
大麻および大麻由来化合物：
臨床研究のための品質
に関する考慮事項
産業界向けガイダンス

Cannabis and Cannabis-Derived Compounds:
Quality Considerations for Clinical Research
Guidance for Industry

米国保健社会福祉省食品医薬品局
医薬品評価研究センター (CDER)

2023年1月
医薬品品質/化学/製造/管理 (CMC)

大麻および大麻由来化合物：
臨床研究のための品質
に関する考慮事項
産業界向けガイダンス

Additional copies are available from:
Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002
Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353
Email: druginfo@fda.hhs.gov
<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>

Cannabis and Cannabis-Derived Compounds:
Quality Considerations for Clinical Research
Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
2023年1月
医薬品品質/化学/製造/管理 (CMC)

Contains Nonbinding Recommendations

TABLE OF CONTENTS

I.	はじめに	1
II.	背景	2
III.	推奨事項	3
A.	大麻の供給源	4
B.	品質に関する情報源	4
C.	規制薬物法（CSA）における管理状況の検討	8

原文はこちら

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cannabis-and-cannabis-derived-compounds-quality-considerations-clinical-research-guidance-industry>

大麻および大麻由来化合物：臨床研究のための品質に関する考慮事項 産業界向けガイダンス¹

本ガイダンスは、このトピックに関する食品医薬品局（FDAまたはAgency）の現在の考え方を示すものである。このガイダンスは、いかなる人の権利も確立するものではなく、FDAや一般市民を拘束するものではありません。適用される法令および規制の要件を満たすのであれば、代替アプローチを使用することができます。代替アプローチについて議論するためには、タイトルページに記載されているこのガイダンスを担当するFDAオフィスに連絡してください。

I. はじめに

本ガイダンスは、大麻または大麻由来化合物を含むヒト用医薬品の開発に関連する臨床研究に関連するいくつかのトピックに関するFDAの現在の考え方を概説するものである²。連邦食品医薬品化粧品法（FD&C法）201条（g）に定義されるように、医薬品には、疾病の診断、治療、緩和、予防、または治療を目的とするあらゆる製品、または身体の構造または機能に影響を及ぼすことを目的とするあらゆる製品（食品を除く）が含まれる³。一般的に、これは、治療上の利益を主張して、または他の疾患に関連する主張で販売されるすべての製品（大麻または大麻由来化合物を含む）は、薬物とみなされることを意味する。生物学的製剤でない医薬品が合法的に州際通商で販売されるためには、一般的に(1)新薬承認申請(NDA)または簡略化新薬承認申請(ANDA)プロセスを通じてFDAの市販前承認を受けるか、(2)特定の一般用非処方薬の場合は、承認されたNDAまたはANDAなしで販売するためのFD&C法の要件を満たす必要がある⁴。

ヒト用医薬品の製造に使用される可能性のある大麻及び大麻由来化合物には、植物由来の原料、抽出物及び高純度物質が含まれる。本ガイダンスは、このような大麻および大麻由来化合物を臨床研究のためのヒト医薬品に使用するために開発することに関心のあるスポンサーに対する推奨事項を提供するものである。本ガイダンスは、他の完全合成医薬品と同様に規制される、大麻関連化合物（例：ドロナビノール）として知られる大麻に含まれる物質の完全合成版の開発には言及していない。このガイダンスは、ヒトに使用する医薬品の開発に限定されており、FDAが規制する他の製品は対象としていません。

¹ This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Administration.

² For discussion of terms used in this guidance, see FDA and Cannabis: Research and Drug Approval Process at <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process>.

³ See 21 U.S.C. 321(g).

⁴ See sections 201(p), 301(d), 505(a), and 505G of the FD&C Act.

Contains Nonbinding Recommendations

このガイダンスは、大麻に関連する法的定義と規制管理（セクションIIを参照）に対応し、大麻および大麻由来化合物を含む医薬品に関する公聴会で提起された特定の質問に対応している⁵。また、このガイダンスは、他の医薬品開発者よりもFDAや我々の権限に馴染みが薄いかもしれない関係者に、FDA規制の重要な概念を紹介している。

一般に、FDAのガイダンス文書は法的強制力のある責任を定めるものではない。その代わりに、ガイダンスは、トピックに関するFDAの現在の考え方を記述したものであり、特定の規制または法的要件が引用されていない限り、推奨としてのみみなされるべきである。FDAのガイダンスにおけるshouldの使用は、何かが提案または推奨されているが、必須ではないことを意味する。

II. 背景

2018年農業改善法（公法115-334）は、しばしば2018年農業法案と呼ばれ、規制薬物法（CSA）の下での大麻の取り扱いを変更した。米国農務省（USDA）が一般的に実施する2018年農業法案⁶では、大麻と、乾燥重量で0.3%以下の化合物である Δ -9テトラヒドロカンナビノール（THC）を含む大麻の誘導体または抽出物を含むと定義されている（詳細についてはセクションIII.Cを参照）⁷。同法案では、CSAの第102条に規定される大麻⁸の定義から大麻が削除されており⁹、これにより大麻は連邦法上の規制対象物質ではなくなった。しかし、現時点では、乾燥重量で0.3%を超える Δ 9-THC含量を持つ大麻または大麻由来化合物を含む植物原料、抽出物、誘導体は、CSAの下で引き続きスケジュールI規制薬物である¹⁰。

麻薬取締局（DEA）は、規制薬物を規制する連邦政府の主要機関である。研究用治験薬として使用するための大麻の栽培および製造に関連する活動は、大麻または大麻由来化合物が乾燥重量で Δ 9-THC 0.3%の閾値を超える場合、CSAおよびDEAの要件に従わなければならない¹¹。治験依頼者は、治験薬（IND）申請書を提出する際、 Δ 9-THC含有量を考慮して、申請書の対象となる植物原料、原薬、および製剤の規制薬物としての地位を決定すべきである¹²。スポンサー、治験責任医師、製造業者は、大麻または大麻由来物質（例えば、植物原料、薬物、薬物製品）のCSA上の規制状況、およびスケジュールIの大麻由来物質に適用されるDEA規制要件に関する質問があれば、DEAに連絡することが推奨される。

⁵ “Scientific Data and Information About Products Containing Cannabis or Cannabis-Derived Compounds.” Public hearing, May 31, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/fda-meetings-conferences-and-workshops/scientific-data-and-information-about-products-containing-cannabis-or-cannabis-derived-compounds>

⁶ The USDA administers Federal laws regarding hemp production.

⁷ For a detailed discussion of the calculation of total delta-9 THC content (i.e., delta-9 THC and tetrahydrocannabinolic acid (THCA)), including the proper treatment of measurement uncertainty, see 7 CFR 990.1 and 990.25 and any succeeding regulations.

⁸ The CSA uses the spelling *marihuana*; *marijuana* is a common alternative.

⁹ See 21 U.S.C. 802(16).

¹⁰ See 21 CFR 1308.11 Schedule I (d)(31)(i).

¹¹ See 21 CFR 1318.

¹² As defined in 21 CFR 314.3

Contains Nonbinding Recommendations

2018年農業法案は、FD&C法および公衆衛生サービス法第351条に基づき、大麻または大麻由来化合物を含む製品を規制するFDAの権限を維持した。大麻および大麻由来化合物を含むヒト用医薬品は（2018年農業法案における大麻の定義に該当するか否かにかかわらず）、一般に、他の物質を含むFDA規制医薬品と同じ権限および品質基準を含む要件に従う。医薬品開発の一環として、治験依頼者は、医薬品が特定の使用目的に対して安全かつ有効であるかどうかを判断するために、INDに基づき臨床試験を実施することができる¹³。INDは、新薬開発者が試験を実施し、提案された医薬品を臨床試験施設に出荷するための仕組みを提供する¹⁴。INDを提出する事業者はスポンサーまたは治験責任医師¹⁵と呼ばれ、NDAの提出者は申請者と呼ばれる¹⁶。FDAとの早期のやりとりは、臨床上の問題を予防し、スポンサーが完全なINDを開発する助けとなる¹⁷。

III. 推奨事項

治験依頼者（治験責任医師を含む）は、大麻または治験で研究される他の植物性製品の供給源にかかわらず、ヒト臨床試験を実施するためのすべてのFDA要件を満たさなければならない¹⁸。FDAのウェブサイトには、一般的なIND¹⁹と大麻に特化したIND²⁰の両方において、スポンサーがINDを準備するのを支援するためのガイダンス文書を含む情報が掲載されている。本セクションでは、臨床研究のための大麻の供給源に関するFDAの推奨事項と、品質および管理状況の考慮事項に関する情報源について説明する。

¹³ Clinical trials conducted under an IND are generally divided into three phases: phase 1 includes the initial introduction of the investigational drug into humans; phase 2 includes studies conducted to evaluate the effectiveness of the drug for a particular indication or indications in patients with the disease or condition; phase 3 includes expanded studies that are intended to further assess the safety and effectiveness of the drug to evaluate the overall benefit-risk relationship of the drug. For more information on the phases of an investigation, see 21 CFR 312.21.

¹⁴ 21 CFR part 312. For general information about the different types of applications, see <https://www.fda.gov/drugs/how-drugs-are-developed-and-approved/types-applications>.

¹⁵ 21 CFR 312.3

¹⁶ 21 CFR 314.3

¹⁷ See the guidance for industry and review staff *Best Practices for Communication Between IND Sponsors and FDA During Drug Development* (December 2017). We update guidances periodically. For the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

¹⁸ 21 CFR part 312

¹⁹ For general information about the IND process, see <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application>.

²⁰ For information specific to cannabis, see <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process>.

Contains Nonbinding Recommendations

A. 大麻の供給源

長年にわたり、米国国立薬物乱用研究所 (NIDA) の医薬品供給プログラム (DSP) 21 が、臨床研究用の大麻の唯一の国内合法供給源であった。DSP用の大麻は、ミシシッピ大学のNational Center for Natural Products Researchが契約栽培している。NIDA DSP は、臨床研究のための Δ 9-THC 基準値 0.3 %を超える大麻の国内合法供給源であり続けるが、もはや唯一の合法供給源ではない。さらに、7 CFR 990 と 2018 年農業法案による変更により、法案で定義されたヘンプ²⁴ (すなわち、乾燥重量ベースで Δ 9-THC が 0.3 %以下的大麻) が、医薬品開発のための大麻および大麻由来化合物の供給源として機能することが認められている。

上記の進展を踏まえ、FDAは臨床研究のための大麻の供給源に関する現在の考え方を明確にしている：

- 乾燥重量ベースで Δ 9-THCが0.3%以下の大麻の供給源、および乾燥重量ベースで Δ 9-THCが0.3%を超える大麻の供給源は、INDの一部として審査される際にFDAが適切な品質であると判断すれば、臨床研究に使用することができる (セクションIII.Bを参照)。
- 治験依頼者および治験責任医師は、 Δ 9-THC が 0.3%の閾値を超える大麻の供給源としてNIDA DSP を利用することもできるし、研究用にスケジュールIの大麻原料を提供することをDEAが許可した他の供給源を利用することもできる。スポンサーは、規制薬物の輸入に関するDEAの規制を21 CFR 1312で見つけることができる。我々は、スポンサーと研究者に、研究のための大麻生産と供給源に関するガイダンスとよくある質問に対する回答をDEAに紹介している。

B. 品質に関する情報源

あらゆる医薬品 (大麻または大麻由来化合物を含む医薬品を含む) のINDの一部として、スポンサーは一貫して高品質の製品を製造できることを示すことが期待されている。臨床試験の各段階において、治験依頼者は治験薬の同一性、品質、純度、力価または強度を示すのに十分な情報を提出しなければならない²⁶。この期待に応えるのに十分な情報量は、医薬品開発の段階が進むにつれて増加する。産業界向けのガイダンス「*Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well Characterized*,

²¹ For information about NIDA's DSP, see <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/marijuana/nidas-role-in-providing-marijuana-research>.

²² See 21 CFR 1318 for information on procedures governing the registration of manufacturers seeking to plant, grow, cultivate, or harvest marijuana.

²³ The Medical Marijuana and Cannabidiol Research Expansion Act (Public Law 117-215) includes provisions related to cannabidiol and marijuana registration, research applications, and research protocols. The statute is not specifically addressed in this guidance, which focuses on quality considerations for human drug development.

²⁴ See 7 U.S.C. 1639o.

²⁵ See <https://www.deadiversion.usdoj.gov/drugreg/marihuana.htm>.

²⁶ See 21 CFR 312.23 for the types of information required in an IND for each phase of a clinical study.

Contains Nonbinding Recommendations

「Therapeutic, Biotechnology-Derived Products」(1995年11月)は、第1相試験で提供すべきデータに関する推奨事項を示しており、産業界向けのガイダンス「Guidance for Industry CGMP for Phase 1 Investigational Drugs」(2008年7月)は、第1相臨床試験における医薬品の現行適正製造基準(CGMP)に従う方法に関する推奨事項を示している²⁷。第2相及び第3相臨床試験の化学、製造及び管理に関する情報(Chemistry, Manufacturing, and Controls Information)の業界向けガイダンス(2003年5月)には、第2相及び第3相臨床試験における化学、製造及び管理(CMC)への対応方法に関するFDAの推奨事項が記載されている。スポンサーは治験薬の説明を提供しなければならないが、これにはカンナビノイド、テルペン、フラボノイドを含むがこれらに限定されない、提案された医薬品に存在する植物化学物質に関する定量的データを含めるべきである²⁸。医薬品及び生物製剤のための業界の分析手順及び方法のバリデーションに関するガイダンス(2015年7月)は、INDにおける方法のバリデーションに言及していないが、INDを準備するスポンサーは、このガイダンスの推奨事項が参考になると思われる。さらに、スポンサーは、方法バリデーションに関するさらなる推奨事項として、国際整合化会議(ICH)の業界向けガイダンス案Q2(R2) Validation of Analytical Procedures(2022年8月)²⁹を参照することができる。製造販売承認申請(NDA等)の場合、申請書には使用した全ての分析方法の詳細な説明を記載しなければならない³⁰。申請者が医薬品に関連するコンペンディアル又はその他の標準的方法からの逸脱を提案する場合、申請者は申請書にこれらの逸脱の正当な理由を記載しなければならない。

医薬品の品質に関するガイダンス文書はFDAのウェブサイトで入手可能である³¹。米国薬局方(USP)及び国家フォーミュラリー(NF)³²には、非無菌(例えば、非水系吸入医薬品、経口医薬品)及び無菌(例えば、水系吸入医薬品³³)製品の同定、賦形剤、不純物、微生物学的管理などの医薬品の品質面に関する試験、設備、分析方法に関する章がある。非無菌製剤製造における微生物学的品質に関する考慮事項(Microbiological Quality Considerations in Non-Sterile Drug Manufacturing)(2021年9月)³⁴のためのガイダンス草案には、非無菌製剤における不快微生物³⁵の管理に関する追加情報が含まれている。

以下の追加原則及び勧告は、大麻及び大麻由来化合物を含む医薬品の開発に特に関連する：

²⁷ We update guidances periodically. For the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

²⁸ See 21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(a) and the guidance for industry *Botanical Drug Development* (December 2016) for information regarding quantitative description of the drug substance used in the drug product.

²⁹ When final, this guidance will represent the FDA's current thinking on this topic.

³⁰ See 21 CFR 314.50(d).

³¹ For resources related to pharmaceutical quality, see <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/pharmaceutical-quality-resources> and <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/guidances-and-manuals-pharmaceutical-quality>.

³² <https://www.usp.org>

³³ See 21 CFR 200.51.

³⁴ When final, this guidance will represent the FDA's current thinking on this topic.

³⁵ See 21 CFR 211.113(a). The term *objectionable microorganisms* as used here refers to organisms that are objectionable due to their detrimental effect on products or their potential harm to patients, or it refers to an objectionable total number of organisms. See the *Federal Register* of Sep. 29, 1978 (43 FR 45053).

Contains Nonbinding Recommendations

- 大麻および大麻由来化合物は、他の植物原料、植物製剤、または植物製剤と同じ規制基準が適用される。産業用植物医薬品開発のためのガイダンス（2016年12月）に含まれる植物医薬品に関する一般的な考慮事項と推奨事項は、大麻および大麻由来化合物を含む医薬品を含む植物医薬品の臨床研究を実施するための基本原則を示している。加えて、FDAは、大麻または大麻由来化合物を用いた医薬品開発を進める者に対し、以下の原則および文書を考慮することを推奨している：
 - － 大麻および大麻由来化合物の十分な特性評価、例えば化学的フィンガープリントによる特性評価は、バッチ間の一貫性を確保するために重要である。
 - － USP一般章<61>非滅菌製品の微生物学的検査：微生物検査
 - － USP一般章<62>非滅菌製品の微生物学的検査：特定微生物の検査。
 - － USP一般章<71>無菌試験。
 - － USP総章<232>元素不純物-限界。
 - － 残留農薬の試験には、植物原料の原産国で日常的に使用されている農薬を含めるべきである。詳細については、USP一般章<561>植物由来の成形品を参照のこと。
 - － USP一般章<563>植物由来の成形品の同定を参照のこと。
 - － USP一般章<1111>非無菌製品の微生物学的検査：医薬用製剤および医薬用物質の許容基準。
 - － USP一般章<1225> 配合手順のバリデーション
- 製剤に特化したものを含む品質試験は、ICHガイダンスの業界向けQ4B Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions（2008年2月）のトピック別付属書およびUSPの各章に記載されている。
- 植物由来の高度に精製された物質は、医薬品開発（非臨床試験を含む）36及びFDAの審査の目的上、従来の合成単一化学原薬と類似していると考えられている37。

Contains Nonbinding Recommendations

しかしながら、植物源から単離された天然由来の化合物は、対応する合成的に製造された大麻関連化合物とは異なる不純物プロファイルを有することが予想され、天然由来の化合物の不純物はそれに応じて管理されるべきである。

- デバイスが医薬品と併用される場合（例えば、製品が吸入器または他のデバイスを介して送達される場合）、製品は配合剤とみなされ³⁸、設計管理に関する要求事項（21 CFR 820.30を参照）³⁹を含む21 CFRパート4、サブパートAのCGMP要求事項に準拠しなければならない。
- スポンサー及び申請者は、容器閉鎖システム又は装置構成部分の選択を慎重に検討すべきである。医薬品の開発が進むにつれて、FDAの承認を目指す申請者は、上市申請をサポートするために、抽出性及び溶出性化合物の十分な特性情報及び安全性評価データを作成すべきである。しかし、特定の懸念事項（例えば、小児患者集団、デバイス関連の懸念事項）がある場合には、安全性を正当化するデータを開発の早い段階で提出すべきである。このような場合、FDAはIND段階の早い段階でこれらのデータを提出することを推奨しており、スポンサーは容器閉鎖システムまたは装置について審査部門と話し合うことが推奨される。適格性閾値の特定を含む、提案された医薬品の特定の使用条件下での抽出性及び溶出性化合物の評価は、以下に一致させるべきである：
 - － USP一般章<1663>医薬品包装／送達システムに関連する抽出物の評価
 - － USP一般章<1664>医薬品包装／送達システムに関連する医薬品の溶出物の評価
 - － ヒト医薬品および生物製剤の包装用容器閉鎖システムの業界向けガイダンス（1999年5月）
- 業界向けガイダンス「植物由来医薬品開発」に記載されているように、INDスポンサーは早期臨床開発をサポートするための文献を提出することができる。

³⁶ See in particular the ICH guidance for industry *M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals* (January 2010) and the guidance for industry *Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations* (March 2006).

³⁷ For information about how FDA reviews drug applications, see <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/how-drugs-are-developed-and-approved> and <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>.

³⁸ A combination product is composed of two or more of the three types of medical products (i.e., drug, device, and biological product) that are either physically, chemically, or otherwise combined into a single entity, copackaged together, or under certain circumstances distributed separately to be used together as a cross-labeled combination product. See 21 CFR 3.2(e).

³⁹ Further information about the CGMP requirements for combination products is available in the guidance for industry and FDA staff *Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products* (January 2017).

Contains Nonbinding Recommendations

しかしながら、一般的に、試験物質に関する公表された研究で見出された化学組成情報は、提案された植物性医薬品への橋渡しには適切ではない。さらに、利用可能な文献は、植物性医薬品とその製造について十分に説明していない可能性がある。したがって、FDAは、FDAのNDA承認を目指す申請者が、第3相試験以降の植物性医薬品の開発をサポートするために、完全な毒性学的プログラムから得られたデータの代わりに公表された文献に依存することを推奨しない。

- 主要なカンナビノイドの代謝プロファイルをヒトおよび毒性学的種で特徴付けるためのアッセイは、開発の遅れを避けるために早期に開発されるべきである。代謝データは、ほとんどのカンナビノイドについて利用できないことが多い。カンナビジオールの主要なヒト代謝物である7-COOH-CBDは、動物に比べてヒトで不均衡に発現する。

C. 規制薬物法 (CSA) における管理状況の検討

2018年農業法案によるヘンプの管理状況の変更⁴¹により、ヘンプの定義に該当する大麻および大麻由来化合物に対するDEAの規制要件が大幅に緩和された。しかし、大麻がヘンプの定義を満たさない場合（すなわち、乾燥重量で0.3%の Δ 9-THCの閾値を超える場合）、研究用の治験薬として使用するための大麻の栽培・製造に関連する活動は、依然として適用されるCSAおよびDEAの要件を遵守しなければならない^{42,43,44}。スポンサー及び治験責任医師は、製品の潜在的な乱用責任及び管理状況を把握するために、開発プロセスの初期段階において、提案する大麻又は大麻由来の治験薬製品の Δ 9-THC含量を算出することが有用であると考えられる。

Δ -9型THC含量を算出することにより、提案された植物原料、中間体、原薬、または医薬品の管理状況に関する情報をスポンサーや治験責任医師に提供することができる。しかし、スポンサー及び治験責任医師は、品質管理及び申請書提出（すなわち、CMC）の目的でテトラヒドロカンナビノールを不純物として評価する場合には、乾燥重量で 0.3 %の Δ 9-THC の閾値に依存すべきではない（セクション B 参照）⁴⁵。

⁴⁰ See the FDA guidance for industry *Safety Testing of Drug Metabolites* (March 2020) and the ICH guidances for industry *M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals* (January 2010) and *M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals: Questions and Answers* (March 2013).

⁴¹ See 21 CFR 1308 for further information on the control status of cannabis and 7 CFR 990 for further information on the domestic hemp production program.

⁴² See 21 CFR 1318.

⁴³ See section 303(f) of the CSA.

⁴⁴ See 21 CFR 1301.18 and 1312.11 in particular. General regulations implementing the CSA can be found in 21 CFR parts 1300 et seq.

Contains Nonbinding Recommendations

医薬品開発活動において大麻植物原料を使用するスポンサーは、7 CFR 990（またはそれに代わる規制）を遵守しなければならない。スポンサーは、大麻植物原料中の Δ 9-THC レベルを評価するためのサンプリング⁴⁶ 及び試験⁴⁷ 方法に関する米国農務省のガイドラインも参照すべきである。

大麻または大麻由来化合物を含むヒト用医薬品のINDには、他の必要な情報とともに、植物原料中の乾燥重量によるデルタ-9 THCの%を示す定量データ（7 CFR 990.3(a)(3) および7 CFR 990.25に記載された分析、およびその後作成された規制など）を含めるべきである。

一般的に、植物原料中のデルタ-9 THC のパーセンテージは、抽出またはその他の製造工程前の植物原料サンプルの乾燥重量に対する、原料サンプル中に自然に存在するデルタ-9 THC（およびテトラヒドロカンナビノール酸（THCA））の量として計算される。しかし、このような乾燥重量の計算は、溶液または溶液中の抽出物（水性か非水性かを問わない）のような中間体や、様々な剤形の最終製品については、有用性が限られる。したがって、FDAは、大麻または大麻由来化合物を含む中間体または最終製品を評価するスポンサー、研究者または申請者に対し、賦形剤が含む可能性のある水分⁴⁹ を含む水分を除去した製剤の組成に基づいて、総デルタ-9 THC パーセンテージ（すなわち、THCA および THC⁴⁸）の計算を行うことを推奨する。

推奨される Δ 9-THC 含有量の計算は、CMC などの他の目的に使用すべきではない。

スポンサーは、IND を提出する際に、 Δ 9-THC の計算手順に関する文書を提出しなければならない。

- 溶液ベースの物質の場合
 1. 溶液のサンプルを入手し、その質量を測定する。
 2. 溶液サンプルの含水量（質量単位）を算出する。
 3. 試料に含まれる Δ 9-THC（質量調整THCAと合わせた全THCとして）の質量、またはmg量を算出する。

⁴⁵ See 21 CFR 312.23 for the types of information required in an IND for each phase of a clinical study, and 21 CFR 314.50 for NDA content and format.

⁴⁶ See USDA's "Sampling Guidelines for Hemp Growing Facilities," available at <https://www.ams.usda.gov/sites/default/files/media/SamplingGuidelinesforHemp.pdf>.

⁴⁷ See USDA's "Testing Guidelines for Identifying Delta-9 Tetrahydrocannabinol (THC) Concentration in Hemp," available at <https://www.ams.usda.gov/sites/default/files/media/TestingGuidelinesforHemp.pdf>.

⁴⁸ See 7 CFR 990.3(a)(3).

⁴⁹ See USP General Chapter <731> *Loss on Drying* for the calculation of the Loss on Drying value and General Chapter <921> *Water Determination* for the calculation of water content (Karl Fisher method).

Contains Nonbinding Recommendations

4. 全デルタ-9 THC の質量を、試料に含まれる水に起因する試料の質量を除外するように調整した試料の水分調整質量で除することにより、乾燥重量ベースでデルタ-9 THC パーセンテージを以下のように算出する (M = 質量) :

$$\text{THC パーセンテージ} = \frac{M_{(\text{THC})}}{M_{(\text{sample})} - M_{(\text{water})}} \times 100$$

- 固形の経口剤形 (例えば、錠剤やカプセル) の場合、このパーセンテージは同様に計算され、投与単位中のデルタ-9 THC の重量を、水で調整した製剤の総重量で割った値に 100 を乗じた値となる。
 - 経口カプセルの場合、カプセル自体の質量は分母の重量に含めてはならない。カプセルの充填物のみを含める。
 - 計算に使用される水調整製剤重量は、投与単位に存在する実験的に決定された水分含有量の除去 (mg などの質量単位) を反映すべきである。
- 製造中の大麻または大麻由来原料 (すなわち、植物原料、中間体、原薬)、または開発中の治験薬の管理状況について、DEA に相談することを推奨する。出発原料が麻の定義を満たしていたとしても、乾燥重量で 0.3% を超える Δ 9-THC を含む中間体や医薬品は、もはや麻の定義を満たさず、スケジュール I 規制薬物とみなされる可能性があることに留意する。
- 大麻由来の医薬品は、薬物乱用責任に関する懸念を引き起こす可能性がある。NDA の審査過程において、FDA はそのような製品について、CSA に基づくスケジューリングの可能性、または別の管理スケジュールへの移行 (すなわち、再スケジューリング) について評価する必要があるかもしれません。NDA 提出時に完全なデータパッケージを提供できるよう、開発の IND 段階で収集すべきデータに関する詳細な検討事項については、「医薬品の乱用可能性評価に関するガイダンス (2017年1月)」を参照してください。FDA による NDA の審査には、医薬品のラベリングに情報を提供するための乱用可能性評価が含まれる場合があり、また、必要に応じて CSA の下での薬物のスケジューリングまたは再スケジューリングを可能にするために、DEA に薬物の乱用可能性の科学的および医学的評価を提供する場合があります。