

振盪撹拌後、遠心分離し、上清液を分取した。残渣にメタノール 4 mL を加え、5 分間振盪撹拌後、遠心分離し、上清液を分取した。分取した上清液をあわせ、減圧下濃縮した。残渣にメタノール 10 mL を加えて 5 分間振盪撹拌後、遠心分離し、上清液を分取した。さらに本操作を繰り返した後、上清液をあわせ、減圧下濃縮した。残渣に Milli-Q 水 3 mL、アンモニア水 2 mL を加えて懸濁した後、酢酸エチル 4 mL で 3 回抽出した。分取した酢酸エチル層をあわせて、減圧下溶媒留去し、残渣を得た。これを少量のメタノールに溶かし、分取 TLC を行い、不純物 **2** を得た。

分取 TLC 条件

薄層板：Merck Silica gel 60 F254, 2 mm

展開溶媒：メタノール 1 容クロロホルム 10 容混液（不純物 **1**）、またはメタノール 1 容クロロホルム 9 容混液（不純物 **2**）

2. 不純物 **1** 及び **2** の構造決定

NMR スペクトル測定

装置には JNM-ECA500（不純物 **1**）または JNM-ECA500 及び JNM-ECA400（不純物 **2**）を用いた（すべて日本電子製）。溶媒にはクロロホルム- d_1 を用い、 ^1H - 及び ^{13}C -NMR 測定等 1-D 測定、 ^1H - ^1H COSY、HMQC 及び HMBC 等の 2-D 測定をし、それぞれの構造解析を行った。

高分解能 MS (HRMS) 測定

装置には、LC部に Waters ACQUITY UPLCシステムを配した Waters LCT Premier oa-TOF MS分析計（Waters社製）を用いた。

測定条件

カラム：ACQUITY UPLC BEH C18

1.7 μm 2.1 mm x 50 mm（Waters 社），
40 °C

移動相：A 液（0.1%ギ酸溶液），B 液（0.1%ギ酸アセトニトリル溶液）

グラジエント条件：0 分（% B = 10）-15 分（% B = 80）-20 分（% B = 80）

流速：0.4 mL/min

フォトダイオードアレイ検出器（PDA）：200～600nm，1.2nm 間隔でスキャン

注入量：1 μL

キャピラリー電圧：3.0 kV，コーン電圧：50 及び 150 V

ソース温度：100°C、脱溶媒温度：300°C

イオン化法：ESI ポジティブ

測定モード：W モード（ m/z 100～1,000）

ロックマス：ロイシンエンケファリン（0.4 ng/ μL メタノール溶液），5 $\mu\text{L}/\text{min}$

3. LC-PDA-MS 測定

装置および測定条件は LC-HRMS 測定と同様に行った。

試料調製

不純物 **1**：試料粉末 0.2 g をねじ口試験管に取り、アンモニア水 0.5 mL を加え、3 mL の酢酸エチルで 2 回振とう抽出を行い、有機層を合わせて溶媒留去し、残渣を得た。メタノールを加えて正確に 10 mL とし、これを試験原液とした。これをメタノールで適宜希釈し、分析を行った。

不純物 **2**：試料 1 mL を減圧濃縮後、残渣にメタノール 10 mL を加え、ボルテックスミキサーで撹拌した。これをメンブランフィルターでろ過し、ろ液を集め、減圧乾固した。残渣にメタノールを加えて正確に 10 mL とし、その 1 μL を LCMS に供した。

C. 研究結果

1. 不純物 **1** 及び **2** の構造決定

表 1 に **1** の、表 2 に **2** の NMR スペクトル測定結果を示した。

1 は ^{13}C -NMR 測定において、23 本のシグナルが観測され、各シグナルのケミカルシフト値は、ホンデナフィル(**6**)のそれらとよく類似した値であった。しかし、ホンデナフィル(**6**)において観測されるピペラジン環に結合したエチル基に相当するシグナルが **1** では低磁場より観測された。これは ^1H -NMR 測定においても同様に低磁場より観測され、末端のメチル基に相当するシグナルは、2H 分の三重線であった(表 1 の 28 と 29)。各種 2-D 測定を行った結果、**1** はホンデナフィルのピペラジン環の 4 位についたエチル基部分に何らかの修飾がなされた化合物であると推定された。HRMS 測定の結果から、疑似分子式 $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_4$ (実測値: 483.2729, 計算値: 483.2720) が得られ、**1** はヒドロキシホンデナフィルと同定された。図 2 に観測された HMBC の結果を示した。

2 は ^{13}C -NMR 測定において、24 本のシグナルが観測された。各シグナルのケミカルシフト値は、ホンデナフィルのそれらとよく類似した値であった。しかし、ホンデナフィルで観測される 20 位のカルボニル炭素のシグナル (δ 194.7 ppm) は、高磁場 (δ 169.1 ppm) に観測され、さらに、このカルボニル炭素とピペラジン環に挟まれる 21 位のメチレン炭素のシグナル (δ 64.3 ppm) は観測されなかった。 ^1H -NMR 測定の結果からも 21 位のシグナル (δ 3.87 ppm, 2H, s) は観測されなかった。各種 2-D 測定を行った結果、**2** はホンデナフィルの 21 位のメチレン部分のない構造の化合物と推定された。

HRMS 測定の結果から、疑似分子式 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$ (実測値: 453.2614, 計算値: 453.2614) が得られ、**2** は新規化合物として同定され、これをカルボデナフィル (carbodenafil) と命名した。図 3 に観測された HMBC 及び特徴的に観測された NOE の結果を示した。

2. 分析法の検討

図 4 に **1** の UV 280 nm, m/z 483.2 における抽出クロマトグラム及び全イオン強度クロマトグラムを、図 5 に **2** の UV 295 nm, m/z 453.2 における抽出クロマトグラム及び全イオン強度クロマトグラムを示した。保持時間 3.08 分には **1** のピークが、3.36 分には **2** のピークが観測された。また、**1** の UV スペクトル及びマススペクトルを図 6 に、**2** の UV スペクトル及びマススペクトルをそれぞれ図 7 及び 8 に示した。**1** の UV スペクトルはホンデナフィルに類似したものであったが、**2** のそれはシルデナフィルに類似したものであった。マススペクトルは、コーン電圧 50 V では、いずれも分子量関連イオン $[\text{M}+\text{H}]^+$ を主としたスペクトルであった。**1** においては、 m/z 242 に $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ も観測された。コーン電圧を 150 V に設定し、Skimmer CID を試みたところ、**2** では、 m/z 357 及び m/z 311 のフラグメントが生成し、またわずかではあるが、 m/z 339 のフラグメントも観測された。一方、**1** では m/z 242 の $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ や Na 付加イオンのピークは消失し、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ のピークを与えるのみで、フラグメントピークは認められなかった。

D. 考察

平成 15 年 4 月に、強壯を標榜した「いわ

ゆる健康食品」から違法に混入された ED 治療薬シルデナフィル（医薬品成分）が検出された報告があつて以来、平成 19 年 2 月までに 146 件に上る報告がなされている¹⁾。本研究により見いだされたヒドロキシホンデナフィル（1）及びカルボデナフィル（2）は、ED 治療薬であるシルデナフィル（医薬品成分）の一部改変した構造をもつ物質であつた。1が見いだされたのは、国内で初めての事例であつた。また、2については、新規化合物であり、国内外で初めての事例であつた。これらの結果の一部は、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課から報道発表された。

2の¹³C-NMR 測定において、ピペラジン環の 22 位と 26 位及び 23 位と 25 位の炭素が非等価に観測され、¹H-NMR 測定においてもそれぞれに対応するシグナルは非等価に観測された。この現象の解明のために、測定溶媒中での最安定コンフォメーション計算（栗原、本研究班）を行った。その結果、ベンゼン環の異方性効果より 22 位と 26 位が非等価となり、結果として全体が非等価になるものと推察された。

1及び2の分析法を LC-PDA-MS にて検討したところ、10 分以内に良好に分離、検出が可能となった。

E. 結論

1. 強壯を標榜する「いわゆる健康食品」に含まれていた不純物の単離・同定を行ったところ、ED 治療薬に類似の構造をしたヒドロキシホンデナフィル（1）及びカルボデナフィル（2）であつた。
2. 「いわゆる健康食品」から 1が検出されたのは、今回が国内初の事例であつた。ま

た、2については新規物質であり、本物質が検出されたのは、国内外で初めての事例であつた。

3. 1及び2の UPLC-PDA-MS による分析法の検討を行い、10 分以内に分離・同定が可能な方法を示した。

参考文献

- 1) 医薬品成分（シルデナフィル及び類似成分）が検出されたいわゆる健康食品について；厚生労働省健康被害情報・無承認無許可医薬品情報，【医薬品成分が検出された無承認無許可医薬品について】。

(<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/050623-1.html>)

F. 健康危機情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表等

- 1) 日本薬学会第 127 年会（2006.3.28）

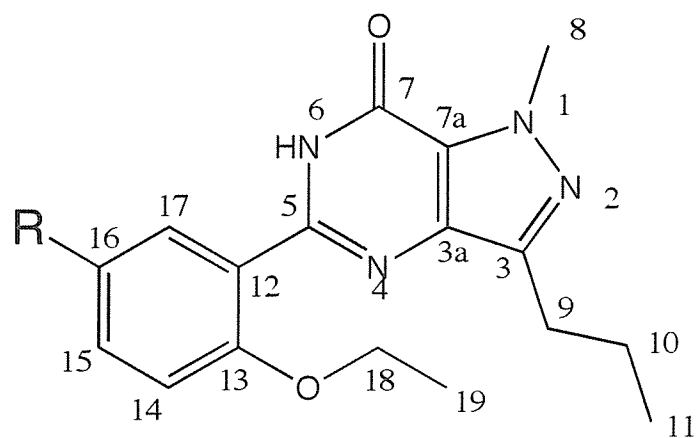
- 2) 医薬品成分（ヒドロキシホンデナフィル）を含有するいわゆる健康食品（無承認無許可医薬品）の発見について；厚生労働省監視指導・麻薬対策課報道発表

（2006.7.21）

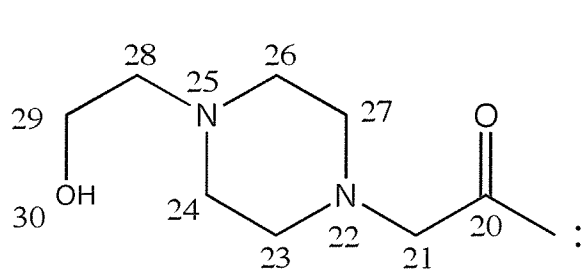
(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/07/h0721-6.html>)

H. 知的財産権の出願・登録状況

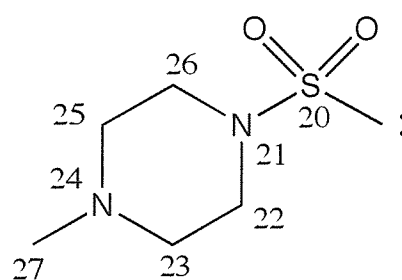
なし。



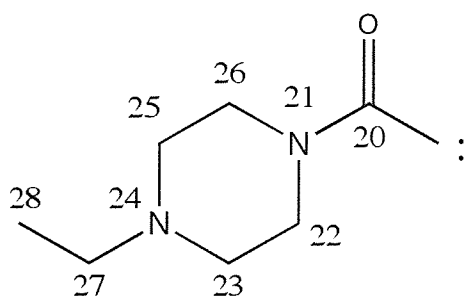
R:



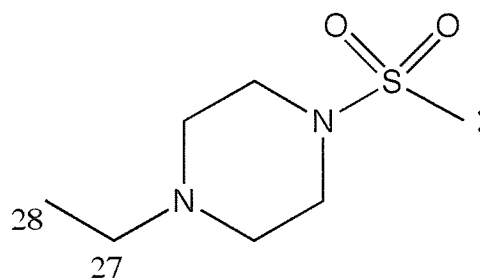
hydroxyhongdenafil (1)



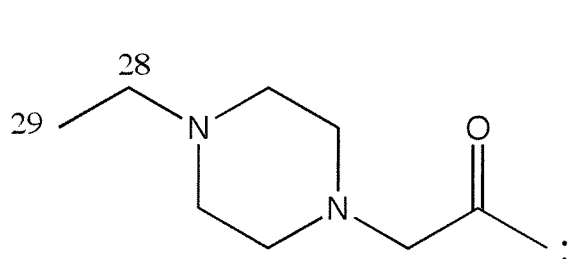
sildenafil (3)



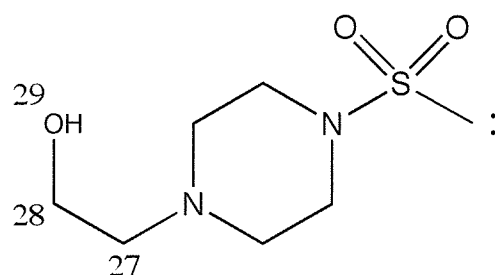
carbodenafil (2)



homosildenafil (4)



hongdenafil (6)



hydroxyhomoxildenafil (5)

図 1 Sildenafil (3) とその一部を改変した物質の構造

表 1 不純物 1 の NMR スペクトル測定結果

	δ (ppm)		^1H - ^1H COSY	HMBC
	^{13}C	^1H		
3	147.4	—		
3a	138.5	—		
5	146.7	—		
6	-	10.87 (1H, brs)		
7	153.8	—		
7a	124.5	—		
8	38.2	4.28 (3H, s)		7a
9	27.8	2.95 (2H, t, 8.0)	10	3, 3a, 10, 11
10	22.4	1.89 (2H, qt, 7.5, 7.5)	9, 11	3, 9, 11
11	14.1	1.05 (3H, t, 7.5)	10	9, 10
12	120.1	—		
13	159.8	—		
14	112.7	7.11 (1H, d, 9.2)	15	12, 13, 16
15	132.5	8.14 (1H, dd, 8.6, 2.3)	14, 17	13, 17, 20
16	129.8	—		
17	132.3	9.12 (1H, d, 2.3)	15	5, 13, 15, 20
18	65.8	4.38 (2H, q, 6.9)	19	13, 19
19	14.6	1.64 (3H, t, 6.9)	18	18
20	194.8	—		
21	64.4	3.85 (2H, s)		20, 23, 27, 24, 26
23, 27	52.7	2.70 (2H x 2, brs)	24, 26	
24, 26	53.3	2.67 (2H x 2, brs)	23, 27	
28	59.2	2.60 (2H, q, 5.2)	29	24, 26, 29
29	57.6	3.64 (2H, t, 5.8)	28	28

表 2 不純物 2 の NMR スペクトル測定結果

	δ (ppm)		^1H - ^1H COSY	HMBC
	^{13}C	^1H		
3	146.6	—		
3a	138.3	—		
5	147.3	—		
6	-	11.1 (1H, s)		7a, 12
7	153.7	—		
7a	124.3	—		
8	38.2	4.27 (3H, s)		7a
9	27.7	2.91 (2H, t, 7.3)	10	3, 3a, 10, 11
10	22.5	1.84 (2H, qt, 7.8, 7.8)	9, 11	3, 9, 11
11	14.1	1.01 (3H, t, 7.4)	10	9, 10
12	119.5	—		
13	157.2	—		
14	112.7	7.08 (1H, d, 8.7)	15	5, 12, 13, 15, 16
15	131.9	7.58 (1H, dd, 8.7, 2.3)	14, 17	13, 17, 20
16	128.6	—		
17	130.4	8.57 (1H, d, 2.3)	15	5, 13, 15, 20
18	65.5	4.32 (2H, q, 6.9)	19	13, 19
19	14.6	1.62 (3H, t, 6.9)	18	18
20	169.1	—		
22	42.4	3.84 (2H, br)	23	
26	47.9	3.57 (2H, br)	25	20
23	52.3	2.57 (2H, br)	22	
25	53.0	2.48 (2H, br)	26	
27	52.3	2.48 (2H, q, 6.9)	28	23, 25
28	11.9	1.12 (3H, t, 7.4)	27	27

図 3 不純物 **2** において観測された HMBC の結果

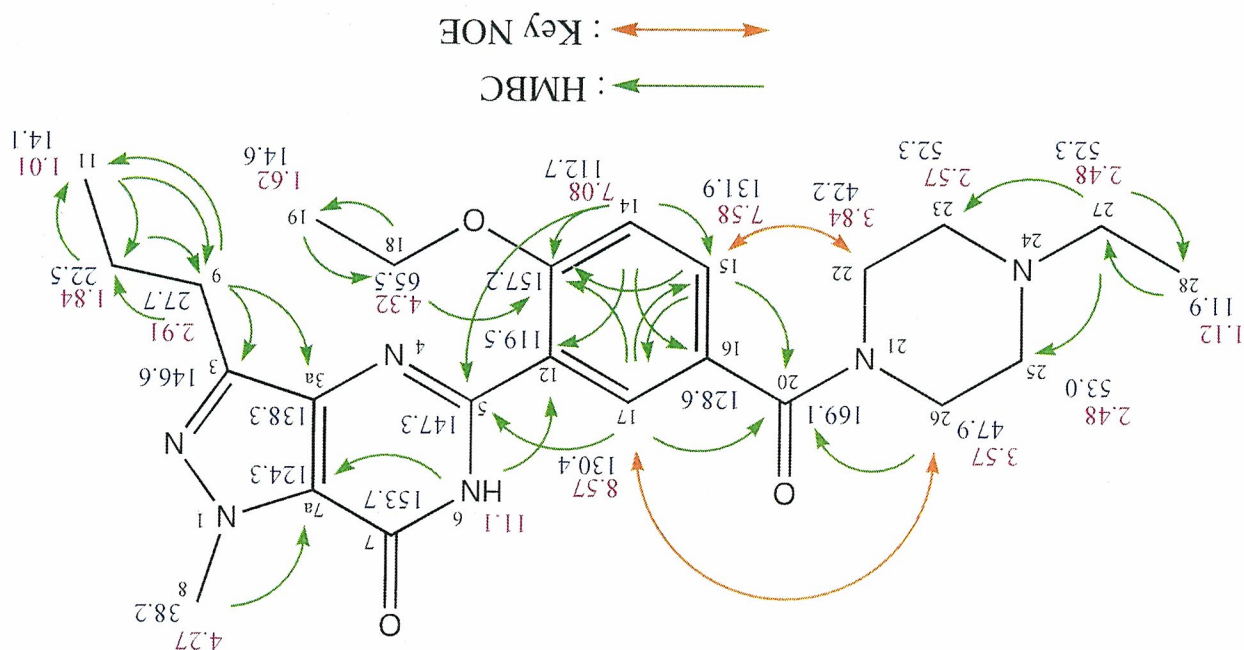
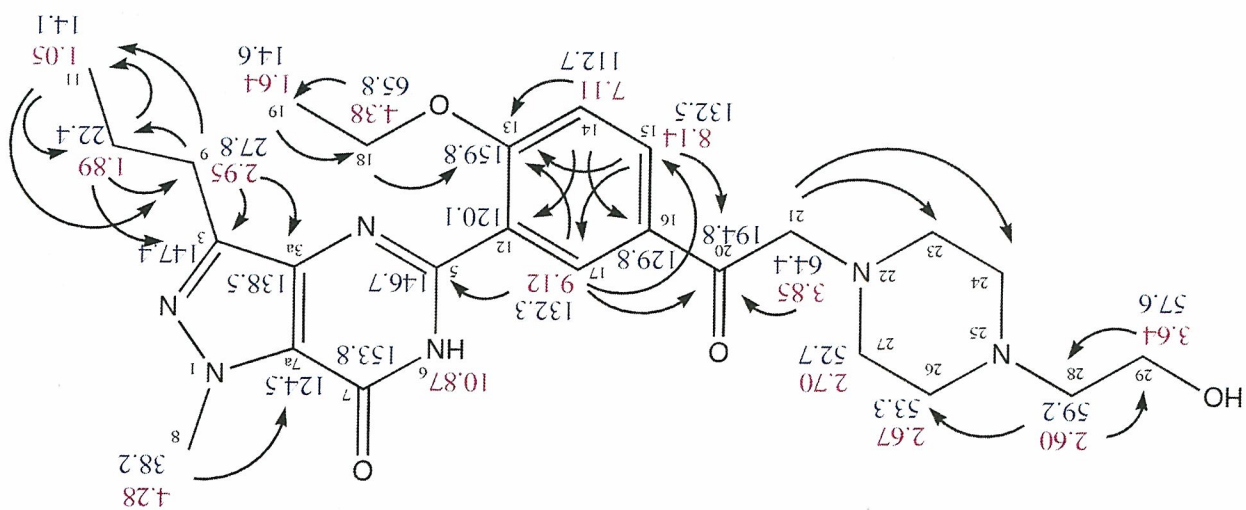


図 2 不純物 **1** において観測された HMBC の結果



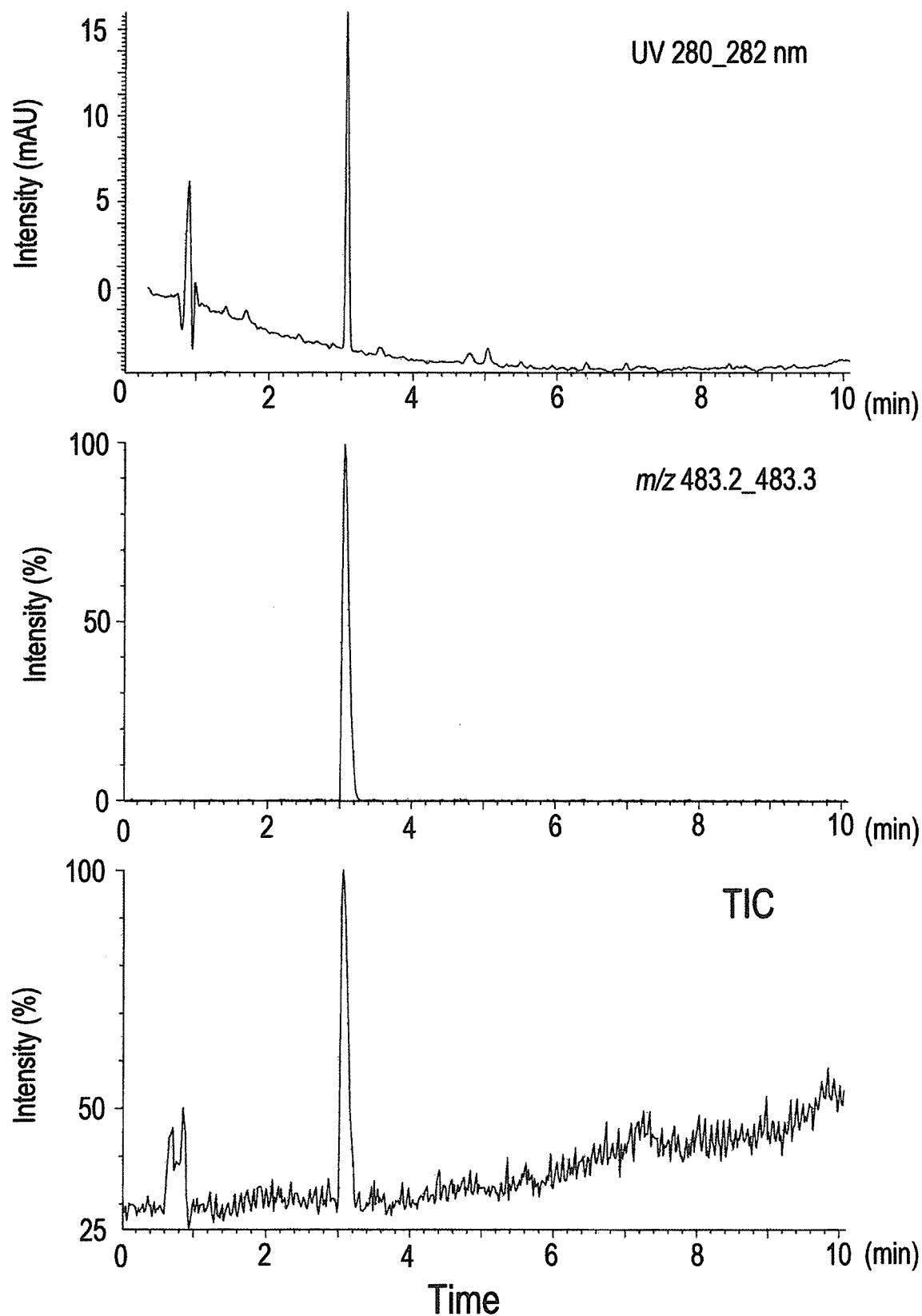


図 4 不純物 1 の UV 280 nm, m/z 483.2 における抽出クロマトグラム及び全イオン強度クロマトグラム

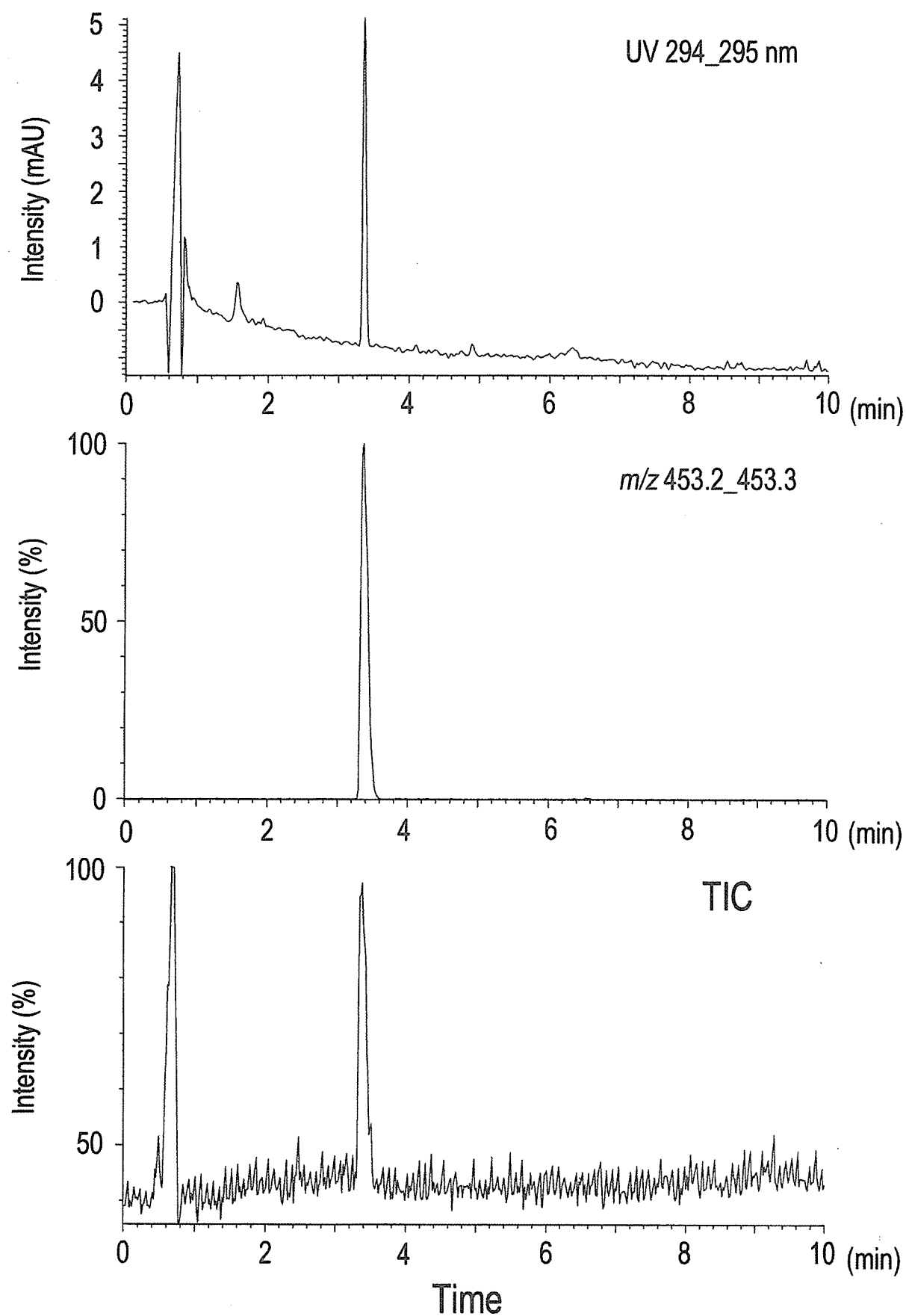


図 5 不純物 2 の UV 295 nm, m/z 453.2 における抽出クロマトグラム及び全イオン強度クロマトグラム

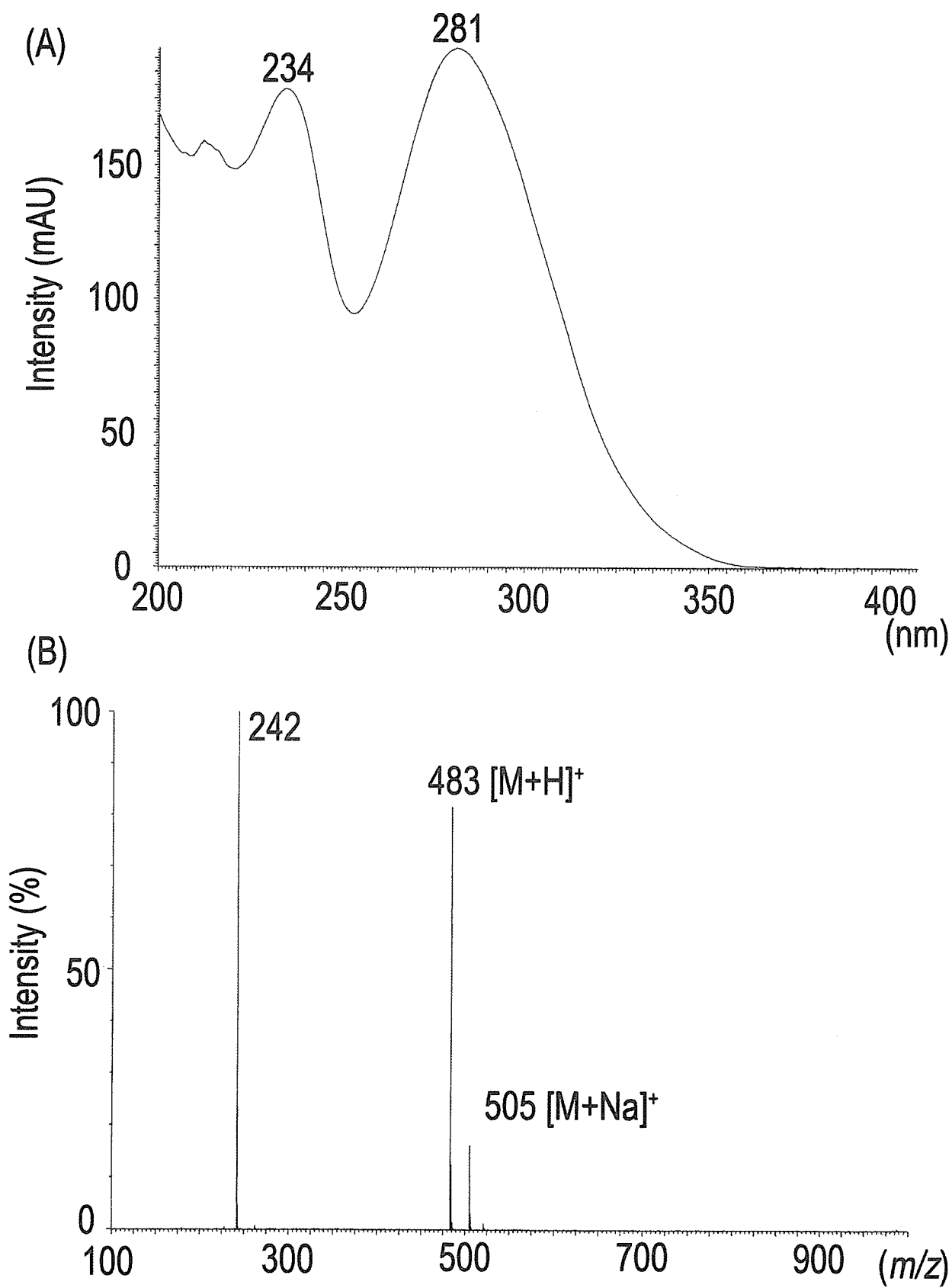


図 6 不純物 1 の UV スペクトル及びマススペクトル

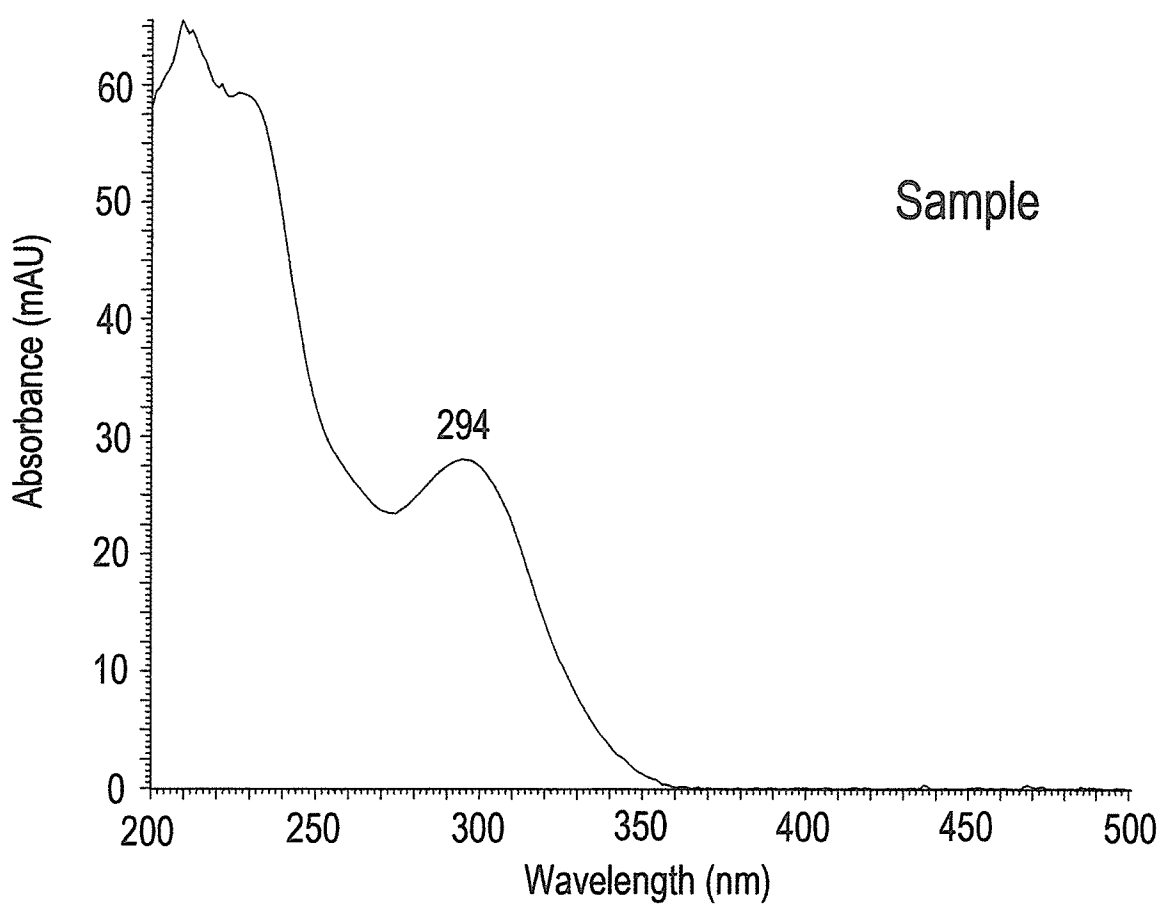
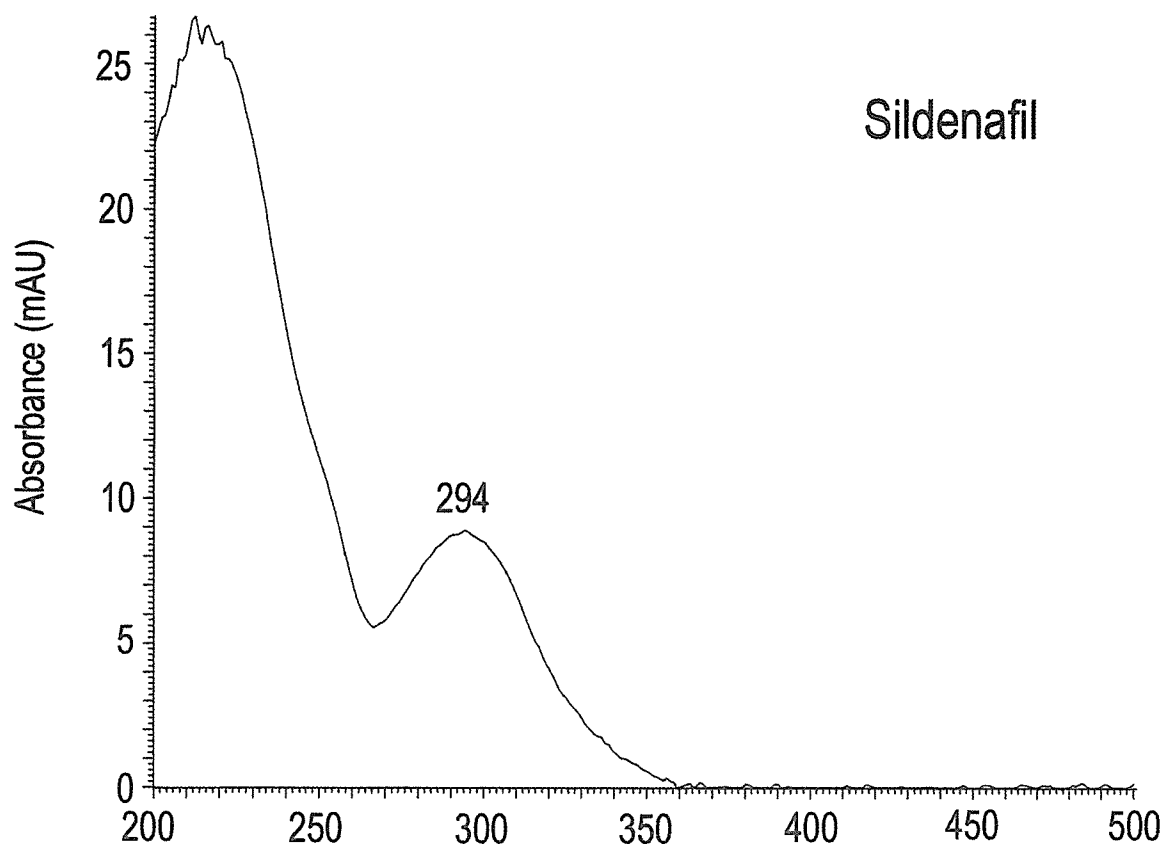


図 7 Sildenafil 及び不純物 2 の UV スペクトル

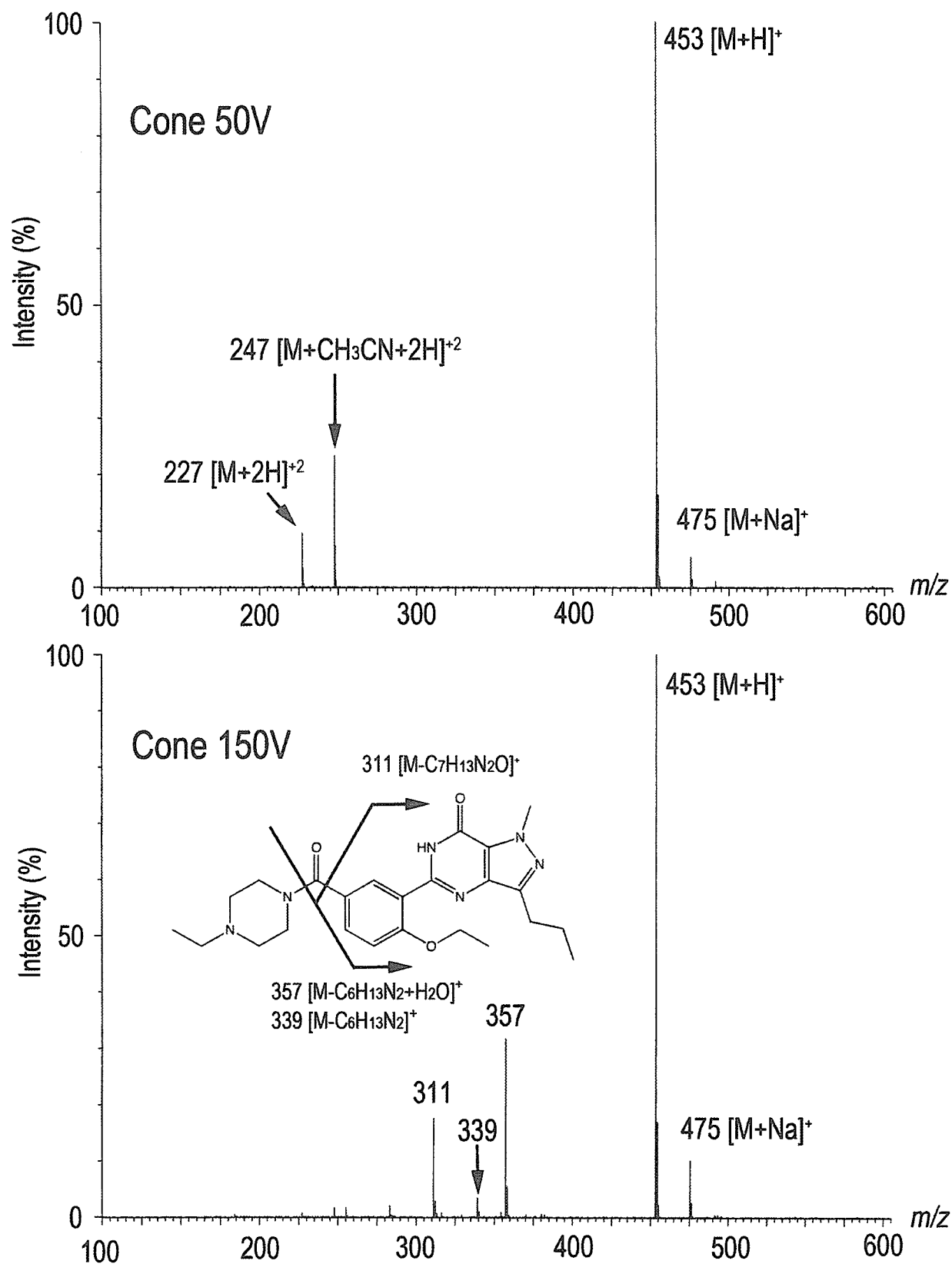


図 8 不純物 2 のマススペクトル

厚生労働省：医薬品成分（ヒドロキシホンデナフィル）を含有するいわゆる健康食品
（無承認無許可医薬品）の発見について - <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/07/h0721-6.htm> -

ホーム | 新着情報 | 窓の一覧 | よくあるご質問 | ご意見 | リンク集 | サイトマップ
検索 拡張検索

報道発表資料 トピックス

（栃木県と同時発表）

平成18年7月21日
厚生労働省医薬食品局
監視指導・麻薬対策課 光岡（内線2763）
児玉（内線2762）

医薬品成分（ヒドロキシホンデナフィル）を含有する いわゆる健康食品（無承認無許可医薬品）の発見について

今般、下記の健康食品から、医薬品成分であるヒドロキシホンデナフィルが新たに検出されましたので、お知らせいたします。

記

- 経緯
栃木県が買上げ検査を実施しているいわゆる健康食品の中で、「2」に掲げる製品について、栃木県保健環境センター及び国立医薬品食品衛生研究所において分析した結果、シルデナフィル類似の薬理作用を有すると考えられるヒドロキシホンデナフィルが検出された。
- ヒドロキシホンデナフィルが検出された製品の概要

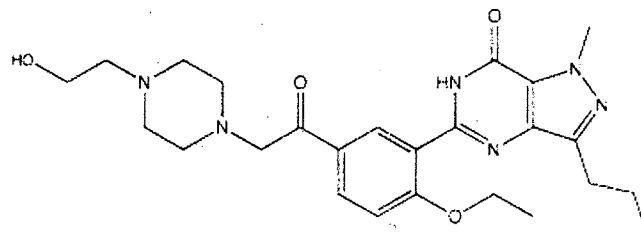
製品名：VIGOROUS（ヴィガラス）
名称：栄養補助食品
内容量：1.74g（0.29g×6カプセル）
賞味期限：2008.05
形状：カプセル
原産国：中華人民共和国



3. ヒドロキシホンデナフィルについて
ヒドロキシホンデナフィルは、国内外では医薬品として承認されていないが、シルデナフィルと類似の化学構造を有する物質であり、類似の作用を有することが考えられる。
4. 健康被害事例について
現時点では、ヒドロキシホンデナフィルを含有していることが確認された製品による健康被害事例は報告されていない。
しかしながら、ヒドロキシホンデナフィルは医薬品成分であるシルデナフィルと類似の作用を有すると考えられ、健康被害が発生するおそれが否定できないので、これらの製品を服用されている方は、服用を中止いただき、製品の服用が原因と疑われる症状を示している場合には、医療機関や最寄りの保健所まで御相談いただきたい。
5. 今後の対応
これらの製品については、関係都道府県が販売中止、回収等の必要な措置を行うとともに、厚生労働省としても分析方法を都道府県等あてに通知し、同様の事例に対する取締りの強化及び再発防止に努めることとする。

(参考)

- ・ヒドロキシホンデナフィル (hydroxyhongdenafil) の化学構造式



- ・シルデナフィルについて
国内ではシルデナフィルのクエン酸塩（クエン酸シルデナフィル）が医薬品として承認されております。（商品名：バイアグラ）
なお、承認されているクエン酸シルデナフィルの適応と主な副作用は、次のとおりです。
適応：勃起不全
副作用：頭痛、ほてり、視覚障害等
添付文書上の警告：高血圧及び狭心症の薬である硝酸剤あるいは一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸剤アミル、硝酸イソソルビド等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下げることがあるのでご注意下さい。

トップへ

報道発表資料 トピックス 厚生労働省ホームページ

分担研究報告書

分担研究課題 専ら医薬品の規制範囲と見直しに関する研究

分担研究者 合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所生薬部部长

研究協力者 最所 和宏 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 主任研究官

—強壯用健康食品中から検出された新規シルデナフィル類似化合物
ノルネオシルデナフィルについて—

研究要旨 近年、強壯を標榜する健康食品より、医薬品成分の構造を一部改変した構造を持つ成分の検出が相次いでいる。これまでに買い上げ調査や、地方衛研との協力で、強壯を標榜する健康食品より、hydroxyhomosildenafil、hydroxyhongdenafil、chloropretadarafil、xanthoanthrafil 等の新規な無承認無許可医薬品成分について、構造決定を行っている。平成 17 年度に行った買い上げ調査においても sildenafil 類似の UV スペクトルをもつ未知な化合物が検出され、同化合物について単離、構造決定を行った。その結果、sildenafil の N-methylpiperazine 環が、piperidine 環に変換された構造を持つ化合物 1-[[[3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo-[4,3-d]-pyrimidine-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]piperidine] であると同定し、その構造から norneosildefafil と命名した。

研究協力者

川原信夫 国立医薬品食品衛生研究所室長

花尻（木倉）瑠理 国立医薬品食品衛生研究所
室長

げ調査においても sildenafil 類似の UV スペクトルをもつ未知な化合物が検出され、同化合物について単離、構造決定を行ったので報告する。

B. 研究方法

A. 研究目的

近年、強壯を標榜する健康食品より、医薬品成分の構造を一部改変した構造を持つ成分の検出が相次いでいる¹⁻⁴⁾。国立衛研では、これまでに買い上げ調査や、地方衛研との協力で、強壯を標榜する健康食品より、hydroxyhomosildenafil、hydroxyhongdenafil、chloropretadarafil、xanthoanthrafil 等の新規な無承認無許可医薬品成分について、構造決定を行っている¹⁾。平成 17 年度に行った買い上

試料は、平成 17 年度買い上げ調査の試料中のカプセル剤の内容物を乳鉢で粉碎及び均一化したものを用いた。

1. 抽出方法

上記試料 1g に酢酸エチル/アンモニア水 (20/1) 20 mL を加えて、超音波抽出 30 分間行った。抽出液を乾固後、エタノール、少量の塩酸を加えて溶解し、さらにエーテルを加えて、冷蔵庫に放置した。沈殿物を集め、クロロホルムに溶解し、水を加えて振とうした。クロロホ

ルム層を乾固し、目的物を得た。

2. NMR による構造解析

NMR 装置は日本電子社製 ECA600 を用いた。溶媒は重クロロホルムを用いた。

3. 高分解能 MS 測定

LC/MS (TOF) 装置は Agilent technologies 社製 Agilent 1100 series に日本電子社製 JMC-T100 "AccuTOF" を連結したものを用いた。

LC 条件

カラム: Inertsil ODS-3 (2.1 x 150 mm、5 mm、GL サイエンス)

移動相 A 液: アセトニトリル/5mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3.5) 25/75

移動相 B 液: アセトニトリル

グラジエント (A 液/B 液): 100/0 (0-3 min) - 3 %/min - 70/30 (13-55 min)

流速: 0.3 mL/min

カラム恒温槽温度: 40℃

検出器: ダイオードアレイ検出器 (モニター波長 290 nm)

MS 条件

イオン化法: ESI ポジティブモード

ニードル電圧: 2000 V

リング電圧: 12 V

オリフィス 1 電圧: 85 V

脱溶媒室温度: 250 °C

マスレンジ: 100 - 1000

4. LC/PDA/MS 分析

LC/MS (四重極) 装置は Agilent technologies 社製 HPLC1100 series に LC/MSD1100 series を連結したものを用いた。LC 条件は上記高分解能 MS 測定と同一条件である。

MS 条件

イオン化法: ESI ポジティブモード

ネブライザー圧力: 60 psi

乾燥ガス流量: 13 mL/min

乾燥ガス温度: 350 °C

キャピラリー電圧: 3000 V

フラグメンター電圧: 60V

C. 研究結果及び考察

得られた化合物について LC-TOF を測定したところ $m/z 482[M+Na]^+$ に疑似分子イオンピークが得られ、本ピークの精密質量測定 (理論値 $m/z 482.18379$ 、実測値 $m/z 482.18514$) より、疑似分子式 $C_{22}H_{29}N_5O_4SNa$ が得られた。さらに、各種 NMR を測定し、その結果を図 1 及び表 1 に 1H -NMR、 ^{13}C -NMR 及び各種二次元 NMR のデータを示す。

本化合物は、 1H -NMR における $\delta 8.83$ (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J=2.3, 8.7$ Hz) 及び 7.15 (1H, d, $J=8.7$ Hz) のシグナルより一組の 1, 2, 4 置換ベンゼン環、 $\delta 4.37$ (2H, q, $J=6.9$ Hz) 及び 1.65 (3H, t, $J=6.9$ Hz) よりエトキシル基、 $\delta 2.93$ (2H, t, $J=7.3$ Hz), 1.86 (2H, m) 及び 1.02 (3H, t, $J=7.3$ Hz) より n -プロピル基及び $\delta 4.27$ (3H, s, HMQC スペクトルの相関ピークによるカーボンシグナル $\delta 38.2$) より N -メチル基の存在が確認され、シルデナフィル類似化合物と推定された。さらに ^{13}C -NMR データ並びに各種二次元 NMR (COSY, HMQC 及び HMBC) スペクトル解析より、本化合物の母核部分の構造については、シルデナフィルと同一の骨格であることが明らかとなった。さらに、末端部分については、プロトン NMR において $\delta 3.06$ (4H, br t, $J=5.1$ Hz), 1.67 (4H, m) 及び 1.45 (2H, m) のシグナルが観測され、COSY スペクトルにおいて、 $\delta 3.06$ と $\delta 1.67$ との間及び $\delta 1.67$ と $\delta 1.45$ との間にそれぞれ相関ピークが観測された。従って、本化合物は、シルデナフィルにおける N -メチルピペラジン環が、ピペリジン環に変換された化合物であることが明らかとなった。従って、本化合物の分子式は、 $C_{22}H_{29}N_5O_4S$ となり、精密 MS 測定の結果を支持するものであった。よって、本化合物は 1-[[3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidine-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]piperidine で

あると同定し、その構造から norneosildefafil と命名した。本化合物はシルデナフィルに類似の構造を持ち PDE5 阻害活性有するものと考えられる。

図 2-4 に LC/PDA/MS 分析の結果を示す。マスフラグメント（フラグメンター電圧 350V）は、シルデナフィルと同様なパターンを示した。尚、本分析条件では、シルデナフィル 9 分、バルデナフィル 7 分、タダラフィル 18 分、ホモシルデナフィル 10 分、ヒドロキシホモシルデナフィル 9 分、ホンデナフィル 6 分、ユーデナフィル 12 分、アミノタダラフィル 16 分、プソイドバルデナフィル 33 分付近に溶出される。

D. 結論

強壯を標榜する健康食品より検出された、sildenafil 類似の UV スペクトルをもつ未知な化合物の構造決定を行い、最終的に 1-[[3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidine-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]piperidine であると同定した。本化合物は、その構造から norneosildefafil と命名された。

E. 参考文献

- 1) 厚生労働省ホームページ
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/others/050623-1.html>
- 2) Oh SS, Zou P, Low MY, Koh HL, J. Toxicol. Environ. Health A, 69(21), (2006) 1951-8.
- 3) Reepmeyer JC, Woodruff JT, J. Chromatogr. A Analyt. Technol. Biomed. Life Sci., 1125(1), (2006) 67-75.
- 3) Blok-Tip L, Zomer B, Bakker F, Hartog D, Hamzink M, Hove JT, Vredenburg M, Kaste DD, Food Addit. Contam., 21(8), (2004) 737-48.

F. 研究発表等

学会発表

- 1) 最所和宏, 川原信夫, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広, 強壯用有健康食品中の医薬品類似成分について, 日本薬学会第 127 年会 (富山, 2007 年 3 月)

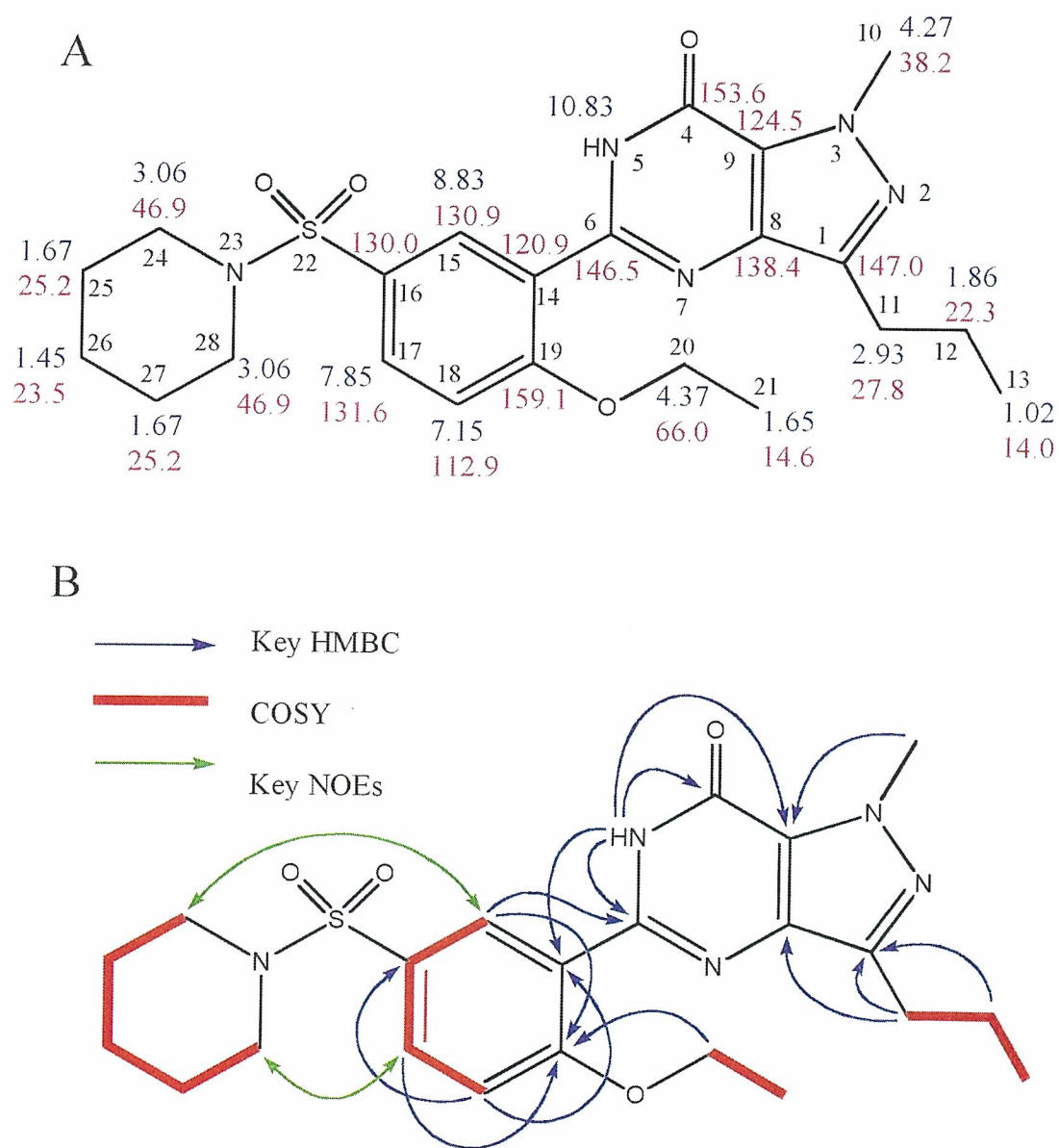


図1 ノルネオシルデナフィルの構造、 ^1H -NMR データ、 ^{13}C -NMR データ (A) 及び各種 NMR データ (B)

Position	¹ H	¹³ C
1		147.0
4		153.6
5	10.83 (1H, s)	
6		146.5
8		138.4
9		124.5
10	4.27 (3H, s)	38.2
11	2.93 (2H, t, <i>J</i> =7.3 Hz)	27.8
12	1.86 (2H, m)	22.3
13	1.02 (3H, t, <i>J</i> =7.3 Hz)	14.0
14		120.9
15	8.83 (1H, d, <i>J</i> =2.3 Hz)	130.9
16		130.0
17	7.85 (1H, dd, <i>J</i> =2.3, 8.7 Hz)	131.6
18	7.15 (1H, d, <i>J</i> =8.7 Hz)	112.9
19		159.1
20	4.37 (2H, q, <i>J</i> =6.9 Hz)	66.0
21	1.65 (3H, t, <i>J</i> =6.9 Hz)	14.6
24	3.06 (4H, brt, <i>J</i> =5.1 Hz)	46.9
25	1.67 (4H, m)	25.2
26	1.45 (2H, m)	23.5
27	1.67 (4H, m)	25.2
28	3.06 (4H, brt, <i>J</i> =5.1 Hz)	46.9

表1 ノルネオシルデナフィルの ¹H-NMR データ及び ¹³C-NMR データ

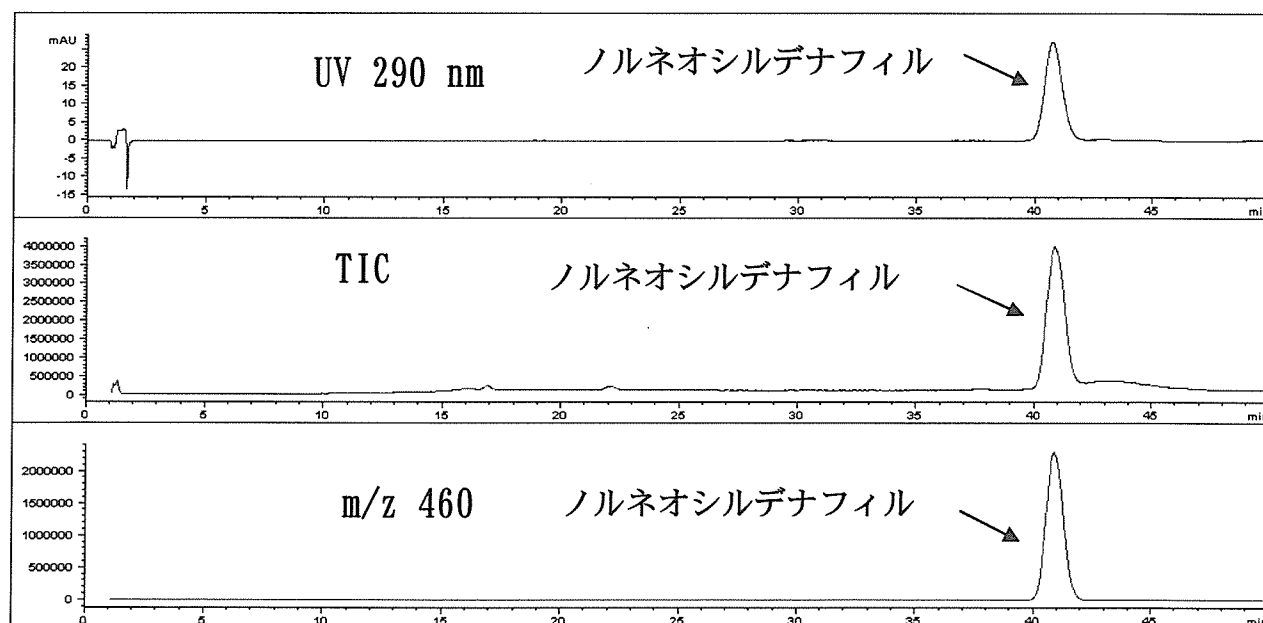


図2 ノルネオシルデナフィルの移動相A溶液 (0.1mg/mL) のLCクロマトグラム、トータルイオンクロマトグラム (TIC)、マスキロマトグラム

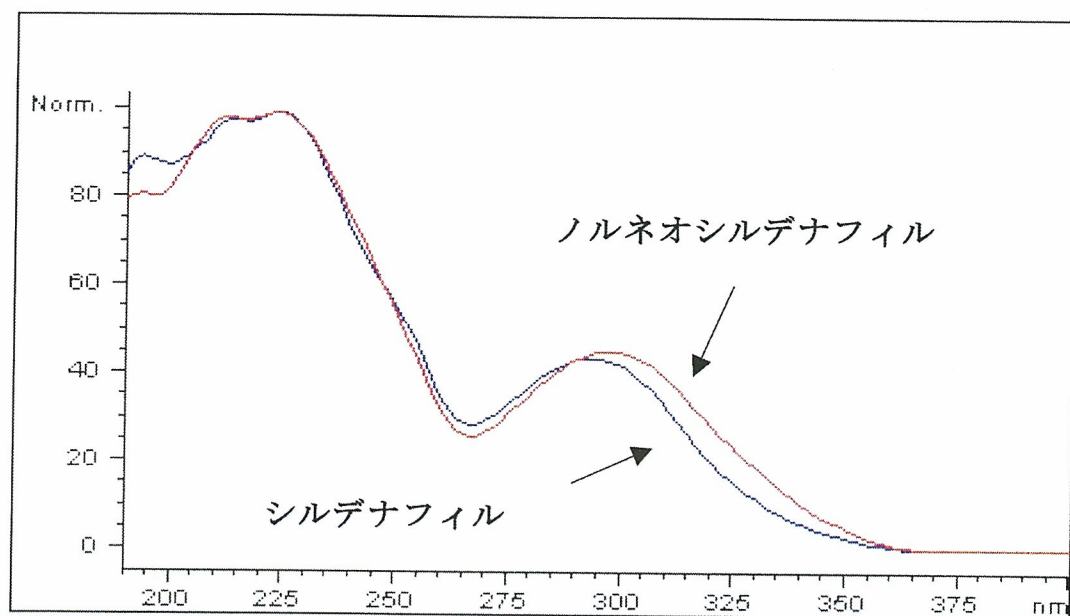


図3 ノルネオシルデナフィル及びシルデナフィルのUVスペクトル

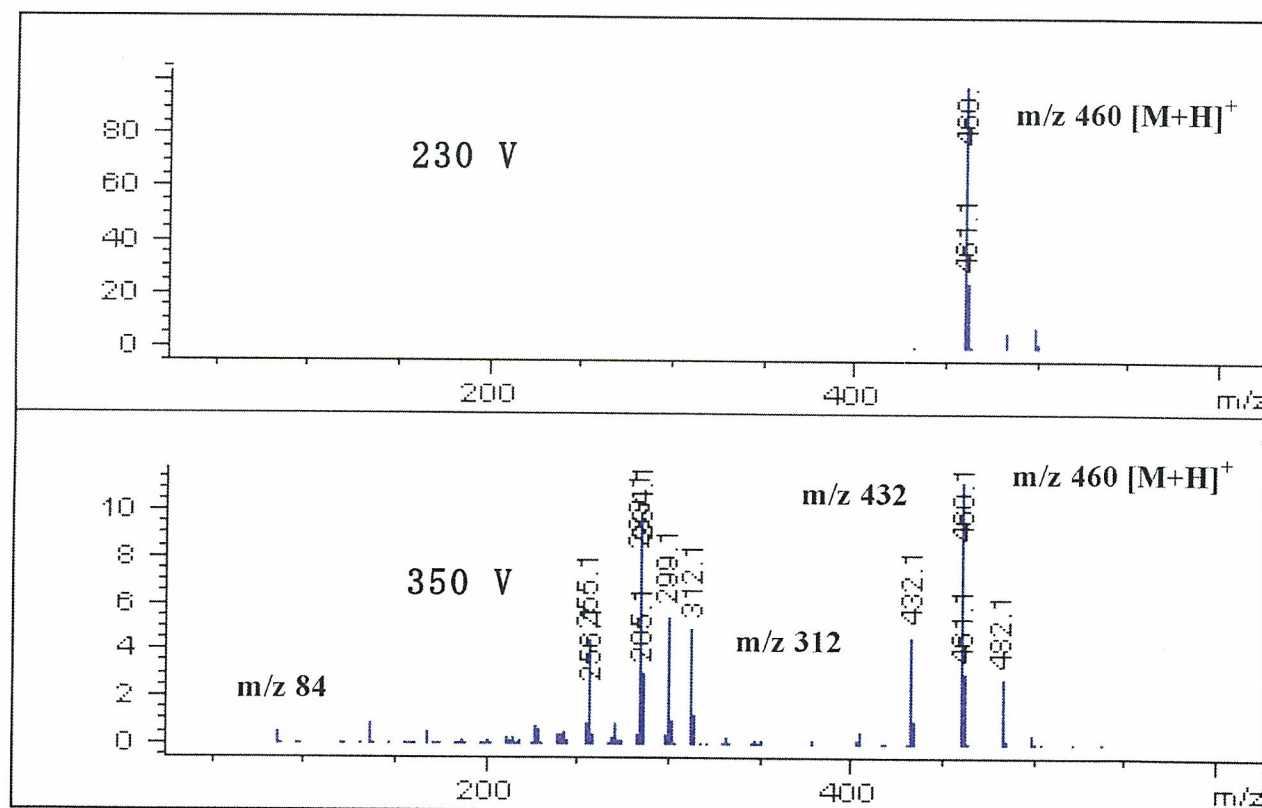


図4 ノルネオシルデナフィルのマスペクトル (上段 フラグメンター電圧 230V、下段 フラグメンター電圧 350V)

厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題 専ら医薬品の規制範囲と見直しに関する研究

分担研究者 合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所生薬部部長
協力研究者 川原 信夫 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長

—「いわゆる健康食品」から分離された勃起不全 (ED)
治療薬類似化合物 クロロプレタダフィルの構造研究—

千葉県において強壯を謳った「いわゆる健康食品」から検出された新規 ED 治療薬類似化合物について、各種 NMR 測定による構造解析を行い、その相対立体配置を含めた構造を決定した。本化合物は分子中に塩素原子を有し、既知の ED 治療薬であるタダフィル（商品名シアリス、国内未承認）の合成前駆体であったことから、クロロプレタダフィルと命名された。同時に本化合物は、平成 18 年 10 月に「専ら医薬品として使用される成分本質」として新規収載され、厚生労働省並びに千葉県から報道発表された。

A. 研究目的

近年、強壯を謳う「いわゆる健康食品」より多数の ED 治療薬類似化合物が検出され、社会的な問題になってきている。平成 18 年度、千葉県における買い上げ調査により、「いわゆる健康食品」から 3 種の ED 治療薬類似化合物が検出され、LC-MS 分析の結果、これらのうち 2 種はそれぞれヒドロキシホモシルデナフィル及びアミノタダフィルと同定された。しかし、残り 1 種の化合物は HPLC 分析において、現在までに検出された既知 ED 治療薬類似化合物とは全く異なる保持時間を示す未知成分であった。本未知成分の構造解析について、千葉県衛生研究所より厚生労働省を通じて、国立医薬品食品衛生研究所生薬部に協力依頼があった。

本研究では、「専ら医薬品」の安全性評価の一環として、「いわゆる健康食品」から検出され、

新たに「専ら医薬品として使用される成分本質」に収載された新規 ED 治療薬類似化合物、クロロプレタダフィルについて、各種 NMR 測定による構造解析を行い、その相対立体配置を含めた構造を決定したので報告する。

B. 研究方法

試料及び試薬

千葉県衛生研究所において分離、精製された未知成分（化合物 **1**）を試料として用いた。NMR 溶媒はジメチルスルホオキシド(DMSO)- d_6 99.96% (Isotec 製) を用いた。本研究において、動物由来試料を用いた実験は行わず、倫理面で大きな支障となる問題は無いと考えられる。

装置

NMR 装置は JNM-ECA 800 (日本電子製) を用い、 ^1H 及び ^{13}C -NMR のケミカルシフト値はテト