

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
分担研究報告書

個人輸入たばこ主流煙中のたばこ特異的ニトロソアミン類の分析

研究分担者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院  
研究分担者 内山 茂久 国立保健医療科学院  
研究分担者 井埜 利博 群馬パース大学  
研究分担者 樺田 尚樹 国立保健医療科学院  
研究協力者 大久保忠利 国立保健医療科学院

### 研究要旨

2011年10月のたばこ製品の値上げ直後、我が国では、安価な個人輸入たばこの購入が社会問題となった。一方、このような経緯で購入したたばこ製品は、必ずしも国産品と同一の原材料や製法での製品であるとは限らないため、使用した場合喫煙者への健康影響も未知数となる。そこで、国内で販売されている製品（MILD SEVEN ORIGINAL）と同一銘柄の海外産たばこ製品を上記と同様の手段で購入し、ISO法及びHCI法の両喫煙法で主流煙を捕集し、その主流煙中の4種のたばこ特異的ニトロソアミン（Tobacco specific nitrosamine : TSNA）分析を行い、比較した。たばこ1本当りの各TSNA量はISOで、NNNが61.6–79.7 ng（平均68.8 ng）、NNKが43.7–58.9 ng（平均52.5 ng）、NATが74.8–99.2 ng（平均83.1 ng）、NABが17.8–24.0 ng（平均20.1 ng）そして総TSNAが202–258 ng（平均225 ng）であり、すべてのTSNA濃度範囲、平均値ともに国産のMILD SEVEN ORIGINALの結果より高値であった。また、HCIではNNNが136–174 ng（平均151 ng）、NNKが97.1–144 ng（平均116 ng）、NATが171–205 ng（平均181 ng）、NABが36.6–48.7 ng（平均42.4 ng）そして総TSNAが443–548 ng（平均490 ng）であり、ISO条件と同様にすべてのTSNA濃度範囲、平均値ともに国産のMILD SEVEN ORIGINALの結果より高値であった。以上のように個人購入したたばこ製品が必ずしも国産品を同等の品質でないことから、価格面からの比較での購入は避ける必要がある。

### A 目的

2010年10月の値上げ以降国内たばこ製品は一時的にはあるが販売量が減少した。これは値上げ前の買い溜めや値上げ後の買い控えが大きく影響したものと考えられるが、これら以外にもたばこ製品の販売量減少の一つとして安価な海外製品購入も挙げられる。現在、インターネットの普及により海外から国内製品に比して安価なたばこ製品が個人で簡単に購入できるようになった。特に個人輸入を代行する業者の存在がこれを

後押ししており、購入者は直接海外の販売業者を紹介することなく、簡便に購入が行える状況である。また、購入希望者は、国外で国内製品と同等銘柄の海外産たばこ製品が安価に販売されているため、これを購入していると考えられる。今後、さらにたばこ税の税率が上昇することで、個人輸入たばこの購入が増加する可能性もある。

一方で、これら同銘柄製品が国内製品と同等の品質を維持しているかは不明であり、それ故喫煙した場合の健康影響も推測し難い。これまでに研

究分担者らは、個人輸入希望者と同様にインターネット上の複数の代行業者を通じて国内販売されているたばこ銘柄を購入し、その主流煙中成分の化学分析と変異原性試験及び葉中成分の分析を行った[1]。その結果、主流煙中のタール、ニコチン、一酸化炭素量は、国産たばこと個人輸入たばこの大きな差異は認められなかった。しかし、たばこ葉中のたばこ特異的ニトロソアミン類 (Tobacco specific nitrosamines: TSNA) では、個人輸入たばこが2倍近く高い結果となった。TSNAは、たばこ葉に含有されているニコチン、ノルニコチン、アナバシン、アナタバシンの4種のアルカロイドが、たばこの生産時のたばこ乾燥・保存期間において亜硝酸や硝酸と反応して、*N*'-nitrosornicotine (NNN), 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), *N*'-nitrosoanatabine (NAT) と *N*'-nitrosoanabasine (NAB) となった化合物の総称である。4種のTSNAのうち、NNKとNNNはIARCの発がん性リスク一覧においてグループ1 (The agent is carcinogenic to humans. ; ヒトに対する発がん性が認められる) に、NATとNABはグループ3 (The agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans. ; ヒトに対する発がん性が分類できない) に分類されており、紙巻たばこ製品の有害物質として、低減化、含有量規制が望まれている。そこで今年度は、主流煙中の4種類のTSNAの分析を行った。

## B 方法

### (1) たばこ試料と試薬

たばこ試料はインターネット上の個人輸入代行業者を通じて購入した。購入したたばこ銘柄は国内で販売されているものと同一の名称もしくは類似名を冠した製品 (MILD SEVEN ORIGINAL) とし、5業者から5銘柄となった。販売元は、韓国、マレーシア、タイの合計3ヶ国で、製品に表記されていた製造元及び工場は3ヶ国で

あった (表1)。内容物は全ての製品で20本の紙巻たばこであった。また、外観上では外箱の注意書き等いくつかの違いがあるものの、内容物は同一形状の製品であった。また、比較試料として国内で販売されるMILD SEVEN ORIGINALについても主流煙TSNAの分析を行った。

測定対象物質のNNN, NNK, NATとNABおよびTSNAの重水素体 (NNN-*d*<sub>4</sub>, NNK-*d*<sub>3</sub>, NAT-*d*<sub>4</sub>, NAB-*d*<sub>4</sub>) はToronto Research Chemicals製を使用した。アセトニトリルはSigma-Aldrich製のHPLC用を、HPLCと試薬調製用の純水にはMillipore製のMilli-Qシステムを使用した。

### (3) たばこ主流煙の捕集及びSTNA分析

たばこ主流煙の捕集方法は、分担報告書「WHO TobLabNetラウンドロビン研究—たばこ主流煙中ベンゾ[a]ピレンの分析—」に準じ、ISO法とHCl法で行った [2, 3]。また、主流煙中の4種類のTSNAの分析は、杉山らの報告に準じて行った[4]。

## C 結果及び考察

表2にたばこ主流煙中TSNAの分析結果を示す。

たばこ1本当りの各TSNA量はISOで、NNNが61.6–79.7 ng (平均68.8 ng), NNKが43.7–58.9 ng (平均52.5 ng), NATが74.8–99.2 ng (平均83.1 ng), NABが17.8–24.0 ng (平均151 ng) そして総TSNAが202–258 ng (平均20.1 ng) であり、すべてのTSNA濃度範囲、平均値ともに国産のMILD SEVEN ORIGINALの結果より高値であった。また、HClではNNNが136–174 ng (平均151 ng), NNKが97.1–144 ng (平均116 ng), NATが171–205 ng (平均181 ng), NABが36.6–48.7 ng (平均42.4 ng) そして総TSNAが443–548 ng (平均490 ng) であり、ISO条件と同様にすべてのTSNA濃度範囲、平均値ともに国産のMILD SEVEN ORIGINALの結果より高値であった。また、ISO, HCl法で捕集したTSNA量は、個人輸入たばこが高

い結果となり、稲葉らが報告した個人輸入たばこのたばこ葉中のTSNA量の分析結果（表3）と同様の傾向であった。

以上の結果は、国内で販売されるMLD SEVEN ORIGINALと海外で販売される同製品は、有害成分であるTSNA量が異なることが確認され、さらに海外製品の濃度が高いことも分かった。現在、個人輸入での海外たばこの購入は、たばこ税を支払うと国内価格とほぼ同じになり、TSNA量が高いことを鑑みると購入を控えることが良いと考えられた。

なお、MILD SEVEN ORIGINALを販売する日本たばこ産業のホームページにおいて、「海外で販売するたばこ銘柄は、各ブランドの基本的な味、香りは国内製品と同一であるが、各国の嗜好にあわせて製品仕様を微調整している場合がある」と明記されていた。

#### D 結論

主流煙中のTSNA量について個人輸入たばこ（MILD SEVEN ORIGINAL）と国内産たばこと比較したところ、個人輸入たばこの方が高値であった。この結果は、考慮すべき結果であり、また今後のたばこ税の増税時に、海外産のたばこを個人輸入で購入することは、有害成分の曝露が高い可能性があることを念頭に購入は控える必要がある。

#### E 引用文献

- [1] 稲葉洋平, 内山茂久, 緒方裕光, 櫻田尚樹.  
個人輸入たばこの測定, 厚生労働科学研究費補助金 第3次対がん総合戦略研究事業 たばこ規制枠組条約に基づく有害化学物質の国際標準化試験法及び受動喫煙対策を主軸とした革新的ながん予防に関する研究 (H21-3次がん一般-005) 平成23年度 総括・分担研究報告書, 35-40, 2012.

- [2] ISO 4387. Cigarettes – Determination of total and nicotine-free dry particulate matter using a routine analytical smoking machine. 3<sup>rd</sup> ed., International Organization for Standardization, 2000.
- [3] T-115. Determination of tar, nicotine and carbon monoxide in mainstream tobacco smoke, Health Canada, 1999.
- [4] Sugiyama K, Inaba Y, Ohkubo T, Uchiyama S, Takagi Y, Kunugita N. Determination of tobacco-specific *N*'-nitrosamines in mainstream smoke from Japanese cigarettes. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2012;67:423-430.

#### F 研究発表

総括研究報告書に一括記載した。

#### G 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 個人輸入たばこの諸元

試料名	A	B	C	D	E	F
パッケージ表示名	MILD SEVEN ORIGINAL	MILD SEVEN ORIGINAL	MILD SEVEN ORIGINAL	MILD SEVEN SKY BLUE	MILD SEVEN ORIGINAL	MILD SEVEN ORIGINAL
輸入元	韓国	韓国	韓国	タイ	マレーシア	
製造元	日本たばこ		日本たばこ			日本たばこ
原産地	日本					日本
製造工場				フィリピン工場	マレーシア製	日本
定価 (10箱)	3200円		2800-3300円 (カートン数で変動)	3800円	3100円	4100円
表示言語	韓国	英語	英語	フィリピン	英語	日本
タール (外箱表示, mg)	10		10			10
ニコチン (外箱表示, mg)	0.7		0.8			0.8
箱の形状	丸みのある箱	角張った箱	角張った箱	ソフト箱	丸みのある箱	ソフト箱
箱の色	濃いブルー	濃いブルー	濃いブルー	タバコの有害性写	薄いブルー	全面ブルー
中のアルミ紙		光沢あり		光沢あり	マイルドセブンマーク付	
免税表記	Duty Free	for DUTY FREE s€	for DUTY FREE s€	FOR EXPORT ONLY		
たばこの長さ (mm)	84	84	84	84	84	84
オーバーラップ (mm)	30	30	30	32	32	30
Butt Length (mm)	33	33	33	35	35	33
穴の本数 (本)	1	1	1	2	2	1
穴の数 (個)	46	46	46	46	46	46
たばこ重量 (mg/本)	888	892	883	847	889	927
全フィルター+紙 (重さ/長さ)	285 mg/25mm	283 mg/25 mm	282 mg/25 mm	281 mg/27 mm	293 mg/26 mm	284 mg/24 mm
白フィルター (重さ/長さ)	75 mg/15 mm	78 mg/15 mm	76 mg/15 mm	88 mg/17 mm	89 mg/16 mm	81 mg/15 mm
活性炭フィルター (重さ/長さ)	94 mg/10 mm	90 mg/10 mm	93 mg/10 mm	75 mg/10 mm	84 mg/10 mm	89 mg/9 mm
紙 (mg)	115	115	113	118	120	114
たばこ葉 (mg)	603	609	601	567	596	623

表2 個人輸入たばこの主流煙中のTSNA量 (n = 5)

ISO 法

Brand	TSNA (ng/cigarette)									
	NNN	SD	NNK	SD	NAT	SD	NAB	SD	Total	SD
A	61.6 ± 4.1		43.7 ± 5.4		78.7 ± 4.0		17.8 ± 0.7		202 ± 11.	
B	69.9 ± 3.6		58.9 ± 8.6		79.7 ± 4.7		20.0 ± 1.6		228 ± 9.8	
C	67.5 ± 7.0		48.8 ± 5.1		83.2 ± 4.8		18.7 ± 1.7		218 ± 18.	
D	65.4 ± 2.7		55.8 ± 2.3		74.8 ± 2.0		20.1 ± 0.9		216 ± 5.0	
E	79.7 ± 3.6		55.4 ± 3.5		99.2 ± 5.3		24.0 ± 1.8		258 ± 11.	
F	49.7 ± 3.8		29.3 ± 2.9		66.6 ± 2.6		15.9 ± 1.5		162 ± 9.0	

HCI 法

Brand	TSNA (ng/cigarette)									
	NNN	SD	NNK	SD	NAT	SD	NAB	SD	Total	SD
A	137 ± 9.4		99.6 ± 7.0		173 ± 9.1		36.6 ± 3.6		446 ± 25	
B	147 ± 18.		120. ± 12.		172 ± 15.		40.7 ± 3.7		479 ± 48	
C	136 ± 5.0		97.1 ± 7.6		171 ± 8.7		38.6 ± 2.6		443 ± 15	
D	159 ± 6.6		144. ± 13.		181 ± 11.		48.7 ± 1.1		533 ± 18	
E	174 ± 16.		121. ± 5.4		205 ± 9.6		47.7 ± 2.5		548 ± 24	
F	117 ± 11.		69.0 ± 4.4		151 ± 8.2		35.3 ± 2.6		373 ± 20	

表3 個人輸入たばこのたばこ葉中 TSNA 量 (n = 5)

Brand	TSNA (ng/cigarette)									
	NNN	SD	NNK	SD	NAT	SD	NAB	SD	Total	SD
A	619 ± 11.		229 ± 20.		535 ± 6.9		59.3 ± 2.2		870 ± 22	
B	688 ± 13.		274 ± 19.		586 ± 6.4		65.7 ± 1.2		982 ± 19	
C	739 ± 11.		254 ± 24.		567 ± 13.		48.7 ± 2.0		966 ± 22	
D	786 ± 8.3		422 ± 3.3		725 ± 9.7		84.0 ± 1.7		1144 ± 12	
E	827 ± 20.		374 ± 16.		683 ± 12.		78.5 ± 0.4		1169 ± 27	
F	551 ± 33.		116 ± 4.5		480 ± 19.		48.2 ± 5.8		744 ± 33	

WHO Technical Report Series, No. 955  
WHO 技術報告書 シリーズ 955

WHO Study Group on Tobacco Product Regulation

WHO たばこ製品の規制に関する研究部会

Report on the Scientific Basis of Tobacco Product Regulation

たばこ製品の規制に関する科学的な基礎についての報告書

# 目 次

1. はじめに
  - 1.1 背景
  
2. **TobReg** グループの科学的勧告：操作にたばこを必要とせず、呼吸器にニコチンを送達することを目的に設計されたデバイス
  - 2.1 序
  - 2.2 ENDS の定義
  - 2.3 種類及び流通
  - 2.4 ニコチン以外の物質
  - 2.5 肺への送達に関する懸念
  - 2.6 ENDS マーケティングの根拠としてのニコチンによる習慣性
  - 2.7 ENDS はニコチン置換療法ではない
  - 2.8 ニコチン置換療法としての ENDS の可能性
  - 2.9 規制状況
  - 2.10 その他の懸念材料
  - 2.11 まとめ
  - 2.12 規制政策のための勧告
  - 2.13 規制認可に必要な臨床試験とその他の研究の勧告
  - 2.14 References
  
3. 無煙たばこ中の発がん性物質に対する規制値の設定に関する報告
  - 3.1 背景
  - 3.2 無煙たばこ中に存在する発がん性物質
  - 3.3 たばこ特異的ニトロソアミンと多環芳香族炭化水素
  - 3.4 無煙たばこ中に存在する発がん性物質の地域による違い
    - Table 1. Concentrations of tobacco-specific N-nitrosamines in selected smokeless tobacco products ( $\mu\text{g/g}$  dry weight of tobacco)
    - Table 2. Concentrations of tobacco-specific nitrosamines (TSNA) and benzo[a]pyrene in smokeless tobacco products purchased in the United Kingdom and elsewhere
    - Table 3. Concentrations of tobacco-specific nitrosamines (TSNA) and benzo[a]pyrene in smokeless tobacco products sold in the United States
  - 3.5 規制の標的
  - 3.6 規制用の測定基準の選定
  - 3.7 無煙たばこ中のたばこ特異的ニトロソアミン及びベンゾ [a] ピレンの達成可能な濃度の選定

3.8 規制上の検討事項及び規制値・検査結果の公衆への伝達

3.9 勧告

3.10 謝辞

3.11 References

#### 4. 総合勧告

4.1 電子ニコチン送達システム（ENDS）：規制勧告及び研究ニーズ

4.2 無煙たばこ：発がん性成分に対する規制値の設定



## 1. はじめに

WHOの「たばこ製品規制に関する研究部会（Study Group on Tobacco Product Regulation：TobReg）」第5回会議が2008年11月12～14日、南アフリカのダーバンで開催されました。TobRegはWHO事務局長に対して、たばこ製品規制に関する加盟国向けの科学的に健全で根拠に基づく勧告を提供するよう、委任されています。「たばこの規制に関する世界保健機関枠組条約（WHO Framework Convention on Tobacco Control）」の第9条及び第10条の規定に沿い、TobRegは、公衆衛生に重大な問題をもたらす、たばこ規制の方針に関して疑問を提起するたばこ製品の規制に関する取組み方法を明らかにしています。

この第5回会議では、「電子たばこの規制」、「無煙たばこの毒性物質」、「手巻き（roll-your-own）たばこ」、「禁煙補助として販売されている製品」、「煙中の粒子」、及び「メンソール」について検討されました。会議に続き2008年9月19日にWHOプレスリリースを発行し、電子たばこは正しい禁煙療法とは考えられないとの主張を発表しました。このプレスリリースでは、電子たばこが安全で有効なニコチン置換療法（NRT）であることを示す頑健でピアレビューされた研究はこれまで実施されておらず、禁煙目的でのこれら製品の販売を裏付ける証拠はない、と指摘しています。

本レポートには、この第5回会議で研究部会が下した、以下の2製品に関する結論及び勧告を述べます。このいずれの製品も、公衆の健康に有害な可能性があり、その宣伝、販売及び使用の規制が不十分です。

- ・電子ニコチン送達システム（electronic nicotine delivery systems：ENDS）：たばこの燃焼産物を伴わず、ニコチンと他の物質を肺に直接送達するシステム。
- ・無煙たばこ製品：世界の様々な地域で販売されており、その成分と発がん性も大きく異なっています。

本レポートの以下2つの項に、各製品に関する研究部会の勧告を示します。総合的な勧告を4項に要約しています。

### 1.1 背景

たばこ製品の規制はたばこ規制に不可欠であり、「たばこの規制に関する世界保健機関枠組条約」によりその第9条、第10条、及び第11条の規定の中で支持されています。規制をすることで、たばこ製品を理解し、その製造、包装、ラベル、流通に関する意味のある監視を行うことによって、公衆衛生の目的を果たすことができます。上記条項の実行を導く原理に科学的根拠があることで、各条に述べられる規制の実施が相乗的かつ相互に強化されます。

たばこ製品の規制には、試験、測定、及び結果開示の義務付け、さらにその包装とラベルの規制による、たばこ製品の含有物及び排出物の規制が含まれます。たばこ製品の製造、並びにその設計、含有物、排出物に関する規制の強化、さらには流通、包装、ラベルの規制の強化には、公衆衛生の保護及び促進を目的とした政府による監督が必要です。

化学消費者製品は、通常、製品が示す危険性、生じる可能性がある曝露、使用パターン、及び製造業者のマーケティングメッセージに関する科学的根拠を審査した後に規制されます。多くの管轄官庁は製造業者に対し、その有害性に従って製品を分類し表示すること、有害な含有物を管理すること、又はそのような製品の広告、販売促進及び後援を制限することを義務付けています。ENDS はニコチンと他の物質を送達しますが、たばこ自体は含まれていません。また、無煙たばこは家内工業で生産されていたり、エンドユーザーにより大幅に改造されたりしています。したがって、これらはたばこ製品に関する国の規制範囲外にある場合もあるために、規制がきわめて難しくなっています。にもかかわらず、これらは人気を得ており、また、紙巻たばこを喫煙するための代替品として販売されているという事実があります。このことは、それら製品の特性を評価し、規制し、使用を制限するための適切な教育プログラムを確立する必要があることを示唆しています。

TobReg は、たばこ製品規制に関連する話題の科学的証拠を審査し、たばこ規制における規制上のギャップを埋めるために必要な研究を特定しています。研究部会は、製品規制、たばこ依存症の治療、たばこの含有物及び排出物の検査分析に関する、米国及び世界的な科学の専門家から構成されています。たばこ製品規制における本機構の活動に対し加盟国からも注目を得るため（これはたばこ規制の複雑な領域の1つですが）、本研究部会は WHO の正式な一員として、事務局長を通じて WHO 執行理事会に報告しています。

本レポートに含まれている勧告、並びにその他の勧告及び意見書が、「たばこの規制に関する世界保健機関枠組条約」の製品規制条項を実施している国々に役だってくれることを、当研究部会は願います。

## 2. TobReg 部会の科学的勧告：操作にたばこを必要とせず、呼吸器系にニコチンを送達することを目的に設計された機器

### 2.1 序

本科学的勧告では、呼吸器にニコチンを送達するよう設計された電子ニコチン送達システム (ENDS) について述べます。この名称には、たばこ由来物質を含みながら、その操作にはたばこを必要としない製品が含まれます。ENDS は「電子たばこ (electric cigarette)」, 「e シガロ (ecigar)」, 「電子スモーク (electro-smoke)」, 「グリーン・シグ (green cig)」, 「スマートスモーカー (smartsmoker)」など様々な商標と形容的表示で販売されています。

ENDS は公衆衛生に重大な問題をもたらし、たばこ規制の方針と規制に関して疑問を提起することから、今回の勧告を発表することとしました。まず製造業者は、ENDS に使用している化学物質を十分には開示していません。その排出物と実際のヒト曝露に関するデータも僅かです。健康に及ぼす影響も試験されていません。それらの販売と使用によっては、公共の場での喫煙の禁止が決定されるかもしれま

せん（これは重要なたばこ規制介入です）。禁煙に有効性が証明されている製品ではなく、証明されていない機器を提案した場合、禁煙の努力が台無しになるおそれもあります。さらに、小児などの非喫煙者にとっては、その外観と販売方法からタバコ製品の安全な代替品のように見えますから、たばこの使用を防ぐという取り組みも台無しになるかもしれません。

ENDS はインターネットを通じて全世界で販売されており、また一部の国々では消費者に直接販売されています。未規制の ENDS は、主には（本製品の最大の製造国である）中国から、ほとんどの WHO 加盟国の市場に急速に浸透しています。このようにほとんど未規制の製品の入手性が高まっていることについては、合理的な規制方針によって対応する必要があります。

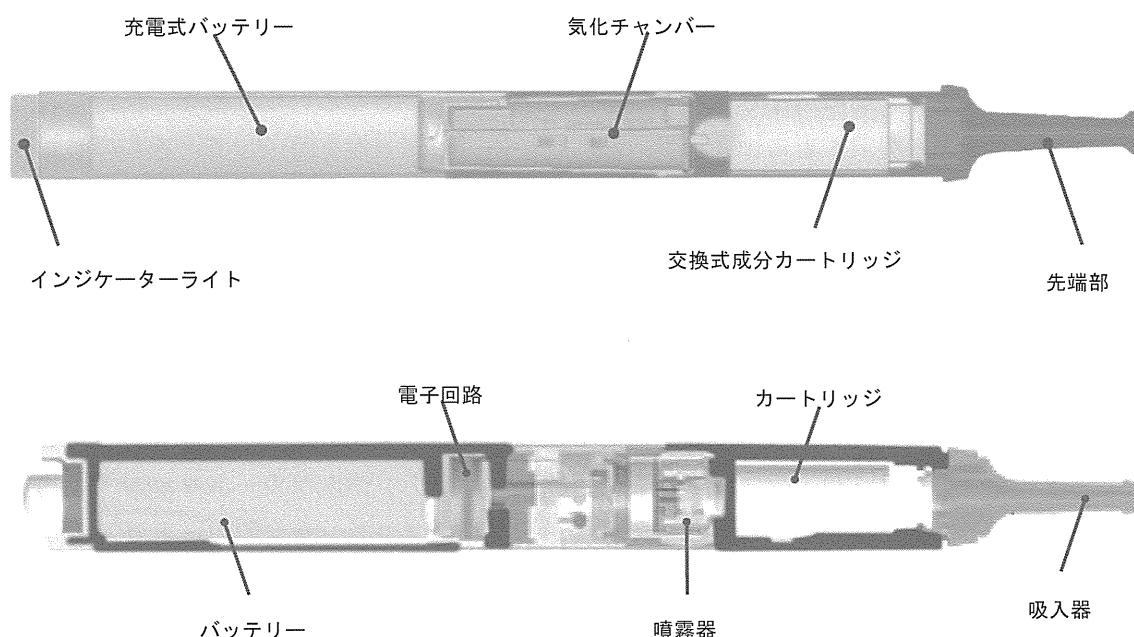
しかし大半の国では、ENDS は規制の網から抜け落ちています。医薬品としての規制から逃れ、たばこ製品に課せられている規制を逃れています。そのため政策立案者と消費者は、根拠に基づく情報並びに勧告が得られないでいます。ENDS の規制管理は、それがインターネットの小売業者及び流通業者から国際的に入手できることから、難しいものとなっています。例えばブルガリアでは、表示されているニコチン含量にかかわらず、多数のインターネット業者が 70 米ドル相当で製品を販売し、ニコチンカートリッジ 1 本の小売価格は 10 米ドル相当です。加えて製品が中国から輸入されることから、レバノンなどの国々にも導入されています。したがって、本製品の安全性、並びにその安全性と有効性に関する主張の裏付けデータを評価することは、喫煙の課題となっています。

多くの国々の政策立案者から、ENDS に関する科学的根拠と規制の取り組みに基づく WHO からの指針が求められてきました。これらをたばこ製品として規制すべきか、医薬品として規制すべきか、医薬品と医療機器の組み合わせたものとして規制すべきか、また、消費者に対してどのような安全性情報を通知すべきか、という問い合わせがありました。規制上考察すべき重要な点は、当該製品について主張されているマーケティング・クレイムの妥当性です。これには、ENDS が禁煙補助製品であるとか、紙巻きたばこに含まれているニコチン量に比べ安全なニコチンを異なる量で送達する、などと記述されています。その他の現実的な規制上の疑問として、喫煙が禁じられている場所で ENDS は例外とすべきかということもあります。これは一部の製造業者及び流通業者から支持されている主張です。

今回の勧告には、規制政策のための結論と勧告、及び臨床試験や他の研究のための勧告が含まれています。本勧告は、たばこ製品規制に関する科学諮問委員会（Scientific Advisory Committee on Tobacco Product Regulation : SACTob）及び TobReg から過去に提出された勧告の延長で、一般のたばこ規制を今後進めていく規制の基礎を示すよう計画されています。本勧告は「たばこの規制に関する世界保健機関枠組条約」に照らし、特に第 9 条、第 10 条、第 11 条及び第 14 条の実行に合意している関係各国を支援する目的で策定されました。加えて、たばこの煙に曝されることからの保護を義務付けた第 8 条の実行に対する指針は重要です。これは、ENDS の製造業者の多くが、これらの製品は煙を出さないという主張をもとに、喫煙が禁じられている環境でも使用できると宣伝しているためです。

## 2.2 ENDS の定義

電子ニコチン送達システム（ENDS）とは、プラスチック又は金属製のシリンダーの一端を紙巻きたばこや葉巻のように口に入れ、機器から発生した蒸気と空気の混合物を呼吸器に吸入することで、肺にニコチンを送達するよう設計された、消費者製品のカテゴリに分類されるものです。電子的蒸発システム、充電式バッテリーと充電器、電子制御回路、及び交換式カートリッジから構成されており、ニコチンとその他の化学物質を含むものもあります。商品の中には、様々な濃度のニコチンを送達できる、又はニコチンを一切含まないようたっているものもあります。また、主な銘柄のたばこで得られるのと同じような感覚が得られる、と主張しているものもあります。たばこの香りと風味と似せるために使用される化学物質は、すべてが同定されてはいませんが、一部の製品は「メンソールを含む」としています。また、たばこの燃えている先端部に似せて、発光ダイオードが内蔵されている機器もあります。これら製品の一部の製造業者が述べている前提は、これがなければたばこの使用で得られるだろうニコチンを、ENDS によって得られる、というものです。下図はプロトタイプの機器を示しています。



## 2.3 種類及び流通

ENDS の製造業者が何社あるかは不明ですが、インターネット検索によると認可されている企業は少なくとも 24 社あり、さらに多くの商標名と型名が存在していることが分かりました。異なる企業の製造した外観の類似した製品が、同一の含有物、送達システム、身体への効果を持つかは不明ですが、機器によって危険性と効果が異なる可能性は考えられます。インターネット上で、また小売店によって記載され販売されている製品の種類と商標の数は、急速に増えつつあります。加えて、関税上の品目コードの不十分さは、規制機関が輸入を正確に追跡することを難しくしています。

流通業者は ENDS を多くの国や地域で販売しています。例えばオーストラリア、ブラジル、中国、欧州、韓国、米国です。ENDS の数と多様性を考えると、各製品の作用が同様であるとは想定できないことから、それぞれの内容、設計、及び送達特性を測定する必要があります。規制をすることで、公に販売されるあらゆる製品が、その内容、製法、及び各製品に適した安全性データが開示された後に、承認を得ていることを保証する必要があります。

## 2.4 ニコチン以外の物質

ENDS の様々な販売業者は、その製品がたばここと似た感覚作用を持ちながら、その特性は大きく異なっていると主張しています。このことは、ENDS カートリッジにはニコチンの他に数種類の化学物質が含まれていることを示唆しています。製造業者はこれまで、そのような感覚作用を生じさせている、製造段階に含まれる、又は電子的な気化によって合成される化学物質の組み合わせを、十分には開示していませんでした。さらには、構成する化学物質（食品や化粧品での使用が認められているだろう有機化合物も含まれます）が、蒸発して肺に送達されたとき吸入しても安全であるという証拠を、製造業者はこれまでに証明していません。製造業者の中には、一部の化学物質の同一性を開示しているものもありますが、ENDS の化学成分、並びに潜在的毒性に関する彼らの評価を完全に開示することが、規制上の最優先事項です。

米国食品医薬品局は先頃、2つの異なる商品名の ENDS と併せ、市販されている 18 種類の ENDS カートリッジについて化学物質の分析を行い、その結果、含有物と送達方法に顕著な違いがあることを確認しました。数品は「がんを引き起こすことが知られているたばこ特異的な化合物・ニトロソアミンを検出可能な濃度で」含んでいました (1)。政府によるこの試験は、ニコチン濃度がカートリッジのラベル上の情報と一致しないこと、またニコチン不含としていながら実際はニコチンを含むカートリッジが一部にあることも明らかにしました。

## 2.5 肺への送達に関する懸念

安全で有効な薬物送達のために肺を標的としている製品は他にもあり（インスリン吸引器など）、動物とヒトの肺への薬物送達におけるこれまでの科学の進歩を、肺へのニコチン送達のための安全なシステムの開発に適応させることができます。医学の進歩はゆっくりで、コストもかかりますが、規制当局はこれまで一貫して製造業者に対し、製品承認のために頑健な科学的根拠を確立することを義務付けてきました。

肺にニコチンを送達することは、現在承認されているニコチン置換療法に関連するものをしのぐ、安全性と習慣性に関する懸念を引き起こします。ENDS の安全性に関する懸念は、繰り返し投与に肺が曝

されるだろうことに関係します。おそらく、1日に何百回、製品が禁煙目的で使用された場合は何ヵ月も、また、たばこの長期間の代用品として使われる場合は、何年間も曝露されると考えられます。もう一つの懸念材料は、様々な ENDS カートリッジを使うことによる化学物質の組み合わせの安全性です。これは短期安全性についても長期安全性についても評価されていません。潜在的な長期毒性があるからといって、必ずしも禁煙のための短期使用が不可能であるとは限りません。しかし、曝露に伴うリスクを評価し、そのような製品がどのように使用できるのか、ラベル上に何の情報を示すべきかを判断することは不可欠です。

## 2.6 ENDS マーケティングの根拠としてのニコチンによる習慣性

ENDS のマーケティングでは、たばこからニコチンに置換するシステムであると宣伝されています。この戦略は、先の WHO 報告書及び他の機関からの報告書で述べられているように、たばこの使用はニコチンによる習慣性により生じ、かつそれにより持続されるという事実に基づいています (2-6)。習慣性の始まり、使用パターン、及び習慣性の発達を検討する中で、ニコチン依存性に加え、製品の感覚作用、社会及び市場の力、無害であり有益かもしれないという認識を考察する必要があります。

NRT 製品は、徐々に離脱し依存性を減らすために制限したニコチン量を与えることで、禁煙を促します。ブプロピオンやバレニクリンなど一部の他の薬物も、離脱症状と依存性の治療に用いることができ、それによって禁煙努力を助けます。現在市販されているすべての NRT 製品には、投与、使用、並びにその治療に特有の副作用リスクを最小限に抑える方法について、指針が示されています。ニコチンは強力な薬物で、その健康への作用は用量と使用パターンに関連するものですから、このような指針は重要なものです。さらに、もし NRT 製品がその根拠に基づく治療指針に沿って使用されなかった場合、それが有効であるという保証はありません。

理論的には、電子的気化によるニコチンの送達と配合製品の吸引は、たばこ中毒に対する安全で有効な治療法です。それでもなお、WHO 及び他の機関のレポートに述べられているように、そのような可能性を評価するためには安全性、有効性、及び適切なラベルに関する試験が必要です (5-8)。

## 2.7 ENDS はニコチン置換療法ではない

ENDS を、たばこ依存症の治療に承認されている NRT 製品と混同すべきではありません。一部の製造業者は、ENDS を喫煙補助製品として販売し、ニュースメディアに向けてその製品がこういった用途に有効であるとの主張を伝えています。さらに少なくとも 1 社の製造業者は、WHO が有効な喫煙補助製品として記載している製品の中で、ニコチン「吸入器」と総称される NRT 機器群には ENDS も含まれる述べ、WHO が当該製品を承認していると主張していました。実際には、WHO は当該製造業者の製品を承認しておらず、そのスポンサーへの正式な書状とプレスリリースにおいてこの点を明確にしていま

す(9)。科学的試験から、規定条件下での製品の特定の適用によって予想できる結果が得られることが実証されたとき、また欧州医薬品庁や米国食品医薬品局など主要な医薬品規制当局により製品が安全かつ有効であると承認されたとき、WHOは根拠に基づく薬物治療を支持しています。

ENDSと通常のNRT製品では、その設計、内容、ニコチンと他の化学物質の送達様式の点で異なると考えられます。現在承認されているNTR製品の含有物と設計特性はこれまでに十分開示され、その安全性と有効性はラベルの使用条件下で実証され、そのニコチン送達と吸収動態も評価されています。「吸入器」と呼ばれるものも含め、ニコチンを肺から全身に送達するNRT製品で、現在承認されているものはありません。「吸入器」製品を使用する間、これを通して空気が吸入されますが、発表されている試験のPET画像から確認されたように、ニコチンの90%以上は口腔内に沈着して吸収され、肺に届くものは極めて僅かです(10)。

## 2.8 ニコチン置換療法としての ENDS の可能性

いつか将来、ENDSが禁煙補助製品として開発されるという可能性はあります。数名の禁煙の専門家たちは、治療薬を肺に直接送達するNRT機器の潜在的有益性について肯定的な意見を述べています(5,11-13)。しかし現時点ではどのENDS製品についても、禁煙に有効であったり、禁煙に利用できるほど十分なニコチンを送達できると結論付けられるほど、十分な証拠は得られていません。もしENDSが肺吸収に十分な量のニコチンを送達できるとして、肺送達の安全性という問題、またこの経路で送達されるニコチンにどのような付加的な潜在能力があるかは、今後検討される必要があるでしょう(5,12)。ENDSが禁煙補助製品であるとする主張は、科学の学術団体と規制当局が要求している証拠の標準を満たしていません(8,14)。したがって、現段階では、ENDSがヒトでの使用に安全であるとする証拠は不十分です。

一部の国々では、ENDSは禁煙補助製品として宣伝されていますが、製造業者らはその有効性、投与、使用期間、禁煙のための行動療法とどのように組み合わせるべきかといった根拠に基づいた指針や、中止のための指針について提示していません。WHOや国際的な規制機関が、ENDSの安全性と有効性を事前に評価できるためにも、このような情報は必要になるでしょう。

以上のように、ENDSが禁煙に有効であり、他にも健康に対する効果があるとする主張は、今後、頑健な薬物動態学的試験、安全性と有効性の治験、並びに主要な医薬品規制機関による審査・承認を受ける必要があります。必要となるであろうデータと試験の種類は、ENDS製品に使用されている化学物質の一覧、消費者に送達される化学物質濃度の一覧と報告、禁煙に対するENDSの効果を承認済みのNRT及びプラセボと比較した結果、及びこれらの製品の副作用などです。

## 2.9 規制状況

本勧告の対象としているENDS製品は、操作のためにたばこを必要とせず消費者にニコチンを送達するものと主張されています。多くの国々<sup>1</sup>の規制政策によれば、このことは、ENDS製品を配合薬及び医療機器として規制されるのが適当であろうことを示唆しています。したがって、承認済みの臨床試験からのデータを含め、承認を支持するための十分な証拠が存在していると規制当局は判断するまで、市場に出すことはできません。一部の国は、ENDSの販売及び営業を全面的に禁止しています。<sup>2</sup>また、その規制の枠組み内で営業を認めている国と地域もあります。<sup>3</sup>しかし、インターネットでENDSが販売されていること、及び輸入品目コードが不適切で誤用されていることから、体系的な規制が妨げられています。どのような規制の取り組みがとられていようと、ENDSがたばこに比べて安全である、健康効果があり禁煙補助製品として有効である、たばこ代用品として販売することができるといった主張は、その正しさを満足させる十分な証拠によってその主張が裏付けられるまで、独立した科学学術団体及び規制当局に対して主張することは差し止めるよう、本報告書は勧告します（8,14など）。

一部の製造業者らは、喫煙が禁じられている環境でもENDSは合法的に使用できる、と主張しています。しかしTobRegは、これら製品の使用によって使用者以外が有害排出物に曝されることがないと規制当局が確証できる、十分な証拠が提出されるまで、喫煙可能エリアを制限する「大気汚染防止」法の例外とすべきではない、と強く勧告します（たばこの規制に関する世界保健機関枠組条約、第8条参照）。WHOはその加盟国に対し、「WHOが合法的禁煙補助製品であると承認している」と主張する電子たばこを製造業者が販売することを禁じるよう、強く推奨しています。さらに加盟国は、たばこ規制における公衆衛生の取り組みを脱線させるおそれがある、裏付けのない主張がされないようにするため、これら製品の製造業者が現存の規制要件のすべてを満たすことを確実にするべきです。

## 2.10 その他の懸念材料

ENDSの販売が許されてしまうような状況も、1つの懸念材料です。青少年を含め、ENDSをたばこ製品に代わる比較的安全で魅力的なものと考えている人もいます。このような人々は、そのままでは、中毒性をもつ可能性があるニコチン製品を使用することになるかもしれません。そして最終的には、たばこ製品の使用が増大するおそれがあります。

ENDSの使用によって、喫煙が永続する「二重使用（dual use）」と呼ばれる状態が生じ、喫煙が禁じられている環境でもニコチン依存性が持続する可能性があります。喫煙を制限することで得られる1つのプラスの成果は、たばこ製品の使用が正常ではないこと（de-normalization）となり、それによって禁煙率を上昇させることです。しかしENDSの場合、喫煙が制限されるにもかかわらずニコチンによる習

---

<sup>1</sup> カナダ、デンマーク、オランダ、ノルウェー、トルコ、米国（付録1参照）

<sup>2</sup> オーストラリア、ブラジル、中国、シンガポール、タイ、ウルグアイ（付録1参照）

<sup>3</sup> EU、ニュージーランド、英国（付録1参照）



慣性が続き、そのような制限のないところでは喫煙を再開するために、人々に禁煙を思いとどまらせるかもしれません。

禁煙を試みる人が、証拠に基づく有効性が示されている治療法の代わりに、ENDS を使う可能性があります。もし、ENDS が有効な NRT 製品でなかったとしたら、その使用によって禁煙が遅れ、喫煙が原因の疾患が発現するリスクが増加します。

## 2.11 まとめ

- ・ ENDS 製品は、依存性のある化学物質であるニコチンを呼吸器を介して送達すると主張されていますが、ニコチンによる習慣性を助長して永続化させる意味もあります。
- ・ しかし ENDS 製品からのニコチン取り込みの安全性及び程度は、これまで確立されていません。ENDS は依存性を引き起こして持続させる可能性があります。その潜在的な依存性、及び依存性がどの程度の頻度で生じるかに関する証拠は、現時点では得られていません。
- ・ 製造業者は ENDS を禁煙補助製品として販売しており、それに関して有効である可能性はあります。しかし、その実際のニコチン投与能力、禁煙補助製品としての有効性、並びに使用の安全性を確認できるほどの科学的証拠は、未だ得られていません。
- ・ 肺にニコチンを送達することで、より強力な毒性作用、生理作用、依存作用が生じることが懸念され、これについては科学的研究で検討される必要があります。
- ・ ニコチンの作用にかかわらず、肺への医薬品送達世界的に重要性を帯びているため、科学的研究によって検討される必要があります。

## 2.12 規制政策のための勧告

- ・ ENDS 製品は、配合薬及び医療機器として規制し、たばこ製品として規制すべきではありません。多彩な販売戦略がとられているにもかかわらず、ENDS はニコチンによる習慣性を助長し永続化させる可能性があります。
- ・ たばこ規制法の下で ENDS 製品を規制するとしたら、このような製品の製造、販売、又は輸入は、その含有物及びラベルの規制を受ける必要があります（第 9～11 条）、排出物を他者に曝すおそれのある公共での使用を禁じ（第 8 条）、青少年向けの宣伝、販売促進及び後援を制限する必要があります（第 13 条）。ENDS 製品が禁煙補助製品として安全かつ有効であると証明された後、国ははじめて、免責を付与し、医薬品規制当局との競合管轄を検討することができるでしょう。
- ・ 規制機関は、禁煙補助製品としての ENDS の理論的有益性を、現在の NRT 製品並びに非喫煙者に対するリスク（すなわち、非喫煙者がニコチン中毒に引き込まれるリスク）に照らして勘案する必要があります。
- ・ 製造業者及び小売業者は、ENDS の適正な使用、曝露、及び安全性を規定する証拠を提示する必要

があり、一方で規制当局は、このような製品の販売と営業を承認する前に、この証拠の正確性を確認する必要があります。

- ・ 目的通りに使用されたときのこれら機器の安全性が規制当局を満足させるものである、と科学的に証明されるまで、健康効果がある、若しくはたばこに比べて害が少ないといった主張は禁じるべきです。
- ・ また、目的通りに使用されたときのこれら機器の有効性が規制当局を満足させるものである、と科学的に証明されるまでは、ENDS が禁煙を補助するという主張は禁じるべきです。

### 2.13 規制認可に必要な臨床試験とその他の研究の勧告

- ・ 規制認可のためには、規制機関が用法及び用量を確立できるよう、ENDS の使用によるニコチンの送達と吸収について、短期と長期の両方を含む研究を実施する必要があります。
- ・ ENDS の使用による行動上及び生理的な結果について、研究を実施する必要があります。
- ・ たばこと NRT 製品に関する依存性（「乱用傾向」としても知られます）を研究するべきです。
- ・ ヒトの曝露に関する短期的及び長期的作用をモニターし、潜在的な危険性を明らかにするべきです。
- ・ さらに市販後調査を実施し、（二重使用などの）使用パターンを明らかにし、副作用をモニターし、個人レベル及び集団レベルでの使用開始と禁煙の意義を明らかにするべきです。

### 2.14 References

1. Zezima K. Analysis finds toxic substances in electronic cigarettes. *The New York Times*, 22 July 2009. <http://www.nytimes.com/2009/07/23/health/policy/23fda.html>.
2. *The scientific basis of tobacco product regulation: report of a WHO study group*. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO Technical Report Series, No. 945).
3. *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Chapter 4 -- Psychopharmacology of dependence for different drug classes*. Geneva, World Health Organization, 2004.
4. Royal College of Physicians of London. *Nicotine addiction in Britain: a report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians*. London, Royal College of Physicians of London, 2000.
5. Royal College of Physicians of London. *Harm reduction in nicotine addiction; helping people who can't quit: A report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians*. London, Royal College of Physicians of London, 2007.
6. Department of Health and Human Services. *Reducing tobacco use: A report of the Surgeon General*. Washington DC, Government Printing Office, 2000.
7. *Policy recommendations for smoking cessation and treatment of tobacco dependence*. Geneva, World Health Organization, 2003.

8. Fiore MC et al. *Treating tobacco use and dependence: 2008 update*. Clinical practice guideline. Rockville, Maryland U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2008.
9. *Marketers of electronic cigarettes should halt unproved therapy claims*. Press Release. Geneva, World Health Organization, media Centre, 19 September 2008. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2008/pr34/en/index.html>.
10. Bergstrom et al. *Regional deposition of inhaled <sup>11</sup>C-nicotine vapor in the human airway as visualized by positron emission tomography*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1995, 57: 309–317.
11. Warner KE et al. The emerging market for long-term nicotine maintenance. *Journal of the American Medical Association*, 1997, 278:1087–1092.
12. Fant RF et al. Pharmacotherapy for tobacco dependence. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2009, 192:487-510.
13. Gray N, Boyle, P. The future of the nicotine-addiction market. *Lancet*, 2003, 362:844-845.
14. [www.treatobacco.net](http://www.treatobacco.net)

## Annex 1. International regulatory measures for electronic nicotine delivery systems (ENDS)

Country	Regulate as medicinal product	Prohibition	Source
<b>Australia</b> Therapeutic Goods Administration	<p>The National Drugs and Poisons Schedule Committee under the Therapeutic Goods Administration concluded that nicotine's classification as a poison should apply to ENDS, effectively prohibiting the sale and marketing of ENDS in all states and territories.</p> <p>Victoria:</p> <p>Regulated as a nicotine drug and subject to entry in the Poisons Code under the Victorian Drugs, Poisons and Controlled Substances Act 1981</p> <p>Substances in the Poisons Code are subject to regulation under the Victorian Drugs, Poisons and Controlled Substances Regulations 2006 (Regulation 65):</p> <p>A person must not manufacture, sell, supply, purchase or otherwise obtain, possess or use a listed regulated poison unless the person is authorized, licensed or permitted under the Act or these Regulations to do so."</p> <p>Penalty: 100 penalty units*</p> <p>*From 1 July 2009, the value of a penalty unit in Victoria is AU\$ 116.82.</p>	<p>Western Australia:</p> <p>Prohibited as imitation tobacco products</p> <p>ENDS are prohibited under section 106 of the Western Australia Tobacco Products Control Act 2006, which states: "106. Products resembling tobacco products, packages. A person must not sell any food, toy or other product that is not a tobacco product but is:</p> <p>(a) designed to resemble a tobacco product or a package; or</p> <p>(b) in packaging that is designed to resemble a tobacco product or a package."</p>	<p>Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration October 2008, NDPSC Resolution 2008/54 – 21, <a href="http://www.tga.gov.au/ndpsc/record/rr200810.pdf">http://www.tga.gov.au/ndpsc/record/rr200810.pdf</a></p>
<b>Brazil</b> National Health Surveillance Agency (ANVISA)	<p>Regulates as tobacco product</p> <p>Article 1 Prohibits marketing, importing and advertising of any smoking electronic device (ENDS), known as electronic cigarettes, ecigarettes, eciggy, Ecig among others, especially those that claim to be replacement for cigarettes, cigarillos, cigars, pipes and similar as alternative in the treatment of smoking cessation.</p> <p>Sole Paragraph. Included in the prohibition in the caput of this article are any accessories and refills intended for use in any smoking electronic device (ENDS).</p> <p>Article 2 The admissibility by ANVISA for the Registration of Data on any smoking electronic device (ENDS), especially for the treatment of smoking cessation or the replacement of cigarette, cigar, pipe and similars in the habit of smoking, shall depend upon the submission of toxicological studies and scientific tests that prove the specific purposes alleged.</p> <p>§ 1. The toxicological studies and the tests referred to in this article shall be conducted in accordance with protocols and internationally recognized and accepted scientific methods, accompanied by the risk assessment of health damage to the consumer as well as proof of non - environmental contamination with toxic compounds.</p> <p>§ 2. All results of toxicological studies and tests referred to in this article shall be subject to technical review and approval by ANVISA.</p> <p>§ 3. Even if the registration of the data of the device (ENDS) shall be approved in accordance with the caput of Article 2 it is forbidden the selling, the supplying, even as means of samples, the delivery or the use in any case, to children or adolescent, of any smoking electronic device (ENDS).</p> <p>Article 3 The violation of the provisions under this Resolution shall subject those responsible to penalties under the Act 6437 of 20 August 1997.</p>	<p>Import, sale or offer for sale prohibited as imitation tobacco products under RDC 41/09 (August 28<sup>th</sup> 2009) There shall be the possibility of registering the product as medicinal product after the presentation of all due tests and studies (article 3<sup>rd</sup> RDC 41/09).</p>	<p>ANVISA RDC 41/09</p> <p><a href="http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/derivadostabaco">http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/derivadostabaco</a></p>