

市販加熱式たばこ使用時の体内に取り込まれる健康懸念物質（曝露量）の調査：ランダム化並行群間比較試験



○ 坂口 周子¹, 結城 大¹, 西原 大輔¹, 筑 あおい¹

¹ Scientific & Regulatory Affairs, Japan Tobacco Inc., 1-1 Tranomon, 4-chome, Minato-ku, Tokyo, Japan (e-mail: chikako.sakaguchi@jt.com)

INTRODUCTION AND AIM

近年普及しつつある加熱式たばこは、たばこ葉を燃焼させないという製品特徴があり、これら製品に関する、喫煙に伴う健康へのリスクの低減可能性について関心が高まりつつある。多くの臨床試験において、紙巻たばこから加熱式たばこへの切り替えにより、体内に取り込まれる健康への影響が懸念される物質（健康懸念物質）量の低減が報告されてきている。

そこで、本調査では、5日間の入院環境下での市販加熱式たばこHA（レギュラー銘柄およびメンソール銘柄）使用時における、たばこ煙に含まれる特定の成分への曝露量について、紙巻たばこ喫煙継続時を対照として調査した。また、ベンチマークとして禁煙時および市販加熱式たばこHB使用時の曝露量についても調査した。加えて、製品のフレーバーの違いが曝露量に与える影響に関する研究は多くないことから、メンソール銘柄使用時における曝露量についても調査した。

MATERIALS AND METHODS

試験デザイン

試験参加の文書同意が得られた21歳以上65歳未満の健康な成人喫煙者90名のうち、メンソール製品以外の紙巻たばこを日常的に喫煙している喫煙者60名を、2種の市販加熱式たばこ（HA:レギュラー銘柄、HB:レギュラー銘柄）のいずれかの使用へ切り替え、日常的に喫煙している紙巻たばこ（CC）の喫煙継続、または禁煙の4群に、15名ずつ割り付けた。

また、メンソール製品を日常的に喫煙している喫煙者30名を、市販加熱式たばこHAメンソール銘柄、または日常的に喫煙している紙巻たばこ（mCC）の喫煙継続の2群に15名ずつ割り付けた。

被験者は、5日間に渡り、割り付けられたたばこを使用または禁煙した。Day-1（ベースライン）、Day3、Day5に採尿・呼気測定を行い、15種の健康懸念物質の曝露量を調査した。

スクリーニング	入院日	前観察期	曝露量調査期					退院日 / PK調査期※	
Day-28 ~ Day-3	Day-2	Day-1 ベースライン	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	
来院	メンソール製品以外を喫煙している参加者	CC 喫煙	HA群: HA (レギュラー)使用に切り替え					PK調査後退院	
			HB群: HB (レギュラー)使用に切り替え					PK調査後退院	
			SS群: 禁煙						退院
			CC群: 紙巻たばこ(メンソール製品以外)の喫煙を継続						PK調査後退院
来院	メンソール製品を喫煙している参加者	mCC 喫煙	mHA群: mHA (メンソール)使用に切り替え					PK調査後退院	
			mCC群: 紙巻たばこ(メンソール製品)の喫煙を継続						PK調査後退院

※ 本調査では副次調査項目としてニコチン体内動態 (PK) 調査を実施

解析手法 (曝露評価指標値の解析)

介入群 (HA群, HB群, SS群, mHA群) とそれぞれの対照群 (CC群, mCC群) の曝露評価値の差を、各曝露評価指標値について対数変換を行い、目的変数をDay5における測定値、説明変数を被験者群および施設*、共変量をベースラインDay-1における測定値とした共分散分析を行い調査した (有意水準: 両側5%, 4通りの比較による多重性を考慮したBonferroniの調整 $\alpha=0.05/4$)。また、Day5における被験者群の幾何平均値の比 (各HA群, HB群, SS群/CC群, mHA群/mCC群) の推定値とその95%信頼区間を算出した。

*2施設 (国内) にて実施

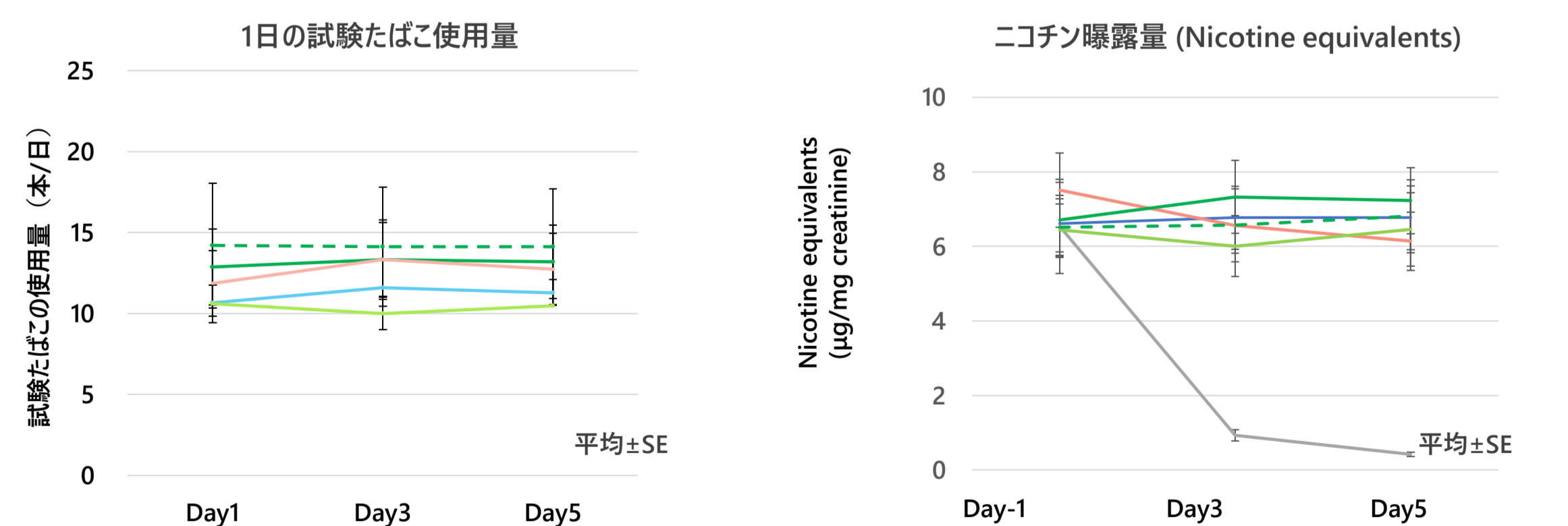
RESULTS AND DISCUSSION

被験者背景

群	メンソール製品以外喫煙者				計 N=60	メンソール製品喫煙者			総計
	HA N=15	HB N=15	SS N=15	CC N=15		mHA N=15	mCC N=15	N=30	
性別 男:女	11:4	11:4	11:4	11:4	44:16	11:4	11:4	22:8	66:24
平均年齢±SD	25.6±6.4	28.0±11.1	28.2±11.5	24.3±3.9	26.5±8.8	29.5±12.2	27.3±6.7	28.4±9.8	27.2±9.1
平均BMI±SD	21.0±1.9	21.0±1.7	21.2±1.8	20.3±1.7	20.9±1.8	21.5±1.8	21.2±2.5	21.4±2.1	21.0±1.9
常喫銘柄の1日喫煙本数	12.7±1.7	13.2±2.4	13.0±1.7	13.8±4.8	13.2±2.9	14.1±2.4	15.0±7.3	14.5±5.4	13.6±3.9

被験者の背景情報について、メンソール製品以外の喫煙者、メンソール製品喫煙者、それぞれの集団で群間に偏りはなく、試験全体においても群間に大きな差はなかった。

たばこ製品の使用状況



全ての加熱式たばこの使用量は、Day1-Day5を通して同程度の本数であった。

どの加熱式たばこに切り替えた群においても、ニコチンの曝露量はCC群およびmCC群と同程度の値で推移し、加熱式たばこ使用によるたばこパイパーへの曝露が確認された。

CONCLUSION

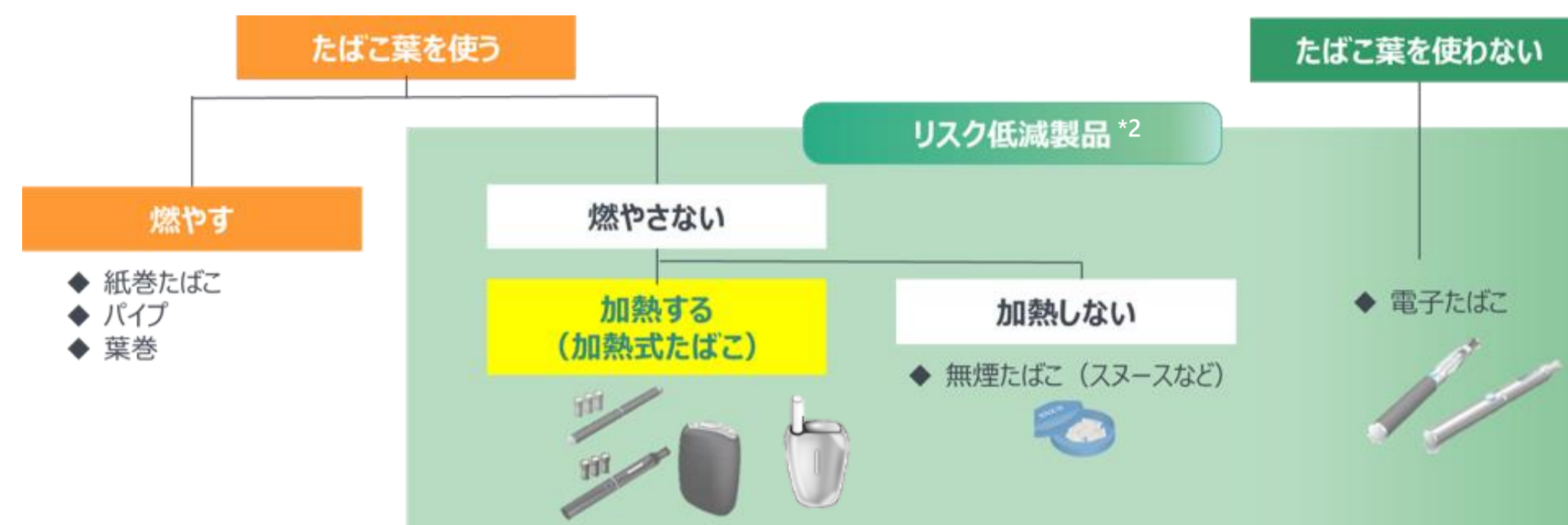
本調査では、紙巻たばこCC,mCCの喫煙から市販加熱式たばこHA,mHA使用に完全に切り替えることによって、たばこ煙に含まれる成分の多くは人への曝露量が低減することが示された。また、測定した多くの成分で曝露量低減の程度は、ベンチマークである市販加熱式たばこHB使用時および禁煙時と同程度であった。加えて、たばこ煙に含まれる成分の人への曝露量について、加熱式たばこのフレーバーによる違いはないことが示唆された。これらの結果は、フレーバーの違いに関わらず、加熱式たばこに完全に切り替えることで、紙巻たばこ喫煙継続時と比べ、喫煙に伴う健康へのリスクを低減できる可能性を示す科学的エビデンスの一つであると考えられる。今後、中長期で使用した場合の生体影響等、更なる研究が必要であると認識している。

REFERENCE

- [1] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke: Established List. Federal Register; Vo. 77, No. 64. April 3, 2012.
- [2] The European Society of Toxicology In Vitro 2022, poster presentation
- [3] Health Canada, 2000. Health Canada - Tobacco Reporting Regulations SOR/2000-273

「加熱式たばこ」とは？

- ◆ 加熱式たばこは、たばこ葉を加熱することで、たばこパイパー^{*1}を発生させる製品
- ◆ たばこ葉を燃やさないため、燃焼による煙は発生しない



*1本発表では、たばこ葉由来の成分を含む蒸気を「たばこパイパー」と呼ぶ

*2本発表では、喫煙に伴う健康リスクを低減させる可能性のある製品を「リスク低減製品」と呼ぶ

調査項目

- 曝露評価指標の測定

米国食品医薬品局が提示する、紙巻たばこの煙に含まれる健康懸念物質の成分リスト^{Ref.*1}等を参考に15種の健康懸念物質を選択し、これら物質またはその代謝物について、呼気中・尿中の量を測定

健康懸念物質	測定マーカー	健康懸念物質	測定マーカー	健康懸念物質	測定マーカー
アクロレイン	3-HPMA	一酸化炭素	呼気中CO	1-ナフチルアミン	1-NA
ベンゾピレン	3-OH-B[a]P	NNK	Total NNAL	2-ナフチルアミン	2-NA
ピレン	1-OHP	NNN	Total NNN	クロトンアルデヒド	3-HMPMA
ベンゼン	S-PMA	アクリロニトリル	CEMA	エチレンオキシド	HEMA
1,3-ブタジエン	MHBMA	4-アミノピフェニル	4-ABP	o-トルイジン	o-Toluidine

- たばこ製品の使用状況の調査

- たばこ製品の使用量
- 尿中のニコチンおよびその代謝物 (Nicotine equivalents) の測定

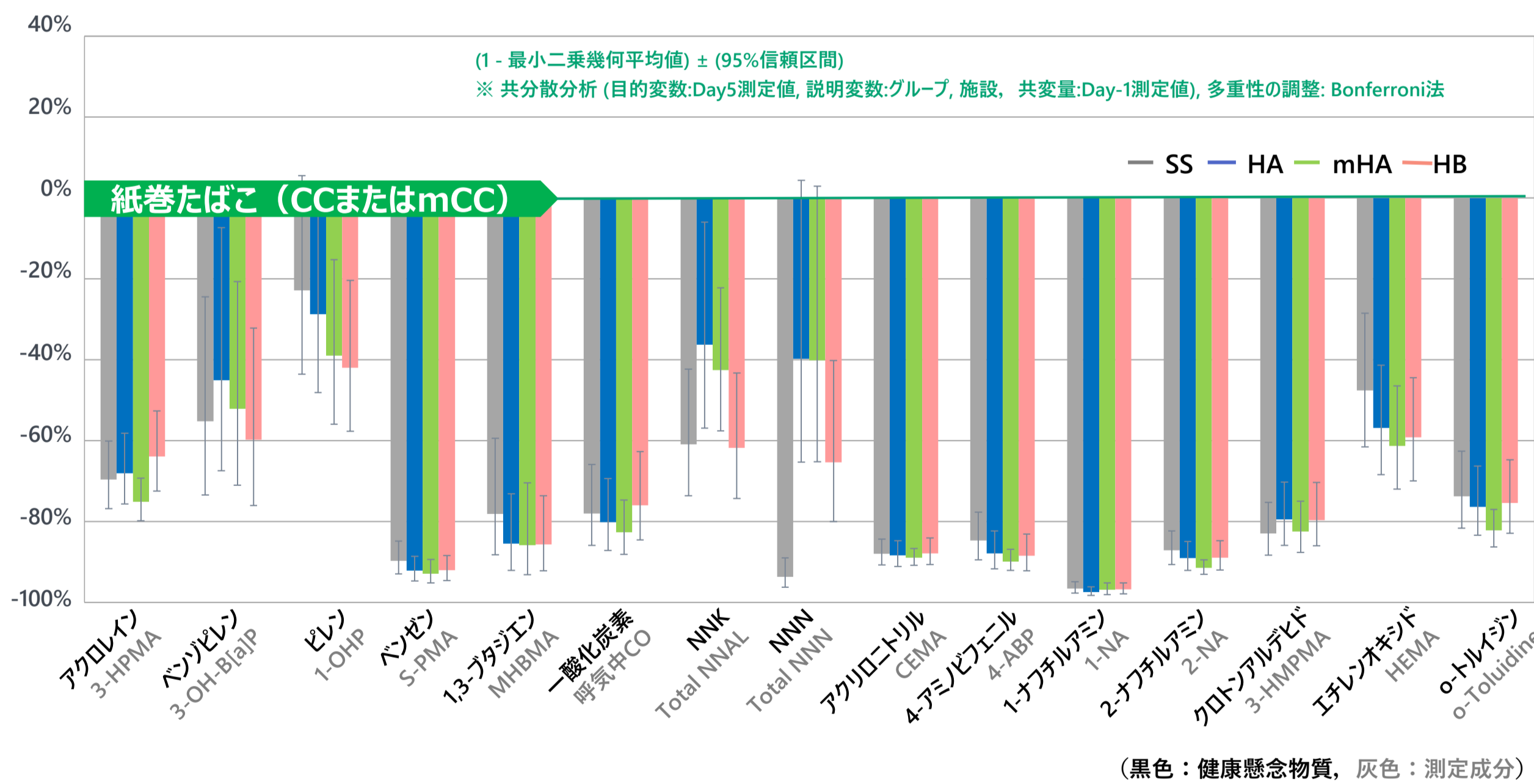
試験たばこ

HA ※: 「Ploom X」用デバイスと、専用のたばこスティック(レギュラー銘柄)との組み合わせ
mHA ※: 「Ploom X」用デバイスと、専用のたばこスティック(メンソール銘柄)との組み合わせ
HB ※: 「IQOS3 DUO」用デバイスと、専用のたばこスティック(レギュラー銘柄)との組み合わせ
CC/mCC: 被験者が日常喫煙している市販紙巻たばこ

※ HAたばこパイパー中成分の化学分析^{Ref.*2}

HAのたばこパイパー中成分のうち、紙巻たばこの主流煙に含まれる健康懸念物質としてFDAが提示している成分^{Ref.*1}ならびにカナダ保健省が健康懸念の観点で報告を義務づけている成分^{Ref.*3}を参照し、43成分を分析した結果、紙巻たばこの主流煙中に含まれている量に比べ顕著な低減が示されている。

加熱式たばこ使用者群および禁煙群における曝露評価指標値の低減割合 (%)



Total NNNを除く、測定したすべての曝露評価指標値において、HA群およびmHA群は、それぞれCC群およびmCC群に比べて統計学的に有意に低値であることが示された。それらのうち、Total 1-OHPを除く13種の曝露評価指標値については、ベンチマークであるSS群およびHB群と同程度に低値であることが示唆された。

また、Total NNNについては、HA群とCC群、mHA群とmCC群との間に統計学的有意差は認められなかった一方、ベンチマークであるHB群ではCC群との間では認められた。しかしながら、統計解析の結果は異なったものの、いずれの加熱式たばこ群においてもSS群と同程度の低減は見られなかった。

- 安全性

試験期間中 (試験たばこ使用開始以降) に報告された有害事象はなかった。

