

◆ 二酸化チタンについて（「食品安全情報」から抜粋・編集）

－欧州 EFSA（2005年3月～2021年6月）－

「食品安全情報」（<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>）に掲載した記事の中から、二酸化チタンについての記事を抜粋・編集したものです。

他の地域/機関の情報については下記サイトをご参照下さい。

「食品安全情報（化学物質）」のトピックス

<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/chemical/index-topics.html>

欧州食品安全機関（EFSA：European Food Safety Authority）に関する古い記事から順に掲載しています。

* 括弧内は食品安全情報の号数

1. [2005-5] 二酸化チタンに関する AFC パネルの意見
2. [2007-22] 食品と接触する物質の第 16 次リストについての AFC パネル（食品添加物・香料・加工助剤及び食品と接触する物質に関する科学パネル）の意見
3. [2011-4] 食品と接触する物質としてのオクチルトリエトキシシランと反応した二酸化チタンの安全性評価に関する科学的意見
4. [2016-20] 食品着色料の再評価：EFSA は大規模計画を完了
5. [2016-20] 食品着色料：二酸化チタンは再評価の重要な節目となる
6. [2018-15] 食品添加物として使用される二酸化チタン(E171)の潜在的毒性に関する 4 件の新規試験の評価
7. [2019-11] フランス食品環境労働衛生安全庁(ANSES)が行った食品添加物二酸化チタン(E 171)への暴露に関するリスクのレビューについての EFSA の声明
8. [2019-14] 食品と接触する物質として使用する、フッ化物変性アルミナで表面処理した二酸化チタンの安全性評価
9. [2019-15] 粒度分布のパラメーター追加に関する二酸化チタン(E171)の EU 規格の改訂案に関する科学的意見（食品安全情報 2019-15）
10. [2021-11] 二酸化チタン：E171 は食品添加物として使用することは安全でないとみなす／食品添加物としての二酸化チタン（E171）の安全性評価に関する科学的意見
11. [2021-11] リスク同定に関連する食品添加物のナノ粒子の物理化学的特性
12. [2021-14] リスク同定の観点からの食品添加物のナノ粒子の物理化学的キャラクターゼーション

13. [2021-14] 全ての動物種用二酸化チタンからなる飼料添加物の安全性と有効性

記事のリンク先が変更されている場合もありますので、ご注意ください。

● 欧州食品安全機関 (EFSA : European Food Safety Authority)

<http://www.efsa.europa.eu/>

1. 二酸化チタンに関する AFC パネルの意見

Opinion of the AFC Panel on Titanium dioxide (01 March 2005)

http://www.efsa.eu.int/science/afc/afc_opinions/819_en.html

食品安全情報 2005-5

AFC パネルは、現在許可されている鋭錐石 (アナターゼ) の代替物としての金紅石 (ルチル) 二酸化チタンの安全性評価を依頼された。着色料としての二酸化チタンは、JECFA により ADI を設定せずという条件で認められている。1969 年の JECFA の評価は、この物質がほとんど吸収されずヒトを含む動物種で組織への蓄積も見られないことに基づいている。EU では、二酸化チタン(E171)は指令 94/36/EEC の Annex I にリストアップされていて食用着色料として認可されている。二酸化チタンはアナターゼ及びルチルの二つの結晶型で製造できるが、94/36 で認められているのはアナターゼ型のみである。JECFA では両方を認めている。AFC パネルでは、アナターゼとルチルは化学的には同一で結晶構造と光の反射率が違うだけであり、生物学的利用度については基本的に同じで、毒性学的データは両結晶型について適用できると考えている。従ってアナターゼの代わりにルチルを使用することができる。

2. 食品と接触する物質の第 16 次リストについての AFC パネル (食品添加物・香料・加工助剤及び食品と接触する物質に関する科学パネル) の意見

Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to a 16th list of substances for food contact materials (11 October 2007)

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178652695290.htm

食品安全情報 2007-22

AFC パネルは以下の物質について評価 (evaluate) した。

- ・ アルキル、直鎖偶数炭素数 (C12~C20) ジメチルアミン : 分類 2、TDI (耐容 1 日摂取量) = 0.5 mg/kg bw

- 1,2-ベンズイソチアゾリン-3-オン : CAS No : 002634-33-5、分類 3、制限 : 0.5 mg/kg food
- 9,9-ビス(メトキシメチル)フルオレン : CAS No : 182121-12-6、分類 3、制限 : 0.05 mg/kg food
- cis-1,2-シクロヘキサンジカルボン酸、カルシウム塩 : CAS No : 491589-22-1、分類 3、制限 : 5 mg/kg food
- 2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン : CAS No : 2682-20-4、分類 3、制限 : 0.5 mg/kg food
- ポリアクリル酸、ナトリウム塩 : CAS No : 9003-04-7、分類 3、制限なし
- ポリジメチルシロキサン, 3-アミノプロピル末端、ジシクロヘキシルメタン- 4,4'-ジイソシアネート酸塩とのポリマー : CAS No : 167883-16-1、分類 3、制限なし
- ポリジメチルシロキサン, 3-アミノプロピル末端、1-イソシアネート-3-イソシアネートメチル-3,5,5-トリメチルシクロヘキサンとのポリマー : CAS No : 661476-41-1、分類 3、制限なし
- 二酸化チタン (80% w/w) にコーティングした塩化銀 (20% w/w) : CAS No : TiO₂ (二酸化チタン) 013463-67-7、分類 3、制限 : グループとして 0.05 mg 銀/kg food

3. 食品と接触する物質としてのオクチルトリエトキシシランと反応した二酸化チタンの安全性評価に関する科学的意見

Scientific Opinion on the safety evaluation of the substance, titanium dioxide reacted with octyltriethoxysilane, CAS no. not assigned, for use in food contact materials
EFSA Journal 2011;9(2):2003 [11 pp.]. 21 February 2011

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2003.htm>

食品安全情報 2011-4

オクチルトリエトキシシランを最大 2% w/w の二酸化チタンで高温処理した場合の表面加工反応物質としては安全上の懸念はない。この評価は二酸化チタンナノ粒子をカバーしない。

4. 食品着色料の再評価 : EFSA は大規模計画を完了

Re-evaluation of food colours: EFSA completes major programme
14 September 2016

<https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/160914a>

食品安全情報 2016-20

ゼリーからジャム、デザートから飲料まで、着色料は色落ちを補い、天然の色を強調し、

色がないように見える食品に着色するために多くの食品に添加されている。すべての食品添加物のように、EFSA にその安全性を評価されている着色料だけを EU のリスク管理者が使用を認可することができる。アナトー抽出物と二酸化チタンについての 2 つの意見が最近採用されたことで、EFSA は 2009 年以前に認可された全ての着色料の再評価を完了する、重要な節目に到達した。

食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する EFSA のパネル(ANS)の副議長で、着色料の再評価を付託された作業グループの議長である Ruud Woutersen 氏は、この大規模作業計画の背景、課題、影響を説明した。

この作業が行われた理由は？

多くの食品添加物は最初ずっと昔に評価され、承認されている。評価を最新のものにするために、欧州委員会は、あらゆる新しいエビデンスを考慮して 2009 年 1 月 20 日以前に認可されたすべての添加物を 2020 年までに再評価するよう EFSA に求めた。EFSA の科学的助言に基づき、欧州委員会と加盟国はその後、消費者を保護するために、添加物の使用状況を変えるかどうか、あるいは必要であれば、EU の食品添加物認可リストから外すかどうかを決定する。着色料は認可された最初の添加物なので、その再評価は優先されている。

作業には何が含まれていたのか？

全体として、ANS パネルは 41 の着色料を再評価した。私たちは全ての入手可能な、関連する科学研究や毒性に関するデータとヒトの暴露をレビューし、そこからその物質の安全性に関する結論を引き出した。評価の一部として、パネルは可能なら一すなわち、十分な情報が入手可能な時には一それぞれの物質に許容一日摂取量(ADI)を設定した。最初のバッチの 6 つの再評価は 2009 年に行われ、多くの着色料の再評価は 2012 年までに完了した。当時と現在の間、パネルは多くのほかの食品添加物も再評価し続け最終化した。例えば、2013 年には甘味料アスパルテームの再評価を完了した一作業の重要な一部分である一そして多くの保存料や抗酸化剤を完了した。

課題は何だったのか？

食品添加物の安全性を再評価するための私達の能力は、科学的データを入手できるかどうか大いに左右される。新しい添加物では、申請者は詳細な科学的及び毒性学的情報を提出するよう求められる。これは再評価には当てはまらない。十分なデータがない場合には、評価は結論が出ないままになり；あるいはパネルは、2009 年にサンセットイエローにしたように暫定 ADI を設定できるが、これは 2014 年に再検討された。2007 年以降 EFSA は食品添加物について 15 のデータ要請を開始しており、そのうちの 6 つは着色料に関連している。新しい濃度データが入手できるようになったおかげで、例えばカラメル色素(2012)とアルラレッド(2015)の詳細暴露評価を行えるようになった。

再評価の影響はどの程度？

新しい情報に照らして、EFSA はいくつかの着色料の ADI を下げた。結果として 2012 年には欧州委員会は食品に使用されるこれらの着色料のうち 3 つ(E 104, E 110, E 124) の最大量を下げた。別の重要な影響は 2007 年の着色料レッド 2G (E 128)の市販取り消しだった。この時は新しい科学的証拠が入手可能となり、この食品添加物の使用は安全上の懸念となる恐れがあると示した。EU の意思決定者は、この着色料はヒトに安全だとみなすことはできないとする EFSA に同意し、その後 EU の使用リストから外した。

この作業が終了すると、次は？

着色料の再評価の完了は EFSA の重要な節目である。だが、私達の作業はここで終わらない。2020 年までに再評価する食品添加物がまだ山のようにある。そしてもちろん、私たちは新しく入手可能な科学的情報や使用状況の変化に照らして、着色料やほかの添加物をレビューするために委員会からのあらゆる臨時の要請や独自に課した活動の一環として、答える準備がある。

飼料着色料については？

食品添加物として使用される着色料は飼料添加物としての使用も認可されている可能性がある。その安全性評価は別の規制の枠組みによる異なるデータ要請で、EFSA の動物用飼料に使用する添加物及び製剤又は物質に関する科学パネル(FEEDAP)が行っている。そのリスク評価アプローチと入手可能な科学的情報の検討における一貫性を確認するために、パネル間でその科学的作業を協力している。例えば、着色料パテントブルーV の安全性評価 (2013)では、ANS パネルは FEEDAP パネルも使用した研究からのデータを含んでいる。

思い返すと、あなたはこの成果から何を得ましたか？

人は学ぶのに年を取りすぎているということは決してない、そして私は他の科学的分野の同僚とともにこれらの複雑な評価に取り組む中で会合ごとに何か新しいことを発見する。この作業での私の主な科学的役割は一認証された毒性病理学者として一かなり特殊なものである。だから私にとって、例えば動物実験が市販されている成分で行われているかどうかを決定できるように、成分の規格について化学者と生化学者の評価した意見を聞くことは重要なことである。ヒトに関する潜在的な影響について医師と疫学者から受け取った情報も同じように重要である。

私達の暴露評価の専門家も最終結論を形成するのに大変役立っている；人がどのくらい暴露する恐れがあるかを知って初めて消費者のリスクの可能性を推定できる。だから、欧州の消費者の安全性に寄与することを非常に誇りに思うのと同じように、この作業の学際的性質はパネルと作業グループに参加するための重要な動機であり、今後もそうであり続けるだろう。

- ・ ニュース記事：食品着色料：二酸化チタン再評価

<https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/160914>

- ・ 食品添加物としての二酸化チタン(E171)の再評価に関する科学的意見

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4545>

・食品添加物としてのアナトー抽出物(E 160b)の安全性に関する科学的意見

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4544>

5. 食品着色料：二酸化チタンは再評価の重要な節目となる

Food colours: titanium dioxide marks re-evaluation milestone

14 September 2016

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/160914>

食品安全情報 2016-20

EFSA は 2009 年以前に EU で使用が許可された全ての着色料の再評価を完了した。最後の再評価として、EFSA の専門家は、食品中の二酸化チタン (E171) の入手可能なデータは消費者の健康上の懸念を示さないと結論した。だが、許容一日摂取量(ADI)を設定するためには生殖系への影響のデータギャップを埋めるために、新しい研究を行うよう助言した。

過去 7 年間以上、EFSA の食品添加物及び食品に添加される栄養源に関するパネル(ANS)は、すべての入手可能な科学研究とデータを考慮して 41 の食品着色料の安全性を再評価している。可能であればパネルは各物質の ADI を設定、更新している。

ANS パネル副議長である Ruud Woutersen 氏は述べた:「着色料再評価の完了は EFSA の重要な節目であるが、私達の作業はここで終了しない。まだ、2020 年までに再評価すべき相当数の食品添加物がある。そしてもちろん、新たに入手できる科学的情報を考慮して、着色料と他の添加物をレビューするために欧州委員会からのあらゆる追加要請に答える準備がある。」(リンク: Woutersen 教授との完全インタビュー)

二酸化チタンの入手可能な毒性データは経口摂取での有害影響を示唆しない。ANS パネルはデータが限られるため二酸化チタンの ADI を設定できず、安全性マージンアプローチを用いて食事暴露は健康上の懸念を起さないと結論した。だが専門家たちは、二酸化チタンの生殖系に起こりうる影響についてのデータギャップを埋める新たな研究の必要性を強調した。

二酸化チタンとは？

二酸化チタンは一般に混濁効果と白い地色に使用される顔料である。その主な食品利用は菓子、パン、ソースであるが、化粧品にも見られ、多く商業利用されている。摂取後、ほとんどの二酸化チタンは変化しないまま体内を通過して排泄物となるが、少量(最大 0.1%)は胃腸で吸収され各種器官に分布する可能性がある。

食品グレードの二酸化チタンは、現在の欧州委員会のナノ物質の定義についての助言ではナノ物質と考えられていないが、最大 3.2 重量%のナノ粒子(100 ナノメートルより小さいサイズ)を含む可能性がある。EFSA の専門家はそのため、二酸化チタンの食品グ

レードと非食品グレード（ナノサイズを含む）で研究を評価した。非食品グレードの二酸化チタンの数少ない研究では生殖系について有害影響の可能性を示唆した。

安全性マージンとは？

食品添加物の分野では、ADI を設定するのに不十分なデータしかないときには、リスク評価者は現在の暴露に潜在的な懸念があるかどうかを決定するために安全性マージンを計算する。一般的に、100 かそれ以上の安全性のマージンがあれば公衆衛生の懸念になるとは考えられない。

食品グレードの二酸化チタンの最も現実的なシナリオでは、高摂取群の子ども（最も多く暴露する集団）の安全性のマージンは 150 で、多くのシナリオではマージンは数倍高かった。

より多くのデータが必要

食品グレードの二酸化チタンの追加検査 — 拡大 90 日間試験または多世代あるいは現在の OECD ガイドラインによる拡大一代生殖毒性試験 — が起こりうる生殖影響を明らかにし、ADI を導出するのにより包括的なデータを提供するのに役立つだろう。EFSA の専門家は新しい毒性データを作り出す試験アプローチを決める際に動物の福祉を考慮に入れるよう助言した。

***食品添加物としての二酸化チタン(E171)の再評価に関する科学的意見**

Scientific Opinion on the re-evaluation of titanium dioxide (E171) as a food additive
EFSA Journal 2016;14(9):4545 [83 pp.]. 14 September 2016

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4545>

背景

二酸化チタンは何年もの間 EU において食品への使用が認められている。ANS パネルによるこの新しい評価は、2009 年 1 月以前に認可された全ての食品添加物の再評価の一部である（EU 規則 (No) 257/2010）。

委員会の助言 2011/696/EU の下で、ナノ物質とは、一つ以上の次元でサイズ範囲 1-100 nm（100 ナノメートルは 0.0001 mm と等しい）で、サイズ分布数で少なくとも 50%を構成するべきである。

食品添加物として使用される二酸化チタンの粒子サイズに特別な制限はないので、食品グレードの二酸化チタンは主に大きな顆粒でナノ粒子の含量は限られている。

6. 食品添加物として使用される二酸化チタン(E171)の潜在的毒性に関する 4 件の新規試験の評価

Evaluation of four new studies on the potential toxicity of titanium dioxide used as a food additive (E 171)

EFSA Journal 2018;16(7):5366 4 July 2018

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5366>

食品安全情報 2018-15

既存の EFSA の科学的意見の再考を開始する必要を生じるかどうかという観点から、新規に入手された 4 件の試験、すなわち Bettini et al. (2017) の発がん試験、Proquin et al. (2017) の *in vitro* 遺伝毒性試験、Guo et al. (2017) の二酸化チタン人工ナノ粒子の影響を調べた試験、Heringa et al. (2016) が行った二酸化チタンナノ粒子の経口暴露によるリスクの検討(試験というよりは評価である)、が評価された。これら 4 件の試験は、いくつかの懸念を浮き彫りにしたが、不確実性が大きく、リスク評価における重要性は乏しいと判断された。これらの不確実性を縮小するためにさらに試験が必要であると考えられた。したがって、これらの 4 件の試験結果は、二酸化チタン(E 171)の安全性に関する既存の EFSA の科学的意見の再考を促すには値しないと結論付けられた。

- Bettini et al.,(2017) *Scientific Reports*, 7, 40373.
- Proquin et al. (2017) *Mutagenesis*, 32, 139-149.
- Guo et al. (2017) *NanoImpact*, 5, 70-82.
- Heringa et al. (2016) *Nanotoxicology*, 10. 1515-1525.

7. フランス食品環境労働衛生安全庁(ANSES)が行った食品添加物二酸化チタン(E 171)への暴露に関するリスクのレビューについての EFSA の声明

EFSA statement on the review of the risks related to the exposure to the food additive titanium dioxide (E 171) performed by the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES)

EFSA Journal 2019;17(5):5714 13 May 2019

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5714>

食品安全情報 2019-11

2019 年 4 月 15 日にフランス食品環境労働衛生安全庁(ANSES)は、入手可能な最新の科学研究を考慮して食品添加物二酸化チタン(E 171)への暴露によるリスクについての意見を発表した。この発表に加えて、EFSA は ANSES が発表したこの意見に関する最新の科学的及び技術的な支援をするよう欧州委員会から求められた。ANSES の意見では、2017 年から 2019 年の間に発表された新たな 25 の関連資料が、EFSA と ANSES による以前の意見や、ナノ二酸化チタンの *in vitro* 遺伝毒性についてのシステマティックレビューと共にレビューされた。この声明で EFSA は、2019 年 4 月に発表された ANSES の意見では、2016 年と 2018 年に EFSA の ANS パネルが発表した食品添加物としての二酸化チタン(E 171)の安全性に関する以前の 2 つの科学的意見で出された結論を却下するような、主な新しい発見は確認されていないと結論した。ANSES の意見では以前に確認さ

れた不確実性とデータのギャップを繰り返し述べ、それは EFSA の以前の評価とその助言へのフォローアップ活動として現在対処されている。フォローアップ作業が現在行われている側面に加えて、ANSES は *in vivo* 遺伝毒性のさらなる調査を推奨している。この食品添加物二酸化チタン(E 171)の物理化学的特徴について現在進めている作業が完了したら、ANSES の助言について再検討されると EFSA は考えている。

8. 食品と接触する物質として使用する、フッ化物変性アルミナで表面処理した二酸化チタンの安全性評価

Safety assessment of the substance, titanium dioxide surface treated with fluoride - modified alumina, for use in food contact materials

EFSA Journal 2019;17(6):5737 26 June 2019

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5737>

食品安全情報 2019-14

EFSA の食品と接触する物質、酵素及び加工助剤に関するパネル(CEP パネル)の科学的意見は、数の上で■■■■■%の 1-100 nm の直径の粒子を持つ一定の混合物である、フッ化物変性アルミナで表面処理した添加物二酸化チタンの安全性評価である。全てのポリマー種に最大 25% w/w で賦形剤や着色料として使用することを意図している。この添加物を含む物質や素材はいつでもどの温度条件でも全ての種類の食品と接触することを意図している。この添加物粒子はポリアミドなどの膨潤極性ポリマーに埋め込まれた場合でも溶出しないことが提出されたデータから論証された。さらに、この添加物粒子は摩耗による剥離に耐え、固形/ドライ食品の模擬物質に移行しなかった。それゆえ、この添加物粒子は食品を通じた暴露や毒性学的懸念を生じない。可溶化イオン性フッ化物とアルミニウムの溶出は、添加物粒子の表面から、特に膨潤プラスチックから生じる。どのような時間で、どの温度条件でも、全ての食品種と接触するポリマーにこの物質を最大 25% w/w で添加物として使用する場合、消費者の安全上の懸念を生じないとパネルは結論した。だが、3%酢酸を擬似溶媒にして接触する膨潤性極性ポリマーでの使用は、100°C で最大 4 時間までに限定するべきである。これは、25%で使用し、その後 60°C で 10 日間接触した際に、アルミニウムとフッ化物の溶出がそれぞれ 1 及び 0.15 mg/kg 食品の特定移行限度(SML)を大幅に超えるという事実による。パネルは、既存のアルミニウムとフッ化物の SMLs はどんな場合でも超過してはならないと強調した。

9. 粒度分布のパラメーター追加に関する二酸化チタン(E171)の EU 規格の改訂案に関する科学的意見

Scientific opinion on the proposed amendment of the EU specifications for titanium

dioxide (E 171) with respect to the inclusion of additional parameters related to its particle size distribution

EFSA Journal 2019;17(7):5760 12 July 2019

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5760>

食品安全情報 2019-15

この意見では、粒度分布のパラメーター追加に関する二酸化チタン(E171)の EU 規格改訂を支持する関連企業従事者が提出したデータの評価を扱う。食品に食品添加物 E171 として使用される二酸化チタンは表面処理やコーティングはされていない。一般的に少量の他の相を含むアナターゼやルチルから成り(ルチルあるいはアナターゼ < 2% m/m)、少量(< 0.5%)の構成粒子の成長や結晶相制御剤(リン酸塩と組み合わせたアルミナ、ナトリウム、カリウム)も含むことがある。TEM、SEM、XDC、DC による粒度分布は、関連企業従事者が提出した情報によると、食品グレードの二酸化チタンを製造しているたった 3 社の製造会社が製造したアナターゼ E 171 の 5 商品やルチル E 171 の 1 商品に実施されている。関連企業従事者はフェレ最小直径中央値 100nm 以上と、100nm 未満の成分粒子の数 50%未満を E171 の規格として EU 規格に導入するよう提案した。どちらのケースも EM で測定した。パネルは、データの検討後に、最小外のり寸法の中央値 100nm 以下の成分粒子の数 50%未満に相当する、最小外のり寸法の中央値 100nm 以上の仕様を、現在の EU 規格に盛り込むべきだと結論した。パネルは、以前の E171 に関する EFSA の評価の結論や確認された不確実性は未だ有効だと考えた。パネルは、不確実性のレベルを下げるために以前の意見で助言され、記述した E171 のさらなる研究が関連企業従事者に実施されていることを了解し、さらなる研究の必要性を繰り返し述べた。

10. 二酸化チタン：E171 は食品添加物として使用することは安全でないとみなす

Titanium dioxide: E171 no longer considered safe when used as a food additive

6 May 2021

<https://www.efsa.europa.eu/en/news/titanium-dioxide-e171-no-longer-considered-safe-when-used-food-additive>

食品安全情報 2021-11

EFSA は、2020 年 3 月の欧州委員会 (EC) からの要請により、食品添加物である二酸化チタン (E 171) の安全性評価を更新した。

入手可能な科学試験及びデータを全て考慮すると、二酸化チタンはもはや食品添加物として安全とは考えられないと結論した。この結論に達した重要な要素は、遺伝毒性の懸念が排除出来ないという結論に至ったことである。経口で摂取すると、吸収量は少ないが体内に蓄積する可能性がある。

EFSA は、食品添加物の評価に 2018 年のナノ技術に関するガイダンスを始めて適用し

た。二酸化チタン E171 は、ナノ範囲（例：100 nm 未満）の粒子がほぼ 50%を占める。

【背景】

二酸化チタン（E171）は Regulation (EC) No 1333/2008 の Annex II において、欧州連合で食品添加物として認可されている。

食品添加物 E171 の安全性は、2009 年 1 月 20 日以前に欧州連合で認可された食品添加物を再評価するプログラムの一環として、Regulation (EU) No 257/2010 の枠組みの中で 2016 年に ANS パネルにより再評価された。その 2016 年の意見書で ANS パネルは、生殖器系への影響の可能性に関する情報不足を埋めるための新たな研究を行い、それによって許容一日摂取量（ADI）の設定を可能にすることを助言した。食品添加物として使用される物質（E171）の特性にかかわる不確実性、特に E171 として使用される二酸化チタンの粒子サイズや粒度分布に関して焦点が当てられた。

2019 年、EFSA はフランス食品・環境・労働衛生安全庁（ANSES）により行われた食品添加物二酸化チタン（E171）への暴露に関連するリスクのレビューについて声明を発表した。この声明の中で、EFSA は ANSES の意見は EFSA が以前に確認した不確実性とデータの不足を繰り返しており、二酸化チタンの安全性に関するこれまでの結論を無効にするような知見は示されていないと強調した。

同年（2019 年）オランダ食品・消費者製品安全局(NVWA)もまた、食品添加物の二酸化チタンの健康影響に関する意見を発表し、生殖毒性学的影響の可能性に加え、免疫毒性学的な影響を調査する重要性を強調した。

食品添加物としての二酸化チタン（E171）の安全性評価に関する科学的意見

Scientific opinion on the safety assessment of titanium dioxide as a food additive (E171)

EFSA Journal 2021;19(5):6585 6 May 2021

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6585>

この意見は、パネルにより信頼できるとみなされた新たな関連のある科学的エビデンスに基づく食品添加物の二酸化チタン（E171）の安全性評価の更新である。これには TiO₂ ナノ粒子（NPs）で得られたデータと拡大 1 世代生殖毒性（EOGRT）研究からのデータを含む。E171 の構成粒子数の 50%以下が最小の外形寸法 100 nm 未満である。加えて、パネルは 30 nm 未満の構成粒子数は 1%未満であると注記した。パネルはそれゆえ、30 nm 未満の TiO₂ ナノ粒子の研究は、E171 の安全性評価での妥当性は限定的であると考えた。パネルは胃腸からの TiO₂ 粒子吸収は少ないが、体内に蓄積する可能性がある結論した。一般及び臓器毒性に関する研究は、E171 として最大 1 日あたり 1,000 mg/kg 体重、あるいは TiO₂ ナノ粒子(30 nm 以上)として最大 1 日あたり 100 mg/kg 体重では有害影響を示さなかった。生殖毒性及び発達毒性に関しては、EOGRT 試験の最大量である 1 日あたり 1,000 mg E 171/kg 体重で観察されなかった。しかし、E171 では免疫毒性と

炎症が、TiO₂ ナノ粒子では神経毒性の可能性がみられたことと、E 171 が異常陰窩巣誘発の可能性のあることを合わせると、有害影響を示す可能性がある。遺伝毒性に関して、パネルは、TiO₂ 粒子は DNA 鎖切断と染色体損傷を誘導する可能性があるが、遺伝子突然変異誘発の可能性はないと結論付けた。TiO₂ 粒子の物理化学特性と *in vitro* あるいは *in vivo* 遺伝毒性試験の結果の間で、明確な関連は観察されなかった。それゆえ、E171 に存在する可能性がある TiO₂ 粒子の遺伝毒性の懸念は、除外できない。遺伝毒性のいくつかの作用メカニズムが並行しておこっている可能性があり、TiO₂ 粒子により誘発される異なる分子メカニズムの相対的寄与はわからない。作用機序に閾値が想定できるかどうかは不確実である。加えて、遺伝毒性に関する TiO₂ 粒子サイズのカットオフ値は同定できない。TiO₂ ナノ粒子の発がん性の影響を調査するための適切に設計された研究はなかった。すべての入手できるエビデンスに基づき、遺伝毒性の懸念が排除できず、不確実性が多いことを考慮し、パネルは E171 は食品添加物として使用する場合、安全とみなすことができないと結論付けた。

1 1. リスク同定に関連する食品添加物のナノ粒子の物理化学的特性

Physicochemical characterization of nanoparticles in food additives in the context of risk identification

EFSA Supporting publication 2021:EN-9992 29 April 2021

<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-9992>

食品安全情報 2021-11

(外部科学報告書)

Nanofood@と EFSA の合同ナノプロジェクトは食品添加物中のナノ粒子の同定と特性評価のための分析方法論を開発した。この方法論は管理のための規制の文脈やリスク同定目的に適用された。特にこのプロジェクトでは、元の状態や食品基質中の食品添加物 E171(二酸化チタン)、E174(銅)、E175(金)の特性評価手段を開発した。このプロジェクトは、TEM (透過型電子顕微鏡) と シングルパーティクル(sp)ICP-MS に基づく方法の開発、方法の標準化と検証、市場調査のためのより広い範囲での適用に焦点を当てた。さらに、元の状態の E171 の研究室内参照物質が作られた ; 300 の均質で安定したバイアルが分画され、均質性試験が行われた。

フードチェーンに適用される、ごく少量のナノ粒子が含まれる可能性のある物質の特性評価で、管理活動を遂行し専門知識を提供するために、この方法論、分析結果、開発された専門知識は強い基盤を形成する。それらは「ナノ粒子を含む小さな粒子の存在を立証するための規制された食品及び飼料製品のための技術要件に関する EFSA のガイダンス」や「農業/食品/飼料のナノ科学とナノテクノロジーの応用のヒトと動物のリスク評価に関する EFSA のガイダンス」を実行するために適用される可能性がある。

1 2. リスク同定の観点からの食品添加物のナノ粒子の物理化学的キャラクタリゼーション

Physicochemical characterization of nanoparticles in food additives in the context of risk identification

EFSA Journal 2021;18(6):EN-6678 14 June 2021

<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-6678>

食品安全情報 2021-14

(外部科学報告書)

Nanofood@と EFSA の合同ナノプロジェクトで、食品添加物中のナノ粒子の同定とキャラクタリゼーションのための分析方法論が開発された。この方法論は、規制に関連して管理とリスク同定の目的のために適用された。特にこのプロジェクトでは、そのままの状態と食品マトリクス中での食品添加物 E171(二酸化チタン)、E174(銀)、E175(金)の特性を示す方法を開発した。このプロジェクトは TEM 及び (sp)ICP - MS に基づく分析法の開発、分析法の標準化と妥当性確認、市場調査のためのより広範な分析法の適用に焦点を当てた。さらに、そのままの状態の E171 の室内標準物質が作成された。均質性と安定性を有する 300 のバイアルが分画され、均質性の試験が行われた。この方法論、分析結果、開発された専門知識は、管理活動を遂行し、フードチェーンに適用されるナノ粒子の一部を含む可能性のある物質のキャラクタリゼーションに関する専門知識を提供する強い基盤となる。それらは「ナノ粒子を含む微細粒子の存在を立証するための規制食品及び飼料製品の申請に対する技術的要件に関する EFSA ガイドンス」や「農業/食品/飼料へのナノサイエンス及びナノテクノロジー申請のヒト及び動物のリスク評価に関する EFSA ガイドンス」の実行に適用できる。

1 3. 全ての動物種用二酸化チタンからなる飼料添加物の安全性と有効性

Safety and efficacy of a feed additive consisting of titanium dioxide for all animal species (Titanium Dioxide Manufacturers Association)

EFSA Journal 2021;19(6):6630 16 June 2021

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6630>

食品安全情報 2021-14

EFSA の FAF パネルは TiO₂ (E171)は食品添加物としてはもはや安全とはみなせない」と結論している。FEEDAP パネルはこれを支持し、全ての動物種用の飼料添加物としての TiO₂ にもあてはまると考える。TiO₂ は労働者が吸入した場合には発がん性の可能性がある。

最終更新：2021年8月

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

食品安全情報ページ

<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>