

表 1 本研究で使した *Passiflora* 属植物標品.

Sample no.	Voucher no.	Scientific name	habitat	date
Pa-1	S115	<i>P. caerulea</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-2	S176	<i>P. caerulea</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-3	S26-1	<i>P. edulis</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-4	S288-1	<i>P. edulis</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-5	S288-2	<i>P. edulis</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-6	S288-3	<i>P. edulis</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-7	S288-4	<i>P. edulis</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-8	S288-5	<i>P. edulis</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-9	S238-1	<i>P. quadrangularis</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-10	S238-2	<i>P. quadrangularis</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-11	S238-3	<i>P. quadrangularis</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-12	S238-4	<i>P. quadrangularis</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-13	S238-5	<i>P. quadrangularis</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-14	S58-1	<i>P. incarnata</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-15	S58-2	<i>P. incarnata</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-16	S58-3	<i>P. incarnata</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-17	S58-4	<i>P. incarnata</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-18	S58-5	<i>P. incarnata</i>	種子島研究部	2007.9.25
Pa-19	none	<i>P. edulis</i> ルビンスター	種子島研究部	2007.9.25
Pa-20	none	<i>P. edulis</i> サマークイーン	種子島研究部	2007.9.25
Pa-21	none	<i>P. edulis</i> F1 種	種子島, 採集品	2007.9.25
Pa-22	none	<i>P. edulis</i> 在来種-1	種子島, 採集品	2007.9.25
Pa-23	none	<i>P. edulis</i> 在来種-2	種子島, 採集品	2007.9.25
Ps-31	none	<i>P. rubra</i>	日本新薬	2007.10.22
Pa-32	none	<i>P. incarnata</i>	日本新薬	2007.10.22
Pa-33	none	<i>P. vitifolia</i>	日本新薬	2007.10.22
Pa-34	none	<i>P. suberosa</i>	日本新薬	2007.10.22
Pa-35	none	<i>P. edulis</i>	日本新薬	2007.10.22

表 2 本研究で使用した passion flower 製品.

Sample No.	Name	Form
Pak-1	パッションフラワー・エキス	カプセル
Pak-2	パッションフラワー	カプセル
Pak-3	パッションフラワー・ハーブティー原液	チンキ
Pak-4	トケイ草 (パッションフラワー) エキス	カプセル
Pak-5	トケイ草 カプセル	カプセル
Pak-6	トケイ草 チンキ剤	チンキ
Pak-7	有機パッションフラワー	葉
Pak-8	有機ハーブ パッションフラワー	葉
Pak-9	パッションフラワー	茎葉
Pak-10	パッションフラワー <i>Passiflora incarnata</i> オーガニック	葉
Pak-11	【有機】パッションフラワー	葉
Pak-12	パッションフラワー	葉
Pak-13	パッションフラワー ハーブティー(ストレート)	茎葉
Pak-14	パッションフラワー (オーガニック)	茎葉

表 3 本研究で使用したプライマー.

Name	Sequence (5'-3')	Reference
ITS-S1	GGAAGTAAAAGTCGTAACAAGG	4
ITS-AS1	GTAGTCCCGCCTGACCTG	none
<i>trnL-F-e</i>	GGTTCAAGTCCCTCTATCCC	5
<i>trnL-F-f</i>	ATTTGAACTGGTGACACGAG	5

表 4 *Passiflora edulis* で見出された ITS 配列の遺伝子型.

Genotype	Nucleotide position										Samples	
	95	142	161	213	360	424	554	555	564	571	Authentic	Commercial
Type 1	A	G	Y	C	A	A	C	C	T	G	Pa-3 to -8, Pa-22, 23	Pak-2, -9
Type 2	C	A	C	T	G	G	T	T	C	A	Pa-35	Pak-5
Type 3	M	R	Y	Y	R	R	Y	Y	Y	R	Pa-2, Pa-19 to -21	

M: A/C, R: A/G, Y: C/T

表 5 Passion flower 製品の推定基原種.

Sample No.	Putative species	Sample No.	Putative species
Pak-1	no amplicon	Pak-8	<i>P. incarnata</i>
Pak-2	<i>P. edulis</i>	Pak-9	<i>P. edulis</i>
Pak-3	n. t.	Pak-10	<i>P. incarnata</i>
Pak-4	no amplicon	Pak-11	<i>P. incarnata</i>
Pak-5	<i>P. edulis</i>	Pak-12	<i>P. incarnata</i>
Pak-6	n. t.	Pak-13	<i>P. incarnata</i>
Pak-7	<i>P. incarnata</i>	Pak-14	<i>P. incarnata</i>

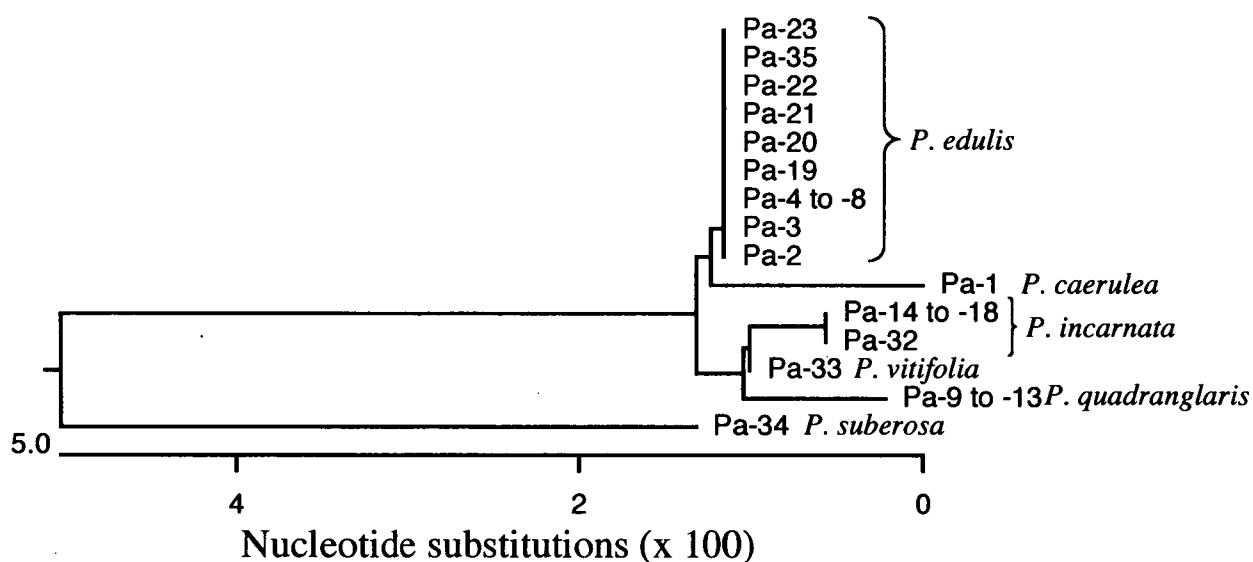


図 1 *Passiflora* 属植物標品の *trnL*-FIGS 配列を基に作成した分子系統樹

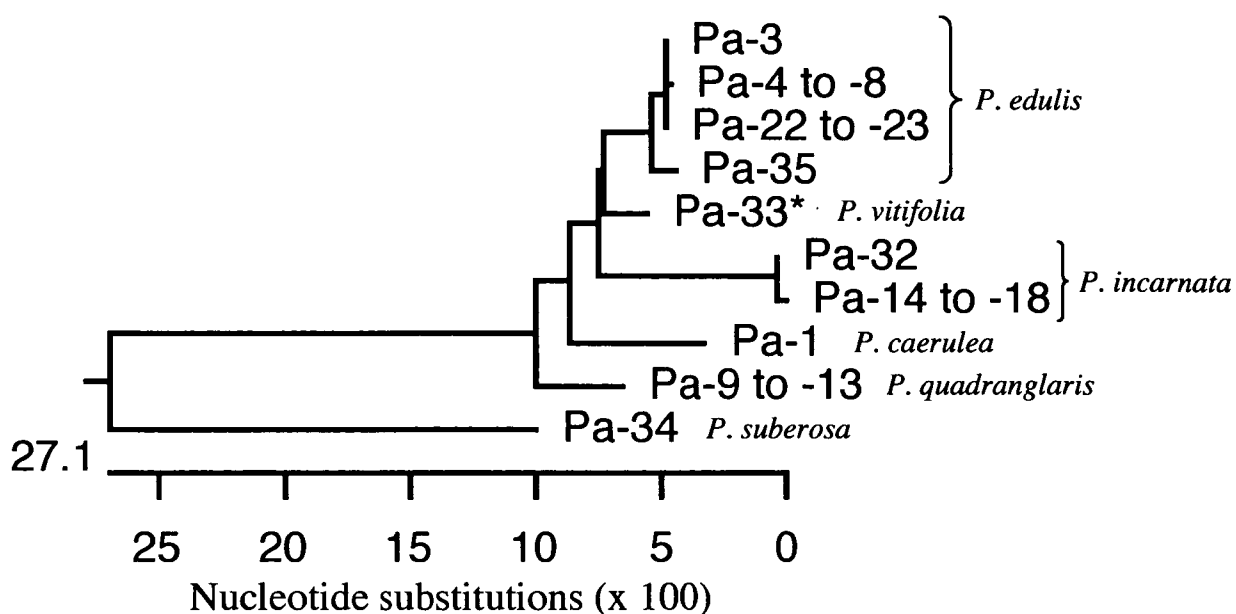


図 2 *Passiflora* 属植物標品の ITS1 配列を基に作成した分子系統樹

Pa-2, 19, 20, 21 は、雑種と推定される配列を示したため、系統樹から除いた (表 4 参照)



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  
研究協力者 鎌倉浩之 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部 主任研究官

「いわゆる健康食品」から検出された勃起不全（ED）治療薬類似化合物について

研究要旨 北海道衛生研究所並びに静岡県環境保健研究所より問い合わせを受けた強壯を標榜する「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。試料より分取 TLC により単離した不純物につき、各種 NMR スペクトル測定、高分解能 MS 測定等を行った結果、それらは ED 治療薬であるシルденаフィル（4）に類似した構造を持つ新規物質（1 及び 2）及びホンデナフィル類似の新規物質（3）であった。これらの化合物は、その構造から、1 及び 2 について、それぞれチオデナフィル（thiodenafil）及びホモチオデナフィル（homothiodenafil）、3 はノルホンデナフィル（norhongdenafil）と命名した。次に、これらの LC-PDA-MS による分析法の検討を行い、10 分以内に対象とした化合物が良好に分離、検出できる系を確立した。

A. 研究目的

強壯を標榜する健康食品に、シルденаフィル、バルデナフィルまたはタダラフィルといった ED 治療薬（医薬品成分）が混入されている事例が後を絶たない。近年では、摘発の目を逃れるために、これら ED 治療薬（医薬品成分）の一部改変した構造（図 1）をもつホモシルденаフィル（5）、ヒドロキシホモシルденаフィル（6）、ホンデナフィル（7）等新規な物質を添加する事例が目立つようになってきた<sup>1)</sup>。

平成 19 年度、北海道立衛生研究所並びに静岡県環境保健研究所より、強壯を謳う健康食品に含まれる未知不純物の構造決定等の協力依頼があり、これらの単離、同定及び分析法の確立を目的に研究を行った。

B. 研究方法

試薬・試液：アセトニトリル、メタノールは LiChrosolv gradient grade LC 用（Merck 社）を、クロロホルム-d<sub>1</sub> は uvasol（Merck 社）を、その他の試薬は特級品を用いた。

1. 未知不純物の単離

不純物 1 及び 2：北海道立衛生研究所より送付されたカプセル中の試料粉末 0.1 g をねじ口試験管にとり、メタノール 5 mL を加え、10 分間振とう抽出した。遠心分離後、上清を分取した。さらに、同様に抽出操作を 2 回行った後、分取した上清を合わせ、減圧下濃縮した。残渣に少量のメタノールを加え溶解し、分取 TLC を行った。主なスポットをかき取り、メタノールで抽出し、抽出液の一部につき LC/PDA/MS 測定を行い、目的化合物を含む画分を同定し、単離した。

不純物 3：静岡県環境保健研究所より送

を加え 10 分間振とう抽出した。遠心分離後、上清を分取した。ゲル化した残渣を分散させた後、同様に抽出操作を 2 回行い、分取した上清を合わせ、減圧下濃縮した。残渣に少量のメタノールを加え溶解し、分取 TLC を行った。主なスポットをかき取り、メタノールで抽出し、抽出液の一部につき LC/PDA/MS 測定を行い、目的化合物を含む画分を同定し、単離した。

#### 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

#### 2. 不純物 1, 2 及び 3 の構造決定

##### IR スペクトル測定

装置には JNM-ECA500 (日本分光製) を用い、KBr と混和後打錠し、測定した。

##### 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。

##### 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  $\mu$ m 2.1 mm x 50 mm (Waters 社),  
40  $^{\circ}$ 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  $\mu$ L

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 $^{\circ}$ C、脱溶媒温度：300 $^{\circ}$ 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/ $\mu$ L メタノール溶液), 5  $\mu$ L/min

#### 3. 不純物 1 及び 2 の合成<sup>2,3)</sup>

シルデナフィル (4) 又はホモシルデナフィル (5) を無水トルエンに溶かし、これに 2, 4- bis (4- methoxyphenyl)- 1, 3, 2, 4- dithia-  
diphosphetane 2, 4- disulfide を加え、アルゴン  
雰囲気下、105  $^{\circ}$ C で 4 時間、還流煮沸し  
た。冷後、溶媒を減圧留去し、得られた残  
渣を少量のメタノールに溶かし、分取 TLC  
により精製し、1 又は 2 を得た。

#### 4. LC-PDA-MS 測定

装置及び測定条件は LC-HRMS 測定と同  
様に行った。

##### 試料調製

不純物 1 及び 2: カプセル内容粉末試料 0.1  
g にメタノール 5 mL を加え 10 分間振とう  
抽出した。遠心分離後、上清を分取した。さ  
らに、同様に抽出操作を 2 回行った後、分取  
した上清を合わせ、減圧下濃縮した。残渣に  
メタノールを加えて正確に 10 mL としたもの  
を試料原液とし、これを適宜希釈し、試料溶  
液とした。その 1  $\mu$ L を測定に供した。

不純物 3: カプセル内容粉末 0.1 g に 28%

アンモニア水 2 mL, 酢酸エチルエステル 2 mL を加え 10 分間振とう抽出した。遠心分離後、上清を分取した。ゲル化した残渣を分散させた後、同様に抽出操作を 2 回行い、分取した上清を合わせ、減圧下濃縮した。残渣にメタノールを加えて正確に 10 mL とし、その 1  $\mu$ L を測定に供した。

### C. 研究結果

#### 1. 不純物 1 及び 2 の構造決定

表 1 に 1 及び 2 の NMR スペクトル測定結果を示した。 $^1\text{H}$ -及び  $^{13}\text{C}$ -NMR 測定を行ったところ、シルデナフィル (4) に類似したスペクトルが得られたが、 $^1\text{H}$ -NMR では 4 の 1 位のメチル基と 6 位のアミノプロトンに、 $^{13}\text{C}$ -NMR では 3a, 7, 8 位の炭素に相当する部分のケミカルシフト値に違いが認められた。試料の 2 次元 NMR 測定 ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC 及び  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC) 結果等とあわせて解析したところ、本物質の構造は 4 によく似たものであることが判明した。図 2 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。さらに、 $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMQC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC 及び DEPT ( $45^\circ$ ;  $^1J_{\text{H,N}} = 90 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{H,N}}$  または  $^3J_{\text{H,N}} = 4$  及び 8 Hz) 測定を行ったところ、1 位の窒素へ 8 位の水素から、2 位の窒素へ 8, 9 位の水素から、20 位の窒素へ 22 位の水素から、23 位の窒素へ 21, 22 及び 26 位の水素から、それぞれ相関が観測された。また、6 位の窒素と水素の相関も観測された (図 2)。また、IR スペクトルでは、4 で観測される第二アミド (R-NH-CO) に基づく  $1690 \text{ cm}^{-1}$  の強い吸収が本物質では観測されず、 $1540 \text{ cm}^{-1}$  にチオアミド (R-NH-CS) に基づくと思われる 4 では認められない吸収が観測さ

れた (図 3)。高分解能マスペクトルの結果からは、プロトン化分子イオン式 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$  (実測値: 491.1895, 計算値: 491.1899) が得られた。最終的に、4 から合成した 1 の機器分析データとこれらのデータが一致したことから本試料カプセルには、4 に類似した構造の物質 5-(2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl) phenyl)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-7(6*H*)-thione が含まれていることが明らかとなった。

本検体中には、1 の他に、1 に類似した UV スペクトルを示し、高分解能スペクトルの結果から 1 よりも 14 amu ( $\text{CH}_2$  に相当) 大きい値のプロトン化分子式を示す 2 も微量に存在していた。 $^1\text{H}$ -及び  $^{13}\text{C}$ -NMR 測定を行ったところ、ホモシルデナフィル (5) に類似したスペクトルが得られ、5 の誘導体と推定された。そこで、1 と同様にして 5 より 2 を合成し、それぞれの機器分析データを比較したところ、完全に一致し、2 を 5-(2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl) phenyl)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-7(6*H*)-thione と同定した。

1 及び 2 は新規化合物<sup>4)</sup>であり、その構造からそれぞれチオデナフィル(thiodenafil)及びホモチオデナフィル (homothiodenafil) と命名した。

#### 2. 不純物 3 の構造決定

表 2 に 3 の NMR スペクトル測定結果を示した。 $^1\text{H}$ -及び  $^{13}\text{C}$ -NMR 測定を行ったところ、 $^1\text{H}$ -NMR では、シルデナフィル (4) に類似したスペクトルが得られたが、4 では観測されないメチレンプロトンのシングレットシグナルが 3.83 ppm に認められた。また、ピペ

ラジン環に相当する2つのシグナルのうち、低磁場側のシグナル (3.11 ppm) が 2.68 ppm と高磁場側に観測された。一方、 $^{13}\text{C}$ -NMR では、ホンデナフィル (5) に類似したスペクトルが得られたが、11.4 ppm に観測される 29 位のメチル基のシグナルは観測されず、28 位のメチレンシグナル (52.1 ppm) は、45.9 ppm と高磁場側に観測された。高分解能マスペクトルの結果からは、プロトン化分子イオン式 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$  (実測値: 493.2613, 計算値: 493.2614) が得られ、各種 2 次元 NMR 測定 (COSY, NOESY, HMQC 及び HMBC) 結果等とあわせて解析したところ、本物質の構造は 5 の N-エチル基が N-メチル基に置換された新規化合物であることが判明した。よってその構造から本化合物をノルホンデナフィル (norhongdenafil) と命名した。図 4 に観測された HMBC の結果を示した。

## 2. 分析法の検討

図 5 に 1 及び 2 の UV 295 及び 354 nm 及び全イオン強度クロマトグラムを、図 6 に 3 の UV 280 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 7.08 分には 1 のピークが、7.37 分には 2 のピークが観測された。また、保持時間 2.91 分に 3 のピークが観測された。1 の UV スペクトル及びマスペクトルを図 7 に、2 の UV スペクトル及びマスペクトルを図 8 に、3 の UV スペクトル及びマスペクトルを図 9 に示した。1 及び 2 の UV スペクトルは、200~320 nm 付近ではシルデナフィル (4) に類似したものであったが、320 nm より長波長域では、340 nm 及び 375 nm 付近に肩を持つ、354 nm に極大を持つ吸収が観測された。ま

た、3 のそれはホンデナフィル (5) に類似したものであった。マスペクトルは、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。

## D. 考察

本研究により見いだされたチオデナフィル (1)、ホモチオデナフィル (2) 及びノルホンデナフィル (3) 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った。1~3 は新規化合物であり、国内外で初めての事例であった。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。

1~3 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

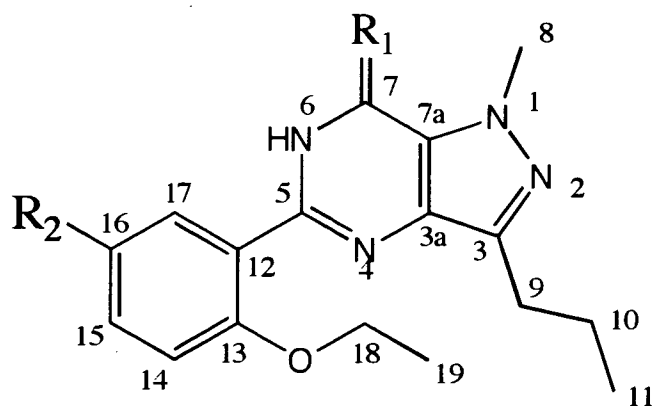
1. 強壯を標榜する「いわゆる健康食品」に含まれていた不純物の単離・同定を行ったところ、ED 治療薬に類似の構造をしたチオデナフィル (1)、ホモチオデナフィル (2) 及びノルホンデナフィル (3) であった。
2. 「いわゆる健康食品」から検出された化合物 1~3 は構造決定を行った段階では新規物質であり、3 については特に国内外で初めての事例であった。
3. 1~3 の UPLC-PDA-MS による分析法の検討を行い、10 分以内に分離・同定が可能な方法を示した。

## 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

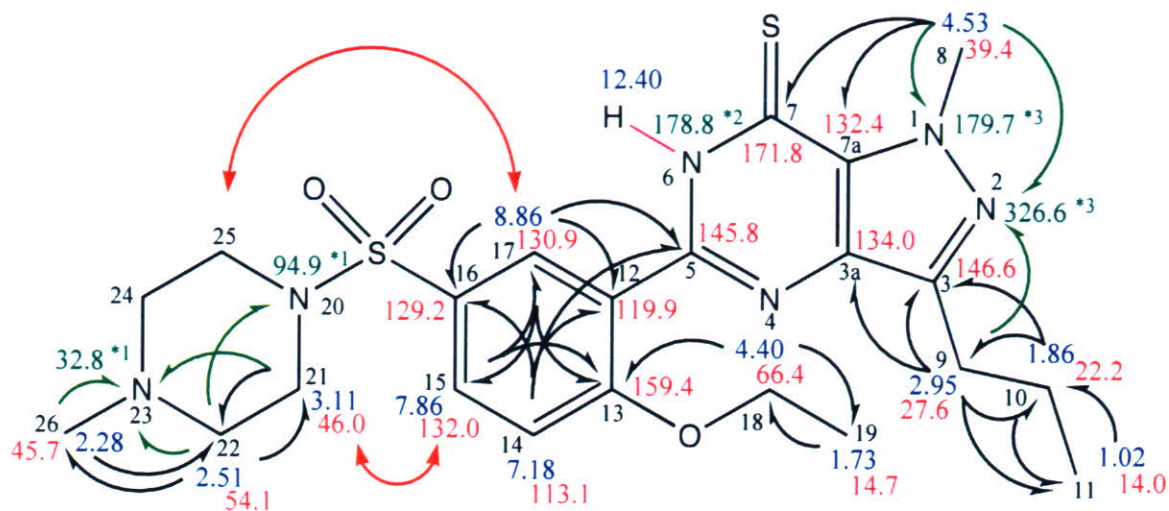


- いて；厚生労働省健康被害情報・無承認無許可医薬品情報，【医薬品成分が検出された無承認無許可医薬品について】  
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/050623-1.html>.
- 2) Thomsen, I., Clsudrn, K., Scheibye, S. and Lawesson, S. - O., *Organic Synth., Coll. Vol. 7*, p. 372(1990); *Vol. 62*, p. 158(1984)
  - 3) Raucher and .S., Klein, P., *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4061-4064(1980).
  - 4) なお，1 及び 2 は，同時期に韓国において検出されており，それぞれ thiosildenafil 及び thiohomoshildenafil と命名されている。Zou, P., Hou, P., Oh, S. S. - Y., Chong, Y. M. Bloodworth, B., Low, M. - Y. and Koh, H. - L., *J. Pharmaceu. Biomed. Anal.*, in press.
- 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) 鎌倉浩之、杉山直子、中野昌枝、合田幸広，「いわゆる健康食品」から検出された新規シルデナフィル類似化合物ノルホンデナフィルについて，日本薬学会第 128 年会（2008. 3、横浜）
- 2) 鎌倉浩之、平間祐司、林隆章、兼俊明夫、合田幸広，「いわゆる健康食品」から検出された新規シルデナフィル類似化合物チオデナフィル及びホモチオデナフィルについて，日本薬学会第 128 年会（2008. 3、横浜）
3. 報道発表等
- 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  
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/050623-1.html>（平成 19 年 8 月 10 日：ウデナフィル、ニトロデナフィル）
  - 2) 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  
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/050623-1.html>（平成 20 年 2 月 26 日：ノルホンデナフィル）
  - 3) 医薬品成分を含有する健康食品（無承認無許可医薬品）の発見について、  
[http://www.city.shizuoka.jp/deps/seikatueisei/seikatueisei\\_hot\\_news.html](http://www.city.shizuoka.jp/deps/seikatueisei/seikatueisei_hot_news.html)（平成 20 年 2 月 26 日：ノルホンデナフィル）
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。



compound	R1	R2
sildenafil (4)	O	
thiodenafil (1)	S	<i>do.</i>
homosildenafil (5)	O	
homothiodenafil (2)	S	<i>do.</i>
hydroxyhomosildenafil (6)	O	
hongdenafil (7)	O	
norhongdenafil (3)	O	

図1 シルデナフィル及びその類似構造化合物の構造式



\*1: HMBC  $f_1$  projection values

\*2: DEPT 45 deg. ( $^1J_{(H,N)}$  set 90 Hz)

\*3: DEPT 45 deg. ( $^2J_{(H,N)}$  or  $^3J_{(H,N)}$  set 8 and 4 Hz)

→ : HMBC ( $^1H$ - $^{13}C$ )

→ : HMBC ( $^1H$ - $^{15}N$ )

→ : HMQC ( $^1H$ - $^{15}N$ )

↔ : key NOEs

図2 チオデナフィルの各種2次元相関及び特徴的に観測されたNOE

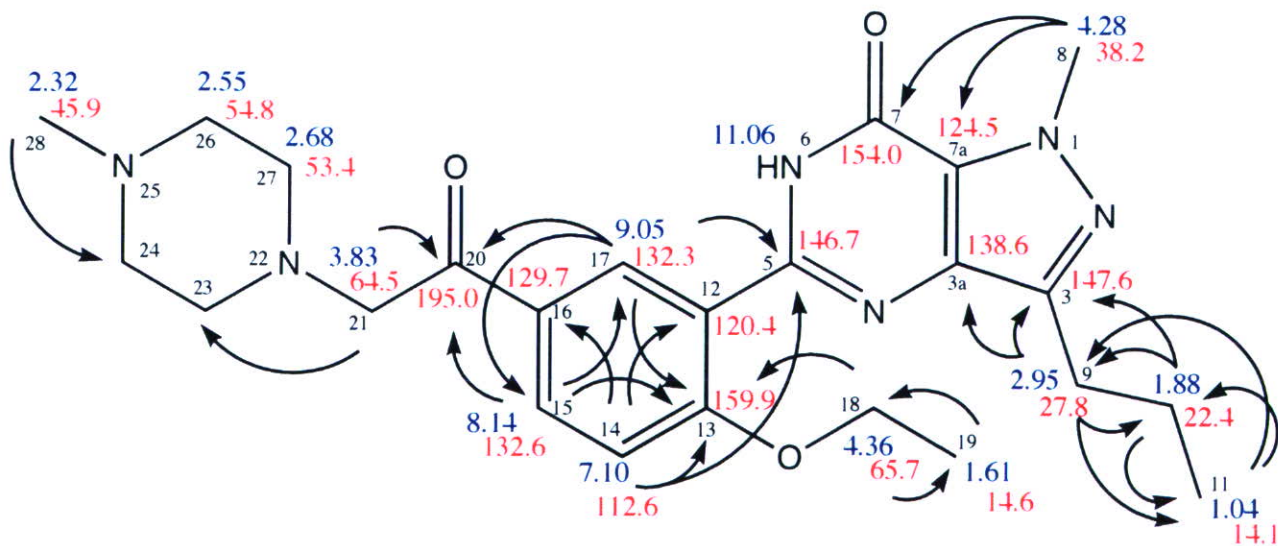


図4 ノルホンデナフィルのHMBC

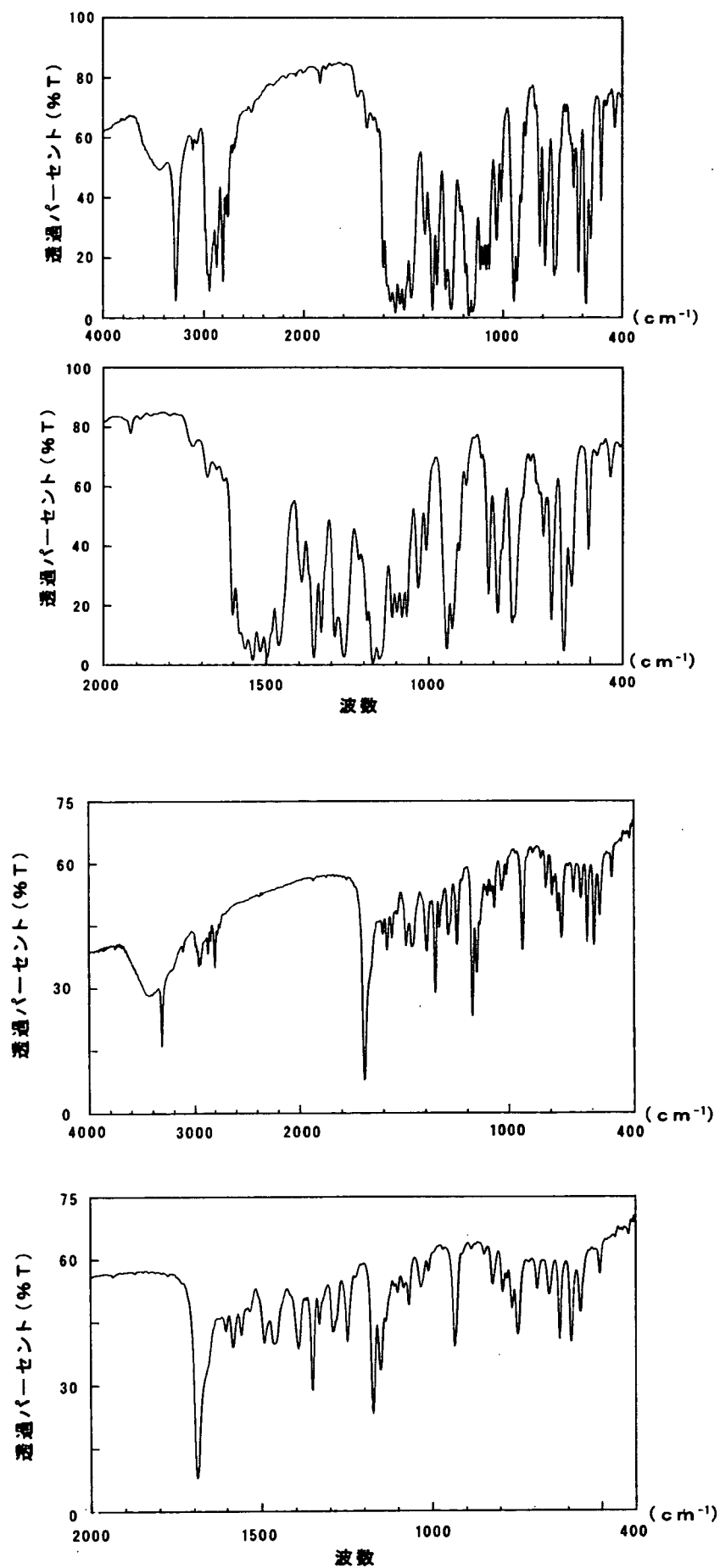


図3 チオデナフィル (1, 上段) 及びシルデナフィル (4, 下段) のIR スペクトル

表1 チオデナフィル(1)及びホモチオデナフィル(2)のNMRデータ

assignment	1		2		Sildenafil	
	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta\text{H}$
3	146.6	—	146.6	—	147.0	—
3a	134.0	—	134.0	—	138.3	—
5	146.1	—	146.1	—	146.4	—
6	—	12.36(1H, br, s)	—	10.83(1H, br, s)	—	10.82(1H, br, s)
7	171.9	—	171.9	—	153.6	—
7a	132.4	—	132.4	—	124.5	—
8	39.4	4.48(3H, s)	39.4	4.28(3H, s)	38.2	4.28(3H, s)
9	27.6	2.92(2H, t, 7.5)	27.6	2.95(2H, t, 7.5)	27.7	2.93(2H, t, 7.2)
10	22.2	1.82(2H, qt, 7.5, 7.5)	22.2	1.86(2H, qt, 7.5, 7.5)	22.2	1.86(2H, qt, 7.6)
11	14.0	1.00(3H, t, 7.5)	14.0	1.02(3H, t, 7.5)	14.0	1.02(3H, t, 7.2)
12	119.9	—	119.9	—	121.1	—
13	159.5	—	159.5	—	159.3	—
14	113.2	7.14(1H, d, 9.2)	113.1	7.18(1H, d, 9.2)	113.0	7.15(1H, d, 8.6)
15	132.0	7.80(1H, dd, 8.6, 2.3)	132.1	7.86(1H, dd, 8.6, 2.3)	131.7	7.83(1H, dd, 8.6, 2.4)
16	129.1	—	129.1	—	128.9	—
17	130.9	8.80(1H, d, 2.3)	130.9	8.86(1H, d, 2.3)	131.2	8.82(1H, d, 2.5)
18	66.4	4.36(2H, q, 6.9)	66.4	4.39(2H, q, 6.9)	66.1	4.37(2H, q, 6.8)
19	14.7	1.69(3H, t, 6.9)	14.7	1.73(3H, t, 6.9)	14.5	1.65(3H, t, 6.8)
21,25	46.0	3.09(2H x 2, br)	46.0	3.11(2H x 2, br)	45.7	3.11(2H x 2, br)
22,24	54.1	2.48(2H x 2, br)	51.8	2.50(2H x 2, br)	54.0	2.50(2H x 2, br, t)
26	45.7	2.26(3H, s)	51.9	2.28(2H, s)	45.9	2.23(3H, s)
27	—	—	11.9	1.01(3H, t, 7.5)	—	—

表2 ノルホンデナフィルのNMRスペクトルデータ

	$\delta$ (ppm)		$^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY	HMBC
	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$		
3	147.6	—		
3a	138.6	—		
5	146.7	—		
6	—	11.06 (1H, brs)		
7	154.0	—		
7a	124.5	—		
8	38.2	4.28 (3H, s)		7, 7a
9	27.8	2.95 (2H, t, 7.5)	10	3, 3a, 10, 11
10	22.4	1.88 (2H, qt, 7.5, 7.5)	9, 11	3, 9, 11
11	14.1	1.04 (3H, t, 7.5)	10	9, 10
12	120.4	—		
13	159.9	—		
14	112.6	7.10 (1H, d, 8.6)	15	5, 12, 13, 15, 16
15	132.6	8.14 (1H, dd, 8.6, 2.3)	14, 17	12, 13, 14, 17, 20
16	129.7	—		
17	132.3	9.05 (1H, d, 2.3)	15	5, 13, 15, 20
18	65.7	4.36 (2H, q, 6.9)	19	13, 19
19	14.6	1.61 (3H, t, 6.9)	18	18
20	195.0	—		
21	64.5	3.83 (2H, s)		20, 23, 27
23, 27	53.4	2.68 (2H x 2, brs)	24, 26	
24, 26	54.8	2.55 (2H x 2, brs)	23, 27	
28	45.9	2.32 (3H, s)		24, 26

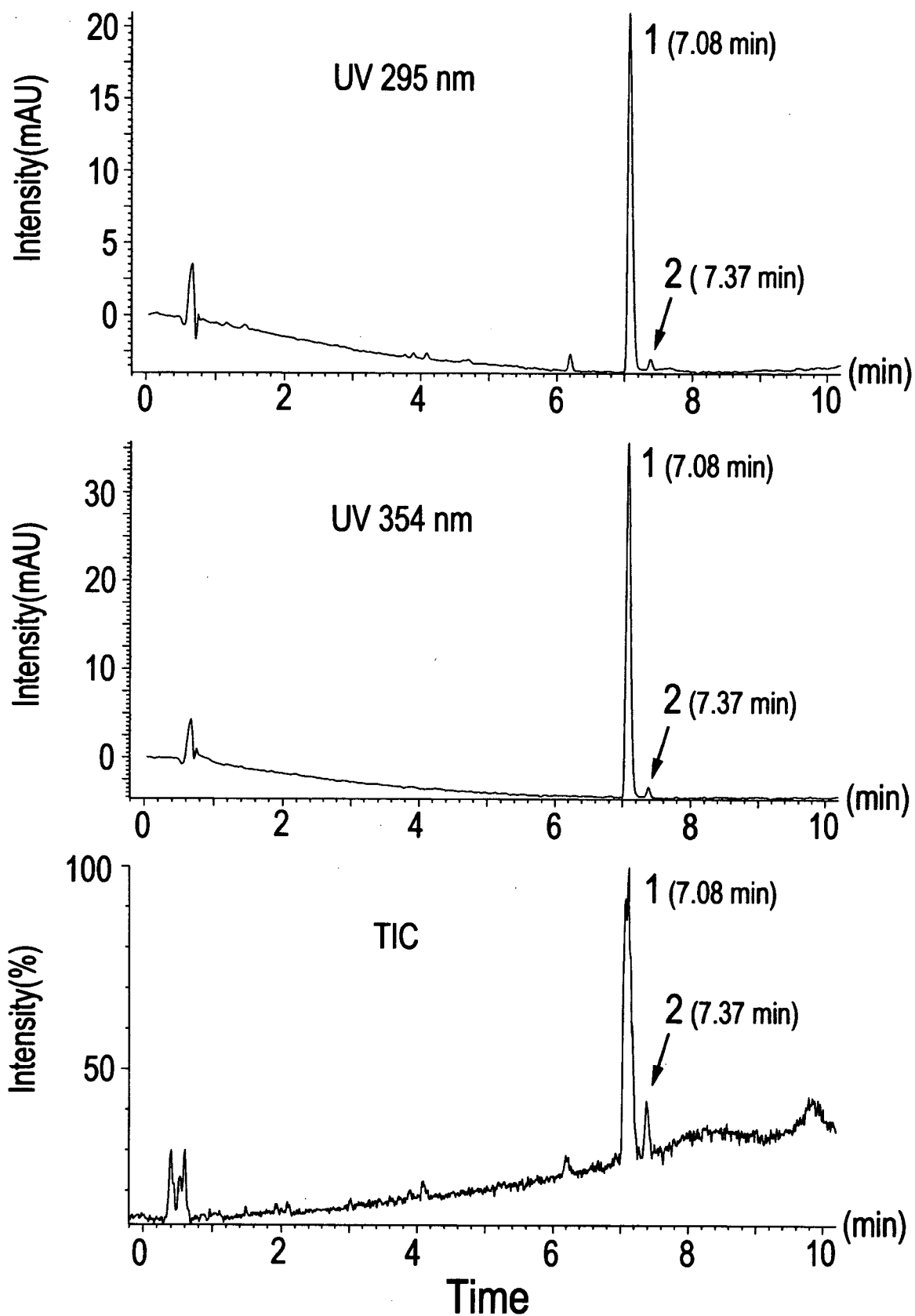


図5 検体の UV 295nm, 354nm 及び全イオン強度クロマトグラム. 1: チオデナフィル, 2: ホモチオデナフィル

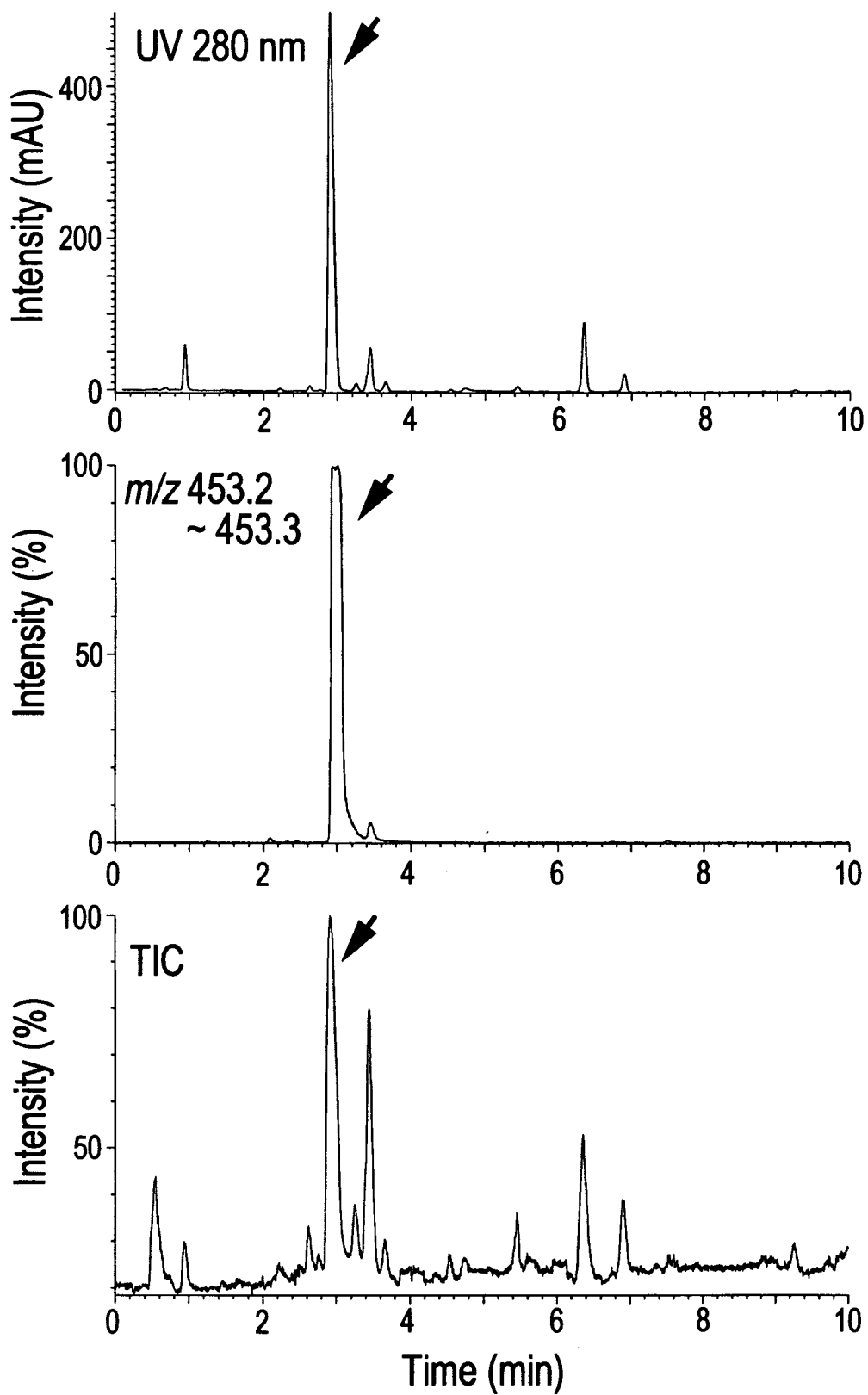


図6 検体の UV(280 nm), マス抽出クロマトグラム ( $m/z$  453.2~453.3) 及び全イオン強度クロマトグラム. →: ノルホンデナフィル (3)

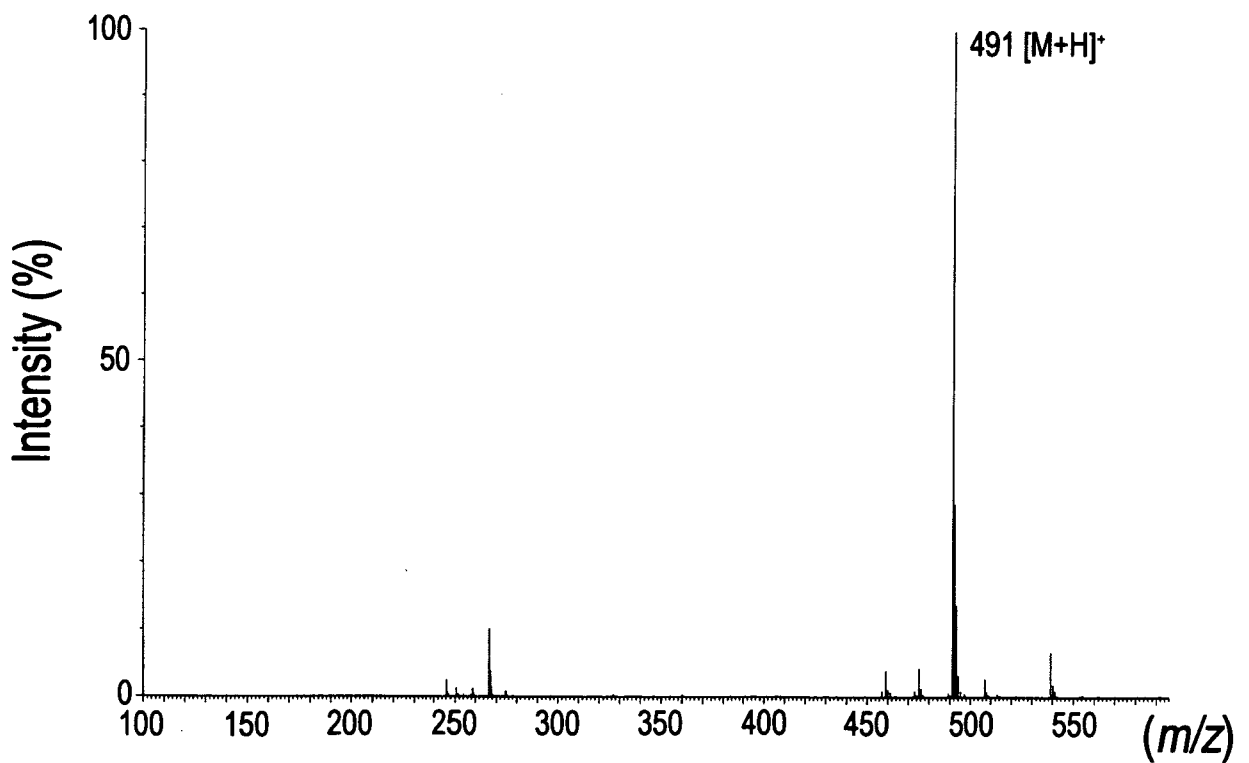
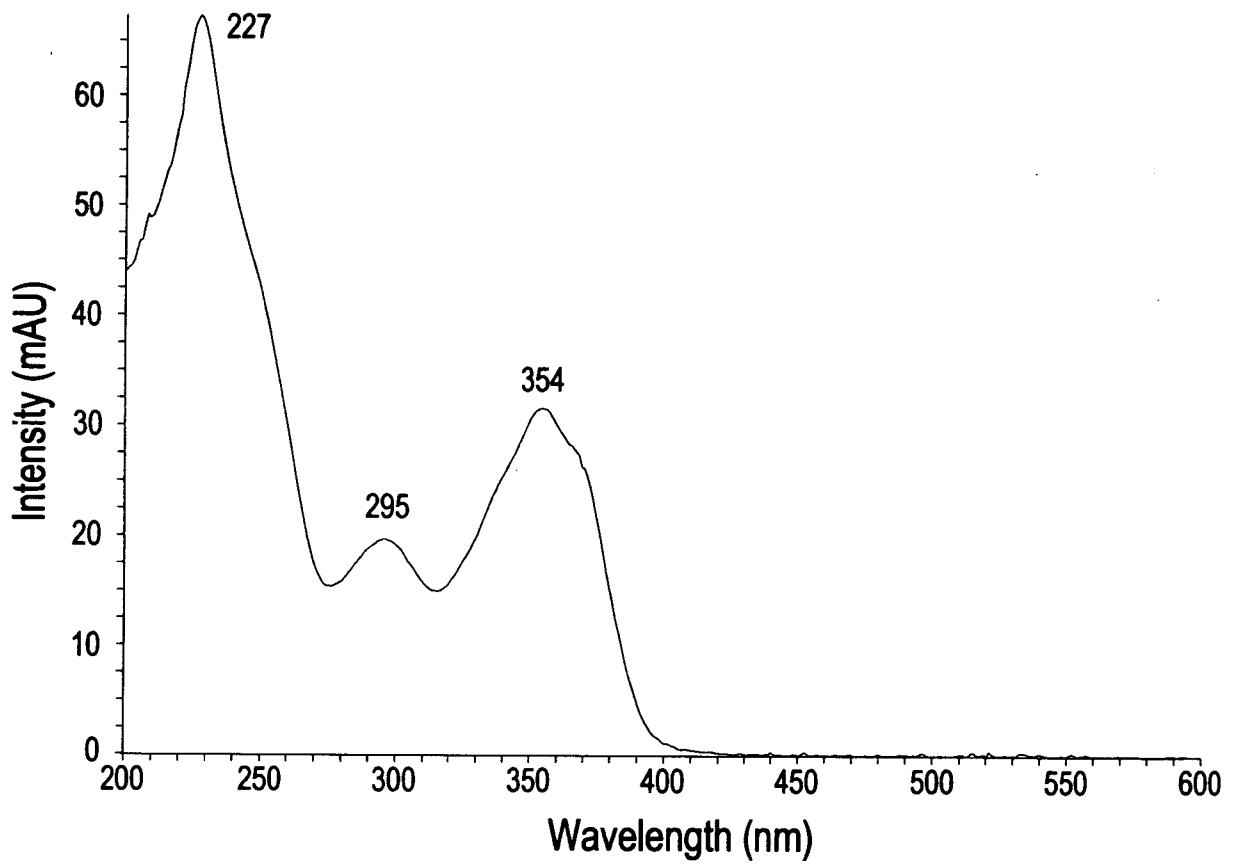


図7 チオデナフィル (1) のUVスペクトル (上段) 及びマススペクトル (下段)



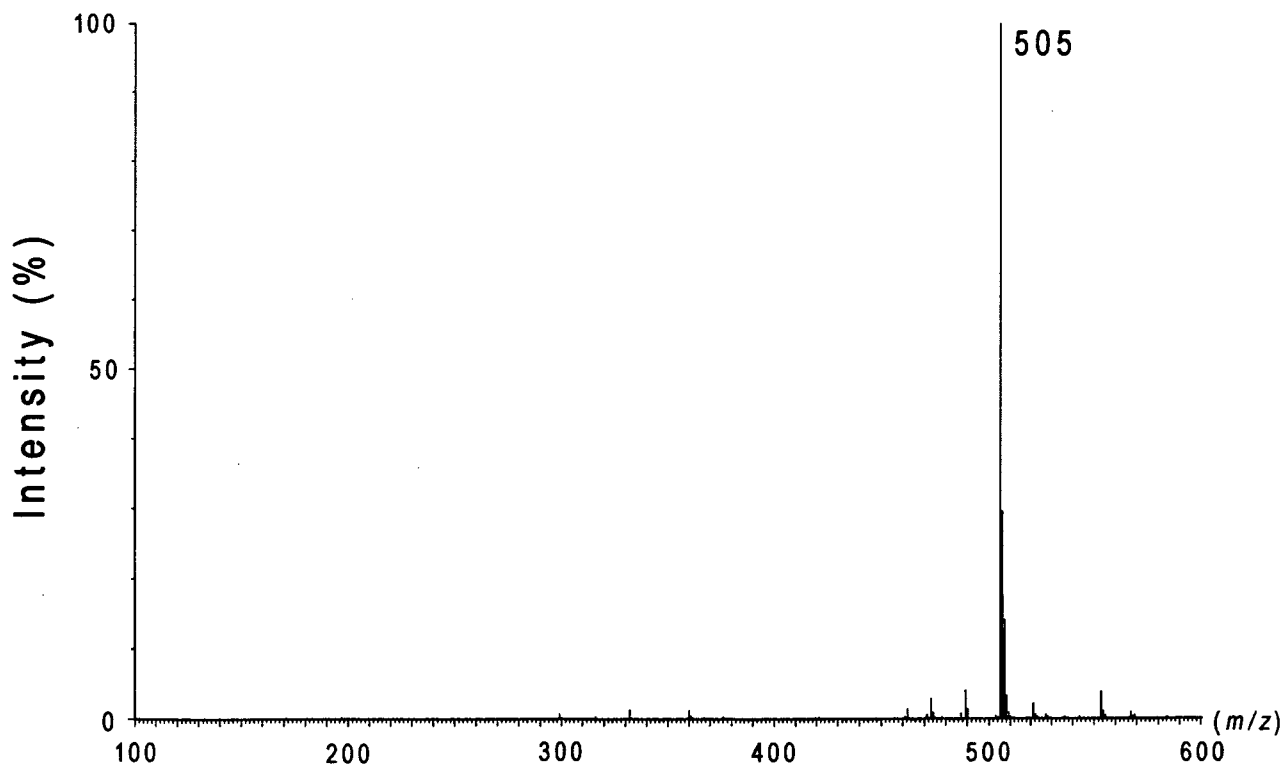
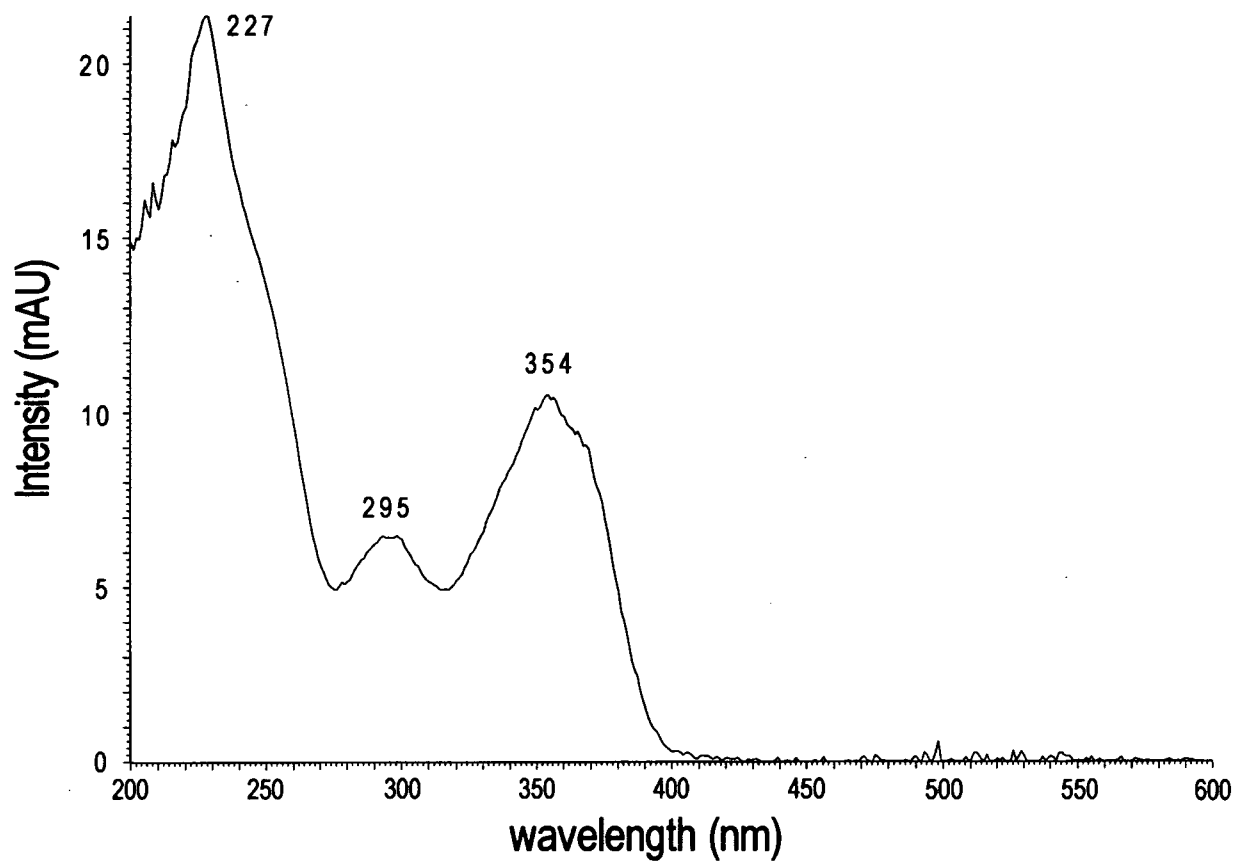


図8 ホモチオデナフィル (2) のUVスペクトル (上段) 及びマススペクトル (下段)

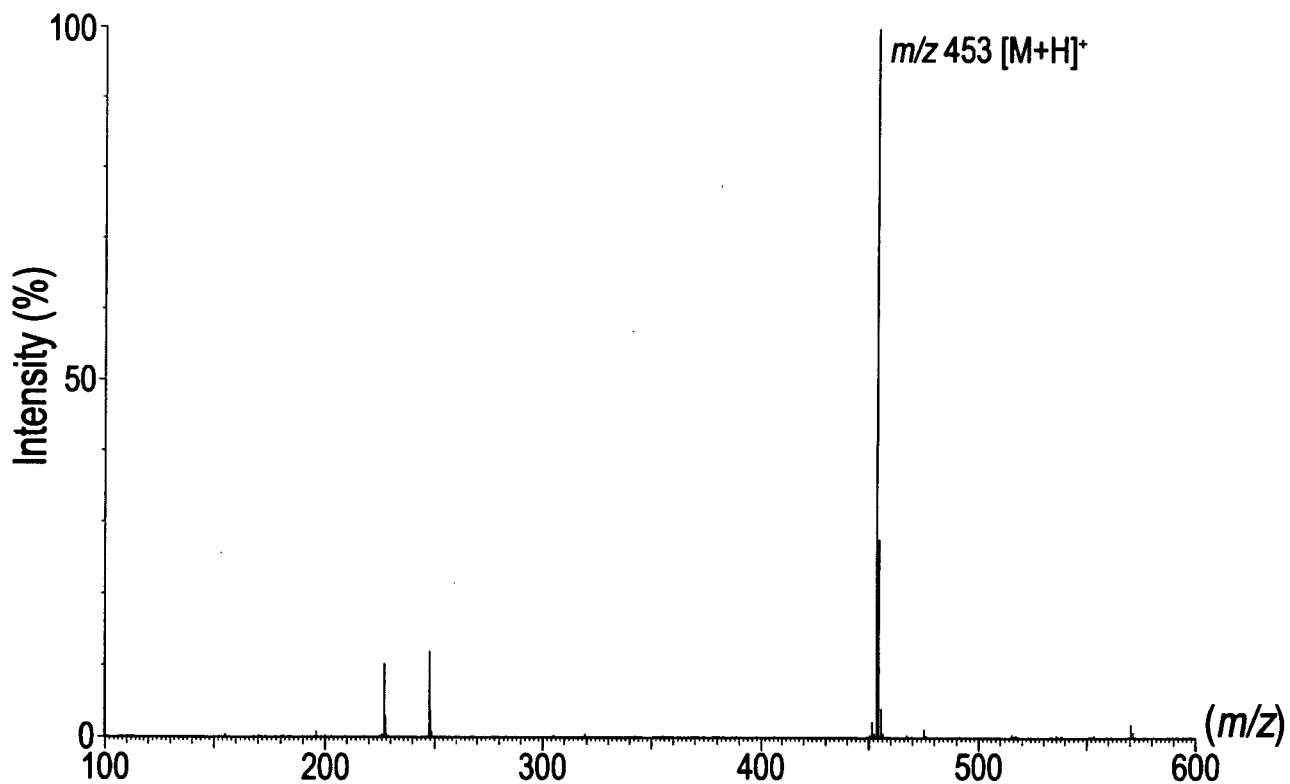
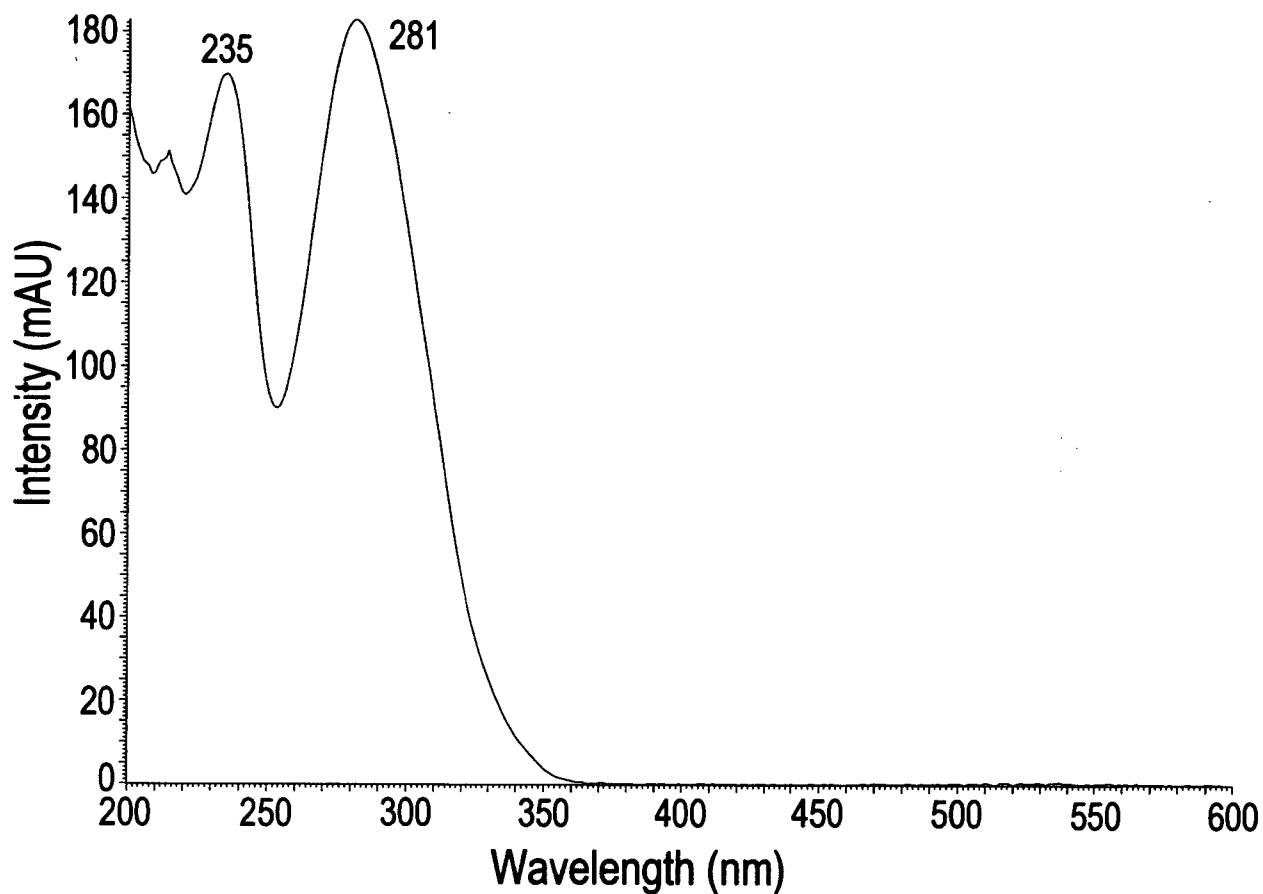


図9 ノルホンデナフィル (3) のUVスペクトル (上段) 及びマススペクトル (下段)

(静岡市と同時発表)

平成20年2月26日  
厚生労働省医薬食品局  
監視指導・麻薬対策課

熊内 (内線2762)  
横田 (内線2763)

医薬品成分（ノルホンデナフィル）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、医薬品成分であるノル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

### 1. 経緯

静岡市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、静岡市環境保健研究所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ノルホンデナフィルが検出された。

### 2. ノルホンデナフィルが検出された製品の概要

製品名：スカイフルーツ  
名称：粉末清涼飲料水  
内容量：20g×3袋  
賞味期限：2009.4  
形状：粉末  
原産国：マレーシア



### 3. ノルホンデナフィルについて

ノルホンデナフィルは、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、ノル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。

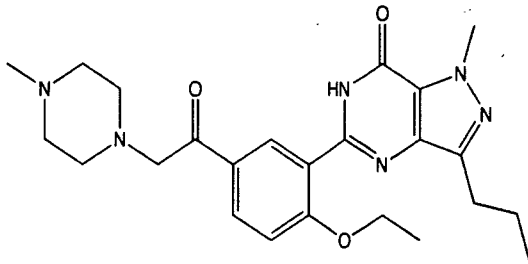
しかしながら、ノルホンデナフィルは医薬品成分であるシルデナフィルと類似の作用を有すると考えられ、健康被害が発生するおそれが否定できないので、これらの製品を服用されている方は、服用を中止いただき、製品の服用が原因と疑われる症状を示している場合には、医療機関や最寄りの保健所まで御相談いただきたい。

#### 5. 今後の対応

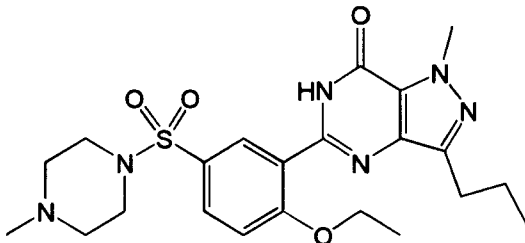
これらの製品については、関係都道府県が販売中止、回収等の必要な措置を行うとともに、厚生労働省としても分析方法を都道府県等あてに通知し、同様の事例に対する取締りの強化及び再発防止に努めることとする。

(参 考)

- ・ ノルホンデナフィル (norhongdenafil) の化学構造式



- ・ シルデナフィルの化学構造式



- ・ 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ください。