

食品安全情報（化学物質） No. 25/ 2024（2024. 12. 11）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>)

- ドイツ連邦リスクアセスメント研究所（BfR：Bundesinstitut für Risikobewertung）
<https://www.bfr.bund.de/en/home.html>

1. 二酸化チタン：健康リスクはあるか？

Titanium dioxide: are there health risks?

FAQ from 11 October 2024

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

2021年5月12日に公表されたFAQが更新された。

変更点：2022年の食品添加物としての二酸化チタンの認可取り消しを受けて、FAQを根本的に見直した。

二酸化チタン(TiO₂)は全世界で何百万トンもの量で生産されている。生産された二酸化チタンのほとんどは、着色料、塗料、紙、プラスチックの生産などの技術的用途に使用される。CI 77891 という名で、歯磨き粉などの化粧品に白色顔料として含まれている。二酸化チタンは紫外線から守るフィルターとして日焼け止めにも使用されている。2022年まで、二酸化チタンは食品添加物 E 171 としても認可されていた。直近のリスク評価で、変異原性の影響に関する懸念が払拭できなかったため、食品添加物としての認可は2022年2月7日にEUで取り消された。

この文書では、ドイツ連邦リスクアセスメント研究所（BfR）が、二酸化チタンに関するFAQと潜在的な健康リスクをまとめている。

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、毎年世界中で何百万トンも生産されている。欧州だけで年間100万トン以上生産されている。ニス、塗料、印刷用インク、プラスチックや紙の生産用の白色顔料として使用される割合が圧倒的に多く、化粧品や医薬品に使用される割合は少ない。

ドイツで医薬品への二酸化チタンの使用を管轄するのは、ドイツ連邦医薬品医療機器庁(BfArM)である。

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。

欧州委員会は、ナノ物質は何で構成されているのかという質問に関する勧告を発表した。この勧告の第1版は、2020年1月1日に施行された REACH 規則(Regulation concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)の附則を改訂する際に考慮された。これは物質のナノフォームを定義するものである。

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で検査物質としてよく使用されている物質(名称「P25」)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。例えば粒子表面上に不動態化保護コーティングがよく施される。

特にナノフォームで生産された二酸化チタンは、消費者製品に使用されることもある。ここでの主な利点は、高い UV 保護フィルター効果、ナノフォームの透明性、加工における利点である。

ナノ物質に関する厳選された Q&A はこちらをご覧ください。

<https://www.bfr.bund.de/cm/349/nanomaterials-tiny-particles-mediate-manifold-properties.pdf>

二酸化チタンはどのように摂取されるのか？

物質の健康リスクを評価する際には、重要な暴露経路全て、すなわち皮膚からの吸収(経皮)、気道(吸入)あるいは消化管(経口)からの摂取を考慮しなければならない。

二酸化チタンの場合、リスク評価では、二酸化チタンの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動物実験で示されており、慢性炎症を起こす可能性があるため、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。これらの結果がヒトに適用できるかどうかは、現在科学的議論の対象となっている(下記「欧州化学物質規制の一環としての二酸化チタンの評価」参照)。

欧州食品安全機関(EFSA)による食品添加物 E 171 としての二酸化チタンの健康リスク評価の中で、二酸化チタンの経口摂取が考慮された。このリスク評価は、2022年の EU 域における認可取り消しの根拠となった。対応するデータは、食品接触物質の成分としての二酸化チタンの評価にも使用された。

現在の知見の状況によると、二酸化チタンはスキンケア製品などを通して皮膚から吸収されることはない。

タトゥーインクを介した二酸化チタンの暴露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、タトゥー製品

やアートメイクに使用されている。タトゥー製品に使用される一般的な結晶形はルチルである。

欧州化学物質規制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規制の一環として評価された。このプロセスの 1 つは、分類・表示・包装に関する規則(EC) No 1272/2008 (「CLP 規則」)により、いわゆる EU 域の統一分類を規定するものであり、これは 2020 年 2 月に完了した。2 つ目のプロセスは、欧州化学物質規則 REACH ((EC) Nr. 1907/2006)の一環としての二酸化チタンの物質評価を扱うものである。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。関連する EU 規則の範囲は全形状の二酸化チタンを対象とする。

1) CLP 規則 (規則(EC) No 1272/2008) による調和分類

特に危険な特性 (変異原性、発がん性、生殖毒性など) のある工業化学物質は、CLP 規則に従って EU 全域で分類されている。CLP 規則は、欧州経済域でその物質単体及び混合物の製造業者、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る。混合物中の調和分類された物質の一般的あるいは特定の濃度制限を超過した場合、これらの混合物は法的分類に従って表示されなければならない。

CLP 調和分類は制限されておらず、すなわち EU 市場に存在するすべての化学物質に適用でき、特に指定がない限り、物質の全ての形状が含まれる。この分類は様々な法的基準で参照されており、CLP 調和分類の存在、特により危険度の高いカテゴリー (発がん性物質カテゴリー 1B、「がんを引き起こす可能性がある」) 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きっかけとなる。

二酸化チタンは、吸入後に発がん性の危険性があるため、CLP 規則に従った分類手続きが行われている。2015 年にフランスが出した対応案がきっかけとなり、2017 年に欧州化学製品庁(ECHA)のリスク評価委員会(RAC)が一部確認した。RAC の意見によると、二酸化チタンはその物質の粉塵を吸入した場合、ヒトに対して発がん性があると推測されている。そのため、EU 委員会は 2019 年 10 月に分類と表示を決定し、二酸化チタン[空気動力学径 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(発がん性物質カテゴリー 2, H351i)。

提案された二酸化チタンの分類は、2020 年 2 月に第 14 回 ATP(技術的進歩への適応化)の一環として採択され、関連する委任規則(EU) No 2020/217 は EU の公式ジャーナルで発表された。そのため分類の実施は 2021 年 9 月 9 日に拘束力を持つようになった。ドイツ連邦の REACH-CLP Biocide 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。しかし、2020 年、二酸化チタンの調和分類は、複数の業界の代表者によって欧州

司法裁判で争われた。2022年11月、裁判所は、二酸化チタンの粉塵の吸入により発がん性があるとする調和分類は破棄しなければならないという判決を下した。調和分類の取り消しの理由はこちらで閲覧可：

<https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=268096&pageIndex=0&doclang=EN&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=2303522>

2023年春、フランスと欧州委員会は欧州司法裁判所の判決に対して上訴を申し立てた。その結果、この分類は当分の間有効とされた。この問題に関する公聴会は2024年に開催される予定で、吸入による発がん性があるとする粉末状の二酸化チタンの調和分類に関する最終決定は2025年に下される予定である。

*フランスと欧州委員会の上訴申し立て

<https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=272298&pageIndex=0&doclang=en&mode=req&dir=&occ=first&part=1&cid=2303529>

<https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=272294&pageIndex=0&doclang=en&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=2301257>

2) REACH 規則に基づく物質評価

REACH 規則(EC 1907/2006)に則した物質評価の目的は、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ことである。物質評価の主導権は、通常、各 EU 加盟国の担当機関にある。

2018年にフランス当局(フランス食品・環境・労働衛生安全庁：ANSES)は、異なる形状(異なるナノフォームを含む)の潜在的な遺伝毒性の特性に関する入手可能なデータがいまいだったため、様々な形状の二酸化チタンの物質評価を開始した。初期評価から、各種形状の二酸化チタンの潜在的な遺伝毒性の最終評価のための関連データが不足しており、この物質の REACH 登録者に提供してもらう必要があることが明らかになった。2021年7月に対応する調査依頼が登録者に送られた。このデータは2024年に受け取る予定である。依頼された情報を受け取った後、フランスが新たなデータの評価を実施する。

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 規則 No. 1223/2009)の2つのポジティブリストに記載されている。1つは着色剤リスト(EU 化粧品規則附属書 IV)で、2つめは UV 保護フィルター(UV フィルター)リスト(EU 化粧品規則附属書 VI)である。

ナノスケール及び非ナノスケールの二酸化チタンが UV フィルターに使用されている。ナノフォームの透明な外観は皮膚に塗る際に有利である。現在、特定のナノフォームの二酸化チタンだけが、現行の化粧品規則の附属書 VI に UV フィルターとして記載されている。EU 化粧品規則のポジティブリストへの物質の収載は、EU 委員会の消費者安全に関する科

学委員会(SCCS)による物質の安全性評価に基づいている。二酸化チタン(ナノ)は、粒子サイズが小さいため、肺上皮から吸入され吸収される可能性のある粒子を含む日焼け止めスプレーに使用してはならない。

二酸化チタンは歯磨き粉などの顔料として使用されることもある。SCCS から EU 委員会への科学的助言に従って、委員会は、これらの製品に使用される二酸化チタングレードの規格や毒性学的プロファイルに関する新しいデータが企業から提出され次第、この用途について再検討する予定である。

UV フィルターとして使用される二酸化チタングレード(上記参照)は、異なる素材(粒度分布、コーティングなど)であるため、これらの素材はこの再評価の対象ではない。

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？

有益な素材特性(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)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構成成分として利用される。紙や磁器の装飾や、生地や革の染色にも利用される。コーティング、着色料、安定剤(UV 保護)としてプラスチックに利用される。二酸化チタンを含む他の素材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、二酸化チタンが固体マトリックスに結合しており、放出が限られることである。

食品と接触しない物質への二酸化チタンの利用については、特別な法的規則はない。しかし、全ての製造業者は、欧州一般製品安全指令あるいは一般製品安全に関する規則(EU) 2023/988 により、それらの製品の安全性を保証する義務がある。後者は 2024 年 12 月 13 日から適用される予定である。

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改造したりすることは、ドイツの食品及び飼料法(LFGB)第 30 条で禁止されている。

玩具には欧州玩具安全指令 2009/48/EC の一般的な安全要件が適用される。従って、含有する化学物質を含め、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。空気動力学径 10 μm 以下の粒子状の二酸化チタンを少なくとも 1%の濃度で含む粉末状の混合物も含め、吸入した場合おそらく発がん性がある(カテゴリー2)という、CLP 規則に基づく二酸化チタンの調和分類の結果、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。おそらく発がん性がある(カテゴリー2)と分類された物質や混合物は、玩具に最大 1%の濃度までしか使用できない。SCHEER の意見では、様々な暴露シナリオを考慮し、微粒子及び超微粒子二酸化チタンに関して、リスクがない又は無視できる程度の用途を特定した。現在、玩具安全指令におけるこれらの用途の適用除外の可能性が検討されている。

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」規則、いわゆる欧州枠組み規則 (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、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、適性製造基範に従って製造しなければならない。

- ヒトの健康を危険にさらす
- 食品成分に許容できない変化をもたらす
- 食品の官能特性(におい、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。二酸化チタンは、純粋なものや様々な形態で表面改質されたものとして、この規則に記載されている。「ナノ構造」の二酸化チタンは、二酸化チタンが放出されないことが認可申請で証明されている特定の表面改質形態でのみ使用できる。

二酸化チタンに関連する他の物質グループに関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」の一環で、二酸化チタン(ナノフォームの、以前に許可された食品添加物 E 171 と同一ではない)は、熱安定剤(最大 3%)として助言 XV 「シリコーン」(例、シリコーン製焼き型)に記載されている (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。

なぜ二酸化チタンは EU で食品添加物として認可されなくなったのか？

2022 年 2 月 6 日まで、二酸化チタンは規則(EC) No. 1333/2008 に従い、EU で食品添加物 E171 として認可されていた。2022 年 2 月 7 日の規則(EU) 2022/63 の発効に伴い、この認可は取り消された。この規則には移行期間 (6 ヶ月間) も規定されている。

この決定は、欧州食品安全機関(EFSA)による E171 の使用に関連する潜在的な健康リスクの再評価に基づいた。この評価結果は 2021 年 5 月 6 日に発表された。これによると、二酸化チタンの変異原性作用 (遺伝毒性) の疑いに反論できず、EFSA は許容一日摂取量(ADI)を導出できなかった。従って EFSA は、食品添加物としての E171 の使用をもはや安全であるとみなすことはできなかった。

EFSA の科学的意見に基づき、欧州委員会は食品添加物(E 171)としての二酸化チタンの使用を禁止した。EU 加盟国は 2021 年 10 月の委員会による対応案を全会一致で承認した。

二酸化チタンは飼料添加物として認可されている？

飼料添加物としての使用は、2021 年 11 月 25 日の欧州委員会実施規則(EU) 2021/2090 により、安全上の理由で全ての動物種に認可されなくなった。この実施規則では、二酸化チ

タンは EU において飼料添加物やプレミックスとして認可されず、この添加物やプレミックスを使用して製造された飼料は、それぞれ 2022 年 3 月 20 日と 2022 年 6 月 20 日までに市場から撤退するよう規定した。

化粧品に二酸化チタンを使用することにより消費者に健康有害影響は予想される？

現在のところ、法的要件を遵守していれば、化粧品への二酸化チタンの使用が消費者の健康に有害だという兆候はない。二酸化チタンは経皮で、すなわち皮膚から吸収されないため、二酸化チタンを含むスキンケア製品を塗布しても吸収されない。日焼け止めの二酸化チタンナノ粒子に関するいくつかの意見の中で、SCCS は、無傷の皮膚と日焼けによるダメージを受けた皮膚のどちらに塗った場合も、現在の知見によれば、皮膚からの吸収の懸念はないと判断している。二酸化チタンナノ粒子を吸入し、その結果消費者の肺が二酸化チタンのナノ粒子に暴露されると、健康リスクをもたらすと SCCS は評価している(SCCS/1516/13; SCCS/1583/17)。このため、吸入によりエンドユーザーの肺の暴露につながる可能性のある用途での二酸化チタン(ナノ)の使用は、EU 化粧品規則で禁止された。

歯磨き粉などの口腔化粧品への二酸化チタンの使用は、企業がこれらの製品に使用する二酸化チタングレードの規格や毒性学的プロファイルに関する新しいデータを提出し次第 SCCS が再評価する予定である。

食品接触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)に含める前に、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リスク評価を行った。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 に明記されているように、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、シリコーンから食品への二酸化チタンの放出はおこらない(1.8 μ g/kg food という非常に低い検出限界で)という分析研究結果に基づいている。他方、シリコーンに使用されている二酸化チタンは経口摂取後の発がん性がないと評価された(BfR, 2018)。米国保健福祉省の国立がん研究所(NCI)で実施されたラットとマウスの研究では、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(50 g/kg 飼料、およそ 2250 mg/kg 体重/日に相当) まで見られず、重要な研究であると考えられている(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であると結論された。従って、健康リスクはほとんどない。

タトゥー製品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想されるか？

これまでのところ、タトゥー製品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。特にタトゥー製品に関する Q&A は 2022 年 1 月 6 日と 2017 年 10 月 12 日の BfR の FAQ で見ることができる。

*このトピックに関する BfR ウェブサイト上の情報：

FAQ ナノ物質：小さな粒子が多様な特性を媒介

<https://www.bfr.bund.de/cm/349/nanomaterials-tiny-particles-mediate-manifold-properties.pdf>

タトゥーインクに関する FAQ

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

FAQ 化粧品—全成分を検査しなければならない

<https://www.bfr.bund.de/cm/349/cosmetic-products-all-ingredients-must-be-tested.pdf>

BfR の意見：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

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

BfR の意見：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

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

*関連記事：食品安全情報（化学物質）No. 13/2021（2021.06.23）別添

【BfR】二酸化チタン：健康リスクはあるか？（2021年5月12日版のFAQ）

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

食品化学物質情報

連絡先：安全情報部第三室