

## IV. 参考資料

2016年12月にフィリップモリス(PMI)社より米国FDAにリスク修正タバコ製品(MRTP)の申請がなされた。FDAは2018年1月24日～25日にタバコ製品科学諮問委員会を開催するにあたり、PMIの申請文書および関連文献等を精査し概要をまとめた文書を公開した。本文書には、本研究班の成果も引用されている。

以下の文書は、会議用FDAブリーフィング文書の概要を研究班において翻訳（仮訳）したものである。

原文は、以下に公開されている。不十分な点があれば、原文を参照いただきたい。

<https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/TobaccoProductsScientificAdvisoryCommittee/UCM593109.pdf>

**FDA ブリーフィング文書**

**2018 年 1 月 24 日～25 日  
タバコ製品科学諮問委員会（TPSAC）会議**

**リスク修正タバコ製品申請（MRTPA）  
MR0000059-MR0000061  
Philip Morris Products S.A.**

**米国食品医薬品局  
タバコ製品センター  
科学部門**

### 免責事項

添付した本ブリーフィング文書には、タバコ製品科学諮問委員会（Tobacco Products Scientific Advisory Committee : TPSAC）の委員のために米国食品医薬品局（FDA）が作成した情報が記載されている。FDA バックグラウンドパッケージには、FDA の各審査担当者が執筆した評価や結論及び勧告が記載されている。この結論及び勧告は各審査担当者の最終的な見解を必ずしも示すものではなく、また、審査部門又は当科学部門の最終的な見解を必ずしも示すものでもない。当科学部門では、TPSAC の識見及び勧告を得るため、加熱式タバコシステム IQOS と、関連するマールボロ・ヒートスティックの 3 製品に関する Philip Morris Products S.A. のリスク修正タバコ製品申請（Modified Risk Tobacco Product Application : MRTPA）について TPSAC に諮問する。本ブリーフィングパッケージは、申請に関する FDA の決定と関連する課題を必ずしも全て記載したものではないが、代わりに TPSAC での議論のテーマとして FDA が特定した課題に重点を置くことを意図している。FDA は、TPSAC 及びパブリックコメントから入手した情報・助言を検討し、FDA の全審査が完了するまで、対象とする課題に関する決定を下すことはない。ただし、FDA の決定は、TPSAC 会議による議論の対象外とされる課題の影響を受けることがある。これらの資料に記載された情報は、FDA が公式に提供するものではなく、FDA の見解又は方針を表すものでもない。TPSAC への情報提供は、諮問された課題及び疑問を TPSAC が円滑に評価できるようにすることを目的としている。

タバコ製品センター  
科学部門

目次

連絡文書 .....	4
はじめに .....	4
TPSAC で議論すべきトピックス案 .....	6
FDA 審査の予備的な所見 .....	7
I. IQOS 使用の健康リスクと関連するエビデンス .....	7
A. 製品の化学的性質 .....	7
B. 非臨床試験 .....	15
C. 臨床試験 .....	21
II. タバコ使用者に対する影響と関連するエビデンス .....	33
A. 臨床及び行動薬理 .....	33
B. IQOS 使用の疫学 .....	39
C. 計画するラベル、ラベリング、及び広告（リスク修正の主張を含む）がタバコ使用者に及ぼす 影響 .....	47
III. 非使用者に対する影響と関連するエビデンス .....	58
参考文献 .....	65
添付資料 A：リスク修正タバコ製品（MRTP）の法定要件及び FDA 審査プロセスの概要 .....	69
添付資料 B：IQOS システム及びヒートスティックの MRTPA に関する規制手続きの履歴 .....	72
添付資料 C：HPHC 濃度に関する IQOS と 3R4F 標準タバコ及び米国市場で販売されている燃焼 タバコ 31 品目との比較 .....	74

## 連絡文書

日付：	2017年12月22日
宛先：	タバコ製品科学諮問委員会（TPSAC）委員各位
発信者：	Matthew Holman, Ph.D., Director, Office of Science, Center for Tobacco Products, United States Food and Drug Administration
件名：	IQOS システム及びヒートスティックタバコ 3 製品（FDA 提出書類追跡番号：MR0000059、MR0000060、及びMR0000061）に関する Philip Morris Products S.A.のMRTPA を議題とした2018年1月24日～25日会議用FDA プリーフィング文書の概要

## はじめに

まず、TPSAC 委員各位に対して、Philip Morris Products S.A.（PMP S.A.）が提出したリスク修正タバコ製品申請（MRTPA）に関し、FDA への勧告作成にご尽力いただけることにお礼を申し上げます。

FDAは2016年12月5日、PMP S.A.より連邦食品・医薬品・化粧品法（FD&C法）のSection 911(g)(1)及び911(g)(2)に基づく命令を求める旨を記載したMRTPAを受理した。対象製品は、PMP S.A.のIQOS システム及びマールボロ・ヒートスティック、IQOS システム及びマールボロ・スモーズ・メンソール・ヒートスティック、並びにIQOS システム及びマールボロ・フレッシュ・メンソール・ヒートスティックである。MRTPAに関する法定要件の詳細情報については添付資料Aを、IQOSの申請に関する規制手続きの履歴については添付資料Bをそれぞれ参照のこと。

申請者は、IQOS 加熱式タバコシステムが以下の3個の主要部品で構成される「加熱式（heat-not-burn）タバコ製品」と説明している（図1）。

1. **IQOS ヒートスティック**：ヒートスティックにはタバコプラグが入っている。タバコプラグは、細かいタバコ粉末を材料として丸めた成型タバコシートでできている。IQOSホルダーと一体で使用され、プラグを加熱するとエアロゾルが発生するようにデザインされている。フィルター付きの非燃焼タバコである。
2. **IQOS ホルダー**：ヒートスティックをホルダーに挿入し、電子制御式の加熱ブレードを用いてタバコ材料を加熱する。ホルダーは、ホルダーのランプが点滅を開始し、製品が使用可能であることを知らせるまで、ユーザーが一定時間にわたり作動ボタンを押すと作動する。ホルダーは、最長6分間又は吸入14回のいずれか早い時点まで機能するようにデザインされており、その後は再充電と新しいヒートスティックの挿入が必要である。
3. **IQOS 充電器**：充電器は、各回の使用後にホルダーを再充電するために使用する。充電器は、約20回のヒートスティック使用に十分な電力を蓄積し、家庭用電源から再充電可能である。



図1: IQOS 加熱式タバコシステムの構成部品（出所：MRTPA 2.7 項）

IQOS システムの詳細情報については、申請書の3項を参照のこと。

PMP S.A.は、これらの製品を発売するためにリスク修正製品に関する命令（modified risk order）の発行を要求している。

リスク修正の主張#1：

- IQOS システムはタバコを加熱するが、タバコを燃焼させることはない。
- これにより、有害及び潜在的有害化学物質（harmful and potentially harmful chemical）の発生が有意に減少する。
- 科学的な試験によると、紙巻きタバコから IQOS システムに完全に切り替えた場合、タバコ関連疾患のリスクを低減できることが明らかになっている。

リスク修正の主張#2：

- IQOS への完全切替えによる健康被害のリスクは、紙巻きタバコの喫煙を継続した場合よりも低い。

リスク修正の主張#3：

- IQOS システムはタバコを加熱するが、タバコを燃焼させることはない。
- これにより、有害及び潜在的有害化学物質の発生が有意に減少する。
- 科学的な試験によると、紙巻きタバコから IQOS システムに完全に切り替えた場合、有害又は潜在的有害化学物質に対する身体の曝露量が有意に減少することが明らかになっている。

さらに申請者は、規制上紙巻きタバコに分類されることに基づき、法律で義務付けられた紙巻きタバコの警告が本申請の対象製品にも適用されることを認める一方で、知識を深め、正しく理解できるようにすることを意図した代替的な警告を作成し、検証している。

リスク修正タバコ製品の申請3件を議題とする会議の事前検討用資料として、FDA のバックグラウンドパッケージを同封する。このバックグラウンドパッケージは、申請に関する FDA の決定と関連する課題を必ずしも全て記載したものではないが、代わりに TPSAC での議論のテーマとして FDA が特定した課題に重点を置くことを意図している。このパッケージには申請の全体的な検討結果は含まれていない。その代わりにパッケージには、我々が TPSAC に対して具体的な勧告を求めている、現在までの科学的検討において FDA が特定した個別の課題のほか、会議で議論する主要な課題やトピックスの要約が記載されている。

本文書は最終的な所見、勧告、及び結論を示すものではない点、並びに以上の申請の状況に関して規制上の決定はまだ何ら行われていない点に留意する必要がある。実際に、申請を検討する上では、パブリックコメントに加えて、以上の重要課題を含め、申請に関して TPSAC が提示する答申を十分に考慮することが重要である。繰り返しとなるが、本文書には予備的な所見並びに現時点までに検討したデータ及び情報を解釈した結果が記述されている。

後述するように、TPSAC では議論の重点を科学的なトピックスに置く予定である。これは、科学的なトピックスと、提出されたリスク修正に関する情報、個々の使用者の相対的な健康リスク、及び申請対象の製品による市民全体への影響との間に関連性が存在するためである。

## TPSAC で議論すべきトピックス案

FDA は、FD&C 法 Section 911 に規定された承認の法定要件が満たされているか否かを判断するため、MRTPA として提出された科学的な情報を検討している。申請者が提出したエビデンスには以下の内容が含まれている：製品及びその放出物の化学分析データ、製品の毒性学的特性に関する非臨床試験、薬物動態／薬力学（PK/PD）や曝露及び潜在的有害性に関するバイオマーカーの臨床試験、使用実態調査、理解、認識、及び行動意図に関する調査、他国での市販後サーベイランス、並びにその他の科学的情報。また、FDA は Section 911(e)に従い、提出されたパブリックコメントも検討している。

FDA は、TPSAC との議論に以下の議題を提起する予定である。

### 1. IQOS 使用の相対的な健康リスクと関連するエビデンス

- IQOS エアロゾル検査、非臨床試験、IQOS 使用に伴う健康リスクに関する臨床試験の結果の意味合い
- 燃焼タバコからの切替えによる曝露量減少が罹病率及び死亡率の測定可能かつ大幅な低減につながる可能性
- タバコ関連疾患のリスクの観点に立った、潜在的有害性に関するバイオマーカーの変化の解釈

### 2. 提出されたリスク修正の主張の立証と関連するエビデンス

### 3. 提出されたリスク修正のラベリング及び広告、並びに「PMI からの重要な警告（PMI Important Warnings）」に関する消費者の理解と関連するエビデンス

### 4. IQOS 並びに提出されたそのリスク修正のラベリング及び広告がタバコ製品使用者の行動に及ぼす影響と関連するエビデンス

- 米国の喫煙者が IQOS システムの使用を開始する可能性
- 米国の喫煙者が使用を開始した場合に、IQOS に完全に切り替える可能性
- IQOS と燃焼タバコを長期的に併用する可能性と、健康リスクへの影響
- 電子タバコを含め、その他のタバコ製品の使用に対する潜在的な影響

### 5. IQOS 並びに提出されたそのリスク修正のラベリング及び広告がタバコ製品非使用者の行動に及ぼす影響と関連するエビデンス

- 米国の非喫煙者（特に青少年）が IQOS を試用する可能性
- 試用した米国の非喫煙者（特に青少年）が IQOS 又はその他のタバコ製品の使用者として定着する可能性
- 元喫煙者が IQOS によって喫煙を再開する可能性

以下の各項では、MRTPA に記載された特定のエビデンスに関する FDA の予備的評価を要約して示す。この要約には、FDA が TPSAC に対して具体的な勧告を求めている、申請書の科学的検討において FDA が特定した複数の個別課題の考察が記載されている。

## FDA 審査の予備的な所見

### I. IQOS 使用の健康リスクと関連するエビデンス

申請者は、IQOS システム及びヒートスティックの相対的な健康リスクの評価を報告するため、エアロゾルの科学的性質に関する試験、*in vitro* 及び *in vivo* 毒性試験、並びに燃焼タバコからヒートスティックに切り替えた場合に曝露及び潜在的有害性のバイオマーカーに及ぼす影響を評価する臨床試験など、さまざまな試験の結果を提出している。以下では試験の概要とともに、TPSAC での議論の参考としてエビデンスの予備的評価の結果を示す。

申請者は、下記の試験で評価した製品の呼び方として、「加熱式タバコシステム (Tobacco Heating System : THS)」など複数の用語を使用している。2017年3月の申請書改訂において申請者は、THS2.2 が IQOS システムとして発売を計画している製品の試験製品名であると述べた。本項では当該製品について、主として、計画される商品名である「IQOS システム」と呼ぶこととする。

#### A. 製品の化学的性質

##### ヒートスティックの成分

MRTPA の対象である 3 種類のヒートスティックタバコ、すなわち、マールボロ・ヒートスティック (MR0000059)、マールボロ・スムーズ・メンソール・ヒートスティック (MR0000060)、及びマールボロ・フレッシュ・メンソール・ヒートスティック (MR0000061) の外観、一般的な形状、及び寸法は同一である。ヒートスティックのタバコには、再構成したキャストリーフ<sup>1</sup>タバコのみがブレンドされている。この点は燃焼タバコとは対照的であり、燃焼タバコには通常、再構成タバコに加えて、タバコ葉 (鉄管乾燥、バーレー種、オリエンタルタバコ葉) 及び膨張させたタバコなど、ブレンドにその他の種類のタバコが含まれる。再構成タバコは、その他の種類のタバコと比較すると、燃焼中の一酸化炭素、窒素酸化物、及びタバコ特異的ニトロソアミン (TSNA) の生成量が多いことがある (Ding et al., 2008)。

燃焼タバコで一般的にみられるタバコ及びその他の成分に加えて、ヒートスティックはグリセロール (ヒートスティック 1 本当たり 52.3 mg) 及びプロピレングリコール (ヒートスティック 1 本当たり 2.57~2.04 mg) も含有する。グリセロール及びプロピレングリコールは電子タバコ用リキッドの 2 つの主要成分であり、電子タバコ中で加熱するとエアロゾルを発生することから、この点に注目する必要がある。グリセロールが分解すると主としてグリシドール及びアクロレインが生成されるが、プロピレングリコールが分解するとアセトール及び 2-プロペン-1-オールが生成される。電子タバコでは、グリセロール及びプロピレングリコールの両方からホルムアルデヒドが生成される (Sleiman et al., 2016)。後述するように、申請者は 3 種類のヒートスティックに関して、グリセロール、ニコチン、タール、水分、総粒子状物質 (total particulate matter : TPM)<sup>2</sup>、及び 54 種類の有害及び潜在的有害成分 (**harmful and potentially harmful constituent: HPHC**) のエアロゾル中濃度を提出した。報告された HPHC は、燃焼タバコの煙中に存在することが知られている。報告された HPHC には、アクロレイン、ホルムアルデヒドなど、グリセロール及びプロピレングリコールの分解によって生成可能な化合物が含まれている。グリセロール及びプロピレングリコールの熱分解によって生成されることが判明しているその他の化合物 (グリシドール、アセトール、2-プロペン-1-オールなど) の濃度は、初版の申請書には記載されなかった。

<sup>1</sup> タバコ懸濁液 (タバコ粉末、水分、グリセリン、グアーガム、及びセルロース繊維) の成型及び乾燥によって作られる大型のタバコシート。

<sup>2</sup> 凝縮層の煙の質量は、ケンブリッジフィルターパッドを用いた重量測定フィルターによる採取で測定される。



しかし、2017年12月8日に提出された改訂において、申請者は、3種類のヒートスティックのエアロゾル中に含まれるグリシドール及びアセトールの量をケンタッキー標準タバコ（3R4F<sup>3</sup>）と比較した<sup>4</sup>。グリシドール、アセトール、及び2-プロペン-1-オールは、熱分解条件下でグリセロールから生成される可能性が考えられる（Laino et al., 2011）。熱分解は、200～350°Cで開始する熱プロセスであり、この温度はIQOSシステムの加熱温度の範囲内である。

3種類のヒートスティック間でタバコのブレンド及びその他の成分はわずかに異なり、マールボロ・スムーズ・メンソール・ヒートスティック（MR0000060）及びマールボロ・フレッシュ・メンソール・ヒートスティック（MR0000061）がメンソール含有であるのに対して、マールボロ・ヒートスティック（MR0000059）はメンソール非含有である点が主な違いである。メンソールの総含有量は、マールボロ・スムーズ・メンソール・ヒートスティックがヒートスティック1本当たり7.3 mg、マールボロ・フレッシュ・メンソール・ヒートスティックがヒートスティック1本当たり13.6 mgである。米国市場で販売されているメンソール入り紙巻きタバコ23ブランドの調査によると、メンソール含有量の範囲は1本当たり2.9～7.2 mg、平均は1本当たり4.8 mgである（Ai et al., 2016）。マールボロ・スムーズ・メンソール・ヒートスティックのメンソール総含有量は、公表されているメンソール入り紙巻きタバコの上限に位置する。一方、マールボロ・フレッシュ・メンソール・ヒートスティックのメンソール総含有量は上限を89%上回っている。申請者は、エアロゾル中のメンソール濃度を報告している（「修正」HCl法（カナダ強度喫煙法）<sup>5</sup>を用いた場合、マールボロ・スムーズ・メンソール・ヒートスティックがヒートスティック1本当たり1.77 mg、マールボロ・フレッシュ・メンソール・ヒートスティックがヒートスティック1本当たり2.42 mg）。

### エアロゾル及びタバコフィルターの検査

IQOSシステムでは350°C未満の温度でタバコを加熱するのに対して、燃焼タバコでは燃焼によって600°Cに達する。ヒートスティックがより低温で加熱されることを考慮すると、燃焼及び熱分解によって生成されるIQOSシステムのエアロゾル中のHPHC濃度は、燃焼タバコの主流煙中のHPHC濃度よりも著しく低い。燃焼による生成物の例としては、一酸化炭素、二酸化炭素、及び窒素酸化物が挙げられる。熱分解によって生成される化合物にはヘテロサイクリックアミン、ベンゼン、及びトルエンが含まれる（CDC, 2010）。IQOSによって生成されるエアロゾルの化学組成の詳細な特性は不明である。IQOSシステムにおいて化合物は、燃焼タバコのように燃やされるのではなく、エアロゾル中に直接放出される可能性がある。タバコ葉成分は、グリセロール及び水分によってタバコから抽出され、エアロゾル中へと直接放出されると考えられる。同様に、香料及び添加物も350°C以下の温度でエアロゾル中に直接放出されうる。さらに、ヒートスティックが高濃度で含有するグリセロールについては、その熱分解によって生成される化合物がIQOSのエアロゾル中で認められる可能性がある。

PMP S.A.は、申請書の3.3.2項において、商業生産条件下で製造されたIQOSシステム及び3種類のヒートスティック（マールボロ・ヒートスティック、マールボロ・スムーズ・メンソール・ヒートスティック、及びマールボロ・フレッシュ・メンソール・ヒートスティック）のタール、ニコチン、及び一酸化炭素（TNCO）、並びにHPHC分析に関する以下の3つの個別データセットを提出した。

<sup>3</sup> ケンタッキー標準タバコ3R4Fは、全ての標準タバコの中で最大濃度のニコチン、タール、及びHPHCを含有する。

<sup>4</sup> FDAは、TPSAC会議においてこれらの所見に関して詳細を説明する予定である。

<sup>5</sup> Canadian Intense smoking regimen（カナダ強度喫煙法、HCl法）：一吸煙量55 mL、吸煙間隔30秒、吸煙時間2秒、通気孔100%閉鎖。修正HCl（カナダ強度）喫煙法：一吸煙量55 mL、吸煙間隔30秒、吸煙時間2秒、通気孔開放。

- a. 試験#1：TNCO 収量（ISO 喫煙法を使用）<sup>6</sup>。
- b. 試験#2：「FDA 18 + 6」；エアロゾル中の HPHC 18 種類（ISO 喫煙法及び HCl 喫煙法を使用）及びタバコフィルター中の HPHC 6 種類の収量<sup>7</sup>。
- c. 試験#3：「PMI-58」；54 種類の HPHC（HCl 喫煙法を使用）+グリセロール、ニコチン、タール、TPM、及び水分の収量。

申請者は、ヒートスティック PMI-58 データセットの HPHC の量と、3R4F に関して入手したデータとを比較している。比較は単位当たりで行われ（ヒートスティックのエアロゾル中の量と紙巻きタバコの主流煙中の量との比較）、ニコチン濃度による正規化も行われた<sup>8</sup>。申請書の 6.1.1.3.2 項において、申請者は 3 種類のヒートスティック様式全ての PMI-58 データセットをもとに、エアロゾル中の HPHC 18 種類の量を、Philip Morris USA の 31 品目の紙巻きタバコから生じた主流煙中における量の中央値と比較した。

表 1 に、多様な分析全体を通して得られた結果の概要を示す。データは、ヒートスティック 1 本当たりの量として、ニコチンによって正規化して表示する。マールボロ・ヒートスティック、マールボロ・スムーズ・メンソール・ヒートスティック、及びマールボロ・フレッシュ・メンソール・ヒートスティックの TNCO 及び HPHC 収量は、燃焼タバコよりも少ない。

表 1：紙巻きタバコ煙中と比較した場合のヒートスティックエアロゾル中の成分濃度の低下（データ出所：MRTPA 3.3.2.1.2 項、3.3.2.2.2 項、3.3.2.3.2 項、6.1.1.3.4 項、及び Ghosh et al, 2014）

Constituent	Test Product	Comparator Product	Reduction (%)			
			ISO Smoking Regimen		Canadian Intense Smoking Regimen	
			On Unit Basis <sup>a</sup>	On Nicotine Basis <sup>b</sup>	On Unit Basis <sup>a</sup>	On Nicotine Basis <sup>b</sup>
Tar <sup>c,d</sup>	Marlboro HeatStick	3R4F	45%	11%	56%	36%
		Commercial cigarette	38%	16%	51%	40%
Nicotine	Marlboro HeatSticks Marlboro Smooth Menthol HeatSticks Marlboro Fresh Menthol HeatSticks	3R4F	-		28–36%	
	Marlboro HeatStick Marlboro Smooth Menthol HeatSticks	Mean of combusted cigarettes in the US market	-		36–42%	

<sup>6</sup> ISO 喫煙法：一吸煙量 35 mL、吸煙間隔 60 秒、通気孔開放。注：ヒートスティックに通気孔はない。

<sup>7</sup> 申請者が説明するように、検査対象の HPHC は、Draft Guidance for Industry: Reporting Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke Under Section 904(a)(3) of the FD&C Act の要約リストに基づいている。

<sup>8</sup> 申請者は、IQOS ヒートスティックのエアロゾル中の HPHC 濃度と紙巻きタバコの煙中の濃度とを、ニコチン 1 mg 当たりで比較している。同量のニコチンを摂取するために、使用者は紙巻きタバコよりも多量のヒートスティックを喫煙する可能性があることから、この点は非常に重要である。

Constituent	Test Product	Comparator Product	Reduction (%)			
			ISO Smoking Regimen		Canadian Intense Smoking Regimen	
			On Unit Basis <sup>a</sup>	On Nicotine Basis <sup>b</sup>	On Unit Basis <sup>a</sup>	On Nicotine Basis <sup>b</sup>
Carbon Monoxide (CO)	<i>Marlboro HeatSticks</i> <i>Marlboro Smooth</i> <i>Menthol HeatSticks</i> <i>Marlboro Fresh</i> <i>Menthol HeatSticks</i>	3R4F	-	-	99%	98%
	<i>Marlboro HeatSticks</i> <i>Marlboro Smooth</i> <i>Menthol HeatSticks</i>	Mean of combusted cigarettes on the US market	-	-	99%	98%
53 HPHCs (excluding CO) <sup>e</sup>	<i>Marlboro HeatSticks</i> <i>Marlboro Smooth</i> <i>Menthol HeatSticks</i> <i>Marlboro Fresh</i> <i>Menthol HeatSticks</i>	3R4F	-	-	47 – 99.9%	25 – 99.8%
16 HPHCs (excluding CO) <sup>e</sup>	<i>Marlboro HeatSticks</i> <i>Marlboro Smooth</i> <i>Menthol HeatSticks</i>	Mean of combusted cigarettes on the US market	-	-	69 – 99.9%	54 – 99.8%

<sup>a</sup>Data per unit; concentration in *HeatStick* aerosol vs. concentration in cigarette smoke.

<sup>b</sup>Data normalized by nicotine; concentration in *HeatStick* aerosol per mg of nicotine vs. concentration in cigarette smoke per mg of nicotine.

<sup>c</sup>Ghosh et al., 2014

<sup>d</sup>The tar produced by the *IQOS* system contains larger amount of water and glycerol compared to the tar from combusted cigarettes (Schaller et al., 2016)

<sup>e</sup>See Appendix C for full list of HPHCs

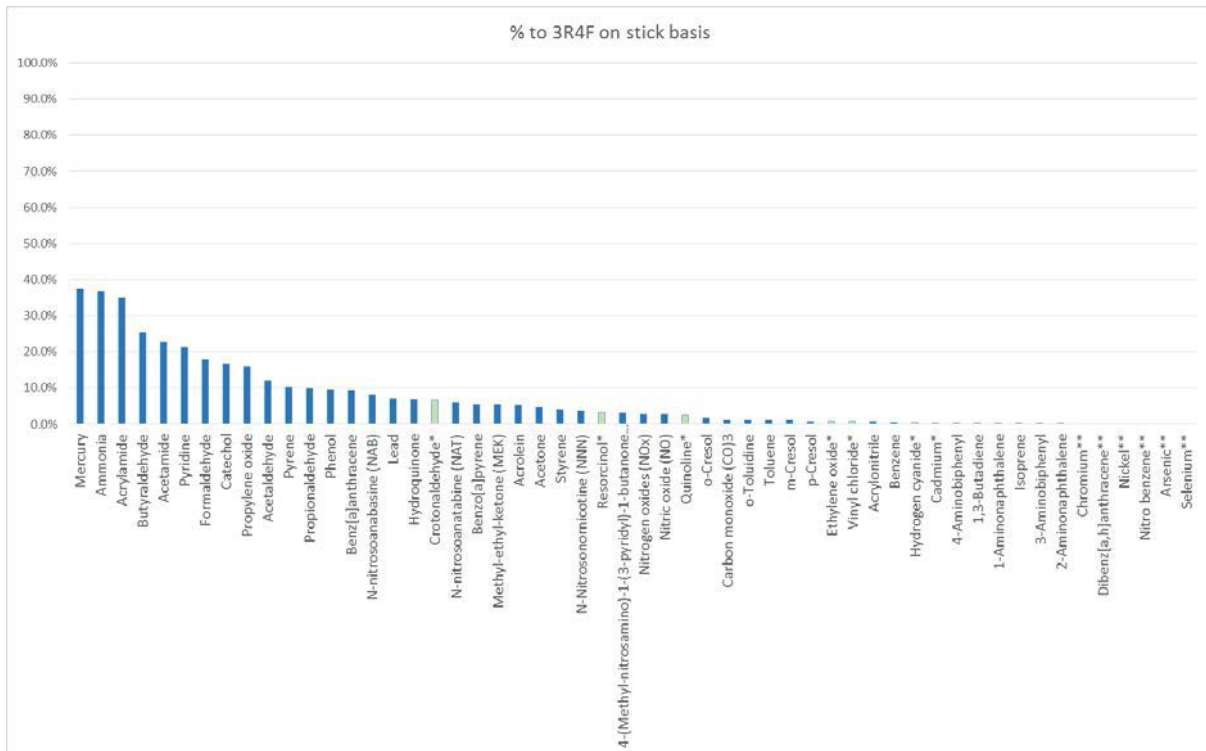


図2：標準タバコ 3R4F と比較した場合の マールボロ・ヒートスティックの HPHC 54 種類の減少 (出所：MRTPA 3.3.2.1.2 項)。MRTPA 3.3.2.2.2 項には マールボロ・スムーズ・メンソール・ヒートスティック、MRTPA 3.3.2.3.2 項には マールボロ・フレッシュ・メンソール・ヒートスティックに関して同様のグラフが記載されている。

図2に、標準タバコ 3R4F と比較した場合の マールボロ・ヒートスティックの HPHC 54 種類の減少率を示す。添付資料 C において、3R4F 標準タバコ、米国市場で販売されている燃焼タバコ 31 品目、及び 3 種類の マールボロ・ヒートスティックそれぞれの IQOS エアロゾルに関して、報告された全ての HPHC の平均推定値を比較する。

ヒートスティックのエアロゾル中の TPM は、燃焼タバコより 20~32%多い。IQOS システムによって生成される TPM の組成は、標準タバコ 3R4F によって生成される組成とは異なる。IQOS システムによって生成される TPM の成分が水分 76%及びグリセロール 10%であるのに対して、標準タバコ 3R4F によって生成される TPM の成分は水分 32%及びグリセロール 5%である (Schaller et al., 2016)。

ヒートスティックに含まれるタバコのブレンド及びタバコ以外の成分により、エアロゾル中において一定の化合物の濃度が上昇する可能性がある。例えば、ヒートスティックに含まれる再構成タバコでは、より高濃度の NNN 及び NNK が生成されることが考えられる。さらに、高濃度のグリセロール及びプロピレングリコールによって、エアロゾル中のホルムアルデヒド、アクロレイン、一酸化炭素、及び窒素酸化物の濃度が高まる可能性がある。これらの成分に関する申請者のエアロゾル検査の結果を以下に示す。

ホルムアルデヒド及びアクロレイン：ホルムアルデヒド及びアクロレインは、グリセロール及びプロピレングリコールによって生成される (Sleiman et al., 2016)。ヒートスティック中のグリセロール及びプロピレングリコールの濃度は紙巻きタバコよりも高いにもかかわらず、ヒートスティックのエアロゾル中におけるアクロレイン及びホルムアルデヒドの濃度は紙巻きタバコ煙中よりも低い。紙巻きタバコ煙中と比較すると、ヒートスティックのエアロゾル中におけるアクロレイン濃度は 89~95%低く、ホルムアルデヒド濃度は 66~91%低い。

**NNN 及び NNK:**紙巻きタバコ煙中と比較すると、ヒートスティックのエアロゾル中における NNN 及び NNK の濃度は 92～98%低い。CDC の試験によると、バーレー種及び再構成タバコの主流煙には、ブライ種及びオリエン種タバコよりも非常に高濃度の TSNA が含まれる (Ding et al., 2008)。NNN 及び NNK は、タバコの加工、乾燥処理、及び保存の過程において、タバコ (植物) に存在するアルカロイドのニトロソ化によって生成される。PMP S.A.の科学者である Schaller ら (Schaller et al., 2016) は、IQOS システムにおける HPHC の生成に対するタバコブレンドの影響を調査し、「TSNA 濃度の低いタバコを選択することで、これらの HPHC に対する曝露量が減少するはずである」と述べた。より低温でタバコを加熱することから、IQOS システムのエアロゾル中の NNN 及び NNK 濃度は低くなると考えられるが、濃度低下の大部分は、TSNA を生成する傾向が低いタバコブレンドの選択及び窒素肥料の使用抑制に起因する可能性が高い (CDC, 2010)。

**一酸化炭素及び窒素酸化物:**紙巻きタバコの主流煙中と比較すると、ヒートスティックのエアロゾル中における一酸化炭素及び窒素酸化物の濃度は 97～99%低い。再構成タバコは、燃焼中に高濃度の一酸化炭素及び窒素酸化物を生成する可能性がある (Ding et al., 2008)。一酸化炭素は、より高い燃焼温度範囲 (350°C 超) で酸化反応により生成される (Bekki et al., 2017)。

**アンモニア及びアクリルアミド:**紙巻きタバコの主流煙中と比較すると、ヒートスティックのエアロゾル中におけるアンモニア及びアクリルアミドの濃度は 63～68%低い。IQOS システムのエアロゾル中におけるアンモニア及びアクリルアミド濃度は低いが、一酸化炭素などのその他の HPHC で認められるほど低下は顕著ではない。アンモニア及びアクリルアミドは、180～210°C でアミノ酸が熱分解されることによって生成される可能性がある (Moldoveanu, 2010; Stadler et al., 2002)。アンモニア及びアクリルアミドはいずれも、IQOS システムの操作温度で生成される可能性がある。

申請者は、2017年12月8日付の改訂において、ヒートスティックのエアロゾルの化学組成と、3R4F に関してデータが得られた特定の化学物質の量とを比較する非標的試験について記述した。この非標的試験は、エアロゾルの完全な化学組成の同定及び半定量化に向けてスクリーニングする追加的な試験であった。初版の MRTP 申請書に記載された試験は、特定の HPHC 固有のものであった。申請者は、ヒートスティックのエアロゾル中において 3R4F の煙中よりも多量に存在する化合物として、マールボロ・ヒートスティックで 53 種類、マールボロ・スムーズ・メンソール・ヒートスティックで 60 種類、及びマールボロ・フレッシュ・メンソール・ヒートスティックで 62 種類を同定した。同定された化学物質には、グリシドール、アセトール、及びプロピレングリコールが含まれる。ヒートスティックのエアロゾル中におけるグリシドール、アセトール、及びプロピレングリコールの量は、3R4F の煙中よりもそれぞれ 108～295%、35～67%、及び 383～638%多い。FDA は、TPSAC 会議においてこれらの所見に関して詳細を説明する予定である。

### **FDA による独立検査**

MRTPA によって提出された化学的・物理的データを検証するため、2017年10月に FDA の Southeast Tobacco Laboratory (STL) において、主流エアロゾル中のタール、ニコチン、アクロレイン、ホルムアルデヒド、及びベンゾ[a]ピレン、並びにタバコフィルター中のアンモニア、NNN、及び NNK の分析検査を実施した。検査対象の成分は、ヒートスティックの特性に基づいて選択した。例えば、アクロレイン及びホルムアルデヒドはヒートスティックにおいてグリセロールが高濃度であることに基づいて選択した。NNN 及び NNK は、ヒートスティックが再構成タバコを含有することを理由に選択した。ベンゾ[a]ピレンと、ベンゾ[a]ピレン以外の多環芳香族炭化水素 (PAH) 及び PAH 全体との間に強い関連性が存在することから、PAH の代替としてベンゾ[a]ピレンを選択した (Vu et al, 2015)。申請者の分析方法と、STL が使用した方法との間にはいくつ

かの差異が存在する（例えば、エアロゾルの検査に関して、申請者は 20 ポート・リニア喫煙装置を使用したのに対して、STL は電子タバコ用喫煙装置を使用した）。データの予備的評価によると、STL が測定した IQOS エアロゾル中におけるアクロレイン、ホルムアルデヒド、及びベンゾ[a]ピレンの濃度は、申請者が報告した値よりも高いことが示されたが、これら 3 種類の HPHC 濃度は標準タバコ 3R4F の主流煙中の濃度よりも依然として著しく低い。3R4F と比較すると、エアロゾル中ではアクロレイン及びベンゾ[a]ピレンの 90%超の低下、並びにホルムアルデヒドの 80%超の低下が認められた。STL が測定したタール及びニコチンの濃度は、申請者が報告した値と同程度であった。最後に、STL が測定したヒートスティックのタバコフィルター中におけるアンモニア、NNN、及び NNK の濃度は、申請者が報告した値と同程度であった。

### 公表文献の検討

FDA では、公表された査読済み文献を検索し、加熱式タバコ製品の化学分析に関して報告されている試験をさらに 4 件特定した。これらの試験の主要な所見を以下に要約して示す。

Auer ら（2017）は、330°C の IQOS システム及びヒートスティックの主流エアロゾル中と 684°C の燃焼タバコの主流煙中との間において、8 種類の揮発性有機化合物（volatile organic compound : VOC）、16 種類の PAH、3 種類の無機化合物、及びニコチンの濃度を比較した。主要データの概要を表 2 に示す。

表 2：Auer ら（2017）及び PMP S.A. の MRTPA による、紙巻きタバコ煙中と比較した場合のヒートスティックエアロゾル中の主要成分濃度の割合（データ出所：MRTPA 3.3.2.1.2 項、3.3.2.2.2 項、3.3.2.3.2 項、及び 6.1.1.3.4 項）

Compound	Auer et al. (2017)				Proportion of the Chemical in Heat-Not-Burn Cigarette Compared with Combusted Cigarette (%)	PMP S.A. Proportion of the Chemical in Heat-Not-Burn Cigarette Compared with Combusted Cigarette (%)
	Heat-Not-Burn Cigarette		Combusted Cigarette			
	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N		
Acenaphthene (ng/cigarette)	145 (54)	4	49 (9)*	7	295	NA
Acrolein (µg/cigarette)	0.9 (0.6)	2	1.1	1	82	5-7
Formaldehyde (µg/cigarette)	3.2 (2.7)	5	4.3 (0.4)	2	74	11-22

\*Value reported in Vu et al., 2015.

FDA 審査担当者と論文著者との私信により、Auer らは、分析実施にあたり修正 ISO 喫煙法によって主流エアロゾルを採取するため、著者の施設内で設計した喫煙装置を使用したことが判明した。著者は、推奨される ISO 喫煙法の一吸煙量（35 mL）を用いたが、修正 HCl 喫煙法と同様に 1 分間に 2 回、6 分間にわたって吸煙した（12 回）。また、著者は、一般的な使用者の行動を厳密に再現する喫煙条件を使用したとも述べた。著者の喫煙装置及び喫煙法は、申請者の喫煙装置及び喫煙法とは異なる。Auer らは 2 日連続で分析を実施したが、一部のデータの反復回数は過少であった。論文の発表データの反復回数は適切ではなく、アセナフテンなど、紙巻きタバコの一部化合物の検査がデータに含まれていない。さらに、使用した方法の選択性が低いため、アセナフテンなどの一部化合物の同定は確認不可能である。発表データは、IQOS 製品と燃焼タバコとの間における HPHC 濃度の比較には不十分であると考えられる。Auer らの試験には、検査基準サ



ンプルが不十分、反復回数が少ない、一部の分析方法における選択性の不足など、分析上の重大な問題が存在する。これに対して、申請者の方法に関して特に問題は認められていない。

PMP S.A.の科学者である S.Maeder 及び M. Peitsch は、2017年5月30日に pmiscience.com において Auer らの試験に関するコメントを発表した。コメントの内容は、Auer らのデータ及び方法に関する検討結果であった。Auer らにより高濃度のアセナフテンが報告されたことについて、PMP S.A.の両研究者は以下のように述べた：「アセナフテンは我々が通常定量化する 58 種類の物質リストに含まれておらず、また、(最も広範なリストである FDA の 93 種類を含め) 規制当局のいずれのリストにも掲載されていない。ただし、アセナフテンは、我々が 3R4F の煙中で測定したことがあるが、IQOS エアロゾル中では検出できなかった化合物である」。

Farsalinos ら (2017) は、IQOS、電子タバコ (EC)、及び市販の紙巻きタバコ間でニコチン濃度を比較した。論文では、「カナダ保健省の強度喫煙法(HCI 法)を使用して検査した場合、加熱式タバコ製品 (IQOS) がエアロゾルに送達するニコチンの濃度は電子タバコより高かったが、紙巻きタバコより低かった」と結論付けた。

Savareear ら (2017) は、香料及び芳香剤、湿潤剤、天然物質、及び可塑剤を含め、ヒートスティックのエアロゾル中で同定された化合物 205 種類のリストを報告した。論文には、過去に紙巻きタバコの煙中で報告されたことがない化合物 82 種類 (うち 43 種類は過去にタバコ葉において報告されている) のリストが掲載されている。タバコ葉中の存在が知られている化合物がエアロゾル中で認められたことは、燃焼タバコのように燃焼や熱分解がなくても、加熱式製品の過熱プロセスによってタバコ成分がエアロゾル中に放出される可能性を示唆している。Savareear らは、ヒートスティックのエアロゾルの化学組成は燃焼性製品の煙よりも非常に単純であると述べた。しかし、ヒートスティックのエアロゾルの詳細な特性は不明である。

最後に、Bekki ら (2017) は、IQOS 製品と標準タバコ 1R5F 及び 3R4F 間で、主流煙中及びタバコフィルター中のニコチン、タール、一酸化炭素、及び TSNA<sup>9</sup>の濃度を比較した。ヒートスティックエアロゾル中の一酸化炭素濃度は、紙巻きタバコの主流煙中よりも 99%低いことが認められた。この論文で報告された NNN 及び NNK の減少 (それぞれ 90~94%及び 87~95%) は申請者が報告した減少 (NNN : 93~97%、NNK : 92~98%) よりも小さかったが、IQOS エアロゾル中の濃度は紙巻きタバコ煙中よりも著しく低かった。

## 要約と結論

申請者は MRTPA において、IQOS システムはタバコを燃焼させるのではなく、加熱するため、HPHC の濃度が大幅に低下すると主張している。ヒートスティックに由来するエアロゾル中の HPHC 濃度は紙巻きタバコの主流煙中よりも低かった。ヒートスティックと紙巻きタバコを単位当たりで比較すると IQOS システムの HPHC は 54~99.9%少なく、ニコチン濃度によって正規化すると 25~99.8%少なかった。STL が実施した独立検査によって、ヒートスティックに由来するエアロゾル中の特定 HPHC の濃度が紙巻きタバコの主流煙中よりも低いことが確認された。

IQOS システムは 350°C 未満の温度でタバコを加熱するため、燃焼及び熱分解により生成される化合物の濃度は燃焼タバコより著しく低いと予想される。しかし、依然としてその他の化合物がエアロゾル中に存在すると考えられる。このような化合物の例として以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：グリセロール及びプロピレングリコールの熱分解によって生成され、350°C 以下で蒸発する化合物；蒸発によって未変化の状態 IQOS システムからエアロゾルに移行する化合物；350°C 以下では燃焼・蒸発しない農薬。申請者は、2017年12月8日付の申請書

<sup>9</sup> NNN、NAT、NAB、及び NNK。

改訂において、ヒートスティックのエアロゾル中の濃度が標準タバコ 3R4F の煙中よりも高い 53～62 種類の化合物を特定した。特定された化合物には、プロピレングリコールのほか、グリセロール、グリシドール、及びアセトールの既知の分解生成物が含まれる。グリセロール、アクロレイン、及びホルムアルデヒドの熱分解より生成されるさらに 2 種類の化合物について、STL が独立検査を実施した。STL が IQOS システムのエアロゾル中で測定したアクロレイン及びホルムアルデヒドの濃度は、紙巻きタバコの煙中よりも著しく低かった。

## B. 非臨床試験

### HPHC 及びエアロゾル成分

上記に要約したように、3 種類のヒートスティックによって生成され、測定された HPAC 54 種類全てに関して、タバコ 1 本当たりで比較すると 3R4F タバコよりも大幅に減少した。しかし、結果を踏まえると、ヒートスティック 10 本を消費すると、使用者は紙巻きタバコ 1～3 本を使用した場合に相当する濃度のアセトアルデヒド、アセトアミド、アクリルアミド、アンモニア、ブチルアルデヒド、カテコール、ホルムアルデヒド、水銀、酸化プロピレン、及びピリジンに曝露することになる。ホルムアルデヒドはヒトに対する発癌性があるとされる一方で、アセトアルデヒド、アセトアミド、アクリルアミド、ブチルアルデヒド、カテコール、及び酸化プロピレンはヒトに対する発癌の可能性があるとされる。上記の HPHC など、変異原性を有する発癌性物質の場合、発癌性は低用量領域の用量・反応モデルをもとに線形外挿によって評価される。このモデルを使用すると、曝露量の増加に伴って発癌リスクは必ず上昇する。2017 年 12 月 8 日付の申請書改訂において、申請者は追加的なエアロゾル検査情報を提出したが、これによると、ヒートスティックエアロゾル中には毒性学的に懸念される化合物が標準タバコの煙中よりも多量に存在することが示された。この点に関して TPSAC 会議でさらに議論する予定である。

### In Vitro 及び器官培養試験

申請者は、レギュラー及びメンソール IQOS ヒートスティックに関して、OECD ガイドラインに基づく *in vitro* 細胞毒性及び変異原性試験（ニュートラルレッド取込み試験 [NRU]、マウスリンホーマ試験 [MLA]、及び Ames 試験）を実施し、3R4F タバコと比較した結果を提出した。NRU、MLA、及び Ames 試験で使用したタバコ煙及びエアロゾルは、HCl 喫煙法を用いて発生させた。各ヒートスティックについて約 12 回、3R4F タバコについて約 10 回吸煙した。しかし、捕集方法は製品種類間で異なっていた。例えば、エアロゾルの各採取セッションにおいて使用した製品本数（ヒートスティック 5 本、紙巻きタバコ 4 本）、採取の「累積」回数（ヒートスティック 35 回、紙巻きタバコ 4 回）、気相／蒸気相（GVP）採取のためのリン酸緩衝液（PBS）の量（ヒートスティック 26 mL、紙巻きタバコ 36 mL）に差異があった。

NRU 試験では哺乳類細胞株に対する細胞毒性を検出する。ニコチン収量によって正規化すると、IQOS の TPM 及び GVP の細胞毒性は、3R4F の TPM 及び GVP よりも 90% 低かった。MLA では哺乳類細胞株に対する変異原性を検出する。3R4F の TPM の最小遺伝毒性量（LOGEL）は、IQOS の TPM の 15～30 分の 1 であった。3R4F の GVP の LOGEL は、IQOS の GVP の 8～24 分の 1 であった。以上の結果は、MLA において検出可能な変異を生じるために必要な紙巻きタバコ煙の量が IQOS のエアロゾルよりも少ないことを示している。Ames 試験では細菌に対する変異原性を検出する。3R4F の TPM は、サルモネラ菌 5 株中 3 株（TA98、TA1537、及び TA100）で変異原性が認められたが、いずれも +S9 条件下の代謝活性化の場合のみであった。これに対して、レギュラー及びメンソール IQOS 製品の TPM については、代謝活性化の有無を問わず、5 株のいずれにおいても変異原性は認められなかった。Ames 試験では IQOS 又は 3R4F タバコの GVP は評



働されなかった。これらの *in vitro* 試験から得られる結論は試験法の制約の影響を受ける点に留意することが重要である。例えば、Ames 試験では DNA と直接相互作用する変異原に起因する DNA の損傷を確実に検出できるが、これらの試験法で使用される菌種には哺乳類の細胞が有する複雑な DNA 修復メカニズムは存在しない。特に、IQOS エアロゾル中でも認められる、紙巻きタバコの煙中に存在する一部の変異原性化合物（例：アセトアルデヒド、ホルムアルデヒド、ベンゼン）は、Ames 試験では弱い陽性反応を示したり、陰性反応を示したりするが、ヒトに対しては発癌可能性、あるいは発癌性がある、として知られている。

申請者は、それぞれ個別に実施された *in vitro* 器官培養試験 5 件のデータを提出した。これらの試験は、レギュラーのヒートスティックに由来する IQOS エアロゾルがヒトの歯肉、頬側、鼻、気管支、及び冠動脈の上皮培養物に及ぼす影響を 3R4F タバコと比較・評価するものであった。結果によれば、3R4F タバコの煙と比較すると、IQOS エアロゾルへの曝露がヒトの歯肉、頬側、鼻、気管支、及び冠動脈の上皮培養物における病態生理学的な変化及び副作用に及ぼす影響は小さいことが示された。例えば、3R4F タバコの煙により気管支上皮に重大な細胞毒性及び組織学的変化を生じ、72 時間以上にわたって持続したのに対して、IQOS エアロゾルの影響は少なく、より軽度であった。鼻、頬側、及び歯肉の細胞培養物においても同様の結果が認められた。また、冠動脈の細胞培養物では、3R4F タバコの煙よりもかなり高い濃度の IQOS エアロゾルのみにおいて、細胞接着の亢進及び単球遊走の抑制が認められた。同様に、IQOS エアロゾルにより頬側の細胞培養物において炎症誘発作用及び病態生理学的な副作用が生じることがあり、また、歯肉の細胞培養物では酸化ストレスに対する反応が変化するが、これらの変化は 3R4F タバコの煙による作用ほど著明ではなく、総じて高濃度で認められた。申請者は、IQOS エアロゾルに対する急性曝露後の回復のエビデンスも提出したが、消費者は製品を継続的に使用すると予想されることから、これらのデータの関連性は不明である。さらに、器官培養試験はヒトドナー 1 名に由来する組織サンプルへの単回曝露に基づくものであった。ユーザー集団の多様性を考慮すると大きな変動が予想されるため、ドナー 1 名に由来する細胞から入手したデータはこの変動を反映していない可能性がある。以上の試験のみでは、*in vivo* での長期的な慢性曝露を通して IQOS が誘発する変化がこれらの組織に対してどのような影響を及ぼすかという疑問は解消しない。

### **SD ラットを用いた 90 日間鼻部吸入試験**

申請者は、それぞれ個別に実施された 90 日間の鼻部吸入試験 2 件の結果を提出した。これらの試験は、雌雄のスプラグドローリー (SD) ラットを使用し、OECD ガイドライン 413 に基づき 42 日間の曝露後回復期間を設けて実施された。1 件目の試験では、IQOS レギュラーヒートスティックによって生成されたエアロゾルへの亜慢性曝露 (6 時間/日、5 日間/週、13 週間) によって誘発された毒性について、3R4F タバコによって生成された主流煙又は濾過空気 (偽対照) と比較するようにデザインされた。標的雰囲気 (吸入チャンバー) ニコチン濃度は、IQOS レギュラーエアロゾルが 15、23、及び 50 µg/L、3R4F タバコの煙が 8、15、及び 23 µg/L であった。IQOS エアロゾルの曝露濃度は、過去に実施されたげっ歯類を用いた用量範囲設定試験に基づいており、同試験ではニコチンの最大耐容濃度が 50 µg/L、紙巻きタバコ煙による一酸化炭素の最大耐容曝露量がニコチン 23 µg/L 相当と定められた。IQOS エアロゾル中の一酸化炭素濃度が低いため、3R4F タバコの 2 倍量の IQOS エアロゾルにげっ歯類を曝露させることが可能である。2 件目の試験は、IQOS ヒートスティックの毒性プロファイルがメンソールによって変化するか否かを評価するようにデザインされた。この試験では、1 日 6 時間、週 5 日間、13 週間にわたり、3R4F タバコの主流煙、メンソール入り紙巻きタバコ 2 種類 (1XMIS 及び 2XMIS) の煙、又は IQOS メンソールヒートスティックのエアロゾルにラットを曝露させた。IQOS メンソールエアロゾルの標的雰囲気ニコチン濃度は 15、23、及び 50 µg/L とし、3 種類の紙巻きタバコ全てについてニコチン濃度 23 µg/L を使用した。メンソール曝露濃度は、IQOS メンソールエアロゾルが 32、50、及び 100 µg/L、3R4F タバコが 0 µg/L、1XMIS タバコが 56 µg、2XMIS タバコが 80 µg/L であった。両試験では、

一般毒性評価項目の測定に加えて、特定の器官を対象とした「オミックス」（例：ゲノミクス、リピドミクス、トランスクリプトミクス）分析に使用する動物サブセットも組み入れた。

両試験でニコチン 50 µg/L に曝露させた動物では振戦が発現した。全 IQOS 曝露群における一酸化炭素ヘモグロビン (HbCO) の血漿中濃度は偽対照群 (3%) と同程度であったが、紙巻きタバコ煙曝露群の同濃度は 10~27% の範囲であった。ニコチン及びコチニンの血漿中濃度は IQOS メンソール試験のみに測定され、それぞれ 200~1200 ng/mL 及び 500~1400 ng/mL の範囲であった。尿中コチニン濃度 (両試験において測定) は 20~175 µmol/L の範囲であった。IQOS レギュラー及びメンソール全曝露群における NNK、アクロレイン、ベンゼン、及びアクリロニトリルの尿中曝露バイオマーカー (BoE; それぞれ総 NNAL、HPMA [3-ヒドロキシプロピルメルカプツール酸]、SPMA [S-フェニルメルカプツール酸]、及び CMEA [2-シアノエチルメルカプツール酸]) は、偽対照と同程度であった。これに対して、紙巻きタバコ煙曝露群では濃度依存的な増加が認められた。3R4F に曝露した動物において呼吸数の濃度依存的な減少がみられたが、IQOS レギュラー及びメンソールに曝露した動物では影響は認められなかった。毎分換気量、換気中及び最大吸気流速は紙巻きタバコ煙によって悪影響を受けたが、IQOS レギュラーヒートスティックの影響を受けなかった (技術的なエラーのため、メンソール試験のデータは記録されなかった)。気管支肺胞洗浄液 (BALF) 内の免疫細胞浸潤及び非特異的炎症バイオマーカーは、全ての紙巻きタバコ煙曝露群の方が IQOS 曝露群よりも大幅に増加した。肺疾患と密接に関連する酵素の 1 つであるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) (Hiroyuki, 2002) は、IQOS に曝露した動物及び紙巻きタバコに曝露した動物のいずれの肺においても増加しなかった。血液学的検査及び血液生化学検査のパラメータは全ての曝露群において正常範囲内であった。病理組織学的評価のため、IQOS レギュラー試験の動物の気道から作製したスライドの 20 倍デジタル画像がドイツの Laboratory of Pharmacology and Toxicology (LPT)/Histovia に送付された。IQOS メンソール試験では、PMI の社内病理学者が呼吸器組織の最初の病理組織学的評価を実施した。その後、気道から作製したスライドの 20 倍デジタル画像が、2 回目の独立評価のためスイスの AnaPath に送付された。全ての病理報告書において、スライドのデジタル画像は高品質であると記載されたが、病理報告書 1 件では 20 倍の拡大率は低すぎて微妙な変化を評価できないと指摘した (15025 THS SR Part 8.pdf, p.12)。

全体として報告は、紙巻きタバコ及び IQOS に曝露した動物において基底細胞過形成 (鼻及び喉頭) 及び扁平細胞過形成 (鼻及び喉頭) は同程度であったが (図 3)、杯細胞過形成/肥大 (肺) 及びマクロファージ凝集 (肺) は紙巻きタバコ煙曝露群のみに認められた。過形成、異形成、及び免疫細胞浸潤は急性ストレスに対する適応応答であり、原因物質が除去されると逆転することが多い。しかし、喫煙のように曝露が継続すると、過形成及び異形成は前癌性変化と解釈できる一方で、肺胞内のマクロファージ凝集は線維症の早期指標であり、杯細胞過形成は慢性気管支炎の早期徴候と考えられる (Burger et al., 1989)。申請者は、回復期間中に部分的に逆転することから、これらの所見は適応性であると判断したが、すべての影響が可逆的でないことをデータは示唆している (図 3)。OECD ガイドライン 413 により回復期間が推奨されているが、このプラクティスは個別の非発癌性物質の非慢性的な曝露の毒性学的評価を意図したものである。しかし、喫煙は生涯にわたる行為であり、そのために複数の化学物質によってヒトに副作用が生じ、しばしば不可逆的となることから、煙混合物の試験において回復期間はあまり関係ない可能性がある。壊死 (鼻)、神経束欠損 (鼻及び嗅球)、潰瘍 (鼻)、浮腫 (鼻)、炎症 (鼻及び喉頭蓋基底部)、及び萎縮 (鼻) などのその他の所見は紙巻きタバコ煙曝露群のみで認められ、IQOS に曝露した動物では認められなかった。紙巻きタバコ及び IQOS メンソールの両曝露群の喉頭においてわずかな変性が認められた。紙巻きタバコの煙に曝露した動物ほどの程度ではないが、IQOS に曝露した動物において喉頭底及び声帯の上皮厚に濃度依存的な増加が発現した。その他の器官には重大な病理学的所見は認められなかった。90 日間の曝露は一部の非発癌性の毒性学的副作用を検出する上で有用な情報をもたらす可能性があるが、長期的なタバコ使用中における反復的な吸入曝露に伴う慢性的な全身曝露を測定できるほどの十分な感度はない。

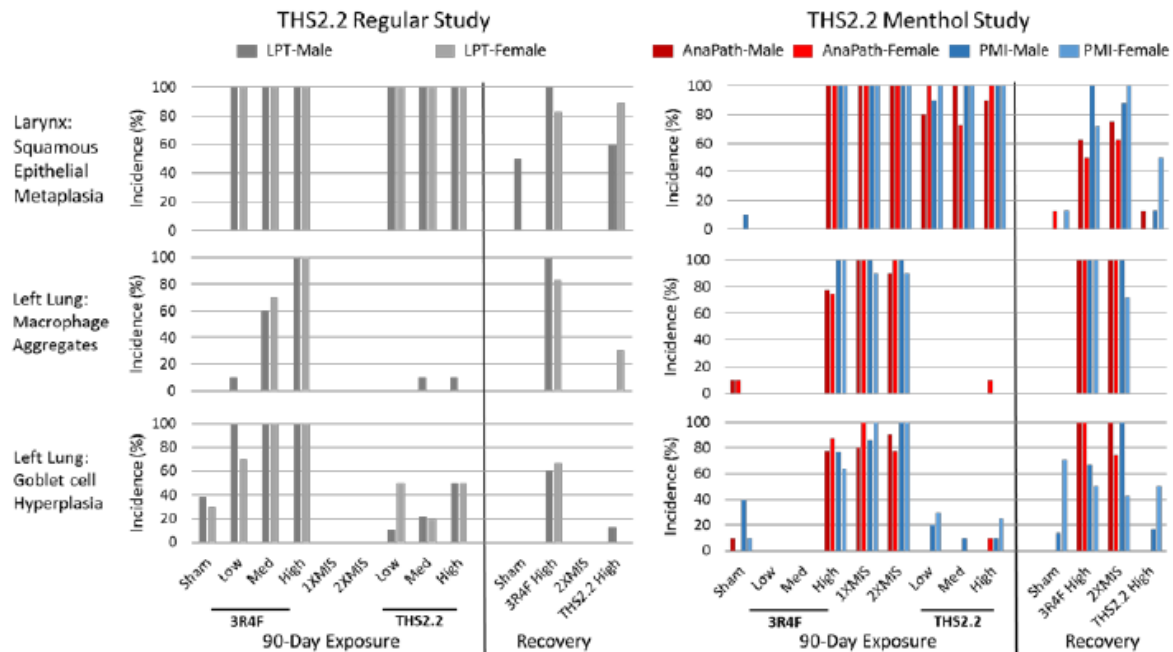


図3：90日間鼻部吸入試験に基づく気道の病理組織学的所見の発現率\*（データ出所：MRTPA 7.2 項）

\* THS レギュラー（左パネル）又は THS メンソール（右パネル）に 90 日間曝露した後、及び 42 日間の回復期間後における喉頭蓋基部の扁平上皮異形成、並びに左肺のマクロファージ凝集及び杯細胞過形成の発現率又はこれらが認められた動物の割合（n=6~10）。灰色のバーは LPT、赤色のバーは AnaPath、及び青色のバーは PMI 社内の病理報告書の結果を表す。注：3R4F は、ケンタッキー大学が作製した標準紙巻きタバコである。1XMIS 及び 2XMIS は、PMP S.A. が作製した標準タバコであり、3R4F タバコと同程度の煙収率を生じるが、主流煙中にメンソール 1.2 mg（1XMIS）又は 2.4 mg（2XMIS）のいずれかを含有するように設計されている。1XMIS 及び 2XMIS タバコは THS レギュラー試験では評価されなかった。また、3R4F タバコ煙の低曝露群及び中曝露群は THS メンソール試験には組み入れられなかった。

### A/J マウスを用いた 18 カ月発癌性試験（10 カ月時の予備的所見）

申請者は、18 カ月間の発癌性試験の予備的データを提出した。同試験では、A/J マウスを全身吸入（最大 8 匹のマウスを入れたケージで 6 時間/日、5 日間/週）により、IQOS レギュラーヒートスティックによって生成されたエアロゾル、3R4F タバコによって生成された主流煙、又は濾過空気（偽対照）に曝露させた。標的雰囲気（吸入チャンバー）ニコチン濃度は、IQOS レギュラーのエアロゾルが 7、13、及び 23 µg/L、3R4F タバコ煙が 13 µg/L であった。申請者は、同試験の最初の 10 カ月間に得られた結果に関する予備的な報告書を提出した。18 カ月間の試験全体に関する最終報告書は、2018 年半ばまでに FDA に提出される予定である。10 カ月時において、IQOS エアロゾルに曝露した雌マウス（n=10）の肺における前癌性病変（肺胞上皮の結節性過形成及び細気管支肺腺腫）の発現率は、紙巻きタバコ煙に曝露した雌マウスと同程度であった（図 4）。A/J マウスの癌発現にはより長期間を要するため、予想されたように、10 カ月時に腫瘍は認められなかった。雄マウスの IQOS エアロゾルへの曝露は、死亡数が多かったため、当初の予定の 18 カ月時ではなく、15 カ月時に中止された。IQOS 曝露群を含む全ての雌の曝露群が 18 カ月間の曝露期間を完了した。同試験に基づき IQOS の発癌性を評価するためには最終の試験報告書が必要であるが、報告書は 2018 年まで入手できないと予想される。

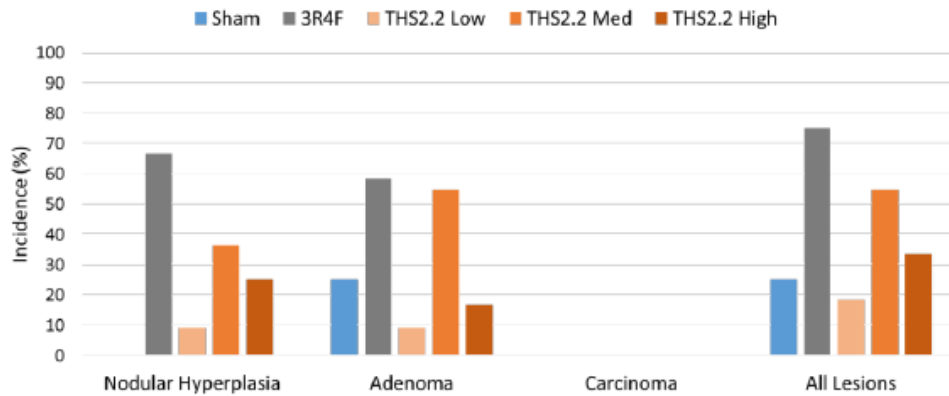


図 4：10 ヶ月間の THS 及び紙巻きタバコ煙への曝露後における、雌マウスの気道での前癌性病変及び腫瘍性病変の発現率\*（データ出所：MRTPA 7.2 項）

\*（1 群当たり n=10；癌は認められなかった）

### 心血管系及び呼吸器系疾患の評価項目を測定する、ApoE<sup>-/-</sup>マウスを用いた 8 ヶ月間の切替え試験

標的雰囲気（吸入チャンバー）ニコチン濃度を 29 µg/L とし、雌 ApoE-null (ApoE<sup>-/-</sup>) マウスを 3R4F タバコの主流煙、IQOS レギュラーヒートスティックによって生成されたエアロゾル、又は濾過空気（偽対照）のいずれかに 3 時間/日、5 日間/週、8 ヶ月間にわたり曝露させた。紙巻きタバコから IQOS 又は禁煙への切替えを評価するため、最初にマウスを 3R4F タバコの主流煙に 2 ヶ月間曝露させ、次に雰囲気ニコチン濃度 29 µg/L の IQOS レギュラーヒートスティックによるエアロゾル又は新鮮な空気のいずれかに切り替え、試験の残り 6 ヶ月間曝露させた。マウスは標準的な固形飼料によって高コレステロール血症を発現することから、ApoE<sup>-/-</sup>マウスモデルの使用はアテローム性動脈硬化症の研究において十分に確立されている。ただし、肺疾患のモデルとしてはあまり広く使用されていない。さらに、同試験のマウスは吸入チャンバー内でボックス当たり 8 匹にグループ化されたが、動物はケージメイトの毛皮を通して試験エアロゾルを濾過することから、このようなグループ化は OECD 413 ガイドラインでは推奨されない。同試験は探索的であり、仮説が規定されなかったため、曝露群間の統計学的有意性を適切に測定できる十分な検出力を有するデザインではなかった。

申請者は、別の製品を用いて過去に実施した試験に言及した（「15015\_CVD\_Resp\_ApoE\_SW\_SR\_Part 3.pdf」を標題とする ApoE 切替え試験報告書ファイルの p.13 に記載）。申請者は、過去に実施したこの試験において、マウスを紙巻きタバコの煙に 3 ヶ月間曝露させた場合、3 ヶ月間の禁煙（又は回復）期間後においても煙誘発性の毒性から必ずしも十分に回復しないと報告した。この点は、げっ歯類においてさえ、紙巻きタバコ煙によって誘発された副作用が不可逆的になる閾値点が存在することを示唆している。申請者は、今回の申請のために提出した試験において 2 ヶ月間の紙巻きタバコ喫煙及び 6 ヶ月間の禁煙のプロトコルをデザインした根拠として、15015\_CVD\_Resp\_ApoE\_SW\_SR\_Part 3 に記載した過去の試験の所見を採用した。しかし、曝露期間及び回復期間がいずれも異なることから、提出された試験方法が過去の試験（曝露 3 ヶ月間及び回復 3 ヶ月間）の結果からどのように導かれたかは不明である。

以上のような試験の制約事項はあるが、HbCO 並びに NNK、アクロレイン、ベンゼン、及びアクリロニトリルの尿中 BoE（それぞれ総 NNAL、HPMA、SPMA、及び CMEA）のほか、酸化ストレス及び炎症に関する複数のバイオマーカー（4-HNE 及び MDA は含まれるが、8-OH-dG 及び全てのエイコサノイドを除く）については IQOS 曝露群と偽対照群との間で同程度であったが、3R4F タバコ煙曝露群では全ての分析物の濃度が上昇した。血漿中ニコチン及び尿中ニコチンについては、IQOS エアロゾル曝露群と紙巻きタバコ煙曝露群との間で同程度であった。当初、紙巻きタバコ煙は肺機能に悪影響を及ぼしたが、8 ヶ月時までには肺機能は全ての群で同程度となった。肺炎症のマーカー（MMP、Timp1、免疫細胞浸潤）及び大動脈プラークのサイズは紙巻きタバコ煙に曝露した動物で増加したが、IQOS 又は禁煙に切り替えると正常値まで回復した。病理組織学的評価によると、平均肺胞壁間距離、肺胞破壊指数、及び肺胞拡張スコアは紙巻きタバコ煙曝露群のみで増加した一方、細気管支に付着する肺胞数は減少したが、肺容積に差異はなかった。IQOS 切替え群及び禁煙群の結果は偽対照群と同様であった（図 5）。

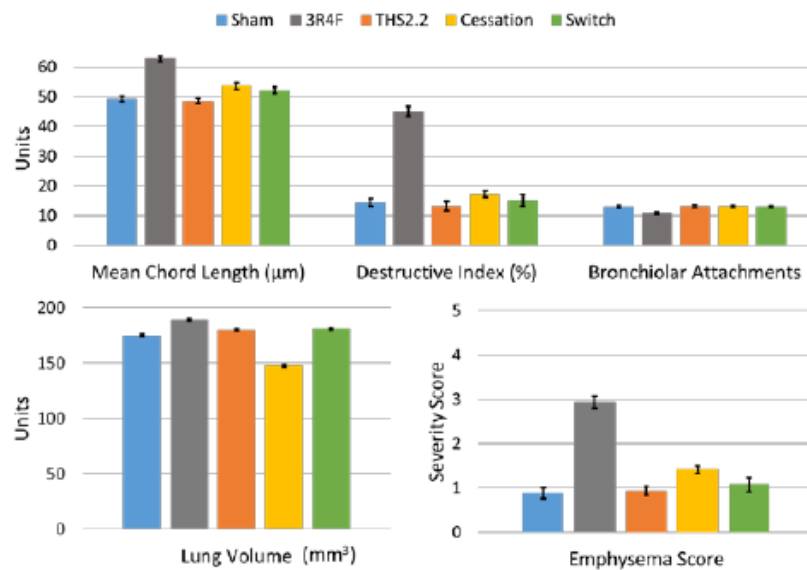


図 5：ApoE<sup>-/-</sup>マウス\*における病理組織学的所見（データ出所：MRTPA 7.5 項）  
\* (n=雌 9~10)

## オミックス分析

申請者は、5 件の器官培養試験、90 日間鼻部吸入試験における動物の鼻粘膜上皮、肺、及び肝組織、並びに IQOS レギュラー又はメンソールエアロゾル及び紙巻きタバコの煙に曝露した ApoE<sup>-/-</sup>マウスの血液、鼻粘膜上皮、肺、肝臓、胸部大動脈、心臓、及び腎臓をもとにオミックス分析（トランスクリプトミクス、ゲノミクス、又はリポドミクス）を実施した。3R4F タバコ煙に曝露した動物由来の全ての組織における遺伝子及びタンパク質発現レベルの差異は、IQOS エアロゾルに曝露した動物由来の組織よりも総じて大きかった。測定データの経路分析によると、IQOS エアロゾルと比較して、紙巻きタバコ煙への曝露によって鼻粘膜上皮及び肺組織の両方における炎症、細胞ストレス、細胞運命、組織修復及び血管新生、並びに細胞増殖プロセスの理論的混乱が高まった。これに対して、IQOS エアロゾルではわずかな変化が生じただけであった。プロテオミクス分析でも同様の傾向が認められ、IQOS エアロゾルに曝露した動物由来の組織では特異的に豊富なタンパク質がより少ないことが示された。脂質データは結論に達しなかった。全ての器官培養組織が単一ドナー、少数の動物（4~6 匹）、さらに時には片方の性のみ由来したことから遺伝的多様性に欠ける点など、これらの分析にも多数の制約が存在する。病理組織学的変化を示す単離領域又は細胞層ではなく、全器官（結合組織を含む可能性がある）の切片が分析され、



いくつかのサンプルに関して RNA 品質の不良が報告された。経路分析では、予想された生物学的な結果が示されているが、経路分析によって変化が認められた炎症、細胞ストレス、細胞運命、組織修復、血管新生、並びに細胞増殖プロセスと関連する遺伝子及びタンパク質について、標準的な分子的・生化学的アプローチによる検証は行われなかった。

## 要約と結論

ヒートスティックによって生成されるエアロゾル中の HPHC は、3R4F タバコ煙よりも少なかった。さらに、げっ歯類及びヒトのいずれにおいても、ニコチンを除くと、曝露のバイオマーカーは紙巻きタバコ煙に曝露しなかった場合と同等レベルまで大幅に減少する。申請者が提出した *in vitro* データによれば、IQOS エアロゾルは細胞傷害性及び変異原性を有し、ヒト組織において病態生理学的変化を生じる可能性がある。3R4F タバコ煙と比較すると、これらの影響の重度は総じて低く、影響は非常に高い濃度で認められた。非慢性的な鼻部吸入試験及び 8 ヶ月間の切替え試験のデータによると、いくつかの呼吸器系及び心血管系評価項目に関して、IQOS エアロゾル曝露では紙巻きタバコ煙曝露よりも生じる副作用が少ないことが示されている。しかし、気道上皮の過形成及び扁平上皮異形成など、特に潜在的に前癌性の病変をはじめ、その他の評価項目に関しては、IQOS エアロゾルによって生じる反応は、紙巻きタバコ煙によって生じる反応と類似していた。発癌性試験の結果によって IQOS の発癌性に関する情報が得られると予想されるが、試験結果は 2018 年後半まで入手できない見込みである。全体として、申請者が提出した非臨床試験のデータは、試験法で使用された条件下において測定した癌以外の評価項目に関して、IQOS エアロゾルの毒性が紙巻きタバコ煙よりも低いことを示唆している。さらに、IQOS エアロゾルでは、紙巻きタバコ煙に曝露した試験群で認められたもの以外に追加的な副作用は生じなかった。明確に述べると、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において IQOS エアロゾルによって毒性が誘発されたが、これは標準タバコ煙よりも高濃度の場合に限られた。提出された試験結果を踏まえると、ヒトが IQOS を慢性的に使用した場合、IQOS エアロゾルに曝露した群で認められた影響が、癌関連以外の影響の潜在的なリスク低減にどのようにつながるかは不明である。

## C. 臨床試験

申請者のリスク修正に関する仮説を以下に図示する。



このフレームワークを裏付け、IQOS システムが喫煙関連疾患のリスクを低減する可能性を検討するため、申請者は製品の無作為化試験 8 件を実施した。試験のうち 4 件は、ニコチン取込みの速度及び程度について、IQOS システムに切り替えた被験者と燃焼タバコを使用する被験者、及び IQOS システムに切り替えた被験者とニコチン置換療法製品を使用する被験者を比較・評価するようにデザインされた単回使用薬物動態／薬力学 (PK/PD) 試験であった。喫煙衝動 (QSU-Brief) 及び強化効果又は嫌悪効果 (MCEQ) と関連する測定指標など、主観的効果を PD 評価の一部とした。これらの試験については、後述の臨床及び行動薬理の項で詳細に説明する。曝露量減少試験 4 件は、IQOS システムに切り替えた紙巻きタバコ喫煙者における HPHC 全身曝露量につき、燃焼タバコを引き続き使用する喫煙者又は禁煙者と比較・評価するようにデザインされた。

4 件の曝露量減少試験全てにおいて、過去 1 ヶ月間に毎日、紙巻きタバコ 10 本以上を喫煙し、少なくとも 3 年間の連続喫煙歴を有する、健康な成人男女の現喫煙者を組み入れた。IQOS、好みの

ブランドの紙巻きタバコ、又は禁煙の各群に無作為割付けする前に、全被験者が IQOS システムを試用し、IQOS システムを進んで使用する意思があることを確認した。被験者は以後 3 ヶ月以内に禁煙する意思はなかったが、禁煙への無作為割付けを進んで受け入れた。4 試験全てにおいて、午前 6 時 30 分から午後 11 時までタバコ製品を制限なく（自由に）、使用可能な 5 日間の拘束期間を設けた。IQOS 群の被験者に対して製品を無料で提供し、燃焼タバコ群の被験者は好みの製品を持参した。また、禁煙群の被験者には拘束期間中にニコチン置換療法（NRT）及び補助薬を提供しなかった。4 件の試験中 2 件では、5 日間の拘束期間後に外来設定（すなわち、在宅などの現実に近い条件下）で長期間（85 日間）にわたって被験者を追跡調査した。外来期間には被験者に対して、割り付けられた製品のみ（IQOS、好みのブランドの紙巻きタバコ、又は禁煙）を引き続き使用するように指導した。ただし、被験者には、「割り付けられた製品／レジメン以外のニコチン／タバコ含有製品」を使用しても試験から除外されないと説明した。IQOS は被験者に無料で提供され、紙巻きタバコ群の被験者はいつものように好みの製品を引き続き購入した。「試験責任医師が必要と判断した場合又は被験者が要求した場合」には、禁煙群の被験者は NRT を購入・使用できるものとした。試験は、ポーランド、日本、及び米国で実施された。曝露量減少試験では、複数の HPHC 及びその代謝物の全身曝露量（曝露のバイオマーカー [BOE]）、潜在的有害性に関する特定のバイオマーカー（申請者によって臨床的リスク評価項目と位置づけられた）、ニコチン曝露量、タバコ製品消費量、多様な探索的評価項目（例：トポグラフィー、主観的効果）を測定し、被験者の安全性をモニタリングした。表 3 に、曝露量減少試験 4 件の試験デザインの主要要素及び申請者の主たる結論を要約して示す。

表 3：曝露量減少試験の概要

臨床試験	試験デザインの概要	対象集団	曝露量に関する申請者の結論
ZRHR-RE XC-03-EU (ポーランド)	<p>単一施設、非盲検、無作為化、比較対照、並行群間、3 群試験：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>THS 2.2 (IQOS) 群：80 名、5 日間自由に使用</li> <li>燃焼タバコ (CC) 群：40 名、好みの CC ブランドを 5 日間自由に使用</li> <li>禁煙 (SA) 群：40 名、5 日間禁煙</li> </ul> <p>試験期間=5 日間の拘束期間</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>健康な 21~65 歳の白人男女；1 日平均 CC 10 本以上を消費する現喫煙者；過去 3 年間連続で喫煙しており、今後 3 ヶ月以内に禁煙の意思なし；5 日間の禁煙を進んで受け入れる意思あり</li> <li>組入れ n=169</li> <li>無作為割付け N=160</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CC 喫煙から THS 使用に切り替えた結果、選択した 15 種類の HPHC 曝露量が大幅に減少した (56~94%減少)。THS 群で認められた BOE 値減少の動態及び規模は、SA 群で認められた値に接近していた。</li> <li>ニコチン曝露量は THS 群の方が CC 群よりも少なかった。</li> </ul>

<p><b>ZRHR-REXC-04-JP</b> (日本)</p>	<p>単一施設、非盲検、無作為化、比較対照、PK/PD、並行群間、3群試験：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• THS 2.2 (IQOS) 群：80名、5日間自由に使用</li> <li>• CC 群：40名、好みのCCブランドを5日間自由に使用</li> <li>• SA 群：40名、5日間禁煙</li> </ul> <p><b>試験期間=5日間の拘束期間</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 健康な23～65歳の日本人男女；過去4週間に非メンソールCC1日当たり10本以上を消費した現喫煙者（最大ニコチン収量 [ISO] 1本当たり1mg）；過去に少なくとも3年間連続で喫煙しており（1日平均CC10本以上を消費）、今後3ヵ月以内に禁煙の意思なし；5日間の禁煙を進んで受け入れる意思あり</li> <li>• 組入れ n=166</li> <li>• 無作為割付け N=160</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CC喫煙からTHS使用に切り替えた結果、選択した15種類のHPHC曝露量が大幅に減少した（47～96%減少）。THS群で認められたBOE値減少の動態及び規模は、SA群で認められた値に接近していた。</li> <li>• ニコチン曝露量はTHS群とCC群との間で同程度であった。</li> </ul>
<p><b>ZRHM-REXA-07-JP</b> (日本)</p>	<p>多施設共同、非盲検、無作為化、比較対照、並行群間、3群試験：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• メンソール THS 2.2 (mTHS；IQOS) 群：80名、5日間自由に使用</li> <li>• メンソール CC (mCC) 群：40名、5日間自由に使用</li> <li>• SA 群：40名、5日間禁煙</li> </ul> <p><b>試験期間=90日間</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 健康な23～65歳の日本人男女；過去4週間に市販mCC1日当たり10本以上（最大ニコチン収量 [ISO] mCC1本当たり1mg）を消費した現喫煙者；過去に少なくとも3年間連続で喫煙しており、今後3ヵ月以内に禁煙の意思なし；90日間の禁煙を進んで受け入れる意思あり</li> <li>• 組入れ n=216</li> <li>• 無作為割付け N=216</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mCC喫煙からmTHS使用に切り替えた結果、15種類のHPHC全身曝露量がmCC使用よりも大幅に減少した。減少は5日目が49～94%の範囲、90日目が41～94%の範囲であった。mTHS群で認められたBOE値減少の動態及び規模は、SA群で認められた値に接近していた。全試験群を通してS-BMA値に差異は認められなかった。</li> <li>• 90日間の製品使用後において、mTHS及びmCCの両群で同水準のニコチン曝露量に達した。</li> </ul>
<p><b>ZRHM-REXA-08-US</b> (米国)</p>	<p>多施設共同、非盲検、無作為化、比較対照、並行群間、3群試験：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mTHS 2.2 (IQOS) 群：80名、自由に使用</li> <li>• mCC 群：80名、自由に使用</li> <li>• SA 群：40名、5日間禁煙</li> </ul> <p><b>試験期間=90日間</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 健康な22歳以上の男女；過去4週間にmCC1日平均10本以上を消費する現喫煙者；過去に少なくとも3年間連続の喫煙歴を有しており、今後3ヵ月以内に禁煙の意思なし；90日間の禁煙を進んで受け入れる意思あり</li> <li>• 組入れ n=164</li> <li>• 無作為割付け N=164</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mCC喫煙からmTHS使用に切り替えた結果、選択した15種類のHPHC全身曝露量が大幅に減少した。減少は5日目が51～96%の範囲、90日目が34～86%の範囲であった。</li> <li>• 90日間の製品使用中において、mTHS群ではmCC群よりもわずかに低い値のニコチン曝露量に達した。</li> </ul>

- **主要評価項目としての曝露のバイオマーカー**：5日目におけるモノヒドロキシブテニルメルカプツール酸 (MHBMA)、3-ヒドロキシプロピルメルカプツール酸 (3-HPMA)、S-フェニルメルカプツール酸 (S-PMA)、COHb (REXA-07及び08試験のみ：以上に加えて90日目の来院時に測定した24時間尿分画中の総NNAL値 (クレアチニンに関して調整した濃度))
- **副次的評価項目としての曝露のバイオマーカー**：上記に加えて：1-OH-N-ニトロソノルニコチン (総NNN)、4-アミノピフェニル (4-ABP)、アミノナフタレン (1-NA)、2-アミノナフタレン (2-NA)、o-トルイジン、CEMA (2-シアノエチルメルカプツール酸)、2-ヒドロキシエチルメルカプツール酸 (HEMA)、3-ヒドロキシベンゾ[a]ピレン (BaP)、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピルメルカプツール酸 (3-HMPMA)、S-ベンジルメルカプツール酸 (S-BMA)、ニコチン同等物 (NEQ)、ニコチン及びコチニンの血漿中濃度、並びに呼気CO
- **探索的評価項目**：
  - REXC-03試験：尿中変異原性 (Ames試験)；異物代謝 (CYP1A2活性)；CYP2A6活性、8-エピプロスタグランジン F2α (8-epi-PGF2α)、11-デヒドロトロンボキササン B2 (11-DTXB2)、並びに8-epi-PGF2α及び11-DTXB2とニコチン同等物との関係



- REXC-04 試験：上記と同じ
  - REXA-07 試験：上記に加えて：血圧、hs-CRP、フィブリノーゲン、ホモシステイン、空腹時血糖、LDL コレステロール、HDL コレステロール、TG、TC、HbA1c、腹囲、sICAM-1、WBC、8-epi-PGF2、体重
  - REXA-08 試験：上記に加えて：アポ A1、アポ B、オキシステロール、及び肺機能（DLCO、FEV1、FVC、VC、TLC、FRV、IC、及びMEF 25-75 など）
- ・ 略語：CC=燃焼タバコ、ISO=国際標準化機構、SA=禁煙

### 曝露のバイオマーカー（BOE）

申請者は、曝露量減少試験 4 件において 16 種類の曝露のバイオマーカー（BOE）を評価した。BOE の一部は主要評価項目、残りは副次的評価項目とされた。申請書の 6.1.3.1 項において、IQOS による曝露と燃焼タバコ喫煙による曝露とを比較する曝露バイオマーカー評価項目の選択が要約されている。申請者は以下の点を考慮してバイオマーカー評価項目を選択した：HPHC は、FDA が定める多様な化学物質クラス及び器官毒性クラスを代表する；HPHC は特異的な毒性曝露を反映する、又は HPHC に対する曝露に関して信頼性の高い代替指標である；HPHC は広範な生成温度をカバーする；HPHC は、その他の原料の含有量が微量又は非含有の場合の紙巻きタバコ煙に対して特異性を有する；各 HPHC に関する BOE は、バリデーションされた再現性及び精度の高い分析法を用いて確実に検出可能である；各 HPHC に対する BOE の半減期は評価スケジュールに適合している。

申請者は、申請書の要旨（MRTPA 2.7 項）において、IQOS は「燃焼タバコ煙よりも毒物が大幅に少ないエアロゾルを生じる」と同時に、「紙巻きタバコの代替製品として受け入れられ、成人の現喫煙者による切替えを促進するために重要とされる、タバコの風味、ニコチンの満足度、及び許容可能な使用法を実現する」ようにデザインされたと述べている。

曝露量減少試験 4 件では概して、IQOS に完全に切り替えた喫煙者では、HPHC 又は HPHC 代謝物に関する BOE が減少したこと、及び、喫煙者におけるバイオマーカー減少の規模が禁煙群と同程度であったことが認められた。管理下（拘束状態）における 5 日間の紙巻きタバコから IQOS 使用への切替え終了時には、選択した 16 種類の BOE のうち 15 種類の全身曝露量が 47～96%減少した。IQOS 群で認められたバイオマーカー全身曝露量の減少パターンは、禁煙群で認められたものと類似していた。ZRHR-REXC-03-EU 試験及び ZRHR-REXC-04-JP 試験の 5 日目に測定された HPHC 曝露量の平均変化率について、IQOS 群と禁煙（SA）群との比較を図 6 に示す。

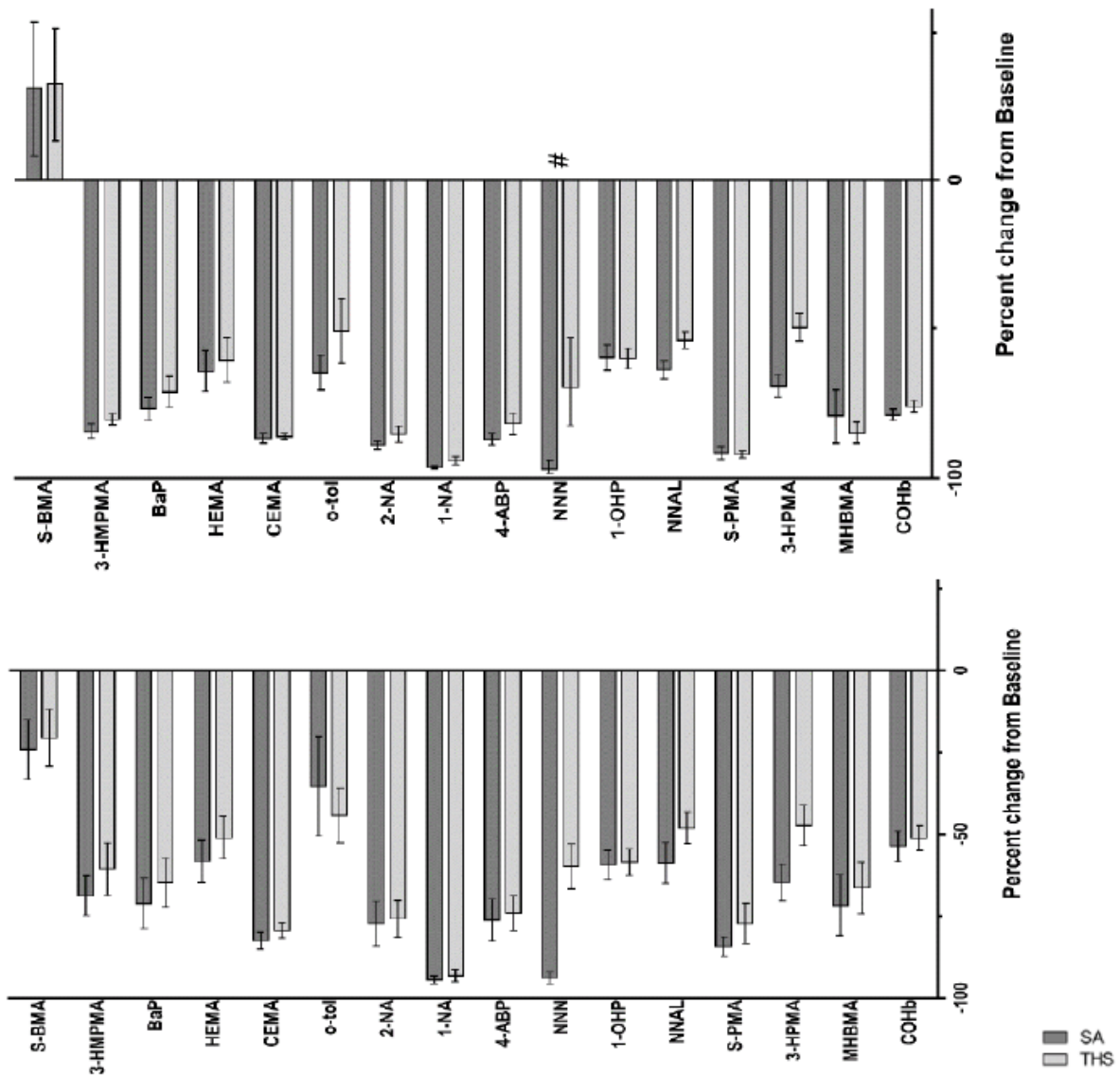


図 6.ZRHR-REXC-03-EU 試験（上パネル）及び ZRHR-REXC-04-JP 試験（下パネル）の 5 日目における BOE 幾何平均値のベースライン時からの平均変化率及び 95% CI（出所：MRTPA 6.1.3.2 項）SA=禁煙、THS=加熱式タバコシステム（IQOS）。

90 日間の外来期間終了時において、メンソール入り製品を使用した場合の BOE の全身濃度減少は著明さにやや欠け、34～86%（REXA-07-JP 試験）及び 46～86%（REXA-08-US 試験）の範囲であった。これは、コンプライアンスの低下（併用）による可能性が最も高いが、統計学的な有意性は維持された。

ZRHM-REXA-07-JP 試験及び ZRHM-REXA-08-US 試験の IQOS 群における HPHC 曝露量につき、ベースライン時から 90 日目までの平均変化率の比較を図 7 に示す。

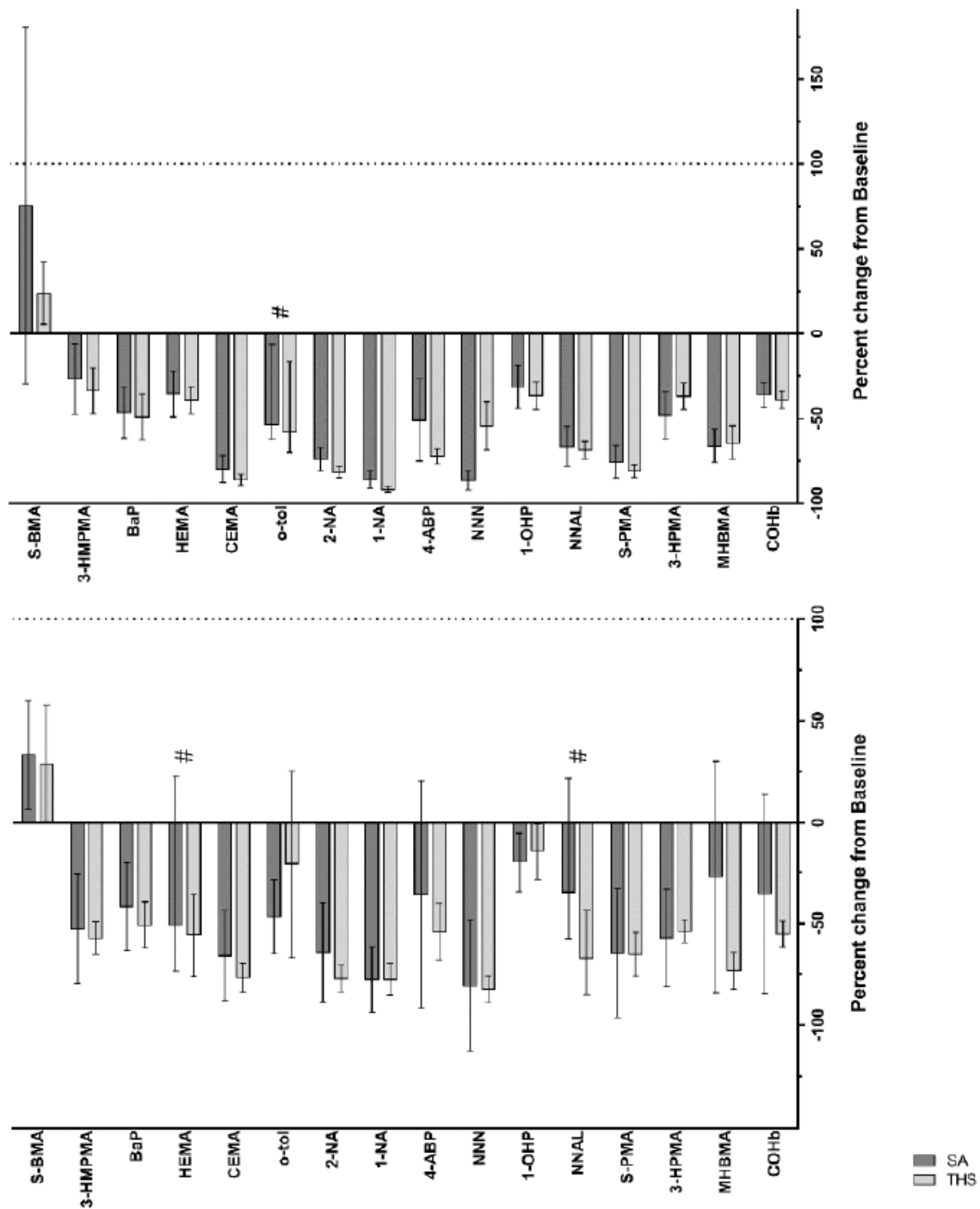


図 7：ZRHM-REXA-07-JP 試験（上パネル）及び ZRHM-REXA-08-US 試験（下パネル）の 90 日目における幾何平均値のベースライン時からの平均変化率及び 95% CI（出所：MRTPA 6.1.3.2 項）SA=禁煙、THS=加熱式タバコシステム（IQOS）。注：SA 群の被験者数が少数で、かつ異常値が存在するため、総 NNAL 及び HEMA のベースライン値からの変化率は、THS 群及び SA 群のいずれについても中央値（及び Q1；Q3）として報告された。

曝露量減少試験 4 件で IQOS に切り替えた喫煙者において、ニコチン曝露のバイオマーカー（ニコチン同等物[NEQ]）は引き続きベースライン値と同程度であった。日本で実施された試験では、5 日間自由に使用した後、（メンソール入り製品及びレギュラー製品の両方の）IQOS 群と燃焼タバコ群との間でニコチン PK パラメータは同程度であった。これに対してポーランド及び米国で実施された試験では、NEQ 値は IQOS 群の方が低かった。ニコチンの血漿中動態の差異は、試験対象集団の差異と関連する可能性がある。

複数の非常に重要な因子が結果の解釈に影響することが考えられる。1 点目として、試験は米国の全喫煙者を代表するようにデザインされなかった点が挙げられる。例えば、軽い喫煙者（1 日当たり紙巻きタバコ 10 本未満）や非習慣的な喫煙者は試験に組み入れられなかった。2 点目として、2 件の 90 日間試験ではメンソール入り IQOS に切り替えたメンソール入り紙巻きタバコ喫煙者に焦点を当てた点が指摘される。これらのデータは、メンソール非含有 IQOS と関連する 90 日後の曝露量減少を表していない。メンソール非含有の マールボロ・ヒートスティックに関する米国での 6 ヶ月間の試験（NCT02396381）はまだ完了していない。さらに、申請者は、紙巻きタバコ煙中又はフィルター中において FDA が特定した主要なクラスの HPHC の大部分（タバコアルカロイド、VOC、PAH、芳香族アミン、TSNA、及び多様な気体など）を代表する BOE を選択したとはいえ、紙巻きタバコには認められないが、IQOS には認められる潜在的な有害化合物が存在するか否かは不明である。

拘束期間を設けた目的は、紙巻きタバコ喫煙者が完全に IQOS に切り替える最適な条件下において、観察可能な曝露量減少を評価することにあつた。90 日間曝露試験の外来期間において、申請者の主要解析の重点は最大の解析対象集団（FAS）ではなく、試験実施計画書に適合した対象集団（PP）に置かれた。FAS には無作為化した全ての被験者が組み入れられるが、PP の被験者には、以下のように定義される被験者サブセットのみが組み入れられる：(1)「試験製品に正確に無作為割付けされた」；(2)「無作為化後に製品を 1 回以上使用した」；(3) 無作為化後に有効な BOE 測定値が 1 個以上得られた」；(4)「割り付けられた試験製品のみを使用した」；(5)「試験結果の評価の妥当性に影響する重大な試験実施計画書違反が認められない」。申請者は、申請書の 6.1.3.4 項において、PP 集団に焦点を当てることで最適な曝露量減少効果を達成できると予想されるが、「最適な効果はやや理想的なシナリオの可能性があり、推定値から主としてコンプライアンス不良の影響を差し引いた現実的な効果（実際の使用設定での効果）とは異なる」と認めている。例えば、米国の 90 日間試験（ZRHM-REXA-08-US）では、PP 集団に基づく、90 日目の IQOS 群（n=47）における NNAL のベースライン値からの平均減少率は 67%であった（表 15.2.4.5.1 を参照）。一方、FAS を用いて検討すると、IQOS 群（n=80）の減少の程度は小さく、53%であった（表 15.2.4.5.2 を参照）。いずれの結果セットも減少を示しているが、FAS の結果は、現実的な設定では減少の程度が小さい可能性を示唆している。さらに、これらの試験で切替えが不十分な場合に HPHC 全身曝露量に及ぼす影響は、以上の結果からはわからない。申請者は、90 日間試験において切替えが完全な場合と不完全な場合によって FAS の結果を層別化しなかったことから、IQOS 及び紙巻きタバコの併用者における曝露量を評価することは難しい。したがって、紙巻きタバコの喫煙のみを継続した被験者と比較した場合、併用者も曝露量減少を達成したか否かは不明である。

使用実態調査（PBA-07；使用実態調査の詳細については II.B 項「IQOS 使用の疫学」を参照）の観点から、臨床試験におけるこれらの曝露量減少の結果を評価することが非常に重要である。外来期間の最終月において IQOS に完全に切り替えた被験者の割合は、90 日間曝露量減少試験（REXA-07-JP 試験：84.6%、REXA-08-US 試験：55.0%）の方が、使用実態調査の被験者（調査終了時点において、機会の 95%超で IQOS を使用していた紙巻きタバコ喫煙者はわずか 7.5%であった）よりも高かった。曝露試験で完全切替えの割合が高かったことは、被験者に IQOS 製品のみを使用するように指示した上で拘束及びモニタリングを実施し、試験開始後 5 日間におけるコンプライアンスを確保したことによる可能性がある。その結果として、試験の被験者及び調

査の参加者全体において IQOS のみの使用率と IQOS 及び紙巻きタバコの併用率に関して顕著な差異が生じ、曝露量の違いに至った可能性がある。

曝露量減少試験の複数の側面が被験者の使用行動に影響を及ぼし、これを受けて曝露量が減少した可能性がある。IQOS 群の被験者が無料で製品の提供を受けたのに対して、喫煙群の被験者は紙巻きタバコを引き続き自己負担で購入した。IQOS 製品が無料で入手できたことにより、使用率が過大に上昇し、燃焼タバコよりも IQOS の使用が促進された可能性がある。また、IQOS 製品に関する情報は製品の安全性プロファイルに対する認識に影響を及ぼし、そのために使用行動及び曝露量の差異に寄与したとも考えられる。IQOS のパッケージと比較すると燃焼タバコのラベリング及び警告が異なることに加えて、曝露量減少試験ごとに被験者は同意説明文書において異なる説明を受けていた。例えば、REXC-04-JP 試験の同意説明文書では、以下の記載が示すように試験製品の有害性が燃焼タバコよりも低いことを示している：「過去のバージョンのデバイス（THS 1.0 及び THS 2.1）を用いて...多数の臨床試験が実施されており...THS 1.0 又は THS 2.1 を使用した被験者では、従来の紙巻きタバコの喫煙を継続した被験者と比較して、選択した煙成分への曝露量減少が示された」。これに対して、REXA-08-US 試験の同意説明文書では次のように記載されている：「THS 2.2 メンソールがタバコ関連疾患を減少させることは現在までに明らかになっていない。THS 2.2 メンソール使用に伴うリスクが通常の紙巻きタバコを喫煙した場合と異なると考えてはならない」。

#### 潜在的有害性のバイオマーカー（BOPH）

申請者は、試験の副次的又は探索的な評価項目として複数の潜在的有害性のバイオマーカー（biomarkers of potential harm : BOPH）を測定した。その目的は、臨床試験で報告された IQOS 使用による曝露量減少によって、長期的な疾患リスク（特に心血管疾患、COPD、及び肺癌）の変化を示すと考えられる生物学的変化がもたされるか否かを判定することであった。これらのバイオマーカーは、禁煙試験で認められた変化のほか、申請者が考える健康リスクとの関連性をもとに選択された。表 4 に詳細に示すように、申請者は、対象疾患の根底にある機序の代表として 6 種類の BOPH を特定した。2 種類のマーカー（8-epi-PGF2 $\alpha$ 、11-DTX-B2）は 4 件の曝露量減少試験で測定され、残る 4 種類のマーカー（HDL-C、WBC、sICAM、及び FEV1）は 90 日間試験において測定された。表 5 に、2 件の 90 日間試験におけるこれらのバイオマーカーに関する主要な結果の概要を示す。

表 4：潜在的有害性のバイオマーカーに関する文献レビューの概要

潜在的有害性のバイオマーカー (BOPH)	生理学的機序	対象疾患	申請者がモノグラフで主張する疾患との関連性	申請者の文献レビューの概要
<b>sICAM</b>	内皮障害	CVD、COPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>炎症に対して白血球結合、次に内皮下遊走を可能にする</li> <li>動脈硬化プラークに豊富に存在する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ASCVD の早期マーカーの可能性はある；COPD で増加する</li> <li>喫煙者では非喫煙者／元喫煙者よりも多い；禁煙による急速かつ持続的な減少の予備的エビデンスが認められる</li> </ul>
<b>8-epi-PGF2α</b>	酸化ストレス	CVD、COPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>フリーラジカルを触媒とするアラキドン酸の非酵素的過酸化の生成物</li> <li>LDL 酸化によって CHD が生じるため、喫煙と CHD との因果関係を示す可能性がある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヘビースモーカーが高く、HTN より治療抵抗性 HTN、非 CAD より CAD、非 CHF/NYHA クラス I/II より NYHA CHF III/IV が高い；COPD 及び対象製品と類似した製品について公表データなし</li> <li>禁煙とマーカー減少との間に明確な関連性はない</li> </ul>
<b>HDL-C</b>	脂質代謝	CVD、COPD、肺 CA	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗炎症、抗酸化、抗アポトーシス、及び血管拡張作用を有する可能性がある</li> <li>血小板凝集を阻害する可能性がある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HDL-C と CVD との逆相関関係が広く受け入れられている；ただし、関係の強さにはばらつきがある</li> <li>COPD については肯定／否定双方の結果が得られているが、HDL-C は直接的に関連する可能性がある</li> <li>肺 CA と HDL 又は HDL-C との間に弱い直接的な関連性がある</li> <li>喫煙者において用量依存的に減少する：THS への切替えから 4～8 週間以内に 10 mg/dL 未満の増加がみられる</li> </ul>
<b>WBC</b>	炎症	CVD、COPD、肺 CA	<ul style="list-style-type: none"> <li>WBC 増加と冠動脈アテローム硬化症、AF、及び PAD との関連性は、喫煙と無関係と考えられる</li> <li>WBC 数と COPD との間に明確な相関関係、WBC 数と FEV1 との間に逆相関関係がある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CPD 増加とともに増加する；生涯の曝露量及び喫煙強度と相関する</li> <li>その他のリスク因子とは無関係に、WBC 増加は MI/CVA による死亡の予測因子である</li> <li>禁煙により 2 週間以内又は最長 6～12 ヶ月以内に減少を生じる</li> <li>WBC 数と肺癌発現率又は肺癌死亡率のいずれかとの相関関係が複数の試験によって裏付けられている</li> </ul>
<b>FEV1</b>	肺機能	COPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺／気道の生理学的状態及び COPD の重症度を反映する；非喫煙者であっても年齢とともに低下する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FEV1 と喫煙及び禁煙の間には弱い相関関係がある</li> <li>FEV1 (ベータ) の低下率は COPD の進行を示す可能性がある</li> </ul>

潜在的有害性のバイオマーカー (BOPH)	生理学的機序	対象疾患	申請者がモノグラフで主張する疾患との関連性	申請者の文献レビューの概要
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1 と症状、QOL、機能的転帰、及びバイオマーカーとの間に弱い相関関係がある</li> </ul>
11-DTX-B2	血小板活性化	CVD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血小板凝集の強力な活性化因子であるトロンボキサン A2 の分解生成物及び代替マーカーである</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CVD 及び現喫煙者において高値を示す</li> <li>• 非喫煙者と比較すると、喫煙者では常に増加する</li> <li>• マーカーは禁煙によって減少するが、NRT 使用では減少しないことが試験で示された</li> <li>• リスクを低減する可能性がある製品に関して公表された試験 3 件では矛盾する結果が示された</li> </ul>

略語：sICAM=可溶性細胞間接着分子、CVD=心血管疾患、COPD=慢性閉塞性肺疾患、ASCVD=アテローム動脈硬化性心血管疾患、8-epi-PGF2α=8-エピプロスタグランジン F2α、LDL=低密度リポタンパク質、CHD=冠動脈性心疾患、HTN=高血圧、CAD=冠動脈疾患、NYHA CHF=ニューヨーク心臓協会うつ血性心不全、RRTP=リスク低減タバコ製品、HDL-C=高密度リポタンパク質コレステロール、肺 CA=肺癌、THS=加熱式タバコシステム、WBC=白血球、AF=心房細動、PAD=末梢動脈疾患、FEV1=1 秒量、CPD=紙巻きタバコの 1 日当たり喫煙本数、MI=心筋梗塞、CVA=脳血管発作、QOL=生活の質、11-DTX-B2=-11-デヒドロトロンボキサン-B2、NRT=ニコチン置換療法

表 5：ZRHM-REXA-07-JP 試験及び ZRHM-REXA-08-US 試験における探索的 BOPH に関する所見

試験	BOPH	申請者の所見及び結論
ZRHM-REXA-07-JP	8-epi-PGF2α	THS 2.2 <sup>a</sup> メンソールに切り替えた被験者における 8-epi-PGF2α 値は、mCC 喫煙を継続した被験者よりも 12.7% (95% CI : 2.55, 21.81) 低かった。THS 2.2 メンソール使用に切り替えた被験者と禁煙した被験者との間では顕著な差は認められなかった (比率 92.8%; 95% CI : 82.80, 103.96)。
	11-DTX-B2	THS 2.2 メンソールに切り替えた被験者における 11-DTX-B2 値は、mCC 喫煙を継続した被験者よりも 9.0% (95% CI : -2.94, 19.52) 低かった。THS 2.2 メンソールに切り替えた被験者における 11-DTX-B2 値は、禁煙した被験者よりも 13% (95% CI : -0.53, 28.12) 高かった。
	sICAM	THS 2.2 メンソール使用に切り替えた被験者における sICAM-1 値は、mCC 喫煙を継続した被験者よりも 8.7% (95% CI : 2.05, 14.94) 低かった。THS 2.2 メンソール使用に切り替えた被験者と禁煙した被験者との間では顕著な差は認められなかった (比率 102.4%; 95% CI : 95.24, 110.12)。
	HDL-C	THS 2.2 メンソール使用に切り替えた被験者では、mCC 喫煙を継続した被験者よりも HDL コレステロール値が約 4.5 mg/dL (95% CI : 1.17, 7.88) 増加した。THS 2.2 メンソール使用に切り替えた被験者と禁煙した被験者との間では顕著な差は認められなかった (差 -1.8 mg/dL ; 95% CI : -5.28, 1.61)。
	WBC	THS 2.2 メンソール使用に切り替えた被験者における総 WBC (白血球) 数は、mCC 喫煙を継続した被験者よりも 0.6 GI/L (95% CI : 0.10, 1.04) 少なかった。THS 2.2 メンソール使用に切り替えた被験者と禁煙した被験者との間において、白血球数に顕著な差は認められなかった (差 -0.2 ; 95% CI : -0.65, 0.33)。
ZRHM-REXA-08-US	8-epi-PGF2α	THS 2.2 メンソールに切り替えた被験者における 8-epi-PGF2α 値は、mCC 喫煙を継続した被験者よりも 14% (95% CI : 2.0, 23.6) 低かった。THS 2.2 メンソール使用に切り替えた被験者と禁煙した被験者との間では顕著な差は認められなかった (幾何平均比 95%; 95% CI : 77.7, 115.1)。
	11-DTX-B2	THS 2.2 メンソールに切り替えた被験者と mCC 喫煙を継続した被験者との間において、11-DTX-B2 値に顕著な差は認められなかった (比率 96%; 95% CI : 75.4, 123.3)。また、THS 2.2 メンソール使用に切り替えた被験者と禁煙した被験者との間でも顕著な差は認められなかった (幾何平均比 104%; 95% CI : 70.4, 153.2)。
	sICAM	THS 2.2 メンソールに切り替えた被験者における sICAM-1 値は、mCC 喫煙を継続した被験者よりも 11% (95% CI : 4.0, 16.7) 低かった。THS 2.2 メンソール使用に切り替えた被験者と禁煙した被験者との間では顕著な差は認められなかった (幾何平均比 99%; 95% CI : 88.7, 111.1)。
	HDL-C	THS 2.2 メンソール使用に切り替えた被験者、mCC 喫煙を継続した被験者、及び禁煙した被験者の間において、HDL-C 値に顕著な差は認められなかった (差 1.37 ; 95% CI : -2.26, 5.00)。
	WBC	THS 2.2 メンソール使用に切り替えた被験者と mCC 喫煙を継続した被験者との間において、総 WBC (白血球) 数に顕著な差は認められなかった (THS 2.2 メンソールでは mCC よりも 0.2 GI/L 増加 ; 95% CI : -0.5, 0.8)。THS 2.2 メンソール使用に切り替えた被験者における総 WBC (白血球) 数は、禁煙した被験者よりも 1.1 GI/L (95% CI : 0.1, 2.2) 多かった。
	FEV1	試験実施計画書に適合した (PP) *対象集団 (期間 4、すなわち 60~90 日目の来院) で、THS 2.2 メンソールに切り替えた被験者と mCC 喫煙を継続した被験者との間において、91 日目/外来来院時の FEV1 に顕著な差は認められなかった。(08) *PP 対象集団は、最大の解析対象集団 (FAS) のサブセットであり、無作為化した全被験者のうち、試験の主要目的の評価可能性に影響する重大な試験実施計画書逸脱が認められなかった被験者が含まれた。

<sup>a</sup> 2017 年 3 月の申請書改訂において申請者は、THS2.2 が IQOS システムとして発売を計画している製品の試験製品名であると述べた。



以上のバイオマーカーに関して、申請者は、観察された変化は HPHC 曝露量の減少と一致する望ましい方向の変化であり、禁煙群で認められた変化と同程度であると主張した。申請者は、紙巻きタバコ喫煙による曝露の影響は可逆的であり、IQOS に切り替えた被験者で認められた変化はリスク低減タバコ製品で期待される変化であると解釈した（MRTPA の 6.1.6.6 項、p.8）。BOPH の一部に減少が認められたとはいえ、（酸化ストレス、炎症、血小板活性化、心血管系リスクなどに関連する）これらのバイオマーカーによると、全体として、90 日間の曝露期間において IQOS 使用者に紙巻きタバコ使用者を上回る実質的な改善は認められなかった。例えば、メンソール含有 IQOS と紙巻きタバコ喫煙継続群との BOPH 値の差は総じて 20%未満であった。

BOE の変化と比較すると、BOPH に関して認められた減少が大幅に小さい理由は、BOPH がタバコ特異的でないことにあると考えられる。さらに、外来試験の期間によって、長期的な曝露の影響と関連する結果の解釈に制約が生じる可能性がある。申請者は、90 日間の臨床試験では BOPH の変化が現れるのを観察するには期間が足りない可能性があることを認識している。例えば、申請者は以下のように記述している：CRP の変化には「1 年以上を要する」；「禁煙後の WBC 減少は 6～12 ヶ月後に最も適切に検出される」；肺機能につき、「曝露が FEV1 に及ぼす影響を十分に評価するためにはより長期（6～12 ヶ月間）の試験が必要である」；及び「安全性評価手順の一部として血圧を測定したが、わずか 3 ヶ月間では、製品曝露量が増加した結果としての有意な変化は期待されなかった」。したがって、IQOS 使用の長期的な影響を解釈する際には、以上の結果を慎重に取り扱う必要がある。

全般的に、代替評価項目又は疾患評価項目の代替としての BOPH の信頼性に関して問題が存在する（Institute of Medicine, 2001; Institute of Medicine, 2012）。その他の設定においては、バリデーションされた代替評価項目として使用されたバイオマーカーでは、対象とする臨床転帰を予測できないことが多い（Temple, 1999; Temple, 2016）。Fleming 及び DeMets が述べたように、潜在的な代替評価項目によって臨床転帰を予測できないことが多い理由は以下のとおりである：（1）評価対象のバイオマーカーは、対象とする臨床転帰につながる病態生理学的経路上に認められない、（2）バイオマーカーは、特定の臨床転帰に対する因果経路が複数存在する場合に、1 つの経路のみと関連する介入を検証するために使用される、（3）バイオマーカーは、介入の影響の因果経路に対する感度が低い、又は同因果経路の一部を構成しない、若しくは介入の影響に対して感度が低い、或いは（4）介入によって疾患プロセスとは無関係のその他の作用機序（有害作用を含む）を生じる（Fleming & DeMets, 1996）。代替指標としてバイオマーカー又はバイオマーカーのセットを使用する場合には、「目的とする臨床的評価項目に関して同時、前向き、及び直接評価する」ことが望ましいと考えられる（Institute of Medicine, 2012）。しかし、疾患の代替指標として使用する場合を除き、タバコ製品を評価する試験における BOPH は、特に「悪化リスクが全く存在しないという確信」を強固にする場合など、その他の目的では依然として有用である（Institute of Medicine, 2001）。

## 要約と結論

曝露量減少試験 4 件によると、燃焼タバコ喫煙から IQOS 使用（レギュラー及びメンソール含有製品）への切替えにより、選択した BOE のベースライン時から 5 日目までの全身曝露量が 47～96%の範囲で大幅に減少したことが認められた。IQOS 群で認められた BOE 値減少の動態及び程度は、禁煙群で認められた値に接近した。しかし、観察された減少幅は（メンソール含有 IQOS を使用した試験の）外来期間を通して小さくなり、90 日目における減少は 34%～86%（REXA-07-JP 試験）及び 46%～86%（REXA-08-US 試験）の範囲であった。これらの試験において、ニコチンの全身曝露量は IQOS 群と燃焼タバコ群との間で同程度であった。

曝露量減少試験によると、一部の BOPH に関して IQOS 群では喫煙継続者よりもわずかな改善が認められたが、変化の有意性は不明である。前述のように、90 日間の曝露において実質的な差異は認められなかった。この原因としては、選択したマーカーについて、観察期間の長さが不十分であったこと、タバコ特異的でなかったこと、又は生理学的な変化を検出できるだけの十分な感度がなかったことが考えられる。選択したバイオマーカーがタバコ関連疾患の長期的なリスクの予測因子としてどの程度有用であるかは不明である。

## II. タバコ使用者に対する影響と関連するエビデンス

### A. 臨床及び行動薬理

申請者は、IQOS システム及びヒートスティックの乱用傾向を説明するため、臨床及び行動薬理学的転帰を含む PK/PD 試験及び使用実態調査など、さまざまな研究の結果を提出した。これらの研究につき、TPSAC での議論の参考として臨床及び行動薬理学的エビデンスの予備的評価とともに以下の表 6 に要約する。

表 6：行動及び臨床薬理学的転帰を含む研究の概要

Study ID	Study Location	Tobacco Product Flavor	Study Design	Study Outcomes	
				Behavioral Pharmacology	Clinical Pharmacology
ZRHR-PK-01-EU	Ireland	Regular	Single use, PK/PD randomized 2-period, 4-sequence cross-over study	<u>Abuse liability</u> : dependence (QSU-Brief), reward (MCEQ)	<u>Nicotine</u> : plasma nicotine PK
ZRHR-PK-02-JP	Japan	Regular	Single use, PK/PD randomized 2-period, 4-sequence cross-over study	<u>Abuse liability</u> : dependence (QSU-Brief), reward (MCEQ)	<u>Nicotine</u> : plasma nicotine PK
ZRHM-PK-05-JP	Japan	Menthol	Single use, PK/PD randomized 2-period, 4-sequence cross-over study	<u>Abuse liability</u> : dependence (QSU-Brief), reward (MCEQ)	<u>Nicotine</u> : plasma nicotine PK
ZRHM-PK-06-US	U.S.	Menthol	Single use, PK/PD randomized 2-period, 4-sequence cross-over study	<u>Abuse liability</u> : dependence (QSU-Brief), reward (MCEQ)	<u>Nicotine</u> : plasma nicotine PK
ZRHR-REXC-03-EU	Poland	Regular	Randomized, controlled, open-label, 3-arm parallel group design with multiple use days (5 days confined)	<u>Use behavior</u> : daily use/consumption, topography <u>Abuse liability</u> : dependence (QSU-Brief, MNWS), reward (MCEQ)	<u>Nicotine</u> : plasma nicotine PK on Day 5, urinary NEQ daily
ZRHR-REXC-04-JP	Japan	Regular	Randomized, controlled, open-label, 3-arm parallel group design with multiple use days (5 days confined)	<u>Use behavior</u> : daily use/consumption, topography <u>Abuse liability</u> : dependence (QSU-Brief, MNWS), reward (MCEQ)	<u>Nicotine</u> : plasma nicotine PK on Day 5, urinary NEQ daily.

ZRHM-REXA-07-JP	Japan	Menthol	Randomized, controlled, open-label, 3-arm parallel group design with multiple use days (5 days confined, 85 days ambulatory)	Use behavior: daily use/consumption, topography Abuse liability: dependence (QSU-Brief, MNWS, FTND), reward (MCEQ)	Nicotine: plasma nicotine PK on Day 5, urinary NEQ and weighted $C_{avg}$ through 90 days
ZRHM-REXA-08-US	U.S.	Menthol	Randomized, controlled, open-label, 3-arm parallel group design with multiple use days (5 days confined, 85 days ambulatory)	Use behavior: daily use/consumption, topography Abuse liability: dependence (QSU-Brief, MNWS, FTND), reward (MCEQ)	Nicotine: plasma nicotine PK on Day 5, urinary NEQ and weighted $C_{avg}$ through 90 days
THS-PBA-07-US	U.S.	Regular & Menthol	Prospective, observational study with single-group design (6 weeks)	Use behavior: daily use/consumption Abuse liability: hypothetical purchasing, misuse	N/A
ZRH-POP-PK-01	All Locations listed above	Regular & Menthol	Population PK modeling of nicotine based on the combined data of studies listed above	N/A	N/A

Note: Studies ZRHR-PK-01-EU, ZRHR-PK-02-JP, ZRHM-PK-05-JP, ZRHM-PK-06-US were randomized with each participant using two of the following three products: IQOS System with HeatSticks (THS), own-brand combusted cigarettes and NRT (nicotine replacement therapy: nasal spray or gum). The statistical comparisons were performed for populations (1) THS vs. combusted cigarettes and (2) THS vs. NRT. For studies ZRHR-REXC-03-EU, ZRHR-REXC-04-JP, ZRHM-REXA-07-JP, ZRHM-REXA-08-US, participants were randomized to one of three arms: THS, combusted cigarettes, or smoking abstinence (SA). QSU-Brief = Questionnaire of Smoking Urges, brief version. MNWS = Minnesota Nicotine Withdrawal Scale. FTND = Fagerström Test for Nicotine Dependence. MCEQ = Modified Cigarette Evaluation Questionnaire. PK = pharmacokinetic. NEQ = urinary nicotine equivalents (sum of nicotine and its five major metabolites).  $C_{avg}$  = average plasma nicotine concentration.

### 臨床及び行動薬理と関連する研究の概要

**PK/PD 試験。** PK/PD に関する 4 件の単回使用、無作為化、2 期、4 順序、クロスオーバー試験 (ZRHR-PK-01-EU、ZRHR-PK-02-JP、ZRHM-PK-05-JP、ZRHM-PK-06-US) を実施し、IQOS に切り替えた被験者と燃焼タバコを喫煙する被験者との間、及び IQOS に切り替えた被験者とニコチン置換療法製品 (ニコチン鼻スプレー及びニコチンガム) を使用する被験者との間において、ニコチン取込みの速度及び程度を比較・評価 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  の比較によって血漿中 PK を評価) <sup>10</sup> した。喫煙衝動 (QSU-Brief) 及び強化効果又は嫌悪効果 (MCEQ) と関連する測定指標など、主観的效果を PD 評価の一部とした。

**曝露量減少試験。** 5 日間の燃焼タバコ (又はメンソール入り燃焼タバコ) 使用後、IQOS (レギュラー又はメンソール入り) 使用後、又は禁煙 (SA) 後における HPHC のバイオマーカーに対する全身曝露量を評価することを主要目的として、4 件の無作為化、比較対照、非盲検、3 群、並行群間試験 (ZRHR-REXC-03-EU、ZRHR-REXC-04-JP、ZRHM-REXA-07-JP、ZRHM-REXA-08-US) が実施された。無作為割付け前に全ての被験者に IQOS を試し、進んで使用する意思を確認した。5 日間の拘束期間中において、被験者は、午前 6 時 30 分から午後 11 時まで無作為割付けされた製品を制限なく (自由に) 使用した。IQOS、燃焼タバコ、及びその他のニコチン/タバコ製品の

<sup>10</sup> $C_{max}$  は、観察されたニコチンの最大血漿中濃度であり、全身曝露量を表す。 $AUC_{0-last}$  は、時間 0 から最終観察時までのニコチンの濃度-時間曲線下面積であり、全身曝露量を表す。

併用を禁止した。4件の試験中2件では、管理条件下における曝露量減少が維持可能である点を立証することを主要な目的として、5日間の拘束期間後に外来設定（すなわち、在宅などの現実に近い条件下）で長期間（90日間）にわたって被験者を追跡調査した。外来期間においては、被験者に対して試験開始時に無作為割付けされた製品を使用し続けるように指導したが（例：「THS 2.2 メンソールのみ使用」、「割り付けられた製品／レジメン以外のニコチン／タバコ含有製品」を使用しても試験から除外されないと説明した。データは、拘束期間中連日、並びに外来期間の30、60、及び90日目に収集した。副次的評価項目には、5日目の血漿中のニコチン PK、毎日の尿中ニコチン同等物（NEQ）、及びタバコ製品消費量を含めた。ニコチン曝露量評価は適切にデザインされ、十分に実施された。ただし、外来期間にタバコが併用されたため、IQOS（メンソール）群におけるニコチン曝露量が IQOS（メンソール）のみに由来するものか、あるいは併用に由来するものかを区別することは困難である。探索的評価項目には、喫煙トポグラフィー及び主観的影響（例：QSU-Brief、MCEQ、MNWS）を含めた。被験者は、中程度の喫煙者からヘビースモーカーの平均的な成人であった。そのため、軽い喫煙者や非習慣的な喫煙者を対象に結果を一般化することは不可能である。

**使用実態調査。** 現実に近い条件下（自然な設定）において米国成人の紙巻きタバコの毎日喫煙者が IQOS をどのように使用するかを調査することを主要な目的として、単群、前向き観察研究1件が実施された。被験者は、1週間のベースライン期間の完了後、無料で IQOS の提供を受け、6週間にわたって IQOS、紙巻きタバコ、及びその他のニコチン／タバコ含有製品を自由に消費することが許可された。ただし、ベースライン期間では、好みのブランドの紙巻きタバコを喫煙したほか、その他のニコチン／タバコ含有製品を使用した可能性がある。被験者は、ベースライン期間前、ベースライン期間後、及び6週間の観察期間において2週間に1回、面接を受けた。副次的評価項目には製品消費量及び IQOS システムの誤用を含めたが、IQOS システムの仮想的購入に関するデータは報告されなかった（評価項目として記載されず）。被験者は、健康な毎日喫煙者（CPD 1本以上、生涯において紙巻きタバコ 100本以上、喫煙期間 30日超）であり、今後30日以内に禁煙の意思がない一方で、IQOS 使用に対して前向きな意思を示した。試験の詳細については「IQOS 使用の疫学」の項を参照のこと。

## ニコチン曝露

米国及び欧州における PK/PD 試験において、IQOS 単回使用後の全身曝露量は紙巻きタバコの単回使用後よりも少なかった。メンソール非含有 IQOS 製品の場合、 $C_{max}$  の幾何平均（GM）値が 24%減少し、 $AUC_{0-last}$  の GM 値が 25%減少した。メンソール含有 IQOS 製品の場合、 $C_{max}$  の GM 値が 43%減少し、 $AUC_{0-last}$  の GM 値が 44%減少した。 $T_{max}^{11}$  値は両群において同程度であった。日本での単回使用試験2件によると、IQOS（メンソール入り及びレギュラー）単回使用後のニコチン全身曝露量は、メンソール入り及びレギュラー紙巻きタバコの単回使用後と同程度であった（ $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  両方の GM 値の比較）。 $T_{max}$  値は両群において同程度であった。試験対象集団の差異がこれらの結果に寄与した可能性がある。

欧州及び日本で実施された5日間の曝露量減少試験2件によると、メンソール含有及び非含有いずれの製品においても、IQOS を5日間自由に使用した後のニコチン全身曝露量は、燃焼タバコを5日間自由に使用した後と同程度であった。試験間において IQOS 群のニコチン PK パラメータに一定の変動がみられた。吸煙回数及び吸煙間隔を設定して製品使用を標準化したら、被験者内及び／又は被験者間変動が減少した可能性があるが、サンプルサイズが42名と大きかったため、 $C_{max}$  及び  $AUC$  は 15%～26%という十分な精度を確保できた。日本での90日間試験によると、IQOS（メンソール）群における5日目のニコチンの GM 血漿  $C_{max}$  値及び加重  $C_{avg}^{12}$  値は、メン

<sup>11</sup>  $T_{max}$  は、 $C_{max}$  に到達するまでの時間であり、吸収速度を表す。

<sup>12</sup>  $C_{avg}$  は、ニコチンの平均血漿中濃度であり、全身曝露量を表す。

ソール含有紙巻きタバコ群よりもそれぞれ 31%及び 27%高く、90 日間の試験期間にわたり、クレアチニンに関して調整した尿中 NEQ の GM は、メンソール含有 IQOS 群とメンソール含有紙巻きタバコ群との間で同程度であった。米国での 90 日間試験によると、メンソール含有 IQOS 群における 5 日目のニコチンの GM 血漿  $C_{max}$  値及び加重  $C_{avg}$  値は、メンソール含有紙巻きタバコ群よりもそれぞれ 11%及び 15%低かった。90 日間の試験期間にわたり、クレアチニンに関して調整した尿中 NEQ の GM は、メンソール含有 IQOS 群の方がメンソール含有紙巻きタバコ群よりもわずかに低かったが、変動が大きかったため、統計学的な有意差は認められなかった。

ノンコンパートメント法を用いて算出した PK パラメータの変動の原因を判断するため、個別試験全体の併合データを使用した母集団 PK モデル (ZRH-POP-PK-01) によってニコチン PK を記述した。モデルにより、共変量 (ニコチン収量、性別、人種、体重など) の効果別にニコチン PK の変動を説明した。これらの変動は、その他の集団を対象とした今後の試験でも同様と予想される。そのため、母集団 PK モデリングの結果は一般化可能と考えられる。

以上をまとめると、IQOS によるニコチン送達は燃焼タバコの代替として十分であると考えられる。

### 製品使用 (消費/トポグラフィー)

消費量 (副次的評価項目) は、燃焼タバコ又はヒートスティックの 1 日当たり使用本数によって測定した。消費は、拘束期間中 (ZRHR-REXC-03-EU、ZRHR-REXC-04-JP、ZRHM-REXA-07-JP、ZRHM-REXA-08-US) には試験スタッフが記録し、外来期間中 (ZRHM-REXA-07-JP、ZRHM-REXA-08-US) 又は観察期間中 (THS-PBA-07-US) には電子日誌を用いた自己申告によって記録した。拘束期間中は製品使用のコンプライアンスを厳格に管理したが、外来期間中はコンプライアンス不良もある可能性があった。自己申告データはデータの欠測及び不正確性を生じやすい。

5 日間及び 90 日間の曝露量減少試験によると、IQOS 及び紙巻きタバコの両群において経時的に製品使用量のわずかな変化が認められた。このような結果は、環境 (管理下と外来)、対象集団、併用/単独使用、及びフレーバー (メンソールとレギュラー) の違いにかかわらず一貫して認められた。観察研究 (THS-PBA-07-US) では、サンプル全体 ( $n=987$ ) における製品の 1 日当たり使用本数 (紙巻きタバコとヒートスティックとの合計) は、観察期間中の方がベースライン時よりもわずかに少なかった (9.3 本/日 vs. 10.2 本/日)。この減少は、喫煙機会の 70%超で使用した被験者 ( $n=141$ ) でも同様に認められ、観察期間中 8.1 本/日に対して、ベースライン時 9.0 本/日であった。メンソール及びレギュラー製品でも同様の結果が得られた。

曝露試験及び観察研究では、IQOS と紙巻きタバコとの併用が行われたことは明白であった。日本の試験では、外来期間の最終月における併用の自己申告は少なく、84.6%以上が IQOS のみを使用し、85.9%以上が喫煙機会の 95%超で IQOS を使用した。これに対して米国の試験では併用の自己申告は多く、55.0%以上が IQOS のみを使用し、63.8%以上が喫煙機会の 95%超で IQOS を使用した。使用実態調査の終了時において、喫煙機会の 95%超で IQOS を使用したと報告したのは 7.5%であった (THS-PBA-07-US)。曝露量減少試験で完全切替えの割合が高かったことは、被験者に IQOS のみを使用するように指示した上で拘束及びモニタリングを実施し、試験開始後 5 日間におけるコンプライアンスを確保したことによる可能性がある。

トポグラフィー (探索的評価項目) は、デバイスと互換性のあるヒートスティック及び紙巻きタバコ用の HPT SODIM®デバイスモデル SPA/M を用いた曝露試験で測定された。提供されたデータは記述的であり、有意性検定は行われなかった。IQOS のトポグラフィー反応は、吸煙回数を 14 回、喫煙時間を最長 6 分間に制限するデバイス固有の性質により限定的である。IQOS ホルダ

ーでは、ブレード表面の温度の差異に基づいて吸煙回数を算出する。これに対して、HPT SODIM® デバイスでは、気流速度の差異に基づいて吸煙回収を算出するため、「THS 吸煙センサーよりも吸煙検出の感度が高い」。申請者は、曝露に影響を及ぼすと考えられる「マルチ吸煙 (multipuff) テクニック (すなわち、全吸煙間において吸入を完全に停止しない)」を用いることで、IQOS ユーザーは 14 回の吸煙制限を克服したと述べている。全体として、紙巻きタバコから IQOS に切り替えた場合、さまざまなトポグラフィ指標を通して差異が生じ、試験 (対象集団) 全体で変動が認められた。例えば、燃焼タバコ群と比較した場合、IQOS 群の被験者では吸煙回数が多い (4 試験中 3 試験)、喫煙時間が短い (4 試験中 2 試験)、及び吸煙頻度が高い (4 試験中 4 試験) という特徴がみられた。紙巻きタバコ群のトポグラフィは経時的に安定していた。申請者は、これらの差異の原因は、新製品固有の特性への適応及びニコチン送達の差異に対する補償としている。メンソール及びレギュラー製品でも同様の結果が得られた。

### 乱用傾向 (主観的影響、購買意図、誤用)

依存性は、渴望の軽減 (Questionnaire of Smoking Urges – Brief [QSU-Brief]) 及び離脱症状の軽減 (Minnesota Nicotine Withdrawal Scale [MNWS-R]) を評価する自己申告質問票によって測定した。PK 試験において、QSU を製品使用前、並びに使用の 15、30、45 分後、1、2、4、6、9、及び 12 時間後に実施した。PK 試験では、QSU-Brief を副次的評価項目とした。曝露試験においては、QSU-Brief を 1 日の終わり (午後 8 時～11 時) に実施したのに対して、MNWS は製品使用前に実施し、前日の経験を反映させた。これらの曝露試験のデータは探索的であったため、記述的に示された。90 日間の曝露試験において、Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) をベースライン時及び外来期間終了時 (90 日目) に実施した。これらの質問票に基づくデータの解釈は、以下の要素によって制約を受けている：(1) 一部の試験において、翻訳版の妥当性及び一般化可能性が欠けていると考えられる、(2) QSU-Brief に関して、紙巻きタバコへの言及をヒートスティック/THS/IQOS に置き換えるように修正しなかったため、被験者はどの製品に関して尋ねられているのかを認識できたか否かが不明である、(3) MNWS のスコアリングが試験間で異なっていた (例：合計スコアを使用する場合と平均スコアを使用する場合；合計スコアに含まれる項目が異なる場合もある)。

PK/PD 試験によると、渴望の軽減 (QSU-Brief) について、IQOS 及び紙巻きタバコのいずれの群も同様の時間曲線を描いた。すなわち、使用前に最も高く、使用後に急激な低下を示し、12 時間にわたり低下し続けてベースラインに接近した。5 日間及び 90 日間の曝露試験において、渴望の軽減 (QSU-Brief) 及び離脱症状の軽減 (MNWS-R) は IQOS 群と紙巻きタバコ群との間で同程度であり、試験期間を通して引き続き安定した。メンソール及びレギュラー製品でも同様の結果が得られた。外来期間の終了時には、IQOS 群と紙巻きタバコ群との間において依存性重症度 (FTND) に差異はみられなかった。すなわち、日本のサンプルにおいて両群いずれも変化は認められず、米国の試験では両群いずれも重症度が低下した。

報酬効果について、喫煙の満足感、心理的報酬、嫌悪、気道の感覚の楽しみ、及び渴望の軽減を下位尺度として含む自己申告質問票 (Modified Cigarette Evaluation Questionnaire [MCEQ]) を用いて測定した。PK 試験では、MCEQ を製品使用後に実施し、これを副次的評価項目とした。曝露試験では、MCEQ を 1 日の終わり (午後 8 時～11 時) に実施した。曝露試験のデータは探索的であったため、記述的に示された。MCEQ データの解釈は、以下の要素によって制約を受けている：(1) 一部の試験において、翻訳版の妥当性及び一般化可能性が欠けていると考えられる、(2) MECQ における有意差 (例：1 点) と行動変化 (例：消費) との間の関係が評価されていない。



PK/PD 試験によると、報酬に関する MCEQ 指標の評価は、IQOSの方が好みのブランドの紙巻きタバコよりも有意に低かった(7点スケールで0.5～1.3点差)。1点以上の差が付いた下位尺度は、喫煙の満足度(全4試験)及び気道の感覚(1試験)であった。5日間及び90日間の曝露試験によると、紙巻きタバコからIQOSに切り替えたところ、5日目(拘束期間の終了時)において喫煙の満足度、報酬、感覚の楽しみ、及び渴望の軽減(MCEQ)がわずかに低下し、これらの差異は90日目(試験終了時)までには概ね認められなくなった。メンソール及びレギュラー製品でも同様の結果が得られた。

使用実態調査(THS-PBA-07-US)では、観察期間の終了時(6週目)に被験者に対して、「IQOS デバイスが79ドル99セントで購入でき、マールボロ・ヒートスティック1箱とマールボロ紙巻きタバコ1箱の価格が同程度であった場合」のIQOS購入の可能性について質問した。回答にはリッカート尺度を用いた。この仮想的な評価により、行動経済学的な観点から乱用傾向に関して一定の情報が示される。サンプル全体(n=987)のうち約20%が恐らく、又は絶対にIQOSを購入するであろうと回答した。メンソール含有/非含有の嗜好、年齢群、及びベースライン時の喫煙率にかかわらず同様の結果が得られた。喫煙機会の70%超でIQOSを使用した被験者のサブサンプル(6週目、n=138)では、50%近くが恐らく、又は絶対にIQOSを購入するであろうと回答した。記述データが提出されたが、この指標は評価項目として記載されていなかった。

製品の誤用(副次的評価項目)によりニコチン曝露量及び/又は使用量が増加する可能性があるため、乱用の可能性が高まる恐れがある。使用実態調査(THS-PBA-07-US)において、自己申告に基づきIQOSの誤用を評価したところ、誤用率は低かった。被験者985名中47名(4.8%)においてIQOSデバイスなしでヒートスティックを使用した事例が報告された。大半(97.9%)は紙巻きタバコと同様にヒートスティックに火を付けていた。被験者1名はヒートスティックを噛んでいた。被験者2名(0.2%)のみにおいて、ヒートスティックなしにIQOSデバイスを使用した事例が報告された。1名はマリファナとともにIQOSデバイスを使用し、もう1名は燃焼タバコとともに使用した。

## 要約と結論

ニコチンの全身曝露量は、IQOSと燃焼タバコ(レギュラー及びメンソール入りの両方)との間において、単回及び反復使用後いずれも同程度であった。PKの観点に立つと、IQOS使用によって達したニコチン曝露量は、ユーザーに満足度をもたらすためには十分と考えられる。

IQOS使用率は燃焼タバコと同程度であった。以下の点を踏まえると、IQOSは強化効果を生じ、燃焼タバコと同様の乱用可能性を有すると予想される：(1)IQOS及び燃焼タバコの使用はいずれも同程度のニコチン全身曝露量を生じる、(2)IQOS及び燃焼タバコはいずれも同様の割合及び程度で離脱症状/渴望を軽減する、(3)IQOS及び燃焼タバコは同様の強化効果を生じる、並びに(4)一部の被験者は約80ドルの前払いに加えてヒートスティックの対価を進んで支出し、IQOSシステムを使用する意思を示している。IQOSと紙巻きタバコとの間でトポグラフィックファイルが異なるが、この違いは製品デザイン、フレーバー、及びニコチン収量の差異に対する適応を反映している可能性が高い。ヒートスティック及びIQOSデバイスのいずれについても、誤用した被験者はほとんどいなかった。米国の試験では、IQOSと紙巻きタバコとの併用が多く行われた。

## B. IQOS 使用の疫学

申請者は複数の観察研究を実施し、紙巻きタバコ喫煙者群における製品使用を評価した。以下の主たる市販前調査2件では、現実的な設定における喫煙者の IQOS 使用を評価した：(1) 米国で実施した使用実態調査である PBA-07 (MRTPA 7.3.2 項)、並びに (2) アジア及び欧州の5カ国で実施した Whole Offer Test (WOT) (MRTPA 7.3.3 項)。申請者は、日本で実施した市販後調査2件に基づく IQOS 使用パターンに関する所見も提出した。

### IQOS 使用パターンを評価した調査

PBA-07。PBA-07 使用実態調査は、米国に居住する成人の紙巻きタバコの毎日喫煙者を対象に IQOS システムのほぼ現実的な使用パターンを評価する観察研究であった。調査は、2015年9月から2016年1月まで米国8都市で実施された。被験者は、多様な調査研究に自発的に参加する適格な個人を登録した複数の市場調査データベースをもとに募集した。これらのデータベースへの登録は、調査機関のウェブサイト、すでにデータベースに登録されている友人や家族による紹介、ソーシャルメディア、口コミ、及び乱数番号法を用いた電話による募集を通して直接実施されている。データベースは全米の約40万人によって構成されている。まず、年齢、性別、及び喫煙状況に関して入手可能な情報に基づき、スクリーニングのために電話で連絡を取る被験者候補を特定した。適格性基準は、年齢18歳以上、生涯の喫煙本数が紙巻きタバコ100本以上、現時点において1日当たりレギュラータバコ1本以上及び/又はメンソールタバコ1本以上を喫煙、今後30日以内に禁煙の意思がない、並びに過去30日より前に喫煙を開始したなどであった。被験者候補に対して最初に電話で連絡を取り、簡易質問票を使用して適格性を評価した。最初のスクリーニングで条件を満たした者を調査実施施設に招き、以下のリスク修正情報を記載した IQOS システムのラベル及びマーケティング資料を提示した：「IQOS システムはタバコを加熱するが、タバコを燃焼させることはない」、「これにより、有害及び潜在的有害化学物質の発生が有意に減少する」、及び「科学的な試験によると、紙巻きタバコから IQOS システムに完全に切り替えた場合、タバコ関連疾患のリスクを低減できることが明らかになっている」。ラベリング資料を検討し終えた被験者候補に対して以下のように質問した：「この製品を試して気に入った場合、この製品を定期的使用する可能性がどの程度あるか、又はないか?」。この質問に対して「絶対にある」、「非常にある」、又は「少しある」と回答した場合に組入れに適格とした。その一方で、「あまりない」、「ほとんどない」、又は「絶対にない」と回答した計10名を除外した。計1,336名の被験者を組み入れた。ベースライン期間において紙巻きタバコ1本以上かつ6週間の観察期間においてヒートスティックを1本以上消費しなかった被験者230名を除外すると、最終的なサンプル数は1,106名となった。うち119名(10.8%)が調査を早期中止した。6週目後に面接を行い、IQOS の誤用、使用状況、及び製品の魅力について情報を収集できた場合を調査の完了と定義し、被験者計987名(89.2%)が調査を完了した。この987名中969名が6週目において電子日誌によりデータを報告した。

最初に1週間のベースライン期間を実施し、被験者が喫煙した各紙巻きタバコを電子日誌によって記録することで通常の喫煙パターンを明らかにした。6週間の観察期間の開始時に、被験者に対して IQOS システムキット及びヒートスティック計100本入りのヒートスティック5箱(被験者はレギュラー、メンソール、又は両方を選択可能)を無料で提供した。被験者は、調査で設置した通話料無料の電話番号に問い合わせるか、あるいは調査実施施設に向くことで追加のヒートスティックを入手できた。被験者が自宅に持ち帰ったヒートスティックのパッケージは白色でブランド表示がなく、リスク修正情報も記載されていなかった。被験者に対して、ヒートスティック、紙巻きタバコ、及びニコチンを含有するその他のタバコ製品を自由に使用し、紙巻きタバコ又はヒートスティックを使用するごとに電子日誌に記録するように指示した。被験者は毎日、電子タバコ又はその他のタバコ製品を使用したか否かについても yes/no によって回答を記録し



た。被験者に対して、紙巻きタバコの代わりにヒートスティックの使用を試みるように特に指示することはなかった。電子日誌のデータはリアルタイム（データ入力時点）で提出された。電子日誌での最後のデータ記録から2日超が経過した場合、被験者に注意喚起の電話連絡を実施した。調査参加の報酬は、調査参加期間、並びに IQOS システム、使用済み／未使用のヒートスティック、及び電子日誌機器の返却に応じて最大 440 ドルとした。使用済みヒートスティック及び喫煙した紙巻きタバコの本数は、報酬額に影響しなかった。

*Whole Offer Test*。Whole Offer Test は、ほぼ現実的な条件下において成人の毎日喫煙者が紙巻きタバコからヒートスティックに切り替える可能性を評価するようにデザインされた観察研究である。調査は以下の5カ国で実施された：日本（2013年）、韓国（2015年）、イタリア（2013年）、ドイツ（2014年）、及びスイス（2014年）。PBA-07 調査と同様に、被験者は市場調査データベースをもとに募集した。適格性基準は、年齢19歳以上、調査実施国に1年以上居住、法定喫煙年齢に達してからの喫煙本数が紙巻きタバコ100本以上、及び現在までの喫煙歴が6カ月間以上（かつ過去7日間において1回以上）で紙巻きタバコ1日当たり3本以上などであった。イタリア及びドイツでは、メンソール非含有紙巻きタバコの喫煙者のみを組み入れた。韓国では、男性のみを組み入れ可とした。被験者として組み入れるためには、ヒートスティックを1本試した後、IQOSの使用に興味を示すことも条件とした。被験者に箱のデザイン及びその他のブランド資料を提示したが、調査実施計画書を読む限りではこれらの資料にリスク修正情報が記載されていたか否かは不明である。

ベースライン面接において、被験者は1日平均の紙巻きタバコ喫煙本数を回答した。PBA-07 調査のような1週間のベースライン期間は実施しなかった。次に、被験者に対して IQOS 及びヒートスティックを無料で提供し（レギュラー及び／又はメンソール；イタリア及びドイツではレギュラーのみを提供）、ヒートスティック、紙巻きタバコ、及びニコチンを含有するその他のタバコ製品を自由に使用するよう指示した。その後、被験者は無地でブランド表示なしのパッケージに収められたヒートスティックを持って帰宅した。4週間の観察期間において、被験者は紙巻きタバコ又はヒートスティックを使用するごとに紙の日誌に記録した。イタリア及び日本においては、被験者は毎日、電子タバコを使用したか否かについても yes/no によって回答を記録した。その一方で、いずれの国においても、その他のタバコ製品の使用に関する情報は収集しなかった。調査の主要目的及び使用パターンの結果に関する定義は、PBA-07 調査（前述）と同じである。国別の最終的なサンプル数は以下のとおりであった：日本（n=638）、韓国（n=843）、イタリア（n=535）、ドイツ（n=377）、及びスイス（n=416）。

*日本における市販後調査*。日本における IQOS 使用パターンに関する情報は2件の市販後調査をもとに報告された。1件目は、2016年9月に実施されたオンライン調査であり、オンラインパネルを通して日本全国から募集した20歳以上の成人2,000名が回答した。調査には喫煙者及び非喫煙者をいずれも組み入れた。調査の目的は、日本人の成人集団を対象に、タバコ製品の使用率に対する「IQOSの影響を評価する」ことであった。回答者は、自分が紙巻きタバコ、加熱式タバコ製品、又は提示したリストに記載されたその他のタバコ製品の現喫煙者か否かを自己申告した。日本で実施された2件目の市販後調査では、IQOSの購入経験があり、オンラインデータベースで使用機器の製品登録を行った成人約11,000人を対象に、IQOS及び紙巻きタバコの使用に関する自己申告データを収集した。現在、実施中の市販後調査のデザイン及び結果に関する追加的な情報の提供を申請者に要求している。

表7に、IQOS使用パターンに関する情報を収集した上記の市販前及び市販後調査の実施方法を要約して示す。

表7：IQOS 使用パターンに関する市販前及び市販後調査の概要（データ出所：MRTPA 7.3.2 項、7.3.3 項、2017年3月16日付改訂、及び2017年9月13日付改訂）

	PBA-07	Whole Offer Test	市販後オンライン横断調査	IQOS 購入者の市販後調査
調査デザイン	縦断的	縦断的	横断的	不明*
実施国、期間	米国、2015年9月～2016年1月、6週間の観察期間。	日本、2013年 韓国、2015年 イタリア、2013年 ドイツ、2014年 スイス、2014年、4週間の観察期間。	日本、2016年9月	日本、2015年～2016年
サンプル数	1,106	日本 - 638 韓国 - 843 イタリア - 535 ドイツ - 377 スイス - 416	2,000	約 11,000*
脱落率	分析に組み入れた参加者の 12.4% (n=137) について、6週目のデータを入手できなかった。	分析に組み入れた全参加者について、4週目のデータを入手した。	該当せず	不明*
対象集団の募集方法	全米の消費者を中心とした市場調査データベース	全米の消費者を中心とした市場調査データベース	日本全国から募集したオンラインパネル	IQOS を購入し、オンラインデータベースで製品登録を行った日本全国の成人
適格性基準	年齢 18 歳以上；レギュラー及び／又はメンソール紙巻きタバコを毎日使用する現喫煙者で、今後 30 日以内に禁煙の意思がない（平均 CPD=10.2 本）；リスク修正情報が記載されたラベリング資料の提示後に IQOS 使用に対して積極的な意思を示す。	年齢 19 歳以上；生涯の喫煙本数が紙巻きタバコ 100 本以上、1 日当たり 3 本以上喫煙し、過去 7 日以内に喫煙している（平均 CPD：日本 16.5 本、韓国 15.2 本、イタリア 12.7 本、ドイツ 17.4 本、スイス 17.3 本）；ヒートスティック1本の試用後に IQOS 使用に対して積極的な意思を示す。ラベリング資料にリスク修正情報が記載されていたか否かは不明である。	年齢 20 歳以上の日本国内の居住者。喫煙者及び非喫煙者を組み入れた。	IQOS デバイスを購入し、製品登録を行った成人。紙巻きタバコ喫煙者の割合は不明である。
IQOS の入手方法	IQOS システム及びヒートスティックは無料で提供された（レギュラー及び／又はメンソール）。	IQOS システム及びヒートスティックは無料で提供された（レギュラー及び／又はメンソール；イタリア及びドイツではレギュラーのみを提供した）。	回答者に IQOS を提供しなかった。デバイスは、回答者又はその他の第三者が購入した。	回答者は IQOS を購入済みであることが条件とされた。

	PBA-07	Whole Offer Test	市販後オンライン横断調査	IQOS 購入者の市販後調査
<b>IQOS 及び紙巻きタバコ使用の評価</b>	1 週間のベースライン期間において毎日、紙巻きタバコ喫煙頻度を電子日誌に記録する。  6 週間の観察期間において毎日、紙巻きタバコ喫煙及び IQOS 使用を電子日誌に記録する。	組入れ時の面接において、1 日平均の紙巻きタバコ喫煙本数を自己申告する。  4 週間の観察期間において毎日、紙巻きタバコ喫煙及び IQOS 使用の頻度を紙の日誌に記録する。	オンライン調査を 1 回実施し、回答者が紙巻きタバコ、「加熱式」製品、及びその他のタバコ製品を毎日又は時々使用するか否かを質問する。	オンライン調査を通して IQOS 及び燃焼タバコの使用を自己申告する。

CPD=紙巻きタバコの 1 日当たり喫煙本数。

\*調査デザインに関する追加的な情報の提供を申請者に要求した。

## 調査の結果

PBA-07 及び WOT。ヒートスティックの使用開始率及び紙巻きタバコからヒートスティックへの切替え率に関して、PBA-07 及び WOT 調査の結果の一部を表 8 に示す。PBA-07 調査の 6 週間の観察期間において、現喫煙者の 33.8%がヒートスティックの使用（すなわち、ヒートスティック 100 本以上を消費）を開始した。調査の最終週において、ヒートスティック使用を開始した被験者の 32.7%が、申請者が定めたヒートスティックへの切替え基準（すなわち、1 週間に消費した紙巻きタバコ本数とヒートスティック本数との合計の 70%超をヒートスティックが占める）を満たした。ヒートスティックの使用を開始した被験者のうち、16.3%が 6 週目においてヒートスティックのみを使用していた（95%以上がヒートスティック使用）。6 週目より前にヒートスティックに切り替えた被験者のうち、15.5%が最終週までに主として紙巻きタバコ使用（すなわち、ヒートスティックは、1 週間に消費した紙巻きタバコ本数とヒートスティック本数との合計の 30%以下）に戻った。

WOT において、ヒートスティックの使用率は国によって異なったが、最も高い使用率が認められたのは日本及び韓国であった。ヒートスティックの使用開始率はイタリアの 36.1%から韓国の 76.3%までの範囲であり、製品使用を開始した被験者におけるヒートスティックへの切替え率はイタリアの 29.0%から韓国の 47.4%までの範囲であった。ヒートスティックを 100 本以上使用した被験者のうち、ヒートスティックのみを使用した割合は、スイスの 7.8%から日本の 21.5%までの範囲であった。ヒートスティック開始者のうち、ヒートスティックから紙巻きタバコに切り替えた割合は、日本の 0%からイタリアの 10.3%までの範囲であった。

表 8：調査終了時におけるヒートスティックの使用開始率及び切替え率（国別）（データ出所：MRTPA 7.3.2 項及び 7.3.3 項）

Country	Started Using <i>HeatSticks</i> <sup>a</sup>	Switched to <i>HeatSticks</i> , Among Those Who Started Using <i>HeatSticks</i> <sup>b</sup>	Exclusive <i>HeatStick</i> Use, Among Those Who Started Using <i>HeatSticks</i> <sup>b</sup>	Switched Back To Cigarettes, Among Those Who Previously Switched To <i>HeatSticks</i> <sup>c</sup>
<b>PBA-07</b>				
United States	33.8%	32.7%	16.3%	15.5%
<b>Whole Offer Test</b>				
Japan	61.3%	46.3%	21.5%	0.0%
South Korea	76.3%	47.4%	20.1%	6.4%
Italy	36.1%	29.0%	13.0%	10.3%
Germany	50.1%	37.0%	15.3%	7.5%
Switzerland	49.5%	18.0%	7.8%	8.5%

Note: Estimates are the proportion of participants who met the criteria for each use pattern during Week 6 for the PBA-07 study and during Week 4 for the Whole Offer Test.

<sup>a</sup>Denominator is all participants: United States (n=1,106), Japan (n=638), South Korea (n=843), Italy (n=535), Germany (n=377), Switzerland (n=416). Started using *HeatSticks* is defined as consuming  $\geq 100$  *HeatSticks* during the observational period.

<sup>b</sup>Denominator is all participants who started using *HeatSticks*: United States (n=374), Japan (n=391), South Korea (n=643), Italy (n=193), Germany (n=189), Switzerland (n=206). Switched to *HeatSticks* was defined as *HeatSticks* comprising  $\geq 70\%$  of total cigarette and *HeatStick* consumption during the last week of the observational period. Exclusive *HeatStick* use was defined as *HeatSticks* comprising  $\geq 95\%$  of total cigarette and *HeatStick* consumption during the last week of the observational period.

<sup>c</sup>Denominator is participants who switched to *HeatSticks* in a previous week: United States (n=195), Japan (n=180), South Korea (n=328), Italy (n=58), Germany (n=67), Switzerland (n=47). Switched back to cigarettes was defined as *HeatSticks* comprising  $\leq 30\%$  of total cigarette and *HeatStick* consumption after having switched to *HeatSticks* during an earlier week.

図 8 に、PBA-07 及び WOT 調査の観察期間最終週における全被験者を対象とした主要な IQOS 使用カテゴリーを示す。米国の全被験者では、「ヒートスティックのみを使用」が 7.5%、「主としてヒートスティックを使用」が 7.0%、「ヒートスティックと紙巻きタバコとの併用」が 22.4%、「主として紙巻きタバコを使用」が 62.7%であった。WOT によると、ヒートスティックに完全に切り替えた被験者の割合は、韓国（15.7%）及び日本（13.6%）がドイツ（8.5%）、イタリア（5.2%）、及びスイス（4.3%）よりも高かった。国によって異なるが、観察期間の終了時において、成人の毎日喫煙者の 5.6～21.5%が主としてヒートスティックを使用していた。

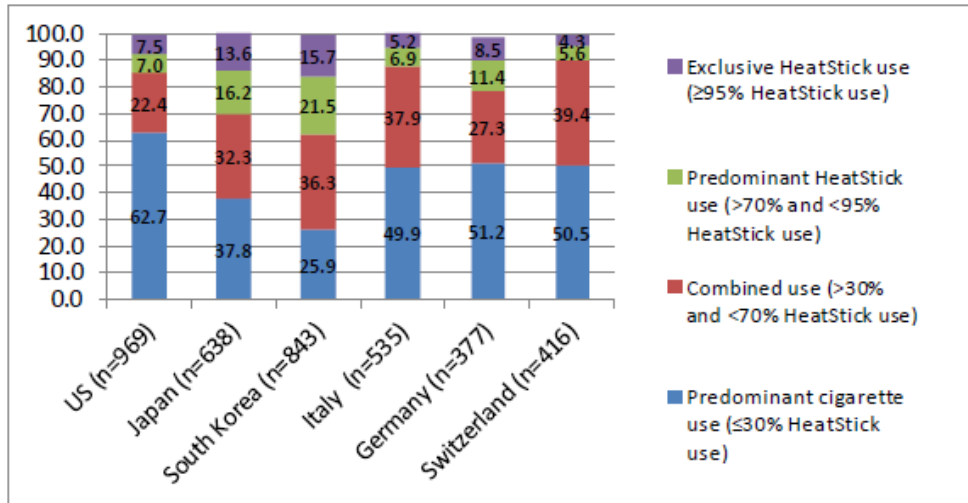


図 8：PBA-07 及び Whole Offer Test 調査の終了時における全被験者を対象とした主要な各 IQOS 使用カテゴリーの割合（国別）（データ出所：MRTPA 7.3.2 項及び 7.3.3 項）。各調査の最終週においてヒートスティック又は紙巻きタバコの使用について回答しなかった被験者がいるため、一部のバーの合計は 100%にならない。このような被験者の内訳は、米国 3 名（0.3%）、日本 1 名（0.2%）、韓国 6 名（0.7%）、ドイツ 6 名（1.6%）、及びスイス 1 名（0.2%）である。イタリアの全被験者は、最終週においてヒートスティック又は紙巻きタバコを 1 本以上使用したと回答した。

PBA-07 では、ベースライン時における紙巻きタバコの 1 日平均喫煙本数から、(1) 6 週目におけるヒートスティック+紙巻きタバコの 1 日平均合計使用本数まで、及び (2) 6 週目における平均 CPD 本数までの変化も評価した（図 9）。全ヒートスティック使用群において、ベースライン時から 6 週目までに紙巻きタバコの 1 日当たり消費量が減少したが、減少が最大であったのは 6 週目に主としてヒートスティックを使用する被験者であった（平均 CPD 本数が 7.6 本減少）。全ての群を通して、ベースライン時から観察期間終了時までにはタバコ製品（ヒートスティック+紙巻きタバコ）の総使用量にわずかな変化がみられた。

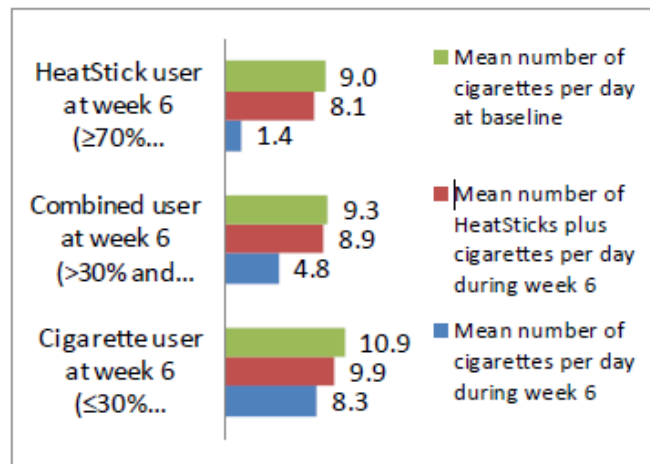


図 9：PBA-07 調査のベースライン時から 6 週目までににおける 1 日平均の紙巻きタバコ消費量及びタバコ製品（ヒートスティック+紙巻きタバコ）総使用量の変化（データ出所：MRTPA 7.3.2 項）

日本における市販後横断調査。2016年に日本で実施したオンライン横断調査によると、加熱式タバコ製品を使用していると報告した回答者の割合は3.7%（毎日使用2.3%、毎日より長い間隔での使用1.4%）。加熱式製品の使用率は、年齢20～29歳（4.2%）及び30～39歳（3.9%）の方が40～49歳（1.5%）又は50歳以上（0.9%）よりも高かった。加熱式製品の現使用者が最も多く使用していたのが「マールボロ・ヒートスティック及びIQOSデバイス」であった（96.3%）のに対して、「Ploom with Mevius/Pianissimo/Gold/Lugano/Orchard/Cooler Pods」を使用していたのはわずか5.0%であった。調査では、紙巻きタバコとの併用の割合が高いことが明らかになった。加熱式製品を現在使用している回答者のうち、84.9%は紙巻きタバコも喫煙しており、その大部分が毎日喫煙していた（表9）。全体で加熱式製品使用者の91.8%は、その他のタバコ製品1種類以上と併用していると回答した。加熱式製品使用者の大部分において、1日平均の総タバコ消費量（紙巻きタバコ+加熱式製品）のうち加熱式製品が占める割合は30%未満であった。加熱式製品使用者全体の15.5%が同製品のみ使用者（95%以上使用）と判断された。加熱式製品のみを使用する群の全ての回答者は、必ずしも紙巻きタバコの現喫煙者ではなかった。

表9：加熱式製品の現使用者（n=71）におけるその他のタバコ製品との併用（データ出所：2017年3月16日付改訂）

Tobacco Products Currently Used	% of Current Heat-Not-Burn Product Users That Use Each Product
Cigarettes (including roll-your-own) (daily or less than daily use)	84.9%
Cigarettes, use daily	79.4%
Cigarettes, use less than daily	5.5%
E-cigarettes	58.9%
Smokeless tobacco pipe	38.4%
Cigars/pipes/kiseru	24.7%
Chewing tobacco, snus, snuff	30.1%
Any of the above tobacco products	91.8%

IQOS 購入者の市販後調査。日本の成人のIQOS購入者で、オンライン市場調査データベースで使用機器の製品登録を行った約11,000人を対象に、IQOS及び紙巻きタバコの使用に関する自己申告データも収集した。IQOS購入者のうち、IQOS「のみ」の利用者（95%以上）の割合は2016年1月に52%であったが、2016年7月には65%に上昇した（図10）。これらの推定値は、IQOSのみの利用者として米国のPBA-07使用実態調査で認められた7.5%、日本のWOT調査で認められた13.6%、又は日本の市販後横断調査で認められた15.5%を大きく上回っている。申請者は、市販前調査と市販後調査間との差異は、ロコミ及びその他の形態のコミュニケーションを通して市販後にIQOSの人気及び認知度が上昇した結果であると示唆している。IQOS購入と機器の製品登録が調査への組入れの要件であったことも考慮すべきである。積極的に機器を登録する利用者は、利用者全体の代表サンプルではない可能性が高く、IQOSのみの利用者になることに対しより意欲的と考えられる。



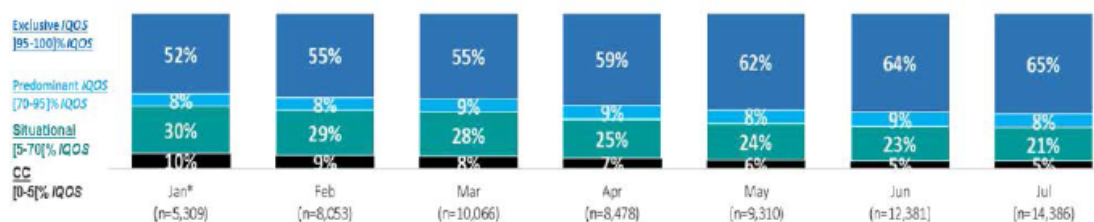


図 10：日本の IQOS 購入者を対象とした市販後調査における使用カテゴリー別の IQOS 使用構成比（出所：MRTPA 2.7 項）

## 要約と結論

米国において紙巻きタバコから IQOS への完全切替え率は低かった。申請者の切替えの定義（70% 以上がヒートスティック使用）を適用しても、米国の PBA-07 調査において紙巻きタバコから IQOS への切替え基準を満たした被験者は 20% に満たなかった。追跡調査期間を延長すると一部の被験者が最終的に IQOS のみの使用者になった可能性もあるが、PBA-07 調査及び WOT 調査のデータによれば、大部分の喫煙者が併用者になることが示されている。IQOS と紙巻きタバコを併用した場合、完全な切替えの場合と比較してタバコ関連疾患に関する健康リスクの低減及び HPHC 曝露量の減少にどのような影響をもたらすかが懸念される。しかし、切替えが不完全であっても、PBA-07 調査の全 IQOS 使用群を通して、さらには主として紙巻きタバコを使用していた被験者群においてさえ、1 日当たりの紙巻きタバコ消費量が減少した。以上の所見によれば、IQOS 使用者は併用を継続する場合でも紙巻きタバコ消費量を減少させる可能性が高いことが示唆される。

その一方で、完全禁煙の代わりに紙巻きタバコ消費量を減らした場合の健康ベネフィットは不明である。現在までのところ、疾患リスクと喫煙強度の低下との関連性を評価した疫学研究では一貫性のある結果が得られていない。例えば、一部の研究では、紙巻きタバコの 1 日当たり喫煙本数が大幅（50% 超）に減少すると、肺癌リスクが有意に低減することが認められている（Godtfredsen, Prescott, & Osler, 2005; Song, Sung, & Cho, 2008）。しかし、その他の研究では喫煙強度の低下に伴う疾患及び死亡リスクの変化は認められなかった（Godtfredsen, Holst, Prescott, Vestbo, & Osler, 2002; Godtfredsen, Osler, Vestbo, Andersen, & Prescott, 2003; Hart, Gruer, & Bauld, 2013; Tverdal & Bjartveit, 2006）。このように研究所見に一貫性が欠けている一因としては、喫煙量減少に関する定義の違い、疾患評価項目による用量-反応関係の差異、及び減少を自己申告した者における喫煙補償行為の可能性が挙げられる。

米国及び国際的な使用実態調査の結果について、米国の一般集団における紙巻きタバコ喫煙者に対して一般化可能か否かも懸念される。WOT 調査によると、各国間で結果にばらつきがあり、完全切替え率はアジア諸国の方が欧州諸国よりも高かった。日本の IQOS 購入者から得た市販後データは、IQOS 購入者の半数超が IQOS のみの使用者になることを示唆している。しかし、文化的背景が異なり、電子タバコやその他の加熱式製品の入手可能性に違いがあることから、WOT 及び日本の市販後調査の結果が米国の喫煙者に一般化可能か否かは不明である。また、PBA-07 調査の被験者は調査機関のウェブサイト又は友人及び家族の紹介を通して自発的に参加した人々で構成される市場調査データベースに由来するため、この集団は米国の一般集団を代表していない可能性がある。

最後に、調査デザインの一部の要素が被験者の IQOS 使用頻度に影響を及ぼした可能性がある。PBA-07 及び WOT のいずれの調査においても、被験者に対して IQOS システム及びヒートスティックが無料で提供された。



そのため、被験者によっては、紙巻きタバコへの支出を抑制するために調査中は IQOS を無料で入手して使用する一方で、IQOS を購入しなければならない状況では IQOS を使用しないことも懸念される。調査は、今後 30 日以内に禁煙の意思がなく、かつ、IQOS を試して気に入った場合には IQOS を定期的に使用する可能性が「絶対にある」、「非常にある」、又は「少しある」と回答した喫煙者を対象に実施された。我々は、IQOS の使用意思に関するこの測定尺度は、将来的な実際の IQOS 購入を過大評価する可能性があるかと予想する（人々は市場において IQOS と金銭的対価との間で選択を行う必要があるが、この調査ではそのような選択は不要であったため）。さらに、申請者が規定した調査の選択基準は、申請者のその他の試験や調査における使用意思を規定する基準より緩いものであった。すなわち、ラベリング及びマーケティング資料に対する喫煙者の反応に関する調査において、申請者は、IQOS の使用可能性について「絶対にある」又は「非常にある」と回答した場合に限り、IQOS のみを使用する積極的意思がある喫煙者と定義したが、使用可能性が「少しある」と回答した場合を除外した。実際に、申請者が被験者に IQOS 購入の可能性について尋ねると、「絶対に」購入すると回答した被験者はわずか 6%、「恐らく」購入すると回答した被験者は 16%であった。これらの割合は、調査終了時までにはタバコ製品使用の 70～100%をヒートスティックが占めた被験者において高かった（IQOS を「絶対に」購入する:16%、「恐らく」購入する 31%）。よって、申請者の PBA-07 調査において一定割合の喫煙者は IQOS を購入しなかった可能性があるため、紙巻きタバコからの完全切替えを促進すると期待されるこの種類の製品をそれほど強く好まなかった可能性がある点に留意すべきである。PBA-07 調査において、リスク修正情報が被験者にどの程度伝達され、認識されたかも不明である。組入れ時において、リスク修正情報が記載された IQOS のラベリング資料が被験者に提示されたが、被験者がリスク修正情報にどの程度気づいたか、あるいはこのような情報が行動に影響を及ぼしたか否かは明らかでない。

### C. 計画するラベル、ラベリング、及び広告（リスク修正の主張を含む）がタバコ使用者に及ぼす影響

MRTP が集団の健康に及ぼす影響の評価には、MRTP のラベル、ラベリング、及び広告（labels, labeling, and advertising : LLA）資料がタバコ使用行動に影響を及ぼすか否か、並びに LLA 資料によって一般市民が製品リスクを理解できるか否かの評価が含まれる。IQOS の LLA 資料及びリスク修正の主張を作成するため、申請者は複数の基礎調査研究を実施した。LLA 資料一式及び 3 つの主張の作成後、申請者は追加的な調査 4 件を実施し（後述）、資料閲覧後の IQOS に関する人々の意思及び認識を評価した。

#### LLA 資料

申請者は、パンフレット、ヒートスティックの箱、及びダイレクトメールのメッセージなどの LLA 資料を作成し、検証した。また、申請者は、印刷及びデジタル媒体を用いた広告、年齢制限を設けたデジタル及びソーシャルメディアチャンネル、並びに燃焼タバコの箱のパッケージインサート及びオンサートなど、その他の広告宣伝チャンネルを使用し、喫煙者に対して製品を紹介する予定であると述べている。FDA は、申請者が他の国々の IQOS ブランドストアにおいても製品を販売し、製品に関する情報を提供したことを認識している（Kim, 2017）。

アプリケーション（パンフレット、ヒートスティックの箱、及びダイレクトメールのメッセージ）として作成・検証した LLA 資料には、製品が「本当のタバコ」を使用していること、及びヒートスティックが燃焼タバコと同様の特性（紙、フィルター、本当のタバコ、同様の吸引、同じ回数での吸煙）を有することが記載された。申請者の定性的な研究では、これらの製品特性が喫煙者の共感と呼んだこと（例：「本当のタバコ部分はすばらしく、紙巻きタバコと同様に楽しめる」）が示唆された。パンフレットには、灰が発生しない、においや汚れが少ない、使用者の周囲の人々

にあまり迷惑をかけないなど、燃焼タバコと比較した場合に加熱式テクノロジーが有するベネフィットが記載された。さらにパンフレットには、製品はタバコを使用し続けたい喫煙者を対象としたものであり、元喫煙者や禁煙を望む喫煙者を対象としたものではないとも記載された。アプリケーションのヒートスティックはマールボロブランド傘下で発売されると考えられる。同ブランドについて CDC は、2016 年において米国で最も人気を集める紙巻きタバコブランドであり、市場シェアは 41%と推定した (CDC, 2017)。ブランディング、LLA 資料、及び製品特性は、IQOS がタバコ製品であることを現喫煙者に伝える上で有効であり、さらに、燃焼タバコと十分に類似しており、現在販売されている電子機器にまだ切り替えていない喫煙者が試すに値することを伝える上でも寄与する可能性が高いと考えられる。この点は、一部の喫煙者が電子タバコを試したことがない主な理由は、現在楽しんでしている紙巻きタバコとあまりにかけ離れていることを指摘した所見と整合する (Berg, 2016; Kong et al., 2015; McKeagany & Dickenson, 2017)。

LLA 資料に関する申請者の調査では、被験者に対して IQOS デバイスの販売価格が 79 ドル 99 セントの予定であると説明した。また、ヒートスティックの価格も記載されたが、タバコ価格の違いを反映し、調査の実施地域ごとにばらつきがあった (調査全体ではミズーリ州の 1 箱 4 ドル 92 セントからマサチューセッツ州の 9 ドル 67 セントの範囲であった)。タバコ製品の価格が製品需要に影響することが明らかになっていることから、IQOS デバイスの価格が高いと喫煙者の購買意欲を損ねる可能性がある (USDHHS, 2000)。

### リスク修正の主張

申請者は、その LLA 及び主張評価調査において、3 セットのステートメントを使用し、LLA 資料を通してリスク修正情報を広めることを計画した。表 10 にこれら 3 つのリスク修正の主張を示す。それぞれの論点を要約すると、リスク修正の主張 1 はタバコ関連疾患のリスク低減、リスク修正の主張 2 は健康被害のリスク低減、そしてリスク修正の主張 3 は有害及び潜在的有害化学物質に対する曝露量減少である。以下では、最初の 2 つのリスク修正の主張をリスク低減の主張と呼び、3 つ目のリスク修正の主張を曝露量減少の主張と呼ぶこととする。

表 10：LLA 及び主張評価調査において、リスク低減（1 及び 2）及び曝露量減少（3）に関する情報を消費者に伝えるために使用したリスク修正の主張

リスク修正の主張#1	リスク修正の主張#2	リスク修正の主張#3
<p>「現在までに得られたエビデンス</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IQOS システムはタバコを加熱するが、タバコを燃焼させることはない。</li> <li>これにより、有害及び潜在的有害化学物質の発生が有意に減少する。</li> <li>科学的な試験によると、従来の紙巻きタバコから IQOS システムに完全に切り替えた場合、タバコ関連疾患のリスクを低減できることが明らかになっている。」</li> </ul>	<p>「現在までに得られたエビデンス</p> <p>IQOS への完全切替えは、紙巻きタバコの使用継続よりも健康被害のリスクが低い。」</p>	<p>「現在までに得られたエビデンス</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IQOS システムはタバコを加熱するが、タバコを燃焼させることはない。</li> <li>これにより、有害及び潜在的有害化学物質の発生が有意に減少する。</li> <li>科学的な試験によると、従来の紙巻きタバコから IQOS システムに完全に切り替えた場合、有害及び潜在的有害化学物質に対する身体の曝露量が大幅に減少することが明らかになっている。」</li> </ul>

IQOS への「完全な切替え」により IQOS の潜在的ベネフィットが得られる旨の記述は、科学的エビデンスによって裏付けられた場合には消費者にとって疑いの余地がなく、有益な情報と考えられる。しかし、部分的な切替えの潜在的なベネフィットに関する推測は消費者に委ねられる可

能性がある。部分的な切替えは、切替えの程度及び疾患評価項目に左右されうるより複雑な問題である。

リスク修正の主張は LLA 資料上に目立つように表示されなかったため、調査での計画とは異なり、消費者は容易に気づかなかった可能性がある。主張はやや小さめのフォントで表示され、LLA 資料上で占める面積の割合は小さかった。パンフレット及びダイレクトメールのメッセージも複数ページの構成であったが、リスク修正の主張は 1 ページ目に記載されなかった。調査で使用された LLA 資料上において主張が目立たなかったことを考慮すると、その他の LLA 資料でリスク修正の主張がより目立つように表示された場合は、申請者の調査では主張が認識及び行動に及ぼす影響を過小評価される可能性がある。LLA 資料に対する人々の反応に関する申請者の調査（後述）において、被験者がリスク修正の主張に気づき、読んだか否かを評価するマニピュレーションチェックを行わなかったことを考慮すると、この点は懸念される。

### PMI からの重要な警告

申請者は、3 種類の PMI からの重要な警告を提案しており、各バージョンが 3 つのリスク修正の主張のそれぞれと対応する。PMI からの重要な警告を表 11 に示す。PMI からの重要な警告はそれぞれ、一緒に表示される予定のリスク修正の主張で示される表現を弱めるようにデザインされていると考えられる。リスク低減に関するリスク修正の主張を記載した LLA 資料の場合、PMI からの重要な警告には、IQOS を使用してもリスクが生じること、及び喫煙者がリスクを低減するためには禁煙が最善の方法であることが記述されている。曝露量減少に関するリスク修正の主張を記載した LLA 資料の場合、PMI からの重要な警告には、IQOS への切替えによる疾患リスクの低減が認められていないことが記述されている。3 種類の PMI からの重要な警告では全て、ヒートスティックは依存性のあるニコチンを含むことも記述されている。申請者は、これらの PMI からの重要な警告によって、紙巻きタバコ製品に対して現在義務付けられている米国公衆衛生局長官（Surgeon General：SG）の警告を置き換えることを提案している。

表 11：公衆衛生局長官（SG）の警告及び PMI からの重要な警告

<b>SG の警告</b>	以下の 1 つを順番に表示する：		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 「公衆衛生局長官の警告：喫煙は肺癌、心疾患、肺気腫の原因になり、妊娠を困難にするおそれがある」</li> <li>• 「公衆衛生局長官の警告：今禁煙すればあなたの健康への重大なリスクは大きく減少する」</li> <li>• 「公衆衛生局長官の警告：妊婦の喫煙は胎児障害、早産、及び低体重児出産に至るおそれがある」</li> <li>• 「公衆衛生局長官の警告：紙巻きタバコの煙は一酸化炭素を含んでいる」</li> </ul>		
<b>PMI からの重要な警告</b>	リスク修正の主張#1 への添付が提案された PMI からの重要な警告：	リスク修正の主張#2 への添付が提案された PMI からの重要な警告：	リスク修正の主張#3 への添付が提案された PMI からの重要な警告：

<p>以下の文章を一緒に表示する：</p> <p>「重要な警告：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• リスクの低減はリスクが一切ないことを意味しない。タバコ関連疾患のリスクを低減する最善の方法は、タバコの使用を完全にやめることである。</li> <li>• ヒートスティック™は依存性のあるニコチンを含有する。</li> <li>• IQOS システムを使用すると、あなたの健康を損ねる可能性がある。」</li> </ul>	<p>以下の文章を一緒に表示する：</p> <p>「重要な警告：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 健康被害のリスクの低減は、健康被害のリスクが一切ないことを意味しない。タバコ関連疾患のリスクを低減する最善の方法は、タバコの使用を完全にやめることである。</li> <li>• ヒートスティック™は依存性のあるニコチンを含有する。」</li> </ul>	<p>以下の文章を一緒に表示する：</p> <p>「重要な警告：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IQOS システムに切り替えた場合に、従来の紙巻きタバコよりもタバコ関連疾患の発症リスクが低減することは立証されていない。</li> <li>• ヒートスティック™は依存性のあるニコチンを含有する。</li> <li>• IQOS システムを使用すると、あなたの健康を損ねる可能性がある。」</li> </ul>
---	---	--

### LLA 及び主張評価調査の概要

申請者は4件の調査を実施し、LLA 資料閲覧後の IQOS に関する人々の意思及び認識を評価した。具体的には、リスク修正の主張を記載していない資料を閲覧した後の人々の反応に関する調査 1 件、及び3つのリスク修正の主張（表 10 を参照）のうち1つを記載した資料を閲覧した後の人々の反応に関する調査 3 件を実施した。

表 12 に、これら 4 件の調査の主要なデザイン特性を要約して示す。これらの調査では同じ募集方法、デザイン、手順、及び測定指標を使用しており、相違点は被験者に示される刺激要素及び被験者を募集する都市のみであった。各調査では、以下の 4 つのアウトカム変数に焦点を当てた：IQOS 及びその他のタバコ・ニコチン製品の使用に関するリスク認識、リスク修正の主張に関する理解、IQOS 使用に対する意思、並びに喫煙者の禁煙意思の変化。申請者は、紙巻きタバコの現喫煙者におけるこれらのアウトカムを調査し、近い将来での禁煙の意思を回答したか否かに基づいて分類した。申請者が喫煙者の禁煙意思に基づいてアウトカムを個別に検討する根拠は、提案する MRTP を以下の観点から検証するためであった：(1) 喫煙者の間で広く受け入れられるか否か、及び (2) 禁煙する可能性が高い喫煙者に悪影響を及ぼすか否か（要旨、p.19）。しかし、我々は、1 年以内に禁煙する可能性が高い喫煙者がほんのわずかであるにもかかわらず（Babb et al., 2017）、最大で米国の現喫煙者の 3 分の 2 を包含する広義の禁煙意思の定義（Persoskie & Nelson, 2013）を申請者が使用したことに注目した。

表 12：申請者の LLA 及び主張評価調査 4 件の主要なデザイン特性

<p>リスク修正の主張</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>主張を用いない調査 (NOC 調査)</u>：被験者は、3 つのリスク修正の主張をいずれも記載していない LLA 資料を閲覧した。</li> <li>• <u>リスク低減の主張 1 の調査 (RRC 調査)</u>：被験者は、リスク低減の主張 1 を記載した LLA 資料を閲覧した。</li> <li>• <u>リスク低減の主張 2 の調査 (RRC2 調査)</u>：被験者は、リスク低減の主張 2 を記載した LLA 資料を閲覧した。</li> <li>• <u>曝露量減少の主張の調査 (REC 調査)</u>：被験者は、曝露量減少の主張を記載した LLA 資料を閲覧した。</li> </ul>
-----------------	--

<p><b>LLA 資料の 刺激要素</b></p>	<p>NOC 調査の被験者を無作為化し、以下に示す LLA 資料のうち 1 つの閲覧に割り付けた：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SG の警告を記載した IQOS パンフレット</li> <li>• SG の警告を記載したヒートスティックの箱及び「商品化に使用予定の情報」（タバコを燃焼させるのではなく、加熱することに関するステートメント）</li> <li>• SG の警告を記載したヒートスティックの箱。タバコを燃焼させるのではなく、加熱することに関するステートメントは記載しない</li> <li>• SG の警告を記載したダイレクトメールのメッセージ</li> </ul> <p>RRC、RRC2、及び REC 調査の被験者を無作為化し、以下に示す LLA 資料のうち 1 つの閲覧に割り付けた：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SG の警告を記載した IQOS パンフレット</li> <li>• PMI からの重要な警告を記載した IQOS パンフレット</li> <li>• SG の警告を記載したヒートスティックの箱</li> <li>• PMI からの重要な警告を記載したヒートスティックの箱</li> <li>• PMI からの重要な警告を記載したダイレクトメールのメッセージ</li> </ul> <p>被験者は、LLA 資料のモックアップ（ハードコピー）を受け取り、調査期間を通して閲覧するために保管する。</p>
<p><b>調査の実施</b></p>	<p>各調査は、各被験者が調査実施施設を訪問し、コンピューターとの対話形式による面接を用いて実施した。</p>

<p><b>被験者</b></p>	<p>各調査の被験者は、米国情勢調査の 4 地域それぞれに位置する調査実施施設において市場調査パネルをもとに募集した。以下の喫煙状況群にほぼ同数の被験者を募集した：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 禁煙意思を有する成人の現喫煙者</li> <li>• 禁煙意思のない成人の現喫煙者</li> <li>• 成人の元喫煙者</li> <li>• 成人の非喫煙者</li> <li>• 若年成人（購入可能な法定年齢の下限から 25 歳まで）の非喫煙者のオーバーサンプル</li> </ul>
<p><b>アウトカムと測定尺度</b></p>	<p><u>IQOS 及びその他のタバコ・ニコチン製品の使用に起因するリスクの認識</u>：申請者は、さまざまなタバコ・ニコチン製品を使用した場合に認識される健康及び依存リスクに関して、複数項目からなる独自の測定尺度を作成し、妥当性を検証した。申請者は、測定尺度の妥当性を裏付けるさまざまな種類のエビデンスのほか、テスト理論分析における項目の性能に関するエビデンスも提出した。測定尺度には、健康リスク及び依存リスクに関する個別の尺度が含まれた。認識は、被験者に所定の LLA 資料を提供した後に評価した。</p> <p><u>リスク修正の主張の理解</u>：申請者は、IQOS がもたらすリスクに関する多肢選択式の質問を行った。質問の項目は調査ごとに異なった。申請者は、理解を評価するためのこれらの項目の妥当性に関する情報を提出しなかった。また、NOC 調査（主張を用いない調査）ではこれらの項目を使用しなかった。このような理由から、これらの項目を使用し、リスク修正の主張を閲覧したことで理解が改善したか否か、又は主張を見ないでも（例えば、推測によってでも）被験者が同様に回答したと考えられるか否かを評価することは困難である。これらの項目は、被験者に所定の LLA 資料を提供した後に質問した。</p> <p><u>IQOS 及びその他の製品の使用意思</u>：申請者は、人々が IQOS を試し、使用する意思を評価する独自の測定尺度を開発した。申請者は測定尺度による予測の妥当性を評価しなかったが、これらの測定尺度はその他のタバコ研究者が使用する測定尺度と概ね類似しているように考えられる（例：Bunnell et al., 2015; Mays et al., 2016; Kaufman et al., 2014）。IQOS の使用意思は、被験者に所定の LLA 資料を提供した後に評価した。申請者は、電子タバコ、燃焼タバコ、及び全てのニコチン含有製品を試し、使用する非喫煙者及び元喫煙者の意思も評価した。</p> <p><u>喫煙者の禁煙意思の変化</u>：申請者は、喫煙者が今後 6 ヶ月以内の禁煙を真剣に検討しているか、又は今後 30 日以内に禁煙を予定しているかを評価した。いずれかの質問に対して肯定的に回答した喫煙者は、禁煙意思ありに分類された。禁煙意思は、被験者に所定の LLA 資料を提供する前に最初に評価した。禁煙意思ありに分類された被験者を対象に、被験者に所定の LLA 資料を提供した後に再度、禁煙意思を評価した。</p>
<p><b>分析</b></p>	<p>申請者は記述的な分析（例：各調査内、調査条件内、及び喫煙者群内におけるアウトカム変数の平均値及び割合の算出）のほか、調査全体のアウトカムを用いた推論分析（4 件の調査全体におけるアウトカムの差異は、リスク修正の主張の影響を示唆すると考えられるか否かに関するエビデンスを得ることを目的とする）を実施した。しかし、我々は、注目すべきと考えられる全ての影響に関して、申請者が推論分析の結果を提出しなかった点に留意している。例えば、異なる LLA 資料を閲覧した場合に、理解に関する質問項目に対する回答に影響を及ぼしたか否かに関する推論の統計学的検定の結果が提出されなかった。</p>

## 喫煙者のリスク認識

喫煙者のリスク認識に対してリスク修正の主張が及ぼす影響。上記の表 12 に、申請者のリスク認識の測定尺度に関する情報を示す。申請者は、健康及び依存リスク認識の平均値と 95%信頼区間を示すグラフを提出した。これらのグラフによると、3 つのリスク修正の主張をいずれも記載していない LLA 資料を喫煙者が閲覧した場合、喫煙者が認識する IQOS の健康及び依存リスクは、燃焼タバコよりも低く、電子タバコと同程度（又は電子タバコよりもわずかに高い）傾向が（平均として）みられた。そして、これらの全製品に関して喫煙者が認識する健康及び依存リスクは、ニコチン置換療法（NRT）及び禁煙よりも高かった。この点は、禁煙意思の有無にかかわらず、喫煙者全体に当てはまった。

申請者は、リスク低減又は曝露量減少の主張を記載した LLA 資料を閲覧した人々と、主張が全く記載されていない資料を閲覧した人々との間において、各アウトカムを比較する分析も実施した。表 13 に、リスク認識の平均スコアを調査別に示す。IQOS の絶対的な健康リスク（すなわち、燃焼タバコ又はその他の製品と比較した場合のリスクではない）に関する喫煙者の認識は、リスク修正の主張を記載した LLA 資料を閲覧した場合の方が低い傾向が認められた。この点は、禁煙意思の有無にかかわらず、喫煙者全体にみられたが、禁煙意思のない喫煙者に限り統計学的有意に達した。（3 つのリスク修正の主張がいずれも記載されていない場合と比較すると）3 つの主張のうち 1 つを記載した LLA 資料を喫煙者が閲覧した場合には、IQOS と燃焼タバコとの間における被験者の健康リスク認識の差が有意に拡大した。この点についても、禁煙意思の有無にかかわらず、喫煙者全体に当てはまった。

表 13：リスク修正の主張を記載した LLA 資料を用いた調査（「主張を用いる調査」と、3 つのリスク修正の主張がいずれも記載されていない LLA 資料を用いた調査（「主張を用いない調査」との間において、IQOS の健康リスク認識のスコア（及び燃焼タバコと IQOS とのスコアの差）を比較する申請者の直線回帰分析結果：社会人口統計学的な因子の調整後（出所：2017 年 9 月 13 日付改訂、p.103）

Object	Smoking Status	Claims studies		No Claim study		Mean Difference (and 95% CI) Claim studies – No Claim study
		n	Adjusted Mean Score (95% CI)	N	Adjusted Mean Score (95% CI)	
THS	Group 1: SNIQ	514	41.5 (39.4, 43.6)	170	45.9 (42.9, 48.9)	-4.4 (-7.5, -1.4)*
	Group 2: SIQ	512	46.2 (43.9, 48.5)	169	48.1 (44.8, 51.4)	-1.9 (-5.1, 1.3)
	Group 3: FS	496	51.8 (49.1, 54.6)	174	57.5 (53.9, 61.1)	-5.7 (-9.3, -2.2)*
	Group 4: NS	524	55.2 (52.7, 57.8)	170	62.6 (58.9, 66.2)	-7.3 (-10.8, -3.8)*
	Group 5: LA-25 NS	561	56.6 (54.6, 58.6)	183	59.4 (56.3, 62.4)	-2.7 (-5.9, 0.4)
CC-THS	Group 1: SNIQ	513	18.6 (16.6, 20.6)	170	12.1 (9.2, 15.0)	6.5 (3.5, 9.4)*
	Group 2: SIQ	512	19.8 (17.6, 22.0)	169	16.1 (13.0, 19.3)	3.7 (0.6, 6.8)*
	Group 3: FS	496	17.1 (14.9, 19.4)	174	12.4 (9.5, 15.3)	4.7 (1.8, 7.6)*
	Group 4: NS	522	17.8 (15.7, 20.0)	170	12.9 (9.9, 16.0)	4.9 (2.0, 7.9)*
	Group 5: LA-25 NS	560	15.8 (14.1, 17.4)	183	12.9 (10.4, 15.5)	2.8 (0.2, 5.5)*

\*Confidence intervals do not include zero, i.e. providing evidence of an effect.

Note: "Adjusted mean score" refers to scores on the health risk subscale of the applicant's Perceived Risk Instrument. The Claim studies included Studies RRC, RRC2, and REC, described in Table 3. The No Claim study was Study NOC. Analyses adjusted for age, sex, race, education, employment status, and type of LLA material viewed. Abbreviations: THS = IQOS; CC = combusted cigarettes; SNIQ = smokers with no intention to quit; SIQ = smokers with an intention to quit; FS = former smokers; NS = never smokers; LA-25 NS = oversample of young adult never smokers (i.e., legal age to 25 years-old).

上記の結果には複数の制約が存在する。第一に、申請者の調査では、3 つのリスク修正の主張を記載した又は記載していない LLA 資料の閲覧に喫煙者を無作為割付けしなかった。その代わりに



申請者は、3つのリスク修正の主張をそれぞれ記載した LLA 資料ごとの個別の調査（及び3つのリスク修正の主張をいずれも用いない調査1件）を実施した。被験者を無作為割付けしなかったことを踏まえると、調査間で観察された差異に関して、調査のタイミング（すなわち、履歴効果）又は被験者の特性などの因子によって説明できる可能性がある。以上に関連して、これらの調査がリスク修正の主張の影響を測定するようにデザインされなかったことを考慮すると、申請者の調査はこのような影響に関する検出力を有していなかったといえる。その一方で我々は、観察された結果がこれらのその他の因子によって説明できる可能性は低いと考えている（すなわち、各調査について、調査実施地域が多様である、サンプル数が大きい、及び他の調査から14ヵ月以内に実施されたという特性が認められるため）。最後に、これらの調査では、被験者がリスク修正の主張に気づき、読んだか否かを判定するマニピュレーションチェック（例：被験者が主張を認識又は想起できたか否かを調べる調査終了時の質問）が行われなかった。

これらの制約はあるが、主張を用いる調査と主張を用いない調査との比較により妥当な情報が得られている。調査間で認められた差異は、リスク修正の主張を提示された場合に、IQOS 及び燃烧タバコに関する喫煙者のリスク認識の差が拡大することと一致する。たとえリスク修正の主張を提示されなくても、（平均すると）喫煙者は、IQOS がもたらす健康及び依存のリスクはいずれも燃烧タバコより低いと認識する。喫煙者にリスク修正の主張を提示すると、IQOS の健康リスクに関する認識が燃烧タバコよりも低下する可能性がある。また、申請者は、3つのリスク修正の主張を記載した LLA 資料の調査を検討し、3件の調査で同様の結果が得られたと結論付けた（すなわち、リスク修正の主張1、リスク修正の主張2、及び曝露量減少の主張に関する調査で結果は同様であった；2017年9月13日付改訂、p.102）。

SG の警告及び PMI から重要な警告がリスク認識に及ぼす影響。リスク修正の主張を記載した LLA 資料の調査においても、申請者は SG の警告又は PMI から重要な警告を記載した資料の閲覧に喫煙者を無作為割付けした。各調査では、PMI から重要な警告が記載された資料を閲覧した喫煙者は、SG の警告を記載した資料を閲覧した喫煙者よりも、IQOS の健康リスクをわずかに高く評価する傾向があった。この点は、禁煙意思の有無にかかわらず、喫煙者全体に当てはまった。しかし、申請者は SG の警告を記載した資料の閲覧と重要な警告を記載した資料の閲覧との間で影響を比較する推論について統計学的検定を実施しなかったため、このような差異に統計学的な有意性があるか否かは不明である。

### 主張に関する喫煙者の理解

申請者は、リスク認識の分析に加えて、リスク修正の主張に関する理解を調べるために、IQOS 使用のリスクに関して喫煙者に重点的な質問も行った。制約の1つとして、申請者がこれらの理解に関する質問項目の妥当性に関して情報を提出しなかった点が挙げられる。また、申請者は、主張を用いない調査においてこれらの項目（後述）を使用しなかった。よって、リスク修正の主張を閲覧したことで理解が改善したか否か、又はこのような主張を見ないでも（例えば、推測によってでも）人々が同様に回答したと考えられるか否かを結論づけることは困難である。最後に、申請者は、多様な LLA の書式又は警告ラベルのバリエーションによって理解が改善した可能性があるか否かに関して、推論の統計学的検定を実施しなかった。

上記の表 11 に、それぞれのリスク修正の主張に対応する PMI から重要な警告を示す。リスク低減の主張 1 及び 2 を記載した LLA 資料の調査において、申請者は喫煙者に対し、燃烧タバコから IQOS に完全に切り替えた場合の健康への影響に関して多肢選択式の質問を行った。2 件の調査間で質問及び回答選択肢の表現に厳密には違いはあるが、選択肢として、リスクが上昇する、リスクが低減する（申請者が定義した正解）、リスクは同じ、リスクはない、及びわからない（この順序で表示）が設けられた。両調査において、全喫煙状況群（すなわち、現喫煙者、元喫煙者、

非喫煙者を含む)の被験者の大半が、IQOS への完全切替えによって喫煙者のリスクが低減すると正しく回答した。誤った回答として最も多かったのは、喫煙を継続した場合とリスクは同じとするものであった。SG の警告の代わりに PMI からの重要な警告を閲覧した場合には、正解の回答率がごくわずかに上昇するように思われた。

曝露量減少の主張を記載した LLA 資料の調査において、申請者は喫煙者に対し、燃焼タバコから IQOS に完全に切り替えた場合の健康への影響に関して多肢選択式の質問も行った。この質問の回答選択肢として、リスクが上昇する、リスクが低減する、リスク低減は立証されていない(申請者が定義した正解)、リスクはない、及びわからないが設けられた。全被験者(現喫煙者、元喫煙者、及び非喫煙者)を通してみると、SG の警告よりも PMI からの重要な警告が記載された LLA 資料を閲覧した人々において正解率が高かった(例: PMI からの重要な警告が記載されたパンフレットが 70%に対して、SG の警告が記載されたパンフレットは 41%であった)。PMI からの重要な警告を閲覧することで正解が増加したが、PMI からの重要な警告を閲覧した被験者の約 4 分の 1 は依然として、IQOS がリスクを低減させるという誤った回答を選択した。これらの結果は、IQOS によって有害及び潜在的有害化学物質に対する曝露量が減少するが、有害性が低いことや疾患リスクを低減させることは認められていない点を伝える難しさを表している。この点を裏付けるように、前述と同様に、PMI からの重要な警告又は SG の警告のいずれを記載した LLA 資料であるかにかかわらず、曝露量減少の主張が記載された LLA 資料を閲覧した喫煙者は(平均すると)、IQOS の健康リスクを燃焼タバコよりも低く評価する傾向がみられた。

### **喫煙者の IQOS 使用意思**

申請者は、人々が IQOS を使用する意思を評価する独自の測定尺度を開発した。測定尺度には、IQOS を試す意思を評価する 2 項目、及び試して気に入った場合に IQOS を定期的に使用する意思を評価する 2 項目が設定された。事前テストにおいて項目を多肢選択式の尺度に統合すると心理測定的な性能不良が明らかになったことから、申請者は 4 項目それぞれを個別に分析した。申請者は測定項目による予測の妥当性を評価しなかったが、これらの測定項目はその他のタバコ研究者が使用する測定項目と概ね類似しているように考えられる(例: Bunnell et al., 2015; Mays et al., 2016; Kaufman et al., 2014)。

申請者は、IQOS 使用可能性について「絶対はない」から「絶対にある」までの 6 段階の回答スケールの上位 2 つのカテゴリーである、「絶対にある」又は「非常にある」と回答した被験者の割合を検討した(2017年9月13日付改訂 p.117 記載の根拠を参照)。

*IQOS 使用意思に対するリスク修正の主張の影響。*多くの現喫煙者は、LLA 資料に 3 つのリスク修正の主張がいずれも記載されていない場合であっても、IQOS を使用する意思を表明した。例えば、禁煙意思のない喫煙者の 40~44%は、3 つのリスク修正の主張がいずれも記載されていないパンフレット、ヒートスティックの箱、又はダイレクトメールのメッセージを閲覧した後において、IQOS を試す可能性について「絶対にある」又は「非常にある」と回答した。禁煙意思を有する喫煙者においても 38~43%と、同程度の割合が認められた。さらに、禁煙意思のない喫煙者の 31~39%及び禁煙意思を有する喫煙者の 38~43%が、IQOS を試す可能性について「少しある」と回答した。同様に、申請者の定性的な研究においても、禁煙意思の有無にかかわらず、IQOS に対する喫煙者の高い関心が示唆された。しかし、申請者は、製品の使用意思に関する自己申告をもとに行動を予測することには限界があり、特に回答が制約を受けない場合(すなわち、被験者がどのように回答しても影響が生じないため、被験者が本当の選好を明らかにする動機付けがない場合)を中心に、購入可能性を過大評価する可能性がある点を認めている。被験者は IQOS 及びヒートスティックの価格情報を閲覧したが、製品と金銭的対価との間で実際に選択することは求められなかった。

かなりの割合の喫煙者が、IQOS を試して気に入った場合、IQOS を定期的かつ継続的に使用する可能性について「絶対にある」又は「非常にある」とも回答した。人々が IQOS のパンフレット、ヒートスティックの箱、又はダイレクトメールのメッセージを閲覧した否かに応じて、この割合は 26～32%（禁煙意思のない喫煙者）及び 30～33%（禁煙意思を有する喫煙者）の範囲であった。

申請者は、LLA 資料にリスク低減又は曝露量減少の主張を追加すると、喫煙者の IQOS 使用意思が促進されるエビデンスを得られなかった。3つのリスク修正の主張のうち1つが記載された LLA 資料を喫煙者が閲覧した調査において、IQOS を定期的に使用する意思を示した割合は、禁煙意思のない喫煙者ではわずかに高かったが、禁煙意思を有する喫煙者ではわずかに低かった。「主張を用いない」調査と比較すると、これらの差異のいずれについても統計学的な有意性は認められなかった。しかし、前述の「喫煙者のリスク認識」の項に記述したものと同一制約全てがこの場合にも当てはまる。すなわち、申請者の調査では、リスク修正の主張が記載されたか否かに基づき LLA 資料に対する反応の差異を検定する検出力がなく、また、リスク修正の主張を記載した又は記載していない資料の閲覧に被験者を無作為割付けしなかった点である。さらに、意思に関する項目を2つに分類したことにより、データの有意なバリエーションの排除を通して統計学的検出力を低下させた可能性がある（例：Altman & Royston, 2006; MacCallum et al., 2002; Royston, Altman, & Sauerbrei, 2006; Streiner, 2002）。特に、申請者の分析においては、「絶対はない」、「ほとんどない」、「あまりない」、又は「少しある」のいずれかを回答した場合、被験者が IQOS を使用する可能性は同じとして取り扱った。同様に、「絶対にある」または「非常にある」のいずれかを回答した場合、被験者が IQOS を使用する可能性は同じとして取り扱った。LLA 資料にリスク修正の主張を追加した場合に生じた変化がこのようなグループ化された範囲内に収まる場合、申請者の分析ではこれらの影響は検出できなかったであろうと考えられる。

SG の警告及び PMI から重要な警告が IQOS 使用意思に及ぼす影響。申請者は、SG の警告及び PMI から重要な警告に関して、LLA 資料に SG の警告又は PMI から重要な警告を記載したかにより、喫煙者の IQOS 使用意思が異なるエビデンスがほとんど得られなかった。データ表の目視検査では一貫したパターンは認められなかった。すなわち、IQOS を試して使用する喫煙者の意思は、SG の警告の方が高い場合もあれば、PMI から重要な警告の方が高い場合もあった。その一方で申請者は、警告ラベルによって意図が異なったか否かに関して、推論の統計学的検定の結果を提出しなかった。

### **被験者の禁煙意思の変化**

前述のように、申請者の調査では禁煙意思の有無によって喫煙者を分類した。申請者は、このような分類の目的について、IQOS の販売が禁煙意思のある喫煙者に悪影響（禁煙の試みを遅らせるなど）を及ぼすか否かを評価することであると述べた。実際に、禁煙意思を有すると特定された喫煙者の 1～14%では、3つのリスク修正の主張がいずれも記載されていない LLA 資料を閲覧した後、禁煙意思が報告されなくなった。リスク修正の主張を記載した LLA 資料を喫煙者が閲覧した調査において、同程度の割合が認められた（調査及び調査群全体を通して 1～12%）。LLA 資料が禁煙意思の低下を引き起こしたのか否か、あるいはこれらの変化が項目の低信頼性又はテスト効果に起因するのか否かは不明である。申請者は、例えば、中間につながる項目を入れて喫煙者に禁煙意思を2度尋ねるなど、統制条件を組み入れなかった。さらに、申請者は、最初に禁煙意思なしと回答した喫煙者を対象に禁煙意思を再評価しなかった。項目の低信頼性又はテスト効果のために、同程度の人数の被験者が資料閲覧後に新たに禁煙意思ありと回答した可能性もある。また、（3つのリスク修正の主張を記載した又は記載していない）LLA 資料が禁煙意思に肯定的な影響を及ぼした可能性もある。例えば、（3つのリスク修正の主張を記載した又は記載していない）LLA 資料は、禁煙意思なしに最初に分類された喫煙者において禁煙意思を促進したかもしれない。

現時点では禁煙を望まない喫煙者でも、許容可能な代替案が提示されれば考えが変わる場合があるため、この可能性を評価することは有益であったと考えられる。

### 喫煙者における完全切替えの可能性

前述の申請者の使用実態調査では、IQOS と燃焼タバコとの併用の可能性が高いことが示唆された。その一方で、我々が知る限りでは、使用実態調査の被験者にはリスク低減の主張のうち1つを閲覧する機会は1回のみであり、これはIQOS を最初に使用する機会の1週間前であった。具体的には、被験者はリスク低減の主張1が記載されたIQOS のパンフレットを閲覧し、次に、紙巻きタバコ喫煙に関する1週間のベースライン報告を行い、さらに続いて、6週間の観察期間の開始にあたってIQOS 及びヒートスティックの提供を受けた。また、提案されたMRTPのその他の調査と同様に、被験者がリスク修正の主張に気づき、読んだことを確認するマニピュレーションチェックは実施されなかった。この点は、リスク修正の主張が(1)過去に禁煙を検討していない喫煙者に対して禁煙の理由をもたらしたか、あるいは(2)すでに禁煙を検討している喫煙者に対して追加的な動機付けとなったと考えられる場合に注目する必要がある。さらに、申請者は被験者に対して、3つのリスク修正の主張がいずれも記載されていないブランド表示なしの箱に入れてヒートスティックを提供しており、マーケティングにおいて実施を計画するように、リスク修正情報を被験者に再提示し、これを想起させる機会を逃している。

### 要約と結論

申請者のLLA資料には、製品が「本当のタバコ」を使用していること、及び燃焼タバコと同様の特性を有する旨のステートメントなど、現喫煙者に対して訴求する可能性がある情報が記載されている。リスク修正の主張、LLA資料、及び製品特性は一体として、IQOS がタバコ製品であることを現喫煙者に伝える上で有効であり、さらに燃焼タバコと十分に類似しており、現在販売されている電子機器にまだ切り替えていない喫煙者が試すに値することを伝える上でも寄与する可能性が高いと考えられる。リスク修正の主張が有する潜在的な欠点の1つは、消費者が製品を使用する方法に影響を及ぼす情報と考えられる、燃焼タバコからIQOS への部分的な切替えが健康にもたらす影響に関して情報を提供していない点である。また、被験者は、IQOS に部分的に切り替えることにより健康リスクを低減できるか否かに関する喫煙者の理解を評価しなかった。

申請者の調査において、多くの現喫煙者がIQOS を使用する意思を表明し、平均すると、IQOS がもたらす健康への影響及び依存のリスクは燃焼タバコより低いと認識した。LLA資料にリスク修正の主張を追加しても喫煙者のIQOS 使用意思には影響しなかったように思われるが(申請者の分析に基づく)、IQOS がもたらす健康リスクが燃焼タバコより低いという認識を強化したように考えられる。以上の所見は全て、禁煙意思の有無にかかわらず、現喫煙者全体に同じように当てはまった。我々は申請者の調査に複数の制約があることを認めた。例えば、喫煙者がリスク修正の主張を読んだことを確認するマニピュレーションチェックを実施しなかった点、及び意思の項目の分析方法に関して、リスク修正の主張を閲覧した影響に対する統計学的な検出力を低下させた可能性がある点などが挙げられる。

申請者は、SGの警告及びPMIからの重要な警告に関して、SGの警告よりもPMIからの重要な警告を表示した場合に喫煙者のIQOS 使用意思又はリスク認識が影響を受けたエビデンスをほとんど示すことができなかった。一部の場合では、PMIからの重要な警告を閲覧することで、主張の理解を評価すると主張した項目に関する成績が改善した。最も注目すべきこととして、曝露量減少の主張を記載したLLA資料を閲覧した場合には、併せてPMIからの重要な警告を閲覧することにより、燃焼タバコからIQOS への完全切替えによる健康ベネフィットが科学的な試験では立証されていない旨の回答(申請者が定義した正解)を選択する可能性が高まった。しかし、申請

者のリスク認識に関する測定尺度に対する回答は、被験者は平均すると、PMI からの重要な警告を記載した LLA 資料を閲覧した場合でも、IQOS の健康リスクを燃焼タバコよりも低く認識したことを示唆している。SG の警告を閲覧した場合と比較すると、PMI からの重要な警告を閲覧した喫煙者は、IQOS 使用のリスクをごくわずかに高く評価したと思われるが、依然として燃焼タバコのリスクを下回っていた。申請者は、SG の警告及び PMI からの重要な警告の両方を記載した LLA 資料を評価しなかった。

申請者の調査のいくつかは、現喫煙者が IQOS と燃焼タバコを併用する可能性を浮き彫りにした。前述のように、IQOS を試して使用する意思は、禁煙意思の有無にかかわらず、現喫煙者において高かった。当初、禁煙の意思を表明した喫煙者において、申請者はそのサブセット（1～14%）が LLA 資料の閲覧後に禁煙意思を報告しなくなったことを明らかにした。しかし、対照群が設けられていないことから、LLA 資料の閲覧がこの変化の原因となったか否かは不明である。また、大部分（86～99%）が IQOS 使用意思に加えて禁煙意思を引き続き回答した。最後に、申請者は、当初、禁煙意思を回答しなかった喫煙者が、LLA 資料の閲覧後に禁煙意思を回答したか否かを評価しなかった。申請者の使用実態調査では併用の割合が高かったことが認められたが、これは IQOS 購入に対してあまり意欲的でなかった可能性がある被験者での所見であり、調査では完全な切替えを推奨するリスク修正の主張が強調されなかったように思われる。IQOS システム及びヒートスティックが集団の健康に及ぼす影響を理解するためには、特に禁煙意思を有する喫煙者及び禁煙意思のない喫煙者、並びに完全な切替え、喫煙量の大幅な削減、又は健康被害が減少しない水準での喫煙の継続の可能性を考慮する必要がある。

### III. 非使用者に対する影響と関連するエビデンス

消費者が実際に使用した場合を想定し、提案された MRTP が集団の健康に及ぼす影響を評価するためには、現時点におけるタバコ製品の非使用者（若年者を含む）が使用を開始する可能性を評価する必要がある。本項では、申請者が評価した集団である非喫煙者を対象に、提案された MRTP が及ぼす影響を検討する。特に、申請者は、若年成人の非喫煙者（18～25 歳）、その他の成人の非喫煙者、及び成人の元喫煙者における IQOS に対する反応を評価する調査研究を実施した。若年者はより年長者と比較してタバコ製品の試用及び開始のリスクが高いことから、若年成人の非喫煙者を対象にアウトカムを個別に評価することは有用である。申請者は、IQOS が市販されている日本において、非喫煙者による加熱式製品の使用状況についても調査した。

#### LLA 資料及び製品特性

前述のように、申請者は、IQOS のパンフレット、ヒートスティックの箱、及びダイレクトメールのメッセージなどの LLA 資料を作成した。パンフレットには、製品はタバコを使用し続けたい喫煙者を対象としたものであり、元喫煙者や非喫煙者の対象としたものではないことが記載された。申請者は、印刷及びデジタル媒体を用いた広告、年齢制限を設けたデジタル及びソーシャルメディアチャンネル、並びに燃焼タバコの箱のパッケージインサート及びオンサートなど、その他のチャンネルも使用し、喫煙者に対して製品を紹介する予定であると述べている。FDA は、申請者が他の国々の IQOS ブランドストアにおいても製品を販売し、製品に関する情報を提供したことを認識している（Kim, 2017）。

申請者が提案する LLA 資料には、IQOS と電子タバコとを区別する情報が記載された。この情報には、製品が「本当のタバコ」を使用していること、及び燃焼タバコと同様の特性（例：同様の吸引、同じ回数 of 吸煙）を有する旨のステートメントが含まれる。ヒートスティックも、フィルター及び紙で包装されたタバコプラグによって構成される点において燃焼タバコと類似しており、潜在的に電子タバコとはさらに区別されると考えられる。ヒートスティックは、消費者が燃焼タ

バコを連想する可能性がある マールボロのブランド名で販売される予定であった。紙巻きタバコ製品として、ヒートスティックは、非喫煙者が電子タバコを使用する理由として最も多く言及されるメンソール (Berg, 2016; Kong et al., 2015) を除き、特徴的なフレーバー (例：フルーツ、バニラ、キャンディ) を含むものを販売できない。IQOS のこのような特性は、「本当のタバコ」の使用とともに、現喫煙者以外の人々に対する訴求力を低下させる可能性がある。

LLA 資料に関する申請者の調査では、被験者に対して IQOS デバイスの販売価格が 79 ドル 99 セントの予定であると説明した。また、ヒートスティックの価格も記載されたが、タバコ価格の違いを反映し、調査の実施地域ごとにばらつきがあった (調査全体ではミズーリ州の 1 箱 4 ドル 92 セントからマサチューセッツ州の 9 ドル 67 セントの範囲であった)。タバコ製品の価格が製品需要に影響することが明らかになっていることから、IQOS デバイスの価格が高いとタバコ非使用者の購買意欲を損ねる可能性がある (USDHHS, 2000)。

### **リスク修正の主張、PMI からの重要な警告、及び SG の警告**

上記の表 10 に、LLA 及び主張評価調査におけるリスク修正の主張を示す。表 11 に、PMI からの重要な警告及び現在義務付けられている公衆衛生局長官 (SG) の警告を示す。

### **非喫煙者のリスク認識**

前述のように、申請者は、タバコ製品を使用した場合に認識される健康及び依存リスクに関して、複数項目からなる独自の測定尺度を作成し、妥当性を検証した (表 12 を参照)。また、健康及び依存リスク認識の平均値と 95%信頼区間を示すグラフを提出した。

申請者は、3 つのリスク修正の主張をいずれも記載していない LLA 資料を元喫煙者及び非喫煙者が閲覧した後において、(平均すると) IQOS の健康リスクが燃焼タバコよりも低く評価される傾向を認めた。また、IQOS の依存リスクが燃焼タバコよりも低いと評価する傾向もみられた。元喫煙者及び非喫煙者は、IQOS の健康及び依存リスクに関して、電子タバコと同程度又は電子タバコよりもわずかに高く評価するように思われた。これらのパターンは全て、若年成人の非喫煙者にも当てはまった。

申請者は、リスク低減又は曝露量減少の主張を記載した LLA 資料を閲覧した人々と、これらのリスク修正の主張が全く記載されていない資料を閲覧した人々とを比較する分析も実施した。IQOS の絶対的な健康リスク (すなわち、燃焼タバコと比較した場合のリスクではない) に関する元喫煙者及び非喫煙者の認識は、リスク修正の主張を記載した LLA 資料を閲覧した場合の方が低い傾向が認められたが、若年成人の非喫煙者においてこの差異は統計学的有意に達しなかった。リスク修正の主張を記載した LLA 資料を元喫煙者及び非喫煙者が閲覧した場合においても、IQOS の依存性に関して、3 つのリスク修正の主張がいずれも記載されていない LLA 資料を閲覧した場合より低く評価する傾向がみられた。(3 つの主張がいずれも記載されていない場合と比較すると) 3 つのリスク修正の主張のうち 1 つを記載した LLA 資料を元喫煙者及び非喫煙者が閲覧した場合には、IQOS と燃焼タバコとの間における被験者の健康リスク認識の差が有意に拡大した。この点は、若年成人の非喫煙者にも当てはまった。

留意すべき点として我々は、申請者がリスク修正の主張を記載した又は記載していない LLA 資料の閲覧に元喫煙者及び非喫煙者を無作為割付けしなかった点を指摘する。その代わりに申請者は、3 つのリスク修正の主張をそれぞれ記載した (又は 3 つのリスク修正の主張をいずれも記載しない) LLA 資料ごとの個別の調査を実施した。無作為割付けしなかったことを踏まえると、観察された差異に関して、調査のタイミング (すなわち、履歴効果) 又は被験者の特性などの因子によって説明できる可能性がある。また、申請者が主張の影響を測定するようにこれらの調査をデザ

インしなかったことを考慮すると、申請者の調査はこのような影響に関する検出力を有していなかったといえる。その一方で我々は、観察された結果がこれらの因子によって説明できる可能性は低いと考えている（すなわち、各調査について、調査実施地域が多様である、サンプル数が大きい、及び他の調査から14ヵ月以内に実施されたという特性が認められるため）。

### **主張に関する非喫煙者の理解**

申請者は、リスク認識に関する質問に加えて、IQOS 使用のリスクに関する多肢選択式の質問を用いてリスク修正の主張に関する理解も評価した。制約の1つとして、申請者はこれらの質問（後述）を、主張を用いない調査で実施しておらず、仮に理解に関する項目を作成し、妥当性を検証した場合でも、その方法について情報を提出しなかった点が挙げられる。よって、リスク修正の主張を閲覧したことで理解が改善したか否か、及び主張を見ないでも（例えば、推測によっても）人々が同様に回答したと考えられるか否かを結論づけることは困難である。

リスク低減の主張1（表10を参照）を記載したLLA資料に関する申請者の調査において、被験者に対してIQOS使用に伴う潜在的な健康への影響を質問した。回答の選択肢は、「全くない。完全に安全である」、「全く明らかになっていない」、「燃焼タバコより有害である」、「健康を損ねる可能性がある」（申請者が定義した正解）、及び「わからない」であった。PMIからの重要な警告を記載したIQOSのパフレットを閲覧した人々において、この項目に正解したのは元喫煙者が90%、非喫煙者が93%、若年成人の非喫煙者が96%であった。同様に、PMIからの重要な警告を記載したヒートスティックの箱を閲覧した人々において、正解は元喫煙者が89%、非喫煙者が92%、若年成人の非喫煙者が94%であった。最後に、PMIからの重要な警告を記載したダイレクトメールのメッセージを閲覧した人々において、正解は元喫煙者が90%、非喫煙者が92%、若年成人の非喫煙者が90%であった。申請者は、SGの警告を記載したLLA資料を閲覧した被験者に対してこの質問を行わなかった。

### **非喫煙者のIQOS使用意思**

前述のように、申請者は、人々がIQOSを試して使用する意思を評価する独自の測定尺度を開発した。測定尺度には、IQOSを試す意思を評価する2項目、及び試して気に入った場合にIQOSを定期的に使用する意思を評価する2項目が設定された。事前テストにおいて項目を多肢選択式の尺度に統合すると心理測定的な性能不良が明らかになったことから、申請者は4項目それぞれを個別に分析した。申請者は、IQOS使用可能性について「絶対にある」から「絶対にある」までの6段階の回答スケールの上位2つのカテゴリーである、「絶対にある」又は「非常にある」と回答した被験者の割合を検討した（2017年9月13日付改訂p.117～118記載の根拠を参照）。

このアプローチを使用することで、申請者は、リスク修正の主張が記載されていないLLA資料を閲覧した非喫煙者の中に、IQOSを試す意思を表明した者がほとんどいなかったことを明らかにした。また、リスク低減又は曝露量減少に関するリスク修正の主張を追加しても、IQOSを試す意思を表明する非喫煙者の割合が高まるエビデンスは認められなかった。

3つのリスク修正の主張をいずれも記載していないLLA資料を非喫煙者が閲覧した場合、IQOSを試す可能性について「絶対にある」又は「非常にある」と回答したのは0.1%であった。リスク修正の主張を非喫煙者が閲覧した調査3件においても、以下のように同程度の割合が認められた：リスク修正の主張1：0～1%、リスク修正の主張2：0～1%、及び曝露量減少の主張：0～2%。IQOSを試す意思は、IQOSを試す可能性について「少しある」と回答した非喫煙者の割合を含めた場合に高まるように思われる。しかし、これらの割合は、リスク修正の主張が記載されていないLLA資料よりも、主張が記載されているLLA資料を閲覧した人々の方が高いとは認められない。3つのリスク修正の主張をいずれも記載していないLLA資料を閲覧した場合、IQOSを試す可能



性について「少しある」と回答したのは非喫煙者の4～7%であった。一方、リスク修正の主張を記載した資料を閲覧した場合、同割合は2～6%（リスク低減の主張1）、1～7%（リスク低減の主張2）、及び2～5%（曝露量減少の主張）であった。

3つのリスク修正の主張をいずれも記載していないLLA資料を若年成人の非喫煙者が閲覧した場合、IQOSを試す可能性について「絶対にある」又は「非常にある」と回答したのは0.1%であった。この点は、次のように3つのリスク修正の主張のうち1つを記載したLLA資料を閲覧した場合の回答と同程度であった：0～1%（リスク低減の主張1）、0～1%（リスク低減の主張2）、及び0～2%（曝露量減少の主張）。「少しある」と回答した割合は以下のとおりであった：7～10%（主張なし）、2～6%（リスク低減の主張1）、1～10%（リスク低減の主張2）、及び3～5%（曝露量減少の主張）。以上の点も、リスク修正の主張によって、若年成人の非喫煙者がIQOSを試す意思を促進しなかったことを示唆している。

意思の表明は、元喫煙者の方が非喫煙者よりもやや多かった。しかし、申請者は、リスク修正の主張を添付してIQOSを提供した場合、元喫煙者の方がIQOSを試す意思を表明することが多かったエビデンスを得られなかった。3つのリスク修正の主張をいずれも記載していないLLA資料を元喫煙者が閲覧した場合、IQOSを試す可能性について「絶対にある」又は「非常にある」と回答したのは5～7%であった。リスク修正の主張をLLA資料に記載した場合、以下のように同程度の割合が認められた：リスク低減の主張1：3～10%、リスク低減の主張2：2～8%、及び曝露量減少の主張：3～6%。IQOSを試す可能性について「少しある」と回答した元喫煙者の割合を検討した場合、リスク修正の主張によって、IQOS使用意思を表明する元喫煙者の割合が高まったエビデンスもほとんど認められなかった。特に、IQOSを試す可能性について「少しある」と回答した元喫煙者の割合は、3つのリスク修正の主張をいずれもLLA資料に記載していない場合に11～20%であったのに対して、リスク低減の主張1を記載した場合は18～19%、リスク低減の主張2を記載した場合は10～19%、曝露量減少の主張を記載した場合は9～15%であった。

申請者は、リスク低減又は曝露量減少の主張を記載したLLA資料を閲覧した人々と、3つのリスク修正の主張がいずれも記載されていない資料を閲覧した人々とを比較する推論の統計学的分析を実施した。申請者は、IQOSを試す意思（前述）、友人から勧められた場合にIQOSを試す意思、及び自ら試して気に入った場合にIQOSを定期的に使用する意思に関してこれらの分析を実施した<sup>13</sup>。表14に分析結果を示す。表に示すように、IQOSを試して使用する意思の調整済み推定値は、3つのリスク修正の主張のうち1つを記載したLLA資料を閲覧した人々と、3つのリスク修正の主張をいずれも記載していないLLA資料を閲覧した人々とを比較する調査全体を通して同程度であった。唯一の有意差は、3つのリスク修正の主張をいずれも記載していないLLA資料ではなく、3つのリスク修正の主張のうち1つを記載したLLA資料を閲覧する調査において、若年成人の非喫煙者がIQOSを定期的に使用する意思を表明する可能性が有意に低かった結果のみであった。

表14を使用すると、各喫煙者群を横断してIQOSを試して使用する意思を検討することも可能である。表に示されるように、使用意思の表明は、喫煙者以外（元喫煙者、非喫煙者、若年成人の非喫煙者）の方が、禁煙意思の有無にかかわらず現喫煙者よりも非常に少なかった。

比較のために、申請者は、元喫煙者に対して電子タバコを定期的に使用する意思について質問し、非喫煙者に対して電子タバコを試す意思について質問した。元喫煙者のIQOS使用意思は、電子タバコの使用意思と同程度またはこれをやや下回ったが、申請者はこれらの差異に関する統計学的検定の結果を提出しなかった。非喫煙者がIQOSを試す意思は、電子タバコを試す意思と同程度と思われたが、この結果に対しても、申請者は潜在的な差異に関する統計学的検定の結果を提出しなかった。

<sup>13</sup> 申請者は、被験者に対して、自ら試して気に入った場合にどれくらいの期間内にIQOS使用を開始するかを尋ねた、使用意思に関する4つ目の変数について推論の統計学的分析の結果を提出しなかった。

表 14：リスク修正の主張を記載した LLA 資料を被験者に提示した調査（「主張を用いる調査」）と、リスク修正の主張がいずれも記載されていない LLA 資料を被験者に提示した調査（「主張を用いない調査」）との間において、IQOS を試して使用する意思を比較する申請者の統計学的分析結果：社会人口統計学的な因子の調整後（注記された場合を除く）（出所：2017 年 9 月 13 日付改訂、p.104～105）

Object	Smoking Status	Claims studies		No Claim study		Absolute Difference (95% CI) Claim studies—No Claim study
		n	Adjusted % (95% CI)	n	Adjusted % (95% CI)	
Positive Intention to Try THS	Group 1: SNIQ	560	40.0 (32.6, 47.3)	191	41.9 (31.6, 52.2)	-2.0 (-12.5, 8.6)
	Group 2: SIQ	566	42.0 (34.2, 49.7)	192	40.2 (29.5, 51.0)	1.7 (-8.7, 12.2)
	Group 3: FS†	565	6.7 (4.6, 8.9)	188	6.4 (2.8, 10.0)	0.3 (-3.9, 4.5)
	Group 4: NS†	571	0.5 (-0.1, 1.1)	192	0.5 (-0.5, 1.5)	0.0 (-1.2, 1.2)
	Group 5: LA-25 NS†	575	0.9 (0.1, 1.6)	188	1.1 (-0.4, 2.5)	-0.2 (-1.9, 1.5)
Positive Intention to try THS, if Offered by a Friend	Group 1: SNIQ	560	65.9 (56.5, 75.3)	191	64.5 (51.5, 77.4)	1.4 (-12.0, 14.8)
	Group 2: SIQ	566	60.9 (51.5, 70.4)	192	57.3 (44.4, 70.2)	3.6 (-9.3, 16.5)
	Group 3: FS†	565	14.7 (11.5, 17.9)	188	15.4 (9.8, 21.0)	-0.7 (-7.2, 5.7)
	Group 4: NS†	571	2.3 (1.0, 3.5)	192	3.1 (0.6, 5.6)	-0.8 (-3.6, 1.9)
	Group 5: LA-25 NS†	575	3.1 (1.7, 4.6)	188	6.4 (2.8, 10.0)	-3.3 (-7.1, 0.6)
Positive Intention to Use THS regularly	Group 1: SNIQ	560	33.3 (26.6, 40.0)	191	32.0 (23.1, 40.9)	1.3 (-7.7, 10.3)
	Group 2: SIQ	566	30.4 (23.7, 37.1)	192	32.6 (23.1, 42.1)	-2.1 (-11.3, 7.0)
	Group 3: FS†	565	4.4 (2.7, 6.2)	188	1.6 (-0.2, 3.4)	2.8 (0.3, 5.3)
	Group 4: NS	571	0.0 (0.0, 0.6) ‡	192	1.6 (0.3, 4.5) ‡	-1.6 (-3.3, 0.2) ‡
	Group 5: LA-25 NS	575	0.0 (0.0, 0.6) ‡	188	2.1 (0.6, 5.4) ‡	-2.1 (-4.5, -0.1) ‡*

\*Confidence intervals do not include zero, i.e., providing evidence of an effect.

† Final model fit with the covariate claim status only as the full model with all covariates did not converge.

‡ Wald confidence intervals (all others are Poisson confidence intervals).

Note: Adjusted percentages refer to the percentages of participants responding that they “definitely” or “very likely” will try or use IQOS. The Claim studies included Studies RRC, RRC2, and REC, described in Table 3. The No Claim study was Study NOC.

Analyses adjusted for age, sex, race, education, employment status, and type of LLA material viewed. Abbreviations: THS = IQOS; SNIQ = smokers with no intention to quit; SIQ = smokers with an intention to quit; FS = former smokers; NS = never smokers; LA-25 NS = oversample of young adult never smokers (i.e., age 18-25 years).

以上の結果には複数の制約が存在する。前述のように、申請者の調査は、被験者がリスク修正の主張を閲覧したか、又は閲覧しなかったかに基づいて IQOS 使用意思を比較するようにデザインされており、また、比較する検出力もなかった。被験者は、3 つのリスク修正の主張のうち 1 つを記載した又はいずれも記載していない LLA 資料の閲覧に無作為割付けされなかった。また、前述のように、リスク修正の主張は小さめのフォントで表示され、調査では被験者が主張を読んだことを確認するマニピュレーションチェックが実施されなかった。さらに、申請者は二分法アプローチを選択する理由を示したが（2017 年 9 月 13 日付改訂、p.117～118）、意思に関する項目を 2 つに分類した（すなわち、上位 2 つの回答カテゴリーの変化のみを検討した）ことにより、データの有意なバリエーションの排除を通して統計学的検出力を低下させた可能性がある（例：Streiner, 2002）。申請者が定性的及び定量的な主張開発調査を実施したところ、非喫煙者がリスク修正の主張を積極的に検討した場合に IQOS に対する関心度が低い又は関心を全く示さないことが示唆された点は注目に値する。また、使用意思の水準に関する申請者の所見は、その他の製品よりも有害性が低いと広告宣伝される仮想的なタバコ製品に対する非喫煙者の関心を調べた全国的な調査の結果と概ね一致する（O'Brien et al., 2017; Pearson et al., 2017）。

## 非喫煙者における製品摂取

申請者は、IQOS が市販されている国である日本において、成人の非喫煙者（20歳以上）による加熱式製品の使用率をモニタリングする横断調査2件を実施した。申請者は、2014年にIQOSが日本市場で発売されてから最初の1～2年間において、成人の元喫煙者及び非喫煙者による加熱式製品の使用は少ないと報告している（元喫煙者1.5%、非喫煙者1.2%）。しかし、これらの結果はオンラインパネルに基づくものであり、タバコ製品の市場、タバコの使用規範、及び文化が異なる米国はもちろんのこと、日本においても、パネルの選択は非喫煙者を代表しなかった。

米国の非喫煙者は健康及び依存リスクの観点からIQOSを電子タバコと同様にみなしたこと、並びに非喫煙者はIQOS及び電子タバコに対して相対的に同程度の使用意思を有していたことを考慮すると、米国の成人及び青少年の非喫煙者による電子タバコ使用の傾向は注目に値する可能性がある。米国の2014年データを分析すると、成人の非喫煙者及び長期的な禁煙者が現時点において時々又は毎日、電子タバコを使用していると回答することは非常にまれであることが認められた（非喫煙者：0.4%、4年以上前に禁煙した元喫煙者：0.8%；Delnevo et al., 2016）。しかし、電子タバコは、2016年に中学生及び高校生が過去30日以内に最も多く使用した種類のタバコ製品である（中学生4.3%及び高校生11.3%；Jamal et al., 2017）。

IQOSが有する特性の中には、非喫煙者が電子タバコとは異なると認識することが考えられるものがある。前述のように、製品は「本当のタバコ」と記載したラベルが貼付される計画であり、申請者の定性的な研究によれば、このラベル及びタバコへのその他の言及（例：「加熱式タバコシステム」）は、製品使用を通じてタバコ関連の健康リスクが生じる点を伝える上で有用であることが示唆された。また、ヒートスティックも、紙で包装されたタバコプラグなど、燃焼タバコと類似した特性を有している。ヒートスティックが紙巻きタバコであることを踏まえると、非喫煙者が電子タバコを使用する理由として最も多く言及されるメンソール（Berg, 2016; Kong et al., 2015）又はタバコを除き、ヒートスティックは特徴的なフレーバー（例：フルーツ、バニラ、キャンディ）を含有してはならない。IQOSデバイスが高価であることも電子タバコと区別される点であり、若年の非喫煙者による使用（友人との試用を越えた段階）の可能性が低下することが期待されるが、時間の経過とともに価格が低下することも考えられる。一部の電子タバコ製品とは異なり、これらのアプリケーションのヒートスティックは全てニコチンを含有しており、申請者の調査によれば、IQOSには燃焼タバコと同様の乱用可能性が存在することが示唆される（II.A項「臨床及び行動薬理」を参照）。これらの相違点及びその他のデバイス特性は、非喫煙者が最初の試用後に製品を使用し続ける可能性に影響を及ぼすことが考えられる。最後に、社会的受容性並びに元喫煙者及び非喫煙者においてさまざまな使用パターンを生じる可能性があるその他の特性の観点に立った場合に、人々がIQOSを電子タバコと同様とみなすか否かは不明である。

## 要約と結論

申請者は、LLA資料の閲覧後において成人の非喫煙者及び元喫煙者がIQOSを試して使用する意思はほとんどないというエビデンスを示したが、意思を表明する割合は元喫煙者の方がわずかに高かった。また、申請者は、非喫煙者全体と比較して、若年成人の非喫煙者において使用意思を有することが多いエビデンスを得られなかった。LLA資料にリスク修正の主張を追加しても、喫煙者以外（成人の元喫煙者、成人の非喫煙者、及び若年成人の非喫煙者を含む）において製品の使用意思が促進されるエビデンスは認められなかったが、IQOS使用に伴う健康リスクの認識が燃焼タバコよりも低下した可能性がある。また、リスク修正の主張を閲覧することで、IQOS使用に伴う依存性に関する元喫煙者及び非喫煙者の認識も低下した可能性がある。我々は申請者の調査に複数の制約があることを認めた。例えば、被験者がリスク修正の主張を読んだことを確認するマニピュレーションチェックを実施しなかった点、及び意思の項目の分析方法に関して、リ

スク修正の主張を閲覧した影響に対する統計学的な検出力を低下させた可能性がある点などが挙げられる。

我々は、青少年を含め、非喫煙者において一定水準の IQOS の試用が認められると予想する。これは、成人の非喫煙者が健康リスク及び依存性の観点から IQOS と同様に認識する電子タバコを対象とした、使用状況に関する公衆衛生サーベイランスに基づいている。しかし、その他の側面（例：社会的受容性）の観点から非喫煙者が IQOS は異なると認識し、別のものとして使用する可能性がある限り、電子タバコ使用との比較には限界がある。我々は、IQOS 及びその LLA 資料のいくつかの側面（例：「タバコ」との関連性、特徴的なフレーバーの制限、高い規定価格）により、非喫煙者の試用及び開始を思いとどまらせる可能性があると予想している。一部の電子タバコとは異なり、ヒートスティックは全てニコチンを含有する点を考慮すると、IQOS を試す非喫煙者においてニコチン依存の可能性が高まることが考えられる。

## 参考文献

- Ai, J., Taylor, K., Lisko, J., et al. (2016). Menthol content in US marketed cigarettes. *Nicotine & Tobacco Research, 18*(7), 1575-1580.
- Altman, D.G., & Royston, P. (2006). The cost of dichotomizing continuous variables. *BMJ, 332*(7549), 1080.
- Auer, R., Concha-Lozano, N., Jacot-Sadowski, et al. Heat-not-burn tobacco cigarettes: smoke by any other name. (2017). *JAMA Internal Medicine, 177*, 1050-1052.
- Babb, S., Malarcher, A., Schauer, G., et al. (2017). Quitting smoking among adults—United States, 2000-2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report, 65*(52), 1457-1464.
- Bekki, K., Inaba, Y., Uchiyama, S., & Kunugita, N. (2017). Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *Journal of the University of Occupational and Environmental Health (UOEH), Japan, 39*(3), 201-207.
- Berg, C.J. (2016). Preferred flavors and reasons for e-cigarette use and discontinued use among never, current, and former smokers. *International Journal of Public Health, 61*(2), 225-236.
- Bunnell, R.E., Agaku, I.T., Arrazola, R.A., et al. (2015). Intentions to smoke cigarettes among never-smoking US middle and high school electronic cigarette users: National Youth Tobacco Survey, 2011-2013. *Nicotine & Tobacco Research, 17*(2), 228-235.
- Burger, G.T., Renne, R.A., Sagartz, J.W., et al. (1989). Histologic changes in the respiratory tract induced by inhalation of xenobiotics: Physiologic adaptation or toxicity? *Toxicology and Applied Pharmacology, 101*(3), 521-542.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2010). *Chemistry and Toxicology of Cigarette Smoke and Biomarkers of Exposure and Harm in How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: CDC.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2017). *Tobacco brand preferences* [fact sheet]. Retrieved from: [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/fact\\_sheets/tobacco\\_industry/brand\\_preference/index.htm](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/tobacco_industry/brand_preference/index.htm)
- Delnevo, C., Giovenco, D.P., Steinberg, M.B., et al. (2016). Patterns of electronic cigarette use among adults in the United States. *Nicotine & Tobacco Research, 18*(5), 715-719.
- Ding, Y.S., Zhang, L., Jain, R.B., et al. (2008). Levels of tobacco-specific nitrosamines and polycyclic aromatic hydrocarbons in mainstream smoke from different tobacco varieties. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 17*(12), 3366-3371.
- Farsalinos, K., Yannovits, N., Sarri, T., et al. (2017). Nicotine delivery to the aerosol of a heat-not-burn tobacco product: comparison with a tobacco cigarette and e-cigarettes. *Nicotine & Tobacco Research* [Epub ahead of print].



Fleming, T.R., & DeMets, D.L. (1996). Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Annals of Internal Medicine*, 125(7), 605-613.

Godtfredsen, N.S., Holst, C., Prescott, E., Vestbo, J., & Osler, M. (2002). Smoking reduction, smoking cessation, and mortality: A 16-year follow-up of 19,732 men and women from The Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *American Journal of Epidemiology*, 125(11): 994-1001.

Godtfredsen, N.S., Osler, M., Vestbom J., Andersen, I., & Prescott, E. (2003). Smoking reduction, smoking cessation, and incidence of fatal and non-fatal myocardial infarction in Denmark 1976-1998: A pooled cohort study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 57(6): 412-416.

Godtfredsen, N.S., Prescott, E., & Osler, M. (2005). Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA*, 294(12): 1501-1510.

Ghosh D., & Jeannet C. (2014). An improved Cambridge filter pad extraction methodology to obtain more accurate water and "tar" values. *Beiträge zur Tabakforschung International/Contributions to Tobacco Research*, 26(2), 38-49.

Hart, C., Gruer, L., & Bauld, L. (2013). Does smoking reduction in midlife reduce mortality risk? Results of 2 long-term prospective cohort studies of men and women in Scotland. *American Journal of Epidemiology*, 178(5): 770-779.

Hiroyuki, O. (2002). Matrix metalloproteinases in lung diseases. *Current Protein & Peptide Science*, 3(4), 409-421.

Institute of Medicine. (2001). *Clearing the smoke: assessing the science base for tobacco harm reduction*. Washington, DC: National Academy Press.

Institute of Medicine. (2012). *Scientific standards for studies on modified risk tobacco products*. Washington, DC: National Academies Press.

Jamal, A., Gentzke, A., Hu, S.S., Cullen, K.A., Apelberg, B.J., Homa, D.M., et al. (2017). Tobacco use among middle and high school students—United States, 2011-2016. *MMWR*, 66(23): 597-603.

Kaufman, A., Mays, D., Koblitz, A.R., & Portnoy, D.B. (2014). Judgments, awareness, and the use of snus among adults in the United States. *Nicotine & Tobacco Research*, 16(10), 1404-1408.

Kim, M. (2017). Philip Morris International introduces new heat-not-burn product, IQOS, in South Korea. *Tobacco Control*. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-053965

Kong, G., Morean, M.E., Cavallo, D.A., et al. (2015). Reasons for electronic cigarette experimentation and discontinuation among adolescents and young adults. *Nicotine & Tobacco Research*, 17(1), 847-854.

Laino, T., Tuma, C., Curioni, A., et al. (2011). A revisited picture of the mechanism of glycerol dehydration. *Journal of Physical Chemistry*, 115, 3592-3595.

MacCallum, R.C., Zhang, S., Preacher, K.J., & Rucker, D.D. (2002). On the practice of dichotomization of quantitative variables. *Psychological Methods*, 7(1), 19-40.

Maeder, S., & Peitsch, M.C. (2017, May 30). Comments on the article entitled "Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name" by Auer R, 2017. Retrieved from

<https://www.pmiscience.com/news/comments-article-entitled-%E2%80%99Cheat-not-burn-tobacco-cigarettes-smoke-any-other-name.>

Mays, D., Moran, M.B., Levy, D.T., & Niaura, E.S. (2016). The impact of health warning labels for Swedish snus advertisements on young adults' snus perceptions and behavioral intentions. *Nicotine & Tobacco Research, 18*(5), 1371-1375.

McKeganey, N., & Dickson, T. (2017). Why don't smokers switch to using e-cigarettes: The views of confirmed smokers. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 14*(6), 647.

Moldoveanu, S. (2010). *Pyrolysis of Organic Molecules: Applications to Health and Environmental Issues*. New York, NY: Elsevier Science.

O'Brien, E.K., Persoskie, A., Parascandola, M., & Hoffman, A.C. (2017). U.S. adult interest in less harmful and less addictive hypothetical modified risk tobacco products. *Nicotine & Tobacco Research, ntx227*.

Pearson, J.L., Johnson, A.L., Johnson, S.E., et al. (2017). Adult interest in using a hypothetical modified risk tobacco product: findings from wave 1 of the Population Assessment of Tobacco and Health Study (2013-2014). *Addiction* [epub ahead of print].

Persoskie, A., & Nelson, W.L. (2013). Just blowing smoke? Social desirability and reporting of intentions to quit smoking. *Nicotine & Tobacco Research, 15*(12), 2088-2093.

Royston, P., Altman, D.G., & Sauerbrei, W. (2006). Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: A bad idea. *Statistics in Medicine, 15*(25), 127-141.

Savareear, B., Lizak, R., Brokl, M., et al. (2017). Headspace solid-phase microextraction coupled to comprehensive two-dimensional gas chromatography–time-of-flight mass spectrometry for the analysis of aerosol from tobacco heating product. *Journal of Chromatography, 1520*, 135-142.

Schaller, J.P., Keller, D., Poget, L., et al. (2016). Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regulatory Toxicology and Pharmacology, 81*, S27-S47.

Sleiman, M., Logue, J., Montesinos, V., et al. (2016). Emissions from electronic cigarettes: key parameters affecting the release of harmful chemicals. *Environmental Science & Technology, 50*, 9644-9651.

Song, Y.M., Sung, J., & Cho, H.J. (2008). Reduction and cessation of cigarette smoking and risk of cancer: A cohort study of Korean men. *Journal of Clinical Oncology, 26*(31): 5101-5116.

Stadler, R., Blank, I., Varga, N., et al. (2002). Food chemistry: acrylamide from Maillard reaction products. *Nature, 419*, 449-450.

Streiner, D.L. (2002). Breaking up is hard to do: The heartbreak of dichotomizing continuous data. *The Canadian Journal of Psychiatry, 47*(3), 262-266.

Temple, R. (1999). Are surrogate markers adequate to assess cardiovascular disease drugs? *JAMA, 282*(8), 790-795.

Temple, R. *Surrogate markers at FDA – lessons learned*. Paper presented at: Center for Tobacco Products Biomarkers of Potential Harm Workshop, April 4-5, 2016, Silver Spring, MD.



Tverdal, A. & Bjartveit, K. (2006). Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tobacco Control*, 15(6): 472-480.

U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS). (2000). *Reducing tobacco use: A report of the Surgeon General*. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.

Vu, A., Taylor, K., Holman, M., et al. (2015). Polycyclic aromatic hydrocarbons in the mainstream smoke of popular U.S. cigarettes. *Chemical Research in Toxicology*, 28(8), 1616-1626.

## 添付資料 A：リスク修正タバコ製品（MRTP）の法定要件及び FDA 審査プロセスの概要

連邦食品・医薬品・化粧品法（FD&C 法）によると、「リスク修正タバコ製品」（MRTP）は、市販されるタバコ製品に伴う健康被害又はタバコ関連疾患のリスク低減を目的として販売又は流通される全てのタバコ製品と定義される（Section 911(b)(1)）。この定義は、以下に該当する全てのタバコ製品を意味する。

- 1) 製品のラベル、ラベリング、又は広告において、黙示的又は明示的に以下の点を示すもの：
  - a) 当該タバコ製品は、市販されるその他のタバコ製品 1 種類以上と比較してタバコ関連疾患のリスクが低い、又は有害性が低い
  - b) 当該タバコ製品又はその煙は、含有する物質の濃度が低い、若しくは物質の曝露量が少ない、又は
  - c) 当該タバコ製品又はその煙は物質を含有しない
- 2) 製品のラベル、ラベリング、又は広告において、「light」、「mild」、「low」、若しくはこれらに類似する形容詞を使用するもの、又は
- 3) タバコ製品の製造者が 2009 年 6 月 22 日より後に、当該タバコ製品又はその煙は市販されるタバコ製品 1 種類以上と比較して疾患のリスクが低い、有害性が低い、若しくは物質又は物質群の曝露量が少ない、或いはこれらを含ないと消費者が考えることが合理的に予想される製品に関して、メディア又はその他の方法（タバコ製品のラベル、ラベリング、又は広告による場合を除く）により消費者に向けて何らかの措置を直接実施したもの（Section 911(b)(2)）。

MRTP を州際通商に導入するためには、当該タバコ製品に関して Section 911(g)に基づく FDA の命令が発行され、効力を有することが必要である。

FDA に対して命令を要求するためには、Section 911(d)に基づき、リスク修正タバコ製品申請（MRTPA）を提出しなければならない。MRTPA には特に、タバコ製品の多様な側面に関する情報とともに、提案する MRTP が個人の健康アウトカム及び集団レベルのアウトカムに及ぼす影響（タバコ製品使用の開始又は中止など）を FDA が評価できるような情報を含める必要がある。FDA は 2012 年 3 月に、パブリックコメント募集用のガイダンス案「Modified Risk Tobacco Product Applications」（リスク修正タバコ製品の申請）を公表した。同ガイダンス案では、FD&C 法 Section 911 に基づく MRTP 申請書類の提出並びに MRTPA に記載すべき試験及び分析に関する考慮事項が記載されている（<https://www.congress.gov/111/plaws/publ31/PLAW-111publ31.pdf>）。

FD&C 法 Section 911(g)では、FDA から命令を取得するために申請者が実証すべき事項が規定されている。また、FD&C 法 Section 911(g)(1)及び(2)では、FDA が命令を発行する 2 つの代替的な根拠が規定されている。

**リスク修正製品に関する命令**：FDA は、消費者が実際に使用する状況において申請者が以下の点を実証したと判断した場合に限り、FD&C 法 Section 911(g)(1)（リスク修正製品に関する命令）に基づき命令を発行する。

- 個々のタバコ使用者に対する健康被害及びタバコ関連疾患のリスクを有意に減少させること、並びに

- タバコ製品の使用者及びタバコ製品を現在使用していない個人の両方を考慮した上で、市民全体の健康増進に資すること。

FDA は、リスク修正製品に関する命令が発行されるタバコ製品に関して、製品がタバコ製品の広告及び宣伝に関する要件（FD&C 法 Section 911(h)(5)）を遵守するように求めることがある。

*曝露修正製品に関する命令*：あるいは、FD&C 法 Section 911(g)(1)に基づき FDA からリスク修正製品に関する命令を取得できない製品の場合、FDA は、申請者が以下の点を実証したと判断した場合に FD&C 法 Section 911(g)(2)（曝露修正製品に関する命令）に基づき命令を発行することができる。

- 公衆衛生を促進するために当該命令の発行が適当と考えられること
- 当該製品をリスク修正タバコ製品として知らしめると考えられるラベル、ラベリング、及び広告のあらゆる側面において、当該タバコ製品又はその煙は物質を含有しない若しくは含有する物質の濃度が低い、或いはタバコ煙中の物質の曝露量が少ない旨の明示的又は黙示的な説明に限定されること
- Section 911(g)(1)に基づく命令取得の基準を満たすための科学的なエビデンスを入手できず、かつ、科学的なエビデンスを入手するためには、利用可能な最善の科学的方法を用いる場合でも申請対象に関する長期的な疫学調査の実施が必要であること、並びに
- 長期的な疫学調査を実施せずに入手可能な科学的なエビデンスにより、以後の調査を通して個々のタバコ使用者における罹病率及び死亡率の測定可能かつ大幅な低減が示される可能性が合理的に高いことが実証されること。

さらに、FDA が曝露修正製品に関する命令を発行するためには、申請者が以下の点を実証したことを FDA が認める必要がある。

- 申請の主題である物質又は物質群に対する曝露量の全体的減少の程度が実質的であること、当該物質又は物質群が有害であること、及び製品を実際に使用した場合、消費者が曝露する物質又は物質群の濃度が規定どおりに低下すること
- 消費者が製品を実際に使用した場合、市販されている同様の種類のタバコ製品と比較してより高濃度のその他の有害物質に消費者が曝露しないと予想されること。ただし、濃度上昇がわずかであり、かつ、製品使用に伴い合理的に予想される全体的影響として、個々のタバコ使用者における全体的な罹病率及び死亡率の測定可能かつ大幅な低減が引き続き見込める場合を除く
- 実際の消費者を対象とした認識の検査において、申請者が製品のラベリング及び発売を計画する際に、市販されるその他のタバコ製品 1 種類以上と比較して、当該製品の有害性が低い、若しくは低いことが実証された、又は疾患リスクが低い、若しくは低いことが実証されたことと消費者を誤解させないことが示されること、並びに
- タバコ製品の使用者及びタバコ製品を現在使用していない個人の両方を考慮した上で、曝露修正製品に関する命令の発行により、市民全体の健康増進に資すると期待されること。

FD&C 法 Section 911(g)(1)及び(g)(2)に基づき、個人及び市民全体の健康上の利益を評価するにあたり、FDA は以下の事項を考慮する。

- MRTP が個人にもたらす相対的な健康リスク

- 別の方法によるタバコ製品の使用中止が考えられる既存のタバコ製品使用者において、MRTP 使用に切り替える可能性が上昇又は低下すること
- タバコ製品の使用を中止しない個人において、MRTP 使用を開始する可能性が上昇又は低下すること
- ニコチン依存症の治療として FDA が承認した禁煙薬又は禁煙機器を使用した場合と比較して、MRTP 使用によって個人に生じるリスク及び利益、並びに
- 関係者から FDA に提出されたコメント、データ、及び情報。

MRTPA が提出されると、FDA はこれを受理・登録するか否かを決定するため、予備的な事務的審査を実施する。通常、FDA は申請受理後に実質的な科学的審査を開始する。FDA は、科学的審査の一環として、申請に関するパブリックコメント及びFDA タバコ製品科学諮問委員会 (TPSAC) による勧告を求め、これを考慮する。FDA は、その申請受理から 360 日以内に MRTPA 一式を審査し、可否を決定する予定である。MRTP 承認の命令は特定製品を対象とするものであり、タバコ製品のクラス全体（例：全ての無煙タバコ）を対象とするものではない。

MRTP 承認の FDA 命令には期限が存在する。命令は、FDA が決定し、当該命令に規定される一定期間にわたって有効とされる。規定された期間後も MRTP 販売を継続するためには、申請者は命令の更新を求める必要があり、FDA は所見が引き続き条件を満たすことを判断する必要がある。また、MRTP 命令に必要な決定を下せない FDA が判断した場合には、FDA はいつでも当該命令を取り消さなければならない。FDA が MRTP 命令を取り消す場合、法律の規定に従い非公式の聴聞会を開催する。

## 添付資料 B：IQOS システム及びヒートスティックの MRTPA に関する規制手続きの履歴

FDA は 2016 年 12 月 5 日に、Philip Morris Products S.A. (PMP S.A.) より申請書を受理した。申請書によると、FDA 提出書類追跡番号を記載した以下の提出書類につき、PMP S.A.は連邦食品・医薬品・化粧品法 (FD&C 法) の Section 911(g)(1)及び 911(g)(2)に基づくリスク修正タバコ製品 (MRTP) に関する命令を要求している。

- MR0000059：IQOS システム及びマールボロ・ヒートスティック
- MR0000060：IQOS システム及びマールボロ・スムーズ・メンソール・ヒートスティック
- MR0000061：IQOS システム及びマールボロ・フレッシュ・メンソール・ヒートスティック

FDA は、以下の改訂も受理した。

- 2017 年 1 月 25 日付：製品構成、リスク修正の主張、及び警告に関する説明を記載
- 2017 年 2 月 8 日付：製品構成に関する説明を記載
- 2017 年 3 月 16 日付：2017 年 3 月 2 日付の助言及び情報要求レターに対する回答を記載
- 2017 年 5 月 5 日付：追加的な研究報告書及びデータを含む、2017 年 3 月 16 日付の改訂ですでに提出したデータの再提出データを記載
- 2017 年 6 月 8 日付：製造施設の詳細を記載
- 2017 年 6 月 21 日付：タバコ製品マスターファイルの承認レター及び IQOS デバイスパッケージの再提出画像を記載
- 2017 年 6 月 30 日付：改訂した製造スケジュールを記載
- 2017 年 8 月 10 日付：製造施設査察日程の確認を記載
- 2017 年 8 月 31 日付：2017 年 8 月 4 日付の助言及び情報要求レターに対する回答期間延長の要求、並びに Winchester Engineering Analytical Center に送付したバッテリーサンプルの確認を記載
- 2017 年 8 月 31 日付：(b)(4)における活動の説明を記載
- 2017 年 9 月 6 日付：2017 年 8 月 4 日付の助言及び情報要求レターに対する回答を記載
- 2017 年 9 月 13 日付：2017 年 8 月 4 日付の助言及び情報要求レターに対する回答を記載
- 2017 年 11 月 1 日付：特定の事例報告書及び特定の未加工データファイルの取消しを記載
- 2017 年 11 月 16 日付：2017 年 8 月 4 日付の助言及び情報要求レターに対する回答の追加情報を記載
- 2017 年 12 月 8 日付：最近完了した調査に関する追加的な情報及びデータを記載

FDA は、FD&C 法 Section 911(e)に従い、PMP S.A.の MRTPA を公開するとともに（ただし、企業秘密又はその他の営業上の秘密情報に該当する申請書内の事項を除く）、申請書に記載された情報並びに申請書に添付されたラベル、ラベリング、及び広告に関して関係者にコメントを要求する必要がある。これらの申請書類の公開に関する通知は、2017 年 6 月 15 日付の連邦官報に掲載された。FDA は、当該通知において、最初の申請書類一式をパブリックコメント用に公開したことを発表し、適用される法律に従って申請書類を編集した時点で、ローリング方式により一式単位で申請書類を掲示予定であることを説明した。

<sup>14</sup> FDA は 2017 年 11 月 21 日に、コメント募集期間を延長する旨の通知を連邦官報に掲載した。FDA は、連邦官報においてコメント募集期間の終了時点を発表する別の通知を発行する予定である。コメント募集期間の終了は、MRTPA（改訂を含む）の最新書類一式が掲示された日から 30 日後以降になることが予定されている。FDA はすでにコメントを受領しており、今後も引き続きコメント受領が予想される。FDA はコメントの検討を進めており、今後も検討を継続する予定である。

---

<sup>14</sup> FDA は、今までに受領した改訂及び今後受領する全ての改訂について、これを編集した時点で公開する予定である。

添付資料 C：HPHC 濃度に関する IQOS と 3R4F 標準タバコ及び米国市場で販売されている燃焼タバコ 31 品目との比較

HPHC	Unit	3R4F		31 US Brands				MR0000059				MR0000060				MR0000061			
		AVG (/cig)	AVG (/mg nicotine)	AVG (/cig)	AVG (/mg nicotine)	% Δ 3R4F <sup>a</sup>	% Δ US brands <sup>a</sup>	# of heatsticks equal 1 US brand <sup>a</sup>	AVG (/cig)	AVG (/mg nicotine)	% Δ 3R4F <sup>a</sup>	% Δ US brands <sup>a</sup>	# of heatsticks equal 1 US brand <sup>a</sup>	AVG (/cig)	AVG (/mg nicotine)	% Δ 3R4F <sup>a</sup>	% Δ US brands <sup>a</sup>	# of heatsticks equal 1 US brand <sup>a</sup>	
Weight	mg	1109		777															
Puff Count		10.6		12															
TPM	mg	42.3	23.2	50.8	39.08	↑68.1													
Tar	mg	25.5	14.0	30.6	15.3	↑16.4	↑7.1												
Nicotine	mg	1.82	1.00	2	1.00														
Glycerol	mg	2.16	1.19	4.95	3.81	↑221													
Water	mg	15.0	8.24	15.6	7.8	↑163	↑178												
Menthol	mg	ND		ND															
1,3-butadiene	µg	91.5	50.3	117	58.5	↓99.7	↓99.7	357	0.221	0.181	↓99.6	↓99.7	323	0.225	0.192	↓99.6	↓99.7	304	
1-amino-naphthalene	ng	21.2	11.6	34.4	17.2	↓99.7	↓99.8	559	0.042	0.034	↓99.7	↓99.8	500	0.059	0.050	↓99.6	↓99.7	341	
2-amino-naphthalene	ng	17.3	9.51	21.2	10.6	↓99.8	↓99.9	689	0.026	0.021	↓99.8	↓99.8	497	0.033	0.028	↓99.7	↓99.7	376	
3-amino-biphenyl	ng	4.57	2.51		0.007	↓99.8			0.008	0.007	↓99.7			0.008	0.007	↓99.7			
4-(Methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)	ng	263	145	129	64.5	↓95.9	↓90.8	11	7.22	5.92	↓95.9	↓90.8	11	5.86	5.01	↓96.5	↓92.2	13	
4-amino-biphenyl	ng	3.14	1.73	3.4	1.7	0.007	↓99.7	316	0.01	0.008	↓99.5	↓99.5	207	0.010	0.009	↓99.5	↓99.5	199	
Acetaldehyde	µg	1637	899	1435	717.5	↓83.4	↓79.2	5	206	169	↓81.2	↓76.5	4	187	160	↓82.2	↓77.7	4	
Acetamide	µg	13.7	7.53	2.95	2.27	↓69.9			3.07	2.52	↓66.6			3.08	2.63	↓65.0			
Acetone	µg	655	360	30.8	23.7	↓93.4			36	29.5	↓91.8			33.9	29.0	↓91.9			
Acrolein	µg	157	86.3	158	79	↓92.6	↓92.0	12	9.26	7.59	↓91.2	↓90.4	10	8.49	7.26	↓91.6	↓90.8	11	
Acrylamide	µg	4.72	2.59	1.54	1.18	↓54.3			1.58	1.30	↓50.1			1.64	1.40	↓46.0			
Acrylonitrile	µg	22.3	12.3	24.1	12.05	↓99.2	↓99.1	116	0.129	0.106	↓99.1	↓99.1	114	0.127	0.109	↓99.1	↓99.1	111	



HPHC	Unit	3R4F				31 US Brands				MR0000059				MR0000060				MR0000061			
		AVG (/cig)	AVG (/mg nicotine)	AVG (/cig)	AVG (/mg nicotine)	AVG (/cig)	AVG (/mg nicotine)	% Δ 3R4F <sup>a</sup>	% Δ US brands <sup>a</sup>	# of heatsticks equal 1 US brand <sup>a</sup>	AVG (/cig)	AVG (/mg nicotine)	% Δ 3R4F <sup>a</sup>	% Δ US brands <sup>a</sup>	# of heatsticks equal 1 US brand <sup>a</sup>	AVG (/cig)	AVG (/mg nicotine)	% Δ 3R4F <sup>a</sup>	% Δ US brands <sup>a</sup>	# of heatsticks equal 1 US brand <sup>a</sup>	
Ammonia	µg	30.9	17.0	32	16	11.4	8.77	↓48.3	↓45.2	2	10.9	8.93	↓47.4	↓44.2	2	10.1	8.63	↓49.2	↓46.0	2	
Arsenic (As)	ng	ND	ND			ND	ND				ND	ND				ND	ND				
Benz[a]anthracene	ng	26.7	14.7			2.44	1.88	↓87.2			1.88	1.54	↓89.5			1.95	1.67	↓88.6			
Benzene	µg	76.5	42.0	86.2	43.1	0.474	0.365	↓99.1	↓99.2	118	0.453	0.371	↓99.1	↓99.1	116	0.429	0.367	↓99.1	↓99.1	118	
Benz[a]pyrene	ng	13.4	7.36	15	7.5	0.736	0.566	↓92.3	↓92.5	13	0.571	0.468	↓93.6	↓93.8	16	0.627	0.536	↓92.7	↓92.9	14	
Butyraldehyde	µg	80.7	44.3			20.4	15.7	↓64.6			21.1	17.3	↓61.0			18.2	15.6	↓64.9			
Cadmium (Cd)	ng	94.1	51.7			ND	ND				ND	ND				0.291	0.249	↓99.5			
Carbon monoxide (CO)	mg	30.8	16.9	29	14.5	0.373	0.287	↓98.3	↓98.0	51	0.333	0.273	↓98.4	↓98.1	53	0.48	0.410	↓97.6	↓97.2	35	
Catechol	µg	92.6	50.9		0	13.8	10.6	↓79.1			12.2	10	↓80.3			13.9	11.9	↓76.6			
Chromium (Cr)	ng	ND	ND		0	ND	ND				ND	ND				ND	ND				
Crotonaldehyde	µg	49.4	27.1	50.9	25.45	ND	ND				ND	ND				ND	ND				
Dibenz[a,h]anthracene	ng	ND	ND			ND	ND				ND	ND				ND	ND				
Ethylene Oxide	µg	16.7	9.18			ND	ND				ND	ND				0.138	0.118	↓98.7			
Formaldehyde	µg	85.2	46.8	98.8	49.4	13.9	10.7	↓77.2	↓78.4	5	14.7	12.0	↓74.3	↓75.6	4	9.07	7.75	↓83.4	↓84.3	6	
Hydrogen cyanide (HCN)	µg	346	190			ND	ND				ND	ND				2.94	2.51	↓98.7			
Hydroquinone	µg	94.9	52.1			6.45	4.96	↓90.5			5.51	4.52	↓91.3			6.3	5.38	↓89.7			
Isoprene	µg	921	506	1032	516	1.6	1.23	↓99.8	↓99.8	419	1.52	1.25	↓99.8	↓99.8	414	1.32	1.13	↓99.8	↓99.8	457	
Lead (Pb)	ng	30.9	17.0			2.12	1.63	↓90.4			1.92	1.57	↓90.7			ND	ND				
m-Cresol	µg	4.2	2.31			0.042	0.032	↓98.6			0.029	0.024	↓99.0			0.025	0.021	↓99.1			
Mercury (Hg)	ng	3.8	2.09			1.5	1.15	↓44.7			1.32	1.08	↓48.2			2.01	1.72	↓17.7			
Methyl-ethyl-ketone (MEK)	µg	173	95.1			10.2	7.85	↓91.7			13.7	11.2	↓88.2			7.04	6.02	↓93.7			
Nickel (Ni)	ng	ND	ND			ND	ND				ND	ND				ND	ND				
Nitric oxide (NO)	µg	485	266			12.2	9.38	↓96.5			12.1	9.92	↓96.3			12.3	10.5	↓96.1			
Nitrobenzene	µg	ND	ND			ND	ND				ND	ND				ND	ND				
Nitrogen oxides (NOx)	µg	538	296			13.8	10.6	↓96.4			13.6	11.1	↓96.2			13.5	11.5	↓96.1			
N-nitrosoanabasine	ng	31.6	17.4			2.24	1.72	↓90.1			2.23	1.83	↓89.5			2.35	2.01	↓88.4			

HPHC	Unit	3R4F		31 US Brands		MR0000059				MR0000060				MR0000061				
		AVG (/cig)	AVG (/mg nicotine)	AVG (/cig)	AVG (/mg nicotine)	% Δ 3R4F*	% Δ US brands	# of heatsticks equal 1 US brand*	AVG (/cig)	AVG (/mg nicotine)	% Δ 3R4F*	% Δ US brands	# of heatsticks equal 1 US brand*	AVG (/cig)	AVG (/mg nicotine)	% Δ 3R4F*	% Δ US brands	# of heatsticks equal 1 US brand*
(NAB)																		
N-nitrosoanatabine (NAT)	ng	274	151	13.9	10.7	↓92.9		12.7	10.4	↓93.1			16.3	13.9	↓90.7			
N-Nitrosornicotine (NINN)	ng	273	150	9.44	7.26	↓95.2	↓91.9	7.23	5.93	↓96.0	↓93.4	15	8.45	7.22	↓95.2	↓91.9	12	
o-Cresol	µg	4.79	2.63	0.075	0.058	↓97.8		0.056	0.046	↓98.3			0.052	0.044	↓98.3			
o-Toluidine	ng	101	55.5	1.08	0.831	↓98.5		0.946	0.775	↓98.6			1.03	0.880	↓98.4			
p-Cresol	µg	9.83	5.40	0.072	0.055	↓99.0		0.052	0.043	↓99.2			0.043	0.037	↓99.3			
Phenol	µg	16.5	9.07	1.47	1.13	↓87.5		1.08	0.885	↓90.2			1.09	0.932	↓89.7			
Propionaldehyde	µg	114	62.6	10.9	8.38	↓86.6		11.8	9.67	↓84.6			11.3	9.66	↓84.6			
Propylene Oxide	ng	948	521	140	108	↓79.3		119	97.5	↓81.3			114	97.4	↓81.3			
Pyrene	ng	83	45.6	7.78	5.98	↓86.9		5.94	4.87	↓89.3			8.58	7.33	↓83.9			
Pyridine	µg	28.3	15.5	6.14	4.72	↓69.6		5.85	4.80	↓69.2			5.44	4.65	↓70.1			
Quinoline	µg	0.432	0.237	ND	ND			ND	ND				ND	ND				
Resorcinol	µg	1.84	1.01	ND	ND			ND	ND				ND	ND				
Selenium (Se)	ng	ND	ND	1.37	1.05			1.13	0.926				ND	ND				
Styrene	µg	12.7	6.98	0.58	0.446	↓93.6		0.448	0.367	↓94.7			0.475	0.406	↓94.2			
Toluene	µg	127	69.8	1.48	1.14	↓98.4	↓98.5	1.29	1.06	↓98.5	↓98.6	70	1.19	1.02	↓98.5	↓98.6	73	
Vinyl chloride	ng	96	52.7	ND	ND			ND	ND				ND	ND				

ND – not detected

\* comparison made using per mg nicotine values

Data Sources: NS308-H, NS309-H, and NS336-H in MR0000066 and SR1\_Q08-A1\_HPHC-MarketMap-Results.xls