

化学物質管理から見たリスク評価の重要性 — 医療機器の安全性評価と労働者の安全性評価を例に —

健康・安全事業部 山口 孝明・長谷川 誠二・田中 佑子

1 はじめに

本年2020年は、2002年に「持続可能な開発に関する世界首脳会議（WSSD：World Summit on Sustainable Development）」で宣言された「化学物質が人の健康と環境にもたらす著しい悪影響を最小化する方法で使用・生産されることを達成する」という、いわゆる「2020年目標」の最終年にあたります。この目標達成のための取り組みとして国際化学物質管理会議（ICCM：International Conference on Chemical Management）が開催され、2006年には、「国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ（SAICM：Strategic Approach to International Chemicals Management）」が採択されました。

これらの動向を踏まえ、各国で化学物質の適正な管理を促す取り組みが進められてきました。特に先進的なケースとして、EUでは化学物質の登録・評価・認可・制限に関するEU規則であるREACHが強力に進められてきました。REACHでは、従来のような「危ない・危なそうな」特定の化学物質を政府が指定して個別に規制する方策が転換され、それまで規制の緩かった既存物質についても包括的・網羅的にその対象とし、さらには化学物質を取り扱う事業者自身の責任の強化が図られています。REACH規則における当局への「登録」の内容は、単に毒性や環境影響のハザード・データ（有害性・危険性）を報告することにとどまらず、その物質を「だれが、どのように使うのか」「どれだけ量が環境に出ていくのか、廃棄されるのか」を把握し、その使用状況（ばく露量）に基づくリスクの評価を行い、「影響を最小化するための方策を含めた評価」を事業者自らが行って報告することが求められています。また、評価の対象とすべき「使われ方・場面」として、サプライチェーンの上流に位置する物質や混合物の製造現場に関するリスク評価はもちろん、サプライチェーンの川下側での使われ方についても、一般消費者の使用に関するリスク評価を含めて必要となります。さらには、こうしたリスク評価の結果や有害性・危険性の危惧される物質の含有量などの情報はサプライチェーンを通じて適切に伝達することが求められ、サプライチェーンの川下側の関係者もまたその情報を利用して実際の使用に際してのリスク低減策を講じることが求められています。

一方、発展途上国などはEUのような網羅的・包括的で複雑な規制を一気に進めることは難しいこともあり、国連が進めてきた「化学品の分類および表示に関する世界調和システム（GHS：Globally Harmonized System）」にみられるようなハザード情報の把握と使用者への情報の周知をベースに、特に有害性・危険性の高い物質への対応から段階的に進めている状況です。最近では、各国でこれらへの取り組みの必要な対象物質を拡大させる動きも活発化してきています。また、伝達すべき情報についても、ハザード情報に加えて、使用場面やその条件の規定を含むリスク低減措置の記述の充実が求められるようになってきており、こうした流れはますます強化されています。

以上のように、化学物質の適切な管理と使用を実現するためには、当局への届け出や登録といった法規制対応と同時に、実際の使用者自らが取り扱っている化学物質の特性をよく理解し、そのリスクを最小化する取り組みを進めていくことが重要です。規制当局側が個々の事業場や製品の使われ方を個別詳細に把握することには限界があります。取扱い事業者自身が「使用状況」や「製品」についての情報を的確に把握し、リスクの評価を求める動きも加速しており、労働者ばく露や環境残留性のある物質の規制などこれまでもたびたび課題として取り上げられるものに加えて、成形品の中の化学物質の管理についても各国で取り組みが強化されています。本稿では、こうした個別規制や事業者の対応拡充の動向と事例の中から、我が国における医療機器の安全性評価と作業者の安全性確保についてとりあげ、お客様を支援する当社のサービスを紹介します。

2 医療機器の生物学的安全性評価

医療関係の規制は、医薬品の製造承認申請にみられるように、きわめて厳しい審査によってその製造や使用が許可されることはよく知られていますが、医療に使われる「機器」に関して、その安全な使用のための取り組みが求められ、各国で様々な規制が強化されています。

わが国では、2020年1月に「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方（国内ガイダンス、薬生機審発0106号第1号）」及び関連する日本産業規格で

ある JIS T 0993-1 が改正されました。これらのベースとなる国際標準規格 ISO 10993-1 は 2018 年 8 月に改訂されています。改訂の主なポイントは以下の 2 点です。

- ① 医療機器の生物学的評価項目 (Biological endpoints) の見直し (付属書 A)
全カテゴリーの医療機器に関して、事前の評価項目として「物理的・化学的情報」が追加されました。材料の物理的・化学的情報は、既存製品との同等性評価や、材料に起因する潜在的なハザードとリスクを特定するリスク分析の重要な 1st step と位置付けられています。
- ② リスクマネジメント・プロセスにおける生物学的評価の指針 (付属書 B)
リスクの評価に基づく生物学的評価プランの立案と実践の重要性が示されています。製造者は、リスクの評価を計画的に実施し、生物学的試験の追加の要否や既存製品との同等性を含む生物学的評価を論理的に説明し、実施することが重要になります。

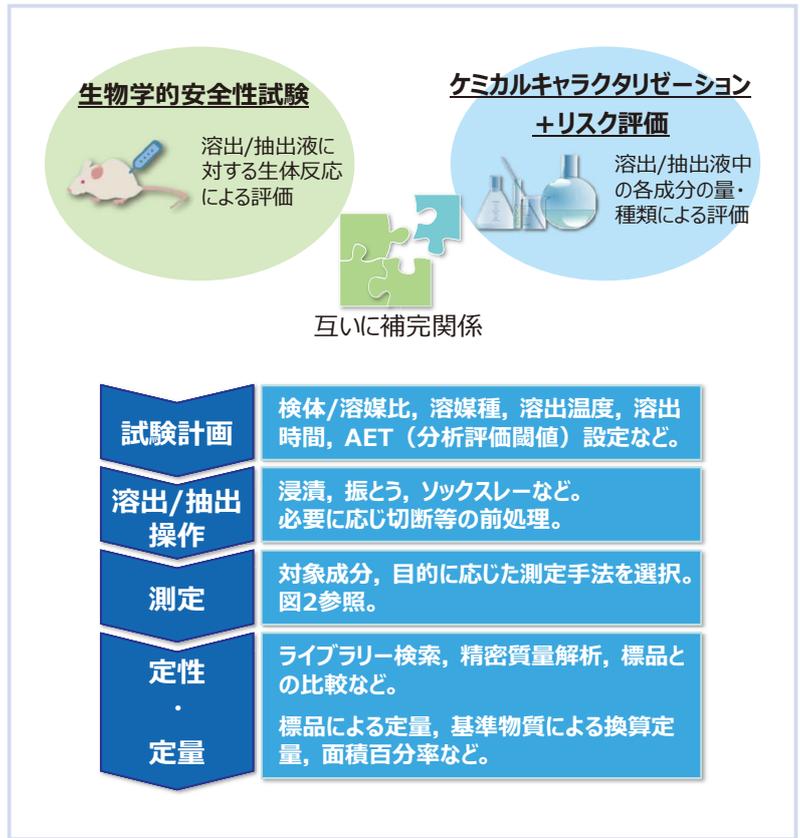


図1 溶出物試験の流れ

2.1 ISO 10993-18 に基づく化学的キャラクタリゼーションの重要性

ISO 10993-1 : 2018 の改訂に続き、医療機器に由来する溶出物 (Extractables / Leachables : 抽出物/浸出物) の評価 (Chemical Characterization : 化学的キャラクタリゼーション) を規定した ISO 10993-18:2020 が発行されました。医療機器の各部材に由来する溶出物は生体に影響を及ぼすリスク因子であることから、化学的キャラクタリゼーションは生物学的安全性の評価における不可欠な項目に位置付けられています。

医療機器に対する定性的・定量的な溶出物試験は、溶出した化学物質の有害性評価と組み合わせることによって、機器から浸出する恐れのある物質のリスクの評価 (毒性学的閾値又は許容ばく露量に基づく安全性評価) を可能にし、新たな生物学的安全性試験の実施の要否を決定するための判断材料とすることができます。

2.2 化学的キャラクタリゼーションからリスクの評価まで

実際の溶出物試験では、試験計画から始まり、溶出操作、測定、定性・定量へと進めますが (図 1)、溶出操作によって得られる溶出物は多種多様な化学物質であることから、当社では各物質の性質に合った測定手法を駆使した定性・定量を行っています (図 2)。このようにして得られた試験結果をもとに推定した

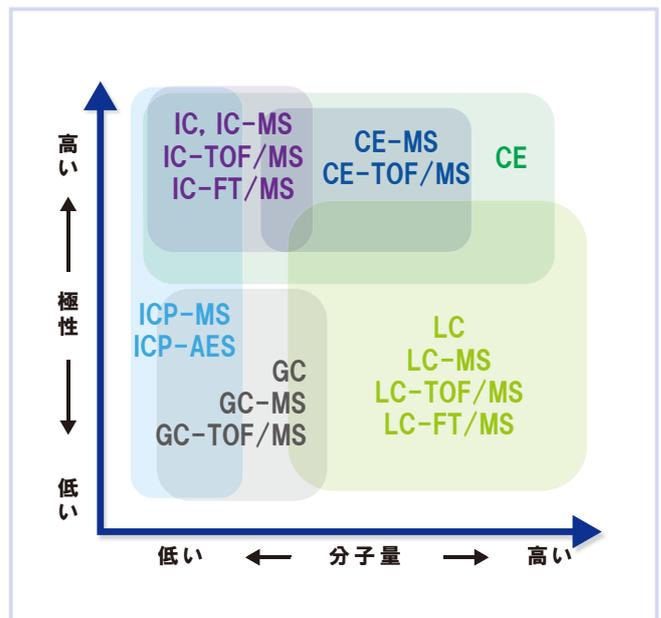


図2 対象成分の特性と測定手法の対応図

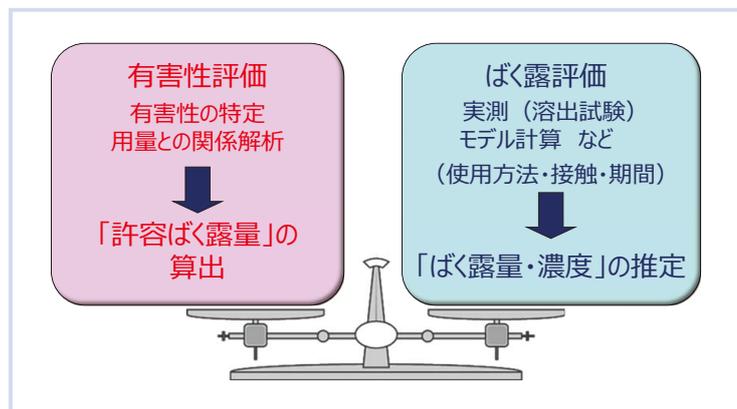


図3 溶出物の定量的リスクアセスメント

溶出物のばく露量と、溶出物の毒性情報調査結果をもとに算出した許容ばく露量を比較することでリスクの評価を実施するサービスを提供しています（図3）。

医療機器は、その用途や用法により多種多様な製品が開発されています。また改善・改良品の開発も多く、製品のライフサイクルが短いことも特徴の一つであり、開発初期から法規制と承認・認証申請（薬事申請）を見据えた戦略的な取組みが不可欠となります。当社は、試験・分析と規制コンサルティングの両面から、医療機器の初期研究段階から承認・認証申請に至るまでのサポートサービスをワンストップで提供し、お客様の医療機器開発を支援してまいります。

3 労働者の安全確保についての規制（労働安全衛生法；安衛法の改正）

化学物質の適正な管理において重要な課題のひとつに労働者の安全・健康を守ることが挙げられます。わが国では、2016年6月1日に「労働安全衛生法の一部を改正する法律」及び関連法令が施行され、安全データシート（SDS：Safety Data Sheet）の交付が義務づけられていた一定の危険性又は有害性のある化学物質（対象物質）について、事業者が下記の対策を講じることが規定されました。

- ①譲渡又は提供する際の容器又は包装へのラベル表示（対象物質の範囲拡大）
- ②化学物質等を取り扱う際の危険性又は有害性等の調査（リスクの評価）の実施（義務化）

これによって、特定化学物質障害予防規則（以下特化則）や有機溶剤中毒予防規則等の特別規則では対象外の未規制物質も、事業者及び労働者が危険有害性を認識し、リスクに基づく必要な措置を検討・講じる仕組みが創設されました。本稿では、②の改正内容を紹介いたします。

3.1 改正の背景

厚生労働省は「化学物質による健康被害が問題となった胆管がん事案など最近の労働災害の状況を踏まえ、労働災害を未然防止するための仕組みを充実するため」と述べています。これは2012年以降の「職業性胆管がん事件」がきっかけとなっています。原因と推定されたのは印刷機械インクの洗浄剤に含まれる「1, 2-ジクロロプロパン」「ジクロロメタン」でした。全国の印刷事業場で89名が労災申請する社会問題となりました。これを受け、この二化合物は発がん物質として特化則で規制されました。また、世界保健機関（WHO）国際がん研究機関（IARC）の発がん性根拠に基づくグループ分類も引き上げられました。反省点としては、事業者が取り扱う物質のリスクが明確でなく十分な対策が行われなかったことがあげられました。

3.2 改正の概要

業種、規模にかかわらず、対象物質を製造・取扱うすべての事業場が対象となります。対象物質は、改正時の640物質から増加し、2020年7月現在673物質及びこの混合物（物質ごと裾切値あり）です。但し主に消費者製品（医薬品、医薬部外品、化粧品、農薬、食品等）は除きます。

具体的には総括安全衛生管理者の業務、安全・衛生委員会の付議事項に、リスクの評価及び結果に基づく措置を追加する必要があります。リスクの評価は「化学物質等による危険性又は有害性等の調査等に関する指針（以下指針）¹⁾」に記載されている通り、下記の時期に行います。

- ①化学物質等を原材料等に新規採用した時・変更した時
- ②作業方法又は手順を新規に採用した時・変更した時
- ③危険有害性に変化が生じる、又は恐れがある時（SDS内容変更等）

また、努力義務として下記の時期も示されており、安全衛生計画に盛り込んでの計画的な実施が推奨されます。

- ①労働災害が発生し過去のリスク評価に問題がある場合
- ②機械の経年劣化、労働者の知識経験の変化、新たな知見集積があった場合
- ③対象物質として追加され、リスク評価未実施の場合

3.3 リスク評価の基本的な手順

指針には5つのステップが示されています（図4）。事業者は実施体制を確立し、リスク低減措置として、優先順位に応じた方法選択が可能です。罰則はありませんが、要件に該当するのに実施しなければ行政指導対象となります。

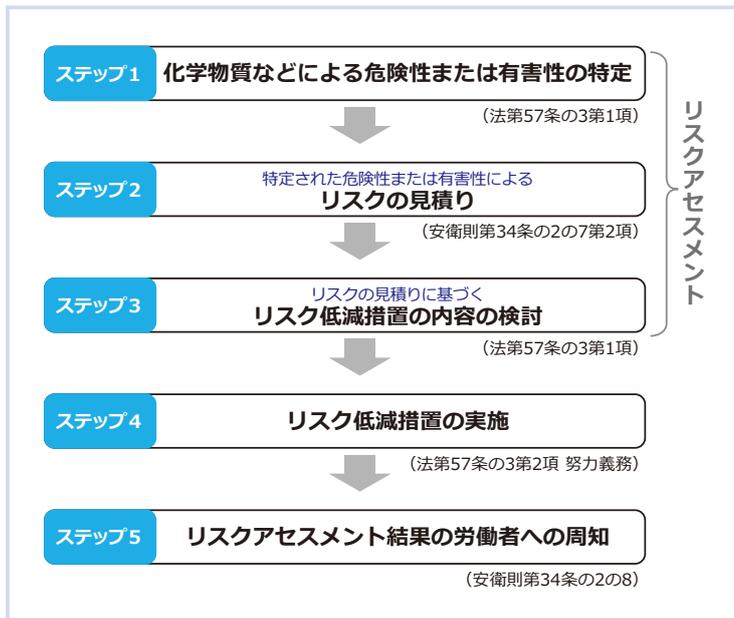


図4 リスクアセスメントの流れ（厚生労働省発表資料²⁾より転載）

リスクアセスメント

するためのサービスを紹介しています（7ページ）。
ご利用いただければ幸いです。

4 おわりに

WSSDの「2020年目標」の最終年を迎えて、本年、第5回目のICCM開催が予定されており、その予備会議では、今後10年の「2030年目標」に向けてポストSAICMの骨格を定める議論が行われています。その議論では、引き続き「ライフサイクルを通して化学物質による被害を最小化または予防する」ことがあげられています。また、「廃棄物」に関しても、重点的な取り組み課題としてあげられていることも注目されます。個々の事業場における作業リスクの把握と低減対策にとどまらず、事業者間の情報の伝達、川下の消費者・使用者の安全の確保、環境への影響評価がより一層求められ、各国も取り組みを加速するものと考えられます。そしてなにより、化学物質を取り扱うすべての関係者・事業者自らが自主的にこれらの課題の解決に取り組むことが求められていくと考えられます。こうした国内外の動向を把握し、ぬかりなく対応していくことがお客さまの着実な事業展開に結びつくと考えます。当社では法規・技術の専門知識と経験を活かし、お客様の事業を支援してまいります。

3.4 海外の動向

安衛法は単一物質が対象なのに対し、国際機関や欧米のWHO/IPCS（国際化学物質安全性計画）フレームワーク³⁾やEuroMix(<https://www.euromixproject.eu/>)などのプロジェクトにおいては、複数物質の単一経路、複数経路からのばく露による累積影響など、複合影響評価の概念が検討されています。

3.5 事業者の取り組みの重要性

安衛法改正でのリスク評価の義務化によって、取り扱っている化学物質のリスクが明確になり、職場での結果の共有や安全を確保するための措置の優先順位の決定が促進されます。多数の化学物質を扱う事業場や、化学物質への知見が十分でない事業場には負担が多い取り組みですが、メリットも大きいので、外部のリソースを活用しながら着実に対応されることをお勧めします。また、法律で「義務化された物質」のみでなく、自社の事業場で取り扱われている物質をより安全に使用できるように自主的に評価し、リスクを低減する適切な措置を講ずることが望まれています。本号ではリスク評価を実施するうえで困りの事を解消



山口 孝明
(やまぐち たかあき)
健康・安全事業部



長谷川 誠二
(はせがわ せいじ)
健康・安全事業部



田中 佑子
(たなか ゆうこ)
健康・安全事業部

文 献

- 1) 厚生労働省：“化学物質等による危険性又は有害性等の調査等に関する指針” available from <<https://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/roudou/gyousei/anken/dl/0603-1.pdf>>, (accessed 2020-5-25) .
- 2) 厚生労働省：“化学物質を取扱う事業場の皆さまへ「労働災害を防止するためリスクアセスメントを実施しましょう」” available from <<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11300000-Roudoukijunkyoukuanzeniseibu/0000099625.pdf>>, (accessed 2020-5-25) .
- 3) M.E. (Bette) Meek, Alan R. Boobis, Kevin M. Crofton, Gerhard Heinemeyer, Marcel Van Raaij, Carolyn Vickers : *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **60**, S1-S14 (2011) .