

食品安全情報（化学物質） No. 3/ 2022（2022. 02. 02）別添

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 第三室
(<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>)

- 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>

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>

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復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、E171の使用は問題とは考えられなかった。

ANSパネルは、E171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、E171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（E171）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（E171）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、E171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す、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て、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、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 測定の影響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。メンバーは、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)

食品化学物質情報

連絡先：安全情報部第三室