厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究年度終了報告書

カンナビノイド医薬品とカンナビノイド製品の薬事監視 24CA2012

大麻から製造された製品（医薬品を含む。）の品質規格について
－欧州薬局方及びハーブ大麻の規格化－

研究分担者：赤星 栄志 日本大学生物資源科学部　研究員

研究要旨

【目的】欧州の大麻由来医薬品の品質に関する定義、規格、製造管理、臨床試験デザインの実情について調査し、我が国における品質規格を導入する際の参考とする。
【方法】大麻由来医薬品の用語と定義を整理し、欧州におけるハーブ医薬品及び欧州薬局方に関する文献を調査した。
【結果】薬事承認された医薬品とは別に、欧州各国のハーモナイゼーションを支援するためにハーブ医薬品と大麻の用語を整理し、大麻花（THC 優勢タイプ、THC/CBD 混合タイプ、CBD 優勢タイプ）を欧州薬局方（EP）追補 11.5(2024 年 7 月 1 日施行)のモノグラフに収載した。ハーブ医薬品の生産及び製造には、GACP（薬用植物栽培及び野生品採取に関する生産管理基準)、EU-GMP Part Ⅱ（原薬製造及び品質管理に関する基準)、EU-GMP Part Ⅰ（医薬品の製造及び品質管理に関する基準）の認証取得の品質要求があった。大麻由来医薬品の有効性及び安全性を評価する臨床試験デザインには、リアルワールドエビデンス(RWE)の価値に関する提言があった。
【考察】我が国では、漢方・生薬製剤の制度があるものの新規の医療用漢方製剤の事例がない。本調査を踏まえ、潜在的な患者が大麻由来医薬品及び製品にアクセスできるような制度設計が望ましい。

A.研究目的

大麻草（カンナビス・サティバ・リンネ）は、古くから繊維用、食用、薬用、儀式用に使われてきた植物である。大麻草の医療目的の利用は、世界最古の医学書と呼ばれている『神農本草経』に紹介されており、その後にハーブ（薬草）として中国からインドへ拡大した 1),2)。1839 年に William O'Shaughnessy がインドで大麻草の食欲増進、鎮痛、筋弛緩、抗けいれん、制吐の特性について記した。英国、米国等の各国の医薬品の規格書である薬局方に収載され、様々な医薬品が流通していた 3)。我が国においても、1886 年（明治 19 年）の日本薬局方第一局から第五局まで印度大麻草、印度大麻エキス、印度大麻チンキの 3 種が 65 年間も収載され、喘息薬や鎮痛薬等に使われてきた 4)。

1961 年の「麻薬に関する単一条約」の制定により、大麻及び大麻樹脂が最も乱用性が高く、医療価値がないとする附表Ⅳに位置付けられたことにより、世界各国で大麻草の医療目的の利用に大きな制限がかかった。しかし、1996 年の米国カリフォルニア州の州法案 215 号（医療用大麻法）の住民投票による合法化をきっかけに、全米各州での合法化が広がり、世界各地で大麻草の医療目的の利用を合法化する国が増えた。一方、処方箋医薬品では、2005 年に、英国 GW 製薬（現・ジャズ・ファーマシューティカルズ）によって開発された大麻草から抽出した THC(tetrahydrocannabinol) と CBD (Cannabidiol)を１対１で含有する「Sativex®」が神経性の難病である多発性硬化症の痛み改善薬として市販された 5)。同社の CBD 医薬品の「Epidiolex®」は、2018 年に米国食品医薬品局（FDA)から承認を得て難治性てんかん治療薬として市販された 6)。また、2020 年 12 月に WHO

勧告 5.1（「麻薬に関する単一条約」の附表Ⅳから大麻及び大麻樹脂を削除すること）が、53 か国中、賛成 27、反対 25、棄権 1 によって採択された。この採択により、大麻及び大麻樹脂の医療目的の利用が国際的に認められるようになった 7)。

このように大麻草の医療目的の利用が活発になり、その関心は高まっている。そのため、大麻草の品質特性を定義することは、汚染された製品、規格外品、不純物による公衆衛生上のリスクを軽減し、健全で再現性のある基礎及び臨床研究を支援することにつながる。本論では、欧州に焦点を絞り、大麻由来医薬品の品質に関する定義、規格、製造管理、臨床試験デザインの実情について調査し、我が国における品質規格を導入する際の参考とする。

B. 研究方法

大麻由来医薬品の用語と定義を整理し、欧州におけるハーブ医薬品及び欧州薬局方(European Pharmacopoeia)に関する文献を調査した。

（倫理面への配慮）

なお、本調査研究は、人を対象とする医学系研究には該当しない。

C. 研究結果

１．大麻草の規格化

大麻草のゲノム解析研究によると、野生からの栽培化が約 12000 年前に東アジアで発生し、繊維型と薬用型の分岐が約 4000 年前に発生したことが報告されている 8)。薬用型の大麻草は、酩酊作用を持つ THC が多く、繊維型の大麻草には、酩酊作用を持たない CBD が多く含まれている。大麻草に含まれる独特の化学物質は、カンナビノイドと呼ばれ、THC 及び CBD を含めて 100 種類以上が存在し、大麻草の苞葉、花序、葉に多く含まれ、茎、種子、根にはほとんど含まれてない 9)。

国際的には、植物の新品種の保護に関する国際条約(UPOV 条約 1991 年改正)の下で 2012 年に繊維型の大麻草を対象とした区別性、均一性、安定性を審査する DSU テストガイドラインが公表されている 10)。また、欧州植物品種庁(CPVO)は、従来からの繊維型の大麻草に加えて、2022 年から THC 濃度 0.3%を超える薬用型の大麻草の審査基準・特性表が公表されている 11)。我が国でも令和 4 年改正種苗法に基づき、UPOV テストガイドラインに準拠した新しい「アサ種審査基準・特性表」が制定された。これは、繊維型、薬用型のすべての大麻草に対応した品種登録制度である 12),13)。その品種登録制度は、大麻草の THC 濃度が 0.3%未満とそれを越えるもので分類し、それから油糧用・繊維用とそれ以外に分け、そこから繁殖方法によって区別されている。THC 濃度が 0.3%未満のものは、タイプ A（種子繁殖)、タイプ B（栄養繁殖)、タイプ E(雌性化種子)に分かれ、THC 濃度が 0.3%を超えるものは、タイプ C（栄養繁殖)、タイプ D（雌性化種子）の５つに区分される（図 1 参照)。

大麻草の品種/系統は、世界の主要なデータベースのコレクションの調査によると、薬用型で約 35000 系統、繊維型で約 1800 品種/系統であった 14)（表 1 参照)。ここでいう品種は、各国の品種登録機関によって審査され、正規の登録品種のことであり、コレクションとして収集され市販されているものは系統と呼ばれている。

２．用語の定義と整理

欧州医薬品庁ハーブ医薬品委員会:Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)は、治療目的の大麻草の利用について関心が高まっていることを受けて、2021 年 9 月版の「大麻由来医薬品の用語と定義の整理（以下、定義の整理とする)」を公開した 15)。

本論では、「西洋ハーブ」という用語は、生薬（crude drug)、日本の漢方薬(Kampo medicine)、中国の中薬（traditional Chinese medicine）と区別される植物薬（herbal medicine, herbal drug, botanical medicine, botanical drug, plant medicine, plant drug）に相当する。本論では、植物薬や植物性医薬品（herbal medicinal product, botanical drug product）の訳語を使わず、漢方薬や中薬との区別を強調するために「西洋ハーブ」で統一した 16)17)。

西洋ハーブ医薬品は、EU 指令において医薬品（Medicinal product)、活性成分（Active substance）とは別に次のように定めている。

西洋ハーブ医薬品 Herbal medicinal product (指令 2001/83/EC の第 1 条)

「専ら 1 種以上の西洋ハーブ又は 1 種以上の西洋ハーブ医薬品を有効成分として含有する医薬品、又は 1 種以上の西洋ハーブと 1 種以上の西洋ハーブ医薬品を組み合わせて含有する医薬品」。

西洋ハーブ物質 Herbal substance (指令 2001/83/EC の第 1 条)

「主に、未加工の、通常は乾燥した、しかし時

には新鮮な状態の、全体、断片、又は切断された植物、植物部分、藻類、菌類、地衣類のすべてをいう。特定の処理をしていない特定の滲出物も又ハーブ物質とみなされる。西洋ハーブは、使用される植物の部位と、二命名法（属、種、品種、著者）による植物名によって正確に定義される」。

西洋ハーブ製剤 Herbal preparation (指令 2001/83/EC の第 1 条)
西洋ハーブを抽出、蒸留、発現、分画、精製、濃縮、発酵などの処理に供することで得られる製剤。これらには、粉砕又は粉末化したハーブ成分、チンキ剤、エキス（抽出物）、精油（エッセンシャルオイル）、発現したジュース、処理した滲出液が含まれる」。

欧州薬局方には、**西洋ハーブ Herbal Drugs (Ph.Eur. monograph 1433)**、**西洋ハーブ製剤 Herbal Drug Preparations - (Ph.Eur. monograph 1434)**が定義されており、前者が西洋ハーブ物質に対応し、後者が西洋ハーブ製剤に対応している。
定義の整理では、大麻草及び植物部位を次のように定義づけられた。

大麻草（Cannabis sativa L.）
大麻草とは、カンナビノイドの含有量に関係なく、大麻ハーブとして、及び／又は大麻由来医薬品として使用することを意図した、Cannabis sativa L（カンナビス・サティバ・リンネ）の種の栽培品種（品種、化学変種、化学型）である（西洋ハーブを定義した指令 2001/83/EC の第 1 条による；2.2 項を参照）。

大麻草の植物部位
I）大麻苞葉（Cannabis bract）
大麻草の花の基部にある葉で、多かれ少なかれ腺毛で密に覆われ、一部は発達中の果実を取り囲んでいることがある。通常、この葉は単独で使用されることはなく、花穂の一部として使用される。
II）大麻花穂（Cannabis bud）
大麻草の雌花の全体、生鮮又は乾燥した蕾。
III）大麻花（Cannabis flower）（しばしば「大麻草の花頂部」と呼ばれる）大麻草（アサ科）の雌株の開花した、乾燥した新梢の頂部。
IV)大麻トライコーム (Cannabis glandular trichome)
カンナビノイドを含む滲出液（樹脂）を生成する大麻草の雌の花頂の周りの細かい毛むくじゃらの「表現」。通常、単独で使用されることはなく、花穂の一部として使用される。
V）大麻葉（Cannabis leaf）
大麻草の葉で、総苞片を含む場合もあれば含まない場合もある。
VI）大麻種子（Cannabis seed）
大麻草の種子のこと。

定義の整理では、**大麻エキス（Cannabis extracts）**に関連する欧州薬局方の用語を次にように整理していた。

西洋ハーブエキス Herbal Drug Extracts (Ph.Eur. monograph 0765)
西洋ハーブエキスとは、西洋ハーブ（1433）から適切な溶媒を用いて得られた液体（液体エキス製剤）、半固体（軟エキス及びオレオレジン）又は固体（乾燥エキス）の製剤のことである。エキスは、基本的に西洋ハーブの品質、製造工程（抽出溶媒、処理方法など）、規格によって定義される。欧州薬局方のエキスに関するモノグラフは、真正（ネイティブ）エキスと、存在する場合は賦形剤 を対象とする。異なるタイプのエキスが区別されることがある。

標準エキス Standardised extracts は、既知の治療活性を持つ 1 つ以上の成分の含有量が定義されるように調整されている。これは、不活性な賦形剤でエキスを調整するか、エキスのバッチをブレンドすることで達成される。
定量エキス Quantified extracts は、1 つ以上の活性マーカーに調整され、その含有量は限られた特定の範囲内に制御される。調整は、エキスのバッチをブレンドすることによって行われる。
その他のエキス Other extracts は、特定の成分含有量に調整されない。管理上、1 つ以上の成分を分析マーカーとして使用する。これらの分析マーカーの最低含有量は、個々のモノグラフに記載されている。
(...)
液体エキス製剤 Liquid extraction preparations
液体エキス製剤は、液体から抽出された製剤である。液体エキス製剤は、抽出溶媒、製造方法、薬物溶媒比又は薬物抽出比によって説明される多様な製品からなる液体製剤である。抽出溶媒として、エタノール、水、グリセロール、プロピレングリコール、脂肪油などを使用した製品がある。液体(流動)エキス、チンキ剤はこのカテゴリーに属し、以下のように説明される。
液体(流動)エキス Liquid (Fluid) extracts
定量液体（流動）エキス及び「その他の」液体

（流動）エキス Quantified liquid (fluid) extracts and ‘other’ liquid (fluid) extracts は、通常、質量又は体積で 1 部が乾燥ハーブの 1 質量に相当する液体エキス製剤である。
標準液体(流動)エキス Standardised liquid (fluid) extracts は、既知の治療活性を持つ成分の含有量によってのみ定義される。

定量チンキ及び「その他」チンキ Quantified tinctures and ‘other’ tinctures は、西洋ハーブ 1 質量に対し抽出溶媒 10 質量又は西洋ハーブ 1 質量に対し抽出溶媒 5 質量を用いて得られる液体抽出製剤であり、西洋ハーブ 1 質量に対し抽出溶媒 10 質量又は西洋ハーブ 5 質量を用いて得られる液体抽出製剤である。その他の西洋ハーブと抽出溶媒の比率を用いてもよい。
標準チンキ Standardised tinctures は、既知の治療活性を持つ成分の含有量によってのみ定義される。
(...)
軟エキス Soft extracts
軟エキスは、製造に使用した溶媒を蒸発又は部分的に蒸発させることによって得られる半固形状の製剤である。
(...)
オレオレジン Oleoresin
オレオレジンは、精油及び/又は脂肪油に溶解した樹脂からなる半固形エキスで、その製造に使用
した溶媒を蒸発させることにより得られる。このモノグラフは、抽出によって製造されたオレオレジンに適用され、天然オレオレジンには適用されない’。
(...)
乾燥エキス Dry extracts
乾燥エキスは、その製造に使用された溶媒を蒸発させることによって得られる固体製剤である。
乾燥エキスの乾燥減量は、通常 5%m/m 以下である。正当な理由があり認可された場合、異なる限界値での乾燥減量又は水分に対するテストが規定されることがある。

定義の整理では、一般的に使用される用語で不十分な定義とされたのが「CBD オイル」と「大麻オイル」であった。CBD オイル（Cannabidiol oil）は、植物油に CBD 単離物（アイソレート）が溶けたもの、大麻草からの抽出物と植物油を混合したもの、大麻草からの加熱抽出したものがある。規制品質の観点から、活性成分の明確な科学的定義と正確な記述に対応しないため、誤解を招く可能性があり、使用すべきではないと指摘している。また、大麻オイル（Cannabis oil）は、大麻種子からの種子油のもの、大麻草の抽出物に植物油を混合したもの、大麻草から抽出したものの３つがある。これも複数の西洋ハーブ製剤を示しているため、正確な表現ではないと指摘している。

用語の整理では、**「ナビキシモリス」Nabiximols**（CAS 登録番号:56575-23-6)、商品名 Sativex®と呼ばれる多発性硬化症の痛み改善薬として世界各国で承認された大麻由来医薬品にも次のように言及していた。
「Nabiximols は、1 つの単離成分ではなく、特定のカンナビノイドを規定量含有し、口腔粘膜スプレー投与用の配合薬として承認され、組成、処方及び用量が標準化された特定の大麻ハーブ医薬品（エキス）である。その主な活性カンナビノイド成分は、カンナビノイドのテトラヒドロカンナビノール（THC）とカンナビジオール（CBD)であるが、その他の希少カンナビノイド、フラボノイド、テルペンも含まれている。」

３．欧州薬局方に収載した大麻花

薬局方とは、医薬品の標準規格書といわれ、日本薬局方（JP)、米国薬局方（UP)、欧州薬局方（EP）など世界各国で定められている。最近は、薬局方調和国際会議(PDG：Pharmacopoeial Discussion Group）で、各薬局方の調和を目指す取り組みをしている 18）。

欧州薬局方第 1 版は 1969 年に発行され、現在適用されている第 11 版は 2022 年 7 月に発行されている。欧州薬局方は 39 のヨーロッパ諸国で適用され、世界 130 か国以上で使用されている。欧州薬局方の目的は、医薬品とその成分の品質に関する公認の共通基準を規定することにより、公衆衛生を促進することである。欧州においてそれぞれの国の薬局方の上位に位置し、欧州薬局方が改訂されれば、各国の薬局方も改訂されるという関係にある 19)。

植物性医薬品の命名法の慣習では、固形/乾燥(extracta sicca)、半固体/軟体（extracta spiss)、液状/液体エキス(extracta fluida)の３つの剤型で名付けられる。それに従って、欧州薬局方では、大麻花:Cannabis flower (3028), 大麻乾燥エキス:Cannabis dry extract (3068), 大麻軟エキス:Cannabis soft extract (3069)が品質規格提案されていた。その中で大麻花が欧州薬局方 追補 11.5（2024 年 1 月）に収載され、2024 年 7 月 1 日に施行された 20)（表 2 参照)。

大麻花の定義は、「カンナビス・サティバ

（*Cannabis sativa* L.）の雌花序を完全に成熟させ、全体又は断片化して乾燥したもの」とされ、含有量については、「ハーブ製剤（herbal drug)が医薬品として患者に処方される場合、総テトラヒドロカンナビノール及び総カンナビジオールの含有量の測定値が、それぞれラベルに記載された値から±10%を超えて逸脱しないこと」と定められた。

大麻花は､抽出物の製造のための 原料であり、そのまま処方できる医薬品（生薬）で、患者が吸入又は経口投与で摂取するものとして位置付けられている。製造条件は、ハーブ製剤が医薬品として患者に処方される場合、花序（inflorescence）の基部で切り取られ、花序軸（rachis）は最小限に残される。

大麻花の規格は､すべて乾物量で計量され、①THC 優勢タイプ：Δ9-THC≧5.0%, CBD≦1.0%、②THC/CBD 混合タイプ：Δ9-THC≧1.0%, CBD≧1.0%, THC/CBD 比 2.0～5.0、③CBD 優勢タイプ： Δ9-THC≦1.0%, CBD≧5.0%の３つに分類された｡大麻花に含まれる他のカンナビノイドやテルペノイドの分析手順や含有量規格は定められていない。

同定法は、肉眼的検査（同定 A)、大麻草独特の剛毛とトライコームを観察する顕微鏡検査（同定 B)、高性能薄層クロマトグラフィー(HPTLC)（同定 C）の３つが定められた。

品質の基準は、乾燥減量を最大 12.0%、異物を最大 2%（ハーブ製剤が医薬品として患者に処方される場合、種子を含まず、ハーブ製剤全体が長さ 1.0 cm 以上の葉を含まないこと。25～50 g を用いて測定する）とした。重金属では、ハーブ製剤が医薬品として患者に処方される場合、ヒ素を最大 0.2 ppm、カドミウムを最大 1.0ppm とし､医薬品として患者に処方される場合は最大 0.3ppm、鉛を最大 5.0ppm、又はハーブ製剤が医薬品として患者に処方される場合は最大 0.5ppm､水銀を最大 0.1 ppm とした。「ICH Q3D：医薬品の元素不純物ガイドライン」に基づき、吸入使用の可能性があるため極めて低い値が設定された。THCA,Δ9-THC,CBDA,CBD が加熱又は酸化によって生じる CBN 及び CBNA の総合計は 1%未満であることが定められた｡1%以上の CBN 含有量は大麻花の著しい劣化を意味する。分析には､LC-UV（液体クロマトグラフィーと紫外検出器）によって行う。

カンナビノイド(総 CBN､総 THC､総 CBD)の定量測定に関しては、欧州薬局方において 1 種類の認証標準物質（CRM）のみを使用する非常にシンプルで便利なアプローチを提供している。つまり､大麻 CRM 用のカンナビジオールを使用することで、CBD, CBDA, THC, THCA, CBN 及び CBNA を定量化できる。カンナビノイドの定量化のためのすべての計算は、カンナビジオールを基準とした各化合物の補正係数と、酸（CBDA/THCA/CBNA）とその中性形態（CBD/THC/CBN)間の分子量の比の補正係数を使用して調整される 21)。また、このときに 17 種類のカンナビノイドの選択性の確認を行う。17 種類のカンナビノイドは、Δ9-THC, THCA, CBD, CBDA, CBC, CBCA, CBDV, CBDVA、CBG, CBGA, CBL, CBLA, CBN, CBNA, THCV, THCVA, Δ8-THC である。

アフラトキシン（Ph. Eur. 2.8.18)、残留農薬(Ph. Eur. 2.8.13）及び微生物学的品質(Ph. Eur. 5.1.8 又は 5.1.4）は、欧州薬局方の Herbal Drugs (1433)通則を参照するものとした。

保管とラベル付けでは、大麻花を密閉容器に保存し、ラベルには、総 THC と総 CBD の含有率が記載され、各国で制度が異なるので、ハーブ製剤が医薬品として患者に処方されるかどうかの記載することが定められた。大麻花のミネラル汚染は非常に低いと予想されるため、総灰分の検査は含まれていない。

欧州薬局方追補 11.5 には、大麻花と共に Cannabidiol（CBD）(3151) も収載されており、Cannabis sativa L.の単離物（アイソレート）と定義された。同定法には、A. IR（赤外吸収スペクトル)、B. 比旋光度が定められ、品質は、LC（液体クロマトグラフィー）により 98.0-102.0%、含水率 0.5%以下、強熱残分 0.1%以下とした。不純物は、CBDV を 0.15%以下、CBT を 0.2%以下、CBN を 0.15%以下、Δ9-THC を 0.10%以下､CBD-HQ を 0.10%以下､CBC, CBDA, Δ9-THCA の各々を 0.10%以下と定めた｡総不純物を 0.8%以下とした 22)。

４．ハーブ医薬品の生産及び製造の品質要求

欧州では、大麻草を医療目的に使われる製品は、(1)乾燥大麻：大麻草の花序（Medical cannabis)、(2) 各種大麻製剤（Medicinal cannabis preparations)、(3) 認可された最終医薬品（Sativex®, Epidiolex®）がある。本論では、Canemes®（ナビロン）のような合成された純粋なカンナビノイド、例えばドロナビノール（dronabinol）を含む医薬品は、天然の大麻草由来ではないので対象外とする。

乾燥大麻における大麻草の花序の生産管理には、GACP（Good Agricultural and Collection Practice)、トリミングされた大麻花には、EU-GMP PartⅡ、梱包された最終品の大麻花には、EU-GMP PartⅠが適用される。同様に各種大麻製剤における大麻草の花序の生産管理には GACP、大麻草からの大麻抽出物に EU-GMP PartⅡ、最

終品の液剤、カプセル剤、ベイプ用製剤等の剤型は、EU-GMP Part Ⅰが適用される(表3参照)。

GACPは、欧州医薬品庁（EMA）の「ハーブ由来出発原料の適正農業規範及び収集規範に関するガイドライン」(EMEA/HMPC/246816/2005)があり、2006年から施行されている。EU GMPガイドの附属書7で明確に言及されていることから、ハーブ由来出発原料に関して欧州域内で遵守すべきものである。

GACPガイドラインは、品質保証、従事者とその資格及び必要な衛生対策、乾燥・初期処理工程・保管に使用される建物及び敷地、使用する機器及び装置、文書管理、繁殖を目的とした種子・挿し木・その他の植物材料の生産、栽培と収穫（薬用植物栽培の場合）又は採集（野生採集の場合)、植物原料の乾燥と初期処理、包装、（中間）保管、輸送、流通についての品質要件が定められている23)。

EU-GMP Part Ⅰは、医薬品に関する要求事項を概説している。EU-GMP Part Ⅱは、医薬品原薬（API, Active Pharmaceutical Ingredient）の製造に関するGMPガイダンスである。どの工程がGACPでどの工程がGMPの範囲かについては、EU GMPガイドラインの附属書7に示されている。GMP管理は、欧州加盟国の所轄官庁の責任で行われており、欧州域外から輸入する場合、製造国の現地当局の「GMP証明書」が必要となる。証明書が必要のない指令2001/83/ECの111b（ホワイトリスト）の国は、米国、カナダ、日本、ブラジル、オーストラリア、イスラエル、スイス、ニュージーランド、韓国である。但し、これらの国でも「GMP証明書」を発行しない場合があるため、EU加盟国の所轄官庁による原薬製造の現地GMP査察が行われる。実態としては、大麻草からの大麻抽出物は、現地製造国において現地政府の製造許可のみで、GMP管理で製造されていないものがあり、欧州加盟国の各種大麻製剤の卸売許可で対応している。また、EU-GMP Part ⅠとEU-GMP Part Ⅱの区切りは、欧州加盟国でハーモナイズされていないことが指摘されている24）。

５．ハーブ医薬品における臨床試験デザイン

欧州では、伝統的ハーブ医薬品（THMP, Traditional Herbal Medicinal Products）指令に基づいてハーブ医薬品を登録することができる。製品が少なくとも30年間医療用途で使用されており、そのうち15年間はEU内で使用されていることを示す証拠を提供する必要がある25)。(1)乾燥大麻、(2) 各種大麻製剤のどちらも伝統的ハーブ医薬品ではない。そのため、有効性及び安全性が確認されて収載されるEU モノグラフには、原案として大麻花(Cannabis flos)が提示されているものの、正式な収載はされていない。有効性及び安全性のデータを収集する段階と位置付けられている26)。前述の一般的な品質要件を表す欧州薬局方には大麻花が収載されたが、ハーブ医薬品委員会(HMPC)のEU モノグラフには未収載である点に注意が必要である。

ハーブ医薬品の有効性及び安全性を評価する臨床試験デザインには、リアルワールドエビデンス(RWE, Real World Evidence)の価値が注目されている。ランダム化比較試験（RCT, Randomized Clinical Trial）は、過去50年に渡って、医学的エビデンスのゴールドスタンダードと考えられてきた。そのため、RCT重視の姿勢が、大麻草を医療目的で使用するとき、エビデンスが不十分であるという批判が常に付きまとう。この批判の根源的な問題は、RCTが全てのハーブ医薬品（植物性医薬品）の研究に適していないことが指摘されている。この課題に対する一つの解決策は、エビデンスの基盤を広げるために、患者報告アウトカムを用いたリアルワールドエビデンス（RWE）を用いることであると提案されている。英国のインペリアル・カレッジ・ロンドン医学部等の研究では、大麻由来医薬品のリアルワールドエビデンス（RWE）の価値について、次の12の重要な提言を行った27)。

(1)大麻草は優れた安全性プロファイルを有し、確立された医薬品（medicinal products）である。多くの患者中心のアプローチが適用可能であり、すでに適用されていることから、ランダム化比較試験（RCT）エビデンスの欠如という懸念は見当違いである。
(2)リアルワールドエビデンス（RWE）アプローチは、広範な疾患にわたる大麻由来医薬品の臨床効果エビデンスの開発を加速させる鍵であるため、現在のRCT中心から脱却し、RWEの結果を取り入れる必要がある。大麻草のRWEにおける患者数は、これまでのすべてのRCTの合計よりもはるかに多く、時間的感度も高い（継続的な縦断的データ取得のため)。
(3)RWEは、RCTの結果では得られない特定の患者に関するデータを提供できる。医療の現実は、すべての患者にとって、すべての新しい治療がn=1の実験であるということである。個々の患者のアウトカム（転帰）測定は、治療価値のゴールドスタンダードである。
(4)RWEはRCTよりもはるかに多くの患者から得られるため、より生態学的に妥当なデータを提供する。RCTでは通常、併存疾患のある患者は除外されるが、臨床現場ではそのような患者が大

多数を占めるからである。
(5)新薬の広範な有用性と臨床アウトカム(転帰)の生態学的妥当性を向上させるためには、RWE が不可欠であるとのコンセンサスが、実務者や規制当局の間で高まっている。このような進歩は、個人の治療プロトコルを最適化し、21 世紀の医療における重要な目標である個別化医療や精密医療への移行を支援する上で大いに役立つであろう。
(6)西洋医学の RCT では、歴史的に WEIRD（西洋人、高学歴、工業化、富裕、民主主義）の参加者が圧倒的に多いため、その結果は一般集団を代表するものではない。このような部分集団に基づく有効性は、医療における民族的・人種的格差をもたらす。これは、リアルワールドから得たより代表的なデータの取得によって、積極的に対抗することができる。
(7)欧州医薬品庁（EMA）は最近、疾患、集団、医薬品の用途と性能に関するリアルワールドのエビデンスを提供するため、データ解析とリアルワールド問診ネットワーク（DARWIN EU）を立ち上げ、リアルワールドデータ（RWD）の価値に対する理解の高まりを裏付けている。
(8)RWE は、現在の科学的エビデンスベースを発展させるための、より多くのデータの必要性に対処することができる。これまでのところ、大麻草の患者や処方箋の枚数について、国を超えて均質なデータ収集方法はない。カナダでは、大規模なデータベースの開発により、副作用を監視し、より効果的に管理できるようになった。そして、その結果を規制や政策立案に反映させることができる。
(9)大麻由来医薬品の利用可能な RWE エビデンスは、様々な臨床状態におけるその利点を強調している。特に治療抵抗性の患者や特定の病状において、大麻由来医薬品は重要な治療選択肢となりうる。
(10)患者報告アウトカムは重要である。優れた医療行為に関する GMC（英国医療総合評議会）のガイダンスでは、すべての登録医師が患者の意見や経験を考慮し、尊重しなければならないことを明確にしている。理想的には、医師は適応をより明確にするために、患者とともにエビデンスを構築すべきである。データギャップが大きい分野では、より厳密な研究や RCT が必要である。
(11)安全性データの収集は不可欠である。医師やその他の医療提供者は、あらゆる治療の結果をモニターできる必要がある。副作用は、例えば英国のイエローカード制度や医薬品固有のデータベースを通じて登録され、対処されなければならない。
(12)ファーマコビジランス（医薬品安全性監視）は引き続き重要である。害があれば報告する必要がある。特に大麻草の処方と依存に注意を払うべきである。特定の大麻依存に関する質問票が開発されており、臨床ファーマコビジランスに含めるべきである。

D.考察

1.大麻草の品種の規格化

今までは、大麻草の医療目的の利用が非合法な国・地域が多かったため、UPOV 条約の DSU テストガイドラインを始めとした各国の品種登録制度は、THC を多く含む薬用型を対象外としてきた。しかし、欧州及び日本において、THC 濃度に関係なく、すべての大麻草の品種・系統に対応した制度となった。

欧州及び日本の品種登録制度では、大麻草の特性表に 32 形質が収載されている。調査によると、THC 含有量及び CBD 含有量の高低が 9 つの等級に区分され、最も低い含有量のものは 0～0.3%、中ぐらいが 6～10%、最も高含有量のものは 30%以上という目安が示されていることがわかった。

我が国では、1983 年に登録された低 THC 品種「とちぎしろ」以来、大麻草の新品種が登録されたことがない。旧大麻取締法を改正した大麻草の栽培の規制に関する法律では、THC 濃度 0.3%以下の大麻草を産業用途原料のための「第一種大麻草採取栽培者」、THC 濃度に関係なく、医薬品原料のための「第二種大麻草採取栽培者」、栽培を伴う研究のための「大麻草研究栽培者」の３つの免許制度となった。また、播種用種子の輸入が一定条件の下で許可されることにより、海外で開発された種子の輸入が可能となった 28)。そのため、「大麻草研究栽培者」が育種研究を行い、新しい「アサ種審査基準・特性表」を用いて新品種登録ができる道が開かれた。

今後は、国際的な UPOV テストガイドラインも THC 濃度に関係なくすべての大麻草に対応することが予定されている。大麻草の品種規格の国際標準化が整備しつつあるといえる。

２．用語の定義と整理

EU 指令及び欧州薬局方で大麻由来医薬品の用語の定義と整理が行われたが、これが世界標準及び統一されたものでないことが指摘されている。ハーブ医薬品を原料、中間物、最終製品と区分したとき、WHO 伝統・補完医療、EU 指令、欧州薬局方、英国薬局方、ソ連薬局方、米国薬局方、インド薬局方、麻薬単一条約の用語の使い方がそれぞれで異なる部分があり、国際調和が取れていない（表４参照）。例えば、麻薬単一条約では、原料に「大麻」「大麻樹脂」があり、

中間物と最終製品の区別なく、「大麻エキス」「大麻チンキ」「大麻製剤」が存在している。植物性医薬品の歴史的な成り立ち、種類や使用の文化風習が異なることが大きく影響していることが考えられた。国際的な用語の定義と整理が求められている 29)。

３．欧州薬局方に収載した大麻花

欧州薬局方に大麻花が収載されても、欧州全域で大麻花がハーブ医薬品として直ちに流通するわけではない。EU 医薬品制度では、ハーブ医薬品モノグラフへの収載のために各国が実施する科学的データの評価が必須となる。本論で紹介した欧州薬局方への収載は、欧州各国のハーモナイゼーションの支援のためである 30)。

この制度は､我が国に置き換えて考えると、西洋ハーブ医薬品と類似したものが、漢方・生薬製剤である。漢方・生薬製剤には、医療用医薬品と OTC 医薬品に大きく分けられ、前者には主にエキス剤として知られる医療用漢方製剤、煎じ薬の医療用生薬がある。後者にはドラッグストアで販売される一般用漢方製剤、民間薬等がある 31)。日本での西洋ハーブ医薬品の取扱いは、平成 19 年通知「外国において一般用医薬品として汎用されている生薬製剤を一般用医薬品として製造販売承認申請する際の取扱いについて」があり、海外でハーブについて医薬品として承認された有効性のデータがある場合、日本での安全性試験のデータがあれば日本でも医薬品として承認可能となっている 32)。我が国第一号の西洋ハーブ医薬品は､2011 年に発売したエスエス製薬のアンチスタックスである 33)。この医薬品は、足のむくみ改善に使用され、赤ブドウ葉乾燥エキス混合物が入っている。要指導医薬品として販売されていたが、現在は終売している。また、ゼリア新薬工業のプレフェミンは、西洋ハーブのチェストベリー乾燥エキスが入っており、月経前症候群 (PMS)の症状緩和に使用される。当初は第 1 類医薬品で発売されたが､再審査を受けて 23 年からは第 2 類医薬品として市販されている 34)。

本調査の西洋ハーブ医薬品の位置づけを踏まえると、我が国の大麻由来医薬品及び製品は、①カンナビノイド医薬品（適応薬)、②カンナビノイド医薬品（適応外薬、未承認薬)、③ハーブ医薬品、④ハーブ大麻、⑤ヘンプ由来 CBD 製品の５つに区分でき、WHO GACP（Good Agricultural and Collection Practice、薬用植物栽培及び野生品採取に関する生産管理基準）35）と PIC/S GMP (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme Good Manufacturing Practice：医薬品査察協同スキームによる医薬品の製造および品質管理に関する基準）36）を有する①～③、それらが無い④,⑤で分けられる（表５参照)。また、旧法（大麻取締法）ではほとんど違法であるため使用できなかったが、改正法では、「○」又は一定条件で使用できる「△」に位置付けられる。①カンナビノイド医薬品（適応薬）は、現在国内治験が進められている Epidiolex®、海外の国で承認された医薬品である Sativex®が該当する。②カンナビノイド医薬品（適応外薬、未承認薬）は、我が国内で治験可能な第二相試験終了、第三相試験中の大麻薬物又は欧米等 6 か国（米・英・独・仏・加・豪）の大麻由来医薬品が該当するものと考えられる。欧米等 6 か国とは、医療上の必要性の高い未承認薬の開発要望を受付ける厚生労働省の定めた対象国である 37)。③ハーブ医薬品には、本論で紹介した欧州薬局方に収載された大麻花が該当する。一例を上げると、オランダで販売されている“Bedrocan”のような乾燥大麻が知られている 38)。諸外国でいわゆる医療用大麻(Medical Cannabis)と呼ばれるものは、④ハーブ大麻に相当し、これは a.代替治療のない場合の人道的使用と b.セルフケアとウエルネスのための個人栽培及び個人使用を認めるものとなっている。④は、我が国においていかなる理由があろうとも違法行為に相当するために「×」である。しかし、a.代替治療のない場合の人道的使用に「△」と表記したのは、特定臨床研究「麻薬及び向精神薬取締法により規制を受けるカンナビノイド製品を必要とする難治性疾患患者に対するカンナビノイド製剤の有効性と安全性を検討する第 I/II 相試験」39）で利用される薬剤が、本区分のハーブ医薬品の定義に当てはまらないためである。⑤ヘンプ由来 CBD 製品は、製品中の THC 残留基準値が粉末・油脂 10ppm、水溶液 0.1ppm、その他 1ppm と定められ、この基準値を満たすものが一般流通できる。

４．ハーブ医薬品の生産及び製造の品質要求

ハーブ医薬品の生産には、GACP が要求されているが、これは WHO が 2003 年に制定した WHO GACP が知られている。我が国では、日本漢方生薬製剤協会（日漢協）が取りまとめた日漢協版 GACP が定められている 40)。また、漢方薬大手のツムラでは、独自「ツムラ生薬 GACP」として定めている 41)。この GACP は、薬用植物の栽培と野生品の採取の生産管理規範となっているが、一般的な農作物では、GAP (Good Agricultural Practices)､農業生産管理工程と呼ばれている。GAP であれば、GLOBALG.A.P.(フードプラス,ド

イツ）ASIAGAP（日本 GAP 協会）、JGAP（日本 GAP 協会)の認証を取得することができる 42)が、薬用植物としての大麻草は、GAP 認証を取得することはできない。そのため、GACP 認証は、SGS GACP 大麻認証、コントロールユニオンの CUMCS-GAP 認証等で取得することになる 43),44)。

GMP は、医薬品、医療機器、食品、化粧品など、人の健康や安全にかかわる製品の製造において、品質と安全性を確保するために定められた基準のことである。現場で実践する際の考え方を①人為的なミスをなくす／最小限に抑える、②汚染及び品質低下の防止、③高い品質を保証するシステムの設計といった GMP 三原則にまとめている。GMP は、全ての製造業において、良いものづくりの模範となる考え方を意味するが、特に医薬品は、各国の法律文書に明記されており、製造販売の承認要件となっている。我が国では、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法)」の GMP 省令として定められている 45)。医薬品ではない化粧品や食品は、化粧品 GMP（ISO22716）46)、厚生労働省の「健康食品 GMP ガイドライン」47)に基づく自主基準となっている。

５．ハーブ医薬品における臨床試験デザイン

リアルワールドエビデンス（RWE）は、通常の臨床試験プロセスと比較すると、第Ⅰ相から第Ⅲ相試験後に承認審査を経て医薬品になった後の製造販売後臨床試験（第Ⅳ相試験）に位置付けられる。欧州では、欧州医薬品庁（EMA)と欧州医薬品規制ネットワークが欧州連合（EU）全域のリアルワールドヘルスケアデータベース（DARWIN EU ®）を設立し、各種疾患のリアルワールドエビデンス（RWE）の研究を推進している 48)。ハーブ医薬品に関するリアルワールドエビデンス（RWE）の基本要件とフレームワーク条件が提案されている 49)。欧州では、大麻草の有効性と安全性を評価するためにリアルワールドエビデンス(RWE)を取得するための臨床試験プロジェクトが英国及びフランスで実施されている。英国の Project Twenty21（T21)は、2020 年から 2024 年にかけて約 5000 人の患者の参加規模で実施された 50)。また英国の UK Medical Cannabis Registry では、民間の Curaleaf Clinic が 2019 年から実施しており、登録患者数が 15000 人を超えている 51)。フランスでは、2021 年から国家医薬品安全庁(ANSM)によって 3000 人規模の試験プログラムが行われている 52)。

国際的にリアルワールドエビデンス（RWE）を用いて、国が薬事承認する医薬品となった事例はまだないが、我が国においても、日本製薬医学会（JAPhMed）のグループで、日本におけるリアルワールドデータ（RWD）とリアルワールドエビデンス（RWE）の取扱いについての現状と課題が整理されている 53）。

我が国では、単一の既知化学成分から構成される化学医薬品及び漢方薬・生薬製剤のような多成分で構成される天然物医薬品のどちらの区別なく、同一の薬事承認制度で運用されている。そのため、天然物医薬品の薬事承認のハードルが高く、時代のニーズに対応した新規の医療用漢方製剤が生まれていない 54)。日本漢方生薬製剤協会では「漢方の将来ビジョン 2040」において多成分系医薬品の承認申請ガイドラインの策定が対処すべき課題として明記されている 55)。大麻草は、多成分で多機能なハーブ医薬品の特徴を有するため、有効性と安全性の評価において、諸外国の事例を踏まえて、リアルワールドエビデンス（RWE）の手法を導入することを検討すべきであろう。

E. 結論

欧州薬局方（EP）追補 11.5(2024 年 7 月 1 日施行)のモノグラフに大麻花（THC 優勢タイプ、THC/CBD 混合タイプ、CBD 優勢タイプ）が収載され、大麻由来医薬品の品質規格が整備された。ハーブ医薬品の生産及び製造には、GACP 及び GMP の認証取得による品質要求があった。大麻由来医薬品の有効性及び安全性の評価には、リアルワールドエビデンス(RWE)の価値に関する提言があった。本調査を踏まえて、我が国においても潜在的な患者が大麻由来医薬品及び製品にアクセスできるような制度設計が望ましい。

参考文献

1)Charitos, I.A., Gagliano-Candela, R., Santacroce, L., Bottalico, L.. The Cannabis spread throughout the continents and its therapeutic use in history. Endocrine Metabolic&Immune Disorders Drug Targets 2021; 21(3) 407-417.
2) Crocq, M.A.History of cannabis and the endocannabinoid system. Dialogues in Clinical Neuroscience 2020; 22(3) 223-228.
3) Bonini, S.A.; Premoli, M.; Tambaro, S.; Kumar, A.; Maccarinelli, G.; Memo, M.; Mastinu, A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. J. Ethnopharmacol 2018; 227 300-315.

4) 小清水敏昌:明治初期に市販された「喘息煙草」を巡る史的考察.薬史学雑誌 2020; 55(2) 194-202.
5) Etges T, Karolia K, Grint T, Taylor A, Lauder H, Daka B, Wright S. An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex® (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. Ther Clin Risk Manag 2016; 12: 1667-1675.
6)Epidiolex®,<https://www.epidiolex.com/> accessed March 2025.
7) Riboulet-Zemouli K., Krawitz M., “WHO’s first scientific review of medicinal Cannabis: from global struggle to patient implications”. Drugs, Habits and Social Policy 2022; 23(1) 5-21.
8) Guangpeng Ren, Xu Zhang, Ying Li, Kate Ridout, Martha L Serrano-Serrano, Yongzhi Yang, Ai Liu, Gudasalamani Ravikanth, Muhammad Ali Nawaz , Abdul Samad Mumtaz , Nicolas Salamin, Luca Fumagalli. Large-scale whole-genome resequencing unravels the domestication history of Cannabis sativa. Science Advances 2021; 7(29): eabg2286 1-12.
9) 田中理恵、水谷佐久美、河村麻衣子、渕野裕之、川原信夫、花尻（木倉）瑠理:LC-Q-TOF-MS を用いた大麻草（Cannabis sativa L.）のカンナビノイド 11 成分の分析. 薬学雑誌 2023; 143(4) 411-418.
10) HEMP, UPOV GUIDELINES FOR THE CONDUCT OF TESTS FOR DISTINCTNESS, UNIFORMITY AND STABILITY TG/276/1 Rev 2021-10-26, <https://www.upov.int/edocs/tgdocs/en/tg276.pdf> accessed March 2025.
11)CPVO Technical Protocols, Hemp, Cannabis (Cannabis sativa L.) CPVO/TP-276/2-Rev.2022 -10-30. <https://cpvo.europa.eu/en/applications-and-examinations/technical-examinations/technical-protocols/cpvo-technical-protocols> accessed March 2025.
12) 農林水産省:アサ種審査基準（CPVO-TP/262/2 2022-12-30 準拠）2024 年 3 月, <https://www.maff.go.jp/j/shokusan/hinshu/info/kijun/1138.pdf> accessed March 2025.
13) 農林水産省:アサ種特性表, <https://www.maff.go.jp/j/shokusan/hinshu/info/tokusei/1138.xlsx> accessed March 2025.
14) 赤星栄志: 日本におけるアサの新しい品種登録制度の課題と展望 人間科学研究 2025; 2239-63.
15) European Medicines Agency. Compilation of terms and definitions for Cannabis-derived medicinal products, <https://www.ema.europa.eu/documents/other/compilation-terms-definitions-cannabis-derived-medicinal-products_en.pdf> accessed March 2025.
16) 袴塚高志: 西洋ハーブ医薬品について. ファルマシア 2014; 50(10) 978-982.
17) 日本漢方生薬製剤協会: 漢方製剤・生薬製剤・生薬用語の英語表記, <https://www.nikkankyo.org/seihin/seihin4.htm> accessed March 2025.
18)独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 薬局方の国際調和, <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/0005.html> accessed March 2025.
19) European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia> accessed March 2025.
20) Directorate for the Quality of Medicines &. HealthCare (EDQM), <https://www.edqm.eu/en/-/webinar-on-the-new-ph.-eur.-cannabis-flower-monograph-3028-> accessed March 2025.
21)GMP Insiders, 2024 Cannabis Flower Ph.Eur Monograph: A Walkthrough, <https://gmpinsiders.com/cannabis-flower-ph-eur-monograph/> accessed March 2025.
22) European Medicines Agency, Ph. Eur. Draft Monograph for CBD, <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/ph-eur-draft-monograph-for-cbd> accessed March 2025.
23) European Medicines Agency, Good agricultural and collection practice for starting materials of herbal origin - Scientific guideline, <https://www.ema.europa.eu/en/good-agricultural-collection-practice-starting-materials-herbal-origin-scientific-guideline> accessed March 2025.
24) Veit M. Quality Requirements for Medicinal Cannabis and Respective Products in the European Union - Status Quo. Planta Med 2023; 89(8): 808-823.
25) European Medicines Agency, Herbal medicinal products,

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/herbal-medicinal-products> accessed March 2025.
26) European Medicines Agency, Cannabis flos - herbal medicinal product, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/cannabis-flos> accessed March 2025.
27) Anne Katrin Schlag, Rayyan R. Zafar, Michael T. Lynskey, Alkyoni Athanasiou-Fragkouli, Lawrence D. Phillips, and David J. Nutt. The value of real world evidence: The case of medical cannabis. Front Psychiatry 2022; 13: 1027159.
28)厚生労働省: 令和７年３月１日に「大麻取締法及び麻薬及び向精神薬取締法の一部を改正する法律」の一部が施行されます, <https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_43079.html> accessed March 2025.
29) Kenzi Riboulet-Zemouli, 'Cannabis' ontologies I: Conceptual issues with Cannabis and cannabinoids terminology. Drug Science, Policy and Law 2020; 6: 1-37.
30) European Medicines Agency, Herbal medicinal products: questions and answers, < https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/herbal-medicinal-products/herbal-medicinal-products-questions-answers> accessed March 2025.
31) 薬用作物産地支援協議会: 令和６年度薬用作物の産地化に向けた地域説明会及び相談会 <https://www.yakusankyo-n.org/event/y2024.htm> accessed March 2025.
32) 袴塚高志:生薬・漢方製剤に関する話題～過去・現在・未来（日本生薬学会関西支部令和３年度秋期講演会令和３年 11 月 5 日）<https://www.nihs.go.jp/kanren/iyaku/20211105-dpp.pdf> accessed March 2025.
33) 薬事日報:足のむくみ改善する初の内服薬 - 西洋ハーブ有効成分のダイレクト OTC 新発売エスエス製薬, <https://www.yakuji.co.jp/entry31416.html> accessed March 2025.
34) 薬事日報: プレフェミン第２類に - 安全対策部会で了承, <https://www.yakuji.co.jp/entry101507.html> accessed March 2025.
35) WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP), <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42783/9241546271.pdf> accessed March 2025.
36) PIC/S GMP, <https://picscheme.org/en/picscheme>accessed March 2025.
37) 厚生労働省:医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集について, <https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12946.html> accessed March 2025.
38) Brunetti P, Pichini S, Pacifici R, Busardò FP, del Rio A. Herbal Preparations of Medical Cannabis: A Vademecum for Prescribing Doctors. Medicina. 2020; 56(5): 237.
39)カンナビノイド臨床研究ホームページ, <https://i-cann-japan.com/> accessed March 2025.
40) 日漢協版 GACP, create/create1.htm> accessed March 2025.
41)ツムラ統合報告書, <https://www.tsumura.co.jp/ir/library/integrated-report/> accessed March 2025.
42)農林水産省:GAP を巡る情勢, <https://www.maff.go.jp/j/seisan/gizyutu/gap/g_summary/megurujyousei.pdf> accessed March 2025.
43) SGS GACP Medical Cannabis Certification, <https://campaigns.sgs.com/en/vr/com/campaigns/sgs-gacp-medical-cannabis-certification> accessed March 2025.
44) Control Union Medical Cannabis Standard, <https://www.controlunion.com/certification-program/control-union-medical-cannabis-standard/> accessed March 2025.
45) 三嶋克彦: 改正 GMP 省令のポイント. 保健医療科学, 2022; 71(2): 147-155.
46) 日本能率協会審査登録センター:化粧品 GMP, <https://jmaqa.jma.or.jp/service/22716gmp.html>accessed March 2025.
47) (公財)日本健康・栄養食品協会:, 「いわゆる健康食品」の安全性確保に関する日健栄協の取組み< https://www.jhnfa.org/topic481-2.pdf> accessed March 2025.
48) DARWIN EU: <https://www.darwin-eu.org/index.php> accessed March 2025.
49) Salome Sophie Hölzle , Thorsten Reineke , Stefan Hoch , Bernd Roether , Matthew Francis , Christelle Anquez-Traxler , Nico Symma. Basic Requirements and Framework Conditions of Real-World Data (RWD) on Herbal Medicinal Products. Planta Med 2024; 90(14): 1056-1058.

50) Project Twenty21, <https://www.drugscience.org.uk/t21> accessed March 2025.
51) UK Medical Cannabis Registry, <https://ukmedicalcannabisregistry.com/> accessed March 2025.
52)ANSM: Cannabis à usage medical, <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical> accessed March 2025.
53) Hiramatsu K, Barrett A, Miyata Y; PhRMA Japan Medical Affairs Committee Working Group 1. Current Status, Challenges, and Future Perspectives of Real-World Data and Real-World Evidence in Japan. Drugs Real World Outcomes 2021; 8(4): 459-480.
54)袴塚高志: 天然物医薬品の承認制度の整備について 生薬学雑誌 2024; 78(1) 25 -30.
55)日本漢方生薬製剤協会: 漢方の将来ビジョン 2040 <https://www.nikkankyo.org/action/pdf/vision2040_roadmap.pdf> accessed March 2025.
56)赤星栄志: 医療・嗜好・産業・伝統分野における日本の大麻政策の動向 人間科学研究 2024; 21 43-70.

F. 研究発表

1. 論文発表

赤星栄志: 医療・嗜好・産業・伝統分野における日本の大麻政策の動向 人間科学研究 2024; 21 43-70.
赤星栄志: 知っておきたい 世界各国の産業用ヘンプ (76) 北マケドニア 市場拡大する欧州市場を狙ったハーブ医薬品の合法化と産業化 2024; 農業経営者 32(4) 40-41.
赤星栄志: 時事解説「大麻草栽培法」に基づく栽培免許制度 農業経営者 2025; 33(3) 34-37.
赤星栄志: 日本におけるアサの新しい品種登録制度の課題と展望 人間科学研究 2025; 22 39-63.

2. 学会発表

赤星栄志「大麻から製造された製品（医薬品を含む。）の品質規格について」日本臨床カンナビノイド学会春の学術セミナー2025. 2025年（口頭）

G.知的財産権の出願・登録状況

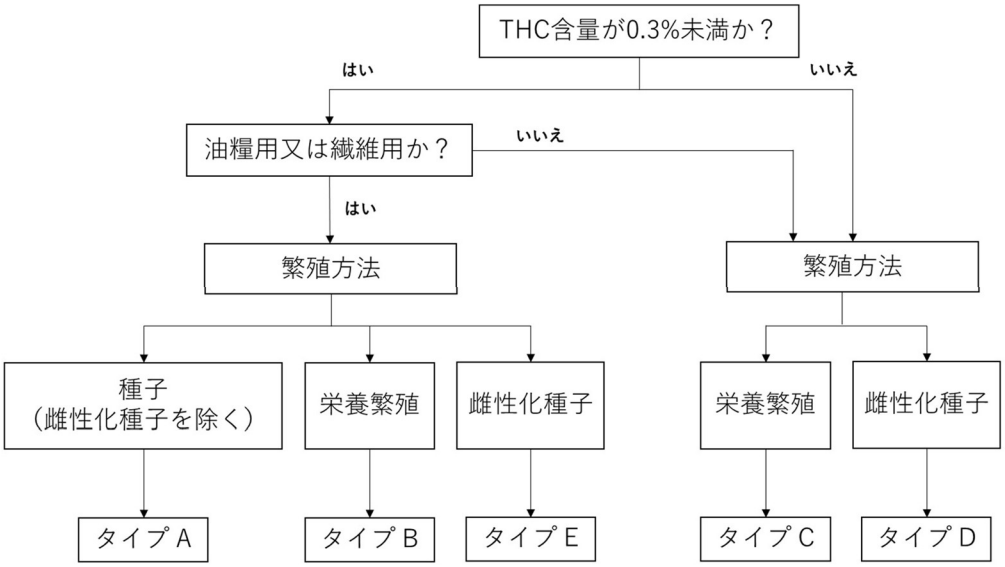
1.特許取得 該当なし

2.実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

付録

図1　日本における大麻草の品種登録時の分類フローチャート



出典：農林水産省品種登録データベース

表1　世界の主要な大麻草品種/系統のデータベースのコレクション数

品種/系統データベース名	THC 規定/濃度	品種/系統数
世界最大の大麻ポータルサイト“Leafly”系統（Strains）データベース	高 THC 20%以上	2,539 系統
	中 THC 10～20%	2,439 系統
	低 THC 1～10%	106 系統
	無 THC 0～1%	10 系統
欧州 SeedFinder.eu のデータベース	THC 1%以上	29,815 系統
	THC 1%未満	247 系統
世界最大級の遺伝資源を有するロシア・バビロフ研究所	総数の 8 割が THC 1%以下	491 系統
EU 共通農業品種カタログ 2024 年版	THC 0.3%未満	116 品種
カナダ保健省リスト 2024 年版	THC 0.3%以下	88 品種
OECD 品種証明制度 24 年 1 月版	THC 0.3%以下	130 品種
AOSCA（公認種子認証機関協会）が　運営する認証種子（米国内のみ）	THC 0.3%以下	本体協会:32 品種 各州の加盟団体:112 品種
国家靭皮繊維作物遺伝資源中期ジーンバンク（中国）	THC0.3%以下	1300 品種/系統以上
欧州植物品種庁データベース	THC 0.3%以上	269 品種

出典：赤星栄志，日本におけるアサの新しい品種登録制度の課題と展望，人間科学研究,22,2025

表 2 欧州薬局方の大麻花 Cannabis flower (3028)

収載	欧州薬局方追補 11.5 (2024 年 1 月収載、同年 7 月 1 日施行)
定義	Cannabis sativa L.の雌花序を完全に成熟させ、全体または断片化して乾燥したもの。総 THC 及び総 CBD はラベル記載の±10%以内。
製造	医薬品として使用する場合は、花序の基部で切り取り、最小限の主軸を残すように収穫する。
規格	THC 優勢タイプ:THC≧5%, CBD≦1% THC/CBD 混合タイプ:THC≧1%, CBD≧1%　THC/CBD 比 2.0～5.0 CBD 優勢タイプ:THC≦1%, CBD≧5%
同定	肉眼的検査、顕微鏡検査、高性能薄層クロマトグラフィー (HPTLC)
品質	総 CBN≦1.0%、異物:最大 2%まで、種子を含まず、ハーブ製剤全体が長さ 1.0 cm 以上の葉を含まないこと。 乾燥減量:最大 12.0%まで ヒ素≦0.2 ppm、カドミウム≦0.3ppm、鉛≦0.5ppm、水銀≦0.1 ppm アフトラトキシン、農薬、微生物は Herbal Drugs (1433)通則を参照
定量法	LC-UV(液体クロマトグラフィーと紫外線検出器)により、認証標準物質(CRM)を 1 種類(CBD)使用し、CBD を基準とした補正係数を用いて、CBD,CBDA, THC, THCA, CBN, CBNA を定量化する。
保管・表示	密閉容器、ラベルに総 THC 及び総 CBD 含有率を記載 医薬品用途である旨(該当する場合)

出典: European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) Supplement 11.5 Cannabis flower monograph (3028)

表 3 西洋ハーブ医薬品の生産及び製造における GACP 及び GMP の区分

作業	Good Agricultural and Collection Practice (GACP)	Part Ⅱ of the GMP Guide	Part Ⅰ of the GMP Guide
植物、藻類、菌類、地衣類の栽培、採取、収穫、及び分泌物の採取			
植物, 藻類, 菌類, 地衣類と分泌物の切裁と乾燥			
植物からの搾りと蒸留			
粉砕、分泌物の加工、植物からの抽出、薬草物質の成分分画、精製、濃縮或いは発酵			
医薬品としての包装を含めた製剤へのさらなる加工			

出典: H24.2/1 付け監視指導・麻薬対策課事務連絡 別紙(6)PIC/S の GMP ガイドライン パートⅠ アネックス7(植物性医薬品の製造)

表 4　WHO 伝統・補完医療、各薬局方、麻薬単一条約におけるハーブ医薬品の原料、中間物、最終品の区分の違い

<table>
<tr><th></th><th>T&CM[a]</th><th>EU[b]</th><th>Ph.Eur[c]</th><th>BP[d]</th><th>USSRSP[e]</th><th>USP[f]</th><th>IP[g]</th><th colspan="2">C61[h]</th></tr>
<tr><td>Raw / crude drug</td><td>Herbs</td><td>Herbal substances</td><td colspan="2">Herbal drugs</td><td>Medicinal plants</td><td>Herbals</td><td>Crude herbs</td><td>Cannabis</td><td>Cannabis resin</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Intermediary drug</td><td>Herbal materials</td><td>Herbal preparations</td><td colspan="2" rowspan="2">Herbal drugs</td><td rowspan="2">Summarised non-refined (or galenic) formulation</td><td rowspan="2">Crude products of plant origin</td><td>Processed herbs</td><td colspan="2" rowspan="2">Extracts and tinctures / preparations</td></tr>
<tr><td>Herbal preparations</td><td rowspan="3">Herbal preparations</td><td>Herbal drug extracts</td><td>Herbal drug extract</td><td rowspan="3">Botanical extracts</td></tr>
<tr><td>Finished drug (Eventually standardised)</td><td>Finished herbal products</td><td>Herbal drug preparations / Pharmaceutical preparations</td><td>Herbal Drug preparations</td><td>Processed herbal drugs</td><td>Novo-galenic formulations</td><td rowspan="2">Botanical-containing products</td><td rowspan="2">Herbal formulations</td><td rowspan="2">Tinctures</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td><td>Combined phyto-preparations</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td><td>APIs</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

出典: Kenzi Riboulet-Zemouli, 'Cannabis' ontologies I: Conceptual issues with Cannabis and cannabinoids terminology. Drug Science, Policy and Law Volume 6, 2020. p1-37. http://dx.doi.org/10.1177/2050324520945797

表 5　日本における広義の大麻由来医薬品及び製品の分類

	GACP* PIC/S GMP	旧法	改正法	事例
①カンナビノイド医薬品（適応薬）	有	×	○	例）Epidiolex®, Sativex®
②カンナビノイド医薬品（適応外薬、未承認薬）	有	×	△	治験可：第Ⅱ相試験終了、第Ⅲ相試験中の大麻薬物、欧米等 6 か国（米・英・独・仏・加・豪）の医薬品
③ハーブ医薬品	有	×	△	例）Bedrocan（オランダ）
④ハーブ大麻	無**	×	△	a.代替治療のない場合の人道的使用
			×	b.セルフケア及びウエルネスのための個人栽培及び個人使用
⑤ヘンプ由来 CBD 製品	無**	△	○	製品中の THC 残留基準値: 粉末・油脂 10ppm、水溶液 0.1ppm、その他 1ppm

出典:文献 56 を参考にして筆者作成

旧法:大麻取締法(1948 年制定)，改正法:大麻草の栽培の規制に関する法律、麻薬及び向精神薬取締法を一部改正する法律(2023 年制定)

*WHO GACP（Good Agricultural and Collection Practice，薬用植物栽培と野生品採取に関する生産管理基準）、PIC/S GMP(Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme Good Manufacturing Practice：医薬品査察協同スキームによる医薬品の製造および品質管理に関する基準）

** 医薬品 GMP の認証取得はないが、化粧品 GMP 又は食品 GMP の認証取得を有する製造者を含む

欧州薬局方 EUROPEAN PHARMACOPOEIA (仮訳)
大麻花 Cannabis flower (3028)

収載：欧州薬局方（Ph. Eur.）追補 11.5 (2024 年 1 月)
施行：2024年7月1日

■定義

カンナビス・サティバ（*Cannabis sativa* L.）の雌花序を完全に成熟させ、全体または断片化して乾燥したもの。

■含有量

ハーブ製剤(herbal drug)が医薬品として患者に処方される場合、総テトラヒドロカンナビノール(THC)及び総カンナビジオール（CBD）の含有量の測定値が、それぞれラベルに記載された値から±10%を超えて逸脱しないこと。

■分類

THC 優勢タイプ:

- 総THC、Δ9-THCとして表される（$C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314.5): 5.0%以上（乾燥薬物）
- 総CBD、CBDとして表される（$C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314.5): 1.0%以下（乾燥薬物）

THC/CBD混合タイプ:

- 総THC、Δ9-THC として表される（$C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314.5): 1.0%以上（乾燥薬物）
- 総CBD、CBDとして表される（$C_{21}H_{30}O_2$；M_r 314.5）：1.0%以上（乾燥薬物）
- 総THC／総CBD比：0.2～5.0（乾燥薬物）

CBD 優勢タイプ:

- 総THC、Δ9-THCとして表される（$C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314.5): 1.0%以下（乾燥薬物）
- 総CBD、CBDとして表される（$C_{21}H_{30}O_2$; M_r 314.5): 5.0%以上（乾燥薬物）

■製造

ハーブ製剤が医薬品として患者に処方される場合、花序（inflorescence）は基部で切り取り、花序軸（rachis） は最小限に残される。

■同定

A.外観:品種により、ハーブ製剤の色は濃緑色から淡黄色、または淡褐色から赤褐色まで様々である。雌花序全体は、密生した、あるいは多かれ少なかれ弛緩した円錐花序（panicle）で、無柄（sessile）またはほとんど無柄の、縁がへこんだ細長い苞葉（長さ約10mm）からなり、花と混在している。断片化した花序は、花序軸の一部、苞葉（bract）と円錐花序（panicle）からなり、個々の花や花器官も含まれる。雌花は非常に小さく（約2mm）、短い小花柄（pedicel）がある。雌花は非常に小さく（約 2mm）、短い花柄がある。花被（perianth）は、単萼片（monosepalous）で花弁がない（apetalou）。萼片（sepal）は、しばしば小苞葉（bracteole）と呼ばれ、単室子房（unilocular ovary） を包み、2 つの花柱（styles）を持ち、萼（calyx）より長く、細い橙褐色の柱頭（stigma）で終端する。花序は多かれ少なかれ長毛（pilose）が密生し、被覆トライコーム/毛状突起（covering trichomes）と腺性トライコーム（glandular trichomes）があり、芳香のある粘着性の樹脂を生成する。

B. 顕微鏡検査(2.8.23)： 粉砕または挽いたハーブ製剤（ふるい分けしていない）。色は濃緑色から黄緑色、淡褐色から赤褐色と様々である。水和クロラール溶液 R を用いて顕微鏡で調べる。粉砕または摩砕したハーブ製剤は、以下の外見的特徴を示す（図 3028.-1）：

非常に多くの腺性トライコーム（glandular trichomes）または被覆トライコーム（covering trichomes）があり、遊離したものから表皮（epidermis）に付着したものまで様々なタイプがある：

a)ドーム状のクチクラに覆われた多角形の多細胞の柄と多細胞の頭部をもつ腺性トライコーム全体（横断面[E]）、または柄または頭部のみからなるトライコームの断片[A]；非常に短い柄をもつもの[Ha]、無柄（sessile）のものもある；腺性トライコームの上にドーム状のクチクラ（cuticle）が残っているもの（表面図[Da]、横断面[Ea]）もあれば、もはや残っていないものもある[A]；

b)単列または二列の柄と、単細胞、二細胞または四細胞の頭部をもつ小さな腺性トライコームで橙黄色の液滴を含む（表面図[Bc, Ca, J]、側面図[Cb, La, Lb]）；

c)石灰質（鐘乳体）[Fa, Ka]及び非石灰質の単細胞性被覆トライコーム；円錐形の石灰質（鐘乳体）トライコームは、壁が肥厚し、基部が広く、末端が湾曲して尖っており、塊状の炭酸カルシウムの沈着が明瞭に見える（表面図[Ba]、横断面図[Ka]）、または基部が狭く、顕著な孔のあいた壁を持つ[Fa]；非石灰質のトライコームはより細長く、肥厚し滑らかな壁を持つ［Hb］；
苞葉の上部表皮の断片（表面図[B,F,L]）は、時折、硬い壁を持つ多角形細胞[Bb]、石灰質（鐘乳体）のトライコーム[Ba,Fa]、小さな腺性トライコームからなる細かい筋状のクチクラに覆われる（表面図[Bc]、側面図[La,Lb]）；
上部表皮は通常、シュウ酸カルシウムの小さなクラスター状の結晶[Bd]を含むいくつかの細胞を含む柵状柔組織と関連している；
苞葉の下部表皮の断片[D]は、わずかに波状の細胞壁をもつ細胞[Db]、無孔性気孔(2.8.3)[Dc]、小さな腺性トライコーム[Dd]、多細胞の柄と多細胞の頭部をもつ腺性トライコーム[Da]からなる；
苞葉の薄片（横断面[K]）は、クチクラ[Kb]に覆われ、直方体の細胞と石灰質（鐘乳体）をもつトライコーム[Ka]をもつ上部表皮と、シュウ酸カルシウムの小さなクラスター結晶[Kc]を含むいくつかの細胞をもつ柵状柔組織層からなる；
苞葉の下部表皮の断片[H]には、わずかに波打つ細胞[Hc]、短い柄をもつ腺性トライコーム[Ha]、無孔性気孔[Hd]、非石灰質のトライコーム[Hb]、小さな腺性トライコーム[He]がある；
橙褐色の柱頭の表皮細胞の断片は、非常に微細で、かすかに見える壁を持ち、末端が丸みを帯びた大きな乳頭で終わる[G]；
花序軸の断片[N]は、セルロース繊維、らせん状[Na]または環状の組織［Nb]、及び網目状の壁をもつ髄の細胞［Nb]があり、その一部は直径約 30μm のシュウ酸カルシウムのクラスター結晶を含む；シュウ酸カルシウムの遊離クラスター結晶［M]。

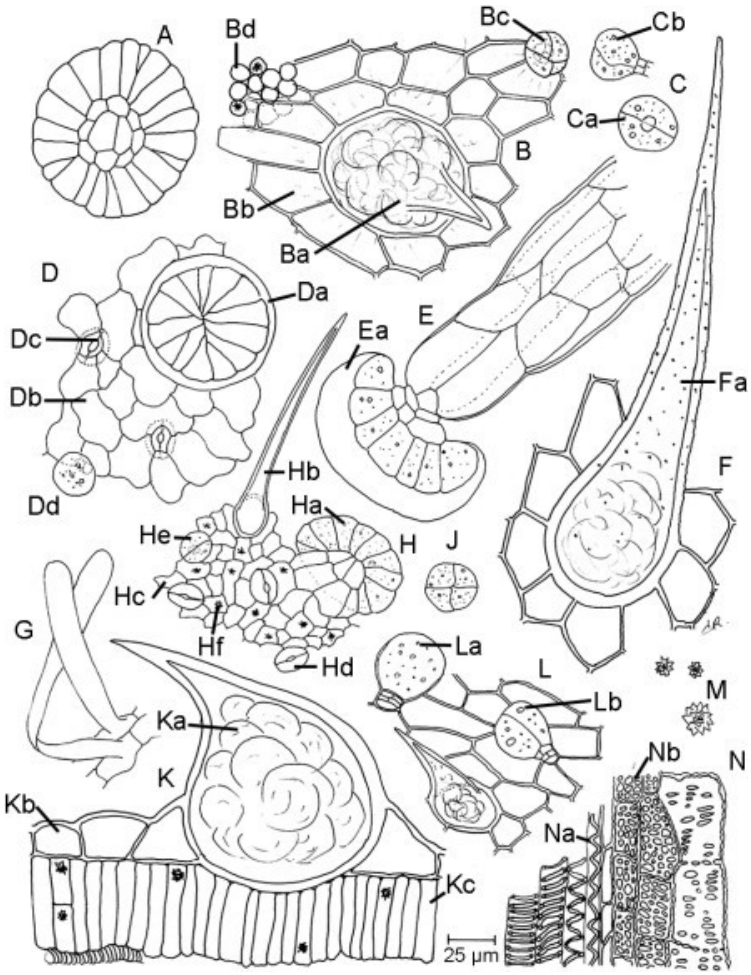


図 3028.-1. 均一的粉砕または粗粉砕した大麻花のハーブ製剤の図解

プレートのトップ			
―――――	―――――	―――――	―――――
CBD 赤紫色バン（帯域）		非常に淡いから淡い、赤紫色バンド(CBD) 強い赤紫色バンド (CBDA)	非常に淡いから淡い、赤紫色バンド(CBD) 強い赤紫色バンド (CBDA)
Δ9-THC 赤紫色バンド	淡い、同等の赤紫色バンド(Δ9-THC) ――――― 強い赤紫色バンド (Δ9-THCA)	淡い赤紫色バンド (Δ9-THC) ――――― 赤紫色バンド (Δ9-THCA)	灰色から赤紫色バンド、非常に淡い、時にない時もある（Δ9-THC) ――――― 非常に淡い赤紫色バンド (Δ9-THCA)
試料	試料 (THC 優勢タイプ)	試料 (THC/CBD 混合タイプ)	試料 (CBD 優勢タイプ)

大麻花のハーブ製剤の同定試験 B の図解

C. 高速薄層クロマトグラフィー (2.8.25)

試験液：
試験管に切断又は粉砕したハーブ製剤（ふるい分けしない）0.5 g を入れ、メタノール R 5.0 mL を加える。試験管を密栓し、ボルテックスミキサーで 10 秒間攪拌する。この操作を 2 回繰り返す。遠心分離し、上清を使用する。

標準液(a)：
CBD R 5.0 mg を Δ9-THC溶液 R 1.0 mL に溶解する。
標準液(b)：
標準液(a)0.25 mL をメタノール R で 1.0 mL に希釈する。
標準液(c)：
CBD R 1 mg 及びCBDA R 1 mg をメタノール R に溶かし、同溶媒で 1 mL に希釈する。
強度マーカー：標準液(a)及び(b)：
- Δ9-THC
プレート： TLC オクタデシルシリルシリカゲル F254 プレート R (2-10 μm)
移動相：水 R、氷酢酸（純度の高い酢酸）R、メタノール R(10:10:80v/v/v)
塗布：2.0μL、8mm のバンドとして
現像：プレート下端から 70mm
乾燥：気流中、室温で 5 分間
検出：バニリン試薬 R で処理し、100℃で 3 分間加熱後、3 分間冷却する；昼光で観察する。
適合性試験：標準液 (c)
- クロマトグラムの中央三分の一の領域に、2つの明確なバンド（帯域）が現れること（接している場合がある）。
- 下側のバンドは CBDA、上側のバンドは CBDに対応し、両方とも 灰色から赤紫色に見える。
結果：以下に示すのは、標準液 (a) および試験液で得られたクロマトグラムに現れるバンドの順序である。
さらに、試験液のクロマトグラムには、非常に淡いバンドが追加で現れることがある。
もしそれらが現れた場合、
Δ9-THCAによるバンドは、Δ9-THCによるバンドよりも濃く現れる。
CBDAによるバンドは、CBDによるバンドよりも濃く現れる。

定量法
総カンナビノール（CBN）測定、液体クロマトグラフィー(2.2.29)

試験液(a)：
スクリューキャップ付き遠心分離用チューブ中のハーブ製剤0.50gにエタノール（96%）R 40mLを加え、15分間振とうする。約1700gで遠心分離し、透明な上清をフラスコに移す。25mLのエタノール（96%）Rで抽出を2回繰り返す。全ての上清を合わせ、エタノール（96%）R で100.0mLに希釈する。メンブレンフィルター（公称孔径 0.22μm）でろ過する。

試験液(b)：
試験液(a)の 1.0 mL をメタノール R で 10.0 mL に希釈する。

標準液(a)：
大麻認証標準物質（CRS）のCBD 20.0 mg をメタノール R に溶解し、同溶媒で 100.0 mL に希釈する。
標準液(b)：
標準液(a)5.0 mL をメタノール R で 20.0 mL に希釈する。
標準液(c)：
標準液(a)の 10.0 mL をメタノール R で 25.0 mL に希釈する。
標準液(d)：
適合性試験 HRS（ハーブ標準物質）大麻花 50 mg をスクリューキャップ付き遠心チューブに入れ、エタノール（96%）R 4 mL を加え、15 分間振とうする。約 1700 g で遠心し、透明な上清をフラスコに移す。2.5mL のエタノール（96%）R で抽出を 2 回繰り返す。全ての上清を合わせ、エタノール（96%）R で 10mL に希釈する。メンブレンフィルター（公称孔径 0.22μm）でろ過する。
標準液(e)：
標準液(d)1mL をメタノール R で 10mL に希釈する。

カラム
- サイズ：長さ = 0.15 m（150mm），内径 = 4.6 mm；
- 固定相：エンドキャップ処理済み、ソリッドコア構造、極性基を含むオクタデシルシリカゲル（C18）R、 2.7 μm；
- 温度：35 ℃
移動相：トリフルオロ酢酸 R(0.1%の V/V 溶液)、クロマトグラフィーR 用アセトニトリル（41:59 V/V）で混合
流速：2.0 mL/分
検出：228 nmの分光光度計
注入量：試験液(a)と標準液(b)及び(d)をそれぞれ 5μL 注入
ランタイム：CBDの保持時間の 5.0 倍の時間でクロマトグラムを取得

ピークの同定：CBDによるピークを同定するには、標準液(b)で得られたクロマトグラムを使用する；Δ9-THC、Δ9-THCA、CBDA、CBN、CBNA、カンナビクロメン（CBC）、カンナビゲロール（CBG）及びカンナビゲロール酸（CBGA）によるピークを同定するために、適合性試験 HRS 大麻花に関するクロマトグラム及び標準液(d)で得られたクロマトグラムを使用する。

CBDを基準とした相対保持時間(保持時間＝約 6.9 分）：
CBDA＝約1.10；CBG＝約1.17；CBN＝約1.48；CBGA＝約1.63；Δ9-THC＝約1.76；CBNA＝約2.38；
CBC＝約 2.48；Δ9-THCA＝約2.78

適合性試験：標準液(d)：

- 分離度：CBGAとΔ9-THCによるピークの間の分離度が2.0以上；
- ピーク対谷比（peak-to-valley raito）：

CBGピークとCBDAピークの間のピーク対谷比が1.5以上

Hp＝CBGピークのベースライン上の高さ、Hv＝CBGとCBDA間の谷の最低点のベースラインからの高さ；

CBNAピークとCBCピークのピーク対谷比が 5.0以上

Hp＝CBNAピークのベースラインからの高さ、Hv＝CBNAとCBCによるピークから分離する曲線の最低点のベースラインからの高さ

次の式を用いて、総CBNの含有率を計算する。：

$$\frac{((A_1 \times 0.405) + A_3 \times 0.901 \times 0.876)) \times m_2 \times p}{A_2 \times m_1 \times 4}$$

A_1 = 試験液(a)で得られたクロマトグラムにおけるCBNによるピークの面積

A_2 = 標準液(b)で得られたクロマトグラムにおけるCBDによるピークの面積

A_3 = 試験液(a)で得られたクロマトグラムにおけるCBNAによるピークの面積

m_1 = 試験液(a)を調製に使用した試験対象のハーブ製剤の質量（グラム）

m_2 = 標準液(a)の調製に使用した大麻 CRS のCBDの質量（グラム）

p＝ 大麻認証標準物質（CRS）としたCBDの含有率

0.405＝ CBDのCBNに対する補正係数

0.901＝ CBDのCBNAに対する補正係数

0.876 ＝ CBNのCBNAに対する分子量の比

規格(Limit)：

- 総CBN：最大 1.0%の含有

異物(2.8.2)：

最大 2%；ハーブ製剤が医薬品として患者に処方される場合、種子を含まず、ハーブ製剤全体が長さ 1.0 cm 以上の葉を含まないこと。25～50 g を用いて測定する。

乾燥減量(2.2.32)：

最大 12.0%の減量。切断または粉砕したハーブ製剤（ふるい分けしていない）1,000 g を、約 100 g のモレキュラーシーブ R （乾燥剤）上で、1.5 kPa～2.5 kPa の圧力、40 ℃、24 時間乾燥させた場合。

ヒ 素 (2.4.27):

ハーブ製剤が医薬品として患者に処方される場合、最大 0.2 ppm

カドミウム(2.4.27)：

最大 1.0ppm、但し、医薬品として患者に処方される場合は最大 0.3ppm

鉛(2.4.27)：

最大 5.0ppm、但し、医薬品として患者に処方される場合は最大 0.5ppm

水銀(2.4.27)：最大 0.1 ppm

■定量法　総THC及び総CBD測定

本試験法は、Δ9-THC、Δ9-THCA、CBD及びCBDAのそれぞれ 0.2%～32.0%の分析範囲について妥当性確認がされている。
液体クロマトグラフィー(2.2.29)は、総 CBN の定量法に準じるが、以下の点を変更する。
注入：試験液(b)、標準液(c)及び(e)
適合性試験：
標準液(e)を使用：
- 分離度：CBDとCBDAによるピークの間の最小2.0以上
Δ9-THCとして表される総THCの含有率を、次の式を用いて計算する：

$$\frac{((A_1 \times 1.097) + (A_3 \times 0.691 \times 0.877)) \times m_2 \times p \times 4}{A_2 \times m_1}$$

A_1 = 試験液(b)を用いて得られたクロマトグラムにおける Δ9-THCによるピークの面積
A_2 = 標準液(c)を用いて得られたクロマトグラムにおけるCBDによるピークの面積
A_3 = 試験液(b)で得られたクロマトグラムにおける Δ9-THCAによるピークの面積
m_1 = 試験液(a)を調製に使用した試験対象のハーブ製剤の質量（グラム）
m_2 = 標準液(a)の調製に使用した大麻 CRS のCBDの質量（グラム）
p = 大麻認証標準物質（CRS）としたCBDの含有率
1.097＝CBDのΔ9-THCに対する補正係数
0.691＝CBDのΔ9-THCAに対する補正係数
0.877＝Δ9-THCのΔ9-THCAに対する分子量の比
次の式を使用して、CBDとして表される総CBDの含有率を計算する：

$$\frac{(A_1 + (A_3 \times 0.596 \times 0.877)) \times m_2 \times p \times 4}{A_2 \times m_1}$$

A_1 = 試験液(b)を用いて得られたクロマトグラムにおけるCBDによるピークの面積
A_2 = 標準液(c)で得られたクロマトグラムにおけるCBDによるピークの面積
A_3 = 試験液(b)で得られたクロマトグラムにおけるCBDAによるピークの面積
m_1 = 試験液(a)を調製に使用した試験対象のハーブ製剤の質量、グラム
m_2 = 標準液(a)を調製に使用した大麻 CRS のCBDの質量、グラム
p = 大麻認証標準物質（CRS）としたCBDの含有率
0.596 ＝ CBDのCBDAに対する補正係数
0.877 ＝ CBDのCBDAに対する分子量の比

■保存法

密閉容器

■ラベル表示

ラベルには、総THCと総CBDの含有率を記載する。さらに、ラベルには、ハーブ製剤が医薬品として患者に処方されるかどうかも記載する。

■資材

カンナビジオール（CBD）

化学式 $C_{21}H_{30}O_2$ 分子量(M_r)314.5. 識別番号 1221500. [CAS番号13956-29-1].

化学名(1′ R,2′ R)-5′ -Methyl-4-pentyl-2′ -(prop-1-en-2-yl)-1′ ,2′ ,3′ ,4′ -tetrahydro[1,1′ -biphenyl]- 2,6-diol.

含有量：最低 95.0%

Δ9 –テトラヒドロカンナビノール(THC)溶液　識別番号 1222301.

メタノール R 中に溶解された Δ9-THC R の 5.0mg/mL 溶液

Δ9–テトラヒドロカンナビノール(THC)

化学式 $C_{21}H_{30}O_2$ 分子量(M_r)314.5. 識別番号 1222300.[CAS番号1972-08-3].

化学名(6aR,10aR)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10atetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol.

含有量：最低 95.0%

カンナビジオール酸（CBDA）

化学式 $C_{22}H_{30}O_4$ 分子量(Mr) 358.5. 識別番号 1221600. [CAS番号1244-58-2].

化学名(1′ R,2′ R)-2,6-Dihydroxy-5′ -methyl-4-pentyl-2′ - (prop-1-en-2-yl)-1′ ,2′ ,3′ ,4′ -tetrahydro[1,1′ -biphenyl]-3-carboxylic acid.

含有量：最低 95.0%

クロマトグラフィー用シリカゲル、オクタデシルシリル、極性基埋込、固形コア、エンドキャップ 識別番号1222100.

非多孔性の固体シリカコアを持ち、その周囲を薄い多孔性シリカ層が覆っている球状シリカ粒子からなるシリカゲル。この外層には極性基が埋め込まれたオクタデシルシリル基が含まれている。

塩基性化合物との相互作用を最小限に抑えるために、残存するシラノール基の大部分を覆うように注意深くエンドキャップ処理をしている。