

PROHIBITED SUBSTANCES

S6. Stimulants

- S6 Exceptions: *Imidazole derivatives* was changed to *imidazoline derivatives* to distinguish between generic imidazole derivatives and sympathomimetic imidazolines.
- Cathine footnote: It was clarified that the urinary threshold of 5 µg/mL cathine refers to both isomers of norpseudoephedrine, i.e. the d- and the l-isomer (also referred to as 1S,2S- and 1R,2R-norpseudoephedrine, respectively).
- Ethylphenidate, methylphenidate ((±)-methyl-2-(naphthalen-2-yl)-2-(piperidin-2-yl)acetate) and 4-fluoromethylphenidate are added to S6.b as examples of methylphenidate analogues. These substances have been prevalent in a number of countries over the past decade as they are often presented as alternatives to methylphenidate.
- Hydranil (fluorenol) is added to S6.b as an example of modafinil and adrafinil analogue.

S9. Glucocorticoids

- Flucortolone is updated to its International Non-proprietary Name (INN), fluocortolone.
- All injectable routes of administration are now prohibited for glucocorticoids during the *In-Competition* period. As proposed in the draft 2021 Prohibited List circulated for consultation to stakeholders in May 2020, WADA's Executive Committee approved at its 14-15 September 2020 meeting prohibition of all injectable routes of administration of glucocorticoids during the In-Competition period. Examples of injectable routes of administration include: intravenous, intramuscular, periarticular, intra-articular, peritendinous, intratendinous, epidural, intrathecal, intrabursal, intralesional (e.g. intrakeloid), intradermal, and subcutaneous. However, in order to thoroughly and widely communicate the rule changes and to allow sufficient time for information and education, the Executive Committee decided to introduce the prohibition of all injectable glucocorticoid routes and the implementation of the new rules on 1 January 2022. This allows, for example, *Athletes* and medical personnel to get a better understanding of the practical implementation of the washout periods, Laboratories to update their procedures to incorporate the revised and substance-specific new minimum reporting levels (MRL), and sports authorities to develop educational tools for *Athletes*, medical and support personnel to address the safe use of glucocorticoids for clinical purposes and prevent doping.
- For clarification, oral administration of glucocorticoids also includes oromucosal, buccal, gingival and sublingual routes. Dental-intra canal application is not prohibited.

禁止物質

S6.興奮薬

- S6.例外：一般的なイミダゾール誘導体と交感神経模倣作用を持つイミダゾリン類とを区別するため、イミダゾール誘導体をイミダゾリン誘導体へ変更した。
- カチン脚注：尿中閾値5 µg/mLのカチンはノルブソイドエフェドリンの両方の異性体、すなわち、d体及び異性体(それぞれ1S,2S-及び1R,2R-ノルブソイドエフェドリンともよばれている)を指すことを明確にした。
- エチルフェニデート、メチルナフチデート((±)-メチル2-(ナフタレン-2-イル)-2-(ピペリジン-2-イル)アセテート)および4-フルオロメチルフェニデートを、メチルフェニデート類似物質の例示としてS6.bに追加した。これらの物質は、メチルフェニデートに代わるものとして、過去10年以上いくつかの国で使用されている。
- ヒドラフィニル(フルオレノール)は、モダフィニル及びアドラフィニルの類似物質の例示としてS6.bに追加した。

S9.糖質コルチコイド

- フルコルトロンは、その国際一般名称(INN)であるフルオコルトロンへ更新した。
- 競技会(時)の糖質コルチコイドについては、今やすべての注射経路が禁止される。2020年5月にコンサルテーションのために関係者に回付した2021年禁止表ドラフト案で提案したように、競技会(時)の糖質コルチコイドの全ての注射経路を禁止することが、2020年9月14-15日のWADA常任理事会において承認された。注射経路の例としては、静脈内、筋肉内、関節周囲、関節内、腱周囲、腱内、硬膜外、髄腔内、滑液嚢内、病巣内(ケロイド等)、皮内および皮下などがある。しかしながら、ルール変更を十分に広く伝え、情報提供および教育について十分な時間を与えるために、常任理事会は糖質コルチコイドの全ての注射経路を禁止する新たなルール施行を2022年1月1日とすることを決定した。これにより、例えば、*競技者*および医療従事者は薬物のウォッシュアウト期間(washout period)を実際に設けることを理解し、分析機関は改定された物質固有の新たな最低報告レベル(MRL)を取り入れるように手順を更新し、*競技者*および医療従事者は臨床において糖質コルチコイドの安全使用に取り組み、ドーピングを予防するため、*競技者*、医療従事者及びサポートスタッフへの教育ツールを開発することを促すことにつながる。
- 明確に、糖質コルチコイドの経口投与には、口腔粘膜、口腔内(頬)、歯肉内及び舌下経路も含まれる。歯根管内での利用を禁止するものではない。

Addition of local injections as prohibited routes

- Oral, intramuscular, rectal and intravenous routes were prohibited because there is clear evidence of systemic effects which could potentially enhance performance and be harmful to health. There are now also sufficient data available to show that the same systemic concentrations as existing prohibited routes can be achieved after administration by local injection (including periarticular, intra-articular, peritendinous and intratendinous) at licensed therapeutic doses.
- The systemic plasma and hence urinary concentrations of glucocorticoids that are reached after administration by local injection using normal licensed therapeutic doses were demonstrated to reach levels consistent with doses that were shown to have the potential to improve performance in clinical studies. These levels are similar to, and even higher than, those obtained after other existing prohibited routes of administration of the same drug. The systemic effect of glucocorticoids following local injectable routes of administration may therefore present a significant potential to both improve performance and cause harm to health.

Explanation of the approach taken

- Glucocorticoids include naturally occurring hormones and synthetic analogues and possess a wide range of potencies and pharmacokinetic properties. The body naturally produces a daily output of the endogenous glucocorticoid (cortisol). However, administering glucocorticoid drugs can result in a total glucocorticoid exposure to the body that is much greater than the highest levels of normal physiological cortisol production, which could potentially be performance enhancing.
- The administration of glucocorticoid medications by inhaled, or topical routes (including dental-intracanal, dermal, intranasal, ophthalmological and perianal), in accordance with the manufacturer's approved dosing regimen, are unlikely to reach systemic concentrations which may be performance enhancing.
- However, for other routes of administration (for example, oral), studies involving commonly used glucocorticoids at the normal therapeutic dose range indicated a performance-enhancing effect. These doses can be expressed in terms of cortisol-equivalents and thereby the dose which may be potentially performance enhancing for any glucocorticoid and route of administration can be determined using this approach.
- This systematic approach was applied to determine the glucocorticoid routes of administration that are either prohibited or not prohibited in sport. Consequently, revised and substance-specific laboratory MRL based on excretion studies are introduced to better reflect the proposed approach. To note, the revised MRL are increased or remain unchanged for all glucocorticoids except triamcinolone acetonide, which was revised to a lower MRL. Overall, these changes should reduce the number of *Adverse Analytical Findings* reported by laboratories.

局所注射を禁止投与経路として追加

- 経口使用、筋肉内使用、経直腸、及び、静脈内使用は、潜在的にパフォーマンスを向上させ、健康に害を及ぼす可能性がある全身作用の明確なエビデンスがあることから禁止された。承認された治療量での局所注射（関節周囲、関節内、腱周囲、腱内含む）によって投与した場合でも、既に禁止されている投与経路と同じ全身濃度に達することを示す十分なデータが得られている。
- 承認された用量を使用して局所注射を行った後の糖質コルチコイドの全身の血漿及び尿中濃度は、臨床研究においてパフォーマンス向上の可能性を示した用量と一致する濃度に達していることが実証された。これらの濃度は、既存の禁止されている他の投与経路によって得られるものと同様か、さらに高い濃度値に達する。そのため、糖質コルチコイドの局所注射による全身への影響は、パフォーマンスの向上と健康への害の両方をもたらす可能性が高い。

取り組み方の説明

- 糖質コルチコイドには内因性に産生されるホルモンと合成類似体が含まれ、幅広い効力と薬物動態的な性質を有している。体内では、内因性糖質コルチコイド（コルチゾール）が毎日分泌されている。しかし、糖質コルチコイド薬を投与することは、生体に対し生理的なコルチゾール生成量の最大値よりも格段に多い総糖質コルチコイドの曝露をもたらす、潜在的にパフォーマンスを向上させる可能性がある。
- 承認を受けた用法用量に従った、吸入や局所使用（歯根管内、経皮、経鼻、眼（点眼）、肛門周囲を含む）による糖質コルチコイドの投与は、パフォーマンスを向上させる可能性のある全身濃度に到達する可能性は低い。
- ただし、他の投与経路（例えば、経口など）の場合は、通常の治療量を用いた一般的に使用される糖質コルチコイドを対象とした研究で、パフォーマンスを向上させる効果があることが示されている。これらの用量は等価コルチゾール値として表すことができるため、すべての糖質コルチコイドおよび投与経路によるパフォーマンス向上効果が潜在的にあるであろう用量も、この取り組みによって決定することができる。
- この系統立てた取り組みを適用し、スポーツにおける糖質コルチコイドに関する投与経路の禁止の是非を決定した。その結果、提案されているアプローチをより良く反映するために、排泄量確認試験に基づいて改定された物質固有の分析機関におけるMRLが導入された。なお、改定されたMRLは、より低い値に改定されたトリアムシノロンアセトニドを除きすべての糖質コルチコイドにおいて増加または変更なしである。全体的に、これらの変更により分析機関による違反が疑われる分析報告（AAF）の件数が減少する見込みである。

Washout periods following administration of glucocorticoids

Any injection of glucocorticoids is prohibited In-Competition. Given the widespread availability and the common use of glucocorticoids in sports medicine, Athletes and their Support Personnel are advised of the following:

- Use of a glucocorticoid by injection during the In-Competition period requires a *Therapeutic Use Exemption*; otherwise, an alternative permitted medication in consultation with a physician shall be used.
- After administration of glucocorticoids, urinary MRL which would result in an *Adverse Analytical Finding* can be reached for different periods of time after administration (ranging from days to weeks), depending on the glucocorticoid administered and the dose. To reduce the risk of an *Adverse Analytical Finding*, Athletes should follow the minimum washout periods*, expressed from the time of administration to the start of the In-Competition period (i.e. beginning at 11:59 p.m. on the day before a Competition in which the Athlete is scheduled to participate, unless a different period was approved by WADA for a given sport). These washout periods are based on the use of these medications according to the maximum manufacturer's licensed doses:

Route	Glucocorticoid	Washout period*
Oral**	All glucocorticoids;	3 days
	Except: triamcinolone acetate	30 days
Intramuscular	Betamethasone; dexamethasone; methylprednisolone	5 days
	Prednisolone; prednisone	10 days
	Triamcinolone acetonide	60 days
Local injections (including periarticular, intra-articular, peritendinous and intratendinous)	All glucocorticoids;	3 days
	Except: triamcinolone acetate; prednisolone; prednisone	10 days

* **Washout period** refers to the time from the last administered dose to the time of the start of the In-Competition period (i.e. beginning at 11:59 p.m. on the day before a Competition in which the Athlete is scheduled to participate, unless a different period was approved by WADA for a given sport). This is to allow elimination of the glucocorticoid to below the reporting level.

** Oral routes also include e.g. oromucosal, buccal, gingival and sublingual.

- If the glucocorticoid needs to be administered via a prohibited route within these washout time periods, a *Therapeutic Use Exemption* (TUE) may be required. Physicians administering local injections of glucocorticoids should be aware that periarticular or intra-articular injection may sometimes inadvertently result in intramuscular administration. If intramuscular administration is suspected, the washout periods for the intramuscular route should be observed, or a TUE application sought.

糖質コルチコイド投与のウォッシュアウト期間

糖質コルチコイドのいかなる注射も、競技会(時)において禁止されている。スポーツ医学において糖質コルチコイドが広く利用可能であり、一般的に用いられていることから、競技者とそのサポートスタッフは以下の点について注意するよう提案する。

- 競技会(時)の注射による糖質コルチコイドの使用は治療使用特例(TUE)を必要とする;あるいは、医師と相談したうえで禁止されていない代替薬を使用すること。
- 糖質コルチコイド投与後の尿中MRLは、投与した糖質コルチコイドとその用量によっては、投与後の様々な期間(日単位から週単位の範囲)にわたり違反が疑われる分析報告につながるような値に達することがある。違反が疑われる分析報告のリスクを削減するために、競技者は、投与した時点から競技会(時)の開始時点(すなわち、特定の競技についてWADAが異なる期間を承認している場合を除き、競技者が参加する予定の競技会の前日の午後11時59分に開始)までの最低限のウォッシュアウト期間を遵守すべきである*。これらのウォッシュアウト期間は、承認された最大量に応じた薬剤の使用に基づいて設定されている:

経路	糖質コルチコイド	ウォッシュアウト期間*
経口**	すべての糖質コルチコイド;	3日
	但し、トリアムシロンアセトニド	30日
筋肉内	ベタメタゾン; デキサメタゾン; メチルプレドニゾン	5日
	プレドニゾン; プレドニゾン	10日
	トリアムシロンアセトニド	60日
局所(関節周囲、 関節内、腱周囲、腱内)	すべての糖質コルチコイド;	3日
	但し、トリアムシロンアセトニド; プレドニゾン; プレドニゾン	10日

* JADA訳注: ウォッシュアウト期間(washout period)とは、体内に吸収された薬物がほぼ全て排出される期間を示す。但し、個人差があるので、薬物が完全に排出されることを保証するものではありません。

* ウォッシュアウト期間は、最終投与から競技会(すなわち、競技者が参加する予定の競技会の前日の午後11時59分に開始される。但し、WADAによって異なる期間が承認されたスポーツを除く)までの時間を参照する。この期間を設けることによって、糖質コルチコイドの排出が報告レベル以下になると考えられる。

** 経口投与は口腔粘膜、口腔内(頬)、歯肉及び舌下投与も含む。

- ウォッシュアウト期間中に禁止されている経路を通じて糖質コルチコイドを投与する必要がある場合、治療使用特例(TUE)が申請できるようにしておく。糖質コルチコイドの局所注射を行う医師は、関節周囲または関節内への注射が、時として誤って筋肉内投与につながってしまうことがあることを認識しておくべきである。筋肉内投与が疑われる場合、筋肉内経路のウォッシュアウト期間を遵守するか、TUEの申請を行うこと。

4. Please note that as per Article 4.1e of the International Standard for TUEs, an *Athlete* may apply retroactively for a TUE if the *Athlete Used Out-of-Competition*, for therapeutic reasons, a Prohibited Substance that is only prohibited *In-Competition*. *Athletes* are strongly advised to have a medical file prepared and ready to demonstrate their satisfaction of the TUE conditions set out at Article 4.2, in case an application for a retroactive TUE is necessary following Sample collection.

• For additional information including the revised MRL, please consult the recently published article with details of the process that lead to these changes: <https://bjism.bmj.com/content/early/2021/04/19/bjsports-2020-103512.full?ijkey=APWRPYVYjy69LOH&keytype=ref>

P1. Beta-blockers

• Underwater Sports (CMAS) subdisciplines were regrouped. This change does not affect the current subdisciplines where beta-blockers are prohibited.

4. TUE国際基準の第4条1項eに従い、*競技者は、競技会(時)*のみ使用が禁止されている禁止物質を治療のために*競技会外*で使用した場合に、*遡及的TUE申請*ができる。検体を採取した後に遡及的にTUEの申請が必要となった場合のために、*競技者は、医療情報を準備し、第4条2項で定められたTUEの条件を満たすことを示せるようにしておくことが強く勧められる。*

• 改定されたMRLを含む追加情報については、これらの変更につながる過程の詳細について最近発表された論文を参照されたい。 <https://bjism.bmj.com/content/early/2021/04/19/bjsports-2020-103512.full?ijkey=APWRPYVYjy69LOH&keytype=ref>

P1. ベータ遮断薬

• 水中スポーツ (CMAS) の種目を再編成した。この変更は、ベータ遮断薬が禁止される現在の種目に影響を及ぼさない。