

◆ 二酸化チタンについて（「食品安全情報」から抜粋・編集）

－欧州諸国（2016年3月～2023年3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>

公表機関ごとに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

● フランス食品・環境・労働衛生安全庁（[ANSES](#)）

1. [2016-13] 二酸化チタンを吸入による発がん性があると分類する ANSES の提案が、パブリックコメントに提出された
2. [2017-09] 二酸化チタンナノ粒子：新たな生物学的影響を確認する必要がある
3. [2019-09] ナノ粒子形状の二酸化チタン：ANSES は慢性吸入暴露の毒性参照値(TRV)を決める
4. [2019-10] 食品添加物 E171：ANSES は消費者の安全性の助言を繰り返す
5. [2020-13] 食品中ナノ物質：同定と消費者の健康リスク評価を改善するための ANSES の助言
6. [2021-06] 二酸化チタンナノ粒子の職業暴露限度
7. [2021-22] 食品中ナノ物質のための特定健康リスク評価ガイド
8. [2022-01] ANSES の食品中のナノマテリアルのリスク評価手法を初めて適用

● ドイツ連邦リスクアセスメント研究所（[BfR](#)）

1. [2019-14] 二酸化チタン まだ研究が必要
2. [2019-19 別添] 二酸化チタン まだ研究が必要 Q&A
3. [2020-13] 日焼け止めは保護するが健康リスクはあるか？
4. [2021-13 別添] 二酸化チタン：健康リスクはあるか？（Q&A 更新）

● 英国毒性委員会（[COT](#)）

1. [2021-15] 二酸化チタンについての EFSA の意見のレビュー
2. [2022-03 別添] 二酸化チタン暫定ポジションペーパー

3. [2023-07] 二 COT 会議：2023 年 3 月 28 日 - 食品添加物としての二酸化チタンの生殖毒性についての EFSA の意見のレビュー案 -

● 英国国営保健サービス ([NHS](#))

1. [2018-14] Behind the Headlines：練り歯磨きで 2 型糖尿病になることはないだろう

● アイルランド食品安全局 ([FSAI](#))

1. [2021-11] EFSA が二酸化チタン (E171) を食品添加物として使用することはもはや安全でないとみなすという意見を公表

2. [2021-14] EFSA の意見書：二酸化チタン (E171) を食品添加物として安全とみなさない (更新部分のみ)

3. [2022-03] EFSA の意見書：二酸化チタン (E171) を食品添加物として安全とみなさない (更新部分のみ)

● オランダ 国立公衆衛生環境研究所 ([RIVM](#))

1. [2016-06] 企業から提供された使用量に基づいた食品添加物二酸化チタン(E 171)の暴露評価

記事のリンク先が変更されている場合もありますので、ご注意下さい。

● フランス食品・環境・労働衛生安全庁 (ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de L'alimentation, de L'environnement et du Travail)

<http://www.anses.fr/>

1. 二酸化チタンを吸入による発がん性があると分類する ANSES の提案が、パブリックコメントに提出された

ANSES's proposal for titanium dioxide to be classified as carcinogenic by inhalation submitted for public consultation

09/06/2016

<https://www.anses.fr/en/content/ansess-proposal-titanium-dioxide-be-classified-carcinogenic-inhalation-submitted-public>

食品安全情報 2016-13

ANSES は二酸化チタンを吸入によるカテゴリー1B 発がん物質として分類する提案を欧州化学庁(ECHA)に提出した。2016年5月31日以降、この提案は関心のある関係者が自らの見解、科学的議論、あるいは彼らの持つあらゆる追加情報を自由に提示することができるよう ECHA のホームページ上でパブリックコメントの議題になっている。この45日間続くパブリックコメント募集が終了した後は、ECHA のリスク評価委員会による最終意見を採択するまで、提案は、CLP 規則として知られる物質及び混合物の分類・表示・包装に関する EC 規則 No 1272/2008 が定めた手順に従って処理される。この意見に基づき、CLP 規則において ANSES が提案した分類を含むかどうかを欧州委員会が決定する。

2. 二酸化チタンナノ粒子(添加物 E171) : 新たな生物学的影響を確認する必要がある

Titanium dioxide nanoparticles (additive E 171): new biological effects need to be confirmed

12/04/2017

<https://www.anses.fr/en/content/titanium-dioxide-nanoparticles-additive-e-171-new-biological-effects-need-be-confirmed>

食品安全情報 2017-9

E171 は、着色料として使用される食品添加物で、特にナノメートルの形状の二酸化チタン (TiO₂) 粒子からなる。2017年1月に発表された研究で、ラットへの E171 への慢性暴露は結腸直腸全がん病変を引き起こす恐れがあることが示された。ANSES はこの論文が 2016年9月に発表された欧州食品安全機関(EFSA)の E171 の評価の結論を再検討するための根拠となるかどうかを評価するよう要請を受けた。結論として、この発表で示された結果は EFSA の評価に疑問を提示するものではないが、この研究はこれまで同定

されていなかった影響、特に発がんプロモーション作用について示したと ANSES は指摘した。結果として、ANSES は、方法論とスケジュールを明確にし、食品添加物 E171 の摂取に関する潜在的な健康影響を完全に特徴づける研究を実施する必要性を強調した。

3. ナノ粒子形状の二酸化チタン：ANSES は慢性吸入暴露の毒性参照値(TRV)を決める

Titanium dioxide in nanoparticle form: ANSES defines a toxicity reference value (TRV) for chronic inhalation exposure

02/04/2019

<https://www.anses.fr/en/content/titanium-dioxide-nanoparticle-form-anses-defines-toxicity-reference-value-trv-chronic>

食品安全情報 2019-9

ナノ粒子形状の二酸化チタン (TiO₂-NP) は、多くの産業及び商業用途で使用されている。ANSES は、健康参照値を策定するという国家的使命の一部として、この物質の毒性参照値 (TRV) を決定するよう要請された。入手可能なすべての毒性データを詳細に分析した結果、ANSES は、P25 形態の TiO₂-NP の吸入暴露による慢性 TRV として 0.12 µg /m³ を推奨している。この参照値は、フランスの産業用施設および敷地管理の一環として健康リスク評価を実施する際に使用される。この値はフランスでナノ材料に対して策定された最初の TRV でもある。

TiO₂ は、その物理化学的特性に応じて多種多様な形態、特に 100 nm 未満のナノ粒子形態で生じる。TiO₂ は紫外線吸収特性とホワイトニングの性質を持ち、多くの産業及び商業用途、例えば食品添加物として、又は化粧品、顔料および塗料で使用される。R-Nano オンラインデータベース (最小量 100g を超えて生産、輸入、または流通されるナノ粒子物質の量が登録されている) に記録されたデータによると、フランスの多くの産業用地で TiO₂-NP が使われており、これは労働者および潜在的には地元住民への暴露源である。TRV は、ヒトの健康に対するリスク評価のベンチマークとして使用される毒性学的指標であり、この値を下回ると、当該物質へのばく露は健康リスクをもたらさないと考えられる。

TiO₂-NP の毒性学的プロファイル及び重要な影響

専門家らは科学文献及びデータの詳細な解析から、TiO₂-NP が吸入暴露後に炎症現象を引き起こすこと、そしてそれは肺細胞の数及び/又は体積の増加を伴う可能性があることを示した。他の実験データからはまた、TiO₂-NP が胎児の発育及びその他の臓器、特に心血管系、脳、肝臓、腎臓に影響を与えることが示された。TiO₂-NP の TRV は、最も低い暴露レベルで起こる肺への影響に基づいている。

吸入による慢性 TRV

ANSES は、これまでの文献で最も確認されている形態である P25 形態 (アナターゼ/

ルチル 80/20; 21 nm) の TiO₂-NP に対して慢性 TRV 0.12 µg / m³ を提案している。ただし現在の知識では、TiO₂-P25 が呼吸器経路による最も毒性の高い形態の TiO₂-NP であるとは言えない。この TRV を他の形態の TiO₂-NP に拡張できるかは今後検討する予定である。

さらに ANSES は、TiO₂-NP が高い表面反応性、高度に酸化する活性酸素類の生成、光触媒反応など、特定の形態に特有の内在的特性を有するため、吸入による発がん性物質として分類する必要性を確認している。TiO₂ は現在、欧州化学機関 (ECHA) のリスク評価委員会によってカテゴリー2 の発がん性物質として分類されることが提案されている。

TiO₂-NP の利用可能な実験研究のほとんどは肺の影響に関してであったため、ANSES は、肺毒性のみならず全ての生理学的パラメータを考慮に入れて、TiO₂-NP の毒性における物理化学的要素の影響を評価する追加の研究の必要性を強調する。

この専門家による評価は、REACH 規則の下で進行中の評価プロセスおよびナノ粒子形態の添加物 E171 の経口暴露 (経口摂取) による毒性評価を含む、より幅広い文脈で行われた TiO₂ に関する ANSES の作業の一環であることを補足する。

4. 食品添加物 E171 : ANSES は消費者の安全性の助言を繰り返す

Food additive E171: ANSES reiterates its recommendations for consumer safety

News of 15/04/2019

<https://www.anses.fr/en/content/food-additive-e171-anses-reiterates-its-recommendations-consumer-safety>

食品安全情報 2019-10

主にナノ粒子形状の二酸化チタン(TiO₂)粒子からなる食品添加物 E171 は、多様な食品に使われている。2017 年に実施された専門家評価以後、2019 年 2 月に ANSES は、E171 の経口毒性に関する最新の研究をレビューしてその助言を更新するよう求められた。ANSES は、この専門家評価の完了時には、この添加物 E171 の安全性に関する不確実性を解決する新たな情報はなかったと結論した。E171 が引き起こすハザードやリスクのよりよい特性評価が出るまでは、同等の効果を持つ安全な代替品を促進することで、作業員、消費者、環境の暴露制限を主な目的とした、ナノ物質に関する一般的な助言を繰り返す。

E171 は着色や乳白性のために多様な食品に使用される食品添加物である。主にナノ粒子の形状で、様々な割合で混ざる二酸化チタン粒子からなる。

2017 年に ANSES は、ラットでがん促進作用の可能性を示す E171 の経口毒性に関する試験 (NANOGUT 試験、Bettini ら、2016 年) の専門家評価を発表した。当時 ANSES は、その試験で報告された影響を確認あるいは否定する新たな毒性試験を実施する必要性を強調した。

一方、欧州規則に従って食品添加物を評価する責任を負う EFSA は、2016 年の E171 の評価で、生殖毒性のデータは、許容一日摂取量(ADI)や消費者の健康にリスクのない最大量を設定するのに適切ではないと強調していた。

この文脈で、2019 年 2 月に経済・健康・農業・環境省は、ANSES に E171 の毒性に関する最新の知見を分析するよう求めた。ANSES が設定した専門家グループは E171 の経口毒性に関する文献レビューを実施し、2017 年以降に発表された 25 の新たな試験を確認した。

これらの試験のいくつかは、マウスの細胞生物学的メカニズムでの変化や、無脊椎動物での発達異常、酸化ストレスを介する *in vitro* 遺伝毒性影響 (E171 を含むナノ粒子二酸化チタンの異なる形状で確認された効果) のような新たなシグナルを明らかにした。だが、これらの新たな試験はどれも、NANOGUT 試験で報告された E171 のがん促進作用を確認したり否定することはできなかった。

ANSES の助言

この専門家評価完了にあたり、ANSES は添加物 E171 の安全性に関する不確実性を解明できる科学的データの欠如を強調した。E171 の様々な物理化学形態を特徴づけるデータや、それを飲み込むことによる潜在的な影響についてのさらなる毒性学的データを得るようという助言を繰り返した。

E171 のよりよい特性評価や欧州レベルで現在進められている作業結果が出るのを待つ間、ANSES は、段階的なアプローチの一部として、機能と効果が等しくナノ物質を含まない安全な製品を特に促進することで、作業員、消費者、環境の暴露を制限するというナノ物質についての以前の一般的な結論を繰り返している。

この全作業は「食品中のナノ物質」に関して ANSES で現在実施されている専門家評価で考慮されることになっており、それには食品に意図的に添加される全てのナノ物質が含まれている。

5. 食品中ナノ物質：同定と消費者の健康リスク評価を改善するための ANSES の助言

Nanomaterials in food: ANSES's recommendations for improving their identification and better assessing consumer health risks

09/06/2020

<https://www.anses.fr/en/content/nanomaterials-food-anses-recommendations-improving-their-identification-and-better>

食品安全情報 2020-13

1990 年代後半から、日用品、特に食品に組み込まれるナノ物質は、その特定の性質によりますます増加している。現在、日常生活で工業ナノ物質の急増に直面し、その同定、ヒトの健康や環境への影響、規制方法について多くの質問を受けている。ANSES は特に

この話題に興味を持ち、2006年以降、ナノ物質に関する専門家評価報告書を数件発表している。ANSESは現在これに沿って、ナノ物質を含む食品の健康リスクを評価する最良のアプローチを見つけ出す方法とともに、食品中に存在する工業ナノ物質のレビューを提供している。

過去30年以上、製造業、特に食品産業は、その特定のナノスケールの特性により、工業ナノ物質の使用を発展させている。その使用についての懸念を考慮して、ANSESは、食品総局(DGAL)、保健衛生総局(DGS)、労働総局(DGT)、リスク予防総局(DGPR)、競争・消費者問題・不正防止総局(DGCCRF)から、この問題を調査する正式な要請を受けた。ANSESの専門家評価作業は現在、食品産業の工業ナノ物質の主な使用を確認している。

- 食品の見た目とおいしさを改善する、添加物として(その構造、色、食感を変更することによる、例：リン酸三カルシウム(E341iii)や非結晶シリカ(E551))
- 包装の安全性を改善する、食品と接触する物質として(例：ナノシルバーが提供する抗菌機能)
- 最後に、ナノ粒子の形状で存在する可能性のある栄養機能のある成分が確認された(例：適切なカルシウム含有量を達成するために乳児用粉ミルクに使用される炭酸カルシウム)

フランスで2013年以降義務付けられている、ANSESが管理するR-Nano登録によるナノ粒子ステータスの物質の報告で、年間のナノ粒子物質100g以上の製造業者、輸入業者、販売業者は、この物質の固有性(identity)、取扱量、用途を申告する必要がある。これらの義務に関わらず、食品産業のナノ物質の同定やトレーサビリティは現在まだ限定的である。だが、それらは健康リスク評価の重要な段階である。

37の工業ナノ物質を参照、ほとんどの食品分類が含まれる

科学的文献に発表されたデータに基づき、ANSESは食品添加物あるいは食品成分として使用される37物質を参照した。それらは、ナノ粒子の存在が証明されたと考えられるもの(7物質：炭酸カルシウム、二酸化チタン¹⁾、水酸化酸化鉄、ケイ酸カルシウム、リン酸三カルシウム、合成非結晶シリカ、有機および複合化合物)、あるいは疑わしいもの(30物質、アルミニウム、銀、金、リン酸マグネシウム、クエン酸鉄アンモニウム、ナトリウム、カリウム、脂肪酸のカルシウム塩など)である。

食品中のナノ物質の存在は電子顕微鏡法などの高度な分析技術を用いて特徴づけることが出来る。それからこれらのツールは、食品添加物として意図的に組み込まれたり、成分に本質的に存在する場合に工業ナノ物質を同定できる。しかし、特定の物質に観察された物理化学的不均一性(サイズ、粒度分布など)や、表示やラベルに関する情報不足は、ナノ物質の存在をこの同じ物質を含むすべてのバッチや最終製品に外挿できないことを意味する。

食品データベース(OQALI：加工食品の栄養組成や表示情報、GNPD：食品を含めた各種新製品の市場調査情報)によると、およそ900の食品に、「工業ナノ物質の存在が証

明されている物質」として分類された、少なくとも 1 つの添加物や成分が組み込まれている。しかしこれは必ずしもナノ物質がすべての製品やバッチに存在することを意味するわけではない。最も関係のある懸念される食品の分類は、乳児用粉ミルク(25.6%)、焼菓子(15.6%)、朝食用シリアル(14.8%)、シリアルバー(12.9%)、冷凍菓子とデザート(10.9%)である。ANSES は、この調査がフランスの酸化チタン(E171)疑惑の前に実施されたことを指摘した。

評価のこの段階で、ANSES は食品中のナノ物質の使用のレビューを実施した。次の段階ではこれらの物質が引き起こす消費者の健康リスクの可能性を研究する。

食品中のナノ物質のリスクについての不確実性を考慮して、ANSES はこの主題の以前の専門家評価の助言を繰り返し述べている。特に、食品中のナノ物質の不必要な使用を避け、機能性と有効性が同等なナノ物質の無い安全な製品を促進させることで消費者暴露は制限されると呼び掛けている。

消費者のナノ物質の健康リスク評価の改善

ANSES は、工業ナノ物質の特性には、食品中にそれらを含む物質の健康リスク評価に合わせたアプローチが必要だと信じている。これに関連した、その後のナノサイエンスとナノテクノロジーの申請評価に関する EFSA のガイダンスの発表で、ANSES は製造された物質に最適ナノ物質の健康リスク評価を決めるのに役立つアプローチを提案している。そのため、このアプローチは、標準又はナノ特有の健康リスク評価が必要かどうかを決めるのに使われる可能性がある。

ANSES は、物質の選択にこのアプローチを適用し、ナノ特有の健康リスク評価方法論を提供する計画を立てている。最初の結果は 2021 年初めまでに予想されている。

この専門家の枠組み内で、ANSES は「工業ナノ物質」という言葉の独自の分類を頼りにした：

工業ナノ物質は、使用目的のために人が生産した、全体あるいは一部が、少なくとも一次元 (one dimension) が 1~100 nm(ナノスケール)の構成粒子 (constituent particles) からなる、有機、無機、あるいは複合性質の素材である。

これらの粒子の比表面積やナノスケールの特性が大きければ、構成粒子の次元が 100 nm より大きい可能性がある。構成粒子は、ナノスケールよりはるかに大きい可能性がある粒子の強凝集体 (aggregates) や弱凝集体 (agglomerates) の形で見つかることがある。ナノスケールの破片が製造工程で意図せず生成される物質がこの分類の範囲に含まれる。

1) 添加物、二酸化チタン(E171)を含む食品のフランスでの販売は、2020 年 1 月 1 日から一年間出荷停止になっている。

*食品中のナノ物質に関する ANSES の意見及び報告書(フランス語)

12 May 2020

<https://www.anses.fr/en/system/files/ERCA2016SA0226Ra.pdf>

6. 二酸化チタンナノ粒子の職業暴露限度

Recommended occupational exposure limits for titanium dioxide nanoparticles

04/03/2021

<https://www.anses.fr/en/content/recommended-occupational-exposure-limits-titanium-dioxide-nanoparticles>

食品安全情報 2021-6

フランスで毎年生産または輸入されるナノ粒子形状の二酸化チタン (TiO₂-NP) は 17,000 トンで、様々な産業部門で最も広範に使用されているナノ粒子の 1 つである。そのため、労働環境での潜在的暴露の主な原因である。一般集団のために実施された作業に続き、ANSES は現在、作業者のリスク防止を強化するために職業暴露限界値 (occupational exposure limits: OELs) を助言する。

TiO₂-NP : 抗 UV 及び光触媒の特性のため 1990 年代以降使用されている

ナノ粒子形状の二酸化チタン (TiO₂-NP) は、主にその紫外線吸収や光触媒の特性のため過去 30 年間使用されているのだが、それは化学分解により特定の汚染物質を分解し、例えば「自動洗浄式」ガラスに使用されている。

呼吸経路で暴露したヒトは肺の炎症を引き起こす可能性があり、場合によってはがんの原因となる可能性がある。

TiO₂-NP のいくつかの物理化学的特性 (大きさ、形、表面コーティングの有無、結晶化度) は毒性に影響を与える可能性があり、非常に複雑な物質にする。

肺の炎症の予防に基づく OEL

一般集団の毒性参照値 (toxicity reference value: TRV) を設定するために実施された専門家評価に続き、ANSES は現在、職業的暴露限界値(8h-OEL) 0.80 マイクログラム/ m³ を助言する。この値に従うと、最低暴露濃度で発生する影響である肺の炎症を防ぐのに役立つ。

さらに、TiO₂-NP の即時または短期的な影響に関する入手可能なデータがないことにより、その方法論ガイドに従って、ANSES は 15 分以上 4 マイクログラム/ m³ の濃度を超えないようにという助言もしている。この値に従うことで、作業日の暴露ピークの大きさや数を制限できるようになる。

空気中の TiO₂-NP を測定法の評価に関する専門家評価が現在進行中である。ANSES が推奨する OELs を考慮して、空気中の TiO₂-NP 濃度測定に使用する方法を決定する予定である。さらに、REACH 規則に基づき TiO₂ を評価する際は、ANSES が要請した研究で、これらの値をさらに洗練できるようにする必要がある。

* ナノスケールの二酸化チタンの職業暴露限界値の提案に関する ANSES の意見及び報告書

ANSES OPINION and REPORT on the proposal for occupational exposure limit

values for nanoscale titanium dioxide

<https://www.anses.fr/en/system/files/VSR2019SA0109Ra.pdf>

7. 食品中ナノ物質のための特定健康リスク評価ガイド

A specific health risk assessment guide for nanomaterials in food

News of 11/10/2021

<https://www.anses.fr/en/node/151422>

食品安全情報 2021-22

ナノ物質は、主に製品の見た目、包装、栄養成分を改善するために、食品への使用が増加している。だが、その健康影響の可能性は多くの疑問を投げかけている。これは特に食品添加物として使用される二酸化チタン(E171)に当てはまる。二酸化チタンは欧州食品安全機関(EFSA)がその安全性を疑問視し、2022年からEU域内で禁止が発効される過程にある。食品中のナノ物質によるリスクを評価するには、「ナノ特有の」評価方法が不可欠である。このため本日 ANSES は科学ガイドを発表する。

食品中には非常に多くナノ物質が存在する

食品分野では工業(製造)ナノ物質は主に以下に使用されている：

- ・ 食品添加物として、製品の構造、色、テクスチャー（食感）を変更することで見た目やおいしさを改善するため。例えば、二酸化チタン(E171)や二酸化ケイ素(E551)はそれぞれ着色料や固結防止剤として使用されている；
- ・ 食品と接触する物質を形成する技術的添加物として、その素材の特性(透明性、耐性など)を変更し、病原体の存在を示したり、食品の官能特性や保存期間を改善するため。これは例えば、抗菌機能としてプラスチック包装に使用されるナノシルバーの例など；
- ・ 栄養機能成分としての使用、例えば、適切なカルシウム含有量を得るために乳児用調製乳に使用される炭酸カルシウムなど。

ナノ物質と関連する健康リスクを特に評価するためのガイド

食品中のナノ物質の存在は、消費者に起こりうる健康リスクについて多くの疑問を提示している。それらの評価を可能にするには、標準的なアプローチでは不十分である。「その複雑さ、特性、性質により、ナノ物質には『ナノ特有の』リスク評価アプローチが必要である。例えば、ナノ物質は他の物質と容易に相互作用し、安定性や体内での運命を変える可能性がある」と ANSES の科学コーディネーター Bruno Teste 氏は説明する。

本日 ANSES は、食品添加物や栄養機能のある成分として使用される工業ナノ物質のリスク評価方法論に関するガイドを発表する。この特別な方法の必要性は ANSES に限ったことではない。2018年に EFSA は食品添加物、農薬、食品と接触する物質などの用途におけるナノサイエンスやナノテクノロジーに関する文書を評価するためのガイドを発表

した。

EFSA と ANSES が開発した 2 つの方法論は、同様の概念やリスク評価方法論を基にしているが、ANSES の専門家評価は、規制上の定義、粒子サイズの測定、溶解特性、ハザード同定に関する具体的な適応を提案した。このガイドは過去 10 年間 ANSES が行った作業に基づいており、工業ナノ物質の健康リスクを評価する最善の方法を模索する科学的議論や探求に貢献している。

方法論を二酸化チタンでテストする

この方法論は、データの入手可能性にもよるが、事前に専門家評価の第一段階で特定された工業ナノ物質でまずはテストされるだろう。現段階では、二酸化チタンが最も良く文書化された暴露やハザードデータのあるナノ物質と思われる。これにより食品に使用されるナノ物質を対象に、完全なリスク評価が可能となる。ちなみに、フランスにおける二酸化チタンの使用は、2017 年と 2019 年に ANSES が発表した意見に従い、2020 年 1 月以降一時的に停止されている。2021 年 5 月の意見で EFSA は、E171 は食品添加物として使用される場合、もはや安全と見なすことはできないとした。欧州レベルでの意思決定過程が新たな段階に達したことから、2022 年以降 EU でこの化学物質は禁止されることになるだろう。

リスク評価前に更なる試験が必要

専門家評価の第一段階で、ANSES は食品添加物や成分として使用されている疑わしい 30 物質を特定した。これらの物質の物理-化学的特性評価研究を、電子顕微鏡を使ってできるだけ早く実施する必要性を繰り返し述べてきたが、これは、サイズや粒子サイズ分布の測定が、これらのナノ物質のリスク評価を行う前に、必要不可欠な準備段階だからである。

さらに、リスク評価用の適切で有効なデータ取得を促すために、物理-化学的特性評価の検査条件、暴露の計算、毒性試験を標準化する必要がある。

最後に、その安全性が論証できるまで、ANSES はナノ物質に対する作業員、消費者、環境の暴露を制限する必要性を強調している。この目標に向け、ANSES はこれらの物質を含まず、機能、効果、価格が同等な安全な製品を使用するよう助言する。

* 追加情報

食品中のナノ物質に関する意見

A Opinion on nanomaterials in food products

<https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2016SA0226.pdf>

8. ANSES の食品中のナノマテリアルのリスク評価手法を初めて適用

First application of ANSES's methodology for assessing the risks of nanomaterials in food

16/12/2022

<https://www.anses.fr/en/content/first-application-anses-methodology-assessing-risks-nanomaterials-food>

食品安全情報 2023-1

食品に使用されるナノマテリアルの消費者に対する潜在的な健康リスクの評価には、従来の手法が必ずしも適しているとは限らない。そこで ANSES は、2021 年に「ナノスペシフィック」リスク評価の方法を提案し、食品添加物の E171、すなわち最も広く研究されているナノ物質である二酸化チタン (TiO₂) について試験を行った。欧州では、TiO₂ は 2022 年 8 月から食品への使用を禁止している。この実践的な適用により、本方法の妥当性と、食品中のナノマテリアルについて十分なリスク評価を実施するためのデータ不足の程度が示された。

「ナノスペシフィック」なアプローチが不可欠

ナノマテリアルは、見た目や口当たりを良くするため、あるいは特定の栄養素の吸収を促進するために、数多くの食品に使用されている。ナノマテリアルは、その特性（大きさ、形態など）から、ナノスケールの粒子の形で体内に拡散し、特定の臓器に蓄積される可能性がある。このため、その摂取に伴う潜在的な健康リスクを評価するためには、「ナノスペシフィック」なアプローチが必要である。2021 年、ANSES は、食品に含まれるナノマテリアルのナノスケール画分に関連する健康リスクを具体的に評価するための科学的ガイドを発表した。

食品添加物として使用されるナノマテリアルは、以前は標準的な方法で評価されていたが、これらはナノスケールの特殊性を考慮していなかった。実際、消化器官で溶解しない場合、ナノ粒子は体内で従来の物質で観察されるのとは異なる性質と挙動を示す。ANSES が提案するナノスペシフィックアプローチは、このような特殊性を考慮し、より適切な評価を可能にする。

食品添加物 E171 に適用した最初の試験

2021 年に開発された手法は、最も多くのデータが得られているナノマテリアルである食品添加物 E171、すなわち二酸化チタン (TiO₂) で試験した。この試験により、ANSES の方法の妥当性とナノスペシフィックアプローチの必要性が確認された。また、さまざまな集団に対する暴露レベルを計算することができ、いくつかの健康影響の可能性を同定することができた。

また、特定のナノマテリアルに適用することで、ナノマテリアルを適切に評価するために必要なすべての毒性学的データを取得するために多くの作業が残っていることが示された。実際、いくつかのデータが不足していたため、添加物である E171 のリスク評価を完了させることはできなかった。「専門家は、一般毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性及び生殖・発生毒性など、このナノマテリアルについて作成する必要があるすべてのデータを同定した」と専門家評価のコーディネーター、ANSES の食品リスク評価ユニットの科学プロジェ

クトリーダーである Bruno Teste は説明する。

食品へのナノマテリアルの使用は避けるべきである

この知見に基づき、ANSES は、安全性が証明されるまでは労働者と消費者のナノマテリアルへの暴露を制限し、これらの粒子が環境中に拡散するのを避けるよう再度勧告している。このため、ANSES はナノマテリアルを含まず、機能、有効性及びコストの面で同等の製品の使用を促進することを勧告する。

欧州レベルでの評価方法の調和

ANSES は、対応する機関、特に欧州食品安全機関（EFSA）と協力して、リスク評価の方法を発展させ、ナノマテリアルの物理化学的なキャラクタリゼーションと毒性の試験プロトコルを調和させる予定である。2018 年、EFSA は、食品添加物、農薬及び食品接触物質などの用途におけるナノサイエンス及びナノテクノロジーに関する書類評価のガイドを発表した。EFSA と ANSES が開発した方法論は、同様の概念とリスク評価の方法に基づいているが、ANSES のアプローチは、ナノマテリアルの規制上の定義、粒子径測定、溶解特性及びハザード同定に関連する具体的な適応を提案した。

*意見本文（フランス語）

Opinion on the assessment of the risk of the nanoscale fraction of the food additive E171 (in french)

<https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2016SA0226-1.pdf>

● ドイツ連邦リスクアセスメント研究所（BfR : Bundesinstitut für Risikobewertung）

<http://www.bfr.bund.de/>

1. 二酸化チタン まだ研究が必要

Titanium dioxide - there is still a need for research

11.06.2019（英語版発表日） 22 May 2019（ドイツ語版発表日）

https://www.bfr.bund.de/en/titanium_dioxide_there_is_still_a_need_for_research-241091.html

食品安全情報 2019-14

二酸化チタン(TiO₂)は食品添加物 E171 として認可されており、例えばドラジェやチューインガムなどの菓子やコーティングの白色色素として使用されることがある。この物質は CI 77891 という名で歯磨き粉や日焼け止めのナノ粒子として化粧品にも含まれている。だが、二酸化チタンの大部分は、ペンキ、ニス、紙、プラスチックの製造などの技術的用途に利用される。

現在、研究者と一般市民は、二酸化チタンの摂取によって生じる可能性のある健康リスク

を議論中である。この背景には、数件の新たな研究、欧州化学庁(ECHA)が出した助言に基づき二酸化チタンを有害物質と分類するかどうか未だに決定していないこと、2020年から1年間食品添加物 E171 を含む食品の市販を一時中止するとフランスで最近宣言された条例がある。

専門家は、経口(食品経由)、経皮(肌を通して)、吸入(吸い込む)による摂取量を区別している。吸入摂取が懸念される場合、ECHA のリスク評価委員会(RAC)は CLP 規則の基準に従って、「吸入するとおそらく発がん性がある」という通知とともに二酸化チタンを有害物質として分類することを提案している。食品添加物のような二酸化チタンの経口摂取が懸念される場合、EFSA によると現状では入手可能なデータからは消費者の健康上の懸念は何も示されていない。しかしながら、特に生殖毒性に関するデータベースが不十分および/または不適切だとして、許容一日摂取量(ADI)は現在この食品添加物に導出できない。

ANSES は 2019 年 4 月、この食品添加物 E171 の健康上の安全性に関する不確実性を晴らす科学的データが不足していると結論した。その助言の中で、ANSES は様々な物理化学形態を特徴づけるデータや、その摂取から起こりうる影響についてのさらなる毒性データの必要性を強調した。EFSA は 2019 年 5 月に、ANSES の意見は食品添加物としての二酸化チタン(E 171)の利用への EFSA の現在の評価(2019)を疑うような本質的に新しい発見を含まないと結論した。2019 年 4 月にフランス環境経済省は、添加物 E171 を含む食品を 2020 年から一年間フランスで流通させてはいけないと発表した。

EFSA と BfR は科学的見解から二酸化チタンを監視し続けることにしている。特に、生殖毒性に関するデータは、現在 EFSA の助言に従って新しい研究で収集されていて、確認する必要がある。BfR は食品中の二酸化チタンの話題に関するよくある質問を集めている。

2. 二酸化チタン まだ研究が必要 Q&A

Titanium dioxide - there is still a need for research

11.06.2019 (英語版発表日) 22 May 2019 (ドイツ語版発表日)

https://www.bfr.bund.de/en/titanium_dioxide_there_is_still_a_need_for_research-241091.html

食品安全情報 2019-19 別添

<FAQ>

二酸化チタンとは何か？どの製品がこの物質を含んでいるのか？

化学物質の二酸化チタン(EC 236-675-5、CAS 13463-67-7)は、数百万トン規模で、世界中で生産されている。欧州だけで毎年百万トン以上生産されている。二酸化チタンのほぼ 90%は、塗料、ニス、印刷用インク、プラスチックや紙の白色顔料として、さらに 10%は、白色顔料の高光度や不透明度を利用して、化粧品、食品、飼料、医薬品に使用されている。

記号表示 E171 の食品添加物として、二酸化チタンはスイーツや、ドラジェやチューイン

ガムなどのコーティングに含まれることがある。記号表示 CI 77891 では、歯磨き粉や日焼け止めなどの化粧品にも利用される。

二酸化チタンは、特に消費者製品に使用するナノ形態としても製造されている。中でも、高い UV フィルター効果、ナノフォームの透明な特性、加工における利点がここでは利用されている。製造上の理由から通常一定割合のナノ粒子が含まれているようだ。

二酸化チタンはどのような形態で存在するのか？

二酸化チタンは顔料あるいはナノ物質として利用される。どちらの形態も無味、無臭、不溶性である。

ナノ物質とは一体何であるかは、欧州物質法でまだ定義されていない。EU 勧告*によると、ばらばらで、あるいは塊や集合体で、直径 1-100 nm (ナノメートル)の粒子数が少なくとも 1 空間次元で 50%以上の場合にナノ物質は存在する。この量はその物質に意図的にあるいは意図せず存在するかどうかはここでは問題ではない。ナノフォームの二酸化チタンは主に 2 つの異なる結晶形(アナターゼあるいはルチル)で市販されている。とりわけ吸入毒性試験(名称「P25」)で被検物質としてよく使用されている物質は、アナターゼとルチルの 80/20 混合物である。市販のナノフォームは表面処理されることもある。例えば粒子上に粒子表面の不動態化保護コーティングがよく施される。

*ナノマテリアルの定義に関する 2011 年 10 月 18 日の委員会勧告(2011/696/EU)

Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial
Text with EEA relevance

https://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/policy/commission-recommendation-on-the-definition-of-nanomater-18102011_en.pdf

二酸化チタンはどのように摂取されるのか？

二酸化チタンは消化管(経口で)、皮膚(経皮で)、気道(吸入で)を通して摂取される可能性がある。経口摂取は添加物 E171 を含む食品を食べることによる。経皮摂取は二酸化チタンを含む化粧品や歯のケア製品から、また二酸化チタンナノ粒子の吸入摂取は、例えば日焼け止めや塗料のスプレーから起こりうる。

用途が多岐にわたるため、重要な摂取ルート、皮膚、気道、消化管経由の摂取全てを二酸化チタンの健康評価の範囲内で見なければならぬ。日焼け止めのナノ粒子についての意見で、BfR は、傷のない皮膚や日焼けによるダメージを受けた皮膚に塗る際、最新の入手可能な知見により、皮膚からの摂取は安全だと評価した。しかし、この同じ意見で、吸入される可能性があるためスプレー塗布をしないようにと助言した(BfR, 2010)。

微細粒子や特にナノ粒子の吸入は、肺に深く入り込むことがあり慢性炎症を起こす可能性があるため、一般的に健康に重要とみなされている。ラットで

は、かなり長期間(その動物の全寿命)にわたって極端に高濃度の二酸化チタンを吸入すると、肺腫瘍の形成につながる。これらの研究は、現在実施中の欧州分類プロセスの基礎を形成している(以下参照)。二酸化チタンの口腔粘膜および/または消化管(経口)からの摂取は、食品添加物 E171 や食品と接触する物質の成分としての二酸化チタンの使用について EFSA が実施した評価で検討された。

タトゥーインクの白色顔料としての二酸化チタンの摂取は、特殊なケースである。「coal black」と共に、二酸化チタンはタトゥーインクに最も一般的に使用される顔料である。特にタトゥーインクについてのよくある質問は 2017 年 10 月 13 日の BfR の FAQ を参照のこと。

二酸化チタンはどの法的手続きで評価されたのか？

二酸化チタンは現在欧州の化学物質評価の 2 つのプロセスにかかっている。1 つ目のプロセスの目的は、いわゆる EU 規模での統一分類である。2 つ目のプロセスは欧州化学物質規則 REACH の範囲内でのこの物質二酸化チタンの評価に関係している。この二つの規制プロセスはフランスが開始した。どちらのプロセスも、従来の二酸化チタン(顔料)とナノフォームの二酸化チタンを明確に区別していない。全形状の二酸化チタンが適用可能な EU 規則の範囲に含まれている。

1) CLP 規則(Reg. (EC) No. 1272/2008)に従う統一分類

特に危険な物質特性(例えば、変異原性、発がん性、生殖毒性)のある化学物質は、分類、表示、包装に関する EC 規則("CLP 規則")に従って EU 全体で分類されている。これは、そのような物質の製造業者、輸入者、使用者に法的拘束力のある統一した法的分類で、一般的に、あるいは利用可能な場合に、特定の濃度制限を超える混合物に使用される際にその物質にも適用される。

統一した CLP 分類は申請に関しては公平である、すなわち制限されなければ、EU 市場に存在するすべての化学物質に対して作成でき、物質の全ての形状が含まれる。様々な法基準で分類が参照され、統一した CLP 分類、特により高いハザード分類があると、時には劇的な法的影響があり、化学物質法以外の他の法的分野の様々なリスク削減策が発動される(例えば生産法、化粧品法、玩具法、廃棄物法)。

二酸化チタンは現在、CLP 規則に従って分類手続きを受けている。この提案は 2015 年にフランスが提出した。欧州化学庁(ECHA)のリスク評価委員会(RAC)は、吸入の際の二酸化チタンはおそらくヒトに対する発がん性があると 2017 年に結論した(カテゴリー 2、H350 i)。潜在的な健康ハザードはとりわけダストの吸入で見られる。そのプロセスは現在、REACH 規則の保護目的を正当化できるよう加える関連法の文言案で激しい議論のテーマとなっているが、まだ完了していない(2019 年 5 月 1 日現在)。

2) 物質評価

REACH 規則(EC 1907/2006)に則した物質評価は、リスク評価情報がなくても、物質が健康や環境に引き起こすリスクに関する最初の疑いを検証したり、関連する物質の製造業者や輸入業者から要求するのに役立つ、リスクを最小化するために取るべき行動を必要に応じて決定する。物質評価の発議は、通常、各 EU 加盟国機関の責務である。

フランスは 2018 年に REACH 規則に従って二酸化チタンの物質評価を開始した。このプロセスはまだ完了していない。健康の観点から、この物質評価が、変異原性、発がん性、生殖毒性を示す特性に関して入手可能な情報がしっかりしたリスク評価や安全な利用に十分かどうか、あるいはさらなる研究を要求する必要があるかどうかを調査する。経口ルートはこの物質評価のテーマではない。これに関して被検物質として E171 で行われた研究、とりわけ生殖毒性と発達毒性に関しては、現在欧州食品安全機関(EFSA)と連携している。この計画では許容一日摂取量(ADI)を導出する際に問題となるデータを検討する。

食品添加物としての二酸化チタンの利用にはどの法律が適用されるのか？

食品添加物としての二酸化チタンの利用には EC 規則 No.1333/2008 を適用する。この規則により、二酸化チタン(E 171)の利用は、最大量として *quantum satis* の原則*(原則として上限なく技術的な必要量を使用できる)を適用するいくつかの食品分類で認可されている。純度条件と規格は EU 規則 No. 231/2012 で規制されている。認可は、2013 年まで責任を担った EU 委員会の食品科学委員会(SCF)と、それ以降責任を担う欧州食品安全機関(EFSA)が作成した健康評価に基づいている(以下の健康評価に関する FAQ 参照)。

* EC 規則 No.1333/2008 に含まれる定義によると、"*quantum satis*"は、「最大量を数値的に特定せず、意図した目的を達成するのに必要な量以下で、消費者が誤解しない限り、物質は適性製造基準に従って使用されるものとする」を意味する。

化粧品の二酸化チタンの利用にはどの法律が適用されるのか？

化粧品の利用に関しては、二酸化チタンは EU 化粧品規則(EC)No.1223/2009 (EUCR)の 2 つのポジティブリスト、1 つは化粧品に許可される着色剤リスト(Annex IV EUCR)、2 つめは認可されている UV フィルターリスト(Annex VI EUCR)に含まれている。ナノフォームの透明な見た目は皮膚に塗る際に有利なので、二酸化チタンのナノフォームは UV フィルターに利用される。物質は、EU 委員会の消費者安全科学委員会(SCCS)が安全性評価を作成した後、EUCR のポジティブリストに含まれる。日焼け止めの二酸化チタンのナノフォームの利用は、吸入により肺が暴露する可能性がある塗布(すなわち特定のスプレーで)の認可はされていない。

食品と接触しない物質の二酸化チタンの利用にはどの法律が適用されるのか？

布地や玩具など食品と接触しない物質に存在する二酸化チタンの利用については、特別

な法的規則はない。この製品が安全でなければならず健康を損なうことはないという一般的要求事項はある。

それによると、意図したあるいは予測可能な利用をする際に、特に毒性学的影響のある物質や汚染物質を通して、その成分により健康を損なう可能性のある方法で他者向けに商品を生産したり扱ったりすることは、ドイツの食品及び飼料法(LFGB)の条項 30 で禁止されている。玩具には欧州玩具指令 2009/48/EC の一般的な安全条件が適用される。この指令によれば、化学物質を含む玩具が、子どもの習慣を考慮して、意図したあるいは予測可能な利用をする際に子供の安全性を危険にさらしてはいけない。

有益な材料特性（化学的安定性や熱安定性、耐光性、白色顔料としての高いカバー力の特性）により、二酸化チタンは消費者製品に存在する様々な材料に利用される。白色顔料として、また塗料やニス着色顔料の質感加工成分として利用される。紙や陶器の装飾や、生地や革の色素形成にも利用される。コーティング、染料、安定剤(UV 保護)としてプラスチックに用途が見いだせる。二酸化チタンを含む素材の他の例には陶磁器やガラス製品がある。これらの材料への応用の特徴は、二酸化チタンが本体に固定され、放出が限られることである。

食品と接触する物質での二酸化チタンの利用にはどの法律が適用されるのか？

二酸化チタンは食品と接触する物質に利用できる。いわゆる「食品と接触することを意図した素材や製品に関する」欧州枠組み規則(EC) No.1935/2004 は、全ての食品と接触する物質に適用される。素材や製品は、通常のあるいは予測できる使用状況で、それらの構成要素が食品に移行しないように、以下のことができない量で適性製造基準に従って製造されることを規定している。

- a) ヒトの健康を危険にさらす
又は
- b) 食品成分に許容できない変化をもたらす
又は
- c) それにより官能特性(風味、味など)の劣化をもたらす

上記規則の条項 5 は特定の物質と品物のグループに、いわゆる「特別法」の適用も規定している。この種の特別法で、二酸化チタンは EU 規則 No. 10/2011 に従ってプラスチック製の食品と接触する物質の利用に認可されていた。食品への最大許容移行量は 60 mg/kg 食品である。「ナノ構造」の二酸化チタンの利用はこれに関連して禁止されている。

二酸化チタンに関連する他の物質グループをカバーする欧州レベルの規制はない。「食品と接触する物質への BfR の助言」の範囲では、(ナノフォームの)二酸化チタンは、助言 XV 「シリコーン」で熱安定剤(最大 3%)として記載されている (例えばシリコーン製焼き型) (BfR, 2018)。検出限界 1.8 µg/kg 食品でシリコーンから食品への二酸化チタンの移行はない。BfR は、二酸化チタンの前述の利用は、最大一日摂取量 0.03 µg/kg 体重(想定体重=60

kg)で健康へのリスクを生じないと全体的に推定した(BfR 2018)。

BfR の評価は基本的に EFSA の評価を基にして作られた(EFSA 2016; EFSA 2018)。その文献からの他のデータも利用された。BfR は経口摂取では遺伝毒性ではないという申請が作成された粒子サイズの二酸化チタンを評価した。この推定量は特に *in vivo* 試験で陰性だったことに基づいている(Donner ら、2016 ; Louro ら、2014)。この物質は経口摂取では発がん性はないとも評価された。米国保健福祉省の国立がん研究所(NCI)によるラットとマウスで行われた試験では、対照群と比較して、最大投与量(50 g/kg 飼料、およそ 2,250 mg/kg 体重/日に等しい)までずっと、腫瘍性及び非腫瘍性病変の種類と数に違いが検出されず、重要な研究とみなされた(NCI, 1979)。

食品添加物 E171 として二酸化チタンの健康リスクはどう評価されたか？

食品での二酸化チタン(E171)の経口摂取に関して、EFSA は当時入手できたデータにより、消費者への健康リスクの兆候はないと 2016 年に結論した。EU 委員会に代わり、EFSA は 2018 年 6 月に、食品添加物 E171 としての二酸化チタンの潜在的な毒性に関する新たな 4 つの研究 (Bettini ら、2017 ; Proquin ら、2017 ; Guo ら、2017 ; Heringa ら、2016) を評価した (EFSA 2018)。EFSA にはその後 2016 年の評価を改訂する理由はなかった。BfR は EFSA の結論は妥当だと考えた。

フランス食品環境労働衛生安全省(ANSES)は最新の入手可能な科学的研究を検討し、食品添加物二酸化チタン(E 171)の利用に関して 2019 年 4 月 15 日に意見を発表した。それに関して、EFSA は EU 委員会を代表して ANSES の報告書に関する自身の意見を起草した。EFSA は、2019 年 4 月に発表した ANSES の報告書は、食品添加物 E171 としての二酸化チタンの利用に関して EFSA が発表した以前の 2 件の科学的報告書の結論(EFSA 2016, 2018)に疑問を抱くような新たな発見を本質的に含まないと結論した(EFSA 2019)。

欧州食品安全機関(EFSA)の評価はどの研究を基にしているのか？

食品添加物(E171)としての二酸化チタンの利用は、EC 規則 No. 1333/2008 の条項 32 及び EU 規則 No. 257/2010 に従って認可された食品添加物の再評価のプログラムの範囲内で EFSA が評価した。EFSA は全ての入手可能なデータを考慮し、二酸化チタンの吸収や生物学的利用能は少なく(経口摂取量の最大 0.1%)、経口摂取量の大部分は何の変化もなく排泄されると 2016 年の報告書で強調した。

EFSA はまた、遺伝毒性に関する入手可能なデータや、二酸化チタンのナノ粒子やマイクロ粒子の吸収・分布・排出に関するデータに基づき、経口摂取される二酸化チタンの粒子(ナノフォーム及びマイクロフォームの)の変異原性は、*in vivo* でありそうもないことも強調した。

生殖系への影響に関して、研究でおそらく望ましくない影響が観察されたことを EFSA は指摘した。しかし、これらのケースでは、食品添加物 E171 としての規格に従わない二酸

化チタンが調べられた。この添加物 E171 で実施した対応する研究では、この種の影響は観察されなかった。これに関して、基にしたデータベースが限られていたため、EFSA は生殖毒性の可能性の決定的な評価を行えなかった。許容一日摂取量(ADI)を導出するのにデータ状況は今のところ十分ではないが、入手可能なデータは低い経口生物学的利用能や暴露を考慮すると健康に関して懸念の必要はないと EFSA は結論した。

EFSA は、生殖システムに起こりうる影響のギャップを埋めるために、また食品添加物 E171 の許容一日摂取量の導出を促進するために、さらなる研究を実施するよう助言した。

フランス政府は、2020 年から 1 年間、食品添加物 E171 を含む食品の販売を一時停止する決定をどのように正当化したのか？

フランス政府は、食品添加物二酸化チタン(E171)を含む食品の販売が 2020 年 1 月 1 日から一年間フランスで停止する条例を 2019 年 4 月 17 日に発行*し 4 月 25 日に発表した。フランス政府は、4 月 15 日にフランスで発表された 2019 年 4 月 12 日の食品添加物 E171 としての二酸化チタンの利用について、フランス食品環境労働衛生安全省(ANSES)が作成した意見に政令で言及した。

ANSES は 2019 年 4 月に、この添加物 E171 の健康への安全性を取り巻く不確実性を明確にするための科学的データが不足していると結論した。ANSES は、E171 の様々な物理化学形態の特性評価に関するデータや、その摂取の潜在的な健康影響に関する追加毒性学的データを作成する助言を確認した。

2019 年 4 月 17 日のフランスの条例の詳述の、参考文献の 1 つは 2017 年 1 月 20 日に発表されたフランス国立農学研究所(INRA)による研究だった。これには E171 として市販されているナノ粒子の形状の粒子 44.7%が含まれる二酸化チタンを、7 日間栄養チューブで、あるいは 100 日間飲料水と共にラットに投与した、フランスの研究者チームの Bettini らが発表した研究(2017)が含まれた。この研究の著者によると、腸粘膜への変化と共に免疫系で影響が観察された。特定の炎症パラメーターも増加し、おそらく発がん影響が報告された。しかしながら、この研究で作成された声明は、結果のヒトへの適用可能性や、リスク評価への適合性に関して多くの制限がある。例えば、試験における動物数がかなり少なく、報告された影響の多くは対照群と比較して有意ではなく、この研究の継続期間は腫瘍形成や発がん影響を実際に評価するには短すぎる。さらに、用量-反応関係がなく、観察結果や二酸化チタンが投与された方法がヒトや食品経由の二酸化チタンの摂取に妥当かどうか疑わしい。この研究の著者自身、その結果は、さらに明確にする必要がある起こりうる最初の兆候に過ぎないと指摘している。別の発がん性研究(NCI, 1979)では、かなり高い用量が投与されたにもかかわらず、腫瘍性及び非腫瘍性病変の兆候は生じなかった。

Bettini らによる研究(2017)は 2018 年 6 月に EFSA が評価した 4 つのうちの 1 つである。EFSA もこの研究の弱点を指摘し、この研究は(他の 3 つの研究も同様に EFSA が評価した)評価を見直す理由にはならないと結論した。EFSA の判断では、入手可能なデータか

ら経口の生物学的利用能や暴露が低いことを考慮すると健康を懸念する必要はないとした。

* https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038410047

この条例はドイツにとってどういう意味があるのか？利用可能な知識のレベルで、フランスで必要とされるのと同様の対策をドイツでも取ることができるのか？

必須と思われる側面に焦点を当てた ANSES 報告書の短期レビューを行い、BfR の見解では食品添加物としての二酸化チタンの利用に関する EFSA 意見(EFSA, 2016)の結論を疑う正当な信頼できる科学的議論は認められなかった。食品添加物の認可手順は EU レベルで行われるため、引用されている論文のレビューを含む ANSES の報告書の詳細レビューは、EFSA にそうする権限を与えられる EU 委員会の責任になる。

国際機関は今まで何を行ってきたのか？

食品添加物は EU 規則 No.231/2012 に含まれる純度基準と規格に従わなければならない。これまで粒子サイズ分布は二酸化チタン(E171)の規格の基準としてこの規則に記載されていないので、EFSA は規格を修正するよう二酸化チタン(E 171)の 2016 年の報告書で助言している。EU 委員会の要請で、EFSA は適切な提案をするため 2018 年 12 月に作業グループを設置した。

2018 年 6 月に EU 委員会の要請で、EFSA は食品添加物 E171 としての二酸化チタンの潜在的な毒性に関する新たな 4 つの研究(Bettini ら 2017; Proquin ら 2017; Guo ら 2017; Heringa ら 2016) を評価した(EFSA 2018)。EFSA はこれらの 4 つの研究から 2016 年の評価を見直す必要はないと結論した。BfR は EFSA の結論を妥当とみなした。

EFSA の報告書は通常、リスク管理者(EU 委員会や加盟国の代表)が、最初は委員会の作業グループ、その後必要があれば、植物、動物、食品及び飼料に関する常任委員会(PAFF 委員会)で、とる必要のあるあらゆるリスク管理手段の協議中に考慮されている。対策をとる必要があるかどうかや、どの対策をとるかとらないかを決めるのはリスク管理者に委ねられている。これらの手段には使用期間や状況の修正および/または問題となっているデータを出すよう製造業者に指示することが含まれる。必要と思われる暫定措置が EC 規則 No. 178/2002 の条項 53 と 54 に記載されている。これは暫定的な保護対策をとる加盟国の意向にも適用される。

欧州委員会は生殖毒性に関して EFSA が推奨した研究や、食品添加物の特性を示す検査を求めるデータ要請を 2017 年 1 月 30 日に発表した^[2]。この関与する事業者^[3]に関するデータ要請の結果、提出されるデータやデータの提示期限^[4]も EU 委員会が発表した。それにより、粒子サイズ分布に関するデータは 2018 年 6 月に、生殖毒性に関しては 2019 年 8 月までに、重金属による汚染に関しては 2017 年 10 月までに、二酸化チタンのアルミニウム量に関しては 2017 年 9 月までに、と告知された。

2019 年 4 月にフランスが告知した対策は 2019 年 5 月 13 日に PAFF 委員会^[5]で EU レ

ベルで議論された。

- [1] The minutes of the meetings can be accessed at <https://www.efsa.europa.eu/en/food-ingredients-and-packaging/working-groups>
- [2] https://ec.europa.eu/food/safety/food_improvement_agents/additives/re-evaluation_en
- [3] https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/fs_food-improvement-agents_reeval_call_20170130_e171_data.pdf
- [4] https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/fs_food-improvement-agents_reeval_call_20170130_e171_outcome-2.pdf
- [5] https://ec.europa.eu/food/safety/reg_com/toxic_en

この話題に関するさらなる情報は BfR のウェブサイトです。

- ・ ナノテクノロジーに関する BfR の Q&A 2012 年 8 月 28 日

BfR questions and answers on nanotechnology of 28 August 2012

<https://www.bfr.bund.de/cm/349/questions-and-answers-on-nanotechnology.pdf> PDF-File (51.8 KB)

- ・ タトゥーインクに関する FAQ 2017 年 10 月 13 日

FAQ on tattoo inks of 13 October 2017

<https://www.bfr.bund.de/cm/349/faqs-on-tattoo-inks.pdf> PDF-File (72.2 KB)

- ・ 化粧品のリスク評価に関する Q&A 2014 年 3 月 3 日

Questions and Answers on the Risk Assessment of Cosmetic Products of 3 March 2014

<https://www.bfr.bund.de/cm/349/questions-and-answers-on-the-risk-assessment-of-cosmetic-products.pdf> PDF-File (34.5 KB)

- ・ 製品から放出されたナノマテリアルとナノ粒子のがんリスクの可能性の評価、BfR 及び UBA の共同意見 005/2011 2010 年 4 月 15 日

Assessment of potential cancer risk of nanomaterials and nanoparticles released from products, Joint Opinion 005/2011 of the BfR and UBA of 15 April 2010

https://www.bfr.bund.de/cm/349/assessment_of_potential_cancer_risk_of_nanomaterials_and_nanoparticles_released_from_products.pdf PDF-File (31.4 KB)

- ・ 日焼け止め：現在の知見状況によると、UV フィルターとしての酸化亜鉛は安全である BfR の意見 No. 037/2010 2010 年 6 月 18 日

Sunscreen: According to the current state of knowledge zinc oxide as a UV filter is safe,
BfR Opinion No. 037/2010 of 18 June 2010

https://www.bfr.bund.de/cm/349/sunscreen_according_to_the_current_state_of_knowledge_zinc_oxide_as_uv_filter_is_safe.pdf PDF-File (28.5 KB)

3. 日焼け止めは保護するが健康リスクはあるか？

Sun cream protects, but are there health risks?

17/2020, 28.05.2020

https://www.bfr.bund.de/en/press_information/2020/17/sun_cream_protects_but_are_there_health_risks_246575.html

食品安全情報 2020-13

— ドイツ連邦リスク評価研究所は最も重要な疑問に答える —

日光が強い場合、ビーチ、公園あるいはバルコニーにいて、日焼けは避けられない。これを避けるために、皮膚を覆わない場合は日焼け止めで保護すべきである。夏の始まりなので、ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR) は日焼け止め製品の健康リスクについての最も重要なよくある質問をまとめた：日焼け止めはどのように紫外線から体を保護するのか？使用される紫外線フィルター物質は健康に有害なのか？使用されるナノ物質の二酸化チタンはどう評価されるべきか？そもそも日焼け止め製品は検査されるのか？これらやその他の疑問に対する回答が BfR のウェブサイトで閲覧できる。「日に当たるならば、紫外線から身を守るべきである。日焼け止めは紫外線フィルターで皮膚を保護する。紫外線フィルターは EU の科学委員会担当により評価され、安全である。」と BfR 代表の **Andreas Hensel** 教授は述べる。

さらに、ドイツ連邦放射線防護庁 (BfS) によると、日焼けから身を守る最も良い方法は、太陽の紫外線を避けることである。長時間外出する場合、皮膚は布で覆い、覆われない部分は日焼け止めをつけるべきである。

日焼け止め製品はフィルター物質を含む。日焼け止めは太陽の紫外線の UV 光線を皮膚まで到達させない。有機化合物フィルターと鉱物フィルターは区別しなければならない。例えば、オクチノキサートのような有機化合物フィルターにおいて、分子は太陽放射を吸収し、それを熱に変える。二酸化チタンのような鉱物フィルターは小さな鏡のように太陽光線を反射する。日焼け止め製品は化学物質と鉱物の紫外線フィルターを含む場合が多い。現在の科学の状況によれば、EU で使用されるこれらの日焼け止め製品の紫外線フィルターから健康被害は予測されていない。理由：紫外線フィルターは、健康リスクを調査し、欧州レベルで使用される前に科学的に評価されなければならないためである。

Q&A：日焼け止め製品や類似製品—健康リスクはあるか？

Sun cream and similar products - are there health risks?

19 December 2019

<https://www.bfr.bund.de/cm/349/sun-cream-and-similar-products-are-there-health-risks.pdf>

日差しが強いとき、日焼けは避けられない。その状況を避け、予防するため、皮膚への直射日光を避けることあるいは皮膚へ日焼け止め製品を塗ることが推奨される。日焼け止めにより、紫外線が熱に変換されることで皮膚を保護することができる。これは紫外線フィルター物質の助けにより起こる。化粧品に使用される紫外線フィルター物質は、日焼け止め製品の紫外線フィルターとしての使用が最大濃度まで安全であるかどうか評価する、EU の評価手続きを経なければならない。BfR は紫外線フィルターの健康リスクの可能性に関して重要なよくある質問をいくつかまとめた。

どのように日焼け止めは効果があるのか？

日焼け止め製品はフィルター物質を含む。それらは、太陽の紫外（UV）線を皮膚まで到達させない。有機化合物と鉱物（物理的な）の紫外線フィルター物質は明確に区別しなければならない。有機化合物フィルターの場合、分子が太陽放射を吸収し、熱に変換する。そのような例はケイ皮酸の誘導体である。それに対し、鉱物の日焼け止めは二酸化チタンあるいは酸化亜鉛を含む。これらの顔料は小さい鏡のように日光を反射する。日焼け止め製品は化学物質と鉱物の紫外線フィルター物質の両方を含むことが多い。日焼け防止指数（SPF）は製品が太陽光線からどの程度保護できるかを示す。皮膚のタイプにもよるが、数値が高いほど、あなたは太陽の下にいられる。

日焼け止め製品の紫外線フィルターはどの程度危険なのか？

現在の科学的知見では、EU で入手できる日焼け止め製品による健康被害は予測されていない。理由：評価された紫外線フィルター物質を含む製品のみが EU で販売されるため。消費者安全科学委員会（SCCS）による評価は、事前に最大濃度で日焼け止め製品の紫外線フィルター物質としての安全な使用を確認しなければならない。現時点では、EU では 30 のフィルター物質が、使用が許可されている。

日焼け止め製品はどのように評価されるか？

日焼け止めを含む化粧品は EU では認可の必要がない。しかし、それぞれの使用成分や製品で安全評価は実施されなければならない。着色剤や保存料とともに、紫外線フィルター物質に適用される追加の要件；化粧品に関する EU 規則（EC）No 1223/2009（EU CPR）の関連する附属書の欧州委員会の消費者安全科学委員会によるリスク評価に基づき、リストにあるなら 3 つの物質グループは化粧品でのみ使用することができる。（附属 IV：化粧品で許容される着色剤のリスト、附属 V：化粧品で許容される保存料のリスト、附属 VI：化粧品で許容される紫外線フィルター物質のリスト）。手続きの一環として、消費者安全科学委員会（SCCS）は物質の健康ハザードの可能性を評価する。この根拠は、すべての重要な毒性情報が示されなければならない科学的データであり、皮膚を介して体内に侵入することが

できる物質かどうか、またその量に関する情報である。データが不十分な場合、消費者安全科学委員会は追加の研究を要請する。製造業者は、対象濃度における使用で推測されるリスクのない紫外線フィルター物質のみを使用することができる。承認された物質はEU CPRのリストに載っている。

2019年5月の「JAMA」専門誌に発表された米国食品医薬品局の研究が、化学物質の紫外線フィルターは皮膚を介して血流に侵入するという結論を出している。この結果をどのように解釈するか？

FDAの調査は米国の法律を背景に考えなければならない。日焼け止め製品は米国では店頭販売の医薬品として販売されている。血液中の紫外線フィルター物質の量を制限した必要条件を遵守する製品のみ認可される。血漿中の濃度は0.5 ng/ml未満でなければならない。数値がこれより高いと、製造業者は毒性試験結果を提供しなければならない。そのような試験結果を提出した企業がこれまで全くなく、FDAは規制値の遵守をレビューした。これに対し、EUは、紫外線フィルター物質は、最大血中濃度に関する情報を含め、検査され（例えば物質が血流に移行するかどうかの確認）、評価されなければならない。これは以下を意味する：現在の科学の知見では、欧州市場で入手できる日焼け止め製品からの健康被害は予測されない。

日焼け止め製品は例えば、紫外線フィルター物質の二酸化チタンのようなナノ物質を含むことがある。これらナノ物質に対してどのような疑問があるか？

日焼け止め製品中に紫外線フィルター物質として使用されるナノ粒子は、EU委員会の科学専門家会議である消費者安全科学委員会（SCCS）により評価されなければならない。

ナノ粒子の皮膚接触もよく研究されている。研究で、例えば、ナノ二酸化チタンは化粧品で使用される形態でヒトの血流に入り込むことはできないと証明されている。入手できる知見に基づき、消費者安全科学委員会（SCCS）は結論に達した：日焼け止め製品の25%上限濃度での紫外線フィルター物質としてのナノ二酸化チタンでは、健康リスクは起こりそうにない。これは健康的で、傷がなく、日焼けした皮膚に適用される。疾患により損傷を受けた皮膚（アレルギー疾患、にきび、神経性皮膚炎）の患者は専門家に相談しなければならない。消費者安全科学委員会（SCCS）はその結論は吸入による肺暴露につながらない使用方法（例えばクリーム、ローション）に限定している。

紫外線フィルターはリップスティックやリップバームにも使用される。これは危険なのか？

唇は顔のほかの皮膚よりも紫外線により敏感に反応する。そのため、多くのリップスティックやリップバームは紫外線フィルター物質を含む。現在の知見では、リップスティックによる紫外線フィルター物質の摂取は非常に少量でしかないという結論になるだろう。BfRは現在の科学の知見では健康被害はありそうにないと考える。紫外線フィルター物質の4-メチルベンジリデンカンファーは、安全性マージン（MoS）が化粧品において認可最大濃度（4%）では十分でないと考えられるため、BfRはリップスティックやリップバームへの使用を

避けることを推奨する。安全性マージンは、動物実験における有害影響を引き起こさない用量を消費者に吸収される用量で割った結果である。安全性マージンは動物とヒトの違いを考慮し、ヒトの個人差を考慮する必要がある。100以上の値が一般的に十分であるとみなされる。

日焼け止め製品の紫外線フィルター物質はがんのリスクを上昇させるか？

現在の科学の知見では、紫外線フィルター物質はがんのリスクを上昇させない。ドイツがん研究センターの情報では、日焼け止め製品の紫外線フィルター物質によるがんリスクの上昇を疑う理由となる臨床研究の形での証明も科学文献もない。

どの日焼け止め製品と紫外線フィルター物質が推奨されるか？

BfR は科学的なリスク評価を実施する。いかなる個別の製品も推奨できないし、推奨しない。多くの日焼け止め製品で何らかの形で混合されている紫外線フィルターの場合も同様である。基本的に：現在の科学の知見では、欧州市場で入手できる日焼け止め製品から健康被害は予測されない。日焼け止め製品は紫外線から完全に保護するものではないことを注意しなければならない。最適な保護は皮膚を覆う衣服という布地による日光からの保護である。体の覆われていない部分は日焼け止め製品で覆うべきである。これは特に子供に当てはまる。2歳までの乳幼児は直射日光に当たらないようすべきである。

4. 二酸化チタン：健康リスクはあるか？

Titanium dioxide: Are there health risks?

https://www.bfr.bund.de/en/titanium_dioxide_are_there_health_risks_-241091.html

食品安全情報 2021-13 別添

—BfR の FAQ 更新 2021 年 5 月 12 日—

二酸化チタン (TiO₂) は現在食品添加物 E171 として認可されており、ドラジェやチューインガムなどのお菓子やコーティングの白色色素として使用されることがある。この物質は表記 CI 77891 で白色顔料として歯磨き粉などの化粧品に含まれている。二酸化チタンは日焼け止めの UV フィルターとしても使用されている。だが、二酸化チタンの大部分は、塗料、ニス、紙、プラスチックの製造など技術的用途に利用される。

利用が多岐にわたるため、吸収のすべての重要なルート、つまり皮膚から（経皮）、気道（吸入）から、消化管（経口）からの吸収を、二酸化チタンの健康評価の文脈で検討しなければならない。

BfR は二酸化チタンをテーマにした、よくある質問をまとめた。

二酸化チタンとは何か？どの製品がこの物質を含んでいるのか？

二酸化チタン (EC 236-675-5、CAS 13463-67-7) は、世界中で何百万トンも生産されている。欧州では年間 100 万トン以上生産されている。二酸化チタンのほぼ 90% は、塗料、ニ

ス、印刷用インク、プラスチックや紙の白色顔料として、さらに 10%は、化粧品、食品、飼料、医薬品に使用されている。いずれもこの顔料の高い光度と不透明性を利用している。

二酸化チタンは、表記 E 171 の食品添加物として、お菓子やコーティング、とりわけドレッジやチューインガムに含まれる可能性がある。表記 CI 77891 で、この物質は歯磨き粉などの化粧品にも利用される。

二酸化チタンはどのような形で存在するのか？

二酸化チタンは顔料あるいはナノ物質として利用される。どちらの形態も無味、無臭、不溶性である。

EU 勧告¹によると、物質は、そこに含まれる粒子数の 50%以上が少なくとも 1 空間次元の直径が 1-100 nm (ナノメートル)である場合、ナノ物質と見なされる可能性がある。この量がその物質に意図的にあるいは意図せずに存在するかどうかはここでは問題ではない。この勧告は 2020 年 1 月 1 日に施行された物質のナノフォームが定義されている REACH 規則の附則を改訂する際に考慮された。

ナノフォームの二酸化チタンは主に 2 つの異なる結晶形(アナターゼあるいはルチル)で市販されている。とりわけ吸入毒性試験(名称「P25」)で検査物質としてよく使用されている物質は、アナターゼとルチルの 80/20 混合物である。市販のナノフォームは表面処理されることもある。例えば粒子上に粒子表面の不動態化保護コーティングがよく施される。

二酸化チタンは、特にナノフォームで生産されたものは、消費者製品に使用されることもある。中でも、高い UV フィルター効果、ナノフォームの透明な特性、加工における利点がここでは利用されている。

¹ ナノマテリアルの定義に関する 2011 年 10 月 18 日の委員会勧告 (2011/696/EU)

Commission recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterials (2011/696/EU).

[https://eur-](https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:275:0038:0040:en:PDF)

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:275:0038:0040:en:PDF](https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:275:0038:0040:en:PDF)

二酸化チタンはどのように摂取されるのか？

用途が多岐にわたるため、重要な摂取ルート、皮膚(経皮)、気道(吸入)、消化管(経口)経路の摂取全てを二酸化チタンの健康評価の範囲内で見なければならない。例えば経口摂取は、添加物 E171 を含む食品を食べることによる可能性がある。二酸化チタンはスキンケア製品を使用する際に皮膚(経皮)を通して吸収されない。

微細粒子や特にナノ粒子の吸入は、肺に深く入り込むことがあり慢性炎症を起こす可能性があることが動物実験で示されているため、一般的に健康への影響が大きいとみなされている。ラットでは、かなり長期間(その動物の全寿命)にわたって極端に高濃度の二酸化チ

タンを吸入すると、肺腫瘍の形成につながる。これらの研究は現在完了している欧州分類プロセスの基礎となっている(下記参照)。食品添加物 E171 や食品と接触する物質の成分としての二酸化チタンの使用に関する EFSA の評価では、二酸化チタンの口腔粘膜及び/又は消化管(経口)からの摂取が考慮されている。

タトゥーインクを介した二酸化チタンの摂取は特殊なケースである。二酸化チタンは白色顔料として、あるいは特定の色合いを作り出すために顔料と組み合わせて、タトゥーインクやアートメイクに使用されている。タトゥーインクに使用される一般的な結晶形態はルチルである。

化粧品への二酸化チタンの利用にはどの法律が適用されるのか？

化粧品への利用に関しては、二酸化チタンは EU 化粧品規則(EC)No. 1223/2009 (EUCR) の EU の 2 つのポジティブリストに記載されている。1 つは化粧品に許可される着色剤リスト(Annex IV EUCR)で、2 つめは認可されている UV フィルターリスト(Annex VI EUCR)である。現在、化粧品の UV フィルターとして認められているのは、特定の形状のナノスケール及び非ナノスケールの二酸化チタンのみであり、定期的に更新される EUCR の最新版に記載されている。ナノフォームの透明な見た目は皮膚に塗る際に有利である。EC は、EU 委員会の消費者安全科学委員会(SCCS)による安全性評価が実施された後で、物質を EUCR のポジティブリストに記載する。日焼け止めにナノフォームの二酸化チタンを使用することは、吸入により肺が暴露する可能性がある用途では認可されていない。しかし、CLP 分類の結果、2020 年 10 月 6 日に公表された化粧品規則第 15 条 (1)に基づき、SCCS による二酸化チタンの新しいリスク評価が必要となった。この評価では、特定の 1 物質に関してのみ結論を出すことが可能であった。この助言に基づく EUCR の修正はまだ行われていない。

*SCCS による二酸化チタンのリスク評価：吸入による暴露につながる二酸化チタンの化粧品利用に関する意見

OPINION on Titanium dioxide (TiO₂) used in cosmetic products that lead to exposure by inhalation

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_238.pdf

食品と接触しない物質の二酸化チタンの利用にはどの法律が適用されるのか？

布地や玩具など食品と接触しない物質に存在する二酸化チタンの利用については、特別な法的規則はない。製品が安全で健康を損なうことはないという一般的要求事項はある。

したがって、意図したあるいは予測可能な利用をする際に、その組成、特に毒性のある物質や不純物により健康を損なう可能性があるような方法で、他者向けに商品を生産したり処理したりすることは、ドイツの食品及び飼料法(LFGB)第 30 条で禁止されている。玩具

には欧州玩具指令 2009/48/EC の一般的な安全要件が適用される。この指令によれば、化学物質を含む玩具が、子どもの習慣を考慮して、意図したあるいは予測可能な利用をする際に子供の安全性を危険にさらしてはいけない。

CLP 分類の結果、EU 委員会は 2020 年 11 月 20 日、健康・環境及び新興リスクに関する科学委員会(SCHEER)に玩具の二酸化チタンの安全性評価を委託した²。

有益な材料特性（化学的安定性や熱安定性、耐光性、白色顔料としての高いカバー力の特性）により、二酸化チタンは消費者製品に存在する様々な材料に利用される。白色顔料として、また塗料やニス着色顔料の質感加工成分として利用される。紙や陶器の装飾や、生地や革の色素形成にも利用される。コーティング、染料、安定剤(UV 保護)としてプラスチックに用途が見いだせる。二酸化チタンを含む素材の他の例には陶磁器やガラス製品がある。これらの材料への応用の特徴は、二酸化チタンが本体に固定され、放出が限られることである。

² 玩具に含まれる酸化チタンの安全性について、その禁止を緩和する可能性についての意見請求

Request for an opinion on the safety of titanium dioxide in toys with regard to a possible derogation from its prohibition

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/scheer/docs/scheer_q_018.pdf

食品接触物質での二酸化チタンの利用にはどの法律が適用されるのか？

「食品と接触することを意図した素材や品物に関する」欧州枠組み規則(EC) No. 1935/2004 は、全ての食品接触物質に適用される。素材や品物は適性製造基準に従って製造することで、通常のあるいは予測できる使用状況で、以下のことが起こり得る量でその成分が食品に移行しないように規定されている。

- a) ヒトの健康を危険にさらす
- b) 食品成分に許容できない変化をもたらす
- c) それにより官能特性(風味、味など)の障害をもたらす

また、上記規則の第 5 条では、特定の物質や品物のグループに対して、いわゆる「特別措置」の適用も規定している。この種の特別措置により二酸化チタンは、EU 規則 No. 10/2011 に基づきプラスチック製の食品接触物質への利用が認められた。「ナノ構造」の二酸化チタンでの利用は、この文脈では禁止されている。

二酸化チタンに関連する他の物質グループをカバーする欧州レベルの規制はない。「食品接触物質への BfR の助言」の範囲では、(ナノフォームの、E 171 と同一ではない)二酸化チタンは、助言 XV「シリコーン」で熱安定剤(最大 3%)として記載されている(例えばシリコーン製焼き型)(BfR, 2018)。検出限界 1.8 µg/kg 食品でシリコーンから食品への二酸化チタンの移行はない。

欧州化学物質評価の一環としての二酸化チタンの評価

二酸化チタンは欧州化学物質評価の対象である。このプロセスの1つは、2020年2月に完了した、いわゆる EU 域の統一分類である。2つ目のプロセスは、欧州化学物質規則 REACH の範囲内での物質「二酸化チタン」の評価に関するものである。この2つの規制プロセスはいずれもフランスから始まったものである。どちらのプロセスも、従来の二酸化チタン(顔料)とナノフォームの二酸化チタンを明確に区別していない。適用される EU 規則の範囲は全形状の二酸化チタンである。

1) CLP 規則 (規則(EC) No 1272/2008) に従う調和分類

特に危険な物質特性(変異原性、発がん性、生殖毒性など)のある化学物質は、分類・表示・包装に関する EC 規則 No 1272/2008(「CLP 規則」)に従って EU 全域で分類されている。CLP 規則は、そのような物質の製造業者、輸入者及び使用者を法的に拘束する調和された法的分類であり、また一般的な濃度制限、あるいは特定の濃度制限がある場合はそれを超える場合、混合物として使用される物質にも適用される。

CLP 調和分類は申請に関して偏りはなく、すなわち EU 市場に存在するすべての化学物質に対して可能で、制限されていない場合は、その物質の全ての形状を含むことができる。分類は様々な法的基準で参照され、CLP 調和分類、特により危険度の高い分類は、時に重大な法的影響を及ぼし、化学物質法以外の法的分野(製品法、化粧品法、玩具法、廃棄物法など)において、様々なリスク軽減措置を招くことがある。

二酸化チタンは現在、CLP 規則に従った分類手続きを完了している。きっかけは 2015 年にフランスが出した提案だった。2017 年、欧州化学品庁(ECHA)のリスク評価委員会(RAC)は、二酸化チタンは吸収するとおそらくヒトに対して発がん性があると結論した(カテゴリー 2、H350 i)。潜在的な健康ハザードはとりわけダストの吸入で見られる。このプロセスは議論の対象となった。EU 委員会は 2019 年 10 月に分類と表示を完了し、それによると、二酸化チタン[空気動学的直径 10 μm 以下の粒子を 1 %以上含む粉体状のもの]は、吸入すると発がん性の恐れがあるとされた。二酸化チタンに提案された分類は、第 14 回 ATP(技術的進歩への適応化)の一環で 2020 年 2 月 18 日に最終化され、2021 年 9 月 9 日に義務化される予定である(訳注:委任規則によると適用開始は 2021 年 10 月 1 日から)。対応する委任規則(EU) No 2020/217 が 2020 年 2 月に EU の公式ジャーナルで発表された³。さらに、二酸化チタンを含む特定の混合物の表示についても規定された。国の REACH-CLP Biocide のヘルプデスクは、調和分類の適用に関するガイダンスを公開している。

* How to apply the harmonised classification of titanium dioxide?

<https://www.reach->

[clpbiozidhelpdesk.de/SharedDocs/Publikationen/EN/CLP/BAuA/Kompakt_CLP_How](https://www.reach-clpbiozidhelpdesk.de/SharedDocs/Publikationen/EN/CLP/BAuA/Kompakt_CLP_How)

[to apply the harmonised classification of titanium dioxide.html](#).

³ Commission Delegated Regulation (EU) 2020/217 of 4 October 2019

[https://eur-lex.europa.eu/legal-](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2020.044.01.0001.01.ENG&toc=OJ:L:2020:044:TOC)

[content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2020.044.01.0001.01.ENG&toc=OJ:L:2020:044:TOC](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2020.044.01.0001.01.ENG&toc=OJ:L:2020:044:TOC)

2) REACH 規則の範囲内の物質評価

REACH 規則(EC 1907/2006)に即した物質評価は、リスク評価情報がなくても、物質が健康や環境にもたらすリスクに関する初期の懸念を検証し、リスク評価のために物質の製造業者や輸入業者に不足している関連情報を要求し、必要であれば、リスクを最小化するためにとるべき行動を決定する。物質評価の主導権は、通常、各 EU 加盟国の担当機関にある。

食品添加物としての二酸化チタンの利用にはどの法律が適用されるのか？

食品添加物としての二酸化チタンの利用には EC 規則 No. 1333/2008 を適用する。この規則により、二酸化チタン(E 171)の利用は現在いくつかの食品分類で許可されており、quantum satis の原則 4 が主に最大量として適用されている。純度要件と規格は EU 規則 No. 231/2012 で規制されている。認可は、2013 年まで責任を担った EU 委員会の食品科学委員会(SCF)と、それ以降責任を担う欧州食品安全機関(EFSA)による健康評価に基づいている。

2021 年 5 月 6 日に発表した EFSA の評価は、二酸化チタンが EU で食品添加物として引き続き承認される可能性があるかどうかについてのリスク管理機関(EU 委員会、加盟国、欧州議会)の判断材料になることが期待されている。

4 EC 規制 No 1333/2008 の用語によると、“Quantum satis”は、「最大数値を特定せず、物質は、意図した目的を達成するのに必要な量を超えない範囲で、消費者が誤解しないことを条件に、適性製造基準に従って使用されること」を意味する。

二酸化チタンは飼料添加物として認可されている？

二酸化チタンは、指令 70/524/EEC に基づき全ての動物種用(イヌとネコ以外)の飼料添加物として認可されているが、食品産業の副産物や他の出発物質が飼料の製造に使用されている場合、例えば、食品に識別のための添加物として二酸化チタンが添加されているといった場合に限る。イヌとネコ用の飼料には、二酸化チタンはこうした制限なく着色料として使用できる。

指令 70/524/EEC で認可されている全ての飼料添加物は、既存の認可の再評価のために EC 規則 No 1831/2003 で新たな申請を提出しなければならない。この申請に関する最終決定はまだ下されておらず、従って飼料添加物としての二酸化チタンの現在の認可のさらな

る延長についても同様である。

食品添加物 E171 として二酸化チタンの健康リスクはどう評価されたか？

2021年5月、欧州食品安全機関(EFSA)は、現在入手可能な関連するすべての科学的根拠に基づき、食品添加物(E171)としての二酸化チタンの利用に関連して起こりうる健康リスクを再評価し、その結果を2021年5月6日に発表した。起こりうる生殖毒性の影響を調査する新しい動物実験に加えて、全部でおよそ12,000の文献が検討された。この再評価では、二酸化チタンの遺伝子毒性作用(遺伝毒性)の可能性に関する懸念にも焦点を当てた。体系的な方法論に従って、二酸化チタンの遺伝毒性の可能性を調査した200以上の文献が特定され、評価された。入手可能なデータの評価後に、二酸化チタンの遺伝毒性の可能性に関する懸念は除外できなかった。そのため、そして膨大な科学的不確実性により、EFSAの専門家は、食品添加物としての二酸化チタンの使用は、もはや安全とは見なせないという結論に達した。許容一日摂取量は導出されなかった。

EFSAの評価は、二酸化チタンがEUで食品添加物として引き続き認可される可能性があるかどうかについての、リスク管理機関(EU委員会、加盟国、欧州議会)の判断材料になることが期待されている。

食品添加物(E171)として使用される際、消費者に健康有害影響は予想される？

EFSAは2021年5月に、一般毒性及び臓器毒性に関する研究で有害影響は示されないと結論した。動物実験では、生殖能力や子孫の発育への有害影響は観察されていない。ラットとマウスの古い研究では、二酸化チタンへの経口暴露後に発がん性の影響は観察されなかった。これには粒子の大きさに関する特徴は記されていない(NCI, 1979)。経口暴露後の二酸化チタンナノ粒子の発がん性の可能性に関する適切な研究はない。EFSAの専門家は、二酸化チタンは胃腸でごく少量しか吸収されないが、身体から排泄されるのに長時間かかり、組織に蓄積する可能性があるとして結論した。

入手可能なデータの評価後に、二酸化チタン粒子の遺伝毒性の影響の疑いは否定できなかった。EFSAによると、特に遺伝毒性の影響の分子メカニズムに関する不確実性がある。さらに、データの評価によって、この粒子のサイズや性質などの特定の二酸化チタン(ナノ)粒子の特性と、遺伝毒性試験の結果には明確な相関は示されなかった。このことと膨大な科学的不確実性のため、EFSAの専門家は食品添加物としての二酸化チタンはもはや安全とは見なすことはできないという結論に至った。許容一日摂取量は導出されなかった。

EFSAの評価は動物実験とメカニズム研究に基づいている。健康影響の可能性に関するヒト研究および対象となる疫学研究は、今のところ入手できていない。

原則として、多くの食品には遺伝毒性の可能性のある成分が含まれている。これらは多くの場合、自然由来であり、日々の食事では避けることができない。食品中のいくつかの遺伝毒性物質については、ヒトの健康への有害影響に関する知見がある。二酸化チタンの場合、

この相関関係はまだヒトの研究で調査されていない。しかし、食品添加物には特別な健康要件が課せられている。これらは厳密に検査され規制されている。

特定の添加物を含む食品を食べたくない消費者は、それらを避けることができる。これは、食品添加物の使用が表示の対象となっているため、つまり食品添加物は包装済食品の成分表示に記載が義務付けられている。

欧州食品安全機関(EFSA)の評価はどの研究を基にしているのか？

この知見はおよそ 12,000 の文献のレビューを元にしてしている。体系的な方法論に従い、二酸化チタンの変異原性の可能性が調査された 200 以上の文献が特定され、評価された。この評価に際し、専門家は特に、EFSA が 2018 年に発表したガイダンス文書「食品及び飼料チェーンのナノサイエンスとナノテクノロジーの申請のリスク評価に関するガイダンス」を使用した。

* EFSA Scientific Committee

Guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2011.2140>

化粧品を使用する際に消費者に健康有害影響は予想される？

二酸化チタンは経皮から、すなわち皮膚から、スキンケア製品を通して吸収されない。現在の知見によると、消費者安全科学委員会(SCCS)は、日焼け止めのナノ粒子に関する声明の文脈で、健康的で無傷または日焼けした肌に塗った後の皮膚からの吸収は有害影響リスクを起さないと考えた。消費者の肺が二酸化チタンのナノ粒子に暴露することになる二酸化チタンナノ粒子の吸入は、健康上の懸念として SCCS が評価している(SCCS/1516/13; SCCS/1583/17)⁵。従って、吸入によりエンドユーザーの肺の暴露になる可能性がある二酸化チタン(ナノ)の使用方法は、EU 化粧品法で禁止されている。これまでのところ、法的要件が満たされている限り、化粧品の二酸化チタンの使用が健康有害影響を引き起こす兆候はない。

BfR は現在、歯磨き粉の二酸化チタンの成分と仕様に関するデータを持っていない。CI 77891 と呼ばれる二酸化チタンの顔料が歯磨き粉に使用されている。BfR は E171 に関する EFSA の評価がこの顔料にあてはまるかどうか評価できない。BfR は消費者安全科学的委員会(SCCS)にリスク評価を依頼するよう管轄リスク管理機関に助言した。

⁵ Scientific Committee on Consumer Safety

SCCS/1516/13

OPINION ON 23 Titanium Dioxide (nano form) 24 COLIPA n° S75

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_136.pdf

SCCS/1583/17

OPINION ON Titanium Dioxide (nano form) as UV-Filter in sprays

[http://publications.europa.eu/resource/ellar/b635a200-38cd-11e9-8d04-](http://publications.europa.eu/resource/ellar/b635a200-38cd-11e9-8d04-01aa75ed71a1.0001.01/DOC_1)

[01aa75ed71a1.0001.01/DOC_1](http://publications.europa.eu/resource/ellar/b635a200-38cd-11e9-8d04-01aa75ed71a1.0001.01/DOC_1)

食品と接触する物質中の二酸化チタンの使用から消費者への健康有害影響は予期されるか？

二酸化チタンを BfR の助言 XV (シリコーン)に含む前に、BfR は提出された分析データと EFSA の評価(EFSA, 2016; EFSA, 2018)に基づいて、意図した使用の健康評価を行った。概して、BfR は、シリコーン製の食品と接触する物質に二酸化チタン(E171 と同一ではない)を用いても、BfR の助言 XV で述べたように、健康リスクをもたらさないという結論に達した(BfR, 2018)。この結論は、一方では、シリコーンから食品に二酸化チタンの放出はおこらない(非常に低い検出限界 1.8 µg/kg food で)という分析研究結果に基づいている。他方、シリコーンでの使用が申請された二酸化チタンは経口摂取後に非発がん性と評価された(BfR, 2018)。「米国保健福祉省」の「国立がん研究所」(NCI)のラットとマウスの研究が重要な研究だと考えられた。この研究では、腫瘍様および非腫瘍様組織損傷の種類と数において、対照群との違いが最高投与量まで見られなかった (50 g/kg feed, およそ 2250 mg/kg 体重/日に相当) (NCI, 1979)。2021 年 5 月 6 日に発表された EFSA の評価によると、関連する新しい研究はない。

EU 規則 No 10/2011 により、二酸化チタンが食品と接触するプラスチックに使用される際、この二酸化チタンはシリコーンの場合と同様に、固体でポリマーマトリックスに組み込まれる。いくつかの選択材料で得られた実験データやモデル研究から(EFSA 2019b)、シリコーンと同様に、プラスチックから食品への二酸化チタンの放出は、発生しないまたはごく少量発生すると結論された。その結果、健康リスクはほとんどない。

タトゥーインクの使用から消費者に健康有害影響は予想される？

これまでのところ、タトゥーインク中の二酸化チタンを含む顔料への暴露に関連した健康有害影響は知られていない。特にタトゥーインクに関する Q&A は 2019 年 9 月 16 日の BfR の FAQ で見ることができる。

消費者製品中の二酸化チタン使用の健康リスク評価のための EU 委任規則 No 2020/217 は何を意味する？

[空気動力学直径 10 µm 以下の粒子を 1 % 以上含む粉体状の] 二酸化チタンは吸入すると発がん性の恐れがあることにより、EU 委員会は 2019 年 10 月に分類と表示を完了した。相当する EU 委任規則 No 2020/217 が 2020 年 2 月に EU の公式ジャーナルで発表され、二酸化チタンは CLP 規則の附則 VI に含まれた(吸入時にヒトに対しておそらく発がん性が

あるとして技術進歩(ATP)への第 14 番目の適応(Category 2, H351 i)。

この決定は、二酸化チタンを発がん区分 2 (吸入) として分類する提案をした 2017 年 9 月 14 日付の RAC の科学的意見に基づいている。この場合、EU 規則 No 2020/217 の備考に記載されているように、二酸化チタンが誘発する肺の発がん性は、呼吸性(二酸化チタン)粒子の吸入、肺の中の粒子の滞留及び難溶性に関連している。これは他の粒子からも知られている。

食品添加物としての二酸化チタンの将来は？

欧州食品安全機関の評価は、通常、評価された食品添加物の認可や使用について、EU 委員会、加盟国、欧州議会それぞれのリスク管理決定の根拠を形成する。

BfR のウェブサイトのこの話題に関するさらなる情報

- 2012 年 8 月 28 日のナノテクノロジーに関する BfR の Q&A

BfR questions and answers on nanotechnology of 28 August 2012

<https://www.bfr.bund.de/cm/349/questions-and-answers-on-nanotechnology.pdf>

- 2019 年 9 月 16 日のタトゥーインクに関する FAQ

FAQ on tattoo inks of 16 September 2019

https://www.bfr.bund.de/en/faq_about_tattoo_inks-201880.html

- 2014 年 3 月 3 日の化粧品のリスク評価に関する Q&A

Questions and Answers on the Risk Assessment of Cosmetic Products of 3 March 2014

<https://www.bfr.bund.de/cm/349/questions-and-answers-on-the-risk-assessment-of-cosmeticproducts.pdf>

- 製品から放出されるナノ物質とナノ粒子のがんリスクの可能性の評価、2010 年 4 月 15 日の BfR と UBA の合同意見 005/2011

Assessment of potential cancer risk of nanomaterials and nanoparticles released from products, Joint Opinion 005/2011 of the BfR and UBA of 15 April 2010

https://www.bfr.bund.de/cm/349/assessment_of_potential_cancer_risk_of_nanomaterials_and_nanoparticles_released_from_products.pdf

- 日焼け止め：知見の現状によると、UV フィルターとしての酸化亜鉛は安全、2010 年 6 月 18 日の BfR の意見 No. 037/2010

Sunscreen: According to the current state of knowledge zinc oxide as a UV filter is safe, BfR Opinion No. 037/2010 of 18 June 2010

https://www.bfr.bund.de/cm/343/sonnenschutzmittel_zinkoxid_als_uv_filter_ist_nach_d_erzeiti_gem_kenntnisstand_gesundheitlich_unbedenklich.pdf

-
- 英国毒性委員会（COT：Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment）
<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cot/index.htm>

1. 2021年7月6日の議題とペーパー

COT Meeting: 6th July 2021

Last updated: 06 July 2021

<https://cot.food.gov.uk/COTMeeting6thJuly2021>

食品安全情報 2021-15

- 議題7：二酸化チタンについてのEFSAの意見のレビュー

Review of EFSA opinion on TiO₂ (TOX/2021/36)

<https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/2021-07/TOX-2021-36%20TiO2%20EFSA%20opinion.pdf>

REVIEW OF GENOTOXICITY OF TITANIUM DIOXIDE (MUT/2021/03)

https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/2021-07/MUT_2021_03%20TiO2_1.pdf

（一部抜粋）

変異原性委員会（COM）の議論

6月に二酸化チタン（TiO₂）に関するEFSAの意見の要約が遺伝毒性委員会（COM）に提示され、入手可能なデータが検討された。会議の議事録はまだ合意されておらず、準備されていないため、これはCOMの議論と結論に関する予備的な報告であることに留意すること。

COMはデータセットの質に疑問を提示した。使ったデータは被検物質が多様で、評価や解釈が困難である。また、標準法とは違う方法を使用した試験が考慮されており、遺伝毒性試験に熟練していないラボのデータを使っていることに疑問が生じる。さらに圧倒的多数の研究がEFSAのスコアリングで信頼性が限られると判断されている。出版バイアスもある。E171の仕様が明確でないことも不確実性をさらに増す。

作用機序に関してCOMは、根拠が示すのはDNAへの直接的傷害ではなく二次的な、閾値のあるメカニズムであると考え。In vitro試験で陽性が多く報告されているが、それらはナノ画分によるようだ。In vivo試験では、ほぼ陰性/曖昧である。E171のナノ画分は3.2%以下で、経口による生物利用能の低さや暴露量の少なさ、消化管で凝集する可能性もリスク評価で考慮すべきである。入手できる根拠に基づき、COMはEFSAの結論に合意しない。より信頼できる堅牢なデータセットと、それらを基にEFSAが試験を見直す必要がある。

またCOMは、EFSAの結論の言葉の使い方がリスクコミュニケーションの点から役

に立たないと考える。この結論は薄弱な根拠に基づく極めてリスク回避傾向の強いもので、人々に不必要な懸念を作り出す可能性がある。

2. 二酸化チタン暫定ポジションペーパー

Interim position paper on titanium dioxide

January 2022

<https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/2022-01/TiO2%20COT%20Interim%20position%20paper.pdf>

食品安全情報 2022-03

背景

二酸化チタン (TiO₂) は、アナターゼとルチルという 2 つの最も一般的な結晶形態で自然界に存在する無機化合物である。

二酸化チタンは、アナターゼとルチル型両方の形態で (規格 : 欧州委員会規則 (EU) No 231/2012)、規則 (EC) No 1333/2008 の附則 II に従って EU で認可され、またグレートブリテン (GB) 食品法 (食品添加物に関する EU 法規制 No 1333/2008 を維持) のもと認可された食品添加物 (E 171) である。二酸化チタンは、食品をより視覚的に魅力的な色にしたり、本来なら無色であるような食品に色を与えたり、食品の本来の外観を還元したりするために食品に使用される。化粧品や医薬品 (EFSA、2016) にも広く使用されている。

二酸化チタンは複数の安全性評価の対象となっている ; 1975 年及び 1977 年には食品科学委員会 (SCF) により、1969 年には FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) により評価された。1969 年 JECFA は 1 日摂取許容量 (ADI) を「GMP を除いて制限しない」と設定した。1975 年に SCF は二酸化チタンの ADI を設定しなかったが、1977 年には「ADI が設定されていないが食品に使用できる色素」のカテゴリーに二酸化チタンを含めた。

2016 年、EFSA の食品添加物・香料委員会 (FAF) は二酸化チタンの安全性をレビューした。FAF パネルによって示された最大の不確実性の 1 つは、二酸化チタンの組成に関するものだった。EFSA は、E 171 は主にマイクロサイズの二酸化チタン粒子からなり、ナノサイズ (<100 nm) の分画は質量で 3.2% 未満と考えた。EU 規格 (EFSA、2021) では、E 171 の粒径に基準は設けられていない。その後、2019 年に関係事業者によって提出されたデータの評価に続いて、EFSA の食品添加物及び栄養添加物 (ANS) パネルは、「E171 の EU 規格に、最小外形寸法が 100 nm 未満の構成粒子の数が 50% 以下に相当する、最小外形寸法中央値が 100 nm 超 (電子顕微鏡測定で測定) とするパラメータを含める」ことを勧告した。

入手可能なデータに基づいて、ANS パネルは二酸化チタンの吸収及び経口バイオアベ

イラビリティは低く、大きさに依存しないと結論した。遺伝毒性に関しては、入手可能な遺伝毒性データに基づき、その他の吸収、分布、代謝及び排泄パラメータ (ADME) を考慮して、ANS パネルは経口摂取された二酸化チタン粒子 (マイクロサイズ及びナノサイズ) が *in vivo* で遺伝毒性を示す可能性は低いと結論した。その他のエンドポイントについては、ANS パネルは、ラットを用いた発がん性試験に基づき、無毒性量 (NOAEL) を 2,250 mg/kg 体重/日と特定した。報告された使用レベル及び分析データに基づく暴露量と比較して、E 171 の使用は問題とは考えられなかった。

ANS パネルは、E 171 を用いた 90 日間長期毒性試験、多世代毒性試験、または拡大一世代生殖毒性試験のいずれも実施されていないため、ADI を設定しなかった。これは、生殖系に有害影響の可能性が確認された文献研究では、非食品グレードの被験物質または特性が十分に解明されていないナノマテリアルを含む被験物質を用いていたためである。全体として、ANS パネルは、E 171 の生殖毒性に関する決定的で信頼できるデータが利用可能になれば、完全なデータセットにより ANS パネルは健康影響に基づく指針値 (ADI) を確立できるだろう結論した。さらに、ANS パネルは、データギャップに対処するための追加試験、例えば多世代または拡大一世代生殖毒性試験に加え、TiO₂ に関する EU 規格には、適切な統計的記述子を用いた粒子径分布の特性解析を含めるべきであると提言した。適用される測定方法は、EFSA ガイダンス文書 (EFSA 科学委員会 2011) に適合する必要がある。加えて、食品添加物としての TiO₂ (E 171) が食品中の有害元素への暴露の重要な暴露源にならないようにするために、TiO₂ (E 171) に関する EU 規格における有害元素 (ヒ素、鉛、水銀、カドミウム) の不純物に対する最大基準も改訂すべきである。

2018 年には、ヒト結腸がん細胞株 2 種を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験など、さらに 4 件の試験が評価された。ANS パネルは、E 171 に *in vivo* 遺伝毒性に関する懸念はないことを再確認した (EFSA 2018 a)。

<その他の評価>

欧州化学物質庁 (ECHA) のリスク評価委員会 (RAC) は、2016 年にフランス当局から報告された二酸化チタンの評価案を受け、2017 年 6 月に、吸入した場合、二酸化チタンは発がん性が疑われる物質 (カテゴリー 2) に分類される基準を満たすとの結論に達した。二酸化チタンにより誘発される影響を説明するのに考えられている主なメカニズムは、他の物質で見られる影響と同様に、炎症と、すべての形態の二酸化チタン粒子の生物学的持続性と不溶性から生じる活性酸素種 (ROS) の産生を介した間接的遺伝毒性影響である。しかし、種々の *in vitro* 及び *in vivo* 研究で細胞核内に二酸化チタンが見出されているため、DNA との直接相互作用を排除できなかった。これは、国際がん研究機関 (IARC) が、吸入暴露では、「二酸化チタンは、実験動物での十分な根拠及び疫学的研究からの不十分な根拠に基づき、ヒトに対して発がん性がある可能性がある (グループ 2 B)」(IARC 2009) と評価したものと一致している。しかし、フランス当局である食品・環境・職業安全衛生

庁 (ANSES) による 2016 年の報告書は、経口または経皮投与による発がん性の懸念はないと結論した。

2018 年、オランダリスク評価研究局は、「食品添加物である二酸化チタン(E 171) の潜在的な健康影響」に関するワークショップを開催し、その結果が 2019 年に発表された。このワークショップでは、二酸化チタンへの暴露の影響、特に結腸腫瘍及び免疫毒性のエンドポイントについて、その時点で利用可能なデータベースのデータギャップと研究の限界に基づき、さらに研究を進める必要性が全体的に強調された。さらに、E 171 の組成をよりよく特徴づける必要性が指摘された。2020 年には、このワークショップの結果を要約したレビューが発表され、さらに、消化管経路に沿った *ex vivo*、*in vitro*、及び *in vivo* 実験における食品グレードの二酸化チタン及びナノサイズ二酸化チタンに関する最近の毒性学的研究の同定と評価を行うこと、さらに摂取後の有害転帰経路 (AOP) を想定することを目的としていた。有害影響として、ROS の生成、腸内微生物叢の変化、持続性炎症、及び免疫系に対する他の作用などが同定された。異なる種や独立した研究グループの間で、結果に一貫性がないことが指摘された。前がん病変/腫瘍形成に対するポジティブな影響を報告した動物試験に関しては、それらは主に研究モデルとして用いられ、用量反応関係の適切な検討は行われていないことが指摘された。入手可能な情報に基づいて、リスク評価を実施することはできなかった。作用機序を考慮すると、それは ROS 生成を誘導し、炎症を促進する二酸化チタンの能力と密接に関係すると想定された。潜在的な重要イベントは、酸化ストレス及び持続性上皮細胞損傷をもたらし、DNA 損傷につながる可能性のある持続性炎症及び ROS 生成であると考えられ、それがいくつかの研究で見られる E 171 の腫瘍促進効果を発揮すると考えられた。最後に、一般的に TiO₂ の円形及び球状結晶形態は、経口摂取時の有害影響の誘導に寄与する程度は低いと考えられ、同様に、二酸化チタンナノ粒子は他の粒子サイズよりも多くの有害影響を誘発すると考えられることが指摘された。しかしながら、Proquin et al. (2017) による試験でも、E 171 中に存在するようなナノサイズ及びマイクロサイズの TiO₂ 粒子の混合物は、単一画分単独よりも多くの有害影響を誘発することが説明されていることが言及された。著者らはさらに、E 171 とその直接環境との相互作用の可能性や、凝集に影響を及ぼす可能性のあるその他の要因について詳しく説明し、これらが二酸化チタンの特性に直接影響を及ぼす可能性について考察した。そのため、「E 171 の潜在的な健康への有害影響を深く評価できるようにし、リスク評価の過程で異なる試験を適切に比較するために、最終環境としてのビークル及び周囲のマトリックス中の TiO₂ 粒子の物理化学的特性を慎重に検討し、分析することが重要である。」(Bischoff et al.,2020)と考えた。

最新の評価では、EU 消費者安全科学委員会 (SCCS) が、吸入暴露につながる化粧品に使用される二酸化チタンを評価した。変異原性と遺伝毒性に関して SCCS は 2010 年の評価で、IARC は二酸化チタン暴露による *in vitro* 遺伝毒性試験のほとんどが偽陽性率が高いにもかかわらず陰性であると結論し、2016 年の EFSA FAF パネルは、陽性の遺伝毒性

結果は酸化ストレスの誘発に関連する実験条件によるものである可能性があると考えたと述べた。SCCS はまた、難溶性低毒性 (PSLT) 粒子群と呼ばれる粒子への暴露と遺伝毒性との間に正の関連性を示した試験は、一般的に、亜毒性濃度の PSLT 粒子が炎症及び酸化ストレスを引き起こし、突然変異を引き起こす可能性があるというメカニズムと一致していると指摘した。酸化ストレスが、二酸化チタンを含む PSLT 粒子に対する増殖と遺伝毒性応答の背景にあるメカニズムと考えられ、従って、二酸化チタンが直接的に遺伝毒性をもつ可能性はないという多くの根拠がある。SCCS は、「二酸化チタンの遺伝毒性作用は、おそらく間接的機序 (酸化ストレス) または二次的機序 (例えば免疫細胞による酸化ストレスや炎症) を介して発現する。したがって、SCCS は、この作用機序には現実的には閾値があり、ゆえに化粧品への使用に関するリスク評価を実施することが可能であると考えている。」という意見であった。研究者らは、化粧品に使用した場合、二酸化チタンは遺伝毒性リスクをもたらさないと結論した (SCCS, 2020)。

2021 EFSA (EFSA FAF パネル) による評価

2019 年の二酸化チタン規格の見直しに続き、また E 171 中に存在するナノ粒子の割合に基づいて、この食品添加物は 2018 年に改訂されたナノテクノロジーに関する EFSA ガイダンスの適用範囲である。EFSA ガイダンスでは、「ナノマテリアルとして製造されていないが、サイズ範囲が 1~100 nm の 1 つ以上の外形寸法を有する物質の個数粒度分布が 50% 以下のもの」が含まれる。したがって、E 171 規格の改訂案には、2018 年のナノテクノロジーに関する EFSA ガイダンス (EFSA, 2018 b) の要件に沿った毒性データの再評価に関する勧告が添付された。

評価したデータは、食品添加物の二酸化チタン E 171 及び 100 nm 未満のナノ粒子の画分を含む E 171 以外の二酸化チタン、又はナノ二酸化チタン (TiO₂ NP) であった。E 171 のキャラクターゼーションは、当パネルによって以前に評価され、関連事業者から得られたデータによれば、E 171 中の構成粒子のうち、100 nm 未満の最小外形寸法を有する粒子数は 50% 未満であると結論された。パネルは、主として 30 nm 未満の粒子 (例:P 25) から構成される TiO₂ NP を用いて実施された試験は、EFSA が入手したデータによると、未処理の E 171 または分散後に分析した食品から抽出した E 171 の試料中に含まれる 30 nm 未満の構成粒子数の割合が 1% 以下であることから、E 171 の安全性評価に関連させるには限定的であると考えた。しかしながら、TiO₂ <30 nm で実施された毒性試験は、データベースの完全性のために考慮されており、粒子径の最小限度が E 171 の EU 規格に含まれるべきかどうかに関連する可能性がある。

<全般的 EFSA の結論>

遺伝毒性試験に関して、入手可能な根拠を組み合わせ、FAF パネルは、「TiO₂ 粒子は DNA 鎖切断及び染色体損傷を誘発する可能性があるが、遺伝子突然変異を誘発する可能

性はない。TiO₂ 粒子の物理化学的性質（例えば結晶形、構成粒子の大きさ、形状）と *in vitro* 又は *in vivo* 遺伝毒性試験の成績の間に明確な相関は観察されなかった」と結論した。（すなわち TiO₂ 粒子径の遺伝毒性に関するカットオフ値が特定できなかった。）パネルはまた、「いくつかの作用機序（MOA）は並行して作用する可能性があり、TiO₂ 粒子の遺伝毒性をもたらす異なる分子機構の相対的寄与は不明である。入手可能なデータに基づいて、TiO₂ 粒子の遺伝毒性が、閾値を有する作用機序によって媒介されるかどうかについての結論を引き出すことはできなかった」と結論付けた。したがって、パネルは、TiO₂ 粒子の遺伝毒性の懸念を除外することはできないと結論した。

その他の評価項目についての FAF パネルの結論は次の通り。「TiO₂ 粒子の吸収は低いですが、半減期が長い体内に蓄積する可能性がある。E 171 を用いて新たに実施された EOGRT 試験を含む一般毒性及び臓器毒性に関する試験では、1,000 mg/kg 体重/日まで有害影響は示されなかった。さらに、TiO₂ NP >30 nm を用いた文献研究では、試験した最高用量の 100 mg/kg 体重/日まで影響は認められなかった。E 171 の EOGRT 試験では、生殖・発生毒性に対する影響は、試験された最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日まで認められなかった。E 171 のこれらの影響を検討した他の信頼できる試験は文献中に見当たらなかった。TiO₂ NP による神経毒性と同様に、E 171 による免疫毒性と炎症に関するいくつかの所見は、有害影響を示す可能性がある。また、E 171 による小腸の異常腺窩巢の誘発が示唆されており、TiO₂ ナノ粒子の潜在的な発がん性を調査するために適切にデザインされ実施された試験は入手できないと考えた。」

全般的に、現在入手可能なすべての根拠と、すべての不確実性、特に遺伝毒性の懸念が除外できないという事実に基づいて、FAF パネルは E 171 を食品添加物として使用することはもはや安全とは考えられないと結論付けた。

FAF パネルは、利用可能な科学的根拠を評価した後、以下の点に関する不確実性を確認した：

- ・ EFSA FAF Panel (2019) の意見に示されているように、さまざまなタイプの E 171 と関連する、消費者が暴露されている市販の E 171 中の粒子のサイズ分布。
- ・ 食品に E 171 を使用する際に業界で用いられる工程と、これらの工程が凝集の程度、ひいては内部暴露にどの程度影響するか。
- ・ 凝集の状態、すなわち動物の消化管（GIT）における試験試料の「遊離」（非凝集）粒子の存在及びその吸収に対する影響。
- ・ 食品添加物 E 171 の毒性試験及び遺伝毒性試験に使用されたさまざまな試験試料の代表性（食品に使用された場合）。
- ・ 異なる試験試料の物理化学的性質の違いと、それらが観察された結果に及ぼす影響の程度。
- ・ 最も広く使用されている分析技術、すなわち ICP - MS による血液、組織または臓器中の Ti/TiO₂ 測定の妨害と組織濃度データの信頼性への影響。

- ・ 半減期と蓄積を推定し、内部暴露、またそれに関連して全身の利用可能性の程度を評価するための根拠としての、限られた動態データの信頼性。
- ・ げっ歯類を用いた試験はいずれも、定常状態に達するまでの蓄積時間をカバーするのに十分な長さではなく、このことが試験結果の解釈に影響を及ぼした。
- ・ TiO₂ の遺伝毒性をもたらす ROS 産生に至る異なる分子機構(炎症、ミトコンドリアとの相互作用、ROS を生成する TiO₂ の固有の可能性)の相対的寄与。
- ・ 遺伝毒性に対しては、いくつかの作用機序が並行して働く可能性がある。TiO₂ 粒子によって引き起こされる異なる分子機構の相対的寄与は未知である；閾値のある作用機序が想定できるかどうかは不明。
- ・ DNA の立体配座変化をもたらす DNA と TiO₂ 粒子間の相互作用の性質(EFSA、2021)。

動物飼料に使用される添加物及び製品または物質に関する EFSA パネル (FEEDAP)

FAF パネルによる二酸化チタンの安全性評価の後、FEEDAP はこの結論を支持し、すべての動物種の飼料添加物として使用される場合の二酸化チタンにも適用されると考えた(EFSA FEEDAP、2021 年)。以下に示す結論は、動物飼料への二酸化チタンの使用申請者が FEEDAP パネルに提供した情報に基づいており、二酸化チタンの食品添加物としての使用に関する 2021 年の意見書について EFSA FAF パネルが検討した情報とは独立したものであることに留意すること。FEEDAP パネルは、二酸化チタン粒子の遺伝毒性は除外できないと結論し、このことは標的種（特に長寿及び繁殖動物）の安全性に対する潜在的な懸念を提起した。この点については、二酸化チタンの安全性を裏付ける試験が申請者から提出されておらず、二酸化チタンはすべての動物種での使用が意図されていること、標的動物種の安全性を評価するための特定の試験がないこと、遺伝毒性が否定できないことを考慮して、結論が出された。

さらに、二酸化チタンの消費者や環境に対する安全性についても結論は得られなかった。消費者については、この結論は FAF パネルの調査結果に基づいており、また、この添加物を与えられた動物からの食品中の二酸化チタン粒子への消費者の暴露の可能性に関する情報は入手できなかった。環境への影響に関しては、二酸化チタン粒子の安全性を評価するための十分なデータがなかった。

職業使用者については、皮膚及び眼に対する添加物の影響を評価するためのデータは入手できなかった。二酸化チタンは吸入すると潜在的に発がん性があり（IARC 及び RAC 分類に基づく）、アナターゼ型の粉塵発生能は非常に高い（150 g/kg）ので、粉塵の吸入は使用者にとってリスクであると結論された。二酸化チタン粒子の遺伝毒性に関する懸念を除外することはできず、パネルは、この添加物(EFSA、2021 a)を取り扱う使用者に対する追加の懸念として考慮すべきであると指摘した。

FSA の対応

「二酸化チタンに関する EFSA 意見書」の公表を受けて、FSA はこの発表に関する検討を開始した。いくつかの懸念を確認した結果、本意見書は英国の科学諮問委員会に付託し、独立した専門家による検討を受けることが決定された。本意見書は、2021 年 6 月に食品、消費者製品及び環境中の化学物質の変異原性に関する委員会 (COM) (MUT/2021/03) に、2021 年 7 月に COT (TOX/2021/36) に提出された。

両委員会のメンバーは、EFSA の意見を評価し、EFSA の結論に合意するかどうかについてコメントし、同意しない場合は、FSA が取るべき次のステップについてさらなるガイダンスを提供するよう求められた。

<COM の検討>

COM に提出されたペーパーは EFSA 評価を要約し、特に遺伝毒性に関連するエンドポイントに焦点を当てたものであった。

COM は、EFSA パネルが結論を導くために使用したいくつかの研究のデータセットの質と頑健性に疑問を呈し、EFSA によって考慮された全体的なデータは不均一であると指摘した (例えば、評価された粒子の範囲は多様であり、異なるタイプの実験アプローチ及びアッセイが使用された ; 異なる用量が使用された ; いくつかの試験は奇妙な又は非遺伝毒性の雑誌に発表され、非 GLP 試験が含まれていたが、これらはすべて比較及び全体的な評価の困難さに寄与する)。メンバーは、EFSA によって評価された研究における出版バイアス (すなわち、否定的な研究が発表される可能性が低い) の可能性についても懸念した。また、比較的最近まで E 171 の規格が十分に定義されておらず、それが評価の不確実性の一因となっていたことも指摘された。

遺伝毒性の作用機序に関して、COM は、根拠は遺伝毒性について閾値のある DNA との間接的な相互作用を示唆していると同意した。いくつかの *in vitro* 試験は陽性結果を報告したが、これらは主にナノ粒子に関連しており、マイクロサイズ粒子は主に陰性結果を示した。*in vivo* 研究は、より質が良く陰性の傾向があった。E 171 においてナノ分画が比較的少ないこと (すなわち、3.2%未満であることが多い)、そして低い生物学的利用能が、リスク評価を検討する際の重要な因子である可能性がある。

結論として、メンバーは、決定的な結論を導き出すことができる根拠はなく、したがって、E 171 二酸化チタンの遺伝毒性に関する EFSA の結論全体に合意しないと考えた。彼らは、TiO₂ 粒子の変異原性に関する結論を導き出す前に、より信頼性が高く、頑強なデータセットが必要であると考えた。メンバーは、EFSA がナノサイズとマイクロサイズの二酸化チタン粒子の遺伝毒性を明確に区別しなかったことに注目した。EFSA は、E 171 のごく一部がナノ粒子で構成されているのに、ナノサイズの粒子を調査した研究から得られた根拠に重点を置いているように思われた。COM は、実行可能であれば、E 171 の規格においてナノ粒子の量を制限することで、遺伝毒性リスクを低減できる可能性があるこ

とを示唆した。加えて COM は、EFSA の結論の文言はリスクコミュニケーションの観点から有用ではないと考えた。不均一なデータと根拠の不明確さのため、二酸化チタンの遺伝毒性と安全性に関する決定的な結論を出す前に、評価されたデータをさらに精密化する必要があるかもしれない。現時点では、EFSA の結論は入手可能な根拠に基づいて正当化できず、このことは一般市民に不必要な懸念を生じさせる可能性がある。

詳細については、COM の議事録を参照。最終議事録へのリンクは、議事録が COM のウェブサイトに公開され次第提供される。

<COT の検討>

前述のように、COT は 2021 年 7 月の会議で二酸化チタンに関する EFSA の意見を検討した。委員会は、EFSA の意見の概要及び COM 会議からの予備的なコメントを検討した。COT メンバーの一部は、2021 年の意見書のために二酸化チタンの安全性を検討した EFSA 科学委員会のメンバーでもあることに留意すべきである。彼らは、COT メンバーの質問に答え、EFSA の意見について説明することができたが、COT の議論や結論には参加しなかった。

COT は、COM の暫定的なコメントを強調した。特に、COM がデータの質に疑問を呈し、意見書に記載された記述からデータを適切に評価することが困難であること、さらに、データの頑健性、規制の文脈における遺伝毒性試験に習熟していない試験所から出されたデータの使用、及び信頼性スコアが低い試験に与えられた重みに対する懸念についてである。良好なデータセット及び明確に定義された試験化合物の欠如（規格が十分に定義されていないため）も、重大な限界と考えられた。さらに、COT は、COM が間接的な閾値のある作用機序を考慮しており、陽性影響はナノ分画に起因する可能性が高いと考えたことを指摘した。

COT は、COM の見解に合意し、基礎となるデータセットと EFSA が導き出した結論との間に大きな食い違いがあることをさらに指摘した。COT はさらに、パラグラフ 10 で詳細に議論された 2020 年の SCCS 意見書の結果と、2021 年の EFSA 評価の結果との間に矛盾があることを強調した。この評価では、二酸化チタンの遺伝毒性作用が閾値のあるまたは二次的メカニズムのいずれかを介して発現すると判断されたが、FAF パネルは閾値のある作用機序が想定できるかどうかは不明であると結論した。

ナノ粒子の遺伝毒性に関して、COT は、これが酸化的傷害につながる濃度効果またはストレス効果のいずれかであると考えたが、異なる細胞系における結果があいまいで一貫性がないため、不明確であった。いくつかの試験では、二酸化チタンの反応性が低いことも指摘された。メンバーは、EFSA が遺伝毒性は間接的な作用機序による可能性が高いと考えたが、並行して作用する可能性のある複数の経路のために閾値を決定することは困難であり、その結論は慎重に過ぎるものであったと知らされた。また、被験物質中に存在するナノ粒子の量が多いほど、試験結果が陽性となる可能性が高いことも認められた。

COT はまた、本意見書のいくつかの部分において、公表された論文が額面どおりに提示されており、結果についての議論も結論を支持するための全体的な根拠の重みづけもなかったことを指摘した。さらに、報告された研究結果と全体的な結論との間に矛盾や不一致があることにも言及した。全体として、COT は、内部の一貫性及びすべての根拠の客観的な重み付けが欠如しているように思われると考えた。これのいくつかは試験した TiO₂ の性質の違いによるものかもしれないが、このことは意見書では明らかではなかった。また、研究から結論を引き出すことは困難であり、報告された影響のいくつかを理解するためには、物質の特性をより詳細に検討する必要があるとも述べた。また、生殖毒性試験では影響の有無のみが測定されたため、フォローアップが必要であると考えた。

成分の 50%以上がナノ範囲にあることを示した未精製の E 171 の分析データ (付録 W) に基づいて、E 171 の規格の大きなばらつきについても議論された。EFSA のナノマテリアル定義は、ナノマテリアルとして加工されていないが、ナノ範囲の粒子を含む材料に関して明確さを欠いていることが指摘された。リスクを軽減するために E 171 からナノ画分を除去する可能性と妥当性についても COT で議論した。

メンバーは、EFSA が、工業的に使用された場合に E 171 は超音波処理によってナノ粒子に分散されることを示唆し、したがって、評価のためにナノ粒子のみで作られた試料に関するデータも考慮したと知らされた。しかしながら、純粋な二酸化ナノチタンは食品ではその技術的機能を失うため (色を提供しないため)、有用性がないと指摘され、メンバーから疑問が出された。

同じデータセットに基づいて、吸収のパーセンテージは以前の評価(EFSA、2016)よりも 2021 年の意見で高いと報告されていることが観察された。メンバーは、以前の評価で用いられたより新しい試験を再検討するよう助言された (死亡したヒトからのエビデンス及び二酸化チタンが胎盤を通過する可能性を示唆するエビデンス)。動物試験の期間は、どのレベルで定常状態に達するかを評価するには十分ではなかったため、以前は吸収が過小評価されていたと考えられた。最後に、拡張一世代生殖毒性 (EOGRT) 試験から、二酸化チタン投与後の全身暴露の間接的根拠が得られた。

COT はまた、TiO₂ が異常腺窩巣を誘導する能力に関する結論に疑問を呈した。この点について委員会は、EFSA による上述の検討 (パラグラフ 33) では、試験した試料が他の利用可能な試験では分散されていないため、試料を超音波処理した試験のみを検討したことを助言された。

神経毒性試験の所見は COT では一致しないと考えられた。EOGRT 試験は影響を報告しておらず、このエンドポイントに関する他の試験のほとんどがナノマテリアルであったことが注目された。EFSA 評価では、このエンドポイントに関する結論に関して、EOGRT 中の被験物質が分散されていないことを考慮に入れたとの助言があった。ナノ形態で分散・安定化していれば、何らかの影響が観測された可能性があるとして EFSA は考えた。COT は、先と同様に、このような分散と現実世界での使用との妥当性に疑問を呈した。メンバ

一は、EOGRT 試験で実施された病理組織学的検査は標準的なもので特異的な神経病理組織学的検査を実施したこのエンドポイントに関する他の試験と比較して感度が不十分であると注記した。

全体として、COT は、根拠の重みは EFSA によって導かれた結論を支持していないと考えた。COT はまた、「現状では、入手可能な弱い根拠に基づくリスク回避傾向の強い結論であり、一般市民に不必要な懸念をもたらす可能性がある。」というリスクコミュニケーションに関する COM のコメントに同意した。彼らは、結論を表明する際には、不必要な懸念を引き起こす可能性があり、EFSA の不確実性の高いデータセットに基づく二元的コミュニケーションに不安を感じているため、注意を払うべきだと考えた。COT は、COM が遺伝毒性に関するデータベースを独立してレビューし、閾値を決定するために COM のガイダンスを適用すべきであると提案した。二酸化チタンのサイズ/形態及び毒性の異なる側面に関して区別できないという EFSA の結論に彼らが同意するかどうかについては、COT はナノ粒子が毒性を左右しているという方向に見解が逸脱している可能性がある。COT の見解と次のステップ案をまとめた暫定ポジションペーパーを公表することが決定された。

COT の議論の詳細については、7月の会合の議事録を参照。

次のステップ

COT 及び COM の議論の結果を踏まえ、FSA は、食品添加物としての二酸化チタンの安全性について独自に検討を開始することを決定した。数カ月以内に、FSA 事務局は、COT によって提案された独立したレビューのために、二酸化チタンの遺伝毒性に関する利用可能なデータベースを COM に提示する予定である。さらに、残りのエンドポイントについての残りの部分も COT によって考慮される。

FSA はまた、二酸化チタンの安全性の独立したレビューに関する英国の努力を調整するために、関係する他の政府部門と協力している。

COT ポジションペーパー

2022年1月

(以下、略語・文献略)

3. COT 会議 : 2023年3月28日

COT Meeting: 28th March 2023

<https://cot.food.gov.uk/COT%20Meeting%3A%2028th%20March%202023>

食品安全情報 No7 (2023)

- 食品添加物としての二酸化チタンの生殖毒性についての EFSA の意見のレビュー案

Review of EFSA Opinion on the Reproductive Toxicity of Titanium Dioxide as a Food Additive

<https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/2023-03/TOX-2023-16%20TiO2%20Acc%20v.pdf>

この文書は、二酸化チタンに関する最近の拡張一世代生殖毒性試験のデータ及び文献情報の更新を提供し、今後の議論のためのものである。声明案であり最終見解ではないが、COTは、EFSAの2021年の意見に対する疑問が多数あり、EFSAの結論は根拠の重み付けによって支持されていないと考えている（72ページ）。

-
- 英国 NHS (National Health Service、国営保健サービス)

<http://www.nhs.uk/Pages/HomePage.aspx>

1. Behind the Headlines

- 練り歯磨きで2型糖尿病になることはないだろう

Your toothpaste probably won't give you type 2 diabetes

Friday June 22 2018

<https://www.nhs.uk/news/diabetes/your-toothpaste-probably-wont-give-you-type-2-diabetes/>

食品安全情報 2018-14

「練り歯磨きで2型糖尿病になることはないのか？」と、Mail Onlineは一風変わった質問

「練り歯磨きで2型糖尿病になることはないのか？」と、Mail Onlineは一風変わった質問を投げかけている。

この問いは、8名の2型糖尿病患者と3名の糖尿病でない人から腭臓試料を取り、その中の二酸化チタン結晶の存在を調べた小規模な実験室的試験を受けて出されたものである。二酸化チタンは、練り歯磨き、塗料およびプラスチック製品といった多くの家庭用製品に使用されている、際立った白色の化合物である。食品の着色料として使われることもある(EUではE171とラベル表示されている)。この試験では、非糖尿病患者の試料からは二酸化チタン結晶は検出されなかったが、糖尿病患者の試料からは、ばらつきはあったが、決勝が検出された。これらの所見はさらなる試験で検証することが必要である上、二酸化チタンが糖尿病を引き起こしているとうことは証明されていない。試料の数もわずかで、非糖尿病患者の試料と糖尿病患者の試料との差はいずれも偶然によるものと考えられることができる。もし、二酸化チタンが糖尿病患者で多いことが確かめられたとしても、それは必ずしも二酸化チタンによって引き起こされたことを意味するわけではない。さ

らに、もし二酸化チタンが糖尿病のリスク要因であることを示す根拠が将来的に表れたとしても、練り歯磨きに原因があるという証拠は無い。

2型糖尿病の生物学的知見からすれば、この病気が世界的に増加している原因は、不健康な食事をする、肥満度を増高させている、および十分な運動をしないことである可能性がはるかに高い。

●アイルランド食品安全局 (FSAI : Food Safety Authority of Ireland)

<http://www.fsai.ie/index.asp>

1. EFSA が二酸化チタン (E171) を食品添加物として使用することはもはや安全でない
とみなすという意見を公表

EFSA Opinion: “Titanium dioxide (E171) no longer considered safe when used as a food additive

7/5/2021

https://www.fsai.ie/faq/efsa_opinion_titanium_dioxide.html

食品安全情報 2021-11

二酸化チタン (E171) とは何か？

二酸化チタン (E171) は、食品の色を白くしたり不透明にしたりするものとして食品に使用される認可された食品添加物である。

食品に入っているとどのようにしてわかるか？

食品や飲料に使用されるすべての添加物は、特定の食品の添加物と関連する機能分類 (食品への作用、例:保存料や着色剤) とともに製品の成分表示に名称あるいは E-number で掲載されることが法律で定められている。それゆえ、二酸化チタンが食品中に存在すれば、食品成分表示に「着色料：二酸化チタン」あるいは「着色料：E171」と表示されているだろう。

どのような食品に使用されるのか？

二酸化チタン (E171) は幅広く使用される食品添加物で、50年にわたり安全と考えられてきた。48の異なる食品分類で使用が許可されている。EFSAによると、E171の食事暴露に寄与する主な食品分類は、ファインペーカリー製品、スープ、だし汁及びソース (乳幼児及び青年) ; スープ、だし汁、ソース、サラダ及び風味ベースのサンドイッチスプレッド (子供、成人及び高齢者) である。加工ナッツもまた、成人及び高齢者で主に要因となる食品分類である。最大量の数値が法令で設定されていないので、食品事業者は適正製造規範 (GMP) に沿って、意図されている目的を果たすために必要な量のみを使用しな

くてはならない。これを「適量 (quantum satis)」の原則と呼ぶ。

食品の添加物の使用に関する安全規則は何か？

添加物は特定の技術的機能/効果（例、着色、甘味、保存など）のために食品に意図的に加えられるものであるため、使用上の安全性が確保され、EC 規則 1333/2008 で設定されている食品添加物の EU 認可リストに掲載されていなければならない。EU 認可リストに掲載されるには、EFSA により行われる徹底した安全性リスク評価を経なければならない。EFSA のリスク評価では、提案されている様々な食品分類における特定の食品添加物の使用量も考慮される。EFSA は、食品添加物の安全性評価の一環として、可能な限り各物質に 1 日許容摂取量 (ADI) の設定を目指している。ADI は、人が生涯その物質を毎日摂取し続けたとしても、健康上のリスクがないと推定される物質質量である。ADI は通常 1 日当たり体重 1kg 当たりの物質質量 (mg/kg 体重/日) で表される。

EFSA は二酸化チタン (E171) についてどう述べているか？

2021 年 5 月 6 日に公表した EFSA の意見書において、EFSA は入手可能な総合的なエビデンスに基づき、二酸化チタン (E171) を食品添加物として使用することは、もはや安全とはみなされないと結論付けた。EFSA は 11,000 以上の科学文献、EFSA が助言し業界が委託した特殊な毒性研究の結果を調べた。一般毒性の結果のエビデンスは決定的ではなかったが、最新のデータ及び強化された方法に基づき、EFSA の科学者は遺伝毒性（細胞の遺伝物質である DNA への損傷）の懸念を排除できず、結果として、食品添加物として二酸化チタン (E171) の安全な 1 日摂取量を設定できなかった。

今後について

欧州委員会は消費者の健康を保護するために必要とされる対策を考慮するため、2021 年 5 月 18 日に欧州連合加盟国の食品添加物専門家特別会議を開催する。EFSA は二酸化チタン (E171) の安全な 1 日摂取量の最大値を設定することができていないので、欧州委員会では食品添加物規則の添加物リストから排除されることが提案され、欧州連合での使用が実質的に禁止されると思われる。この詳細は 2021 年 5 月 18 日の加盟国と委員会の会議で合意される予定である。

なぜ二酸化チタン (E171) が即座に禁止されないのか？

EFSA は即時禁止の理由となる、二酸化チタン (E171) の摂取に関連する急性影響を確認していない。EFSA は二酸化チタン (E171) は遺伝毒性があると結論付けていないが、特に遺伝毒性に関する不確実性により、この食品添加物の 1 日摂取許容量 (ADI) を設定することができていない。そのため EFSA は製品の安全性が確認できないと結論付けた。

二酸化チタン (E171) を含む食品を食べて安全なのか？

二酸化チタン (E171) の安全性に関する科学データは不確実である。しかし、EFSA は、二酸化チタン (E171) は食品添加物として食品に使用されるべきでないという十分な懸念があると結論付けた。二酸化チタン (E171) は欧州連合全体にわたり食品に使用され

ているので、消費者の健康を保護する次の対策を考慮するためには欧州全体でのアプローチが必要である。FSAI はこれらの対策が話し合われる 5 月 18 日の欧州委員会との会議にほかの加盟国と参加する予定である。個人的な懸念を持つ人もいるだろうが、二酸化チタンが食品中に存在すれば、「着色料：二酸化チタン」あるいは「着色料：E171」と食品ラベルの成分表示があるので、二酸化チタンを含む食品を確認することができる。これにより、消費者は情報を与えられたうえで購入の決定をすることができるだろう。

2. EFSA の意見書：二酸化チタン (E171) を食品添加物として安全とみなさない

EFSA Opinion: “Titanium dioxide (E171) no longer considered safe when used as a food additive

15/6/2021

https://www.fsai.ie/faq/efsa_opinion_titanium_dioxide.html

食品安全情報 2021-14

食品添加物としての二酸化チタン (E171) の使用についての情報一部更新。

(更新箇所のみ)

今後について

欧州委員会は消費者の健康を保護するために必要とされる対策を考慮するため、2021 年 5 月 18 日に欧州連合加盟国の食品添加物専門家特別会議を開催した。今回の会議で、欧州委員会と加盟国は、食品添加物としての二酸化チタン (E171) の食品への使用をすべて排除することに合意した。結果として、同添加物は、規則(EC)1331/2008 の第 7 条 (5)に基づき、食品添加物に関する規則(EC)1333/2008 の付属書 II および III から削除されることになる。欧州委員会が提案する措置には、食品事業者が食品への当該添加物の使用を段階的に中止し、適切な代替品に置き換えることを可能にするための適切な移行期間を含むと思われる。しかし、この移行期間の長さについては、欧州委員会の中でまだ議論中である。食品から二酸化チタン (E171) を排除するための規則案は、2021 年 9 月の常任委員会で投票されることが示唆されている。それまでの間、FSAI は、食品事業者が二酸化チタン (E171) の適切な代替品を調達し、再配合プロセスを開始することを奨励する。

3. EFSA 意見書：二酸化チタン (E171) は食品添加物として使用する場合、もはや安全とはみなされない

EFSA Opinion: “Titanium dioxide (E171) no longer considered safe when used as a food additive

19/1/2022

https://www.fsai.ie/faq/efsa_opinion_titanium_dioxide.html

食品安全情報 2022-03

(更新部分のみ)

二酸化チタン (E171) に関する情報更新。二酸化チタンと EFSA の評価、それに基づく欧州委員会の決定について Q&A で説明している。

二酸化チタンは EU 全域で食品に使用されており欧州全体での消費者の健康保護のため、その扱いについて議論するため欧州委員会と加盟国は 2021 年 5 月 18 日に会合を開催し、次いで同年 9 月には植物・動物・食品・飼料に関する常任委員会において、食品添加物としての使用を禁止する規則案を加盟国が満場一致で承認した。そして、2022 年 1 月 14 日に二酸化チタンの食品添加物としての使用の認可取り下げに関する規則 (Commission Regulation (EU) 2022/63) が欧州委員会で採択された。この規則は EU 官報に掲載後 20 日で発効し (2022 年 2 月 7 日)、6 ヶ月間の移行期間 (2022 年 8 月 7 日まで) を設けるとしている。アイルランド食品安全局 (FSAI) は食品事業者に対して、二酸化チタンの適切な代替品を調達し、再組成のプロセスを開始することを奨励する。

● オランダ RIVM (国立公衆衛生環境研究所 : National Institute for Public Health and the Environment)

<http://www.rivm.nl/en/>

1. 企業から提供された使用量に基づいた食品添加物二酸化チタン(E 171)の暴露評価

Exposure assessment of the food additive titanium dioxide (E 171) based on use levels provided by the industry

2016-03-03

http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Reports/2016/maart/Exposure_assessment_of_the_food_additive_titanium_dioxide_E_171_based_on_use_levels_provided_by_the_industry

食品安全情報 2016-6

二酸化チタン (E 171) は、菓子やソースなどの食品に使用される白色の食用色素。現在の研究で推定された長期暴露量の中央値は、高齢者 0.5 mg/kg bw/日 (上限 1.1 mg/kg bw/日) から子ども 1.4 mg/kg bw/日 (上限 3.2 mg/kg bw/日) の範囲であった。95th パーセンタイルは 3~4 倍ほど高い。主な摂取源は、飾り付けをしたファインベーカーリー、デザート、ソースであった。これらの推定は事業者からの提供情報に基づく。

最終更新： 2023 年 5 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>