



Title	リスク低減製品の開発に資する、燃焼を伴わない新規たばこ製品の臨床評価
Author(s)	結城, 大
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/72339">https://hdl.handle.net/11094/72339</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏 名 （ 結 城 大 ）

論文題名 リスク低減製品の開発に資する、燃焼を伴わない新規たばこ製品の臨床評価

## 論文内容の要旨

紙巻たばこの喫煙は、肺がんや、肺気腫等の慢性閉塞性肺疾患、心血管系疾患等のリスクファクターであることが報告されており、たばこの健康懸念に対し、喫煙に伴う健康リスクを低減させる可能性のある新規たばこ製品（Reduced-Risk Products; RRP）への関心が近年高まっている。2009年に米国で成立したたばこ規制法において、現在販売されているたばこ製品に関連する特定の疾病のリスクや被害を軽減するために販売・流通されるたばこ製品が、Modified Risk Tobacco Product（MRTP）として定義され、2012年に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）よりDraft Guidance「Modified Risk Tobacco Product Applications」が公布されている。また、いくつかの欧州諸国においても、2014年に施行された改正EUたばこ製品指令を受け、国内法制化にともないRRPに対する認可規定を組み込む動きがみられている。このように、RRPへの関心が高まる中、RRPが紙巻たばこと比較してリスクが低減されていることを評価する方法について、様々な手法に基づく評価の必要性が言及され、FDAより評価指針の案が提示されているものの、世界的にコンセンサスを得た方法や枠組みは未だない。そのような状況のもと、公衆衛生における喫煙に伴う有害性の低減（Harm Reduction）の成否が、製品の喫煙関連リスクの低減ポテンシャル（Product Risk-Reduction）と製品の必要性や普及度（Product Acceptance）により左右されることを示した、Tobacco Harm Reductionのコンセプトが提唱されている。本コンセプトとFDA等が提示する評価手法を参考として、これまでは非臨床評価を中心として、Product Risk-Reductionの解釈に資するデータの蓄積と研究がたばこ業界を中心として進められてきた。しかしながら、たばこ製品は個人の使用方法によって健康懸念物質への曝露量が異なる可能性があり、非臨床評価においてその使用条件を反映することが困難なことから、RRP使用時における健康懸念物質への曝露量や生体影響の評価に対して、臨床研究を通じたデータの蓄積と解釈が重要とされている。そこで本研究では、RRP のProduct Risk-Reductionの解釈に資するデータとして、ヒトを対象とした健康懸念物質への曝露量低減の検証を目指し、2種の臨床研究を実施した。

1つ目の臨床研究として、たばこ製品使用時のニコチンの体内動態を評価した。ニコチンは依存性を有する物質であり、依存性を有する物質全般に対して、その物質の吸収速度（急速な吸収）と曝露量が依存性に一定の影響を及ぼしていると考えられている。また、ニコチンは一時的に大量に摂取した場合に頭痛や吐き気等の急性中毒症状を引き起こすことが報告されており、毒性を有する物質であることも認識されている。これら、ニコチンの薬理学的特性および毒性の観点より、Product Risk-Reduction の期待されるRRPについては、製品使用時においてニコチンの吸収速度が紙巻たばこ喫煙時を上回らないことと、ニコチンの曝露量が紙巻たばこ喫煙時を上回らないことが望ましいと考えられる。まず、紙巻たばこ喫煙時のニコチン体内動態の基礎的知見の集積を目的として、タールと

ニコチンの個装表示値が異なる2つ紙巻たばこを対象に、ニコチンの摂取量の違いによる体内動態への影響を評価した。2種の紙巻たばこ喫煙時におけるニコチン体内動態評価の結果から、紙巻たばこ喫煙時におけるニコチンの摂取量の違いに対し、曝露量は用量反応関係を示すものの、吸収速度と代謝/消失速度は影響を受けないことが示唆された。また、ニコチンの主要代謝物のひとつであるコチニンにおいても同様の結果が認められた。なお、本試験では、信頼性の高いニコチン体内動態パラメータ取得に向け、紙巻たばこ喫煙時における適切な採血点を検討し、その検討結果を次の試験デザインへ反映させた。

続いて、新たに開発された燃焼を伴わないたばこ製品である、直接加熱式たばこと間接加熱式たばこについて、製品使用時のニコチン体内動態をそれぞれ、紙巻たばこ喫煙時と比較評価した。本研究で用いた直接加熱式たばこと間接加熱式たばこは、ニコチンの吸収速度とその血中移行率に製品間での違いは認められたものの、いずれの製品についても、製品使用時においてニコチンの吸収速度が紙巻たばこ喫煙時を上回らないことと、ニコチンの摂取量と曝露量が紙巻たばこ喫煙時に比べて低いことが実証され、ニコチンの薬理学的特性および毒性の観点から、Product Risk-Reductionが期待されることが示された。

次に、2つ目の臨床研究として、燃焼を伴わない新規たばこ製品使用時の健康懸念物質への曝露量を評価した。紙巻たばこの主流煙中に含まれる健康懸念物質が、喫煙関連疾患発症に寄与することが示唆され、「たばこに含まれる害のある成分を減らすことで、たばこ使用のリスクを減少させる可能性がある」ことが提唱されていることから、Product Risk-Reduction の期待されるRRPについては、製品使用時のニコチンの曝露量と吸収速度のみならず、健康懸念物質の発生量とヒトへの曝露量についても、紙巻たばこ喫煙時を上回らないことの実証も求められている。そこで、新規たばこ製品2種のうち間接加熱式たばこに着目し、生体試料中にて検出される健康懸念物質の未変化体/代謝物であるBiomarkers of Exposureの変動を評価することにより、間接加熱式たばこ使用時における健康懸念物質への曝露量について、紙巻たばこ喫煙時と比較評価した。5日間の間接加熱式たばこ使用時において、紙巻たばこ喫煙時と比較し、生体指標にて評価可能な健康懸念物質において曝露低減が実証され、本研究で用いた間接加熱式たばこにProduct Risk-Reductionが期待されることが示された。

上記の結果より、たばこに含まれる健康懸念物質への曝露低減が実証され、紙巻たばこと比較してリスクを低減させる可能性が高まることから、特に本研究で用いた間接加熱式たばこはProduct Risk-Reductionが期待される。本研究を起点として、間接加熱式たばこや、新たなRRPに対し、Harm Reductionの科学的証明に向けた研究を継続することで、紙巻たばこと比較してリスクが低減されていることが科学的に証明されたRRPを、紙巻たばこ喫煙者の選択肢として提供でき、RRPが公衆衛生の向上に貢献することを期待する。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 （ 結 城 大 ）		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 堤 康央
	副 査	教授 高木 達也
	副 査	教授 平田 収正
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>本博士論文は、燃焼を伴わない『新規のたばこ』を題材に、臨床研究にてニコチンの体内動態と健康懸念物質への曝露量を解析・評価することを通じ、Tobacco Harm ReductionのコンセプトにおけるProduct Risk-Reductionの解釈に資する新規知見を認め、将来のヒト健康環境の確保への寄与を期待させるものである。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ヒト健康影響が強く指摘されている『紙巻たばこ』喫煙時と比較し、『直接加熱式たばこ』および『間接加熱式たばこ』使用時におけるニコチンの摂取量と曝露量は相当に低いことが示された。</li> <li>2. 『紙巻たばこ』喫煙時と比較し、『直接加熱式たばこ』使用時のニコチンは緩やかに吸収され、その血中移行率が低いことが示され、本事実が口腔内吸収によるものと考えられた。</li> <li>3. 『紙巻たばこ』喫煙時と比較し、『間接加熱式たばこ』は、ニコチンの摂取量と曝露量が低いことを除いては、類似のニコチン体内動態を示し、経気道・経肺吸収による摂取によるものと考えられた。</li> <li>4. 『紙巻たばこ』喫煙時と比較し、『間接加熱式たばこ』を5日間使用することで、生体指標にて評価可能な健康懸念物質への曝露量はいずれも有意に減少し、ニコチンを除く健康懸念物質の減少の程度は、重要なことに、喫煙中断（禁煙中）と同等であることが示された。</li> </ol> <p>以上のことより、ニコチンの薬理学的特性と毒性の観点から、ヒト健康影響が強く指摘されている『紙巻たばこ』と比較すると、『直接加熱式たばこ』と『間接加熱式たばこ』のリスクは軽減され得ることが示唆された。また、ニコチンを含む健康懸念物質への曝露量低減の観点からは、『間接加熱式たばこ』は、禁煙中と同様（ニコチン摂取を除く）、一層のリスク軽減が期待される。本研究では、申請者らが開発してきた剤形が、従前のものと比べて、リスクが低減されていることを科学的に証明したものであり、今後の健康環境の確保、公衆衛生の向上に貢献し得るものと期待され、博士（薬科学）の学位論文に値すると認めるものである。</p>		