(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年5月3日(03.05.2018)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2018/079465 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 27/327 (2006.01)　*C07C 309/73* (2006.01)
C07C 71/00 (2006.01)　*C07D 347/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号：　PCT/JP2017/038134

(22) 国際出願日：　2017年10月23日(23.10.2017)

(25) 国際出願の言語：　日本語

(26) 国際公開の言語：　日本語

(30) 優先権データ：
特願 2016-208024　2016年10月24日(24.10.2016) JP

(71) 出願人: パナソニックヘルスケアホールディングス株式会社(**PANASONIC HEALTHCARE HOLDINGS CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1058433 東京都港区西新橋２－３８－５ Tokyo (JP).

(72) 発明者: 羽田　圭吾 (**HANEDA, Keigo**). 枝川和明(**EDAGAWA, Kazuaki**).

(74) 代理人: 鮫島　睦，外 (**SAMEJIMA, Mutsumi** et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町８番１号梅田阪急ビルオフィスタワー青山特許事務所 Osaka (JP).

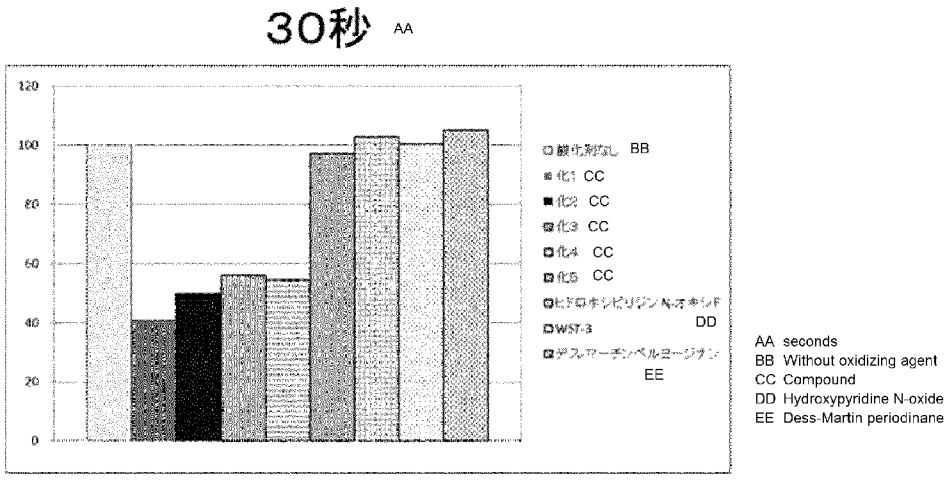
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,

WO 2018/079465 A1

(54) **Title:** OXIDIZING AGENT FOR ELECTRON MEDIATOR

(54) 発明の名称： 電子メディエータの酸化剤

[図1]



(57) **Abstract:** Provided are: an oxidizing agent for an electron mediator, said oxidizing agent including a trivalent iodobenzene compound; an analyte measurement reagent including the oxidizing agent; a sensor supporting the oxidizing agent; and a method for the electrochemical measurement of an analyte using the oxidizing agent.

(57) 要約： ３価のヨードベンゼン化合物を含む電子メディエータの酸化剤、該酸化剤を含むアナライト測定用試薬、該酸化剤を担持するセンサ、該酸化剤を用いるアナライトの電気化学的測定方法等が提供される。

[続葉有]

QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, 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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

明　細　書

発明の名称 ： 電子メディエータの酸化剤

技術分野

[0001] 本願は、電子メディエータを介して被検体（アナライト）を電気化学的に測定する方法又は電子メディエータを用いたバイオセンサにおいて使用するための、電子メディエータの酸化剤に関する。

背景技術

[0002] 試料中のアナライトを電子メディエータを利用して電気化学的に測定する方法は広く知られている。電子メディエータは、電子伝達を仲介する酸化還元物質であり、バイオセンサにおいて、アナライトの酸化還元反応によって生じる電子の伝達を担う。

[0003] 例えば、特許文献１には、電子メディエータとしてフェリシアン化カリウム（Ｐｏｔａｓｓｉｕｍ　Ｆｅｒｒｉｃｙａｎｉｄｅ）を用いた総ヘモグロビンのバイオセンサが記載される。具体的には、特許文献１では、フェリシアン化カリウムがヘモグロビン中のヘモグロビン鉄（ＩＩ）を酸化させる一方で、フェリシアン化カリウムはフェロシアン化カリウム（Ｐｏｔａｓｓｉｕｍ　Ｆｅｒｒｏｃｙａｎｉｄｅ）に還元される。このとき、作用極と対極を備える電極系を用いて、前記フェロシアン化カリウムから電気化学シグナルを取得することによって総ヘモグロビン量を測定する。

[0004] また、特許文献２には、血液中のグルコース濃度（血糖値）を測定するバイオセンサが記載される。具体的には、特許文献２では、電子メディエータとしてフェリシアン化カリウムが使用され、グルコースデヒドロゲナーゼの存在下でグルコースとフェリシアン化カリウムとを反応させ、グルコースデヒドロゲナーゼの触媒反応によりグルコースが酸化されるとともに、フェリシアン化カリウムはフェロシアン化カリウムに還元される。このとき、作用極と対極を備える電極系を用いて、前記フェロシアン化カリウムから電気化学シグナルを取得することによってグルコース量を測定する。

[0005] しかしながら、測定精度をより向上させた電気化学測定技術の開発が未だ求められている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特許第５８１２９５７号

特許文献2：特許第５３２５５７４号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明者らは、電気化学測定過程又は電気化学測定技術を採用した電気化学式センサの製造過程において、電子メディエータの保存状態により、アナライトの酸化反応とは無関係に電子メディエータが還元されてしまうという課題を見出した。例えば、電子メディエータとしてフェリシアン化カリウムを用いる場合、フェリシアン化カリウムの溶液を電極系に滴下し、乾燥させる過程において、空気中の水分や光によりフェリシアン化カリウムの一部がフェロシアン化カリウムに還元されてしまうことが分かった。また、吸湿性の高い緩衝液成分等の試薬とフェリシアン化カリウムを溶解した液体を電極系に滴下し、乾燥させる場合は、保存状態によっては、フェリシアン化カリウムの一部がフェロシアン化カリウムに還元されてしまうことも分かった。このような意図しない電子メディエータの還元は、アナライトの測定値に影響を与えてしまい、測定精度の低下をもたらす。

課題を解決するための手段

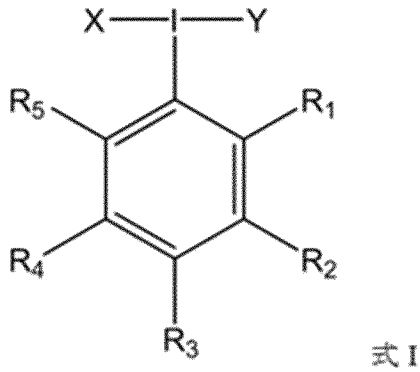
[0008] そこで、本発明者らが鋭意研究した結果、驚くべきことに、３価のヨードベンゼン化合物を含む酸化剤を用いることにより前記の課題を解決できることを見出した。

[0009] 本願は、下記の態様を提供する。

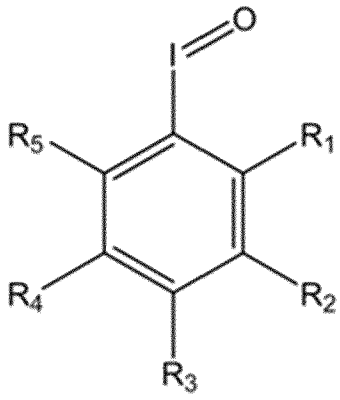
［１］３価のヨードベンゼン化合物を含む、電子メディエータの酸化剤、

［２］３価のヨードベンゼン化合物が、式Ｉ～式ＩＩＩ：

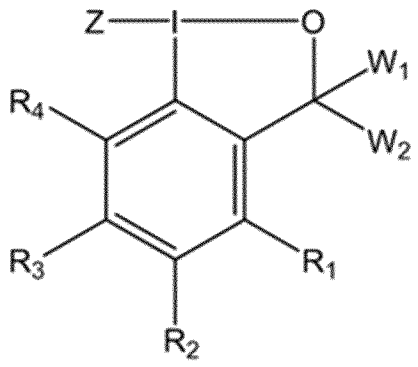
[化1]



式Ｉ



式ＩＩ



式ＩＩＩ

［式中、R_1～R_5は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アセチル基、又は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、

Ｘ及びＹは、各々独立して、ヒドロキシル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基、アルキルベンゼンスルホニルオキシ基、又は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、

Ｚは、ハロゲン、ヒドロキシル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルペルオキシ基、又は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、

W_1及びW_2は各々、メチル基を表すか、又はW_1及びW_2は一緒になってオキソ（＝Ｏ）を表す］

のいずれかで表される化合物である、［１］記載の酸化剤、

［３］式Ｉにおいて、R_1～R_5は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、ニトロ基、又は置換基を有していてもよい炭素数１～４個の直鎖もしくは分枝

鎖の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表し、Ｘ及びＹは、各々独立して、ヒドロキシル基、アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基、トシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、又はハロゲンで置換された炭素数１～１０個の直鎖の飽和炭化水素基を表し、　式ＩＩにおいて、R_1～R_5は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、ニトロ基、カルボキシル基、又は置換基を有していてもよい炭素数１～４個の直鎖もしくは分枝鎖の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表し、　式ＩＩＩにおいて、R_1～R_4は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、ニトロ基、又は置換基を有していてもよい炭素数１～４個の直鎖もしくは分枝鎖の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表し、Ｚは、ハロゲン、ヒドロキシル基、アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基、又は炭素数１～６個の直鎖もしくは分枝鎖アルキルペルオキシ基を表し、W_1及びW_2は各々、メチル基を表すか、又はW_1及びW_2は一緒になってオキソ（＝Ｏ）を表す、［２］記載の酸化剤、

［４］３価のヨードベンゼン化合物が、ヨードソベンゼン、２，４，６－トリメチル（ジアセトキシヨード）ベンゼン、［ビス（トリフルオロアセトキシ）ヨード］ペンタフルオロベンゼン、［ヒドロキシ（トシルオキシ）ヨード］ベンゼン、２－ヨードソ安息香酸、１－フルオロ－３，３－ジメチル－１，２－ベンゾヨードキソール、及び［ヒドロキシ（メタンスルホニルオキシ）ヨード］ベンゼンからなる群から選択される化合物である、［１］記載の酸化剤、

［５］電子メディエータが、金属錯体、キノン化合物、フェナジン化合物、ビオロゲン化合物、フェノチアジン化合物、及びフェノール化合物からなる群から選択される化合物である、［１］～［４］のいずれか１項記載の酸化剤、

［６］電子メディエータが、フェリシアン化カリウム、ヘキサアンミンルテニウム、フェロセン、ポリ（１－ビニルイミダゾール）－ビス（ビピリジン）クロロオスミウム、ヒドロキノン、２－メチル－１，４－ベンゾキノン、

１，２－ナフトキノン－４－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２，７－ジスルホン酸又はその塩、１，１０－フェナントロリン－５，６－ジオン、アントラキノン－２－スルホン酸又はその塩、１－メトキシ－５－メチルフェナジニウムメチルサルフェート、ヒドロキシフェナジン、メチルビオロゲン、ベンジルビオロゲン、メチレンブルー、メチレングリーン、２－アミノフェノール、２－アミノ－４－メチルフェノール、及び２，４－ジアミノフェノールからなる群から選択される１以上の化合物である、［５］記載の酸化剤、

［７］電子メディエータ、及び［１］～［４］のいずれか１項記載の酸化剤を含む、アナライト測定用試薬、

［８］酸化反応を触媒する酵素をさらに含む、［７］記載のアナライト測定用試薬、

［９］電子メディエータが、金属錯体、キノン化合物、フェナジン化合物、ビオロゲン化合物、フェノチアジン化合物、及びフェノール化合物からなる群から選択される化合物である、［７］又は［８］記載のアナライト測定用試薬、

［１０］電子メディエータが、フェリシアン化カリウム、ヘキサアンミンルテニウム、フェロセン、ポリ（１－ビニルイミダゾール）－ビス（ビピリジン）クロロオスミウム、ヒドロキノン、２－メチル－１，４－ベンゾキノン、１，２－ナフトキノン－４－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２，７－ジスルホン酸又はその塩、１，１０－フェナントロリン－５，６－ジオン、アントラキノン－２－スルホン酸又はその塩、１－メトキシ－５－メチルフェナジニウムメチルサルフェート、ヒドロキシフェナジン、メチルビオロゲン、ベンジルビオロゲン、メチレンブルー、メチレングリーン、２－アミノフェノール、２－アミノ－４－メチルフェノール、及び２，４－ジアミノフェノールからなる群から選択される１以上の化合物である、［

９］記載のアナライト測定用試薬、

［１１］作用極、対極、及び試薬層を含むセンサであって、

前記試薬層が、電子メディエータ、及び［１］～［４］のいずれか１項記載の酸化剤を含む、センサ、

［１２］試薬層が、酸化反応を触媒する酵素をさらに含む、［１１］記載のセンサ、

［１３］電子メディエータが、金属錯体、キノン化合物、フェナジン化合物、ビオロゲン化合物、フェノチアジン化合物、及びフェノール化合物からなる群から選択される化合物である、［１１］又は［１２］記載のセンサ、

［１４］電子メディエータが、フェリシアン化カリウム、ヘキサアンミンルテニウム、フェロセン、ポリ（１－ビニルイミダゾール）－ビス（ビピリジン）クロロオスミウム、ヒドロキノン、２－メチル－１，４－ベンゾキノン、１，２－ナフトキノン－４－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２，７－ジスルホン酸又はその塩、１，１０－フェナントロリン－５，６－ジオン、アントラキノン－２－スルホン酸又はその塩、１－メトキシ－５－メチルフェナジニウムメチルサルフェート、ヒドロキシフェナジン、メチルビオロゲン、ベンジルビオロゲン、メチレンブルー、メチレングリーン、２－アミノフェノール、２－アミノ－４－メチルフェノール、及び２，４－ジアミノフェノールからなる群から選択される１以上の化合物である、［１３］記載のセンサ、

［１５］電気化学的にアナライトを測定する方法であって、下記の工程を含む方法：

（Ａ）アナライトを含む試料を、電子メディエータ及び［１］～［４］のいずれか１項記載の酸化剤を含む試薬と接触させ、それにより、前記アナライトを酸化させると共に、前記電子メディエータを還元させる工程、及び、

（Ｂ）少なくとも作用極及び対極を含む電極系を用いて、前記還元された電子メディエータから電気化学シグナルを取得する工程、

［１６］前記工程（Ａ）において、前記電子メディエータにより前記アナライトが酸化されると共に、前記電子メディエータが還元される、［１５］記載の方法、

［１７］前記工程（Ａ）において、前記試薬が酸化反応を触媒する酵素をさらに含み、前記酵素により前記アナライトが酸化されると共に、前記電子メディエータが還元される、［１５］記載の方法、

［１８］電子メディエータが、金属錯体、キノン化合物、フェナジン化合物、ビオロゲン化合物、フェノチアジン化合物、及びフェノール化合物からなる群から選択される化合物である、［１５］～［１７］のいずれか１項記載の方法、

［１９］電子メディエータが、フェリシアン化カリウム、ヘキサアンミンルテニウム、フェロセン、ポリ（１－ビニルイミダゾール）－ビス（ビピリジン）クロロオスミウム、ヒドロキノン、２－メチル－１，４－ベンゾキノン、１，２－ナフトキノン－４－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２，７－ジスルホン酸又はその塩、１，１０－フェナントロリン－５，６－ジオン、アントラキノン－２－スルホン酸又はその塩、１－メトキシ－５－メチルフェナジニウムメチルサルフェート、ヒドロキシフェナジン、メチルビオロゲン、ベンジルビオロゲン、メチレンブルー、メチレングリーン、２－アミノフェノール、２－アミノ－４－メチルフェノール、及び２，４－ジアミノフェノールからなる群から選択される１以上の化合物である、［１８］記載の方法、

［２０］電子メディエータの劣化を低減するための、［１］～［４］のいずれか１項記載の酸化剤の使用、

［２１］電子メディエータが、金属錯体、キノン化合物、フェナジン化合物、ビオロゲン化合物、フェノチアジン化合物、及びフェノール化合物からなる群から選択される化合物である、［２０］記載の使用、

［２２］電子メディエータが、フェリシアン化カリウム、ヘキサアンミンル

テニウム、フェロセン、ポリ（１－ビニルイミダゾール）－ビス（ビピリジン）クロロオスミウム、ヒドロキノン、２－メチル－１，４－ベンゾキノン、１，２－ナフトキノン－４－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２，７－ジスルホン酸又はその塩、１，１０－フェナントロリン－５，６－ジオン、アントラキノン－２－スルホン酸又はその塩、１－メトキシ－５－メチルフェナジニウムメチルサルフェート、ヒドロキシフェナジン、メチルビオロゲン、ベンジルビオロゲン、メチレンブルー、メチレングリーン、２－アミノフェノール、２－アミノ－４－メチルフェノール、及び２，４－ジアミノフェノールからなる群から選択される１以上の化合物である、［２１］記載の使用、

［２３］［１］～［４］のいずれか１項記載の酸化剤を用いることを特徴とする、電子メディエータの劣化を防止する方法、

［２４］電子メディエータが、金属錯体、キノン化合物、フェナジン化合物、ビオロゲン化合物、フェノチアジン化合物、及びフェノール化合物からなる群から選択される化合物である、［２３］記載の方法、及び

［２５］電子メディエータが、フェリシアン化カリウム、ヘキサアンミンルテニウム、フェロセン、ポリ（１－ビニルイミダゾール）－ビス（ビピリジン）クロロオスミウム、ヒドロキノン、２－メチル－１，４－ベンゾキノン、１，２－ナフトキノン－４－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２，７－ジスルホン酸又はその塩、１，１０－フェナントロリン－５，６－ジオン、アントラキノン－２－スルホン酸又はその塩、１－メトキシ－５－メチルフェナジニウムメチルサルフェート、ヒドロキシフェナジン、メチルビオロゲン、ベンジルビオロゲン、メチレンブルー、メチレングリーン、２－アミノフェノール、２－アミノ－４－メチルフェノール、及び２，４－ジアミノフェノールからなる群から選択される１以上の化合物である、［２４］記載の方法。

発明の効果

[0010] 本願の酸化剤を使用することにより、アナライトの電気化学的測定の精度が向上する。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]本願の電子メディエータの酸化剤の、還元型電子メディエータに対する酸化作用を示す。左から、酸化剤なし、化合物１、化合物２、化合物３、化合物４、化合物５、ヒドロキシピリジンＮ－オキシド、ＷＳＴ－３、デス－マーチンペルヨージナンを用いた場合の電流値を示す。各電流値は、酸化剤なしの電流値に対する相対値（％）で表す。

[図2]本願の電子メディエータの酸化剤の、還元型電子メディエータに対する酸化作用を示す。左から、酸化剤なし、化合物１、化合物２、化合物３、化合物４、化合物５、ヒドロキシピリジンＮ－オキシド、ＷＳＴ－３、デス－マーチンペルヨージナンを用いた場合の電流値を示す。各電流値は、酸化剤なしの電流値に対する相対値（％）で表す。

[図3]本願の電子メディエータの酸化剤の、還元型電子メディエータに対する酸化作用を示す。左から、酸化剤なし、化合物５、ヒドロキシピリジンＮ－オキシド、ＷＳＴ－３、デス－マーチンペルヨージナンを用いた場合の電流値を示す。各電流値は、酸化剤なしの電流値に対する相対値（％）で表す。

[図4]本願の電子メディエータの酸化剤の、還元型電子メディエータに対する酸化作用を示す。左から、酸化剤なし、化合物６、化合物７を用いた場合の電流値を示す。各電流値は、酸化剤なしの電流値に対する相対値（％）で表す。

[図5]本願の電子メディエータの酸化剤の、還元型電子メディエータに対する酸化作用を示す。左から、酸化剤なし、化合物６、化合物７を用いた場合の電流値を示す。各電流値は、酸化剤なしの電流値に対する相対値（％）で表す。

[図6]本願の電子メディエータの酸化剤の、還元型電子メディエータに対する酸化作用を示す。左から、酸化剤なし、化合物６、化合物７を用いた場合の

電流値を示す。各電流値は、酸化剤なしの電流値に対する相対値（%）で表す。

[図7]本願の電子メディエータの酸化剤を担持したセンサを用いたヘモグロビンの測定結果を示す。

[図8]濃度の異なる本願の電子メディエータの酸化剤を担持したセンサを用いたヘモグロビンの測定結果を示す。

[図9]濃度の異なる本願の電子メディエータの酸化剤を担持したセンサを用いたヘモグロビンの測定結果を示す。

[図10]本願の電子メディエータの酸化剤を担持したセンサを用いたグルコースの測定結果を示す。

[図11]本願の電子メディエータの酸化剤を担持したセンサを用いたグルコースの測定結果を示す。

発明を実施するための形態

[0012] １．本願の電子メディエータの酸化剤

本願の電子メディエータの酸化剤（以下、「本願の酸化剤」ともいう）は、電子メディエータを酸化するための酸化剤である。本願の酸化剤は、特に、電子メディエータを用いたアナライトの電気化学的測定又は電気化学測定技術を採用した電気化学式センサの製造過程において、アナライトの酸化反応とは無関係に還元された電子メディエータを酸化するために使用される。なお、本願において「アナライト」とは、測定対象物質を意味する。

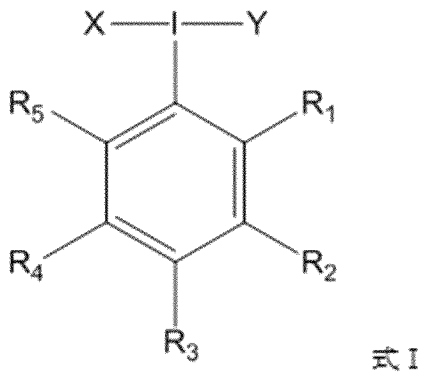
[0013] 電子メディエータは、例えば、空気中の水分や光又は電子メディエータを溶解するための緩衝液成分（特に、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム等のリン酸塩の多くや、クエン酸等の吸湿性の高い緩衝液成分）等の保存環境により還元されることが分かった。本願の酸化剤を電子メディエータと共存させることにより、前記したような電子メディエータの劣化を低減または防止することができる。

[0014] 具体的には、本願の酸化剤は、３価のヨードベンゼン化合物を含む。本願の酸化剤は、３価のヨードベンゼン化合物そのものであってもよく、又は３

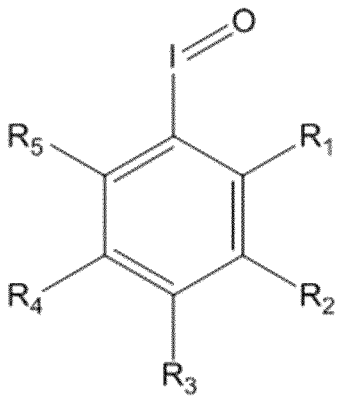
価のヨードベンゼン化合物の他に、必要に応じて、水、溶媒、緩衝液、タンパク質、高分子材料、糖類、塩類、界面活性剤等の、３価のヨードベンゼン化合物の酸化作用に悪影響を与えない付加的成分を含んでいてもよい。また、本願の酸化剤は、２種以上の３価のヨードベンゼン化合物を含んでいてもよい。

[0015] 本願において使用される３価のヨードベンゼン化合物は、特に限定されないが、例えば、式Ｉ～式ＩＩＩ：

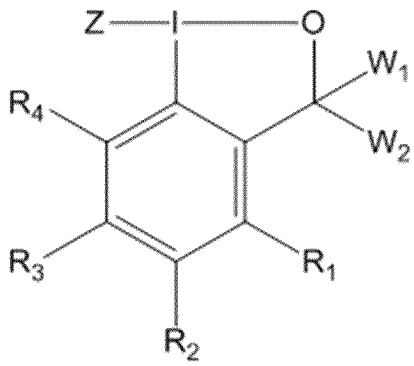
[化2]



式Ｉ



式ＩＩ



式ＩＩＩ

[式中、R_1～R_5は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アセチル基、又は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、

Ｘ及びＹは、各々独立して、ヒドロキシル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基、アルキルベンゼンスルホニルオキシ基、又は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、

Ｚは、ハロゲン、ヒドロキシル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルペルオキシ基、又は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、

W_1及びW_2は各々、メチル基を表すか、又はW_1及びW_2は一緒になってオキソ（＝Ｏ）を表す］

で表される化合物が挙げられる。

[0016] 本願において、ハロゲンの例として、臭素、塩素、ヨウ素、又はフッ素が挙げられ、好ましくは、臭素又はフッ素が使用される。

[0017] 本願において、炭化水素基は、飽和又は不飽和の直鎖、分枝鎖又は環状の炭化水素基を包含し、例えば、１～１０個の炭素原子を有する直鎖、分枝鎖又は環状の炭化水素基が挙げられる。該炭化水素基が有していてもよい置換基の例としては、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、及びアセチル基からなる群より選択される少なくとも一種の置換基が挙げられる。好ましくは、炭化水素基は、ハロゲンで置換されているか、又は非置換の炭化水素基である。炭化水素基が有していてもよい置換基の数は特に限定されず、該炭化水素基が有する水素原子の一部が置換基で置換されていてもよく、又は該炭化水素基が有する水素原子の全てが置換基で置換されていてもよい。

[0018] 本願において、アルキルは、ハロゲンで置換されていてもよく、該アルキルが有する水素原子の一部又は全てがハロゲンで置換されていてもよい。アルキルの例としては、炭素数１～６個、好ましくは炭素数１～４個の直鎖又は分枝鎖アルキルが挙げられる。

[0019] 本願において、３価のヨードベンゼン化合物の好ましい例は、式Ｉ、式ＩＩ、又は式ＩＩＩで表される化合物であって、式中、R_1～R_5は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アセチル基、又は置換基を有していてもよい炭素数１～４の直鎖もしくは分枝鎖の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表し、

Ｘ及びＹは、各々独立して、ヒドロキシル基、アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基、トシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオ

ロメタンスルホニルオキシ基、又は炭素数１～１０個の直鎖もしくは分枝鎖の飽和もしくは不飽和の置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、

Ｚは、ハロゲン、ヒドロキシル基、アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基、炭素数１～６個の直鎖もしくは分枝鎖アルキルペルオキシ基、又は炭素数１～４個の直鎖もしくは分枝鎖の飽和もしくは不飽和の置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、

W_1及びW_2は各々、メチル基を表すか、又はW_1及びW_2は一緒になってオキソ（＝Ｏ）を表す、化合物である。

[0020] 式Ｉにおいて、より好ましくは、R_1～R_5は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、ニトロ基、又は炭素数１～４個の直鎖もしくは分枝鎖の飽和もしくは不飽和の置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、さらに好ましくは、R_1～R_5は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、ニトロ基、又は炭素数１又は２個の飽和もしくは不飽和の非置換の炭化水素基を表し；より好ましくは、Ｘ及びＹは、各々独立して、ヒドロキシル基、アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基、トシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基又はハロゲンで置換された炭素数１～１０個の直鎖の飽和炭化水素基を表し、さらに好ましくは、Ｘ及びＹは同一であり、アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基、トシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表すか、或いは、Ｘ又はＹの一方は、ヒドロキシル基又はハロゲンで置換された炭素数１～１０個の直鎖の飽和炭化水素基を表し、他方は、アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基、トシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表す。また、さらに好ましくは、式Ｉにおいて、R_1～R_5は全て同一であるか；R_1、R_3及びR_5は同一であり、水素原子以外の上記置換基を表し、かつ、R_2及びR_4は同一であり、水素原子を表すか；或いは、R_3は、水素原子以外の上記置換基を表し、かつ、R_1、R_2、R_4及びR_5は同一であり、水素原子を表す。R_1～R_5が全て同一である場合、好ましくは、水素又はハロゲンを表す。また、さらに好ましく

は、式Ｉにおいて、Ｘ及びＹは同一であり、アセトキシ基、又はトリフルオロアセトキシ基を表すか；或いはＸはヒドロキシル基を表し、Ｙはトシルオキシ基又はメタンスルホニルオキシ基を表す。

[0021] 式Ｉにおいて、R_3がビニル基である場合、式Ｉで表される化合物は、ポリスチレンとしてポリマーの形態を取り得る。このようなポリマー形態の３価のヨードベンゼン化合物も、本願の酸化剤に包含される。

[0022] 式ＩＩにおいて、より好ましくは、R_1～R_5は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、ニトロ基、カルボキシル基、又は置換基を有していてもよい炭素数１～４個の直鎖もしくは分枝鎖の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表す。さらに好ましくは、式ＩＩにおいて、R_1～R_5は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、ニトロ基、カルボキシル基、又は炭素数１又は２個の飽和もしくは不飽和の非置換の炭化水素基を表す。

[0023] 式ＩＩにおいて、ヨードソベンゼンがカルボキシル基で置換される場合、該カルボキシル基は、好ましくは、オルト位に置換している。式ＩＩにおいて、オルト位にカルボキシル基が置換している場合は、環化して、式ＩＩＩで表される互変形態を取り得る。

[0024] R_1及びR_5がカルボキシル基以外である式ＩＩで表されるヨードソベンゼン化合物は、通常、Ｉ－Ｏ－Ｉ－Ｏ鎖からなるポリマーの形態であると考えられる。このようなポリマー形態のヨードソベンゼン化合物も、本願の酸化剤に包含される。

[0025] 式ＩＩＩにおいて、より好ましくは、R_1～R_4は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、ニトロ基、又は置換基を有していてもよい炭素数１～４個の直鎖もしくは分枝鎖の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表し、さらに好ましくは、R_1～R_4は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、ニトロ基、又は炭素数１又は２個の飽和もしくは不飽和の非置換の炭化水素基を表し；より好ましくは、Ｚは、ハロゲン、ヒドロキシル基、アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基、又は炭素数１～６個の直鎖もしくは分枝鎖アルキルペルオキシ基を表し、さらに好ましくは、Ｚは、フッ素、ヒドロキシル基、アセト

キシ基、又は炭素数１～４個の直鎖もしくは分枝鎖アルキルペルオキシ基を表し；W_1及びW_2は各々、メチル基を表すか、又はW_1及びW_2は一緒になってオキソ（＝Ｏ）を表す。また、さらに好ましくは、式ＩＩＩにおいて、R_2は、水素原子、ハロゲン、又はニトロ基を表し、かつ、R_1、R_3及びR_4は同一であり、水素原子を表す。

[0026] 本願において酸化剤として使用される３価のヨードベンゼン化合物の具体例としては、限定するものではないが、ヨードソベンゼン、２，４，６－トリメチル（ジアセトキシヨード）ベンゼン、［ビス（トリフルオロアセトキシ）ヨード］ペンタフルオロベンゼン、［ヒドロキシ（トシルオキシ）ヨード］ベンゼン、２－ヨードソ安息香酸［別名：１－ヒドロキシ－１，２－ベンズヨードキソール－３（１Ｈ）－オン］、１－アセトキシ－５－ブロモ－１，２－ベンズヨードキソール－３（１Ｈ）－オン、１－アセトキシ－５－ニトロ－１，２－ベンズヨードキソール－３（１Ｈ）－オン、［ビス（トリフルオロアセトキシ）ヨード］ベンゼン、４－ニトロ（ジアセトキシヨード）ベンゼン、１－（ｔｅｒｔ－ブチルペルオキシ）－１，２－ベンズヨードキソール－３（１Ｈ）－オン、（ジアセトキシヨード）ベンゼン、［ヒドロキシ（メタンスルホニルオキシ）ヨード］ベンゼン、ポリ［４－（ジアセトキシヨード）スチレン］、１－フルオロ－３，３－ジメチル－１，２－ベンゾヨードキソール、（ペルフルオロプロピル）フェニルヨードニウムトリフルオロメタンスルホナート、（ペルフルオロヘキシル）フェニルヨードニウムトリフルオロメタンスルホナート、及び（ペルフルオロ－ｎ－オクチル）フェニルヨードニウムトリフルオロメタンスルホナートが挙げられる。

[0027] 本願の酸化剤が酸化する電子メディエータは、特に限定されず、電気化学的測定において使用可能ないずれの電子メディエータであってもよい。電子メディエータの例としては、限定するものではないが、金属錯体（例えば、オスミウム錯体、ルテニウム錯体、鉄錯体等）、キノン化合物（例えば、ベンゾキノン、ナフトキノン、フェナントレンキノン、フェナントロリンキノン、アントラキノン、及びそれらの誘導体等）、フェナジン化合物、ビオロ

ゲン化合物、フェノチアジン化合物、及びフェノール化合物が挙げられる。例えば、電子メディエータとして、フェリシアン化カリウム、ヘキサアンミンルテニウム、フェロセン、ポリ（１－ビニルイミダゾール）－ビス（ビピリジン）クロロオスミウム、ヒドロキノン、２－メチル－１，４－ベンゾキノン、１，２－ナフトキノン－４－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２，７－ジスルホン酸又はその塩、１，１０－フェナントロリン－５，６－ジオン、アントラキノン－２－スルホン酸又はその塩、１－メトキシ－５－メチルフェナジニウムメチルサルフェート、ヒドロキシフェナジン、メチルビオロゲン、ベンジルビオロゲン、メチレンブルー、メチレングリーン、２－アミノフェノール、２－アミノ－４－メチルフェノール、及び２，４－ジアミノフェノールからなる群から選ばれる１種以上が用いられる。上記塩としては、限定するものではないが、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、リチウム塩等が挙げられる。

[0028] ２．本願の測定方法

本願の酸化剤は、アナライトの電気化学的測定において、電子メディエータと共存させて使用することができる。アナライトの電気化学的測定において本願の酸化剤を電子メディエータと共存させることにより、空気中の水分や光又は溶液中の成分等の保存環境によって還元した電子メディエータを酸化させることができ、それにより、アナライトとは無関係の電子メディエータの還元に起因する測定精度の低下を防止し、アナライトの正確な測定値を得ることができる。したがって、アナライトの電気化学的測定において本願の酸化剤を使用することにより、測定精度が向上し、アナライトのより正確な測定値を得ることができる。

[0029] 本願の酸化剤を使用することを特徴とする電気化学的にアナライトを測定する方法（以下、「本願の測定方法」ともいう）は、下記の工程を含む：

（Ａ）アナライトを含む試料を、電子メディエータ及び本願の酸化剤を含む試薬と接触させ、それにより、前記アナライトを酸化させると共に、前記

電子メディエータを還元させる工程、及び、

（Ｂ）少なくとも作用極及び対極を含む電極系を用いて、前記還元された電子メディエータから電気化学シグナルを取得する工程。なお、本願において、「測定」とは、「定量」及び「定性」のいずれの測定をも含む。

[0030] 本願の測定方法で測定されるアナライトとしては、例えば、限定するものではないが、ヘモグロビン、グルコース、ケトン体（３－ヒドロキシ酪酸）、乳酸、糖化ヘモグロビン、糖化アルブミン等が挙げられる。

[0031] 本願の測定方法に供される試料は、アナライトを含むいずれの試料であってもよく、特に限定されない。例えば、全血、血漿、血清、血球、血液希釈物等の血液試料（例えば、ヒト由来の希釈血液試料）、尿、髄液、汗、涙液、唾液、皮膚、粘膜、毛髪等の生体試料、各種食品又はその抽出液、アルコール及びジュース等の飲料等が挙げられる。また、生体試料はヒト由来に限らない。血液試料は、溶血処理していてもよい。溶血処理は常法により行えばよい。

[0032] 本願の測定方法で使用される電子メディエータは、特に限定されず、アナライトの種類や測定条件等に応じて適宜決定することができる。例えば、前記で例示した電子メディエータを使用することができる。

[0033] 本願の測定方法の工程（Ａ）において、試料中のアナライトは、電子メディエータによって酸化されるか、又は酸化反応を触媒する酵素を共存させて、該酵素によりアナライトを酸化させる。後者の場合、電子メディエータ及び本願の酸化剤を含む試薬がさらに、酸化反応を触媒する酵素を含む。前記酵素は、アナライトの種類に応じて適宜決定することができる。前記酵素の例としては、酸化還元酵素、例えば、酸化酵素及び脱水素酵素が挙げられ、具体例としては、限定するものではないが、グルコースデヒドロゲナーゼ、グルコースオキシダーゼ、３－ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、乳酸オキシダーゼ、コレステロールオキシダーゼ、フルクトシルペプチドオキシダーゼ等が挙げられる。前記酵素は、補酵素依存性であってもよい。補酵素の例としては、限定するものではないが、ピロロキノリ

ンキノン（ＰＱＱ）、フラビンアデニンジヌクレオチド（ＦＡＤ）等が挙げられる。

[0034] 例えば、アナライトがヘモグロビンである場合、ヘモグロビンの第一鉄は、ヘモグロビン感応性の電子メディエータ、例えばフェリシアン化カリウムによって酸化され、同時に、該電子メディエータは還元される。例えば、アナライトがグルコースであり、前記酵素としてグルコースデヒドロゲナーゼを用いる場合、グルコースデヒドロゲナーゼがグルコースと反応して、グルコノラクトン及び電子を生成し、該電子によって電子メディエータが還元される。例えば、アナライトが乳酸であり、前記酵素として乳酸オキシダーゼを用いる場合、乳酸オキシダーゼが乳酸と反応して、ピルビン酸及び電子を生成し、該電子によって電子メディエータが還元される。例えば、アナライトが３－ヒドロキシ酪酸であり、前記酵素として３－ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼを用いる場合、３－ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼが３－ヒドロキシ酪酸と反応して、アセト酢酸及び電子を生成し、該電子によってニコチンアミドアデニンジヌクレオチドが還元する。さらに還元体のニコチンアミドアデニンジヌクレオチドは直接または、ジアホラーゼを介して電子メディエータを還元する。

[0035] 本願の測定方法において使用される本願の酸化剤の量は、特に限定されず、測定する試料、アナライト又は電子メディエータの種類又は量、酸化剤の種類及びその他の測定条件等に応じて適宜決定される。例えば、限定するものではないが、本願の酸化剤の反応時終濃度として、約１０μＭ～約５ｍＭ、約３０μＭ～約１ｍＭ、約５０μＭ～約５００μＭの範囲が挙げられる。

[0036] 本願の測定方法において使用される前記電子メディエータの量及び前記酵素の量についても、特に限定されず、測定する試料、アナライト、酸化剤又は電子メディエータの種類又は量、酵素の種類及びその他の測定条件等に応じて適宜決定すればよい。

[0037] 前記試薬は、さらに、試薬の安定化等のために、必要に応じて、緩衝液、界面活性剤、高分子材料、有機酸、タンパク質、糖類、塩類等の、前記電子

メディエータ、酸化剤及び酵素の作用に悪影響を与えない付加的成分を含んでいてもよい。

[0038] 本願の測定方法で使用される電極系は、少なくとも作用極及び対極を含む。該電極系は、さらに参照極を含んでいてもよい。電極の構成材料については、特に限定されず、白金、金、銀、パラジウム、カーボン、イリジウム、酸化イリジウム等の電気化学的測定に通常用いられているいずれの材料であってもよい。好ましくは、金、白金、パラジウム、又はカーボン等が電極材料として用いられる。電極系は、電子メディエータ及び本願の酸化剤を含む試薬、又は電子メディエータ、本願の酸化剤及び酸化反応を触媒する酵素を含む試薬を担持していてもよい。前記試薬は、好ましくは、電極上に設けられた試薬層中に担持されていてもよい。

[0039] 本願の測定方法において、アナライトを含む試料と、電子メディエータ及び本願の酸化剤を含む試薬との接触は、好ましくは電極上で行う。例えば、前記接触は、前記試薬を担持している電極に試料を点着するか、又は該電極を試料に浸漬させることにより行ってもよい。

[0040] 本願の測定方法において、電気化学シグナルは、アナライトの量を反映する。電気化学シグナルとしては、例えば、電流、電荷量、電位、インピーダンス等が挙げられる。本願の測定方法において、電気化学シグナルは、作用極と対極との間に所定の電圧を印加、又は３電極方式の場合は作用極に参照極に対する所定の電圧を印加して、還元型電子メディエータを酸化させることによって取得することができる。具体的には、前記の電圧印加によって還元型電子メディエータの酸化反応を生じさせ、作用極に流れる電流値又は電荷量を検出する。

[0041] 「所定の電圧」とは、還元型電子メディエータが酸化する電位をいう。所定の電圧は、電極材料やｐＨなどの種々の条件に応じて適宜設定される。例えば、限定するものではないが、還元型メディエータがフェロシアン化カリウム（ヘキサシアノ鉄（ＩＩ）酸カリウム）の場合、３電極方式［作用極（例えば、白金又はパラジウム）、対極、参照極（例えば、銀／塩化銀（飽和

塩化カリウム）電極）］の場合、０．３Ｖ～０．６Ｖ程度の電圧、２電極方式（作用極、対極）の場合、０．２Ｖ～０．４Ｖ程度の電圧が挙げられる。

[0042] ３．本願の測定用試薬

本願は、電子メディエータ及び本願の酸化剤を含むアナライト測定用試薬（以下、「本願の測定用試薬」ともいう）を提供する。本願の測定用試薬は、さらに、酸化反応を触媒する酵素を含んでいてもよい。該酵素は、アナライトの酸化反応を触媒する酵素である。本願の測定用試薬は、アナライトの電気化学的測定のために使用される。好ましくは、本願の測定用試薬は、本願の測定方法において使用される。電子メディエータ、アナライト、及び酵素については、前記したとおりである。

[0043] 本願の測定用試薬は、さらに、試薬の安定化等のために、必要に応じて、緩衝液、界面活性剤、高分子材料、有機酸、タンパク質、糖類、塩類等の、前記電子メディエータ、酸化剤及び酵素の作用に悪影響を与えない付加的成分を含んでいてもよい。

[0044] ４．本願のセンサ

本願は、試料中のアナライトを測定するためのセンサであって、作用極及び対極を含む電極、並びに電子メディエータ及び本願の酸化剤を含む試薬層を含むセンサ（以下、「本願のセンサ」ともいう）を提供する。前記試薬層は、さらに、酸化反応を触媒する酵素を含んでいてもよい。該酵素は、アナライトの酸化反応を触媒する酵素である。また、本願のセンサにおいて、前記電極はさらに参照極を含んでいてもよい。本願のセンサは、アナライトの電気化学的測定のために使用される。好ましくは、本願のセンサは、本願の測定方法において使用される。電子メディエータ、アナライト、試料、酵素、並びに作用極、対極及び参照極の電極材料については、前記したとおりである。本願のセンサの製造方法は、当該分野で既知の方法にしたがえばよい。

[0045] 本願のセンサにおいて、試薬層は、電極の近傍に、または電極上に形成される。好ましくは、試薬層は電極上に形成される。試薬層は、作用極上にの

み形成されてもよく、または作用極および対極の両方に形成されてもよい。電極は、絶縁性基板上に形成されていてもよい。絶縁性基板材料としては、例えば、限定するものではないが、ポリエチレンテレフタレート、ビニルポリマー、ポリイミド、ポリエステル、及びスチレニクス等の樹脂、ガラス、セラミックス等が挙げられる。電子メディエータ及び本願の酸化剤、及び必要に応じて、酸化反応を触媒する酵素、を電極上の試薬層に担持させる方法は、特に限定されず、当該分野において知られた方法を用いることができる。例えば、インクジェット方式を用いてもよい。また、前記試薬層に担持させる前記電子メディエータ、酸化剤、及び酵素の量は、特に限定されず、当業者により適宜決定することができる。

[0046] 前記試薬層は、さらに、試薬の安定化等のために、必要に応じて、緩衝液、界面活性剤、高分子材料、有機酸、タンパク質、糖類、塩類等の、前記電子メディエータ、酸化剤及び酵素の作用に悪影響を与えない付加的成分を含んでいてもよい。

[0047] 以下に、実施例に基づいて本願を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

実施例 1

[0048] 実施例１：還元型電子メディエータに対する酸化剤の反応性評価

本願の酸化剤が還元型電子メディエータを酸化させることを確認した。

[0049] （方法）

酸化剤として、ヨードソベンゼン（以下、「化合物１」ともいう）、２，４，６－トリメチル（ジアセトキシヨード）ベンゼン（以下、「化合物２」ともいう）、［ビス（トリフルオロアセトキシ）ヨード］ペンタフルオロベンゼン（以下、「化合物３」ともいう）、［ヒドロキシ（トシルオキシ）ヨード］ベンゼン（以下、「化合物４」ともいう）、２－ヨードソ安息香酸（以下、「化合物５」ともいう）、１－フルオロ－３．３－ジメチル－１，２－ベンゾヨードキソール（以下、「化合物６」ともいう）、及び［ヒドロキシ（メタンスルホニルオキシ）ヨード］ベンゼン（以下、「化合物７」とも

いう）（いずれも、東京化成工業株式会社製；各々、カタログ番号Ｉ００７２、Ｉ０４７９、Ｂ１６１６、Ｐ１０１５、Ｉ００７３、Ｆ０９５７、及びＰ１２９８）を使用した。還元型電子メディエータとして、ヘキサシアノ鉄（ＩＩ）酸カリウム三水和物（フェロシアン化カリウム）（和光純薬工業株式会社製）を使用した。また、対照の酸化剤として、ヒドロキシＮ－オキシド、ＷＳＴ－３（株式会社同仁化学研究所製）、及びデス－マーチンペルヨージナン（東京化成工業株式会社製）を使用した。

[0050] 表１に示す測定溶液の組成のうち、酸化剤以外の全ての成分を予め混ぜ合わせておき、次いで、該混合液に酸化剤を添加して所定時間（３０秒、１０分、又は６０分)反応させた後、該反応溶液を、パラジウム電極からなる作用極及び対極を備えたセンサに点着し、０．４Ｖを作用極と対極に印加し、３０秒後の電流値を測定した。また、対照として、酸化剤を含まない測定溶液を調製し、同様に測定した。

[0051] [表1]

表１．測定溶液の組成

	反応時最終濃度
リン酸カリウム緩衝液（ｐＨ６．５）	５０ｍＭ
フェリシアン化カリウム	１ｍＭ
フェロシアン化カリウム	１５０μＭ
酸化剤	１５０μＭ

[0052] （結果）

結果を図１～６に示す。図１～６において、酸化剤を添加していない測定溶液の電流値を１００％としたときの、各酸化剤を含む測定溶液の相対的な電流値（％）を示した。図中、「化１」～「化７」は、各々、化合物１～化合物７を示す。

[0053] 図１～６から明らかなように、化合物１～化合物７の電流値は、酸化剤未添加時よりも減少していた。このことから、化合物１～化合物７がフェロシアン化カリウムを酸化させていることが示される。また、本願の酸化剤以外の酸化剤（ヒドロキシＮ－オキシド、ＷＳＴ－３、及びデス－マーチンペル

ヨージナン）を添加した測定溶液では、化合物１～７を添加した場合と比べて電流値の減少がほとんど見られなかった。

[0054] また、図２及び図３から明らかなように、反応時間を延ばすことで、化合物５を添加した測定溶液の電流値がさらに減少していることから、化合物５もフェロシアン化カリウムを酸化させていることが分かる。一方、他の酸化剤（ヒドロキシＮ－オキシド、ＷＳＴ－３、デス－マーチンペルヨージナン）においては反応時間を延ばしても、電流値の顕著な減少は見られなかった。

[0055] したがって、化合物１～７は還元型電子メディエータを酸化させるのに優位な酸化剤であることが確認された。

実施例 2

[0056] 実施例２：本願の酸化剤を含むセンサの性能試験１

本願の酸化剤を担持したセンサを用いてアナライトを測定し、測定精度を評価した。

[0057] （方法）

酸化剤として、［ビス（トリフルオロアセトキシ）ヨード］ペンタフルオロベンゼン（化合物３）、及び［ヒドロキシ（トシルオキシ）ヨード］ベンゼン（化合物４）を使用した。電子メディエータとして、ヘキサシアノ鉄（ＩＩ）酸カリウム三水和物（フェリシアン化カリウム）（和光純薬工業株式会社製）を使用した。アナライトとして、総ヘモグロビン常用参照標準物質（検査医学標準物資機構より入手、ＪＣＣＲＭ ９１２－２Ｌ、Ｍ、及びＨのそれぞれの２５倍希釈相当を使用）を使用した。

[0058] 表２に示す組成を有する測定溶液を調製し、表３の（Ａ）～（Ｄ）に示される試薬を担持したパラジウム電極からなる作用極及び対極を備えたセンサに点着し、０．２Ｖを作用極と対極に印加し、５秒後の電流値を測定した。また、対照として、酸化剤を含まない以外は同じ組成の試薬を担持したセンサを用いて、前記測定溶液を同様に測定した。さらに、ヘモグロビンを含まない以外は同じ組成を有する測定溶液（すなわち、陰イオン性界面活性剤５

．０％（ｗ／ｖ）、グルタミン酸カリウム３００ｍＭ、リン酸カリウム緩衝液３０ｍＭ（ｐＨ８））を調製し、前記のセンサに点着して、ブランク電流値を測定した。なお、表中、「％」は全て「％（ｗ／ｖ）」を示す。陰イオン性界面活性剤として、Ｎ－ドデノカノイルサルコシン酸ナトリウムを使用した。賦形剤１として、アクパーナ(ポリアクリル酸部分中和物、住友精化株式会社製)を使用した。賦形剤２として、スタビリーゼＱＭ［（メチルビニルエーテル/マレイン酸）クロスポリマー、アイエスピー・ジャパン株式会社製］を使用した。

[0059] [表2]

表２．測定溶液の組成	
	反応時終濃度
陰イオン性界面活性剤	５．０％
グルタミン酸カリウム	３００ｍＭ
リン酸カリウム緩衝液	３０ｍＭ（ｐＨ８）
総ヘモグロビン常用参照標準物質（ＪＣＣＲＭ　９１２－２Ｌ、Ｍ、Ｈ）	２５倍希釈相当

[0060] [表3]

表３．試薬の組成			
試薬（Ａ）		試薬（Ｂ）	
	濃度		濃度
フェリシアン化カリウム	２％	フェリシアン化カリウム	２％
タウリン	１％	タウリン	１％
賦形剤１	０．０６％	賦形剤１	０．０６％
賦形剤２	０．０２％	賦形剤２	０．０２％
化合物３	９０μＭ	化合物４	９０μＭ
試薬（Ｃ）		試薬（Ｄ）	
	濃度		濃度
フェリシアン化カリウム	２％	フェリシアン化カリウム	２％
タウリン	１％	タウリン	１％
賦形剤１	０．０６％	賦形剤１	０．０６％
賦形剤２	０．０２％	賦形剤２	０．０２％
化合物３	１８０μＭ	化合物４	１８０μＭ

[0061] （結果）

結果を図７～９に示す。図７は、化合物３又は化合物４をそれぞれ１８０μM担持したセンサで、総ヘモグロビン常用参照標準物質を測定した際のヘモグロビン濃度に対する電流応答を示す。図８及び図９は、各々、９０μM又は１８０μMの化合物３及び化合物４を担持したセンサで、総ヘモグロビン常用参照標準物質を測定した際のヘモグロビン濃度に対する電流応答を示す。また、各測定結果の線形近似曲線の式を表４に示す。さらに、表５にブランク電流値を示し、表６に、総ヘモグロビン常用参照標準物質ＪＣＣＲＭ９１２－２Ｈ測定時の電流値をブランク電流値で割った値（Ｓ／Ｎ比）を示す。

[0062] なお、図中、「化３」及び「化４」は、各々、化合物３及び化合物４を示し、「Ｈｂ」はヘモグロビンを示す。

[0063] [表4]

	線形近似曲線
酸化剤無し	ｙ＝１．８３ｘ＋０．３１
化合物３　９０μＭ	ｙ＝１．８９ｘ＋０．２７
化合物３　１８０μＭ	ｙ＝１．８１ｘ＋０．１９
化合物４　９０μＭ	ｙ＝１．８１ｘ＋０．２５
化合物４　１８０μＭ	ｙ＝１．８１ｘ＋０．１７

[0064] [表5]

	ブランク電流値（μＡ）
酸化剤無し	０．２８１
化合物３　１８０μＭ	０．２２１
化合物４　１８０μＭ	０．２０５

[0065] [表6]

	Ｓ／Ｎ比（JCCRM912-2H測定時の電流値÷ﾌﾞﾗﾝｸ電流値）
酸化剤無し	５．８２
化合物３　１８０μＭ	６．７９
化合物４　１８０μＭ	７．１６

[0066] 図７及び表４から明らかなように、本願の酸化剤を加えていないセンサと、化合物３又は化合物４を加えたセンサとでは、線形近似曲線の傾きがほぼ

同じであり、ヘモグロビン濃度に対する電流応答変化に差はなかった。このことにより、短時間の測定において、本願の酸化剤を加えても、センサの測定性能は低下しないことが確認された。本願の酸化剤の存在は、恐らく反応速度の違いから、電子メディエータによるアナライトの酸化や、該酸化によってもたらされる還元型電子メディエータの酸化には影響しないと考えられる。一方、化合物３又は化合物４を加えたセンサでは、本願の酸化剤を加えていないセンサに比べてブランク電流値が減少し、Ｓ／Ｎ比が増加した（表５及び６）。このことは、本願の酸化剤を加えたセンサにおいて測定精度が向上していることを示す。

[0067] 次に、本願の酸化剤の効果の濃度依存を検討する。図８、図９、及び表４に示されるように、異なる濃度（９０μＭ又は１８０μＭ）の本願の酸化剤を用いても、線形近似曲線の傾きがほぼ同じであり、ヘモグロビン濃度に対する電流応答変化に差はなかった。

実施例 3

[0068] 実施例３：本願の酸化剤を含むセンサの性能試験２

（方法）

酸化剤として、［ヒドロキシ（トシルオキシ）ヨード］ベンゼン（化合物４）を使用した。電子メディエータとして、１，２－ナフトキノン－４－スルホン酸ナトリウム（和光純薬工業株式会社製）を使用した。アナライトとして、グルコースを使用した。

リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）を用いてグルコースを各濃度７．２ｍｇ／ｄＬ（４００μＭ）、１０．８ｍｇ／ｄＬ（６００μｍ）、又は１４．４ｍｇ／ｄＬ（８００μＭ）になるように調整し、測定溶液とした。表７の（Ｅ）に示される試薬を担持したパラジウム電極からなる作用極及び対極を備えたセンサに、前記測定溶液を点着し、０．２５Ｖを作用極と対極に印加し、１０秒後の電流値を測定した。また、対照として、酸化剤を含まない以外は同じ組成の試薬を担持したセンサを用いて、前記測定溶液を同様に測定した。さらに、ＰＢＳを測定溶液として前記のセンサに点着して、ブランク電

流値を測定した。なお、表中、「%」は全て「%（w／v）」を示す。

[0069] [表7]

表７．試薬（Ｅ）の組成	
	濃度
１，２－ナフトキノン－４－スルホン酸ナトリウム	１５ｍＭ
リン酸ナトリウム緩衝液(ｐＨ６．５)	２０ｍＭ
カルボキシメチルセルロース	０．２％
グルコースデヒドロゲナーゼ　ＦＡＤ依存	４００Ｕ/ｍＬ
トレハロース	０．５％
ドデシルマルトシド	０．００７５％
化合物４	３６０μＭ

[0070] （結果）

結果を図１０に示す。図１０は、化合物４及びグルコースデヒドロゲナーゼを担持したセンサでグルコースを測定した際のグルコース濃度に対する電流応答を示す。また、測定結果の線形近似曲線の式を表８に示す。表９にブランク電流値を示し、表１０にグルコース１４．４ｍｇ／ｄＬ測定時の電流値をブランク電流値で割った値（Ｓ／Ｎ比）を示す。

[0071] なお、図中、「化４」は化合物４を示す。

[0072] [表8]

	線形近似曲線
酸化剤無し	ｙ＝０．１７２ｘ＋１．２７
化合物４　３６０μＭ	ｙ＝０．１７８ｘ＋０．８９

[0073] [表9]

	ブランク電流値（μＡ）
酸化剤無し	１．１３
化合物４　３６０μＭ	０．７１

[0074] [表10]

	Ｓ／Ｎ比（ｸﾞﾙｺｰｽ14.4mg/dL測定時の電流値÷ﾌﾞﾗﾝｸ電流値）
酸化剤無し	３．３１
化合物４　３６０μＭ	４．９０

[0075] 図１０及び表８から明らかなように、本願の酸化剤を加えていないセンサ

と、化合物４を加えたセンサとでは、線形近似曲線の傾きがほぼ同じであり、グルコース濃度に対する電流応答変化に差はなかった。このことにより、短時間の測定において、本願の酸化剤を加えても、センサの測定性能は低下しないことが確認された。本願の酸化剤の存在は、恐らく反応速度の違いから、酵素によるアナライトの酸化や、該酸化によってもたらされる還元型電子メディエータの酸化には影響しないと考えられる。一方、化合物４を加えたセンサでは、本願の酸化剤を加えていないセンサに比べてブランク電流値が減少し、Ｓ／Ｎ比が増加した（表９及び１０）。このことは、本願の酸化剤を加えたセンサにおいて測定精度が向上していることを示す。

実施例 4

[0076] 実施例４：本願の酸化剤を含むセンサの性能試験３

（方法）

酸化剤として、１－フルオロ－３．３－ジメチル－１，２－ベンゾヨードキソール（化合物６）を使用した。電子メディエータとして、１－ヒドロキシフェナジン（東京化成工業株式会社製）を使用し、懸濁液の状態で試薬調整を行った。アナライトとして、グルコースを使用した。

リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）を用いてグルコースを各濃度(０μＭ、２５μＭ（０．４５ｍｇ/ｄＬ）、又は６０μＭ（１．０８ｍｇ/ｄＬ）)になるように調整し、測定溶液とした。表１１の（Ｆ）に示される試薬を担持したパラジウム電極からなる作用極及び対極を備えたセンサに、前記測定溶液を点着し、０．２５Ｖを作用極と対極との間に印加し、１０秒後の電流値を測定した。また、対照として、酸化剤を含まない以外は同じ組成の試薬を担持したセンサを用いて、前記測定溶液を同様に測定した。さらに、ＰＢＳを測定溶液として前記のセンサに点着して、ブランク電流値を測定した。なお、表中、「％」は全て「％（ｗ／ｖ）」を示す。

[0077]

[表11]

表１１．試薬（Ｆ）の組成	
	濃度
１－ヒドロキシフェナジン	０．０６７％
リン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ６．５）	１５ｍＭ
カルボキシメチルセルロース	０．２％
グルコースデヒドロゲナーゼ　ＦＡＤ依存	５００Ｕ／ｍＬ
ドデシルマルトシド	０．００６５％
化合物６	２７０μＭ

[0078] （結果）

結果を図１１に示す。図１１は、化合物６及びグルコースデヒドロゲナーゼを担持したセンサでグルコースを測定した際のグルコース濃度に対する電流応答を示す。また、測定結果の線形近似曲線の式を表１２に示す。表１３にブランク電流値を示し、表１４にグルコース１．０８ｍｇ／ｄＬ測定時の電流値をブランク電流値で割った値（Ｓ／Ｎ比）を示す。

[0079] なお、図中、「化６」は化合物６を示す。

[0080] [表12]

	線形近似曲線
酸化剤なし	ｙ＝０．０７０７ｘ　+０．４２７
化合物６　２７０μＭ	ｙ＝０．０７３２ｘ　+０．２５０

[0081] [表13]

	ブランク電流値（μＡ）
酸化剤なし	０．４２１
化合物６　２７０μＭ	０．２５３

[0082] [表14]

	Ｓ／Ｎ比（ｸﾞﾙｺｰｽ 1.08mg/dL時の電流値÷ﾌﾞﾗﾝｸ電流値）
酸化剤なし	１．１９
化合物６　２７０μＭ	１．３１

[0083] 図１１及び表１２から明らかなように、本願の酸化剤を加えていないセンサと、化合物６を加えたセンサとでは、線形近似曲線の傾きがほぼ同じであ

り、グルコース濃度に対する電流応答変化に差はなかった。このことにより、短時間の測定において、本願の酸化剤を加えても、センサの測定性能は低下しないことが確認された。本願の酸化剤の存在は、恐らく反応速度の違いから、酵素によるアナライトの酸化や、該酸化によってもたらされる還元型電子メディエータの酸化には影響しないと考えられる。一方、化合物６を加えたセンサでは、本願の酸化剤を加えていないセンサに比べてブランク電流値が減少し、Ｓ／Ｎ比が増加した（表１３及び１４）。このことは、本願の酸化剤を加えたセンサにおいて測定精度が向上していることを示す。

実施例 5

[0084] 実施例５：本願の酸化剤を含むセンサの性能試験４（ブランク電流値）

酸化剤として、１－フルオロ－３．３－ジメチル－１，２－ベンゾヨードキソール（化合物６）を使用した。電子メディエータとして、アントラキノンβスルホン酸ナトリウム（和光純薬工業株式会社製）を使用した。測定溶液として、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）を使用した。

[0085] 表１５の（Ｇ）に示される試薬を担持したパラジウム電極からなる作用極及び対極を備えたセンサに、前記測定溶液を点着し、０．２５Ｖを作用極と対極との間に印加し、１０秒後のブランク電流値を測定した。また、対照として、酸化剤を含まない以外は同じ組成の試薬を担持したセンサを用いて、前記測定溶液を同様に測定した。結果を表１６に示す。なお、表中、「％」は全て「％（ｗ／ｖ）」を示す。

[0086] [表15]

表１５．試薬（Ｇ）の組成	
	濃度
アントラキノンβスルホン酸ナトリウム	８．２mM
リン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ６．５）	１５mM
カルボキシメチルセルロース	０．１５％
グルコースデヒドロゲナーゼ　ＦＡＤ依存	５００Ｕ／ｍＬ
ドデシルマルトシド	０．００６５％
化合物６	３６０μM

[0087]

[表16]

	ブランク電流値（μA）
酸化剤なし	０．１０４７
化合物６　３６０μM	０．０６５２

[0088] 表１６から明らかなように、化合物６を加えたセンサでは、本願の酸化剤を加えていないセンサに比べてブランク電流値が減少した。このことは、本願の酸化剤を加えることで、センサ作製時に意図せずに発生した電子メディエータの還元体が減少していることを示す。

実施例 6

[0089] 実施例６：本願の酸化剤を含むセンサの性能試験５（ブランク電流値）

酸化剤として、［ヒドロキシ（トシルオキシ）ヨード］ベンゼン（化合物４）を使用した。電子メディエータとして、９，１０－フェナントレンキノン－２－スルホン酸ナトリウムを使用した。９，１０－フェナントレンキノン－２－スルホン酸ナトリウムは、市販の９，１０－フェナントレンキノンを発煙硫酸にてスルフォニル化後、異性体の分取を行い、さらにＮａ塩化することによって得た。測定溶液として、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）を使用した。

[0090] 表１７の（Ｈ）に示される試薬を担持したパラジウム電極からなる作用極及び対極を備えたセンサに、前記測定溶液を点着し、０．２５Ｖを作用極と対極との間に印加し、１０秒後のブランク電流値を測定した。また、対照として、酸化剤を含まない以外は同じ組成の試薬を担持したセンサを用いて、前記測定溶液を同様に測定した。結果を表１８に示す。なお、表中、「％」は全て「％（ｗ／ｖ）」を示す。

[0091]

[表17]

表１７．試薬（H）の組成	
	濃度
９，１０－フェナントレンキノン－２－スルホン酸ナトリウム	１０mM
リン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ６．５）	２０mM
カルボキシメチルセルロース	０．２％
トレハロース	０．５％
グルコースデヒドロゲナーゼ　ＦＡＤ依存	４００Ｕ／ｍＬ
ドデシルマルトシド	０．００７％
化合物４	３６０μＭ

[0092] [表18]

	ブランク電流値（μＡ）
酸化剤なし	０．０８６９
化合物４　３６０μＭ	０．０７８３

[0093] 表１８から明らかなように、化合物４を加えたセンサでは、本願の酸化剤を加えていないセンサに比べてブランク電流値が減少した。このことは、本願の酸化剤を加えることで、センサ作製時に意図せずに発生した電子メディエータの還元体が減少していることを示す。

産業上の利用可能性

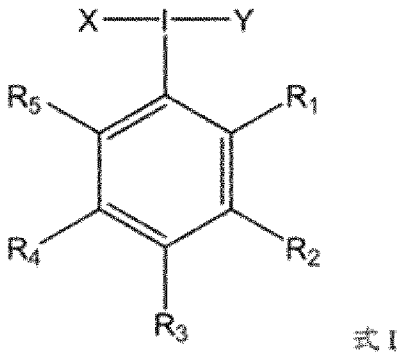
[0094] 本願の電子メディエータの酸化剤は、様々なアナライトの電子化学的測定に使用することができ、測定精度を向上することができる。

請求の範囲

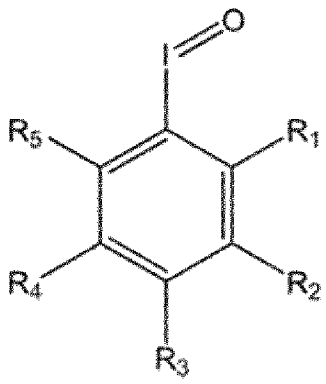
[請求項1] ３価のヨードベンゼン化合物を含む、電子メディエータの酸化剤。

[請求項2] ３価のヨードベンゼン化合物が、式Ｉ～式ＩＩＩ：

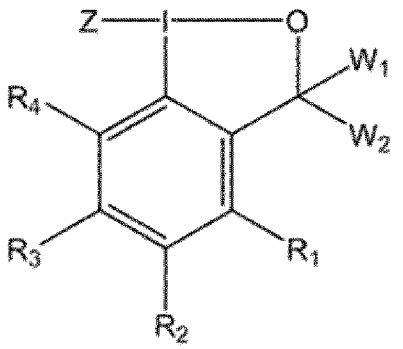
[化1]



式Ｉ



式ＩＩ



式ＩＩＩ

[式中、R_1～R_5は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アセチル基、又は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、

Ｘ及びＹは、各々独立して、ヒドロキシル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基、アルキルベンゼンスルホニルオキシ基、又は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、

Ｚは、ハロゲン、ヒドロキシル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルペルオキシ基、又は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、

W_1及びW_2は各々、メチル基を表すか、又はW_1及びW_2は一緒に

なってオキソ（＝Ｏ）を表す］

のいずれかで表される化合物である、請求項１記載の酸化剤。

[請求項3] 式Ｉにおいて、$Ｒ_1$～$Ｒ_5$は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、ニトロ基、又は置換基を有していてもよい炭素数１～４個の直鎖もしくは分枝鎖の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表し、Ｘ及びＹは、各々独立して、ヒドロキシル基、アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基、トシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、又はハロゲンで置換された炭素数１～１０個の直鎖の飽和炭化水素基を表し、

式ＩＩにおいて、$Ｒ_1$～$Ｒ_5$は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、ニトロ基、カルボキシル基、又は置換基を有していてもよい炭素数１～４の直鎖もしくは分枝鎖の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表し、

式ＩＩＩにおいて、$Ｒ_1$～$Ｒ_4$は、各々独立して、水素原子、ハロゲン、ニトロ基、又は置換基を有していてもよい炭素数１～４個の直鎖もしくは分枝鎖の飽和もしくは不飽和の炭化水素基を表し、Ｚは、ハロゲン、ヒドロキシル基、アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基、又は炭素数１～６個の直鎖もしくは分枝鎖アルキルペルオキシ基を表し、$Ｗ_1$及び$Ｗ_2$は各々、メチル基を表すか、又は$Ｗ_1$及び$Ｗ_2$は一緒になってオキソ（＝Ｏ）を表す、請求項２記載の酸化剤。

[請求項4] ３価のヨードベンゼン化合物が、ヨードソベンゼン、２，４，６－トリメチル（ジアセトキシヨード）ベンゼン、［ビス（トリフルオロアセトキシ）ヨード］ペンタフルオロベンゼン、［ヒドロキシ（トシルオキシ）ヨード］ベンゼン、２－ヨードソ安息香酸、１－フルオロ－３，３－ジメチル－１，２－ベンゾヨードキソール、及び［ヒドロキシ（メタンスルホニルオキシ）ヨード］ベンゼンからなる群から選択される化合物である、請求項１記載の酸化剤。

[請求項5] 電子メディエータが、金属錯体、キノン化合物、フェナジン化合物

、ビオロゲン化合物、フェノチアジン化合物、及びフェノール化合物からなる群から選択される化合物である、請求項１～４のいずれか１項記載の酸化剤。

[請求項6] 電子メディエータが、フェリシアン化カリウム、ヘキサアンミンルテニウム、フェロセン、ポリ（１－ビニルイミダゾール）－ビス（ビピリジン）クロロオスミウム、ヒドロキノン、２－メチル－１，４－ベンゾキノン、１，２－ナフトキノン－４－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２，７－ジスルホン酸又はその塩、１，１０－フェナントロリン－５，６－ジオン、アントラキノン－２－スルホン酸又はその塩、１－メトキシ－５－メチルフェナジニウムメチルサルフェート、ヒドロキシフェナジン、メチルビオロゲン、ベンジルビオロゲン、メチレンブルー、メチレングリーン、２－アミノフェノール、２－アミノ－４－メチルフェノール、及び２，４－ジアミノフェノールからなる群から選択される１以上の化合物である、請求項５記載の酸化剤。

[請求項7] 電子メディエータ、及び請求項１～４のいずれか１項記載の酸化剤を含む、アナライト測定用試薬。

[請求項8] 酸化反応を触媒する酵素をさらに含む、請求項７記載のアナライト測定用試薬。

[請求項9] 電子メディエータが、金属錯体、キノン化合物、フェナジン化合物、ビオロゲン化合物、フェノチアジン化合物、及びフェノール化合物からなる群から選択される化合物である、請求項７又は８記載のアナライト測定用試薬。

[請求項10] 電子メディエータが、フェリシアン化カリウム、ヘキサアンミンルテニウム、フェロセン、ポリ（１－ビニルイミダゾール）－ビス（ビピリジン）クロロオスミウム、ヒドロキノン、２－メチル－１，４－ベンゾキノン、１，２－ナフトキノン－４－スルホン酸又はその塩、

９，１０－フェナントレンキノン－２－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２，７－ジスルホン酸又はその塩、１，１０－フェナントロリン－５，６－ジオン、アントラキノン－２－スルホン酸又はその塩、１－メトキシ－５－メチルフェナジニウムメチルサルフェート、ヒドロキシフェナジン、メチルビオロゲン、ベンジルビオロゲン、メチレンブルー、メチレングリーン、２－アミノフェノール、２－アミノ－４－メチルフェノール、及び２，４－ジアミノフェノールからなる群から選択される１以上の化合物である、請求項９記載のアナライト測定用試薬。

[請求項11] 作用極、対極、及び試薬層を含むセンサであって、

前記試薬層が、電子メディエータ、及び請求項１～４のいずれか１項記載の酸化剤を含む、センサ。

[請求項12] 試薬層が、酸化反応を触媒する酵素をさらに含む、請求項１１記載のセンサ。

[請求項13] 電子メディエータが、金属錯体、キノン化合物、フェナジン化合物、ビオロゲン化合物、フェノチアジン化合物、及びフェノール化合物からなる群から選択される化合物である、請求項１１又は１２記載のセンサ。

[請求項14] 電子メディエータが、フェリシアン化カリウム、ヘキサアンミンルテニウム、フェロセン、ポリ（１－ビニルイミダゾール）－ビス（ビピリジン）クロロオスミウム、ヒドロキノン、２－メチル－１，４－ベンゾキノン、１，２－ナフトキノン－４－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２，７－ジスルホン酸又はその塩、１，１０－フェナントロリン－５，６－ジオン、アントラキノン－２－スルホン酸又はその塩、１－メトキシ－５－メチルフェナジニウムメチルサルフェート、ヒドロキシフェナジン、メチルビオロゲン、ベンジルビオロゲン、メチレンブルー、メチレングリーン、２－アミノフ

ェノール、２－アミノ－４－メチルフェノール、及び２，４－ジアミノフェノールからなる群から選択される１以上の化合物である、請求項１３記載のセンサ。

[請求項15] 電気化学的にアナライトを測定する方法であって、下記の工程を含む方法：

（Ａ）アナライトを含む試料を、電子メディエータ及び請求項１～４のいずれか１項記載の酸化剤を含む試薬と接触させ、それにより、前記アナライトを酸化させると共に、前記電子メディエータを還元させる工程、及び、

（Ｂ）少なくとも作用極及び対極を含む電極系を用いて、前記還元された電子メディエータから電気化学シグナルを取得する工程。

[請求項16] 前記工程（Ａ）において、前記電子メディエータにより前記アナライトが酸化されると共に、前記電子メディエータが還元される、請求項１５記載の方法。

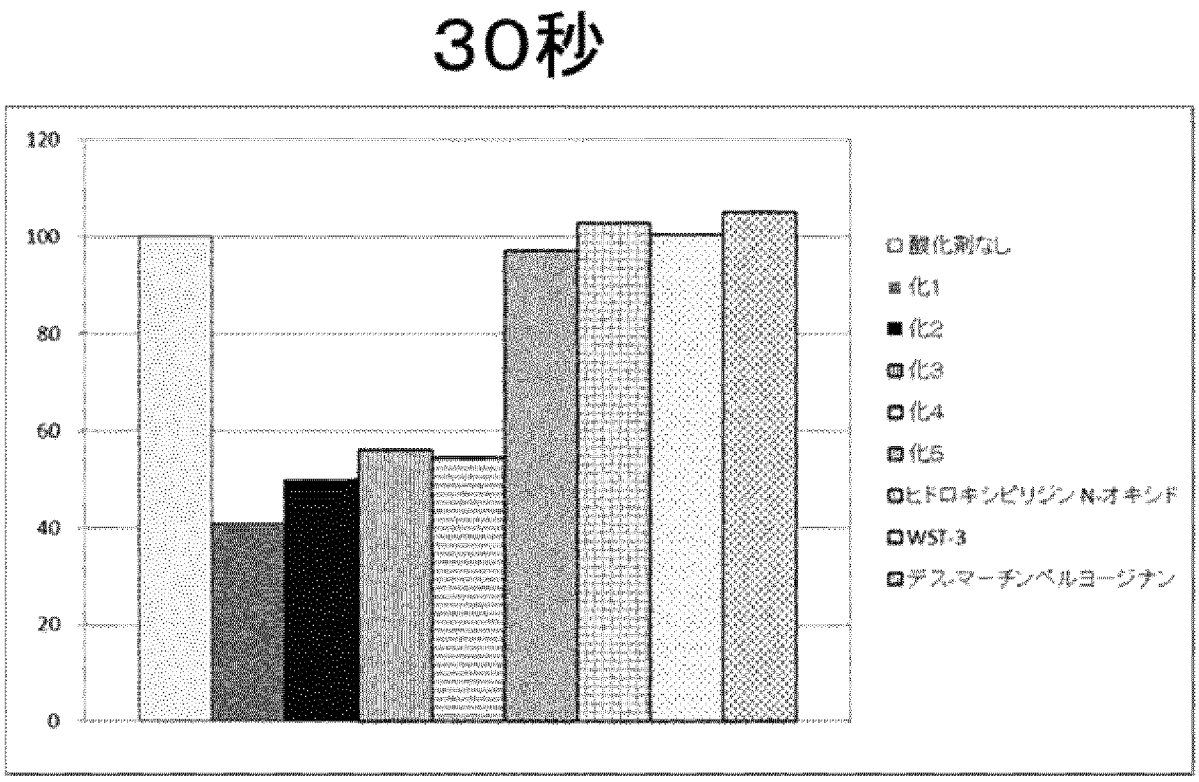
[請求項17] 前記工程（Ａ）において、前記試薬が酸化反応を触媒する酵素をさらに含み、前記酵素により前記アナライトが酸化されると共に、前記電子メディエータが還元される、請求項１５記載の方法。

[請求項18] 電子メディエータが、金属錯体、キノン化合物、フェナジン化合物、ビオロゲン化合物、フェノチアジン化合物、及びフェノール化合物からなる群から選択される化合物である、請求項１５～１７のいずれか１項記載の方法。

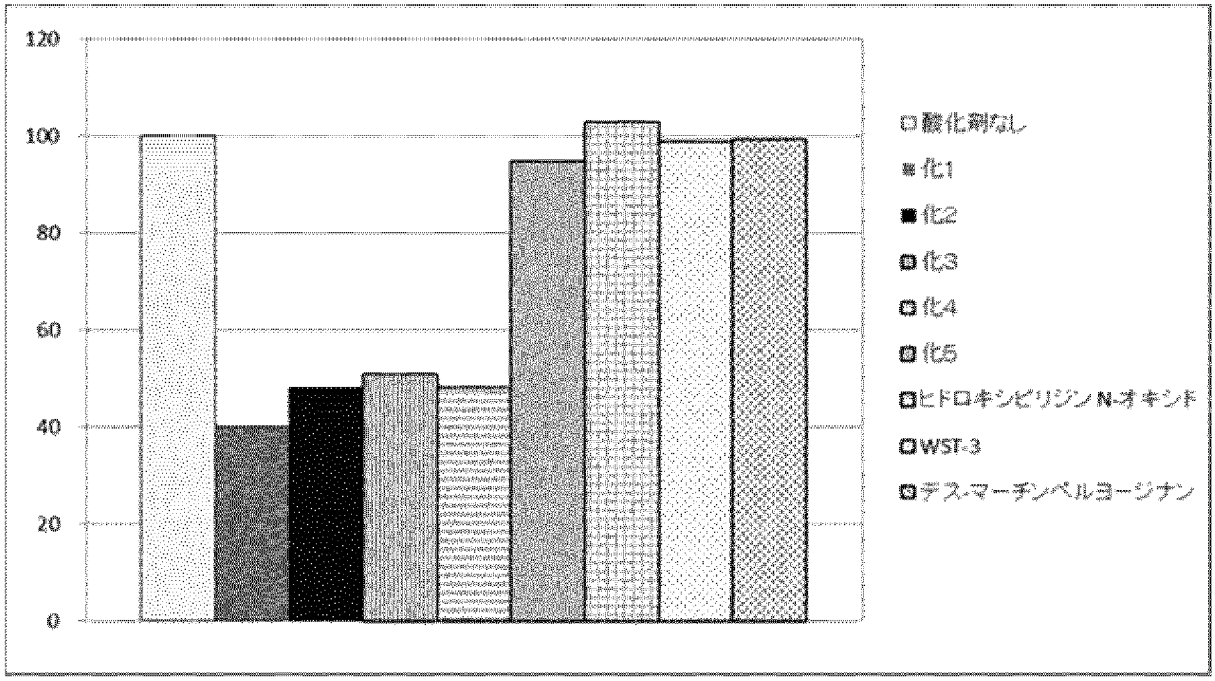
[請求項19] 電子メディエータが、フェリシアン化カリウム、ヘキサアンミンルテニウム、フェロセン、ポリ（１－ビニルイミダゾール）－ビス（ビピリジン）クロロオスミウム、ヒドロキノン、２－メチル－１，４－ベンゾキノン、１，２－ナフトキノン－４－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２－スルホン酸又はその塩、９，１０－フェナントレンキノン－２，７－ジスルホン酸又はその塩、１，１０－フェナントロリン－５，６－ジオン、アントラキノン－２－

スルホン酸又はその塩、１－メトキシ－５－メチルフェナジニウムメチルサルフェート、ヒドロキシフェナジン、メチルビオロゲン、ベンジルビオロゲン、メチレンブルー、メチレングリーン、２－アミノフェノール、２－アミノ－４－メチルフェノール、及び２，４－ジアミノフェノールからなる群から選択される１以上の化合物である、請求項１８記載の方法。

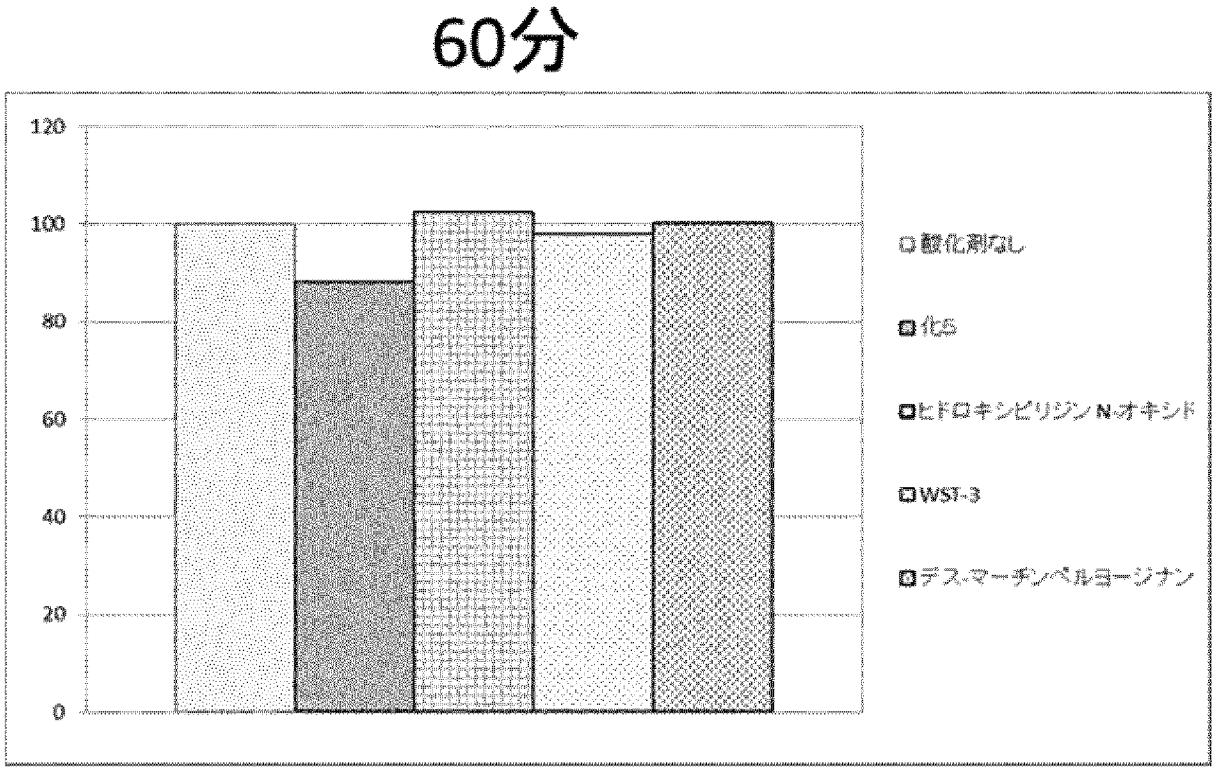
[図1]


30秒
120
100
80
60
40
20
0
酸化剤なし
化1
化2
化3
化4
化5
ヒドロキシピリジン N-オキシド
WST-3
デス-マーチンペルヨージナン

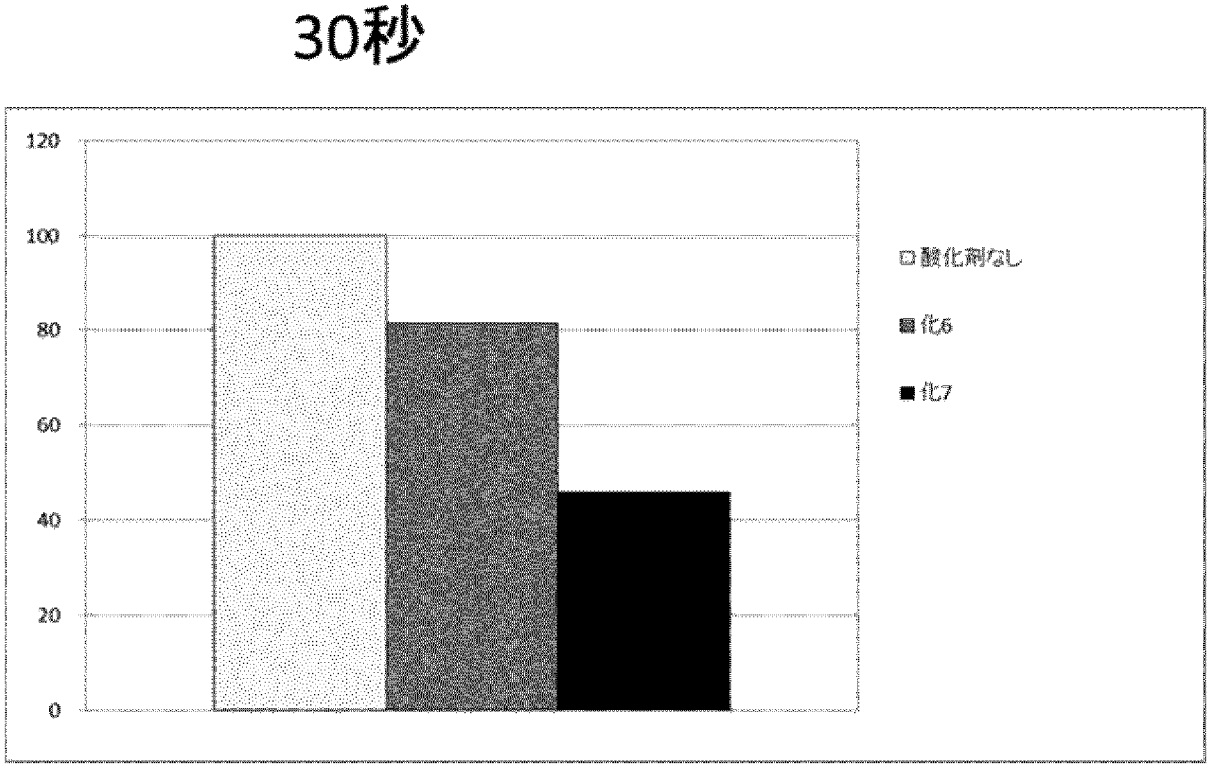
[図2]


10分
120
100
80
60
40
20
0
酸化剤なし
化1
化2
化3
化4
化5
ヒドロキシピリジン N-オキシド
WST-3
デス-マーチンペルヨージナン

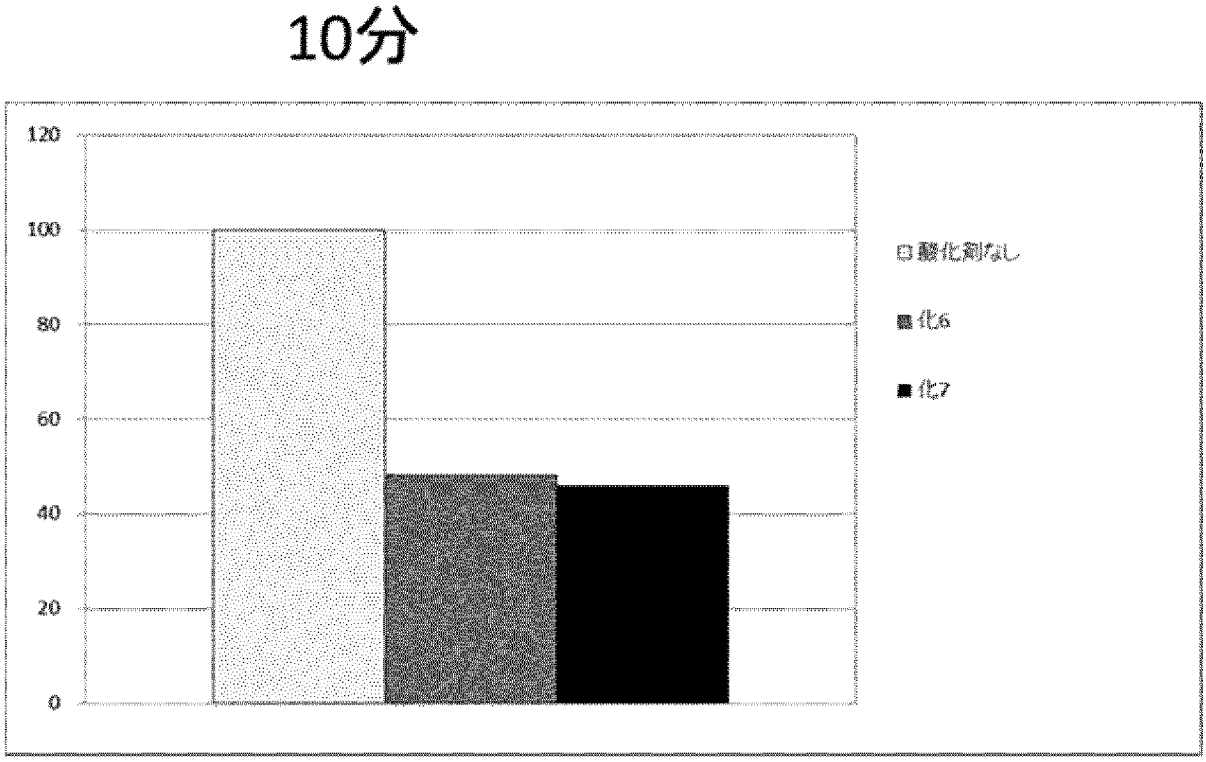
[図3]


60分
120
100
80
60
40
20
0
□酸化剤なし
□化5
□ヒドロキシピリジンN-オキシド
□WST-3
□テス・マーチンペルヨージナン

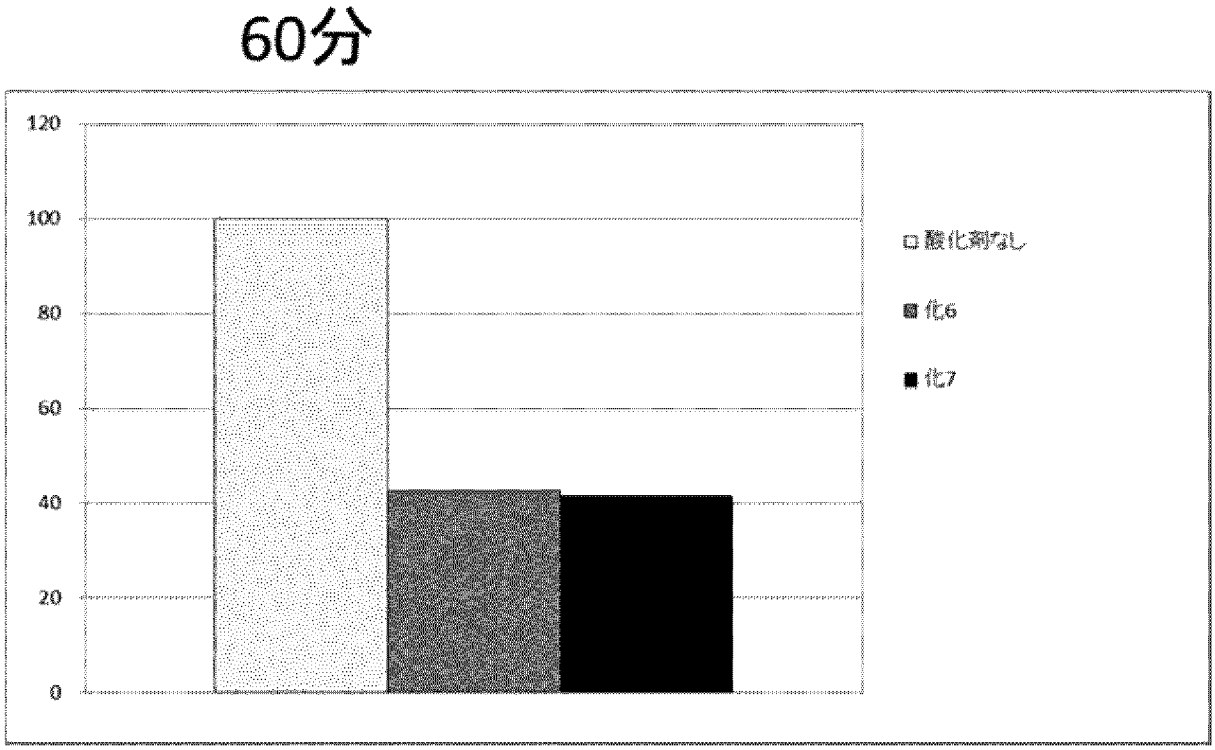
[図4]


30秒
120
100
80
60
40
20
0
□酸化剤なし
■化6
■化7

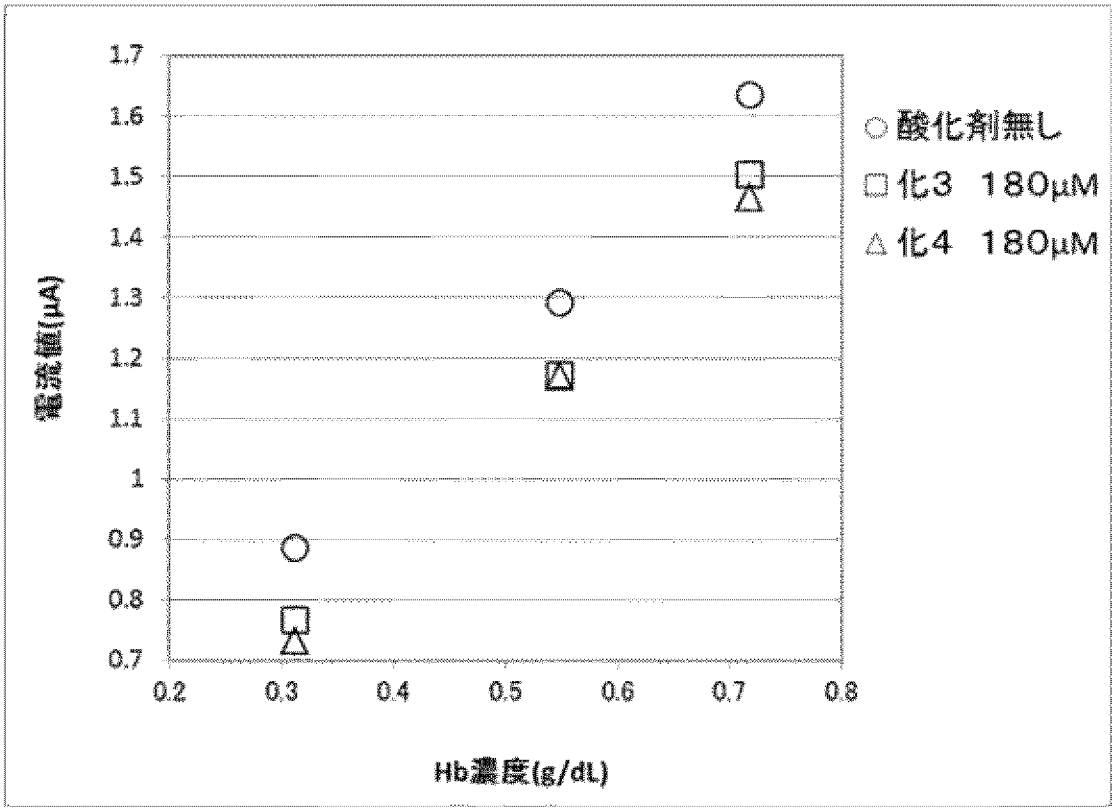
[図5]


10分
120
100
80
60
40
20
0
酸化剤なし
化6
化7

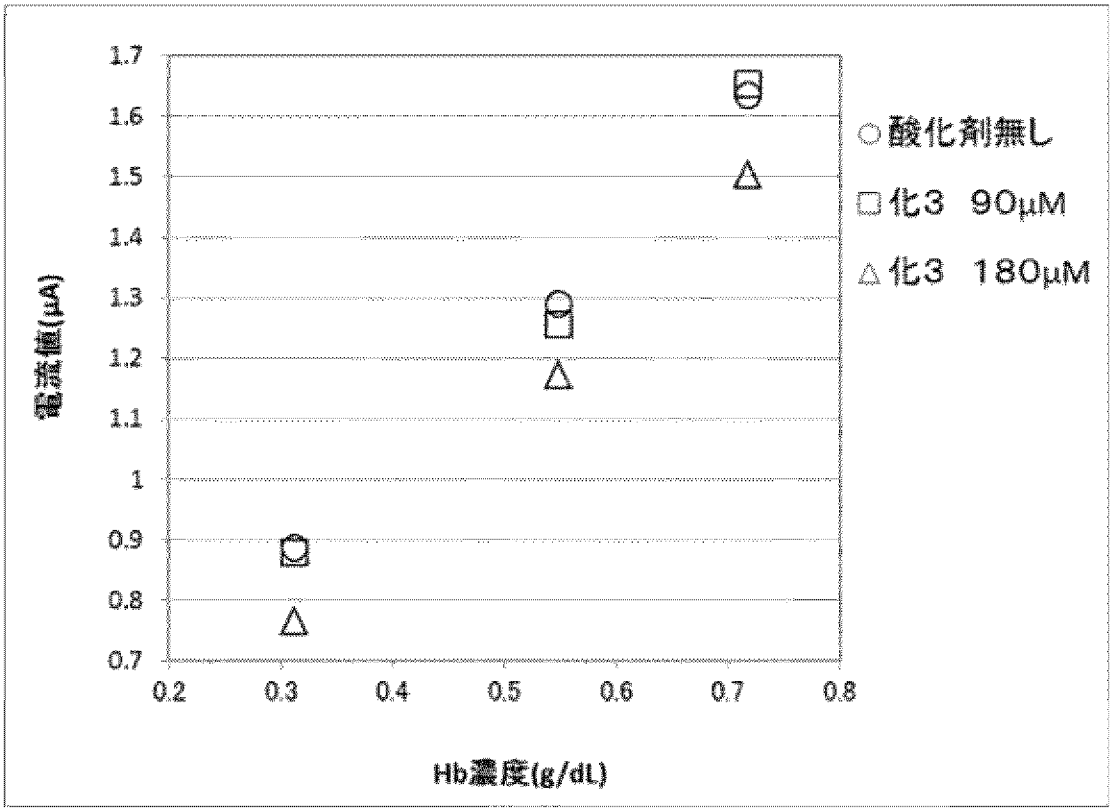
[図6]


60分
120
100
80
60
40
20
0
酸化剤なし
化6
化7

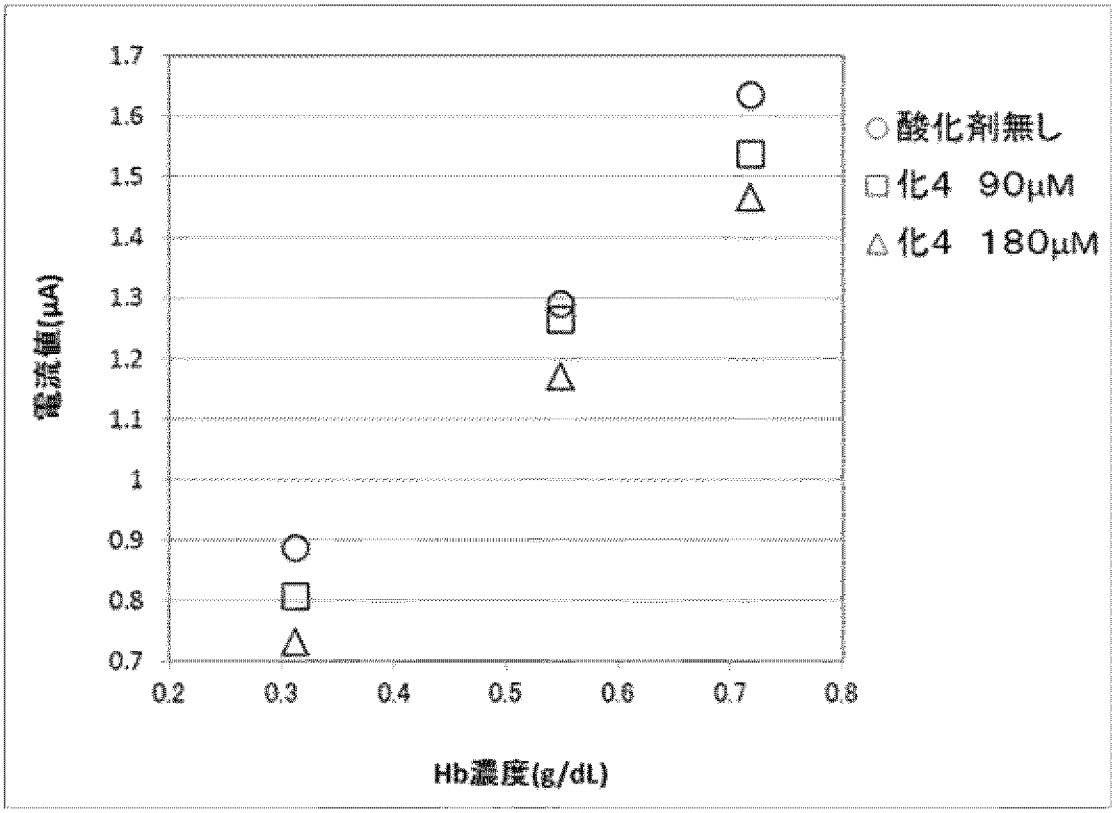
[図7]


1.7
1.6
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8
0.7
電流値(μA)
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
Hb濃度(g/dL)
○酸化剤無し
□化3 180μM
△化4 180μM

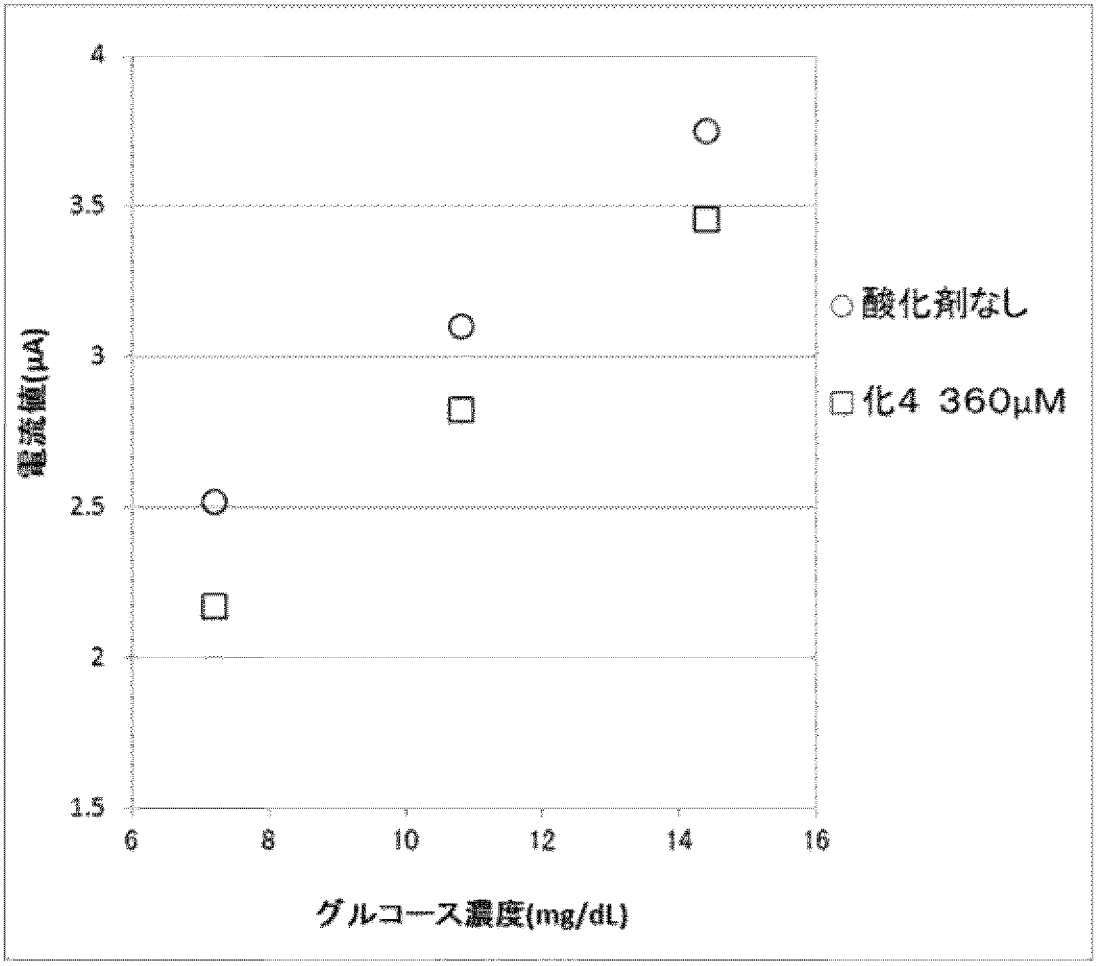
[図8]


1.7
1.6
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8
0.7
電流値(μA)
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
Hb濃度(g/dL)
○酸化剤無し
□化3 90μM
△化3 180μM

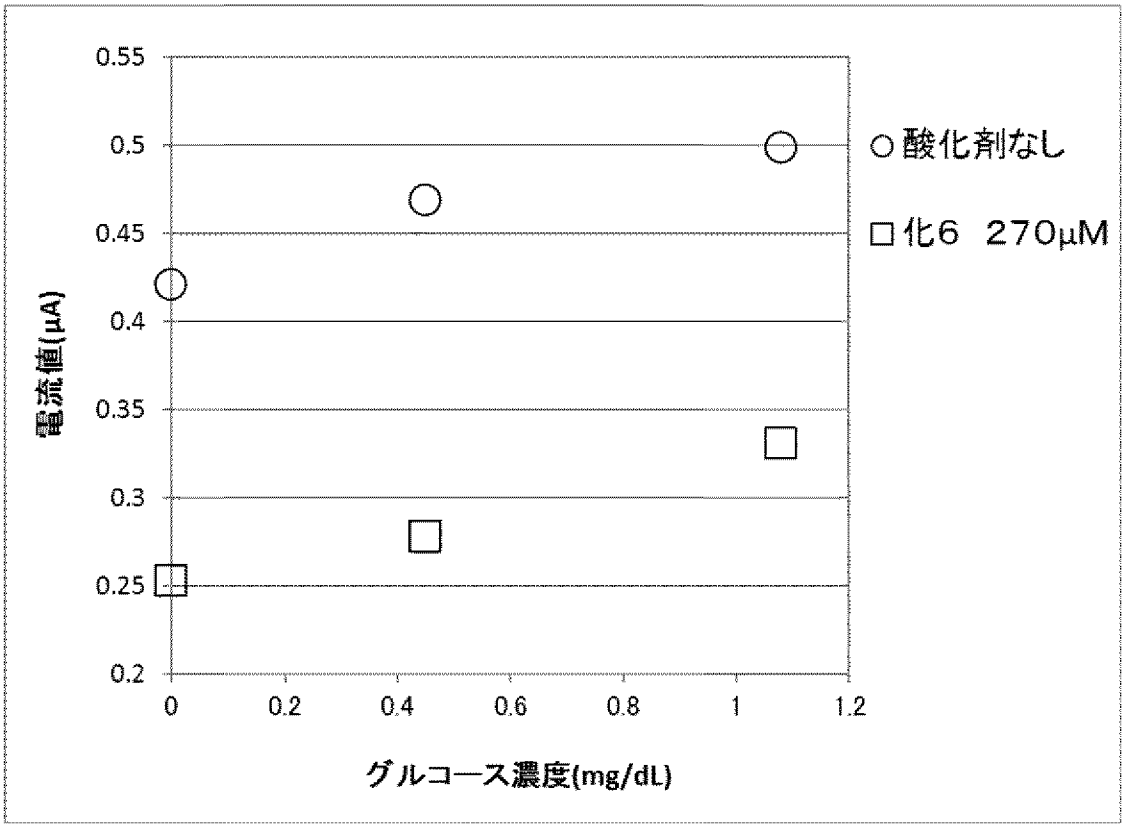
[図9]


1.7
1.6
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8
0.7
電流値(μA)
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
Hb濃度(g/dL)
○酸化剤無し
□化4 90μM
△化4 180μM

[図10]


4
3.5
3
2.5
2
1.5
電流値(μA)
6
8
10
12
14
16
グルコース濃度(mg/dL)
○酸化剤なし
□化4 360μM

[図11]


0.55
0.5
0.45
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
電流値(μA)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
グルコース濃度(mg/dL)
○酸化剤なし
□化6 270μM

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/038134

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. G01N27/327(2006.01)i, C07C71/00(2006.01)i, C07C309/73(2006.01)i, C07D347/00(2006.01)i

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)
Int.Cl. G01N27/327, C07C71/00, C07C309/73, C07D347/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/123179 A1 (PANASONIC CORP.) 01 November 2007, claims & US 2009/0065356 A1, claims & EP 2017608 A1 & CN 101427128 A	1-19
A	JP 2013-61336 A (NOVA BIOMEDICAL CORP.) 04 April 2013, claims & US 2013/0062221 A1, claims & WO 2013/039752 A1 & EP 2568281 A1	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 10 January 2018 (10.01.2018)	Date of mailing of the international search report 23 January 2018 (23.01.2018)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/038134

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-118014 A (ARKRAY, INC.) 12 May 2005, claims (Family: none)	1-19
A	US 2016/0025671 A1 (ROBERT BOSCH GMBH) 28 January 2016, claims, paragraph [0263] & WO 2017/005638 A1	1-19
A	JP 2015-63501 A (TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) 09 April 2015, claims, paragraphs [0002]-[0004] (Family: none)	1-19
A	JP 2012-59541 A (SUMITOMO ELECTRIC INDUSTRIES, LTD.) 22 March 2012, claims, paragraphs [0010]-[0063], fig. 2 (Family: none)	1-19
A	落合正仁, ヨウ素資源の活用ー超原子価有機ヨウ素化合物の合成と反応—, TCI メール , October 1999, no. 104, pp. 2-11, (TCIMAIL), non-official translation (OCHIAI, Masahito, "Utilization of iodine resources - Synthesis and reaction of hypervalent organic iodine compounds")	1-19

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０３８１３４

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N27/327(2006.01)i, C07C71/00(2006.01)i, C07C309/73(2006.01)i, C07D347/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N27/327, C07C71/00, C07C309/73, C07D347/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１８年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１８年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１８年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/REGISTRY (STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2007/123179 A1（パナソニック株式会社）2007.11.01, [特許請求の範囲] & US 2009/0065356 A1,Claims & EP 2017608 A1 & CN 101427128 A	1-19
A	JP 2013-61336 A（ノヴァ・バイオメディカル・コーポレーション）2013.04.04, [特許請求の範囲] & US 2013/0062221 A1,Claims & WO 2013/039752 A1 & EP 2568281 A1	1-19

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１０．０１．２０１８	２３．０１．２０１８

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　２Ｊ　９８１２
大瀧　真理
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３２５２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2005-118014 A (アークレイ株式会社) 2005.05.12, [特許請求の範囲] (ファミリーなし)	1-19
A	US 2016/0025671 A1 (ROBERT BOSCH GMBH) 2016.01.28, Claims,[0263] & WO 2017/005638 A1	1-19
A	JP 2015-63501 A (東京化成工業株式会社) 2015.04.09, [特許請求の範囲],[0002]-[0004] (ファミリーなし)	1-19
A	JP 2012-59541 A (住友電気工業株式会社) 2012.03.22, [特許請求の範囲],[0010]-[0063],[図2] (ファミリーなし)	1-19
A	落合正仁, ヨウ素資源の活用 －超原子価有機ヨウ素化合物の合成と反応－, TCI メール, 1999.10, No.104, pp.2-11	1-19