

薬剤師のためのドーピング防止リファレンス

笠師久美子

Anti-Doping Reference for Pharmacists

Kumiko KASASHI

Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital, Nishi-5, Kita-14, Kita-ku, Sapporo 060-8648, Japan

(Received August 6, 2009)

In recent years, appropriate medication and guarantees of safety are being sought not only by medical circles but also by the world of sport. Under normal circumstances, sport should be wholesome in both mind and body, but “doping” by the misuse and abuse of drugs and such is developing into a social issue. This is not just a result of the deliberate behavior of a certain number of people; many cases include use due to a lack of knowledge of drugs and doping, although eventually the sanctions received are the same. Doping tends to be perceived as the problem of just a section of elite athletes, but since the introduction of doping control at the National Athletic Meet 2003, anti-doping measures continue to be a problem close at hand. In 2004, the World Anti-Doping Code came into effect and subsequently not just the world of sport but various national governments became deeply involved with anti-doping. Anti-doping guidelines in Japan were formulated by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in 2007, stipulating that doctors and pharmacists should be proactive in anti-doping activities. With the aim of eradicating doping, it was deemed that pharmacists can intervene by providing support regarding such issues as drug enlightenment, consultation; the supply of drug information; database production; and therapeutic use exemption. It can be considered that pharmacists can sufficiently use their knowledge and experience gained in these fields, and that such knowledge could lead to more appropriate drug use in sport.

Key words—anti-doping; sport pharmacology; unintentional doping

1. ドーピング抑止の現状

医薬品は字の如く、医療において疾病や外傷等の治癒や補助を目的として使用すべきものである。しかしながら、スポーツ界では医療目的に使用されたことが証明されなければ「ドーピング」とされ、健康な体を害することとなり、「ill-health (病める健康)」を導くことになる。これはオリンピックなどの国際大会レベルのエリート選手のみならず、ハンディキャップの有無、プロアマ、競技レベル、年齢にかかわらず、すべての競技者に適用される。

ドーピング防止規則違反は WADC (世界アンチ・ドーピング規程) により、禁止物質並びに禁止方法の使用に留まることなく、監督やコーチ等のスポーツ関係者による支援、助長、援助、教唆、隠

蔽、企ても違反とされている (Fig. 1)。

ドーピング防止活動は、世界アンチ・ドーピング機構 (WADA) の国内組織である日本アンチ・ドーピング機構 (JADA)¹⁾ のマネジメントの下に運営されている。JADA の事業において、薬剤師は教育・啓発並びにデータベースの構築等に参入できる

第2条 ドーピング防止規則違反

- 競技者検体における禁止物質、その代謝物又はマーカ存在
- 禁止物質・禁止方法の使用、又は使用の企て
- 検体採取の拒否、もしくは検体採取の回避
- 競技外検査義務に対する違反 (居所情報の未提出、検査への不出頭)
- ドーピング・コントロールの一部の改ざん、又は改ざんの企て
- 禁止物質及び禁止方法の所持
- 禁止物質及び禁止方法の不法取引の実行
- 競技者に対する禁止物質又は禁止方法の投与・使用、又は投与・使用の企て。ドーピング防止規則違反による支援、助長、援助、教唆、隠蔽、又は企て

北海道大学病院薬剤部 (〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目)

e-mail: kasashi@den.hokudai.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 129 年会シンポジウム S03 で発表したものを中心に記述したものである。

Fig. 1. Definition of Anti-Doping Rule Violations in World Anti-Doping Code (WADC)

ものと考えられる。

また、JADA の重要な事業の中にドーピング検査事業があり、検査への参画は薬剤師に特化したものではないが、使用薬物等の聞き取りがあるため、医薬品情報について習熟している薬剤師の介入により、より円滑に検査が実施できるものと推察する。

日本におけるドーピング防止規則違反は、知識不足、あるいは情報不足によるものが大方であるとされている。国体でのドーピング検査においては、現在のところ違反事例は報告されていない (Table 1)²⁾が、残念ながら国体以外の競技会において違反事例が報告されている (Fig. 2)。

2. 禁止物質を科学する

禁止物質並びに禁止方法は、禁止表国際基準に記載され、毎年変更となり、1月1日に発効される。2009年1月1日発効の禁止表を示した (Table 2)。禁止表は大きく2つに分けられ、常に禁止される物

Table 1. Changes in Doping Control at National Athletic Meets

検査実施年	検査主管団体	夏・秋季 ICT	夏・秋季 OOC	冬季 ICT	検査数合計
H15	日体協	28	17	5	50
H16	日体協	38	8	4	50
H17	日体協	39	16	5	60
H18	JADA	88	56	10	154
H19	JADA	100	50	12	162
H20	JADA	128	76	17	221

日本体育協会 <http://www.japan-sports.or.jp>

Table 2. The 2009 International Standard List of Prohibited Substances

常に禁止される物質と方法 (競技会(時)検査及び競技会外)	競技会時に禁止対象となる物質と方法
[禁止物質] S1. 蛋白同化薬 S2. ホルモンと関連物質 S3. ベータ2作用薬 S4. ホルモン拮抗薬と調節薬 S5. 利尿薬と他の隠蔽薬	[禁止物質] S6. 興奮薬 S7. 麻薬 S8. カンナビノイド S9. 糖質コルチコイド
[禁止方法] M1. 酸素運搬能の強化 M2. 化学的・物理的操作 M3. 遺伝子ドーピング	特定競技において禁止される物質 P1. アルコール P2. ベータ遮断薬

2009年1月1日発効

質と方法 [競技会 (時) 及び競技会外] と競技会時に禁止対象となる物質と方法からなる。また、特定競技において禁止される物質もある。

これらの禁止物質について、薬剤師の観点から考えてみたいと思う。

2-1. 治験 (臨床研究) からみた禁止物質 (S2 ホルモンと関連物質) Table 3 に ESA (赤血球新生刺激物質) の開発の経緯を載せた。右はドーピングの歴史であるが、製品開発に呼応するようにドーピング違反が報告され、規程の変更が行われていることがわかる。2008年にドーピング・コントロール (検査) によって検出されている CERA (持続的エリスロポエチン受容体活性化剤) は、日本では現在 Phase III の段階にあるが、欧米では既に Mir-cera[®]として販売されている。³⁾ 分子量 60 kDa と大

Table 3. Prohibited Substances Attributed to Trial Drugs (Clinical Trials)

	製品開発	ドーピングの歴史
1985年	hHuEPO クローニング	
1990年	日本で EPO 製剤承認・発売	
1992年		EPO が禁止リストに追加
1998年		Tour de France, EPO Scandal
2000年		シドニーオリンピックにて血液検査
2001年	FDA が Darbeoetin 販売許可	
2002年		ソルトレークシティオリンピックで Darbeoetin 違反事例
2007年	日本で Darbeoetin 製剤発売 EMA, FDA が CERA 販売許可	
2008年		Tour de France, CERA Scandal



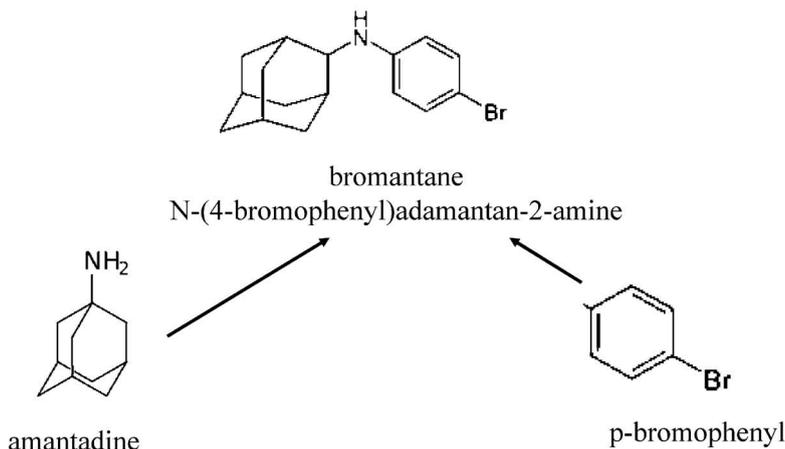
笠師久美子

北海道大学病院副薬剤部長 / 公認スポーツファーマシスト認定審査委員。
1981年北海道薬科大学薬学部薬学科卒業。1989年日本整形外科学会スポーツ医学会事務局勤務をきっかけにスポーツ医学の世界へ。現在は日本自転車競技連盟アンチドーピング委員、日本オリンピック委員会強化スタッフ、北海道ボブスレー・リュージュ連盟理事。

S6.興奮薬 ブロマンタン

薬理作用:免疫興奮作用、熱中症の予防、ドーパミン代謝系の興奮作用

検出隠蔽:GCピークがステロイド、興奮剤、麻薬性鎮痛剤と重複、目的ピークがブロードになる、保持時間がシフト(カラム液相をマスク?)

Fig. 2. Prohibited Substances Attributed to Interference in Detection (Masking): Explanation of the Effect of Bromantane and Its Interference in Analytical Detection⁵⁾

Refer to 5) Ueki M, Farumashia, (0014-8601) Vol. 33, No. 9, 1005-1008 (1997)

Table 4. Prohibited Substance Attributed to Drug Interaction (Masking)⁴⁾

Treatment	$T_{1/2\beta}$ (h)	k_{12} (h^{-1})	k_{21} (h^{-1})	k_{10} (h^{-1})	V_1 (l/1.73 m ²)	V_{dss} (l/1.73 m ²)
Acyclovir alone	2.30±0.15	1.16±0.24	0.795±0.117	1.05±0.09	17.1±1.0	41.4±1.0
Acyclovir +probenecid	2.72±0.18	1.03±0.42	0.807±0.145	0.747±0.177	18.4±3.5	39.2±3.6
Treatment	AUC_0^∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Serum creatinine (mg/dl)	Estimated creatinine clearance (ml/min per 1.73 m ²)	Total body clearance (ml/min per 1.73 m ²)	Renal clearance (ml/min per 1.73 m ²)	
Acyclovir alone	20.5±2.6	0.73±0.09	90±28	300±40	248±46	
Acyclovir +probenecid	28.7±2.7	0.77±0.07	89±29	213±30	168±28	

Refer to 4) Laskin O. L. *et al.*: Antimicrob. Agents Chemother., 21 (5), 804 (1982).

きいため、選手の間では検査での検出が難しいという噂が流れたとの報道もあった。WADCではホルモンと関連物質に分類され、赤血球の増加により運動能力を向上させるとして禁止されている。

2-2. 相互作用(隠蔽)からみた禁止物質(S5利尿薬と他の隠蔽薬) プロベネシドは痛風治療薬として知られているが、一方で、尿細管分泌を抑制し、併用している薬物の血中濃度を高めることが知られている。⁴⁾そのため、併用している薬物の尿への排泄を遅らせて隠蔽が期待できることからWADCにおいて禁止となっている(Table 4)。

2-3. 検出妨害(隠蔽)からみた禁止物質(S6興奮薬) ブロマンタンは一部の国で使用されているが、免疫興奮作用、熱中症の予防、ドーパミン代謝系の興奮作用があるとされ、興奮薬に分類されている。さらに、GCにおけるピークがステロイド、興奮薬、麻薬性鎮痛薬と重複する、目的ピークがブロードになる、保持時間がシフトする等の検査機器における検出妨害をするとの報告がある。⁵⁾その化学構造を見ると、アマンタジンと

-ブロムフェノールから合成されているのがわかる(Fig. 2)。

2-4. 遺伝子治療からみた禁止物質(M3遺伝子

ドーピング) 正常な遺伝子を細胞に補充する、あるいは遺伝子の欠陥を修復・修正することで疾病の治癒を期待する遺伝子治療は、近年画期的な進歩を遂げている。しかしながら、スポーツ界においてもそれを逆手にとった遺伝子ドーピングが現実のものになっている。EPO もその 1 つとされ、持久力遺伝子に位置づけられている。また、Myostatin については、ノックアウトマウスを使った動物実験で、同じ条件で飼育したものと比較して筋肉の増殖並びに成長を促進したと報告されている。⁶⁾ 現在報告されている主な遺伝子を 4 つのカテゴリーに分類して列記した (Table 5)。

2-5. 薬効からみた禁止物質 (S6 興奮薬) 生薬として用いられる麻黄の成分である、エフェドリン、メチルエフェドリンは鎮咳薬として繁用されている (Table 6)。しかしながら、スポーツにおいては興奮作用が強いことから競技会時においては禁止物質とされている。ノルブソイドエフェドリンも同様に禁止とされているが、エナンチオマーであるブソイドエフェドリンも鎮咳作用は期待できるが、興奮作用がそれほど強くないことからモニタリング物質とされている。モニタリング物質は監視プログラムにより規定されているものであり、スポーツにおける濫用のパターンを把握するために監視されるものである。※2010年1月1日より、ブソイドエフェドリンはその濫用のために、再度、禁止物質とし

Table 5. Prohibited Substance Attributed to Gene Therapy

1. Endurance Genes 持久力遺伝子	3. Muscle growth Genes 筋肉増大遺伝子
EPO PPARD PPARGC1A PPARGC1B Mitochondrial gene	IGF-1 (筋肥大促進因子) MGF FGF and HGF Myostatin (GDF-8: 筋肥大抑制因子) and follistatin GH and GHRH
2. Angiogenic Genes 血管新生遺伝子	4. Fracture Repair Genes 骨折修復遺伝子
VEGF FGF HGF	BMP LIM IGF FGF TGF- β VEGF

て規定されることになった。

エフェドリン等はエフェドラ、あるいはエフェドラアルカロイドと呼ばれ、多くの総合感冒薬に含有され、また漢方方剤からなる成分内容には特に留意をする必要がある。サプリメントにも含まれるものがあり、海外では死亡例が報告されており、心拍異常や血圧上昇等の循環器系の有害事象が報告されている。さらに非常に少量ではあるが、半夏にも含まれていることから、小青竜湯や五積散等にも注意が必要と思われる。

また、平成 11 年から 14 年にかけて宮武らが行った研究⁷⁾では、いわゆる脱法ドラッグについてキャピラリー電気泳動並びに HPLC で測定を行ったところ、12 品目のうち、パッケージ等に含有成分の表示記載がない 4 品目においてエフェドリンを始めとするエフェドラアルカロイドが検出されるという結果になった (Fig. 3, Tables 7 and 8)。さらにその 4 品目の中には 58.5 mg/cap の l-エフェドリンを含むものもあり、これは通常医薬品として使用される含有量 12.5-25 mg/回の 2 倍から 4 倍以上にもなる。ドーピングに限らず、重大な健康被害を及ぼす危険性が高く、非常に懸念されることである。

3. スポーツファーマシスト

北海道体育協会では、毎年、スポーツ科学委員会研究報告を発刊している。⁸⁾ その中に、ドーピング防止を目的として、選手や指導者に対して実施している薬と栄養に関する意識調査結果を掲載している。その中から設問「薬局で薬を買う場合どのような買い方をしますか？」に対する回答を記載した (Fig. 4)。平成 16 年度には「薬剤師に相談する」と答えた者が少年、成年ともに 8 割強であったが、

Table 6. Prohibited Substances Attributed to Efficacy

アルカロイド	別称 (一般名)	薬効	該当
l-エフェドリン		鎮咳, 興奮	禁止物質
l-ノルエフェドリン	フェニルプロパノールアミン	充血	モニタリング
l-N-メチルエフェドリン		鎮咳, 興奮	禁止物質
d-ノルブソイドエフェドリン	カチン	興奮	禁止物質
d-ブソイドエフェドリン※		鎮咳	モニタリング

※2010年禁止表国際基準より禁止物質に規定

平成9年－14年 東京都

<市販製品の都内流通実態調査>

経口系脱法ドラッグ 268製品

医薬品検出 82製品

エフェドリン検出 25製品

l-塩酸エフェドリン含有量

医薬品:12.5-25mg/回

脱法ドラッグ:80mg/Cap

<対象と方法>

期間:平成11年12月-14年12月

試料:アダルトショップおよび輸入雑貨店で購入した 12製品

分析方法:キャピラリー電気泳動法、HPLC法

YAKUGAKU ZASSHI 124(6) 333-339 (2004)、宮武ノリエ他 引用

Fig. 3. Enantiomeric Determination of Ephedrine Derivatives in Unregulated Drugs, Using Capillary Electrophoresis: Subject and Method Used in Detection of Unregulated Drugs⁷⁾

Table 7. The Background of Samples Studied

Product	Package unit and form	Weight or volume per piece	Indicated label
A	3Cap	0.638 g	Ma Huang extract
B	4.7 ml, liquid	4.7 ml	—
C	2Cap	0.783 g	—
D	40Tab	0.859 g	Ma Huang
E	6Tab	0.982 g	—
F	4Cap	0.746 g	Ma Huang
G	3Cap	0.712 g	—
H	4Cap	0.447 g	Ma Huang
J	4Cap	0.863 g	Ma Huang extract
K	4Tab	1.041 g	Ma Huang
L	4Tab	0.704 g	Ephedra Sinica
M	4Cap	0.717 g	Ma Huang extract

※—: no labeling

年々減少する傾向にあり、平成20年度には4割前後という結果となった。その反面、「いつも決まったものを買う(固定)」と答えた者が4割以上のほり、その購入方法や経緯に留意する必要性が示唆された。

2009年6月より一般用医薬品販売制度の改正により、ネット販売の議論や登録販売者制度の問題もあり、このような状況はスポーツ選手においてもインターネットや通信販売による医薬品購入助長の可

Table 8. Analytical Results of Ephedrine Derivatives in Unregulated Drugs

Product	Found								
	HPLC method				Proposed method				
	EP	PE	ME	NE	l-EP	d-PE	l-ME	l-NE	d-NE
A	52.4	5.4	2.0	0.5	50.7	5.2	2.1	0.9	—
B	—	—	—	3.6	—	—	—	1.9	1.8
C	1.6	0.1	—	—	1.7	0.1	—	—	—
D	2.5	13.3	1.6	—	2.8	13.3	1.7	—	—
E	14.7	5.6	0.8	0.2	15.0	5.0	0.7	0.2	—
F	78.3	6.6	2.2	0.4	80.7	6.3	1.7	0.4	—
G	55.0	16.1	0.2	0.2	58.5	15.8	0.4	0.2	—
H	30.4	2.8	1.2	0.2	28.9	2.5	1.1	0.3	—
J	43.3	14.7	0.8	—	43.9	14.1	0.7	—	—
K	48.6	2.2	—	—	50.8	2.1	—	—	—
L	4.6	15.6	0.5	—	4.7	15.1	0.4	—	—
M	62.1	2.1	0.6	—	59.9	2.2	0.5	—	—

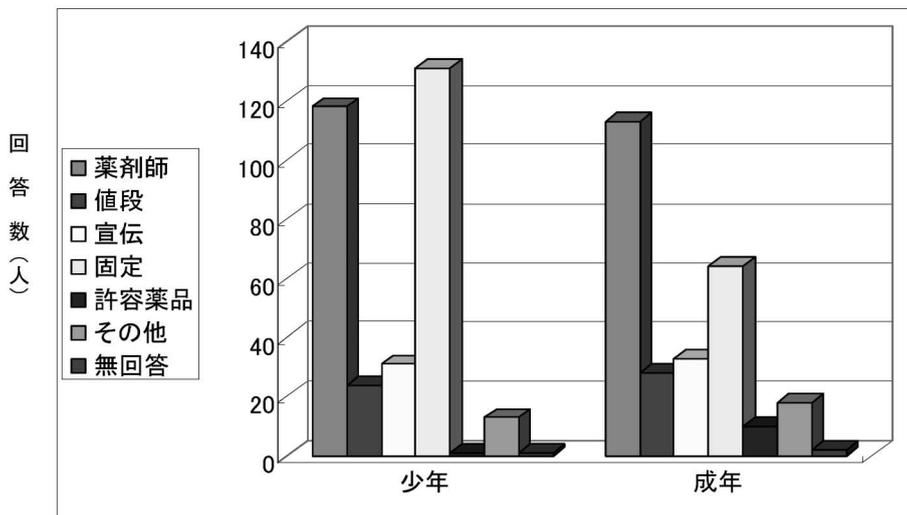
EP: Ephedrine, PE: Pseudoephedrine, ME: Methylephedrine, NE: Norephedrine, —: Not detected

能性も否定できないところであり、対面販売による指導が求められると考える。

このような社会的背景を受けて、2009年4月より日本薬剤師会と日本アンチ・ドーピング機構が協力して公認スポーツファーマシスト認定制度が制定された。¹⁾ これはドーピング防止活動を主眼とした

◆薬局で薬を買う場合どのようにして買いますか？

少年:316名 成年:256名



平成20年度(財)北海道体育協会スポーツ科学委員会研究報告

Fig. 4. Investigation into Situations regarding the Use of Medication and Nutrition by National Athletic Meet Entrants: Result of Questionnaire at Time of Purchasing OTC Drugs

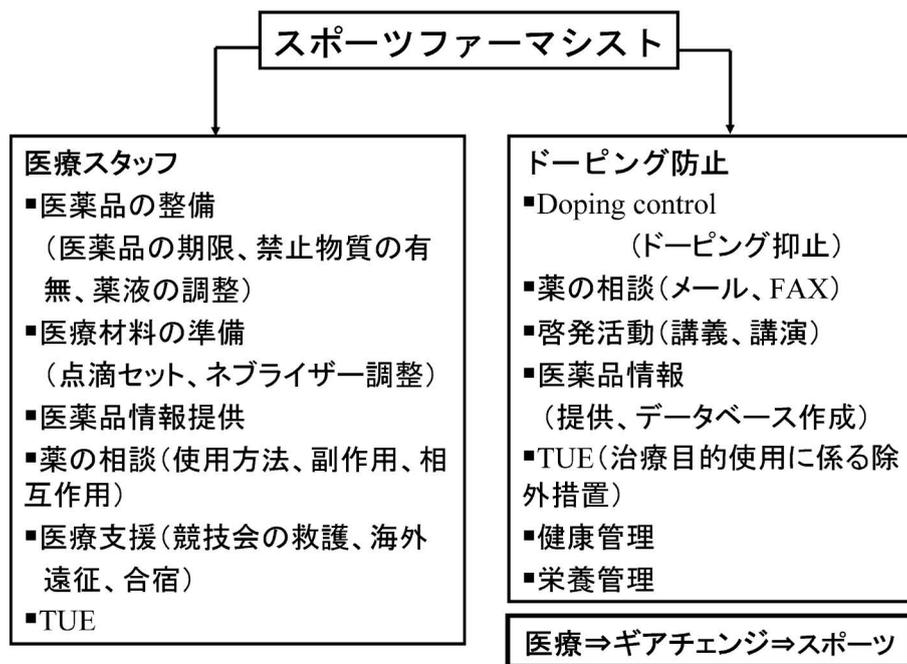


Fig. 5. Intervention of Pharmacists in Sport: Description of Pharmacists' Potential Role in the Future

薬剤師「スポーツファーマシスト」を養成するものであり、具体的な活動目標としては、1) 国体に向けての都道府県選手団への情報提供、啓発活動、2) 学校教育の現場における薬物に関する情報提供、啓発活動、3) トップレベル競技者及び指導者への情

報提供、啓発活動、4) ドーピング防止教育啓発活動における講習会での講師等が挙げられている。

将来的な薬剤師のスポーツへの介入 (Fig. 5) としては、これらのドーピング防止の知識を持った上で、ドーピング防止活動に加え、スポーツ現場で医

療活動を展開することも可能と考えている。

4. おわりに

概して薬剤師の所在は、医療施設の薬局や保険薬局、製薬会社、研究施設等をイメージされることが多い。しかしながら、その領域を決めてしまっているのは薬剤師側にあるのではないかと考える。薬剤師職能を再認識して、職域を拡大するのは、実は薬剤師であるわれわれにあるのではないかと痛感する。

「Where is a Pharmacist? (薬剤師はどこにいるのか?)」と問われれば、「Pharmacist is anywhere. (求められる所、どこにでも存在する)」という発想があってもよいのではないかと思う。これから多くの薬剤師がスポーツ選手や関係者の心強いサポーターとして活動を展開するものと期待する。

シンポジウムで使用した図表を一部改変して掲載していることを記載する。

謝辞 本総説作成に当たり、日本薬学会第129年会シンポジウム S03 にてオーガナイザーを務められご指導下さいました、北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター臨床薬学(保険薬局学)教授吉山友二先生、並びに武蔵野大学薬学部臨床薬学センター 講師 根岸健一先生に深謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) <http://www.anti-doping.or.jp/>, 26 June, 2009.
- 2) <http://www.japan-sports.or.jp/>, 26 June, 2009.
- 3) Roche: <http://www.mircera.com/>, 26 June, 2009.
- 4) Laskin O. L., De Miranda P., King D. H., Page D. A., Longstreth J. A., Rocco L., Lietman P. S., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **21**, 804-807 (1982).
- 5) Ueki M., *Farumashia*, **33**, 1005-1008 (1997).
- 6) Hopkin M., *Nature News*, <http://www.nature.com/news/2007/070829/full/news070827-3.html> 29 August, 2007.
- 7) Miyatake N., Miyake H., Nagashima M., Takahashi M., Yasuda K., Yasuda I., *Yakugaku Zasshi*, **124**, 333-339 (2004).
- 8) Kasashi K., Narita H., Aoki Y., Takumi Y., Sakuma I., Asao H., Tsuchihashi K., Toyama H., Mori S., Saito Y., Kobayashi M., *The Annual Report of Sports Science Committee of Hokkaido*, **29**, 37-46 (2009).