

分担研究課題 無承認無許可医薬品の調査・分析に関する研究  
研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長 丸山卓郎

## *N*-Cyclopentyl nortadalafil 及び dipropylaminopretadalafil の LC-PDA-MS 分析について

研究要旨 強壯用健康食品への添加が危惧される ED 治療薬アナログ 2 種 (*N*-cyclopentylnortadalafil 及び dipropylaminopretadalafil) への対応に備え、両化合物の標準品を購入し、各種機器分析データ及び LC-PDA-MS 分析法をまとめた。

協力研究者

最所和宏 国立医薬品食品衛生研究所生薬部  
主任研究官

### A. 研究目的

近年、健康食品に無承認無許可医薬品が含まれ、このものが原因と思われる健康被害が発生している。痩身用を標榜した健康食品への食欲抑制剤や下剤及びその作用を有する生薬の混入や、強壯用を謳った健康食品への ED (erectile dysfunction) 治療薬及びその類似化合物 (Fig. 1) の混入などがその代表例であり、このような製品を摂取し、頭痛、嘔吐、動悸などの症状を訴える事例や重篤な場合には、死に至ったケースもある。厚生労働省では、昭和 46 年の薬務局長通知、「無承認無許可医薬品の指導取り締まりについて」を順次、改定し、「医薬品の範囲に関する基準」を提示するとともに、監視業務を強化している。その結果、痩身用製品への医薬品成分の混入は激減し、強壯用製品についても、店頭販売のものから検出されるケースは、少なくなっている。その一方で、インターネットを介して販売される強壯用製品からは、依然

として ED 治療薬及びそれらの類縁体が検出されている。

近年では、国内の市場品から新規の ED 治療薬類縁体の同定は報告されていないが、海外では、依然、様々な新規化合物が報告されている (Fig. 2)。また、最近では、健康食品に混入されるだけでなく、正規品を装った偽造品による健康被害も発生している。

インターネットの普及により、情報、流通のグローバル化が進む現在、海外での有害事例は、多くの場合、日本国内でも発生することが予期され、実際、海外での報告から数年後に、日本の市場品から検出される例が認められている。一方、ED 治療薬の正規品の製造メーカー 4 社が合同で行ったインターネット調査では、偽造品が流通していることは認識しながらも、自分が購入したものは、本物であると根拠なく認識している男性が多数存在することが明らかになっている。このことから、ED 治療薬類縁体による健康被害防止のためには、購入者に対する注意喚起を強化する傍ら、これまで同様、監視業務を継続する必要があると考えられる。

本研究では、海外において新規に流通事例が

報告された化合物群を含有する健康食品が流通した場合に備え、それらの内、*N*-cyclopentylnortadalafil (1) 及び dipropylaminopretadalafil (2) の標準品を入手し、各種機器分析データ及び LC-PDA-MS 分析法をまとめた。

## B. 研究方法

### 1. 実験材料

1 及び 2 の標準品は、TLC Pharmachem 社より購入した。

ED 治療薬及びその類縁体を含有する健康食品は、当研究部の試験業務により、当該化合物を含有することが既に確認されていた 2 製品を用いた (Table 1)。

### 2. 実験方法

#### 2-1. 試料調製

1 及び 2 について、1 mg をそれぞれメタノール 1 mL に溶解し標準溶液 A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> とした。このものを、メタノールでさらに 10 倍積したものを、それぞれ、標準溶液 B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> とした。

ED 治療薬およびその類縁体を含有する健康食品 (Table 1)、それぞれ 100 mg に 1%ギ酸溶液/アセトニトリル (1/4) 1 mL を加え、10 分間振とう抽出を行った。さらに遠心分離を 3000 G にて 5 分間行い、上清を分取した。各製品由来の抽出液 240 µL に、標準溶液 A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> を各 30 µL スパイクしたものを分析用試料とした。

#### 2-2. LC-PDA-MS 分析

厚生労働省の通知<sup>2)</sup>を参考に以下の条件で行った。

## LC 条件

カラム : Inertsil ODS-3 (2.1×150 mm, 5 µm; GL Sciences)

移動相 A 液 : アセトニトリル/5 mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH3.5) 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 (13-30 min)

流速 : 0.3 mL/min

カラム恒温槽温度 : 40°C

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

乾燥ガス流量 : 10 L/hr

コーンガス流量 : 1.5 L/hr

DL 温度 : 250°C

ヒートブロック温度 : 200°C

キャピラリー電圧 : 1.1 kV

質量電荷比範囲 : 100-800

## C. 研究結果

上記の条件において、1 及び 2 の標準溶液 B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> を LC-PDA-MS 分析した結果、それぞれ 21.3 分及び 12.3 分に溶出され、これらの UV スペクトルは、論文報告の通り、タダラフィルのものと類似していた<sup>3),4)</sup>。また、マススペクトルについても、各化合物の構造から予想される分子量に由来する擬似分子イオンピークをベースピークとして認めた (Figs. 3, 4)。

本分析法の有用性を確認するために、ED 治

療薬及びその類縁体が含まれていることが既知の健康食品製品から調製した試料溶液に、各化合物の標準溶液を一定量、添加し、同様に分析を行ったところ、いずれの成分も良好な分離を示し、それぞれの化合物の同定が可能であった (Fig. 5).

#### D. 考察

海外の健康食品市場に流通する製品から、検出事例が報告された **1** 及び **2** の標準品を購入し、各種機器分析データ及び分析法をまとめた。両化合物とも、ウデナフィルの分析方法として厚生労働省通知された分析条件において、担体に十分に保持され、分析が可能であることが確認された。従って、本方法は **1,2** を含有する健康食品製品が流通した場合の監視業務に有用であり、迅速な対応が可能となった。

#### E. 結論

強壯用健康食品への添加が危惧される ED 治療薬アナログの内、*N*-cyclopentylnortadalafil 及び dipropylaminopretadalafil への対応に備え、両化合物の標準品を購入し、各種機器分析デー

タ及び分析法をまとめた。

#### F. 研究発表

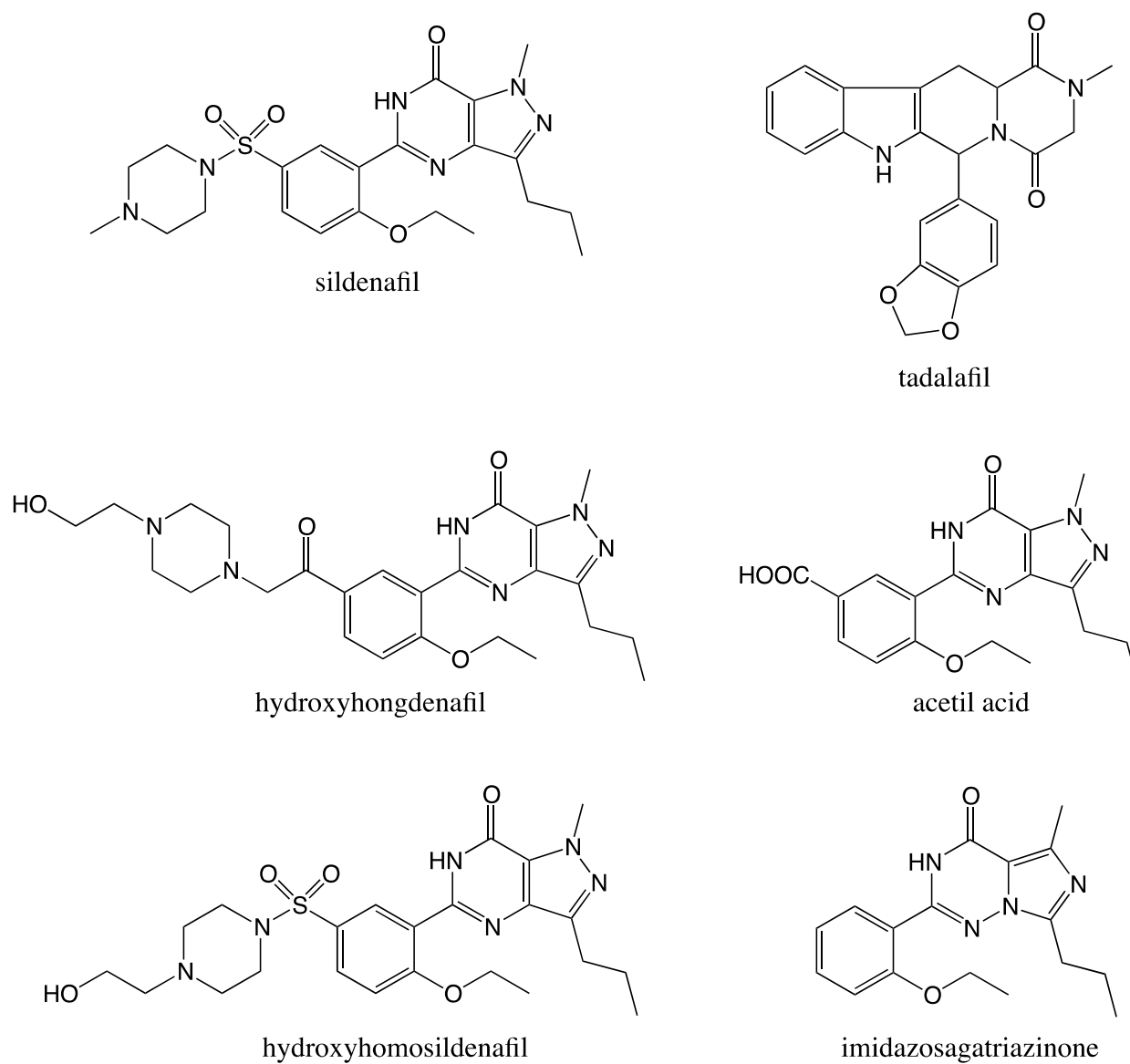
1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 参考文献

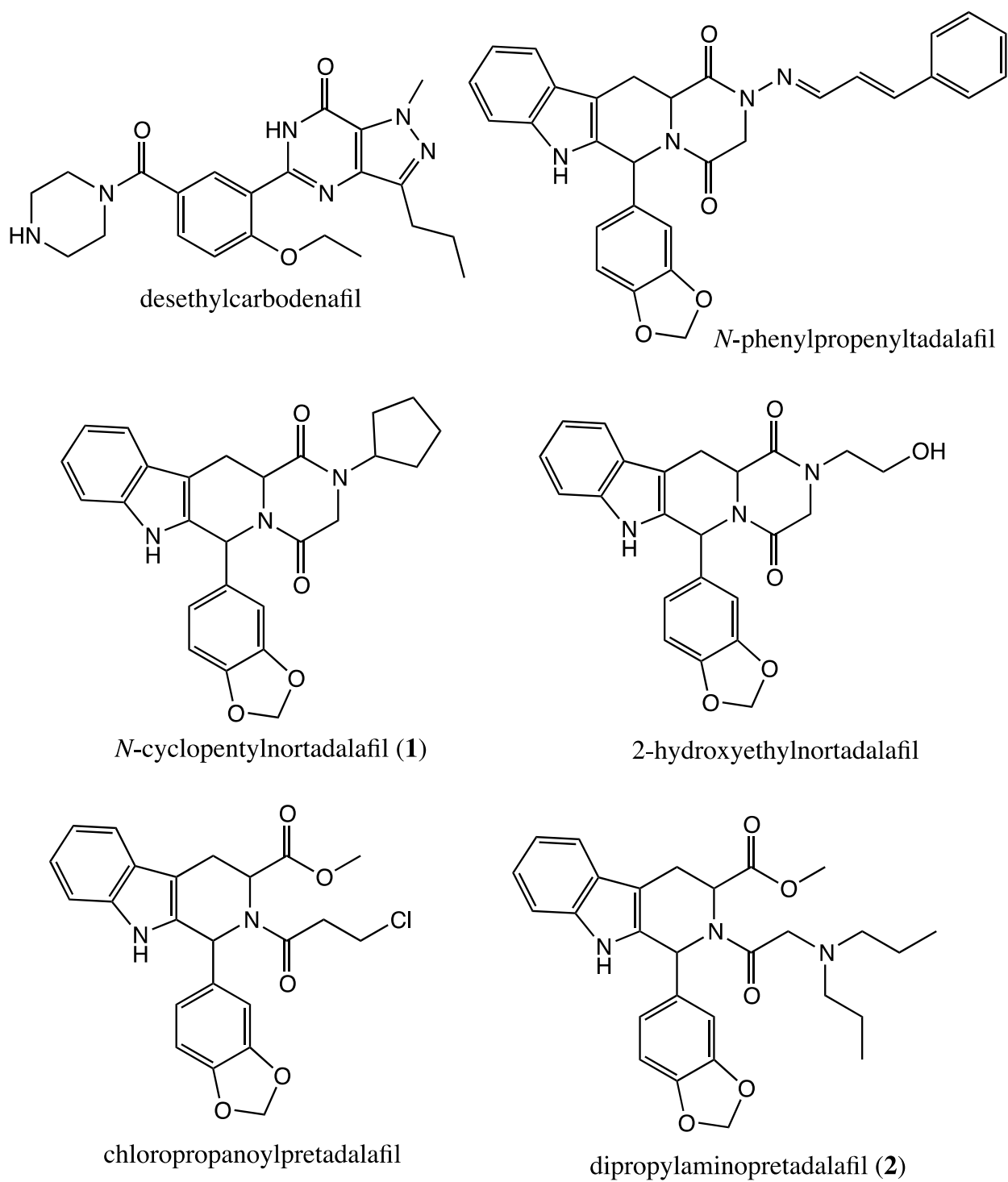
- 1) ファイザー株式会社, ED 治療薬使用者の購入ルートによる偽造品への意識・実態の違いを調査. 平成 23 年 6 月 29 日, [http://www.pfizer.co.jp/pfizer/company/press/2011/2011\\_06\\_29.html](http://www.pfizer.co.jp/pfizer/company/press/2011/2011_06_29.html).
- 2) 厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長通知. ウデナフィルの分析方法について. 平成 19 年 8 月 22 日, 薬食監麻発第 0822010 号.
- 3) Y. Xu, C. L. Kee, X. Ge *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **118**, 235-241 (2016).
- 4) Y. C. Huang, H. C. Lee, Y. L. Lin *et al.*, *Food Addit. Contam. Part A*, **33**, 953-958 (2016).

**Table 1.** The list of health supplement including therapeutic agents for erectile dysfunction (ED) and their derivatives

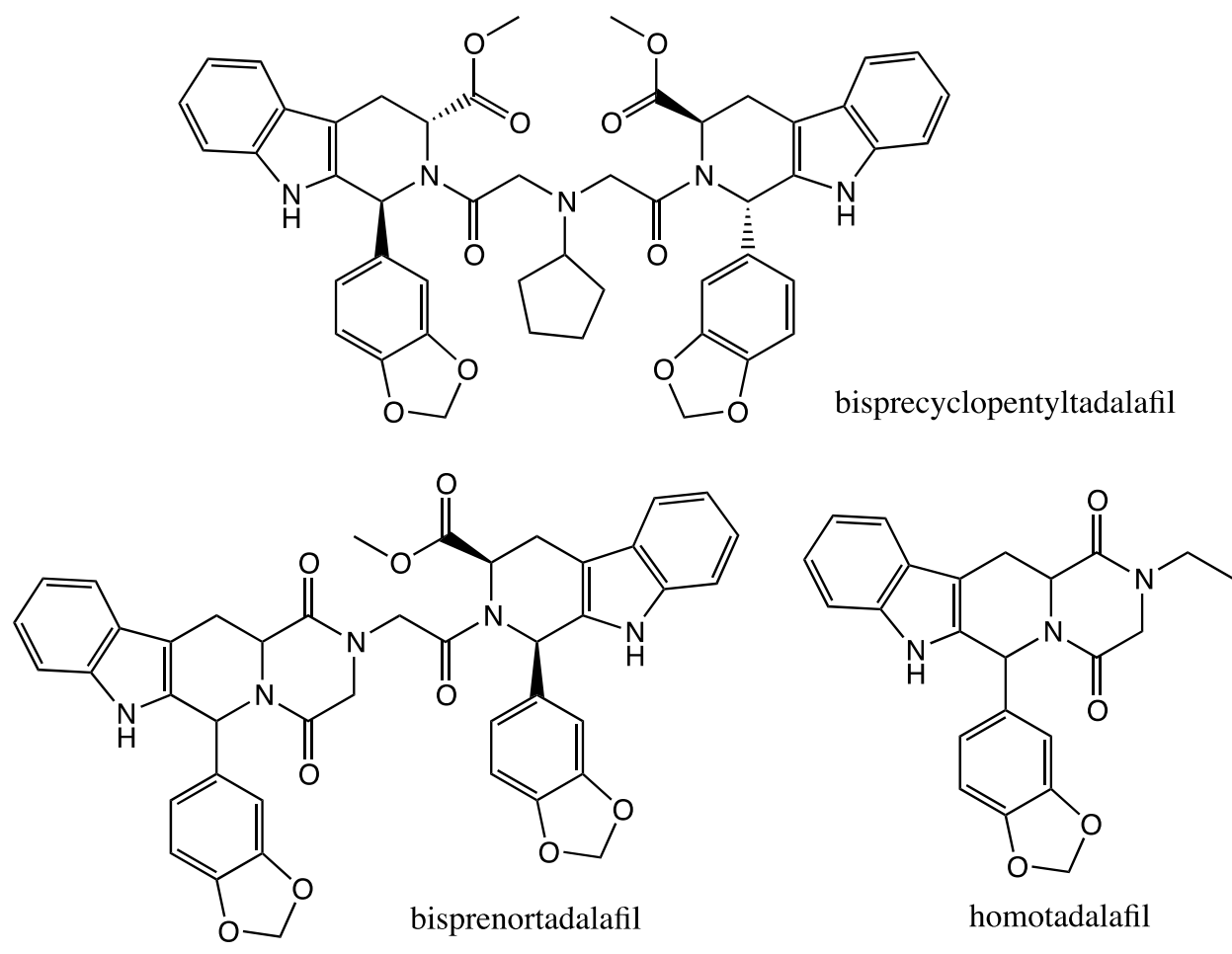
Product name	Ingredient(s)
Inkei-zodai-gan (陰莖增大丸)	sildenafil, tadalafil
Sambempo (三便宝)	hydroxyhomosildenafil, tadalafil



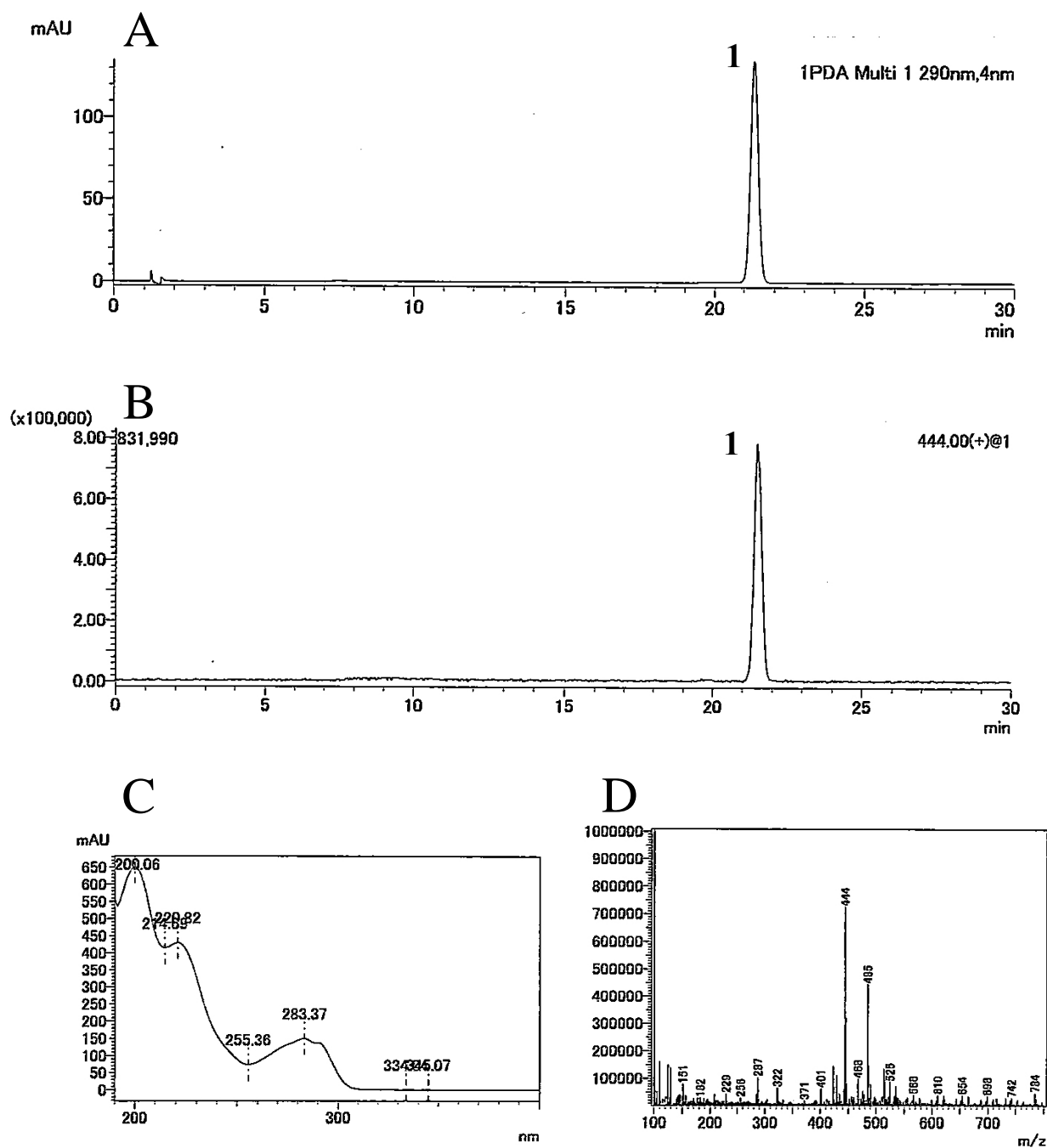
**Fig. 1** Structures of several therapeutic agents for ED and their analogues



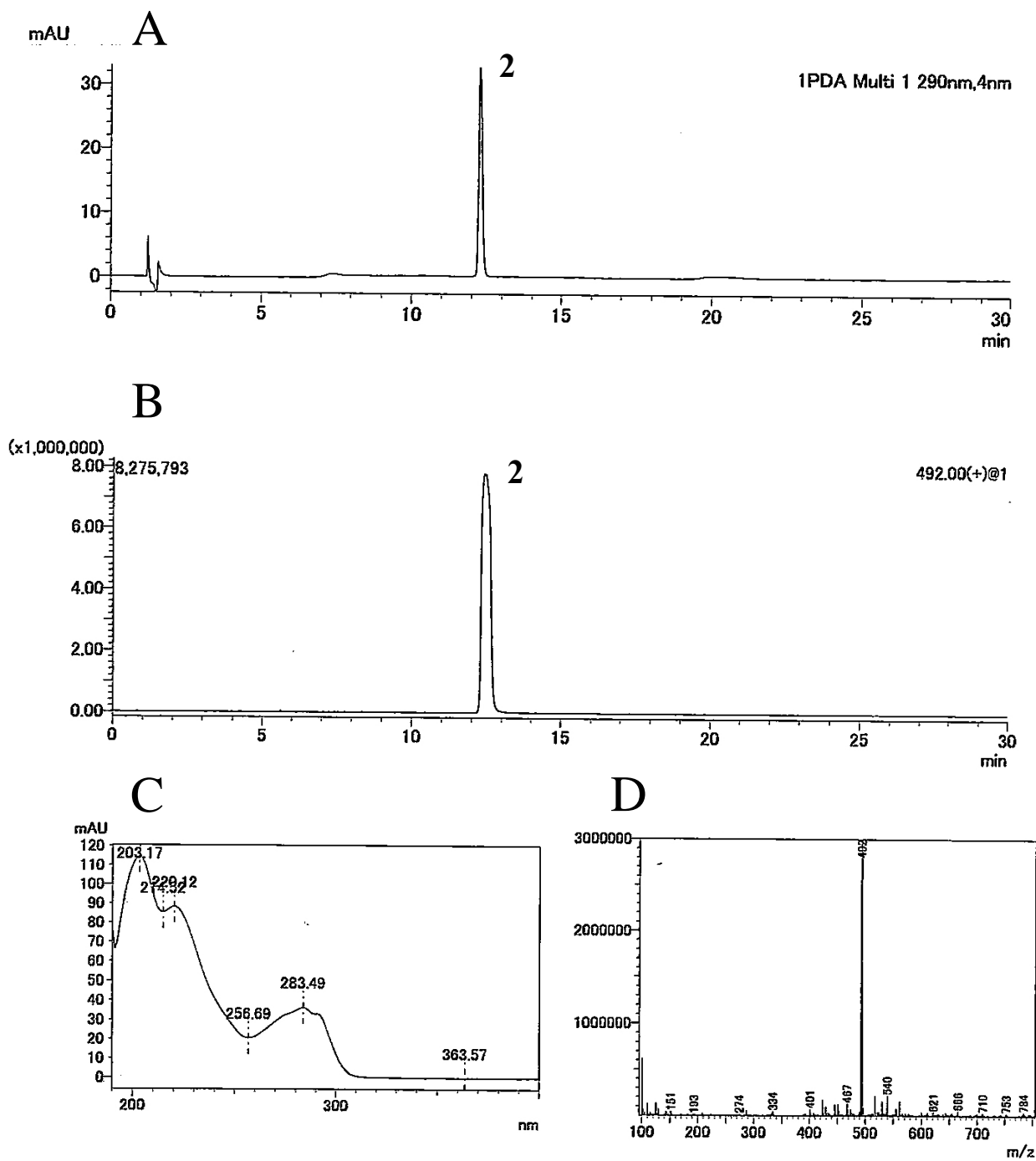
**Fig. 2** Structures of newly reported ED treatment drug analogues



**Fig. 2** Continued



**Fig. 3** LC chromatograms and spectroscopic data of *N*-cyclopentylnortadalafil (**1**)  
 A: Chromatogram at 290 nm on LC-PDA-MS analysis  
 B: Mass chromatogram at  $m/z$  444 on LC-PDA-MS analysis  
 C: UV spectrum of peak **1** (*N*-cyclopentylnortadalafil)  
 D: Mass spectrum of **1** (*N*-cyclopentylnortadalafil)



**Fig. 4** LC chromatograms and spectroscopic data of dipropylaminopretadafil (**2**)

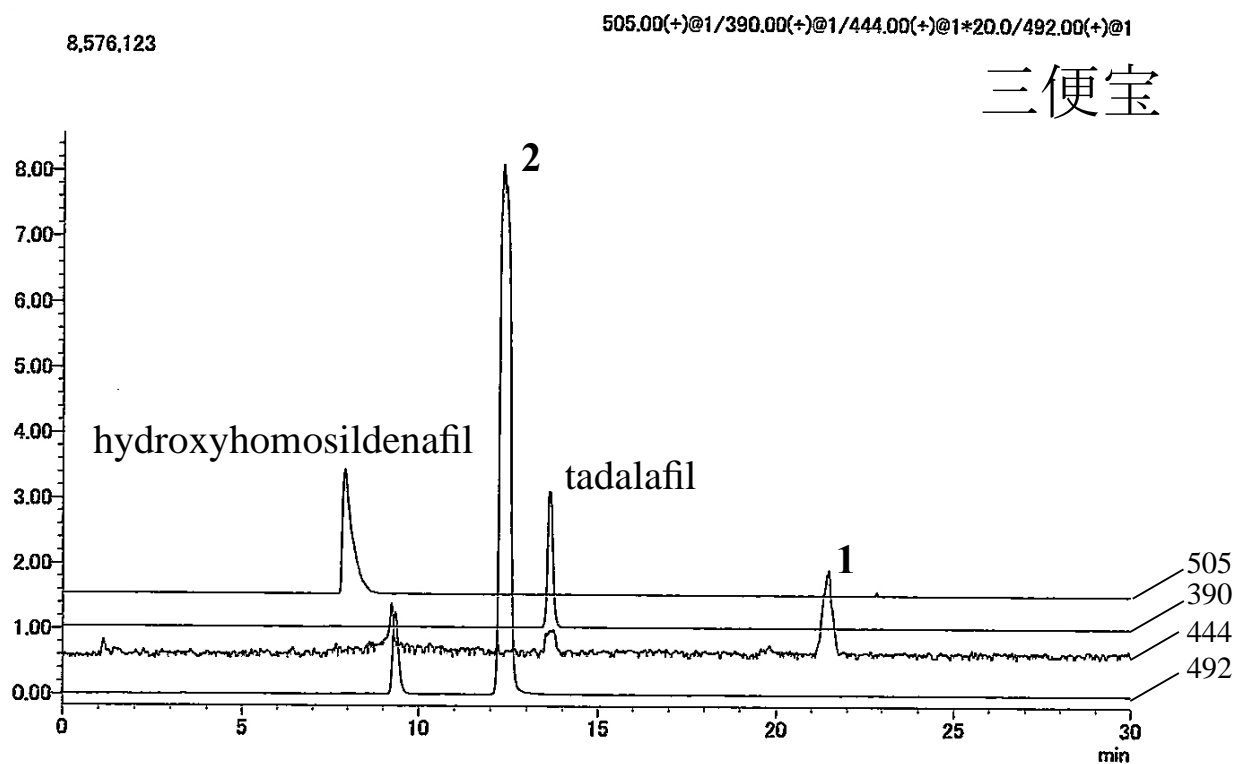
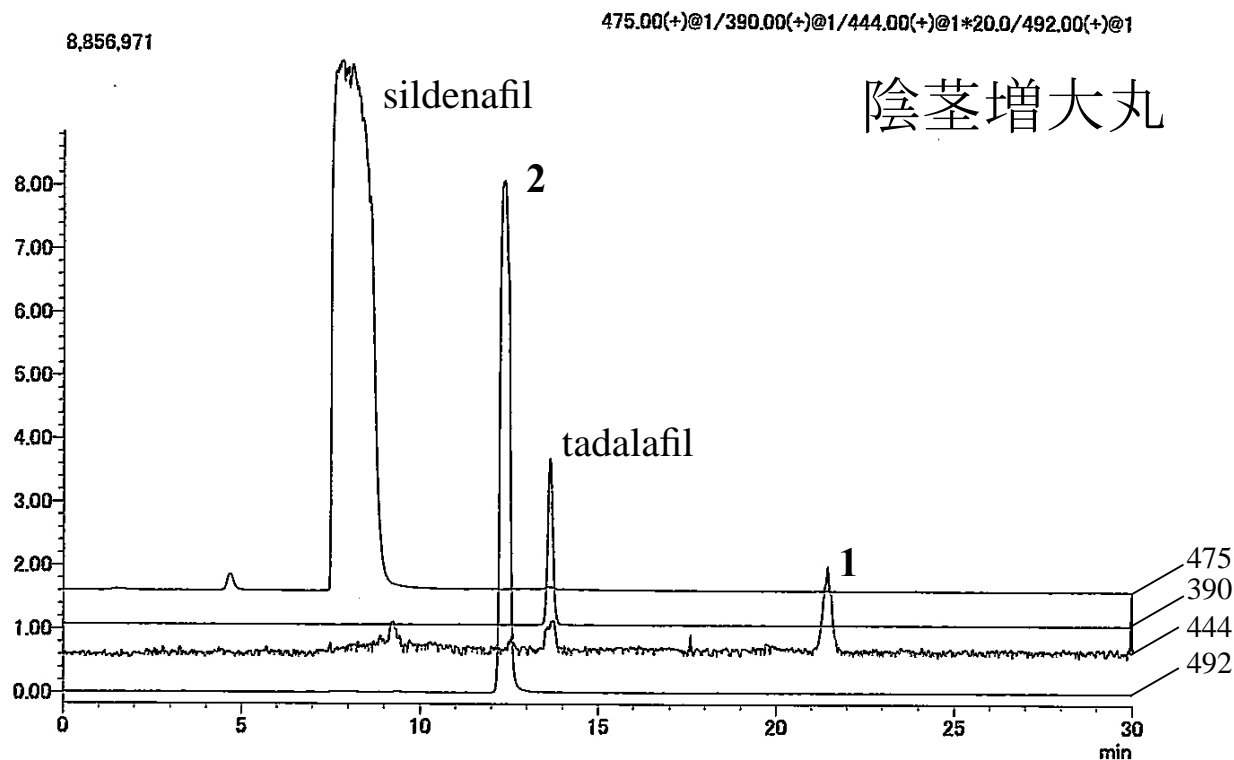
A: Chromatogram at 290 nm on LC-PDA-MS analysis

B: Mass chromatogram at  $m/z$  492 on LC-PDA-MS analysis

C: UV spectrum of peak **2** (dipropylaminopretadafil)

D: Mass spectrum of **2** (dipropylaminopretadafil)





**Fig. 5** Mass chromatograms of food supplements for tonicity spiked with authentic *N*-cyclopentyl nortadalafil (1) and dipropylaminopretadalafil (2)

