

Medication and doping control: what the prescribing veterinarian should know and do 薬物とドーピングコントロール：処方獣医師が知るべきこととするべきこと

講演者：Pierre Louis Toutain（ロンドン王立獣医大学特別客員教授）

座長 黒田泰輔（JRA 総研）

ロンドン王立獣医大学特別客員教授を務めるPierre Louis Toutain教授は、獣医薬物動態学および毒性学を専門とする先生である。Toutain教授の主な研究対象は、動物用医薬品（抗菌薬、NSAIDs、ステロイド薬など）や内分泌かく乱物質の薬物動態（PK）と薬力学（PD）で、これらの研究分野において500報以上の論文を掲載し、欧州獣医薬理学・毒物学会（EAVPT）、欧州獣医薬理学・治療学会（EAVPT）の会長を歴任されている。

Toutain教授は、競馬の薬物管理の分野において欧州競馬科学連絡委員会（EHSLC）の議長を長年勤められてきた。EHSLCは、英国、フランス、アイルランド、ドイツ、イタリア、および北欧諸国で構成され、各国で行われる薬物検査における研究・技術分野での調和と協力を行う組織である。Toutain教授は、この分野においてToutainモデルの作成者として知られている。Toutainモデルは、治療薬を規制するためのカットオフ値であるスクリーニングリミット（SL）を決定するための無効血漿中濃度（IPC）と無効尿中濃度（IUC）を推計するモデルであり、EHSLC、FEI、JRAを含めた世界各国の規制当局が参照している。

近年、日本においても競馬および馬術競技の国際化に伴い、禁止薬・規制薬の増加や検査体制の拡充が進み、治療薬の競技前投与にはさらなる注意が求められるようになってきている。本招待講演では、規制当局および処方獣医師に対して、公正で安全な競技のためのドーピングおよび薬物管理における科学的な背景について紹介する。

〈経歴〉

1971-1988年：フランス 国立トゥールーズ獣医学校准教授

1988-1990年：フランス 国立アルフォール獣医学校（パリ）教授

1990-2013年：フランス 国立トゥールーズ獣医学校教授

2013年-2017年：フランス 国立トゥールーズ獣医学校名誉教授

2017年-現在：英国 ロンドン王立獣医大学特別客員教授

〈表彰〉

2008年：スペイン王立獣医学アカデミー外国人会員

2009年：米国獣医薬理学・治療学アカデミー ロイド E. デイビス賞

2009年：ロンドン王立獣医大学名誉博士号

2016年：フランス獣医学アカデミー クロード・ブルジェラ賞

【講演要旨】

ドーピングとは、ウマの福祉と健康を脅かす薬物の違法な使用を意味し、ドーピングコントロールはウマの福祉にとって最優先事項である。このコントロールの目的は、アナボリックステロイドのような「酷い薬物の乱用を防ぐことである。しかし、このコントロールが正当な動物用医薬品の使用を妨げては、ウマの福祉にとって本末転倒となりうる。そのため、現在、世界のほとんどの規制当局は、違法物質の管理（ドーピングコントロール）と治療物質の管理（薬物管理）を区別している。

ドーピングコントロールの目的は、最も強力な分析方法を使用してわずかな薬物曝露の痕跡（代謝物を含む）まで検出することであるが、このドーピングコントロールで用いられている「ゼロトレランス ルール」は、治療に使われる薬物管理には適していない。その理由は、現在の分析法（質量分析法）の感度は非常に高いため、合法的な薬物が正当な治療に用いられた場合においても、長期間にわたって効果が無い微量の当該薬物を血漿または尿中に検出してしまい、正当な治療を妨げてしまうからである。それに対し、2000年代頃、薬物動態/薬力学（PK/PD）の原則に基づき、これらの薬物管理における新しいアプローチが開発された（1）。このアプローチによりウマにとって効果が無い薬物濃度、すなわち無効血漿濃度（IPC）と無効尿中濃度（IUC）が推計可能となった。

欧州の薬物検査と施策の調和を目的とする欧州競馬科学連絡委員会（EHSLC）は、これらのIPCとIUCの推計に対する責任を負っている（2）。ドーピングコントロールと薬物管理のためのリスク分析アプローチには、リスク評価（科学）、リスク管理（決定）、およびリスク コミュニケーションという3つのステップが含まれる。薬物管理の場合、EHSLCの主な任務は、EU調和スクリーニングリミット（SL）の確立である。SLは、規制当局においてリスク評価されたIPCまたはIUCを基に決まり、規制当局は検査機関にSLをカットオフ値（陽性と陰性を分ける値）として検査するよう指示している。

EHSLCは、SLを用いて薬物を検査する場合、その薬物のDetection time（DT）を、処方獣医師を含む関係者に公表する。DTは、EHSLCの規則に従って実施された試験（多くの場合6～8頭の試験）に参加したすべてのウマの尿中（または血漿）薬物濃度が、投薬からSL以下となった時点のことである。これらのDTは、EHSLCや国際馬術連盟（FEI）などの各機関から公表され、獣医師が特定の治療について独自の監督下で治療馬のWithdrawal time（WT）を決定できるようになる。WTは、常にDTよりも長くする必要がある。その理由は、WTは、動物に起因するすべての変動性と、実際に投与された医薬品に関連する変動性の幅を考慮に入れる必要があるためである（3）。本講演ではDTとWTが異なるという事実を示した上で、米国の競馬薬物検査連合（RMTC）によって公開されたWTがEHSLCのDTとはまったく異なることを、技術的および制度的な価値の優先順位の観点から説明する。

最後に、集団調査と母集団薬物動態解析（POP PK）とは何かを科学的な視点から説明する。POP PKを正しく理解することは、SLの国際的な調和の促進および獣医師が行う競技前処方への支援を容易なものとする。

PK/PDの原則に基づいたIPCとIUCの推計については文献1を、本講演の網羅的な総説は文献2を、そしてEHSLCが示すDTを個々のWTへ外挿する方法については文献3を参照のこと。

引用文献

1. Toutain PL, Lassourd V. Pharmacokinetic/pharmacodynamic approach to assess irrelevant plasma or urine drug concentrations in post competition samples for drug control in the horse. *Equine Veterinary Journal* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jun 10];34 (3) :242–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.2746/042516402776185985>
2. Toutain PL. Veterinary medicines and competition animals: the question of medication versus doping control. *Handb Exp Pharmacol*. 2010; (199) :315–39.
3. Toutain PL. How to extrapolate a withdrawal time from an EHSLC published detection time: A Monte Carlo simulation appraisal: Doping control and withdrawal time. *Equine Veterinary Journal* [Internet]. 2010 Mar 19 [cited 2020 Jun 10];42 (3) :248–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2042-3306.2010.00028.x>