

医薬監麻発 1112 第 3 号
令和 6 年 11 月 12 日

各 都 道 府 県 衛 生 主 管 部 （ 局 ） 長 殿
各 地 方 厚 生 （ 支 ） 局 麻 薬 取 締 部 （ 支 所 ） 長 殿

医 薬 局
監視指導・麻薬対策課長
（ 公 印 省 略 ）

大麻草由来製品等に含まれる $\Delta 9$ -THC の残留限度値に係る分析法の例示について

$\Delta 9$ -THC については、令和 6 年 12 月 12 日から施行される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施行に伴う関係政令の整備に関する政令（令和 6 年政令第 283 号）第 2 条の規定による改正後の麻薬、麻薬原料植物、向精神薬、麻薬向精神薬原料等を指定する政令（平成 2 年政令第 238 号。以下「令」という。）第 2 条において、同条各号に掲げる物の区分に応じ、濫用による保健衛生上の危害が発生しない量（以下「残留限度値」という。）が定められたところである。

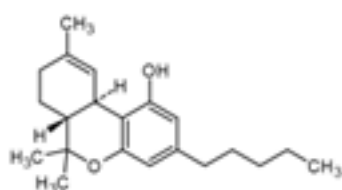
現在、国内においては、いわゆる大麻草由来製品等の $\Delta 9$ -THC を含み得る製品について多種多様なものが流通しているところ、今般、それら製品の代表的な形態のものをを用いて、残留限度値以下であることを担保し得る分析法を検討し、下記のとおり分析手法、分析手順等を示すので、分析に際しての参考にされたい。なお、下記分析法は例示であり、他の分析法を適用することを妨げるものではない。

記

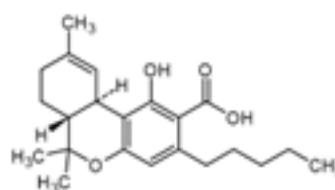
1 分析対象化合物

- (1) 6 a, 7, 8, 10 a-テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6 H-ジベンゾ [b, d] ピラン-1-オール（通称： $\Delta 9$ -THC）
- (2) 6 a, 7, 8, 10 a-テトラヒドロ-1-ヒドロキシ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6 H-ジベンゾ [b, d] ピラン-2-カルボン酸（通称： $\Delta 9$ -THCA-A）

※ $\Delta 9$ -THCA-A は、化学的变化（脱炭酸）により容易に $\Delta 9$ -THC を生成することから、令第 6 条において、麻薬とみなして法の規定を適用する物として指定されている。このため、令第 2 条で定める $\Delta 9$ -THC の残留限度値は、製品中の $\Delta 9$ -THC の量と $\Delta 9$ -THCA-A を $\Delta 9$ -THC に換算した量の総量とする。



Δ9-THC



Δ9-THCA-A

2 分析手法

液体クロマトグラフィー三連四重極質量分析計（LC-MS/MS）又は液体クロマトグラフ四重極飛行時間型質量分析計（LC-QTOF MS）を用いた定量法

3 分析手順

別添のとおり

4 備考

今般示す分析法は、一般的に市場流通していると考えられる植物油、グミ、クッキー及び飲料水を試料として検討した結果であるが、現在、Δ9-THC を含み得る多種多様な製品が存在し、製品によって、今回提示した製品の調製法において回収率が異なったり、クロマトグラム上、目的成分のピークを妨害するピークが検出されたりするおそれがある。また、質量分析においてマトリックス効果が強く現れる製品も存在することが予想される。様々な要素によって分析結果が影響されることを鑑み、標準添加法で定量分析を行う、使用する分析機器で適宜分析条件の最適化を図る等の検討が必要である。

なお、分析する際は、残留限度値の一桁下までの定量性を担保することを推奨する。

また、測定において、限度値付近の Δ9-THC が検出された場合には、例えば「食品中の食品添加物分析法の妥当性確認ガイドライン」の作成及び「第2版 食品中の食品添加物分析法」の改正について」（令和6年3月8日付健康食基発0308第1号・健康食監発0308第1号厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課長、食品監視安全課長連名通知）等を参考に、それぞれの製品について、分析法の妥当性を確認する必要があると考えられる。

(別添)

分析手順¹⁾

1. 試料等

①試料

植物油及び飲料水はそのまま試料とし、固形の食品などは粉砕機²⁾を用いて細かく粉砕し、又は細断して試料とする。

②試薬

標準化合物として、 Δ^9 -THC (1 mg/mL メタノール溶液) 及び Δ^9 -THCA-A (1 mg/mL アセトニトリル溶液) を使用し、アセトニトリルで適宜希釈する。アセトニトリル及びギ酸は液体クロマトグラフィー質量分析用、水は超純水、その他の試薬及び溶媒は、いずれも試薬特級品を用いる。

2. 測定試料の調製

植物油、グミ及びクッキーの場合、200 mg を 15 mL ポリプロピレン製遠沈管³⁾に精密に量り取り、ジクロロメタン 1 mL、水 1 mL を加え、よく振り混ぜた後、アセトニトリル 5 mL 程度を加える。その後、超音波抽出を 30 分間行い、室温に戻した後、ギ酸 100 μ L とアセトニトリルを加えて 10 mL にメスアップする^{4), 5)}。その際、pH 試験紙で pH 3~4 程度であることを確認する⁶⁾。内容物を新しい 15 mL ポリプロピレン製遠沈管に移し、油分の多い試料は冷凍 (-20°C) で 30 分間静置する。5 分間遠心分離 (4,000 rpm, 5°C)⁷⁾し、上清 5 mL を QuEChERS dSPE チューブ⁸⁾へ入れ、1 分間よく振り混ぜた後、5 分間遠心分離 (4,000 rpm, 5°C) し、上清を 0.2 μ m フィルター⁹⁾で遠心ろ過し、測定試料とする。

なお、飲料水の場合には、試料 1 g を 5 mL メスフラスコに精密に量り取り、アセトニトリル約 3 mL 及びギ酸 50 μ L を加え、アセトニトリルで 5 mL にメスアップする。全量を QuEChERS dSPE チューブへ移し、1 分間よく振り混ぜた後、5 分間遠心分離 (4,000 rpm, 5°C) し、上清を 0.2 μ m フィルターでろ過し、測定試料とする。

3. 測定¹⁰⁾

測定は LC-MS/MS の多重反応モニタリング Multiple Reaction Monitoring (MRM) 測定、又は LC-QTOF MS を用いた精密質量測定により絶対検量線法で行い¹¹⁾、 Δ^9 -THC の含有量は、 Δ^9 -THC と Δ^9 -THCA-A の総量として換算する。

$$\Delta^9\text{-THC 総量 (mg/kg)} = \Delta^9\text{-THC 量 (mg/kg)} + 0.877 \times \Delta^9\text{-THCA-A 量 (mg/kg)}$$

LC 分離条件

カラム: CAPCELL PAK C18 MG II Column (3 μ m, 2.0 $\times$ 100 mm, 大阪ソーダ)

カラム温度: 40°C、サンプルクーラー温度: 25°C

流速: 0.3 mL/min、注入量: 1 μ L (飲料については 5 μ L)

移動相: 0.1%ギ酸(A)、0.1%ギ酸アセトニトリル(B)

95/5-35/65(3 min, 17 min hold)-0/100(25 min, 5 min hold)

MS 測定条件

LC-MS/MS MRM 測定、若しくは LC-QTOFMS 精密質量測定

① LC-MS/MS MRM 測定条件

分析装置：ACQUITY Premier/Xebo TQ Absolute（Waters 社製）

Capillary voltage: 1.0 kV、 Source temp.: 150 °C、 Desolvation temp.: 500 °C

N₂ cone gas flow: 150 L/hr、 Desolvation gas flow: 1000 L/hr

Collision gas flow: Ar 0.15 mL/min

MRM 測定条件

	測定 モード	プレカーサ イオン	プロダクトイ オン(定量用)	Cone voltage(V)	Collision voltage (eV)	プロダクトイ オン(確認用)	Cone voltage(V)	Collision voltage(eV)
Δ ⁹ -THC	Positive	<i>m/z</i> 315.1	<i>m/z</i> 193.0	22	24	<i>m/z</i> 259.1	22	18
Δ ⁹ -THCA-A	Negative	<i>m/z</i> 357.1	<i>m/z</i> 313.2	8	22	<i>m/z</i> 245.1	8	30

② LC-QTOF MS の測定条件

分析装置: 6546 LC/Q-TOF MS system (Agilent Technologies 社製)

Ion source: Dual-AJS ion source、

Ionization: ESI positive mode、

Gas temperature: 325 °C、 Gas: N₂、 Drying Gas: 10 L/min、

Nebulizer: 20 psi、 Sheath Gas Temperature: 400 °C、 Sheath Gas Flow: 12 L/min、

Capillary voltage: 3000 V、 Nozzle Voltage: 600 V、 Fragmentor: 120 V、 Skimmer: 45 V、

Oct 1 RF Vpp: 750 V

Δ⁹-THC の定量には *m/z* 315.2319 ± 10 mDa、Δ⁹-THCA-A の定量には *m/z* 359.2217 ± 10 mDa の抽出イオンクロマトグラムを用いた。

【注解】

- 1) 本分析条件において、オイル、グミ、クッキー及び飲料水のコントロール試料に標準薬物溶液を添加し、Δ⁹-THC 及び Δ⁹-THCA-A の定量下限値(S/N > 10)を検討した結果、LC-MS/MS による測定では、飲料は各 0.001 mg/kg 及び 0.0005 mg/kg、その他の製品では各 0.05 mg/kg 及び 0.01 mg/kg であった。また、LC-QTOF MS による測定では、飲料は各 0.0025 mg/kg 及び 0.005 mg/kg、その他の製品では Δ⁹-THC 及び Δ⁹-THCA-A 共に 0.25 mg/kg であったが、オイルの Δ⁹-THCA-A については、1 mg/kg であった。限度値付近の測定を実施するには、感度面で優れた LC-MS/MS を用いることが好ましい。
- 2) IKA ジャパン社製 Tube Mill 100 control 等
- 3) Labcon 社製 型番 3131-345 又は WATSON 社製 型番 1332-0158 等
- 4) ギ酸は全体試料の 1%程度の濃度を加える。ギ酸を加えない、又はギ酸を 0.1%程度しか加えないと Δ⁹-THCA-A の回収率は極端に低下する。
- 5) チューブをアセトニトリルで洗いながら、内容物をメスフラスコに移してメスアップする。クッキー及びグミの場合には、本分析法の抽出溶媒に溶解しないものが一部残存するが、定容時に抽出溶媒に溶解しない残留物のメスフラスコへの移行量は、定量値にほとんど影響しないことが示されている。
- 6) ギ酸添加時に、局所的に pH 3 以下にならないように攪拌しながら少しずつ添加する。pH3 以下となると目的成分の分解が認められる。なお、測定試料について、24 時間室温にて保管し、安定性を確認した結果、CBD から THC への変換、また Δ⁹-THCA-A から Δ⁹-THC への分解は認められなかった。
- 7) コクサン社製 H-103NR

8) Thermo Fisher Scientific 社製 型番 S2-15-GFV-EN-KIT 等

(QuEChERS EN 15662 Method Clean-up Kit; 900 mg MgSO₄、150 mg PSA prefilled in 15 mL Tube)

9) ナカライテスク社コスモスピンフィルターG, PTFE, 0.2 µm, 型番 06549-44、又はメルク社 Ultrafree-MC, PTFE, 0.2 µm, 型番 UFC30LG25) 等

10) 本分離条件における Δ⁹-THC、Δ⁹-THCA-A 及び Δ⁹-THC と同じ分子量を有する代表的な大麻由来成分 Δ⁸-THC、CBD、Cannabicyclol (CBL)、Cannabichromene (CBC)、Δ⁹-THCA-A と同じ分子量を有する Cannabidiolic acid (CBDA) の各保持時間は下記の通りである。

(測定機器: TripleTOF 6600 LC/MS/MS system (AB SCIEX 社製) / Nexera X2 system (Shimadzu 社製))

	CBDA	CBD	Δ ⁹ -THC	Δ ⁸ -THC	CBL	CBC	Δ ⁹ -THCA-A
保持時間(分)	8.6	9.4	15.5	16.3	18.1	20.1	21.2

11) 本分析法は絶対検量線法で定量を行っているが、標品が入手可能である場合、Δ⁹-THC 及び Δ⁹-THCA-A の重水素標識体を内標準物質として使用する内標準法で行うことにより、より精度が高い定量分析が可能となる。