

薬食監麻発 0605 第 2 号
平成 27 年 6 月 5 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 薬務主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長
(公 印 省 略)

医薬品迅速分析法について

近年、強壮効果を標ぼうしているいわゆる健康食品中に勃起不全治療に使用されるホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬であるシルденаフィル、バルденаフィル、タダラフィル及びそれらの類似体を含有するいわゆる健康食品（無承認無許可医薬品）の存在が多数確認されている。

今般、シルденаフィル等を添加されたいわゆる健康食品（無承認無許可医薬品）による健康被害を未然に防止するために、別紙のとおり、いわゆる健康食品中のジオキソホンデナフィル等の迅速分析法を作成したので、貴管下関係業者に対する監視指導にあたり活用されたい。



医薬品迅速分析法について

-ジオキソホンデナフィル、クロロデナフィル、ヒドロキシクロロデナフィル、N-ジメチル
アミノエチルスルフォシルデナフィルの迅速分析法-

-ホンデナフィル、ジメチルアセチルデナフィル、アセチルバルデナフィルの迅速分析法-

-ホモチオデナフィル、チオアイルデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィルの迅速分析
法-

-ムタプロデナフィルの迅速分析法-

ジオキソホンデナフィル、クロロデナフィル、ヒドロキシクロロデナフィル、N-ジメチルアミノエチルスルフォシルデナフィルの迅速分析法

国立医薬品食品衛生研究所 生薬部

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。医薬品及び医薬品成分の構造を一部改変した構造を持つ成分は、健康食品の外箱やラベルには当該成分の記載は無く、添加の有無を調べるためには当該成分の分析が必要となる。その中で、平成26年度にジオキソホンデナフィル、クロロデナフィル、ヒドロキシクロロデナフィル、N-ジメチルアミノエチルスルフォシルデナフィルの原薬が個人輸入されている事例があり、強壯効果を高めるため健康食品に添加され販売されるおそれがある。本化合物は、それらの構造から勃起不全（ED）治療薬であるシルデナフィルと同様にPDE5阻害活性を有すると考えられる。そこで、LC/MSによる迅速分析法を検討した。4種化合物の構造式を参考資料1-1、UVスペクトルを参考資料1-2、LC/MSクロマトグラムを参考資料1-3、それぞれのマスフラグメントを参考資料1-4に示した。参考として、同一のLC/MS条件下での主なED治療薬及びそれらの構造類似体標準試料の各種LC/MSクロマトグラムを参考資料1-5に示した。

ジオキソホンデナフィル、クロロデナフィル、ヒドロキシクロロデナフィル、N-ジメチルアミノエチルスルフォシルデナフィルの分析法

分析試料* 錠剤：乳鉢で粉碎及び均一化した試料 20 mg、カプセル剤：内容物 20 mg、粉末等：20 mg、液体：200 μ L

1-1. 定性分析 分析試料に 1 %ギ酸水溶液/アセトニトリル (1/4) 2 mLを加え、超音波下 5 分間抽出を行う。次いで遠心分離 (1500 rpm程度、3 分間) を行い、上澄液 1 mLをとり、LC/MS分析条件の初期移動相 1 mL を加え、膜ろ過を行い試料溶液とする。試料溶液の 1 μ LをLC/MSに注入し、分析 (SCANモード) を行う。別に分析した標準試料と保持時間、UVスペクトル及びマススペクトルを比較検討する。

1-2. 定量分析 ** 10 mLのメスフラスコに、分析試料、内部標準溶液 (クエン酸シルデナフィルの 1 mg/mLメタノール溶液、IS) 100 μ L及びメタノール 5 mLを加え、超音波下 5 分間抽出を行う。水で10 mLに定容した後、膜ろ過を行い試料溶液とする。試料溶液の 5 μ LをLC/MSに注入し、分析 (SIMモード) を行う。別に分析した標準試料より作成した検量線から、定量を行う。

LC/MS条件

LC条件

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

移動相A液：5 mMギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3.5)

移動相B液：アセトニトリル

グラジエント条件 (A液/B液) : 80/20 (0-3 min) - 45/55 (13-20 min) - 25/75 (30-50 min)

流速：0.3 mL/min

カラム恒温槽温度：40 $^{\circ}$ C

検出器：フォトダイオードアレイ検出器 (モニター波長 290 nm)

注入量：1 μ L

MS条件

イオン化法：ESIポジティブモード

乾燥ガス流量：800 L/hr

コーンガス流量：50 L/hr

乾燥ガス温度：450 °C

キャピラリー電圧：3000 V

コーン電圧：60、100V (1-50 min)

SCANモード（定性分析）：m/z 100 - 800

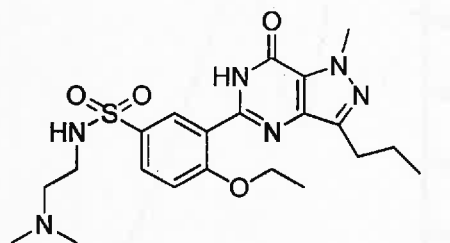
SIMモード（定量分析）：m/z 389、391、463、495、475（内部標準物質）

* 分析試料の総量が少ない製品については、試料採取量を減らす。

** 定性分析において、概算の含有量を算出し、①試料採取量を増減する②抽出溶液の量を増減する③試料溶液を希釈する、の3方法を適宜用いて、LC/MSに注入する溶液の検出化合物濃度が検量線の範囲内になるよう調製する。

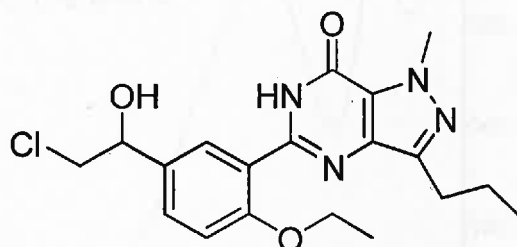
参考資料

資料1-1 ジオキソホンデナフィル、クロロデナフィル、ヒドロキシクロロデナフィル、N-ジメチルアミノエチルスルフォシルデナフィルの構造式



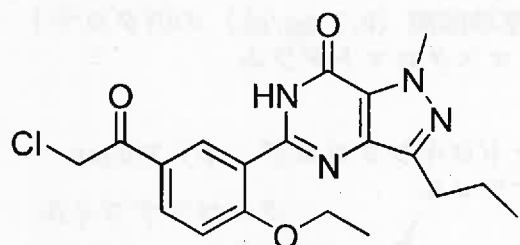
N-dimethylaminoethylsulphosildenafil

$C_{21}H_{30}N_6O_4S$ MW 462.57



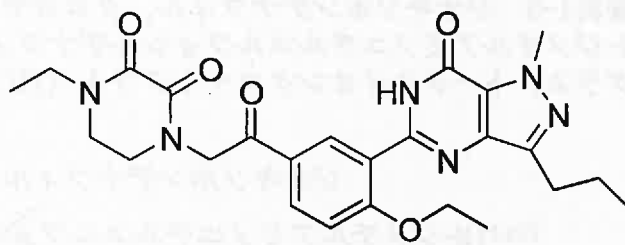
Hydroxychlorodenafile

$C_{19}H_{23}ClN_4O_3$ MW 390.86



Chlorodenafile

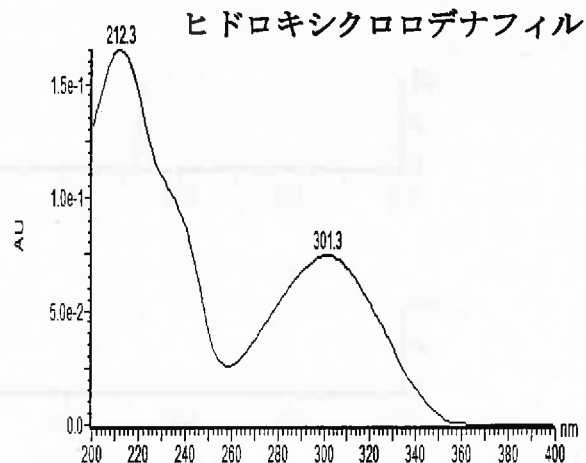
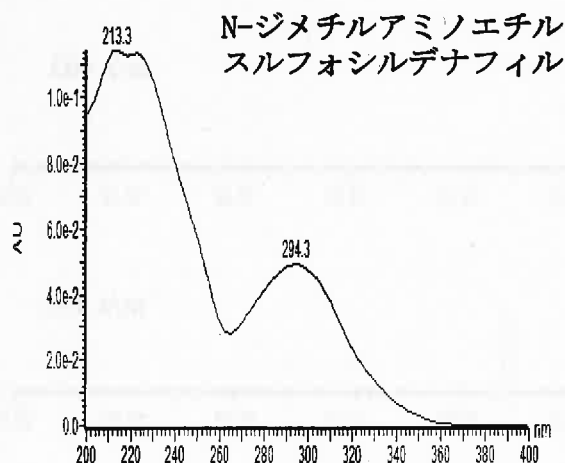
$C_{19}H_{21}ClN_4O_3$ MW 388.85

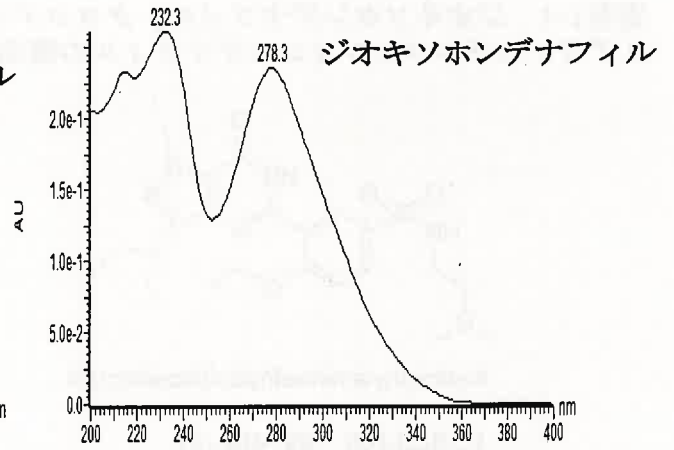
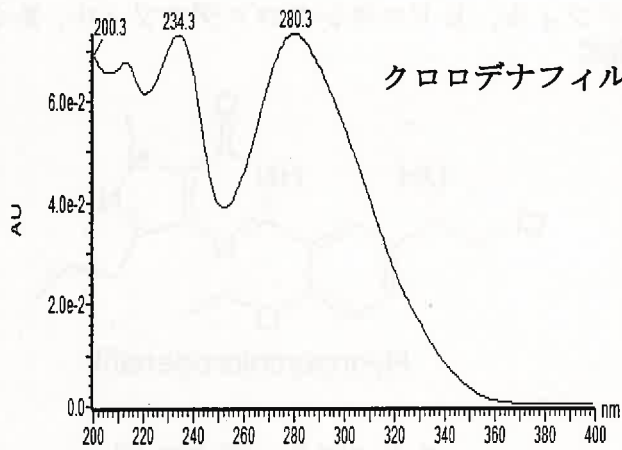


Dioxohongdenafile

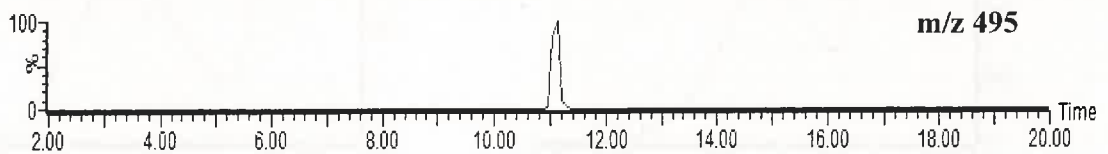
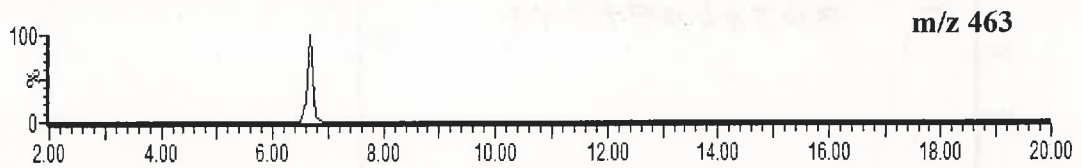
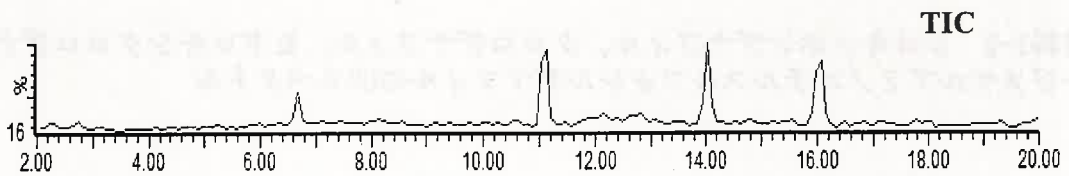
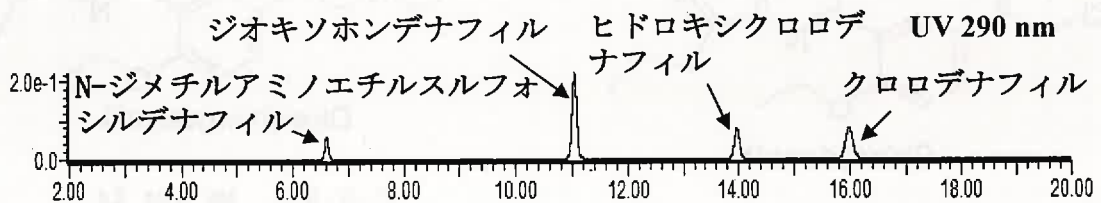
$C_{25}H_{30}N_6O_5$ MW 494.54

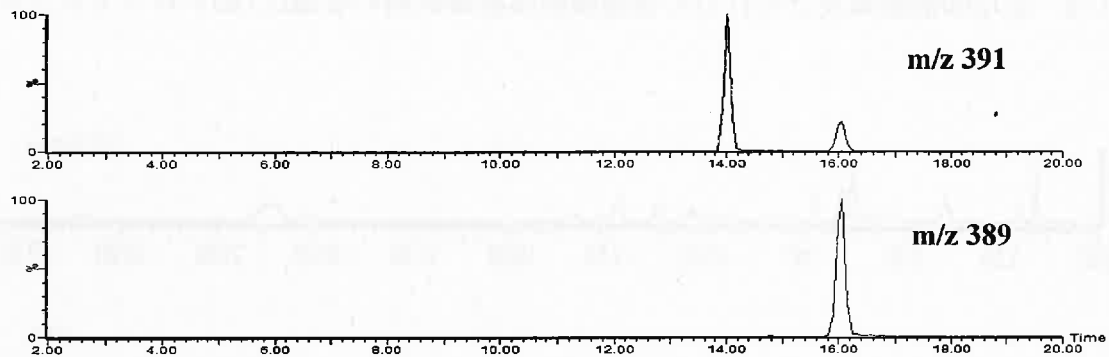
資料1-2 ジオキソホンデナフィル、クロロデナフィル、ヒドロキシクロロデナフィル、N-ジメチルアミノエチルスルフォシルデナフィルのUVスペクトル





資料1-3 ジオキソホンデナフィル、クロロデナフィル、ヒドロキシクロロデナフィル、N-ジメチルアミノエチルスルフォシルデナフィル標準溶液 (0.1 mg/mL) のUVクロマトグラム、トータルイオンクロマトグラム (TIC)、マスキングクロマトグラム

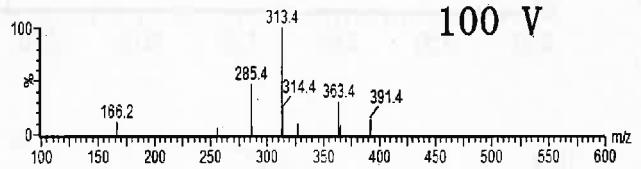
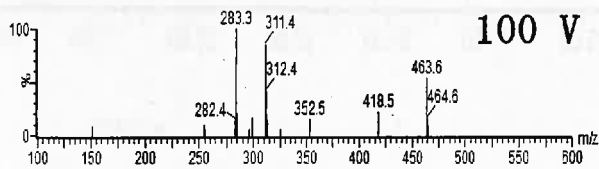
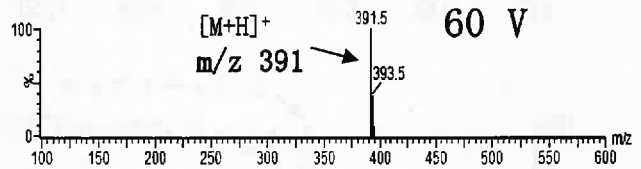
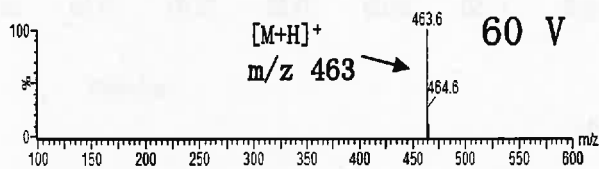




資料1-4 ジオキソホンデナフィル、クロロデナフィル、ヒドロキシクロロデナフィル、N-ジメチルアミノエチルスルフォシルデナフィル標準溶液のマススペクトル [コーン電圧60V (上段)、100V (下段)]

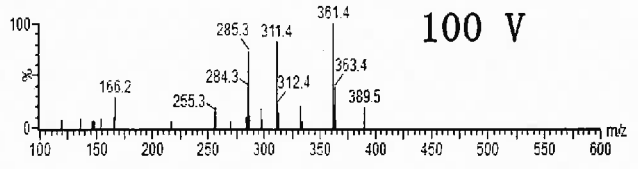
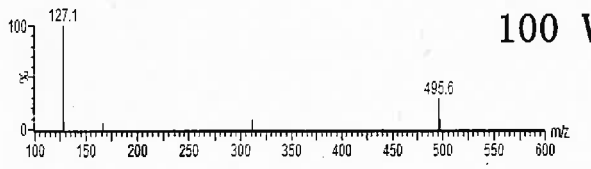
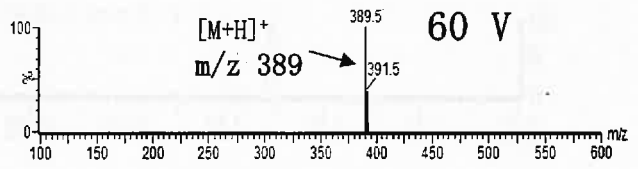
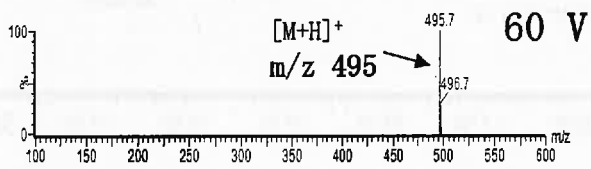
N-ジメチルアミノエチルスルフォシルデナフィル

ヒドロキシクロロデナフィル

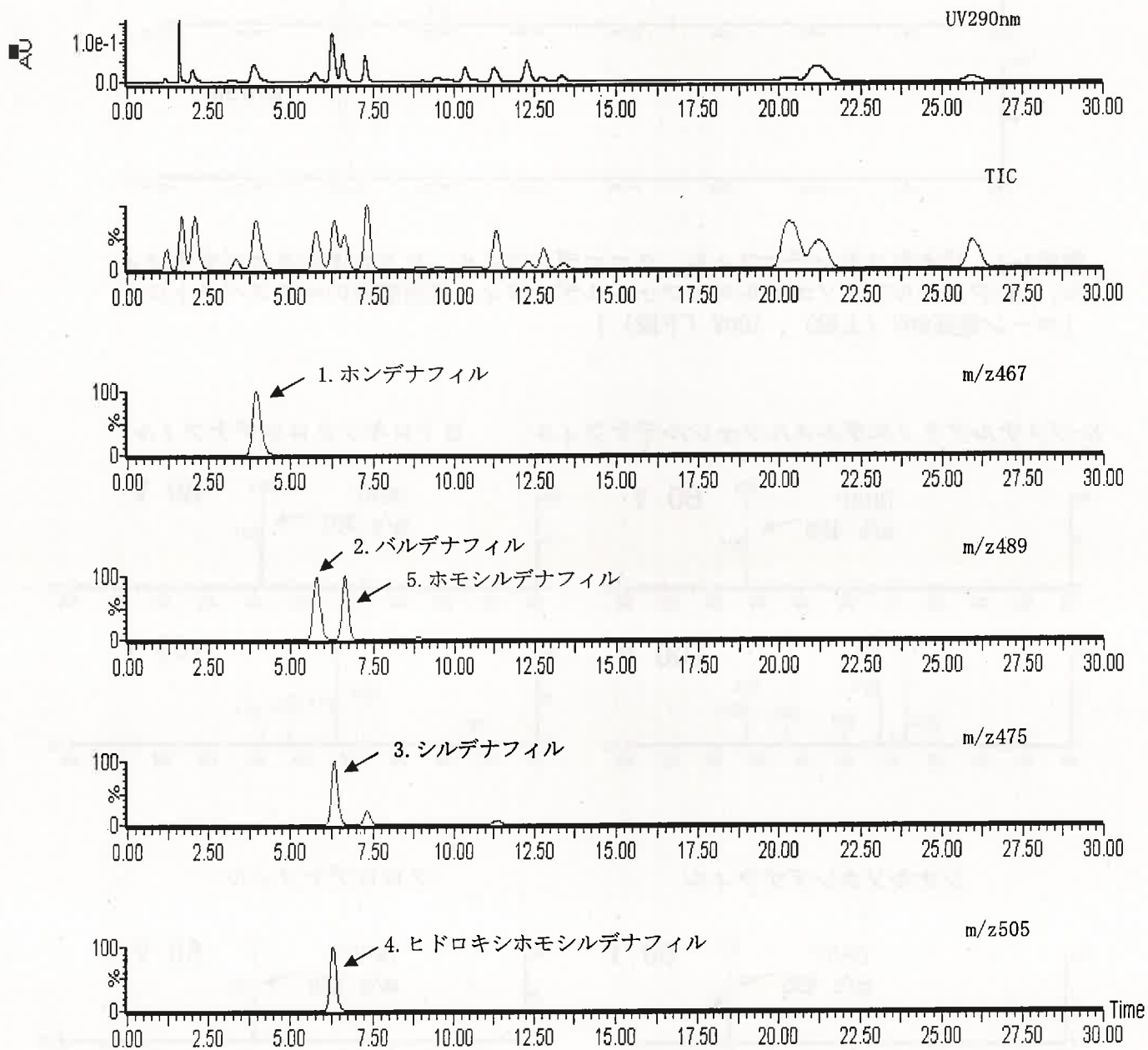


ジオキソホンデナフィル

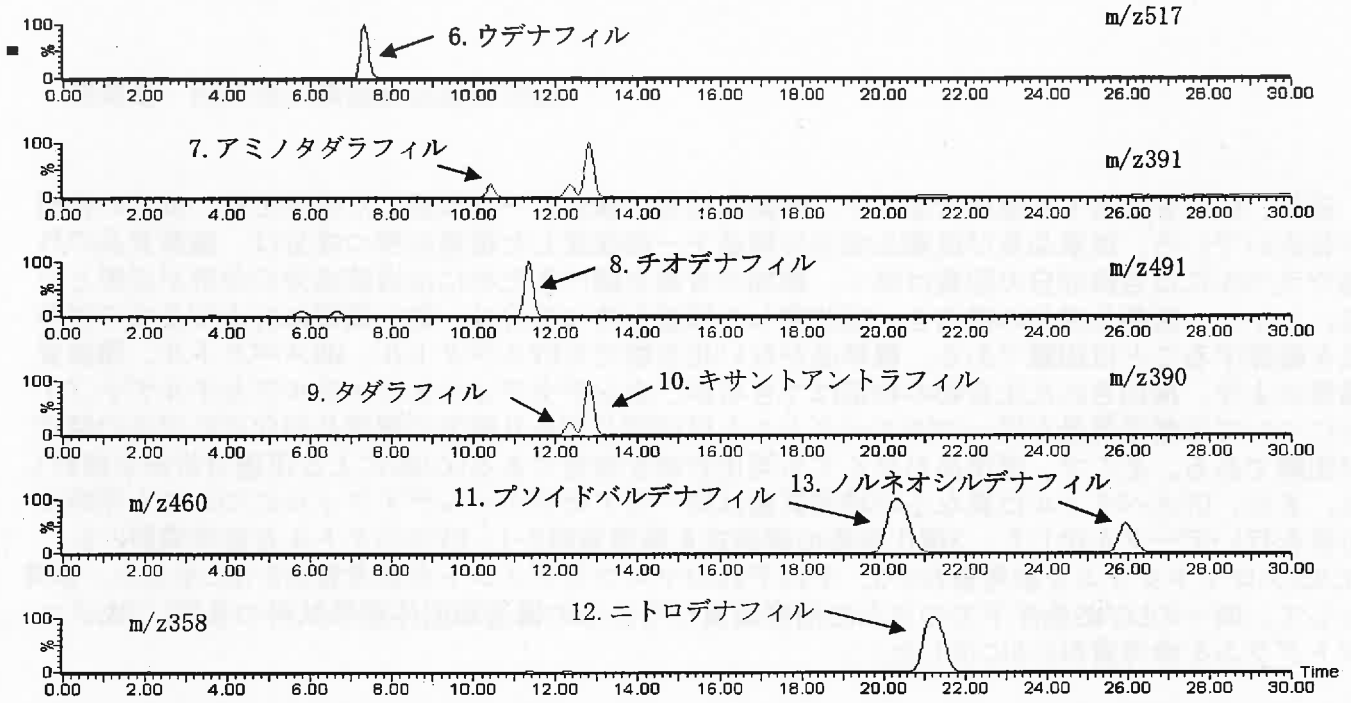
クロロデナフィル



資料1-5 主なED治療薬及びそれらの構造類似体標準試料の各種LC/MSクロマトグラム (1)



資料1-5 主なED治療薬及びそれらの構造類似体標準試料の各種LC/MSクロマトグラム (2)



ホンデナフィル、ジメチルアセチルデナフィル、アセチルバルデナフィルの迅速分析法

国立医薬品食品衛生研究所 生薬部

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。医薬品及び医薬品成分の構造を一部改変した構造を持つ成分は、健康食品の外箱やラベルには当該成分の記載は無く、添加の有無を調べるためには当該成分の分析が必要となる。しかし、医薬品成分の構造を一部改変した構造を持つ成分は、数十種類におよび全ての標準品を確保することは困難である。標準品がない化合物でもUVスペクトル、MSスペクトル、精密質量等により、検出された化合物の特定はできるが、ホンデナフィルとジメチルアセチルデナフィルについては精密質量が同一でUVスペクトルもほぼ同じであり両方の標準品がなければその特定は困難である。そこで、標準品がなくても両化合物を特定できるLC/MSによる迅速分析法を検討した。また、UVスペクトルは異なるが精密質量は同一のアセチルバルデナフィルについても同時に分析を行いデータを示した。3種化合物の構造式を参考資料2-1、UVスペクトルを参考資料2-2、LC/MSクロマトグラムを参考資料2-3、それぞれのマスフラグメントを参考資料2-4に示した。参考として、同一のLC/MS条件下での主なED治療薬及びそれらの構造類似体標準試料の各種LC/MSクロマトグラムを参考資料2-5に示した。

ホンデナフィル、ジメチルアセチルデナフィル、アセチルバルデナフィルの分析法

分析試料* 錠剤：乳鉢で粉碎及び均一化した試料 200 mg、カプセル剤：内容物 200 mg、
粉末等：200 mg、液体：200 μ L

1-1. 定性分析 分析試料に 1 %ギ酸水溶液/アセトニトリル (1/4) 2 mLを加え、超音波下 5 分間抽出を行う。次いで遠心分離 (1500 rpm程度、3 分間) を行い、上澄液 1 mLをとりアセトニトリル/5 mMギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3.5) 25/75 1 mLを加え、膜ろ過を行い試料溶液とする。試料溶液の 1 μ LをLC/MSに注入し、分析 (SCANモード) を行う。別に分析した標準試料と保持時間、UVスペクトル及びマススペクトルを比較検討する。

1-2. 定量分析 ** 10 mLのメスフラスコに、分析試料、内部標準溶液 (クエン酸シルデナフィルの 1 mg/mLメタノール溶液、IS) 100 μ L及びメタノール 5 mLを加え、超音波下 5 分間抽出を行う。水で10 mLに定容した後、膜ろ過を行い試料溶液とする。試料溶液の 5 μ LをLC/MSに注入し、分析 (SIMモード) を行う。別に分析した標準試料より作成した検量線から、定量を行う。

LC/MS条件

LC条件

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

移動相A液：5 mM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

グラジエント条件 (A液/B液) : 80/20 (0-3 min) - 45/55 (13-20 min) - 25/75 (30-50 min)

流速：0.3 mL/min

カラム恒温槽温度：40 $^{\circ}$ C

検出器：フォトダイオードアレイ検出器 (モニター波長 290 nm)

注入量：1 μ L

MS条件

イオン化法：ESIポジティブモード

乾燥ガス流量：800 L/hr
コーンガス流量：50 L/hr
乾燥ガス温度：400 °C
キャピラリー電圧：3000 V
コーン電圧：60、100、140 V (1-50 min)
SCANモード（定性分析）：m/z 100 - 1200
SIMモード（定量分析）：m/z 467、m/z 475（内部標準）

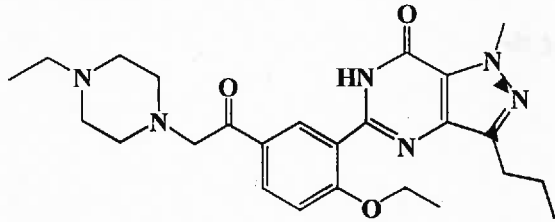
* 分析試料の総量が少ない製品については、試料採取量を1/10に減らす。

** 定性分析において、概算の含有量を算出し、①試料採取量を増減する②抽出溶液の量を増減する③試料溶液を希釈する、の3方法を適宜用いて、LC/MSに注入する溶液の検出化合物濃度が検量線の範囲内になるよう調製する。

本分析法の条件化、ホンデナフィルは7.4分、ジメチルアセチルデナフィルは7.7分に溶出し、コーン電圧100Vでの測定にて、そのマススペクトル中にホンデナフィルではm/z 396のピーク、ジメチルアセチルデナフィルではm/z 410のピークが認められ、標準品が無い場合でも、両化合物を特定できる。ホンデナフィルのマススペクトルでは他のコーン電圧でもm/z 410のピークはほとんど認められない。

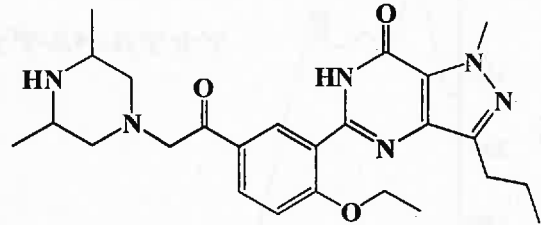
参考資料

資料2-1 ホンデナフィル、ジメチルアセチルデナフィル、アセチルバルデナフィルの構造式



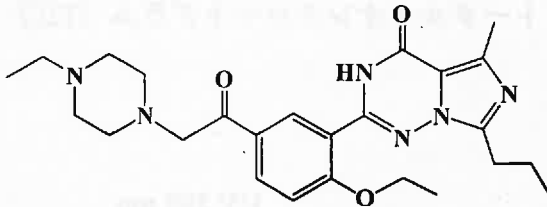
ホンデナフィル

$C_{25}H_{34}N_6O_3$ MW 466.5759



ジメチルアセチルデナフィル

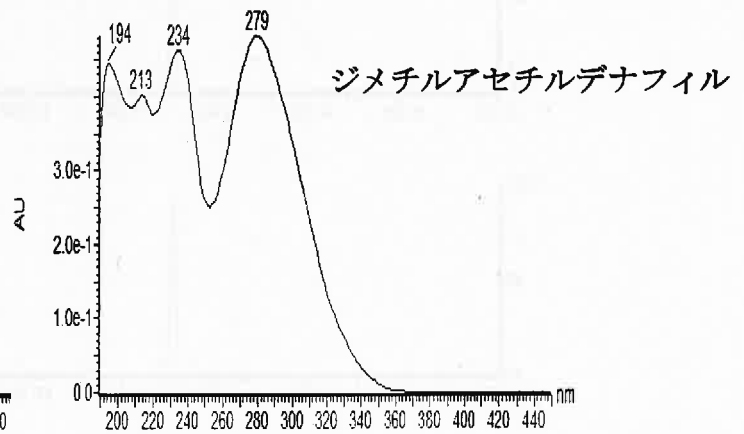
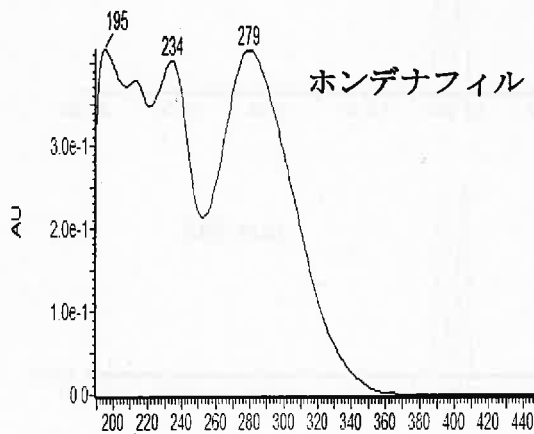
$C_{25}H_{34}N_6O_3$ MW 466.5759

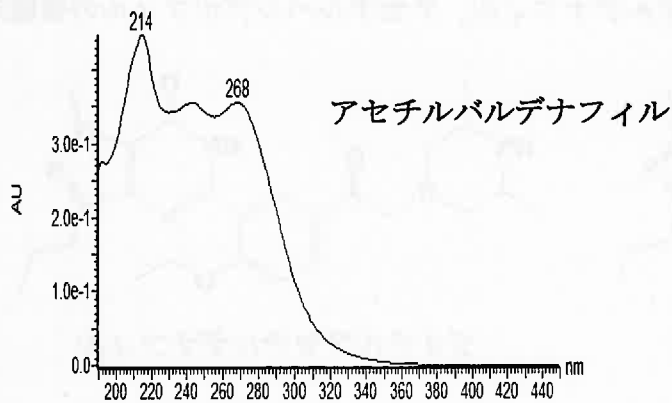


アセチルバルデナフィル

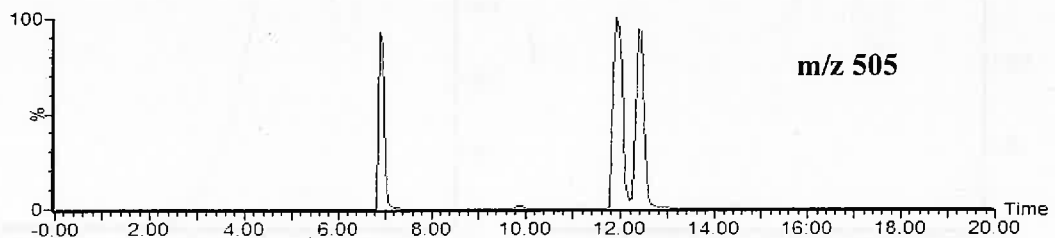
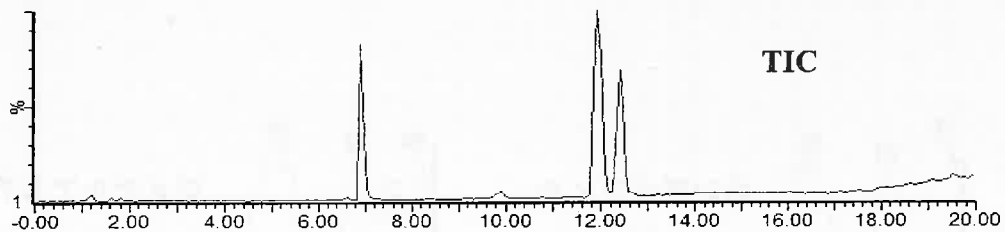
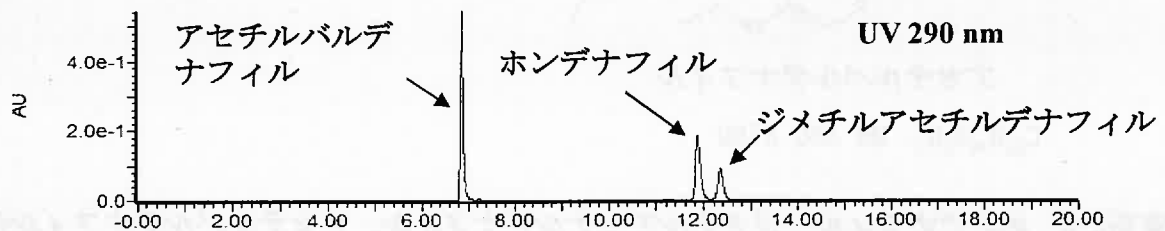
$C_{25}H_{34}N_6O_3$ MW 466.5759

資料2-2 ホンデナフィル、ジメチルアセチルデナフィル、アセチルバルデナフィルのUVスペクトル

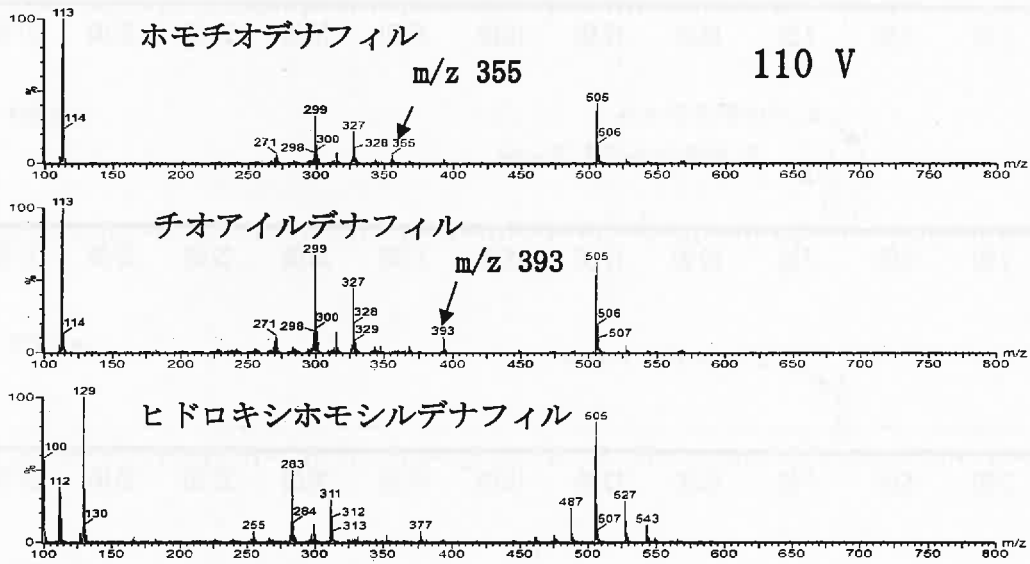
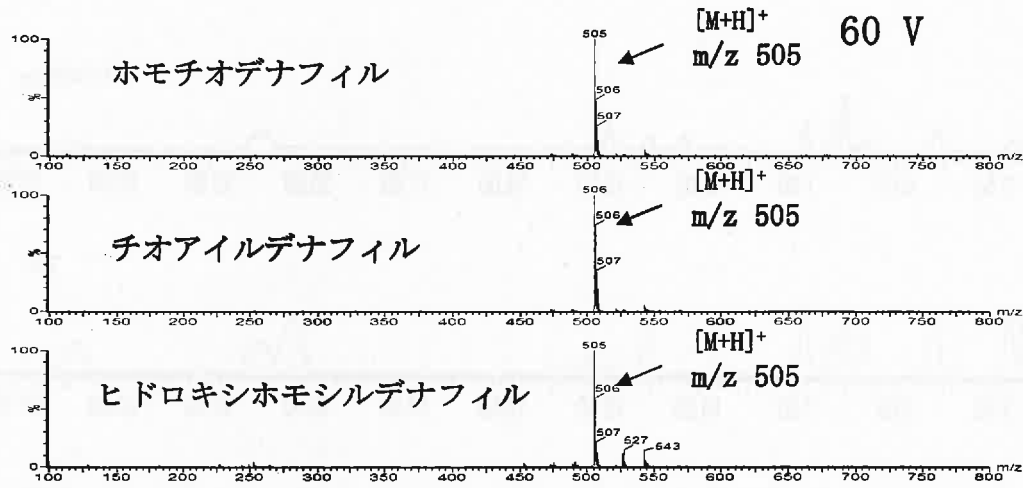




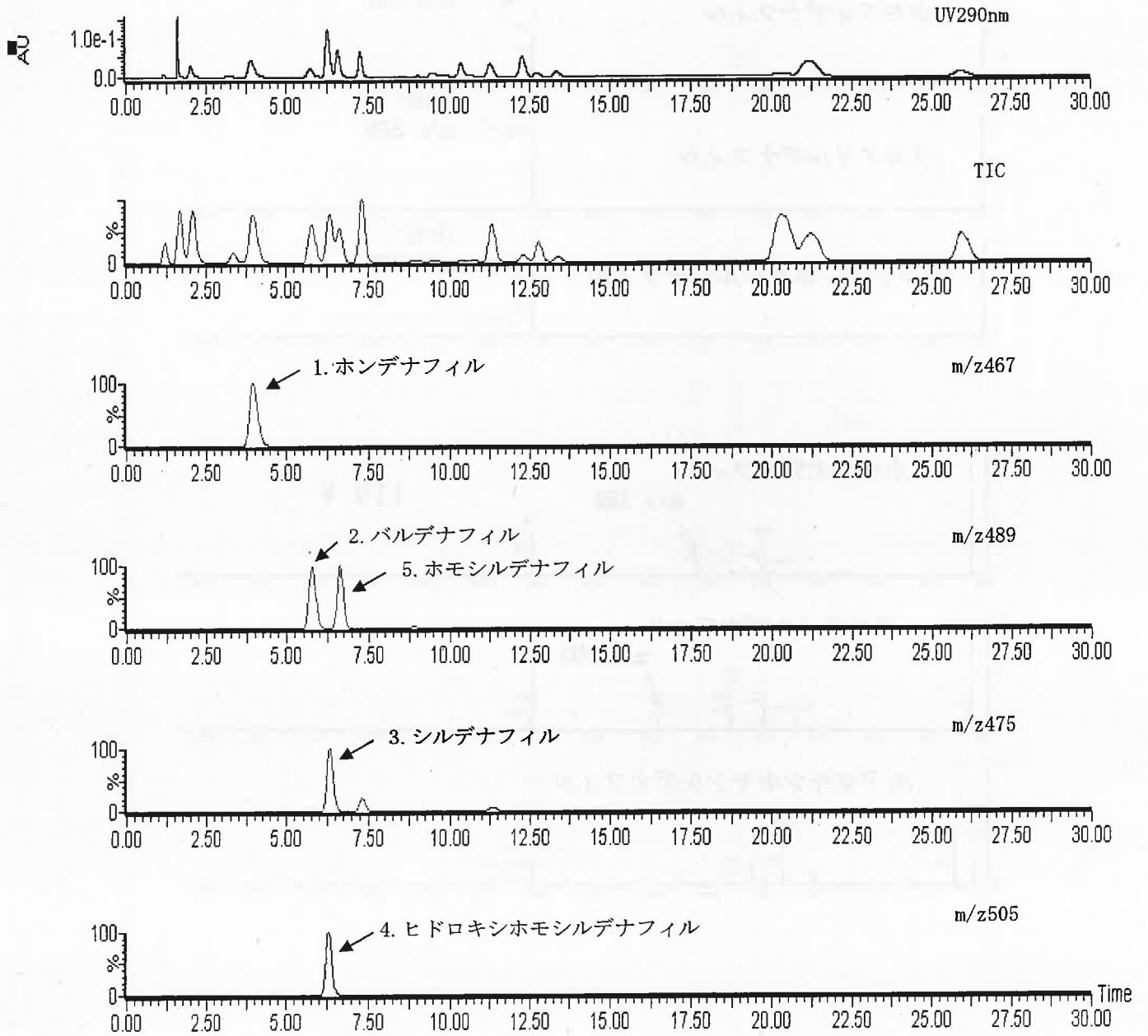
資料2-3 ホンデナフィル、ジメチルアセチルデナフィル、アセチルバルデナフィル標準溶液 (0.05 mg/mL) のUVクロマトグラム、トータルイオンクロマトグラム (TIC)、マスクロマトグラム



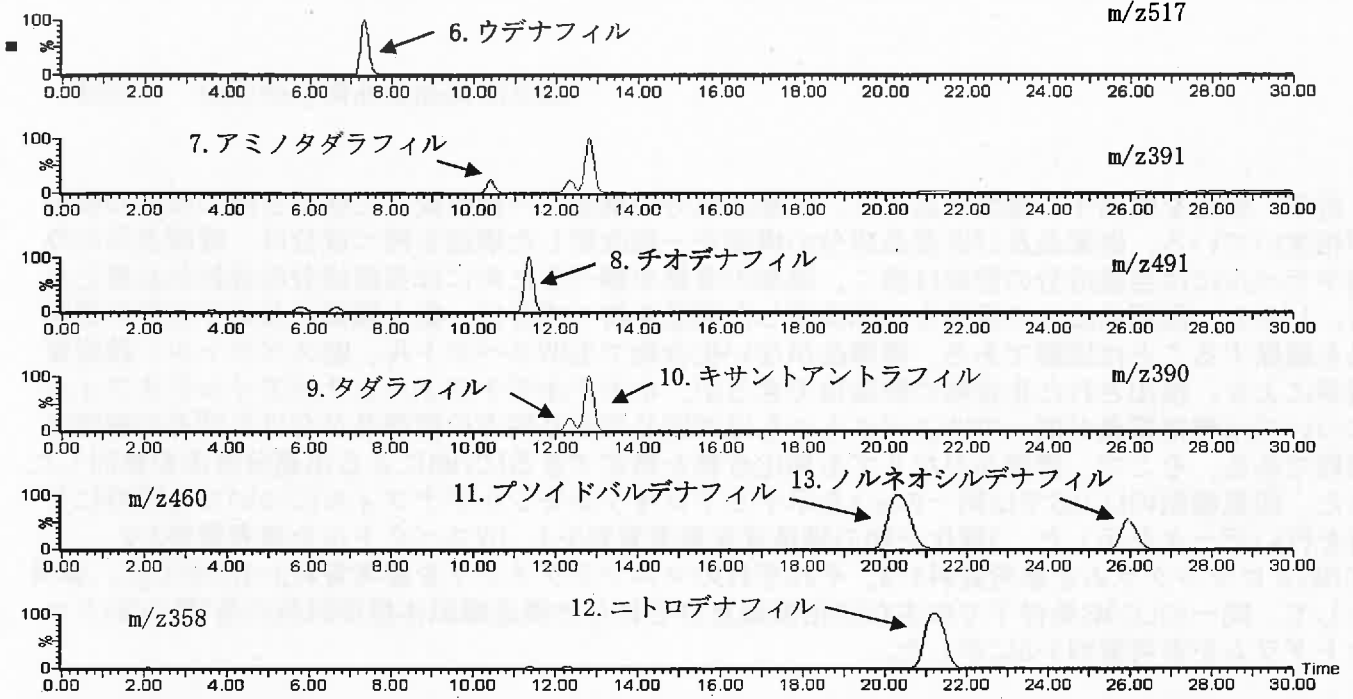
資料2-4 ホモチオデナフィル、チオアイルデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィル標準試料のマススペクトル [コーン電圧60V (上段)、110V (下段)]



資料2-5 主なED治療薬及びそれらの構造類似体標準試料の各種LC/MSクロマトグラム (1)



資料2-5 主なED治療薬及びそれらの構造類似体標準試料の各種LC/MSクロマトグラム (2)



ホモチオデナフィル、チオアイルデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィルの迅速分析法

国立医薬品食品衛生研究所 生薬部

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。医薬品及び医薬品成分の構造を一部改変した構造を持つ成分は、健康食品の外箱やラベルには当該成分の記載は無く、添加の有無を調べるためには当該成分の分析が必要となる。しかし、医薬品成分の構造を一部改変した構造を持つ成分は、数十種類におよび全ての標準品を確保することは困難である。標準品がない化合物でもUVスペクトル、MSスペクトル、精密質量等により、検出された化合物の特定はできるが、ホモチオデナフィルとチオアイルデナフィルについては精密質量が同一でUVスペクトルもほぼ同じであり両方の標準品がなければその特定は困難である。そこで、標準品がなくても両化合物を特定できるLC/MSによる迅速分析法を検討した。また、四重極型のLC/MSでは同一の m/z を示すヒドロキシホモシルデナフィルについても同時に分析を行いデータを示した。3種化合物の構造式を参考資料3-1、UVスペクトルを参考資料3-2、LC/MSクロマトグラムを参考資料3-3、それぞれのマスフラグメントを参考資料3-4に示した。参考として、同一のLC/MS条件下での主なED治療薬及びそれらの構造類似体標準試料の各種LC/MSクロマトグラムを参考資料3-5に示した。

ホモチオデナフィル、チオアイルデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィルの分析法

分析試料* 錠剤：乳鉢で粉碎及び均一化した試料 200 mg、カプセル剤：内容物 200 mg、
粉末等：200 mg、液体：200 μ L

1-1. 定性分析 分析試料に 1 %ギ酸水溶液/アセトニトリル (1/4) 2 mLを加え、超音波下 5 分間抽出を行う。次いで遠心分離 (1500 rpm程度、3 分間) を行い、上澄液 1 mLをとり、LC/MS分析条件の移動相A液 1 mL を加え、膜ろ過を行い試料溶液とする。試料溶液の 1 μ LをLC/MSに注入し、分析 (SCANモード) を行う。別に分析した標準試料と保持時間、UVスペクトル及びマススペクトルを比較検討する。

1-2. 定量分析 ** 10 mLのメスフラスコに、分析試料、内部標準溶液 (クエン酸シルデナフィルの 1 mg/mLメタノール溶液、IS) 100 μ L及びメタノール 5 mLを加え、超音波下 5 分間抽出を行う。水で10 mLに定容した後、膜ろ過を行い試料溶液とする。試料溶液の 5 μ LをLC/MSに注入し、分析 (SIMモード) を行う。別に分析した標準試料より作成した検量線から、定量を行う。

LC/MS条件

LC条件

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

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 (pH 3.5) 25/75

移動相B液：アセトニトリル

グラジエント条件 (A液/B液) : 100/0 (0-3 min) - 70/30 (13-20 min) - 50/50 (30-50 min)

流速：0.3 mL/min

カラム恒温槽温度：40 $^{\circ}$ C

検出器：フォトダイオードアレイ検出器 (モニター波長 290 nm)

注入量：1 μ L

MS条件

イオン化法：ESIポジティブモード

乾燥ガス流量：600 L/hr
コーンガス流量：50 L/hr
乾燥ガス温度：350 °C
キャピラリー電圧：3000 V
コーン電圧：60、110、140 V (1-50 min)
SCANモード（定性分析）：m/z 100 - 800
SIMモード（定量分析）：m/z 505

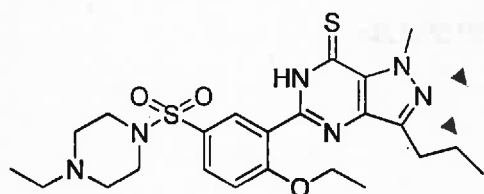
* 分析試料の総量が少ない製品については、試料採取量を1/10に減らす。

** 定性分析において、概算の含有量を算出し、①試料採取量を増減する②抽出溶液の量を増減する③試料溶液を希釈する、の3方法を適宜用いて、LC/MSに注入する溶液の検出化合物濃度が検量線の範囲内になるよう調製する。

本分析法の条件化、チオアイルデナフィルは11.9分、ホモチオデナフィルは12.4分に溶出し、コーン電圧110Vでの測定にて、そのマススペクトル中にホモチオデナフィルではm/z 355のピーク、チオアイルデナフィルではm/z 393のピークが認められ、標準品が無い場合でも、両化合物を特定できる。ホモチオデナフィルのマススペクトルでは他のコーン電圧でもm/z 393のピークはほとんど認められず、一方、チオアイルデナフィルのマススペクトルでは他のコーン電圧でもm/z 355のピークはほとんど認められない。

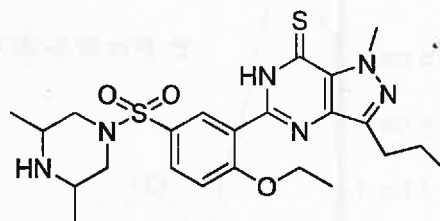
参考資料

資料3-1 ホモチオデナフィル、チオアイルデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィルの構造式



ホモチオデナフィル

$C_{23}H_{32}N_6O_3S_2$ MW 504.6686



チオアイルデナフィル

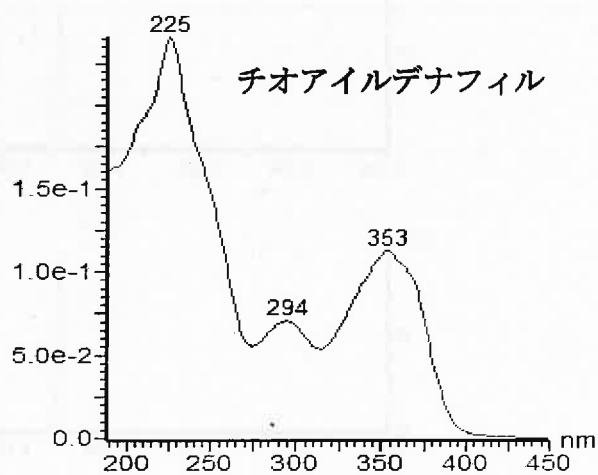
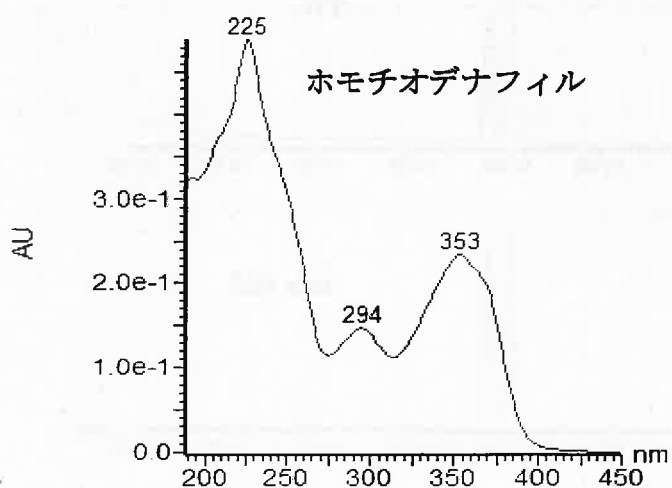
$C_{23}H_{32}N_6O_3S_2$ MW 504.6686



ヒドロキシホモシルデナフィル

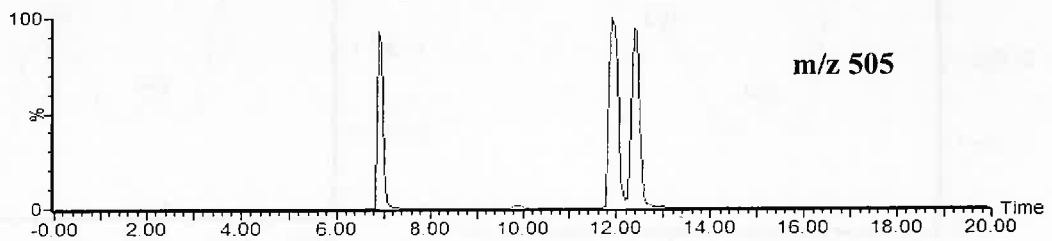
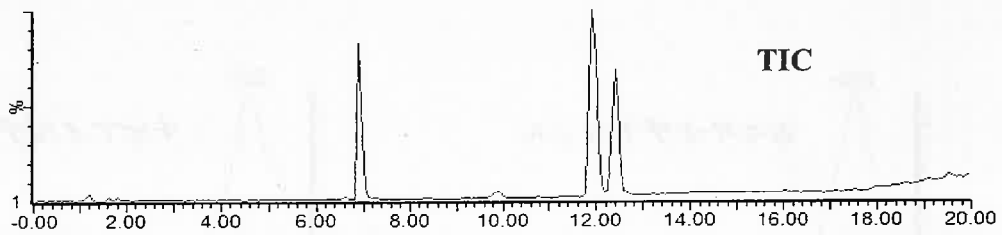
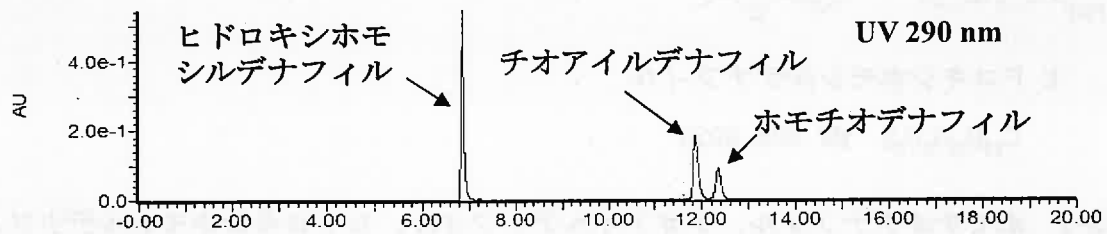
$C_{23}H_{32}N_6O_5S$ MW 504.6024

資料3-2 ホモチオデナフィル、チオアイルデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィルのUVスペクトル

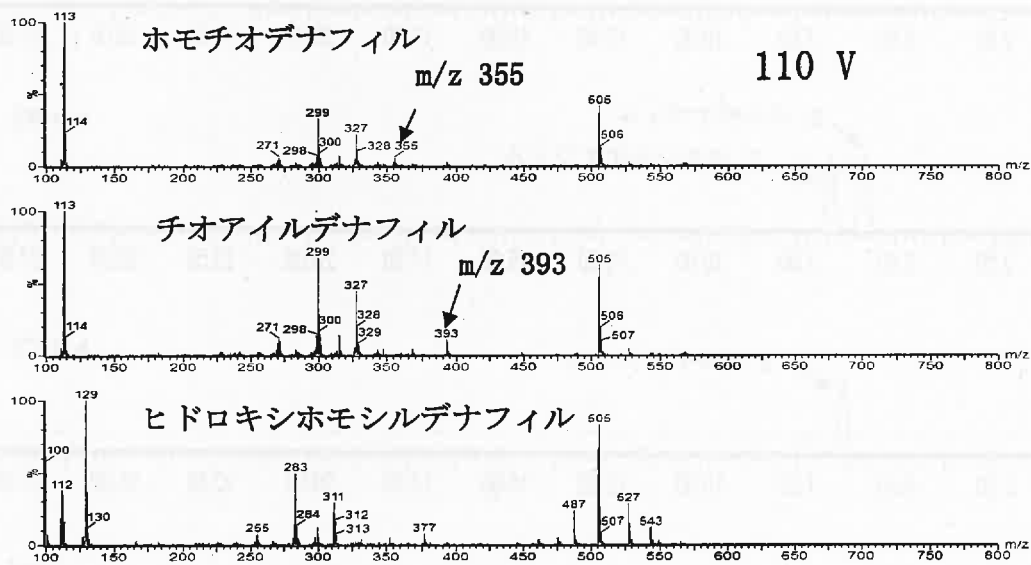
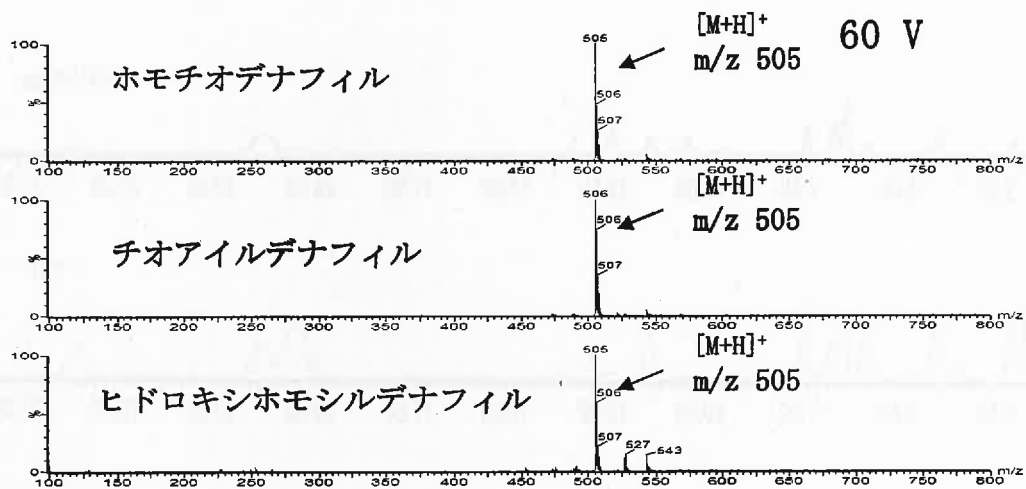




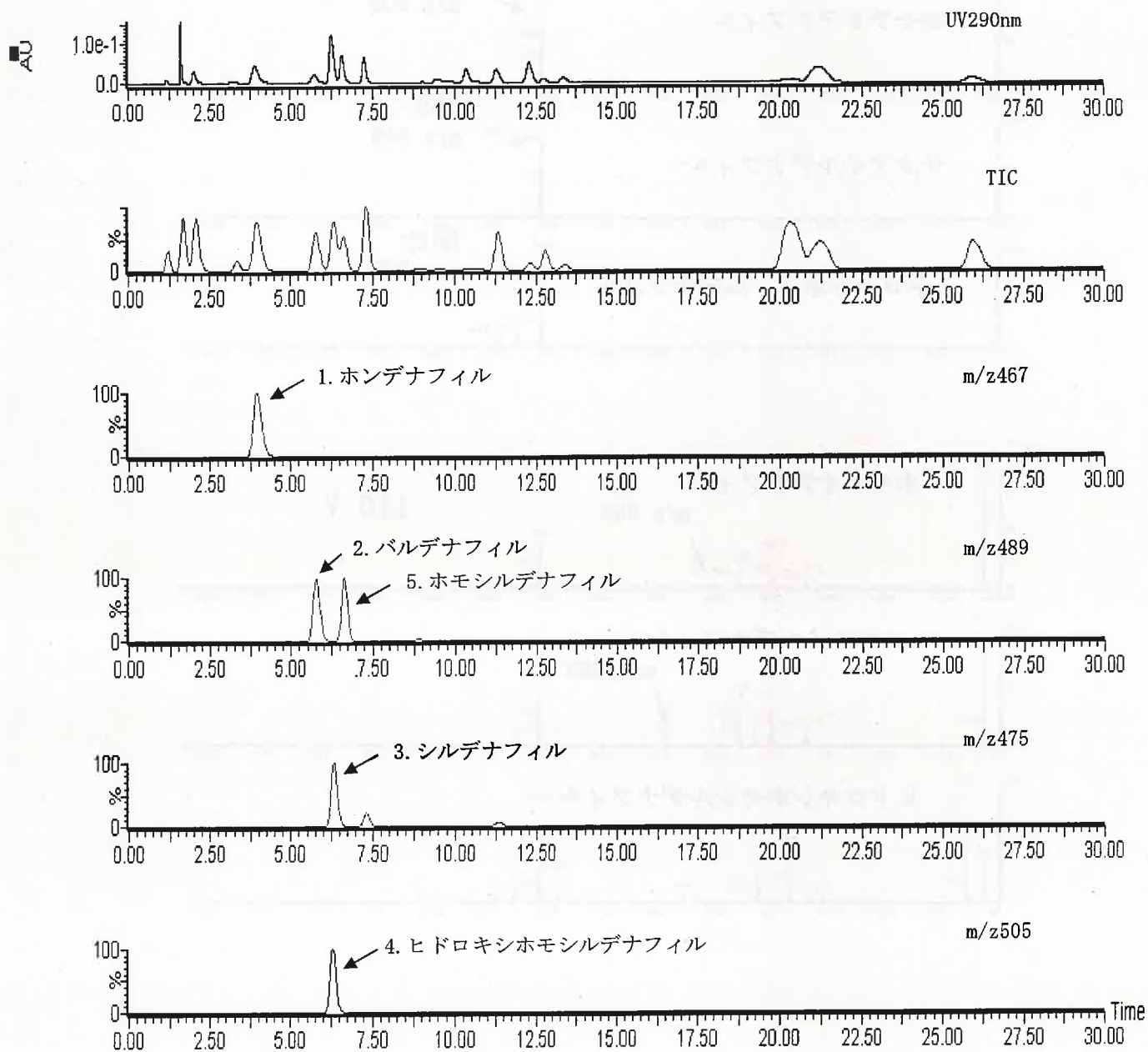
資料3-3 ホモチオデナフィル、チオアイルデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィル標準溶液 (0.05 mg/mL) のUVクロマトグラム、トータルイオンクロマトグラム (TIC)、マスキロマトグラム



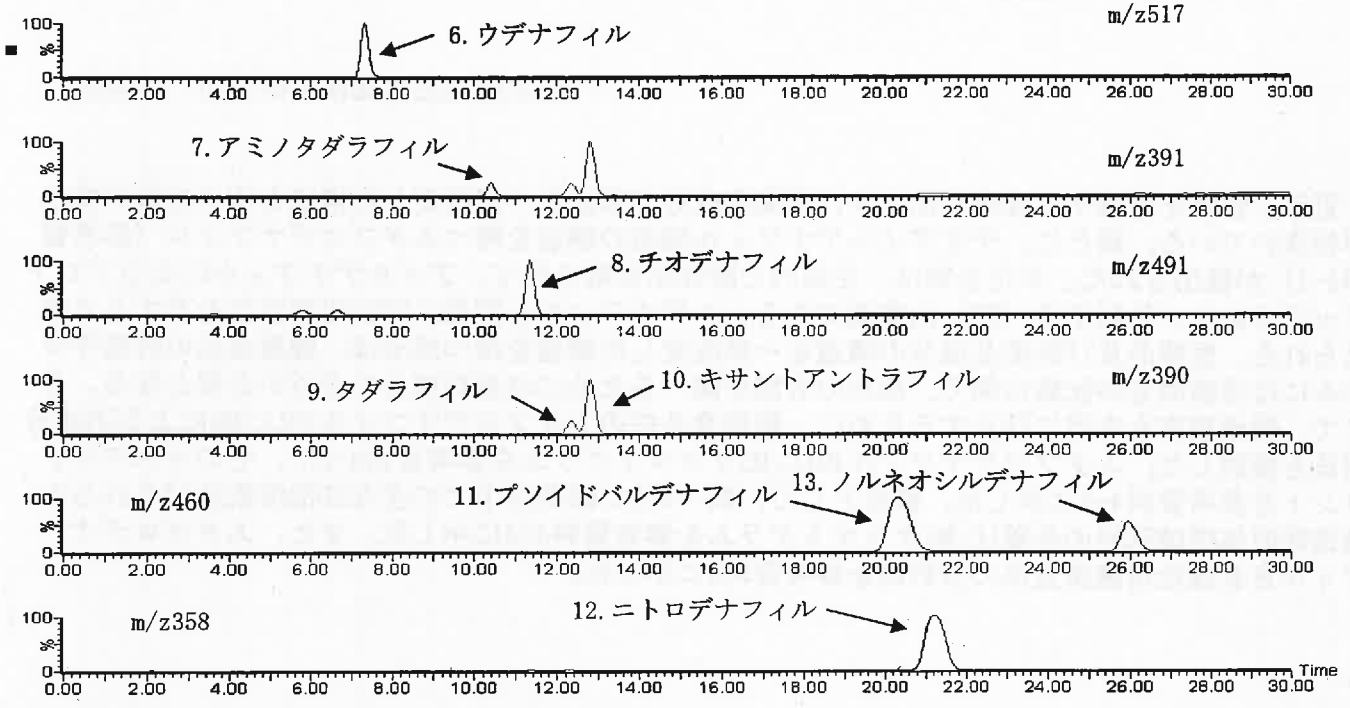
資料3-4 ホモチオデナフィル、チオアイルデナフィル、ヒドロキシホモシルデナフィル標準試料のマススペクトル [コロン電圧60V (上段)、110V (下段)]



資料3-5 主なED治療薬及びそれらの構造類似体標準試料の各種LC/MSクロマトグラム (1)



資料3-5 主なED治療薬及びそれらの構造類似体標準試料の各種LC/MSクロマトグラム (2)



ムタプロデナフィルの迅速分析法

国立医薬品食品衛生研究所 生薬部

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。新たに、チオアイルデナフィル類似の構造を持つムタプロデナフィル（参考資料4-1）が検出された。本化合物は、生体内で酸加水分解されて、アイルデナフィルになるプロドラッグであり、勃起不全（ED）治療薬であるシルデナフィルと同様にPDE5阻害活性を有すると考えられる。医薬品及び医薬品成分の構造を一部改変した構造を持つ成分は、健康食品の外箱やラベルには当該成分の記載は無く、添加の有無を調べるためには当該成分の分析が必要となる。そこで、健康被害を未然に防止するために、健康食品中のムタプロデナフィルのLC/MSによる迅速分析法を検討した。ムタプロデナフィルのLC/MSクロマトグラムを参考資料4-2に、そのマスフラグメントを参考資料4-3に示した。参考として、同一のLC/MS条件下での主なED治療薬及びそれらの構造類似体標準試料の各種LC/MSクロマトグラムを参考資料4-4に示した。また、ムタプロデナフィル含有強壯用健康食品の分析例を参考資料5に示した。

ムタプロデナフィル*の分析法

分析試料** 錠剤：乳鉢で粉碎及び均一化した試料 200 mg、カプセル剤：内容物 200 mg、
粉末等：200 mg、液体：200 μ L

1-1. 定性分析 分析試料に 1 %ギ酸水溶液/アセトニトリル (1/4) 2 mLを加え、超音波下 5 分間抽出を行う。次いで遠心分離 (1500 rpm程度、3 分間) を行い、上澄液 1 mLをとり、LC/MS分析条件の移動相A液 1 mLを加え、膜ろ過を行い試料溶液とする。試料溶液の 1 μ LをLC/MSに注入し、分析 (SCANモード) を行う。別に分析した標準試料と保持時間、UVスペクトル及びマススペクトルを比較検討する。

1-2. 定量分析1 *** (ムタプロデナフィル標準試料が得られる場合****) 10 mLのメスフラスコに、分析試料、内部標準溶液 (クエン酸シルデナフィルの 1 mg/mLメタノール溶液、IS) 100 μ L及びメタノール 5 mLを加え、超音波下 5 分間抽出を行う。水で10 mLに定容した後、膜ろ過を行い試料溶液とする。試料溶液の 5 μ LをLC/MSに注入し、分析 (SIMモード) を行う。別に分析した標準試料より作成した検量線から、定量を行う。

1-3. 定量分析2 *** (ムタプロデナフィル標準試料が得られない場合****) 10 mLのメスフラスコに、分析試料、内部標準溶液 (クエン酸シルデナフィルの 1 mg/mLメタノール溶液、IS) 100 μ L及び 1 %ギ酸メタノール 5 mLを加え、超音波下 1 時間抽出を行う。一晚60 $^{\circ}$ Cにて振とう後、LC/MS分析条件の移動相A液で10 mLに定容した後、膜ろ過を行い試料溶液とする。試料溶液の 5 μ LをLC/MSに注入し、分析 (SIMモード) を行う。別に分析したアイルデナフィル標準試料より作成した検量線から、定量を行う。

LC/MS条件

LC条件

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

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 (pH 3.5) 25/75

移動相B液：アセトニトリル

グラジエント条件 (A液/B液) : 100/0 (0-3 min) - 70/30 (13-20 min) - 50/50 (30-50 min)

流速：0.3 mL/min

カラム恒温槽温度：40 $^{\circ}$ C

検出器：フォトダイオードアレイ検出器 (モニター波長 290 nm)

注入量：1 μ L

MS条件

イオン化法：ESIポジティブモード

乾燥ガス流量：600 L/hr

コーンガス流量：50 L/hr

乾燥ガス温度：350 °C

キャピラリー電圧：3000 V

コーン電圧：20、40、60、100、140 V (1-50 min)

SCANモード (定性分析) : m/z 100 - 800

SIMモード (定量分析) : m/z 630 (ムタプロデナフィル) 、 m/z 475 (IS)

* ムタプロデナフィルは溶液中で分解しやすいため、試料調製後、速やかに測定する。

** 分析試料の総量が少ない製品については、試料採取量を1/10に減らす。

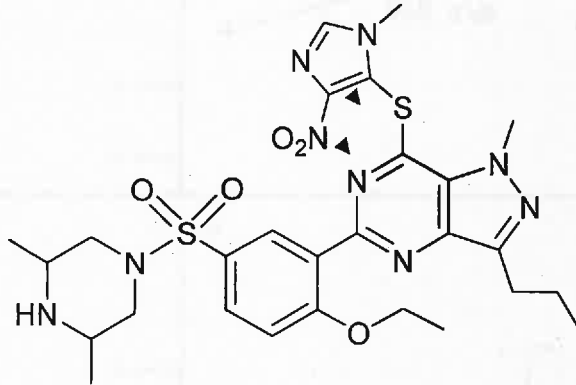
*** 定性分析において、概算のムタプロデナフィル含有量を算出し、①試料採取量を増減する②抽出溶液の量を増減する③試料溶液を希釈する、の3方法を適宜用いて、LC/MSに注入する溶液のムタプロデナフィル濃度が検量線の範囲内になるよう調製する。

**** ムタプロデナフィルを含有する製品より、抽出・精製し、LC/MS及びNMR等により構造及び純度を確認したムタプロデナフィル標準試料が得られた場合に行い、標準溶液は用事調製する。

***** ムタプロデナフィルは、酸加水分解により、アイルデナフィルになることを利用した定量法である。

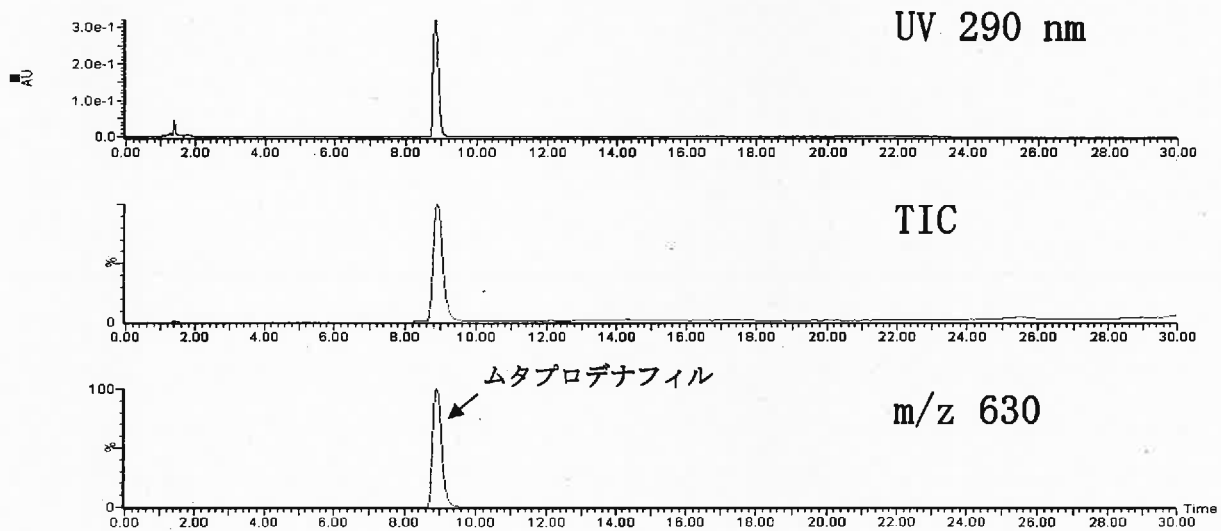
参考資料

資料4-1 ムタプロデナフィルの構造式

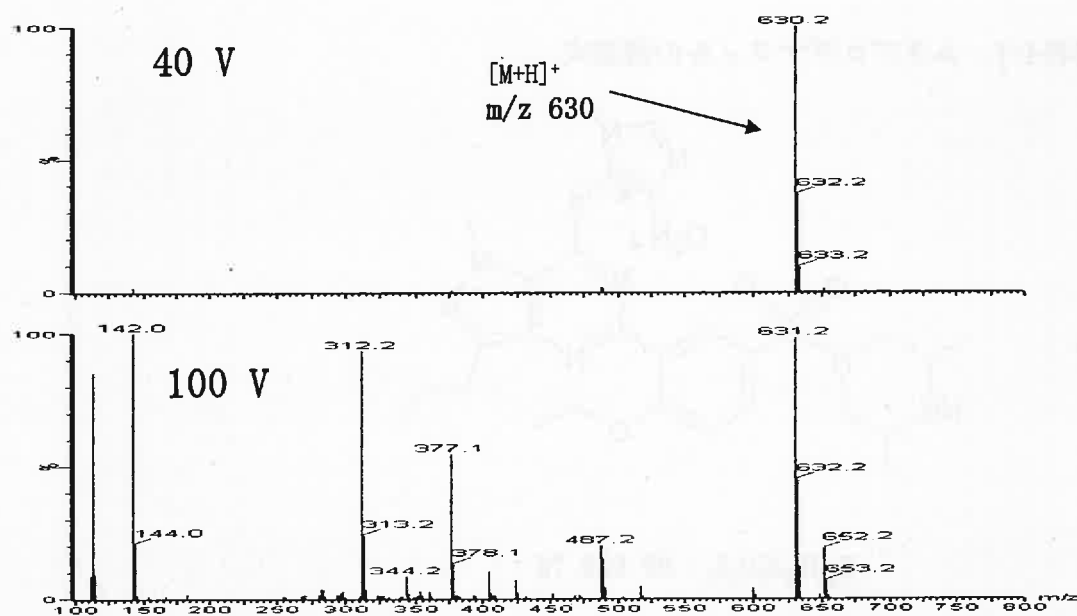


$C_{27}H_{35}N_9O_5S_2$ MW 629.75

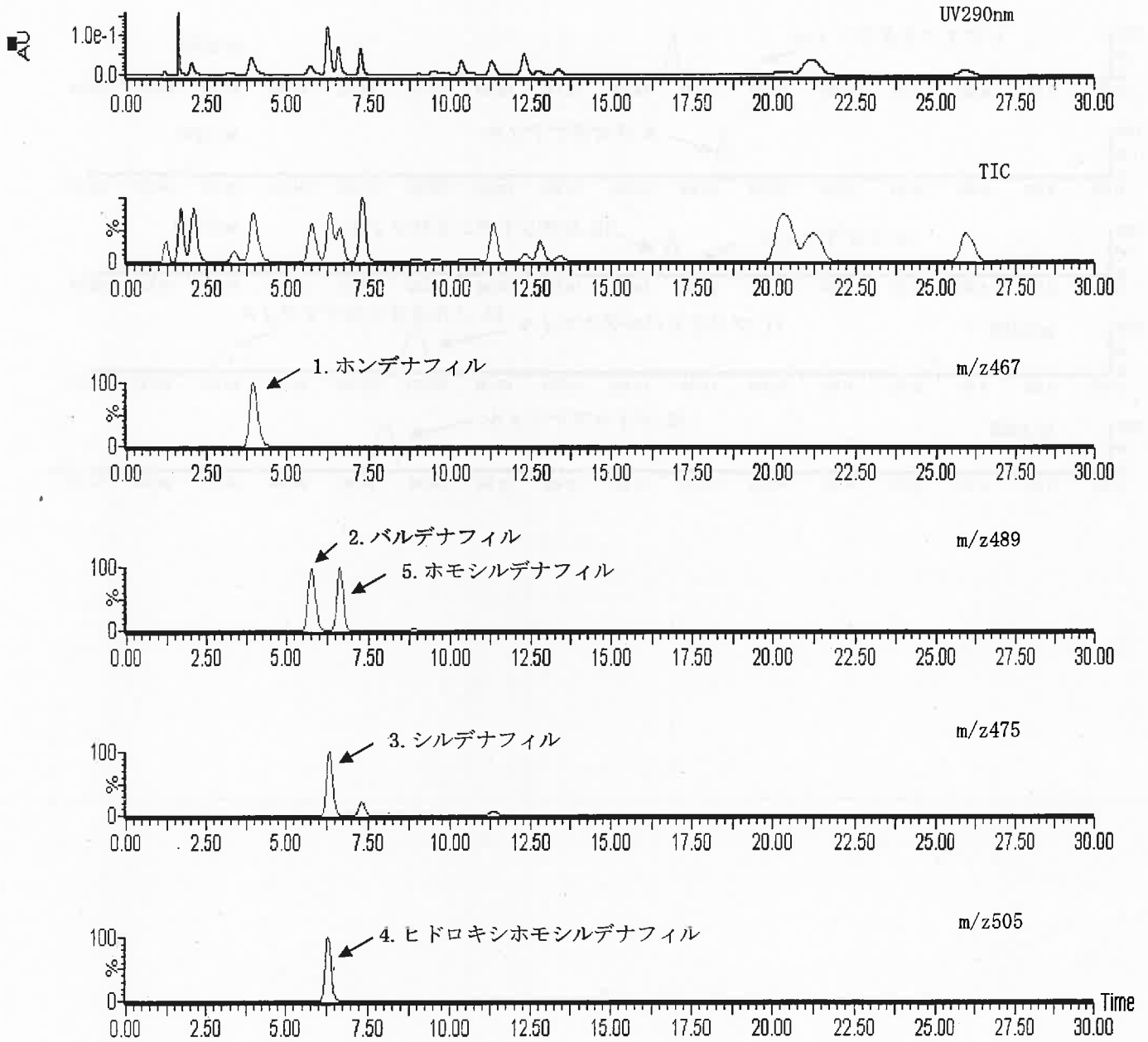
資料4-2 ムタプロデナフィル標準溶液 (0.1 mg/mL) のUVクロマトグラム、トータルイオンクロマトグラム (TIC)、マスキングクロマトグラム



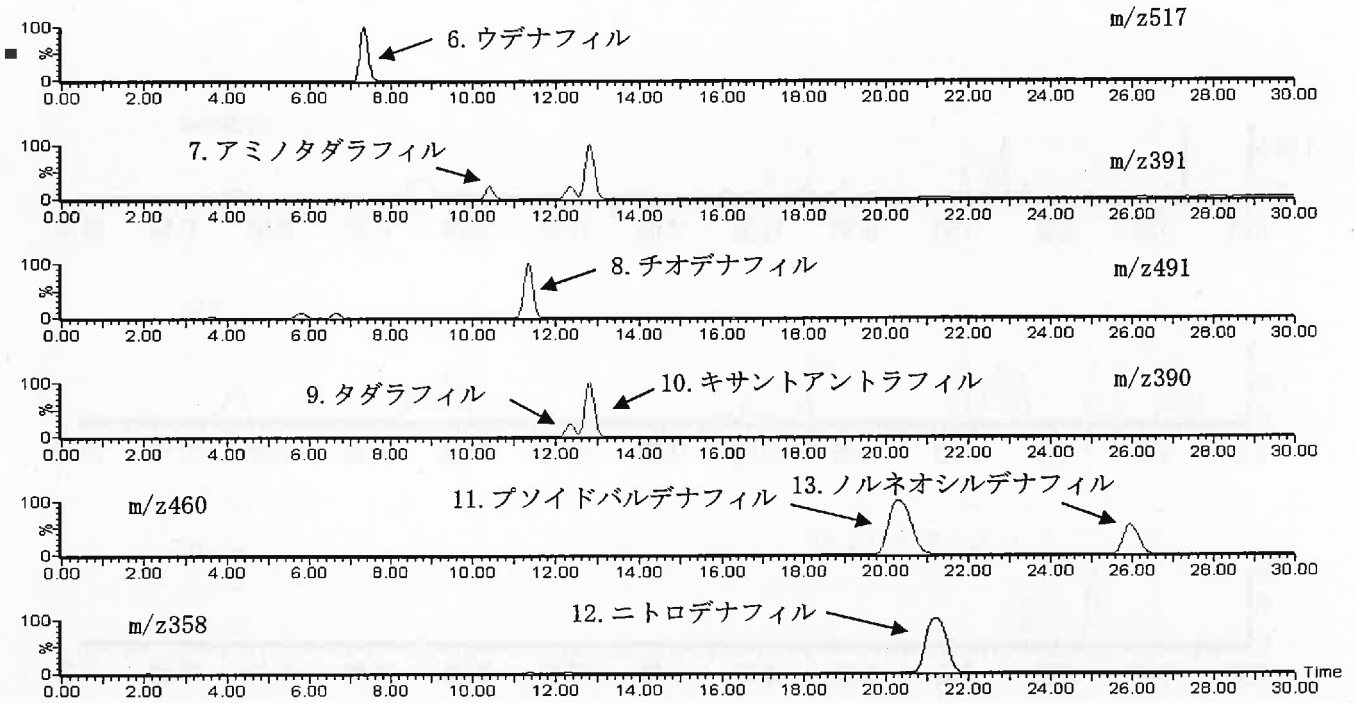
資料4-3 ムタプロデナフィル標準試料のマススペクトル [コーン電圧40V (上段)、100V (下段)]



資料4-4 主なED治療薬及びそれらの構造類似体標準試料の各種LC/MSクロマトグラム (1)

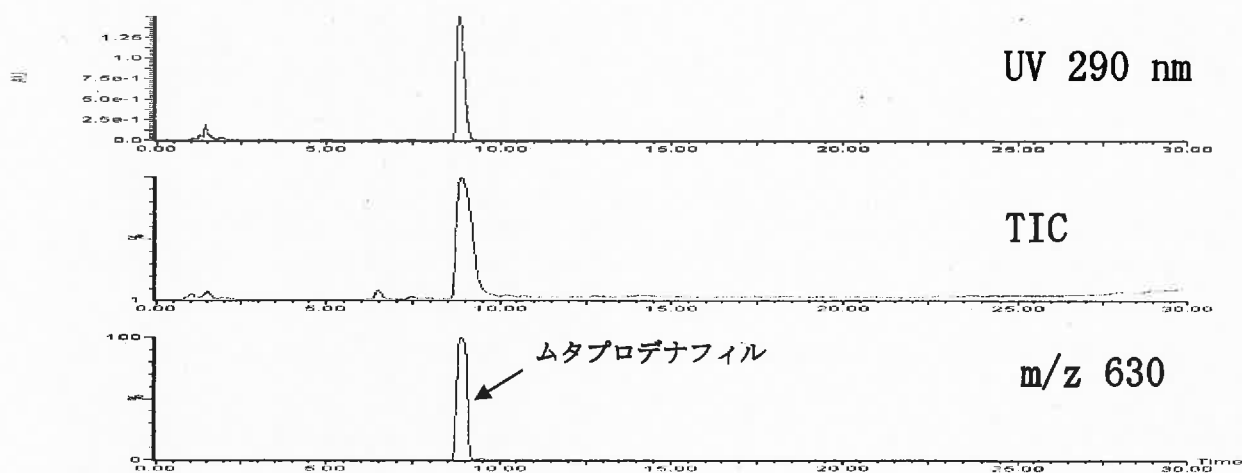


資料4-4 主なED治療薬及びそれらの構造類似体標準試料の各種LC/MSクロマトグラム (2)



参考資料5 ムタプロデナフィル含有強壯用健康食品抽出物の各種クロマトグラム

① LC/MS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



② 図①の保持時間8.9分のピークのマススペクトル

