

Work flow for integration of analytical and physical-chemical methods for LN into related CIPAC methods for corresponding active ingredients

LN の分析方法および物理化学的性質の測定方法を関係する有効成分に係る CIPAC 法に統合するためのワークフロー

CIPAC 4567/R (2009)

目的

本文書は、長期残効型殺虫性蚊帳（LN）のデータパッケージの WHO への提出と、それに対応する分析方法の CIPAC への提出を計画しているデータ提案者に手引き書（ガイダンス）を与えるためのものである。LN 規格のための指針におけるデータ要求と CIPAC の農薬の分析方法の作成と検証に関する指針との間のギャップを埋めることを目的としており、WHOPES の有効性試験は対象としていない。本文書では、LN 規格指針の条項を説明し、共同で試験された分析方法が関与している場合、それぞれのデータ要求をどのように満たせばよいかを説明している。

はじめに

殺虫剤を含浸させた長期残効性蚊帳（LN）は、マラリアのような媒介性疾患の予防と制御のための用具（デバイス）として重要性を増している。これらの LN 製剤は、一般的に市販の殺虫剤と布地である蚊帳を一体化して長持ちさせるものであるため、分析および物理化学的な評価について国際的に合意された基準が必要となる。対象となる昆虫の迅速なノックダウンとそれに続く十分に高い死亡率を達成するために、現時点では、物理的バリアとしてのネットとの組み合わせに最も適していると思われる有効成分は、デルタメトリン、ペルメトリン、アルファシペルメトリン、ラムダシハロトリンなどのピレスロイド系化合物である。

必要なデータは、FAO と WHO の「農薬の規格に係る手順書」（初版の 2006 年 3 月改訂版）に記載されている LN 規格の指針に従っている。LN 資材中の有効成分の特性を評価するための分析手順および物理化学的方法は、CIPAC 採用の方法または同等の方法である必要があり、物理的試験方法は ISO 法として確立されている。

CIPAC 法が登場する関連条項は以下のとおり：

- 適切な同一性試験を含むネット中の**有効成分の含有量の定量**、毒性が懸念される不純物のように必ずしも共同試験による妥当性の検証を必要としない他の方法、必要に応じて立体異性体の比率の決定。
- 放出速度または保持指数**は、LN のような徐放性製剤に求められる。放出速度と保持指数は対になっており、各洗浄によって LN 製品から除去される有効成分と除去されない有効成分の割合を示す。有効成分の放出を直接測定することはコストがかかり、問題があることがわかっており、保持力を測定した場合よりもばらつきのある結果となる。現在、CIPAC では、リン酸塩を含まない洗剤を用いた標準化された洗浄工程を含む、有効成分の保持指数を決定するための調和のとれた方法を開発中である。この作業は、より優れた標準化された洗浄方法の必要性が表明された第 11 回 WHOPES ワーキンググループ会議の勧告などを受けて開始されたものである。溶剤洗浄による「表面濃度」を定量した場合、結果が大きく変動することが分かり、強く推奨できないとされたので、初期の研究とは違ってこの調和された方法では、未洗浄および洗浄済みの LN 中の有効成分含有量の決定に基づいて保持指数を計算する。水性洗剤を用いた連続した洗浄ステップを用いることで、WHO 洗浄法（WHOPES の実験室での有効性試験で実際に使用された）と同様の結果が得られることが期待されるが、市販品（Savon de Marseille）の代わりに標準化された石鹼を使用できるという利点がある。方法のドラフトは 2009 年末に公開される予定である。
(訳者注：CIPAC ハンドブック O (オー) の「MT 195 Wash resistance index of LN's」のことで推察される。)
- 物理的試験とともに、必要に応じて加速保存試験とそれに続く総含有量の定量、放出速度または保持指数、立体異性体比の測定を行う。

分析のためのネットのサンプリングには、特別な配慮と注意が必要である。マニュアルの LN の指針案に記載されている試料採取計画書：ネットの異なる部分をサンプリングして、100 cm² または 25 cm × 25 cm のものを 5 個集めてプール・サンプルとし、その後サブサンプリングを行うことを推奨する。サンプリング、サブサンプリングおよび分析は、

発生する誤差が5%以下となるように行うべきであり、その結果、ネット内の平均的な有効成分の含有量の許容値（通常25%、有効成分濃度が最大25 g/kgの範囲にある不均一な製剤に対するマニュアルの一般的な要件に沿ったもの）よりも小さくなり、また、加速保存試験における殺虫剤の劣化の可能性よりも小さくなる。

LNには様々な糸用ポリマーが含まれており、また有効成分のコーティングや統合技術も異なるため、製品グループ固有の手順を開発することが強く推奨される。たとえCIPACが提供するような調和のとれた分析方法を一般的な試験方法として使用したとしても、LNの種類ごとの技術的な違いは、1つの方法でカバーするには大きすぎるかもしれない。一方、すべてのLNタイプに対してCIPAC指定のLN法を評価することは事実上不可能であり、CIPACの標準化アプローチとは一致しない。したがって、品質管理のために分析法を統一する必要性と、製品の種類に適した正確な規格を確立する必要性との間で、適切な妥協点を見つけないといけない。

モジュール式アプローチ

それぞれのLNを独立した製剤として扱い、CIPACのワークフローに個別にファイルするのではなく、モジュール式の手順を開発した方が良いかもしれない。これまでの経験から、糸とネットの製造には2種類のポリマー（ポリエチレンとポリエステル繊維素材）が使用されている。ポリエチレンが主に殺虫剤を練り込んだものであるのに対し、ポリエステル繊維は糸の表面に殺虫剤を塗布したものである。

基本的にすべてのピレスロイド系殺虫剤を使用することができるが、ポリエチレンの紡糸・延伸工程で殺虫剤が十分な熱安定性を持ち、必要な引張強度が得られることが条件となる。有効成分の含有量を定量するためには、殺虫剤を練り込んだネットでは、許容できる回収率を得るために、ポリマーを完全に溶解させるか、有効成分を抽出溶媒に完全に移行させる必要があるが、コーティングされたタイプでは、溶媒に溶解させることは必要なく、コーティング製品から有効成分を完全に抽出するだけでよい。

このアプローチは、製品固有のサンプル調製ステップに続いて、分析モジュールとして承認されたCIPACの有効成分法を用いることができる。このモジュール式のアプローチでは、追加の方法が必要な場合はその要素を追加するだけで、これまでの作業や採用されたCIPACの方法を最大限に活用する必要がある。

1. 全含有量と放出速度・保持指数のための試料作成モジュール

各提案者は、所定のCIPAC法を用いて分析される標的分子に関する代表的な試料を作成することができる、堅牢で再現性のある試料調製手順を開発する。

有効成分の総含有量

CIPACは、殺虫剤が練り込まれたポリエチレンベースのネットの溶解には、その後の分析技術に適合するか否かに関わらず、溶媒または溶媒の組み合わせが必要であるという事実を認識している。コーティングタイプのネットでは、通常、より柔軟に溶媒を使用することができ、採用するCIPAC法の分析技術（HPLC、キャピラリーGC）との互換性を考慮して選択することができる。試料調製は標準的な技術に基づくものとし、「CIPAC法の拡張指針（分析方法の対象の拡張）」に従った妥当性検証の報告書を提案者が提供するものとする。試料調製は、承認・公開された手順を変更することなく、所定のCIPAC法を後から使用できるように設計しなければならない。データは、適切な試験所で作成され、必要に応じて独立した試験所で検証されなければならない。

試料生成モジュールは、所定のCIPACの有効成分の分析法に関連しており、有効成分の種類（LNを生成するために使用される製剤または製品）および期待される含有量に関して最適な方法で、主要な方法または製剤関連の手法のいずれかにリンクされるものとする。

放出速度または保持指数

保持指数は、異なる洗浄履歴を持つネットサンプルにおける総含有量の決定を求めるものであり、総含有量の決定と非常によく似ている。

暫定的なCIPAC法とWHOの洗浄法をベースにした、調和のとれたCIPAC洗浄法が開発中である。

この洗浄法は、明確に定義された洗浄履歴を持つネットの試料を作成するために使用され、洗浄ステップで放出さ

れた量を間接的に決定することができる。

この新しい CIPAC 洗浄法のドラフトは、コーティングタイプのネットと練り込みタイプのネットに適用され、2009 年後半には www.cipac.org で公開される予定である（上述の訳者注を参照）。

2. 分析モジュール

標準化されたサンプル抽出物が作成されたら、対応する有効成分に関連する CIPAC 法を使用して、質的および量的な観点から材料の特性を評価する。試料は、所定の CIPAC 法の公表された手順（注入および計算手順を含む）に従って評価される。同一性試験は、赤外線法などの非破壊的な方法では不合格になることが予想されるため、通常はピレスロイドの保持時間などのクロマトグラフィー法に基づいて行われる。CIPAC 法の最小限の変更または逸脱のみが必要となることが不可欠である。CIPAC 法からの逸脱に応じて、可能な評価のための段階的なアプローチが想定されている。

実際に提案されている作業の流れは以下のとおり：

A. 試料調製モジュール

開発作業を行う前に、提案者は以下の質問に答える必要がある。

1. サンプルング手順：LN 規格指針の注 6 に記載されたサンプルング手順を遵守し、結果的に異なるサンプルング手順を遵守する必要がある場合にのみ、これを逸脱する。
2. ネット及び特定の製剤に配合される TC の有効成分の CIPAC 法は存在するか。もし存在するならば、この既存の CIPAC 法の拡張法としての LN 法を開発できるように、あらゆる手段を講じるべきである。
3. 検討している LN は、コーティングタイプか練り込みタイプか。練り込みタイプのネットでは、許容できる回収率を得るためには、完全に溶解するか、有効成分が抽出溶媒に完全に移行する必要がある。コーティングタイプのネットは、溶媒に溶解することはできないが、コーティングから有効成分を完全に抽出する必要がある。コーティングタイプと練り込みタイプのいずれの場合も、必要に応じて回収率やその他のパラメータを適切に決定する必要がある。
4. 溶媒システムは、後続の分析技術と互換性のある十分な回収率を提供しているように見えるか。そうでない場合は、新しい方法を検討する前に、互換性を得るための十分な努力が必要である。
5. 殺虫剤の抽出やポリマーの可溶化の条件は、人工物（分解、エピマー化、揮発、クロマトグラムへの妨害など）の混入を防ぐために有効成分と適合しているか。

B. 放出/保持指数モジュール

前述のように、保持指数は異なる洗浄工程後の試料中の全有効成分の含有量に依存する。新しい統一された CIPAC 洗浄法は、コーティングタイプの LN と練り込みタイプの LN の両方に推奨される。

C. 分析モジュール

6. 分析方法はすべての製剤で基本的に同じである必要があるが、単回または複数回の同一性試験、濃度範囲は LN ではほとんど異なる。LN の場合、濃度範囲はネットや網状のもの 1 kg あたり数 g の殺虫剤である。したがって、検量線作成プロセスでの適応が必要である。
7. さらに、補助成分、安定剤、あるいは溶解したポリマーが妨害する可能性があるため、良好な分離を得るためには、クロマトグラフィー条件を最適化しなければならない。
8. CIPAC のウェブサイト (<http://www.cipac.org/document/extenmet.pdf>) からダウンロードできる CIPAC 指針「分析方法の対象の拡張」に概説されているように、これらの側面はすべて妥当性の検証プロセスでカバーされなければならない。分析方法の拡張と妥当性の検証データは、CIPAC 会議で発表され、議論と採用の可能性を検討する必要がある。

CIPAC を代表して作成

M. D. ミューラーおよび O. ピジョン

2009 年 5 月

参考 : Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides

1st Ed., 3rd Rev. (2016)

Note 6 Samples should be taken according to Figure 1 or on a convenient diagonal across the width of bulk material. Samples must be sufficiently large to conduct all tests required and representative of the net or netting. Except where seams are to be tested, do not test material within 10 cm of seams or selvages. Where a final product is made from more than one type of netting, each type of netting should be sampled and tested separately.

Use sharp scissors, or equivalent, to minimize damage to the fibres and fabric and thus avoid any consequential bias in the results of certain tests. Roll up the strips or squares and place them in labelled, new, clean aluminium foil prior to analysis. Samples should be kept cool, avoiding heat sources (including direct sunlight) or freezing, and analyzed/tested with minimum delay. Representative portions (sub-samples) for testing should be taken as described in each test method.

For the purposes of chemical analysis, the analytical method and the number and size of test portions analyzed should be designed to provide results with a relative standard deviation (RSD) $\leq 5\%$ or as applicable in certain justifiable cases. Test portion and replication requirements for physical test methods are defined in the methods or Notes referenced.

1st Ed. (2006)

Note 6 Samples should be taken according to Figure 1 or on a convenient diagonal across the width of bulk material. Samples must be sufficiently large to conduct all tests required and representative of the net or netting. Except where seams are to be tested, do not test material within 10 cm of seams or selvages. Where a final product is made from more than one type of netting, each type of netting should be sampled and tested separately.

Use sharp scissors, or equivalent, to minimize damage to the fibres and fabric and thus avoid any consequential bias in the results of certain tests. Roll up the strips or squares and place them in labelled, new, clean aluminum foil prior to analysis. Samples should be kept cool, avoiding heat sources (including sun heat) or freezing, and analyzed/tested with minimum delay. Representative portions (sub-samples) for testing should be taken as described in each test method.

For the purposes of chemical analysis, the analytical method and the number and size of test portions analyzed should be designed to provide results with a relative standard deviation (RSD) $\leq 5\%$. Test portion and replication requirements for physical test methods are defined in the methods or Notes referenced.

Normative references for physical tests (上記マニュアルより) :

Currently the following standards are the latest versions of the documents to be used for physical tests. The updated version of the standard should always be used when available.

ISO 139:2005/Amd.1:2011 Textiles - Standard atmospheres for conditioning and testing.-Textiles - Standard atmospheres for conditioning and testing.

ISO 3801:1977 - Textiles - Woven fabrics - Determination of mass per unit length and mass per unit area. EN 12127:1997 - Textiles - Fabrics - Determination of mass per unit area using small samples.

ISO 3759:2011 - Textiles - Preparation, marking and measuring of fabric specimens and garments in tests for determination of dimensional change.

ISO 6330:2012 - Textiles - Domestic washing and drying procedures for textile testing.

ISO 5077:2007 - Textiles - Determination of dimensional change in washing and drying.

ISO 13938-2:1999 - Textiles - Bursting properties of fabrics - Part 2: Pneumatic method for determination of bursting strength and bursting distension EN 1102:1995 - Textiles and textile products. Burning behaviour. Curtains and drapes.

Detailed procedure to determine the flame spread of vertically oriented specimens.