での埋込のために構成されてもよい。埋込ユニットは、介在組織が埋込ユニットと変調されるべき神経との間に存在するように、対象の中に位置してもよい。介在組織は、筋肉組織、結合組織、器官組織、または任意の他のタイプの生体組織を含み得る。したがって、埋込ユニットの場所は、効果的な神経変調のために神経との即時の接触を要求しない。埋込ユニットはまた、いかなる介在組織も存在しないように、神経に直接隣接して位置してもよい。

## 【0038】

O S Aを治療する際に、埋込ユニットは、患者または対象のオトガイ舌筋上に位置してもよい。そのような場所は、その分枝部が、オトガイ舌筋の内側に延設され、それを神経支配する、舌下神経の変調のために好適である。しかしながら、埋込ユニットはまた、他の場所における設置のために構成されてもよい。

## 【0039】

外部デバイスは、患者の皮膚に直接接触して、またはその皮膚の近くにのいずれかにおいて、患者の外部への定置のために構成されてもよい。外部デバイスはさらに、例えば、患者の皮膚に接着することによって、または外部デバイスを定位置に保持するように構成される、バンドまたは他のデバイスを通して患者に添着されるように構成されてもよい。外部ユニットの皮膚への接着は、これが埋込ユニットの場所の近傍にある、またはそれに近接するように生じてもよい。好ましくは、外部デバイスは、少なくとも1つの音響感知ユニット（例えば、マイクロホン）を備える。

## 【0040】

外部デバイスは、患者への固定のために構成されてもよい。例えば、外部デバイスは、対象の顎の真下および／または患者の頸部の正面上への設置のために構成されてもよい。設置場所の適合性が、外部デバイスと埋込ユニットとの間の通信によって判定されてもよい。外部デバイスは、筐体を備えてもよく、筐体は、電気コンポーネントを保定するために構成される、任意の好適なコンテナであってもよい。加えて、筐体は、任意の好適なサイズおよび／または形状であってもよく、剛性または可撓性であってもよい。外部デバイスのための筐体の実施例は、種々の形状と、寸法とを有し、任意の好適な材料で構築される、パッチ、ボタン、または他の受器のうちの1つ以上を含み得る。外部デバイスは、所望の場所に接着するように構成されてもよい。故に、いくつかの実施形態では、筐体の少なくとも1つの側面は、接着材料を含んでもよい。接着材料は、生体適合性材料を含んでもよく、患者が外部ユニットを所望の場所に接着し、使用の完了に応じて、外部デバイスを除去することを可能にしてもよい。接着剤は、外部ユニットの単回または複数回の使用のために構成されてもよい。好適な接着材料は、限定ではないが、生体適合性の接着糊、澱粉、エラストマ、熱プラスチック、および乳剤を含み得る。

## 【0041】

一実施形態によると、少なくとも1つの運動感知ユニットは、埋込ユニットの一部であってもよく、および／または少なくとも1つの運動感知ユニットは、外部デバイスの一部であってもよい。埋込ユニットおよび外部デバイスが両方とも、運動感知ユニットを備えることもまた、可能性として考えられる。これが該当する場合、運動感知ユニットは、相互と異なり得る、すなわち、内部ユニットの運動感知ユニットは、歪みゲージおよび／またはジャイロスコープであってもよく、外部デバイスの運動感知ユニットは、ジャイロスコープであってもよい。例えば、運動感知ユニットが、外部デバイスの一部である場合、外部デバイスは、好ましくは、対象の顎の真下に位置するため、かつ気道または舌移動に関連する1つ以上の筋肉の収縮をもたらす、刺激事象もまた、対象の顎の移動をもたらすであろうため、運動感知ユニットは、好ましくは、顎移動を検出するように構成される、IMUであってもよい。運動感知ユニットが、埋込ユニットの一部である場合、運動感知ユニットは、好ましくは、歪みゲージが、筋肉収縮を検出し、測定するために好適であり、IMUが、呼吸相および筋肉圧潰によって誘発される若干の運動移動を検出するために

10

20

30

40

50

好適であるため、独立型コンポーネントとして、またはIMUとともにのいずれかにおける、歪みゲージを備えてもよい。

【0042】

したがって、本明細書に説明されるシステムを用いると、音響感知ユニットの実装を介して対象の気道（すなわち、対象の氣息音）を制御する筋肉に関わる1つ以上の神経の神経刺激の少なくとも1つの生理学的効果を監視し、測定された音響信号に基づいて、気道開放の程度を判定することが、可能である。さらに、本システムは、このように判定された気道開放の程度に基づいて刺激を改良するために、少なくとも1つ以上の刺激パラメータを自動的に調節するように構成されてもよい。例えば、説明されるシステムを使用して対象の吸込相との刺激同期化のレベルを定量化すること（合致率定量化）が、可能である。

10

【0043】

有利なこととして、気道開放の程度は、測定された音響信号（例えば、対象の氣息音）に基づいて判定されることに加えて、対象の気道に関連する1つ以上の筋肉の検出された移動に基づいて、判定されることができる。

【0044】

本開示の別の側面によると、閉塞性睡眠時無呼吸の治療のための、本明細書に開示される方法の使用が、提示される。そのために本方法が使用され得る、閉塞性睡眠時無呼吸の治療は、例えば、以下のステップ、すなわち、

－対象の顎の下側上（例えば、オトガイ舌筋の近傍）の内部場所において埋込される、埋込ユニットにおいて変調信号を受信するステップと、

20

－変調信号を埋込ユニットと関連付けられる少なくとも一対の電極に印加し、電場を発生させるステップと、

－少なくとも一対の電極によって発生された電場に応答する、対象の舌下神経の、または頸神経ワナの変調を引き起こすステップであって、舌下神経の変調は、舌下神経の内側枝に限局され得、内側枝に沿った単一の変調部位から開始され得る、ステップとを含んでもよい。

【0045】

したがって、少なくとも一対の変調電極が、対象の顎の下側上の真皮を通した埋込のため、かつ対象の舌下神経の内側枝の終末線維に接近した定置のために構成されてもよい。加えて、埋込可能なユニットおよび電極は、舌下神経の内側枝の終末線維のうちの1つ以上を変調させるように適合される電場を発生させるために、協働するように構成されてもよい。

30

【0046】

本明細書に開示される実施形態、実施例、または特徴のうちの任意のものが、組み合わせにおいて、または別個に、および開示される主題の側面のうちのいずれか1つと併用され得る。

【図面の簡単な説明】

【0047】

本明細書に組み込まれ、その一部を成す、付随の図面が、開示される主題のいくつかの実施例を図示する。図面は、以下を示す。

40

【0048】

【図1】図1は、第1の実施形態による、本明細書に開示されるシステムの概略図を示す。

【0049】

【図2】図2は、第2の実施形態による、システムの概略図を示す。

【0050】

【図3】図3は、第3の実施形態による、システムの概略図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0051】

50

(図面の詳細な説明)

図1は、例えば、電気神経刺激に応答して、例えば、氣息する対象によって引き起こされる音響信号および／または筋肉変位に基づいて、合致率および／または呼吸空気流の程度を測定するためのシステム100の概略図を示し、該音響信号は、対象の氣息音を含み得、該筋肉は、舌、オトガイ舌筋、または舌骨下帯状筋のうちの1つ以上の移動を含み得る。図1のフロー図は、本方法の実装のある実施例としての役割を果たし得る。図1によると、本方法を実装するために構成される、神経刺激システム100は、制御ユニット500と、音響感知ユニット400とを備える。さらに、システム100は、好ましくは、対象の気道と関連付けられる任意の筋肉、例えば、オトガイ舌筋に近接する埋込のために構成される、埋込ユニット200（図示せず）と、埋込ユニット200との電気通信のために構成される、外部デバイス300（図示せず）とを備えてもよい。

10

【0052】

それを用いて本方法が、行われ得る、システム100の埋込ユニット200は、舌下神経によって神経支配される、オトガイ舌筋、または頸神経ワナによって神経支配される、舌骨下筋のうちの1つの近傍に埋込されてもよい。埋込ユニット200はさらに、二次アンテナまたはコイルを備え得る、伝送要素と、外部デバイス300と埋込ユニット200との間の電気通信を通して電気刺激パターンを受信する、電気回路とを備えてもよい。電気刺激パターンを受信することに応じて、電気回路は、埋込ユニット200と関連付けられる少なくとも一対の電極を介して、電場を発生させてもよい。電場が、舌下神経に対して十分に強力であり、および／または十分に近い場合、神経は、刺激され、オトガイ舌筋を神経支配し、これは、ひいては、収縮するであろう。埋込ユニット200の仕様は、埋込ユニット200が本明細書に説明される方法との併用のために構成される限り、ある実施形態に限定されるものではない。

20

【0053】

それを用いて本方法が、行われ得る、システム100の外部デバイス300は、患者の外部、特に、対象の顎の真下および／または患者の頸部の正面上への定置のために構成されてもよい。外部デバイス300は、したがって、例えば、患者の皮膚に接着することによる、または外部デバイスを定位置に保持するように構成される、バンドまたは他のデバイスを通した、患者への添着のために構成されてもよい。外部デバイス300は、好ましくは、筐体を備えてもよく、筐体は、電気コンポーネントを保定するために構成される、任意の好適なコンテナであることができる。加えて、筐体は、任意の好適なサイズおよび／または形状であってもよく、剛性または可撓性であってもよい。外部デバイス300のための筐体の実施例は、種々の形状と、寸法とを有し、任意の好適な材料で構築される、パッチ、ボタン、または他の受器のうちの1つ以上を含み得る。外部デバイス300の仕様は、埋込ユニット200が本明細書に説明される方法との併用のために構成される限り、ある実施形態に限定されるものではない。

30

【0054】

対象によって引き起こされる音響信号（すなわち、対象によって放出される氣息ノイズ音）を測定するために、システム100は、マイクロホンであり得る、音響感知ユニット400を備える。対象によって引き起こされる運動信号を測定するために、システム100は、慣性測定ユニット、加速度計、少なくとも1つのジャイロスコープ、および／または少なくとも1つの磁気計であり得る、運動感知ユニット600を備える。

40

【0055】

最後に、図1によるシステム100は、例えば、外部デバイス300の一部として、制御ユニット500を備えてもよい。制御ユニット500は、変調または刺激入力信号、例えば、刺激パラメータと、電力とを埋込ユニット200に伝送してもよい。

【0056】

図1に描写される方法によると、制御ユニット500はまた、音響感知ユニット400によって測定された音響信号または運動感知ユニットによって測定された運動信号に対応するデータを受信し、これに、合致率および／または吸気空気流に関連する値を割り当て

50

てもよい。本方法の好ましい実施形態によると、制御ユニット500はまた、合致率および／または吸気空気流を示す値に応答して、刺激パラメータのうちの少なくとも1つを調節することが可能である。故に、制御ユニット500は、1つ以上のプロセッサを備えてもよく、これは、少なくとも1つの入力変数に対して論理演算を実施するように構成される、任意の電気回路を含んでもよい。制御ユニット500の少なくとも1つのプロセッサは、例えば、1つ以上の集積回路と、マイクロチップと、マイクロコントローラと、マイクロプロセッサとを含んでもよく、これは、命令を実行する、または論理演算を実施するために好適であり得る、当業者に公知である、中央処理ユニット（CPU）、デジタル信号プロセッサ（DSP）、フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）、または任意の他の回路の全てまたは一部であってもよい。このように、フィードバックベースまたは閉ループ神経刺激のための方法が、提供され、進行中の刺激セッションの有効性が、気道開放の程度を測定し、次いで、気道開放の測定された程度に応答して刺激パラメータを自動的に調節することによって判定される。

10

【0057】

図1によると、制御ユニット500は、外部デバイス300の、埋込ユニット200の、または外部デバイス300および埋込部200の両方的一部分であることができる。

【0058】

図2は、例えば、電気神経刺激に応答して、例えば、対象の氣息によって引き起こされた音響および／または運動信号に基づいて、合致率および／または吸気空気流を測定するための、第2の実施形態による、システム100の概略図を示す。図2のシステム100は、音響感知ユニット400および／または運動感知ユニット600および制御ユニット500が両方とも、外部デバイス300の一部であることを示す。この場合には、音響感知ユニット400は、好ましくは、外部デバイスの筐体内に封入される、マイクロホンであってもよい。

20

【0059】

図3は、例えば、電気神経刺激に応答して、例えば、対象の氣息によって引き起こされた音響および／または運動信号に基づいて、合致率および／または吸気空気流を測定するためのシステム100の第3の実施形態のフロー図を描写する。図3のシステム100はさらに、筋肉収縮を検出するための運動感知ユニット600が、音響感知ユニット400に加えて実装されるという点において規定される。

30

【0060】

例えば、埋込ユニット200によって印加される電場に応答する、対象の氣息パターンに関連する1つ以上の筋肉の移動（すなわち、収縮）を判定するために、システム100は、少なくとも1つの慣性測定ユニットおよび／または少なくとも1つの歪みゲージを備える、運動感知ユニット600を備える。慣性測定ユニットは、少なくとも1つの加速度計および／または少なくとも1つのジャイロスコープおよび／または少なくとも1つの磁気計を備えてもよい。例えば、対象の突出の程度は、例えば、舌と関連付けられる筋肉の移動を検出することによって、または対象の顎の移動を検出することによって判定されることができる。自動調節は、制御ユニット500が運動感知ユニット600および／または音響感知ユニット400のいずれかから吸気空気流を示す値を受信し、それに応じて、設定された時間遅延の後に、またはほぼ即座に（すなわち、リアルタイムで）のいずれかで、少なくとも1つの刺激パラメータを調節することを含んでもよい。

40

【0061】

本発明は、本明細書に説明される実施形態のうちの1つに限定されず、多数の他の方法において修正され得る。

【0062】

請求項、明細書、および図によって開示される全ての特徴、ならびに構築的詳細と、空間配列と、方法論的ステップとを含む、全ての利点は、それら自体で、または相互との種々の組み合わせによってのいずれかで、本発明に不可欠であり得る。

【0063】

50

- 参照番号のリスト
- 1 0 0 システム
  - 2 0 0 埋込ユニット
  - 3 0 0 外部デバイス
  - 4 0 0 音響感知ユニット
  - 4 0 1 慣性測定ユニット
  - 4 0 2 歪みゲージ
  - 5 0 0 制御ユニット
  - 6 0 0 運動感知ユニット

【図面】

【図 1】

100

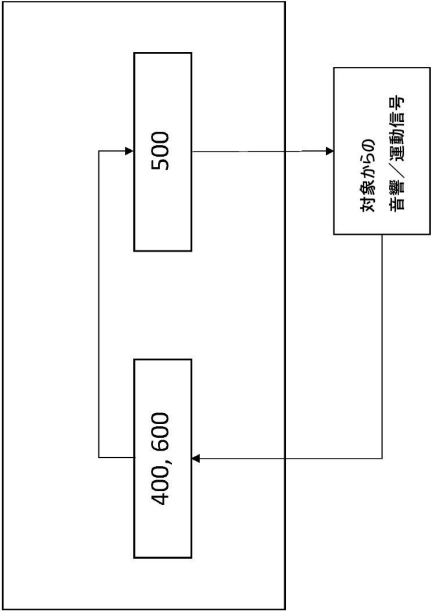


Fig. 1

100

【図 2】

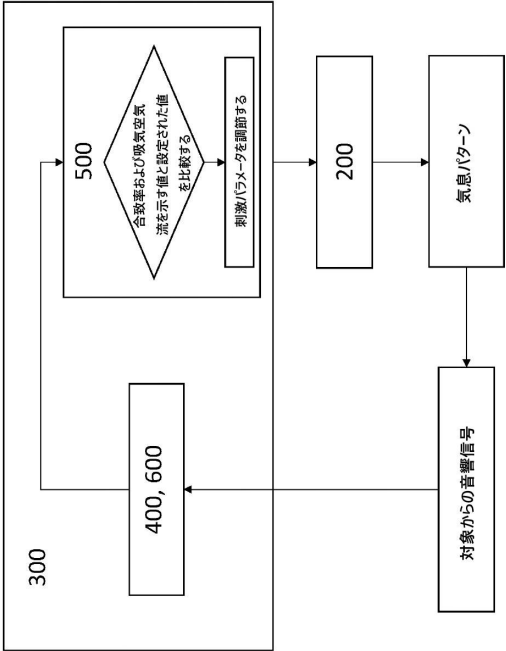


Fig. 2

10

20

30

40

50

【図 3】

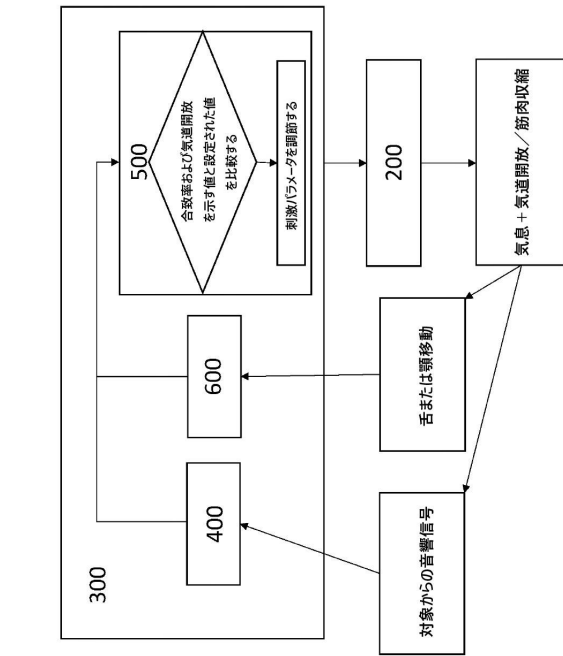


Fig. 3

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2023/055448

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. A61B5/08 A61B5/087 A61B5/00 A61B5/11 A61B5/0538<br>ADD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| 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)<br>EPO-Internal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                            | Relevant to claim No.                                                |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | US 2015/224307 A1 (BOLEA STEPHEN L [US])<br>13 August 2015 (2015-08-13)<br>figures 1, 2<br>paragraphs [0002], [0050] - [0053],<br>[0066], [0072], [0109], [0120], [0161]<br>- [0162]<br>----- | 1-11                                                                 |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | US 2013/204314 A1 (MILLER III SCOTT ALLAN<br>[US] ET AL) 8 August 2013 (2013-08-08)<br>figures 2-8<br>paragraphs [0006], [0033], [0053] -<br>[0061], [0067], [0072]<br>-----                  | 1-11                                                                 |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | US 2021/316139 A1 (SHELTON BRIAN M [US] ET<br>AL) 14 October 2021 (2021-10-14)<br>figures 1, 3<br>paragraphs [0012] - [0016], [0019],<br>[0049], [0050]<br>-----                              | 1-4, 6, 7,<br>9, 10                                                  |
| -/--                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>24 April 2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                               | Date of mailing of the international search report<br><br>03/05/2023 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                               | Authorized officer<br><br>Trattner, Barbara                          |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2023/055448

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                      |                       |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                   | Relevant to claim No. |
| X                                                    | US 2014/371822 A1 (MASHIACH ADI [IL] ET AL) 18 December 2014 (2014-12-18) paragraphs [0004], [0041] - [0063], [0086] - [0087], [0177], [0178]; figures 2, 3<br>----- | 1-3, 5, 10, 11        |

1

10

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2023/055448

## 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.: **12**  
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/EP2023 /055448

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 12

Present independent claim 12 relates to the use of a method and thus defines a method claim itself and further defines the use of the method according to claim 1 in the treatment of sleep apnoea. Consequently, claim 12 defines a method for the treatment of the human or animal body by therapy according to Rule 39.1(iv) PCT, since it claims the treatment of sleep apnoea, which implies the curing of a disease.

10

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/055448

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 2015224307 A1                          | 13-08-2015          | EP 3104768 A1              | 21-12-2016          |
|                                           |                     | US 2015224307 A1           | 13-08-2015          |
|                                           |                     | US 2023001192 A1           | 05-01-2023          |
|                                           |                     | WO 2015123360 A1           | 20-08-2015          |
| US 2013204314 A1                          | 08-08-2013          | AU 2012347770 A1           | 26-06-2014          |
|                                           |                     | EP 2788081 A1              | 15-10-2014          |
|                                           |                     | US 2013204314 A1           | 08-08-2013          |
|                                           |                     | US 2015142075 A1           | 21-05-2015          |
|                                           |                     | WO 2013086212 A1           | 13-06-2013          |
| US 2021316139 A1                          | 14-10-2021          | AU 2021254297 A1           | 22-09-2022          |
|                                           |                     | CA 3170488 A1              | 14-10-2021          |
|                                           |                     | EP 4132639 A1              | 15-02-2023          |
|                                           |                     | US 2021316139 A1           | 14-10-2021          |
|                                           |                     | WO 2021207740 A1           | 14-10-2021          |
| US 2014371822 A1                          | 18-12-2014          | AU 2014288938 A1           | 21-01-2016          |
|                                           |                     | AU 2014300648 A1           | 21-01-2016          |
|                                           |                     | AU 2019202771 A1           | 16-05-2019          |
|                                           |                     | AU 2019204102 A1           | 04-07-2019          |
|                                           |                     | BR 112015031487 A2         | 25-07-2017          |
|                                           |                     | BR 112015031502 A2         | 25-07-2017          |
|                                           |                     | CA 2915077 A1              | 15-01-2015          |
|                                           |                     | CA 2917532 A1              | 31-12-2014          |
|                                           |                     | CA 3109471 A1              | 15-01-2015          |
|                                           |                     | CN 105873508 A             | 17-08-2016          |
|                                           |                     | CN 105873637 A             | 17-08-2016          |
|                                           |                     | CN 109939348 A             | 28-06-2019          |
|                                           |                     | EP 3010409 A2              | 27-04-2016          |
|                                           |                     | EP 3010583 A2              | 27-04-2016          |
|                                           |                     | KR 20160100291 A           | 23-08-2016          |
|                                           |                     | KR 20160100900 A           | 24-08-2016          |
|                                           |                     | US 2014371802 A1           | 18-12-2014          |
|                                           |                     | US 2014371817 A1           | 18-12-2014          |
|                                           |                     | US 2014371821 A1           | 18-12-2014          |
|                                           |                     | US 2014371822 A1           | 18-12-2014          |
|                                           |                     | US 2014371823 A1           | 18-12-2014          |
|                                           |                     | US 2014371824 A1           | 18-12-2014          |
|                                           |                     | US 2017246463 A1           | 31-08-2017          |
|                                           |                     | US 2020171314 A1           | 04-06-2020          |
|                                           |                     | WO 2014207576 A2           | 31-12-2014          |
|                                           |                     | WO 2015004540 A2           | 15-01-2015          |

## フロントページの続き

,MC,ME,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,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C  
O,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,I  
R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,ZW

イスラエル国 7 1 7 4 6 6 1 モディーン, タルシシュ ストリート 3 0 アパートメント 1

(72)発明者 ツクラン, ロイ

イスラエル国 7 5 7 5 7 2 1 リション レージオン, ベン サロク 8

F ターム (参考) 4C038 SS09 SV01 SV05 VA04 VB07 VB08 VC09

4C053 JJ18 JJ27 JJ40