


ENDS の種類	製品特徴
<p>使い捨て電子たばこ</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>短時間の使用向き</li> <li>安価のため、ガソリンスタンドやスーパーマーケットで入手可</li> <li>溶液やカートリッジの詰め替えが不要なため手軽</li> <li>多くの初心者向け</li> </ul>
<p>充電式電子たばこ</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>たばこサイズから小型懐中電灯サイズまで多様なサイズ揃え</li> <li>多種多様な色揃えとデザイン</li> <li>充電電池と充電器が必要</li> <li>ニコチンカートリッジの取り替えや詰替えが必要</li> </ul>
<p>タンクシステム電子たばこ</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>大容量</li> <li>電池駆動</li> <li>一般的な充電式モデルより長持ち</li> <li>タンクのニコチン溶液を詰め替える作業が必要</li> <li>小売店がヘビースモーカー向けとして推奨する場合が多い</li> </ul>
<p>パーソナル気化器</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>サイズが大きく重い</li> <li>電池出力により発熱体への電圧を調整することができ、発熱体の温度を直接操作できる</li> <li>小売店は通常、初心者には推奨しない</li> </ul>
<p>E-シガー</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>本物のような大型巻きたばこの外見</li> <li>通常は使い捨て</li> </ul>

図 2 様々な種類の電子ニコチン送達システム (ENDS) の概要。この図では、市販されている ENDS の例を記載。ENDS 及び ENDS の詰替え用溶液には様々な風味があり、これらの製品は急速な進化を遂げている。

### ENDS が与える公衆衛生への影響 毒性

ENDS の安全性に関する研究報告の中でも、とりわけ電子たばこの研究は比較的少ない。電子たばこは従来の喫煙に含まれる毒性物質のほとんどを含有していないが、最近の FDA の再調査 (12) によると、電子たばこのエアロゾルやカートリッジ、詰替え用液剤、環境排出物からは様々な化学物質に加え、有毒性や発がん性があり、呼吸困難や心臓疾患を誘発するとして知られる超微粒子が検出されている。一方で、電子たばこに含まれる毒性物質レベルは従来のたばこと比較すると大幅に低く、多くの場合、そのレベルは医療用ニコチン吸入剤と同程度の微量であるとする研究結果も存在する (27)。つまり、製品の成分やこのような研究における調査手法は非常に多様であり、ENDS に含まれる毒性物質の評価方法の検証は不十分であることを念頭に置いておくことが重要である (12)。更に、ENDS を常習的かつ頻繁に使用した場合においてこのような毒性物質が使用者に与える可能性のある影響は依然として不明であり、プロピレングリコールやグリセリン、他の ENDS 成分の肺への影響等、結論の出ていない健康に関する疑問もいくつか存在する。

表1 FDA が提唱する電子たばこに対する規制権限の主な規定

2014年4月、FDA は家庭内喫煙予防・たばこ規制法に基づき、当局の権限を使用した電子たばこに対する規制権限の範囲についての提案を発表した。この規制案が採用された場合、FDA は電子たばこ製品の製造、流通、及び市販を規制する権限を有することになる。

規制案は以下の通り。

1. 18歳未満の者に対する電子たばこの販売を禁止し、小売店には26歳未満の購入者に写真付き身分証を提示させ、生年月日を確認するよう義務付ける
2. 電子たばこの試供品の提供を禁止する
3. 成人向け施設以外での自動販売機による電子たばこの販売を禁止する
4. 次の事項を電子たばこの製造業者に義務付ける
  - a. FDA に登録し、有害成分や潜在的な有害成分を含む含有物の一覧表を報告する
  - b. FDA の審査を受けた新しいたばこ製品のみ販売する
  - c. リスクが軽減されているという主張を裏付ける科学的根拠、並びにリスクが軽減されているという製品の販売が公衆衛生全体に利益をもたらすと FDA が認めた場合のみ、リスク軽減について直接的及び黙示的主張を行なう
  - d. 電子たばこのパッケージ及び広告に『警告：この製品にはニコチンが含まれています。ニコチンは依存性のある化学物質です。』との文言を表記する

注：この規制案には、味付き電子たばこの販売禁止、電子たばこの広告、市販、及び販売促進行為の制限、電子たばこに対する課税、並びに屋内での電子たばこの使用制限は盛り込まれていない。

ニコチンはたばこに含まれる化合物で、依存を引き起こす可能性があり (28)、可燃性たばこ同様、多くの電子たばこもニコチンを送達する。2014年度公衆衛生総監報告書 (SGR) によると、喫煙は疾病リスクを増大させる複数の生物学的経路を活性化させ、妊娠中の場合、ニコチンは母体と胎児の健康に悪影響を及ぼし、胎児の発達段階におけるニコチンへの暴露は脳の発達に長期的な悪影響を与えると結論付けている (2)。更に、青年期におけるニコチンへの暴露も脳の発達に長期的な悪影響を与える可能性があるとの裏付けもある。

ニコチンは潜在的な致死性毒素として知られており、ENDS 関連の中毒は摂取や吸入、肌や目からの吸収により発生しうる。このことから、ENDS は有毒なニコチン濃度を送達することで使用者に害を及ぼしかねないという懸念が浮かび上がっている。ニコチン濃度は、ニコチン摂取におけるニコチン代謝産物であり立証バイオマーカーでもあるコチニンを測定することで評価できる (17)。2つの予備研究では、ENDS の使用者から採取したサンプルの唾液中コチニン濃度を測定したところ高濃度のコチニンが検出されたことから、使用期間の長い ENDS 使用者は、従来の喫煙者と同等のニコチンを ENDS から摂取している可能性を示唆している (17、29)。観察された濃度は過去に喫煙者を観察して得た濃度と似ており、ニコチン置換療法 (NRT) の対象者から過去に検出された濃度よりも値が高かった (17、29)。他の研究では、ENDS 使用者の中には、口腔及び咽頭の炎症等の副作用が出た者もいることが示されており、これはニコチン自体やニコチン溶液、エアロゾルに含まれる有害物質への暴露によるものであると考えられる (20、31)。しかし、ENDS が送達するニコチン量は比較的 low、使用者自身が使用の頻度や構成を調整して好みの量を設定できることを考慮すれば、ENDS のエアロゾル吸入による深刻な過剰摂取は起きにくいと思われる。それとは対照的に、ENDS 溶液の濃縮ニコチンは不注意で皮膚から摂取・吸収した場合、有毒性を帯びる可能性がある。疾病対策センター (CDC) のデータによると、毒物センターに寄せられる電子たばこ関連の問い合わせは著しく増加している。2010年9月の1ヶ月あたりの問い合わせ件数は1件だったが、2014年2月には1ヶ月あたり215件と増加しており、問い合わせの半数は幼児に関するものであった (32)。

可燃性たばこから発生する副流煙への暴露は、健康上のリスクをもたらすことが実証されている (2)。ENDS への二次暴露による健康影響を示すデータは現在のところ存在しないが、ENDS から発生する蒸気への二次暴露は健康影響の可能性はある。ENDS の使用でエアロゾルの副流煙は発生しないが、ある程度のエアロゾルは使用者から吐き出されるため、電子たばこの使用により、非使用者がニコチンへの二

次暴露を受ける可能性がある (33、34)。また電子たばこは、超微粒子や微量のカルボニル、揮発性有機化合物、芳香族多環式炭化水素、たばこ特異的ニトロサミン、グリコールを室内空気に放出するとの報告もある (35、36)。その一方で、別の研究によると、労働安全衛生局 (OSHA) の暴露制限に該当する危険物質の値も検出されている (37)。電子たばこによるニコチンと毒性物質の放出量は、可燃性たばこと比較すると極めて低かった。このことから、電子たばこから発生するニコチンへの二次暴露率は従来の喫煙と比較すると平均で 10 倍低いが、暴露のレベルは銘柄により異なると推測されている (34)。

二次エアロゾルから発生するニコチンや他の化学物質が表面に付着した場合に三次暴露が発生し、接触や摂取、吸入を介して暴露する (38、39)。ニコチンを表面から取り除くことは非常に困難であり、また、電子たばこから発生するニコチンや毒性物質の放出量は可燃性たばこと比較すると低いが、それでもこれらの物質は三次暴露の重要な原因となっている可能性がある (34、35)。室内環境における ENDS エアロゾルへの三次暴露を測定した研究は発表されていないが、予備データによると、ENDS から発生したニコチンは表面に粘着する可能性があることが示唆されている (40)。

ENDS の二次的使用による影響はエアロゾルへの暴露による健康影響だけでなく、各々の喫煙欲に与えると考えられる影響についても考慮すべきである。ある研究によると、実験の設定において、日常的に喫煙を行なう若年成人を、他者が電子たばこを使用している環境に暴露すると、可燃性たばこと電子たばこに対する彼らの喫煙欲が増大することが判明している (41)。

## 乱用傾向

ニコチンはたばこの主要な中毒成分である。ENDS の中毒性や乱用傾向に関する知識は、ENDS の継続的かつ持続的な使用の可能性、ENDS がどの程度たばこの代替品となりうるのか、また ENDS 常用者が使用を止めることはどの程度困難であるかを判断する手段として重要である。ニコチンを含まない ENDS も存在するが、調査によると、電子たばこを使用している回答者の 97% がニコチンの含まれている製品を使用しているという結果が出ている (42)。同一銘柄や異なる銘柄の多様なニコチン送達に加え (43、44)、ニコチン送達の度合いは使用者による製品の使用レベルにより異なり、使用経験が長い者ほど、従来の禁煙と同等のニコチンレベルを摂取している (17、19、45)。しかし、薬物の乱用傾向に影響を与える重要因子である吸収率は、従来のたばこと比較すると電子たばこの方が遅いと思われ (15)、可燃性たばこと比べると、電子たばこの乱用の可能性は低くなる可能性がある。ENDS の使用に関する感覚的側面も乱用傾向に影響を及ぼす可能性がある。例えば Eissenberg (45) は、電子たばこから発生する血漿中ニコチンに僅少な増加が見られる一方で、ENDS 製品の使用に対する欲求は大幅に減少したことを確認した。また別の研究では、電子たばこにニコチンが含まれているか否かを問わず、自己申告による依存段階の減少が示された (46)。被験者の嗜好や影響を判断する目的で、電子たばこに含まれる様々なニコチン量の影響を詳しく調査する研究はこれまでに行なわれていない。また、新世代型の電子たばこはニコチン送達を向上させると考えられることから、このような新製品に関する研究は有意義である。

## ENDS の使用者と使用理由

ENDS の使用パターンについて考察する場合、成人と若者を分けて考えると良い。いずれの世代でも、非喫煙者による ENDS の初使用は公衆衛生上の懸念があるが、とりわけ ENDS が可燃性たばこ等の他のたばこ製品に手を出さきっかけとなる場合、もしくは喫煙行為を再肯定してしまう場合、これは特に若

者に対する懸念となる。成人の場合、現行喫煙者による ENDS の使用が示す害の低減（禁煙や減煙）と害の増加（二重使用や喫煙の継続によるニコチン摂取の増大）の程度が主要課題となる。これまで行なわれてきた調査では、このような公衆衛生の重大課題について有力な根拠を示すことはできないが、母集団に基づく将来的な使用の変化を特定し、より詳細な長期的調査を計画する際の指針となる問題背景を提示することは可能である。

### 若者による ENDS の使用

若い男性を対象とした 2011 年度の全国調査では、電子たばこの使用率は低いとの結果が出た (<1%)。調査参加者のおよそ 18% が電子たばこを使用してみたいと思っており、また電子たばこを使用してみたいと思う喫煙者の割合は非喫煙者よりも高かった (47)。全国若者たばこ調査 (National Youth Tobacco Survey: NYTS) では 2011 年と 2012 年にそれぞれ、中高生による電子たばこの使用に関する全国データを収集した (48)。中高生の間で、電子たばこの『使用経験』率 (1 回以上の使用) は 3.3% から 6.8% に増えている一方で、現行使用率 (過去 30 日以内) は 1.1% から 2.1% に増加した。具体的には、高校生による現行使用率は 1.5% から 2.8% の増加となった。しかし 2012 年には、高校生の使用経験者のうち 80.5% が可燃性たばこの現行使用をしていると回答しており、電子たばこは現行喫煙者にとって何よりも魅力的であることが伺える。同時期における NYTS の別のデータ分析によると、電子たばこの現行使用者は現行喫煙者である傾向が極めて高いことが確認された (49)。若者による電子たばこの使用理由は、今回の時点では明確になっていない。若者による電子たばこの絶対的有病率は低いものの、現行使用の比例的増加が懸念となっている。

### 成人による ENDS の使用

2012 年及び 2013 年における成人の ENDS の全体的な使用率は、たばこを使用していると回答した 18% と比較し、電子たばこを毎日、または時々使用していると回答した者は 2% 以下と低い (50)。成人の電子たばこの使用に関するデータは、地域調査やオンラインの電子たばこフォーラム参加者等、主にウェブ調査と街頭調査により収集したものである。このようなデータの解析は困難ではあるが、データのパターンから、電子たばこの普及率は 1 年で 2 倍に増えており、電子たばこの使用者の大部分が喫煙者であり (51)、非喫煙者の生涯有病率はおよそ 1% に留まっていることが推測される (52)。現行喫煙者の少なくとも 20% から 35% に電子たばこの使用経験があり (53-55)、その人口率は急速に伸びている。最近の報告では、成人の性別や人種/民族性、年齢に有病率の一貫した差異は認められないが、電子たばこの使用率は低所得層においてより高いと考えられ (52)、たばこの使用では確実なパターンが観察されたと結論づけている (2)。電子たばこは可燃性たばこよりも安全であると考えられているため、成人は主に、電子たばこを使用することで禁煙、または減煙していると回答している (52)。更に、使用者は ENDS 製品に高い満足度を抱いていると回答する傾向がある (56)。

全体的にこれらのパターンにより、電子たばこは主に可燃性たばこの喫煙者が使用しているが、非喫煙者による喫煙経験率は若者の間で高いことが示されており、このような若者の間で ENDS が喫煙へのきっかけとなる可能性が懸念される。実際、若者や成人の非喫煙者 (元喫煙者を含む) が電子たばこに手を出すことが懸念される。電子たばこと従来のたばこを二重使用するパターンは一般的であると考えられ、成人は電子たばこを使用することで害の軽減に繋がることを期待している傾向にある。しかし、既存のデータは急速に進化しており、若者や成人の ENDS 使用を助長するパターンの解明には不十分で

ある。

### ENDS の使用が禁煙に与える効果

米国では、FDA は ENDS を禁煙補助具として認可していない。これまでに、ENDS を用いた禁煙の有効性を調査した研究は一握りしか存在しない。これに関する主な研究は表 2 に記載している。これらのデータは一般的に、ENDS は禁煙を手助けするニコチン置換療法 (NRT) と同程度の効果がある可能性があることを示しており、また ENDS の使用は禁煙で生じる離脱症状の軽減に繋がるとの研究結果も複数存在する。ただし、これらの研究結果は、ENDS を潜在的な禁煙補助具として使用することを裏付ける、または否定するには不十分である。ここでは大規模な研究をいくつか紹介しているが、ほとんどの研究は観測的なものであった。また、臨床試験は小規模のものが多く、ニコチン送達の十分な評価や ENDS 製品の評価、製品使用を最大活用するための正式な説明も欠如していた。更に、これらの研究で評価した製品の種類は、市販されている現行製品にはもはや当てはまらない。

### 二重使用：ENDS による喫煙量の減少

二重使用とは、複数のたばこ製品の使用を指す。多くの ENDS 使用者は可燃性たばここと併せて ENDS 製品を使用しており、また複数の研究により、喫煙者による ENDS の使用は喫煙量を減少させる場合があることが判明している (5, 42, 60-64)。ENDS が発生させる毒性物質は可燃性たばこよりも少ないが、このような毒性物質への暴露を減少することで健康上への悪影響をどの程度有意義に軽減できるかについては不明である。前述の研究は、喫煙量を 50%以上減少させることは必ずしも健康上の利益をもたらすわけではないことを示している (69, 70)。喫煙量を大幅に減少させることは健康上の利益となりうるが、これは容易なことではない。ある研究では、発がん性物質への暴露を 42%減少させるためには、喫煙量をおよそ 90%も減少させる必要があることが証明されている (71)。この結果は、喫煙量を減らそうと努力する喫煙者は、一本一本をより集中的に吸う傾向があることを示している。また、NRT を受けている場合でも、集中的に吸うことが増えることが判明している。電子たばこに関する研究では、喫煙を続ける人の中で、普段吸っている銘柄をおよそ 90%まで削減した者は 1%から 5%のみであることが判明した (60, 64)。二重使用の健康上の利益や害は未だ不明である。その一方で、喫煙量を減少させて二重使用を行なう場合、これは禁煙のきっかけとなるため、二重使用は結果的に健康上の利益をもたらすことになる。

### 味付き ENDS

味付き ENDS の数は増加しており、現在 6,700 種以上もの独特な風味が市販されている (7)。味付きたばこはとりわけ若者向けであり、味付きの可燃性製品の中には常用性や依存性を高めるものが存在することが研究で明らかとなっている (72, 73)。このことから、味付き ENDS が若者に同様の影響を与えることが懸念されている。これまで風味材料の評価は行っていなかったが、たばこ製品科学諮問委員会 (Tobacco Products Scientific Advisory Committee: TPSAC) による 2011 年度の報告書では、メントールたばこが市販されていることで、試し吸いや習慣的な喫煙が増え、それに伴い若者による依存の可能性や依存度も増加しているという十分な根拠が存在すると結論付けている (72)。しかし、味付き ENDS が市販されていることで、成人喫煙者は可燃性たばこから ENDS に乗り換えやすくなり、また若者が ENDS から可燃性たばこへ乗り換えることを防ぎ、結果的に ENDS の禁煙補助具としての有効性が高ま

ると考える専門家もいる。喫煙パターンと禁煙に与える味付き ENDS の影響は現時点で不明である。

表 2 禁煙を目的とした ENDS の使用に関する主な研究

筆者 (参考文献)	研究の種類及び母集団	被験者数	結果
Etter 及び Bullen (42)	ウェブ上で募集した可燃性たばこの現行喫煙者、または元喫煙者で電子たばこの使用者に対するウェブ調査	3,567	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 現行喫煙者の 92%が電子たばこが減煙に役だったと回答</li> <li>- 元喫煙者の 96%が電子たばこが禁煙に役立ったと回答</li> <li>- 79%が電子たばこを使用して喫煙欲に対応できた</li> <li>- 67%がたばこの離脱症状に対応できた</li> </ul>
Brown ら (57)	過去 1 年以内に禁煙を試みた英国在住の成人に対する調査	6,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 喫煙者は、NRT を受けている者 (10%) や禁煙補助薬を使用していない者 (15%) より高い禁煙率 (20%) を示した</li> </ul>
Adkison ら (5)	現行喫煙者や元喫煙者に対する 4 カ国の横断調査	5,939	電子たばこの現行使用者の 85%が禁煙するために電子たばこ使用していると回答。禁煙したと回答した者は 11%のみであり、電子たばこの使用者と非使用者間の禁煙率に大きな差は見られなかった
Vickerman ら (58)	禁煙サービスに登録した禁煙テレフォンラインの州内参加者	2,758	電子たばこの使用者は、一度も使用したことがない者と比較し、禁煙する可能性が低かった
Grana ら (59)	ウェブ対応パネルディスカッションで募集した米国内における現行喫煙者の全国的被験者	1,549	ENDS を使用して禁煙しているか否かに関わらず、基準値における電子たばこの使用者は 1 年後の禁煙率を予測しなかった
Polosa ら (60, 61)	6 ヶ月間にわたる電子たばこの使用を前提とした喫煙者の観察研究	40	6 ヶ月と 24 ヶ月ではそれぞれ 23%と 13%の禁煙率となった。この割合は、同様に計画された NRT 製品を使用した観察研究での割合と比較して大きな差は見られなかった (78, 79)
Caponnetto ら (64)	ニコチンあり/なしの電子たばこを与えた喫煙者の臨床試験	300	ニコチン入り/なしの電子たばこを与えた喫煙者間で、禁煙率に大きな差は見られず、全体的な禁煙率は、減煙を目的として 6 ヶ月以上 NRT を施した試験で得られた割合と同様のものではなかった (8-83)
Bullen ら (46)	ニコチンを含んだ電子たばこ、ニコチンパッチ、またはニコチンを含まないパッチを無作為に割り当てた成人喫煙者の臨床試験	657	6 ヶ月の時点で各グループ間の禁煙率に大きな差は見られなかった。この試験における禁煙率は NRT での予測より低くかったが、筆者は、この試験は電子たばこの有効性について結論を出すには不十分であると結論づけている

### 腫瘍学における臨床的懸念

AACR 及び ASCO は医療従事者に対し、喫煙をしている患者 (がん患者を含む) に根拠に基づいた禁煙治療を紹介し、FDA が認可した禁煙方法の利用を推奨するよう強く勧めている (3, 74, 75)。がん患者を扱う医療従事者は喫煙をしている者に対し、このまま喫煙を続ければがん治療の結果に悪影響を及ぼす可能性があることを助言すべきである (2, 3)。

ENDS が、一般的に喫煙者向けの証明済み禁煙補助具として使用することを裏付ける根拠が全体的に不足し、治療中のがん患者が ENDS のエアロゾルを吸入した場合の潜在的悪影響に関するデータも欠如していることを考慮すれば、がん専門医は禁煙の第一選択治療として ENDS を推奨しないことが望ましい。ただし、ENDS が広範囲にわたり市販されていることを考えれば、医療従事者は患者から「電子たばこを使用しても大丈夫か?」や「電子たばこは禁煙に効果的か?」、「NRT と平行して電子たばこを使用し、禁煙や減煙してもよいか?」等の質問があることを予想しておくべきである。このような問い合わせに対応するため、医療従事者は患者が禁煙に関心を持つよう働きかけ、安全で効果的な禁煙補助薬があることを助言すべきである (76)。また医療従事者は、ENDS は現在のところ禁煙補助具として FDA に認可されておらず、製品の構造も多様であり、ENDS から発生するエアロゾルへの暴露も懸念されることを説明すべきである。現時点で、がん患者に ENDS を推奨する根拠は不十分であり、がん患者による ENDS の使用で生まれる潜在的な利益や害も不明である。2012 年及び 2013 年に実施された、禁煙を希望する 1,074 名のがん患者を対象とした観察研究では、電子たばこの使用率が増加的に高くなっており (電子たばこを使用していると回答した可燃性たばこの喫煙者は 2012 年に 10.6%であったのに対し、2013 年は 38.5%)、また追跡調査において電子たばこの使用が優れた禁煙方法であるとの根拠はないこ

とが判明している (77)。外科治療や化学療法、放射線治療を受けたがん患者における ENDS の有効性と安全性を調査した対照臨床試験は現在のところ存在しない。ENDS と細胞毒性がん治療の潜在的相互作用も不明であり、ニコチンが増殖、転移、浸潤、及び血管形成を促進させ、放射線治療や化学療法によるがん細胞死を低下させるという *in vitro* 的根拠も存在することから、長期的な ENDS の使用はがん患者にも同様の影響を与えかねないという懸念がある (78)。更に、培養基で成長させ、電子たばこのエアロゾルに暴露させたヒト気管支細胞は、培養基で成長させ、たばこの煙に暴露させたヒト気管支細胞と同様の遺伝子発現パターンを示した (79)。

ENDS は恐らくがん患者に未知の悪影響を与える可能性があるが、喫煙による悪影響は問題となっていない。国際肺癌学会国際肺癌学会 (International Association for the Study of Lung Cancer) は医師にアドバイスを与えることが重要であると考え、がん患者に対する電子たばこの使用についてまとめた提言書を公表した (80)。がん専門医は全ての喫煙者に対し、可燃性たばこの使用を止めるよう助言した上で FDA が認可した禁煙補助薬の使用の推奨や、禁煙カウンセリングの紹介、長期的な電子たばこの使用による潜在的リスクと既知のメリットが不足していることを伝えることが望ましい。

## ENDS に関する研究考察

ENDS 製品市場は急速な発展を遂げており、ENDS の使用による長期的結果はまだ存在しないため、現行喫煙者及び非喫煙者等、母集団の各区分における ENDS のリスクと利益について、その根拠を読み解くことは困難である。ENDS に関する政策と規制の公表や、ENDS に関する消費者や医療従事者の判断を導く上でも、追加的研究が必要である。製品内外における絶え間ない変化と広範な多様性、ENDS に関する基準化された定義の欠如、使用者向けの不統一な専門用語、及び臨床試験を含む ENDS 研究の実施における確立された手続きの欠如により、この分野の研究は複雑化している。我々の見解に存在する数多くの課題や格差をよそに、ENDS に関する研究は急速に進んでいる。最近行なわれた NIH のワークショップでは、このような製品の研究に対する包括的な研究目標の設定に至った (81)。AACR 及び ASCO はこの分野において以下に掲げる研究を推奨する。このうちの幾つかは NIH のワークショップで議論されたものである。臨床研究には、健常人の志願者、並びに科学的かつ倫理的に適切である場合は、子どもや妊娠女性、がん患者、他の急性または慢性疾患を抱えた人々等の脆弱な母集団を加えるよう検討すべきである。治験責任医師は最良の実践を維持しつつ、製薬産業やたばこ産業、ENDS 産業の情報から得られた結果等、潜在的な利害対立を開示すべきである。

## ENDS 製品の分析

1. ENDS 製品の主要な構造的特徴とは何か？ ENDS の銘柄は 460 種以上、市販されている E-リキッド (液剤) は数千種 (7) あり、そして製品の構造や性能も非常に多種多様である (13)。そのため、このような製品全体の健康リスクについて確固たる結論を出すことは現在のところ不可能である。数ある検討材料の中でも、ENDS の化合物は熱、化学成分の変化、pH により影響を受けるのか否か、このような化合物は血流に吸収されるのか否か、また E-リキッドの添加物がこのような合成物の生体利用効率にどのような影響を与えるのか等、各種構造の特徴と潜在的な乱用傾向や毒性の関係を理解する上で研究が必要である。また、製品技術の変化により潜在的な健康リスクが改善されるか否かについての研究も必要である。
2. ENDS 製品の検査はどのように標準化できるか？ ENDS 製品と性能は非常に多種多様であることを

考慮すると、ENDS の検査に関する標準化システムを利用することで、様々な製品について適した性能限界の定義付けが容易になると思われる。これにより、各製品が有する化学成分や生物学的効果、健康への影響を比較することができ、また製品構造の変化を長期的に調査することも可能となる。

### ENDS が与える健康影響の評価

1. 二次・三次暴露を含む急性的・慢性的な ENDS 製品の使用が与える健康影響とは何か？ENDS から発生するエアロゾルへの暴露に関する生理学的効果について生物及び臨床モデルを構築するためには、in vitro 研究、in vivo 研究、及び臨床研究が必要である。研究では、一般集団と、外科治療や化学療法、放射線治療を受けたがん患者における ENDS の有効性と安全性、並びに細胞毒性がん治療に対する ENDS の潜在的な作用を調査すべきである。また、ENDS の使用が治療の副作用、合併症、生体反応、及びがんの再発に与える影響も調査する必要がある。ENDS の使用者に関連する結果は、喫煙を続けている者、禁煙した者、及び FDA 認可の NRT 製品を使用している者と比較して考察すべきである。
2. 喫煙から ENDS に切り替えることは健康上の利益をもたらすか？ENDS を使用して可燃性たばこを禁煙、または減煙することの潜在的な健康上の利益については、一般集団と、がん患者を含む特定の利害集団を対象に調査すべきである。
3. 様々な種類の ENDS が有する乱用の可能性とは何か？ニコチンは依存性の高い薬物ではあるが、ニコチンの含有量及び製品の構造と ENDS の乱用の可能性との関連性について判断する研究が必要である。研究では、ENDS 液剤に含まれるニコチン濃度のばらつき、気化したニコチン量、及び ENDS の構成が使用者へのニコチン送達に与える影響、そして可燃性たばこ及び FDA 認可の NRT によるニコチン送達と ENDS の比較方法を調査すべきである。また、非ニコチン添加物及び喫煙の感覚的側面を含む ENDS の潜在的な乱用傾向について、その一因になると思われる他の要因を評価する研究も必要である。

### ENDS の使用に関する認識とパターンの把握

1. ENDS の使用に関する一般的なパターンとは何か？ENDS の使用が可燃性たばこ製品の使用に与える影響等、若者と成人における ENDS の使用理由と使用パターンを把握するための研究が必要である。がん患者と生存者における ENDS の使用について調査することも求められている。
2. 風味材料が ENDS 製品の魅力と使用に与える影響とは何か？また風味材料が喫煙習慣に与える影響とは何か？ENDS に特徴的及び非特徴的な風味を添加することで、若者及び成人による ENDS の使用開始、長期使用、可燃性製品との二重使用、可燃性たばこ製品への乗り換えの可能性、及び禁煙補助具としての ENDS の使用と有効性にどのような影響を与えるかについて調査が必要である。
3. ENDS の市販と入手可能性は、ENDS や他のたばこ製品の認識と使用にどのような影響を与えるか？ENDS の使用は喫煙行為を再肯定してしまうことで、たばこ規制の進展を阻害してしまうのではないかという懸念が浮かび上がっている (82)。ENDS の市販と入手可能性が、とりわけ若者が有する ENDS や他のたばこ製品への認識に対し、どのように影響を与えるかを把握する調査も必要である。
4. たばこ規制政策は、ENDS の使用パターンにどのような影響を与えるか？ENDS が公衆衛生に与え



る最大の影響は、規制方法により異なると思われる。可燃性たばこの代替品として ENDS の使用が推奨される場所では、ENDS の使用はより一般的なものになると考えられる。このような政策の結果は不明であるため、研究が必要である。

### ENDS が禁煙に果たす潜在的役割の把握

1. **ENDS は減煙や禁煙の結果にどのような影響を与えるか？** ENDS が短期的及び長期的な禁煙を促進または妨げとなるのか、並びに可燃性たばこと ENDS の併用は禁煙努力の妨げとなるのか、またはニコチン依存を助長するののかについて、喫煙者における比較臨床試験が必要である。研究では、禁煙に関心のある、及び関心のない喫煙者についての結果を考察すべきである。現時点では、がん患者による ENDS の使用で発生する潜在的な利益や害に関する根拠は不十分である。また、腫瘍学上の診療指針を作成するにあたり、たばこの離脱症状治療を目的とした ENDS の安全性及び有効性を調査する適切にコントロールされた試験も必要である。
2. **ENDS を既存の FDA 認可の禁煙補助薬と併用した場合は効果的であるか？** 多量の喫煙をしていると回答した患者や NRT と併用してたばこ製品を使用している者、とりわけ医学的脆弱性のある患者は、急性ニコチン離脱症状の適切な管理、及びニコチン中毒の予防において特異な臨床的課題を呈する。その一方で、禁煙に関心を持つ喫煙者が ENDS を著しく認容していることを考えれば、確立された FDA 認可の禁煙補助薬（標準的治療）と ENDS を併用することの安全性と有効性について調査する臨床試験を検討すべきである。
3. **行動カウンセリングはどのようにして ENDS による禁煙試験向けに修正すべきか？** 臨床診療指針では現在、行動カウンセリングと薬物療法を実施することで最適な禁煙結果を導き出すことを推奨している。また、ENDS と併用した多様な行動手順を調査する研究も必要とされている。
4. **ENDS の短期的または長期的使用は、可燃性たばこの使用を止めた喫煙者の場合、喫煙再発にどのような影響を与えるか？** がんの診断や治療等、とりわけストレスとなる人生の出来事を背景とし、ENDS によりニコチンや喫煙欲を刺激された結果、ENDS を試して喫煙を再発する禁煙者の可能性を評価すべきである。

### 政策提言

上記の通り、ENDS による個人及び集団全体への公衆衛生上の影響に関するデータが不足していることから、このような製品に対する包括的な規制の枠組みを策定することは現時点では困難である。そうとは言え、政策立案者は、可燃性たばこや従来なたばこ製品がもたらす害を ENDS が軽減する可能性を軽視しないよう配慮しつつ、ENDS 製品がとりわけ若者に対して与える公衆衛生上の潜在的な悪影響を最小限に抑えるための対策を施すことが賢明であると言える。喫煙による公衆衛生上の影響は重大であるため、政策提言では喫煙による健康被害の軽減を最優先事項として取り扱うべきである。この目的を念頭に置き、AACR 及び ASCO は以下の事項を政策提言とする。

1. AACR 及び ASCO は、家庭内喫煙予防・たばこ規制法に基づき、たばこ製品の法律的定義を満たした全ての ENDS、並びに構成成分を FDA 製品センター（Center for Tobacco Products: CTP）がその権限をもって規制することを支持する（83）。CTP は、たばこ由来のニコチンを含む ENDS 及び液剤について、組み合わせや個別での販売を問わず、両方を規制すべきである。また AACR 及び ASCO

は、表 1 内の FDA が提唱する見做し規制 (21) の ENDS に関する主要規定を支持し、FDA が最終規則を時宜に即して発表するよう提言する。たばこ製品の法律的定義を満たしていない ENDS 製品 (合成ニコチンを含んだ製品を含む) は、FDA が他の適切な権限を行使して規制すべきである。

2. ENDS の製造業者は FDA に登録し、全製品、有害成分や潜在的な有害成分を含む含有物の一覧表、及び ENDS 溶液のニコチン濃度を報告することが義務付けられるべきである。
3. AACR 及び ASCO は FDA に対し、公衆衛生の保護に見合うよう、健康に関する警告と安全性を示すラベル、並びに FDA が提唱するニコチンの警告文言を電子たばこのパッケージ及び広告に記載するよう規制権限を行使することを提言する。
4. 若者による ENDS 製品の使用開始を防ぐため、AACR 及び ASCO は FDA に対し、以下の禁止事項を含む ENDS を若者に販売することを制限するよう提言する。
  - i) 小売店における ENDS のセルフサービス陳列
  - ii) ENDS 製品の購入に関する景品や試供品の提供
  - iii) ENDS 銘柄のロゴが入った帽子や T シャツ等の品目の販売や提供
  - iv) スポーツや音楽、その他の社会的・文化的イベント、またはこのようなイベントにエントリーするチームに対する銘柄の名称を使用した後援
  - v) たばこ製品の広告や販売促進行為、パッケージング、ラベリングに掲載するアニメキャラクターの使用等、若者向けのたばこ製品広告
5. AACR 及び ASCO は、ENDS 製品のネット販売業者や通信販売業者に対し、購入及び配達の際に購入者の年齢と身分証を確認するよう義務付ける連邦規制を ENDS 製品にも適用すること、購入者の州や地域管轄の全ての法律を順守すること、並びに連邦、各州、及び各地域が課す税金の対象となることを支持する。
6. AACR 及び ASCO は、ENDS が発生させるエアロゾルへの二次・三次暴露における健康上の潜在的な悪影響を懸念している。非使用者の健康を保護するため AACR 及び ASCO は、エアロゾルに対する二次・三次暴露の安全性が確立されるまで、連邦、各州、または各地域の法律により可燃性たばこの使用が禁止されている場所での ENDS の使用禁止を支持する。
7. AACR 及び ASCO は、公衆衛生の向上を目的とし、たばこ製品及び構成成分について根拠に基づいた変更を義務付ける権限を FDA が行使することを全面的に支持する。とりわけ ASCO 及び AACR は、点眼薬の詰替え容器に使用する小児用安全対策キャップ等、小児用安全設計を全ての液剤の詰替え用容器に施すことを義務付ける製品基準を支持する。今後の研究次第では、標準規制の構造や構成成分、ニコチンレベル、ENDS の蒸気に含まれる他の化学物質等、ENDS の追加的な製品変更が必要となる場合がある。
8. 若者による ENDS の使用を防ぐためにも、あらゆる対策を実施すべきである。このことから AACR 及び ASCO は、ENDS や液剤が若者による ENDS の摂取を助長しないという根拠が示されるまで、ENDS 及びキャンディーや若者向けの風味を有した ENDS 液剤に対する禁止事項の施行を提言する。銘柄に加え、とりわけ若者に人気があり認知されているキャンディーやクッキー、ソーダ、アイスクリーム、他の非たばこ製品の商標登録名を冠した風味や風味名の使用も禁止すべきである。また、小児が ENDS 及び ENDS 液剤を小児用製品や食品と混同しないよう、あらゆる対策を施すべきである。AACR 及び ASCO は、ENDS は従来のたばこより風味が良いため、ENDS の使用を喫煙者にアピールすることで可燃性たばこの使用を防いだり、喫煙を促したりする場合、味付き ENDS は有益

であると考えている。しかし現在、これを裏付ける根拠は存在せず、味付き ENDS がもたらす公衆衛生上の利益も現時点では不明である。このことから、若者による ENDS 製品の使用を防ぐことに重点を置くべきである。

9. AACR 及び ASCO は政策立案者に対し、本政策綱領の研究提言箇所に記載している分野を含む、ENDS に関する研究を支持するよう要請する。数ある課題の中でも、課税、電子たばこの屋内使用、風味及び他の製品基準、並びに電子たばこの市販に関する連邦、各州、及び各地域の将来的な規制及び政策決定の指針となるよう、この研究を利用すべきである。ENDS に課す将来的な税金等、たばこ製品に対する税金から得られる資金は、ENDS や他のたばこ製品の研究支援に充てられるべきであり、連邦政府資金の分配枠からこの研究が除外されることがあってはならない。
10. AACR 及び ASCO は、ENDS の構成成分や使用、健康影響に関するデータを全て公表することで周知徹底及び独立した調査を可能にし、同時に ENDS 製品の規制に関する政策決定を後押ししていくことを提言する。
11. とりわけ ENDS に関する連邦規制が不在となっている中で、AACR 及び ASCO は各州及び地方自治体に対し、若者向けの ENDS の販売や流通、市販、広告の制限等、各自の権限内で ENDS に関する規制を実施し、適宜、公衆衛生の保護に努めるよう提言する。
12. たばこ税の値上げは最も効果のあるたばこ規制戦略の一つとなっており (2)、不均一課税はたばこ製品の使用に影響を与えるという根拠が存在する。このことから AACR 及び ASCO は、たばこ製品の有害度と比例して課税することを提言する。このため現時点において AACR 及び ASCO は、ENDS の税率を可燃性たばこ事同等、またはそれ以上にすることに反対である。
13. AACR 及び ASCO は、ENDS の規制基準を策定するにあたり、国際協力が必要であると考え。規制内容は公衆衛生の保護を第一とし、現在明らかとなっている出来る限りの最良の科学的根拠を活用すべきである。

## 要約

可燃性たばこを早急に排除した場合、たばこに関連する死亡や疾患の原因が劇的に減少すると思われる。AACR 及び ASCO は、可燃性たばこの使用を減少させるあらゆる対策を支持し、またこの点について ENDS が潜在的に有害であり、同時に潜在的に有益でもある製品であることについて慎重に検討することを支持する。ENDS の利益と害については、若者、成人、非喫煙者、及び喫煙者に対する影響を考慮に入れ、集団全体について評価しなければならない。ENDS の安全性及び禁煙製品としての有効性に関するデータがほとんど存在しないため、一般集団向けの使用、またはがん等の慢性疾患を抱えた患者向けの使用について提言することは現時点ではできない。AACR 及び ASCO は、構成成分、摂取、生物学的影響、行動パターン、及び ENDS の乱用傾向等、ENDS の使用による健康影響に関する戦略的研究、ENDS の使用が及ぼす他のたばこ製品の使用パターンへの影響に関する研究、並びに ENDS の使用が及ぼすがん患者の治療及び結果への影響に関する研究の実施を提言する。AACR 及び ASCO は政策立案者に対し、ENDS に関する日々変化する文献を定期的に調査することで、科学的根拠に基づいた公衆衛生の政策決定が行えるようにすることを提言する。

## 潜在的な利害対立の開示

T.H. Brandon 氏は Pfizer 社から研究費を得ており、Voxiva 社の顧問/諮問委員会のメンバーであると報

告している。R.S. Herbst 氏は Boehringer Ingelheim 社、Celgene 社、Eli Lilly 社、Merck 社、NovaRX 社、及び Pfizer 社から謝礼金を、Genentech/Roche 社から研究費を得ており、Biothera 社、DiaTech Oncology 社、Kolltan Pharmaceuticals 社、及び N-of-One 社の顧問/諮問委員会のメンバーであると報告している。J.S. Ostroff 氏は Pfizer 社から研究費を得ていると報告している。他の筆者による潜在的な利害対立の開示はない。

#### 免責条項

J.A. Hobin 氏は米国癌研究会議の従業員として本論文に貢献した。この見解は彼女自身のものであり、必ずしも国立衛生研究所や米国政府の見解を代弁するものではない。

#### 著者の貢献

構想及び計画：T.H. Brandon 氏、M.L. Goniewicz 氏、N.H. Hanna 氏、D.K. Hatsukami 氏、R.S. Herbst 氏、J.A. Hobin 氏、J.S. Ostroff 氏、P.G. Shields 氏、B.A. Toll 氏、C.A. Tyne 氏、K. Viswanath 氏、G.W. Warren 氏

データの分析及び解析：T.H. Brandon 氏、M.L. Goniewicz 氏、D.K. Hatsukami 氏、R.S. Herbst 氏、B.A. Toll 氏、K. Viswanath 氏、G.W. Warren 氏

執筆、論評、および/または原稿の改訂：T.H. Brandon 氏、M.L. Goniewicz 氏、N.H. Hanna 氏、D.K. Hatsukami 氏、R.S. Herbst 氏、J.A. Hobin 氏、J.S. Ostroff 氏、P.G. Shields 氏、B.A. Toll 氏、C.A. Tyne 氏、K. Viswanath 氏、G.W. Warren 氏

管理、技術、または物質支援：C.A. Tyne 氏

#### 謝辞

本共同執筆グループは、本要綱に対して眼識ある見解を提供して頂いた Neal Benowitz 博士、K. Michael Cummings 博士、Stephen Hecht 博士、Marina Picciotto 博士、及び Micah Berman 氏に感謝する。

2014 年 10 月 2 日提出。2014 年 10 月 3 日受理。2015 年 1 月 8 日オンライン・ファースト公表。

## 参考文献

1. Centers for Disease Control and Prevention. Chemicals in tobacco smoke. Available from: [http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/2010/consumer\\_booklet/chemicals\\_smoke/](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/chemicals_smoke/); Accessed on July 29, 2014.
2. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014.
3. Toll B, Brandon T, Gritz E, Warren G, Herbst RS. Assessing tobacco use by cancer patients and facilitating cessation: An American Association for Cancer Research policy statement. *Clin Cancer Res* 2013;19:1941.
4. Abrams D. Promise and peril of e-cigarettes. *JAMA* 2014;311:135–6.]
5. Adkison SE, O'Connor RJ, Bansal-Travers M, Hyland A, Borland R, Yong HH, et al. Electronic nicotine delivery systems: international tobacco control four-country survey. *Am J Prev Med* 2013;44:207–15.
6. Grana RA, Ling PM. Smoking revolution: a content analysis of electronic cigarette retail websites. *Am J Prev Med* 2014;46:395–403.
7. Zhu SH, Yun JY, Bonnevie E, Cummins SE, Gamst A, Yin L, et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control* 2014;23:iii3–iii9.
8. CSPnet.com. Ismoke to launch new e-cigarette line: electronics industry parent brings technology expertise to category. 2014. Available from: <http://www.cspnet.com/category-news/tobacco/articles/ismoke-launchnew-e-cigarette-line>. Accessed on July 20, 2014.
9. Brown CJ, Cheng JM. Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tob Control* 2014;23 Suppl 2:ii4–ii10.
10. Kosmider L, Sobczak A, Fik M, Knysak J, Zaciera M, Kurek J, et al. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors—effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res* 2014;pii:ntu078. [Epub ahead of print]
11. McQueen A, Tower S, Sumner W. Interviews with "vapers": implications for future research with electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2011;13:860–7.
12. Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23 (Suppl 2):ii2–ii17.
13. Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, Knysak J, Kosmider L. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tobacco Res* 2013;15:158–66.
14. Goniewicz ML, Hajek P, McRobbie H. Nicotine content of electronic cigarettes, its release in vapour and its consistency across batches: regulatory implications. *Addiction* 2014;109:500–7.
15. Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefanopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep* 2014;4:4133.
16. Dawkins L, Corcoran O. Acute electronic cigarette use: nicotine delivery and subjective effects in regular users. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231:401–7.
17. Etter JF, Bullen C. Saliva cotinine levels in users of electronic cigarettes. *Eur J Respir* 2011b;38:1219–20.
18. Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, Eissenberg TE. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic "cigarettes": nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1945–53.
19. Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res* 2013;15:267–70.
20. Benowitz NL, Goniewicz ML. Regulatory challenge of e-cigarettes. *JAMA* 2013;310:685–6.
21. Federal Register. 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; Regulations on the Sale and Distribution of Tobacco Products and Required Warning Statements for Tobacco Products. Proposed Rule [79 FR 23141]. 2014;23:141–23207.
22. Grana RA, Glantz SA, Ling PM. Electronic nicotine delivery systems in the hands of Hollywood. *Tob Control* 2011;20:425–6.
23. Duke JC, Lee YO, Kim AE, Watson KA, Arnold KY, Nonnemaker JM, et al. Exposure to electronic cigarette television advertisements among youth and young adults. *Pediatrics* 2014;134:1–8.
24. American Non-Smokers' Rights Foundation. U.S. and Local Laws Regulating Use of E-Cigarettes. Available from: <http://www.no-smoke.org/pdf/ecigsaws.pdf>. Accessed July 29, 2014.
25. National Conference of State Legislatures; 2014. <http://www.ncsl.org/research/health/alternative-nicotine-products-e-cigarettes.aspx>.
26. Campaign for Tobacco-Free Kids; 2014. State Cigarette Excise Tax Rates and Rankings. Available from: <http://www.tobaccofreekids.org/research/factsheets/pdf/0097.pdf>. Accessed October 30, 2014.
27. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23:133–9.
28. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—Nicotine Addiction: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 1988.
29. Etter JF. Levels of saliva cotinine in electronic cigarette users. *Addiction* 2014;109:825–9.
30. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R, Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control* 2010;19:98–103.
31. Goniewicz ML, Lingas EO, Hajek P. Patterns of electronic cigarette use and user beliefs about their safety and benefits: an internet survey. *Drug Alc Rev* 2013;32:133–40.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Notes from the field: calls to poison centers for exposures to electronic cigarettes—United States, September 2010–February 2014. *Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:292–3.
33. Flouris AD, Chorti MS, Poulitani KP, Jamurtas AZ, Kostikas K, Tzatzarakis MN, et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol* 2013;25:91–101.
34. Czogala J, Goniewicz ML, Fidelus B, Zielinska-Danch W, Travers MJ, Sobczak A. Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2014;16:655–62.
35. Schripp T, Markewitz D, Uhde E, Salthammer T. Does e-cigarette consumption cause passing vaping? *Indoor Air* 2013;23:25–31.
36. McAuley TR, Hopke PK, Zhao J, Babiak S. Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol* 2012;24:850–7.
37. Rabinowitz JD, Leischow SJ. Electronic cigarettes that produce nicotine aerosols substantially devoid of known toxic impurities. Presented at SRNT, Seattle, WA, 2014.
38. Protano C, Vitali M. The new danger of thirdhand smoke: why passive smoking does not stop at secondhand smoke. *Environ Health Perspect* 2011;119:A422.
39. Sleiman M, Gundel LA, Pankow JF, Jacob P 3rd, Singer BC, Destailhats H. Formation of carcinogens indoors by surface-mediated reactions of nicotine with nitrous acid, leading to potential thirdhand smoke hazards. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:6576–81.
40. Goniewicz ML, Lee L. Electronic cigarettes are a source of thirdhand exposure to nicotine. *Nicotine Tob Res* 2014.
41. King AC, Smith LK, McNamara PJ, Matthews AK, Fridberg DJ. Passive exposure to electronic cigarette (e-cigarette) use increases desire for combustible and e-cigarettes in young adult smokers. *Tob Control* 2014. [Epub ahead of print.]
42. Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 2011a;106:2017–28.
43. Williams M, Talbot P. Variability among electronic cigarettes in the pressure drop, airflow rate, and aerosol production. *Nicotine Tob Res* 2011;13:1276–83.
44. Trtchounian A, Williams M, Talbot P. Conventional and electronic cigarettes (e-cigarettes) have different smoking characteristics. *Nicotine Tob Res* 2010;12:905–12.
45. Eissenberg T. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. *Tob Control* 2010;19:87–8.
46. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629–37.

47. Pepper JK, Reiter PL, McRee AL, Cameron LD, Gilkey MB, Brewer NT. Adolescents' awareness of and willingness to try electronic cigarettes. *J Adolesc Health* 2013;52:144–50.
48. Centers for Disease Control and Prevention. Notes from the field: electronic cigarette use among middle and high school students - United States, 2011–2012. *Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:729–30.
49. Dutra LM, Glantz SA. Electronic cigarettes and conventional cigarette use among US adolescents: a cross-sectional study. *JAMA Pediatr* 2014. [Epub ahead of print]
50. Agaku IT, King BA, Husten CG, Bunnell R, Ambrose BK, Hu SS, et al. Tobacco product use among adults - United States, 2012–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:542–7.
51. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. Background paper on e-cigarettes (electronic nicotine delivery systems). Prepared for World Health Organization Tobacco Free Initiative 2013.
52. Carroll Chapman SL, Wu LT. E-cigarette prevalence and correlates of use among adolescents versus adults: a review and comparison. *J Psychiatr Res* 2014;54:43–54.
53. Czoli CD, Hammond D, White CM. Electronic cigarettes in Canada: prevalence of use and perceptions among youth and young adults. *Can J Public Health* 2014;105:e97–e102.
54. Popova L, Ling PM. Alternative tobacco product use and smoking cessation: a national study. *Am J Public Health* 2013;103:923–30.
55. Regan AK, Promoff G, Dube SR, Arrazola R. Electronic nicotine delivery systems: adult use and awareness of the 'e-cigarette' in the USA. *Tob Control* 2013;22:19–23.
56. Pepper JK, Brewer NT. Electronic nicotine delivery system (electronic cigarette) awareness, use, reactions and beliefs: a systematic review. *Tob Control* 2014;23:375–84.
57. Brown J, Beard E, Kotz D, West R. Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study. *Addiction* 2004;109:1531–40.
58. Vickerman KA, Carpenter KM, Altman T, Nash CM, Zbikowski SM. Use of electronic cigarettes among state tobacco cessation quitline callers. *Nicotine Tob Res* 2013;15:1787–91.
59. Grana RA, Popova L, Ling PM. A longitudinal analysis of electronic cigarette use and smoking cessation. *JAMA Intern Med* 2014;174:812–3.
60. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, Campagna D, Russo C, Alamo A, et al. Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: a 24-month prospective observational study. *Intern Emerg Med* 2013;9:537–46.
61. Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D, Russo C, et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health* 2011;11:786.
62. Carpenter MJ, Hughes JR, Gray KM, Wahlquist AE, Saladin ME, Alberg AJ. Nicotine therapy sampling to induce quit attempts among smokers unmotivated to quit: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1901–7.
63. Jolicœur DG, Richter KP, Ahluwalia JS, Mosier MC, Resnicow K. Smoking cessation, smoking reduction, and delayed quitting among smokers given nicotine patches and a self-help pamphlet. *Subst Abus* 2003;24:101–6.
64. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al. Efficiency and Safety of an eElectronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One* 2013;8:e66317.
65. Wennike P, Danielsson T, Landfeldt B, Westin A, Tønnesen P. Smoking reduction promotes smoking cessation: results from a double blind, randomized, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up. *Addiction* 2003;98:1395–1402.
66. Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, van Bijljon X, Robidou A, Westin A, et al. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ* 2000;321:329–33.
67. Batra A, Klingler K, Landfeldt B, Friederich HM, Westin A, Danielsson T. Smoking reduction treatment with 4-mg nicotine gum: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol Ther* 2005;78:689–96.
68. Etter JF, Laszlo E, Zellweger JP, Perrot C, Perneger TV. Nicotine replacement to reduce cigarette consumption in smokers who are unwilling to quit: a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:487–95.
69. Stead LF, Lancaster T. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD005231.
70. Hughes JR, Carpenter MJ. Does smoking reduction increase future cessation and decrease disease risk? A qualitative review. *Nicotine Tob Res* 2006; 8:739–49.
71. Hecht SS, Murphy SE, Carmella SG, Zimmerman CL, Losey L, Kramarczuk I, et al. Effects of reduced cigarette smoking on uptake of a tobacco-specific lung carcinogen. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:107–15.
72. Tobacco Products Scientific Advisory Committee. Menthol cigarettes and public health: review of the scientific evidence and recommendations. Available at: [www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/tobaccoproductsscificadvisorycommittee/ucm269697.pdf](http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/tobaccoproductsscificadvisorycommittee/ucm269697.pdf). Accessed July 8, 2014.
73. Minaker LM, Ahmed R, Hammond D, Manske S. Flavored tobacco use among Canadian students in grades 9 through 12: prevalence and patterns from the 2010–2011 youth smoking survey. *Prev Chronic Dis* 2014;11:140094.
74. Hanna N, Mulshine J, Wollins D, Tyne C, Dresler C. Tobacco cessation and control a decade later: American Society of Clinical Oncology policy statement update. *J Clin Oncol* 2013;31:3147–57.
75. Viswanath K, Herbst RS, Land SR, Leischow SJ, Shields PG. Tobacco and Cancer: an American Association for Cancer Research policy statement. *Cancer Res* 2010;70:3419.
76. Fiore MC, Jaen C, Baker T. Treating tobacco use and dependence; 2008 update. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services.
77. Borderud SP, Li Y, Burkhalter JE, Sheffer CE, Ostroff JS. Electronic cigarette use among patients with cancer: characteristics of electronic cigarette users and their smoking cessation outcomes. *Cancer*. In press 2014.
78. Warren GW, Singh AK. Nicotine and lung cancer. *J Carcinog* 2013;12.
79. Park SJ, Walser TC, Perdomo C, Wang T, Pagano PC, Liclican EL, et al. The effect of e-cigarette exposure on airway epithelia cell gene expression and transformation [abstract]. In: Proceedings of the AACR-IASLC Joint Conference on Molecular Origins of Lung Cancer; 2014 Jan 6–9; San Diego, CA. Philadelphia (PA): AACR; *Clin Cancer Res* 2014;20(2Suppl):Abstract nr B16.
80. Cummings KM, Dresler CM, Field JK, Fox J, Gritz ER, Hanna NH, et al. E-Cigarettes and cancer patients. *J Thorac Oncol* 2014;9:438–41.
81. Walton K, Abrams B, Bailey WC, Clark D, Connolly GN, Djordjevic MV, et al. NIH electronic cigarette workshop: developing a research agenda. *Nicotine Tob Res* Submitted for publication.
82. Fairchild AL, Bayer R, Colgrove J. The renormalizing of smoking? E-Cigarettes and the tobacco endgame. *N Engl J Med* 2014;370:293–5.
83. Public Law 111-31. Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act 2009. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-111publ31/html/PLAW-111publ31.htm>

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

ここでは本技術報告書の  
第1章 Introduction  
第2章 電子ニコチン送達システム (ENDS)  
に関する部分の仮翻訳を掲載する。  
技術報告書全体に関しては別途翻訳紹介予定

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 (ecigaro)」、「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

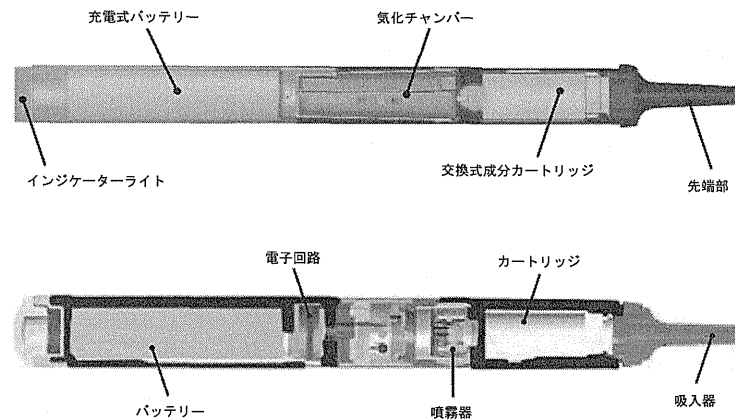


されているマーケティング・クレイムの妥当性です。これには、ENDS が禁煙補助製品であるとか、紙巻きたばこに含まれているニコチン量に比べ安全なニコチンを異なる量で送達する、などと記述されています。その他の現実的な規制上の疑問として、喫煙が禁じられている場所でENDSは例外とすべきかということもあります。これは一部の製造業者及び流通業者から支持されている主張です。

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わかりました。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、又は電子的な雾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に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ヶ月も、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。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、電子的酸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

本報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

<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)

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必要があります。

## 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が、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、肺への医薬品送達は世界的に重要性を帯びているため、科学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る（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ます。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）を研究する必要があります。
- ・ 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必要があります。
- ・ 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必要があります。

### 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)