

PMIサイエンス

知っておきたい確かな事実

煙のない社会を実現するために



PMI SCIENCE

PHILIP MORRIS INTERNATIONAL

第6.5版2023年8月発行



目次

1

煙のない社会

- 04 満20歳以上の喫煙者のための煙の出ない代替品
- 05 喫煙の継続と禁煙
- 06 リスクを低減しつつ満20歳以上の現喫煙者に受け入れられる製品づくり
- 07 煙の出ない製品の規制

2

当社の製品

- 10 吸引タイプのニコチン含有製品
- 13 非吸引タイプのニコチン含有製品

3

当社の科学

- 16 当社の科学的アプローチ
- 18 当社の科学的評価の実施方法

4

当社の研究

製品開発

- 22 加熱式たばこは燃焼を伴いません
- 24 有害性成分の発生量の低減
- 28 屋内空気環境に悪影響を与えません

毒性評価

- 30 毒性の低減
- 32 COPDとCVDの発症リスクに対する影響
- 33 肺がんの発症リスクに対する影響
- 34 歯の変色の低減

臨床試験

- 35 ニコチン摂取
- 36 有害性成分への曝露の低減
- 38 喫煙者の健康に対する好ましい影響
- リスク認知と切替え行動
- 40 製品の使用意向
- 41 加熱式たばこのリスク認知と切替え行動

使用行動

長期的評価

- 43 公衆衛生影響モデル
- 44 加熱式たばこ使用者の大多数が紙巻たばこの喫煙をやめ加熱式たばこを単独使用
- 45 全世界で当社の加熱式たばこに切替えた喫煙者数

5

第三者機関による独立した研究とレビュー

- 48 第三者機関による独立研究とレビュー

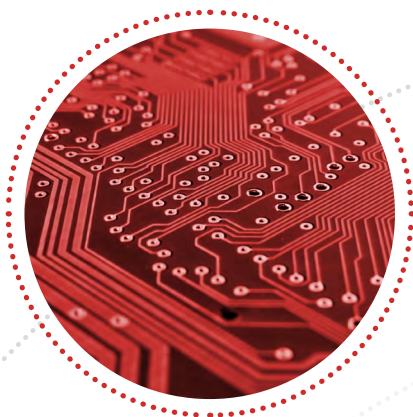
6

数字でみるPMIサイエンス

- 52 煙の出ない製品における当社の足跡

54 用語集

56 参考文献・参考文献



製品開発
22ページ



臨床試験
35ページ



長期的評価
43ページ



毒性評価
30ページ



リスク認知と切替え行動
40ページ



煙のない社会を 実現するために

煙のない社会

1



詳細はpmiscience.comを
ご覧ください。

.....
フィリップ モリス インターナショナル (PMI) では、紙巻たばこの喫煙を継続する場合よりも喫煙関連疾患発症リスクを低減させる可能性のある、煙の出ない代替品の提供を目標に掲げています。近年の科学技術の進歩を背景に、満20歳以上の現喫煙者に受け入れられ、喫煙を継続した場合より害の少ない革新的な代替品が開発できるようになりました。

このセクションの内容

04 満20歳以上の喫煙者のための
煙の出ない代替品

05 喫煙の継続と禁煙

06 リスクを低減しつつ
満20歳以上の現喫煙者に
受け入れられる製品づくり

07 煙の出ない製品の規制



第1章

満20歳以上の喫煙者のための 煙の出ない代替品

**喫煙は数々の深刻な疾患を
引き起こし、早期死亡のリスクを
増大させます。**

ほとんどの国では、たばこ規制政策の方針として喫煙開始の防止、消費量の削減、禁煙の促進を狙った需要・供給面の施策に重点を置いています。こうした施策により、喫煙率は過去30年にわたって減少傾向にあります。すぐには喫煙の根絶に至りそうにありません。実際、世界保健機関（WHO）によると、現時点で全世界の喫煙者数はおよそ10億人に達しており、この数字が今後大きく減少することはないでしょう¹。

紙巻たばこの喫煙を今後も継続する人の数と、今日ある技術が今後も発展し続けていくことを前提とすれば、より有害性が低く、それでいて満足感も得られる煙の出ない代替品を喫煙者に提供することには意義があるといえるでしょう。

その意味で、リスクの面から理にかなった政策や法規制によって、満20歳以上の喫煙者が科学的に実証された煙の出ない製品を選択するようになれば、従来のような施策だけで対策を講じた場合よりも、喫煙で生じる害に対して効果的で速やかに対処できるようになることが期待できるのです。

「7年前、PMIは新たな未来に向けて一步を踏み出しました。紙巻たばこに代わって科学的に実証された、害の少ない代替品が使用される未来への一步です」

フィリップ モリス インターナショナル
最高経営責任者
ヤチェック・オルザック



喫煙の継続と禁煙

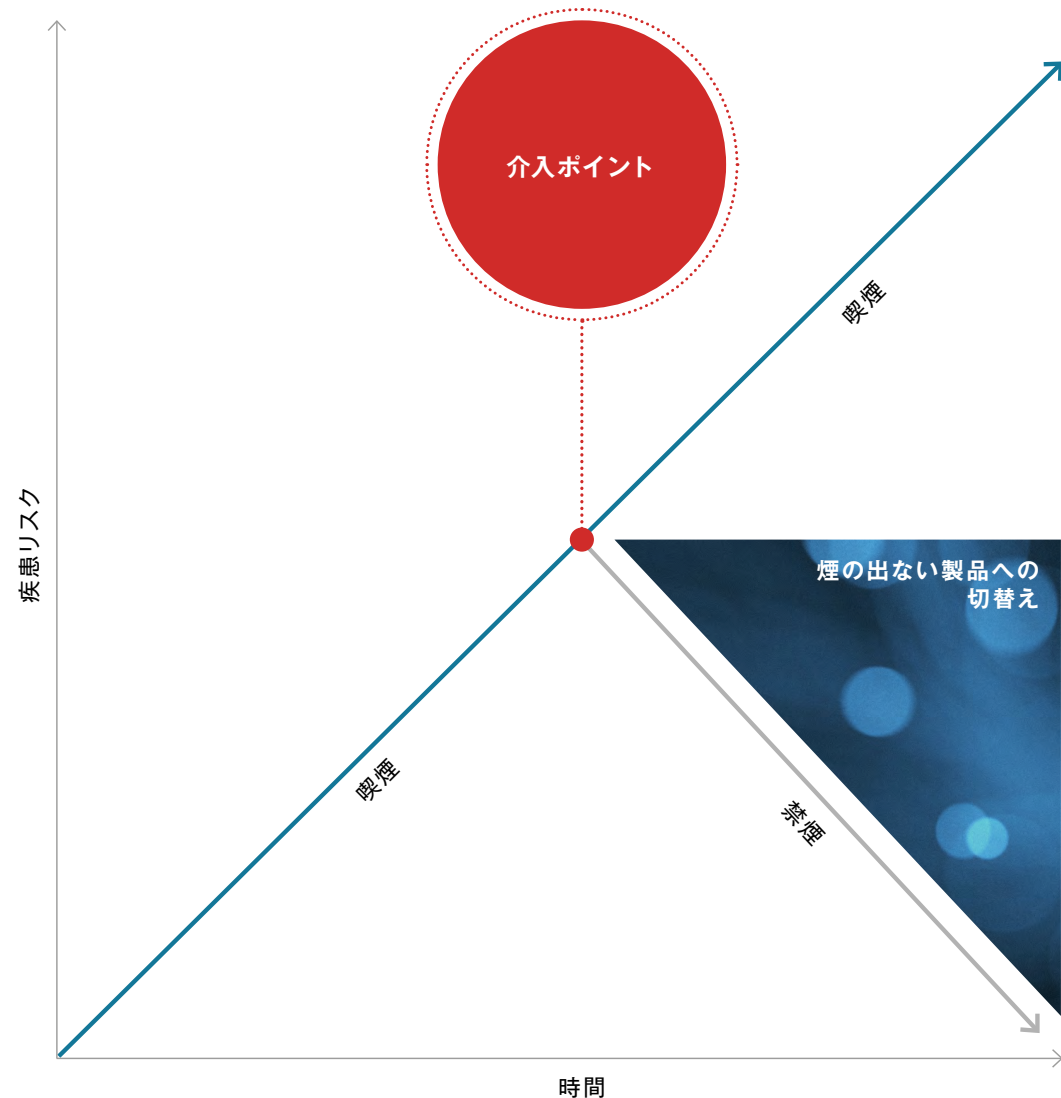
疫学研究に基づき、喫煙によって
喫煙関連疾患の発症リスクが
高まることは誰もが知っています。

また、禁煙することで喫煙関連疾患の発症リスクが下がることも疫学研究で実証されています。

満20歳以上の喫煙者のリスク低減を評価するうえで、禁煙は「究極の判断基準（ゴールド・スタンダード）」とされています²。そこで当社では、紙巻たばこに代わって、できるだけ禁煙に近いリスク特性を備えつつ、今後も喫煙を継続する意向のある満20歳以上の喫煙者に受け入れてもらえる代替品の開発に取り組んでいます。

図1

喫煙による累積リスクと禁煙による効果を時系列で示した概念図³。図に使用されている直線はあくまでも説明用のイメージであり、実際の疾患リスクの累積を示す軌跡や、禁煙や煙の出ない製品への切替えによってリスクが低減する軌跡は、疾患ごとに異なります。



第1章

リスクを低減しつつ 満20歳以上の現喫煙者に受け入れられる製品づくり

煙の出ない代替品で社会全体の健康に対する害を効果的に低減させるためには、2つの条件を満たす必要があります。それはその代替品の使用について紙巻たばこよりも有害性が有意に低減することを科学的に証明されていることと、満20歳以上の現喫煙者に満足してもらえる製品であることです。

満20歳以上の喫煙者に受け入れられるためには、味わいなどの感覚的要素に加え、紙巻たばこと同等のニコチン摂取ができることも重要です。米国公衆衛生総監や英国王立内科医協会などの専門家は、ニコチンには習慣性があるものの、喫煙関連疾患の主要な原因ではないとの見方で一致しています。

肺がん、心血管疾患、肺気腫などの喫煙関連疾患は、ニコチンだけではなく、たばこ葉が燃焼する際に発生する有害な化合物を吸引することが主要な原因となっています。

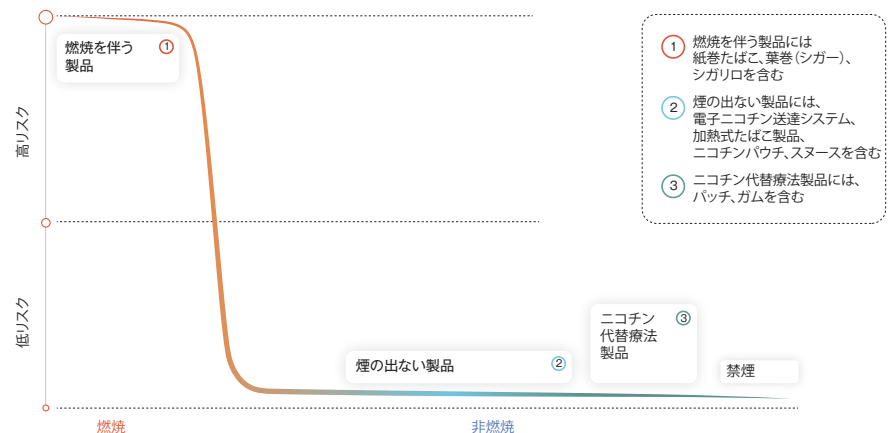
米国食品医薬品局 (FDA) は「(燃焼を伴わない製品による) ニコチンの吸引は、燃焼を伴う紙巻たばこ製品から発生する煙に含まれるニコチンの吸引に比べ、使用者に対するリスクが小さい」と言明しています⁴。

ひと口にたばこ製品と言っても、すべてが同じではありません。たばこ製品を使用する限りリスクは存在し続けます。燃焼を伴う紙巻たばこの喫煙によりリスクは最大となり、ニコチンとたばこ製品を完全にやめることでリスクは最小になります。煙の出ない製品を含め、他のたばこ製品の使用にもリスクは伴い続けます。しかし煙の出ないたばこ製品は、燃焼を伴う紙巻たばこに比べ、はるかに害が少ない製品として位置づけられる可能性があります。

図2 ハーム・リダクションの方程式
2013年11月19日に開催された「電子たばこサミット」での
クライブ・ベイツ氏のプレゼンテーションより



図3
図に示されるように、リスクには幅があり、煙の出ない製品は紙巻たばこより低リスクであることがわかります。



煙の出ない製品 の規制

先進的な科学技術ソリューションには、先進的な規制が必要です。

煙の出ない代替品を満20歳以上の喫煙者に提供することで、害のリスクが低減できます。この考え方には、公衆衛生当局の後押しが必要です。喫煙開始の防止や禁煙の奨励を柱とする従来の取組みだけでは十分とは言えません。

先進的な規制・監督を行うことで公衆衛生が保護されると同時に、満20歳以上の喫煙者は煙の出ない製品と製品に関する正確で誤解を招かない情報が入手できるようになります。

このような情報を入手できることは、公衆衛生上の常識的な方策です。

新しい時代の規制は、煙の出ない製品の新規性を考慮したものであるべきです。また、品質・性能面で、所定の基準への順守を徹底するものでなければなりません。リスク低減特性は、確かな科学的根拠で実証すべきです。

PMIのこれまでの貢献

当社は、代表的な煙の出ない製品である加熱式たばこについて、包括的にまとめた科学的根拠を数カ国の規制当局に提出してきました。

米国FDAに対しては、2016年12月にリスク修飾（軽減）たばこ製品申請（MRTPA）、翌2017年3月には、たばこ製品販売前申請（PMTA）を提出しました。

また、複数のEU加盟国でも、科学技術文書一式を規制当局に提出しました。

2019年4月、米国FDAは、PMTA審査の過程で科学的根拠に基づく厳格なレビューを実施した末、公衆衛生保護の観点から米国市場での弊社加熱式たばこ製品販売承認が妥当と決定しました⁵。

2020年7月、米国FDAは曝露低減の情報を付したリスク修飾（軽減）たばこ製品として、加熱式たばこの販売を許可しました⁶。

米国FDAは、曝露低減の情報を添えたリスク修飾（軽減）製品としての販売を「公衆衛生を向上するうえで妥当であり、社会全体の健康に有益と考えられる」と判断したのです。





当社の製品開発

当社の製品

2



詳細はpmiscience.comを
ご覧ください。

.....
当社の煙の出ない製品は開発段階、生産段階、市販化段階など
さまざまなステージにあります。いずれの製品も、満20歳以上の
喫煙者にとって、喫煙を継続するよりも良い代替品になるよう設計
されています。新規開発される全製品について、非臨床試験、臨床
試験を含め、厳格な評価試験が実施されています。本冊子は、加
熱式たばこについて重要な科学的結論をまとめたものです。

このセクションの内容

.....
10 吸引タイプのニコチン含有製品

.....
13 非吸引タイプのニコチン含有製品
.....

第2章

吸引タイプの ニコチン含有製品

この分野の製品はそれぞれ別の方法でたばこ葉の燃焼や煙の発生を回避しています。こうした製品は、ニコチン含有エアロゾルを発生させる仕組みになっており、このエアロゾルに含まれる有害および有害性成分の量は、紙巻たばこの煙に比べて低減されています。

加熱式たばこ製品

加熱式たばこ

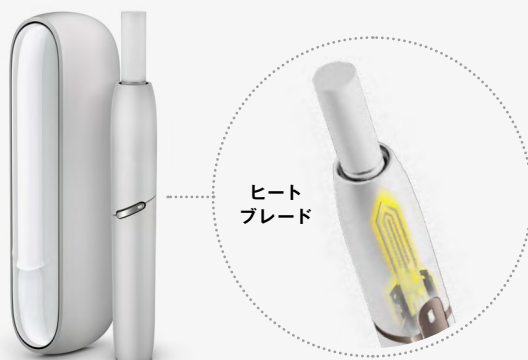
ブレード式とインダクション式の二つの加熱方式があります。

電気加熱制御技術により一定の温度範囲内でたばこ葉を加熱します。紙巻たばこの喫煙を継続した場合と比較してリスクが低減する可能性を裏付ける広範な実験データや臨床データが存在します。標準型の加熱式たばこは、ポケットチャージャー、ホルダー、加熱式たばこユニットの3つの要素で構成されています。

加熱式たばこ2.2

ブレード/抵抗加熱方式

ヒートブレードがたばこプラグの中心部から外側に向かって放射状に加熱します。



加熱式たばこ3.0

インダクション加熱方式

インダクション・システムの加熱式たばこは、原理的にはヒートブレードの加熱式たばこと同じようにたばこ内部から加熱しますが、ブレードはありません。つまり、電子回路部と発熱体は直接つながっておらず、磁気が発熱体にエネルギーを誘導することで、たばこスティックを内部から加熱します。



ここに挙げた製品は現在開発中のため画像はイメージであり、必ずしも開発中製品の最新の形状ではありません。
* 2023年12月現在、日本国内での販売はございません
** KT&Gは、韓国の大手たばこ・ニコチン製造会社です。

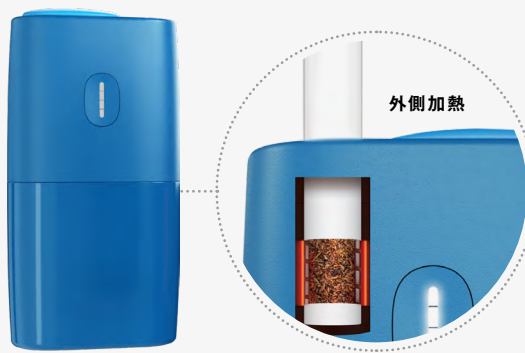
ピン型加熱システム*

誘導加熱方式か抵抗加熱方式で電氣的にたばこ葉を加熱します。開発元はKT&G**です。



オープン加熱システム (OHS)*

OHSは、ラウンドヒートたばこシステム (ROUNDHEAT TOBACCO SYSTEM™) により、ブレードを使わずに外側からの抵抗加熱を利用するもので、紙巻たばこのような燃焼を伴わず、たばこスティックの外部表面からたばこ葉を加熱します。



エアロゾル加熱式たばこ製品

エアロゾル加熱システム

電子たばこと加熱式たばこ製品を融合したハイブリッドシステムです。開発元はKT&G**です。





吸引タイプの ニコチン含有製品

eペーパー製品

セラミック・ペイピングシステム (CVS) *

CVSは、eペーパー分野での当社最新の成果を取り入れたものです。CVSで使用する加熱技術は、金属製加熱トラックがプリントされた多孔質セラミック基板を採用した革新的なH形セラミックヒーターを使用します。

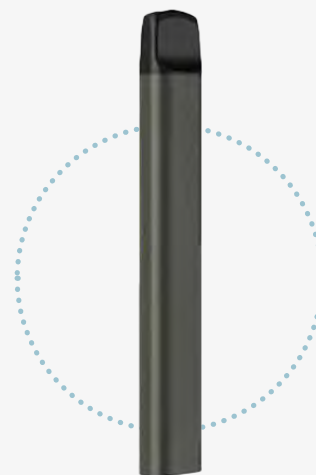


バッテリーユニット/デバイス

カートリッジ/ポッド

ディスポーザブル・ペイピングシステム (DVS) *

DVSは、人間工学を駆使したオールインワン設計をポケットサイズで実現しており、充電、クリーニング、リフィルが不要です。本物のたばこ葉を加熱する加熱式たばことは異なり、ニコチン含有リキッドを気化して吸入可能なエアロゾルを発生させるバッテリー駆動型機器で、1回使いきりの電子たばこに分類されます。



* 2023年12月現在、日本国内での販売はございません

非吸引タイプの ニコチン含有製品

発生したエアロゾルを吸引するのではなく、製品を唇と歯茎の間に挟み、ニコチンを経口吸収します。非吸引タイプの製品には、経口たばこ製品や経口ニコチン含有製品があります。

煙の出ない経口パウチ

ニコチンパウチ*

デバイスが不要で、加熱もエアロゾル吸引も伴いません。ティーバッグのように、あらかじめ小分けされたニコチン（たばこ葉ではありません）を含有したパウチを歯茎と唇の間に挟んで使用し、使い終わったら取り出します。唾液の作用で流れ出たニコチンは、主に口の中の粘膜から吸収されて血流に入ります。また、唾液を飲み込んだ場合、ニコチンの一部は消化管に到達することもあります。



ニコチンパウチ

フレーバー

ニコチンベース

バインダーと
フィラーの両方
またはいずれか

pH緩衝剤



進化する 当社の科学

当社の科学

3



詳細はpmiscience.comを
ご覧ください。

.....
当社では、化学、毒性学、生物学、情報科学、医学、リスク認知と
切替え行動といった分野での協調的な取組みと専門知識を基盤
に科学的評価を実施しています。その手順や評価手法は、製薬
業界を参考にしており、米国FDAのリスク修飾（軽減）たばこ製
品申請に関するガイダンス草案（2012年）に準拠しています⁷。

このセクションの内容

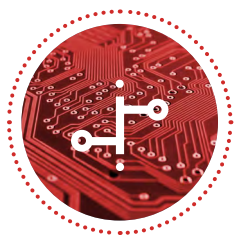
.....
16 当社の科学的アプローチ

.....
18 当社の科学的評価の実施方法
.....



第3章

当社の科学的アプローチ



製品開発

煙の出ない製品によるリスク低減の有効性の評価には、初期の製品設計の質を高め、製品から安定したエアロゾルが確実に生成されるよう厳格な製造管理を行うことが前提となります。

各製品の設計に当たっては、エアロゾル中に含まれる有害および有害性成分（HPHC）の量が紙巻たばこの煙に含まれる成分と比較して、除去または低減されることを目的に掲げています。

まずは製品設計の初期段階で、燃焼を伴う紙巻たばこの既知のリスクに加えて、新たなリスクが生じない設計であることを検証します。それが検証されて初めて次の段階に移ることができるのです。



毒性評価

毒性評価では、有害および有害性成分（HPHC）生成量の低減によって毒性の低減につながり、喫煙関連疾患の発症リスク低減の可能性が見られるかどうかを実験モデルで確認します。

当社では、紙巻たばこの煙と比較してHPHC量が低減したときに、毒性の低減につながるかどうかを判定するため、「医薬品の非臨床試験の実施に関する基準（GLP）」に従い、煙の出ない製品を対象に、*in vitro*と*in vivo*の両環境で一連の試験を実施します。

また、システム毒性学と呼ばれる新しい研究領域も取り込み、従来の毒性評価よりも一歩踏み込んだ評価を実施しています。システム毒性学は、喫煙関連疾患のリスク低減の可能性を実験モデルで示す際に役立ちます。



臨床試験

臨床試験は、当社の煙の出ない製品のリスク低減の可能性を実証する評価プログラムの礎となります。

例えば、煙の出ない製品が紙巻たばこの代替品として満20歳以上の喫煙者にどの程度受け入れてもらえるのかを判断する際に、臨床試験が有効です。

また、実験環境でHPHC生成量の低減が確認されても、実際に満20歳以上の喫煙者がその製品に切替えたときに現実の環境下でHPHCへの曝露の低減につながるのかどうかについても臨床試験で評価します。

また、紙巻たばこから煙の出ない製品への切替えが、紙巻たばこの喫煙を続ける場合と比較して喫煙関連疾患リスクの低減につながり、その結果、喫煙者の健康状態に好ましい影響をもたらすかどうかを調査する際にも、臨床試験が用いられます。



薬物動態/薬力学試験 評価基準

- 喫煙行動
- ニコチン摂取
- 自覚効果



曝露の低減 評価基準

- 有害性成分への曝露



曝露反応 評価基準

- 血液の生化学的的特性の変化
- 機能的健康状態と症状



リスク認知と切替え行動

リスク認知と切替え行動は、さまざまな満20歳以上の消費者グループを対象に、煙の出ない製品のリスク認知や使用パターンを評価する際に役立ちます。

煙の出ない製品が公衆衛生に好ましい影響をもたらすためには、満20歳以上の喫煙者にこうした製品を使用してもらうだけでなく、禁煙する意向だった満20歳以上の喫煙者が煙の出ない製品によって禁煙を断念したり、非喫煙者が新たに使用を開始したりしないことも重要です。

あわせて喫煙関連の健康リスクを低減させる最善策は禁煙であり、煙の出ない製品はあくまでも喫煙を継続する意思を持つ喫煙者のためのものであることを喫煙者に理解してもらう必要があります。



長期的評価

煙の出ない製品の評価は、製品の市販後も継続して実施します。

市販後調査を含む長期的評価では、製品使用が慢性閉塞性肺疾患（COPD）、心血管疾患（CVD）、肺がんなどの喫煙関連疾患のリスク低減につながっているかどうかを確認します。

当社は、安全性調査、臨床試験、疫学調査など、さまざまな手法を組み合わせ、製品がリスクを低減する有効性について継続的に明らかにしていきます。

1

安全性レポート

- 消費者の声
- 学術文献

2

コホート研究

- 対象集団を特定
- 追跡調査

3

横断調査

- 対象集団を特定
- 断面調査



第3章

当社の科学的評価の実施方法

品質基準

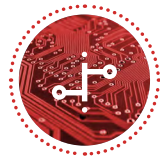
煙の出ない製品が有害および有害性成分への曝露を低減し、喫煙を継続した場合よりも害のリスクを低減するという主張を裏付けるため、あらゆる段階で科学的な厳密さを追求しながらデータを収集しています。

構想から市販化までのライフサイクル全体にわたって製品の品質と完全性を確保するため、煙の出ない製品を対象にリスクベースの品質管理システムを構築し、各種取り組みの調整や方針づくりに活用しています。

構想から市販化までの
ライフサイクル全体にわたって
製品の品質と完全性を確保



製品開発



設計と管理

クオリティ・バイ・デザイン
(QbD)⁸

エアロゾルの化学特性

OECD GLP⁹、ISO¹⁰ 17025、
ICH Q2 (R1)¹¹、ISO 3308^{*}、
3402、4387^{*}、8454、
10315:2013、10362-1^{*}、
13110、19290、20768、
20778

屋内空気環境

ISO 17025、EN 15251¹²、
ISO 15593、18144、18145、
16814、16000-6、11454

毒性評価



非臨床試験

OECDテストガイドライン、ICHガイド
ライン、FDAガイドライン、各国の適用
規制、GLP、ISO 17025

臨床試験



臨床試験

WMAヘルシンキ宣言¹³、ICH-GCP E6
(R2) 準拠¹⁴、各国の適用規制

リスク認知と 切替え行動



リスク認知と切替え行動の評価

GEP-DGEpi準拠¹⁵、TPPIに関する
FDAガイダンス準拠、PROに関する
FDAガイダンス¹⁶、各国の適用規制、
ヘルシンキ宣言

長期的評価



観察研究

IEA GEP¹⁷、各国の適用規制

* 煙の出ない製品に対応するため若干改訂



当社の研究結果

これまでに収集したエビデンス全体から、加熱式たばこが、今後も紙巻たばこの喫煙を継続する意思を持つ満20歳以上の喫煙者にとってより良い選択肢であり、加熱式たばこへの完全な切替えは喫煙の継続よりも害のリスクが低減することが実証されています。

当社の研究

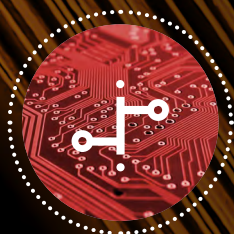
4

ハイライト



詳細はpmiscience.comを
ご覧ください。

このセクションでは、多岐にわたる重要な研究結果を深く掘り下げていきます。加熱式たばこが燃焼を伴わないことを示す核心的な研究結果を始め、喫煙者の健康への好ましい影響に関する研究結果、さらには加熱式たばこ発売後の使用パターンまでご紹介いたします。



製品開発

- 22 加熱式たばこは燃焼を伴いません
- 24 有害性成分の発生量の低減
- 28 屋内空気環境に悪影響を与えません



毒性評価

- 30 毒性の低減
- 32 COPDとCVDの発症リスクに対する影響
- 33 肺がんの発症リスクに対する影響
- 34 歯の変色の低減



臨床試験

- 35 ニコチン摂取
- 36 有害性成分への曝露の低減
- 38 喫煙者の健康に対する好ましい影響



リスク認知と切替え行動

- 40 製品の使用意向
- 41 加熱式たばこのリスク認知と切替え行動
- 42 使用行動



長期的評価

- 43 公衆衛生影響モデル
- 44 加熱式たばこ使用者の大多数が紙巻たばこの喫煙をやめ、加熱式たばこを単独使用
- 45 全世界で当社の加熱式たばこに切替えた喫煙者数



第4章：製品開発



加熱式たばこは 燃焼を伴いません

数十年にわたる科学研究の結果、喫煙関連疾患の主因は、たばこ葉の燃焼中に発生する煙に含まれる高レベルの有害および有害性成分（HPHC）であることが明らかになっています。

紙巻たばこの使用中、たばこ先端の温度は800℃以上まで上昇します¹⁸。たばこ葉の燃焼に伴って、煙（高レベルのHPHCを含む）、熱、灰が発生します。

当社では加熱式たばこが燃焼を伴わないことを実証するために、温度測定、燃焼に至る発熱過程が存在しないことを実証する各種実験、典型的な燃焼マーカーとなる成分の測定など、さまざまな研究を実施してきました¹⁹。

また、当社の研究の結果、加熱式たばこのエアロゾルには、たばこ葉を燃やしたときに発生する固体粒子が含まれていないことも裏付けられています²⁰。さらに、燃焼には酸素が必要なことから、無酸素環境下での加熱式たばこの試験も実施しました。

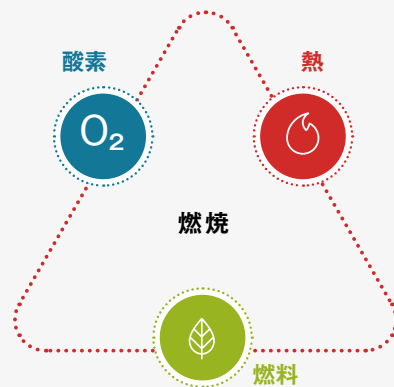
その結果、加熱式たばこの熱化学分解やエアロゾル生成に酸素は大きな役割を果たしていないことが判明しました。これは加熱式たばこの使用は燃焼を伴わないことを意味します。

加熱式たばこは
燃焼を伴いません。



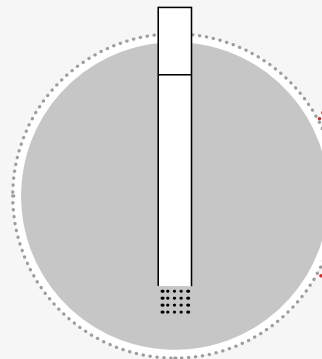
ご存じでしたか？

煙は燃焼した証し



燃焼させるためには、「可燃物」、「酸素」、「熱」の3要素が揃う必要があります。

紙巻たばこ



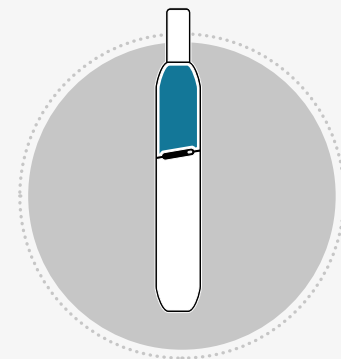
紙巻たばこの使用中に、たばこ先端の温度は800℃以上まで上昇します。たばこ葉の燃焼に伴い、熱、光(エネルギー)、灰、煙が発生します。

煙



煙には高レベルの有害性化合物が含まれ、そのほとんどが燃焼中(たばこ葉が燃えている間)に発生します。

加熱式たばこ



加熱式たばこ製品はたばこ葉を燃焼させないため、発生するのはエアロゾルであって煙ではありません。



第4章：製品開発（続き）

有害性成分の 発生量の低減

エアロゾルの化学特性：

標的分析

加熱式たばこのエアロゾルに含まれる複数の有害性成分量を測定し、実験用標準紙巻たばこ（3R4F）の煙に含まれる量と比較しました。その結果、加熱式たばこのエアロゾルでは、有害および有害性成分（HPHC）のレベルが平均で95%低減しています²¹。

図4

右の図は、加熱式たばこから発生するHPHCの量が低減することを示しています。図では、実験用標準紙巻たばこ（3R4F）の煙に含まれるHPHC平均量を100%とした場合の、加熱式たばこのエアロゾルに含まれるHPHC平均量を、赤色で示しています。



燃焼を伴わない加熱式
たばこのエアロゾルでは
有害性成分が紙巻たばこの
煙に比べ平均95%
低減しています。

* 実験用標準紙巻たばこの煙と比較した場合の有害性成分（ニコチンを除く）の平均低減率。FDA（18種）²²、IARC²³、WHO（9種）²⁴のHPHCリストに基づく。

エアロゾルの化学的特性： 非標的分析によるスクリーニング

非標的分析によるスクリーニング法で加熱式たばこのエアロゾルの化学特性を網羅的に測定したところ、加熱式たばこ1本当たり100ng以上存在する化学成分は合計532種（別の実験で測定した水、グリセリン、ニコチンを含む）に上ることが判明しました²⁵。

非標的スクリーニングでは加熱式たばこ専用のたばこスティックを使用し、加熱式たばこの総化合物量80%超（総質量の96%超に相当）が確認されました。1本の加熱式たばこエアロゾルから検出された100ng以上の化合物はすべて、実験用標準紙巻たばこ3R4Fの煙の一部であることがわかりました。

加熱式たばこのエアロゾルに含まれる化合物のうち、紙巻たばこの煙よりも多く存在する化合物は、ごく少数にとどまりました。

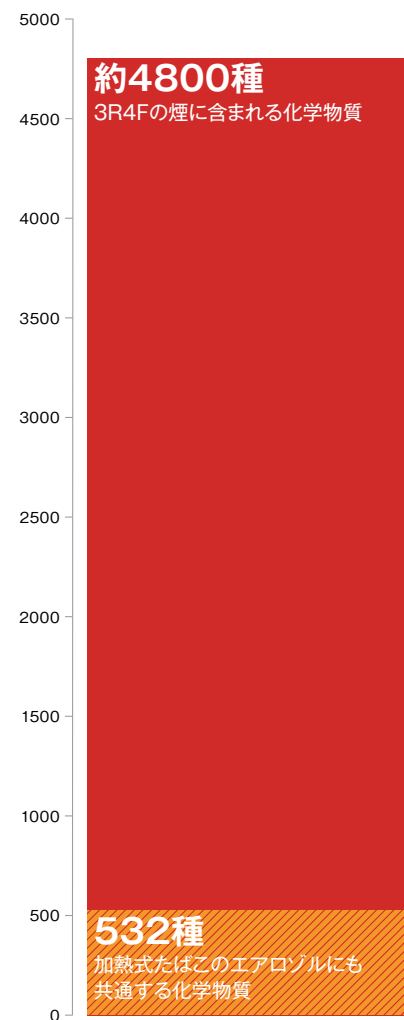
当社では、加熱式たばこのエアロゾルへの曝露による未知のリスクを特定するため、紙巻たばこの煙と比較して加熱式たばこのエアロゾル中で有意に高い濃度を示す化学物質のみを対象に、非標的差異スクリーニング法も実施しました。

紙巻たばこの煙よりも加熱式たばこのエアロゾルに多く存在すると確認された化合物と、加熱式たばこのエアロゾルのみ存在した3種の化合物（いずれも加熱式たばこ1本につき100ng未満検出）について、毒性評価を実施しました。その結果、4種の化合物について、潜在的に毒性学的懸念があることが判明しました。

この4種の化合物のレベルは非常に小さく、米国FDAは「化学物質の一部に遺伝毒性または細胞毒性を有するが、非常に低いレベルでしかない。これらによる潜在的影響よりも、燃焼を伴う紙巻たばこの煙と比べて有害性成分の数およびレベルが大幅に低減されていることの方が重要である」²⁶と結論付けました。

図5

グラフは、加熱式たばこ（レギュラー）の非標的スクリーニングの結果を示しています。加熱式たばこのエアロゾル中に存在する532種の化学物質は、実験用標準紙巻たばこ（3R4F）の煙にも存在します（加熱式たばこ1本当たり100ng以上検出される化学物質）。



■ 紙巻たばこ ■ 加熱式たばこ

当社が把握している限り、加熱式たばこ製品のエアロゾル組成に関して、このように網羅的で詳細な化学的特性が報告されたのは、この研究が初めてです。これは加熱式たばこのエアロゾルに応用された分析法開発と高度な構造決定手法の分野で数年にわたる取組みの成果です。



第4章：製品開発（続き）



ご存じでしたか？

紙巻タバコの煙に含まれるタールについては、昔からたびたび話題に上っていますが、「タールの正体」は現在でもよく取り上げられる疑問であり、数々の俗説が巷にあふれています。

タールは、紙巻タバコの煙からニコチンと水を除いた後の残留物（個体および液体）の重量を指します。化学的な添加物でも、道路の舗装材でもなく、単に残留物の重量にすぎないのです。では、タールの測定値にどういう意味があるのでしょうか。重量の数値だけを取り出してみても、何の意味もありません。

重量の数値よりも、残留物の重量に含まれている毒性物質のレベルがわからなければ、その内訳や害のリスクは不明です。WHOも「規制政策の対象にタールを含めている加盟国もあるが、タールの組成は製品タイプごとに定性的にも定量的にも異なる上に、有効な試験や測定の可能性が限られるため、タバコの煙に含まれる毒性物質リストにタールは含めていない」と認めています²⁷。

言い換えれば、WHOは「タールは規制の確固たる根拠となるものではなく、量を示すことで誤解を与える可能性があるため、測定の必要はない」と言っているのです。

タールとの関連で製品の害のリスクを考えるのであれば、残留物の重量よりも、その内容に着目することが重要です。紙巻タバコの煙の成分を見ると、数千種類に及ぶ化学物質が含まれており、このうち93種類は、米国FDAが挙げている既知の有害物質に当たります。喫煙関連疾患の発症に関与しているのは、こうした毒性物質の存在と、それにどれほど曝露したかが重要なものであり、タールの量そのものではありません。



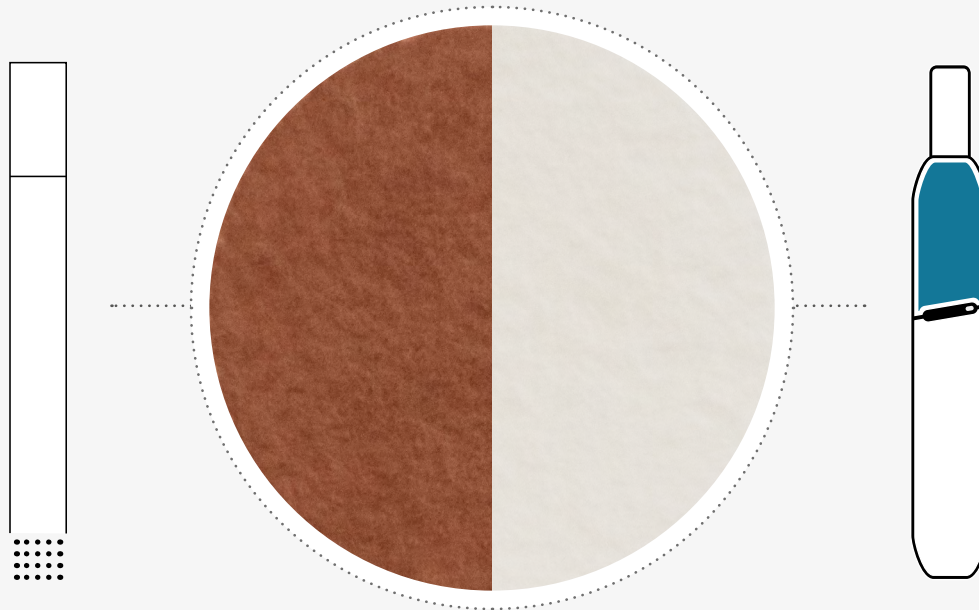
図6

ケンブリッジフィルターパッドで捕集した実験用標準紙巻たばこの煙（図左）に含まれる粒子状物質と、加熱式たばこのエアロゾル（図右）に含まれる粒子状物質の視覚的な違い（1製品につき1本使用、エアロゾル吸引条件はISO 20778:2018に準拠）。

紙巻たばこ

ケンブリッジフィルターパッド

加熱式たばこ



タールは規制の確固たる
根拠となるものではなく、
量を示すことで誤解を
与える可能性があるため、
測定の必要はありません。

世界保健機関



第4章：製品開発（続き）

屋内空気環境に 悪影響を与えません

国際的なガイドラインに沿って空気質マーカーを測定することで、屋内空気の質を評価できます。

当社は、住宅を模した環境でカルボニル類、たばこ特異的ニトロソアミン、揮発性有機化合物など24種の化合物を測定しました。

この環境で加熱式たばこを使用した場合、24種の化合物のうち21種は、屋内空気環境試験専用実験室のバックグラウンド値（人が在室し、何もしていない状態での値）を超える数値まで上昇することはありませんでした。ニコチン、アセトアルデヒド、グリセリンのみがバックグラウンド値を上回りましたが、空気質に関するガイドラインが定める曝露上限をはるかに下回る数値でした^{28, 29, 30}。



十分な換気を求める規制上の基準が守られた屋内環境では、加熱式たばこの使用が屋内空気環境全体に悪影響を及ぼすことはありません。



加熱式たばこの使用が室内空気質（IAQ）に悪影響を与えることはありません

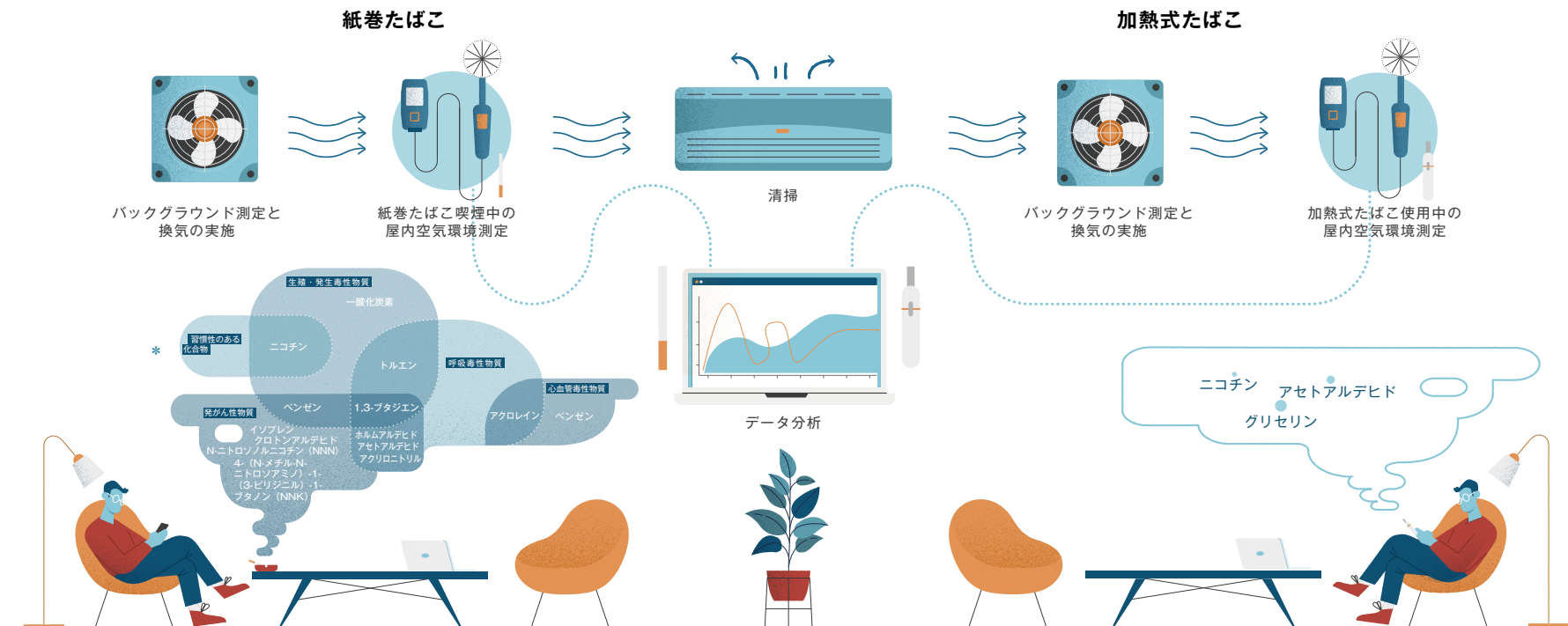
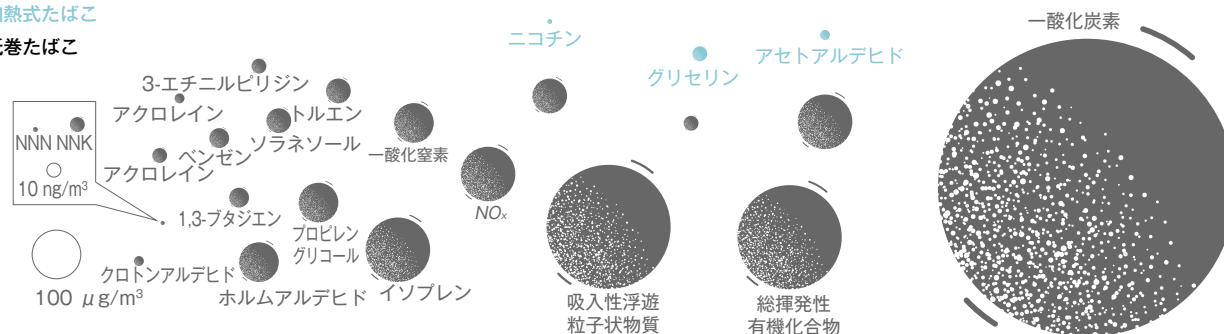


図7

加熱式たばこを屋内で使用した時に測定された24種の化合物のうち、ニコチン、アセトアルデヒド、グリセリンのみがバックグラウンドを上回るレベルで検出されましたが、空気環境に関するガイドラインに定められた曝露上限をはるかに下回っていました。換気基準が適正に守られている屋内環境であれば、加熱式たばこを使用しても屋内空気環境に悪影響を与えることはありません。

● 加熱式たばこ

● 紙巻たばこ



* 有害物質の分類は、国際がん研究機関（IARC）のリスト²³と米国FDAによる有害および有害性成分（HPHC）リスト³¹に基づく。また、リスト以外の物質も測定。



第4章：毒性評価

毒性の低減

当社は、加熱式たばこのエアロゾルと実験用標準紙巻たばこ（3R4F）の煙の毒性を比較するため、規制に基づく一連の標準的毒性試験を実施しました。

その結果、加熱式たばこのエアロゾルの毒性が紙巻たばこの煙に比べて大幅に低減していることが確認されました²¹。

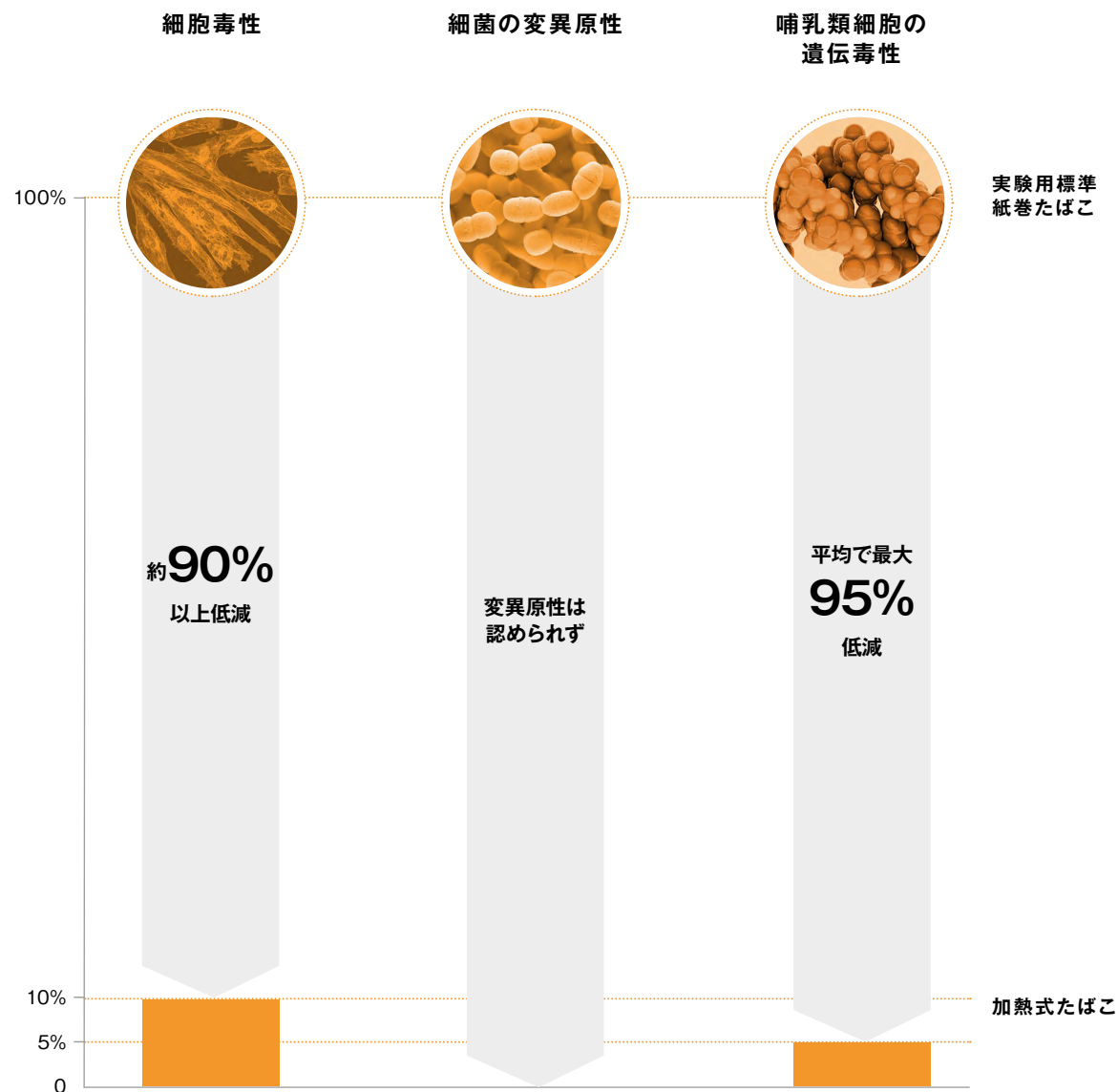


研究の結果、加熱式たばこのエアロゾルの毒性が紙巻たばこの煙に比べて大幅に低減していることが確認されました。



図8

右の図は、細胞毒性や遺伝毒性の評価に一般に用いられる3種の*in vitro*アッセイ（ニュートラルレッド取り込み法、エームス試験、マウスリンフォーマ試験）により、加熱式たばこのエアロゾルと実験用標準紙巻たばこ（3R4F）の煙を比較したときの相対的な*in vitro*毒性の研究結果を示しています。



第4章：毒性評価（続き）



COPDとCVDの 発症リスクに対する影響

PMIでは、紙巻たばこの煙への曝露によってアテローム性動脈硬化巣と肺気腫を発症する動物モデル（Apoe^{-/-}マウス）を使って、システム毒性学試験を実施しました。

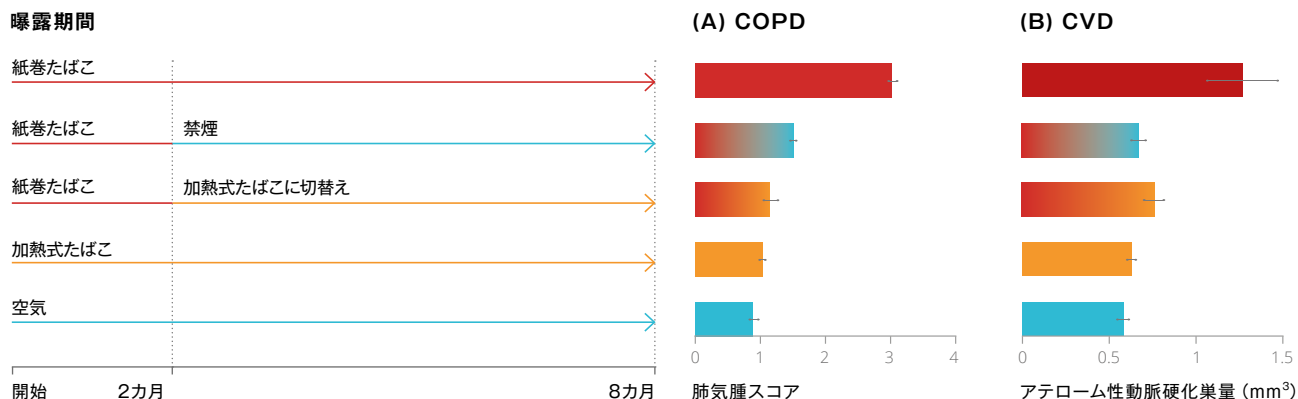
この研究では、マウスをそれぞれ実験用標準紙巻たばこ（3R4F）の煙、もしくは加熱式たばこのエアロゾルに8カ月間にわたって曝露させました。一部のマウスは最初の2カ月間3R4Fの煙に、続く6カ月間は加熱式たばこのエアロゾル（加熱式たばこ切替え群）もしくは、新鮮な空気（禁煙群）のいずれかのグループにランダムに振り分けて曝露させました。その結果、紙巻たばこの煙に2カ月間曝露した後で、加熱式たばこ切替え群のマウスは、COPDとCVDに関わる生物学的メカニズムや疾患エンドポイントへの影響が、禁煙群のマウスと同じように低減しました³²。

図9

COPDとCVDの疾患エンドポイントについて、マウスを使った切替え試験の結果を示しています。8カ月間にわたって3R4Fの煙または加熱式たばこのエアロゾルに曝露したApoe^{-/-}マウスで、肺気腫スコア（A）とアテローム性動脈硬化巣量（B）を測定しました。マウスのグループを3R4Fの煙に2カ月間曝露させた後、加熱式たばこのエアロゾル（加熱式たばこ切替え群）または新鮮な空気（禁煙群）に分けて、6カ月間曝露させました。この実験では、比較対象として最初から新鮮な空気のみで曝露したマウスの対照群も評価しています。肺気腫スコアは、8カ月間の曝露後に病理組織で、アテローム性動脈硬化巣量は、7カ月間の曝露後にマイクロCTで測定しました。

加熱式たばこに切替えた実験モデルでは、COPDとCVDに関わる生物学的メカニズムや疾患エンドポイントへの影響が、喫煙を継続した場合に比べて低減しました。

COPDとCVDの発症リスクが低減



肺がんの 発症リスクに対する影響

加熱式たばこのエアロゾルと実験用標準紙巻たばこ (3R4F) の煙の発がん作用をA/Jマウスのライフタイム (18カ月間) で比較しました。

A/Jマウスは自然に肺に腫瘍を発症する実験用マウスですが、紙巻たばこの煙に曝露したマウスは発症頻度と腫瘍数が増加します。この試験では、腫瘍を発症したマウスの数 (発生率) と1匹当たりの腫瘍数 (多重度) は、紙巻たばこの煙に曝露したマウスよりも、加熱式たばこのエアロゾルに曝露したマウスのほうが有意に低い結果となりました。新鮮な空気に曝露したマウスと加熱式たばこのエアロゾルに曝露したマウスとでは、発生率と多重度は同等でした^{33, 34}。

図10

肺がんの疾患エンドポイントとして、A/Jマウスを実験用標準紙巻たばこ (3R4F) の煙または加熱式たばこのエアロゾルに最長18カ月間曝露させたがん原性試験 (発がん性試験) における肺腺腫と肺腺がんの複合、またはいずれかの発生率 (A) と多重度 (B) を示しています。遺伝子解析の結果、自然に発症した腫瘍と、加熱式たばこのエアロゾルに曝露させたマウスに発症した腫瘍の間に類似性が確認されました。

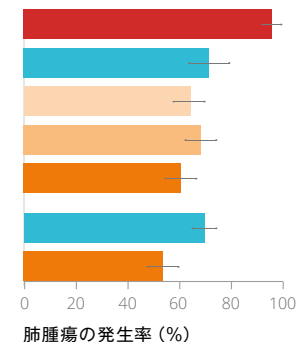
紙巻たばこの煙と異なり
加熱式たばこのエアロゾルは
マウスモデルにおいて肺腫瘍の
発生率と多重度の増加を
引き起こしません。

肺がんの発症リスクが低減

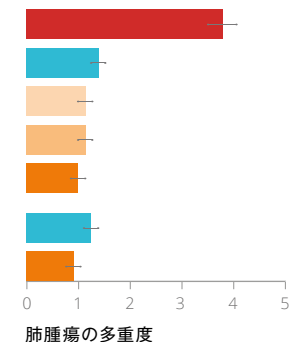
曝露期間



(A) 発生率



(B) 多重度





第4章：毒性評価（続き）

歯の 変色の低減

ヒトの歯を用いた試験の結果、実驗用標準紙巻たばこ（3R4F）の煙と比べて加熱式たばこのエアロゾルでは歯の変色が抑えられることがわかりました。

コンポジットレジン（歯科用樹脂）を詰めた虫歯のある歯を、紙巻たばこの煙または加熱式たばこのエアロゾルに週4日間曝露させた後、ブラッシングしたのち培養しました。曝露から3週間後、加熱式たばこのエアロゾルに曝露した歯と比べ、紙巻たばこの煙に曝露させた歯のほうが、全体的により大きな色の変化が見られました。また、紙巻たばこの煙への曝露によって、歯とコンポジットレジン部分の色の違いが目立ちましたが、加熱式たばこのエアロゾルへの曝露では色の違いは確認されませんでした³⁵。

紙巻たばこの煙

加熱式たばこ



この図で描かれている色は、あくまで参照用です。

図 11

3週間後、加熱式たばこのエアロゾルに曝露させた歯は、紙巻たばこの煙に曝露させた歯とは異なり、明らかな変色も、歯とコンポジットレジンとの色の違いも確認されませんでした。

紙巻たばこの煙に比べ
加熱式たばこの
エアロゾルでは、歯の変色が
著しく低減します。

第4章：臨床試験

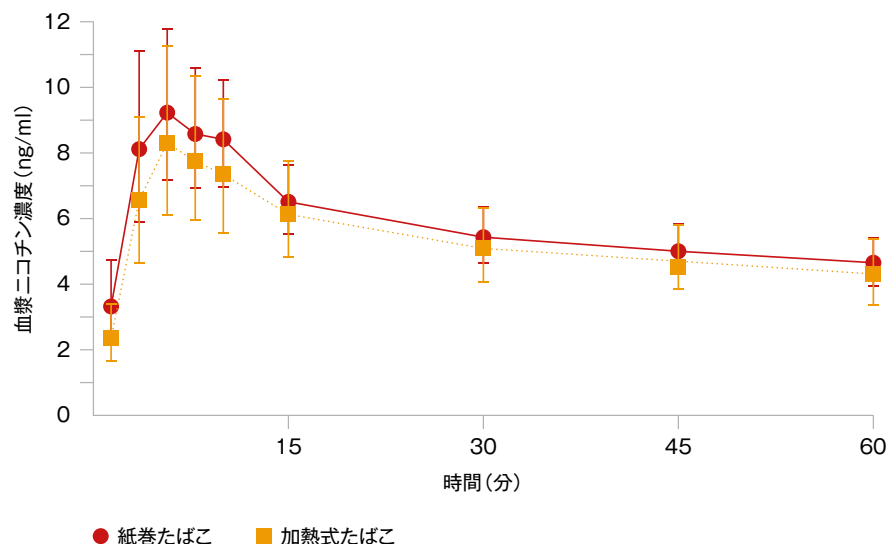
ニコチン摂取

紙巻たばこの喫煙者と加熱式たばこに切替えた被験者を薬物動態・薬力学の臨床試験（PK/PD試験）で比較したところ、ニコチン濃度と、血中濃度のピークに到達するタイミングが同等であることがわかりました。

さらに喫煙衝動のスコアは、紙巻たばこの喫煙者も加熱式たばこに切替えた被験者も同等でした。つまり、加熱式たばこへの切替えた人の使用頻度は喫煙者の紙巻たばこ喫煙頻度を超えるものではなく、加熱式たばこに切替えた人はそれを受容し、満足できていることを示しています³⁶。

図12

紙巻たばこ加熱式たばこの60分間の血漿ニコチン濃度



ご存じでしたか？

ニコチンはたばこ葉に元々含まれている天然の成分で、著しく微量ながら他の植物にも含まれています。たばこ葉が燃焼すると、ニコチンは煙に移ります。

たばこ製品やニコチン含有製品の使用によるニコチン曝露と比べて、はるかに高レベルのニコチンを経口摂取するか吸収した場合、急性毒性を示すことがあり、心拍数や血圧の上昇につながる可能性があります。

たばこの煙を吸入すると、ニコチンは肺から吸収されて血流に乗り、約10～20秒で脳に到達します。ここでニコチンは、特定の受容体と結合し、脳内に自然に存在する化学物質であるアセチルコリンの作用を模倣します。すると、活性化された受容体が脳の「快楽中枢」を刺激します。この喫煙によって得られる快楽効果の仕組みは、依存が生まれる可能性にも関係しています。

またニコチンは、心臓や血管など身体他の部分にも影響を与えます。ただし、ニコチンが脳や身体に与える生理的な影響は、短期的で可逆的なものです。

「病気や死亡の原因となるのは、ニコチンではなく、主に紙巻たばこの煙に含まれる毒性物質と発がん性物質です」

-英国国立医療技術評価機構 (NICE) ³⁷

医薬品（ニコチン代替療法、NRT）や電子たばこに使われるニコチンは、通常、たばこ葉から抽出されます。合成ニコチンも製造可能ですが、そのプロセスには多額の費用がかかります。ニコチン含有製品は誰もが使用できると考えるべきではありません。20歳未満の方はたばこ製品やニコチン含有製品を使用する事はもちろん、入手すべきではありません。もともとニコチン製品を使用しない人も、ニコチン含有製品を使い始めるべきではありません。

また、妊娠中や授乳中の方、心臓病患者や心臓病のリスクのある方、糖尿病患者、てんかん患者、発作を起こしたことがある方も使用すべきではありません。米国公衆衛生総監や英国王立内科医協会などの専門家の間では、ニコチンには習慣性があるものの、喫煙関連疾患の主因ではないとの見方で一致しています。

肺がん、心血管疾患、肺気腫などの喫煙関連疾患の主因は、ニコチンのみに因るものではなく、たばこ葉を燃やしたときに発生する有害性成分を吸引することです。

第4章：臨床試験（続き）

有害性成分への 曝露の低減

5日間および90日間の曝露低減の臨床試験を実施し、特定の有害性成分への曝露を示す血液・尿中のバイオマーカーを測定しました。

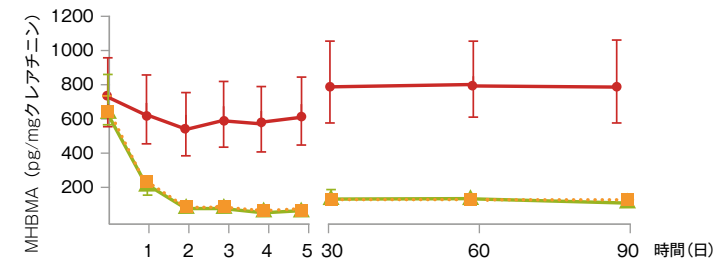
紙巻たばこから加熱式たばこに完全に切替えた被験者の曝露バイオマーカー15種の数値は、この臨床試験期間中に禁煙していた被験者と同等であることが確認されました。どちらの場合も、試験期間中に喫煙を継続していた被験者に比べて、有意に低い数値でした^{38,39}。

加熱式たばこに完全に切替えた被験者は、臨床試験期間中に喫煙を継続していた被験者と比べて、有害性成分への曝露量が有意に低減しました。

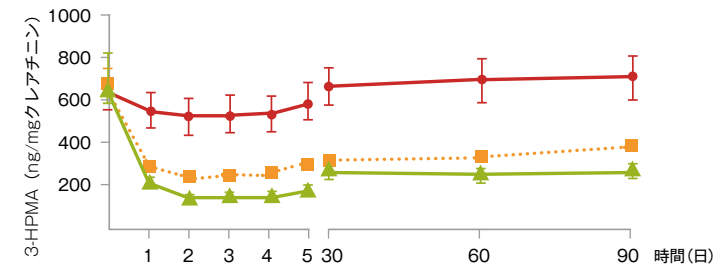
図13

加熱式たばこへ切替えた場合と禁煙した場合とで、4つのHPHCに対する曝露量を示すバイオマーカーにどのような影響があったのかを示しています。15種のバイオマーカーを調べた結果、すべて同じ傾向を示しました。米国で実施された同タイプの試験（NCT01989156）でも同等の結果が得られました。

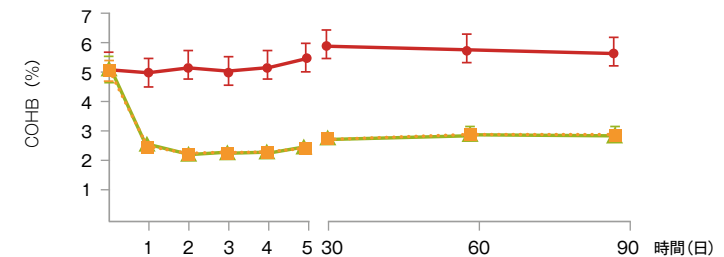
1,3-ブタジエン*



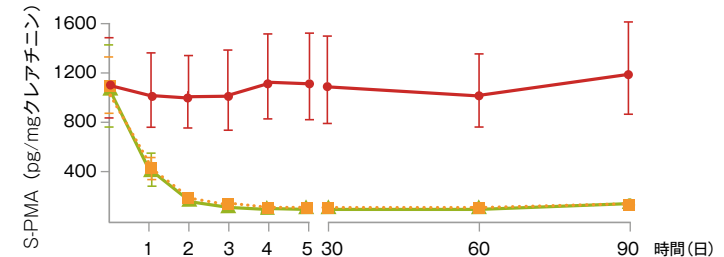
アクロレイン*



一酸化炭素*



ベンゼン*



● 紙巻たばこ ▲ 禁煙 ■ 加熱式たばこ

* 検出されたバイオマーカーのレベル（日本で実施した3カ月間の試験）

ご存じでしたか？

図14

米国FDAが設定した有害および有害性成分 (HPHC) リスト³¹による分類

1,3-ブタジエン

発がん性、呼吸毒性、
生殖または発生毒性物質



モノヒドロキシブチル
メルカプツール酸 (MHBMA)

1,3-ブタジエン曝露の
バイオマーカー

アクロレイン

呼吸毒性、
心血管毒性物質

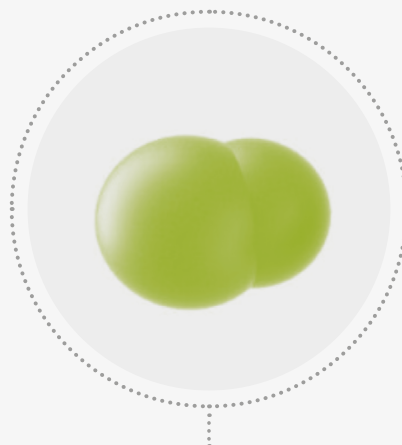


3-ヒドロキシプロピル
メルカプツール酸 (3-HPMA)

アクロレイン曝露の
バイオマーカー

一酸化炭素

生殖または
発生毒性物質



一酸化炭素ヘモグロビン
(COHb)

一酸化炭素曝露の
バイオマーカー

ベンゼン

発がん性、心血管毒性、
生殖または発生毒性物質



S-フェニル
メルカプツール酸 (S-PMA)

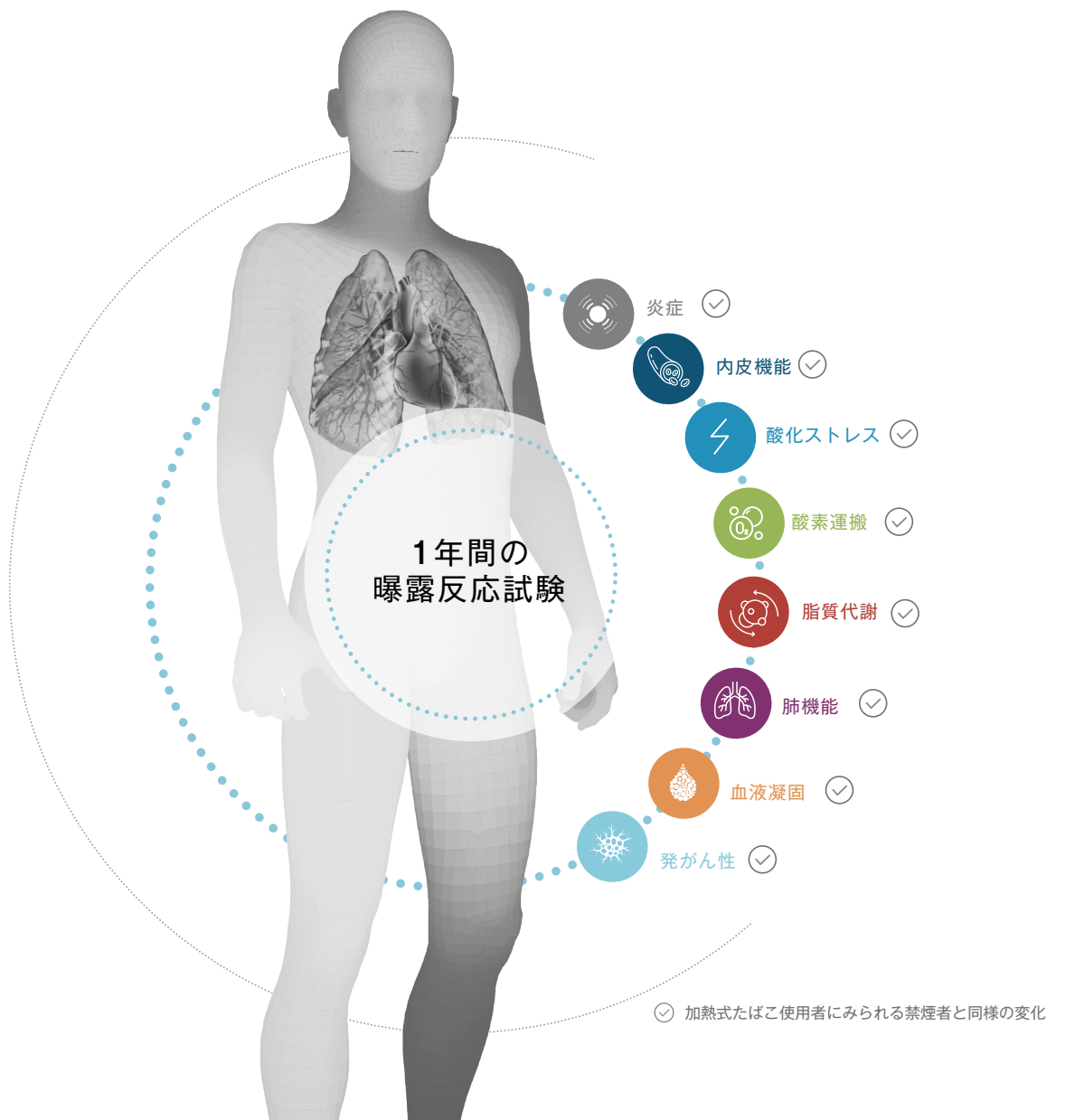
ベンゼン曝露の
バイオマーカー

第4章：臨床試験（続き）

喫煙者の健康に対する
好ましい影響

当社は、6カ月の曝露反応試験とこれを補足する6カ月の延長試験で構成される1年間にわたる試験を実施しました。紙巻たばこの喫煙によって生理的経路の変化が生じる有害性バイオマーカー（BoPH）8種を測定し、紙巻たばこの喫煙を継続した場合と比較して、紙巻たばこの喫煙から加熱式たばこへ切替えた場合に（禁煙の場合に観察されるような）好ましい変化が8種のBoPHすべてに認められるかどうかを実証しました。これと並行して、加熱式たばこへの切替えの効果と禁煙の効果と比較するため、1年間の禁煙試験を実施して同じ8種のBoPHを評価しました。

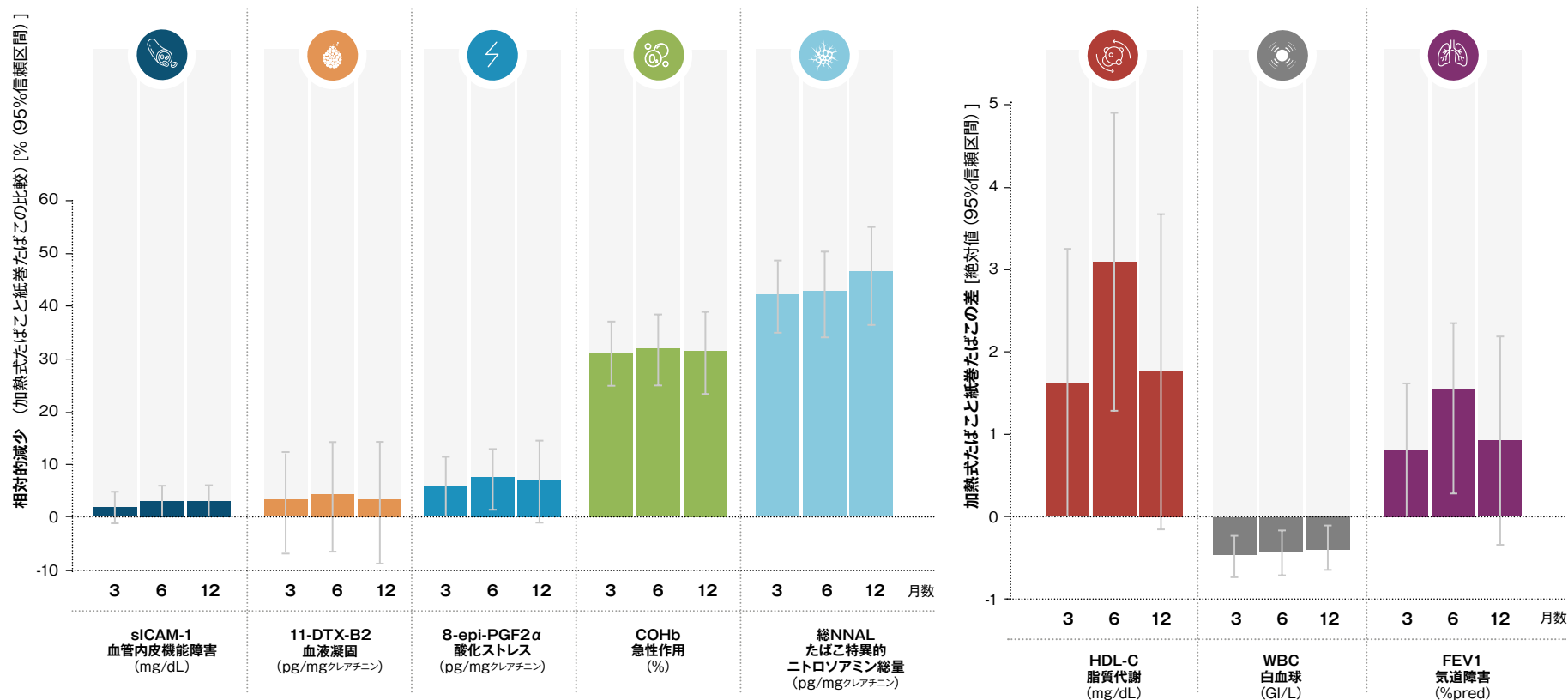
研究の結果、紙巻たばこから加熱式たばこに切替えて12カ月経過した被験者は、8種のBoPHすべてにおいて禁煙時と同じ傾向の好ましい変化が見られました。加熱式たばこと紙巻たばこを併用する被験者の場合、紙巻たばこの喫煙が少ない人ほど、BoPHに対する好ましい影響が大きくなることがわかりました。さらに、加熱式たばこ使用者のうち、紙巻たばこを併用して著しく消費していた人を除いた場合、加熱式たばこの使用によってもたらす好ましい反応はBoPH全8種のうちの7種に関して禁煙がもたらす好ましい反応の67%以上に相当することがわかりました^{40, 41, 42}。



臨床試験の結果、加熱式たばこは、紙巻たばこを喫煙し続ける場合と比較して、CVD、COPD、がんの発症リスクを低減する可能性があると言われられました。

図15

加熱式たばこに切替えた場合の喫煙関連疾患に関するBoPHの変化





第4章：リスク認知と切替え行動

製品の使用意向

当社は、煙の出ない製品を導入した場合の効果を調べるため、リスク認知と切替え行動について調査しました。

1. 成人喫煙者のたばこ製品使用行動
2. 成人非喫煙者（元喫煙者と、喫煙歴のない非喫煙者）によるたばこ製品使用開始
3. 消費者による製品メッセージ理解度とリスク認知

米国で製品市販前に実施したリスク認知と切替え行動に関する調査では、現行の成人喫煙者のうち、かなりの割合（最大39%）が加熱式たばこ使用の意向を示しました。同調査から非喫煙者が加熱式たばこ使用の意向を示す割合は少ないこともわかりました（成人の元喫煙者6.4%以下、成人の喫煙未経験者と法定年齢～25歳までの喫煙未経験者1.1%以下）。

また、2020年と2021年に数カ国で、紙巻たばこやニコチン含有製品（TNP）の使用者でない成人を対象に、加熱式たばこの調査も実施しました。この調査の結果、成人の元ニコチン含有製品使用者や使用経験のない成人は、加熱式たばこの使用意向が非常に低いこともわかりました。

調査結果から、成人喫煙者の間で、加熱式たばこへの切替えがリスクフリーではないものの、紙巻たばこの喫煙を継続するよりも害のリスクが少ないと正しく理解されていることもわかりました。さらに、禁煙意向のある成人喫煙者が、加熱式たばこに関するコミュニケーションによって全たばこ製品をやめる意向に影響を受ける可能性は小さいことがわかりました。

当社のリスク認知と切替え行動の調査から、喫煙者の間では、加熱式たばこへの切替えが紙巻たばこの喫煙を継続するよりも害のリスクが少ないと正しく理解されていることがわかりました。

加熱式たばこのリスク認知と切替え行動

成人消費者（日本では満20歳以上）にリスク関連情報を伝えることが加熱式たばこへの完全切替えの後押しにつながるかどうかを調べるため、当社では、文化的、社会経済的に多様な4カ国（日本、イタリア、ドイツ、ロシア）を対象に調査を実施しました。

加熱式たばこに関するリスク認知が喫煙者の行動に及ぼす影響と、長期にわたる単独かつ持続的使用への影響を調査した結果、十分な情報を基に意思決定ができるように、紛らわしさを排除した、事実に基づく製品情報の重要性が明らかになりました。

今回は、加熱式たばこ使用者を対象とする大規模な縦断調査を実施しました⁴³。参加者には、48週にわたる期間中の認知と加熱式たばこ使用パターンについて査定するアンケートに回答してもらいました。その結果、加熱式たばこを使用する理由として、有害性成分生成の低減、または、害のリスク低減のためと認知している人は、単独使用に切替える割合が高く、そうでない人よりも単独使用に切替えるのが早かったことがわかりました。

成人喫煙者（日本では満20歳以上）が十分な情報を基に意思決定を下すうえで、煙の出ない製品のリスク低減の特性について事実に基づく正確な情報は不可欠であり、ニコチンを摂取する方法として最も有害である紙巻たばこからの切替えを後押しするものとなります。この調査結果は、政策の専門家や意思決定者がたばこ規制の枠組みを方向づける際にも興味深い観点となりえるのではないのでしょうか。

- その他のたばこ製品使用
- 併用（当社加熱式たばこ+CC、当社加熱式たばこ+CC+他社HTP、CC+他社HTP）
- CC単独（100%）使用
- HTP単独使用（他社HTP+100%未満の当社加熱式たばこ）
- 当社加熱式たばこ単独（100%）使用

略語：
CC：製造紙巻たばこおよび手巻き紙巻たばこ
HTP：加熱式たばこ製品
その他のたばこ製品使用：過去7日間にたばこ製品を使用していない上に、将来的にたばこ製品を使用する意思がない、またはそのいずれかを満たす参加者

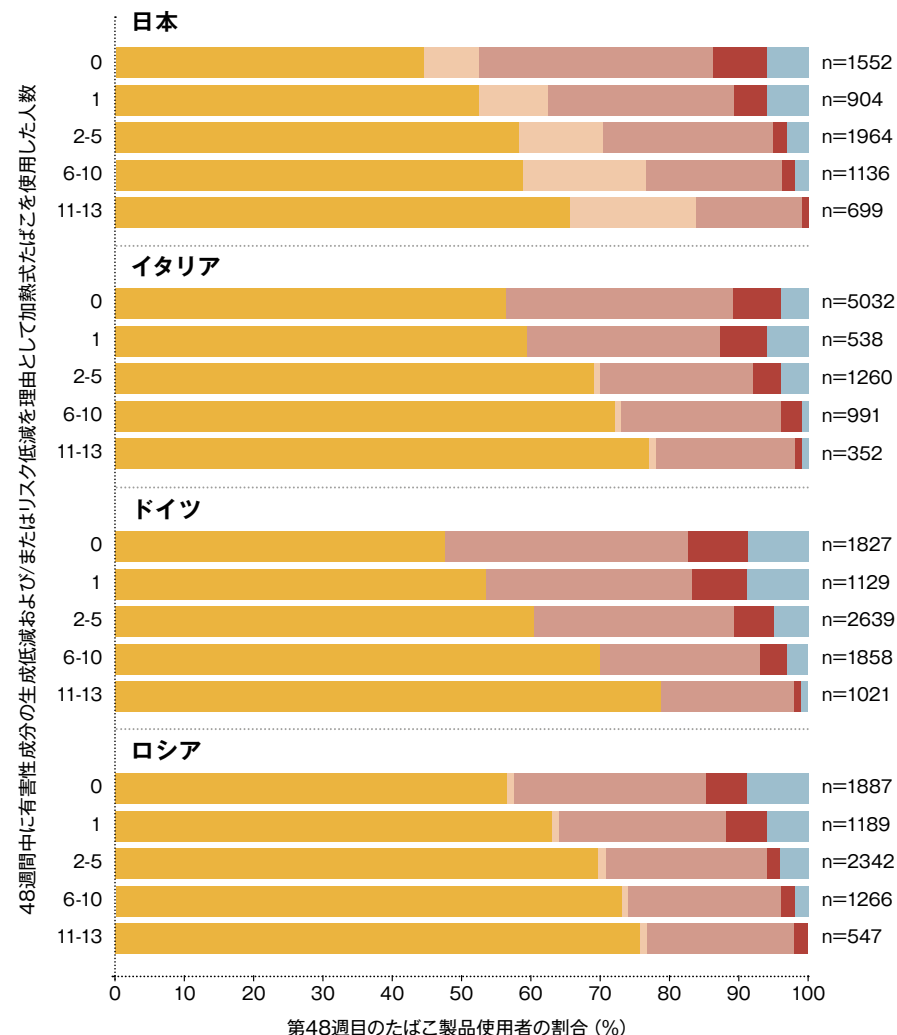


図 16

この図は、調査の第48週目時点でのたばこ製品使用パターンを示しており、国ごとに分けたうえで、さらに参加者が生成低減やリスク低減の記述を選択した回数別に分けたものです。



第4章：リスク認知と切替え行動（続き）



使用行動

日常的に紙巻たばこを喫煙する成人のたばこ製品使用行動に加熱式たばこが与える影響を測定するため、当社は市販前に米国で使用実態に基づくリスク認知と切替え行動の調査を実施しました。

使用実態に関する6週間の観察研究では紙巻たばこの喫煙者の15%が加熱式たばこを単独使用するか加熱式たばこ中心の使用に切替えたことがわかりました⁴⁴。この研究結果からは、加熱式たばこが入手可能になってもたばこ製品消費量全体（加熱式たばこと紙巻たばこの合計）の増加につながらなかったこともわかりました。

ドイツ、イタリア、韓国、日本、スイスで実施した同様の市販前調査では、紙巻たばこから加熱式たばこの単独使用または加熱式たばこ中心の使用に切替えた喫煙者が10%～37%でした。これは、米国での使用実態の調査結果と一致しています⁴⁵。加熱式たばこ（製品名「IQOS」）販売開始後に実施した市販後調査結果は市販前の使用実態調査が市販後の加熱式たばこ使用行動を適格に予測できていたという事がわかりました。

当社は今後も煙の出ない製品を対象とした総合的な科学的評価プログラムの一環として、リスク認知と切替え行動の調査を実施していきます。

当社による使用実態に関するリスク認知と切替え行動の調査では紙巻たばこの喫煙者はかなりの割合で紙巻たばこから加熱式たばこの単独使用または加熱式たばこ中心の使用に切替える可能性が高いことがわかりました。





第4章：長期的評価

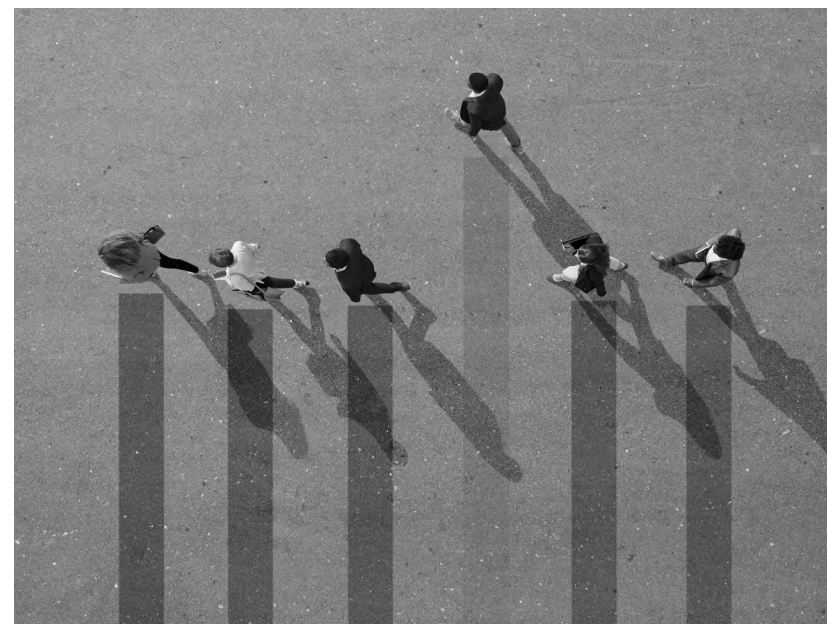
公衆衛生影響モデル

PMIでは、疫学データがない場合に、煙の出ない製品が人口全体の公衆衛生に与える潜在的な影響を推定するため、一般公開データを使用した数理シミュレーションに基づく疫学モデル、公衆衛生影響モデル（PHIM）を開発しました。

当社研究では、喫煙経験のない非喫煙者、現行喫煙者、元喫煙者、煙の出ない製品に切替えた使用者群をそれぞれ集団ごとに、PHIMを使用して、喫煙関連疾患の相対リスクと絶対リスクを分析しました。個々の選択結果、人口統計学的要因、さまざまなデータソースを組み入れた当社のモデルで、煙の出ない製品の導入による死亡率への影響や延長される平均余命を推定しています。

当社は、PHIMを用いて、日本を含む複数の国々でいくつかの調査を実施しました⁴⁶。日本の調査では、仮定上の加熱式たばこ製品の導入により、20年間に日本で65,000～87,000件の死亡を防ぐことができると試算されました。これは270,000件と推定される予防可能な喫煙起因死亡数の24～32%に当たります。同モデルでは、喫煙者が加熱式たばこ製品に切替えた場合、平均余命がおよそ12.5年延長されると推定されました。こうしたシミュレーションは、日本モデルに示されたように、煙の出ない製品の導入には、喫煙起因死亡数の大幅低減の可能性のあることを示唆しているのではないでしょう。

PHIM調査にはいくつかの限界がありますが、当社モデルの継続的な微調整と改良を重ねながら、煙の出ない製品の規制に関する意思決定過程で検討できる貴重な知見を、政策立案者や公衆衛生当局者に提供することをめざしています。



第4章：長期的評価（続き）

加熱式たばこ使用者の大多数が 紙巻たばこの喫煙をやめ、加熱式たばこを単独使用

継続的な長期的評価の一環として、**加熱式たばこ販売開始後の使用普及状況をモニタリングするため、日本^{47, 48}、イタリア、ドイツの成人集団の代表サンプルを対象に市販後横断調査を繰り返し実施しています。**

これらの調査から、日本、イタリア、ドイツでたばこまたはニコチン含有製品（TNP）の総使用普及率は長期にわたり全体的に安定し、イタリアとドイツでのTNP総使用率は日本を上回ることがわかりました。また、TNP使用者の間で加熱式たばこ使用が時間の経過とともに広がっていることがわかり、加熱式たばこ使用率は、イタリア（2019年、4.1%）やドイツ（2019年、1.2%）よりも日本（2019年、18.4%）が上回りました。

現加熱式たばこ使用者の99%以上は、加熱式たばこへの切替え前にTNPの使用経験がありました。

現加熱式たばこ使用者のうち、禁煙後にたばこ製品の使用を再開した人はわずか1~2%にとどまりました。

さらに、この調査では加熱式たばこ使用者の半数以上は紙巻たばこをまったく喫煙しなくなり、加熱式たばこのみを使用していることがわかりました。このように煙の出ない製品への使用切替えが起こっていることから、加熱式たばこなどの煙の出ない製品が紙巻たばこの喫煙に取って代わるものとして受け入れられていることがわかります。

市販後横断調査の結果、喫煙経験のない人のうち、加熱式たばこがきっかけでTNPの使用を開始した例は、非常に少ないか皆無でした（0.1%未満）。加熱式たばこ使用者の99%以上は、加熱式たばこへの切替え前にTNPの使用経験があり、現加熱式たばこ使用者のうち、加熱式たばこがきっかけで禁煙後にたばこ製品の使用を再開した人は、わずか1%~2%にとどまりました。

当社の市販後横断調査の結果から、集団レベルにおいて加熱式たばこの市販化はたばこハーム・リダクションの原則に一致していると言えます。

当社は今後も煙の出ない製品を対象とした総合的な科学的評価プログラムの一環として、市販後調査を実施していきます。

図17

2019年の日本、イタリア、ドイツの現加熱式たばこ使用者への調査
— 加熱式たばこ使用の前、どのようなたばこ製品（TNP）を使用していたか

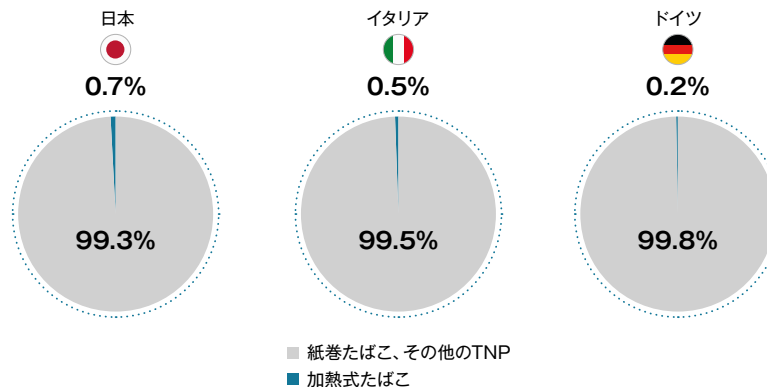
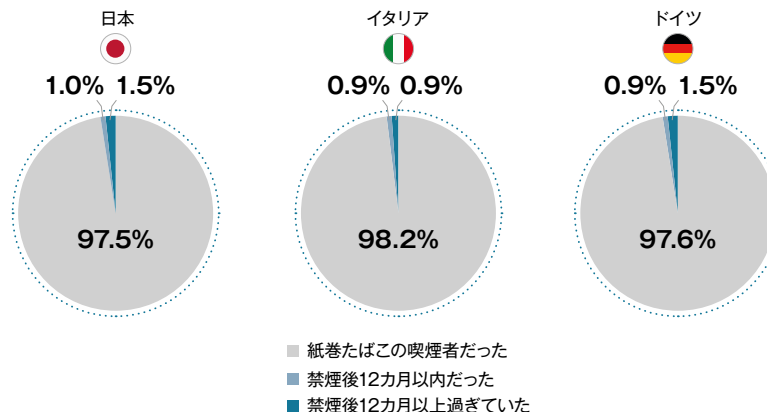


図18

2019年の日本、イタリア、ドイツにおける、かつてTNP使用経験のある加熱式たばこ使用者に対する調査 — 加熱式たばこを開始した時の状態

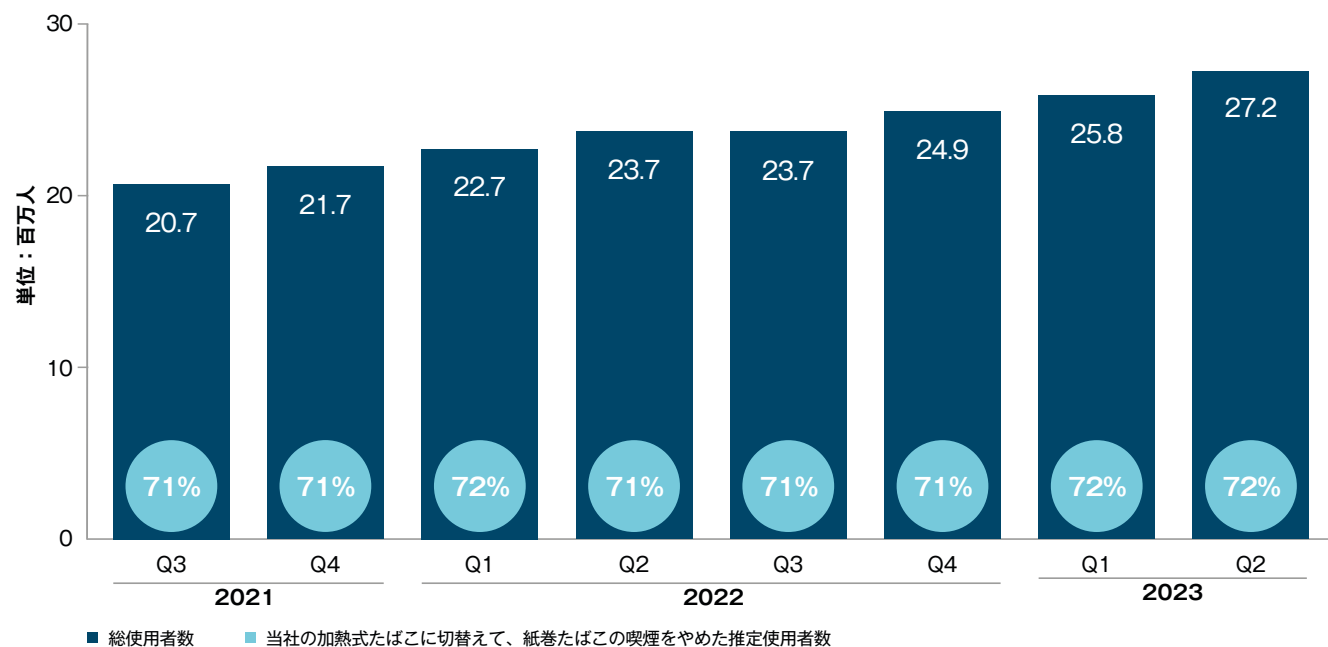


全世界で当社の加熱式たばこに 切替えた喫煙者数

2023年6月現在、全世界で当社の加熱式たばこ使用者は約2720万人に上り、このうち約1940万人（72%）が当社の加熱式たばこに切替えて、紙巻たばこの喫煙をやめています。

図19

全世界で当社の加熱式たばこに切替えた人数



出所：PMI財務資料または試算、加熱式たばこ使用者パネル、PMI市場調査。2023年6月現在。



当社の研究の 検証

第三者機関による独立した研究とレビュー

5

第三者機関による 独立した研究とレビュー



詳細はpmiscience.comを
ご覧ください。

過去数年の間に数々の独立した研究で
加熱式たばこに関する当社の研究結果の
さまざまな要素が確認されています。

このセクションの内容

48 第三者機関による独立研究とレビュー





第5章

第三者機関による 独立研究とレビュー

多くの政府機関が文献レビューや研究を実施し、科学的に実証された加熱式たばこ製品が使用者の有害性成分への曝露を有意に低減すると結論付けています。

英国公衆衛生庁 (PHE) ⁴⁹

2018年: 電子たばここと加熱式たばこ製品のエビデンスに関するレビューを発表し、加熱式たばこ製品が紙巻たばこ比べて使用者と周囲の人々の有害化合物への曝露を低減する可能性が高いと表明しています。

また、利用可能なエビデンスからは、加熱式たばこ製品は紙巻たばこより有害性が大幅に低いものの、電子たばこよりは有害性が高い可能性があるとしています。

英国毒性委員会 (COT) ⁵⁰

2017年: 英国の毒性に関する委員会(The U.K. Committee on Toxicity)がIQOS^{*}を含む加熱式たばこ2種類に関して入手可能なエビデンスのレビューを実施し、「加熱式たばこに切替えた喫煙者のリスクを低減する可能性が高い」と結論付けました。

オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM)

2018年: 加熱式の次世代たばこ製品に関するファクトシートとサマリーを発表しました。

エアロゾルの化学特性を測定した結果に基づき、「IQOSの使用は健康に有害ではあるが、紙巻たばこの喫煙よりは有害性が低いと考えられる」と結論付けました。なお、測定値についてRIVMは、「フィリップ モリスが公開しているデータと同程度」としています⁵¹。

2020年: 研究結果をまとめた論文「A Method for Comparing the Impact on Carcinogenicity of Tobacco Products: A Case Study on Heated Tobacco Versus Cigarettes」を発表しました。

RIVMは、たばこ製品のリスク推定方法、つまり、健康への潜在的な影響の大きさの評価方法を開発しました。

同論文において、IQOSに切替えた被験者と紙巻たばこの喫煙を継続した被験者を対象に、健康に及ぼしうる影響を比較するため、8種の発がん性物質の評価を行いました。その結論として、IQOSはリスクフリーではないものの、発がん性物質への曝露を10分の1から25分の1に低減し、リスク特性が大幅に改善する可能性が示唆されました⁵²。

ドイツ連邦リスク評価研究所 (BFR) ⁵³

2018年: IQOSに関する研究結果を『Archives of Toxicology』誌で発表し、独自に測定した特定の毒性物質の発生量が少なかったことから「毒性物質への曝露が低減する可能性がある」と結論付けました。

ベルギー高等保健評議会 (SHC) ⁵⁴

2020年: ベルギー高等保健評議会 (SHC) は、加熱式たばこの調査結果を公表しました。SHCは燃焼を伴わない製品について、安全とはいえないが、毒性特性は紙巻たばこよりも好ましいと結論づけました。しかしそのような製品の短期および長期的影響の不確実性、紙巻たばこ併用した場合の毒性作用、認可済みである禁煙ツールが存在を踏まえ、紙巻たばこの現行規制は加熱式たばこ製品にも適用すべきと提言しました。

* たばこ加熱システムは、IQOSというブランドで市販化されています。

米国食品医薬品局（米国FDA）

2018年：ブリーフィング文書の中で、PMIによるIQOSの裏付けデータと、IQOSに関して入手可能な第三者機関による文献のレビューを実施しました。同文書には、米国FDAによるIQOSのエアロゾル化学特性測定結果を解説するセクションも掲載されています⁵⁵。

2019年：PMIの「たばこ製品販売前申請」を総合的に評価した結果、公衆衛生の保護の観点から妥当であるとして、米国内でのIQOSの販売を許可しました。ここで言う「公衆衛生保護の観点から妥当」とは、社会全体として見た場合に、新製品が紙巻たばこの喫煙と同等かそれ以上の害を公衆衛生にもたらさないことを意味します。米国FDAは、エアロゾル化学特性、毒性、意図しない使用に関する結果を含め、評価や結論を盛り込んだ詳細な報告書を発表しました⁵。

2020年：PMIから提出された加熱式たばこIQOSの「リスク修飾（軽減）たばこ製品（MRTP）」申請について決定内容を発表しました。この決定に当たって、FDAは、IQOSを「曝露低減」を謳うリスク低減たばこ製品として許可することは、「公衆衛生を促進するうえで妥当であり、社会全体の健康に有益であると考えられる」と判断しました。この決定は、PMIがMRTP申請に際して、2016年12月に米国FDAに提出した広範な科学的エビデンスの審査を踏まえたものです⁶。

これまでに第三者の独立した研究機関から50以上の研究結果が発表されており、いずれも加熱式たばこに関する当社の研究結果と一致しています。

米国がん協会の研究グループは、日本で紙巻たばこの売り上げが減少した要因として唯一考えられるのが、IQOSの市場投入であると確認しています⁵⁶。

日本の国立保健医療科学院生活環境研究部は、IQOSのエアロゾルと、実験用標準紙巻たばこの煙のそれぞれに含まれる特定の化学物質について比較研究を実施しました。その結果、PMIによる研究結果と同様に、いくつかの化学物質について有意な低減が認められました⁵⁷。

WHOたばこ研究室ネットワークの一員である中国国家たばこ品質監督検査センターは、IQOSのエアロゾルと紙巻たばこの煙に含まれる有害性成分を比較する独立研究の結果を発表しました。この結果は、PMIの結果とおおむね一致していました⁵⁸。

ウクライナの主要研究機関の1つがIQOSに関する6カ月間の臨床試験を実施し、権威ある国内医学誌「Ukrainian Health」で、煙の出ない製品には、使用者に著しく有害な影響は認められないと発表しました⁵⁹。

スコットランドのセント・アンドルーズ大学の研究グループは、IQOSのエアロゾルについて、「発がん性はたばこの煙に比べて少なくとも1桁低い、電子たばこよりは高い」と評価しました⁶⁰。

Pasquale Caponnetto、Marilena Maglia、Gaetano Prosperini、Barbara Busà、Riccardo Polosaの研究チームは、最近発売された2種類の加熱式たばこ製品使用後の呼気中一酸化炭素濃度（eCO）についての、独立研究としては初の研究を実施し、『Respiratory Research』誌に発表しました。この研究は、無作為化クロスオーバー試験として実施され、2種類の加熱式たばこ使用後の被験者のeCOと燃焼マーカーの曝露レベルを測定し、被験者が常用しているブランドの紙巻たばこを喫煙した場合と比較しました。この研究の結果、研究対象である加熱式たばこの吸入試験中、いずれの被験者にもeCOの上昇は見られませんでした⁶¹。

心臓病専門医で電子たばこ研究の第一人者でもあるK. Farsalinos博士は、IQOSに関する研究を『Addiction』誌で発表し、IQOSから発生するカルボニル化合物の量が市販の紙巻たばこよりも少なく、電子たばこよりも多いことを示しました⁶²。



当社の エビデンス

数字でみるPMIサイエンス

6



詳細はpmiscience.comを
ご覧ください。

当社の取組み内容、そして当社とステークホルダーの双方にとって持続的な価値をもたらす経営資源配分のあり方はどうあるべきか。これを描き出すのが、PMIの価値創造モデルです。

PMIのミッション

紙巻たばこの終焉を促進させる

PMIの取組み

今後も喫煙を継続する意向を持つ成人喫煙者を対象に、紙巻たばこよりも害の少ないたばこやニコチン含有製品への切替えを促す。

このセクションの内容

52 煙の出ない製品における当社の足跡

1,180人以上

2022年に煙の出ない製品に携わった研究者、エンジニア、技術者、サポートスタッフの数*

**1億2000万
米ドル**

ヌーシャテル（スイス）の当社研究開発施設「Cube」建設に投じた金額

107億米ドル

2008年から2022年までに、研究、製品開発、生産能力、科学的実証、リスク認知と切替え行動の調査に投資した金額

30

当社が扱う科学技術分野の領域数（材料科学、家電用品、臨床科学、システム毒性学など）

**6億4200万
米ドル**

2022年の研究開発費の総額

最大2,500件

スモークフリー技術に関し、世界の5大知的財産庁（IP5）から取得した特許件数（2015年～2022年の累計）**

99%

2022年の研究開発費総額のうち、煙の出ない製品への費用が占める割合

511本

2008年～2022年に発表された当社の科学的論文および記述の件数（ほとんどがオープンアクセス）

* データは、スウェディッシュ マッチ（Swedish Match）とベクトラ フェルティン ファーマ（Vectura Fertin Pharma）の従業員数を含みません。

** IP5は、欧州（特許付与は欧州特許庁）：中国、韓国、日本、米国の知的財産庁を指します。



第6章

煙の出ない製品における 当社の足跡

1990年代



フィリップ モリス
インターナショナル
(PMI)、初の電
子加熱たばこ製品
「Accord」を米国
で、「Oasis」を日
本で発売

2008年



アルトリアグルー
プからの独立を機
に、紙巻たばこに
代わる煙の出ない
製品の研究開発体
制を強化

2009/10年



スイスで新たな研
究開発施設「The
Cube」を、シンガ
ポールでインターナ
ショナル リサーチ
ラボラトリーズを
開設

2011年



ニコチンソルト製品
(NSP) 向けの技
術を取得

2012年



米国食品医薬品局
(FDA) がMRTP*
申請の提出に関す
るガイダンス草案
を発表、PMIの評
価法は同ガイダン
スにおおむね一致

2014年



当社加熱式たばこ
システム、日本とイ
タリアで「I/QOS」
の名称で発売開始

PMI、加熱式たば
こ製品の量産化、
スタッフ研修と試
作の中核的研究拠
点を兼ねたパイロ
ット生産施設とな
るフィリップ モリ
ス マニュファクチ
ャリング&テクノ
ロジー ボローニャ
(PMMTB) をイ
タリアに開設

2015年



PMIの煙が出ない
製品に関する研究
活動、方法論、研
究成果を科学界
と共有する場とし
てPMIScience.
comを開設

2016年



煙のない社会のビ
ジョンと、「喫煙を
継続する意思を持
つすべての満20歳
以上の喫煙者にで
きるだけ速やかに
煙の出ない製品に
切替えてもらう」と
いう目標を発表

紙巻たばこと比較
した相対的リスク
の文言表示が可能
な販売許可を申請
するため、加熱式
たばこのMRTP申
請を米国FDAに
提出

* MRTP: リスク修飾(軽減) たばこ製品

** PMTA: たばこ製品販売前申請 (PMTA)

2025年

PMIの目標は、紙巻たばこ喫煙者のうち、4000万人が煙の出ない製品に切替えること

2023年

セラミック・ペイピングシステム (CVS) を発表、「VEEV ONE」として販売

ギリシャが、EU加盟国として初めて加熱式たばこに健康面の差異に関する文言を表示することを許可

当社加熱式たばこ使用者が全世界で約2720万人、このうち約1940万人（72%）は紙巻たばこたばこの喫煙を完全にやめて加熱式たばこに切替え

2022年

米国FDA、加熱式たばこ2.2 (IQOS 3) に**曝露低減の文言**を表示して販売することをPMIに許可するMRTP認証を付与

PMI、**スウェディッシュマッチ (Swedish Match)** を取得、経口の煙の出ない製品群を拡充

抵抗加熱による外側加熱方式のオープン加熱システム (OHS) を発表、「BONDS by IQOS」として販売

ウィックアンドコイル技術と密閉型eリキッド貯蔵ユニットを使うディスポーザブル・ペイピングシステム (DVS) を発表、「VEEV NOW」として販売

2021年

誘導加熱方式を採用する加熱式たばこ3.0を発表、「IQOS ILUMA」として発売

「Beyond Nicotine」のビジョンを加速し、**重要な吸入・経口製品開発体制を構築**する基盤を整えるため、フェルティン ファーマ (Fertin Pharma)、ベクトラ (Vectura)、オティトピック (OtiTopic) の取得手続きを進行

AG スヌース (AG Snus) 取得により、**経口無煙製品分野**に参入

2020年

米国FDA、加熱式たばこ2.2 (IQOS 2.4) に**曝露低減の文言**を表示して販売することをPMIに許可するMRTP認証を付与

オープンサイエンスイベントを初開催、その後、当社研究成果を一般公開することに主眼を置いたイベントとして定例化

2019年

米国FDA、スウェディッシュ マッチUSA (Swedish Match USA, Inc.) にスヌース無煙たばこ製品のリスク低減認証を初めて付与

米国FDA、PMTA**を受け、「公衆衛生の保護に相応である」として**加熱式たばこ2.2 (IQOS 2.4) の販売を許可**

2018年

英国でeペイパー分野に参入し、**MESH ペイピングシステム (MVS)** を発売

データサイエンス、材料科学、技術プロセスの物理的基礎を専門に扱う**PMIサイエンスR&Dセンター アルメニア (PMI ScienceR&D Center Armenia)** を開設

電子製品開発センター (ePDC) を香港に開設（2021年に深圳にも開設）、当社電子機器の開発、産業化、生産、グローバルな供給を管理



用語集

エアロゾル

エアロゾルとは、微細な固体粒子と液滴の両方またはどちらかが気体（通常は空気）中に浮遊したもの。紙巻たばこからは、たばこ葉の燃焼（燃やすこと）によって炭素系固体粒子を含む煙のエアロゾルが発生します。煙はエアロゾルの一種であって、すべてのエアロゾルが煙というわけではありません。

当社の煙の出ない製品は、たばこ葉を燃やさないため、煙が発生しません。煙の出ない製品は、燃焼を伴わないたばこ葉の加熱などの方式によりニコチンを含むエアロゾルが発生します。

加熱式たばこ製品やその他のニコチン含有製品から発生するエアロゾルは、通常、消費者の間では「ペイパー」（蒸気）と呼ばれています。

潜在的有害性バイオマーカー

潜在的有害性バイオマーカー（BoPH）は、生体内の生化学的、生理学的（器官、組織、細胞）、行動学的な機能の測定可能な変化を指し、健康障害や疾患との関連性を示すことで知られます。このバイオマーカーは、有害性成分への曝露に対する身体反応を示します。必ずしも健康上の懸念を生じさせるわけではありませんが、その有無や大きさから、被験者にすでに健康障害や疾患があるかどうか、あるいは発症の危険があるかどうかの判定に役立ちます。

曝露バイオマーカー

潜在的に有害な物質への曝露を示します。当社の場合、体液中や組織内で測定される紙巻たばこの煙の成分・代謝物などが、このバイオマーカーとして使われます。曝露バイオマーカーの測定により、体内に吸収された成分の量（体内曝露量）が得られます。

燃焼

燃焼は、酸素中で物質を燃やし、熱のほか、多くの場合、光も発生させるプロセスを指します。紙巻たばこに点火すると、空気中でたばこ葉（燃料）と酸素が結びつき、持続的な燃焼プロセスが生じて、たばこ葉が消費されます。たばこ葉の燃焼に伴い、煙（さまざまな化学成分を含む）、熱、灰が生成されます。燃焼に伴う高熱は、たばこ葉の燃焼による熱分解をもたらし、紙巻たばこの煙の中にさまざまな有害物質を生成します。

COPD

慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease）の略

CVD

心血管疾患（Cardiovascular disease）の略

曝露

化学物質への曝露とは、ヒトや実験動物、細胞培養物が吸い込んだり（吸引曝露）、摂取したり（経口曝露）、吸収して（経皮曝露）、化学物質と接触することを言い、接触の量、頻度、時間で表します。化学物質は、ヒトの健康に影響を与える可能性があるため、化学物質への曝露について理解しておくことが大切です。

HPHC

有害および有害性成分（Harmful and Potentially Harmful Constituents）の略。たばこ製品やたばこの煙に含まれる化学物質・化合物で、喫煙者や非喫煙者に害を与えるか、害を与える可能性があります。米国の連邦食品・医薬品・化粧品法（FD&C Act）では、たばこ製造業者と輸入業者に対し、たばこ製品とたばこの煙に含まれるHPHC量の報告を求めています。

リスク修飾（軽減）たばこ製品（MRTP）

「リスク修飾（軽減）たばこ製品」とその略語の「MRTP」は、米国食品医薬品局が正式に使用している用語です。疾患のリスクが少ないことに因んだもので、紙巻たばこの代替製品を指して使われます。

変異原性

遺伝学で変異原とは、生命体の遺伝子材料（通常はDNA）に変化を引き起こし、突然変異の頻度を自然界の環境レベルより高める物理的因子や化学的因子を指し、このような性質を変異原性と言います。

薬力学

薬力学とは、薬理学的化合物に対する身体反応を研究する学問です。

薬物動態学

薬物動態学とは、体内での薬理学的化合物の吸収、分布、代謝、排泄の過程について研究する学問です。

実験用標準紙巻たばこ（2R4F、3R4F、1R6Fなど）

2R4F、3R4F、1R6Fなどの実験用標準紙巻たばこは、研究室での試験用にケンタッキー大学が開発したものです。実験用標準紙巻たばこは、たばこ製造業者、受託研究機関・政府研究機関、学術機関による非臨床試験で、試験の一貫性と均一性を確保するために使用されます。実験用標準紙巻たばこの現行バージョンは、1R6Fです。

米国FDA

米国食品医薬品局（United States Food and Drug Administration）の略





引用文献・参考文献

- 1 World Health Organization (2021). WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, fourth edition. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039322>
- 2 Institute of Medicine (2012). Scientific standards for studies on modified risk tobacco products. The National Academies Press, Washington, DC.
- 3 Smith, M. R., et al. (2016). Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 1: Description of the system and the scientific assessment program. Regul Toxicol Pharmacol 81 Suppl2: S17-S26.
- 4 U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. (2016). Deeming Tobacco Products To Be Subject to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as Amended by the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act; Restrictions on the Sale and Distribution of Tobacco Products and Required Warning Statements for Tobacco Products. Available at www.federalregister.gov/d/2016-10685/p-155.
- 5 U.S. Food and Drug Administration (2019). Premarket Tobacco Product Marketing Order TPL (Technical Project Lead Review); PM0000424-79.
- 6 U.S. Food and Drug Administration (2020). Scientific Review of Modified Risk Tobacco Product Application (MRTPA) Under Section 911(d) of the FD&C Act -Technical Project Lead.
- 7 U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Tobacco Products (CTP). (2012). Modified risk tobacco product applications: Draft guidance. Available at www.fda.gov/media/83300/download.
- 8 Juran, J. M. (1992). Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality into Goods and Services.
- 9 OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and Compliance Monitoring.
- 10 International Organization for Standardization.
- 11 ICH – Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology.
- 12 European Committee for Standardization (2007). CEN European Standard EN 15251. Indoor Environmental Input Parameters for Design and Assessment of Energy Performance of Buildings Addressing Indoor Air Quality, Thermal Environment, Lighting and Acoustics. European Committee for Standardization, Brussels.
- 13 World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.
- 14 ICH – Guideline for Good Clinical Practice.
- 15 Good Epidemiologic Practice (GEP) – German Society for Epidemiology (DGEpi).
- 16 Food and Drug Administration (2009). Guidance for Industry – Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.
- 17 IEA Guidelines for proper conduct in epidemiologic research (2007).

- 18 Baker, R. R. (1975). Temperature variation within a cigarette combustion coal during the smoking cycle. High Temp Sci 7: 236-247.
- 19 Cozzani, V., et al. (2020). An experimental investigation into the operation of an electrically heated tobacco system. Thermochim Acta 684: 178475.
- 20 Pratte, P., et al. (2017). Investigation of solid particles in the mainstream aerosol of the Tobacco Heating System THS2.2 and mainstream smoke of a 3R4F reference cigarette. Hum Exp Toxicol 36: 1115-1120.
- 21 Schaller, J. P., et al. (2016). Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. Regul Toxicol Pharmacol 81 Suppl2: S27-S47.
- 22 U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Tobacco Products (CTP). Guidance for Industry. Reporting Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke Under Section 904(a)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. DRAFT GUIDANCE. March 2012. Available at www.fda.gov/media/83375/download
- 23 International Agency for Research on Cancer (IARC) group 1 carcinogens. Available at [List of Classifications – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans \(who.int\)](http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/monographs100B.pdf).
- 24 World Health Organization (2008). The scientific basis of tobacco product regulation: Second report of a WHO study group. WHO Technical Report Series 951. Available at [The Scientific Basis of Tobacco Product Regulation \(who.int\)](http://www.who.int/tobacco/publications/scientific_basis_of_tobacco_product_regulation/en/).
- 25 Bentley, M. C., et al. (2020). Comprehensive chemical characterization of the aerosol generated by a heated tobacco product by untargeted screening. Anal Bioanal Chem 412: 2675-2685.
- 26 U.S. Food and Drug Administration. Premarket Tobacco Product Marketing Order TPL (Technical Project Lead Review); PM0000424-79. 29 Apr 2019; Section 6 – Summary of Toxicological Findings: p42. www.fda.gov/media/124247/download
- 27 World Health Organization (2015). WHO study group on tobacco product regulation: Report on the scientific basis of tobacco product regulation: Fifth report of a WHO study group. WHO Technical Report Series, no. 989.
- 28 Mitova, M. I., et al. (2016). Comparison of the impact of the Tobacco Heating System 2.2 and a cigarette on indoor air quality. Regul Toxicol Pharmacol 80: 91-101.
- 29 Mitova, M. I., et al. (2019). Air quality assessment of the Tobacco Heating System 2.2 under simulated residential conditions. Air Qual Atmos Health 12(7): 807-823.
- 30 Nordlund, M., et al. (2019). Scientific substantiation of the absence of Environmental Tobacco Smoke (ETS) emission during use of the Electrically Heated Tobacco System (EHTS). Version 1.0, available on pmiscience.com [here](http://pmiscience.com/here).
- 31 U.S. Food and Drug Administration (2012). Harmful and potentially harmful constituents in tobacco products and tobacco smoke. Established list. Available at <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-04-03/pdf/2012-7727.pdf>



引用文献・参考文献 (続き)

- 32 Phillips, B., et al. (2016). An 8-month systems toxicology inhalation/cessation study in Apoe^{-/-} mice to investigate cardiovascular and respiratory exposure effects of a candidate Modified Risk Tobacco Product, THS 2.2, compared with conventional cigarettes. *Toxicol Sci* 149(2): 411-432.
- 33 Wong, E. T., et al. (2020). Reduced chronic toxicity and carcinogenicity in A/J mice in response to life-time exposure to aerosol from a heated tobacco product compared with cigarette smoke. *Toxicol Sci* 178(1): 44-70.
- 34 Titz, B., et al. (2020). Respiratory effects of exposure to aerosol from the candidate modified-risk tobacco product THS 2.2 in an 18-month systems toxicology study with A/J mice. *Toxicol Sci* 178(1): 138-158.
- 35 Zanetti, F., et al. (2019). Effects of cigarette smoke and tobacco heating aerosol on color stability of dental enamel, dentin, and composite resin restorations. *Quintessence Int* 50(2): 156-166.
- 36 Brossard, P., et al. (2017). Nicotine pharmacokinetic profiles of the Tobacco Heating System 2.2, cigarettes and nicotine gum in Japanese smokers. *Regul Toxicol Pharmacol* 89: 193-199.
- 37 U.K. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2013). Smoking: harm reduction; Public health guideline. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ph45>
- 38 Lüdicke, F., et al. (2018). Effects of switching to the Tobacco Heating System 2.2 menthol, smoking abstinence, or continued cigarette smoking on biomarkers of exposure: a randomized, controlled, open-label, multicenter study in sequential confinement and ambulatory settings (Part 1). *Nicotine Tob Res* 20(2): 161-172.
- 39 Our clinical studies are registered on www.clinicaltrials.gov. The ID of the presented study is: NCT01970995.
- 40 Lüdicke, F., et al. (2019). Effects of switching to a heat-not-burn tobacco product on biologically relevant biomarkers to assess a candidate Modified Risk Tobacco Product: A randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 28(11): 1934-1943.
- 41 The IDs of the presented clinical studies are: NCT02396381, NCT02649556, NCT02432729
- 42 Haziza, C. (2021). Assessing the effects of switching from cigarettes to the Tobacco Heating System relative to smoking cessation on biomarkers of potential harm – Additional evidence on the potential to reduce the risk of smoking-related diseases. Conference presentation at the Society for Research on Nicotine & Tobacco, available on pmiscience.com [here](#).

- 43 Fischer, K., et al. (2023). How do risk perceptions drive smokers to completely switch to a smoke-free tobacco product (IQOS™)? A four-country cohort study. *Contr Tob Nicotine Res* 32(2): 50-64.
- 44 Roulet, S., et al. (2021). Potential predictors of adoption of the Tobacco Heating System by U.S. adult smokers: An actual use study [version 2; peer review: 1 approved, 2 approved with reservations]. *F1000Res* 8: 214.
- 45 Roulet, S., et al. (2017). Pre-market studies from five countries in Asia and Europe to measure the adoption of the tobacco heating system (THS) in smokers. *Tob Sci Technol* 50(13): 86-96.
- 46 Lee, P. N., et al. (2018). Estimating the population health impact of introducing a reduced-risk tobacco product into Japan. The effect of differing assumptions, and some comparisons with the U.S. *Regul Toxicol Pharmacol* 100: 92-104.
- 47 Afolalu, E. F., et al. (2022). Prevalence and patterns of tobacco and/or nicotine product use in Japan (2017) after the launch of a heated tobacco product (IQOS®): a cross-sectional study [version 2; peer review: 2 approved]. *F1000Res* 10: 504.
- 48 Fischer, K., et al. (2022). Trends in prevalence and patterns of use of a heated tobacco product (IQOS™) in Japan: A three-year repeated cross-sectional study [version 2; peer review: 1 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Res* 11: 720.
- 49 Public Health England (2018). Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018. A report commissioned by Public Health England.
- 50 U.K. Committee on Toxicity (2017). Statement on the toxicological evaluation of novel heat-not-burn tobacco products.
- 51 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)/National Institute for Public Health and the Environment (2018). Nieuwsoortige tabaksproducten die worden verhit.
- 52 Slob, W., et al. (2020). A method for comparing the impact on carcinogenicity of tobacco products: A case study on heated tobacco versus cigarettes. *Risk Analysis* 40(7): 1355-1366.
- 53 Mallock, N., et al. (2018). Levels of selected analytes in the emissions of “heat not burn” tobacco products that are relevant to assess human health risks. *Arch Toxicol* 92(6): 2145-2149.
- 54 Superior Health Council (2020). New Tobacco Products: Heated Tobacco Products. Brussels: SHC. Report 9538. Available at https://www.health.belgium.be/en/report-9538-New-tobacco_products
- 55 U.S. Food and Drug Administration (2018). FDA Briefing Document – January 24-25, 2018 Meeting of the Tobacco Products Scientific Advisory Committee (TPSAC) on the Modified Risk Tobacco Product Applications (MRTPAs) MR0000059-MR0000061 Philip Morris Products S.A.
- 56 Stoklosa, M., et al. (2020). Effect of IQOS introduction on cigarette sales: evidence of decline and replacement. *Tob Control* 29: 381-387.
- 57 Bekki, K., et al. (2017). Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *J UOEH* 39(3): 201-207.
- 58 Li, X., et al. (2019). Chemical analysis and simulated pyrolysis of Tobacco Heating System 2.2 compared to conventional cigarettes. *Nicotine Tob Res* 21(1): 111-118.
- 59 Kvasha, E.A., et al. (2017). Evaluation of the impact of electronic nicotine delivery systems on the risk of cardiovascular diseases based on endothelial function and its determining factors. Available at <http://health-ua.com/article/29503-otcenka-vliyaniya-elektronnyh-sistem-dostavki-nikotina-na-risk-serdechnos>
- 60 Stephens, W. E. (2018). Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine products including e-cigarettes with those of tobacco smoke. *Tob Control* 27(1): 10-17.
- 61 Caponnetto, P., et al. (2018). Carbon monoxide levels after inhalation from new generation heated tobacco products. *Respir Res* 19(1): 164.
- 62 Farsalinos, K. E., et al. (2018). Carbonyl emissions from a novel heated tobacco product (IQOS): comparison with an e-cigarette and a tobacco cigarette. *Addiction* 113(11): 2099-2106.

第6.5版2023年8月発行

PMIScience.comは、たばこ製品使用による個人のリスクと社会全体に対する害を低減する可能性のある製品を開発・評価しているフィリップ・モリス・インターナショナルの取組みについて、科学的な情報の発表・周知を目的に、フィリップ・モリス・インターナショナルにより運営されています。本冊子は上記サイトに掲載のPMI SCIENCE Edition 6.5を日本語訳したものです。英語版と日本語版に齟齬があった場合には原文である英語版が優先いたします。

PMI SCIENCE
スイス・ヌーシャテル

www.pmis-science.com
© PMI Science August 2023

