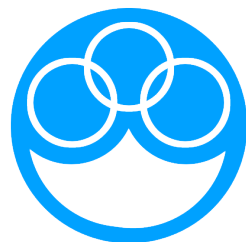


たばこの健康影響評価専門委員会

2013年5月21日資料

たばこの健康影響評価に 関する考え方



独立行政法人国立がん研究センター
がん対策情報センターたばこ政策研究部

望月友美子

再掲/修正：旧厚生省/厚生労働省の対応～たばこ煙中のPo-210

- 1982年「タバコの販売政策に関する質問主意書」（衆）草川昭三
Q「タバコの煙に含まれている放射性元素ポロニウムの人体に対する危険性について米国において研究発表がなされているが、政府はこの発表をどう受け止め対処するのか。」
A「御指摘の研究については、今後その内容を詳細に検討してまいりたい。」
 - 1987年「喫煙と健康」初版、1993年同第2版に、Po-210の主流煙粒子相中の含量記載（0.03-1.3pCi/cigarette）
 - 2012年「タバコに含まれる放射性物質ポロニウムに関する質問主意書」（参）紙智子
Q「タバコによる放射性物質ポロニウムは、喫煙者本人だけでなく、喫煙をしない人も受動喫煙で吸引することになり、放射線被曝をトータルに考えた場合、影響はきわめて大きい。（中略）政府として、この問題をトータルに検討し、早急に対策を立てるべきではないか。」
A「たばこの煙中に含まれるポロニウムの吸入による喫煙者及び受動喫煙者の健康への影響については、今後、厚生労働省において、たばこに含まれる個々の成分を分析し、医学的知見を踏まえた上で外部有識者の意見も聴きながら検証を行い、その結果を公表していきたい。」
- 研究：Po-210がシガレットの気相に含まれ（Radford EP et al. 1964）、肺組織内にも分布（Little J et al. 1965）。以後、多くの基礎研究、疫学研究が進展、HIAも。
 - たばこ産業：1950年代からPo-210が製品に含まれていることを知っていた（Karagueuzian et al. 2011）。高リン酸肥料由来、除去法の開発や研究調査を進めるも情報隠蔽(Muggli, ME et al. 2008)。

環境には様々なリスクがあるが

たばこは人間が作り出した「回避/制御可能」な？リスク

	環境（曝露）		遺伝 （素因）
	自然	人的（政府/ 産業/社会）	
回避できる/ 制御できる		たばこ	
回避できない/ 制御できない			

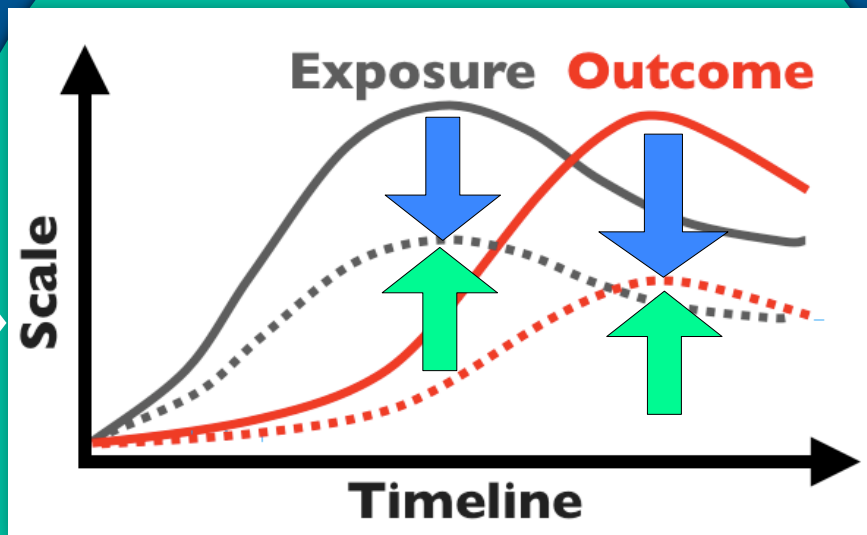
政治



たばこ問題の設定

Industry interference/contribution

Political policy making process



産業

政策



国民/社会/市場

Industry interference/contribution

Scientific policy making process



科学

JTの健康局長宛「意見」(4/10, 4/18) の要約

- 喫煙が特定の疾病のリスクファクターであるとの考え方に立ちつつも、一方で、たばこが古くから多くの人々に親しまれている合法的嗜好品であり、成人の方には、喫煙に関する適切なリスク情報をもとに喫煙するかしないか等を自ら判断した上で、個人の嗜好として喫煙を愉しむ自由があると認識
- たばこを吸われる方々と吸われない方々が協調して共存できる調和ある社会が実現されることが望ましい
- 当委員会において、たばこは成人の方がリスクを認識したうえで個人の嗜好として愉しむ自由がある商品であることが考慮されず、その消費量を強制的に低減させるようなたばこ対策の強化という結論ありきで今後議論が進展していくような事態になることについては大変懸念
- 喫煙の健康影響等については、弊社としても様々な知見を有するところであり、情報提供等を通じ、いつでも幅広く協力していく所存

FCTC 5.3条ガイドライン

「たばこ規制に関する公衆衛生政策を
たばこ産業の商業上及び他の既存の利益から保護すること」
からの抜粋（指針となる原則）

原則1: たばこ産業と公衆衛生政策の間には、根本的かつ相容れない利害の対立が存在する。

たばこ産業は、常習性があり、疾患や死亡の原因となり、また貧困の増加など様々な社会悪を引き起こすことが科学的に実証されている製品を生産し、販売促進している。このため、締約国は、たばこ規制のための公衆衛生政策の制定及び実施を可能な限り、たばこ産業から保護すべきである。

原則2: 締約国はたばこ産業又はたばこ産業の利益を振興するために活動している者と交渉するときには、説明責任を果たし透明性を保つべきである。

締約国は、たばこ規制又は公衆衛生に関連する事項についてたばこ産業と何らかの交流を行う際は、説明責任及び透明性を保証すべきである。

原則3: 締約国はたばこ産業又はたばこ産業の利益を振興するために活動している者に対して、説明義務を果たし透明性を保つような方法で活動し、行動するよう要求すべきである。

本ガイドラインの実効的な履行のためには、たばこ産業は締約国に対して情報提供を求められるべきである。

原則4: たばこ製品は死をもたらす危険があるため、たばこ産業がその事業を興し、運営するための奨励策を認めるべきでない。

たばこ産業へのいかなる優遇措置は、たばこ規制政策と対立するだろう。

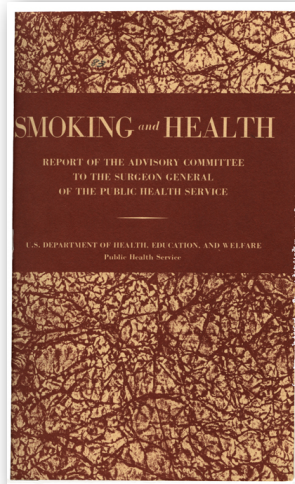
圧倒的な科学的証拠と徹底的な因果関係の評価

科学から政策への「橋渡し」

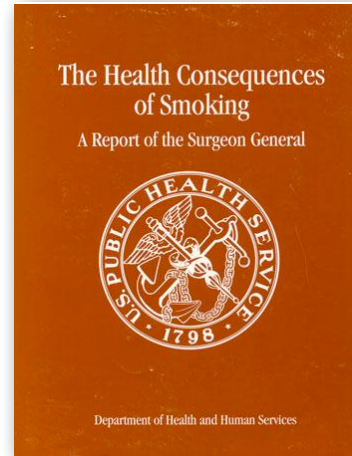
米国保健省
公衆衛生総監報告書

「因果関係～メカニ
ズムの推論」

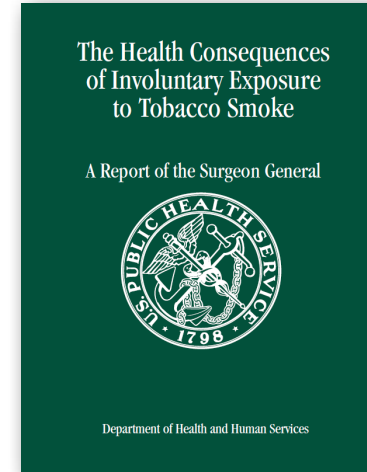
CDC Office on
Smoking and Health



1964年第1巻
「因果関係の推論」

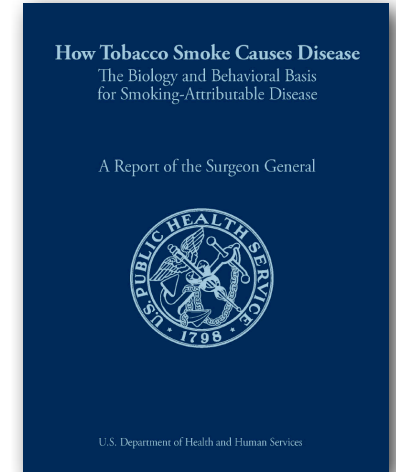


1964年第1巻から40年後
2004年910p



1986年359pから20年後
2006年709p

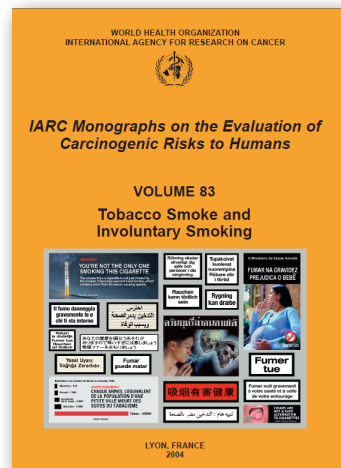
**“Science is clear.
Debate is over”**



1964年第1巻から30巻目
2010年704p
「メカニズムへの言及」

世界保健機関
国際がん研究機構
(IARC)モノグラフ

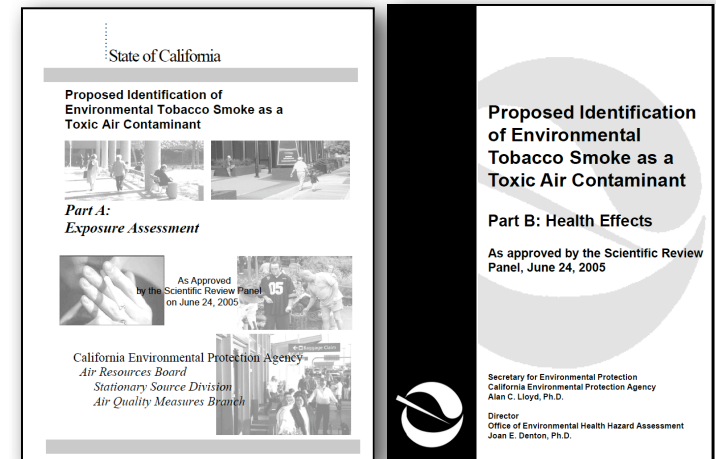
「たばこ煙は、
グループI（ヒト）
発がん物質
～閾値なし」



2004年第83巻1452p
(1985第37巻291p、1986第38巻421p)

カリフォルニア州
環境保護局(EPA)

「たばこは、
有害大気汚染物質
～閾値なし」



2005年250p + 526p

米国のタバココントロール

- 国際的なたばこ対策
 - たばこ規制枠組条約（FCTC）には署名したが、批准していない
 - しかし、FCTCを補完するMPOWER戦略はNY生まれ
 - 政府の国際保健全体への貢献は8billion\$以上だが、Global tobacco controlには7million\$（CDC, NIH）
 - うちCDC 3 million\$（国内予算の3%）
 - 一方、民間Bloomberg、Gates、NGO等による財政的・技術的支援（合計500million\$）
- 国内のたばこ対策（次スライド）

最近の米国のたばこ規制戦略

Ending the Tobacco Epidemic in USA

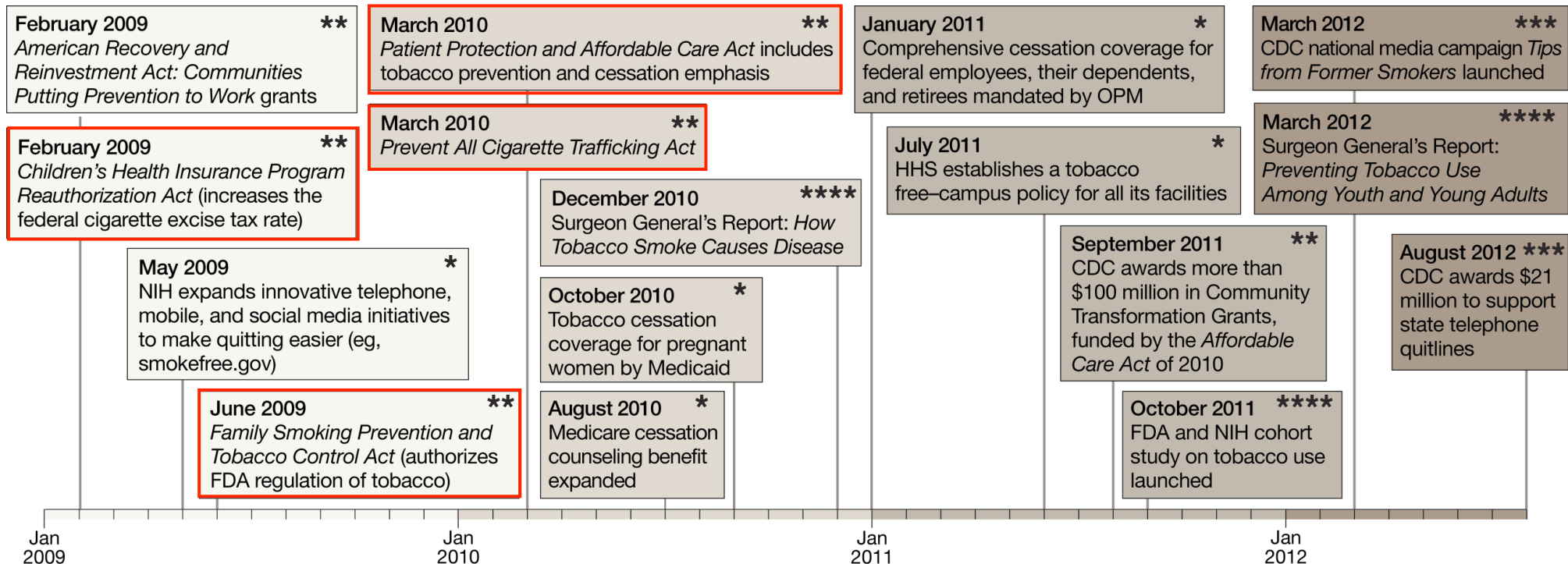
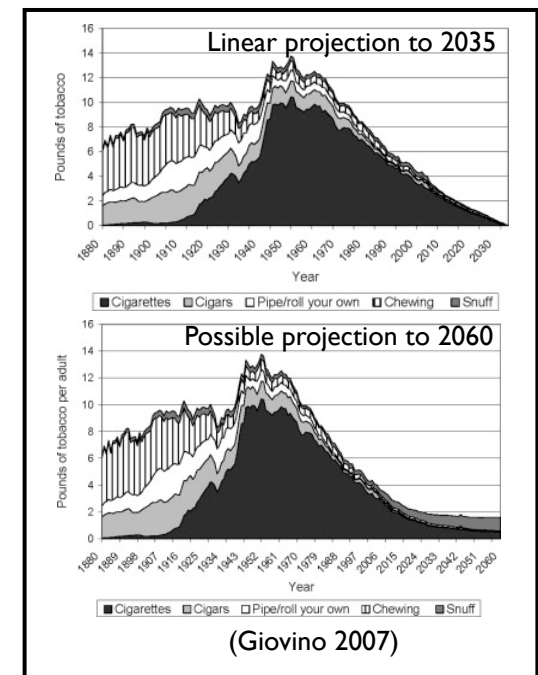
2010年、米国保健省 (HHS)が史上初のたばこ規制国家戦略を発表
 ”Ending the Tobacco Epidemic: A Tobacco Control Strategic Action Plan”

Pillar 1: Lead by Example (模範による先導) *

Pillar 2: Improve the Public’s Health (公衆衛生の改善) **

Pillar 3: Engage the Public (国民の参加) ***

Pillar 4: Advance Knowledge (知識の進歩) ****



(注：論文に従ってPillarを割り振った)

Howard K. Koh, MD, MPH; Kathleen G. Sebelius, MPA

JAMA. 2012;308(8):767-768. doi:10.1001/jama.2012.9741

Assistant Secretary for Health (Dr Koh) and Secretary of Health and Human Services (Ms Sebelius), Washington, DC.

NIHの「たばこ」研究費

Million \$	FY2011 Actual	FY2012 Actual	FY2013 Estimated	FY2014 Estimated
Tobacco	362	355	357	359

約1000課題に、最大 \$5.1 million (平均 \$360,000)

FY2012実績では

- ・ NCI (がん) : 343課題、計\$124 million
- ・ NIDA (薬物依存) : 346課題、計\$109.5 million
- ・ NHLBI (心肺血管) : 111課題、計\$50.9 million

NIH Research Portfolio Online Reporting Tools (RePORT)よりデータを得て分析

参考：FY2014 President Budget for NIH

NIH \$31.3 billion total program level

NCI \$5.1 billion

NIDA \$1.1 billion

NHLBI \$ 3.1 billion

レギュラトリーサイエンスを巡って

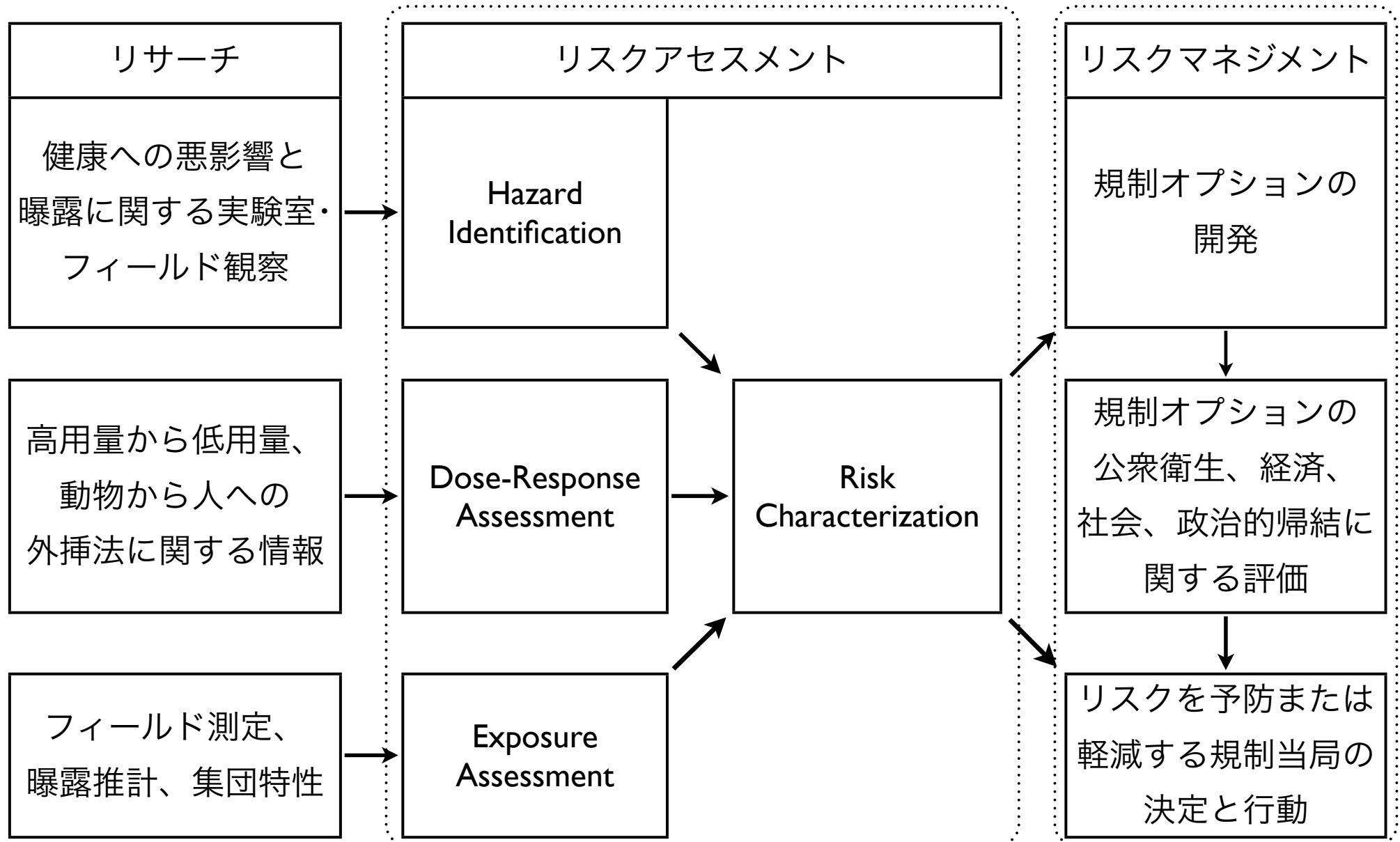
使用した人、年	レギュラトリーサイエンスのいろいろな意味
Weinberg, 1985	“科学的証明の水準への要求が、通常科学よりも少ない新しい科学分野としては定義したくない”と記載されているのみ。
Moghissi, 1985	入手可能な最善の科学的情報を評価した結果に基づいて、科学技術に係わる公的組織の判断を支援すること。
Rushefsky, 1986	特定の計画的な公共政策に関係する、もしくは公共政策上の検討課題に必要な科学。
Jasanoff, 1990	政策立案に使用される科学的営為。
AAPS (米国薬学会)	行政的研究と行政行為の複雑な統合と称し、部会の使命を、安全性・有効性・品質の分析、薬事規制に関する検討、公衆衛生的規制の立案などとしている。
NIH-FDA-2010	実験的な治療方法、予防方法、診断方法を評価するための新しい知識とツールを生成するために特化した、学際的な生物医学研究分野。

語彙(提唱者、提唱された年)	“レギュラトリーサイエンス”に似た概念
trans-science (Weinberg, 1985)	科学的に解答することが要求されるが、科学では解答することができない問題を扱う分野。
mandated science (Salter, 1988)	知識の生成が政策立案のために行われる科学。
fiducial science (Hunt & Shackley, 1999)	科学研究と政策決定が不即不離の関係にあるような科学分野。
postacademic science (Ziman, 1996)	富を生み出すことに重点を置く科学。
mode 2 science (Gibbons, 1994)	学際的アプローチで衆知を集めて社会的要請のある問題を解決していくもの。
post-normal science (Funtowicz & Ravetz, 1992)	不確実な情報下で通常の科学的判断では予測不能と思われる事象について意思決定を行うための方法論。

HRAの方法について考え方

- 専門委員会の立脚点：“公衆衛生”の保護
- 方法：科学、公共政策、規制を用いた2段階
 - リスクアセスメント：公衆衛生に対するリスクを同定し定量する科学的試み
→健康影響が唯一の関心
 - リスクマネジメント：同定されたリスクを回避または軽減するために、広報、模範、規制、動機等を用いること
→技術的解法、費用便益評価を伴うことも

リスクアセスメントとリスクマネジメント の諸要素 (米国科学アカデミー, 1983)



たばこ = 「混合物」 のリスクアセスメント

全ての物質が同定できる訳ではなく、定量もできない

- 混合物の健康影響を調べる2つのアプローチ
 - 既知物質の影響を加算
 - 各物質の既存データを利用できる
 - 未測定・未評価物質による全リスクを過小評価
 - 相乗・増強作用はみない
 - 全混合物の実験的評価
 - 未測定物質・相乗・増強作用をみられる（動物研究はリスクを過小評価ぎみ）
 - 高価・時間がかかる・既存データがないことがある
 - 代表的な混合物を得ることはできるか？

たばこ = 「混合物」 のリスクアセスメント

- 非発がん物質：Hazard Index

$$HI = C_1/REL_1 + C_2/REL_2 + \dots C_i/REL_i$$

物質 i が同じ毒性学的エンドポイントをもつ場合

HI=hazard index

C_i =concentration for the i th substance,

REL_i =Reference Exposure Level for the i th substance

- 発がん物質は、個々のリスクを加える
- どちらの場合も、単純加算であり、
相乗作用・増強作用・抑制作用は仮定しない

たばこ = 「混合物」 のリスクアセスメント

- 用量反応外挿法は、混合物に対しては複雑で議論が多い
 - 相加の仮定は低用量では適当だが、高用量ではどちらの方向にも誤りの可能性
 - 複数のターゲットないし複数の効果の場合には非常に複雑になる
 - 実験的な混合物データを持っている場合にさえこれらの問題がありうる

FDAのHPHC93物質の特性:発がん性 (CA), 呼吸器毒性 (RT), 循環器毒性 (CT), 生殖・発達毒性 (RDT), 嗜癖性 (AD)

	CA	RT	CT	RDT	AD		CA	RT	CT	RDT	AD		CA	RT	CT	RDT	AD	
Acetaldehyde	CA	RT			AD	Chrysene	CA		CT			Nickel	CA	RT				
Acetamide	CA					Cobalt	CA		CT			Nicotine					RDT	AD
Acetone		RT				Coumarin	Banned in food					Nitrobenzene	CA	RT			RDT	
Acrolein		RT	CT			Cresols (o-, m-, and p-cresol)	CA		CT			Nitromethane	CA					
Acrylamide	CA					Crotonaldehyde	CA					2-Nitropropane	CA					
Acrylonitrile	CA	RT				Cyclopenta[c,d]pyrene	CA					N-Nitrosodiethanolamine (NDELA)	CA					
Aflatoxin B1	CA					Dibenz[a,h]anthracene	CA					N-Nitrosodiethylamine	CA					
4-Aminobiphenyl	CA					Dibenzo[a,e]pyrene	CA					N-Nitrosodimethylamine (NDMA)	CA					
1-Aminonaphthalene	CA					Dibenzo[a,h]pyrene	CA					N-Nitrosomethylethylamine	CA					
2-Aminonaphthalene	CA					Dibenzo[a,i]pyrene	CA					N-Nitrosomorpholine (NMOR)	CA					
Ammonia		RT				Dibenzo[a,l]pyrene	CA					N-Nitrosornicotine (NNN)	CA					
Anabasine					AD	2,6-Dimethylaniline	CA					N-Nitrosopiperidine (NPIP)	CA					
o-Anisidine	CA					Ethyl carbamate (urethane)	CA				RDT	N-Nitrosopyrrolidine (NPYR)	CA					
Arsenic	CA		CT	RDT		Ethylbenzene	CA					N-Nitrososarcosine (NSAR)	CA					
A-α-C (2-Amino-9H-pyrido[2,3-b]indole)	CA					Ethylene oxide	CA	RT			RDT	Nornicotine						AD
Benz[a]anthracene	CA		CT			Formaldehyde	CA	RT				Phenol		RT	CT			
Benz[j]aceanthrylene	CA					Furan	CA					PhIP (2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine)	CA					
Benzene	CA		CT	RDT		Glu-P-1 (2-Amino-6-methylpyrido[1,2-g,3',2'-d]imidazole)	CA					Polonium-210	CA					
Benzo[b]fluoranthene	CA		CT			Glu-P-2 (2-Aminodipyrido[1,2-g,3',2'-d]imidazole)	CA					Propionaldehyde		RT	CT			
Benzo[k]fluoranthene	CA		CT			Hydrazine	CA	RT				Propylene oxide	CA	RT				
Benzo[b]furan	CA					Hydrogen cyanide		RT	CT			Quinoline	CA					
Benzo[a]pyrene	CA					Indeno[1,2,3-cd]pyrene	CA					Selenium		RT				
Benzo[c]phenanthrene	CA					IQ (2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline)	CA					Styrene	CA					
Beryllium	CA					Isoprene	CA					o-Toluidine	CA					
1,3-Butadiene	CA	RT		RDT		Lead	CA		CT	RDT		Toluene		RT			RDT	
Cadmium	CA	RT		RDT		MeA-α-C (2-Amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole)	CA					Trp-P-1 (3-Amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-b]indole)	CA					
Caffeic acid	CA					Mercury	CA				RDT	Trp-P-2 (1-Methyl-3-amino-5H-pyrido[4,3-b]indole)	CA					
Carbon monoxide				RDT		Methyl ethyl ketone		RT				Uranium-235	CA	RT				
Catechol	CA					5-Methylchrysene	CA					Uranium-238	CA	RT				
Chlorinated dioxins/furans	CA			RDT		4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)	CA					Vinyl acetate	CA	RT				
Chromium	CA	RT		RDT		Naphthalene	CA	RT				Vinyl chloride	CA					

- **CA: known or probable human carcinogens** by International Agency for Research on Cancer (IARC), U.S. Environmental Protection Agency (EPA), or National Toxicology Program;
- **CA: possible human carcinogens** by IARC or EPA and/or identified by the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH);
- **RT/CT: adverse respiratory or cardiac effects** by EPA or the Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR);
- **RDT: reproductive or developmental toxicants** by California EPA;
- **AD: abuse liability (addiction)** by a review of the peer-reviewed literature, evidence of at least two of the following measures of CNS activity; Animal drug discrimination; Conditioned place preference; Animal self-administration; Human self-administration; Drug liking; Signs of withdrawal;
- **banned in food** (for smokeless tobacco products).

既存の規制機関に認定された有害物質という観点からの選択
→我が国では？

由来と特性からみた優先候補物質の案

由来	発がん性	非発がん 毒性	生殖毒性	依存性	“魅力” (味)
原料	Arsenic Cadmium Po-210 TSNA	Arsenic Cadmium	Nicotine Arsenic Cadmium	Nicotine	
添加物		Ammonia			Menthol
燃焼 生成	Acetaldehyde 1,3-Butadiene TSNA PAH	Acetaldehyde Acrolein 1,3-Butadiene	Carbonmo nooxide 1,3-Butadiene	Acetaldehyde	

- ・極めて多くの化学物質の混合物であるたばこ製品・たばこ煙のリスク評価に、どのように生かしていくのか？
- ・国によっては添加物のポジティブ/ネガティブリスト、原料・添加物などの規制枠組があるが、我が国では？？
- ・FCTC9/10条、同ガイドラインをどう考慮すべきか？？？