食品安全情報（化学物質）No. 19/ 2019（2019. 09. 18）別添

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

●ドイツ連邦リスクアセスメント研究所（BfR：Bundesinstitut fur Risikobewertung）
http://www.bfr.bund.de/

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

＜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。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ない。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ので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と動物実験で示されているため、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ち、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)と連係している。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。

<u>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？</u>

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、また塗料やニスの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)。

<u>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？</u>

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、用量ー反応関係がなく、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[1]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。

・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)

以上

食品化学物質情報
連絡先：安全情報部第三室