

分担研究報告書

分担研究課題 グレーゾーンの植物体に関する研究

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

健康食品中から見出された新規 ED 治療薬類縁体の文献調査について

強壯用健康食品中に ED 治療薬類縁体が混入され、このものを原因とすると考えられる健康被害が発生していることや、近年では、インターネットを介して ED 治療薬を購入するケースもあることから、健康食品中からの単離が報告されている新規 ED 治療薬類縁体について文献調査を行った。その結果、2017 年以降、日本、韓国、台湾、シンガポールの 4 カ国から、計 9 化合物が報告されており、その内訳は、7 化合物が sildenafil 誘導体、残り 2 化合物は、tadalafil 誘導体であった。各化合物の構造式、 ^1H 、 ^{13}C -NMR データを図表にまとめた。

協力研究者

吉富太一 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
流動研究員

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、多数発生している。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。また、近年では健康食品ではなく、

ED 治療薬そのものをインターネットにより購入する場合も多くあり、これらの製品の品質についても注意する必要がある。

近年、国内の市場品から新規の ED 治療薬類縁体が報告されるケースは無くなっていたが、2018 年に再び、我が国からの報告がなされた。本研究では、国立衛研及び地方自治体における無承認無許可医薬品の分析業務への情報提供のため、学術誌上に新規流通が報告された ED 治療薬類縁体の文献検索を行った。

B. 研究方法

Google Scholar を用い、"sildenafil" / "vardenafil" / "tadalafil" と "dietary supplement" でコンビネーション検索し、2017 年以降の報告を抽出した。

C. 研究結果と考察

Google Scholar による検索結果を Table 1 にまとめた。2017 年以降に新規に報告された ED 治療薬類縁体は、9 化合物であり、その内訳は、sildenafil タイプが、7 種、残りの 2 種は、tadalafil タイプであり、vardenafil タイプのものは、認められなかった。また、過去に報告された tadalafil タイプの化合物の立体配置

の修正が 2 化合物あった。

国別では、日本が 3 化合物、韓国と台湾が 2 化合物、シンガポールが 1 化合物であった。新規に報告された ED 治療薬類縁体、9 化合物の構造式、精密質量値、¹H, ¹³C-NMR データを Fig. 1-9 及び Table 2-10 にまとめた。また、修正された構造を Fig. 10-11 及び Table 11-12 にまとめた。

D. 結論

検索エンジンを用い、2017 年以降に健康食品中からの単離が報告された ED 治療薬類縁

体を調査した。その結果、4 カ国から、計 9 化合物が報告されており、その内、7 化合物は、sildenafil 誘導体、残りは tadalafil の類縁体であり、tadalafil 誘導体が主流だった 2 年前の調査結果とは反転していた。

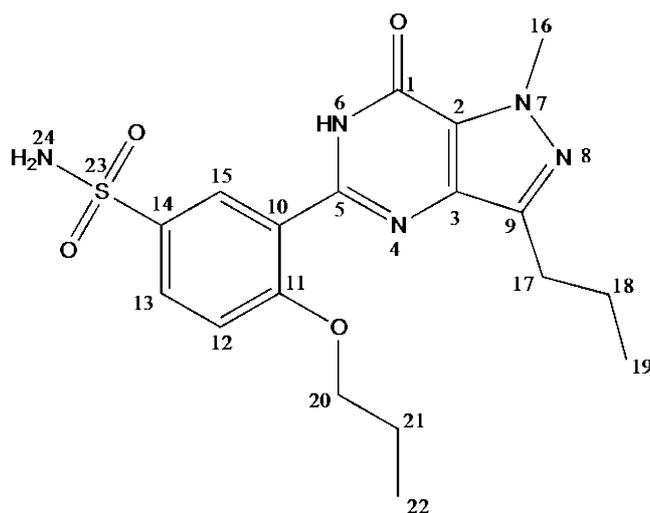
E. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

Table 1 2017 年以降に報告された新規 ED 治療薬類縁体

No.	Compound name	Compound type	Exact mass	Country	Reference
1	aminosildenafil (YJ-07)	sildenafil	405.1471	Taiwan	Food Additives & Contaminants: Part A, 34 (3), 330-334 (2017). Online available
2	3,5-dimethylpiperazinyl dithio-desmethylcarbodenafil	sildenafil	498.2236	Singapore	J. Pharm. Biomed. Anal., 137, 132-138 (2017).
3	dimethyldithiodenafil	sildenafil	484.2079	Japan	J. Pharm. Biomed. Anal., 148, 136-141 (2018).
4	dimethylthiocarbodenafil	sildenafil	468.2307	Japan	J. Pharm. Biomed. Anal., 161, 61-65 (2018).
5	propoxyphenyl noracetildenafil	sildenafil	466.2692	Japan	Science & Justice, 58, 447-454 (2018).
6	desmethylpiperazinyl propoxysildenafil	sildenafil	406.1311	Korea	J. Chromatogr. B., 1072, 273-281.
7	dithiopropylcarbodenafil	sildenafil	498.2236	Korea	Food Additives & Contaminants: Part A, 35 (7), 1233-1237 (2018). Online available
8	YJ-05	tadalafil	459.2158	Taiwan	Food Additives & Contaminants: Part A, 34 (2), 162-169 (2017). Online available
9	isopropylnortadalafil	tadalafil	417.1689	Korea	Chem. Pharm. Bull., 65, 498-503 (2017). Online available
x	Bisprehomotadalafil(Trans→Cis)	tadalafil	825.3010	Korea	
y	Bisprecyclopentyltadalafil(Trans→Cis)	tadalafil	865.3323	Korea	



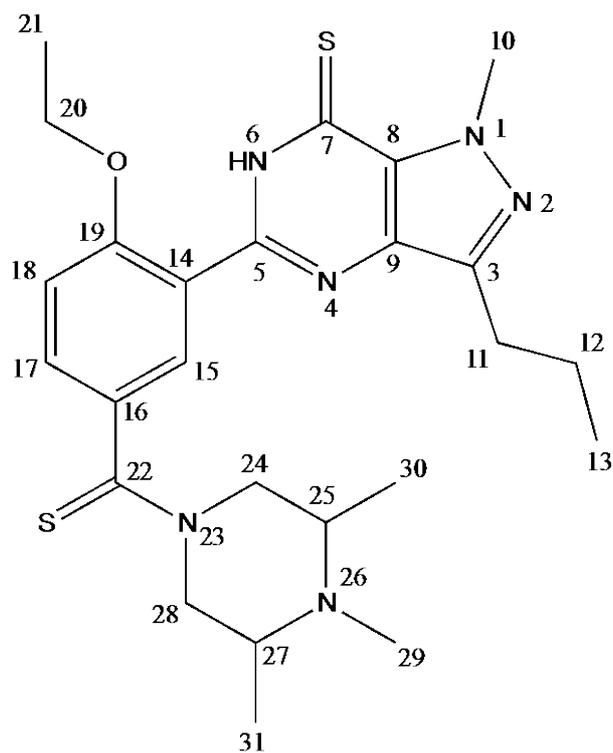
aminosildenafil

Exact Mass: 405.1471

Fig. 1 Chemical structure of aminosildenafil

Table 2 NMR data of aminosildenafil
(DMSO-*d*₆, 500 MHz for ¹H, 125 MHz for ¹³C)

No.	δ_{H}	δ_{C}
1	-	153.6
2	-	124.3
3	-	137.8
5	-	148.6
9	-	144.9
10	-	135.9
11	-	158.8
12	7.30 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)	112.8
13	7.89 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz)	129.4
14	-	123.0
15	8.00 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)	128.1
16	4.15 (3H, s)	37.8
17	2.76 (2H, t, $J = 7.4$ Hz)	27.0
18, 21	1.72 (4H, m)	21.7, 21.8
19, 22	0.95 (6H, m)	10.3, 13.8
20	4.08 (2H, t, $J = 6.4$ Hz)	70.2
6-NH	12.10 (1H, br s)	-
24-NH ₂	7.34 (2H, br s)	-



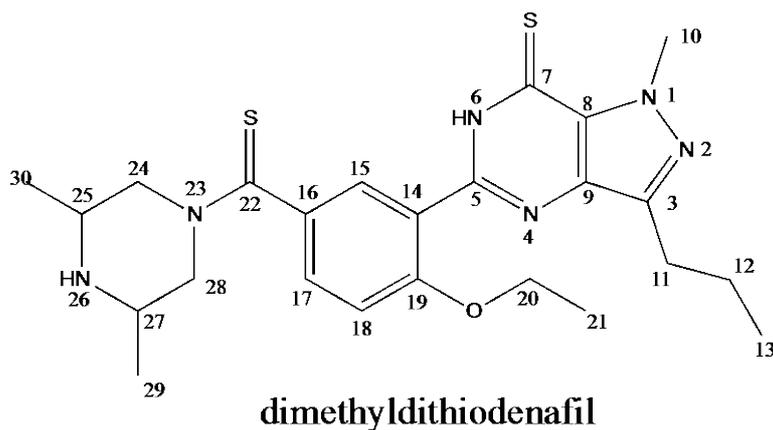
3, 5-dimethylpiperazinyl dithio-desmethylcarbodenafil

Exact Mass: 498.2236

Fig. 2 Chemical structure of 3, 5-dimethylpiperazinyl dithio-desmethylcarbodenafil

Table 3 NMR data of 3, 5-dimethylpiperrazinyll dithio-desmethylcarbodenafil
(DMSO-*d*₆, 500 MHz for ¹H, 125 MHz for ¹³C)

No.	δ _H	δ _C
1	-	-
2	-	-
3	-	144.7
4	-	-
5	-	148.2
6	13.30 (1H, s)	-
7	-	171.6
8	-	131.8
9	-	133.6
10	4.43 (3H, s)	39.5
11	2.82 (2H, t, <i>J</i> = 7.0 Hz)	26.9
12	1.75 (2H, sextet, <i>J</i> = 7.5 Hz)	22.0
13	0.93 (3H, t, <i>J</i> = 7.5 Hz)	13.8
14	-	134.6
15	7.70 (1H, d, <i>J</i> = 2.5 Hz)	128.2
16	-	120.6
17	7.48 (1H, dd, <i>J</i> = 8.0, 2.5 Hz)	130.6
18	7.19 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	112.6
19	-	157.0
20	4.21 (2H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz)	64.7
21	1.38 (3H, t, <i>J</i> = 7.0 Hz)	14.4
22	-	196.6
23	-	-
24	2.97 (1H, t, <i>J</i> = 12.0 Hz), 5.20 (1H, d, <i>J</i> = 13.0 Hz)	55.1
25	2.31 (1H, m)	56.8
26	-	-
27	2.21 (1H, m)	57.9
28	3.15 (1H, t, <i>J</i> = 11.5 Hz), 3.78 (1H, d, <i>J</i> = 15.0 Hz)	57.5
29	2.20 (3H, s)	37.0
30	1.12 (3H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz)	17.7
31	0.92 (3H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz)	17.3

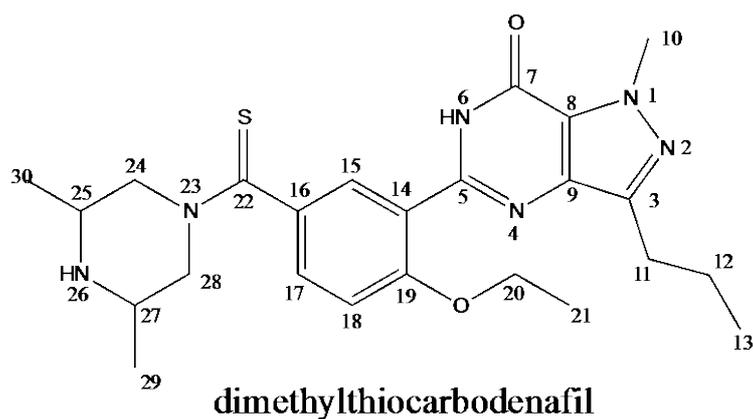


Exact Mass: 484.2079

Fig. 3 Chemical structure of dimethyldithiodenafil

Table 4 NMR data of dimethyldithiodenafil
(Chloroform-*d*, 600 MHz for ^1H , 150 MHz for ^{13}C)

No.	δ_{H}	δ_{C}
1	-	-
2	-	-
3	-	146.2
4	-	-
5	-	147.1
6	12.54 (1H, br-s)	-
7	-	171.8
8	-	132.3
9	-	134.2
10	4.51 (3H, s)	39.3
11	2.91 (2H, t, $J = 7.4$ Hz)	27.5
12	1.82 (2H, sextet, $J = 7.4$ Hz)	22.3
13	0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)	14.0
14	-	118.6
15	8.37 (1H, br-s)	128.2
16	-	136.5
17	7.50 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz)	131.5
18	7.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)	112.9
19	-	156.8
20	4.33 (2H, q, $J = 7.0$ Hz)	65.9
21	1.68 (3H, t, $J = 7.0$ Hz)	14.8
22	-	198.7
23	-	-
24	3.92 (1H, br d like) 2.86-2.75 (1H, m)	58.6
25	3.03-2.86 (1H, m)	51.6
26	-	-
27	3.15-3.04 (1H, m)	50.5
28	5.58 (1H, br d like) 2.73 (1H, br t like)	55.9
29	1.22 (3H, d, $J = 6.2$ Hz)	19.4
30	1.03-0.97 (3H, m)	19.0

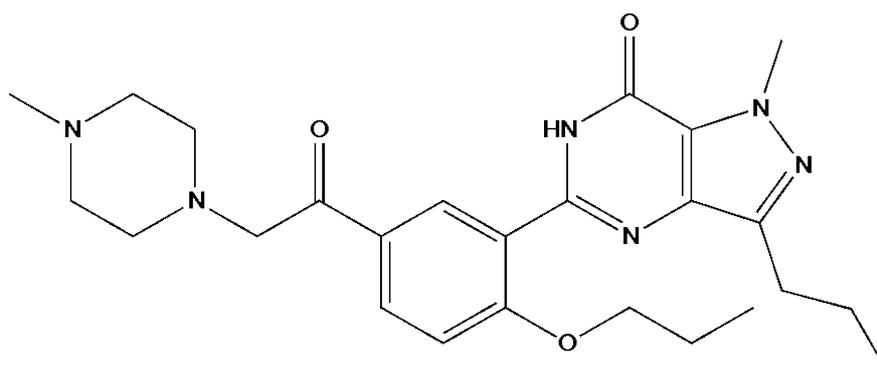


Exact Mass: 468.2307

Fig. 4 Chemical structure of dimethylthiocarbodenafil

Table 5 NMR data of dimethylthiocarbodenafil
(Chloroform-*d*, 600 MHz for ^1H , 150 MHz for ^{13}C)

No.	δ_{H}	δ_{C}
1	-	-
2	-	-
3	-	146.7
4	-	-
5	-	147.5
6	10.96 (1H, br-s)	-
7	-	153.8
8	-	124.5
9	-	138.5
10	4.25 (3H, s)	38.2
11	2.89 (2H, t, $J = 7.5$ Hz)	27.7
12	1.83 (2H, sextet, $J = 7.5$ Hz)	22.4
13	1.00 (3H, t, $J = 7.5$ Hz)	14.1
14	-	119.8
15	8.35 (1H, br-s)	128.6
16	-	136.4
17	7.48 (1H, dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz)	131.2
18	7.02 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)	113.0
19	-	156.7
20	4.30 (2H, q, $J = 7.2$ Hz)	65.7
21	1.60 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)	14.7
22	-	198.8
23	-	-
24	3.95 (1H, br d like) 2.84-2.75 (1H, m)	58.8
25	3.03-2.84 (1H, m)	51.6
26	-	-
27	3.13-3.04 (1H, m)	50.5
28	2.71 (1H, br t like)	56.1
29	1.20 (3H, d, $J = 6.0$ Hz)	19.5
30	1.03-0.97 (3H, m)	19.1



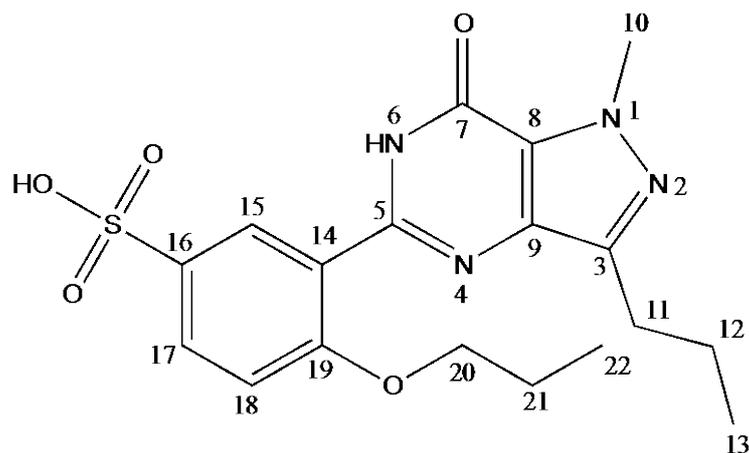
propoxyphenyl noracetildenafil

Exact Mass: 466.2692

Fig. 5 Chemical structure of propoxyphenyl noracetildenafil

Table 6 NMR data of propoxyphenyl noracetildenafil
(Chloroform-*d*, 400 MHz for ^1H , 100 MHz for ^{13}C)

No.	δ_{H}	δ_{C}
1	-	-
2	-	-
3	-	146.8
4	-	-
5	-	147.4
6	10.90 (1H, br-s)	-
7	-	153.7
8	-	124.5
9	-	138.5
10	4.23-4.30 (3H, m)	38.2
11	2.95 (2H, t, $J = 7.5$ Hz)	27.8
12	1.89 (2H, sextet, $J = 7.5$ Hz)	22.4
13	1.05 (3H, t, $J = 7.5$ Hz)	14.1
14	-	129.8
15	9.14 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)	132.3
16	-	120.1
17	8.14 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz)	132.5
18	7.11 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	112.7
19	-	160.0
20	4.23-4.30 (2H, m, overlapped)	71.6
21	2.01 (2H, sextet-like)	22.4
22	1.18 (3H, t, $J = 7.5$ Hz)	10.6
23	-	194.9
24	3.84 (2H, s)	64.5
25	-	-
26/30	2.72 (4H, m)	53.1
27/29	2.60 (4H, m)	54.8
28	-	-
31	2.35 (3H, s)	45.8



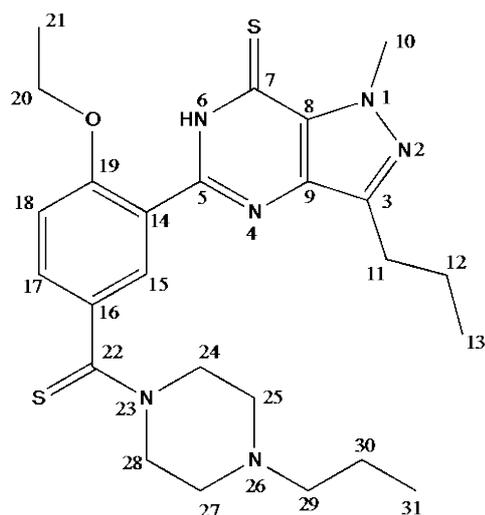
desmethylpiperazinyl propoxysildenafil

Exact Mass: 406.1311

Fig. 6 Chemical structure of desmethylpiperazinyl propoxysildenafil

Table 7 NMR data of desmethylpiperazinyl propoxysildenafil
(DMSO-*d*₆, 600 MHz for ¹H, 150 MHz for ¹³C)

No.	δ_{H}	δ_{C}
1	-	-
2	-	-
3	-	147.5
4	-	-
5	-	150.7
6	-	-
7	-	155.7
8	-	125.8
9	-	139.7
10	4.22 (3H, s)	38.4
11	2.87 (2H, t, <i>J</i> = 7.4 Hz)	28.4
12	1.83-1.76 (2H, m)	23.5
13	0.99 (3H, t, <i>J</i> = 7.4 Hz)	14.2
14	-	122.9
15	8.34 (1H, d, <i>J</i> = 2.3 Hz)	129.7
16	-	139.2
17	7.94 (1H, dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz)	131.2
18	7.21 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz)	113.4
19	-	159.5
20	4.15 (2H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz)	72.0
21	1.89-1.83 (2H, m)	23.4
22	1.05 (3H, t, <i>J</i> = 7.4 Hz)	10.9



dithiopropylcarbodenafil

Exact Mass: 498.2236

Fig. 7 Chemical structure of dithiopropylcarbodenafil

Table 8 NMR data of dithiopropylcarbodenafil
(Chloroform-*d*, 500 MHz for ^1H , 125 MHz for ^{13}C)

No.	δ_{H}	δ_{C}
1	-	-
2	-	-
3	-	146.2
4	-	-
5	-	147.0
6	12.61 (1H, br-s)	-
7	-	171.7
8	-	132.3
9	-	134.1
10	4.53 (3H, s)	39.4
11	2.93 (2H, t, $J = 7.5$ Hz)	27.6
12	1.86 (2H, sextet, $J = 7.5$ Hz)	22.3
13	1.01 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)	14.1
14	-	136.3
15	8.42 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)	128.1
16	-	118.4
17	7.57 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz)	131.7
18	7.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)	113.0
19	-	156.9
20	4.35 (2H, q, $J = 7.0$ Hz)	66.0
21	1.70 (3H, t, $J = 7.0$ Hz)	14.8
22	-	198.8
23	-	-
24	3.71 (2H, br s)	52.3
25	2.52 (2H, t, $J = 4.7$ Hz)	53.5
26	-	-
27	2.69 (2H, br s)	52.6
28	4.49 (2H, br s)	49.8
29	2.38 (2H, t, $J = 7.5$ Hz)	60.1
30	1.54 (2H, sextet, $J = 7.5$ Hz)	20.0
31	0.93 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)	11.8

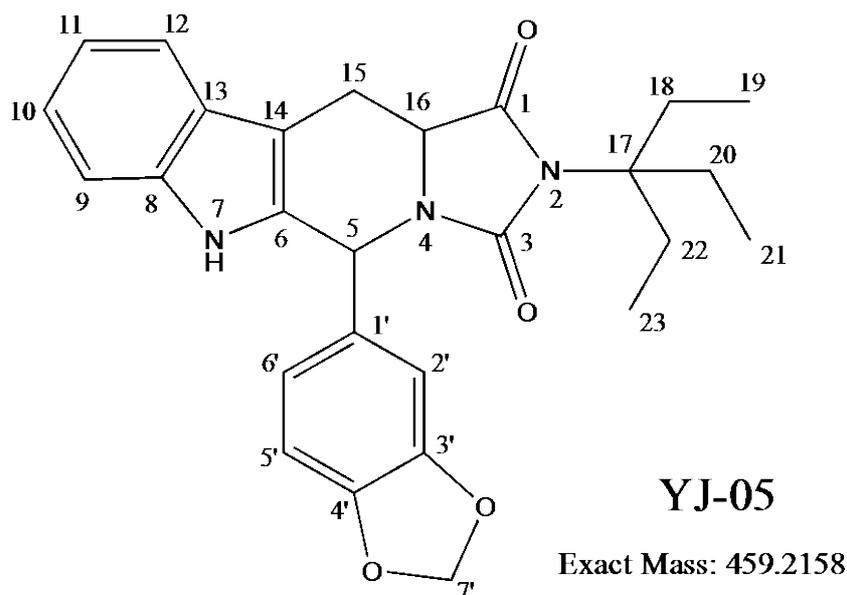


Fig. 8 Chemical structure of YJ-05

Table 9 NMR data of YJ-05
(DMSO-*d*₆, 500 MHz for ¹H, 125 MHz for ¹³C)

No.	δ_{H}	δ_{C}
1	-	179.4
2	-	-
3	-	168.6
4	-	-
5	5.58 (1H, s)	54.8
6	-	136.4
7	-	-
8	-	136.6
9	7.20 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)	111.1
10	6.98 (1H, t, $J = 7.6$ Hz)	120.8
11	6.93 (1H, t, $J = 7.6$ Hz)	118.5
12	7.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)	117.9
13	-	126.2
14	-	106.0
15	2.58 (1H, dd, $J = 13.5, 12.0$ Hz) 3.16 (1H, dd, $J = 13.5, 3.8$ Hz)	23.2
16	3.73 (1H, m)	59.5
17	-	94.1
18/20/22	3.74 (6H, m)	52.0
19/21/23	1.11 (9H, t, $J = 7.1$ Hz)	7.8
1'	-	138.3
2'	6.71 (1H, s)	106.7
3'	-	146.8
4'	-	145.6
5'	6.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)	107.7
6'	6.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)	119.4
7'	5.87, 5.93 (1H, each, s)	100.6
7 N-H	10.58 (1H, s)	-

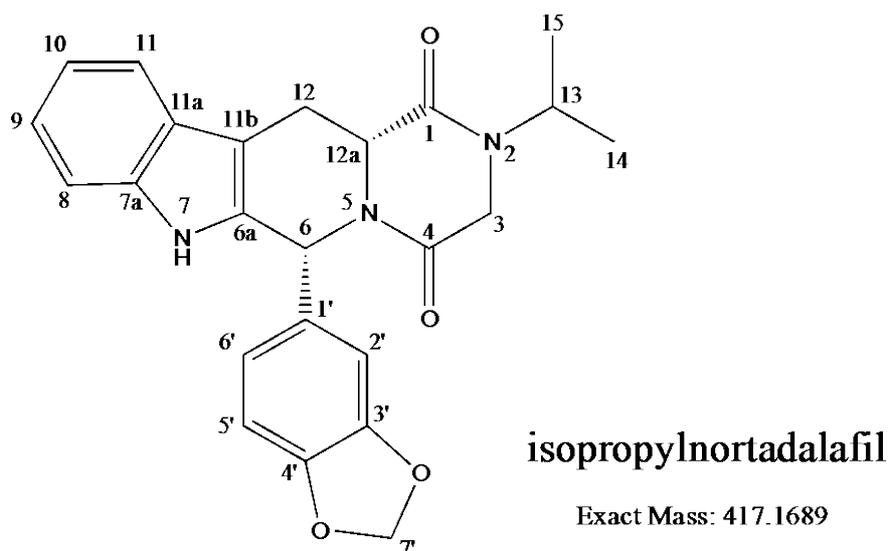


Fig. 9 Chemical structure of isopropyl nortadalafil

Table 10 NMR data of YJ-05
(DMSO-*d*₆, 600 MHz for ¹H, 150 MHz for ¹³C)

No.	δ_{H}	δ_{C}
1	4.02 (1H, d, $J = 16.8$ Hz)	167.5
2	-	-
3	3.90 (1H, d, $J = 16.9$ Hz)	44.1
4	-	166.4
5	-	-
6	6.28 (1H, s)	56.0
6a	-	134.0
7	10.19 (1H, s)	-
7a	-	136.8
8	7.31 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)	111.2
9	7.11-7.00 (1H, m)	121.5
10	7.11-1.00 (1H, m)	119.1
11	7.58 (1H, d, $J = 7.5$ Hz)	118.1
11a	-	126.4
11b	-	105.7
12	3.59 (1H, dd, $J = 15.9, 4.9$ Hz)	22.9
	3.11 (1H, dd, $J = 15.9, 11.6$ Hz)	
12a	4.40 (1H, dd, $J = 11.2, 4.5$ Hz)	56.0
13	4.79 (1H, m)	44.0
14	1.18 (1H, d, $J = 6.9$ Hz)	18.6
15	1.16 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)	18.4
1'	-	137.0
2'	6.82 (1H, s)	107.2
3'	-	147.6
4'	-	146.7
5'	6.68 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)	107.8
6'	6.81 (1H, d, $J = 1.7$ Hz)	119.9
7'	5.89 (2H, d, $J = 8.3$ Hz)	101.1

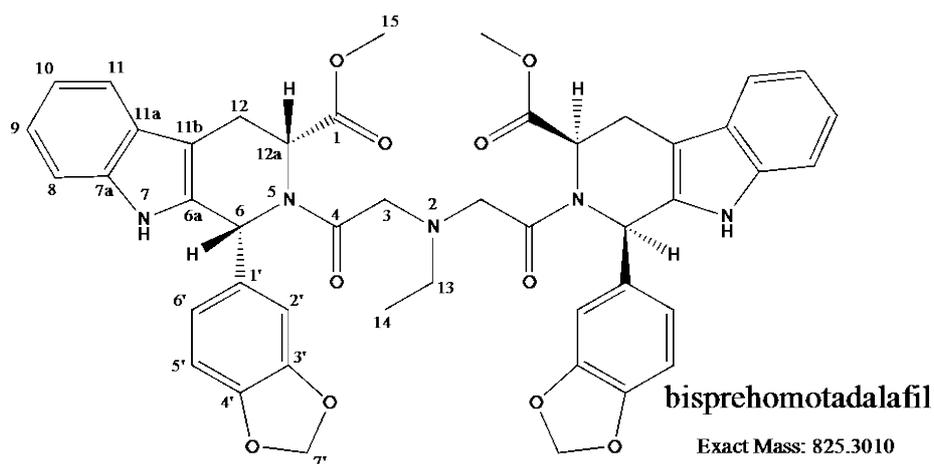
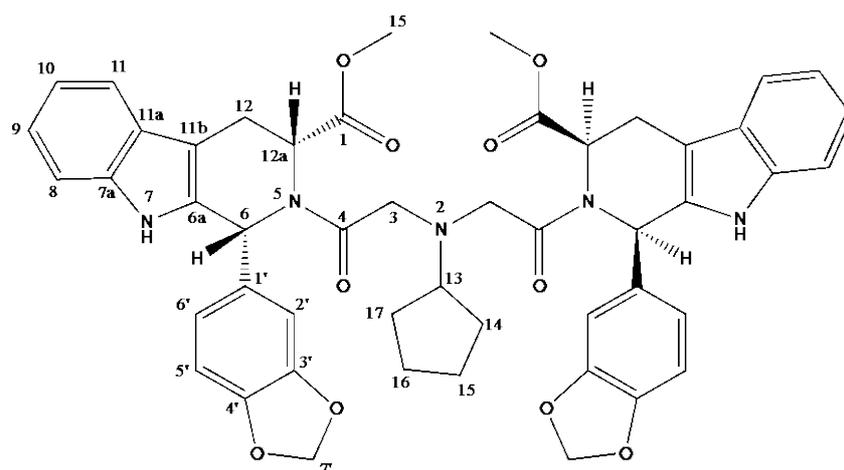


Fig. 10 Revised chemical structure of bisprehomotadalafil

Table 11 NMR data of bisprehomotadalafil
(DMSO- d_6 , 600 MHz for ^1H , 150 MHz for ^{13}C)

No.	δ_{H}	δ_{C}
1	-	171.0
2	-	-
3	3.35 (2H, d, $J=14.1$ Hz) 3.80 (2H, d, $J=14.5$ Hz)	57.5
4	-	170.5
5	-	-
6	6.82 (2H, s)	51.4
6a	-	130.1
7	7.73 (2H, s)	-
7a	-	136.6
8	7.25 (2H, d, $J=7.8$ Hz)	110.0
9	7.18 (2H, t, $J=7.3$ Hz)	122.4
10	7.13 (2H, t, $J=7.4$ Hz)	119.7
11	7.54 (2H, d, $J=7.9$ Hz)	118.6
11a	-	126.4
11b	-	107.8
12	3.08 (2H, dd, $J=15.4, 6.7$ Hz) 3.64 (2H, d, $J=15.7$ Hz)	21.5
12a	5.62 (2H, s)	52.1
13	2.69-2.63 (1H, m) 2.79 (1H, br-s)	49.3
14	1.07 (3H, s)	11.9
15	3.17 (6H, s)	52.0
1'	-	133.5
2'	6.88 (2H, s)	110.1
3'	-	147.5
4'	-	147.1
5'	6.60 (2H, d, $J=7.9$ Hz)	107.5
6'	6.55 (2H, d, $J=7.5$ Hz)	122.9
7'	5.86 (4H, s)	101.0



bisprecyclopentyltadalafil

Exact Mass: 865.3323

Fig. 11 Revised chemical structure of bisprecyclopentyltadalafil

Table 12 NMR data of bisprehomotadalafil
(DMSO-*d*₆, 600 MHz for ¹H, 150 MHz for ¹³C)

No.	δ_{H}	δ_{C}
1	-	172.3
2	-	-
3	3.52 (2H, d, $J=14.7$ Hz) 3.97 (2H, d, $J=14.7$ Hz)	57.1
4	-	171.6
5	-	-
6	6.90 (2H, s)	51.8
6a	-	131.5
7	9.89 (2H, s)	-
7a	-	137.8
8	7.34 (2H, d, $J=8.0$ Hz)	112.0
9	7.12 (2H, t, $J=7.4$ Hz)	122.6
10	7.06 (2H, t, $J=7.4$ Hz)	119.8
11	7.56 (2H, d, $J=7.7$ Hz)	119.0
11a	-	127.6
11b	-	108.3
12	3.61 (2H, d, $J=15.8$ Hz)	22.1
12a	6.16 (2H, s)	52.6
13	3.41-3.30 (1H, m)	64.8
14		30.5
15	1.64-1.36 (6H, m), H-14a, 17a, 15ab, 16ab overlapped	24.5
16	H14b, 17b overlapped (2H, s)	24.3
17		27.4
1'	-	135.5
2'	6.85 (2H, s)	110.6
3'	-	148.2
4'	-	147.8
5'	6.68 (2H, d, $J=8.0$ Hz)	108.1
6'	6.53 (2H, d, $J=7.9$ Hz)	123.6
7'	5.94 (4H, d, $J=4.2$ Hz)	101.9