

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7316437号
(P7316437)

(45)発行日 令和5年7月27日(2023.7.27)

(24)登録日 令和5年7月19日(2023.7.19)

(51)国際特許分類 F I
A 6 1 B 5/1473(2006.01) A 6 1 B 5/1473

請求項の数 5 (全35頁)

(21)出願番号	特願2022-503369(P2022-503369)	(73)特許権者	314005768 P H C ホールディングス株式会社 東京都港区西新橋2-38-5
(86)(22)出願日	令和3年2月26日(2021.2.26)	(74)代理人	110002952 弁理士法人鷲田国際特許事務所
(86)国際出願番号	PCT/JP2021/007534	(72)発明者	忽那 史徳 愛媛県東温市南方2131番地 P H C 株式会社内
(87)国際公開番号	WO2021/172564	(72)発明者	藤原 雅樹 愛媛県東温市南方2131番地 P H C 株式会社内
(87)国際公開日	令和3年9月2日(2021.9.2)	(72)発明者	富岡 将美 愛媛県東温市南方2131番地 P H C 株式会社内
審査請求日	令和4年6月27日(2022.6.27)	(72)発明者	池田 俊弘
(31)優先権主張番号	62/983,013		
(32)優先日	令和2年2月28日(2020.2.28)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 センサーの製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体内に挿入されるプローブを有し、アナライトを測定するセンサーの製造方法であって、

前記プローブは、

シート状の基板の上に電極を形成する工程と、

前記電極上に試薬層を形成する工程と、

前記試薬層上に第1保護膜を形成する工程と、

前記プローブの形状となるようにシート状の前記基板をカットする工程と、

前記基板を保護膜溶液に浸漬し、前記第1保護膜上に前記第1保護膜より薄い第2保護膜を形成する工程と、

前記第1保護膜は、シート状であって、前記試薬層上に貼り付けられる、

センサーの製造方法。

【請求項2】

シート状の前記第1保護膜が、前記試薬層上に貼り付けられる前に、前記第1保護膜を溶解する溶液が前記試薬層上に滴下される、

請求項1に記載のセンサーの製造方法。

【請求項3】

前記電極上に試薬層を形成した後、前記試薬層を囲む大きさの開口を有したフィルムを、前記開口が前記試薬層を囲むように前記電極上に貼り付け、

前記開口に前記第 1 保護膜の材料を溶解した第 1 保護膜溶液を滴下する、
請求項 1 に記載のセンサーの製造方法。

【請求項 4】

前記フィルムは、前記電極の対極部分に開口を有する、
請求項 3 に記載のセンサーの製造方法。

【請求項 5】

前記第 2 保護膜は、前記基板の前記保護膜溶液への浸漬と乾燥とが、1 以上 5 以下のいずれかの回数で繰り返され、形成される、
請求項 1 に記載のセンサーの製造方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本開示は、センサーおよびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

生体内のグルコース濃度を連続的または半連続的に測定する埋め込み型電気化学式グルコースセンサが開発されている（例えば、特許文献 1 を参照）。このようなグルコースセンサとして、例えば、CGM（Continuous Glucose Monitoring）センサーがある。CGM センサーは、酸化還元酵素等を含む試薬層を覆う生体保護膜を備えている。

【先行技術文献】

20

【特許文献】

【0003】

【文献】特表 2012 - 519038 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

センサーごとに保護膜の厚さが異なると、センサーの性能にばらつきが生じる。そのため、簡易に製造でき、性能のばらつきを抑制したセンサーが求められる。

【0005】

本開示の非限定的な実施例は、保護膜を簡易に形成でき、性能のばらつきを抑制したセンサーおよびその製造方法の提供に資する。

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示の一実施例に係るセンサーは、生体内に挿入されるプローブを有し、アナライトを測定するセンサーであって、前記プローブは、基板と、前記基板上に形成された電極と、前記電極上に形成された試薬層と、前記試薬層上に形成された第 1 保護膜と、前記第 1 保護膜より薄い、前記第 1 保護膜上に形成された第 2 保護膜と、を有する。

【0007】

本開示の一実施例に係るセンサーの製造方法は、生体内に挿入されるプローブを有し、アナライトを測定するセンサーの製造方法であって、前記プローブは、シート状の基板上に電極を形成する工程と、前記電極上に試薬層を形成する工程と、前記試薬層上に第 1 保護膜を形成する工程と、前記プローブの形状となるようにシート状の前記基板をカットする工程と、前記基板を保護膜溶液に浸漬し、前記第 1 保護膜上に前記第 1 保護膜より薄い第 2 保護膜を形成する工程と、によって製造される。

40

【発明の効果】

【0008】

本開示の一実施例によれば、センサーを簡易に製造でき、性能のばらつきを抑制できる。

【0009】

本開示の一実施例における更なる利点および効果は、明細書および図面から明らかにされる。かかる利点および/または効果は、いくつかの実施形態並びに明細書および図面に

50

記載された特徴によってそれぞれ提供されるが、1つまたはそれ以上の同一の特徴を得るために必ずしも全てが提供される必要はない。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】第1の実施の形態に係るセンサーの適用例を示した図

【図2】センサーの断面図

【図3】プローブの平面図

【図4A】図3のAA矢視断面図

【図4B】図3のBB矢視断面図

【図4C】図3のCC矢視断面図

10

【図5】試薬層とフィルムとの位置関係を説明する図

【図6】図5のDD矢視断面図

【図7】プローブの試薬層部分の斜視図

【図8】プローブの先端部分の平面図

【図9】試薬層とフィルムとの位置関係を説明する図

【図10】図9のEE矢視断面図

【図11】フィルムの開口形状の例を示した図

【図12】センサーの大きさの一例を説明する図

【図13】第2の実施の形態に係るセンサーのプローブの斜視図

【図14】図13のプローブを第3面側から見た一部側面図

20

【図15】保護膜が形成されたプローブを第3面側から見た一部側面図

【図16】保護膜が形成されたプローブを第3面側から見た一部側面図

【図17A】プローブの製造方法の一例を説明する図

【図17B】プローブの製造方法の一例を説明する図

【図17C】プローブの製造方法の一例を説明する図

【図17D】プローブの製造方法の一例を説明する図

【図17E】プローブの製造方法の一例を説明する図

【図18】保護膜が形成されたプローブを第3面側から見た一部側面図

【図19】図18のプローブの先端部分における上面図

【図20】保護膜が形成されたプローブを第3面側から見た一部側面図

30

【図21A】プローブの製造方法の一例を説明する図

【図21B】プローブの製造方法の一例を説明する図

【図21C】プローブの製造方法の一例を説明する図

【図21D】プローブの製造方法の一例を説明する図

【図22】工程Hにおいて形成された第1保護膜51の形状例を説明する図

【発明を実施するための形態】

【0011】

以下、図面を適宜参照して、本開示の実施の形態について、詳細に説明する。但し、必要以上に詳細な説明は省略する場合がある。例えば、既によく知られた事項の詳細説明や実質的に同一の構成に対する重複説明を省略する場合がある。これは、以下の説明が不必要に冗長になるのを避け、当業者の理解を容易にするためである。

40

【0012】

なお、添付図面および以下の説明は、当業者が本開示を十分に理解するために、提供されるのであって、これらにより特許請求の範囲に記載の主題を限定することは意図されていない。

【0013】

(第1の実施の形態)

図1は、第1の実施の形態に係るセンサー1の適用例を示した図である。図1には、センサー1の他に、生体2が示してある。生体2は、例えば、人体である。

【0014】

50

図 1 に示すセンサー 1 は、例えば、バイオセンサーである。より具体的には、センサー 1 は、CGM センサーである。センサー 1 は、センサー 1 が備えるプローブが生体 2 内に挿入され、生体 2 の血液中または間質液中のグルコース濃度を連続的または半連続的に測定する。例えば、センサー 1 は、数日から数週間、生体 2 のグルコース濃度を測定する。

【0015】

図 2 は、センサー 1 の断面図である。図 2 において、図 1 と同じ構成要素には、同じ符号が付してある。

【0016】

図 2 に示すように、センサー 1 は、本体 11 と、プローブ 12 と、を有する。プローブ 12 は、生体 2 内に挿入される。プローブ 12 は、酸化還元酵素を含む試薬層を有し、グルコース濃度に基づく電気信号を本体 11 に出力する。本体 11 は、プローブ 12 から出力されるグルコース濃度に基づく電気信号を記憶装置に記憶し、所定のタイミングで他の装置（図示せず）に送信する。

10

【0017】

図 3 は、プローブ 12 の平面図である。図 3 の (A) には、プローブ 12 の全体が示してある。図 3 の (B) には、図 3 の (A) に示すプローブ 12 の先端部分を拡大した図が示してある。

【0018】

図 3 の (A) に示すプローブ 12 の領域 X1 の部分（プローブ 12 の頭部）は、本体 11 に収容される。プローブ 12 の先端部分は、本体 11 から突出する。プローブ 12 の先端部分が、生体 2 内に挿入される。図 3 の (A) に示す矢印 X2 は、プローブ 12 の生体 2 への挿入方向を示す。

20

【0019】

プローブ 12 は、基板 21 と、電極 22 と、試薬層 23 と、参照層 24 と、フィルム 25 と、を有する。

【0020】

プローブ 12 の製造方法について概説する。

【0021】

(1) 基板 21 上に電極 22 を形成する。

基板 21 は、例えば、シート状の合成樹脂である。電極 22 は、基板 21 上に一様に形成される。

30

【0022】

電極 22 の材料は、例えば、金 (Au) である。電極 22 は、例えば、スパッタリングによって基板 21 上に形成されてもよい。電極 22 は、電極膜または電極層と称されてもよい。

【0023】

(2) 電極 22 を 3 つの領域に分離する。

基板 21 上に形成された電極 22 に、溝 A1, A2 を形成し、電極 22 を 3 つの領域に分離する。電極 22 は、溝 A1, A2 によって、作用極 22a と、参照極 22b と、対極 22c と、に分離される。溝 A1, A2 は、例えば、レーザートリミングによって形成されてもよい。作用極 22a は、作用極膜または作用極層と称されてもよい。参照極 22b は、参照極膜または参照極層と称されてもよい。対極 22c は、対極膜または対極層と称されてもよい。

40

【0024】

なお、作用極 22a には、例えば、酸化還元酵素によるアナライト（グルコース）の反応によって還元されたメディエータ（電子メディエータだけでなく過酸化水素を含む）を酸化させるのに十分な電位（参照極を基準とした電位）が与えられる。グルコース濃度は、作用極 22a と対極 22c との間を流れる電流をモニタすることによって、測定される。

【0025】

(3) 参照層 24 を形成する。

50

プローブ 1 2 の先端部分における参照極 2 2 b 上に、参照層 2 4 を形成する。参照層 2 4 の材料は、例えば、銀 / 塩化銀 (A g / A g C l) である。参照層 2 4 は、例えば、A g / A g C l ペースト (インク) を用い、スクリーン印刷法またはインクジェット法により形成されてもよい。参照層 2 4 は、参照膜または参照極と称されてもよい。

【 0 0 2 6 】

(4) フィルム 2 5 を配置し、固定する。

基板 2 1 上に形成された作用極 2 2 a、参照極 2 2 b、対極 2 2 c、および参照層 2 4 の上に、開口を有するフィルム 2 5 を配置する。フィルム 2 5 は、シート状であり、絶縁性を有する。フィルム 2 5 は、開口部分が、プローブ 1 2 の先端部分 (試薬層 2 3 を形成する部分) に位置するように配置される。フィルム 2 5 の開口には、後述する試薬が滴下される。フィルム 2 5 は、フィルム層、絶縁層、または絶縁膜と称されてもよい。配置は、積層または載置と言い換えられてもよい。

10

【 0 0 2 7 】

また、フィルム 2 5 は、対極 2 2 c の上面 (図 3 の紙面の表側方向の面) が一部露出するように、開口を有する。フィルム 2 5 の開口は、後述する (7) のカッティング工程により、図 3 の (B) の領域 X 3 に示すように切欠き形状となる。この切欠き形状により、対極 2 2 c は、上面において一部が露出する。なお、上面は、プローブ 1 2 の試薬層 2 3 が形成される側の面と捉えてもよい。

【 0 0 2 8 】

また、フィルム 2 5 は、プローブ 1 2 の頭部が一部露出する形状を有する。例えば、図 3 の (A) の領域 X 4 の部分は、フィルム 2 5 によって覆われない。領域 X 4 の露出した電極 2 2 は、本体 1 1 の回路と接続される。

20

【 0 0 2 9 】

なお、参照層 2 4 の上面は、図 3 の (B) に示すように、フィルム 2 5 によって覆われる。参照層 2 4 は、プローブ 1 2 の幅方向 (矢印 X 2 に示す挿入方向に対し垂直方向) において露出する。図 3 の (B) の例では、参照層 2 4 は、プローブ 1 2 の先端部分の右側側面において露出する (図 4 B の参照層 2 4 も参照) 。

【 0 0 3 0 】

(5) 試薬層 2 3 を形成する。

プローブ 1 2 の先端部分における作用極 2 2 a 上に、試薬層 2 3 を形成する。例えば、上述したフィルム 2 5 の開口に、試薬を滴下し、乾燥させ、試薬層 2 3 を形成する。図 3 の (B) の矢印 X 5 に示すプローブ 1 2 の先端には、試薬層 2 3 は形成されないことが好ましい。別言すれば、試薬層 2 3 は、プローブ 1 2 の先端から離れて形成されることが好ましい。すなわち、試薬層 2 3 は、プローブ 1 2 の先端から所定距離にわたって形成されないことが好ましい。試薬層 2 3 を、プローブ 1 2 の先端から離れて形成することにより、プローブ 1 2 が生体 2 内に挿入されるとき、試薬層 2 3 がプローブ 1 2 から剥がれる (めくれる) のを抑制できるからである。

30

【 0 0 3 1 】

試薬層 2 3 には、少なくとも、アナライト (グルコース) に対して酸化還元反応が可能な酸化還元酵素が含まれる。試薬層 2 3 は、試薬膜、作用層、または作用極と称されてもよい。

40

【 0 0 3 2 】

なお、フィルム 2 5 の開口は、例えば、プローブ 1 2 の幅より大きい幅の試薬層 2 3 が形成される大きさおよび形状を有してもよい。プローブ 1 2 の幅より大きく形成された試薬層 2 3 は、次のトリミング工程によって、形状が整形される。

【 0 0 3 3 】

(6) 試薬層 2 3 および電極 2 2 を除去する。

後述する (7) のカッティング工程により外形が形成されるプローブ 1 2 の幅方向における端部において、プローブ 1 2 の挿入方向に沿って、試薬層 2 3 および電極 2 2 をトリミングする。このトリミングにより、基板 2 1 は、図 3 の (B) の領域 X 6 に示すように

50

、上面が一部露出する。試薬層 2 3 および電極 2 2 のトリミングには、例えば、レーザートリミングが用いられてもよい。

【 0 0 3 4 】

なお、図 3 の (B) では、フィルム 2 5 も、試薬層 2 3 の挿入方向における両端部分において、一部 (少し) トリミングされている。

【 0 0 3 5 】

(7) カuttingにより基板 2 1 からプローブ 1 2 を切り出す。

上記 (1) ~ (6) の工程を経た基板 2 1 をカuttingし、図 3 の (A) に示す形状のプローブ 1 2 を切り出す。

【 0 0 3 6 】

カutting位置には、トリミングされた部分が含まれる。例えば、トリミングされた部分 (凹部の底部分) の中央付近 (中央線付近) がカuttingされる。

【 0 0 3 7 】

(8) 保護膜を形成する。

カuttingしたプローブ 1 2 の先端部分を、例えば、保護膜を形成する液体に付け、保護膜を形成する。保護膜は、試薬層 2 3 に含まれる物質 (主に酸化還元酵素や電子メディエータ) の保護膜外への漏出を防止または抑制する。保護膜は、保護膜外に存在するアナライトが、試薬層 2 3 の存在する保護膜内に透過する孔を有する。保護膜は、少なくともプローブ 1 2 の試薬層 2 3 の部分を保護 (被覆) できればよい。

【 0 0 3 8 】

図 4 A は、図 3 の A A 矢視断面図である。図 4 A に示すように、プローブ 1 2 の試薬層 2 3 が形成される部分は、基板 2 1 の上 (上面) に、作用極 2 2 a が形成される。作用極 2 2 a の上に、試薬層 2 3 が形成される。

【 0 0 3 9 】

試薬層 2 3 および作用極 2 2 a は、上記の (6) のトリミング工程により、プローブ 1 2 の幅方向 (プローブ 1 2 の側面) の両端において、除去される。上記の (7) のカutting工程では、上記の (6) のトリミング工程により露出した基板 2 1 であって、試薬層 2 3 および作用極 2 2 a から離れた位置においてカuttingされる。これにより、プローブ 1 2 の側面は、図 4 A の矢印 1 1 a , 1 1 b に示すように、階段状になる。

【 0 0 4 0 】

なお、プローブ 1 2 の試薬層 2 3 における先端部分の周囲は、保護膜が形成される。図 4 A では、保護膜の図示を省略している。

【 0 0 4 1 】

図 4 B は、図 3 の B B 矢視断面図である。図 4 B に示すように、プローブ 1 2 の参照層 2 4 が形成される部分は、基板 2 1 の上に、作用極 2 2 a と、参照極 2 2 b と、が形成される。作用極 2 2 a と、参照極 2 2 b とは、溝 A 1 によって、物理的かつ電氣的に分離される。

【 0 0 4 2 】

参照極 2 2 b の上に、参照層 2 4 が形成される。作用極 2 2 a と、参照極 2 2 b と、参照層 2 4 と、の上に、フィルム 2 5 が配置される。参照層 2 4 は、上面がフィルム 2 5 によって覆われるが、プローブ 1 2 の側面 (図 4 B では、右側側面) において露出する。

【 0 0 4 3 】

なお、参照層 2 4 の上部にあるフィルム 2 5 は、無くてもよい。すなわち、参照層 2 4 は、上面が露出してよい。

【 0 0 4 4 】

図 4 C は、図 3 の C C 矢視断面図である。図 4 C に示すように、対極 2 2 c の上面が露出する部分は、基板 2 1 の上に、作用極 2 2 a と、参照極 2 2 b と、対極 2 2 c と、が形成される。作用極 2 2 a と、参照極 2 2 b とは、溝 A 1 によって、物理的かつ電氣的に分離される。参照極 2 2 b と、対極 2 2 c とは、溝 A 2 によって、物理的かつ電氣的に分離される。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 5 】

作用極 2 2 a と、参照極 2 2 b との上に、フィルム 2 5 が形成される。対極 2 2 c の上には、フィルム 2 5 が配置されず、対極 2 2 c の上面は露出する。

【 0 0 4 6 】

各構成部材の例について説明する。

【 0 0 4 7 】

・基板 2 1

基板 2 1 は、シート上の合成樹脂である。例えば、基板 2 1 には、ポリエチレンテレフタレート (P E T) が用いられてもよい。ただし、柔軟性、易加工性、および耐熱性の少なくとも 1 以上の特徴を有するプラスチック材料のような樹脂材料であれば特に限定されない。他の例としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、およびポリエチレンナフタレートなどの汎用プラスチックが挙げられる。また、高い耐熱性が必要な場合は、ポリイミドが好ましい。

10

【 0 0 4 8 】

・電極 2 2

電極 2 2 の材料には、上記したように、金を用いてもよい。ただし、導電性、安定性 (例えば、酸化し難いまたは耐塩性) を有する金属、または、炭素材料であれば特に限定されない。例えば、電極 2 2 の材料として、白金、パラジウム、カーボン等が挙げられる。

【 0 0 4 9 】

電極 2 2 に、金属材料を用いる場合には、基板 2 1 に金属材料を蒸着 (スパッタリングを含む) してもよい。他の形成方法としては、印刷、メッキ、およびスピンコート等がある。

20

【 0 0 5 0 】

電極 2 2 に、カーボンを用いる場合には、カーボンペーストを印刷して電極 2 2 を形成してもよい。また、プローブ 1 2 の上面および裏面の一方の面を作用極とし、他方の面を対極とする場合には、作用極と対極とに、異なる電極材料を使用してもよい。

【 0 0 5 1 】

・試薬層 2 3

試薬層 2 3 には、上記したように、少なくともアナライトに対して酸化還元反応が可能な酸化還元酵素が含まれる。酸化還元酵素が、脱水素酵素 (デヒドロゲナーゼ) であれば、さらに電子メディエータが含まれる。また、酸化還元酵素が酸化酵素 (オキシダーゼ) であっても電子メディエータを用いる系であってもよい。すなわち、酸化酵素によるグルコースの酸化還元反応で生じた過酸化水素を電気化学的に検出する系であれば電子メディエータは不要であるが、電子メディエータを用いて電気化学的に検出することもできる。この場合、試薬層 2 3 には、酸化酵素に加え電子メディエータが含まれる。

30

【 0 0 5 2 】

グルコースを検出する系であれば、酸化還元酵素の例として、グルコースオキシダーゼおよびグルコースデヒドロゲナーゼが挙げられる。グルコースデヒドロゲナーゼに関しては、マルトースに対する反応性が低い観点から、フラビンアデニンジヌクレオチド (F A D) 結合型グルコース脱水素酵素が望ましく、例えば、アスペルギルス属 (オリゼやテレウス) やムコール属由来の酵素が好ましい。

40

【 0 0 5 3 】

電子メディエータとしては、例えば、オスミウム錯体、ルテニウム錯体、キノン類化合物、フェナジン類化合物、およびフェロセン類化合物等が挙げられる。また、電子メディエータとしては、これらの誘導体等が挙げられる。

【 0 0 5 4 】

・参照層 2 4

参照層 2 4 の材料には、上記したように、銀 / 塩化銀 (A g / A g C l) を用いてもよい。参照層 2 4 は、A g / A g C l ペースト (インク) を、電極 2 2 上にスクリーン印刷または塗布した後、乾燥して形成してもよい。その他の形成方法としては、電極 2 2 上に

50

銀 (Ag) を印刷、塗布、またはメッキ等をし、その後、表面を塩化処理して形成してもよい。

【0055】

なお、本開示に係るセンサー1では、より精度の良い測定を実現する作用極、対極、および参照極の3電極構成の例を示しているが、作用極および対極の2電極構成のもよい。

【0056】

・フィルム25

フィルム25には、基板21と同じ材料のシートに、粘着シート(例えば、アクリル系、ゴム系、またはホットメルト系)を張り付けたものを用いてもよい。また、基板21と異なる材料のシートを用いてもよい。また、粘着シート単体をフィルム25としてもよい。熱・光可塑性レジストフィルムを、フィルム25として用いてもよい。

10

【0057】

フィルム25としては、例えば、試薬塗布の観点により、フィルム上の液体との接触角度が開口部の液体との接触角度より高いことが好ましく、その差は大きいほど好ましい。例えば、フィルム上は90°以上であって、開口部が50°以下であることが望ましい。仮にこのような接触角度を持たない材質であっても、フィルム表面に撥水加工、および、開口部に親水処理の少なくとも一方を施すことで、前記接触角度を持たすことも可能である。

【0058】

フィルム25は、1μm以上150μm以下、好ましくは3μm以上50μm以下、より好ましくは5μm以上30μm以下の厚さを有する。フィルム25は、レジストインキを印刷して形成されてもよい。

20

【0059】

・保護膜

試薬層23を有するプローブ12は、生体2内に挿入して使用される。そのため、試薬層23の表面を被覆する保護膜は、タンパク質や細胞が吸着しない、または、タンパク質や細胞が吸着し難い生体適合性を有することが好ましい。一般的には、保護膜は、前述のような性質を有するポリマーによって形成されることが好ましい。

【0060】

ポリマーの例としては、例えば、メタクリル酸メチルとヒドロキシエチルメタクリレートとのコポリマー、ブチルメタクリレートとヒドロキシエチルメタクリレートとのコポリマー、ポリ(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン-co-n-ブチルメタクリレート)等が挙げられる。なお、これらの例示されたポリマーと同様の主鎖を有する(メタ)アクリレート系化合物であって、リンカーと反応することができる反応基を側鎖に有するものを、高分子量ポリマーの具体例として挙げられるメタクリロイル基またはアクリロイル基を有する「エチレン系ポリマー」として用いることも可能である。

30

【0061】

図5は、試薬層23とフィルム25との位置関係を説明する図である。図5には、プローブ12の先端部分の平面図が示してある。図5において、図3と同じ構成要素には、同じ符号が付してある。

40

【0062】

図5には、プローブ12の製造工程の一部が示してある。図5に示す「フィルムの形成」は、上記した(4)の工程に対応する。「試薬液のアプライ」および「アプライした試薬液の乾燥」は、上記した(5)の工程に対応する。「トリミング」は、上記した(6)の工程に対応する。「センサカッティング」は、上記した(7)の工程に対応する。「保護膜形成」は、上記した(8)の工程に対応する。

【0063】

なお、図5では、上記の(1)~(3)の工程の説明を省略している。上記の(1)~(3)の工程を経た後、図5に示す「フィルムの形成」の工程が続く。また、図5では、

50

保護膜の図示を省略している。

【 0 0 6 4 】

図 6 は、図 5 の D D 矢視断面図である。作用極 2 2 a 上に、開口を有するフィルム 2 5 が配置される。そして、フィルム 2 5 の開口部分に試薬が滴下され、乾燥される。これにより、試薬層 2 3 は、図 6 に示すように、プローブ 1 2 の挿入方向において、フィルム 2 5 の間に挟まれ、形成される。すなわち、試薬層 2 3 は、フィルム 2 5 の開口で規定された領域内に納まり、形成される。別言すれば、フィルム 2 5 は、電極 2 2 上において、試薬層 2 3 に隣接する。

【 0 0 6 5 】

なお、挿入方向側のフィルム 2 5 は、形成されなくてもよい。例えば、図 5 および図 6 に示す左側のフィルム 2 5 は、無くてもよい。

10

【 0 0 6 6 】

図 7 は、プローブ 1 2 の試薬層 2 3 部分の斜視図である。図 7 に示すように、プローブ 1 2 は、試薬層 2 3 が形成された上面 3 1 と、上面 3 1 に対向する裏面 3 2 と、上面 3 1 と裏面 3 2 とを接続する側面 3 3 と、側面 3 3 と対向し、上面 3 1 と裏面 3 2 とを接続する側面 3 4 と、を有する。図 7 に示す矢印 X 2 は、プローブ 1 2 の生体 2 への挿入方向を示す。

【 0 0 6 7 】

プローブ 1 2 の幅方向における上面 3 1 の端部は、試薬層 2 3 と電極 2 2 とが除去された階段状のトリミング部 3 5 , 3 6 を有する。トリミング部 3 5 , 3 6 は、少なくとも試薬層 2 3 と接する位置関係において形成される。別言すれば、試薬層 2 3 は、上面 3 1 の幅方向において、端から端まで伸びてプローブ 1 2 の上面 3 1 を形成し、かつ、プローブ 1 2 の側面の一部を形成する（図 4 A の試薬層 2 3 も参照）。

20

【 0 0 6 8 】

上記のセンサー 1 は、下記の構成要素を備えると捉えてもよい。

【 0 0 6 9 】

センサー 1 は、本体 1 1 と、プローブ 1 2 と、を有する。プローブ 1 2 は、生体 2 内へ挿入され、連続的または半連続的にアナライトを測定するための電気信号を取得する。

【 0 0 7 0 】

基板 2 1 は、第 1 面（例えば、上面 3 1 ）と、第 1 面と対向する第 2 面（例えば、裏面 3 2 ）と、を有する。また、基板 2 1 は、第 1 面と第 2 面とを接続し、プローブ 1 2 の挿入方向に伸びる面の第 3 面および第 4 面（例えば、側面 3 3 , 3 4 ）と、を有する。

30

【 0 0 7 1 】

作用極 2 2 a は、基板 2 1 の第 1 面に第 1 電極材料において形成される。

【 0 0 7 2 】

試薬層 2 3 は、作用極 2 2 a の一部に配置される。

【 0 0 7 3 】

トリミング部 3 5 , 3 6 は、プローブ 1 2 の生体 2 内への挿入方向に沿った方向と直交する方向における第 1 面の両端部において、試薬層 2 3 と第 1 電極材料とが除去されて形成される。

40

【 0 0 7 4 】

試薬層 2 3 は、酸化還元酵素を含む。トリミング部 3 5 , 3 6 は、少なくとも試薬層 2 3 と接する位置関係に形成される。

【 0 0 7 5 】

フィルム 2 5 は、生体 2 への挿入方向において、プローブ 1 2 の先端側とは逆方向において、試薬層 2 3 に隣接する。

【 0 0 7 6 】

試薬層 2 3 は、電極 2 2 とフィルム 2 5 との間に挟まれる部分を有さない。別言すれば、フィルム 2 5 は、試薬層 2 3 の上に配置されない。フィルム 2 5 は、プローブ 1 2 の先端側において、試薬層 2 3 に隣接してもよいし、隣接しなくてもよい。別言すれば、フィ

50

ルム 2 5 は、プローブ 1 2 の先端側において、形成されてもよいし、形成されなくてもよい。

【 0 0 7 7 】

上記のセンサー 1 は、下記の製造工程を備えると捉えてもよい。

【 0 0 7 8 】

まず、第 1 面に第 1 電極材料の作用極 2 2 a が形成された基板 2 1 (基板シート) を準備する。

【 0 0 7 9 】

次に、第 1 面の所定の位置に、酸化還元酵素を含む試薬液をアプライする。

【 0 0 8 0 】

次に、試薬液を乾燥させ、試薬層 2 3 を形成する。

【 0 0 8 1 】

次に、基板 2 1 上の試薬層 2 3 の所定の位置をトリミングし、試薬層 2 3 および試薬層 2 3 の下部に形成された作用極 2 2 a が除去されたトリミング部を形成する。

【 0 0 8 2 】

次に、基板 2 1 を所定の形状 (図 3 の (A) に示したプローブ 1 2 の形状、例えば、旗竿形状) となるようにカットする。基板 2 1 をカットする位置には、トリミング部 3 5 , 3 6 が含まれる。

【 0 0 8 3 】

なお、試薬層 2 3 が形成されるプローブ 1 2 の先端部分には、保護膜が形成されてもよい。保護膜は、少なくともアナライト (グルコース) を透過可能な孔を有する。

【 0 0 8 4 】

また、対極 2 2 c は、基板 2 1 の第 1 面に形成されてもよいし、第 2 面に形成されてもよい。基板 2 1 の第 1 面および第 2 面の両方または一方には、対極 2 2 c とは異なる別の対極 (第 2 対極) が形成されてもよい。

【 0 0 8 5 】

また、参照極 2 2 b は、第 1 面 ~ 第 4 面の少なくとも 1 面に形成されてもよい。参照層 2 4 は、第 1 面に形成される場合、上面にフィルム 2 5 が配置され、第 3 面側が露出してもよい。

【 0 0 8 6 】

また、試薬層 2 3 は、プローブ 1 2 の挿入方向における第 1 面の末端側 (プローブ 1 2 の先端) から、所定の距離にかけては形成されなくてもよい。

【 0 0 8 7 】

また、試薬層 2 3 の一部 (端部) は、電極 2 2 とフィルム 2 5 との間に挟まれてもよい。試薬層 2 3 は、電極 2 2 とフィルム 2 5 との間において挟まれる部分を有さなくてもよい。

【 0 0 8 8 】

以上説明したように、センサー 1 は、生体 2 内に挿入されるプローブ 1 2 を有し、アナライトを測定する。プローブ 1 2 は、基板 2 1 と、基板 2 1 上に形成された電極 2 2 と、酸化還元酵素を含み、電極 2 2 上に形成された試薬層 2 3 と、を有する。プローブ 1 2 は、幅方向における少なくとも一方の端部において、試薬層 2 3 と電極 2 2 とが、プローブ 1 2 の生体 2 内への挿入方向に沿ってトリミングされる。

【 0 0 8 9 】

これにより、センサー 1 は、製造工程によって生じる性能のばらつきが抑制される。例えば、電極 2 2 上に滴下した試薬層 2 3 が、エッジ部分が中央部よりも厚くなる、いわゆるコーヒーリング状態となっても、トリミングにより、リング内の一様 (均一) な部分を試薬層 2 3 として利用できる。

【 0 0 9 0 】

また、プローブ 1 2 形状にカッティングする際、刃先が試薬層 2 3 に接触しないようにでき、試薬層 2 3 の割れを軽減できる。

10

20

30

40

50

【0091】

また、プローブ12形状にカッティングする際、刃先が試薬層23に接触しないようにでき、試薬の汚染（contamination）を抑制できる。

【0092】

また、以上説明したように、センサー1が有するプローブ12は、基板21上に電極22を形成する工程と、酸化還元酵素を含む試薬層23を電極22上に形成する工程と、プローブ12の幅方向における少なくとも一方の端部において、試薬層23と電極22とを、プローブ12の生体2内への挿入方向に沿ってトリミングする工程と、によって製造される

【0093】

これにより、センサー1は、製造工程によって生じる性能のばらつきが抑制される。例えば、電極22に滴下した試薬層23がコーヒーリング状態となっても、トリミングにより、リング内の一様（均一）な中央部分を試薬層23として利用できる。

【0094】

また、プローブ12の形状にカッティングする際、トリミングにより、刃先が試薬層23に接触しないようにできるので、試薬層23の割れを軽減できる。また、試薬の汚染を抑制できる。

【0095】

また、以上説明したように、フィルム25は、試薬層23の挿入方向における両端部において、試薬層23に隣接するように、電極22上に配置される。

【0096】

これにより、センサー1は、製造工程によって生じる性能のばらつきが抑制される。例えば、フィルム25によって試薬を滴下する位置を決定でき、トリミング前に一様な試薬層23を形成できる。

【0097】

（変形例1）

プローブ12は、幅方向の一方の端においてトリミング部を有してもよい。すなわち、トリミング部は、1つであってもよい。

【0098】

図8は、プローブ12の先端部分の平面図である。図8において、図3と同じ構成要素には、同じ符号が付してある。図8には、作用極22aと、対極22cとが、プローブ12の幅方向において並んで形成された例が示してある。図8では、フィルム25の図示を省略している。

【0099】

試薬層23は、プローブ12の幅方向の一端側において、プローブ12の幅を跨ぐように形成される。試薬層23は、プローブ12の幅方向の他端側において、プローブ12の幅を跨がないように形成される。例えば、図8の例では、試薬層23は、プローブ12の右端を跨ぐように形成され、プローブ12の左端を跨がないように形成される。

【0100】

プローブ12は、トリミング部41を有する。トリミング部41は、試薬層23がプローブの幅を跨いだ側（図6では右側）において形成される。トリミング部41は、試薬層23および作用極22aをトリミングして形成される。トリミング部41によって、基板21が露出する。

【0101】

このように、プローブ12は、幅方向の一方の端においてトリミング部を有してもよい。これによっても、センサー1は、製造工程によって生じる性能のばらつきが抑制される。

【0102】

（変形例2）

試薬層23は、プローブ12の挿入方向において、フィルム25で規定された領域外にはみ出てもよい。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 3 】

図 9 は、試薬層 2 3 とフィルム 2 5 との位置関係を説明する図である。図 9 には、プローブ 1 2 の先端部分の平面図が示してある。図 9 において、図 3 と同じ構成要素には、同じ符号が付してある。

【 0 1 0 4 】

図 9 には、プローブ 1 2 の製造工程の一部が示してある。図 9 に示す「試薬液のアプライ」および「アプライした試薬液の乾燥」は、上記した(5)の工程に対応する。「フィルムの形成」は、上記した(4)の工程に対応する。「トリミング」は、上記した(6)の工程に対応する。「センサカッティング」は、上記した(7)の工程に対応する。「保護膜形成」は、上記した(8)の工程に対応する。

10

【 0 1 0 5 】

なお、図 9 では、上記の(1)～(3)の工程の説明を省略している。上記の(1)～(3)の工程を経た後、図 9 に示す「試薬液のアプライ」の工程が続く。また、図 9 では、保護膜の図示を省略している。

【 0 1 0 6 】

図 1 0 は、図 9 の E E 矢視断面図である。試薬層 2 3 上に、開口を有するフィルム 2 5 が配置される。フィルム 2 5 は、開口部分が、試薬層 2 3 に位置するように配置される。フィルム 2 5 の開口は、試薬層 2 3 の挿入方向(矢印 X 2 の方向)の両端において、試薬層 2 3 と重なるように形成される。すなわち、フィルム 2 5 の一部は、試薬層 2 3 の挿入方向の両端において、試薬層 2 3 の上に重なる。また、フィルム 2 5 の一部は、トリミング部の挿入方向の両端において、トリミング部の上に重なる。

20

【 0 1 0 7 】

なお、挿入方向側のフィルム 2 5 は、形成されなくてもよい。例えば、図 9 および図 1 0 に示す左側のフィルム 2 5 は、無くてもよい。

【 0 1 0 8 】

このように、フィルム 2 5 は、試薬層 2 3 の挿入方向における両端部において、試薬層 2 3 およびトリミング部に重なるように、電極 2 2 上に配置される。

【 0 1 0 9 】

これにより、センサー 1 は、製造工程によって生じる性能のばらつきが抑制される。例えば、試薬層 2 3 のプローブ 1 2 の挿入方向における端部(コーヒーリングのエッジ部分)を、フィルム 2 5 によって覆い、試薬層 2 3 の一様な部分を露出させることができる。

30

【 0 1 1 0 】

(変形例 3)

フィルム 2 5 の開口形状の例について説明する。

【 0 1 1 1 】

図 1 1 は、フィルム 2 5 の開口形状の例を示した図である。図 1 1 の(A)および図 1 1 の(B)のハッチングが付された部分は、トリミング部を示す。図 1 1 の(A)および図 1 1 の(B)に示す多角形状および丸形状等の図形は、フィルム 2 5 の開口部分の形状を示す。図 1 1 に示す矢印 X 2 は、プローブ 1 2 の生体 2 への挿入方向を示す。

【 0 1 1 2 】

図 1 1 の(A)では、試薬層 2 3 の挿入方向における両端にフィルム 2 5 が形成される(例えば、図 5 および図 6 を参照)。図 1 1 の(B)では、試薬層 2 3 の先端側とは反対側の端にフィルム 2 5 が形成される(例えば、図 5 および図 6 の右側のフィルム 2 5 は形成され、左側のフィルム 2 5 は形成されない)。このように、フィルム 2 5 の開口形状は、様々な形状を有してもよい。

40

【 0 1 1 3 】

(変形例 4)

センサー 1 の大きさの一例について説明する。

【 0 1 1 4 】

図 1 2 は、センサー 1 の大きさの一例を説明する図である。図 1 2 において、図 3 およ

50

び図7と同じ構成要素には、同じ符号が付してある。図12では、フィルム25の図示を省略している。

【0115】

プローブ12の先端部分の幅D1は、例えば、70 μ m以上1700 μ m以下である。好ましくは、幅D1は、70 μ m以上600 μ m以下、より好ましくは、70 μ m以上400 μ m以下である。

【0116】

トリミング部35, 36の幅D2は、例えば、5 μ m以上である。幅D2は、プローブ12の先端部分の幅に対して試薬層23を確保できる幅を有する条件であれば、特に限定されない。トリミング部35, 36の幅D2を太くしたい場合には、レーザーを複数回照射することで実現できる。

10

【0117】

(第2の実施の形態)

第2の実施の形態では、プローブの外周を覆う保護膜について説明する。保護膜は、生体保護膜と称されてもよい。

【0118】

保護膜は、低分子化合物が通過できるサイズの孔を有する。例えば、保護膜は、アナライトたるグルコースが透過できるサイズの孔を有する。これにより、プローブ外部中のグルコースは、保護膜を透過してプローブへと到達できる。

【0119】

一方、保護膜の孔は、試薬層中に含まれる酸化還元酵素等が通過できない又は通過し難いサイズを有する。従って、生体に埋め込まれるCGMセンサーといったセンサー(プローブ)は、保護膜によって、グルコースの濃度等を測定しつつ、プローブに形成された試薬層の試薬が生体に漏れ出すのを防止する。

20

【0120】

CGMセンサーといったセンサーにおいて、保護膜は、少なくとも試薬層を覆う部分に形成(被覆)されればよい。従って、保護膜の形成は、ディップ工法によって行われてもよい。

【0121】

例えば、エタノールといった有機溶剤中に保護膜成分を溶解し、保護膜溶液にプローブを浸漬する。保護膜溶液への浸漬と乾燥とを複数回繰り返すことにより、プローブ表面には、所望の厚みを有する保護膜を形成する。

30

【0122】

しかしながら、ディップ工法による保護膜の形成は、製造工程が煩雑である。また、センサーごとにおいて保護膜の厚みや形状にばらつきが生じ、性能にばらつきが生じる。

【0123】

例えば、保護膜成分濃度の低い保護膜溶液を用い、浸漬および乾燥の回数を増やすことで、保護膜のばらつきを抑制できるが、浸漬および乾燥の回数が増えるため、製造工程が煩雑になる。逆に、製造工程を簡略化するため、保護膜成分濃度の高い保護膜溶液を用い、浸漬および乾燥の回数を減らすと、保護膜の厚みや形状にばらつきが生じ、性能にばらつきが生じる。

40

【0124】

以下では、保護膜を簡易に製造でき、性能のばらつきを抑制するセンサーおよびその製造方法について説明する。

【0125】

図13は、第2の実施の形態に係るセンサー1のプローブ12の斜視図である。図13において、図2および図3と同じ構成要素には同じ符号が付してある。

【0126】

図13に示すプローブ12は、第1の実施の形態で説明したプローブ12と同様に、電極22を有する。また、プローブ12は、第1の実施の形態で説明したプローブ12と同

50

様に、試薬層 2 3 (図 1 3 には、図示せず) と、参照層 2 4 (図 1 3 には、図示せず) と、第 1 面において、一部が露出する対極 2 2 c (図 1 3 には、図示せず) と、を有する。

【 0 1 2 7 】

プローブ 1 2 の試薬層 2 3 および参照層 2 4 が形成される側の面を第 1 面と称することがある。第 1 面と対向する面を第 2 面と称することがある。第 2 面から第 1 面に向かう方向 (図 1 3 の矢印 X 2 a の方向) を高さ方向と称することがある。

【 0 1 2 8 】

また、第 1 面と第 2 面とを接続し、プローブ 1 2 の挿入方向 (図 1 3 の矢印 X 2 の方向) に伸びる面であって、プローブ 1 2 の先端から見て、右側の面を第 3 面と称することがある。第 1 面と第 2 面とを接続し、プローブ 1 2 の挿入方向に伸びる面であって、プローブ 1 2 の先端から見て、左側の面を第 4 面と称することがある。また、プローブ 1 2 の先端の挿入方向を向く面を先端面と称することがある。

10

【 0 1 2 9 】

なお、第 1 面は、上面と称されてもよい。第 2 面は、底面と称されてもよい。第 3 面および第 4 面は、側面と称されてもよい。

【 0 1 3 0 】

図 1 4 は、図 1 3 のプローブ 1 2 を第 3 面側から見た一部側面図である。図 1 4 には、後述する保護膜が形成される前のプローブ 1 2 が示してある。図 1 4 に示すように、基板 2 1 の第 1 面側には、電極 2 2 が形成される。電極 2 2 は、作用極 2 2 a と、参照極 2 2 b と、対極 2 2 c と、を有する。

20

【 0 1 3 1 】

電極 2 2 の作用極 2 2 a の第 1 面側には、試薬層 2 3 が形成される。電極 2 2 の参照極 2 2 b の第 1 面側には、参照層 2 4 が形成される。参照層 2 4 は、参照極 2 2 b 上に塗布された A g / A g C l ペーストが硬化されて形成される。

【 0 1 3 2 】

プローブ 1 2 の先端部の作用極 2 2 a (試薬層 2 3 を境にして、プローブ 1 2 の先端側の作用極 2 2 a) は、フィルム 2 5 によって覆われる。なお、第 1 の実施の形態では、プローブ 1 2 の先端部の作用極 2 2 a を覆うフィルム 2 5 は、試薬層 2 3 に接していたが、図 1 4 の矢印 A 2 1 に示すように、離れていてもよい。

【 0 1 3 3 】

フィルム 2 5 は、試薬層 2 3 に対応する部分に開口を有する。これにより、試薬層 2 3 の第 1 面側は、露出している。

30

【 0 1 3 4 】

参照層 2 4 の第 1 面側は、フィルム 2 5 によって覆われる。別言すれば、参照層 2 4 の第 1 面側は、露出しない。参照層 2 4 は、プローブ 1 2 の第 3 面側において露出する。別言すれば、参照層 2 4 は、プローブ 1 2 の幅方向 (矢印 X 2 に示す挿入方向に対し垂直方向) において露出する (図 4 B も参照) 。

【 0 1 3 5 】

フィルム 2 5 は、対極 2 2 c の第 1 面側の、領域 X 3 における部分が露出するように、開口を有する。フィルム 2 5 の開口は、切欠き形状を有する (図 3 の (B) の領域 X 3 も参照) 。この切欠き形状により、対極 2 2 c は、上面において一部が露出する。

40

【 0 1 3 6 】

なお、プローブ 1 2 の頭部 (図 1 3 の領域 X 1 の部分) から試薬層 2 3 に至るまでの作用極 2 2 a の部分は、リードまたは作用極リードと称されてもよい。プローブ 1 2 の頭部から参照層 2 4 に至るまでの参照極 2 2 b の部分は、リードまたは参照極リードと称されてもよい。プローブ 1 2 の頭部からフィルム 2 5 の開口 (領域 X 3) に至るまでの対極 2 2 c の部分は、リードまたは対極リードと称されてもよい。

【 0 1 3 7 】

また、参照層 2 4 は、第 4 面側において、露出してもよい。また、参照層 2 4 および対極 2 2 c は、第 2 面側に形成されてもよい。参照層 2 4 および対極 2 2 c が第 2 面側に形

50

成される場合、参照極リードおよび対極リードは、第2面側に形成される。

【0138】

プローブ12（センサー1）の製造方法には、フィルム貼り付け工法と、塗布工法とがある。

【0139】

1. フィルム貼り付け工法について

1a. プローブ12の構成

図15は、保護膜が形成されたプローブ12を第3面側から見た一部側面図である。図15では、図14のプローブ12に対し、第1保護膜51と、第2保護膜52と、が形成されている。以下では、第1保護膜51と、第2保護膜52とを区別しない場合、単に保護膜と称することがある。

10

【0140】

第1保護膜51は、作用極22a上に形成された試薬層23を覆うように形成される。例えば、第1保護膜51は、試薬層23の第1面側、第3面側、第4面側、先端面側、および先端面側とは反対側の面側を覆うように形成される。

【0141】

第2保護膜52は、基板21上に形成された、電極22、試薬層23、参照層24、およびフィルム25を覆うように（例えば、図14に示したプローブ12の先端部分を覆うように）形成される。

【0142】

例えば、第2保護膜52は、プローブ12の先端から、少なくとも作用極22a上に配置されたフィルム25と、作用極22a上に形成された試薬層23および第1保護膜51と、参照極22b上に配置された参照層24およびフィルム25と、対極22c上に配置された開口を有するフィルム25と、を覆うように形成される。

20

【0143】

すなわち、第2保護膜52は、プローブ12の先端から、少なくとも領域X3を超える第1所定距離までの部分を覆うように形成される。第2保護膜52は、プローブ12の第1面側、第2面側、第3面側、第4面側、および先端面側に形成されてもよい。

【0144】

試薬層23は、プローブ12の生体への挿入方向における端から、所定の距離離れた位置に形成される。例えば、試薬層23は、図15に示すように、プローブ12の先端から第2距離離れた位置から形成される。

30

【0145】

参照層24およびフィルム25の開口（領域X3）から露出する対極22cは、試薬層23を境にして、プローブ12の先端側とは反対側の領域に形成される。

【0146】

第1保護膜51は、後述するセンサーの製造方法により形成される。第1保護膜51は、保護膜材料で形成されたフィルムが、試薬層23を覆うように配置されて形成される。

【0147】

第1保護膜51は、プローブ12の先端から、第2所定距離にかけては配置されない。これは、プローブ12の生体への挿入のしやすさを考慮し、プローブ12の先端部をできる限り細くするためである。また、プローブ12の先端に第1保護膜51（試薬層23含む）を配置すると、生体への挿入の際に乖離する恐れがあるためである。

40

【0148】

第1保護膜51は、第2保護膜より厚い。例えば、第1保護膜51の厚み（第1保護膜51の厚みは、第1保護膜51上に配置された第2保護膜52の厚みは含まない）は、プローブ12の高さ方向において、第1面の第2所定距離上に配置された第2保護膜の厚みよりも厚い。

【0149】

第1保護膜51および第2保護膜52は、保護膜外に存在するアナライトを保護膜内に

50

透過しつつ、一方、試薬層 2 3 に含まれる物質（主に酸化還元酵素）の保護膜外への漏出を防止又は抑制する必要があるため、これら保護膜はアナライトが十分に透過でき、かつ、酸化還元酵素が透過できない又はし難いサイズの孔を有すればよく、同一の材料であってもよいし、異なる材料であってもよい。

【0150】

第 1 保護膜 5 1 は、図 1 5 に示すように、試薬層 2 3 を含む作用極 2 2 a を被覆してもよいし、図 1 6 に示すように、参照層 2 4 も被覆してもよい。

【0151】

図 1 6 は、保護膜が形成されたプローブ 1 2 を第 3 面側から見た一部側面図である。図 1 6 において、図 1 5 と同じ構成要素には同じ符号が付してある。図 1 6 に示すように、第 1 保護膜 5 1 は、参照層 2 4 も被覆してもよい。参照層 2 4 を第 1 保護膜 5 1 で覆う場合、参照層 2 4 の上面には、フィルム 2 5 は配置されなくてもよい。

10

【0152】

なお、図示していないが、第 1 保護膜 5 1 は、フィルム 2 5 から露出した対極 2 2 c（領域 X 3 部分の対極 2 2 c）も被覆してもよい。ただし、参照層 2 4 または対極 2 2 c を被覆する場合、参照極 2 2 b または対極 2 2 c は、作用極 2 2 a と同一面に配置される。

【0153】**1 b . プローブ 1 2 の製造方法**

以下では、保護膜として、ポリ（tert - ブチルメタクリレート - b - ポリ（4 - ビニルピリジン）（以後、t B u M A 4 V P と称する）を用いた場合のプローブ 1 2 の製造方法の一例を説明する。

20

【0154】

図 1 7 A - 図 1 7 D は、プローブ 1 2 の製造方法の一例を説明する図である。

【0155】**（工程 A）**

工程 A では、第 1 保護膜 5 1 の基となる保護膜シートを形成する。保護膜シートは、保護膜フィルムと称されてもよい。

【0156】

まず、保護膜材料である t B u M A 4 V P および架橋剤であるポリ（エチレングルコール）ジグリシジルエーテル（以後、P E G D G E と称する）をエタノールに溶解し、最終濃度がそれぞれ 8 %、0 . 6 2 % となるように調製する（この溶液を保護膜溶液とする）。

30

【0157】

図 1 7 A の（工程 A）に示すように、保護膜溶液 6 1 を、基材シート 6 2 上に、スキージ 6 3 を用いて均一に塗り広げ、その後乾燥させる。すなわち、基材シート 6 2 上に、第 1 保護膜 5 1 の基となる保護膜を形成する。

【0158】

基材シート上に形成される保護膜の厚みは、例えば、2 0 μ m であってもよい。1 度の塗り広げで所定の厚みに達しない場合は、複数回の重ね塗りを行ってもよい。

【0159】

所定の厚みの保護膜を形成した後、基材シートを、後述する工程 H の開口径（例えば、3 . 5 m m）とほぼ同じ径を有する形状にカットする。

40

【0160】

なお、基材シートに形成される保護膜の厚みは、5 μ m 以上 6 0 μ m 以下の範囲であってもよい。より好ましくは 1 0 μ m 以上 4 5 μ m 以下の範囲であり、さらに好ましくは 2 0 μ m 以上 4 0 μ m 以下の範囲である。

【0161】

保護膜溶液中の保護膜成分濃度および架橋剤濃度は、溶解する溶媒に対する保護膜成分の溶解限度濃度の 1 / 4 以上 1 / 2 以下の重量パーセント（w / v %）であることが望ましい。

【0162】

50

例えば、t B u M A 4 V Pのエタノールに対する溶解限度濃度は、20%程度であることから、5w/v%以上10w/v%以下であることが好ましい。また、架橋剤について P E D G E 濃度は、エタノールに対する溶解限度が1.55%程度であることから、0.39w/v%以上0.78%w/v以下であることが望ましい。

【0163】

溶解する有機溶剤について、工程Aおよび後述する工程Jではエタノールを採用しているが、保護膜溶液を溶解でき、かつ、使用する酸化還元酵素の影響（酵素活性の大きな低下を招く等）を与えなければ特に限定されない。しかしながら、溶解する有機溶剤は、アルコール系溶剤であることが好ましい。アルコール系溶剤の中でも、低級アルコール系溶剤（炭素鎖が6以下）であることが好ましく、エタノール以外には、例えば、メタノール、イソプロピルアルコールが挙げられる。また、これら有機溶剤は、複数種類を組み合わせ使用してもよい。

10

【0164】

（工程B）

図17Aの（工程B）に示すように、シート上の基板21に電極22を形成する。例えば、ポリエチレンテレフタレート（PET）といったシート状の基板21上へ、金といった電極材料をスパッタリングし、電極22を形成する。

【0165】

（工程C）

図17Aの（工程C）に示すように、作用極22a、参照極22b、および対極22cを形成する。例えば、レーザー加工を用いて、作用極22a、参照極22b、および対極22cを形成する。図17Aの（工程C）では、作用極22a、参照極22b、および対極22cが、1つの面に形成される例を示す。

20

【0166】

（工程D）

図17Bの（工程D）に示すように、参照極22b上に参照層24を形成する。例えば、参照極22b上に、Ag/AgClペーストを塗布し、その後乾燥させることにより参照層24を形成する。その際、Ag/AgClペーストは、参照極22bと、プローブ12外となる部分（プローブ12から切り離される部分）と、を跨ぐように配置する。

【0167】

なお、図17Bの（工程D）は、図17Aの（工程C）の点線枠A31部分を拡大した図である。図17Bの（工程D）には、基板21上に形成された参照極22b、溝A1、A2、およびAg/AgClペーストが示してある。図17Bの（工程D）では、プローブ12の頭部、先端部、試薬層23、およびフィルム25の図示を省略している。

30

【0168】

（工程E）

図17Bの（工程E）に示すように、シート状の基板21上に第1フィルム71（フィルム25とは異なるフィルム）を貼り付ける。第1フィルム71は、試薬層23が形成される部分と、対極22cが露出する部分（例えば、図14に示す領域X3の部分）とに開口を有する。

40

【0169】

以下では、第1フィルム71およびフィルム25の、試薬層23が形成される部分の開口を、第1開口と称することがある。第1フィルム71およびフィルム25の、対極22cが露出する部分の開口を、第2開口と称することがある。なお、図17Bの（工程E）の矢印A32は、第1フィルム71の第1開口を示す。第1フィルム71の第2開口は、図示を省略している。

【0170】

第1フィルム71としては、例えば、試薬塗布の観点により、第1フィルム71上の液体との接触角度が開口部の液体との接触角度より高いことが好ましく、その差は大きいほど好ましい。

50

【0171】

第1フィルム71の第1開口の径は、例えば、2.5mmであってもよい。また、第1フィルム71においては、第2開口は形成されなくてもよい。

【0172】

(工程F)

図17Cの(工程F)に示すように、シート状の基板21に貼り付けられた第1フィルム71の第1開口に、試薬液をアプライし、試薬層23を形成する。

【0173】

(工程G)

図17Cの(工程G)に示すように、試薬層23および電極材料部分(作用極22a)をトリミングする(トリミングについては、第1の実施の形態を参照)。なお、第2の実施の形態におけるプローブ12では、トリミング(工程G)は行われなくてもよい。

10

【0174】

(工程H)

工程Eにて貼り付けた第1フィルム71を基板21から剥がす。そして、図17Cの(工程H)に示すように、第1開口および第2開口を有するフィルム25をシート状の基板21に貼り付ける。フィルム25の第1開口は、試薬層23の部分に位置し、第2開口は、対極22cの領域X3の部分に位置する。参照層24の上面は、フィルム25により覆われる。図17Cの(工程H)では、フィルム25の第2開口は、図示を省略している。

【0175】

なお、フィルム25の第1開口の径は、第1フィルム71の第1開口の径よりも大きく、例えば、3.5mmであってもよい。すなわち、フィルム25の第1開口は、試薬層23を囲む大きさを有すればよい。

20

【0176】

(工程I)

図17Dの(工程I)に示すように、フィルム25の第1開口にエタノール72をアプライする。例えば、第1開口を覆う程度のエタノール72をアプライする。第1開口の径が3.5mmだとすると、概ね3 μ l以上5 μ l以下程度のエタノール72をアプライする。

【0177】

なお、フィルム25は、フィルム25上に接触した液体(この場合、エタノール72)とフィルム25とで形成される接触角と、第1開口中の液体(この場合、エタノール72)とで形成される接触角を比較した場合、前者の接触角の方が大きくなるようなフィルム25の材料を選択することが好ましい。なぜなら、アプライした液体(この場合、エタノール72)が第1開口から漏出しないよう、その液体を第1開口に留めておくためである。そして、両者の接触角の差は、大きいほど好ましい。両者の接触角の差は、例えば、20°以上であることが好ましく、より好ましくは35°以上であり、50°以上であれば、さらに好ましい。

30

【0178】

(工程J)

図17Dの(工程J)に示すように、工程Aにて形成およびカットした保護膜シート73を、矢印A33に示すように、フィルム25の第1開口に配置(載置)する。そして、工程Iにてアプライしたエタノール72を乾燥させる。これにより、保護膜シート73は、エタノール72により部分的に溶解されつつ、乾燥していくため、試薬層23に密着した第1保護膜51を形成できる。

40

【0179】

(工程K)

図17Eの(工程K)に示すように、シート状の基板21を、プローブ12の形状となるようにカットする。

【0180】

50

(工程 L)

図 17E の (工程 L) に示すように、カットしたプローブ 12 を、工程 A と同組成の保護膜溶液 (異なる組成であってもよい) にディップし、乾燥させる。ディップおよび乾燥は、例えば、1 以上 3 以下のいずれかの回数で繰り返してもよい。これにより、プローブ 12 に第 2 保護膜 52 が形成される。

【0181】

第 2 保護膜 52 の厚みは、第 1 保護膜 51 の厚みの 5% 以上 60% 以下の範囲とすることが好ましい。また、第 2 保護膜 52 の厚みは、10% 以上 50% 以下の範囲とすることがより好ましく、20% 以上 40% 以下の範囲とすることがさらに好ましい。

【0182】

プローブ 12 をディップする保護膜溶液に、工程 A の保護膜溶液と同じもの採用した場合、1 回のディップで 1 μ m 以上 4 μ m 以下、2 回のディップで 2 μ m 以上 8 μ m 以下、3 回のディップで 3 μ m 以上 12 μ m 以下の厚みの第 2 保護膜 52 を形成できる。

【0183】

2. 塗布工法について

2a. プローブ 12 の構成

塗布工法によって製造されるプローブ 12 も、フィルム貼り付け工法によって製造されるプローブ 12 と構成は基本的に同じである。以下では、構成の相違点について説明する。

【0184】

図 18 は、保護膜が形成されたプローブ 12 を第 3 面側から見た一部側面図である。図 19 は、図 18 のプローブ 12 の先端部分における上面図である。塗布工法では、第 1 保護膜 51 の形状が、フィルム貼り付け工法によって形成される第 1 保護膜 51 (例えば、図 15 を参照) の形状と異なる。

【0185】

図 18 および図 19 に示すように、塗布工法によって形成される第 1 保護膜 51 は、プローブ 12 の生体への挿入方向に沿った方向における両端が盛り上がる。別言すれば、第 1 保護膜 51 は、プローブ 12 の生体への挿入方向における両端において、凸形状を有する。

【0186】

以下では、第 1 保護膜 51 の盛り上がった部分を外縁部と称することがある。外縁部の幅は、図 18 に示すように、第 3 所定距離を有する。また、第 1 保護膜 51 の外縁部に挟まれた領域を内部と称することがある。

【0187】

以下のプローブ 12 の製造方法において説明するが、塗布工法では、試薬層 23 の部分に保護膜溶液を滴下し乾燥させ、第 1 保護膜 51 を形成する。保護膜溶液が乾燥する際に、外縁部にコーヒーリングが形成されるため、第 1 保護膜 51 には、外縁部 (盛り上がった部分) が形成される。外縁部は、コーヒーリングに相当する部分であり、内部は、コーヒーリング以外に相当する部分と捉えることができる。

【0188】

なお、以下のプローブ 12 の製造方法において説明する基板 21 のカットによって、プローブ 12 の挿入方向に沿った方向における外縁部は、プローブ 12 から切り離される (取り除かれる)。これに対し、プローブ 12 から切り離されない作用極 22a 上 (別言すれば、カット後においてプローブ 12 に残る作用極 22a 上) に、例えば、円形状に第 1 保護膜 51 が形成された場合、円形状のコーヒーリング (外縁部) が形成される。すなわち、第 1 保護膜 51 の外縁部は、少なくとも、プローブ 12 の生体への挿入方向における両端において含まれることになる。

【0189】

第 1 保護膜 51 は、図 18 に示すように、試薬層 23 を含む作用極 22a を被覆してもよいし、図 20 に示すように、参照層 24 も被覆してもよい。

【0190】

10

20

30

40

50

図 20 は、保護膜が形成されたプローブ 12 を第 3 面側から見た一部側面図である。図 20 において、図 18 と同じ構成要素には同じ符号が付してある。図 20 に示すように、第 1 保護膜 51 は、参照層 24 も被覆してもよい。参照層 24 を第 1 保護膜 51 で覆う場合、参照層 24 の上面には、フィルム 25 は配置されなくてもよい。

【0191】

なお、図示していないが、第 1 保護膜 51 は、フィルム 25 から露出した対極 22c (領域 X3 部分の対極 22c) も被覆してもよい。ただし、参照層 24 または対極 22c を被覆する場合、参照極 22b または対極 22c は、作用極 22a と同一面に配置される。

【0192】

2b. プローブ 12 の製造方法

以下では、生体保護膜として、tBuMA4VP を用いた場合のプローブ 12 の製造方法の一例を以下に示す

【0193】

図 21A - 図 21D は、プローブ 12 の製造方法の一例を説明する図である。

【0194】

(工程 A)

図 21A の (工程 A) に示すように、シート上の基板 21 に電極 22 を形成する。例えば、ポリエチレンテレフタレート (PET) といったシート状の基板 21 上へ、金といった電極材料をスパッタリングし、電極 22 を形成する。

【0195】

(工程 B)

図 21A の (工程 B) に示すように、作用極 22a、参照極 22b、および対極 22c を形成する。例えば、レーザー加工を用いて、作用極 22a、参照極 22b、および対極 22c を形成する。図 21A の (工程 B) では、作用極 22a、参照極 22b、および対極 22c が、1 つの面に形成される例を示す。

【0196】

(工程 C)

図 21A の (工程 C) に示すように、参照極 22b 上に参照層 24 を形成する。例えば、参照極 22b 上に、Ag/AgCl ペーストを塗布し、その後乾燥させることにより参照層 24 を形成する。その際、Ag/AgCl ペーストは、参照極 22b と、後述する工程 K のカット処理において基板 21 をカットした際に、プローブ 12 外となる部分 (プローブ 12 から切り離される部分) と、を跨ぐように配置する。

【0197】

(工程 D)

図 21B の (工程 D) に示すように、シート状の基板 21 上に第 1 フィルム 71 (フィルム 25 とは異なるフィルム) を貼り付ける。第 1 フィルム 71 は、試薬層 23 が形成される部分と、対極 22c が露出する部分 (例えば、図 18 に示す領域 X3 の部分) とに開口を有する。

【0198】

以下では、第 1 フィルム 71 およびフィルム 25 の、試薬層 23 が形成される部分の開口を、第 1 開口と称することがある。第 1 フィルム 71 およびフィルム 25 の、対極 22c が露出する部分の開口を、第 2 開口と称することがある。なお、図 21B の (工程 D) の矢印 A32 は、第 1 開口を示す。第 2 開口は、図示を省略している。

【0199】

第 1 フィルム 71 としては、例えば、試薬塗布の観点により、第 1 フィルム 71 上の液体との接触角度が開口部の液体との接触角度より高いことが好ましく、その差は大きいほど好ましい。

【0200】

第 1 フィルム 71 の第 1 開口の径は、例えば、2.5 mm であってもよい。また、第 1 フィルム 71 においては、第 2 開口は形成されなくてもよい。

10

20

30

40

50

【0201】

(工程E)

図21Bの(工程E)に示すように、シート状の基板21に貼り付けられた第1フィルム71の第1開口に、試薬液をアプライし、試薬層23を形成する。

【0202】

(工程F)

図21Cの(工程F)に示すように、試薬層23および電極材料部分(作用極22a)をトリミングする(トリミングについては、第1の実施の形態を参照)。なお、第2の実施の形態におけるプローブ12では、トリミング(工程F)は行われなくてもよい。

【0203】

(工程G)

工程Dにて貼り付けた第1フィルム71を基板21から剥がす。そして、図21Cの(工程G)に示すように、第1開口および第2開口を有するフィルム25をシート状の基板21に貼り付ける。フィルム25の第1開口は、試薬層23の部分に位置し、第2開口は、対極22cの領域X3の部分に位置する。参照層24の上面は、フィルム25により覆われる。

【0204】

なお、フィルム25の第1開口の径は、第1フィルム71の第1開口の径よりも大きく、例えば、3.2mmであってもよい。すなわち、フィルム25の第1開口の径は、試薬層23を囲む大きさを有すればよい。

【0205】

(工程H)

図21Cの(工程H)に示すように、フィルム25の第1開口に保護膜溶液74をアプライする。例えば、第1開口を覆う程度の保護膜溶液74をアプライする。そして、アプライした保護膜溶液74を乾燥させ、第1保護膜51を形成する。

【0206】

なお、フィルム25は、フィルム25上に接触した液体(この場合、保護膜溶液74)とフィルム25とで形成される接触角と、第1開口中の液体(この場合、保護膜溶液74)とで形成される接触角を比較した場合、前者の接触角の方が大きくなるようなフィルム25の材料を選択することが好ましい。なぜなら、アプライした液体(この場合、保護膜溶液74)が第1開口から漏出しないよう、その液体を第1開口に留めておくためである。そして、両者の接触角の差は、大きいほど好ましい。両者の接触角の差は、例えば、20°以上であることが好ましく、より好ましくは35°以上であり、50°以上であれば、さらに好ましい。

【0207】

保護膜溶液74は、tBUMA4VPおよび架橋剤であるポリ(エチレングルコール)ジグリシジルエーテル(以後、PEGDGEと称する)をエタノールに溶解し、最終濃度がそれぞれ8%、0.62%となるように調製して作成する。

【0208】

乾燥温度は、例えば、10以上65以下の範囲で行われてもよい。乾燥は、例えば、数分以上数十分以下行われてもよい。

【0209】

(工程I)

図21Dの(工程I)に示すように、シート状の基板21を、プローブ12の形状となるようにカットする。

【0210】

(工程J)

図21Dの(工程J)に示すように、カットしたプローブ12を、工程Hと同組成の保護膜溶液(異なる組成であってもよい)にディップし、乾燥させる。ディップおよび乾燥は、例えば、1以上3以下のいずれかの回数で繰り返してもよい。これにより、プローブ

10

20

30

40

50

12に第2保護膜52が形成される。

【0211】

第2保護膜52の厚みは、第1保護膜51の厚みの5%以上60%以下の範囲とすることが好ましい。また、第2保護膜52の厚みは、10%以上50%以下の範囲とすることがより好ましく、20%以上40%以下の範囲とすることがさらに好ましい。

【0212】

プローブ12をディップする保護膜溶液に、工程Aの保護膜溶液と同じもの採用した場合、1回のディップで1 μ m以上4 μ m以下、2回のディップで2 μ m以上8 μ m以下、3回のディップで3 μ m以上12 μ m以下の厚みの第2保護膜52を形成できる。

【0213】

図22は、工程Hにおいて形成された第1保護膜51の形状例を説明する図である。図22には、第1保護膜51の上面図と、そのA-A矢視断面図とが示してある。また、図22に示す点線X11は、工程Iにおいてカットされるカットラインを示す。

【0214】

図22に示すように、第1保護膜51は、工程H後において、円形状のコーヒーリングを有する。工程Iのカットによって、プローブ12には、円形状のコーヒーリングのうち、点線枠X12で囲まれた部分が残る。すなわち、第1保護膜51は、第1保護膜51のプローブ12の生体への挿入方向における両端において、外縁部を有する。

【0215】

以上説明したように、生体内に挿入され、アナライトを測定するセンサー1のプローブ12は、基板21と、基板21上に形成された電極22と、電極22上に形成された試薬層23と、試薬層23上に形成された第1保護膜51と、第1保護膜51より薄い、第1保護膜51上に形成された第2保護膜52と、を有する。

【0216】

このように、センサー1は、試薬層23上に第1保護膜51を形成し、第1保護膜51上に第1保護膜51より薄い第2保護膜52を形成するので、試薬層23の保護膜形成のための工程数が低減され、厚さや形状のばらつきが抑制される。従って、センサー1は、簡易に製造でき、性能のばらつきが抑制される。

【0217】

例えば、プローブ12の少なくとも試薬層23部分を含む位置に、予め製造した所定の厚みを有するシート状の第1保護膜51を貼り付ける。または、プローブ12の少なくとも試薬層23部分を含む位置に、所定の厚みを有するペースト状の第1保護膜51を塗布する。

【0218】

ここで、第2保護膜52を形成するディップは、1以上5以下、好ましくは、1以上3以下の回数の浸漬および乾燥を繰り返すものであって、第1保護膜51部分のプローブ12表面を被覆できる回数でよい。

【0219】

これにより、センサー1は、試薬層23の保護膜形成のための工程数が低減され、簡易に製造できる。また、センサー1は、ある程度厚く形成した第1保護膜51上に第1保護膜51より薄い第2保護膜52を形成することで、保護膜の厚みや形状のばらつきを抑制でき、性能のばらつきを抑制できる。

【0220】

以下、用語等について説明する。上記で行った説明と重複する部分も含まれる。

【0221】

(基板)

代表的なものとして、基板には、ポリエチレンフタレートが挙げられる。ただし、柔軟性、易加工性、耐熱性を有する樹脂材料やプラスチック材料であれば特に限定されない。他の例としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート系の汎用プラスチックが挙げられる。また、基板に高い耐熱性が要求されるような場合は

10

20

30

40

50

ポリイミドが好ましい。

【0222】

(電極)

作用極および対極に採用する電極材料は、導電性、安定性(酸化し難い、耐塩性)を有する金属、炭素材料であれば特に限定されない。このような電極材料の例としては、金、白金、パラジウム、カーボンが挙げられる。金属材料を使用する場合には、基板に電極材料をスパッタリング、蒸着、印刷、メッキ、スピンコートにより形成することができる。

【0223】

また、カーボンを使用する場合には、カーボンペーストを用いてスクリーン印刷で電極を形成してもよい。第1面に作用極、第2面に対極を設ける構成とする場合には、第1面と第2面の電極材料を同一にしてもよいし、異なる電極材料にしてもよい。

10

【0224】

また、対極は、例えば、測定結果の精度向上のために、複数の異なる条件での電気信号を取得する必要があるような場合には、複数の対極を設けてもよい。例えば、第1対極(第1対極リード)および第2対極(第2対極リード)の両方を第1面または第2面に設けてもよいし、第1対極(第1対極リード)を第1面に設け、第2対極(第2対極リード)を第2面に設ける構成であってもよい。

【0225】

(参照層)

参照層には、Ag/AgClが使用されてもよい。Ag/AgClを参照層として形成する工法としては、めっき工法、スクリーン印刷工法、および塗布工法の3つが挙げられるが、上記では、一例として塗布工法を挙げている。

20

【0226】

(絶縁層)

絶縁層は、フィルムまたはレジストインキで形成される。フィルムは、基本的に基板と同じ材質であって、フィルムに粘着シート(例えば、アクリル系、ゴム系、ホットメルト系)が張り付いたものを使用することが好ましい。しかしながら、粘着シート単体をフィルムとしてもよい。

【0227】

また、その他の例としては、熱・光可塑性レジストフィルムが挙げられる。フィルムとしては、汎用性プラスチックフィルムであって、さらに、試薬塗布の観点で液体との接触角度が、“フィルム表面の接触角度>フィルム開口部の接触角度”の関係性を有する材質を採用する。ここでいう、フィルム開口部とは、試薬層を滴下・形成する前の作用極表面のことを指し、すなわち、第1電極材料のことをいう。仮にこのような接触角度を持たない材質であっても、フィルム表面に撥水加工、開口部に親水処理の少なくともいずれかを処理することで、前記接触角度の関係性を有するようになることもできる。

30

【0228】

フィルムは、概ね1 μm 以上250 μm 以下の範囲から選択される厚みを有し、好ましくは3 μm 以上50 μm 以下、より好ましくは5 μm 以上30 μm 以下の厚みを有する。絶縁層は、レジストインキで形成するよりも、第1の実施の形態および第2の実施の形態で説明したように、フィルムを採用する方が望ましい。

40

【0229】

(試薬層)

試薬層には、少なくともアナライトに対して酸化還元反応する酸化還元酵素が含まれる。酸化還元酵素の中でもオキシダーゼ系の酵素を採用する場合は、試薬層の中には電子メディエータを含める構成であってもよいし、含めない構成(生成した過酸化水素を検出する系)であってもよい。一方、デヒドロゲナーゼ系の酵素を採用する場合には、試薬層の中には電子メディエータが含まれる。

【0230】

(生体保護膜)

50

生体保護膜は、試薬層に含まれる物質（主に酸化還元酵素）の保護膜外への漏出を防止または抑制するものであり、かつ、保護膜外に存在するアナライトが試薬層の存在する保護膜内に透過可能な孔を有するものである。従って、生体保護膜は、このような機能を有するポリマーであれば特に限定されない。

【0231】

また、生体保護膜は、少なくとも試薬層を被覆できるように配置する必要がある。さらに、センサーのプローブは、生体内に挿入して使用されるため、その表面を被覆する生体保護膜は、タンパク質や細胞が吸着しない、または、吸着し難い生体適合性を有すること、一般的にはそのような性質を有するポリマーを採用することが好ましい。

【0232】

（ポリマー）

生体保護膜に採用されるポリマーとしては、単一のモノマーから構成されるポリマーと、2種以上のモノマーから構成されるコポリマーのいずれであってもよい。また、コポリマーとしては、ランダム共重合、交互共重合およびブロック共重合のいずれの共重合で構成されたコポリマーを採用してもよい。

【0233】

ポリマーは、重合度が100以上のものであって、分子量が10,000以上1,000,000以下の範囲のものが好ましく、30,000以上500,000以下の範囲のものがより好ましく、50,000以上200,000以下の範囲のものがより好ましい。

【0234】

また、2種のモノマーから構成されるコポリマー（一方のモノマーの構造骨格を第1構造骨格、もう一方のモノマーを第2構造骨格と称する）であれば、2つの構造骨格の比率は、第1構造骨格を100とした場合、第2構造骨格の比率は、25以上400以下の範囲のものが好ましく、50以上200以下の範囲のものがより好ましく、75以上150以下の範囲のものがより好ましい。

【0235】

また、3種のモノマーから構成されるコポリマー（3つのモノマーの構造骨格をそれぞれ第1構造骨格、第2構造骨格および第3構造骨格と称する）であれば、3つの構造骨格の比率は、第1構造骨格を100とした場合、第2構造骨格および第3構造骨格の比率は、いずれも1以上400以下の範囲のものが好ましく、3以上100以下の範囲のものがより好ましく、5以上50以下の範囲のものがより好ましい。

【0236】

ポリマー（コポリマーだけでなく、単一のモノマーから構成されるポリマーも含む）は、第1構造骨格として複素環式化合物を含むポリマーであることが好ましく、より好ましくは含ヘテロ原子複素環式化合物であることが好ましく、さらに好ましくは含窒素複素環式化合物であることが好ましい。

【0237】

このようなポリマーとしては、含窒素複素環式化合物を第1構造骨格とするポリマー以外のものであれば、ポリウレタン、シリコン系ポリマー、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン-co-テトラフルオロエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリフッ化ビニリデン、ポリブチレンテレフタレート、ポリメチルメタクリレート、ポリエーテルエーテルケトン、ポリウレタン、セルロース系ポリマー、ポリスルホン等が挙げられる。

【0238】

具体的例として、第1構造骨格として含窒素複素環式化合物を含むポリマーを用いて説明すると、単一のモノマーから構成されるポリマーとしては、ビニルピリジン類を第1構造骨格とするポリビニルピリジン類やビニルイミダゾール類を第1構造骨格とするポリビニルイミダゾール類が挙げられる。この例の具体的な化合物は、ポリビニルピリジン類としては、例えば、ポリ(4-ビニルピリジン)、ポリ(3-ビニルピリジン)、ポリ(2-ビニルピリジン)、ビニルイミダゾール類としては、ポリ(1-ビニルイミダゾール)、

10

20

30

40

50

ポリ(2-ビニルイミダゾール)、ポリ(4-ビニルイミダゾール)等が挙げられる。

【0239】

また、含窒素複素環式化合物含むコポリマーの中で第1および第2構造骨格で構成されるものとしては、例えば、スチレン類やメタクリレート類を第2構造骨格とするものが挙げられる。この例の具体的な化合物としては、例えば、ポリ(tert-ブチルメタクリレート-b-ポリ(4-ビニルピリジン))がある。

【0240】

さらに、含窒素複素環式化合物含むコポリマーの中で第1、第2および第3構造骨格で構成されるものとしては、第3構造骨格として、スチレン類(第2構造骨格がメタクリレート類の場合)やメタクリレート類(第2構造骨格がスチレン類の場合)のものが挙げられる。この例の具体的な化合物としては、例えば、ポリ(スチレン-co-4-ビニルピリジン-co-オリゴ[(プロピレングルコールメチルエーテルメタクリレート)ランダム])等がある。

10

【0241】

また、これらポリマーを用いて生体保護膜を形成するためには、架橋剤を用いてポリマー間を共有結合により結合させることが好ましい。架橋剤を用いることで、生体保護膜としての網目を形成したり、長期間のセンサーの使用による生体保護膜の膨潤を防ぎ、生体保護膜の形状を維持したり、グルコースの透過性を一定に保ったりする上で有用であると考えられるからである。

【0242】

また、架橋剤に一定の機能を持たすことも可能である。例えば、本件で採用しているポリマーであるtBuMA4VPの例では、架橋剤としてPEGDGE(より具体的にはPEGDGE1000)を採用している。このPEGDGEは、架橋剤としての役割に加え、生体保護膜に親水性を付与する役割を有している。

20

【0243】

なお、採用する架橋剤やその添加量としては、採用するポリマーに応じて適宜選択することができるが、グリシジル基を少なくとも2つ有する分子構造を持つ架橋剤である必要があり、具体的例としては、ポリ(エチレングリコール)ジグリシジルエステルやポリ(プロピレングリコール)ジグリシジルエステルが挙げられる。

【0244】

(酸化還元酵素)

例えば、アナライトがグルコースであるならば、酸化還元酵素の例として、グルコースオキシダーゼおよびグルコースデヒドロゲナーゼが挙げられる。グルコースデヒドロゲナーゼに関しては、FAD結合型グルコース脱水素酵素がマルトースに対して反応性が低い観点から望ましく、例えば、アスペルギルス属(オリゼやテレウス)やムコール属のFAD結合型グルコースデヒドロゲナーゼが好ましい。

30

【0245】

(電子メディエータ)

電子メディエータとしては、例えば、オスmium錯体、ルテニウム錯体、キノン類化合物、フェナジン類化合物、フェロセン類化合物等及びこれらの誘導体等が挙げられる。オキシダーゼ系の酸化還元酵素を採用し、電子メディエータを採用しない場合には、グルコースとの反応により生成した過酸化水素を検出する。

40

【0246】

また、電子メディエータは、リンカーを介してポリマーと結合している構成であってもよい。この構成は、(保護膜を有する)埋め込み型電気化学式センサーを構成するにあたって、保護膜外(いわゆる生体内)に電子メディエータの流出を防止・抑制する上で好ましい構成である。

【0247】

(プローブの大きさ(幅))

プローブの幅は、生体への埋め込みを考慮すると、概ね70μm以上1700μm以下

50

の範囲内の幅を有することが望ましい。好ましくは70 μm以上600 μm以下、より好ましくは70 μm以上400 μm以下である。

【0248】

以上、図面を参照しながら実施の形態について説明したが、本開示はかかる例に限定されない。当業者であれば、特許請求の範囲に記載された範疇において、各種の変更例または修正例に想到し得ることは明らかである。そのような変更例または修正例についても、本開示の技術的範囲に属するものと了解される。

【0249】

また、本開示の趣旨を逸脱しない範囲において、実施の形態における各構成要素は任意に組み合わせられてよい。

【0250】

例えば、第2の実施の形態で説明したプローブ12は、第1の実施の形態で説明したプローブ12と同様に、トリミング部が形成されてもよい。

【0251】

また、第2の実施の形態で説明したプローブ12は、図10で説明したように、フィルム25の一部が、試薬層23の挿入方向の両端において、試薬層23の上に重なってもよい。また、挿入方向側のフィルム25は、形成されなくてもよい。

【0252】

本出願は、2020年2月28日に出願された米国仮出願第62/983,013号からの優先権の利益を主張するものであり、米国仮出願第62/983,013号の参照によりその全体が援用される。

【産業上の利用可能性】

【0253】

本開示は、バイオセンサー、例えば、CGMセンサーに有用である。

【符号の説明】

【0254】

- 1 センサー
- 2 生体
- 11 本体
- 12 プローブ
- 21 基板
- 22 電極
- 22a 作用極
- 22b 参照極
- 22c 対極
- 23 試薬層
- 24 参照層
- 25 フィルム
- 31 上面
- 32 裏面
- 33, 34 側面
- 35, 36 トリミング部
- 51 第1保護膜
- 52 第2保護膜
- 61, 74 保護膜溶液
- 62 基材シート
- 63 スキージ
- 71 第1フィルム
- 72 エタノール
- 73 保護膜シート

10

20

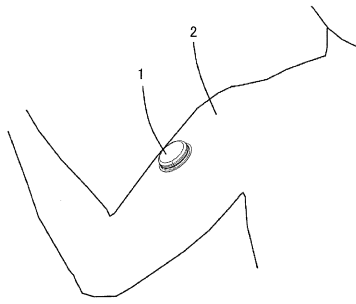
30

40

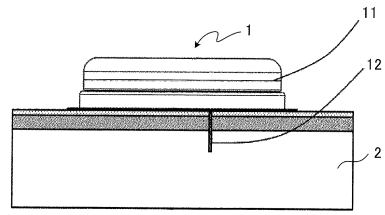
50

【図面】

【図 1】

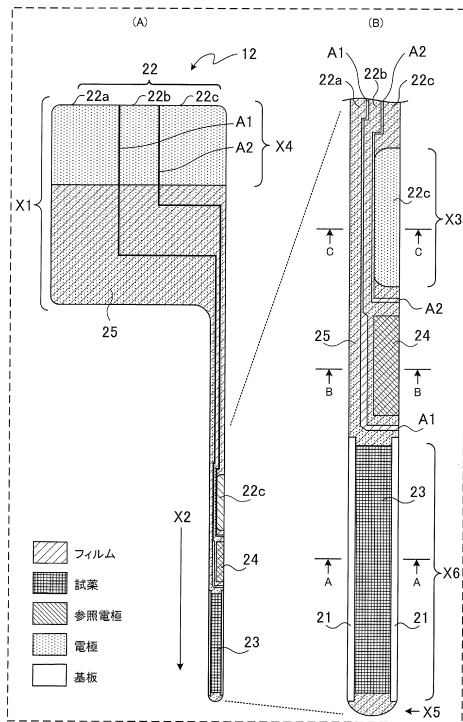


【図 2】

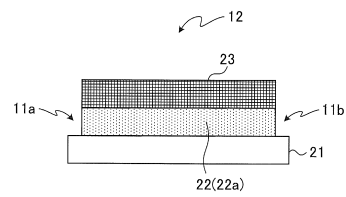


10

【図 3】



【図 4 A】



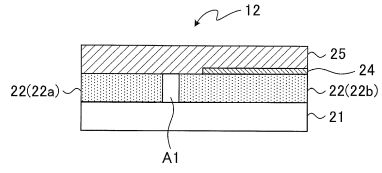
20

30

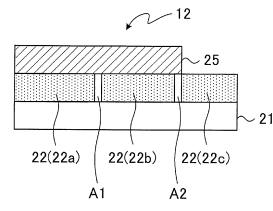
40

50

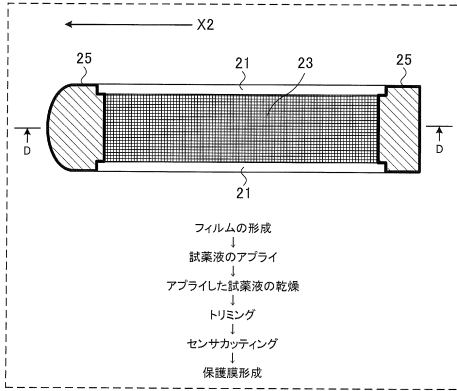
【図 4 B】



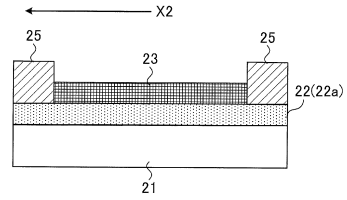
【図 4 C】



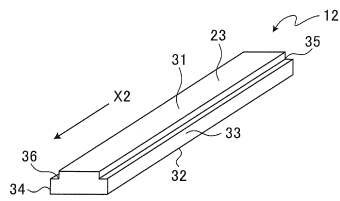
【図 5】



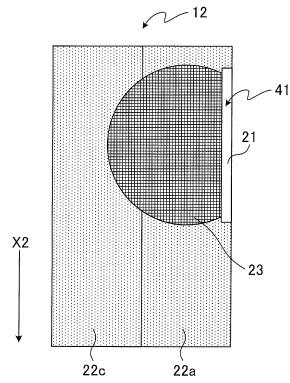
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

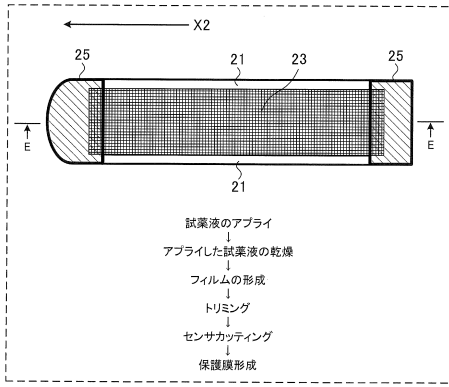
20

30

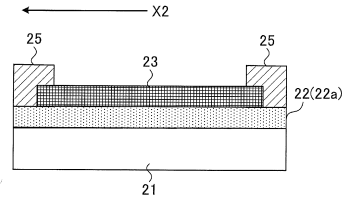
40

50

【図 9】

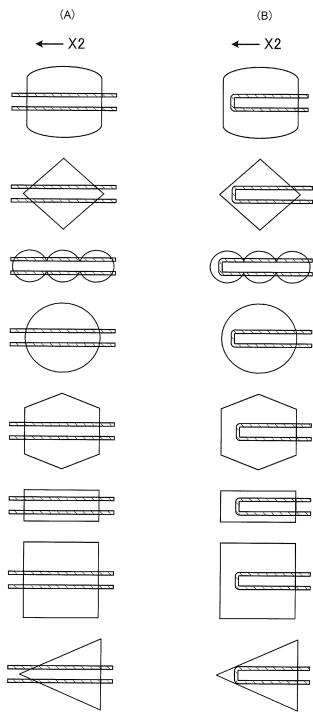


【図 10】

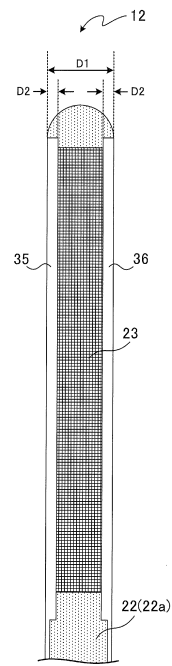


10

【図 11】



【図 12】



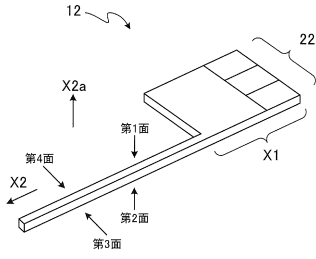
20

30

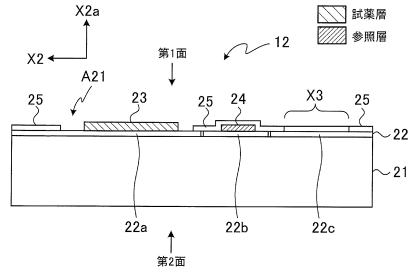
40

50

【圖 1 3】

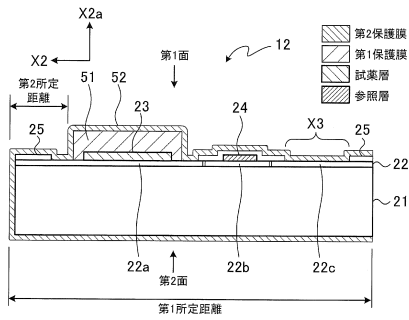


【圖 1 4】

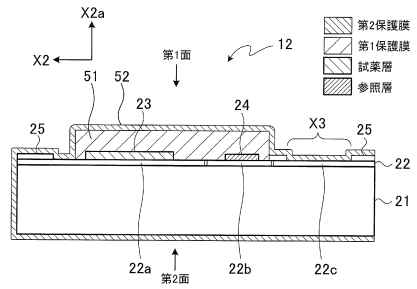


10

【圖 1 5】



【圖 1 6】



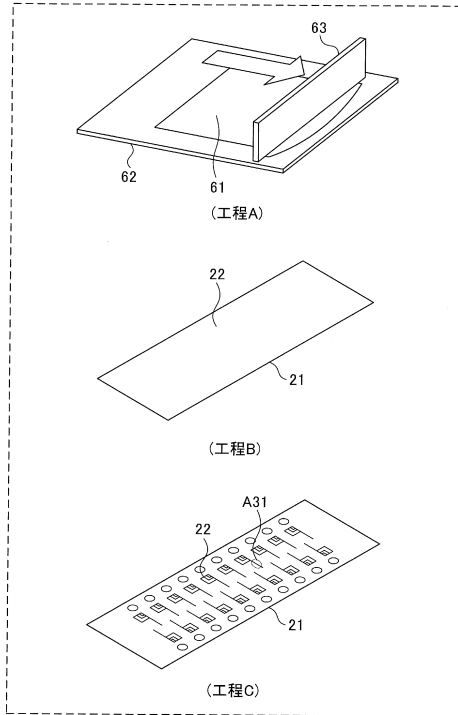
20

30

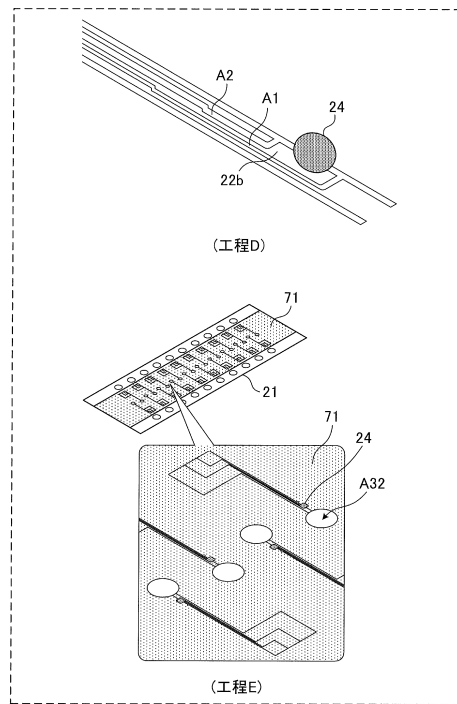
40

50

【図17A】



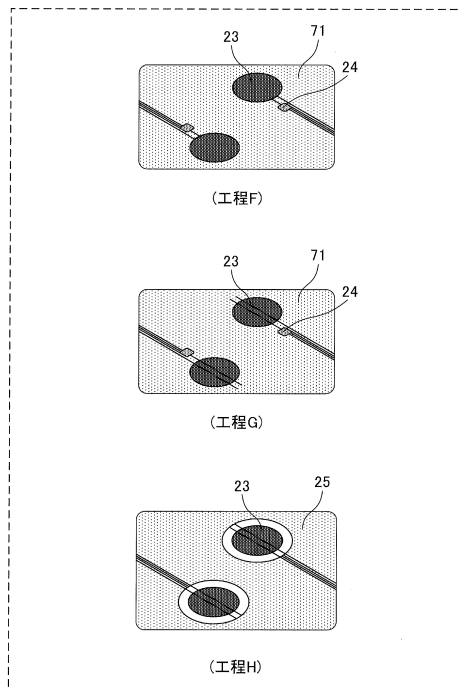
【図17B】



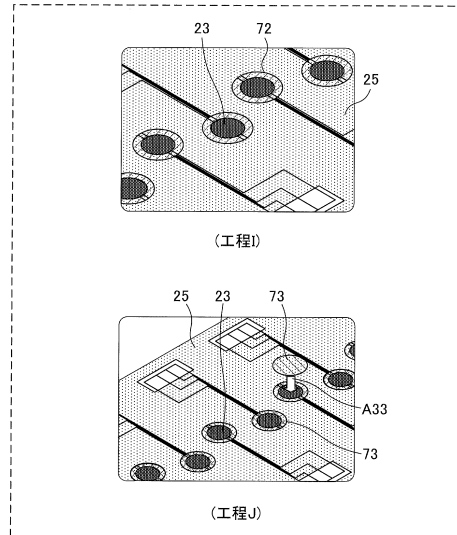
10

20

【図17C】



【図17D】

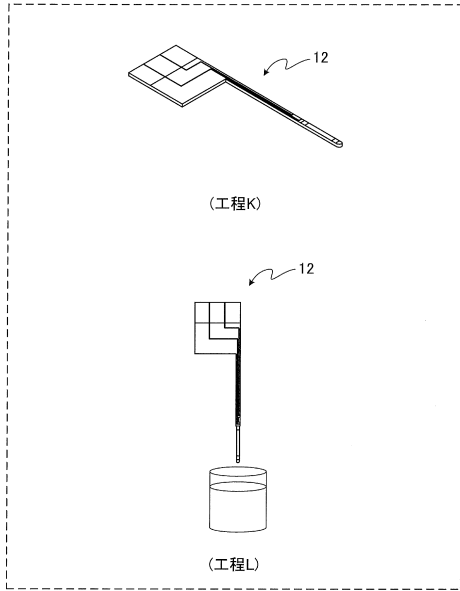


30

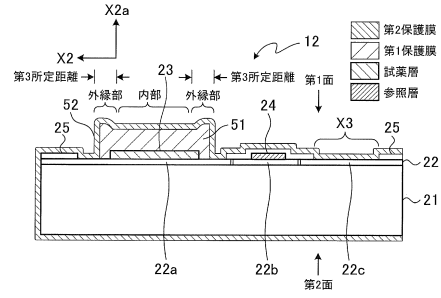
40

50

【 17 E 】



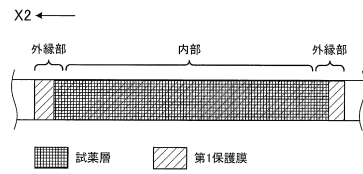
【 18 】



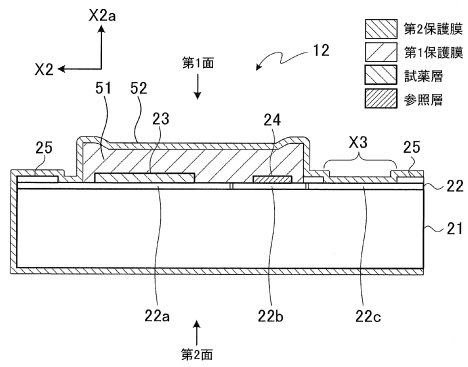
10

20

【 19 】



【 20 】

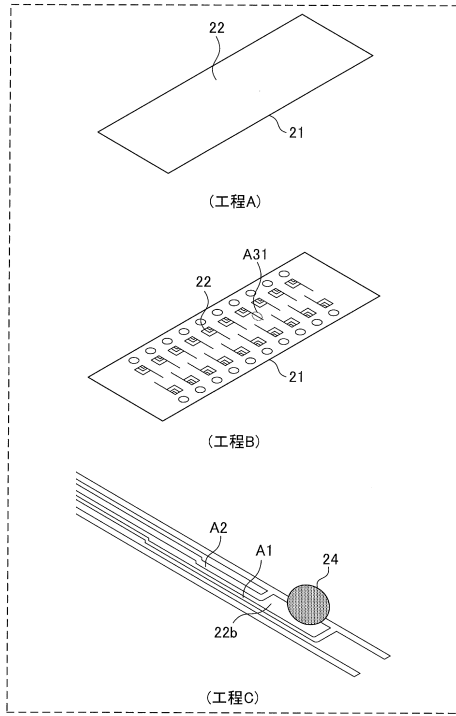


30

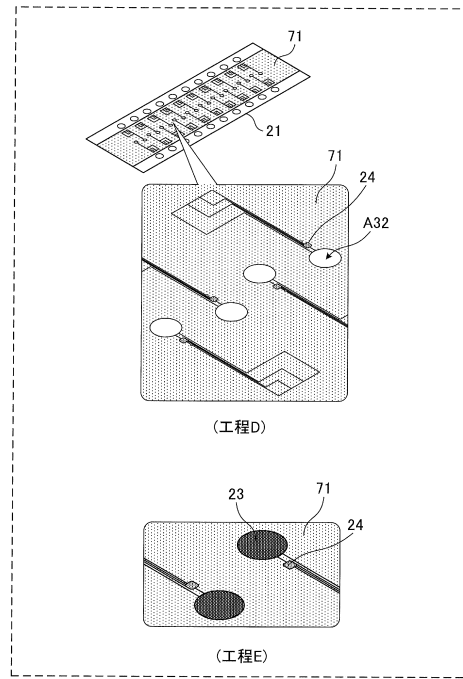
40

50

【図 2 1 A】



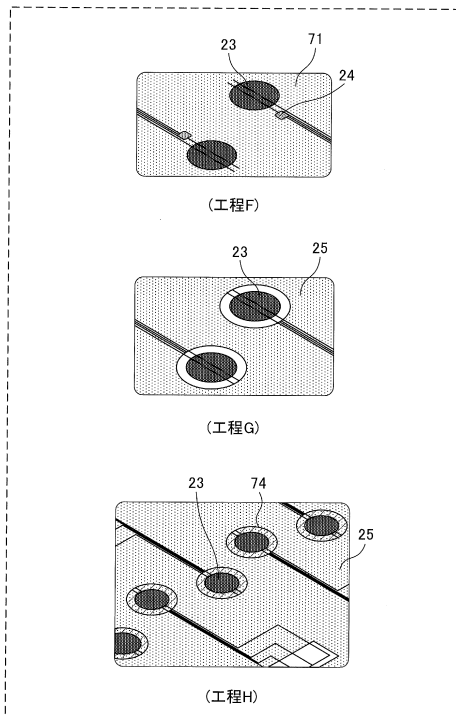
【図 2 1 B】



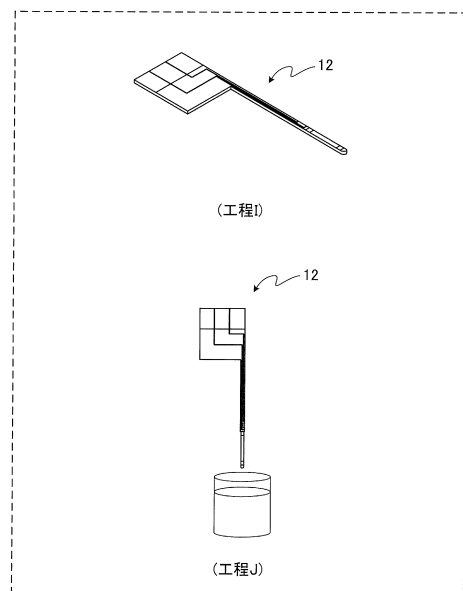
10

20

【図 2 1 C】



【図 2 1 D】

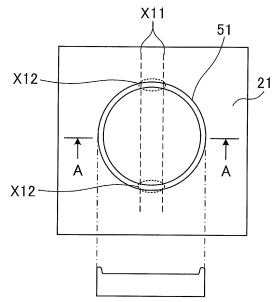


30

40

50

【 2 2 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- 愛媛県東温市南方 2 1 3 1 番地 PHC 株式会社内
(72)発明者 松井 昌朋
愛媛県東温市南方 2 1 3 1 番地 PHC 株式会社内
(72)発明者 末吉 真人
愛媛県東温市南方 2 1 3 1 番地 PHC 株式会社内
審査官 外山 未琴
(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 1 8 7 9 4 3 (W O , A 1)
特表 2 0 1 2 - 5 1 9 0 3 8 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 9 / 1 4 6 7 8 8 (W O , A 1)
特開 2 0 0 7 - 1 3 0 4 8 2 (J P , A)
特表 2 0 0 8 - 5 1 0 1 5 4 (J P , A)
(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 B 5 / 1 4 7 3