

FDA のアイコス販売承認決定の分析とタバコ対策にもたらす影響

Lauren Kass Lempert ¹, Stanton Glantz ²

¹Center for Tobacco Control Research & Education, University of California, San Francisco, California, USA.

²Center for Tobacco Control Research & Education, University of California, San Francisco, California, USA Stanton.Glantz@ucsf.edu.

一般社団法人 日本禁煙学会 理事 松崎道幸・訳

【引用書式】

Lempert LK, Glantz S. Analysis of FDA's IQOS marketing authorisation and its policy impacts [published online ahead of print, 2020 Jun 29]. *Tob Control*. 2020;tobaccocontrol-2019-055585. doi:10.1136/tobaccocontrol-2019-055585

要約

背景:

フィリップモリス・プロダクツ SA (Philip Morris Products SA: PMP SA) は FDA に米国でのアイコス販売の承認を求め、発売前タバコ製品申請 (premarket tobacco application: PMTA) を提出した。アメリカの国内法では、申請者が当該商品について「公衆の健康保護に適切」であることを証明できなければ、販売承認を拒否することができる。FDA は 2019 年 4 月にアイコスの販売を許可した。これによりフィリップモリスは米国外でアイコスの販売を行うことが可能となった。

方法:

アイコスに関する FDA の Technical Project Lead Review (訳注: テクニカル・プロジェクト・リード: TPL とは製品仕様詳細説明書のようなもの。それを FDA がレビューしたものが TPL レビュー) と販売許可およびタバコ製品発売前申請 (PMTA: premarket tobacco application) に関連するガイダンスと法令、アイコスの健康影響に関する独立の研究結果を総覧し解析した。

結果:

FDA はフィリップモリス・プロダクツ SA が提出した証拠によっては、アイコス使用が長期的な健康影響を減らすことは証明されておらず、アイコスのエアロゾルに発がん性、遺伝子毒性を持つ有毒物質が含まれており、標準的な紙巻きタバコよりもその濃度が高い物質も見られたと判断している。フィリップモリス・プロダクツ SA はアイコスと紙巻きタバコのデュアルユースがもたらす健康影響、このタバコ製品使用を若者に魅力的に見せているという問題およびアイコスに習慣性があることを適切に消費者が認識するような商品説明を行っていない。

考案:

米国内でのアイコス販売を承認した FDA の決定は、正当な科学的証拠を無視し、公衆の健康保護のための法例を誤用したものである。この決定は公衆の健康に重大な影響をもたらす、海外でのアイコス販売を加速させ、今後の新たなタバコ製品発売前申請に対する公衆の信頼を損なうおそれがある。

はじめに

タバコ産業は、「肺がんの恐怖」を減らすために1950年代にフィルター付きタバコの売り込みを始めた[1]。その後1960年代からは「より安全な」というセールストークで様々なタバコ製品を市場に投入した[2-4]。これらの主張は根拠がない誤ったものであり[5]、2009年に連邦議会は家族の喫煙防止とタバコ規制法(TCA)[6]の施行に結実した。その際、すべてのタバコ製品について発売前に厳格なレビューを行うことを義務付ける条項(TCA § 910)が挿入された。そしてタバコ産業が害の低減製品であるとの主張を行う場合、十分な証拠に基づくことが必要であるとされた(TCA § 911, § § 2(36)-(49))。この法律では、米国内において新たなタバコ製品を発売する前に、FDA がタバコ製品発売前申請(PMTA:premarket tobacco application)を承認することが必要とされた。とりわけ、TCA § 910 は、製造者にそのタバコ製品が「公衆の健康保護に適切である(APPH: appropriate for the protection of the public health)」ことを証明する義務が課されており、FDA は、特に、そのタバコ製品の「毒性学的特徴」、消費市民の健康に及ぼす影響、ラベル表示について評価をする義務が課されている。

2017年5月、フィリップモリス・プロダクツ SA は、加熱式タバコ製品のアイコスを米国内で販売する許可を求めてタバコ製品発売前申請 s を提出した[7]。アイコスはフィリップモリス・プロダクツ SA が独自に開発した葉タバコ製品(Heatsticks)を加熱してニコチンエアロゾルを発生させるシガレット製品である[7](図1)。FDA はアイコスの申請に対してパブリックコメントを実施しなかったため、FDA がアイコス販売を認可する前にタバコ製品発売前申請(PMTA)のプロセスとFDA の認可決定に対して市民社会が意見を述べる機会が保証されなかった。2019年4月にFDA はアイコスの販売が「公衆の健康保護に適切である」と認定して、アイコス(器具)の販売と3種類のフレーバーのヒートスティック(Marlboro, Marlboro Smooth Menthol and Marlboro Fresh Menthol)販売許可を出した[8]。FDA の122ページにわたる Technical Project Lead Review;(online supplementary file I)[7]には、FDA がアイコスの販売を許可した決定理由が述べられている。



図1. アイコスの仕組み. アイコスチャージャー、ホルダー、ヒートスティック. 出典 FDA, PMTA Coversheet: Technical Project Lead Review (TPL)[7](p. 15).

2020年3月10日現在、アイコス（IQOS）は51か国で販売されている。米国外で拡散している販促資料（図2）とウェブサイト（図3）によれば、フィリップモリス・インターナショナル（PMI）はFDAの販売許可とFDAタバコ製品センター所長 Mitch Zeller 氏の発言を引用して、FDAがアイコスは「公衆の健康保護に適切な」製品であると宣伝している。

FDA Permits Sale of IQOS in the US

The FDA has authorized the marketing of IQOS, which allows it to be sold in the US. The FDA determined that this authorization is appropriate for the protection of public health taking into account the risks and benefits to the population as a whole, including users and non-users of tobacco products, particularly youth.

"Authorization does not mean this product is safe or 'FDA Approved'"

Some key considerations of the FDA, among others:

- 1** IQOS produces fewer or lower levels of some toxins than combustible cigarettes.

The FDA's rigorous science-based review found that the aerosol produced by IQOS contains fewer toxic chemicals than cigarette smoke, and many of the toxins identified are present at lower levels than in cigarette smoke.

Levels of acrolein are	Levels of formaldehyde are
<p>Carbon monoxide exposure from IQOS aerosol is comparable to environmental exposure</p> <p>89% to 95% lower than from combustible cigarettes</p>	<p>66% to 91% lower than from combustible cigarettes</p>
- 2** Available data, while limited, indicate that few non-tobacco users would be likely to choose to start using IQOS, including youth.
- 3** IQOS delivers nicotine in levels close to combustible cigarettes suggesting a likelihood that IQOS users may be able to completely transition away from combustible cigarettes and use IQOS exclusively.

combustible cigarettes vs IQOS

Regulations

- The FDA has placed stringent marketing restrictions and postmarket requirements on IQOS, in an effort to prevent youth access and exposure.
- As required by the US tobacco law, FDA must be notified among other things of IQOS labeling, advertising, marketing plans, including information about specific adult target audiences, and plans to restrict youth access and limit youth exposure to the products' labeling, advertising, marketing and promotion, particularly websites and through social media platforms.
- The FDA also requires all package labels and advertisements for IQOS to include a warning about the addictiveness of nicotine, in addition to other warnings required for cigarettes, to prevent consumer misperceptions about the relative addiction risk of using IQOS compared to combustible cigarettes.

WARNING: This product contains nicotine. Nicotine is an addictive chemical.

Quote: "While the authorization of new tobacco products doesn't mean they are safe, the review process makes certain that the marketing of the products is appropriate for the protection of the public health, taking into account the risks and benefits to the population as a whole. This includes how the products may impact youth use of nicotine and tobacco, and the potential for the products to completely move adult smokers away from use of combustible cigarettes."

Mitch Zeller, J.D.,
Director of the FDA's Center for Tobacco Products.

図2. 米国外のアイコス宣伝フライヤー。2019年6月フィリップモリス・インターナショナル提供。

INDEPENDENT STUDIES

Producing our own science is essential for product development, but we understand that validation from the scientific community is essential for the evaluation of new products.

PMI's heated tobacco product has already been evaluated by a hundred studies by independent researchers and laboratories, as well as reports from government agencies in several countries. These studies generally point out that the elimination of combustion that occurs in the heated tobacco system developed by PMI has a significant reduction in the release of toxic substances when compared to cigarettes, which goes in the direction of harm reduction.

See some of these results:

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA

A report from the United States Health Surveillance Agency, which authorized the marketing of our heated tobacco product, found it to be appropriate for the protection of public health.

PUBLIC HEALTH ENGLAND - UK HEALTH REGULATORY AGENCY


The British Ministry of Health concluded that heated tobacco products "may be considered less harmful than cigarettes."

RESEARCH AND DEVELOPMENT

Considering that removing combustion from the process is beneficial for the adult smoker, PMI has developed a rigorous scientific evaluation program to create a heated tobacco alternative and demonstrate that migration to this system significantly decreases the formation of harmful toxic compounds when compared to cigarette smoking.

This assessment applies well-recognized pharmaceutical industry practices, ranging from toxicological evaluation of the product to long-term clinical studies, and following the standards set by the United States Health Surveillance Agency (FDA).

PMI's scientific discoveries and methods are shared with scientists, experts, and regulators through publications in scientific journals, presentations at scientific conferences, and at www.pmis-science.com.



400+
scientists

700+
published studies

\$ 6 BILLION
in investments

Below you can check out other independent surveys and government reports. They are not an endorsement by researchers or agencies involved in PMI's tobacco heating system, but they are an important source of information.

- FEDERAL INSTITUTE FOR RISK ASSESSMENT** - Germany, 2018
- TOBACCO PRODUCTS SCIENTIFIC ADVISORY COMMITTEE** - United States, 2018
- PREMARKET TOBACCO PRODUCT AUTHORIZATION** - United States, 2019
- PUBLIC HEALTH ENGLAND** - United Kingdom, 2018
- FOOD STANDARDS AGENCY** - United Kingdom, 2017
- NATIONAL INSTITUTE FOR PUBLIC HEALTH AND THE ENVIRONMENT** - Netherlands, 2018
- NATIONAL INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH** - Japan

図3. 「FDA を引き合いに出して紙巻きタバコより安全なアイコスに代えませんか」と呼びかけるブラジルのフィリップモリス・インターナショナルウェブサイト. 出典: <https://precisamosfalar.com.br/home/>

われわれはアイコスに関する FDA の決定が、科学的証拠を考慮したうえで、法律で定められたタバコ製品発売前申請 (PMTAs) に関する要件を適切に適用して行われたか、そして、電子タバコを含む将来のタバコ製品発売前申請 (PMTAs) にとって、悪しき先例と公衆保健上の懸念をもたらすおそれがあるかを評価した。

方法

われわれは FDA のアイコス製品詳細説明書レビュー[7]とアイコスの販売許可[8]が家族の喫煙防止とタバコ規制法の法定要件を満たしているかどうかを分析した。さらにアイコス製品詳細説明書を FDA の企業向けガイダンス「新たなタバコ製品の販売前レビュー申請」Guidance for Industry: Applications for Premarket Review of New Tobacco Products[10] (以下ガイダンスと略)と照合した。このガイダンスは、そのタバコ製品が APH

(公衆の健康保持に適切であるという要件)に適合していることを証明するうえで提出を必要とする情報が何かを含め、法定要件とタバコ製品発売前申請の提出とレビューに関する拘束力のない勧告について説明したものである。

われわれはアイコス製品詳細説明書を詳細に分析して、アイコスについて FDA が入手したすべての証拠についてレビューを行った。その際、FDA に過去に提出された申請及び研究論文についても、アイコスのタバコ製品発売前申請が、アイコスが公衆の健康保護に適切であるという要件に合致していることを科学的に十分に論証した証拠に基づいているか、TCA § 910 とガイダンスが要求する証拠となっているかについて検討した [10]。われわれは、毒性学的リスク、使用者個人の健康への影響、社会全体の健康にもたらす影響、製品のラベリングに関するアイコス製品詳細説明書のレビューを要約する。そして、それぞれの項目において FDA が考慮しなかったと思われる証拠を検討する。

PMI(フィリップモリス・インターナショナル:PMP SA の親会社)もまた、2017 年 5 月に、リスク低減タバコ製品申請(MRTPA)[11]を提出し、健康リスクと有害物質ばく露リスクを減らした製品としてアイコスの販売承認をめざした。タバコ製品発売前申請と異なり、リスク低減タバコ製品の申請にはパブリックコメント(TCA § 911(e))が必要であり、申請は FDA のタバコ製品科学諮問委員会(TCA § 911(f))に付託される。(2020 年 5 月 20 日現在、FDA はアイコスのリスク低減タバコ製品申請に結論を出していない)タバコ製品発売前申請とは別のプロセスだが、アイコス製品詳細説明書を見ると、リスク低減タバコ製品申請を求めて提出した研究資料の多くは、タバコ製品発売前申請に提出した資料と同じである。われわれは、FDA がタバコ製品発売前申請を評価する際に、リスク低減タバコ製品申請に対して提出されたパブリックコメントを FDA 自身が見ることができる状態にあったと考える。

さらに、2019 年 9 月にアイコスタバコ製品発売前申請に対する FDA の決定が公表されたのだが、われわれは、タバコ製品発売前申請の提出とレビューの必要要件を定めた FDA の定めたルール[12]についても、現在商品が公衆の健康に与える影響を徹底的に評価するうえでどのような情報が不可欠と考えているかに関する FDA の認識に対する見解を述べる。

結果

毒性学的リスク

FDA の毒性学的レビューでは、アイコスのエアロゾルに含まれる有害および有害の可能性のある物質(harmful and potentially harmful constituents (HPHCs))には、標準試験用紙巻きタバコ3R4F あるいは現在発売中の紙巻きタバコ(conventional cigarettes (CCs))の煙よりも濃度の低いものが見られると述べている(TPL p. 41)。しかし、ヒートスティックエアロゾル中には、4 種類の発がん性疑い物質を始め、伝統的紙巻きタバコには検出されず、アイコスだけに検出される化学物質および標準紙巻きタバコ煙より濃度の高い化学物質が 80 種類あったと認めている(TPL p. 41)。さらに、アイコスエアロゾルには遺伝毒性化学物質 15 種類、一般的には接種しても安全と考えられているが、健康影響をもたらす可能性のある物質 20 種類以上が含まれている(TPL p. 41)。TPL は「遺伝毒性、細胞傷害性を持つ物質も検出されているが、これらの化学物質の濃度は極めて低く、紙巻きタバコ煙に含まれる有害および有害の可能性のある物質に比べて種類と濃度が極めて少ないから(TPL p. 42)、公衆の健康に重大な影響をもたらすことはない」と結論を述べている(TPL p. 41)。

FDA が検討しなかったエビデンス

アイコスのリスク低減タバコ製品申請[13]に記載されたエビデンス資料には、アイコスでは紙巻きタバコよりも有害および有害の可能性のある物質の濃度が低い物質もあるが、FDA が有害および有害の可能性のある物質リストに掲載していない少なくとも 56 種類の有毒物質レベルは、紙巻きタバコよりもアイコスエアロゾルの方が高いことが示されている。St Helen ら[14,15]は、PMI は当初、有害および有害の可能性のある物質 93 種中 40 種のレベルだけを報告していたという。彼らの「PMI-58 study」(グリセロールとプロピレングリコールを含む)あるいは FDA の有害および有害の可能性のある物質リストに含まれていない 56 種の成分については、標準紙巻きタバコよりもアイコスの方が高かったという。22 種では 200%以上、7 種では 1000%以上高く、これらの物質の全般的な毒性あるいはそれを含むアイコスの有害性の有無については全く解明されていない。さらにアウエル氏ら[6]は、たばこ葉の燃焼温度以下で生成する化学物質については測定が行われていないと指摘している。このことは FDA も認めている(TPL pp. 30-31)。

リー氏ら[7]は、アイコスエアロゾルのヒト気管支上皮細胞に対する細胞傷害性作用が、紙巻きタバコほどではないが、電子タバコよりも大きいことを独立の研究で明らかにした。

アイコス使用者に対する健康影響

FDA の医学的レビューでは、紙巻きタバコから「完全に」アイコスにスイッチした「人々には望ましい効果をもたらす可能性がある」と述べている(TPL p. 64)。FDA は、アイコスの健康リスクについて、有害可能性生体マーカー(biomarkers of potential harm (BOPH))に関するタバコ製品発売前申請の証拠は「意味のある結論を引き出すうえで不十分である」としながらも、完全にアイコスにスイッチした場合の生体ばく露マーカー(BOE: biomarkers of exposure)は、有害および有害の可能性のある物質ばく露が減っていることを示していると述べた(TPL p. 64)。FDA は「他国のデータを考慮しても、アイコスの健康影響に関するデータは限られている」と述べている(TPL p. 65)。

FDA が検討しなかったエビデンス

FDA が「申請者が行った研究では、長期的な健康影響の低下を示す証拠は存在しなかった」(TPL pp. 58-59)と述べたことと一致するが、アイコスのリスク低減タバコ製品申請に関する独立の研究分析[18,19]でも、フィリップモリス・インターナショナルが提出したデータが紙巻きタバコよりもアイコスによる健康リスクが一致して低くなるという所見は見いだせなかった。なぜなら、調査された 24 件の有害可能性生体マーカー中 23 件でアイコスと紙巻きタバコの間には有意差が見られなかったからである。

有害可能性生体マーカーが有害可能性生体マーカーよりも間接的な有害性指標であり、フィリップモリス・プロダクツ SA の有害可能性生体マーカーデータが生体防御効果を示さなかったにもかかわらず(TPL p. 59)、FDA は紙巻きタバコからアイコスにスイッチすることで 15 種類の有害可能性生体マーカーが減少したことをもって、「アイコスが喫煙関連疾患を減らす**可能性がある**(may lead to reduced..)」との結論を出した。しかし、FDA はこれらの研究にいくつかのリミテーションがあることを認めている。それを以下に記す:①長期的疾患リスクを評価していない、②被験者が「中程度の喫煙者 moderate smokers」に限られていたため、米国の喫煙者を代表するデータとなっておらず、これらの研究結果を軽喫煙者あるいは機会喫煙者、さらに若者やマイノリティにまで適用すべきでないと思われる(TPL pp. 55-56)、③アイコスは被験者に無料で配布されたが、紙巻きタバコはそうでなかった、④アイコスと紙巻きタバコのデュアルユースの問題が検討されていない、⑤タバコ製品を使用し

たことのない者が被験者とならなかった、⑥アイコスエアロゾルへの受動的ばく露に関する研究がない、⑦現在広く使用されている電子タバコとアイコスの比較がない(TPL pp. 55-56)。

FDA の毒性学的レビューでは、アイコスが発がん物質と遺伝毒性物質を含んでおり、細胞毒性、変異原性作用があり、アイコスのエアロゾルばく露グループに腫瘍性病変が高率に発生したにもかかわらず(TPL pp. 41-42)、FDA はそのほかにも発がん性、肝毒性、心臓循環器および呼吸器への影響のあることを明らかにした独立の研究について検討を行っていない。Chun ら[20,21]は、アイコスリスク低減タバコ製品申請に記述された臨床前および臨床データに基づいて、アイコスエアロゾルばく露により紙巻きタバコ喫煙には見られない種類の肝毒性をはじめとする有害作用があることを指摘している。また、Nabavizadeh らの行った独立の研究[22,23]では、アイコスが紙巻きタバコと同程度に、心血管疾患の主因である血管内皮機能傷害をもたらすことが明らかにされている。これらの知見があるにもかかわらず、FDA はアイコス使用に伴って生ずる可能性のある健康への有害影響よりも、紙巻きタバコと比較して有害および有害の可能性のある物質の量が減少していることによる健康上のメリットの方が大きいと結論を述べている(TPL p. 42)。

社会全体の健康影響

社会学的レビューでは、タバコ製品発売前申請には 18 歳未満の世代に対する影響を十分に検討していないことが指摘されている。つまり喫煙したことのない若者がアイコス使用を始める、あるいは、紙巻きタバコ喫煙者がアイコスも使用するようになるデュアルユースの問題である(TPL p. 83)。FDA は、「紙巻きタバコとのデュアルユースは、発売前および発売後の調査でも、すべての国々で問題となっている(TPL p. 72)ので、米国でも同様になる可能性が高い(TPL p. 73)」と指摘している。にもかかわらず、FDA は「それでもアイコス使用は公衆の健康増進に有益である。なぜならばある程度のデュアルユースがあったとしても、最終的にはアイコスのシングルユースになるだろうから」(TPL p. 84)という結論を出している。

FDA が検討しなかったエビデンス

FDA の決定は、タバコ製品発売前申請において喫煙者が紙巻きタバコを止めてアイコスに「完全にスイッチする」、そしてアイコス使用者は同時に紙巻きタバコを使用しないと「デュアルユース」を否定していることを根拠としている。しかし、フィリップモリス・プロダクツ SA がタバコ製品発売前申請で提示した研究(そしてフィリップモリス・インターナショナルがリスク低減タバコ製品申請で公開した資料)では、喫煙者がアイコスに「完全にスイッチする」ことがまったく証明されていないのである。米国内で実施されたフィリップモリス・プロダクツ SA の Actual Use study (THS-PBA-07-US)では、週当たりの「ヒートスティック使用本数」と「紙巻きタバコ+ヒートスティック使用本数(総本数)」を調査している。彼らは「デュアルユース」を、総本数に占めるヒートスティックの比率が 30~70%の場合と定義している。そして、紙巻きタバコ喫煙時間が総タバコ製品使用時間の 30%以内の場合、アイコスに「完全にスイッチした」とみなした(TPL p. 72)。この定義に従ったとしても、被験者の 22.4% はデュアルユーザーだったのである。

米国 CDC は、「デュアルユース」を「他のタバコ製品を追加して使用すること」[26]と定義している。この用語は、ピアレビュー論文の作業定義である。FDA 流の「デュアルユース」の定義に従えば、主にヒートスティックを使用している者(ヒートスティック 70~95%; 紙巻きタバコ 5~30%)の過半数(57.6%)がデュアルユーザーと分類され、「ヒートスティックだけ使用者」(総本数の 95~100%)はわずか 7.5%に過ぎないのである(TPL p. 72)。

もう一つの PMPSA ‘actual use’ study (ZRHR-ERS-09-US)では、紙巻きタバコ喫煙から完全にアイコスにスイッチした被験者では 6 か月後に 8 種の有害可能性生体マーカに望ましい変化が現れたと報告しているが、この研究でも「デュアルユース」をアイコス使用本数が 1~70%の場合と定義し、アイコス使用本数が 70%以上となった場合「完全にスイッチした」と定義している(TPL p. 80)。

PMI の社会全体への健康影響モデルを独立の立場で検討した研究によれば、アイコスと紙巻きタバコのデュアルユースが公衆の健康にマイナスの影響をもたらすことが明らかにされた[27]。さらに現在アイコスを使用している韓国の若者の意向調査によれば、アイコスに完全にスイッチするのではなく、紙巻きタバコとアイコスのデュアルユースを希望する者が多かったという[28]。FDA は「アイコスと紙巻きタバコのデュアルユースは販売前、販売後調査を行ったすべての国で多く見られ(TPL p. 72)、アイコスと紙巻きタバコはデュアルユースされやすいようだ(TPL p. 73)」と認めている。

ラベル表示

FDA はフィリップモリス・インターナショナルが提案しているラベル表示が虚偽であり誤った情報を与えるという証拠はない結論している(TPL p. 85)。しかし、TPL は、(フィリップモリス・プロダクツ SA が提出した)研究データにより、アイコスの依存リスクについて消費者が正確に理解しない、あるいは過小評価しやすいおそれがあると述べている。(TPL p. 87) FDA は、フィリップモリス・インターナショナルが提案したラベル表示が非喫煙の若者に対して、アイコスの依存性を十分に伝えるようになっておらず、依存の危険性が認識されたならタバコ使用を開始しなかったはずの多くの若者がアイコスに手を出すようになるおそれがあると述べている (TPL p. 88)。これらを踏まえて、アイコス製品仕様詳細説明書の FDA レビューは「警告:この製品はニコチンを含む。ニコチンは依存性物質である」という警告文を製品ラベルに表示すべきであると勧告している。(TPL p. 89)

FDA が検討しなかったエビデンス

過去に連邦裁判所は、フィリップモリスなどのタバコ産業が若者を狙い、消費者を欺く本質的に虚偽のラベル表示によりタバコ製品がより安全だと信じ込ませようとしてきた事実を認定している[5]。こうした歴史(TCA § § 2(36)-(49))と誤ったラベル表示が禁煙努力を削ぎ、喫煙による病気と死亡を増やした事実 (TCA § 2(38))を踏まえ、家族の喫煙防止とタバコ規制法は FDA に対して「虚偽と誤導をもたらす」ラベル表示(TCA § 910(c)(2)(C))を求めるタバコ製品発売前申請をいかなるタバコ製品にも認めないよう義務付けている。そして、タバコ製品発売前申請に関する FDA のガイダンス(Guidance pp. 16-17)は申請者に対して、その製品のラベル表示がとりわけ若者にアピールしてタバコ使用開始を促進するおそれがあるかどうかを明らかにすることを求めている。タバコ産業にやとわれたり資金を提供されていない独立の研究者による研究[29,30]は、アイコスのラベル表示が消費者を誤解させるという FDA 結論を支持している。FDA は、ラベルに「ニコチンは依存性薬物である」という表示を義務付けることを求めているが、若者が依存性、依存の危険、あるいは、依存性薬物という概念を十分に理解できるかどうかは不明であり、問題がある[30-32]。

考案

米国内でのアイコスの販売許可申請をもとめたタバコ製品発売前申請に対する FDA の承認決定は、アイコスがタバコ関連健康被害を減らし、それゆえに公衆の健康保護に適切であるであるという明らかな証拠を呈示する義務が申請者にこそあるという法的義務を逆転させた。そしてこの承認はアイコスが紙巻きタバコよりも有

害でないという知見に基づいて出されている。この決定が、果たして FDA が法律に基づいてアイコス使用が個人と社会全体にもたらす健康影響についての科学的証拠を評価してなされたのか、さらにこの決定が今後の新たなタバコ製品規制にどのような悪影響をもたらすかを十分に考慮してなされたのかについて深刻な疑問と懸念を持たざるを得ない。

規制の枠組み

TCA は FDA に「当該タバコ製品販売が公衆の健康の保護に適切であることを証明できない場合はいかなる申請も拒否するように」義務付けている。(TCA § 910(c)(2)(A), Guidance p. 15)新製品が公衆の健康保護に適切であるかどうかを判定するために、家族の喫煙防止とタバコ規制法は FDA に「当該製品が社会全体にもたらすリスクとベネフィットをその使用者だけでなく非使用者(若者と過去タバコ製品使用者も含む)についても」考慮すべき(TCA § 910(c)(4))であるとしている。その際、タバコ製品非使用者のタバコ使用開始を促進するか、現在使用者の使用中止行動を抑制するかどうかも考慮しなければならない。法律はタバコ製品発売前申請申請者にこれらの影響に関する十分な説明を課している。

FDA のガイダンス(Guidance p. 16)は申請者に対して、新製品と既存製品(電子タバコ、スヌース、他の加熱式タバコ、紙巻きたばこなど)を比較するよう求めている。製品のラベル表示が虚偽あるいは誤導のおそれがある場合は、FDA はタバコ製品発売前申請を躊躇なく拒否するよう法令によって定められている。(TCA § 910(c)(2))さらに、申請に際しては、当該製品の健康影響に関する既知のすべての情報および、申請者が当然入手しておかなければならない情報も添付することが義務付けられている(TCA § 910(b)(1)(A))。

議会は、公衆の健康保持に適切であるという要件の基準を「タバコ製品により死亡あるいは傷害を受ける人々の数を減らす」ことに重点を置くよう決定している[33,34]。タバコ製品には、紙巻きたばこだけでなく、葉巻、無煙タバコ、電子タバコおよび開発中の新製品が含まれる(TCA § 101, 901(b)) [35]。したがって、タバコ製品発売前申請の評価にあたって、FDA は申請者が発売許可を求める製品が実際の使用状況において、とりわけ PTMA の評価時に流通している既存のタバコ製品と比較して、タバコ製品使用による健康被害を総体として減らすことができるかどうかを判断しなければならない(タバコ製品が公衆の健康保持に適切であるという要件基準に関する [online supplementary file](#) 参照)。

さらに、FDA ガイダンス(Guidance pp. 15-20)は、新しいタバコ製品が社会全体のタバコによる傷害と死亡にもたらすインパクトを評価するために、PTMA にしっかりコントロールされた科学的調査データを添付するよう勧告している。このデータには、既存のタバコ製品から新製品にスイッチした場合、あるいはタバコ製品非使用者がこの新製品の使用を始めた場合の健康リスクの比較データ(Guidance p. 16); 既存のタバコ製品と比較した新製品の魅力、依存性、新製品の使用中止率、ラベル表示内容(Guidance p. 16); デュアルユースの可能性(Guidance p. 16); 「小児と若者に対する新製品の魅力・アピール力(Guidance p. 17)が含まれる。ガイダンスでは、タバコ製品発売前申請に製品の化学物質質量、有害および有害の可能性のある物質レベル(Guidance p. 17-18)、既存のタバコ製品と比較した新製品の毒性、嗜癖形成性、発がん性に関する非臨床データ(Guidance p. 18)、成人使用者のタバコ関連化合物ばく露量、健康影響、発病率年代別使用率、デュアルユース率、依存性形成率、製品とラベル表示内容に基づく使用者の健康被害認識度、新製品使用者の使用中止率に関する研究資料もタバコ製品発売前申請時に提出するよう勧告している(Guidance p. 19)。ガイダンスには、これらの研究は「使用者と非使用者の両方について米国を代表する集団に基づいて得られたデータでなければなら

い(Guidance p. 19)」、さらにこれらの研究観察の期間が「臨床的にも統計的にも妥当かつ確固とした内容でなければならぬ(Guidance p. 20)」と明示している。

FDA の決定はすべての科学的証拠を考慮したものではない

FDA はタバコ製品発売前申請で提出されたデータ、FDA 内部の科学者の懸念、アイコスが公衆の健康保持に適切であるという要件には該当しないと指摘したピアレビュー論文ならびにアイコスのリスク低減タバコ製品申請に対するパブリックコメントを見逃したり却下をしている。FDA には申請時に提出されなかった適切な科学的知見も審査に用いる権限(TCA § 910(c)(5)(B))があるにもかかわらず、FDA はそれを考慮すれば別な決定を導くことになる可能性のある、タバコ産業と独立の入手可能な研究論文を無視している。FDA はそうせず、PMPSA に提示された内容だけに沿って、アイコスでは、いくつかの有害および有害の可能性のある物質濃度が紙巻きタバコよりも低かったという結論を出したようである。

毒性学的リスク

FDA の行った毒性学的リスク評価は、アイコスのヒートスティックを一本使用するたびに、使用者は紙巻きタバコよりも高いレベルのグリセロールとプロピレングリコールにばく露されると述べたフィリップモリス・インターナショナルの提出したデータを過小評価している。これらの化学物質が加熱されることにより発がん性と気道刺激性のあるフォルムアルデヒドとアクロレインが産生されるという事実を考慮すると、FDA のこのスタンスには憂慮を抱かざるを得ない[36]。2019 年 8 月、FDA はグリセロールとプロピレングリコールを有害および有害の可能性のある物質のリストに追加した(2020 年 5 月 20 日現在この追加はまだ承認されていない)。さらに 2019 年 9 月に発表された論文[38]では、電子タバコエアロゾルに含まれるグリセロールとプロピレングリコールが気管支上皮細胞と免疫細胞を傷害し、感染に対する抵抗力を低下させることが明らかにされた。TPL は、アイコスヒートスティックのグリセロール量(ヒートスティック 1 本あたり 52.3%mg: 重量パーセント)が葉タバコ重量の 26%にあたり、紙巻きタバコ 1 本が含むグリセロール量(1~5%)よりもはるかに多いことを確認している(TPL p. 17)。セント・ヘレン氏ら[4,15]は PMI が、ヒートスティックには 1 本あたり 175 μ g のプロピレングリコールが含まれており、これは標準紙巻きタバコの 23.7 μ g よりもずっと多いことを明らかにしている。

FDA はタバコ製品発売前申請においてそのほかにいくつかの毒性学的リスクがあると説明をしていることは認めているが、それでもアイコスが公衆の健康保持に適切であるという要件に適合すると結論を出している。フィリップモリス・プロダクツ SA はアイコスエアロゾルに 4 種の発がん性疑い物質が含まれているが、それらの量は経口摂取あるいは職業的ばく露の制限値(OELs)を大幅に下回るから健康影響のおそれはないと主張している。FDA は、「タバコ製品の煙とエアロゾル中の化学物質のリスクアセスメントとして適切とは考えられない」、職業的ばく露の制限値は「吸入性タバコ製品の健康ハザード評価に使うことを想定していない(TPL p. 32)」ことを挙げて、TPL の中で、PMI がアイコスによるばく露を職業的ばく露制限値を基準として比較していることは「適切とは考えられない」とのべているにもかかわらず、この主張を容認した。言うまでもなく、経口摂取は吸入によるばく露と根本的に違っており[39,40]、職業的ばく露の制限値を吸入で用いるタバコ製品の健康リスク評価に使うことは想定外である。FDA は、アイコスが標準紙巻きタバコよりも高い遺伝毒性と細胞毒性をもたらすことを認識している(TPL pp. 32, 33, 36)にもかかわらず、「タバコ製品発売前申請で言及されている試験管内の実験結果をもとに、ヒートスティックを長期間使用することによって紙巻きタバコ喫煙と同じ発がんリスクをもたらすかどうかを断定することはできない」として、アイコスが公衆の健康保持に適切であるという要件に合致すると認定している(TPL p. 37)。FDA は、「フィリップモリス・インターナショナルが提出したデー

タはアイコスの長期的使用により臨床的悪影響がもたらされないことを証明するうえで不十分である(TPL p. 59)」という自ら出した結論をも無視している。

個人に対する健康影響

FDAはフィリップモリス・プロダクツ SA の有害可能性生体マーカ研究には重大な問題点があると指摘し、独立の研究[18,19]では、有害可能性生体マーカスタディが検討した 24 種の指標中 23 種でアイコスと紙巻きタバコの間有意の差が見られなかったことを指摘している。有害可能性生体マーカは、生体ばく露マーカよりも直接的に健康影響を検討している。にもかかわらず、FDAは「**申請者が提出した研究からは健康リスクが減るという証拠が示されなかったが**、紙巻きタバコから完全にアイコスにスイッチした人々は、有害可能性生体マーカばく露が減るため、有害および有害の可能性のある物質ばく露が減り、タバコ関連疾患のリスクが減る可能性がある(TPL p. 56)」と結論を出している。しかし、フィリップモリス・プロダクツSAは、ばく露が減るとタバコ関連疾患リスクが減ることを証明していないため、ばく露が減ることが新たなタバコ製品の販売承認発出を支持する公衆保健上の利益があるという決定的な証拠とはなりえない。さらにFDAは、アイコス使用により、細胞傷害[17]、肝障害[20,21]、心血管障害[22,23,39]、呼吸器傷害[24,25]がもたらされるという独立の研究の論文を無視している。これらの論文はアイコス使用による健康影響よりも、紙巻きタバコよりも有害および有害の可能性のある物質濃度が低下することによるメリットの方がずっと大きいという FDA の結論を反駁する内容である(TPL p. 42)。

社会全体に対する健康影響

FDA は、デュアルユース[27,28]と、誤解を誘うラベル表示[29,30]の問題に関する独立研究論文を無視している。FDA は「デュアルユースの問題(TPL p. 83)と長期的使用による健康リスク低下を証明した研究がないことに懸念がある(TPL p. 84)」と認識していた。にもかかわらず、FDA は「有害物質へのばく露が減ることなどの知見に基づいて、アイコスが公衆の健康保護に適切な製品であると考え。喫煙者のデュアルユースはありうるだろうが、今後アイコスだけを使用する方向にむかうだろう」と述べていた(TPL p. 84)。

フィリップモリス・プロダクツSAが紙巻きタバコ使用率が 30%以内なら「完全にスイッチした」という定義はまともとは言えない(unorthodox)ため、彼らの提出した研究結果では、紙巻きタバコ使用者がデュアルユースから「完全にアイコスにスイッチした」場合の健康影響がどうなるかをFDAに対して適切に証明することはできなかったのである。FDAは、フィリップモリス・プロダクツSAが、デュアルユースの問題を毒性学的リスク、個人の健康リスク、社会全体の健康リスクの面から評価できていないという懸念を表明していた。例えば、マウスを用いた 8 か月間のスイッチングと使用中止により、完全にアイコスにスイッチすることで喫煙者に健康上のメリットがもたらされるかどうかを検討した実験があるが、その際紙巻きタバコ煙とヒートスティックエアロゾルのデュアルばく露に関する測定はなされていない(TPL pp. 39-40)。アイコス使用が個人の健康にどのような影響をもたらすかを検討したフィリップモリス・プロダクツSAの有害可能性生体マーカ研究では、デュアルユースの問題は検討されていなかった。FDAは「使用実態調査ではデュアルユース率が高かった。したがって、リアルワールドではアイコス使用者の多くがデュアルユースを行う可能性がある。その場合、紙巻きタバコのみ使用と比べて、有害物質ばく露が減るかどうか、減るとすればどれほど減るかについては不明である」と認識していた(TPL p. 56)。

アイコス使用による有害事象調査のためにフィリップモリス・プロダクツSAの提出した 8 件の臨床トライアルでは、デュアルユースの問題は具体的には検討されていない(TPL p. 60)。社会全体の健康影響を評価するために、米国外の 5 か国で行われたフィリップモリス・プロダクツSAの Actual Use and Whole Offer Test consumer

studies の結果に基づき、FDAはデュアルユースにより有害および有害の可能性のある物質ばく露低減が長期的に低下するのか、さらにタバコ関連疾患リスクが減るのかについて懸念を示し、「完全禁煙せずに、紙巻きタバコ使用量が減ることで健康リスクが減るかどうかは不明である」と述べていたのである(TPL p. 73)。

FDA はアイコスが若者に魅力的に見えることを適切に考慮していない。FDA は「フレーバーの種類が少なく、アイコスデバイスの価格が高いため、若者への訴求性は減っている(TPL p. 76)」と述べているが、この見解は、様々なフレーバーの電子タバコが米国の若者の間で急速に流行している現状を見ると驚きを禁じ得ない。FDA がアイコス販売オーダーを発出する 5 か月前の 2018 年 11 月に、FDA は National Youth Tobacco Survey (NYTS)の結果を公表した。それによると、2018 年には 360 万人以上の中高生が電子タバコを使用していた。これは前年の 150 万人と比較して急速な増加だった[41]。この調査では、メンソールとミントフレーバーの電子タバコ使用率が 42%から 51%に増えており、この結果は若者の 27%がメンソールとミントフレーバーの JUUL を使用し、12%が同フレーバーの他銘柄の電子タバコを使用していたというピアレビュー論文の結果と一致していた[43]。2019 年の NYTS の暫定結果によれば、高校生の 28%が過去 30 日に電子タバコを使用していたという。これは 2018 年の 21%より高く、64%がメンソールとミントフレーバーを使用していた[44]。

若者が喫煙を始めやすいように、ずっと昔からメンソールレベルを調節していたとのタバコ産業の内部文書がある[45]。FDA は Deeming Rule (FDA に加熱式タバコを含むすべてのタバコ製品の認可権限を与える)の草案にメンソール製品は若者をタバコ使用に誘い込み、禁煙を妨害するから禁止すべきであるとして膨大な証拠を提示してきた[46]。承認されたアイコスヒートスティック3種のうち 2 種はメンソールフレーバーである。もし FDA が、子どもを惹きつける種類のフレーバーをより厳しく規制する方針を実施したなら、メンソールフレーバー使用銘柄が増えるとみられている[44]。事実、JUUL の前幹部は前 CEO に対して「マンゴーフレーバーが無ければ、客はミントフレーバーを買うようになる。これは IQ が 5 の人でも理解できるはずだ」と語ったという[47]。

FDA はアップル製品のような滑らかなデザインのアイコスがとりわけ若者にアピールすることを問題とせず[48]、アイコスの販売戦略が若者に受けていることを明らかにした研究報告を無視した[49-51]。FDA は、アイコスデバイスに組み込まれた「ファームウェア」に関する論議を行わなかった。「ファームウェア」は販売データの収集だけでなく、使用者の吸入パターンの情報を解析して、より依存性が高まるようにエアロゾル発生プログラムを修正する機能を持っている[52,53]。

FDA の行った社会科学レビューによれば、タバコ製品発売前申請には若者に関する情報、若者へのデータの適用、FDA が若い世代のタバコ使用開始の可能性を推論するうえで必要な層化したカテゴリーに基づくデータ公開が欠けていると結論を述べている(TPL pp. 73-76)。FDA はこれらの問題点を無視し、若者と非喫煙者においてアイコス使用率が低いというイタリアと日本のデータを根拠にして、アイコスの販売許可のオーダー発出を推奨したのである(TPL p. 83)。しかし、独立の研究では、アイコスの使用率はそれぞれの国の文化的要因に大きく影響されるため、イタリアと日本のデータを根拠とすべきでないと述べている[48]。

FDA は法律の適用を誤っている

FDA は、アイコスの販売が公衆の健康を改善するというフィリップモリス・プロダクツ SA の結論を根拠とするのではなく、アイコスが紙巻きタバコよりも危険ではないという FDA 自身が出した結論に基づいて、アイコスの販売を認可するという法律の基準を逆転させる決定をした。新しいタバコ製品が公衆の健康保持に適切であるという要件に該当するかどうかを評価する場合、その製品の毒性を評価することが最初に行うべきことであ

るので、有害物質のばく露が少ないというだけでは、その製品を公衆の健康保持に適切であるという要件に適合していると断定することはできない。TCA § 910(c)(4)は FDA に対して、当該製品が個人の健康影響を減らすかどうかに加え、非使用者（非喫煙者、禁煙者、若者を含む）が新しいタバコ製品を使うようになるかどうかも含めた社会全体への影響を検討することも義務付けている。とりわけ、FDA のガイダンスはタバコ製品発売前申請が新製品の魅力と訴求性について検討し、非使用者あるいは過去使用者に対する製品の魅惑力を増やす可能性のある製品特性を説明することを求めている(Guidance p. 16)。そして、「子どもや若者にその商品のどの特性がアピールしているかを明らかにすること」を求めている(Guidance p. 17)。これまで述べたように、FDA は若者に対するアイコスの影響力を適切に検討していない。

もし提案されたラベル表示が虚偽あるいは誤解を招くと判明した場合いずれにしても、FDA はタバコ製品発売前申請を拒否しなければならない(TCA § 910(c)(2)(C))。ラベル表示に加えて、申請者は、製品それ自体および、製品のパッケージやラベル表示という外観から、消費者がどのような健康リスクがあると理解しているのかについての調査結果を添付しなければならない(Guidance p. 19)。FDA は、申請者が提出した研究データから、「(非喫煙の若者を含む)消費者はアイコスの依存形成リスクを正確に理解せず、過小評価する傾向がある(TPL p. 87)。アイコスが紙巻きタバコより依存性が低いと誤解した若い成人非喫煙者を含む消費者は、アイコス使用を始めてしまうおそれがある。正しい情報を与えられたならアイコスに手を出さなかったはずである(TPL p. 88)」ということが明らかになったとしている。したがって、ニコチンの依存性をラベルやパッケージに表示するだけではこの問題を解決することはできない。

米国外で、タバコ産業は FDA の販売認可を悪用して「FDA がアイコスを承認した」と言い換え、アイコスが既存のタバコ製品よりも健康被害が少なく安全なことが証明されたと宣伝している(図 2, 3)。世界保健機関タバコ規制枠組み条約(FCTC)第 11 条は「タバコ製品の包装及びラベルについて、虚偽の、誤認させる若しくは詐欺的な手段又はタバコ製品の特性、健康への影響、危険若しくは排出物について誤った印象を生ずるおそれのある手段(特定のタバコ製品が他のタバコ製品より有害性が低いとの誤った印象を直接的又は間接的に生ずる用語、形容的表示、商標、表象による表示その他の表示を含む)を用いることによってタバコ製品の販売を促進しないこと」[54]と述べている。PMI が米国以外の国において、アイコスのラベルやパッケージに、明示的にあるいは暗示的に紙巻きタバコよりも害が少ないと宣伝し販売促進を行うなら、FCTC 違反にほかならない。[52]

FDA がアイコスの販売を承認した根拠は、アイコスが紙巻きタバコよりも危険ではないということにある。FDA のやり方は、法律の明確な指示に反する。なぜならば、(1)FDA は申請者にアイコスがタバコ関連の害を減らす可能性があり、それゆえ公衆の健康に資することの証明を求めなかった[55]、(2)FDA は電子タバコを含む既存のすべてのタバコ製品と比較したアイコスの健康影響の検討を行わず、紙巻きタバコとだけの害の比較を行った、(3)FDA はデュアルユースの問題と誤解を誘うラベル表示の問題を適切に検討しなかったからである。

今後のタバコ規制対策にもたらす影響

FDA がアイコスの販売認可を出したことに驚きと当惑を隠せない。今後のタバコ対策にとって大きな影響をもたらすおそれがあるからである。今回 FDA がアイコスのタバコ製品発売前申請に対して行った評価手法は、今後の別なタバコ製品のタバコ製品発売前申請と販売承認の発出に関する先例となり、大きな影響を与える。健康推進グループが FDA を提訴した訴訟が勝訴した結果、連邦法廷は、2020 年 5 月 12 日を電子タバコ

メーカー(ならびに他の新製品とみなされる加熱式タバコ、葉巻、パイプタバコ、水タバコなどが含まれる)が FDA に販売許可を求める申請の提出期限とした(提出期限はその後 9 月 9 日に延期された)[56]。この結果、FDA は数百を超える電子タバコや未承認のタバコ製品の販売許可を求める申請書のレビューをその日までに完了しなければならなくなった。紙巻きタバコよりも害が少ないという理由だけで FDA がアイコスの販売を承認した結果、公衆の健康保持に適切であるという要件証明の敷居は極めて低くなってしまったことになる。

これは法律を正しく適用した判断とは言えない。今回提案されたタバコ製品発売前申請の規則では、申請者に対して、紙巻きタバコとの比較だけでなく、同じカテゴリーの電子タバコや加熱式タバコとの比較も提出して、それらよりも害が少ないことを論証する義務を呈示している。この義務付けは意味がある。なぜなら、紙巻きタバコよりも害が少ないことをしめすことができるとしても、他のタバコ製品よりも害が大きいことがあるためである。

タバコ製品発売前申請中の新たなタバコ製品＝アイコスが公衆の健康保持に適切であるという要件に適合していると FDA が決定したことは、FDA がその製品を使用した消費者への有害な物質へのばく露が減るあるいはその製品をリスク低減タバコ製品に適合すると主張して販売しても良いと認定したことと同じではない。当該製品を有害物質へのばく露あるいは健康被害が少ない製品として販売を許可するという決定を行うには、別の規制上の決定が必要である。2020 年 5 月現在、FDA はフィリップモリス・インターナショナルによる低減タバコ製品の申請をまだ検討中であるとしている。FDA が一部の有害(疑い)成分に関してはばく露が少ないという決定的とは言えないデータを根拠とした不適切な対応により、FDA はアイコスの MRTP 申請を事前に承認してしまったといえる。

アルトリアが米国内でアイコスを売り出した昨年 8 月は、ベイピング製品による重症肺疾患が多発し、JUUL の市場寡占状態に対する複数の訴訟が発生した時期だった[58-60]。タバコ製品メーカーは、加熱式タバコを含む「次世代」ニコチン製品、電子タバコ、ニコチンパウチなどを開発して、紙巻きタバコ喫煙者に「より害の少ない」製品にスイッチしてもらおうとしている。これらの事情の結果として、若者を含むタバコ製品消費者は、「より安全な」タバコ製品としてアイコスを使用する動きとなっている。これは FDA がリスク低減タバコ製品申請に対してどのような決定をしたかの詳細に関心を示さず、FDA がアイコスを「公衆の健康保持に適切である」と誤解したことで起きている事象である。(図 2, 3)

米国において、発売前承認要件は、おそらく公衆の健康を守るうえで FDA が持つ最大の権限である。一般市民は、新しいタバコ製品が公衆の健康保持に適切であるという要件に適合しているかどうかを FDA が厳格に審査してくれると頼りにしている。ほかの国々の保健当局も FDA の報告を頼りにすることが多い。そしてタバコ産業は、今回の FDA の販売オーダーを「FDA のお墨付きが出た」として不適切に引用している。アイコスに対する FDA の今回の決定を見ると、FDA が提出されたデータを法に基づいて適切に検討しないのではないかという懸念を持たざるを得ない。FDA はアイコスのタバコ製品発売前申請に関する決定を再考すべきである。そうでなければ、公衆は FDA がまともな科学的証拠と法律に基づいて決定を行っていないとして信頼を抱かなくなるだろう。

What this paper adds (この論文の要点と新たな知見)

- 米国では新たなタバコ製品を発売する前に、製造者が FDA に発売前タバコ製品申請(PMTA)を提出しなければならない。そして FDA は、その申請によってその製品が「公衆の健康保持に適切である APPH」と認められなければ、申請を却下することができる。

- 2019年4月に、FDAはフィリップモリスの加熱式タバコであるアイコスの加熱デバイスおよび3種類のヒートスティックに発売オーダーを发出した。
- FDAによるアイコス販売申請内容の科学的分析と、タバコ産業から独立した研究によれば、アイコスは長期的疾患リスクを減らさないこと、発がん性物質と遺伝子傷害性物質を含んでいることが明らかにされた。申請内容には、デュアルユースの問題、若者への訴求力の高さ、依存リスクを過小評価させる問題に適切に言及していないことが分かった。
- 米国内でアイコス販売を許可したFDAの決定は、科学的証拠と法律を適切に考慮したものとは言えない。アイコスの販売されているすべての国において公衆の健康に悪影響がもたらされる恐れがある。

【略語(訳者)】

- PMPSA :Philip Morris Products SA:フィリップモリス・プロダクツ SA
- PMI:Philip Morris International :フィリップモリス・インターナショナル
- TPL:Technical Project Lead :テクニカル・プロジェクト・リード:TPLとは製品仕様詳細説明書のようなもの。アイコス製品詳細説明書と訳した。それをFDAがレビューしたものがTPLレビュー
- PMTA:premarket tobacco application:タバコ製品発売前申請
- APPH:appropriate for the protection of the public health:公衆の健康保護に適切である(という要件)
- TCA :Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act6 :家族の喫煙防止とタバコ規制法
- Guidance :Guidance for Industry: Applications for Premarket Review of New Tobacco Products:新たなタバコ製品の販売前レビュー申請のための企業向けFDAガイダンス
- MRTPA:modified risk tobacco product applications:リスク低減タバコ製品申請
- HPHCs :harmful and potentially harmful constituents:有害および有害の可能性のある物質
- CCs:conventional cigarettes:(既存の、あるいは標準的)紙巻きタバコ
- BOPH:biomarkers of potential harm:有害可能性生体マーカ
- BOE:biomarkers of exposure:生体ばく露マーカ
- FDA:Food and Drug Administration:米国食品医薬品局

【引用文献】

1. Harris B. The intractable cigarette 'filter problem'. Tob Control 2011;20 Suppl 1:i10-16.
2. Glantz SA. Heated tobacco products: the example of IQOS. Tob Control 2018;27:s1-6.
3. Glantz SA, Barnes DE, Bero L, et al. The Search for a "Safe" Cigarette. Berkeley, CA: University of California Press, 1996. <https://publishing.cdlib.org/ucpressebooks/view?docId=ft8489p25j&chunk.id=d0e3989&toc.depth=1&toc.id=d0e3989&brand=ucpress>
4. Elias J, Dutra LM, St Helen G, et al. Revolution or redux? assessing IQOS through a precursor product. Tob Control 2018;27:s102-10.
5. United States v. Philip Morris USA, Inc., 449 F. Supp. 2d 1 (D.D.C.), 2006.
6. Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act, Pub. L. No. 111-31, 123 Stat. 1776, 2009.
7. FDA. PMTA Coversheet: Technical Project Lead Review (TPL), 29 April 2019. Available: <https://www.fda.gov/media/124247/download> [Accessed 10 Mar 2020].
8. FDA. Marketing Order, FDA Submission Tracking Numbers (STNs): PM0000424-PM0000426, PM0000479, 30 April 2019. Available: <https://www.fda.gov/tobaccoproducts/premarket-tobacco-product-applications/premarket-tobacco-productmarketing-orders> [Accessed 10 Mar 2020].
9. Philip Morris International. In how many countries do you sell your cigarette brands? Available: <https://www.pmi.com/faq-section/faq/in-how-many-countries-do-you-sellyour-cigarette-brands> [Accessed 10 Mar 2020].
10. FDA. Applications for Premarket Review of New Tobacco Products: Guidance for Industry, Draft Guidance (September 2019). Available:

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/applications-premarketreview-new-tobacco-products> [Accessed 10 Mar 2020].

11. FDA. Philip Morris Products S.A. Modified Risk Tobacco Product (MRTP) Applications. Available: <https://www.fda.gov/tobacco-products/advertising-and-promotion/philipmorris-products-sa-modified-risk-tobacco-product-mrtp-applications> [Accessed 10 Mar 2020].
12. Premarket Tobacco Product Applications and Recordkeeping Requirements, Proposed Rule, 84 FR 50566 (25 September 2019). Available: <https://www.federalregister.gov/documents/2019/09/25/2019-20315/premarket-tobacco-product-applications-and-recordkeeping-requirements> [Accessed 10 Mar 2020].
13. Center for Tobacco Products. Addendum to FDA Briefing Document. 24-25 January 2018, Meeting of the Tobacco Products Scientific Advisory Committee (TPSAC). Data Source: section 3.3.2 and section 6.1.1.3.4 of the IQOS MRTPAs and Appendix A of an amendment to the MRTPAs submitted on 8 December 2017. Available: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/TobaccoProductsScientificAdvisoryCommittee/UCM593199.pdf> [Accessed 10 Mar 2020].
14. St Helen G, Jacob III P, Nardone N, et al. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. *Tob Control* 2018;27:s30-6.
15. St Helen G, Jacob P III, Nardone N, et al. Because PMI application did not report the full range of HPHCs in IQOS aerosol, characterize HPHCs in sidestream emissions, include a non-targeted analysis of chemicals in emissions, or conduct clinical studies to describe exposure to toxicants during dual use with other tobacco products, FDA must deny PMI's application. Docket Number: FDA-2017-D-3001. Available: <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2017-D-3001-0129> [Accessed 10 Mar 2020].
16. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, et al. Heat-Not-Burn tobacco cigarettes: smoke by any other name. *JAMA Intern Med* 2017;177:1050-2.
17. Leigh NJ, Tran PL, O'Connor RJ, et al. Cytotoxic effects of heated tobacco products (HTP) on human bronchial epithelial cells. *Tob Control* 2018;27:s26-9.
18. Glantz SA. PMI's own in vivo clinical data on biomarkers of potential harm in Americans show that IQOS is not detectably different from conventional cigarettes. *Tob Control* 2018;27:s9-12.
19. Glantz S. PMI's own data on biomarkers of potential harm in Americans show that IQOS is not detectably different from conventional cigarettes, so FDA must deny PMI's modified risk Claims. Available: <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2017-D-3001-0212> [Accessed 10 Mar 2020].
20. Chun L, Moazed F, Matthay M, et al. Possible hepatotoxicity of IQOS. *Tob Control* 2018;27:s39-40.
21. Chun LF, Moazed F, Matthay MA, et al. PMI's MRTP application for IQOS does not adequately evaluate potential for hepatotoxicity risk. Docket Number: FDA-2017-D-3001. Available: <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2017-D-3001-0133> [Accessed 10 Mar 2020].
22. Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, et al. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control* 2018;27:s13-19.
23. Springer ML, Nabavizadeh P, Mohammadi L. The evidence PMI presents in its MRTP application for IQOS is misleading and does not support the conclusion that IQOS will not harm endothelial function; independent research done in a more relevant physiological model shows that IQOS harms endothelial function as much as conventional cigarettes. Docket number: FDA-2017-D-3001. Available: <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2017-D-3001-0118> [Accessed 10 Mar 2020].
24. Moazed F, Chun L, Matthay MA, et al. Assessment of industry data on pulmonary and immunosuppressive effects of IQOS. *Tob Control* 2018;27:s20-5.
25. Chun LF, Moazed F, Matthay MA, et al. IQOS emissions create risks of immunosuppression and pulmonary toxicity, so FDA should not issue an order permitting IQOS to be labeled or marketed with reduced risk claims. Docket number: FDA-2017-D-3001. 30 November 2017. Available: <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2017-D-3001-0134> [Accessed 10 Mar 2020].

26. Centers for Disease Control and Prevention. Dual use of tobacco products. Available: <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/diseases/dual-tobacco-use.html> [Accessed 10 Mar 2020].
27. Max WB, Sung H-Y, Lightwood J, et al. Modelling the impact of a new tobacco product: review of Philip Morris International's population health impact model as applied to the IQOS heated tobacco product. *Tob Control* 2018;27:s82-6.
28. Kim J, Yu H, Lee S, et al. Awareness, experience and prevalence of heated tobacco product, IQOS, among young Korean adults. *Tob Control* 2018;27:s74-7.
29. McKelvey K, Popova L, Kim M, et al. IQOS labelling will mislead consumers. *Tob Control* 2018;27:s48-54.
30. Halpern-Felsher B, McKelvey K, Popova L, et al. The evidence cited in PMI's MRTP application indicates that the proposed labeling and warnings for IQOS will mislead consumers, particularly youth, about the product. Available: <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2017-D-3001-0149> [Accessed 10 Mar 2020].
31. Roditis M, Lee J, Halpern-Felsher BL. Adolescent (Mis)Perceptions About Nicotine Addiction: Results From a Mixed-Methods Study. *Health Educ Behav* 2016;43:156-64.
32. Kropp RY, Michels TM, Halpern-Felsher BL. Adolescents' beliefs about the risks involved in smoking light cigarettes. Presented at the American Public Health Association Annual Meeting, 2003.
33. Committee on Energy and Commerce, U.S. House of Representatives, Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act, Rep. 111-58, part 1 (2009 house report) at p. 39. Available: <https://www.congress.gov/congressional-report/111th-congress/house-report/58/1> [Accessed 10 Mar 2020].
34. Lindblom E. Key Parameters of the "Appropriate for the Protection of the Public Health" standard for FDA regulatory action under the U.S. Tobacco Control Act". *Food & Drug Law Jnl*;74:2020.
35. 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; Restrictions on the Sale and Distribution of Tobacco Products and Required Warning Statements for Tobacco Products; Final Rule. 81 FR 28973 (10 May 2016). Available: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/05/10/2016-10685/deeming-tobaccoproducts-to-be-subject-to-the-federal-food-drug-and-cosmetic-act-as-amended-bythe> [Accessed 10 Mar 2020].
36. Sleiman M, Logue JM, Montesinos VN, et al. Emissions from electronic cigarettes: key parameters affecting the release of harmful chemicals. *Environ Sci Technol* 2016;50:9644-51.
37. FDA. Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products; Established List; Proposed Additions; Request for Comments. 84 FR 38032 (5 August 2019). Available: <https://www.federalregister.gov/documents/2019/08/05/2019-16658/harmful-and-potentially-harmful-constituents-in-tobacco-products-established-list-proposed-additions> [Accessed 10 Mar 2020].
38. Madison MC, Landers CT, Gu B-H, et al. Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. *J Clin Invest* 2019;129:4290-304.
39. Lee WH, Ong S-G, Zhou Y, et al. Modeling cardiovascular risks of e-cigarettes with human-induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2722-37.
40. Leigh NJ, Lawton RI, Hershberger PA, et al. Flavours significantly affect inhalation toxicity of aerosol generated from electronic nicotine delivery systems (ends). *Tob Control* 2016;25:ii81-7.
41. FDA News Release. Results from 2018 National Youth Tobacco Survey show dramatic increase in e-cigarette use among youth over past year, 15 November 2018. Available: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/results-2018-national-youthtobacco-survey-show-dramatic-increase-e-cigarette-use-among-youth-over> [Accessed 10 Mar 2020].
42. Cullen KA, Ambrose BK, Gentzke AS, et al. Notes from the Field: Use of Electronic Cigarettes and Any Tobacco Product Among Middle and High School Students - United States, 2011-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:1276-7.
43. McKelvey K, Baiocchi M, Halpern-Felsher B. Adolescents' and young adults' use and perceptions of Pod-Based electronic cigarettes. *JAMA Netw Open* 2018;1:e183535.

44. FDA News Release. Trump administration combating epidemic of youth e-cigarette use with plan to clear market of unauthorized, non-tobacco flavored e-cigarette products, 11 September 2019. Available: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/trump-administration-combating-epidemic-youth-e-cigarette-useplan-clear-market-unauthorized-non> [Accessed 10 Mar 2020].
45. Kreslake JM, Wayne GF, Alpert HR, et al. Tobacco industry control of menthol in cigarettes and targeting of adolescents and young adults. *Am J Public Health* 2008;98:1685-92.
46. Tab B 2014-850 Deeming Final Rule Redline Changes, p. 169. Available: <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2014-N-0189-83193> [Accessed 10 Mar 2020].
47. Kaplan S, Hoffman J. The New York Times. Juul knowingly sold tainted nicotine pods, former executive says, 30 October 2019. Available: <https://www.nytimes.com/2019/10/30/health/juul-pods-contaminated.html> [Accessed 10 Mar 2020].
48. Hair EC, Bennett M, Sheen E, et al. Examining perceptions about IQOS heated tobacco product: consumer studies in Japan and Switzerland. *Tob Control* 2018;27:s70-3.
49. Kim M. Philip Morris International introduces new heat-not-burn product, IQOS, in South Korea. *Tob Control* 2018;27:e76-8.
50. McKelvey K, Popova L, Kim M, et al. Heated tobacco products likely appeal to adolescents and young adults. *Tob Control* 2018;27:s41-7.
51. Halpern-Felsher B, McKelvey K, Kim M, et al. PMI's MRTP application for IQOS does not consider IQOS's appeal to youth or adolescents, or the likelihood that youth and adolescents will initiate tobacco use with IQOS or use IQOS with other tobacco products. Available: <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2017-D-3001-0148> [Accessed 10 Mar 2020].
52. Lempert LK, Glantz SA. Heated tobacco product regulation under US law and the FCTC. *Tob Control* 2018;27:s118-25.
53. Lasseter T, Wilson D, Wilson T, et al. Reuters Special Report: Philip Morris device knows a lot about your smoking habit, 15 May 2018. Available: <https://www.reuters.com/article/us-tobacco-iqos-device-specialreport/special-report-philipmorris-device-knows-a-lot-about-your-smoking-habit-idUSKCN1IG1IY> [Accessed 10 Mar 2020].
54. World Health Organization, WHO Framework Convention on Tobacco Control. Article 11, Packaging and labelling of tobacco products (2005)<https://www.who.int/fctc/cop/about/en/> [Accessed 10 Mar 2020].
55. Jenson D, Lester J, Berman ML. FDA's misplaced priorities: premarket review under the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act. *Tob Control* 2016;25:246-53.
56. American Academy of Pediatrics, et al. v. Food and Drug Administration, et al. Case No.: PWG-18-883, Memorandum Opinion and Order, 12 July 2019 (D. MD.); FDA, Enforcement Priorities for Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) and Other Deemed Products on the Market without Premarket Authorization (Revised): Guidance for Industry, April 2020. Available: <https://www.fda.gov/media/133880/download> [Accessed 20 May 2020].
57. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products. Available: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html [Accessed 10 Mar 2020].
58. Ducharme J. Juul once looked too big to fail. Lawsuits and federal regulations are changing that. Available: <https://time.com/5713970/juul-lawsuits-regulations-bans/> [Accessed 10 Mar 2020].
59. Tareen S. The Associated Press. Illinois sues e-cigarette maker Juul over youth marketing. Available: <https://apnews.com/0211074a83766f011757986e899ddd67> [Accessed 10 Mar 2020].
60. Paul K. The Guardian. More than a dozen US school districts sue Juul and other vape companies. Available: <https://www.theguardian.com/society/2019/dec/01/juul-vapelawsuits-e-cigarettes-smoking-health> [Accessed 10 Mar 2020].