

フィリップモリスインターナショナルのたばこ製品で 使用される添加物*の評価手順

はじめに

喫煙は重大な疾病を引き起こします。すべてのたばこ製品は、添加物の有無に拘わらず、健康に害を与えます。紙巻たばこで使われる添加物を評価する際は、喫煙時にはたばこそのものが危険であることを考慮に入れたうえで評価しなければなりません。

当社の製品に使用される添加物を評価する目的は、ある特定の添加物またはその組み合わせにより、喫煙に伴うリスクが上昇しないことを確認することです。当社の科学的な分析により、特定の添加物の使用が喫煙による危険性を増加させると判断した場合、その添加物は、世界中のフィリップモリスインターナショナルの全商品で使用が禁止されます。

たばこ製品で使われる添加物の試験について、国際的に認められた基準やガイドラインは存在しません。従って、各製造者がそれぞれ適切と思われる方法を定めなくてはなりません。

フィリップモリスインターナショナルでは、自社製品に添加物を使用した場合の受容性を試験・評価するための厳格な検討手順を整備してきました。その手順は、数段階に分かれた一連の評価と判断に基づいており、各段階において試験中の添加物を詳細に分析します。何段階まで進んで試験、評価するかは、使用目的（添加物が燃焼するかどうか

* 「添加物」とは、たばこの葉および他の天然・未加工のたばこの一部を除き、たばこに添加したり、たばこ以外の構成材に使用する物質のうち、たばこ製品の製造・加工に使用された後、最終製品の段階で別の形態に変化しても引き続き存在する全ての物質と定義しています。

フィリップモリスインターナショナルは、キャンディまたはフルーツ風味が風味の大半を占めるたばこ製品が、特に未成年者を惹きつけて普及することに対して規制当局と公衆衛生関係者が持つ懸念を共有し、それらのたばこ製品を禁止する規制を支持します。しかし、今日、それらのたばこ製品を表現する用語で、規制当局と公衆衛生関係者が一貫して使用しているものは存在しません。それによって、混乱が生じたり、誤解を招く可能性があります。この製品情報報告書で提供される情報の中で、風味や「たばこの香り」、または「甘い」、「フルーティ」といった風味についての表現は、完成品の味に占める風味、味わい、香りを記述するものではなく、特に未成年者に訴求する形で完成品の風味に影響するものではありません。これらの表現は、製品情報報告書に記述される様々な風味間の違いやニュアンスを説明する目的でのみ使用されています。

か)、添加物の使用量、現在利用可能な毒性情報によって決まります。当社では、添加物を単独で使用した場合と併用した場合の評価について、同様の手順を取っています。

当社の試験手順は、米国食品医薬品局（FDA）により「食品で使われる食品添加物と色素添加物の安全性評価に関する毒性の原則（Redbook II）¹」において提唱されているアプローチを採用しています。

添加物の化学的特性および予想曝露量に基き、米国食品医薬品局は異なる関与水準（Concern Levels）を設定し、新しい食品添加物を評価する際、異なる水準の毒物学的試験を推奨しています。

添加物の個別試験

上記のアプローチを使って、フィリップ モリス インターナショナルでは、紙巻たばこの添加物を評価するために下記の関与水準を策定しました。私たちは、このアプローチに沿い、当社の製品に使用する添加物と使用する可能性のある新しい添加物を常に評価しています。

関与水準	使用量 (ppm)*	必要とされる毒物学的評価
LEVEL I	< 5	✓ 規制の現状の検討 ✓ 文献の検討 ✓ 煙成分への潜在的な寄与
LEVEL II	5 – 100	✓ LEVEL I 評価 + 煙成分の化学的分析 + 生物学的検定法：遺伝毒性と細胞毒性
LEVEL III	>100	✓ LEVEL I 評価 ✓ LEVEL II 評価 + ラットの亜慢性吸入試験

分析の各段階については、以下で詳しく説明します。

LEVEL I – 規制の現状についての検討

当社製品での使用を考える添加物については、たばこ添加物に対する規制が存在する国で当該添加物を製品に使用できるかどうか規制の現状を調査し、検討します。

LEVEL I – 文献の検討

* ppm はたばこに加えられる添加物を対重量ベースで100 万分の1 単位で表したものです。

当社が使用を考えている添加物について、公表されている文献の毒物学的情報を検討します。主に、食品、化粧品、医薬品等で使われる添加物の毒物学的評価が含まれます。文献を検討した結果、特別に重大な毒物学的な問題がない場合にのみ、添加物の使用を検討します。

LEVEL I – 煙成分への潜在的寄与

上記の検討の結果、毒物学的な問題がなかった場合、続いて、添加物のサンプルが分析され、添加物がたばこ煙に移動または関与する可能性が検討されます。毒物学的評価では、残存物質の煙への移動可能性と潜在的な熱分解生成物の両方が考慮されなければなりません。

紙巻たばこに火がつくと、熱により添加物の一部が熱分解され、これにより添加物は分解または他の化学物質に変わる可能性があります。一部の添加物は熱分解により異なる化学物質に変化し、煙に移動する可能性があります。別の可能性としては、熱分解により生成された異なる化学物質が煙の中にある他の成分と反応し、全く新しい化学物質が発生し、煙に移ることが考えられます。熱分解は、紙巻たばこの煙成分の形成において大きな重要性を有しています。

通常の使用により燃焼する添加物は熱分解法の対象となります。900°C まで熱することにより、燃焼過程で生成される化学物質を分析できます。燃焼されなかった物質、例えばフィルター内で見られる物質は、**purge and trap** として知られる手法の対象となり、100°C まで熱された後、化学的に分析されます。

いずれの手法でも、紙巻たばこの煙に寄与しうる化学物質群を特定できます。続いて、この分析により明らかになった全ての化学物質について毒物学的な面から文献上の検討を行い、たばこ製品に使用することが容認されるかどうか評価します。

LEVEL II – 煙成分の化学的分析

紙巻たばこが燃えると、4000 以上の異なる化学物質が煙の中に放出されます。たばこ煙の化学分析を用い、紙巻たばこの煙成分濃度を添加物を含むものと含まないものとで比較することにより、たばこ添加物の影響を評価することができます。

国際がん研究所 (IARC) や様々な政府機関は、重大な毒性または発がん特性² を有する多くの化学物質を特定しています。これらの化学物質には、たばこ煙の中で見られるものもあります。紙巻たばこから抽出される化学物質についての定量分析は、添加物を含む紙巻たばこと含まない紙巻たばこを比較することにより、添加物の毒性評価において重要な役割を果たします。

この分析は評価手順の中で重要な部分を占める一方で、紙巻たばこ煙の複雑な化学的性質のため、紙巻たばこの全体毒性に及ぼす煙の化学物質の変化の影響を評価することは難しい場合があります。煙の成分にわずかな変化しか見られない場合や、煙の特定成分が増え別の成分は減少するといった場合、こうした影響の評価はさらに難しくなります。

そのため、生物学的検定は煙の生物学的活性を評価するために行われ、化学的・生物学的検定は、評価過程で補足情報を提供します。

LEVEL II – 生物学的検定

たばこ煙の毒性評価は、添加物を含む紙巻たばこから発生するたばこ煙の生物学的活性とその添加物を含まないたばこ煙の生物学的活性を比較検討できるよう改良した短期試験を用いて評価します。

私たちはインビトロ (*in vitro*) 試験バッテリーを使って遺伝毒性と細胞毒性の双方を評価します。他の試験法についても引き続き評価中であり、将来、使用する可能性もあります。

フィリップ モリス インターナショナルでは、以下の標準的な試験バッテリーを、国際標準化機構 (ISO) が定める標準的な喫煙条件下で発生する紙巻たばこ煙を試験するために使います。

遺伝毒性

エームス試験法 (Ames assay) を使います。これは、最も普及している遺伝毒性のスクリーニングツールです。この試験法では、紙巻たばこの抽出物の変異原性の潜在性をバクテリアDNA上で評価します。この試験は、代謝活性化のある場合とない場合で5菌株を用い、主流煙からの全粒子状物質 (TPM)* の検討を行います。

細胞毒性

NRU 試験法 (neutral red uptake assay) を使います。これは標準的で、広く使われている細胞毒性評価のためのインビトロ (*in vitro*) 感受性試験です。この試験法では、哺乳類細胞への紙巻たばこ煙の潜在的な細胞毒性影響 (細胞の血流停滞と死) を評価します。これは、生存細胞の生体染色色素、ニュートラルレッドを取り込み、結合する能力に基づくものです。この試験法では、マウス 3T3 繊維芽細胞が、紙巻たばこ主流煙のガス相の溶媒溶液と水溶液に溶解している全粒子状物質 (TPM*) 抽出物に曝露されます。

LEVEL III – 動物吸入試験

* たばこ煙とは、パットで捕捉可能な固体・液体の液滴である粒子相と、空気、一酸化炭素、窒素、他のガスおよび他の揮発性物質を含むガス気相からなるエアロゾルです。全粒子状物質 (TPM) とは、ケンブリッジパッドとして知られるガラス繊維フィルターに集められる全ての物質を言います。このフィルターは、空気動学的直径が0.1 μm 以上の粒子を99%の捕集効率で捕らえます。

追加情報をインビボ(*in vivo*)吸入試験から得る場合もあります。当社では 100 ppm を超えて使われる全ての添加物について、この試験を行います。これはラットの 90 日間亜慢性吸入試験で、OECDテストガイドライン 413³に沿って、ラットの呼吸器における刺激（細胞毒性）作用と全身への毒性影響を特に重視して行います。

添加物の組み合わせ試験

添加物の単独試験に加え、異なる組み合わせの添加物を使用することに伴う影響についての試験も行います。

添加物の組み合わせ試験では、異なる様々な組み合わせの添加物を上記の関与水準 III で記述した試験法を使って評価しました。この試験は、当社製品で使用する大半の添加物と、煙の化学的性質、生物活性、紙巻たばこの毒性全般に対して推定される添加物の影響を総合的に評価するためのものです。

この研究に基づいて、一連の互いに関係する 4 つの論文がフィリップ モリスの研究者により、「食品と化学毒性」（Food and Chemical Toxicology）誌^{4,5,6,7}上で発表されています。

添加物の組み合わせ試験 – 実験計画

添加物の組み合わせ試験では、異なる組み合わせの添加物を含む 3 つの紙巻たばこ試験グループを実験しました。各グループとも、添加物は 1) 当社の製品において概ね通常の使用レベル、2) 当社の製品において通常の 1.5 倍から 3 倍⁸の使用レベル、という 2 つのレベルで試験されました。この実験計画は下の表で示されます。

紙たばこグループ	添加物
グループ 1	ケーシング (casings) * たばこに加えられるフレーバー (flavourings) ** 再構成たばこ (reconstituted tobacco) で使われる添加物
グループ 2	ケーシング たばこに加えられるフレーバー (flavourings)

* ケーシング (casings) とは、通常、たばこの重さの 0.1% 以上の量で加えられる香り付け添加物であり、一定の味を保つ目的で、異なるたばこの風味を安定させるために使われます。ケーシングは通常、砂糖、リコリス、ココアといった食材です。

** フレーバー (flavourings) とは天然・人工の香り付け添加物であり、紙巻たばこに特徴ある味わいや香りを与えるために使われます。これらの香り付け添加物は、たばこのロッド当たり重量の 0.1% 未満の水準で使用され、企業秘密を守るために、当社の添加物報告書では単一のカテゴリーとしてグループ化されています。

グループ 3	ケーシング メンソール
--------	----------------

この実験で取り上げた 333 の添加物は、当社が世界中で販売している紙巻たばこで使用されている代表的な添加物です。

試験用紙巻たばこと当該添加物を含まない同様の対照紙巻たばこが比較されました。たばこフィルターの重さは一定に保たれ、全ての紙巻たばこは類似の燃焼特性を有するようにしました。従って、試験用紙巻たばこに添加物が加えられる場合は、たばこの量は相対的に減少しました。

試験用と対照用の紙巻たばこは ISO Standard 3308 (1991) に沿って自動喫煙機により測定され、下記のとおり、煙はその化学物質と様々な生物学的検査による比較が行われました。

添加物の組み合わせ試験 – 煙の化学物質試験

煙の化学分析では、国際がん研究機関 (IARC) や多くの政府機関が重大な毒性または発がん性²を有すると特定した化合物のリストに基づき、主要な煙成分の全体濃度が添加物の組み合わせにより影響を受けたかどうかを判定しました。全体で 51 の成分が測定され、この中には、たばこに特有の N-ニトロサミン、ベンゾフィレンと他の多環式芳香族炭化水素、ヒ素と他の金属、複数のアルデヒドが含まれました。タール、ニコチン、水分、一酸化炭素の含有量も測定されました。

添加物の組み合わせ試験から得られたデータより、全粒子状物質(TPM)*が等量になるよう調整し、試験用紙巻たばこ (添加物を含む) と対照紙巻たばこ (添加物を含まない) を比較し、煙の中の特定成分の増減が明らかになりました。例えば、たばこに特有の N-ニトロサミンとフェノールという 2 つの主要な生物活性を有する煙の成分は、添加物を含む紙巻たばこの煙の中で顕著に減少しました。一方で、カドミウムとシアン化水素の量は、添加物を含む紙巻たばこの煙の方が増えました。全粒子状物質が等しくなるよう煙成分の量を正規化したところ、添加物を含む紙巻たばこから発生する煙のほとんどの化合物が全体として減少していることが観察されました。このことは、たばこそのものから生じる煙の化合物より添加物から発生する煙成分の方が少ないことを示唆している可能性があります。しかし、観察された変化は相対的に小さく、通常の紙巻たばこ同士の変動の範囲内に収まる可能性があります。当社はここで、添加物を含む紙巻たばこが、添加物を含まない紙巻たばこよりも毒性が低いと示唆しているのではないことを注記しておきます。

* TPM の定義は、4 ページの脚注をご参照ください。

添加物の組み合わせ試験 – 生物学的試験

添加物がたばこ煙の毒性に影響するかどうかを判断するために、次の 3 つの生体試験法が使われました。

1. エームス(Ames) 試験 (バクテリア変異毒性) : バクテリア DNA 上で紙巻たばこ煙からの抽出物の変異原性を判断するためのインビトロ(*in vitro*)試験。
2. NRU 試験 (Neutral Red Uptake Assay (細胞毒性)) : 哺乳類細胞での紙巻たばこの細胞毒性 (細胞の血流停滞と死) の影響を評価するためのインビトロ(*in vitro*)試験。
3. ラットの 90 日間の亜慢性吸入試験 (吸入毒性) : 生きたラットの生理機能、特に呼吸器への煙の影響を評価するためのインビボ(*in vivo*)試験。

これらのデータは、上記試験の感受性と特殊性において、紙巻たばこに添加物を加えてもバクテリア変異原性、インビトロ(*in vitro*)細胞毒性、吸入毒性のいずれも増加しなかったことを示しました。

添加物の組み合わせ試験 – 結果

添加物の組み合わせ試験では、333 の添加物の潜在的な影響について、3 つの異なる組み合わせで、当社ブランドの通常の使用量と同等またはそれを超える量のレベルで評価しました。いくつかの煙成分では量の変化が観察されたものの、それらの添加物は、3 つの異なる最先端の生物学的検出法で測定した結果、煙の生物活性において検出可能な影響は何も出ませんでした。

添加物同士の潜在的な相互作用は、この試験の実験計画上は検出できる可能性もありました。しかし、データからは試験時の添加物同士の相乗作用は何も示されませんでした。その結果、この試験では、たばこ添加物が通常よりも高い水準で使われた場合でも、煙の毒性が増加しなかったと結論づけられたのです。

試験結果は、下記の通り要約されます。

試験	結果
煙の成分試験	複数の煙成分は偶発的に増減。TPM* 対等ベースでは、添加物の入った紙巻たばこでほとんどの成分が減少。
遺伝毒性	検出可能な増加は認められない。
細胞毒性	検出可能な増加は認められない。

* TPM の定義は、4 ページの脚注をご参照ください。

吸入毒性	検出可能な増加は認められない。
------	-----------------

添加物組み合わせについての他の研究

当社の添加物組み合わせ試験の結果は、公表されている専門誌上での他のデータと一致するものです。例えば、Gaworski et al.は、米国のLorillard社が使用する 172 のフレーバー添加物の評価を、ラットの 13 週煙吸入試験で行いました⁹。試験用紙巻たばこ（フレーバー添加物が入っている）は、類似の構造とブレンド、ケーシングの対照紙巻たばこ（フレーバー添加物が入っていない¹⁰）と比較されました。フレーバー添加物は何ら影響がなかったことを、データは示しました。生物学的変化の特徴も程度も、ラットを使ったたばこ主流煙の吸入試験で通常出てくる結果と、違いは確認されませんでした。

公表されている同様の研究として、Gaworski et al.は、150 のフレーバー添加物をマウスの皮膚塗布試験¹¹で評価しました。4 つの異なる組み合わせの添加物が試験用紙巻たばこに加えられ、対照紙巻たばこ（添加物を含まない）と比較されました。その結果、フレーバー添加物は、腫瘍の促進に関して何ら検出可能な実質的影響を示しませんでした。

別の研究で、Chepiga et al.¹²は、米国で販売されている商業用の紙巻たばこ（アメリカンブレンドタバコ）を、フレーバー添加物を含まない試験用紙巻たばこと比較しました。研究者は、市販の紙巻たばことケンタッキーレファレンスたばこの間では、比較可能なタールの放出について煙成分の量と生物活性の差は特になかったと報告しています。

Baker et al.は、煙の化学物質と生物学的検定法の両方で添加物を評価し、紙巻たばこの主流煙の生物学的特性の様々な側面に関して 482 のたばこ添加物の影響を概説しました^{13,14,15}。添加物は、19 本の試験用紙巻たばこに通常の最高使用水準またはそれ以上で、3 つの実験用たばこ群に様々な組み合わせで加えられました。これらの紙巻たばこが喫煙されると、添加物の多くの組み合わせが大半の煙成分濃度に影響しなかった一方で、対照紙巻たばこと比べ、煙成分が増減した組み合わせもありました。より高い濃度のカルボニルがいくつかの試験用紙巻たばこで観察され、ホルムアルデヒドは最も上昇（最大で 68%）しました。ホルムアルデヒドの発生は恐らく砂糖、セルロース、他の多糖類の熱分解によるものだと報告されています。しかし、使われた生物学的検出法（2 つの遺伝毒性検査と 1 つの細胞毒性検査）の感受性と特殊性の範囲内において、紙巻たばこ煙の粒子状物質の活性度は添加物を加えても変化していません。また、ラットの 90 日の亜慢性吸入試験では、たばこ煙への曝露による反応は試験用と対照紙巻たばこで区別できませんでした。

たばこ添加物についての他の評価

1993年12月と1998年3月、6人の独立した研究者のグループが、米国のたばこ大手4社が使用している全ての添加物を検討しました。フィリップモリスインターナショナルで現在使用されている添加物も、1つを除いて全てこの調査の対象となりました。

研究者は、紙巻たばこ煙と添加物の熱分解に関する広範囲な化学・生物学上の研究を行った上で、「添加物が原因と考えられる有害な影響を示す発見は何もなかった」と述べています¹⁶。

1998年の報告書では、「紙巻たばこ添加物が最大量加えられたとしても、たばこ葉の成分と同等または同一の化学的構成を有すこととなり、自然のたばこで起きるように、類似の熱分解生成物を作り出すか、または揮発する。したがって、最大量の添加物がたばこ煙の構成を大きく変えることはない。数が最も多い添加物は、たばこに微量加えられるフレーバーである。ほとんどのフレーバーは熱分解せずに気化し、副流煙で失われるかフィルターに捕捉されるため、主流煙における濃度は毒物学的には非常にわずかである」と記されています。

研究者の結論は、

「添加物と熱分解生成物の性質、量、及び紙巻たばこから煙に移行する移行率の試験、および、添加物の有無による紙巻たばこ煙の安全性を評価する生物学的検査に基づき、著者らは、米国の4大製造者により使われる紙巻たばこの添加物は、使用条件下での危険はないと結論付ける」というものです。

結論

私たちは、当社製品で使用している全ての添加物を常に評価しています。文献検討の他、多くの個別添加物と組み合わせた添加物の広範囲な試験を行ってきています。

これらの評価結果に基づいて、私たちが使用する添加物は、当社が使用する使用量において、当社製品の全体的な毒性を高めるものではないと判断いたします。

¹ 現在の当社の試験手続きは 1999 年に導入したもので、米国食品医薬品局（FDA）食品安全応用栄養センターの 1993 年度版ドラフト・レッドブックII に基づいています。FDA レッドブックの最新版につきましては、<http://www.cfsan.fda.gov/~redbook/red-toca.html> をご参照ください。

² 国際がん研究所（IARC）につきましては、<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> をご参照ください。また、カナダ保健省に關しては、http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/tobac-tabac/legislation/reg/indust/constitu_e.html をご参照ください。

³ 現在の当社の試験手続きは 1999 年に導入したもので、米国食品医薬品局（FDA）食品安全応用栄養センターの 1993 年度版ドラフト・レッドブックII に基づいています。FDA レッドブックの最新版につきましては、<http://www.cfsan.fda.gov/~redbook/red-toca.html> をご参照ください。

⁴ Carmines EL 著「紙巻たばこの添加物の影響評価 パート 1 — 紙巻たばこのデザイン、試験アプローチおよび試験結果概説」（「食品と化学毒性」誌 2002 年 40 (1) 77 ページ～91 ページ）

⁵ Rustemeier K, Stabbert R, Haussmann HJ, Roemer E, Carmines EL 著「紙巻たばこの添加物の影響評価 パート 2 — 主流煙の化学成分」（「食品と化学毒性」誌 2002 年 40 (1) 93 ページ～104 ページ）

⁶ Roemer E, Tewes FJ, Meisgen TJ, Veltel DJ, Carmines EL 著「紙巻たばこの添加物の影響評価 パート 3 — *in vitro* 遺伝毒性および細胞毒性」（「食品と化学毒性」誌 2002 年 40 (1) 105 ページ～111 ページ）

⁷ Vanscheeuwijck PM, Teredesai A, Terpstra PM, Verbeeck J, Kuhl P, Gerstenberg B, Gebel S, Carmines EL 著「紙巻たばこの添加物の影響評価 パート 4 — 亜慢性吸入毒性」（「食品と化学毒性」誌 2002 年 40 (1) 113 ページ～131 ページ）

⁸ メンソールについては、試験用紙巻たばこに通常を上回る使用レベルが物理的に取り入れられなかったため、通常の使用レベルに限って試験されました。

⁹ Gaworski CL, Dozier MM, Heck JD, Gerhart JM, Rajendran n, David RM, Brennecke LH, Morrissey R. 著「紙巻たばこのフレーバー添加物の毒性評価 — ラットの 13 週間吸入暴露」（「吸入毒性」1998 年 10 : 357-381）

¹⁰ フィリップ モリス インターナショナルの研究とは異なり、吸入毒性の差異があれば、フレーバー添加物だけに原因を特定できるよう、糖分および保湿剤の濃度にはばらつきはありませんでした。

¹¹ Gaworski CL、 Heck JD、 Bennett MB、 Wenk ML 著「紙巻たばこのフレーバー添加物の毒性評価 — SENCAR マウスの紙巻たばこ煙凝縮物肌塗布バイオアッセイ」 (「毒物学」 1999年11月29日 139(1-2) : 1-17)

¹² Chepiga TA、 Morton MJ、 Murphy PA、 Avalos JT、 Bombick BR、 Doolittle DJ、 Borgerding MF、 Swauger JE 著「米国紙巻たばこ市場における代表的サンプルとケンタッキーレファレンスたばこ2種 (K1R4F および K1R5F) との主流煙化学物質および変異原性の比較」 (「食品と化学毒性」誌 2000年10月号 38(10) : 949-62)

¹³ Baker RR、 Massey ED、 Smith G 著「煙の化学物質と毒性に関するたばこ添加物の影響概説」 (「食品と化学毒性」誌 2004年 a 42 付録 : S53-83)

¹⁴ Baker RR、 Pereira da Silva JR、 Smith G 著「煙の化学物質に関するたばこ添加物の影響パート2 — ケーシング添加物」 (「食品と化学毒性」誌 2004年 b 42 付録 : S39-52)

¹⁵ Baker RR、 Pereira da Silva JR、 Smith G 著「煙の化学物質に関するたばこ添加物の影響パート1 — フレーバーおよび添加剤」 (「食品と化学毒性」誌 2004年 c 42 付録 : S3-37)

¹⁶ Doull J、 Frawley、 J.P. George、 W.J. Loomis T.A.、 Squire R.A. 著「紙巻たばこ製造におけるたばこ添加物の安全性評価」 (1993年12月、Covington & Burling ワシントン DC オフィスに提出された) および Doull J、 Frawley、 J.P. George、 W.J. Loomis T.A.、 Squire R.A.、 Taylor S.L. 著「紙巻たばこ製造におけるたばこ添加物の安全性評価」 (1998年3月、Covington & Burling ワシントン DC オフィスに提出された)