

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 9 月 24 日現在

機関番号：32723

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K10866

研究課題名(和文) 漢方薬由来禁止質含有医薬品の検索システム開発と生理機能亢進漢方薬の薬理作用の解明

研究課題名(英文) The development of the system to search pharmaceuticals containing prohibited substances derived from kampo medicine and the study of the mechanism induced increased physiological function

研究代表者

五十鈴川 和人 (Isuzugawa, Kazuto)

横浜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：90412551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：禁止物質を含有するOTC医薬品を調査した結果、きわめて多くのOTC医薬品、特に漢方薬を含有する製品の服用に注意が必要であることを明らかにした。また、それらの製品は風邪薬が多数含まれていた。我々は、数年分のOTC医薬品事典を調査しており、風邪薬の使用に最大の注意を払う必要があることも明らかにした。

線維芽細胞を分化させ炎症を誘導した骨格筋に種々の漢方薬を添加して発現するタンパク質の変化を調査した。今回の我々の結果では、こむら返りに使用される芍薬甘草湯においても顕著な発現変化が見られなかった。足がつるといふ症状の改善に使用される漢方薬が使用されており、別の方法を用いて検討する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

漢方薬はほとんどの医師が患者に処方している。アスリートは口に入れるものに常に注意を払い、ドーピング検査で陽性反応が出ることがないように注意を払っている。そのような状況であるにもかかわらず、ドーピングに対して十分な知識を持ち合わせていない医療従事者がいることも事実である。また、OTC医薬品に禁止物質が含まれる可能性に十分な注意を払わないアスリートがいることも事実である。禁止物質は競技力の向上、アスリートの健康被害、競技の公平性などを阻害するため、本研究成果がアスリートの健康被害をなくすだけでなく、クリーンな状況で競技が運営されることに大いに役立つと考えている。大変貴重な研究結果である。

研究成果の概要(英文)：As a result of investigating OTC drugs containing prohibited substances, it became clear that caution is required when taking a great many OTC drugs, especially those containing natural medicines. Furthermore, many of these products contained cold medicines. We have investigated several years' worth of OTC drug encyclopedias, and have also found that the most caution is required when using cold medicines which included natural medicines. We investigated changes in proteins expressed by adding various natural medicines to skeletal muscles in which inflammation was induced by differentiating fibroblasts. In our results, no significant changes in expression were observed even with Shakuyaku-kanzo-to, which is used for cramps. natural medicines are used to improve symptoms such as leg cramps, so it is necessary to use a different method to investigate this.

研究分野：体力医学

キーワード：アンチ・ドーピング 禁止物質 漢方薬 OTC医薬品 生薬 骨格筋 炎症 C2C12細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ドーピングとは、スポーツにおいて禁止されている物質や方法によって競技能力を高め、意図的に自分だけが優位に立ち、勝利を得ようとする行為のことを指す。禁止行為の例として、競技時にパワーをつけることや鎮静作用を目的として禁止物質を使用すること、ルールに反して競技力を高める「方法」、それらの行為を利尿薬等を用いて「隠蔽」することがある。これらの行為は意図的であるかどうかわからない。

協議会において、1865年のアムステルダム運河水泳競技大会でのドーピングが最初と言われ、1886年の自転車レースでドーピングによる初の死者が出た。当時は競技や国を越えた統一のルールはなく、1999年に世界アンチドーピング機構(WADA)の設立により、「世界アンチ・ドーピング規程(Code)」というドーピングに関する統一されたルールが定められた。ドーピングが禁止される理由として、「スポーツとしての価値が損なわれる」、「スポーツの公平性が失われる」、「選手の健康問題」、「社会への空く栄光」が挙げられる。そのため、競技者が競技力向上のために薬物を摂取することは禁止されている。

競技者が禁止物質を摂取しないようにするために、物質を検索できるGlobal DROと呼ばれる検索システムが活用されている。しかし、日本独自に発展した漢方薬は多様な成分を含んでいる医薬品であるため、禁止物質を含有しているか否かを検索することはできない。また、スポーツファーマシストでも漢方薬に精通していなければ、禁止物質の含有の有無を判断できない。漢方薬は、約8割の医師が処方するだけでなく、ドラッグストアなどで販売されているOTC医薬品の約45%に含有されており、競技者が容易に購入できる。一般的に広がっている「漢方薬には副作用がない」という間違った認識から、安易な服用によりドーピング検査において陽性反応を示す可能性を否定できない。

### 2. 研究の目的

現在、ドーピング禁止物質の化合物リストやそれに基づいた「Global DRO」という検索システムは存在するが、ドラッグストアなどで販売されているOTC(Over the Counter Drug)医薬品等、特に漢方薬に関して検索することはできない。その理由として、WADA Codeは西洋医学的な考え方で作成されており、「物質とは、単一化合物を指す」としていると推測できる。漢方薬は単一化合物ではない。漢方薬を構成している生薬は、動植物や鉱物を由来としたものを使用しており、生薬それぞれに多様な成分が含まれている。したがって、漢方薬はきわめて多くの物質を含有した薬剤であり、検索することができないと考えられる。

禁止物質化合物リストに記載されている物質は、一般の方が薬局やドラッグストアで購入できる一般用医薬品やサプリメント、病院で処方される医療用医薬品等あらゆるものに含まれている可能性を否定できない。

そこで申請者は、競技者が意図しないドーピングを避け、安心して薬剤を服用できるようにするために、禁止物質を含有するOTC医薬品についてまとめ、その情報を広く活用してもらうことを目的として本研究を行った。

### 3. 研究の方法

OTC医薬品事典(じほう)を用い、掲載されている2500を超える品目の中から禁止物質を成分として含有している医薬品等をリスト化し、その中から漢方薬由来および生薬由来の禁止物質を含有する医薬品等を適合する症状とともにリスト化する。禁止物質を含有する医薬品等のリストやリストを医薬品名や適応症状で検索できるようにした。

競技者・指導者は医薬品の専門知識はほとんどないと考えられ、購入の際にすぐに判断できるものが必要だと考えた。特に、漢方薬は背景で前述した通り検索することができない。そこで、競技者・指導者向けには漢方薬の商品名からドーピングに繋がるかが分かる一覧表、薬効ごとに分類した一覧表を作成した。

### 4. 研究成果

OTC医薬品事典(じほう)は、「2016-2017 OTC医薬品事典 第15版」、「2018-2019 OTC医薬品事典 第16版」、「2020-2021 OTC医薬品事典 第17版」を用いて、リスト化を行った。

掲載品目数は、15版では2630品目、16版では2639品目、17版では2576品目であった。掲載されている品目数には大きな変化は見られなかった。また、15版から17版において、漢方薬および漢方薬を含有する品目の割合は約20%、生薬を含有する品目の割合は約25%であり大きな変化は見られなかった。以下の円グラフは、第16版の結果である。OTC医薬品および指定医薬部外品2639品目のうち、漢方薬を含有するものが466品目(18%)、漢方薬以外に生薬を含むOTC医薬品・医薬部外品は781品目であり、全体に占める割合は47%であった。

これらの中で禁止物質含有生薬を成分として含んでいるのは 372 品目であり、禁止物質はヒゲナミンを含有する附子、呉茱萸、丁子、細辛、南天実とエフェドリンを含有する麻黄、半夏が大多数を占めた。



その他、メチルエフェドリン(麻黄)、プソイドエフェドリン(麻黄)、ストリキニーネ(ホミカ)、男性ホルモン(広狗腎、麝香、海狗腎)、成長ホルモン(鹿茸)が含まれていることが明らかとなった。また、商品名から漢方薬や生薬を含んでいるかわからないものが多数存在することが今回の調査で明らかとなった。

### 1. 漢方薬の商品名からドーピングに繋がるかが分かる一覧表(一部抜粋)

| 商品名                | 含有漢方処方  | 含有される禁止物質               | 禁止物質を含む生薬 |
|--------------------|---------|-------------------------|-----------|
| アトラスミン葛根湯液         | 葛根湯     | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| アビトベール             | 紫雲膏     |                         |           |
| アルピタン              | 五苓散     |                         |           |
| イラック漢方胃腸薬細粒        | 安中散加茯苓  |                         |           |
| 胃苓湯エキス錠クラシエ        | 胃苓湯     |                         |           |
| ウェルクスB             | 防己黄耆湯   |                         |           |
| ウェルクスG             | 五積散     | (-)-ephdrine            | 半夏、麻黄     |
| ウェルクスH             | 八味地黄丸   | higenamine              | 附子        |
| ウロバランス             | 牛車腎気丸   | higenamine              | 附子        |
| 温経湯エキス錠J           | 温経湯     | (-)-ephdrine、higenamine | 半夏、呉茱萸    |
| 温清飲エキスJ            | 温清飲     |                         |           |
| 温清飲エキス錠クラシエ        | 温清飲     |                         |           |
| 越婢加朮湯エキス錠          | 越婢加朮湯   | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| エバユーススリムF          | 防風通聖散   | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| 黄連解毒湯エキス顆粒SA       | 黄連解毒湯   |                         |           |
| 太田漢方胃腸薬II          | 安中散加茯苓  |                         |           |
| 太田漢方胃腸薬II(錠剤)      | 安中散加茯苓  |                         |           |
| オーガン               | 抑肝散     |                         |           |
| オースギ漢方胃腸薬          | 安中散     |                         |           |
| オースギカンボール          | 小柴胡湯    | (-)-ephdrine            | 半夏        |
| オースギコーミン           | 黄連解毒湯   |                         |           |
| オースギ八味地黄丸A         | 八味地黄丸   | higenamine              | 附子        |
| 乙字湯エキス錠クラシエ        | 乙字湯     |                         |           |
| カコナール2葛根湯顆粒[満量処方]  | 葛根湯     | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| カコナール葛根湯顆粒[満量処方]   | 葛根湯     | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| ガチラック              | 独活葛根湯   | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| 藿香正気散料エキス顆粒クラシエ    | 藿香正気散   | (-)-ephdrine            | 半夏        |
| 葛根湯Aエキス細粒「分包」三和生薬  | 葛根湯     | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| 葛根湯KIDS            | 葛根湯     | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| 葛根湯液               | 葛根湯     | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| 葛根湯エキス「顆粒」A        | 葛根湯     | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| 葛根湯エキス顆粒Aクラシエ      | 葛根湯     | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| 葛根湯エキス顆粒Sクラシエ      | 葛根湯     | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| 葛根湯エキス顆粒クラシエ       | 葛根湯     | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| 葛根湯エキス錠クラシエ        | 葛根湯     | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| 葛根湯内服液「廣貴堂」        | 葛根湯     | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| 活歩源                | 加味四物湯   |                         |           |
| 加味帰脾湯エキス顆粒クラシエ     | 加味帰脾湯   |                         |           |
| 加味逍遙散エキス細粒「分包」三和生薬 | 加味逍遙散   |                         |           |
| 加味逍遙散料エキス錠クラシエ     | 加味逍遙散   |                         |           |
| 漢方ナイトミン            | 酸棗仁湯    |                         |           |
| カンボール内服液「廣貴堂」2     | 葛根湯     | (-)-ephdrine            | 麻黄        |
| ギャクリア              | 六君子湯    | (-)-ephdrine            | 半夏        |
| 【救心漢方】葛根黄連黄芩湯エキス顆粒 | 葛根黄連黄芩湯 |                         |           |
| 【救心漢方】桔梗湯エキス散      | 桔梗湯     |                         |           |
| 【救心漢方】合衆腎気丸料エキス顆粒  | 牛車腎気丸   |                         |           |

2. 薬効ごとに分類した一覧表（一部抜粋）

|                       |           |
|-----------------------|-----------|
| 精神神経用薬(解熱鎮痛薬)         |           |
| 生薬(禁止物質)              | OTC医薬品    |
| 麻黄<br>((-)-ephedrine) | 「モリ」ハイツウ錠 |

| 精神神経用薬(かぜ薬)         |   |            |  |
|---------------------|---|------------|--|
| 生薬(禁止物質)            | OTC医薬品                                      | 漢方処方       | OTC医薬品   |
| 南天実<br>(higenamine) | ヒヤこども総合かぜ薬M                                 | 葛根湯エキス     | 改源葛根湯液   |
|                     | ベンザ調薬A末<br>ムヒのこどもかぜシロップPa<br>ムヒのこどもかぜシロップSa |            | ツムラ漢方葛根湯液2<br>ツムラ漢方内服液葛根湯<br>トピック葛根湯内服液<br>ルルかぜ内服液   |
|                     |   | 葛根湯抽出液     | カコナール  |
|                     |   | 葛根湯濃縮液     | カコナールII  |
|                     |   |            | カコナール2   |
|                     |   |            | ストナ葛根湯2  |
|                     |   | 葛根湯乾燥エキス   | 救心のかぜ薬赤箱<br>JPSかぜ1号錠<br>神農ラベリン顆粒K<br>神農ラベリン錠剤K<br>ダイヤルかぜ1顆粒<br>ダイヤルかぜ1錠剤<br>プレコールエース顆粒<br>ワクナガフジコールW |
|                     |   | 葛根湯加桔梗エキス  | 新エスタック顆粒   |
|                     |   | 柴胡桂枝湯乾燥エキス | 救心のかぜ薬白箱<br>JPSかぜ6号錠<br>神農ラベリン顆粒L<br>神農ラベリン錠剤L<br>ダイヤルかぜ3顆粒<br>ダイヤルかぜ3錠剤                             |
|                     |   | 柴胡桂枝湯エキス   | ツムラ漢方内服液柴胡桂枝湯S<br>三宝柴胡桂枝湯液   |
|                     |   | 小青竜湯エキス粉末  | 新ハイピロガンK   |
|                     |   | 小青竜湯乾燥エキス  | JPSかぜ2号錠<br>神農ラベリン顆粒S<br>神農ラベリン錠剤S<br>ストナデタイム<br>ダイヤルかぜ2顆粒<br>ダイヤルかぜ2錠剤                              |
|                     |   | 小青竜湯流エキス   | 小児用ツーランシロップ  |
|                     |   | 半夏厚朴湯乾燥エキス | JPSかぜ5号錠<br>神農ラベリン顆粒A<br>神農ラベリン錠剤A<br>ダイヤルかぜ5顆粒<br>ダイヤルかぜ5錠剤   |
|                     |   | 麦門冬湯乾燥エキス  | 神農ラベリン顆粒P<br>ダイヤルかぜ7顆粒<br>ダイヤルかぜ7錠剤<br>パブロン50顆粒<br>パブロン50錠   |
|                     |   | 麻黄湯エキス     | ルル内服液(麻黄湯)   |

薬剤師はOTC医薬品の販売をする際、根拠を示して説明する必要がある。そのため、薬剤師向けには 漢方処方から、どのような商品があり、それらがドーピングに繋がるかが分かる一覧表、また、網羅的で正しい情報提供が重要であると考え、 禁止物質を含有している商品の一覧表を作成した。

漢方処方から、どのような商品があり、それらがドーピングに繋がるかが分かる一覧表 ((-) -ephedrine を含有す生薬は紫、higenamine を含有する生薬はピンクで色分けした)(一部抜粋)

| 漢方処方   | 構成生薬           | OTC                |
|--------|----------------|--------------------|
| 安中散    | 桂皮             | オースギ漢方胃腸薬          |
|        | 延胡索            | 「クラシエ」漢方安中散料エキス顆粒  |
|        | 牡蠣             | JPS安中散料エキス錠N       |
|        | 茴香             | JPS漢方顆粒-1号         |
|        | 縮砂             |                    |
|        | 甘草             |                    |
|        | 良姜             |                    |
| 安中散加茯苓 | 桂皮             | イラク漢方胃腸薬細粒         |
|        | 延胡索            | 太田漢方胃腸薬            |
|        | 牡蠣             | 太田漢方胃腸薬 錠剤         |
|        | 茴香             | 「クラシエ」漢方安中散加茯苓エキス錠 |
|        | 縮砂             | JPS漢方胃腸薬N          |
|        | 甘草             | 神農漢方胃腸薬            |
|        | 良姜             | リフレライフ漢方胃腸薬        |
| 茯苓     |                |                    |
| 胃苓湯    | 蒼朮<br>厚朴<br>茯苓 | 胃苓湯エキス錠クラシエ        |

禁止物質を含有している商品の一覧表 (一部抜粋)

| 漢方処方   | 生薬             | OTC                | 禁止物質   | 含有している商品           |
|--------|----------------|--------------------|--------|--------------------|
| 安中散    | 桂皮             | オースギ漢方胃腸薬          | エフェドリン | オースギ漢方胃腸薬          |
|        | 延胡索            | 「クラシエ」漢方安中散料エキス顆粒  | エフェドリン | 「クラシエ」漢方安中散料エキス顆粒  |
|        | 牡蠣             | JPS安中散料エキス錠N       | エフェドリン | JPS安中散料エキス錠N       |
|        | 茴香             | JPS漢方顆粒-1号         | エフェドリン | JPS漢方顆粒-1号         |
|        | 縮砂             |                    |        |                    |
|        | 甘草             |                    |        |                    |
|        | 良姜             |                    |        |                    |
| 安中散加茯苓 | 桂皮             | イラク漢方胃腸薬細粒         | エフェドリン | イラク漢方胃腸薬細粒         |
|        | 延胡索            | 太田漢方胃腸薬            | エフェドリン | 太田漢方胃腸薬            |
|        | 牡蠣             | 太田漢方胃腸薬 錠剤         | エフェドリン | 太田漢方胃腸薬 錠剤         |
|        | 茴香             | 「クラシエ」漢方安中散加茯苓エキス錠 | エフェドリン | 「クラシエ」漢方安中散加茯苓エキス錠 |
|        | 縮砂             | JPS漢方胃腸薬N          | エフェドリン | JPS漢方胃腸薬N          |
|        | 甘草             | 神農漢方胃腸薬            | エフェドリン | 神農漢方胃腸薬            |
|        | 良姜             | リフレライフ漢方胃腸薬        | エフェドリン | リフレライフ漢方胃腸薬        |
| 茯苓     |                |                    |        |                    |
| 胃苓湯    | 蒼朮<br>厚朴<br>茯苓 | 胃苓湯エキス錠クラシエ        | エフェドリン | 胃苓湯エキス錠クラシエ        |

OTC 医薬品は薬剤師が関与せずに誰でも購入することが出来てしまうため、情報を適切に検索することの出来るシステムが必要だと考えられる。アスリートが情報を必要とするのは、例えば頭痛がして鎮痛薬を手にとった時、その鎮痛薬がドーピング検査で陽性になるかどうかを知りたいというような状況の時である。このような状況では、競技者・指導者向けに作成した「漢方薬の商品名からドーピングに繋がるかが分かる一覧表」、「薬効ごとに分類した一覧表」を活用することで解決できる。また、薬剤師であってもドーピングに関する知識を全員が十分に習得しているとも限らない。薬剤師が情報を必要とするのは OTC 医薬品に関して情報提供をする時であり、このような状況では、網羅的な情報から根拠を示して説明する必要がある。この場合、薬剤師向けに作成した「漢方処方から、どのような商品があり、それらがドーピングに繋がるかが分かる一覧表」、「禁止物質を含有している商品の一覧表」を活用することで解決することができる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Kawamoto T., Nishijima H., Ohishi M., Isuzugawa K., Furihata R., Nemoto Y.         | 4. 巻<br>7           |
| 2. 論文標題<br>Identification of Chochukei (Zhang Zhongjing) as the revolutionist of decoctions. | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>Traditional & Kampo Medicine   | 6. 最初と最後の頁<br>17-23 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-           |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Kazuto Isuzugawa   | 4. 巻<br>8         |
| 2. 論文標題<br>Understanding the risk of a positive doping test by the OTC drugs including kampo or natural medicines with prohibited substances | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>394 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし  | 査読の有無<br>無        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-         |

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>五十鈴川和人                         |
| 2. 発表標題<br>漢方薬・生薬を含むOTC医薬品適正使用に関する検討（第2報） |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第144年会                    |
| 4. 発表年<br>2024年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>五十鈴川和人                                |
| 2. 発表標題<br>ドーピングを未然に防ぐために必要な漢方薬・生薬を含有するOTC医薬品の情報 |
| 3. 学会等名<br>第77回日本体力医学会学術大会                       |
| 4. 発表年<br>2022年                                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>五十鈴川和人   |
| 2. 発表標題<br>ドーピングに関わる漢方薬・生薬を含有するOTC医薬品の調査                    |
| 3. 学会等名<br>第30回日本東洋医学会関東甲信越支部神奈川県部会学術大会、第53回神奈川県東洋医学会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>五十鈴川和人、福永希海、高橋哲史、金成俊            |
| 2. 発表標題<br>ドーピングとなる禁止物質を含有する漢方薬や生薬含有OTC医薬品 |
| 3. 学会等名<br>第74回日本体力医学会                     |
| 4. 発表年<br>2019年                            |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>福永希海、五十鈴川和人、高橋哲史、金成俊          |
| 2. 発表標題<br>ドーピングに関わる漢方薬・生薬を含むOTC医薬品の調査研究 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会                         |
| 4. 発表年<br>2020年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>五十鈴川和人、高橋哲史、金成俊                   |
| 2. 発表標題<br>第70回ドーピングとなる物質を含む生薬を構成生薬とする漢方薬の調査 |
| 3. 学会等名<br>日本東洋医学会                           |
| 4. 発表年<br>2019年                              |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|