

食品安全情報（化学物質） No. 25/ 2023（2023. 12. 06）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>)

- 世界保健機関（WHO : World Health Organization）<https://www.who.int/>

1. JECFA 第 97 回会合における二酸化チタンの評価

FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会（JECFA）

第 97 回会合 2023 年 10 月 31 日～11 月 9 日

Ninety-seventh meeting - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
(JECFA) 31 October - 9 November 2023

24 November 2023

[https://www.who.int/publications/m/item/ninety-seventh-meeting-joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-\(jecfa\)](https://www.who.int/publications/m/item/ninety-seventh-meeting-joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-(jecfa))

FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会（JECFA）の第 97 回会合が、2023 年 10 月 31 日から 11 月 9 日までローマで開催された。

- まとめと結論

SUMMARY AND CONCLUSIONS

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/food-safety/jecfa/summary-and-conclusions/jecfa97-summary-and-conclusions.pdf?sfvrsn=1b8eeced_5&download=true

毒性学的評価と食事暴露評価の情報と結論：二酸化チタン(TiO₂)

Toxicological and dietary exposure information and conclusions

Food additive evaluated toxicologically and assessed for dietary exposure

Titanium dioxide (TiO₂)

JECFA は第 13 回会合で二酸化チタン（TiO₂ : INS 171）を評価し、当時の時点で入手可能な実験動物及びヒト研究において、有意な吸収がなく、毒性学的影響がないことから、許容一日摂取量（ADI）を「特定しない（not specified）」とした。

（注：第 13 回会合では「制限しない（not limited）」という用語を用いていたが、その用語は現在の JECFA ではもはや使用していない。当時の「制限しない」は、現在の「特定しない」と同様の意味とされている。）

本会合で JECFA は、INS 171 の安全性評価に関連するトキシコキネティクス、急性毒

性、短期毒性、長期毒性及び発がん性、遺伝毒性、生殖・発生毒性を調査した追加の毒性試験と、大腸がんに対する短期的なイニシエーションとプロモーションの可能性を調べた特別な試験を検討した。

JECFA は、INS 171 を代表すると考えられる多くの TiO_2 試験物質を特定した。さらに、実施された多数の毒性試験に用いられた試験物質が、ナノ粒子を含み、INS 171 に相当しない粒度分布や物理化学的特性を有していることを認識した。JECFA は代表的でない物質を使用したこれらの試験を評価し、INS 171 の安全性評価とは関連性がないと結論づけた。

INS 171 は、マウスとラットの消化管から吸収されにくかった。マウスとラットに INS 171 を混餌投与した短期試験では、有害影響は観察されず、無毒性量 (NOAEL) は、試験した最高用量の 15,000 mg/kg 体重/日 (マウス)、及び 5,000 mg/kg 体重/日 (ラット) であった。JECFA は、入手可能なデータから INS 171 の遺伝毒性について説得力のある根拠は得られないと指摘したが、難溶性の粒子状物質の試験に関する現在の方法論の限界を認識した。遺伝毒性データに不確実性はあったものの、マウスとラットで適切に実施された 2 年間の試験において、INS 171 が試験された最高用量 (マウスで 7,500mg/kg 体重/日、ラットで 2,500mg/kg 体重/日) まで発がん性が観察されなかったという事実を考慮した。ラットを用いた INS 171 の試験において、試験された最高用量である 1,000mg/kg 体重/日まで生殖・発生毒性の根拠はなかった。

ヒトにおける入手可能な研究と死後組織の分析から、ヒトにおける TiO_2 の経口バイオアベイラビリティは非常に低いことが示唆された。JECFA は、現在のところ、INS 171 への食事暴露とヒトの健康影響との関連性に関して結論を導き出せるような疫学研究はないことを指摘した。

今回の会合で JECFA は、INS 171 への推定食事暴露量を評価し、95 パーセンタイル高暴露推定値として、10 mg/kg 体重/日を選んだ。

INS171 の経口吸収率が非常に低いこと、及び食事中的 INS171 に関連する特定可能なハザードがないことを考慮し、JECFA は第 13 回会合で設定された ADI は「特定しない (not specified)」を再確認した。

毒性学的及び食事暴露モニタリングの補遺が作成された。

規格モニタリングが改訂され、アルミナ (酸化アルミニウム) とシリカ (二酸化ケイ素) の含有量に関する規格が削除された。理由は、アルミナやシリカでコーティングされた TiO_2 は食品添加物としては使用されないためである。0.5N 塩酸に可溶な鉛 (Pb) の規格は 10 mg/kg から 5 mg/kg に、0.5N 塩酸に可溶なカドミウム (Cd) の規格は 1 mg/kg から 0.5 mg/kg に引き下げられた。

化学的及び技術的評価も改訂された。

- 背景情報 (WHO 発表)

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives risk assessment of titanium dioxide risk released – background information

24 November 2022

<https://www.who.int/publications/m/item/jecfa-risk-assessment-of-titanium-dioxide-risk-released-background-information>

FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) は 2023 年 11 月 24 日、食品着色添加物である二酸化チタン (TiO_2) の健康への影響に関する評価を発表した。

二酸化チタン (食品添加物国際番号システム (INS) では INS 171 と呼ばれる) は、広く使用されている食品添加物である。主に、チューインガム、マヨネーズ、豆乳、キャンディー、ペストリー、コーヒークリーマー、チョコレート、ケーキのデコレーションなど、幅広い製品の白色剤及び光沢剤として使用されている。

JECFA は、INS 171 は消化管からの吸収が悪く、ヒトにおける TiO_2 の経口バイオアベイラビリティは非常に低いと指摘した。さらに JECFA は、動物における長期暴露後の発がん性、生殖毒性、発生毒性に関する根拠は確認されていないと考えた。JECFA はまた、INS 171 への食事暴露とヒトの健康影響との関連性に関して、結論を導き出せるような疫学研究は現在のところ存在しないと指摘した。

入手可能な科学文献を検討した後、JECFA は遺伝毒性に関する入手可能な根拠には限界があると指摘した。JECFA は、遺伝毒性に関する OECD ガイドラインは化学物質の試験用を開発され妥当性が確認されてきたが、 TiO_2 のような難溶性の粒子状物質の試験には、適応させなければおそらく簡単には適用できないことを強調する。JECFA は、遺伝毒性に関する入手可能なデータには限界があり、またいくつかの不明確な所見もあることを認識し、入手可能なデータは INS 171 の遺伝毒性について説得力のある根拠を提供しないと指摘した。

WHO の食品と栄養に関する規格及び科学的助言ユニットの責任者である Moez Sanaa 博士は、「JECFA は、遺伝毒性リスクに関する入手可能なすべての研究を検討し、根拠が不十分であると判断した。その主な原因は、ナノ粒子に適した試験法がないことである。食品中の TiO_2 粒子サイズの分布に関する現在の不確実性を解決し、ナノ粒子に適した遺伝毒性試験を開発するためには、さらなる研究が必要である」と述べた。

INS 171 の経口吸収率が非常に低いこと、及び食事中の INS 171 に関連するハザードが確認されていないことを考慮し、JECFA は 1969 年に設定した ADI 「特定しない (not specified)」を再確認した。

JECFA は、1969 年に二酸化チタンを評価し、食品添加物としての INS 171 の使用は安全性の懸念がないと結論づけたため、適正製造規範 (GMP) の条件下で ADI を「特定しない (not specified)」とした。

二酸化チタンはその後、国際がん研究機関 (IARC) により、ヒトが超微粒子の二酸化チ

タンの粉塵を吸入した場合、がんを引き起こす可能性があるという「限定的な根拠 (limited evidence)」に基づき、ヒトに対して発がん性の可能性がある (IARC グループ 2B) と分類されている。IARC の評価では、TiO₂ の吸入暴露のみを対象としており、食品添加物として使用される場合などの経口からの暴露は含まれていない。

近年、いくつかの地域や国の食品安全当局が、食品添加物として使用される TiO₂ の安全性を評価してきた。これらの評価結果は、安全性の懸念がないというものから、2020 年に開始された欧州食品安全機関 (EFSA) による最近の安全性評価での、TiO₂ (E 171) はもはや食品添加物として安全とは考えられないという結論まで、はっきりしないものであった。EFSA がこの結論に至った重要な要素は、E 171 ナノ粒子の摂取後の遺伝毒性の懸念を排除できなかったことである。

JECFA は最新の安全性評価において、INS 171 の安全性評価に関連する追加の毒性試験を検討した。新たな評価には、トキシコキネティクス、急性毒性、短期毒性、長期毒性及び発がん性、遺伝毒性、生殖・発生毒性に関するデータ、ならびに大腸がんに対する短期的なイニシエーション及びプロモーションの可能性を調べた特別な試験が含まれた。

JECFA は、INS 171 を代表すると考えられる多くの TiO₂ 試験物質を特定した。さらに、多数の毒性試験が INS 171 に相当しない粒度分布や物理化学的特性を有する試験物質 (ナノ粒子を含む) を用いて実施されていることを認識した。JECFA は、代表的でない物質を用いたこれらの試験を評価し、INS171 の安全性評価とは関連性がないと結論づけた。

* 関連記事

【EFSA】二酸化チタン：E171 は食品添加物として使用することは安全でないとみなす
食品安全情報 (化学物質) No. 11/ 2021 (2021. 05. 26)

<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/2021/foodinfo202111c.pdf>

【BfR】二酸化チタン：健康リスクはあるか？

食品安全情報 (化学物質) No. 13/ 2021 (2021. 06. 23) 別添

<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/2021/foodinfo202113ca.pdf>

【EC】 1. 食品安全：この夏で食品添加物二酸化チタン禁止

2. さよなら E171：EU は食品添加物としての二酸化チタンを禁止する

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

<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/2022/foodinfo202203c.pdf>

【COT】二酸化チタン暫定ポジションペーパー

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

<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/2022/foodinfo202203ca.pdf>

2. 国際がん研究機関 (IARC)

- IARC モノグラフがパーフルオロオクタン酸 (PFOA) 及びパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) の発がん性を評価

IARC Monographs evaluate the carcinogenicity of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS)

1 December 2023

<https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-monographs-evaluate-the-carcinogenicity-of-perfluorooctanoic-acid-pfoa-and-perfluorooctanesulfonic-acid-pfos/>

世界保健機関 (WHO) のがん専門機関である国際がん研究機関 (IARC) が、パーフルオロオクタン酸 (PFOA) とパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) の発がん性を評価した。PFOA と PFOS は、パー及びポリフルオロアルキル化合物 (PFAS) と呼ばれる大きなフッ素化合物グループに含まれる、広く使用されている化学物質であり、容易に分解しないことから「永遠の化学物質 (forever chemicals)」と呼ばれることもある。

2023 年 11 月 7 日～14 日にリヨンで開催される会合のために、IARC モノグラフ・プログラムにより、11 カ国から 30 名の国際的専門家からなる作業部会が招集された。広範な文献を徹底的に検討した結果、作業部会は PFOA をヒトに対して発がん性がある (グループ 1)、PFOS をヒトに対して発がん性がある可能性がある (グループ 2B) と分類した。最終評価の要約は、*The Lancet Oncology* のオンライン版で発表された。詳細な評価は、2024 年に IARC モノグラフ第 135 巻として出版される予定である。

評価の結果

作業部会は PFOA と PFOS のがんハザード (cancer hazard) の評価を行った。

PFOA は「ヒトに対して発がん性がある (グループ 1)」: これは実験動物における発がん性の「十分な根拠 (sufficient evidence)」と、暴露されたヒトにおけるメカニズム (エピジェネティックな変化と免疫抑制) の「強い (strong) 根拠」に基づく。また、ヒトにおける発がん性 (腎細胞がんと精巣がん) の「限定的な根拠 (limited evidence)」と、ヒト初代培養細胞と実験系におけるメカニズム (エピジェネティックの変化と免疫抑制、その他いくつかの発がん物質の主要特性) の「強い根拠」もあった。

PFOS は「ヒトに対して発がん性がある可能性がある (グループ 2B)」: その根拠は、暴露されたヒトを含む試験系全体でメカニズム (エピジェネティックの変化と免疫抑制、その他いくつかの発がん物質の主要特性) についての「強い根拠」である。また、実験動物における発がん性の「限られた根拠」と、ヒトにおける発がん性の「不十分な根拠 (inadequate evidence)」があった。

PFOA 及び PFOS への暴露

PFOA と PFOS は、最も人里離れた地域であっても、環境中に偏在している。また、食品包装、カーペット、建材、化粧品、調理器具、防水衣料、泡消火薬剤など、さまざまな製品に特異的に含まれ、その他にも多くの産業用途がある。PFOA と PFOS はまた、特にこ

れらが大量に生産又は使用されている場所の近くで、飲料水に発見されている。

暴露量は、PFOA 又は PFOS の製造に携わる、あるいはその他の製品の製造にこれらの化学物質を直接使用する作業者の間で最も高いと推定される。作業者の暴露経路は主に吸入であると考えられるが、経皮暴露の可能性もある。一部の国でこれらの化学物質の使用の制限規制が発効されたため、職業暴露は減少していると思われるが、規制を導入していない国では暴露は継続しているだろう。廃棄物管理での暴露は続いている。

PFOA 及び PFOS は、一部の泡消火薬剤（水性膜泡、AFFF と呼ばれる）に広く使用されており、特に空港や軍の消火活動や訓練で使用されている。これらの用途での PFOA と PFOS の使用は多くの国で禁止されているが、古い在庫の AFFF を使用した場合、消防士が PFOA と PFOS に暴露される可能性はある。

一般の人は主に食品と飲料水、そして潜在的には消費者製品を介して暴露される。汚染された地域では、飲料水が一般集団にとっての主な暴露源である。

IARC モノグラフ分類

IARC モノグラフ分類は、ある物質や作用因子（agent）ががんを誘発する可能性の根拠の強さを示している。IARC モノグラフ計画は、がんハザード、つまりその作用因子ががんを誘発する可能性を特定することを目的としている。例えば、グループ 1 は根拠の強さが最も高い分類であり、ある作用因子ががんを誘発する可能性があることを示している。しかし、この分類は、異なる量又は異なるシナリオでの暴露に関連する発がんリスクの程度を示すものではない。同じグループに分類された物質や作用因子に関連する発がんリスクは、暴露の種類や程度、特定の暴露量での作用因子による影響の大きさなどの要因に応じて、大きく異なる可能性がある。

● パーフルオロオクタン酸（PFOA）及びパーフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）の発がん性に関する IARC モノグラフ評価 - Q&A -

IARC Monographs evaluate the carcinogenicity of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS)

Questions and Answers (Q&A)

1 December 2023

<https://www.iarc.who.int/faq/iarc-monographs-evaluate-the-carcinogenicity-of-perfluorooctanoic-acid-pfoa-and-perfluorooctanesulfonic-acid-pfos/>

（一部抜粋）

評価結果は？

下記の表 1 の通り。

表 1. IARC モノグラフ 135 における分類の要約

作用因子 (agent)	根拠について			総合評価 分類グループ
	ヒトにおける 発がん性	実験動物にお ける発がん性	発がんメカニズム (発がん物質としての 主要特性)	
PFOA	限定的 (Limited) (腎細胞がん, 精巣がん)	十分 (Sufficient)	暴露されたヒト (KCs4, 7)、ヒト初代培養細胞 (KCs5, 7, 8)、実験系 (KCs4, 5, 7, 8, 10) に おいて強い (Strong)	1
PFOS	不十分 (Inadequate)	限定的 (Limited)	暴露されたヒト (KCs4, 7)、ヒト初代培養細胞 (KCs5, 7, 8)、実験系 (KCs4, 5, 7, 8, 10) に おいて強い (Strong)	2B

KCs : 発がん物質としての主要特性、KC4 : エピジェネティックな変化の誘導、KC5 : 酸化ストレスの誘導、KC7 : 免疫抑制、KC8 : 受容体媒介作用の調節、KC10 : 細胞増殖・細胞死・栄養供給の変化

作業部会はどのようにして分類を決定したか？

PFOA は「ヒトに対して発がん性がある (グループ 1) : PFOA のグループ 1 の評価は、実験動物における発がん性の「十分な根拠 (sufficient evidence)」と、暴露されたヒトにおけるメカニズム (エピジェネティックな変化、免疫抑制) の「強い (strong) 根拠」に基づいた。さらに、ヒトにおける発がん性の「限定的な根拠 (limited evidence)」もあった。

PFOS は「ヒトに対して発がん性がある可能性がある (グループ 2B)」: PFOS のグループ 2B の評価は、暴露されたヒトを含む、試験系全体でメカニズムについての「強い (strong) 根拠」に基づいた。

これらの作用因子は依然にも IARC モノグラムで評価されたのか？

PFOA は 2014 年に評価され、グループ 2B (ヒトにおけるがんの限定的な根拠による) に分類された。PFOS の評価は初めてである。

なぜ PFOA が再評価されたのか？

助言グループが、2020-2024 年の IARC モノグラフの評価候補として、PFOA を優先度が高い作用因子として再評価すべきであると勧告した。この勧告は、ヒトにおけるがんに関する複数の研究、動物試験、そしてメカニズムデータに関する多くの科学文献から新しい根拠が公表されたことによる。

PFOA の再評価で使用された重大な新規根拠はあったのか？

PFOA の前回の評価以降、興味深い科学的な研究が急増している。動物試験はほぼ倍増しており、暴露されたヒトにおける研究も含めてメカニズムに関する試験の数も大幅に増加している。ヒトのがんに関する研究の数も急増しており、それらの研究は主に、PFOA と PFOS への比較的低用量で暴露された一般集団に関するものである。例外的に、作業部会自身で、イタリアのヴェネト州における PFOA 血清濃度の平均に関連した、精巣がんの指標である精巣摘除率を生態学的に解析した。

- ▶ Sistema Epidemiologico Regionale (2016). Ricognizione epidemiologica iniziale sulle orchietomie per tumore del testicolo rilevate nell'area interessata dalla contaminazione idropotabile da PFAS. Padova, Italy: Sistema *Epidemiologico Regionale*. Available from: <https://sian.aulss9.veneto.it/index.cfm?method=mys.apridoc&iddoc=809> [Italian]
- ▶ Pitter G, Da Re F, Canova C, Barbieri G, Zare Jeddi M, Daprà F, et al. (2020). Serum levels of perfluoroalkyl substances (PFAS) in adolescents and young adults exposed to contaminated drinking water in the Veneto Region, Italy: a cross-sectional study based on a health surveillance program. *Environ Health Perspect.* 128(2):27007. <https://doi.org/10.1289/EHP5337>

誰が、どのように、これらの作用因子に暴露される？

暴露量が最も多いと推定されるのは、PFOA 又は PFOS の製造に携わる作業員、あるいは他の製品の製造にこれらの化学物質を直接使用する作業員である。経皮暴露の可能性もあるが、作業員における主な暴露経路は吸入である。これらの作用因子の使用の制限規制が発効されて以来、一部の国では職業暴露がおそらく (likely) 減少しているようだが、他の国では暴露が継続している可能性が高い。廃棄物管理における暴露も続いている。

PFOA と、はるかに広範囲に使用されている PFOS は、消火用発泡剤（水性膜泡、AFFF と呼ばれる）に広く使用されており、特に空港や軍の消火活動、訓練で使用されている。これらの用途での PFOA と PFOS の使用は多くの国で禁止されているが、古い在庫の AFFF を使用した場合、消防士が PFOA と PFOS に暴露される可能性はある。

一般の人は、主に食品と飲料水、そして潜在的には消費者製品を介して暴露される。汚染された地域では、飲料水が一般集団にとっての主な暴露源である。

今回の評価に基づき、IARC は何を勧告する？

IARC は、がんの原因に関連した根拠を作成・評価する研究機関であるが、健康上の勧告は示さない。しかし、IARC モノグラフ計画による評価は、しばしば、がんリスクを最小化するための国や国際的な政策、ガイドライン、勧告のための基礎として用いられることがある。

IARC モノグラフの分類はリスクの観点では何を意味するのか？

IARC モノグラフの分類は、がんを誘発する物質や作用因子の根拠の強さを示している。IARC モノグラフ計画はがんハザード、つまり暴露ががんを誘発する可能性の同定である。ただし、IARC の分類は、異なる暴露量や暴露シナリオに関連したがんリスクの程度を示してはいない。同じグループに分類された物質や作用因子のがんリスクは、暴露の種類や程度、特定の暴露量での作用因子による影響の大きさなどの要因に応じて、大きく異なる可能性がある。

IARC モノグラフに用いられている根拠の強さ評価のグループはどのようなものか？

各評価に寄与する根拠の強さグループを表 2 に示す。

表 2. IARC モノグラフが用いる根拠の強さのグループ

ヒトにおけるがんの根拠	実験動物におけるがんの根拠	メカニズムの根拠	評価
十分			ヒトに対して発がん性がある (グループ 1)
	十分	強い (暴露されたヒトで)	
限定的	十分		おそらくヒトに対して発がん性がある (グループ 2A)
限定的		強い	
	十分	強い (ヒト細胞又は組織)	
		強い (メカニズムの種類)	
限定的			ヒトに対して発がん性がある 可能性がある (グループ 2B)
	十分		
		強い	
	十分	強い (ヒトには作用しない)	ヒトに対する発がん性について分類できない (グループ 3)
上記以外の全ての場合(いずれにも該当しない場合)			

食品化学物質情報

連絡先：安全情報部第三室